

Journal für Pneumologie

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

www.kup.at/pneumologie

Neues zur Therapie der zystischen Fibrose

E. Eber, G. Krumschnabel

Die Rolle von Referenzwerten bei statischen Lungenvolumina

T. Mraz

Pleuraerguss – diagnostische Abklärung und therapeutische Möglichkeiten

M. Bergmann

RUBRIKEN

Fallquiz

C. V. Ambrus, A. Valipour

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 28

- 5 Editorial**
A. Valipour
- 6 Neues zur Therapie der zystischen Fibrose**
E. Eber, G. Krumschnabel
- 12 Die Rolle von Referenzwerten bei statischen Lungenvolumina**
T. Mraz
- 17 Pleuraerguss – diagnostische Abklärung und therapeutische Möglichkeiten**
M. Bergmann

Rubriken

- 23 Fallquiz**
C. V. Ambrus, A. Valipour

Impressum

Herausgeber:

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

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb:

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

Layout: Krause & Pachernegg GmbH, H. Manz

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Mit Unterstützung durch
Chiesi Pharmaceuticals GmbH.

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

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

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

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

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

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

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

Trimbow®

Die einzige extrafeine
Dreifachfixkombination für
Asthma & COPD zugelassen.¹



0000/TCP/Trim/AT/09-2023





Doz. Dr. A. Valipour

Sehr geehrte Leserinnen und Leser!

In dieser Ausgabe des Journals bieten wir Ihnen wieder eine breite inhaltliche Palette aus der Pneumologie an. Experten der Universitätsklinik Graz (**E. Eber**) fassen die aktuellsten Entwicklungen in der Behandlung der zystischen Fibrose (CF) zusammen. Kaum ein anderer Bereich in der modernen Pneumologie hat eine derartige medizinische Revolution erlebt wie die Einführung der CFTR-Modulatoren bei der Therapie betroffener Patientinnen und Patienten mit CF. Die günstige Beeinflussung der Abwärts-spirale aus Infektion und Lungenfunktionsverschlechterung durch diese innovativen Behandlungsoptionen führt nicht nur zu einer deutlich gesteigerten Lebensqualität, sondern auch zu einem nachweislich verlängerten Gesamtüberleben. Umso mehr benötigen wir gute Versorgungskonzepte der zunehmenden Anzahl an Kindern und Jugendlichen, die eine erfreuliche Transition in das Erwachsenenalter erleben.

Kollege Mráz aus der Klinik Penzing in Wien diskutiert die Relevanz von Normwerten bei statischen Lungenvolumina und stellt neue Referenzwerte für die österreichische Bevölkerung auf Basis der LEAD-Studienkohorte vor.

Mit ebenso unmittelbarer Praxisrelevanz ist der darauffolgende Beitrag vom **Kollegen Bergmann** aus der Klinik Ottakring in Wien zu bewerten, in dem die diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten des Pleuraergusses in einem schön illustrierten Artikel näher beleuchtet werden.

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

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

Mit besten Grüßen
A. Valipour

Neues zur Therapie der zystischen Fibrose

E. Eber, G. Krumschnabel

Kurzfassung: Die zystische Fibrose (CF, Mukoviszidose) gilt als eine fortschreitende obstruktive Lungenerkrankung und ist mit dem Auftreten verschiedener Krankheitserreger assoziiert, deren Abundanz und Zusammensetzung zum einen den Krankheitsprogress widerspiegelt, zum anderen den Erfolg neuer CFTR-Modulatoren, die den Krankheitsverlauf beeinflussen.

Dieser Artikel gibt einen Überblick über die wichtigsten Infektionen, die klinische Wirkung der neuen hochwirksamen Modulator-Therapien (HEMT) und die Erfahrungen und neuen Herausforderungen in

Hinsicht auf Nebenwirkungen und das fortlaufende Management im Lebensverlauf, die sich aus der Anwendung der HEMT in der Praxis ergeben haben.

Schlüsselwörter: zystische Fibrose, hochwirksame Modulator-Therapien, Transitions-Management

Abstract: News on the treatment of cystic fibrosis. Cystic fibrosis (CF, mucoviscidosis) is considered a progressive obstructive lung disease and is associated with the occurrence of various pathogens whose abundance and composition reflect both

disease progression and the success of new CFTR modulators that alter disease progression.

This article provides an overview of the most important infections, the clinical impact of the new highly effective modulator therapies (HEMT) and the experiences and new challenges in terms of side effects and ongoing management over the life course that have arisen from the use of HEMT in practice. **J Pneumolog 2024; 12 (2): 6–11.**

Keywords: cystic fibrosis, highly effective modulator therapies, transition management

■ Einleitung

Die zystische Fibrose (CF, auch Mukoviszidose) ist die häufigste, tödliche, genetische Erkrankung in der kaukasischen Bevölkerung und betrifft weltweit geschätzte 100.000 Menschen [1]. Dabei führt die funktionelle Störung des „Cystic Fibrosis“-Transmembranleitfähigkeitsregulators (CFTR), eines Chloridkanals, zu einem veränderten Natrium- und Bikarbonattransport über Epitheloberflächen und in der Folge zur Bildung eines zähen Schleims in der Lunge und dadurch zu einer Beeinträchtigung der mukoziliären Clearance. Dies macht das Organ für chronische bakterielle Infektionen und somit für die Entwicklung einer fortschreitenden und irreversiblen Atemwegserkrankung besonders empfänglich [2].

Die betroffenen Personen können dann zwischen Phasen einer relativen klinischen Stabilität wiederkehrende Zyklen ansteigender respiratorischer Symptome gekoppelt mit einer Reduktion der Lungenfunktion zeigen, die als pulmonale Exazerbationen bezeichnet werden [3]. Bei ca. einem Viertel dieser Personen kann trotz aggressiver antimikrobieller Therapie die ursprüngliche Lungenfunktion nach solchen Episoden nicht wiederhergestellt werden [4]. Die Entwicklung der sogenannten hochwirksamen Modulator-Therapien (HEMT) hat zwar strukturelle Schäden der Lunge und persistierende Infektionen nicht beseitigen können, aber dennoch sowohl die Atmung als auch das allgemeine Wohlbefinden der Patienten dramatisch verbessert [5].

Ein Überblick über die sich entwickelnde Landschaft der CF-Atemwegsinfektionen in der Ära der HEMT, die Erfahrungen mit den neuen Therapien und ihren Nebenwirkungen und das Transitions-Management, d.h. die Bewältigung der Erkrankung beim Übergang ins Erwachsenenalter sowie im weiteren Lebensverlauf, ist der Fokus der vorliegenden Arbeit. Bei Inte-

resse an Informationen zu nicht-tuberkulösen Mykobakterien, Pilzen und Virusinfektionen sei hiermit auf andere Übersichtsarbeiten verwiesen.

■ Die traditionelle Landschaft der Atemwegsinfekte bei zystischer Fibrose

Das mikrobielle Wachstum in den von CF betroffenen Atemwegen ist ein dynamischer Prozess, währenddessen die eingeatmeten Mikroorganismen in die unteren Bereiche einwandern und sich dort in Konkurrenz mit der ansässigen Mikroflora an die Gegebenheiten anpassen und damit eine chronische Infektion etablieren können [6]. Als Folge davon werden persistierende Entzündungsprozesse getriggert, die wiederum einen strukturellen Lungenschaden, eine Atemwegsobstruktion, strukturelle Umbauprozesse und damit eine weitere Verschlechterung der Lungenfunktion bedingen.

Die mikrobielle Besiedlung bzw. Infektion der Atemwege, die sich mit dem Alter und dem Krankheitsstadium der Betroffenen ändert, umfasst *Haemophilus influenzae* und *Staphylococcus aureus* im Säuglings- und Kleinkindalter, sowie später *Pseudomonas aeruginosa* und den *Burkholderia cepacia*-Komplex, deren Auftreten mit einem Fortschreiten und einer Verschlechterung der Erkrankung assoziiert werden [2, 7]. Neue Erkenntnisse zur Identität dieser Keime sowie zur Dynamik der mikrobiellen Gemeinschaften sollen im Folgenden beleuchtet und diskutiert werden.

Staphylococcus aureus

Sehr häufig ist der erste Erreger, der die Atemwege bei Menschen mit CF besiedelt, das Gram-positive Bakterium *S. aureus*, das seine höchste Prävalenz bereits in der frühen Kindheit und der Adoleszenz erreicht [8, 9]. In den letzten Jahren wurde *S. aureus* zum häufigsten Erreger bei Menschen mit CF, was die Wirksamkeit früherer Maßnahmen zur Bekämpfung anderer Erreger sowie die Fähigkeit, Aggregat- und Biofilmstrukturen zu bilden, die die Immunabwehr und antibiotische Therapien erschweren, widerspiegelt [10].

Prophylaxe und antibiotische Behandlung gegen *S. aureus* sind zwar wesentlich, aber herausfordernd. So hat sich z. B. früh ein

Eingelangt am: 14.11.2024, angenommen am: 22.11.2024

Aus der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Graz

Korrespondenzadresse: Prim. Prof. Dr. Ernst Eber, Klin. Abteilung für Pädiatrische Pulmologie und Allergologie, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 34, E-mail: ernst.eber@medunigraz.at

Methicillin-resistenter *S. aureus* Stamm (MRSA) entwickelt, der weltweit bei 10–25 % der Menschen mit CF präsent ist und mit einer beschleunigten Verschlechterung der Lungenfunktion und erhöhter Sterblichkeit verbunden ist [8, 11, 12]. Die „Small Colony Variant“- (SCV-) Transformation des Erregers geht mit ernährungsbedingten Wachstumsdefiziten und einer erhöhten Antibiotikaresistenz einher. SCVs werden häufiger bei MRSA beobachtet und sind mit schlechterer Prognose und einer Proliferation in Gegenwart anderer Erreger assoziiert [13, 14].

Eine prophylaktische oder suppressive Behandlung des Methicillin-empfindlichen *S. aureus* (MSSA) bedingte nach Beginn einer Therapie im frühen Säuglingsalter zwar weniger positiv auf *S. aureus* getestete Kinder, die klinischen Auswirkungen blieben aber unklar [15]. Auch placebokontrollierte randomisierte Studien zur Wirksamkeit der frühzeitigen Eradikation von MRSA ergaben widersprüchliche Resultate [16, 17]. Eine Metaanalyse mit sechs klinischen Studien in Nicht-CF-Populationen fand die Daten zur Eradikationswirksamkeit unzureichend und eine hohe Rate behandlungsbedingter, unerwünschter Ereignisse [18]. Trotzdem zeigen diese Untersuchungen, dass eine Eradikation die Persistenz-Raten senkt und die Häufigkeit von Exazerbationen verringert, das Fortschreiten der Lungenerkrankung aber nur bedingt verzögert [16, 19, 20].

Haemophilus influenzae

Das auch bei gesunden Menschen zu findende Gram-negative Kokkobazillus *H. influenzae* gilt, da seine Besiedlung der unteren Atemwege mit lokalen Entzündungsprozessen verbunden ist, bei Menschen mit CF als Hinweis auf die Erkrankung [21]. Es ist mit einer Prävalenz von fast 30 % bei jüngeren Patienten die zweithäufigste Spezies und betrifft immerhin noch 10 % der erwachsenen Patienten [22]. Eine Hypermutabilität der phänotypischen Adaption ermöglicht die Ausbildung einer Resistenz gegen gleich mehrere Antibiotikaklassen [23, 24].

Die klinischen Implikationen des Nachweises des Bakteriums sind noch ungeklärt und Studien zur Wirksamkeit einer Keim-spezifischen Therapie im Vergleich zur derzeit gängigen abwartenden Beobachtung scheinen wünschenswert.

Pseudomonas aeruginosa

P. aeruginosa ist mit einer Prävalenz von 60–80 % bei erwachsenen Personen mit CF der häufigste Erreger und seine Prävalenz nimmt mit dem Alter noch zu. Die Zunahme im jungen Alter ist durch die allgegenwärtige Präsenz des Keims in der Umwelt und möglicherweise durch wiederholte antibiotische Behandlung zur Eradikation anderer Atemwegserreger erleichtert [25, 26]. Einige Stämme von *P. aeruginosa* werden ausschließlich von Menschen auf andere Menschen mit CF übertragen, was die Ausbildung sehr widerstandsfähiger Stämme begünstigt [26]. Eine chronische Infektion mit dem Erreger wirkt negativ auf die Lungenfunktion, radiographische Scores und Symptom-Scores [27, 28], den Ernährungsstatus [29], beschleunigt den Krankheitsprogress [30, 31] und verringert die Lebenserwartung betroffener Kinder deutlich [32].

Eine frühe, aggressive Eradikation des Keims kann die durch ihn verursachte Entwicklung einer chronischen Erkrankung

bis ins Erwachsenenalter und möglicherweise sogar völlig verhindern [26, 33]. Entsprechend wird in den Leitlinien eine serielle Überwachung der Atemwege auf diesen Keim und die sofortige Eradikation bei seinem Neuauftreten durch inhalative Antibiotika-Therapien mit Tobramycin, Colistin und/oder Aztreonam empfohlen [34]. Studien zur Optimierung des Behandlungsregimes durch zusätzliche Antibiotika, eine längere Therapiedauer und andere Kombinationen zeigten keinen weiteren Benefit [35–37].

Burkholderia cepacia-Komplex

Der *B. cepacia*-Komplex umfasst mehr als 20 Gram-negative Stäbchenbakterien [38], wobei neben *B. multivorans* das bei Menschen mit CF am häufigsten gefundene *B. cenocepacia* mit einer schwereren Lungenerkrankung assoziiert scheint [39]. Weil der Komplex selten auftritt, die Antibiotikatherapie hochkompliziert ist und viele intrinsische und erworbene Resistenzen möglich sind, fehlen einheitliche Leitlinien zur Eradikation des Keims bei einem frühen Auftreten [40].

Stenotrophomonas maltophilia

Das Gram-negative *S. maltophilia* ist durch eine inhärente Multiresistenz gekennzeichnet und mit dem zunehmenden längeren Überleben von Menschen mit CF häufiger geworden [41]. Die Infektion mit dem Keim erfolgt oft im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium sowie bei starker Beeinträchtigung der Lungenfunktion [42]. Eine chronische Infektion mit *S. maltophilia* ist mit einer erhöhten Rate an Exazerbationsbedingten Krankenhausaufenthalten [43], einer beschleunigten Abnahme der Lungenfunktion [44], erhöhtem Bedarf für eine Lungentransplantation und erhöhter Mortalität assoziiert [45].

Das Management ist derzeit allein durch die klinische Erfahrung bestimmt und ein Bedarf für entsprechende Studien wird daher einhellig als dringlich anerkannt.

Achromobacter-Arten

Die Bakterien der Gattung *Achromobacter* spp. sind Gram-negativ und zeigen bedingt durch eine schwierige korrekte Identifizierung und Unterschiede in der Infektionskontrolle und im Gebrauch von Antibiotika eine stark variable Prävalenz [46, 47]. Die klinische Relevanz der Bakterien ist umstritten und ein standardmäßiges Eradikationsprotokoll fehlt. Die Wirksamkeit einer inhalativen Therapie mit Ceftazidim, Colistin oder Tobramycin zur Eradikation von *Achromobacter* ist nachgewiesen [48] und auch die Anwendung von Cefiderocol, einem parenteralen Siderophor-gebundenen Cephalosporin der neueren Generation, erwies sich bei kleinen Patientenkohorten zumindest über kürzere Zeiträume als wirksam [49, 50].

Andere Erreger bei Menschen mit CF

Neben den genannten klassischen Erregern wird vermehrt über das Auftreten bisher seltener Keime berichtet, wie z. B. *Chryseobacterium*, *Inquilinus*, *Pandoraea* und *Ralstonia*-Arten [51]. Generell wird ein Wandel der Prävalenz verschiedener Keime berichtet, der nicht zuletzt eine bessere klinische Versorgung und Infektionskontrolle widerspiegelt. Zur Erfassung tatsächlich neuer Keime scheint daher die Durchführung longitudinaler Studien unabdingbar.

■ Beeinflussung des Infektionsgeschehens durch CFTR-Modulatoren: Hinweise aus der Praxis

Die Einführung der HEMT war ein Meilenstein für die Behandlung und Kontrolle der CF bei vielen Patienten. Trotzdem wirft das fortwährende Bestehen von Infektionen eine Reihe von Fragen auf, für deren Beantwortung verschiedene Real-World-Studien zumindest erste Hinweise geben.

Der CFTR-Modulator Ivacaftor erbrachte in klinischen Studien bemerkenswerte Verbesserungen bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten und konnte tatsächlich auch in der klinischen Praxis die Infektion mit *P. aeruginosa* für einen großen Teil der Patienten nachhaltig vermindern [52], erreichte allerdings keine vollständige Eradikation des Keims [53].

Auch die Wirkstoffkombination Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (ETI) erbrachte beeindruckende klinische Benefits wie die Verbesserung der Lungenfunktion mit sich und bedingte bereits nach einem Monat der Behandlung eine ca. 100-fache Abnahme pathogener Keime im Sputum, ohne dass aber weitere Änderungen während eines 2-jährigen Follow-up feststellbar waren [54]. Auch andere Studien zeigten eine deutliche Reduktion vieler Keime unter ETI, dies verhinderte aber keine fortwährende Bakterienkolonisation in Subgruppen der Patienten [55, 56] oder eine anhaltende Erhöhung vieler Entzündungsparameter [54] und führte zugleich zu einer Erhöhung der Diversität im Mikrobiom der behandelten Patienten [57]. Ein fortwährendes Monitoring und Behandeln der Infektionen mit einer entsprechenden, inhalativen Antibiotikatherapie wird daher als essentiell gesehen [55].

Zur Frage der Dauerhaftigkeit von HEMT-bedingten Veränderungen der Mikrobiologie der Atemwege wurde u.a. die multidisziplinäre prospektive PROMISE-Studie (NCT04038047) gestartet [58]. Erste Zwischenergebnisse zeigten Verbesserungen der Lungenfunktion, der Atemsymptome, des BMI, von Entzündungsmarkern, gastrointestinalen Symptomen und der Lebensqualität in einer heterogenen, Modulator-Therapie-naiven Population nach 1, 3 und 6 Monaten [59, 60]. Weitere Daten u.a. zum Einfluss kulturabhängiger und auch unabhängiger Maßnahmen auf die Häufigkeit von Pathogen- und Mikrobiom-Komponenten, auf Besiedlungsdichte, Pathogen-Persistenz und individuelle Zusammensetzung des Mikrobioms über 12 und 24 Monate sind noch ausständig.

Einfluss von CFTR-Modulatoren auf Atemwegsinfektionen bei CF

Die Wirkung von CFTR-Modulatoren erfolgt über verschiedene Mechanismen, wie etwa der Verbesserung der Hydratation der Schleimhaut, was die Keimbelastung reduziert [53] sowie über eine gewisse antimikrobielle Wirkung [61, 62]. Vor allem aber können sie synergistisch mit der herkömmlichen Antibiotikatherapie wirken, sodass z. B. Ivacaftor/Lumacaftor in Kombination mit Polymyxin B über 100-fach wirksamer war als jedes einzelne Mittel [63]. Ebenso kann die verbesserte CFTR-Funktion die Sensitivität gegen Tobramycin erhöhen [64] und Ivacor zeigte eine synergistische Wirkung mit Tobramycin gegen *S. aureus* [65], mit Ciprofloxacin gegen *P. aeruginosa* [66]. Nach vorläufigen Befunden verstärkt ETI

neutrophile antimikrobielle Mechanismen, die für die entzündungshemmende Reaktion des Wirts entscheidend sind [67].

Überwachung von Atemwegsinfektionen im Rahmen der hochwirksamen Modulator-Therapie (HEMT)

Die meistangewandte Methode zur Infektionsüberwachung und Mikrobiomuntersuchung ist die Analyse des Sputums. Allerdings ist dies bei nur leicht erkrankten und sehr jungen Patienten oft nicht möglich, weil diese nicht in der Lage sind, Sputum spontan abzuhusten. Auch die stark verminderte Sputum-Produktion unter HEMT macht eine nicht-invasive und von spontanem Sputum unabhängige Methode der Probenahme nötig.

Eine vielversprechende, leicht zugängliche Technik ist die Sputum-Induktion mittels inhalierter hypertoner Kochsalzlösung, die eine sehr gute bakteriologische Übereinstimmung mit durch bronchoalveoläre Lavage (BAL) gewonnenen Proben zeigt [68]. In Österreich ist mit Hyaneb® eine hypertone Kochsalzinhalationslösung mit Hyaluronsäure für eine sanfte Inhalation zum Abtransport von Sekreten erhältlich [69].

Alternativ werden zunehmend Methoden entwickelt, die eine Identifizierung flüchtiger organischer Verbindungen aus aus-geatmetem Atemkondensat ermöglichen, aus deren Zusammensetzung auf das Mikrobiom rückgeschlossen werden kann [70], wobei derzeit allerdings noch ein Mangel an Konsistenz und Standardisierung den routinemäßigen Einsatz solcher Methoden verhindern [71].

Erfahrungen zur Wirksamkeit und zu den Nebenwirkungen der Modulator-Therapie

Derzeit sind noch keine Langzeitbeobachtungen zur Wirksamkeit der Modulator-Therapien in der Gesamtpopulation der Menschen mit CF verfügbar, aber erste Daten zeigen, dass die Wirkstoffkombination ETI bei Kindern über 6 Jahre auch nach mehr als 96 Behandlungswochen als allgemein sicher und gut verträglich eingestuft werden kann [72]. Die in der Hauptstudie berichteten Verbesserungen der Lungenfunktion, der respiratorischen Symptome und der CFTR-Funktion blieben auch über diesen langen Zeitraum erhalten, während die expositionsbereinigten Raten an allgemeinen und schweren Nebenwirkungen sogar abnahmen und keine qualitativ neuen Nebenwirkungen auftraten.

Eine Reihe weiterer Studien beschäftigte sich explizit mit den möglichen Nebenwirkungen einer HEMT, v.a. nachdem einige Fallstudien das Auftreten unerwünschter psychiatrischer Wirkungen berichteten, wie einer Verschlechterung von Angstzuständen, Depressionen und vermehrte Selbstmordgedanken, die nach Beginn einer solchen Behandlung beobachtet wurden [73]. Eine umfassende Überprüfung von Sicherheitsdatenbanken, klinischen Versuchsdaten und Berichten über unerwünschte Ereignisse nach Einführung der Therapie in die klinische Praxis, die insgesamt mehr als 60.000 Menschen mit CF umfassten, ergab allerdings, dass die expositionsbereinigten Raten depressiver Ereignisse zwischen den mit ETI behandelten Patienten und einer gepoolten Placebogruppe sehr ähnlich waren [74]. Analysen über längere Zeiträume fanden zudem, dass eine Zunahme von Depres-

sionen in der Gesamtkohorte untersuchter Menschen mit CF bereits vor der Einführung der Modulator-Therapien erkennbar war und danach seine Fortsetzung fand [74]. Andererseits wurde von einigen Experten konstatiert, dass tatsächlich ein kleiner Anteil von Personen nach Beginn einer ETI-Behandlung besonders anfällig für psychische Probleme sein mag und dass es daher wichtig ist, diese Patienten im Vorfeld zu identifizieren, um möglicherweise Symptome einer Depression zu verhindern [75]. Es sind dafür allerdings größere Studien erforderlich, um Prävalenz, Verlauf und Risikofaktoren (z. B. Alter, Geschlecht, klinischer Status, Pharmakokinetik, Pharmakogenomik, Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln) für neuropsychiatrische unerwünschte Ereignisse zu identifizieren, die im Zusammenhang mit HEMT auftreten können [76].

Auf Basis solcher Untersuchungen sollen dann Behandlungsleitlinien erarbeitet werden, die sowohl die Modulator-Therapie selbst als auch das Management der möglichen Nebenwirkungen umfassen. Ein Beispiel dafür ist der von Southern und Kollegen erstellte Leitfaden, in dem die Bedeutung eines multidisziplinären Teams in der CF-Behandlung unterstrichen und zugleich die Entwicklung von Versorgungsmodellen einschließlich virtueller Konsultationen beschrieben wird [77]. Unter anderem wird darin ein viele Aspekte umfassendes Modell zur Stärkung der Allgemeingesundheit entwickelt, das auch die Notwendigkeit eines körperlich aktiven Lebensstils und des strikten Verzehrs auf alle Inhalation zu Freizeitzwecken, einschließlich E-Zigaretten, umfasst. Des Weiteren sollte neben dem Screening und Monitoring der körperlichen Gesundheitsaspekte auch regelmäßig jenes der mentalen Gesundheit erfolgen [78].

■ Herausforderung Transition

Erwartungsgemäß wird die Verfügbarkeit neuer Therapien für Menschen mit CF nicht zuletzt von den Patienten selbst als überaus positiv gesehen. Zugleich tauchen damit aber bisher ungekannte neue Probleme auf, während einige alte Probleme bestehen bleiben, und ein besseres Verständnis dieser Übergänge ist das wesentliche Ziel einiger neuen Studien [79].

Ein wichtiges Merkmal der HEMT ist, dass damit erstmals auch die Ursache der CF und nicht nur deren Symptome behandelt werden können. Mit dieser Möglichkeit mögen zwar Erleichterung und Hoffnung verbunden sein, zugleich ändert sich aber auch die Beziehung der Patienten zur eigenen Erkrankung und bei manchen treten Unsicherheiten bezüglich der eigenen Zukunft und Zweifel über die Vergangenheit auf. Es sind Enttäuschungen über unerfüllte Erwartungen möglich und längere Zeiträume der Unsicherheit, ob die Therapie tatsächlich nachhaltig hilft [80].

Besonders ausgeprägte Probleme können sich dabei beim Übergang von jugendlichen Menschen mit CF ins Erwachsenenalter ergeben. So gehen mit dem Ende der Pubertät mentale und körperliche Unsicherheiten einher, es kommt zu Änderungen im sozialen Umfeld in Schule, Beruf und Freundeskreis, es werden Entscheidungen für die Zukunft getroffen, die Unabhängigkeit von den Eltern erlangt und oft steht auch der Umgang mit einem neuen medizinischen Team an. Ins-

gesamt ist der Übergang mit einem entscheidenden Wandel im Management der CF verbunden, der von einer familienzentrierten Pflege hin zu Eigenverantwortung und Unabhängigkeit des Patienten führt [81].

Neue Herausforderungen stellen sich aber auch im Erwachsenenleben, da sich mit dem verbesserten Gesundheitszustand auch neue Möglichkeiten eröffnen, das eigene Leben zu gestalten. So ist zwar etwa die Fähigkeit, Nachkommen zu zeugen, bei Menschen mit CF oft vermindert, doch belegen Berichte erhöhte Schwangerschaftsraten seit Einführung der CFTR-Modulator-Therapie [82]. Dabei zeigte sich, dass sich die Fruchtbarkeit bei Frauen mit CF einerseits durch den Einsatz assistierter Reproduktionstechnologien verbessern lässt und dass andererseits auch die bessere Allgemeingesundheit und die direkten Auswirkungen der HEMT auf die Physiologie der Gebärmutter und des Gebärmutterhalses dazu beitragen [82]. Daraus wiederum ergibt sich in der Folge die Notwendigkeit für das Betreuungsteam, in der Vorbereitung und während der Schwangerschaft unterstützend einzugreifen und die Menschen mit CF auch in der besonders anstrengenden Zeit nach der Geburt beratend und die Gesundheit überwachend zu begleiten.

Ein weiterer Aspekt, der sich aus der HEMT ergibt, betrifft den oft deutlich verbesserten Ernährungszustand von Menschen mit CF. Während in der Vergangenheit Menschen mit CF Probleme mit dem Wachstum und dem Ernährungszustand hatten und oft untergewichtig waren, hat sich dieses Problem mit Verbesserungen in der Ernährung und diätetischen Maßnahmen deutlich vermindert bzw. zum Teil sogar ins Gegenteil verkehrt. So zeigen Studien, dass die HEMT zu einer Zunahme des BMI bei Menschen mit CF beigetragen hat, sodass mittlerweile mehr als 40 % der erwachsenen Patienten als übergewichtig oder sogar fettleibig gelten [83]. Entsprechend ist zu erwarten, dass sich längerfristig die Raten an Fettstoffwechselstörungen sowie metabolischem Syndrom und die Häufigkeit von Diabetes erhöhen werden, was wiederum das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen ansteigen lässt und daher in Zukunft besonderer Aufmerksamkeit bedarf.

Schließlich steigt durch HEMT mit der besseren Gesundheit auch die Lebenserwartung der Menschen mit CF und damit einhergehend die mit dem Älterwerden verbundenen Probleme. Neben der allgemein erwartbaren Zunahme von Komorbiditäten im Alter müssen bei Menschen mit CF der CF-bedingte Diabetes, die CF-bedingte Lebererkrankung, die CF-bedingte Knochenerkrankung, Steine und andere Nierenprobleme sowie Darmobstruktion und Krebs Beachtung finden [82]. Bei mit CFTR-Modulatoren behandelten, alternden Patienten wird zudem mit neuen Herausforderungen gerechnet, wie Komplikationen der Arthropathie, Fettleibigkeit und Bluthochdruck, gesundheitliche Probleme im Beckenbereich und mehr menopausale Probleme sowie die Wirbelsäule betreffende Beschwerden.

Insgesamt gehen also mit den Verbesserungen durch die HEMT sowohl für die Patienten als auch für das Behandlungsteam zahlreiche neue Herausforderungen einher, die vom Erwachsenwerden über das Erwachsensein bis hin zum Älterwerden reichen [82].

Literatur:

- Shteinberg M, Haq IJ, Polineni D, Davies JC. Cystic fibrosis. *Lancet* 2021; 397: 2195–211.
- Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 918–51.
- Castellani C, Assael BM. Cystic fibrosis: a clinical view. *Cell Mol Life Sci* 2016; 74: 129–40.
- Sanders DB, Bittner RCL, Rosenfeld M, Hoffman LR, Redding GJ, Goss CH. Failure to recover to baseline pulmonary function after cystic fibrosis pulmonary exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 627–32.
- Saiman L. Improving outcomes of infections in cystic fibrosis in the era of CFTR modulator therapy. *Pediatr Pulmonol* 2019; 54 (Suppl 3): S18–S26.
- Bergeron C, Cantin AM. Cystic Fibrosis: Pathophysiology of lung disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2019; 40: 715–26.
- Hoppe JE, Sagel SD. Shifting landscape of airway infection in early cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200: 528–9.
- Rumpf C, Lange J, Schwartzbeck B, Kahl BC. *Staphylococcus aureus* and cystic fibrosis – a close relationship. What can we learn from sequencing studies? *Pathogens* 2021; 10: 1177.
- Akil N, Muhlebach MS. Biology and management of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2018; 53: S64–S74.
- Waters EM, Rowe SE, O’Gara JP, Conlon BP. Convergence of *Staphylococcus aureus* persister and biofilm research: can biofilms be defined as communities of adherent persister cells? *PLoS Pathog* 2016; 12: e1006012. [zuletzt gesehen: 14.11.2024].
- Esposito S, Pennoni G, Mencarini V, Palladino N, Peccini L, Principi N. Antimicrobial treatment of *Staphylococcus aureus* in patients with cystic fibrosis. *Front Pharmacol* 2019; 10: 849.
- Dasenbrook EC. Update on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2011; 17: 437–41.
- Besier S, Smaczny C, Von Mallinckrodt C, Krahel A, Ackermann H, Brade V, Wichelhaus TA. Prevalence and clinical significance of *Staphylococcus aureus* small-colony variants in cystic fibrosis lung disease. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 168–72.
- Junge S, Görlich D, Reijer M, Den, Wiedemann B, Tümmler B, Ellemunter H, et al. Factors associated with worse lung function in cystic fibrosis patients with persistent *Staphylococcus aureus*. *PLoS One* 2016; 11: e0166220.
- Smyth AR, Rosenfeld M. Prophylactic anti-staphylococcal antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 4: CD001912.
- Muhlebach MS, Beckett V, Popowitch E, Miller MB, Baines A, Mayer-Hamblett N, et al. Microbiological efficacy of early MRSA treatment in cystic fibrosis in a randomised controlled trial. *Thorax* 2017; 72: 318–26.
- Neri S, Campana S, Dolce D, Ravenni N, Braggion C, Galici V. Early antibiotic treatment for MRSA eradication in cystic fibrosis patients: a multicenter RCT. *Pediatr Pulmonol* 2016; 51 (Suppl): 309.
- Loeb MB, Main C, Eady A, Walkers-Dilks C. Antimicrobial drugs for treating methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4: CD003340.
- Dolce D, Neri S, Grisotto L, Campana S, Ravenni N, Miselli F, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* eradication in cystic fibrosis patients: A randomized multicenter study. *PLoS One* 2019; 14: e0213497.
- Waters V, Stanojevic S, Atenafu EG, Lu A, Yau Y, Tullis E, Ratjen F. Effect of pulmonary exacerbations on long-term lung function decline in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2012; 40: 61–6.
- Saliu F, Rizzo G, Bragonzi A, Cariani L, Cirillo DM, Colombo C, et al. Chronic infection by non-typeable *Haemophilus influenzae* fuels airway inflammation. *ERJ Open Res* 2021; 7: 00614–02020.
- Cystic Fibrosis Foundation. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2019 Annual Data Report 2020. [zuletzt gesehen: 14.11.2024].
- Román F, Cantón R, Pérez-Vázquez M, Baquero F, Campos J. Dynamics of long-term colonization of respiratory tract by *Haemophilus influenzae* in cystic fibrosis patients shows a marked increase in hypermutable strains. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 1450–9.
- Watson ME, Burns JL, Smith AL. Hypermutable *Haemophilus influenzae* with mutations in *mutS* are found in cystic fibrosis sputum. *Microbiology* 2004; 150: 2947–58.
- Frayman KB, Armstrong DS, Carzino R, Ferkol TW, Grimwood K, Storch GA, et al. The lower airway microbiota in early cystic fibrosis lung disease: a longitudinal analysis. *Thorax* 2017; 72: 1104–12.
- Parkins MD, Somayaji R, Waters VJ. Epidemiology, biology, and impact of clonal *Pseudomonas aeruginosa* infections in cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev* 2018; 31: e00019–18.
- Sawicki GS, Rasouliyan L, McMullen AH, Wagener JS, McColley SA, Pasta DJ, Quittner AL. Longitudinal assessment of health-related quality of life in an observational cohort of patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46: 36–44.
- West SEH, Zeng L, Lee BL, Kosorok MR, Laxova A, Rock MJ, Splaingard MJ, Farrell PM. Respiratory infections with *Pseudomonas aeruginosa* in children with cystic fibrosis: early detection by serology and assessment of risk factors. *JAMA* 2002; 287: 2958–67.
- Pamukcu A, Bush A, Buchdahl R. Effects of *Pseudomonas aeruginosa* colonization on lung function and anthropometric variables in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1995; 19: 10–5.
- Courtney JM, Bradley J, McCaughan J, O’Connor TM, Shortt C, Bredin CP, Bradbury I, Elborn JS. Predictors of mortality in adults with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 525–32.
- Somayaji R, Lam JC, Surette MG, Waddell B, Rabin HR, Sibley CD, Purighalla S, Parkins MD. Long-term clinical outcomes of “Prairie Epidemic Strain” *Pseudomonas aeruginosa* infection in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 2017; 72: 333–9.
- Saiman L, Siegel J. Infection control in cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17: 57–71.
- Davies JC. *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: Pathogenesis and persistence. *Paediatr Respir Rev* 2002; 3: 128–34.
- Mogayzel PJ, Naureckas ET, Robinson KA, Brady C, Guill M, Lahiri T, et al. Cystic Fibrosis Foundation pulmonary guideline. pharmacologic approaches to prevention and eradication of initial *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11: 1640–50.
- Treggiari MM, Retsch-Bogart G, Mayer-Hamblett N, Khan U, Kulich M, Kronmal R, et al. Comparative efficacy and safety of 4 randomized regimens to treat early *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011; 165: 847–56.
- Ratjen F, Munck A, Kho P, Angyalosi G. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax* 2010; 65: 286–91.
- Langton Hewer SC, Smyth AR, Brown M, Jones AP, Hickey H, Kenna D, et al. Intravenous or oral antibiotic treatment in adults and children with cystic fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa* infection: the TORPEDO-CF RCT. *Health Technol Assess* 2021; 25: 1–128.
- Zemanick ET, Hoffman LR. Cystic fibrosis: microbiology and host response. *Pediatr Clin North Am* 2016; 63: 617–36.
- Zlosnik JEA, Zhou G, Brant R, Henry DA, Hird TJ, Mahenthiralingam E, et al. *Burkholderia* species infections in patients with cystic fibrosis in British Columbia, Canada. 30 years’ experience. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12: 70–8.
- Gilligan PH. Infections in patients with cystic fibrosis: diagnostic microbiology update. *Clin Lab Med* 2014; 34: 197–217.
- Amin R, Jahnke N, Waters V. Antibiotic treatment for *Stenotrophomonas maltophilia* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 3: CD009249.
- Berdah L, Taytard J, Leyronnas S, Clement A, Boelle PY, Corvol H. *Stenotrophomonas maltophilia*: A marker of lung disease severity. *Pediatr Pulmonol* 2018; 53: 426–30.
- Waters V, Yau Y, Prasad S, Lu A, Atenafu E, Crandall I, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* in cystic fibrosis: serologic response and effect on lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 635–40.
- Barsky EE, Williams KA, Priebe GP, Sawicki GS. Incident *Stenotrophomonas maltophilia* infection and lung function decline in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2017; 52: 1276–82.
- Waters V, Atenafu EG, Lu A, Yau Y, Tullis E, Ratjen F. Chronic *Stenotrophomonas maltophilia* infection and mortality or lung transplantation in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2013; 12: 482–6.
- Parkins MD, Floto RA. Emerging bacterial pathogens and changing concepts of bacterial pathogenesis in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2015; 14: 293–304.
- Tetart M, Wallet F, Kyheng M, Leroy S, Perez T, Le Rouzic O, Wallaert B, Prevotat A. Impact of *Achromobacter xylosoxidans* isolation on the respiratory function of adult patients with cystic fibrosis. *ERJ Open Res* 2019; 5: 00051–02019.
- Wang M, Ridderberg W, Hansen CR, Høiby N, Jensen-Fangel S, Olesen H, et al. Early treatment with inhaled antibiotics postpones next occurrence of *Achromobacter* in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2013; 12: 638–43.
- Warner NC, Bartelt LA, Lachiewicz AM, Tompkins KM, Miller MB, Alby K, et al. Cefiderocol for the treatment of adult and pediatric patients with cystic fibrosis and *achromobacter xylosoxidans* infections. *Clin Infect Dis* 2021; 73: E1754–E1757.
- Gainey AB, Burch AK, Brownstein MJ, Brown DE, Fackler J, Horne B, et al. Combining bacteriophages with cefiderocol and meropenem/vaborbactam to treat a pan-drug resistant *Achromobacter* species infection in a pediatric cystic fibrosis patient. *Pediatr Pulmonol* 2020; 55: 2990–4.
- Lipuma JJ. The changing microbial epidemiology in cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23: 299–323.
- Heltse SL, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Khan U, Baines A, Ramsey BW, Rowe SM. *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients with G551D-CFTR treated with ivacaftor. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 703–12.
- Hiserit KB, Heltse SL, Pope C, Jorth P, Wu X, Edwards RM, et al. Restoring cystic fibrosis transmembrane conductance regulator function reduces airway bacteria and inflammation in people with cystic fibrosis and chronic lung infections. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 1617–28.
- Singh P, Nichols D, Drufey S, Kapnadak S, Pena T, Steele C, et al. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (ETI) reduces sputum pathogen density and lung inflammation, but infection and inflammation persist. *J Cyst Fibros* 2023; 22 (S53): EPS6.04.
- Jeppesen M, Jensen-Fangel S, Jensen CB, Katzenstein T, Wang M, Olesen MF, et al. Pulmonary pathogen prevalence 12 months after elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor introduction: results from the Danish National Cystic Fibrosis Cohort. *J Cyst Fibros* 2023; 22 (S53): EPS6.03.
- It D, Fuchs T, Niedermayr K, Eder J, Siedl A, Ellemunter H. *Pseudomonas aeruginosa* in sputum cultures of patients with cystic fibrosis before and during one year of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. *J Cyst Fibros* 2023; 22 (S61): EPS9.02.
- Sosinski LM, H CM, Neugebauer KA, Ghunaim LAJ, Guziro DV, Castillo-Bahena A, 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.
- Nichols DP, Donaldson SH, Frederick CA, Freedman SD, Gelfond D, Hoffman LR, et al. PROMISE: Working with the CF community to understand emerging clinical and research needs for those treated with highly effective CFTR modulator therapy. *J Cyst Fibros* 2021; 20: 205–12.
- Nichols DP, Paynter AC, Heltse SL, Donaldson SH, Frederick CA, Freedman SD, et al. Clinical effectiveness of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis: a clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 205: 529–39.
- Schwarzenberg SJ, Vu PT, Skalland M, Hoffman LR, Pope C, Gelfond D, et al. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor and gastrointestinal outcomes in cystic fibrosis: Report of promise-GI. *J Cyst Fibros* 2023; 22: 82–9.
- Heeb S, Fletcher MP, Chhabra SR, Diggle SP, Williams P, Cámara M. Quinolones: from antibiotics to autoinducers. *FEMS Microbiol Rev* 2011; 35: 247–74.
- Reznikov LR, Abou Alaiwa MH, Dohrn CL, Gansemer ND, Diekema DJ, Stoltz DA, Welsh MJ. Antibacterial properties of the CFTR potentiator ivacaftor. *J Cyst Fibros* 2014; 13: 515–9.
- Schneider EK, Azad MAK, Han ML, Zhou Q, Wang J, Huang JX, et al. An “unlikely” pair: the antimicrobial synergy of polymyxin B in combination with the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator drugs KALYDECO and ORKAMBI. *ACS Infect Dis* 2016; 2: 478–88.
- King JA, Kusumoto M, Murphy RA, Coates M, Allsopp LP, Davies JC. An in vitro model to predict the impact of CFTR functional restoration in the cystic fibrosis airway on *Pseudomonas aeruginosa* anti-microbial resistance, persistence and virulence. *J Cyst Fibros* 2023; 22 (S61): EPS9.01.
- Payne JE, Dubois AV, Ingram RJ, Weldon S, Taggart CC, Elborn JS, Tunney MM. Activity of innate antimicrobial peptides and ivacaftor

- against clinical cystic fibrosis respiratory pathogens. *Int J Antimicrob Agents* 2017; 50: 427–35.
66. Cho DY, Lim DJ, Mackey C, Skinner D, Zhang S, McCormick J, Woodworth BA. Ivacaftor, a cystic fibrosis transmembrane conductance regulator potentiator, enhances ciprofloxacin activity against *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Rhinol Allergy* 2019; 33: 129–36.
67. Robledo F, Kopp B, Partida-Sanchez S. Effects of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on antimicrobial functions of CF neutrophils. *J Cyst Fibros* 2021; 20: S233 (P493).
68. Ronchetti K, Tame JD, Paisley C, Thia LP, Doull I, Howe R, 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.
69. Chiesi Pharmaceuticals. Hyaneb®, Informationen für den Anwender 12/2015.
70. Sethi S, Nanda R, Chakraborty T. Clinical application of volatile organic compound analysis for detecting infectious diseases. *Clin Microbiol Rev* 2013; 26: 462–75.
71. Lawal O, Ahmed WM, Nijssen TME, Goodacre R, Fowler SJ. Exhaled breath analysis: a review of “breath-taking” methods for off-line analysis. *Metabolomics* 2017; 13: 110.
72. Wainwright C, McColley SA, McNally P, Powers M, Ratjen F, Rayment JH, et al. Long-term safety and efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children aged > 6 years with cystic fibrosis and at least one F508del allele: a phase 3, open-label clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2023; 208: 68–78.
73. Spoletini G, Gillgrass L, Pollard K, Shaw N, Williams E, Etherington C, et al. Dose adjustments of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in response to mental health side effects in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2022; 21: 1061–5.
74. Ramsey B, Correll CU, DeMaso DR, McKone E, Tullis E, Taylor-Cousar JL, et al. Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor treatment and depression-related events. *Am J Respir Crit Care Med* 2024; 209: 299–306.
75. Piehler L, Thalemann R, Lehmann C, Stahl M, Mall MA, Graeber SY. Depression symptoms in patients with cystic fibrosis fluctuate at baseline and improve with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2024; 210: 365.
76. Baroud E, Chaudhary N, Georgiopoulos AM. Management of neuropsychiatric symptoms in adults treated with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. *Pediatr Pulmonol* 2023; 58: 1920–30.
77. Southern KW, Addy C, Bell SC, Bevan A, Borawska U, Brown C, et al. Standards for the care of people with cystic fibrosis; establishing and maintaining health. *J Cyst Fibros* 2024; 23: 12–28.
78. Bathgate CJ, Muther E, Georgiopoulos AM, Smith B, Tillman L, Graziano S, et al. Positive and negative impacts of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor: Healthcare providers’ observations across US centers. *Pediatr Pulmonol* 2023; 58: 2469–77.
79. van der Heijden E, van den Bor RM, van der Ent CK, Nijhof SL, van der Laan SEI. The RISE study protocol: resilience impacted by positive stressful events for people with cystic fibrosis. *ERJ Open Res* 2023; 9: 00535–2022.
80. Cysticfibrosis.org.uk. Kaftrio – complex and individual experiences.pdf. 2022; 1–12 [zuletzt gesehen 14.11.2024].
81. Dhochak N, Kabra SK. Transition care in cystic fibrosis. *Indian J Pediatr* 2023; 90: 1223–6.
82. Gramegna A, Addy C, Allen L, Bakkeheim E, Brown C, Daniels T, et al. Standards for the care of people with cystic fibrosis (CF); Planning for a longer life. *J Cyst Fibros* 2024; 23: 375–87.
83. Blankenship S, Landis AR, Harrison Williams E, Peabody Lever JE, Garcia B, Solomon G, Krick S. What the future holds: cystic fibrosis and aging. *Front Med* 2023; 10: 1340388.

Fachkurzinformation zu obigem Text

Hyaneb® Inhalationslösung zum Abtransport von Schleimhautsekreten

INFORMATIONEN FÜR DEN ANWENDER

Verwendungszweck: Mit Hyaneb® wird die Mobilisierung von zähflüssigem Schleim in den Atemwegen durch einen osmotischen Mechanismus gefördert. Der hohe Salzgehalt zieht Wasser an und fördert die Verflüssigung des Schleims. Hyaneb® ist besonders geeignet bei Patienten mit Mukoviszidose und Bronchiektasien. **Zusammensetzung:** Hyaneb® hypertonische Inhalationslösung enthält 70 mg/ml Natriumchlorid, 1 mg/ml Hyaluronsäure-Natriumsalz und destilliertes Wasser. **Gegenanzeigen:** Hyaneb® ist bei Patienten mit einer bekannten Überempfindlichkeit gegenüber den Bestandteilen kontraindiziert. **Hinweise für den Gebrauch:** Für die Inhalation kann ein Düsenvernebler verwendet werden. Für eine optimale Verneblung wird die Verwendung eines PARI-Düsenverneblers empfohlen. Es kann auch ein Membranvernebler verwendet werden. Bei Verwendung eines eFlow® rapid-Verneblers sollte die Membran vor jedem Gebrauch befeuchtet werden, indem sie in steriles Wasser getaucht wird. Die Befeuchtung der Membran ist nicht notwendig, wenn das Gerät gerade verwendet wurde. Das Mundstück ist in den Mund zu nehmen und der Patient muss regelmäßig ein- und ausatmen. Die Aerosoltherapie sollte pro Anwendung ca. 10 Minuten dauern. Anwendungstemperatur: Die Lösung muss bei Verneblung Raumtemperatur haben. **Vorsichtsmaßnahmen für den Gebrauch:** – Das Produkt ist nur für die Inhalation bestimmt. – Die erste Anwendung des Produkts sollte unter Aufsicht eines Arztes oder einer medizinischen Fachkraft erfolgen. – Die Anwendung durch Kinder muss unter der Aufsicht eines Erwachsenen erfolgen. – Bei besonders empfindlichen Personen empfiehlt sich insbesondere bei Behandlungsbeginn die Vorbehandlung mit Bronchodilatoren zur Vorbeugung eines Bronchospasmus. Die Vorbehandlung mit Bronchodilatoren muss unter ärztlicher Kontrolle erfolgen. – Bei Auftreten von Bronchospasmus oder anhaltendem Husten die Behandlung unterbrechen und den behandelnden Arzt informieren. – Das Produkt nicht verwenden, wenn das Behältnis beim ersten Öffnen beschädigt oder nicht perfekt geschlossen ist. – Das Produkt nicht nach Ablauf des Verfalldatums verwenden, das auf der Verpackung angegeben ist. – In der Ampulle verbliebene Restlösung nicht mehr verwenden. – Die hypertonische Lösung nicht mit anderen Medikamenten mischen. **Dosierung:** Sofern vom Arzt nicht anders verordnet, zweimal täglich eine 5-ml-Ampulle anwenden. Es kann mit einer geringeren Menge begonnen und diese allmählich erhöht werden. **Lagerungsbedingungen:** Bei Raumtemperatur und für Kinder unzugänglich aufbewahren. **Hersteller:** Chiesi Farmaceutici S.p.A, Via Palermo 26/A, 43122 Parma, Italien

Datum der letzten Überarbeitung: Dezember 2015

CE0546 MEDIZINPRODUKT

Die Rolle von Referenzwerten bei statischen Lungenvolumina

T. Mraz

Kurzfassung: Die Gruppe der „Global Lung Function Initiative“ leistet mit der Erstellung neuer, allgemein gültiger Referenzwerte einen wichtigen Beitrag zur Standardisierung der Lungenfunktionsmessung weltweit. Mit den Normalwerten für Spirometrie gibt es ein in verschiedenen Kohorten validiertes Referenzwerteset, das auch von nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen wird.

Bei den Referenzwerten für die statischen Lungenvolumina ist die Anwendung weniger zufriedenstellend. Durch eine geringere Datenanzahl und unterschiedliche Methodik ist hier der Spielraum für Variabilität in der Praxis größer. Daten der österreichischen LEAD-Studie zeigen deutliche Abweichungen zu den tatsächlich in der Bevölkerung gemessenen Werten. Mit den LEAD-Referenzwerten stehen aber nun eigens an die österreichische Normalbevölkerung angepasste Normalwerte zur Verfügung.

Erfahrungswerte zu der Auswirkung auf die klinische Praxis der unterschiedlichen Referenzwertmodule fehlen derzeit aber noch, an einer Implementierung der Werte in die gängige Lungenfunktionssoftware wird bereits gearbeitet, sodass diese zukünftig für Benutzer zur Verfügung stehen.

Schlüsselwörter: Lungenfunktion, Referenzwerte, statische Lungenvolumina, Bodyplethysmographie

Abstract: The role of reference values for static lung volumes. The „Global Lung Function Initiative“ is aiming for the standardization of pulmonary function tests worldwide with the creation of new and generalizable reference values. The reference values for spirometry, which were validated in multiple cohorts, are recommended for use by national and international guidelines.

The reference values for static lung volumes demonstrated an unsatisfactory performance in comparison. The smaller dataset and mixing different methods for measurements seem to lead to increased variability. Significant differences could be observed using the reference values in the cohort of the Austrian LEAD-study. The new LEAD-reference values offer a set of normal values, based on the Austrian general population. Data on the impact of these values in the clinical practice are still missing. Work is ongoing to implement the reference values into commonly used software for pulmonary function tests, aiming for availability to users in the near future. **J Pneumolog 2024; 12 (2): 12–6.**

Key words: Pulmonary function testing, reference values, static lung volumes, body plethysmography

■ Einleitung

Die Lungenfunktionsmessung mittels Spirometrie und Bestimmung der statischen Lungenvolumina stellt einen wichtigen Baustein zur Diagnostik pneumologischer Erkrankungen dar. Die Diagnose einer restriktiven Erkrankung setzt die Messung der totalen Lungkapazität (TLC) voraus. Ebenso bietet die Bestimmung des Residualvolumens (RV) wichtige zusätzliche Informationen über eine mögliche Überblähung oder „Air Trapping“, was insbesondere bei einem unspezifischen Muster in der Spirometrie nützlich sein kann [1, 2]. Im deutschsprachigen Raum hat sich vor allem die Messung mittels Ganzkörperplethysmographie etabliert.

Als wichtigste Einflussfaktoren der Lungenfunktion werden die Körpergröße, das Alter und das Geschlecht angenommen [3]. Um die gemessenen Werte anschließend in Relation zu diesen bestimmenden Faktoren zu setzen und eine Unterscheidung zwischen „normal“ und „pathologisch“ zu treffen, bedarf es sogenannter Normalwerte oder Referenzwerte. Diese werden typischerweise anhand größerer Kohorten von lungen-gesunden Probanden bestimmt. Lange Zeit waren die von der Europäischen Kohle- und Stahl-Gesellschaft (EGKS) um 1993 publizierten Referenzwerte der Goldstandard für Spirometrie und Plethysmographie bei Erwachsenen [3]. Frauen waren in dieser Kohorte unterrepräsentiert und zum Teil waren auch Raucher miteingeschlossen.

Für Österreich gab es mit den Normalwerten von Forche et al. an die österreichische Bevölkerung angepasste Referenzwerte, jedoch lediglich für Spirometrie [4]. Ein weiteres Problem stellte lange die Trennung von Personen bis 18 Jahren und Erwachsenen für Referenzwerte dar. Dadurch kann es gerade beim Übergang mit 18 Jahren, ohne zugrunde liegende tatsächliche klinische Veränderung, zu plötzlichen Verschiebungen der Normalwerte kommen [5].

Mit der Gründung der „Global Lung Function Initiative“ (GLI) wurde ein neuer Anlauf gestartet, um die Referenzwerte zu aktualisieren und vereinheitlichen. 2012 wurden neue Referenzgleichungen für die Spirometrie veröffentlicht, wobei die gesamte Altersspanne von 3–95 Jahren für Frauen und Männer umfasst wird und auch zwischen verschiedenen ethnischen Hintergründen unterschieden werden kann [5]. Dafür wurden viele kleinere internationale Datensets zusammengelegt, um insgesamt eine größere Anzahl von Datensätzen zu erhalten. Schlussendlich gelangten Daten von über 90.000 Personen zur weiteren Auswertung. Die Referenzwerte werden auch von der European Respiratory Society, der deutschen Leitlinie zur Spirometrie und der österreichischen Gesellschaft für Pneumologie zur Verwendung empfohlen [2, 6].

Mittels der gleichen Methode wurden 2021 auch Referenzwerte zu den statischen Lungenvolumina von der GLI erstellt und veröffentlicht. Auch hier waren zuvor im deutschsprachigen Raum zumeist die Referenzwerte der EGKS für Erwachsene und von Zapletal et al. für Kinder in Verwendung [7]. GLI ermöglicht damit auch für Lungenvolumina die Verwendung von die gesamte Altersspanne umfassenden Normalwerten. Im Gegensatz zur Spirometrie muss dabei aber auf eine deutlich geringere Datenmenge mit ungefähr 7000 Personen im Alter von 5–80 Jahren, hingewiesen werden. Auch wurden, um mehr Daten zu erhalten, Messungen von Plethysmographie und Gasverdünnungs-

Eingelangt am: 06.08.2024, angenommen am: 16.08.2024

Aus der Abteilung für Atemwegs- und Lungenerkrankungen, Klinik Penzing & Ludwig Boltzmann Institut für Lungengesundheit, Wien

Korrespondenzadresse: Dr. Tobias Mraz, Abteilung für Atemwegs- und Lungenerkrankungen, Klinik Penzing & Ludwig Boltzmann Institut für Lungengesundheit, A-1140 Wien, Sanatoriumstraße 2, E-Mail: tobias.mraz@leadstudy.at

methoden kombiniert. Aufgrund einer fehlenden Diversität von Datensets außerhalb der Industriestaaten gelten Werte auch nur für Patientenkollektive mit kaukasischem Hintergrund.

Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass mittlerweile eine aktualisierte Version der Referenzwerte für die Spiro-

metrie als „GLI global“ verfügbar ist und von den Autoren von GLI empfohlen wird [8]. Diese verzichtet auf die Unterteilung in verschiedene ethnische Gruppen, da sich besonders in Studien aus den USA dadurch eine „Normalisierung“ von bereits pathologischen Messwerten in marginalisierten Bevölkerungsgruppen gezeigt hatte.

■ Interpretation der Referenzwerte

Um zu untersuchen, ob Referenzwerte einer bestimmten Population entsprechen, kann eine Überprüfung mittels Z-Scores angewandt werden. Entsprechend den Empfehlungen internationaler Expertengruppen geht man von einer guten Übereinstimmung von Referenzwerten und einer gesunden Kohorte aus, wenn die mittleren Z-Scores um Null und die Standardabweichung bei Eins liegt. Zusätzlich erwartet man bei einer gesunden Kohorte eine Normalverteilung, d.h. dass ungefähr fünf Prozent der Probanden jeweils über der 95. Perzentile und unter der 5. Perzentile liegen. Sind diese Kennzahlen erfüllt, geht man davon aus, dass mit den Normalwerten eine zufriedenstellende Präzision bei Unterteilung in gesunde bzw. normale und pathologischen bzw. abnormale Messergebnisse gegeben ist. [9] Ein signifikanter Unterschied wurde von den Autoren des GLI-Netzwerks bei einem Z-Score von 0,5 festgelegt. [10]

■ Daten der österreichischen LEAD-Studie

Methodik

Um diese Referenzwerte für Lungenvolumina zum ersten Mal in einem österreichischen Kollektiv zu validieren, wurde beschlossen die Daten in der Kohorte der österreichischen LEAD-Studie zu analysieren [11]. Die LEAD- (Lung, hEart, sociAl, BoDy-) Studie ist eine longitudinale Beobachtungsstudie, die zum Zeitpunkt dieser Querschnittsanalyse 14.966 Probanden von 6–80 Jahren einschloss [12].

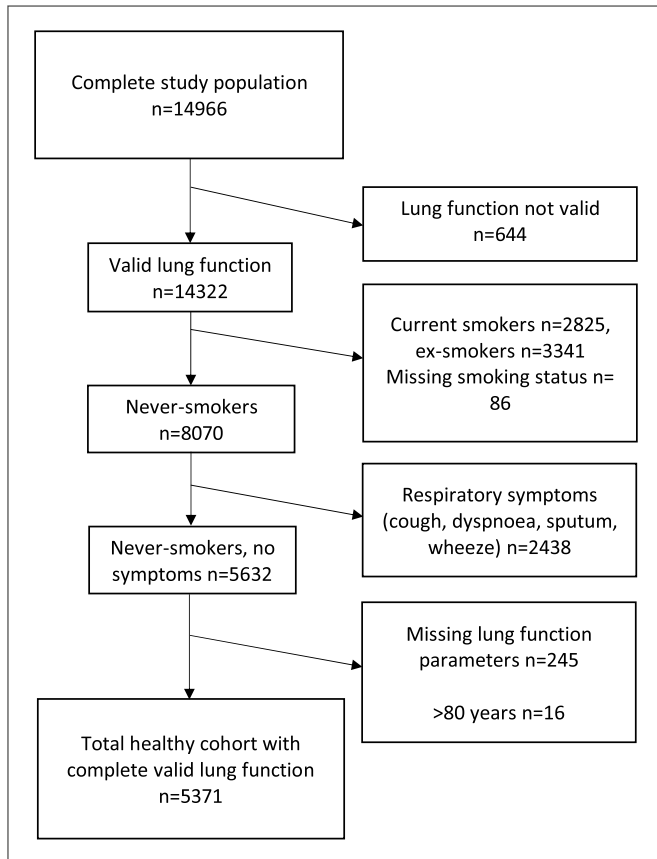


Abbildung 1: Flowchart zur Selektion einer gesunden asymptomatischen Kohorte (Nachdruck aus [11], Creative Commons Attribution 4.0 license)

Tabelle 1: Anwendung der GLI-Referenzwerte für Spirometrie auf die LEAD-Kohorte (Nachdruck aus [11], Creative Commons Attribution 4.0 license)

	Male (n = 2397)					Female (n = 2974)				
	Z-score (mean ± SD)	KS p-val.	95% CI	%> ULN	%< LLN	Z-score (mean ± SD)	KS p-val.	95% CI	%> ULN	%< LLN
FEV1										
Total	-0.03 ± 0.97	0.024	[-0.07, -0.01]	4.26	4.71	0.07 ± 0.99	< 0.001	[0.04, 0.11]	6.15	3.97
≤ 18 years	0.13 ± 1.00	0.001	[0.06, 0.19]	6.39	4.00	0.19 ± 1.04	< 0.001	[0.13, 0.25]	9.14	3.77
18–65 y.	-0.19 ± 0.92	< 0.001	[-0.24, -0.14]	2.51	5.73	-0.09 ± 0.92	< 0.001	[-0.14, -0.04]	2.75	4.63
> 65 years	0.24 ± 0.92	0.016	[0.11, 0.36]	5.56	1.52	0.51 ± 0.90	< 0.001	[0.40, 0.63]	11.81	0.84
FVC										
Total	-0.02 ± 0.96	0.04	[-0.06, 0.02]	3.55	4.71	0.10 ± 0.96	< 0.001	[0.07, 0.14]	5.08	3.73
≤ 18 years	0.12 ± 1.00	0.001	[0.06, 0.18]	5.19	3.68	0.23 ± 1.02	< 0.001	[0.18, 0.29]	7.70	3.93
18–65 y.	-0.15 ± 0.92	< 0.001	[-0.20, -0.10]	1.96	5.88	-0.06 ± 0.90	< 0.001	[-0.11, -0.02]	2.48	4.09
> 65 years	0.20 ± 0.91	0.008	[0.07, 0.33]	6.06	2.02	0.43 ± 0.81	< 0.001	[0.32, 0.53]	7.59	0.42
FEV1/FVC										
Total	-0.03 ± 0.98	0.002	[-0.07, 0.01]	4.92	4.63	-0.07 ± 0.97	< 0.001	[-0.10, -0.03]	5.52	4.84
≤ 18 years	0.01 ± 1.01	0.4	[-0.06, 0.07]	5.84	4.33	-0.11 ± 0.99	< 0.001	[-0.16, -0.05]	5.53	5.37
18–65 y.	-0.07 ± 1.00	< 0.001	[-0.13, -0.02]	4.86	5.25	-0.05 ± 0.98	< 0.001	[-0.10, 0.00]	6.24	4.90
> 65 years	0.03 ± 0.75	0.056	[-0.08, 0.14]	1.01	2.02	0.03 ± 0.74	0.003	[-0.07, 0.12]	0.84	1.69

Abbreviations: CI – confidence interval of mean Z-scores, FEV1 – forced expiratory volume in 1 s, FVC – forced vital capacity, GLI – Global Lung Function Initiative, KS – Kolmogorov-Smirnov test for distribution of mean Z-scores, LLN – lower limit of normal, ULN – upper limit of normal

Die Rekrutierung erfolgte entsprechend der Bevölkerungsstruktur in Wien, sodass die Studienpopulation eine Allgemeinbevölkerung repräsentiert. Alle Studienteilnehmer erhielten eine komplette Lungenfunktionsuntersuchung mit Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie inklusive Prä- und Post-Bronchodilatationstestung. Die Testung erfolgte nach den zum Zeitpunkt der Studieninitiierung aktuellen internationalen Empfehlungen mittels einem BT-MasterScope Body 0478* (Jaeger, Deutschland) [13, 14]. Zusätzlich wurden unter anderem persönliche Daten zu Lifestyle und Symptomen, Krankheitsdiagnosen und Raucherstatus mittels Fragebogen erhoben.

Eingeschlossen wurden ausschließlich Teilnehmer, die keine respiratorischen Symptome oder bekannte respiratorische Erkrankungen angaben sowie Nie-Raucher waren. Voraussetzung war weiterhin das Vorliegen einer validen Lungenfunktionsuntersuchung vor Bronchodilatation.

■ Ergebnisse

Es wurden somit 5371 (56,1 % weiblich) gesunde Teilnehmer in die finalen Analysen eingeschlossen (Abbildung 1).

Zunächst erfolgte eine Überprüfung der Referenzwerte für Spirometrie von GLI in dieser Kohorte. Es kamen dabei die weiter oben angeführten Kriterien zur Beurteilung zum Einsatz, zusätzlich wurde die Normalverteilung mit einem Kolmogorov-Smirnov Tests überprüft. Ein p-Wert < 0,05 zeigt an, dass keine Normverteilung vorliegt. Dabei konnte eine zufriedenstellende Übereinstimmung gezeigt werden (Tabelle 1). Es bestehen zwar geringe Abweichungen, die jedoch bei der Verwendung im klinischen Alltag zu keinen wesentlichen Unterschieden in der Diagnosestellung und Behandlung von obstruktiven Ventilationsstörungen führen sollten. Dies deckt sich mit der dazu veröffentlichten Literatur, die in verschiedenen europäischen und Kohorten mit kaukasischem Hinter-

Tabelle 2: Anwendung der GLI-Referenzwerte für statische Lungenvolumina auf die LEAD-Kohorte (Nachdruck aus [11], Creative Commons Attribution 4.0 license)

GLI	Male (n = 2397)					Female (n = 2974)				
	Z-score (mean ± SD)	KS p-val.	95% CI	%> ULN	%< LLN	Z-score (mean ± SD)	KS p-val.	95% CI	%> ULN	%< LLN
TLC										
Total	0.50 ± 0.96	< 0.001	[0.46, 0.54]	11.64	1.21	0.73 ± 0.93	< 0.001	[0.70, 0.77]	15.84	0.50
≤ 18 years	0.78 ± 0.99	< 0.001	[0.72, 0.84]	19.81	0.32	0.99 ± 0.97	< 0.001	[0.94, 1.04]	25.02	0.56
18–65 y.	0.31 ± 0.90	< 0.001	[0.26, 0.36]	6.59	1.73	0.51 ± 0.85	< 0.001	[0.47, 0.56]	8.19	0.34
> 65 years	0.4 ± 0.91	< 0.001	[0.28, 0.53]	6.06	2.02	0.77 ± 0.85	< 0.001	[0.67, 0.88]	15.61	1.27
FRC										
Total	0.36 ± 0.86	< 0.001	[0.32, 0.39]	6.09	1.75	0.45 ± 0.84	< 0.001	[0.42, 0.48]	6.83	1.01
≤ 18 years	0.33 ± 0.84	< 0.001	[0.28, 0.39]	5.63	1.95	0.37 ± 0.84	< 0.001	[0.32, 0.41]	5.37	1.20
18–65 y.	0.39 ± 0.89	< 0.001	[0.34, 0.43]	6.67	1.80	0.5 ± 0.82	< 0.001	[0.46, 0.55]	7.45	0.94
> 65 years	0.28 ± 0.78	< 0.001	[0.17, 0.39]	4.55	0.51	0.52 ± 0.88	< 0.001	[0.41, 0.64]	10.55	0.42
RV										
Total	0.68 ± 0.67	< 0.001	[0.65, 0.71]	7.63	0.04	0.91 ± 0.67	< 0.001	[0.89, 0.94]	12.88	0.17
≤ 18 years	0.60 ± 0.67	< 0.001	[0.56, 0.64]	4.98	0.11	0.84 ± 0.66	< 0.001	[0.80, 0.87]	9.94	0.40
18–65 y.	0.75 ± 0.68	< 0.001	[0.71, 0.79]	9.80	0.00	1.01 ± 0.67	< 0.001	[1.05, 1.12]	16.11	0.00
> 65 years	0.61 ± 0.60	< 0.001	[0.52, 0.69]	6.06	0.00	0.72 ± 0.63	< 0.001	[0.44, 0.58]	8.02	0.00
RV/TLC										
Total	0.81 ± 0.68	< 0.001	[0.78, 0.84]	11.39	0.00	0.96 ± 0.68	< 0.001	[0.94, 0.98]	14.46	0.13
≤ 18 years	0.80 ± 0.69	< 0.001	[0.76, 0.85]	11.15	0.00	0.89 ± 0.64	< 0.001	[0.86, 0.93]	9.54	0.24
18–65 y.	0.84 ± 0.67	< 0.001	[0.81, 0.88]	12.31	0.00	1.09 ± 0.70	< 0.001	[1.05, 1.12]	20.60	0.07
> 65 years	0.62 ± 0.62	< 0.001	[0.53, 0.70]	6.57	0.00	0.51 ± 0.58	< 0.001	[0.44, 0.58]	1.69	0.00
IC										
Total	0.30 ± 1.18	< 0.001	[0.25, 0.35]	12.60	3.09	0.62 ± 1.22	< 0.001	[0.58, 0.67]	19.33	1.14
≤ 18 years	0.82 ± 1.28	< 0.001	[0.74, 0.91]	24.68	2.06	1.27 ± 1.30	< 0.001	[1.19, 1.34]	38.17	1.04
18–65 y.	-0.08 ± 0.95	< 0.001	[-0.13, -0.03]	4.24	3.84	0.10 ± 0.89	< 0.001	[0.06, 0.15]	4.50	1.41
> 65 y.	0.30 ± 1.12	0.005	[0.14, 0.46]	10.10	3.03	0.51 ± 0.91	< 0.001	[0.39, 0.62]	13.50	0.00
ERV										
Total	-0.34 ± 1.12	< 0.001	[-0.38, -0.29]	2.09	12.10	-0.56 ± 1.38	< 0.001	[-0.61, -0.51]	2.66	17.75
≤ 18 years	-0.62 ± 1.34	< 0.001	[-0.70, -0.53]	3.35	21.00	-1.03 ± 1.69	< 0.001	[-1.13, -0.94]	4.49	31.76
18–65 y.	-0.14 ± 0.91	< 0.001	[-0.19, -0.09]	1.49	6.51	-0.24 ± 0.97	< 0.001	[-0.29, -0.19]	1.28	7.92
> 65 years	-0.32 ± 0.88	< 0.001	[-0.45, -0.20]	0.00	6.57	-0.17 ± 0.92	0.079	[-0.29, -0.06]	1.69	5.91

Abbreviations: CI – confidence interval of mean Z-scores, ERV – expiratory reserve volume, FRC – functional residual capacity, GLI – Global Lung Function Initiative, IC – inspiratory capacity, KS – Kolmogorov-Smirnov test for distribution of mean Z-scores, LLN – lower limit of normal, RV – residual volume, TLC – total lung capacity, ULN – upper limit of normal

grund eine gute Übereinstimmung mit den GLI-Referenzwerten für Spirometrie zeigten [15, 16].

Bei den statischen Lungenvolumina fielen jedoch deutliche Unterschiede mit den neu veröffentlichten GLI-Referenzwerten auf (Tabelle 2). Besonders bei Frauen zeigten sich teils deutliche Abweichungen, die auch auf die klinische Beurteilung Auswirkungen haben könnten. So zeigte sich vor allem bei Frauen die TLC mit mittlerem Z-Score von $> 0,5$ höher als mittels GLI erwartet. Bei beiden Geschlechtern waren das RV und die RV/TLC-Ratio in der LEAD-Kohorte deutlich höher, die mittleren Z-Scores liegen ebenfalls über 0,5.

Es wurde somit deutlich, dass zeitgemäße neue Referenzwerte für die österreichische Bevölkerung notwendig sind, um korrekt zwischen gesund und pathologisch unterscheiden zu können. Es wurden neue Referenzwerte anhand der LEAD-Kohorte ermittelt, wozu die auch von GLI angewandte GAMLSS-Methode verwendet wurde [17]. Referenzgleichungen wurden abhängig von Alter, Größe und Geschlecht für

die mittels Plethysmographie gemessenen Lungenvolumina erstellt.

Wie sich in der Tabelle 3 ablesen lässt, liegen die durchschnittlichen Z-Scores in der LEAD-Studienkohorte nun deutlich näher bei Null und auch die Verteilung über den Perzentilen ist deutlich gleichmäßiger und im Zielbereich. Der Kolmogorov-Smirnov-Test bestätigt das Vorliegen einer Normalverteilung für alle Parameter. Die Formeln für die Referenzgleichungen sowie zusätzlich nötige Tabellen stehen in der frei zugänglichen Publikation zur Verfügung [11].

■ Diskussion

Zusammenfassend konnte von den Autoren gezeigt werden, dass die von GLI veröffentlichten Referenzwerte für Lungenvolumina in einer österreichischen Kohorte nicht die erforderliche Genauigkeit zeigen. Mittels der neu errechneten LEAD-Referenzwerte konnte nun eine gute Übereinstimmung erreicht werden.

Tabelle 3: Anwendung der LEAD-Referenzwerte für statische Lungenvolumina auf die LEAD-Kohorte (Nachdruck aus [11], Creative Commons Attribution 4.0 license)

LEAD	Male (n = 2397)					Female (n = 2974)				
	Z-score (mean $\pm$ SD)	KS p-val.	95% CI	%> ULN	%< LLN	Z-score (mean $\pm$ SD)	KS p-val.	95% CI	%> ULN	%< LLN
TLC										
Total	0.00 $\pm$ 1.00	0.5	[-0.04, 0.04]	4.96	5.01	0.00 $\pm$ 1.00	0.4	[-0.04, 0.04]	5.08	5.21
≤ 18 years	0.00 $\pm$ 1.00	0.6	[-0.06, 0.07]	5.30	4.87	0.00 $\pm$ 1.01	0.4	[-0.05, 0.06]	5.61	4.81
18–65 y.	0.00 $\pm$ 0.99	> 0.9	[-0.06, 0.05]	4.63	4.86	0.00 $\pm$ 0.98	0.14	[-0.05, 0.05]	4.30	5.44
> 65 years	0.01 $\pm$ 1.10	> 0.9	[-0.14, 0.17]	5.56	6.57	0.00 $\pm$ 1.06	0.7	[-0.13, 0.14]	7.17	5.91
FRC										
Total	0.00 $\pm$ 1.00	0.7	[-0.04, 0.04]	5.13	4.96	0.00 $\pm$ 1.00	0.2	[-0.04, 0.04]	5.28	4.51
≤ 18 years	0.00 $\pm$ 1.00	0.5	[-0.06, 0.07]	5.09	5.09	0.00 $\pm$ 1.01	0.3	[-0.06, 0.05]	6.01	3.53
18–65 y.	-0.01 $\pm$ 1.00	0.8	[-0.07, 0.04]	5.10	5.10	0.00 $\pm$ 0.99	0.9	[-0.05, 0.05]	4.70	5.23
> 65 years	0.06 $\pm$ 0.99	0.6	[-0.08, 0.19]	5.56	3.54	0.01 $\pm$ 1.03	0.6	[-0.12, 0.14]	5.06	5.06
RV										
Total	0.00 $\pm$ 1.00	0.5	[-0.04, 0.04]	4.92	4.30	0.00 $\pm$ 1.00	0.081	[-0.04, 0.04]	5.99	4.10
≤ 18 years	-0.01 $\pm$ 0.99	0.5	[-0.08, 0.05]	4.22	4.22	0.00 $\pm$ 1.00	0.3	[-0.06, 0.05]	5.77	3.69
18–65 y.	0.00 $\pm$ 1.00	0.9	[-0.05, 0.06]	5.18	4.24	0.00 $\pm$ 0.99	0.2	[-0.05, 0.05]	5.97	4.36
> 65 years	0.02 $\pm$ 1.02	0.7	[-0.13, 0.16]	6.57	5.05	0.01 $\pm$ 1.06	0.5	[-0.13, 0.14]	7.17	4.64
RV/TLC										
Total	0.00 $\pm$ 1.00	0.2	[-0.04, 0.04]	4.63	4.55	0.00 $\pm$ 1.00	0.7	[-0.04, 0.04]	5.55	4.47
≤ 18 years	-0.01 $\pm$ 0.99	0.4	[-0.08, 0.05]	4.11	4.87	-0.01 $\pm$ 1.00	> 0.9	[-0.06, 0.05]	4.89	4.41
18–65 y.	0.01 $\pm$ 1.00	> 0.9	[-0.05, 0.06]	5.10	4.39	0.00 $\pm$ 1.00	0.3	[-0.05, 0.06]	6.04	4.43
> 65 years	0.00 $\pm$ 1.00	0.5	[-0.13, 0.14]	4.04	4.04	0.00 $\pm$ 1.05	0.8	[-0.14, 0.13]	5.91	5.06
IC										
Total	0.00 $\pm$ 1.00	0.15	[-0.04, 0.04]	5.26	5.05	0.00 $\pm$ 1.00	0.8	[-0.04, 0.04]	5.18	4.91
≤ 18 years	0.00 $\pm$ 1.00	0.5	[-0.07, 0.06]	5.09	4.87	0.00 $\pm$ 1.00	0.9	[-0.05, 0.06]	5.05	5.21
18–65 y.	0.01 $\pm$ 1.00	0.6	[-0.04, 0.07]	5.65	4.94	0.00 $\pm$ 0.99	0.7	[-0.05, 0.05]	5.30	4.43
> 65 years	-0.06 $\pm$ 1.00	0.4	[-0.20, 0.08]	3.54	6.57	-0.02 $\pm$ 1.03	0.6	[-0.15, 0.11]	5.06	6.33
ERV										
Total	0.00 $\pm$ 0.99	0.9	[-0.04, 0.04]	5.42	4.88	0.00 $\pm$ 1.00	0.3	[-0.04, 0.04]	4.77	4.71
≤ 18 years	0.02 $\pm$ 0.97	0.5	[-0.04, 0.08]	5.19	3.57	0.00 $\pm$ 0.99	0.3	[-0.05, 0.06]	5.05	4.41
18–65 y.	-0.02 $\pm$ 1.01	> 0.9	[-0.07, 0.04]	5.41	5.88	0.00 $\pm$ 1.00	0.3	[-0.05, 0.05]	4.50	4.83
> 65 years	0.04 $\pm$ 1.01	> 0.9	[-0.10, 0.18]	6.57	4.55	-0.02 $\pm$ 1.02	0.4	[-0.15, 0.11]	5.06	5.49

Abbreviations: CI – confidence interval of mean Z-scores, ERV – expiratory reserve volume, FRC – functional residual capacity, GLI – Global Lung Function Initiative, IC – inspiratory capacity, KS – Kolmogorov-Smirnov test for distribution of mean Z-scores, LLN – lower limit of normal, RV – residual volume, TLC – total lung capacity, ULN – upper limit of normal

Auslösend für diese Unterschiede könnten verschiedene Gründe sein: Einerseits könnte die stetige Zunahme von Körpergröße und Lungenfunktionsparameter abhängig von dem Untersuchungszeitraum der Studien zu säkulären Trends bei den gemessenen Lungenvolumina führen [18]. Auch regionale sozioökonomische Bedingungen und Umweltfaktoren, die Körpergröße und Lungengesundheit beeinflussen, könnten zu Unterschieden führen [19].

Der genaue Einfluss von Gewicht auf die Lungenvolumina ist noch nicht vollständig geklärt, eine Abnahme der meisten Lungenvolumina, besonders der funktionellen Residualkapazität (FRC), bei übergewichtigen Personen mit hohem BMI wurde aber gezeigt [1, 20]. In den Analysen von GLI bestand zwar eine Tendenz zu niedrigeren Volumina bei höherem BMI, die jedoch nicht als klinisch relevant gewertet wurde. Der im Vergleich zu den bei GLI eingeschlossenen Kohorten niedrigere BMI in der LEAD-Kohorte könnte aber mit den höher gemessenen Lungenvolumina zusammenhängen.

Zuletzt können auch durch verschiedene Messtechniken und Geräte verursachte Unterschiede nicht ausgeschlossen werden. Das GLI-Datenset verwendet sowohl mittels Gasverdünnungsmethoden als auch plethysmographisch ermittelte Lungenvolumina. Bei obstruktiven Patienten konnte dabei eine Unterschätzung der tatsächlichen Volumina durch die Gasverdünnungsmethoden gezeigt werden [21]. Bei lungen-gesunden Personen ist die Situation aber nicht vollständig geklärt. Auch zwischen den Modellen der Bodyplethysmographen können kleinere Messunterschiede nicht ausgeschlossen werden. Eine Analyse aus dem Studiennetzwerk COSYCONET beschrieb eine Differenz bis zu 670 ml bei der FRC zwischen zwei Plethysmographen verschiedener Hersteller [22].

Grundsätzlich bleibt zu erwähnen, dass auf einer Kohorte basierende Referenzwerte für diese stets eine höhere Präzision bieten werden. Der große Vorteil von allgemein gültigen Normalwerten liegt in der einfachen Anwendung und der guten Vergleichbarkeit von Ergebnissen auch zwischen unterschiedlichen Messzentren und auch Ländern. Geringe Unterschiede,

insbesondere wenn sie nicht klinisch relevant sind, können somit akzeptiert werden. Bei starken Abweichungen müssen solche Referenzwerte aber kritisch hinterfragt werden.

Daten zu Referenzwerten aus anderen Ländern

Zu der Performance der neuen GLI-Referenzwerte in anderen Ländern gibt es bisher sonst noch wenig Daten. Eine Studie aus Belgien von De Soomer et al. aus 2022 untersuchte 1311 gesunde Probanden mit Ganzkörperplethysmographie [23]. Es zeigten sich ebenfalls durch GLI zu niedrig berechnete Werte für die statischen Lungenvolumina, vor allem bei RV.

Abgesehen davon hat nur eine weitere Arbeit aus Algerien die Referenzwerte in einer Gruppe von 481 gesunden Erwachsenen untersucht [24]. Auch hier waren die tatsächlichen gemessenen Werte für RV, TLC und FRC höher, als durch die Normalwerte vorgegeben. Limitierend könnte bei dieser Studie noch der ethnische Hintergrund wirken, da eine Verwendung der GLI-Werte bisher nur für Populationen mit kaukasischem Hintergrund empfohlen wurde.

Fact Box

- Die Auswahl der richtigen Referenzwerte spielt eine wichtige Rolle für die korrekte Interpretation der Lungenfunktion.
- Die „Global Lung Function Initiative“ arbeitet an der weltweiten Standardisierung von Referenzwerten für sämtliche Lungenfunktionsuntersuchungen.
- Die rezenten Referenzwerte von GLI für statische Lungenvolumina zeigen in der Kohorte der österreichischen LEAD-Studie deutliche Abweichungen von den tatsächlichen Messwerten.
- Mit den LEAD-Referenzwerten stehen nun neue Normalwerte für die statischen Lungenvolumina, angepasst an die österreichische Bevölkerung zur Verfügung.

Interessenkonflikt

Keiner.

Literatur:

- Ruppel GL. What is the clinical value of lung volumes? *Respir Care* 2012; 57: 26–35; discussion 35–8.
- Stanojevic S et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J* 2022; 60: 2101499.
- Quanjer PH et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993; 16 (suppl): 5–40.
- Forche G. [First comprehensive spirometric studies of new reference values for unrestricted use]. *Wien Med Wochenschr* 1986; 99 (suppl): 1–36.
- Quanjer PH et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012; 40: 1324–43.
- Créé CP et al. [Standardization of spirometry: 2015 update. Published by German Atemwegsliga, German Respiratory Society and German Society of Occupational and Environmental Medicine]. *Pneumologie* 2015; 69: 147–64.
- Zapletal A, Paul T, Samanek M. [Significance of contemporary methods of lung function testing for the detection of airway obstruction in children and adolescents (author's transl)]. *Z Erkr Atmungsorgane* 1977; 149: 343–71.
- Bowerman C et al. A race-neutral approach to the interpretation of lung function measurements. *Am J Respir Crit Care Med* 2023; 207: 768–74.
- Quanjer PH, Stanojevic S. Do the Global Lung Function Initiative 2012 equations fit my population? *Eur Respir J* 2016; 48: 1782–5.
- Hall GL et al. Official ERS technical standard: Global Lung Function Initiative reference values for static lung volumes in individuals of European ancestry. *Eur Respir J* 2021; 57: 2000289.
- Mraz T et al. Updated reference values for static lung volumes from a healthy population in Austria. *Respir Res* 2024; 25: 155.
- 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.
- Miller MR et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319–38.
- Wanger J et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005; 26: 511–22.
- Hall GL et al. The Global Lung Initiative 2012 reference values reflect contemporary Australasian spirometry. *Respirology* 2012; 17: 1150–1.
- Langhammer A et al. Global Lung Function Initiative 2012 reference equations for spirometry in the Norwegian population. *Eur Respir J* 2016; 48: 1602–11.
- Cole TJ, Green PJ. Smoothing reference centile curves: the LMS method and penalized likelihood. *Stat Med* 1992; 11: 1305–19.
- Kohansal R, Soriano JB, Agustí A. Investigating the natural history of lung function: facts, pitfalls, and opportunities. *Chest* 2009; 135: 1330–41.
- Xu X et al. Age, period, and cohort effects on pulmonary function in a 24-year longitudinal study. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 554–66.
- Jones RL, Nzekwu MM. The effects of body mass index on lung volumes. *Chest* 2006; 130: 827–33.
- Tantucci C et al. Methods for measuring lung volumes: is there a better one? *Respiration* 2016; 91: 273–80.
- Alter P et al. Differences in the measurement of functional residual capacity between body plethysmographs of two manufacturers. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2022; 17: 1477–82.
- De Soomer K et al. Evaluation of the Global Lung Function Initiative reference equations in Belgian adults. *ERJ Open Res* 2022; 8: 00671–2021.
- Ketfi A, Ben Saad H. The global lung function initiative 2021 (GLI-2021) norms provide mixed results for static lung volumes (SLVs) in Algerian adults. *Libyan J Med* 2022; 17: 2059893.

Pleuraerguss – diagnostische Abklärung und therapeutische Möglichkeiten

M. Bergmann

Kurzfassung: Eine pathologische Flüssigkeitsansammlung im Pleuraspalt erfordert vom Behandlungsteam eine zielgerichtete Abklärung der potentiellen Ursachen unter Berücksichtigung des klinischen Kontextes. Neben Anamnese und Bildgebung trägt die Ergusspunktion mit zytologischer, mikrobiologischer und chemischer Aufarbeitung der Ergussflüssigkeit zur Diagnosesicherung bei. Weitere Untersuchungsschritte wie die ultraschallgezielte oder direkte thorakoskopische Pleurabiopsie können bei unklarer Ursache erforderlich sein, insbesondere bei vermuteter maligner Grunderkrankung kann dadurch in der Regel eine verlässliche Diagnose gestellt werden.

Im Kontext einer pleuralen Infektion ist ein rasches therapeutisches Vorgehen, ggf. auch interdisziplinär, zur Vermeidung lebensbedrohlicher Komplikationen oder anhaltender atemmechanischer

Einschränkungen indiziert. Abhängig von der Genese des Pleuraergusses stehen mit der medikamentösen Behandlung der Grunderkrankung, Einmalpunktion, untunneltem Pleuraverweilkatheter oder Talkumpleurodese verschiedene therapeutische Möglichkeiten zur Verfügung.

Schlüsselwörter: Pleurale Infektion, Pleurakarzinose, internistische Thorakoskopie, Pleurodese

Abstract: Pleural fluid – diagnostic assessment and therapeutic options. A pathological accumulation of fluid in the pleural space requires the treatment team to conduct a targeted investigation of potential causes, taking the clinical context into account. In addition to medical history and imaging, thoracentesis with cytological, microbiological, and chemical analysis of the pleural fluid contributes to

a definitive diagnosis. Further diagnostic steps, such as ultrasound-guided or direct thoracoscopic pleural biopsy, may be necessary if the cause remains unclear. Especially in cases of suspected malignant disease, a reliable diagnosis can typically be made.

In the context of pleural infection, rapid therapeutic intervention – potentially interdisciplinary – may be indicated to prevent life-threatening complications or persistent respiratory mechanical restrictions. Depending on the cause of the pleural effusion, various therapeutic options are available, including the medical treatment of the underlying disease, single aspiration, tunneled indwelling pleural catheter, or talc pleurodesis. **J Pneumolog 2024; 12 (2): 17–22.**

Key words: pleural infection, pleural carcinosis, medical thoracoscopy, pleurodesis

■ Einleitung

Im klinischen Alltag sind Pleuraergüsse mit begleitender Atemnot häufig. Die möglichen Ursachen sind vielfältig und die kausale Einschätzung stellt oftmals eine Herausforderung für die behandelnden Ärzte dar. Physiologischerweise besteht im Pleuraspalt zwischen viszeraler und parietaler Pleura nur ein dünner eiweißarmer Flüssigkeitsfilm. Durch die bestehenden Adhäsionskräfte bleibt die Lunge ausgedehnt und kann im Rahmen der Atembewegungen der Thoraxwand folgen, die Reibung der beiden Pleurablätter wird bei In- und Expiration reduziert. Der Flüssigkeitsfilm wird überwiegend durch die parietale Pleura sezerniert und reabsorbiert, die basale Transportkapazität zur Reabsorption kann bei Bedarf um etwa den Faktor 40 gesteigert werden [1]. Besteht ein Ungleichgewicht zwischen Flüssigkeitsproduktion und -absorption, kann sich ein Pleuraerguss bilden.

Am häufigsten treten Pleuraergüsse bei kardialer Grunderkrankung oder bei pleuralen Infektionen zum Beispiel im Rahmen einer Pneumonie oder bei viralen Infekten auf [2]. Auch bei fortgeschrittenen Krebserkrankungen kommt es oft zur Bildung von Pleuraergüssen, bedingt beispielsweise durch lymphatische Abflusshindernisse oder durch erhöhte Flüssigkeitsbildung bei direkter Infiltration der Pleura/bestehender Pleurakarzinose.

■ Abklärung

Im Rahmen einer gründlichen Anamnese sollten zunächst Informationen wie Dauer und Charakter der Beschwerden,

eine bestehende B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust) sowie Begleiterkrankungen wie Herzinsuffizienz, Leber- oder Nierenerkrankungen abgefragt werden. Ebenso wichtige Hinweise können sich aus der Berufs- und Umwelthanamnese (z. B. Asbestexposition) ergeben. In der körperlichen Untersuchung findet sich je nach Ausmaß der Ergussmenge ein gedämpfter Klopfschall sowie ein abgeschwächtes Atemgeräusch.

Bildgebende Verfahren wie konventionelles Röntgen, Computertomographie und insbesondere der Ultraschall sind essentielle und niederschwellig verfügbare diagnostische Werkzeuge, die am Beginn der Abklärung stehen. Die Pleuraergusspunktion und chemische Analyse der Ergussflüssigkeit sind i.d.R. die nächsten Schritte. Die Durchführung der Ergusspunktion sollte im Sinne der Patientensicherheit unter Zuhilfenahme eines Ultraschallgerätes erfolgen; die Punktion kann dadurch entweder unter direkter Visualisierung der Punktionsnadel oder indirekt nach Markierung einer geeigneten Punktionsstelle erfolgen. Dadurch können potentielle Blutungskomplikationen, beispielsweise die Verletzung von Interkostalgefäßen, in der Regel leicht vermieden werden.

Nach Auswertung der Ergusschemie (Laktatdehydrogenase [LDH], Cholesterin, Protein, Glukose) kann eine erste kausale Einschätzung durch die Einordnung in Transsudat oder Exsudat erfolgen. Während transsudative Pleuraergüsse aufgrund eines erhöhten hydrostatischen oder erniedrigten onkotischen Druckes im Blutkreislauf bei grundsätzlich intakter Pleura entstehen (Flüssigkeit aus dem Blutkreislauf wird durch Kapillaren quasi in den Pleuraspalt „gepresst“), besteht bei erkrankter Pleura eine erhöhte Durchlässigkeit für Blutbestandteile, die im Erguss nachgewiesen werden können. Es kommt zur Ausbildung eines exsudativen Ergusses.

Eingelangt am: 18.08.2024, angenommen am: 26.08.2024

Aus der 2. Medizinischen Abteilung mit Pneumologie und Karl Landsteiner Institut für Lungenforschung und Pneumologische Onkologie, Klinik Ottakring, Wien

Korrespondenzadresse: Dr. Michael Bergmann, 2.Medizinische Abteilung mit Pneumologie und Karl Landsteiner Institut für Lungenforschung und Pneumologische Onkologie, Klinik Ottakring, A-1160 Wien, Montleartstraße 37, E-mail: michael.bergmann@gesundheitsverbund.at

Zur Unterscheidung zwischen Transsudat und Exsudat können die modifizierten Kriterien nach Light herangezogen werden: Vereinfacht spricht ein Cholesteringehalt von > 40 mg/dL oder eine Laktatdehydrogenase im Erguss von > 60 % des Serum-Referenzwertes für einen exsudativen Pleuraerguss [3]. Sonderfälle wie beispielsweise ein Chylothorax (häufig traumatisch/postoperativ oder im Rahmen einer malignen Grunderkrankung möglich) sind definiert durch einen Triglyzerid-Gehalt > 110 mg/dL im Punktat sowie eine milchig trübe Ergussflüssigkeit [4]. Ein Hämatothorax liegt definitionsgemäß vor, wenn die Bestimmung des Hämatokrits im Pleuraerguss einen Wert größer als die Hälfte des Serum-Hämatokrits ergibt [5].

Für eine korrekte Einschätzung ist der klinische Gesamtkontext wichtig: Abhängig von der vermuteten Grunderkrankung sollten weitere diagnostische und/oder therapeutische Schritte gesetzt werden. Neben der chemischen, zytologischen und mikrobiologischen Analyse der Ergussflüssigkeit sollte auch gezielt die Beschaffenheit der Pleura inspiziert werden, wobei hierfür die Thoraxsonographie als besonders geeignetes Instrument zur Verfügung steht.

■ Transsudat/kardialer Pleuraerguss

Kann ein bestehender Pleuraerguss beispielsweise aufgrund des klinischen Gesamtbildes (z. B. u.a. erhöhtes NT-proBNP, Echokardiographie, im körperlichen Status Zeichen der Hypervolämie etc.) kausal einer zugrunde liegenden Herzinsuffizienz zugeordnet werden, so steht die adäquate Therapie der Grunderkrankung im Vordergrund. Im Thoraxröntgen zeigt sich häufig ein rechtsseitiger oder beidseitiger Pleuraerguss.

In der Thoraxsonographie ist dieser in der Regel echofrei, die Pleura parietalis ist für gewöhnlich nicht verdickt (insbesondere bestehen keine Auffälligkeiten wie z. B. Knötchen). Die sonographische Darstellung einer dilatierten Vena cava kann bei fehlender Atemvariabilität weitere Hinweise geben. Im Falle einer Linksdekompensation mit kardialen Lungenödem können gegebenenfalls zusätzlich über den Lungen vermehrte B-Linien im Sinne eines interstitiellen Syndroms dargestellt werden.

Eine diagnostische Ergusspunktion ist prinzipiell bei schlüssigem Gesamtbild, Besserung der Beschwerden und rückläufiger Ergussmenge unter medikamentöser Therapie nicht zwingend erforderlich. Besteht allerdings ein symptomatischer und/oder wirksamer Pleuraerguss in Hinblick auf den Gasaustausch, so kann – wenn eine Abnahme der Ergussmenge unter medikamentöser Therapie ausbleibt oder eine rasche klinische Verbesserung erreicht werden muss – eine Entlastungspunktion zur Verbesserung der Oxygenierung und Linderung der bestehenden Atemnot erwogen werden. Erfolgt eine diagnostische Aufarbeitung des Ergusses, so zeigt diese in der Regel chemisch ein Transsudat ohne wesentliche Blutbestandteile, die Pleura ist in diesem Fall intakt.

Differentialdiagnostisch kann z. B. ein hepatischer Hydrothorax (in der Regel rechtsseitiger Erguss, Übertritt von Aszites in die Pleurahöhle über bestehende Zwerchfelllücken) bei fortgeschrittener Leberzirrhose oder eine Hypoalbuminämie bei nephrotischem Syndrom ursächlich für einen transsudativen Pleuraerguss sein. Erfolgt eine diagnostische Punktion nach

vorangegangener intensivierter diuretischer Therapie, kann chemisch ein sogenanntes Pseudoexsudat vorliegen. Zur Abgrenzung von echten Exsudaten kann der Albumin-Gradient zwischen Pleura und Serum herangezogen werden (Albumin Serum – Albumin Pleuraerguss < 12 g/L als Hinweis für Exsudat).

■ Pleurale Infektion – Diagnostik und Therapie

Häufig treten Pleuraergüsse im Rahmen eines respiratorischen Infekts oder einer Pneumonie auf. Dabei kann es u.a. durch Reizung der Pleurablätter und lokale Entzündungsreaktionen zur Bildung eines parapneumonischen Ergusses kommen. Dringen Bakterien in die Ergussflüssigkeit ein und vermehren sich dort, liegt eine pleurale Infektion vor. Neben erhöhten Entzündungsparametern findet sich klinisch häufig ein ausgeprägtes Krankheitsgefühl mit Fieber, respiratorischen Beschwerden, manchmal auch begleitet von thorakalen Schmerzen.

Im frühen Stadium der Infektion (exsudatives Stadium) stellt sich der Pleuraerguss in der Sonographie echoarm (schwarzer Erguss ohne echoreiche Binnenstruktur) dar. Gelegentlich sind im Ultraschall einzelne Fibrinfäden (Abb. 1) oder ein Planktonzeichen (d.h. rasch bewegliche Spontanechos) in der Ergussflüssigkeit erkennbar. Persistiert die Infektion ohne ausreichende Behandlung, können sich flächige Fibrinsepten (fibrinopurulent Stadium) und in weiterer Folge unterschiedlich große, teils abgekapselte und teils miteinander kommunizierende Kompartimente bilden. Sonographisch ist eine netzige Binnenstruktur erkennbar (Abb. 2), in der Kontrastmittel-Computertomographie können größere Kammern unterschieden werden, wobei der Thoraxultraschall diesbezüglich eine exaktere Beurteilung ermöglicht.

Bei unzureichender Infektionskontrolle können sich die entstandenen Fibrindepots in weiterer Folge nach und nach in Eiter umwandeln, es kommt zum „Pyothorax“ oder „Empyem“. Im konventionellen Röntgenbild kann bspw. ein linsenförmiger Erguss (Abb. 3) erkennbar sein, das Ultraschallbild zeigt einen inhomogenen und echodichten Erguss. Falls hyperechogene Lufteinschlüsse in der Ergussflüssigkeit zu sehen sind, so bezeichnet man dies als „suspended microbubble sign“. In dieser Situation besteht für die Patienten ein erhöhtes Risiko für das Entstehen eines septischen Zustandsbildes mit entsprechenden Komplikationen.

Erfolgt im weiteren Verlauf keine ausreichende Behandlung oder chirurgische Sanierung, so kommt es im letzten (organisierenden) Stadium der pleuralen Infektion zur Ausbildung einer fibrösen Schwarte, die die gesamte Atemmechanik nachhaltig beeinträchtigt.

Fehlen bei entsprechender Klinik dringende radiologische Hinweise für eine pleurale Infektion, so sollte eine diagnostische Punktion erfolgen. Falls sich das Punktat nicht augenscheinlich putrid darstellt, hilft die Bestimmung des pH-Wertes bei der Entscheidung des weiteren Vorgehens: Über 7,4 ist die Wahrscheinlichkeit für eine pleurale Infektion gering, eine Versorgung mittels Drainage ist nicht zwingend erforderlich und die Flüssigkeit kann bei Bedarf (z. B. Dyspnoe, O₂-Bedarf, sehr großer Erguss) ggf. mittels Einmalpunktion abgelassen werden.

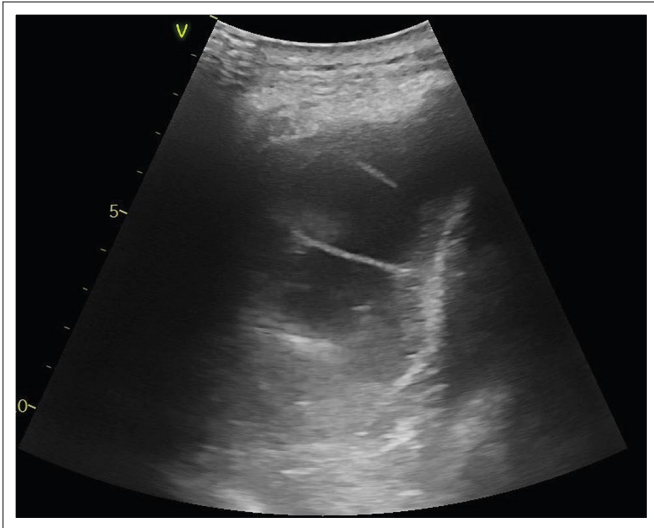


Abbildung 1: Fibrinfäden im Ultraschall

Bei einem pH-Wert unter 7,2 ist die Wahrscheinlichkeit einer pleuralen Infektion hingegen hoch, der Glukosewert in der Ergussflüssigkeit ist hier meistens erniedrigt, das Punktat kann makroskopisch trüb und/oder übelriechend sein. In diesem Fall sollte umgehend eine Drainagenanlage erfolgen, um ein Abfließen der Flüssigkeit und Abheilen der Infektion zu ermöglichen. Ergibt sich ein pH-Wert zwischen 7,2 und 7,4, besteht eine mittlere Wahrscheinlichkeit einer pleuralen Infektion. In diesem Fall kann ergänzend die Bestimmung der Laktatdehydrogenase aus der Ergussflüssigkeit erfolgen: Liegt ein Wert > 900 vor und bestehen klinisch anhaltende Infektzeichen ohne wesentliche Besserung oder radiologisch Hinweise für eine Infektion des Pleurareums (z. B. Split-Pleura-Sign in der Computertomographie), sollte ebenfalls die Anlage einer Thoraxdrainage erwogen werden. Die mikrobiologische Untersuchung kann als Standardkultur oder besser mittels Blutkulturflaschen erfolgen, die eine höhere diagnostische Sensitivität aufweisen [6]. Erfolgt die mikrobiologische Probennahme unter bereits etablierter antibiotischer Therapie, so reduziert sich die Nachweiswahrscheinlichkeit um etwa 50 % [7]. In diesen Fällen kann unter Verwendung einer Multiplex-PCR häufig noch ein Erregernachweis gelingen [8].

Bestehen durch die erfolgte Bildgebung (z. B. Fibrinfäden, Septen oder „suspended microbubble sign“ im Ultraschall) und die Klinik Hinweise für eine pleurale Infektion, sollte eine rasche therapeutische Versorgung angestrebt werden. Je nach Stadium der Infektion sollte neben der rein passiven Drainage bei ausgewählten Patienten gegebenenfalls auch eine intrapleurale Fibrinolyse (Applikation von gewebspezifischem Plasminogenaktivator/Alteplase in Kombination mit Desoxyribonuklease) über die liegende Drainage erwogen werden [9]. Diese kann durch Auflösen der gebildeten Fibrinnetze und -kammern das Abfließen der verschiedenen Kompartimente des Ergusses erleichtern, somit die Wahrscheinlichkeit einer erforderlichen chirurgischen Intervention reduzieren und die Länge des Spitalsaufenthalts verkürzen [10].

Bestehen Hinweise für ein multilokuläres Empyem, so sollte nach erfolgter CT-Thorax und interdisziplinärer Besprechung zwischen Pneumologie und Thoraxchirurgie je nach Allgemeinzustand des Patienten ggf. ein primär chirurgisches Vorgehen

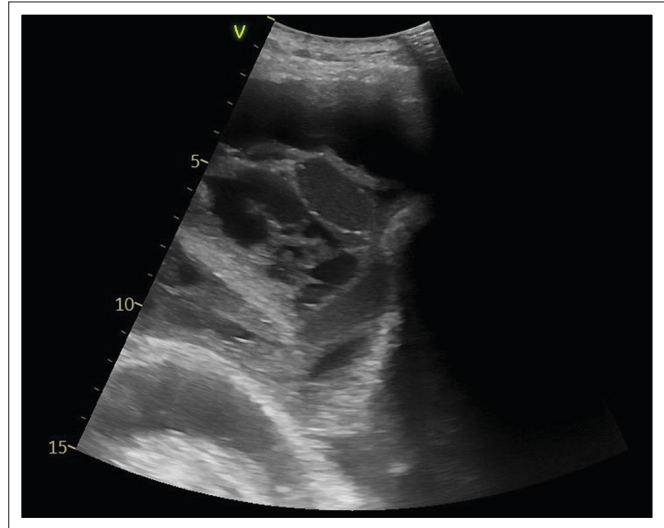


Abbildung 2: Septierter Erguss im Ultraschall

(z. B. videoassistierte Thorakoskopie zur Empyemasanierung) gewählt werden. Insbesondere bei bereits organisierendem Erguss scheint ein chirurgisches Vorgehen empfehlenswert.

Winkelergüsse ab einem Volumen von ca. 50–100 ml können in der Regel bereits im Lungenröntgen dargestellt werden [11], speziell bei kleineren Ergussansammlungen hat jedoch die Sonographie eine höhere Sensitivität. Kleine Ergüsse bedürfen meistens keiner unmittelbaren Intervention, sie sollten jedoch engmaschig sonographisch Verlaufskontrolliert und die Flüssigkeit insbesondere bei Zunahme der Ergussmenge oder bei ausbleibender klinischer Besserung untersucht werden.

■ Maligner Pleuraerguss – Diagnostik und Therapie

Insbesondere bei fortgeschrittenen Krebserkrankungen kann es als Zeichen einer Pleurakarzinose zum pathologischen Auftreten von Flüssigkeitsansammlungen im Pleuraspalt kommen. Die zytologische oder histologische Diagnosesicherung



Abbildung 3: C/P, linsenförmiger Erguss

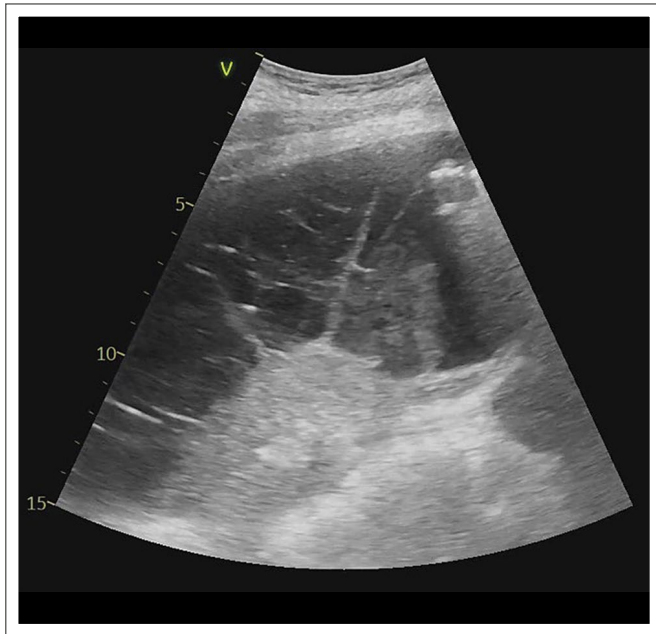


Abbildung 4a: Septierter Erguss im Ultraschall

kann im Hinblick auf das Tumorstaging und weitere mögliche Therapieoptionen von essenzieller Bedeutung sein.

Erste Hinweise ergeben sich bereits aus Anamnese, Symptomatik und Bildgebung. In der Ultraschalluntersuchung der Ergussflüssigkeit ist häufig ein Planktonzeichen zu sehen, durch vermehrtes Fibrin im Erguss können aber auch Septierungen wie bei einer pleuralen Infektion entstehen (Abb. 4a und 4b). Die Pleura parietalis ist oft flächig verdickt oder weist knotige Veränderungen auf.

Ist die Klärung der Ergussursache relevant für das Staging und die weitere Therapie, so sollte eine diagnostische Ergusspunktion erfolgen. Chemisch ergibt sich in der Regel ein Exsudat, als Zeichen einer erkrankten und für Blutbestandteile durchlässigen Pleura (in seltenen Fällen ist aber auch

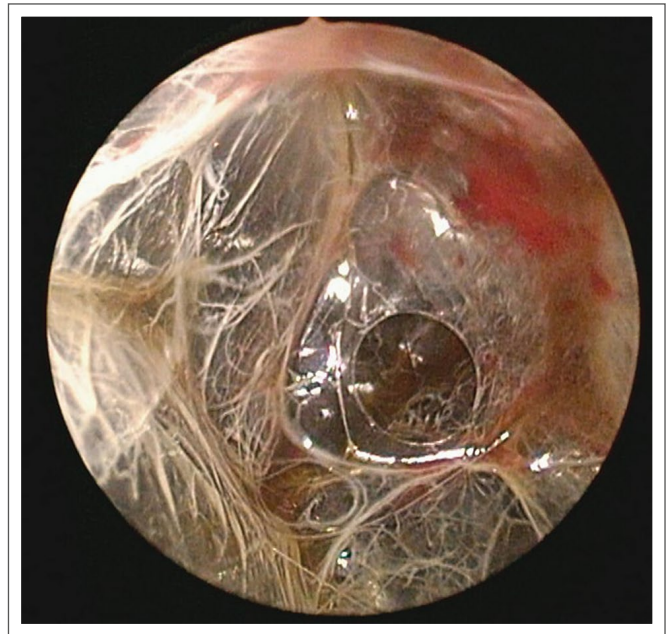


Abbildung 4b: Thorakoskopisches Bild zu Bild 4a: malignes Pleuramesotheliom

ein Transsudat möglich!). Für die zytologische Analytik und Zellblockdiagnostik sollten zumindest 50 ml Pleuraerguss gewonnen werden. Die Bestimmung von Tumormarkern in der Ergussflüssigkeit hat diagnostisch eher einen geringen Stellenwert: Bei vergleichsweise hoher Spezifität ist die Sensitivität gering und somit zur Diagnosesicherung bzw. Ausschluss einer Pleurakarzinose nicht geeignet. Abhängig von der zugrunde liegenden Krebserkrankung können bei bis zu $\frac{2}{3}$ der Fälle in der zytologischen Aufarbeitung der Ergussflüssigkeit maligne Zellen nachgewiesen werden [12]. Während beispielsweise bei bestehendem Mamma- oder Ovarialkarzinom häufig ein Malignitätsnachweis aus dem Pleuraerguss möglich ist, gelingt dies bei einem Pleuramesotheliom selten (Abb. 5).

Auch eine neuerliche/wiederholte Ergussdiagnostik erhöht die Sensitivität nur gering, daher sollte zur weiteren Abklärung bei negativer Ergusszytologie und bestehendem Tumorverdacht (oder unklarem exsudativem Pleuraerguss) eine Biopsie der Pleura parietalis durchgeführt werden. Diese kann bei nachgewiesener verdickter Pleura parietalis CT- oder ultraschallgezielt erfolgen oder mittels direkter Biopsie im Rahmen einer internistischen Thorakoskopie (diese stellt mit der höchsten diagnostischen Sensitivität den Goldstandard dar) [12]. Die Untersuchung kann unter erhaltener Spontanatmung in Sedoanalgesie sowie bei Bedarf auch ambulant/tagesklinisch durchgeführt werden und ist somit auch für Patienten mit einem reduziertem Performance-Status geeignet. Ein weiterer Vorteil: Kann eine bestehende Pleurakarzinose während der Untersuchung bereits zweifelsfrei gesichert werden (z. B. durch den Nachweis maligner Zellen bei vorhandener zytologischer ROSE [rapid onsite evaluation]), besteht die Möglichkeit, ggf. in ein und demselben Eingriff bereits eine therapeutische Intervention durchzuführen.

Ist ein maligner Pleuraerguss gesichert, gibt es verschiedene Optionen für das weitere Vorgehen. Besteht eine deutliche Symptomatik, sollte eine Thorakozentese mit vollständiger Ergussdrainage durchgeführt werden. Dadurch kann einer-

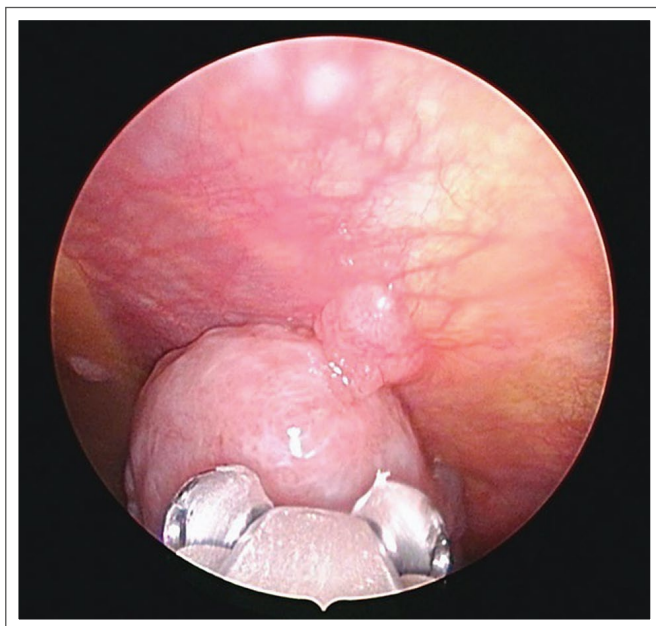


Abbildung 5: Epitheloides Mesotheliom (thorakoskopische Biopsie)

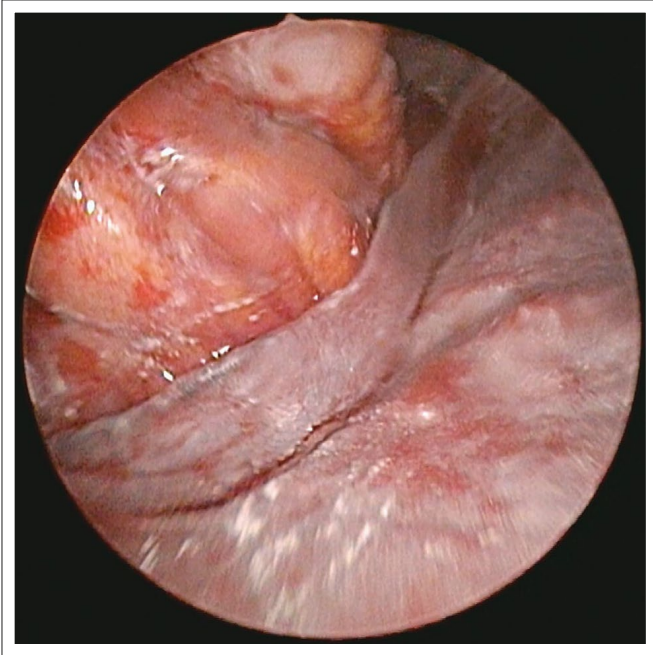


Abbildung 6: Thorakoskopische Talkumpleurodese

seits die Ausdehnungsfähigkeit der Lunge und andererseits ein klinisches Ansprechen mit Reduktion der Beschwerden überprüft werden. Bei ausdehnungsfähiger Lunge – d.h. je nach Definition liegen nach Drainage des Ergusses mehr als 50–75 % der Lunge der Thoraxwand an – empfiehlt sich frühzeitig die Durchführung einer Pleurodese. Hierbei wird bspw. durch Einbringen von sterilem Talkumpulver auf die Pleurablätter ein beabsichtigter Entzündungsprozess ausgelöst, der zum irreversiblen „Verkleben“ von parietaler und viszeraler Pleura führt. Bei erfolgreicher Intervention bleibt die Lunge ausgedehnt und es kommt zu keiner neuerlichen Akkumulation von Flüssigkeit im Pleuraspalt. Sonographisch lässt sich nach Pleurodese kein Pleuragleiten mehr darstellen.

Die durch den Eingriff irreversibel veränderte Atemmechanik ist in der Regel durch die Patienten deutlich weniger spürbar als die subjektive Belastung durch das wiederholte Nachfließen von Flüssigkeit. Die Pleurodese kann thorakoskopisch als „Talkum-Poudrage“ mittels Pulverbläser und feiner Verteilung über die Pleurablätter (Abb. 6) oder als „Talkum-Slurry“ über eine liegende Thoraxdrainage erfolgen. Beide Verfahren haben eine nahezu vergleichbare Erfolgsrate. Alternativ besteht bei wiederholt nachfließenden und symptomatischen Pleuraergüssen die Option, einen untunnelten Pleuraverweilkatheter in Lokalanästhesie zu implantieren. Über diesen können die Patienten bei Auftreten von Atemnot, thorakalem Druck oder Schmerzen die angesammelte Flüssigkeit symptomorientiert und selbständig mittels vorbereiteten Vakuumbehältern abdrainieren. Erfolgt die Ergussdrainage wiederholt und intensiviert (insbesondere in kurzen Drainageintervallen), besteht die Möglichkeit, dass es im Verlauf zu einer Autopleurodese kommt.

Ist die viszerale Pleura von Karzinose betroffen und kann sich die Lunge nicht mehr ausdehnen, so ist aufgrund fehlender Aposition der Pleurablätter und damit einhergehend geringer Erfolgschancen eine Pleurodese nicht indiziert. Bestehen aufgrund wiederholt nachfließender Ergussmengen ausgeprägte

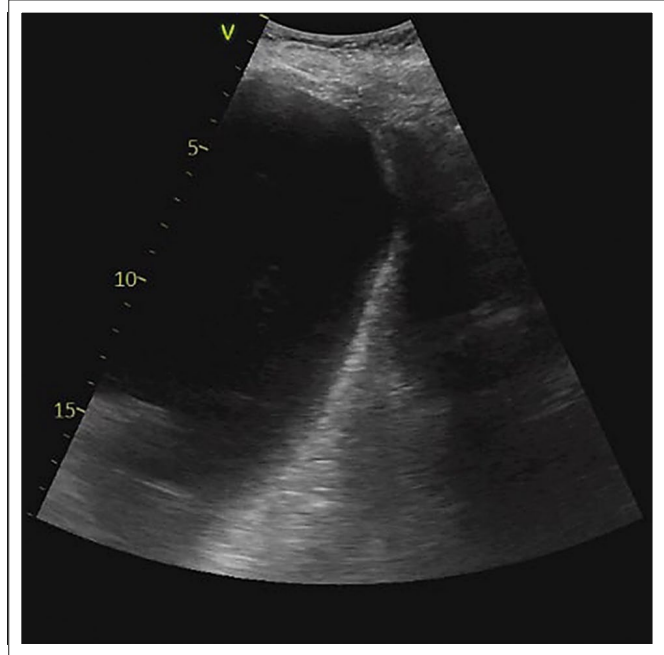


Abbildung 7: Abgeplattetes/invertiertes Zwerchfell im Ultraschall

Symptome (Atemnot, thorakaler Druck) und können diese durch Ablassen von Flüssigkeit gelindert werden, so kann auch in diesem Fall die Implantation eines untunnelten Pleuraverweilkatheters sinnvoll sein [13]. Insbesondere wenn sonographisch ein durch die Ergussmenge abgeplattetes oder sogar invertiertes Zwerchfell zu sehen ist (Abb. 7), kann wahrscheinlich durch die Reduktion von Ergussvolumen und die damit einhergehende Verbesserung der Zwerchfellbeweglichkeit eine Verringerung von subjektiven Beschwerden erreicht werden [14].

Besteht aufgrund der malignen Grunderkrankung eine deutlich verkürzte Lebenserwartung (< 1 Monat), können bei hoher Symptomlast und palliativem Therapieziel wiederholte Einmalpunktionen, ergänzt durch eine medikamentöse Therapie zur Linderung von Atemnot und Angst, zum Einsatz kommen.

Die definitive Versorgung von malignen Pleuraergüssen erfordert vom Behandlungsteam neben Prüfung der medizinischen Voraussetzungen ein individuelles Vorgehen, mitunter abhängig vom Performance-Status, der subjektiven Symptomlast sowie der persönlichen Wünsche der Patienten. Die unterschiedlichen Vorgehensweisen sowie die jeweiligen Vor- und Nachteile (u.a. Änderung des Körperbildes nach Implantation eines Pleuraverweilkatheters, potientielles Infektionsrisiko, Notwendigkeit der eigenständigen Drainage oder Drainage durch eingeschulte Personen vs. Irreversibilität der Prozedur bei Talkumpleurodese, Schmerzen etc.) sollten in die Entscheidungsfindung miteinfließen.

■ Seltenerer Ergussursachen und unklarer Exsudat

Liefern Klinik und Anamnese Hinweise für eine weniger häufige Ergussursache, so kann die Bestimmung spezifischer Biomarker aus der Ergussflüssigkeit hilfreich sein, um eine Verdachtsdiagnose untermauern. Eine Übersicht über vermutete Genese, klinischen Kontext und zur Verfügung stehende Testungen ist in Tabelle 1 zu finden.

Tabelle 1: Ursachen von Pleuraergüssen, klinischer Kontext, geeigneter Test (Nachdruck mit freundlicher Genehmigung des Medmedia-Verlags aus Universum Innere Medizin 10/2023)

Vermutete Ursache	Klinischer Kontext	Befund / diagnostischer Test
Pleurale Infektion	respiratorischer Infekt, Pneumonie	pH LDH mikrobiologische Kultur molekularbiologischer Erregernachweis
Maligne Erkrankung der Pleura	diverse Malignome inkl. Pleuramesotheliom	Erster Schritt: Ergusszytologie Goldstandard: Pleurabiopsie (thorakoskopisch oder bildgebungs-gezielt transthorakal)
Lymphom		Lymphozytentypisierung aus der Ergussflüssigkeit
Tuberkulöse Pleuritis	radiologisch „Tree-in-bud“-Veränderungen, Kavernen	Adenosin-Desaminase (ADA): Normale Erguss-ADA macht TB bei niedriger Vortestwahrscheinlichkeit unwahrscheinlich mykobakterielle PCR (begrenzte Sensitivität, hohe Spezifität) mykobakterielle Kultur aus Pleuraerguss und/oder Pleurabiopsie (Goldstandard) ggf. Interferon-Gamma-Release Assay aus dem Erguss
Autoimmunerkrankung	systemischer Lupus erythematoses (SLE) u. andere Autoimmunerkrankungen	Glukose und pH-Wert SLE: ANA aus der Pleuraergussflüssigkeit typischerweise erhöht, pH und Glukose aus Erguss können erniedrigt sein; Erguss kann sonographisch septiert sein.
Immunglobulin-G4-assoziierte Pleuritis	oft Multiorganbefall im Rahmen einer IgG4-Erkrankung	Serum-IgG4 und IgG4 aus der Pleurabiopsie
Chylothorax	Trauma oder Operation, Neoplasie, Infektionen	Erguss-Triglyzeride > 110 mg/dl und Erguss-Cholesterin niedrig
Pseudochylothorax	Tuberkulose, rheumatoide Arthritis	Erguss-Cholesterin >200 mg/dl und Erguss-Triglyzeride niedrig
Hämatothorax	Trauma, Intervention	$Hb_{Erguss} \geq 1/2 \times Hb_{Blut}$

Findet sich trotz intensiver Abklärung keine plausible Erklärung, sollte eine bislang unerkannte maligne Erkrankung als potentielle Ursache mittels Pleurabiopsie ausgeschlossen werden. Hierzu bietet sich als wenig invasives Verfahren die internistische Thorakoskopie an, da hierbei alle Bereiche des Pleuraraumes genau untersucht und die Pleura parietalis unter direkter Sicht gezielt biopsiert werden kann. Findet sich histologisch das Bild einer unspezifischen Pleuritis ohne eindeutige Ursache sowie ohne Malignitätshinweis, sollten die Patienten in regelmäßiger klinischer Observanz bleiben.

Zusammenfassung

Für eine korrekte kausale Einordnung von Pleuraergüssen müssen diagnostische Informationen auf verschiedenen Ebenen zusammengetragen und interpretiert werden. Neben einer gründlichen Anamnese tragen bildgebende Verfahren sowie die labordiagnostische Aufarbeitung der Ergussflüssigkeit im Wesentlichen zur Diagnosefindung bei.

Bestehen Hinweise für eine pleurale Infektion, so sollte im interdisziplinären Behandlungsteam eine rasche therapeutische Versorgung erfolgen, um Komplikationen und nachhaltige Schäden zu vermeiden. Transsudative Pleuraergüsse bedürfen bei schlüssiger Ergussursache keiner weiteren Abklärung. Ein unklarer exsudativer Pleuraerguss ohne hinreichende Erklärung bedarf stets einer definitiven Abklärung. Kann anhand der Ergussflüssigkeit keine Diagnose gesichert werden, so empfiehlt sich als nächster Schritt eine direkte Pleurabiopsie. In seltenen Fällen kann trotz Vorliegen eines transsudativen Pleuraergusses eine maligne Grunderkrankung bestehen – bei

entsprechendem Verdacht sollte daher in diesen Fällen ebenfalls eine weitere Abklärung vorangetrieben werden.

Interessenkonflikt

Keiner.

Literatur:

1. D'Agostino HP, Edens MA. Physiology, pleural fluid. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2024, Treasure Island (FL) Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513353/> [abgerufen am 10. August 2024].

2. Light RW. Pleural effusion. N Engl J Med 2002; 346: 1971–7.

3. Lépine PA, Thomas R, Nguyen S, Lacasse Y, Cheah HM, Creaney J, et al. Simplified criteria using pleural fluid cholesterol and lactate dehydrogenase to distinguish between exudative and transudative pleural effusions. Respiration 2019; 98: 48–54.

4. Staats BA et al. The lipoprotein profile of chylous and nonchylous pleural effusions. Mayo Clin Proc 1980; 55: 700–4.

5. Zeiler J, Idell S, Norwood S, Cook A. Hemothorax: a review of the literature. Clin Pulm Med 2020; 27: 1–12.

6. Menzies SM, Rahman NM, Wrightson JM, Davies HE, Shorten R, Gillespie SH, et al. Blood culture bottle culture of pleural fluid in pleural infection. Thorax 2011; 66: 658–62.

7. Stankey CT, Spaulding AB, Doucette A, Hamre KES, Wheeler W, Pomputius WF, et al. Blood culture and pleural fluid culture yields in pediatric empyema patients: a retrospective review, 1996–2016. Pediatr Infect Dis J 2018; 37: 952–4.

8. Londono-Ruiz JP, Vargas-García A, Cardenas-Muller A, Bejarano-Quintero AM, Mantilla MX, Gutierrez-Tobar IF. Use of multiplex PCR in pleural effusion: is it necessary to change the paradigm of culture-based methods? Access Microbiol 2023; 5: 000612.v3.

9. Roberts ME, Rahman NM, Maskell NA, Bibby AC, Blyth KG, Corcoran JP, et al. British Thoracic Society Guideline for pleural disease. Thorax 2023; 78 (Suppl 3): s1–42.

10. Chaddha U, Agrawal A, Feller-Kopman D, Kaul V, Shojaaee S, Maldonado F, et al. Use of fibrinolytics and deoxyribonuclease in adult patients with pleural empyema: a consensus statement. Lancet Respir Med 2021; 9: 1050–64.

11. Mammarrapallil JG, Anderson SA, Danelson KA, Stitzel JA, Chiles C. Estimation of pleural fluid volumes on chest radiography using computed tomography volumetric analysis: an update of the visual prediction rule. J Thorac Imaging 2015; 30: 336–9.

12. Martinez-Zayas G, Molina S, Ost DE. Sensitivity and complications of thoracentesis and thoracoscopy: a meta-analysis. Eur Respir Rev 2022; 31: 220053.

13. Feller-Kopman DJ, Reddy CB, DeCamp MM, Diekemper RL, Gould MK, Henry T, et al. Management of malignant pleural effusions. an official ATS/STS/STR clinical practice guideline. Am J Respir Crit Care Med 2018; 198: 839–49.

14. Estenne M, Yernault JC, De Troyer A. Mechanism of relief of dyspnea after thoracentesis in patients with large pleural effusions. Am J Med 1983; 74: 813–9.

22 J PNEUMOLOG 2024; 12 (2)

Fallquiz

C. V. Ambrus, A. Valipour

Abteilung für Innere Medizin und Pneumologie, Klinik Floridsdorf, Wien

■ Anamnese

Eine 33 Jahre alte, weibliche Patientin mit einer Körpergröße von 1,75 m und einem Körpergewicht von 70 kg (BMI 22,8 kg/m²) wird aufgrund einer schwierigen Beatmungssituation bei schwerer Oxygenierungsstörung und eventuell erforderlicher ECMO-Anlage an unsere Abteilung transferiert.

Die primäre Behandlung im Erstkrankenhaus erfolgte aufgrund massiver AZ-Verschlechterung mit beginnend septischem Zustandsbild bei vorbekanntem schwerem intravenösem Substanzmissbrauch. Die Erstdiagnostik zeigte einen Pneumothorax, einen septischen Kniegelenkserguss, allerdings keine Hinweise auf ein Pleuraempyem oder eine Endokarditis als Sepsisfokus.

Bei Übernahme sind bereits zwei Thoraxdrainagen vorhanden, Beatmung im druckkontrollierten Modus 5/20 mit einer FiO₂ von 100. Die Entzündungsparameter zeigen sich massiv ausgenkt, das NT-proBNP mit steigender Dynamik, die Nieren- und Leberfunktionsparameter normal.

Anamnestisch lassen sich eine Polytoxikomanie (intravenöser Drogenkonsum und Benzodiazepine), sowie positive HCV-AK, bei jedoch negativer PCR, erheben. Eine Covid-PCR fällt ebenfalls negativ aus, auch eine Immunisierung liegt nicht vor. Andere Vorerkrankungen lassen sich nicht erheben, Allergien bestehen ebenfalls keine.

Die durchgeführte Bronchoskopie zeigt in beiden Unterlappen zähes, trübes Sekret, woraufhin eine Bronchialtoilette durchgeführt und das Sekret zur mikrobiologischen Aufarbeitung geschickt wird, woraus der Nachweis eines MSSA gelingt.

■ Befunde

Im Folgenden sind EKG, aBGA, Labor sowie radiologische Befunde angeführt (Abb. 1–4).

Radiologischer Befund des Lungenröntgens (Abb. 3)

Die rechte Lunge – soweit im Liegen beurteilbar – noch nicht vollständig entfaltet mit bis 4 cm messendem apikalem Pneumospalt. Bülau-Drainage mit der Spitze rechts basal sowie rechts



Abbildung 1: EKG

Blutgasanalytik

pH art.		7.43	-
pCO ₂ art.	*	48.9	mm Hg
pO ₂ art.		72.2	mm Hg
FO ₂ -Hb art.	*	93.5	%
O ₂ Gehalt art.	*	12.2	mL/dL
O ₂ -Sättigung art.	*	93.8	%
Base excess art.	*	6.5	mmol/L
Bikarbonat art.	*	31.7	mmol/L
Laktat art.		0.80	mmol/L
Natrium art.		141.6	mmol/L
Kalium art.		4.79	mmol/L
Calcium ion. art.	*	1.10	mmol/L
Chlorid art.	*	107	mmol/L
Anionenlücke 4P art.		7.7	mmol/L
Glucose art.	*	141	mg/dL
Hct art.	*	27	%
Hämoglobin art.	*	9.2	g/dL
Deoxy.Hämoglob. art.	*	6.2	%
Carboxyhämoglob. art.		0.2	%
Methämoglobin art.		0.1	%
Beatmungswert (FIO ₂)		100.0	%
Alveolo-arterielle Differenz für O ₂		585.0	mm Hg

Hämatologie

Leukozyten	*	10.5	G./L
Thrombozyten		188	G./L
Erythrozyten	*	3.1	T/L
Hämoglobin	*	8.9	g/dL
Hämatokrit	*	26.7	%
MCV		87	fL
MCH		29.0	pg
MCHC		33.3	g/dL
RDW-CV	*	16.5	%
(Erythrozytenverteilungsbreite)			
Retikulozyten abs.	*	21	G./L
Retikulozyten rel.		0.7	%
Segmentkern. abs.mi.	*	8.7	G./L
Stabkernige abs. mi.		0.2	G./L
Promyelozyt. abs.mi.	*	0.1	G./L
Lymphozyten abs. mi.	*	1.0	G./L
Monozyten abs. mi.	*	0.0	G./L
Eosinoph.Gr.abs. mi.		0.4	G./L
Basophile Gr.abs.mi.		0.0	G./L
Segmentkern. rel.mi.	*	83.2	%
Stabkernige rel. mi.		2.0	%
Promyelozyt. rel.mi.	*	1.0	%
Lymphozyten rel. mi.	***	9.9	%
Monozyten rel. mi.	*	0.0	%
Eosinoph.Gr.rel. mi.		4.0	%
Basophile Gr.rel.mi.		0.0	%
Blutausstrich Interpretation	Anisozytose		
Retikulozyten Hb	*	23.3	pg

Gerinnung/Hämostaseologie

PTZ (Prothrombinz.)	*	65	%
INR	*	1.28 ⁽¹⁾	-
aPTT		27	sek
Fibrinogen	*	5.8	g/L
D-Dimer	***	5.00	mg/L
AT III Aktivität	*	64	%

1. INR nur gültig bei oraler Antikoagulation.
Therapeutischer Bereich: 2.0 - 4.6

Klinische Chemie/Proteindiagnostik

CRP	*	228.38	mg/L
Interleukin-6	*	1034.00	pg/mL
Procalcitonin	*	2.78	ng/mL
Osmolalität	*	306	mosm/kg
Kolloidosmot. Druck	*	17	mm Hg
Natrium		143	mmol/L
Kalium	*	5.0	mmol/L
Chlorid		106	mmol/L
Calcium	*	2.0	mmol/L
Phosphat		0.98	mmol/L
Magnesium		0.68	mmol/L
Kreatinin		0.6	mg/dL
GFR (CKD-EPI)		124	mL/min/1.7m ²
BUN		20	mg/dL
Harnsäure	*	1.0	mg/dL
CK		60	U/L
Troponin T-hs	***	785.00	ng/L
NT-pro-BNP	*	13160	ng/L
ASAT (GOT)		24	U/L
ALAT (GPT)		14	U/L
Gamma-GT		26	U/L
Alk.Phosphatase (AP)		60	U/L
Cholinesterase		1987 ⁽²⁾	U/L

2. Frauen von 16-39 Jahren, nicht schwanger, keine hormonellen
Kontrazeptiva: 4260-11250 U/L

Frauen von 18-41 Jahren, schwanger oder Kontrazeptiva: 3650-9120 U/L

Bilirubin		0.3	mg/dL
Lipase	*	87	U/L
Alpha-Amylase		55	U/L
LDH		231	U/L
Ferritin	*	322	µg/L
Glucose	*	138	mg/dL
Cholesterin		99	mg/dL
Triglyceride	*	347	mg/dL
Index Hämolytisch PH1		12	-
Index Hämolytisch S1		12	-
Index Lipämisch PH1		48	-
Index Lipämisch S1		38	-
Index Ikterisch PH1		0	-
Index Ikterisch S1		0	-
Totalprotein	*	50	g/L
Albumin	*	28	g/L

Hormone/Vitamine/Tumormarker

TSH		2.12	µU/mL
-----	--	------	-------

Infektionsdiagnostik

HIV-AG/AK	negativ
HCV-AK	positiv ⁽³⁾

3. Verdacht auf HCV-Infektion. Empfehlung Abklärung mittels PCR.

Abbildung 2: Arterielle Blutgasanalyse und Laborwerte

apikal. Ausgedehnte Verdichtungen über der gesamten rechten Lunge sowie fleckig auch über der gesamten linken Lunge, bei oben genannter Anamnese primär entzündlich bedingt. Auf einen Erguss hinweisende Zwerchfellunschärfe beidseits. ZVK von rechts in situ. Regelrecht verlaufende Magensonde, Trachealtubus mit der Spitze ca. 1 cm kranial der Carina endend.

Radiologischer Befund der Thorax-CT (Abb. 4A–C)

Bei bekannter MSSA-Sepsis zeigen sich rechts multiple, zentral zerfallende Kavitationen (vorrangig der rechten Lunge) mit einer ausgeprägten Konsolidierung mit Bronchopneumogramm auf Niveau des Unterlappens mit begleitendem Erguss dorsobasal. Zarte Milchglaseintrübungen auf Niveau des Oberlappens links.

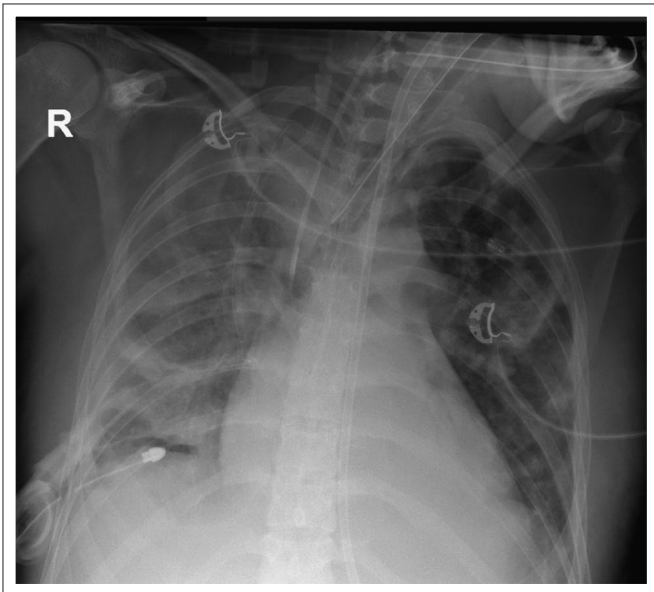


Abbildung 3: Thoraxröntgen

Wie lautet Ihre klinisch-radiologische Verdachtsdiagnose?

- Aspergillom
- Nicht-tuberkulöse Mykobakteriose
- Pulmonale Echinokokkose
- Septisch pyämischer Lungenabszess

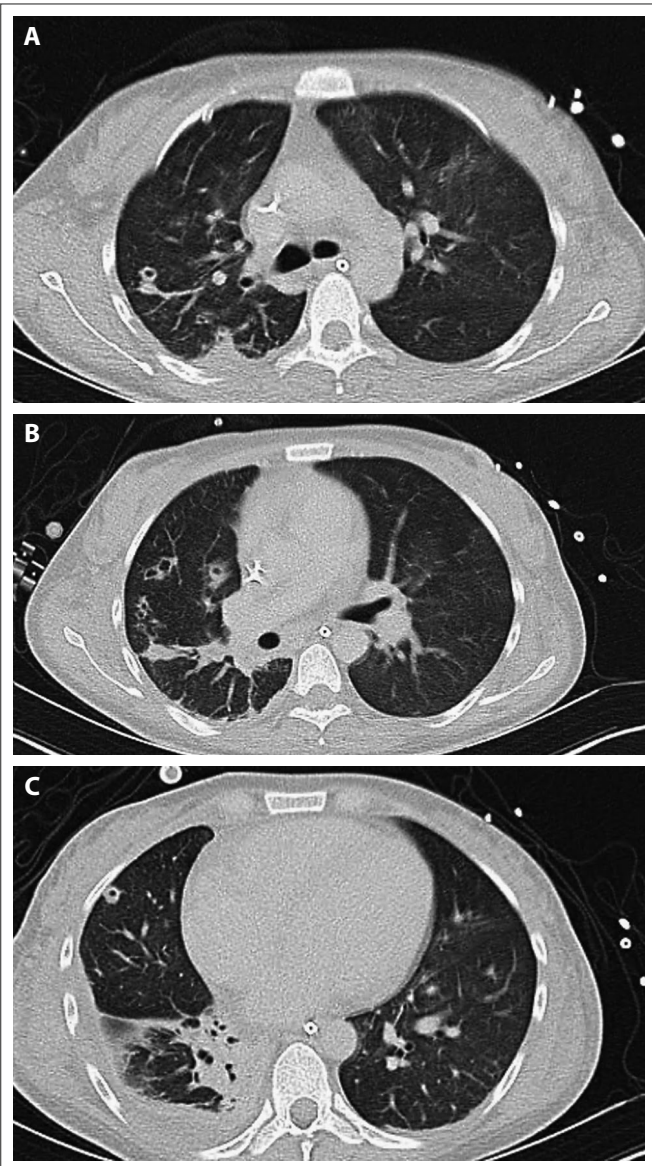


Abbildung 4A–C: Thorax-CT

■ Beschreibung und Falldiskussion

Beim septischen Lungenabszess handelt es sich um eine kaver-nöse, nekrotisierende Erkrankung der Lunge, die durch unterschiedlichste Auslöser zustande kommen kann.

Die drei wichtigsten Genesen, nach absteigender Wahrscheinlichkeit, sind die Aspiration von Sekreten aus dem Mund-Rachenraum, eine endobronchiale Behinderung und eine hämatogene Streuung durch einen anderen Primärherd.

Wichtig in der Aspirationsgenese ist häufig ein Substanzgebrauch (Alkohol, Drogen, Beruhigungs- oder Schmerzmittel etc.) mit daraus resultierender verminderter Bewusstseinslage. Beim älteren Patientenkollektiv findet sich oftmals eine generelle Aspirationsneigung aufgrund neurologischer Grunderkrankungen (z. B. Parkinson) oder nicht näher diagnostizierbarer Schluckschwierigkeiten.

Zudem spielt auch der Zahnstatus des Patienten eine Rolle, da gerade bei vorliegender Gingivitis und entzündlichen dentalen Herden eine Aspiration eher zu einer bakteriellen Absiedelung in der Lunge führen kann.

Abgesehen von diesen primären Auslösern eines septischen Lungenabszesses besteht auch die Möglichkeit eines sich sekundär zu einer anderen vorliegenden Pathologie bildenden Geschehens. Hierzu zählt neben einer Immunsuppression auch das Bronchialkarzinom, welches als endobronchiales Passagehindernis auftritt und im dahinter liegenden Raum einen abgekapselten Herd entwickelt.

Generell wird die Abszessformierung aufgrund Keimaspiration bei Immunsuppression heutzutage als Hauptgrund in der westlichen Welt angesehen, im Vergleich zu Entwicklungsländern, wo der Zahnstatus eine größere Rolle spielt.

Eine nachgewiesene Prädisposition gegenüber schweren abszedierenden Infektgeschehen besteht bei Drogenabusus, hier vor allem bei intravenösem Substanzmissbrauch. Durch den Gebrauch verschmutzter Nadeln, das repetitive Verwenden derselben Einstichstelle, sowie die mit Fortdauer des Drogenmissbrauchs häufiger werdenden „missed shots“, bei denen die Droge paravasal in das umliegende Gewebe injiziert wird, können sich lokale Abszesse oder kleine Emboli bilden, die sich dann im Körper ausbreiten. Im Falle einer septisch-embolischen Streuung ist die zugrunde liegende Pathologie oft eine unbemerkte Klappenendokarditis, die gerade bei Patienten aus dem Drogenmilieu keine seltene (Zufalls-) Diagnose ist.

■ Pathogenese

Tritt ein Erreger aus den oben genannten Gründen in die Lunge ein, findet initial eine Entzündungsreaktion statt, welche über die Dauer von mehreren Wochen schließlich zu Gewebse-nekrosen führen kann. Genau aus diesem nekrotischen Gewebe formiert sich der eigentliche Abszess, der meist abgekapselt bleibt, sich aber auch zu einem Abschnitt des Bronchialraumes hin öffnen und damit eine Kommunikation nach außen hin aufweisen kann.

Das Erregerspektrum beim septischen Lungenabszess ist überwiegend anaerob. Mischfloren aus Anaerobiern (*Peptostreptococcus*, *Prevotella*) und Aerobiern (*Streptococcus pyogenes*, *Staphylococci*, eventuell MRSA) kommen allerdings in zirka 50 % der Fälle vor, was für die Therapie von entscheidender Wichtigkeit ist. Aber auch gramnegative Pathogene können Auslöser oder mitbeteiligt sein: Hier sind vor allem die Klebsiellen zu erwähnen.

Liegt bei dem Patienten eine Immunsuppression vor, verlagert sich das typische Erregerspektrum hin zu opportunistischen, gramnegativen Pathogenen (wichtig hier: *Pseudomonas*), sowie zu Mykobakterien oder Pilzen. Auch eine Infektion mit Nocardien findet sich vor allem bei durch Drogenabusus immunkompromittierten Patienten häufig.

■ Diagnostik

Klinik

Im Normalfall zeigt ein septischer Lungenabszess kein akut verlaufendes Krankheitsbild. Subfebrile Zustände mit Husten und genereller Verschlechterung des Allgemeinzustandes sind oft die berichteten Frühsymptome der Krankheit. Typisch ist im weiteren Verlauf eine B-Symptomatik, bestehend aus (vor allem nächtlichen) Fieber, Gewichtsverlust, sowie vermehrtem Schwitzen in Kombination mit anhaltendem Husten. Wenn die Abszesshöhle kommunizierend zum Bronchialsystem ist, können auch Hämoptysen sowie übelriechender Auswurf auftreten, bei komplett abgekapselten Abszessen ist dies in der Regel nicht der Fall.

Einen ersten Hinweis auf das Erregerspektrum kann durchaus schon die Klinik geben, da berichtet wird, dass der subakute chronische Verlauf, wie oben beschrieben eher bei Mischfloren auftritt. Liegt jedoch eine rein aerobe Erregersituation vor, präsentiert sich die Erkrankung häufig ähnlich einer normalen Pneumonie mit akuterem Krankheitsverlauf. Bei gänzlich anaerobem Erregerspektrum wiederum zeigt sich meist keine eitrige Sputumproduktion.

Labor

Da die laborchemischen Blutanalysen eher unspezifisch sind, kann die Diagnose nicht allein aufgrund dessen erfolgen. Wie bei anderen Atemwegsinfekten auch können hier die Infektparameter ansteigen und eine Leukozytose vorliegen. Ein wichtiges diagnostisches Mittel ist die Abnahme von 3 × 2 Blutkulturflaschen (anaerob + aerob) bei Verdacht auf Infektgeschehen, um die initial eingeleitete empirische Antibiose an den konkreten Erreger anpassen zu können. Ist die Krankheit bereits in ein septisches Stadium eingetreten, zeigt sich auch das PCT stark erhöht.

Bakterienkultur

Der genaue Erregernachweis ist maßgebend für das Outcome des Patienten, da nur so eine adäquate Antibiose eingeleitet werden kann. Jedoch sind gerade anaerobe Bakterien oft schwer zu kultivieren, bzw. entsteht bei der regulären Sputumgewinnung häufig eine deutliche Kontamination durch Keime der oralen Flora. Hier kann eine direkte Sekretgewinnung aus dem Bronchialraum weiterhelfen.

Wie auch in anderen Fällen gilt, dass eine Probengewinnung möglichst vor Einleitung einer antimikrobiellen Therapie erfolgen soll. Beim Vorliegen eines septischen Zustandsbildes mit oder ohne Schock darf die Therapie durch die Diagnostik allerdings nicht verzögert werden.

Thoraxröntgen

Die primäre Diagnosemodalität des septischen Lungenabszesses ist das Thoraxröntgen in zwei Ebenen, in welchem sich meistens Kavitationen zeigen. Da klarerweise nicht nur der septische Lungenabszess Kavernen produziert, ist hier zu erwähnen, dass – im Vergleich zu multipel-kavernierenden Erkrankungen wie TBC oder diffus verteilten Kavernen – die Infektkaverne meist singulär auftritt und einen Luft-Flüssigkeitsspiegel in Lageabhängigkeit zeigt.

Computertomographie

Obwohl das konventionelle Thoraxröntgen in Zusammenschau mit Klinik und Labordiagnostik oftmals ausreicht, um die Diagnose zu stellen, ist die diagnostische Sensitivität mittels Thorax-CT naturgemäß höher. Gerade bei kleinen kavernierenden Lungenherden reicht das Röntgen oft nicht aus, um die Pathologie eindeutig zu erkennen.

Echokardiographie

Vor dem Hintergrund eines intravenösen Substanzmissbrauchs stellt die TTE oder TEE einen wichtigen diagnostischen Pfeiler in der Abklärung septisch-pyämischer Abszesse dar, da der Primärherd oft im Endokard bzw. an den Herzklappen liegen kann. Durch unsterile Injektionen von intravenösen Substanzen kommt es besonders im rechten Herzen häufig zur Formierung septischer Emboli, die sich an den Klappen festsetzen. Während das herkömmliche transthorakale Echo initial und bei geringem Verdacht ausreichen kann, benötigt es das transösophageale Echo, um eben diese Endokardbeteiligung zu verifizieren.

Weiters erfolgt die Diagnosestellung unter Zuhilfenahme der Duke-Kriterien, welche sich aus zwei Haupt- und fünf Nebenkriterien zusammensetzen. Zu den Hauptkriterien zählen das Vorliegen zweier positiver Bakterienkulturen zu unterschiedlichen Abnahmezeitpunkten mit typischem Erregernachweis und eine verifizierte Endokardbeteiligung. Liegen beide vor, gilt die Diagnose bereits als bestätigt. Bei Vorliegen lediglich eines der beiden werden folgende Nebenkriterien hinzugezogen: kardiale Vorerkrankung oder intravenöser Drogenabusus; eine Körpertemperatur ab 38,0 °C; Gefäßveränderungen (arteriell-embolische Ereignisse, septische Infarkte, Hirnblutungen); Zeichen einer immunologischen Störung (Glomerulonephritiden, Osler-Knötchen, positiver Rheumafaktor, Roth's Spots); ein mikrobiologischer Nachweis außerhalb der Hauptkriterien.

Im konkreten Fall konnte zwar keine Endokarditis nachgewiesen werden. Die mutmaßliche Sepsisquelle war eine Eintrittspforte an der Haut der Großzehe, differentialdiagnostisch ein Spritzenabszess gluteal. Die Patientin wies in Folge multiple Abszedierungen in diversen Muskelgruppen (M. iliaceus links, M. iliopsoas links, M. gluteus maximus links, M. gluteus medius rechts) und auch einigen Gelenken auf.

Bronchoskopie

Eine interventionelle Diagnostik ist kein Teil der routinemäßig durchgeführten Maßnahmen, kann aber entweder zur Sekretgewinnung mittels BAL oder zur weiterführenden Diagnostik bei Verdacht auf Bronchialkarzinom relevant sein. Speziell bei Verdacht auf einen atypischen Erreger sollte eine bronchoskopische Sekretgewinnung in Betracht gezogen werden.

■ Therapie

Unumgänglich für eine suffiziente und auf Dauer erfolgreiche Therapie ist ein direkter Erregernachweis und eine daran angepasste antibiotische Therapie, nach primärer Einleitung einer empirischen Antibiose. Diese besteht meistens aus einem Kombinationspräparat aus Betalaktamen + Betalaktamaseinhibitoren oder einem Carbapenem. Liegt eine Penicillinallergie vor, ist Clindamycin das Präparat der Wahl. Zusätzlich deckt es auch anaerobe Erreger ab, die häufig in der Mischflora des septischen Lungenabszesses vorkommen. Auch Moxifloxacin oder Levofloxacin plus Metronidazol kommen bei Penicillinallergien zur Anwendung.

Zeigt der Patient keine Besserung auf die eingeleitete Clindamycintherapie und liegt noch kein direkter Erregernachweis für eine gezielte antibiotische Therapie vor, muss zusätzlich ein Präparat angewandt werden, welches das gramnegative Spektrum abdeckt: Hier werden Quinolone oder Cephalosporine empfohlen. Liegt eine Infektion mit MRSA vor, erfolgt die Therapie mit Vancomycin oder Linezolid.

Die Dauer der Therapie hängt von mehreren Faktoren ab, meistens ist aber eine sechswöchige Antibiose ausreichend. Ob intravenöse oder orale Gabe, hängt von der Schwere der Krankheit ab, nach initialer stationärer i.v.-Behandlung kann meist nach wenigen Tagen bis zu drei Wochen eine Umstellung auf orale Administration erfolgen.

Sollte der Abszess zu groß sein, um mit einer medikamentösen Therapie einen Erfolg zu erzielen, kann eine thoraxchirurgische Intervention notwendig werden, um die Herde zu resektieren. Diese reicht von Segmentresektionen (bei unter 5 cm messenden Läsionen) bis hin zu der häufiger angewandten Lobektomie. Hierbei zu beachten ist der Zeitpunkt der chirurgischen Intervention: Während klar ist, dass zuerst alle nicht-invasiven Methoden ausgeschöpft werden sollten, zeigen einige Studien aber auch, dass eine verspätete Zuweisung den Erfolg der thoraxchirurgischen Intervention schmälern, wenn nicht ganz unmöglich machen kann. Speziell im Falle einer bereits präoperativ bestehenden pulmonalen Sepsis, einem Pleuraempyem oder akutem Nierenversagen sind die Erfolgsaussichten gering und das perioperative Mortalitätsrisiko hoch.

■ Prognose

Bei einer im Frühstadium erkannten Erkrankung kann – je nach körperlicher Situation des Patienten – in der Regel eine rasche Heilung mit medikamentöser Therapie erfolgen. Wichtig hierbei ist auch, immer die zugrunde liegende Pathologie zu identifizieren und behandeln. Drogenentzug, Alkoholent-

zug, Zahnsanierungen und vieles mehr sind in der Folge der primären Abszesstherapie wichtige Faktoren, die die Prognose beeinflussen.

Hat sich bereits eine sekundäre Infektion der Pleurahöhle mit Empyemen oder Fisteln entwickelt, gestaltet sich die Therapie weitaus schwieriger und die Prognose verschlechtert sich ebenfalls.

Literatur:

1. Schweigert M, Solymosi N, Dubecz A, John J, West D, Boenisch PL, et al. Predictors of outcome in modern surgery for lung abscess. *Thorac Cardiovasc Surg* 2017; 65: 535–41.
2. Reichert M, Hecker M, Witte B, Bodner J, Padberg W, Weigand MA, Hecker A. Stage-directed therapy of pleural empyema. *Langenbecks Arch Surg* 2017; 402: 15–26.
3. Kuhajda I, Zarogoulidis K, Tsigogianni K, et al. Lung abscess – etiology, diagnostic and treatment options. *Ann Transl Med* 2015; 3: 183.

4. Puligandla PS, Laberge JM. Respiratory infections: pneumonia, lung abscess, and empyema. *Semin Pediatr Surg* 2008; 17: 42–52.
5. Hoover EL, Hsu HK, Webb H, Toporoff B, Minnard E, Cunningham JN. The surgical management of empyema thoracis in substance abuse patients: a 5-year experience. *Ann Thorac Surg* 1988; 46: 563–6.
6. Habib G, Derumeaux G, Avierinos JF, Casalta JP, Jamal F, Volot F, et al. Value and limitations of the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 2023–9.
7. Herold G et al. *Innere Medizin*. Eigenverlag, Köln, 2012.

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

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite

FOSTER NEXThaler 100 Mikrogramm/6 Mikrogramm pro Inhalation Pulver zur 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 Seite 4

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 mittel-dosierten 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