



11 | 4 | 23



Pneumology

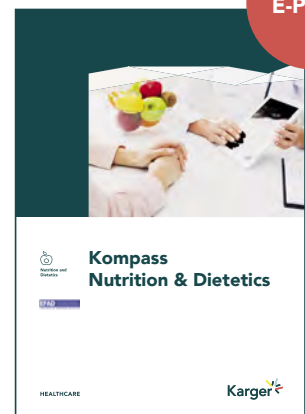
# Kompass Pneumologie

## Fokus

Obstruktive Lungenerkrankungen – zwischen GOLD-Standard und Innovationen

- Pathophysiologie der Sekretbildung bei COPD
- COPD: Konsequente Schulung älterer Patienten im Umgang mit Applikator etablieren
- Pleuraerkrankungen: Multidisziplinäre Teams führen zu besserer Diagnose und Therapie

# Aus der Forschung für die Praxis – fundiert, übersichtlich, kompetent



E-Paper

Ab 2023 online im Free Access verfügbar: [www.karger.com/kompass](http://www.karger.com/kompass)

Karger Kompass – für Kliniker und niedergelassene Fachärzte. Evidenzbasierte Medizin ist die Basis für informierte Entscheidungen in der Gesundheitsversorgung. Im Karger Kompass erhalten Sie Überblick und Orientierung zugleich. Ausgesuchte Übersichtsarbeiten und Fallberichte aus internationalen Fachzeitschriften führen in die Schwerpunkte der Themenhefte ein. In den einzelnen Wissenstransfer-Artikeln lesen Sie über Forschungsergebnisse – kritisch betrachtet und immer mit Blick auf den Patienten und den Nutzen für die Praxis. Unser Service für Sie: Alle Übersichten und Fallberichte sind ins Deutsche übersetzt. Im «Campus» finden Sie ein Forum für fachliche und berufspolitische Themen. Im «Steckbrief Forschung» erläutern junge Wissenschaftler ihre prämierten Forschungsarbeiten. Sorgfältig recherchierte Kurzmeldungen zu gesundheitspolitischen und fachlichen Entwicklungen runden den Karger Kompass ab.

**Kostenloses  
Probeheft!**

Unverbindlich bestellen  
[orders@karger.com](mailto:orders@karger.com)

## Verlag

S. Karger Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH · Schnewlinstraße 12 · 79098 Freiburg  
T +49 761 452 070 · [information@karger.com](mailto:information@karger.com) · [www.karger.com/kom](http://www.karger.com/kom)

**Karger**

### Herausgeber

Prof. Dr. Winfried J. Randerath (Solingen)

### Fachbeirat

#### Arbeits-, Umwelt- und Sozialmedizin

Prof. Dr. Alexandra M. Preisser (Hamburg)

#### Bronchoskopie

Prof. Dr. Wolfgang Brückl (Nürnberg)

PD Dr. Lars Hagmeyer (Solingen)

Dr. Axel Tobias Kempa (Löwenstein)

Dr. Franz Stanzel (Hemer)

Dr. Manfred Wagner (Nürnberg)

#### Geriatrische Pneumologie

Prof. Dr. Helmut Frohnhofen (Düsseldorf)

#### Infektiologie

Prof. Dr. Stefan Krüger (Düsseldorf)

#### Intensiv- und Beatmungsmedizin

Prof. Dr. Wolfgang Galetke (Hagen)

Dr. Simon-Dominik Herkenrath

(Bergisch Gladbach)

Dr. Johannes Knoch (Solingen)

Georgios Sofianos (Solingen)

#### Interstitielle Lungenerkrankungen

Dr. Fotios Drakopanagiotakis (Alexandropouli/  
Marburg)

Prof. Dr. Andreas Günther (Gießen)

#### Kardiorespiratorische Interaktionen

Dr. Simon-Dominik Herkenrath  
(Bergisch Gladbach)

Prof. Dr. Stefan Krüger (Düsseldorf)

#### Obstruktive Lungenerkrankungen

Prof. Dr. Andreas Rembert Koczulla (Marburg)

Prof. Dr. Susanne M. Lang (Jena)

Daniela Leitl (Schönau)

PD Dr. Marc Spielmanns (Wald/Witten)

Prof. Dr. Christian Vogelberg (Dresden)

#### Pädiatrische Pneumologie

Maximilian Jorczyk (Dresden)

Prof. Dr. Christian Vogelberg (Dresden)

#### Pleuraerkrankungen

Dr. Stefanie Keymel (Düsseldorf)

Dr. Franz Stanzel (Hemer)

#### Pneumologische Onkologie

Prof. Dr. Wolfgang Brückl (Nürnberg)

Susanne Horter (Halle (Saale))

Prof. Dr. Susanne M. Lang (Jena)

Dr. Miriam Möller (Halle (Saale))

Prof. Dr. Christian Schumann (Kempten)

Prof. Dr. Wolfgang Schütte (Halle (Saale))

#### Pneumologische Rehabilitation

Prof. Dr. Andreas Rembert Koczulla (Marburg)

Daniela Leitl (Schönau)

PD Dr. Marc Spielmanns (Wald/Witten)

#### Schlafmedizin

Prof. Dr. Wolfgang Galetke (Hagen)

PD Dr. Lars Hagmeyer (Solingen)

#### Thoraxchirurgie

Prof. Dr. Khosro Hekmat (Köln)

Prof. Dr. Thomas Lesser (Gera)

## IMPRESSUM

ISSN gedruckte Edition: 2296-0368

ISSN Online-Edition: 2296-0317

Zeitschriften-Homepage: [www.karger.com/kkp](http://www.karger.com/kkp)

Erscheinungsweise: Karger Kompass Pneumologie, Jahrgang 11, 2023, erscheint mit sechs Ausgaben.

**Copyright:** © 2023 by S. Karger Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH, Freiburg i.Br. (Deutschland). Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

**Disclaimer:** Die in dieser Publikation enthaltenen Aussagen und Daten sind ausschließlich die der einzelnen Autoren und Mitwirkenden, und nicht die des Verlags und der Herausgeber. Das Erscheinen von Anzeigen stellt keine Gewähr, Bestätigung oder Zustimmung für die beworbenen Produkte oder Leistungen bzw. für deren Wirksamkeit, Qualität oder Sicherheit dar. Der Verlag und die Herausgeber lehnen jegliche Verantwortung für Schäden an Personen oder Eigentum ab, die mit den Ideen, Methoden, Anleitungen oder Produkten, die im Inhalt oder den Anzeigen beschrieben werden, in Verbindung stehen.

#### Abonnement:

**Print:** Es kann jederzeit ein kostenloses Print-Abonnement bestellt werden. Bitte wenden Sie sich an unser Front Office unter [orders@karger.com](mailto:orders@karger.com).

Der Bezugspreis für Einzelhefte beträgt 20,00 EUR.

**Online:** Die Zeitschrift ist online im Free Access verfügbar. Nach Registrierung bei MyKarger ist der Zugriff auf die Inhalte unter [www.karger.com/kkp](http://www.karger.com/kkp) kostenfrei verfügbar.

#### Verlag:

S. Karger Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH  
Schnewlinstraße 12, 79098 Freiburg (Deutschland)  
Tel. +49 761 45 20 70  
[www.karger.com](http://www.karger.com), [information@karger.com](mailto:information@karger.com)

#### Industry Services & Markets Manager:

Ellen Zimmermann  
Tel. +49 761 4 52 07 17  
[e.zimmermann@karger.com](mailto:e.zimmermann@karger.com)

#### Redaktion:

Patrick Welge  
Tel. +49 761 4 52 07 23  
[p.welge@karger.com](mailto:p.welge@karger.com)

**V.i.S.d.P.:** Fritz Koller

**Satz:** S. Karger AG, Basel

#### Druck:

PRINTEC OFFSET medienhaus, 34123 Kassel, Germany  
Gedruckt auf säurefreiem und alterungsbeständigem Papier (ISO 9706)

**FOKUS** Obstruktive Lungenerkrankungen – zwischen GOLD-Standard und Innovationen  
Gastherausgeber: Prof. Dr. Georg Nilius (Essen)

#### Editorial

173 Pathophysiologie der Sekretbildung bei COPD: Aktuelle Erkenntnisse zum mukoobstruktiven Phänotyp **FOKUS**  
Nilius, G. (Essen)

#### Übersichtsarbeit

176 COPD-Behandlung – eine konzeptionelle Überprüfung auf der Grundlage kritischer Endpunkte **FOKUS**  
Roque, A. (Aveiro); Tarboda-Barata, L. (Covilhã); Cruz, Á.A. (Salvador); Viegi, G. (Pisa); Maricoto, T. (Covilhã/Ílhavo)

#### Wissenstransfer

- 188 COPD: Pulmonale Rehabilitation auch bei älteren Patienten über 80 sinnvoll **FOKUS**  
Praxenthaler, J.; Koczulla, A.R. (Schönau am Königssee)
- 190 COPD: Konsequente Schulung älterer Patienten im Umgang mit ihrem Applikator etablieren **FOKUS**  
Frohnhofer, H. (Düsseldorf/Witten)
- 192 Pleuraerguss-Rezidive: Einschätzung und Planung sind durch Thoraxsonographie und Thorakozenese möglich  
Stanzel, F. (Hemer)
- 194 Pleuraerkrankungen: Multidisziplinäre Teams aus Pneumologen und Thoraxchirurgen führen zu besserer Diagnose und Therapie  
Hekmat, K. (Köln)
- 196 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen – die Lunge im Blick behalten  
Polke, M. (Heidelberg)

Die nächste Ausgabe Kompass Pneumologie erscheint  
am 18. Oktober 2023 mit dem Themenschwerpunkt  
«Seltene Lungenerkrankungen»

www.digab-kongresse.de

JETZT ONLINE  
ANMELDEN!



Ihre interdisziplinäre Plattform zum Austausch rund  
um die außerklinische Beatmung

# DIGAB KONGRESS

7. – 9. September 2023  
CCH HAMBURG

29. Jahreskongress der Deutschen Interdisziplinären  
Gesellschaft für Außerklinische Beatmung (DIGAB) e.V.



zusammen mit dem

16. Beatmungssymposium unter der Schirmherrschaft  
der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und  
Beatmungsmedizin e.V.



EA23073

HEALTHCARE

**Healthcare products  
and services by Karger.  
For clinicians, patients,  
and caregivers.**

Karger

IA21020

---

### PneumoCampus

---

- 199 **Blickdiagnose: Fokaler Bereich einer hyperluzenten Lunge im Röntgen-Thorax**  
Yiu, M.W.C.; Tsang, K.W.T.; Wong, Y.; Ooi, G.C. (Hongkong)
- 200 **Karriere in der Medizin: Der Kaminaufstieg in der Klinik – Tipps für Durchstarter**  
Keller, G. (Köln)
- 202 **DGF Forschungsgruppe CORE: Lernverhalten und Onlinenutzung von Medizinstudierenden unter der Lupe**  
Deutsche Forschungsgemeinschaft (Bonn)

---

### Steckbrief Forschung

---

- 204 **7 Fragen an die Trägerin des «International Klosterfrau Group Awards» 2023**  
**FOKUS**  
Decrue, F. (Basel)
- 206 **Digital Health**

---

### PharmaForum

---

- 212 **Dupilumab bei Asthma mit Typ-2-Inflammation**
- 214 **PharmaNews**

---

### Erfahrung aus der Praxis

---

- 217 **Co-Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis* und *Nocardia farcinica* bei einer COPD-Patientin: ein Fallbericht** **FOKUS**  
Chen, Y.; Hu, W. (Chongqing)

---

### Kaleidoskop

---

- 221 **Spektrum Pneumologie – wissenschaft, kompakt, anregend**
- 228 **Veranstaltungskalender**
- I **Wissenschaftlicher Beirat**
- I **Impressum**

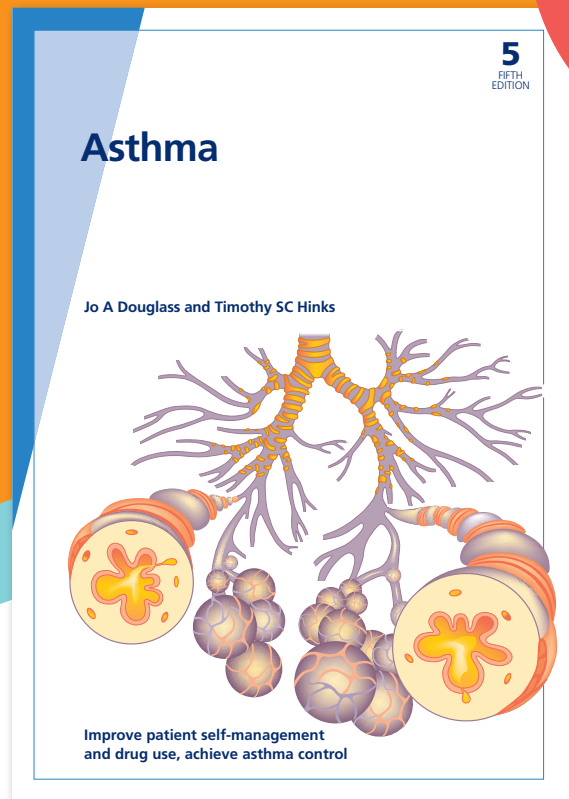


#### Titelbild

© iStock.com  
Bildnachweis: Halfpoint  
Stock-Fotografie-ID: 926078462  
Hochgeladen am: 2. März 2018

# Improve patient self-management and drug use, achieve asthma control

FREE  
DOWNLOAD



Serie Editors:  
**Jo A., Douglass**  
**Timothy S.C., Hinks**



Pneumology

Asthma is the world's most common chronic respiratory condition, affecting over 350 million people worldwide and inflicting a heavy individual, social and economic burden of disease. In this rapidly changing field, a plethora of new inhaled therapies and devices have emerged, as well as a better understanding of disease phenotyping and biology. This fully updated fifth edition of 'Fast Facts: Asthma' discusses recent trends in an easy-reference format, while highlighting imminent new developments, to provide a valuable resource for general practitioners, specialist asthma nurses and others with a keen interest in improving the outcomes of the very many people living with asthma.

HEALTHCARE

Karger



**Georg Nilius**

Klinik für Lungenheilkunde, Allergologie,  
Schlaf- & Beatmungsmedizin, KEM |  
Evangelische Kliniken Essen-Mitte gGmbH,  
Essen, Deutschland

# Pathophysiologie der Sekretbildung bei COPD: Aktuelle Erkenntnisse zum mukoobstruktiven Phänotyp

Liebe Kolleginnen und Kollegen, liebe Leserinnen und Leser,

die Pathophysiologie der COPD ist noch immer in vielen Bereichen ungeklärt. Patienten mit chronischer Bronchitis, Bronchialobstruktion und Lungenemphysem leiden unter der Symptom-Trias Husten, Auswurf und Belastungsluftnot. Bereits vor mehr als 400 Jahren wurden von dem Schweizer Arzt Theophile Bonet im Rahmen von Autopsien emphysematöse Lungenveränderungen beschrieben, aber erst 1965 wurde der Begriff chronic obstructive pulmonary disease (COPD) geprägt [1]. Letztlich ist weiterhin umstritten, ob der Begriff COPD ein Syndrom darstellt, welches verschiedene Grunderkrankungen umfasst. In pathophysiologische Überlegungen zur COPD sollten die verschiedenen Komponenten bestehend aus Atemwegsobstruktion, Verlust an Lungengewebe (Emphysembildung) und Sekretproduktion soweit möglich abgegrenzt werden.

Die aktuelle Behandlung individueller Patienten beruht auf der Identifizierung einzelner Behandlungspfade (treatable traits). Hierfür sind neben der Lungenfunktion weitere differenzierte diagnostische Überlegungen notwendig: Mittels der hochauflösenden Thorax-Computertomographie

(CT)-Technik kann der Strukturverlust der kleinen Atemwege sowie das Ausmaß der Lungenzerstörung bzw. der Emphysembildung visualisiert und quantifiziert werden. Die Bestimmung der eosinophilen Leukozyten im Blut lässt Rückschlüsse auf die Art der Inflammation und der Exazerbationsrate zu und ermöglicht eine zielgerichtete Therapie mit topischen Steroiden.

Ein Teil der COPD-Patienten leidet besonders unter einer massiven bronchialen Sekretlast. Diese Krankheitskomponente wird teilweise schamhaft verschwiegen bzw. wissenschaftlich ignoriert. Erst in den letzten Jahren sind umfangreiche wissenschaftliche Untersuchungen sowohl zur Pathophysiologie als auch zur klinischen Bedeutung einer vermehrten bzw. veränderten Mukusbildung erschienen.

Die mukoziliäre Clearance (mucociliary clearance, MCC) beruht auf einer intakten Zilienfunktion. Die ziliäre Transportleistung beträgt dabei erstaunliche 50  $\mu\text{m}/\text{sec}$ . Der wesentliche Strukturbestandteil von Mucus beruht auf Muzinen, darunter finden sich verschiedene Makromoleküle wie MUC5A und MUC5B, bestehend aus einer zentralen Proteinkette und Seitenketten aus Polysacchariden. Ging man lange von einer Einbettung der Zilien in eine rein wässrige Phase mit der darüber liegenden



Gelphase aus (gel on liquid), so konnte gezeigt werden, das auch die Zilien in eine Gelphase eingebettet sind (2-Gel-Modell) [2]. Die effektive mukoziliäre Clearance ist ein störanfälliger Prozess. Ansteigende Muzinkonzentrationen oder eine Dehydratation kann einen vollständigen Stopp der Clearanceleistung bewirken und der Schleimtransport beruht dann ausschließlich auf dem Hustenstoß. Aktivierte Makrophagen produzieren proinflammatorische Zytokine und nachfolgend entwickelt sich eine vermehrte Muzinproduktion mit einem hyperkonzentrierten Mukus. Unter chronisch-hypoxämischen Bedingungen produziert das Bronchialepithel ebenfalls vermehrt Muzine mit einem verminderten Natriumgehalt. Die chronische Bronchitis und der Schweregrad der COPD sowie viele weitere Lungenerkrankungen gehen mit erhöhten MUC5A- und MUC5B-Konzentrationen einher [3]. Beim Erliegen der mukoziliären Clearance droht ein Verschluss der Atemwege. Diese Störung wird als mukookklusive Erkrankung bezeichnet und kann mittels CT-

Diagnostik nachgewiesen werden. Eine aktuelle Studie zeigt eine erhöhte Sterblichkeit von COPD-Patienten durch Schleimpfropfen (mucus plugs) in Abhängigkeit der Anzahl der verlegten Atemwege [4].

Die vermehrte Produktion eines zähen und verdickten Bronchialschleims stellt für die betroffenen COPD-Patienten nicht nur ein subjektiv unangenehmes Symptom dar, sondern verschlechtert die Prognose der Erkrankung und ist ein wesentlicher Teil der Pathophysiologie der COPD. Bezüglich der Therapie stehen wir noch ganz am Anfang. Therapieansätze zielen auf eine Verminderung der Muzinproduktion als auch auf eine Verbesserung der Clearance durch eine angemessene Hydratation, vielleicht mit Inhalationen oder effektiver Befeuchtung z.B. mit nasaler High-Flow-Sauerstofftherapie. Fazit: Vermehrte bronchiale Sekretbildung geht für die betroffenen COPD-Patienten mit erhöhter Morbidität und Mortalität einher und bedarf vermehrter Aufmerksamkeit seitens der behandelnden Ärzte. Erst

die richtige Diagnose ermöglicht auch eine angemessene Therapie. Inhalationstechniken, Atemwegsbefeuchtung und antiinflammatorische Therapien versprechen Therapieerfolge in der Zukunft.

Ich wünsche Ihnen viel Freude beim Lesen dieser Ausgabe und grüße Sie herzlich  
Ihr

Prof. Dr. Georg Nilius

## Literatur

- 1 Briscoe WA, Nash ES: The Slow Space in Chronic Obstructive Pulmonary Diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 1965;121:706-722.
- 2 Boucher RC: Muco-Obstructive Lung Diseases. *N Engl J Med.* 2019;380(20):1941-1953.3.
- 3 Radicioni G, Ceppe A, Ford AA, et al. : Airway mucin MUC5AC and MUC5B concentrations and the initiation and progression of chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of the SPIROMICS cohort. *Lancet Respir Med.* 2021;9(11):1241-1254.
- 4 Diaz AA, Orejas JL, Grumley S, et al. : Airway-Occluding Mucus Plugs and Mortality in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *JAMA.* 2023;329(21):1832-1839.

# Einatmen. Ausatmen. Aufatmen.

Patienten- und leitliniengerechte Behandlung, ohne Budgetbelastung.

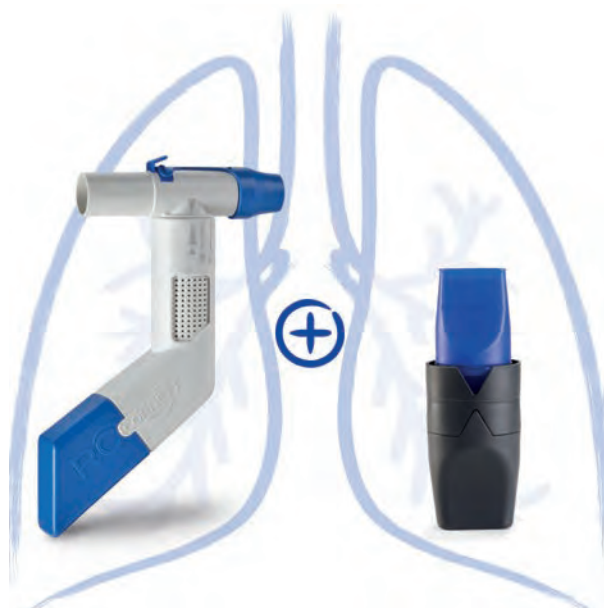


- ✓ Löst Schleim
- ✓ Reduziert Husten
- ✓ Lindert Atemnot

Reduziert Antibiotikabedarf und Klinikaufenthalte bei chronischen Atemwegserkrankungen – vermindert Exazerbationen.  
Inklusive Feuchtinhalations-Anschluss.



Artikel-Nr. 2600  
PZN 12 419 336



- ✓ Kräftigt Atemmuskulatur
- ✓ Reduziert Atemfrequenz
- ✓ Beruhigt Atmung und Psyche

Stärkt Atemkraft bei chronischen Atemwegserkrankungen, Long/Post-COVID sowie vor und nach OP.  
Mehr Leistungsfähigkeit für Alltag und Aktivitäten.



Artikel-Nr. 2631  
PZN 17 875 642

# COPD-Behandlung – eine konzeptionelle Überprüfung auf der Grundlage kritischer Endpunkte

André Roque<sup>a, b</sup> Luis Tarboda-Barata<sup>c, d, e</sup> Álvaro A. Cruz<sup>f</sup> Giovanni Viegi<sup>g</sup> Tiago Maricoto<sup>c, d, h, i</sup>

<sup>a</sup>Santa Joana Family Health Unit, Aveiro Health Centre, Aveiro, Portugal; <sup>b</sup>University of Aveiro, Aveiro, Portugal; <sup>c</sup>UBIAir – Clinical & Experimental Lung Centre, UBIMedical, University of Beira Interior, Covilhã, Portugal; <sup>d</sup>CICS-Health Sciences Research Centre, University of Beira Interior, Covilhã, Portugal; <sup>e</sup>Department of Immunology, Cova de Beira University Hospital Centre, Covilhã, Portugal; <sup>f</sup>Fundação ProAR, Federal University of Bahia and GARD/WHO Planning Group, Salvador, Brasilien; <sup>g</sup>Institute of Clinical Physiology (IFC) – National Research Council (CNR), Pisa, Italien; <sup>h</sup>Beira Ria Health Centre, Aveiro Health Centre, Ílhavo, Portugal; <sup>i</sup>Faculty of Health Sciences, University of Beira Interior, Covilhã, Portugal

## Keywords

COPD · Inhalationstherapie · Therapeutika · Sterblichkeit · Exazerbationen · Eosinophile

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist weltweit eine der Hauptursachen für Tod und Behinderung. Inzwischen gibt es zahlreiche Behandlungsmöglichkeiten, aber die Kriterien für die Auswahl inhalativer Bronchodilatoren und inhalativer Kortikosteroide sind weiterhin in der Diskussion. Neue Studien haben die Rolle von Patientencharakteristika wie Eosinophilenzahl und Exazerbationsverlauf bei der Auswahl der wirksamsten personalisierten Behandlungsoption hervorgehoben.

**Methoden:** In dieser konzeptionellen Übersichtsarbeit wird eine ausführliche Begründung mit einem integrativen Ansatz für die

COPD-Behandlung entwickelt, wobei Daten aus den wichtigsten bisher durchgeführten klinischen Studien gesammelt werden, die die aktuellen GOLD-2023-Empfehlungen unterstützen können.

**Ergebnisse:** Je nach Charakteristika und Profil des Patienten werden verschiedene Behandlungsoptionen, darunter Mono-, Zweifach- und Dreifachtherapien, in einer Diagrammmatrix dargestellt und ihre Wirksamkeit in Bezug auf die Verringerung von Exazerbationen und des Sterberisikos verglichen.

© 2023 Sociedade Portuguesa de Pneumologia.  
Published by Elsevier España, S.L.U.

## Einleitung

Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) ist eine der Hauptursachen für Tod und Behinderung weltweit. Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) [1] sind 380 Millionen Menschen davon betroffen, und angesichts der alternden Bevölkerung ist mit einem Anstieg der Prävalenz zu rechnen. Viele COPD-Patienten haben eine unzureichende klinische Kontrolle und sind dem Risiko von Exazerbationen

und Tod ausgesetzt [2]. Das Hauptziel der Behandlung dieser Patienten besteht darin, eine Verschlechterung der Lungenfunktion und künftige Exazerbationen zu verhindern. Die Inhalationstherapie mit bronchienerweiternden Medikamenten ist die am weitesten verbreitete Behandlung, die eine Kontrolle der Symptome und eine Verringerung des Risikos von Exazerbationen und Tod ermöglicht, aber einige Patienten benötigen auch Kombinationen mit inhalativen Kortikosteroiden (inhalative corticosteroids, ICS) [3]. Die meisten Patienten halten sich jedoch nicht an ihren Behandlungsplan und verwenden ihren

Inhalator nicht richtig, was zu schlechten Therapieergebnissen beiträgt [4–7].

Inzwischen gibt es zahlreiche Behandlungsmöglichkeiten, die entweder inhalative Bronchodilatoren oder ICS umfassen, doch die phänotypische Heterogenität der Patienten verdeutlicht die Notwendigkeit einer personalisierten Behandlung [3]. In den letzten Jahren wurden viele wichtige Änderungen in den klinischen Leitlinien vorgenommen, vor allem in Bezug auf mittelschwere bis schwere COPD-Stadien; dies ist auf den Beitrag großer Studien wie der IMPACT-Studie und in jüngerer Zeit der ETHOS-Studie zurückzuführen [8, 9]. Diese Studien erbrachten neue Erkenntnisse über die Rolle von Zweifachtherapien (entweder in einer Kombination aus langwirksamen Beta-Agonisten (long-acting beta-agonist, LABA) und langwirksamen Muskarinrezeptor-Antagonisten (long-acting muscarinic antagonist, LAMA) oder als Kombination aus LABA und ICS) sowie über die Rolle der Dreifachtherapie aus LABA/LAMA/ICS bei diesen Patienten. Die IMPACT-Studie war die erste, die eine signifikante Verringerung des Sterblichkeitsrisikos als harten Endpunkt nachweisen konnte, was ein wichtiger, bahnbrechender Schritt in der COPD-Forschung ist. Darüber hinaus sind mit den nachfolgenden Ergebnissen [10, 11] die Kriterien für die Wahl von inhalativen Bronchodilatoren und ICS klarer geworden, wobei die Entscheidung auf dem Profil und den Charakteristika des Patienten, wie der Eosinophilenzahl und der Exazerbationsgeschichte, beruht [3]. Auf der Grundlage dieser jüngsten Studien wird die Bedeutung der Verwendung von harten Behandlungsergebnissen wie Exazerbationen und Sterberisiko immer deutlicher und verdient weitere Forschung.

Kürzlich hat die Global Initiative for COPD (GOLD) ihr Dokument für das Jahr 2023 veröffentlicht, das 2 wesentliche Änderungen enthält, nämlich: 1) die Erstbehandlung für GOLD-B-Patienten, für die jetzt eine LABA/LAMA-Zweifachtherapie empfohlen wird, 2) eine neue GOLD-E-Gruppe, die aus den zusammengelegten GOLD-C- und GOLD-D-Gruppen hervorgegangen ist und deren Erstbehandlung mit einer LABA/LAMA-Zweifachtherapie oder einer LABA/LAMA/ICS-Dreifachtherapie für Patienten mit einer Eosinophilenzahl von über 300 Zellen/mm<sup>3</sup> empfohlen wird [3]. Allerdings fehlt im GOLD-Bericht eine ausführliche Begründung für diese neuen Änderungen.

Daher haben wir eine umfassende Übersichtsarbeit erstellt, in der wir die Daten der wichtigsten bisher durchgeführten Studien zusammengetragen haben, insbesondere derjenigen, die das Exazerbations- und Mortalitätsrisiko als Endpunkte angeben, um eine integrative Begründung für die COPD-Behandlungsempfehlungen entsprechend den Charakteristika und dem Profil des Patienten zu liefern.

## Methoden

Wir haben eine kritische und konzeptionelle Überprüfung durchgeführt und sind dabei den Empfehlungen von Grant et al. [12] gefolgt, die im Health Information and Library Journal veröffentlicht wurden.

In MEDLINE und CENTRAL wurde nach Artikeln über klinische Studien zur COPD gesucht. Eine Kombination aus dem MeSH-Begriff «Pulmonary Disease, Chronic Obstructive» («Lungenerkrankung, chronisch obstruktiv») mit «mortality» («Mortalität») oder «exacerbation» («Exazerbation») wurde bei den Abfragen verwendet, die den Zeitraum seit der Entstehung bis August 2021 abdecken. Die Kriterien für die Auswahl der Studien waren: klinische Studie, die sich mit der Behandlung von COPD-Patienten mit inhalativen Medikamenten befasst, die entweder verschiedene Behandlungsoptionen oder aktive Behandlungen mit Placebo vergleicht und die harte klinische Ergebnisse wie Exazerbationen und Mortalitätsrisiko berichtet. Studien, die nur die Lungenfunktion, die Symptome oder die Lebensqualität als Hauptergebnisse berichten, wurden nicht berücksichtigt, da sie nicht in den Rahmen dieser Übersichtsarbeit fallen, die sich mit der Wirksamkeit von COPD-Therapien in Bezug auf harte Behandlungsergebnisse befassen soll.

Die Artikel wurden nach den festgelegten Kriterien ausgewählt und von 2 unabhängigen Gutachtern bewertet. Es wurden Daten zu den Charakteristika der Teilnehmer, zum Studiendesign und zu den Auswirkungen der Therapieergebnisse gesammelt, um eine kritische Bewertung der Studien vornehmen zu können. In Anbetracht des konzeptionellen Charakters dieses Reviews wurde jedoch weder eine objektive und systematische Methode zur Analyse der Qualität der eingeschlossenen Studien noch eine analytische Methode zum Vergleich ihrer Ergebnisse angewandt.

## Ergebnisse

In den Rahmen dieser Übersichtsarbeit fielen 16 relevante Studien, die in den letzten 15 Jahren veröffentlicht wurden: IMPACT [8], ETHOS [9], EMAX [13], TRIBUTE [14], SUNSET [15], TRINITY [16], FLAME [17], TRILOGY [18], SPARK [19], INSPIRE [20], TORCH [21], SUMMIT [22], DYNAGITO [23], POET-COPD [24], UPLIFT [25] und die von Welte et al. [26] veröffentlichte Studie. Alle diese Studien waren randomisiert, einfach oder doppelt verblindet, verglichen verschiedene COPD-Therapien (Mono- oder Zweifach- oder Dreifachtherapie) und berichteten über Exazerbationsraten oder Sterblichkeit als interessierende Ergebnisse. Tabelle 1 enthält die Hauptmerkmale der wichtigsten Studien, die Daten zur medikamentösen Behandlung der COPD liefern. In keiner Studie wurden Umwelt- und berufsbedingte Expositionen berücksichtigt, obwohl es sich dabei um relevante Faktoren handelt, die sich auf relevante harte Behandlungsergebnisse auswirken [27, 28].

Bei der Analyse der Besonderheiten und Charakteristika dieser Studien wurden einige Aspekte ermittelt, die hervorgehoben werden sollten:

- Die meisten Studien umfassten Teilnehmer ähnlichen Alters (Durchschnittswerte von 65 Jahren) mit ausreichenden Nachbeobachtungszeiten (die meisten bis zu 2–3 Jahre), um angemessene Ergebnisschätzungen zu liefern.
- In den meisten Studien wurden Asthmapatienten ausgeschlossen oder zumindest nicht mit einbezogen, mit Ausnah-

**Tab. 1.** Klinische Studien, die über die Wirksamkeit der COPD-Behandlung bei Exazerbationen und Mortalitätsrisiken berichten, und ihre Hauptmerkmale

Klinische Studie	Charakteristika der Teilnehmer		Exazerbationen in der Vorgeschichte	Intervention		Ergebnisse
	Nr.	Durchschnittliches Alter		Arme	Endpunkte der Nachbeobachtung	
ETHOS Rabe 2020 [9]	8588	65	COPD-Ausgangstadium UND Asthma in der Vorgeschichte	SABA/SAMA: < 0,1%		<p><i>Dreifachtherapie:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 24–25% niedrigere jährliche Exazerbationsrate im Vergleich zu LAMA/LABA und 13–14% im Vergleich zu ICS/LABA, unabhängig von der Eosinophilenzahl, aber weniger Exazerbationen bei Patienten mit höheren Werten</li> <li>• signifikante Verlängerung der Zeit bis zur ersten mittelschweren bis schweren Exazerbation</li> </ul>
			GOLD II: 28,5%	GOLD III: 60,6%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Budesonid/Glycopyrrolat/Formoterol 320/18/9,6 µg bid</li> <li>• Budesonid/Glycopyrrolat/Formoterol 160/18/9,6 µg bid</li> </ul>	
EMAX Maltais 2019 [12]	2431	65	– meistens GOLD D	ICS: 0,3% LAMA/LABA: 13,9%		<p>LAMA/LABA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stärkere Verbesserung bei den von den Patienten berichteten Ergebnissen und der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>, FVC, IC), außer beim E-RS-Husten- und Sputum-Score, der mit dem einer LAMA-Monotherapie vergleichbar war</li> <li>• geringeres Risiko einer mittelschweren oder schweren Exazerbation im Vergleich zu LAMA (HR: 0,81) und LABA (HR: 0,64) und weniger CID-Ereignisse</li> <li>• keine Unterschiede zwischen LAMA und LABA, außer einer geringeren Verschlechterung der Krankheit und einer höheren Lebensqualität unter LAMA</li> </ul>
			– Asthmapatienten einbezogen, aber keine Daten gemeldet	GOLD II: 65%	GOLD III: 35%	
			– Asthmapatienten einbezogen, aber keine Daten gemeldet	LAMA: 49%		<p>LAMA/LABA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stärkere Verbesserung bei den von den Patienten berichteten Ergebnissen und der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>, FVC, IC), außer beim E-RS-Husten- und Sputum-Score, der mit dem einer LAMA-Monotherapie vergleichbar war</li> <li>• geringeres Risiko einer mittelschweren oder schweren Exazerbation im Vergleich zu LAMA (HR: 0,81) und LABA (HR: 0,64) und weniger CID-Ereignisse</li> <li>• keine Unterschiede zwischen LAMA und LABA, außer einer geringeren Verschlechterung der Krankheit und einer höheren Lebensqualität unter LAMA</li> </ul>
			– GOLD B	LABA: 17%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vilanterol 50 µg bid</li> </ul>	

**Tab. 1** (Fortsetzung)

Klinische Studie		Charakteristika der Teilnehmer		Intervention		Ergebnisse	
Nr.	Durchschnittliches Alter	Durchschnittliches Eosinophilenprofil	COPD-Ausgangsstadium UND Asthma in der Vorgeschichte	Exazerbationen in der Vorgeschichte	Arme	Endpunkte der Nachbeobachtung	Hauptergebnisse
IMPACT Lipson 2018 [8]	65	57% mit $\geq 150$ Zellen/ $\text{mm}^3$	GOLD I/II: 36% keine: 10%	10% mit $< 2$ mäßigen und keinen schweren Exazerbationen; 70% mit $\geq 2$ mäßigen oder $\geq 1$ schweren Fällen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fluticason/Umeclidinil- 52 Wochen um/Vilanterol 100/62,6/25 <math>\mu\text{g}</math> id</li> <li>Fluticason/Vilanterol 100/25 <math>\mu\text{g}</math> id</li> <li>Umeclidinium/Vilanterol 100/25 <math>\mu\text{g}</math> id</li> </ul>	<p><i>Dreifachtherapie:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>16–25% niedrigere Exazerbationsrate unabhängig von der Eosinophilenzahl, aber weniger Exazerbationen bei Patienten mit höheren Werten</li> <li>größere Verbesserung des FEV1 im Vergleich zu ICS/LABA und LABA/LABA</li> <li>bessere Lebensqualität (SGRQ-Score)</li> <li>ICS-Regime:</li> <li>geringere Gesamtmortalität</li> <li>ICS/LABA war LABA/LABA bei der Exazerbationsrate überlegen</li> </ul>	
TRIBUTE Papi 2018 [13]	64	durchschnittliche Eosinophilenzahl 240 Zellen/ $\text{mm}^3$	GOLD III: 80% GOLD IV: 20% – meistens GOLD D – Asthma ausgeschlossen	81% mit 1 mäßigen/schweren, 19% mit 2 mäßigen/schweren Exazerbationen	<ul style="list-style-type: none"> <li>ndacaterol/Glycopyrronium 85/43 <math>\mu\text{g}</math> id</li> <li>Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium 100/6/10 <math>\mu\text{g}</math> bid</li> </ul>	<p><i>Dreifachtherapie:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>15% niedrigere Rate von mittelschweren bis schweren Exazerbationen, mit niedrigeren Raten bei Patienten mit höherer Eosinophilenzahl, aber kein Unterschied in der Zeit bis zum ersten Ereignis</li> <li>größere Veränderung von FEV<sub>1</sub>, SGRQ- und E-RS-Werten</li> <li>ähnliche bereinigte mittlere Veränderungen der FVC vor der Dosis und mittlere Veränderung der CAT</li> <li>ähnliche Nutzung von Notfallmedikamenten zwischen den Gruppen</li> </ul>	

**Tab. 1** (Fortsetzung)

Klinische Studie		Charakteristika der Teilnehmer		Intervention		Ergebnisse		
Nr.	Durchschnittliches Alter	Durchschnittliches Eosinophilenprofil	COPD-Ausgangsstadium UND Asthma in der Vorgeschichte	Erstbehandlung	Exazerbationen in der Vorgeschichte	Arme	Endpunkte der Nachbeobachtung	Hauptergebnisse
DYNAGITO Cal-verley 2018 [22]	66	keine Informationen	meistens GOLD B/D -FEV <sub>1</sub> = 44,5%	LAMA/LABA/ICS: 40% LABA/ICS: 26% LABA/LAMA: 12%	44–45% mit ≥ 2 oder ≥ 1 schweren Exazerbationen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tiotropium/Olodaterol 5/5 µg</li> <li>Tiotropium 5 µg</li> </ul>	<p>52 Wochen</p> <p>Primär: mäßige und schwere Exazerbationen</p>	<p>LAMA/LABA im Vergleich zu LAMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>geringere Exazerbationsrate</li> </ul>
SUNSET Chaoman 2018 [14]	65	23,2% mit ≥ 300 Zellen/mm <sup>3</sup>	GOLD III: 69,8% GOLD IV: 29,9% -GOLD B/D: 71%	Dreifachtherapie (LAMA/LABA/ICS) seit mindestens 6 Monaten vor der Studie	65,9% ohne Exazerbationen, 34,1% mit 1 mäßigen/schweren Exazerbation	<ul style="list-style-type: none"> <li>Indacaterol/Glycopyrronium 110/50 µg id</li> <li>Tiotropium 18 µg + Salmeterol/Fluticason 50/500 µg</li> </ul>	<p>26 Wochen</p> <p>Primär: Veränderung des FEV<sub>1</sub></p> <p>Sekundär: jährliche Exazerbationsrate und Zeit bis zum Ereignis; TD; SGRQ; Nutzung von Notfallmedikamenten</p>	<p>Dreifachtherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>verbesserte FEV<sub>1</sub>-Veränderungen, aber keine Unterschiede bei FVC, SGRQ, TD) oder bei Verwendung von Notfallmedikamenten</li> <li>keine Unterschiede zwischen den Gruppen bei den Exazerbationsraten oder bis zum Auftreten eines Ereignisses; bei Patienten mit höherer Eosinophilenzahl ≥ 300 Zellen/µl besteht ein erhöhtes Exazerbationsrisiko nach Absetzen von ICS</li> </ul>
TRINITY Vestbo 2017 [15]	63	durchschnittliche Eosinophilenzahl im Blut 200 Zellen/mm <sup>3</sup>	GOLD III: 79% GOLD IV: 21% - meistens GOLD B/D/LABA/LAMA: 13% - Asthma ausgeschlossen	ICS/LABA: 73% ICS/LAMA: 3%	alle mit ≥ 1 mäßigen/schweren Exazerbation; durchschnittliche Exazerbationsrate von 1,3 im Vorjahr	<ul style="list-style-type: none"> <li>Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium 100/6/5 µg 2 Stöße bid</li> <li>Tiotropium 181 µg id</li> <li>Beclometason/Formoterol 100/6 µg 2 Stöße bid + Tiotropium 18 µg id</li> </ul>	<p>52 Wochen</p> <p>Primär: jährliche Exazerbationsrate</p> <p>Sekundär: Veränderung der Lungenfunktion, Zeit bis zur ersten Exazerbation, SRGQ, Verwendung von Notfallmedikamenten</p>	<p>Dreifachtherapie im Vergleich zu einfachem LAMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>reduzierte Raten mittelschwerer bis schwerer Exazerbationen und verlängerte Zeit bis zum Auftreten, mit größerer Wirkung bei höheren Eosinophilenzahlen</li> <li>signifikante Verbesserung der Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub> und IC) trotz Eosinophilenzahl</li> <li>größere Verbesserung des mittleren SGRQ</li> <li>weniger Verwendung von Notfallmedikamenten</li> </ul> <p>Feste Dreifachkombination im Vergleich zur offenen Dreifachkombination:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Rückgang der Exazerbationsrate</li> </ul>

**Tab. 1** (Fortsetzung)

Klinische Studie		Charakteristika der Teilnehmer			Intervention		Ergebnisse
Nr.	Durchschnittliches Alter	COPD-Ausgangstadium UND Asthma in der Vorgeschichte	Erstbehandlung	Exazerbationen in der Vorgeschichte	Arme	Endpunkte der Nachbeobachtung	Hauptergebnisse
FLAME Wedzicha 2016 [16]	3362 65	keine klaren Informationen	GOLD II: 33,4% GOLD III: 58,1% GOLD IV: 7,6%	ICS: 56,3% LAMA: 60,6% LABA: 67,1%	80,6% mit 1 Exazerbation; 19,3% mit $\geq 2$ Exazerbationen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Indacaterol/Glycopyrronium 110/50 µg id</li> <li>Salmeterol/Fluticason 50/500 µg bid</li> </ul>	<p>LABA/LAMA im Vergleich zu LABA/ICS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>geringere jährliche Exazerbationsrate und längere Zeit bis zum Auftreten, unabhängig von der Eosinophilenzahl</li> <li>größere Verbesserung des FEV<sub>1</sub>-Trockenwerts, des SGRQ und der klinisch signifikanten Veränderung im SGRQ</li> <li>geringere Verwendung von Notfallmedikamenten</li> </ul>
TRILOGY Singh 2016 [17]	1368 63	durchschnittliche Eosinophilenzahl im Blut 250 Zellen/mm <sup>3</sup>	GOLD III: 77% GOLD IV: 23% – Asthma ausgeschlossen	ICS/LABA: 73% ICS/LAMA: 1% LABA: 11% LAMA: 11%	durchschnittliche Exazerbationsrate von 1,2 im Vorjahr	<ul style="list-style-type: none"> <li>Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium 100/6/12,5 µg 2 Stöße bid</li> <li>Beclometason/Formoterol 100/6 µg 2 Stöße on; TDI</li> <li>Sekundär: SGRQ; E-RS; Verwendung von Notfallmedikamenten; jährliche Exazerbationsrate und Zeit bis zum Ereignis</li> </ul>	<p>Dreifachtherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>höhere FEV<sub>1</sub>-Werte vor der Dosis und 2 Stunden nach der Dosis, aber ähnliche Verbesserung des TDI</li> <li>mehr Responder beim SGRQ und niedrigerer E-RS-Gesamtwert</li> <li>geringere Verwendung von Notfallmedikamenten</li> <li>23% geringere jährliche Rate und längere Zeit bis zum Auftreten von mittelschweren bis schweren Exazerbationen, vor allem bei Patienten mit früheren Exazerbationen</li> <li>keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der Eosinophilenzahl</li> </ul>
SUMMIT Vestbo 2016 [21]	16 590 65	keine Informationen	keine klaren Informationen zum COPD-Stadium –FEV <sub>1</sub> ~60% mMRC $\geq$ LAMA: 15–16% –Asthma wahrscheinlich nicht eingeschlossen	LABA: 35–36% ICS: 33–34%	61–62% ohne Exazerbationen; 24–25% mit 1 Exazerbation; 14–15% mit 2 Exazerbationen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fluticason 100 µg 3 Jahre</li> <li>Vilanterol 25 µg Primär: Mortalität</li> <li>Fluticason/Milanterol 100/25 µg Sekundär: Lungenfunktion; kardiovaskuläre Ereignisse; Exazerbationen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>geringeres Mortalitätsrisiko bei allen Therapien im Vergleich zu Placebo</li> <li>keine Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich des Mortalitäts- und Exazerbationsrisikos</li> <li>LABA/ICS mit Verbesserung des FEV<sub>1</sub></li> </ul>

**Tab. 1** (Fortsetzung)

Klinische Studie	Charakteristika der Teilnehmer		Intervention		Ergebnisse	
	Nr.	Durchschnittliches Alter	Durchschnittliches Eosinophilenprofil	Arme		Endpunkte der Nachbeobachtung
<p>Charakteristika der Teilnehmer</p> <p>COPD-Ausgangsstadium UND Asthma in der Vorgeschichte</p> <p>Exazerbationen in der Vorgeschichte</p>						
SPARK Wedzicha 2013 [18]	2224	63	keine Informationen	keine Informationen	keine Informationen	keine Informationen
			GOLD III: 79%	GOLD III: 76% mit 1 Exazerbation; 22% mit 2 Exazerbationen	Indacaterol/Glycopyrronium 100/50 µg id	64 Wochen
			GOLD IV: 21%		Glycopyrronium 50 µg id	Primär: jährliche Exazerbationsrate
			–GOLD C/D		Tiotropium 18 µg id	Sekundär: vor der Dosierung oder Lungenfunktion; SGRQ; Verwindung von Notfallmedikamenten
			–Asthma wahrscheinlich nicht eingeschlossen			
POET-COPD Vogelmeier 2011 [23]	7376	63	keine Informationen	LAMA: 30%	Tiotropium 18 µg	1 Jahr
			GOLD III: 42–43%	LAMA: 30%		
			GOLD IV: 8–9%	SAMA: 29%		
			–FEV <sub>1</sub> = 49%	LABA: 51%		
			–Asthma wahrscheinlich nicht eingeschlossen	SABA: 52%		
				ICS: 53%		
				ICS/LAMA: 18%		
				ICS/LABA: 43%		
Welte 2009 [25]	660	62	keine Informationen	alle mit 1 mittelschweren/schweren Exazerbation	Tiotropium/Budesonid/Formoterol 18/320/9 µg/mg	12 Wochen
			keine klaren Informationen zur Einstufung der COPD	LAMA: 51–54%	Tiotropium 18 mg	Primär: Lungenfunktion
				SAMA: 29–34%		Sekundär: Gesundheitszustand; schwere Exazerbationen
				LABA: 75–77%		
				SABA: 56–60%		
				LABA/ICS: 38–45%		
				Dreifach: 37–40%		

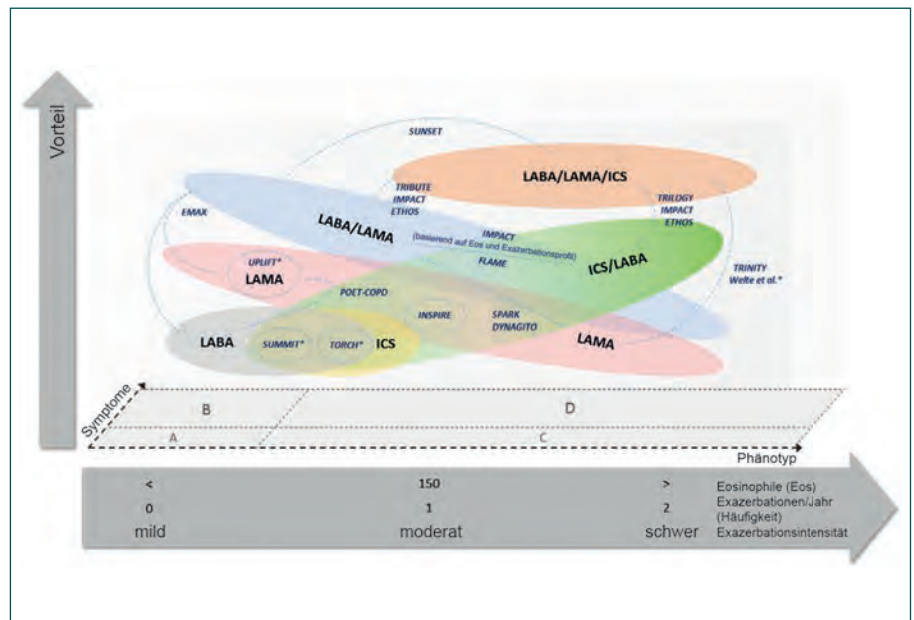


**Tab. 1** (Fortsetzung)

Klinische Studie		Charakteristika der Teilnehmer		Intervention		Ergebnisse	
Nr.	Durchschnittliches Alter	Eosinophilenprofil	COPD-Ausgangsstadium UND Asthma in der Vorgeschichte	Erstbehandlung	Exazerbationen in der Vorgeschichte	Arme	Endpunkte der Nachbeobachtung
UPLIFT Tashkin 5993 2008 [24]	65	keine Informationen	GOLD II: 46% GOLD III: 44% GOLD IV: 9%	ICS: 62% LABA: 2% SAMA: 44%	keine klaren Informationen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiotropium 18 µg id</li> <li>• Placebo</li> </ul>	<p><i>LAMA im Vergleich zu Placebo:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• keine Unterschiede beim Rückgang von FEV<sub>1</sub></li> <li>• Verbesserung der Lebensqualität und Verringerung des Exazerbationsrisikos, damit verbundenen Krankenhausaufenthalten und Atemversagen</li> </ul> <p><i>Primär: Lungenfunktion on</i> <i>Sekundär: Exazerbationen; Mortalität; SGRQ</i></p>
INSPIRE Wedzicha 2008 [19]	65	keine Informationen	GOLD III: 81% GOLD IV: 15% -GOLD B/D -Asthma wahrscheinlich nicht eingeschlossen	SABA: 55% LABA: 45% ICS: 50% SAMA: 39% LABA: 14% orale Kortikosteroide: 4% Xanthin: 19%	keine klaren Informationen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Salmeterol/Fluticason 50/500 µg bid</li> <li>• Tiotropium 18 µg id</li> </ul>	<p><i>LABA/ICS im Vergleich zu LAMA:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• keine signifikanten Unterschiede bei der Exazerbationsrate</li> <li>• verbesserter SGRQ-Score und niedrigere Mortalität</li> <li>• mehr Exazerbationen, die Antibiotika erfordern, aber weniger systemische Kortikosteroide</li> <li>• keine Unterschiede im mittleren FEV<sub>1</sub> nach der Dosis</li> </ul> <p><i>Primär: jährliche Exazerbationsrate</i> <i>Sekundär: Mortalität, SGRQ; Lungenfunktion</i></p>
TORCH Calverley 2007 [20]	65	keine Informationen	keine klaren Informationen zur Einstufung der COPD - FEV <sub>1</sub> < 60% - Asthma ausgeschlossen	LABA: 9% ICS: 20% ICS/LABA: 28%	durchschnittliche Rate, die Antibiotika oder Kortikosteroide erfordert: 1,0; durchschnittliche Hospitalisierungsrate: 0,2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Salmeterol/Fluticason 50/500 µg bid</li> <li>• Placebo bid</li> <li>• Salmeterol 50 µg bid</li> <li>• Fluticason 500 µg bid</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• niedrigere jährliche Exazerbationsrate bei allen Therapien im Vergleich zu Placebo</li> </ul> <p><i>LABA/ICS:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kein Unterschied hinsichtlich des Sterberisikos im Vergleich zu LABA</li> <li>• niedrigere HR für Tod im Vergleich zu ICS</li> <li>• verbesserter SGRQ-Score und des durchschnittlichen FEV<sub>1</sub> zu Studienbeginn im Vergleich zu ICS oder LABA</li> </ul> <p><i>Primär: Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache</i> <i>Sekundär: jährliche Exazerbationsrate; SGRQ; Lungenfunktion</i></p>

CAT = COPD-Assessment-Test; CID = klinisch signifikante Verschlechterung; COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung; E-RS = EXACT-Atemwegssymptome; FEV<sub>1</sub> = forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; FVC = forcierte Vitalkapazität; GOLD = Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; HR = Hazard Ratio; IC = Inspirationskapazität; ICS = inhalative Kortikosteroide; LABA = langwirksamer Beta-Agonist; LAMA = langwirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist; mMRC = modifizierte Dyspnoe-Skala des Medical Research Council; SABA = kurzwirksamer Beta-Agonist; SAMA = kurzwirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist; SGRQ = Saint George's Respiratory Questionnaire; TDI = Transitional Dyspnoe-Index.

**Abb. 1.** Vergleich des potenziellen Nutzens von COPD-Behandlungsoptionen in Bezug auf die Senkung des Exazerbations- und Mortalitätsrisikos, je nach den Ergebnissen klinischer Studien und den Patientencharakteristika. Anmerkungen: Die X-Achse zeigt ein Konzept der integrativen klinischen Beurteilung der phänotypischen Merkmale der Patienten, aber die Positionierung dieser verschiedenen Aspekte ist nicht trunziert und kann sich überschneidende Anpassungen erfahren. Die Studien sind nach den Charakteristika ihrer Teilnehmer angeordnet, um ihre potenziellen Vergleichsmöglichkeiten zu ermitteln. Die meisten Studien befinden sich in Regionen mit GOLD-B- und -D-Symptomen, während die SPARK-Studie in Regionen mit GOLD-C- und -D-Symptomen angesiedelt ist. \*Studien mit unklaren Profilen der Teilnehmer, entweder hinsichtlich der Eosinophilenzahl oder der COPD-Symptomgruppe. Dies ist eine Originalgrafik, die von den Autoren gemäß ihrem Begründungskonzept erstellt wurde und in Übereinstimmung mit den Richtlinien der Zeitschrift wiedergegeben wird.



- me von ETHOS [9], wo einige Asthmapatienten einbezogen wurden, aber genaue Daten wurden nicht angegeben.
- Exazerbationsraten, klinische Kontrolle, Lebensqualität und Lungenfunktion waren die am häufigsten berichteten Therapieergebnisse, obwohl einige Studien versuchten, die Auswirkungen auf die atemwegsbezogene und die Gesamtmortalität abzuschätzen, allerdings nur als sekundäre Ergebnisse [8, 9, 20, 21], mit Ausnahme der TORCH-Studie [21]. Die Studien ETHOS [9] und IMPACT [8] waren die neuesten, die sich mit dem Sterberisiko befassten und einen signifikanten Nutzen von Dreifachtherapien mit einer Verringerung des relativen Sterberisikos um bis zu 40% ergaben. Die EMAX-Studie [13] befasste sich mit einem neuen Konzept, das in solchen Studien nicht häufig verwendet wird, nämlich einer globalen Bewertung des Schweregrads der Erkrankung, die durch den kombinierten Endpunkt «klinisch signifikante Verschlechterung» (CID) deniert wird. Die CID wird durch eine Verschlechterung des forcierten Exhalationsvolumens in einer Sekunde (forced expiratory volume in one second, FEV<sub>1</sub>) bei einzelnen Patienten gegenüber dem Studienbeginn und/oder eine Verschlechterung bezüglich irgendeines patientenberichteten Ergebnisses und/oder durch das Auftreten einer mittelschweren oder schweren COPD-Exazerbation definiert.
  - Die meisten Studien schlossen COPD-Patienten der GOLD-Stufen B und D ein (überwiegend hochsymptomatische Patienten), mit Ausnahme von SPARK [19], die einen relevanten Anteil von Patienten der GOLD-Stufe C einschloss (weniger symptomatisch, aber mit Exazerbationen in der Vorgeschichte). In den Studien TORCH [21] und SUMMIT [22] wurden keine eindeutigen Informationen zur Kategorisierung der Patienten gefunden.
  - Einige Studien umfassten Teilnehmer mit einer höheren Anzahl/Intensität früherer Exazerbationen (z.B. ETHOS [9], IM-

- PACT [8], TRIBUTE [14], DYNAGITO [23], TRINITY [16] und SPARK [19]): Bei diesen war der Nutzen von ICS-Kombinationstherapien höher; andererseits zeigten Studien mit Teilnehmern mit weniger früheren Exazerbationen (z.B. SUNSET [15], EMAX [13], FLAME [17] und SUMMIT [22]) einen größeren Nutzen von LABA/LAMA-Therapien.
- Die Studien SUNSET [15], IMPACT [8] und ETHOS [9] ermöglichten eine eindeutige Unterscheidung der Eosinophilen Spiegel im Blut der Teilnehmer. Es ist davon auszugehen, dass die in den Studien TRIBUTE (240 Zellen/mm<sup>3</sup>) [14], TRINITY (200 Zellen/mm<sup>3</sup>) [16] und TRILOGY (250 Zellen/mm<sup>3</sup>) [18] angegebenen mittleren Eosinophilenzahlen im Blut im Vergleich zu den übrigen Studien auch die Mehrheit der Patienten mit erhöhten Eosinophilenzahlen im Blut (> 150 Zellen/mm<sup>3</sup>) darstellen. SUNSET [15] hatte jedoch einen kürzeren Nachbeobachtungszeitraum und schloss Teilnehmer mit geringem Exazerbationsprofil ein, während IMPACT [8] und ETHOS [9] Teilnehmer mit einer schwereren Exazerbationshistorie einschlossen.
  - FLAME [17] zeigte keine Unterschiede in den Exazerbationsraten, was das Ansprechen auf ICS bei unterschiedlichen Eosinophilenzahlen im Blut betrifft, aber die meisten der eingeschlossenen Teilnehmer hatten ein milderes Profil an früheren Exazerbationen.
- Unter Berücksichtigung dieser Aspekte haben wir in erster Version ein konzeptionelles Diagramm erstellt, in dem wir den potenziellen Nutzen verschiedener Optionen der inhalativen Behandlung von COPD im Hinblick auf die Verringerung des Risikos von Exazerbationen und der Mortalität vergleichen (Abb. 1). Das Diagramm ordnet die wichtigsten bisher durchgeführten Studien nach den berichteten Ergebnissen und den wichtigsten Patientencharakteristika. Neben diesen Charakteristika kann die kritische Beurteilung auch eine dritte Dimension umfassen, nämlich die

# TRELEGY Ellipta bei COPD: 24H WIRKSAMKEIT<sup>1</sup> FÜR EIN ERFÜLLTERES LEBEN



Mehr zu TRELEGY Ellipta



**Überlegene Wirksamkeit**  
gegenüber anderen Dreifach-  
Therapien im Rahmen einer  
Netzwerk-Metaanalyse<sup>a,2</sup>



**Innovative Wirkstoffe**



**24h Wirksamkeit**  
über Tag und Nacht, die eine  
zuverlässige 1x Gabe ermöglicht<sup>1</sup>

TRELEGY Ellipta ist angezeigt für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer Kombination aus ICS/LABA oder LAMA/LABA nicht ausreichend eingestellt sind.<sup>1</sup>

a. NMA TRELEGY: Trelegy Ellipta (FF/UMEC/VI) vs. BUD/FOR/GLY und BDP/FOR/GLY. Die vorliegende Netzwerk-Metaanalyse (NMA) untersuchte die vergleichende Wirksamkeit von FF/UMEC/VI (100/62,5/25 µg) gegenüber anderen Dreifach- und dualen Therapien bei Patienten mit COPD. Netzwerk-Metaanalyse von 23 RCTs, basierend auf 17 Studien, für die Meldungen zu den Endpunkten moderate/schwere Exazerbationen vorlagen, 5 Studien, für die Meldungen zum FEV<sub>1</sub>-Talwert nach 24 Wochen vorlagen und 15 Studien, für die Meldungen zum FEV<sub>1</sub>-Talwert nach 12 Wochen vorlagen, und zwar bei erwachsenen COPD-Patienten, die für eine Dreifach-Therapie geeignet waren. Die Analyse umfasste Dreifach-Therapien in einem einzigen Inhalator und mit mehreren Inhalatoren, ICS/LABA und LAMA/LABA sowie eine Tiotropium-Monotherapie. Die Validität und Bedeutung der gefundenen Ergebnisse wurde durch Unterschiede im Studiendesign und bei den Patientenmerkmalen zwischen den Studien eingeschränkt. Limitationen der vorliegenden NMA: Wie bei anderen NMAs auch, wird die Validität und Bedeutung der gefundenen Ergebnisse dieser NMA durch Unterschiede im Studiendesign und bei den Patientenmerkmalen zwischen den Studien limitiert, was berücksichtigt werden sollte. Zunächst gab es einige Unterschiede im Studiendesign und bei den untersuchten Patientenpopulationen. Außerdem wurden modellbasierte Schätzungen in die NMA einbezogen, sofern diese in den Veröffentlichungen verfügbar waren; war dies nicht der Fall, wurden diese anhand von Rohdaten geschätzt. Gab es zwischen den Studien Unterschiede in den Definitionen von Ereignissen (z. B. schwere Exazerbation und Lungenentzündung), wurden entsprechende Analysen nicht durchgeführt.<sup>2</sup>

1. TRELEGY Ellipta Fachinformation, Februar 2023. – 2. Ismaila AS, et al. Adv Ther 2022;39(9):3957–3978.

**Für eine vollständige Auflistung der Kontraindikationen, Warnhinweise und Nebenwirkungen siehe die Fachinformation.**

**Trelegy Ellipta 92 Mikrogramm/55 Mikrogramm/22 Mikrogramm einzeldosiertes Pulver zur Inhalation**

**Wirkstoff:** 92 Mikrogramm Fluticasonfuroat, 65 Mikrogramm Umeclidiniumbromid (entsprechend 55 Mikrogramm Umeclidinium) und 22 Mikrogramm Vilanterol (als Trifenatol). **Zusammensetzung:** Jede einzelne Inhalation enthält eine abgegebene Dosis (die aus dem Mundstück abgegebene Dosis) von 92 Mikrogramm Fluticasonfuroat, 65 Mikrogramm Umeclidiniumbromid (entsprechend 55 Mikrogramm Umeclidinium) und 22 Mikrogramm Vilanterol (als Trifenatol), zudem etwa 25 mg Lactose Monohydrat. **Anwendungsgebiete:** Trelegy Ellipta ist angezeigt für die Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombination aus einem inhalativen Kortikosteroid und einem langwirksamen Beta2-Agonisten oder mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta2-Agonisten und einem langwirksamen Muscarinrezeptor-Antagonisten nicht ausreichend eingestellt sind. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, Lactose-Monohydrat oder Magnesiumstearat. **Nebenwirkungen: Häufig:** Pneumonie, Infektion der oberen Atemwege, Bronchitis, Pharyngitis, Rhinitis, Sinusitis, Influenza, Nasopharyngitis, Candidiasis im Mund und Rachenraum, Harnwegsinfektion, Kopfschmerzen, Husten, Schmerzen im Oropharynx, Obstipation, Arthralgie, Rückenschmerzen. **Gelegentlich:** Virale Infektion der Atemwege, Dysgeusie, verschwommenes Sehen, Glaukom, Augenschmerzen, Supraventrikuläre Tachyarrhythmie, Tachykardie, Vorhofflimmern, Dysphonie, trockener Mund, Frakturen. **Selten:** Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie, Angioödem, Urtikaria und Hautausschlag, Erhöhter Augeninnendruck, Harnretention, Dysurie. **Warnhinweis:** Trockenmittel nicht schlucken. **Verschreibungspflichtig, Stand:** Februar 2023. **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, 81675 München. de.gsk.com**

**Weitere Informationen über das Arzneimittel: Dosierung und Art der Anwendung:** Die empfohlene Dosis beträgt eine Inhalation jeden Tag jeweils zur gleichen Tageszeit. **Weitere Warnhinweise laut Fachinformation:** Dieses Arzneimittel sollte nicht angewendet werden bei Patienten mit Asthma, während akuten Episoden eines Bronchospasmus oder zur Behandlung einer akuten COPD Exazerbation. Nach der Anwendung von Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol kann ein paradoxer Bronchospasmus auftreten. Vorsicht bei der Anwendung bei Patienten mit instabilen oder lebensbedrohenden kardiovaskulären Erkrankungen, konvulsiven Erkrankungen, Thyreotoxikose, Lungentuberkulose, unbehandelten Infektionen, Engwinkelglaukom, Harnretention, Diabetes mellitus und Einnahme von Arzneimitteln, die eine Hypokaliämie verursachen. Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion sollten überwacht werden. Es können u.a. systemische Kortikosteroidwirkungen, und Pneumonien auftreten.

**Weitere Informationen siehe Fachinformation. Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> zu melden.**

Trelegy wurde in Zusammenarbeit mit INNOVIVA entwickelt. Trelegy ist eine eingetragene Marke oder lizenziert unter der GSK Unternehmens-Gruppe.

© 2023 GSK group of companies. All rights reserved.



**TRELEGY ELLIPTA**  
fluticasonfuroat/umeclidinium/vilanterol

# know what matters in



Oncology



[karger.com/oncology](https://karger.com/oncology)

RESEARCH

Karger 

Intensität der Symptome, die die Wahl verschiedener Arzneimittelkombinationen mit ähnlichen potenziellen Vorteilen beeinflussen kann.

Unter Berücksichtigung des Exazerbations- und Mortalitätsrisikos kann daher eine duale Bronchodilatator-Therapie (LABA plus LAMA) bei Patienten der GOLD-Stadien A und B (hauptsächlich bei Patienten mit anhaltenden leichten oder mittelschweren Symptomen, aber mit niedrigeren Eosinophilenzahlen im Blut und ohne frühere Exazerbationen) einen größeren Nutzen haben als eine Monotherapie (LABA oder LAMA). Wenn eine Therapie mit einem einzigen Bronchodilatator in Betracht gezogen wird, sollte ein LAMA gegenüber einem LABA bevorzugt werden, da er größere Vorteile in Bezug auf die Erhaltung der Lungenfunktion haben kann.

Bei Patienten mit höheren Eosinophilenzahlen im Blut und einer relevanten Vorgeschichte von Exazerbationen, entweder in Bezug auf die Häufigkeit oder die Intensität, sollte eine Dreifachtherapie (LABA plus LAMA plus ICS) gegenüber einer dualen Therapie in Betracht gezogen werden, da sie bei der Vorbeugung von Exazerbationen und zur Verringerung der Mortalität vorteilhafter ist; dazu gehören vor allem Patienten in den (früheren) GOLD-Stadien C und D. Wenn eine Dreifachtherapie nicht infrage kommt oder nicht verfügbar ist, sollte alternativ eine duale Therapie mit LABA/ICS in Betracht gezogen werden, insbesondere bei Patienten mit höheren Eosinophilenzahlen im Blut, die besser auf ICS ansprechen.

## Diskussion

Die Rolle des Phänotyps von COPD-Patienten wurde in den letzten Jahren im Lichte neuer Erkenntnisse, die in großen Studien gewonnen wurden, erörtert. Die GOLD-Berichte haben sich erheblich verändert, einschließlich neuer Erkenntnisse über die Rolle der Eosinophilenzahl im Blut und des Exazerbationsprofils bei der klinischen Entscheidungsfindung [3], vor allem bei Hochrisikopatienten und bei der Wahl von Arzneimittelkombinationen, einschließlich ICS oder ohne. In der Tat ist es wichtig, darauf hinzuweisen, dass eine Beobachtungsstudie in verschiedenen italienischen Regionen, bei der 176 Allgemeinmediziner ihre Patienten mit einer COPD-Diagnose (n = 526) eintrugen, eine höhere Verschreibungseignung bei Verwendung der GOLD-Klassifikation 2011 im Vergleich zu den vorherigen GOLD-Klassifikationen ergab [29]. Dies könnte daran liegen, dass die GOLD-Klassifikation 2011 im Gegensatz zu den alten Klassifikationen häufige anamnestic Merkmale enthält, die von Hausärzten in ihrer klinischen Praxis berücksichtigt werden.

Einige Studien haben die Bedeutung der Eosinophilenzahl im Blut als unabhängiger Prädiktor für das individuelle Risiko von Exazerbationen und Mortalität hervorgehoben [11, 30]. Betrachtet man jedoch die Profile der Patienten in den Studien, kann man davon ausgehen, dass die Eosinophilenzahl im Blut und das Profil früherer Exazerbationen gleichermaßen relevant sein können, um das individuelle Risiko und das potenzielle Ansprechen auf ICS zu ermitteln. So wiesen beispielsweise die Studien SUNSET

[15], IMPACT [8] und ETHOS [9] viele Teilnehmer mit hohen Eosinophilenzahlen im Blut auf. Dennoch hatten die SUNSET-Teilnehmer [15] ein geringeres Exazerbationsprofil, was wahrscheinlich mit den Dreifachtherapie-Effekten vor der Studie (und damit den ICS-Therapien) zusammenhing, die das Absetzen von ICS während der Studie ermöglichten, wodurch größere Unterschiede im Vergleich zu ICS-freien Therapieschemata ausgeschlossen werden konnten. Andererseits wurden in IMPACT [8] und ETHOS [9] Teilnehmer mit höheren Exazerbationsraten aufgenommen, sodass der Nutzen der Dreifachtherapie höher war. Die Häufigkeit und Intensität früherer Exazerbationen kann also bis zu einem gewissen Grad die Rolle der Eosinophilenzahl bei der Vorhersage des Ansprechens auf ICS aufheben. Dies könnte die Ergebnisse der FLAME-Studie [17] erklären, bei der die Patienten ein geringeres Exazerbationsprofil aufwiesen und keine Unterschiede im Behandlungsergebnis entlang des Spektrums der Eosinophilenspiegel festgestellt wurden. Diese Resultate können eine solide Grundlage für die Positionierung der potenziellen Vorteile einer Dreifachtherapie bei diesen Patienten liefern.

Die Dreifachtherapie ist in den letzten Jahren in den Mittelpunkt des Interesses gerückt, vor allem aufgrund der Ergebnisse der IMPACT-Studie [8], die zum ersten Mal in der Forschung zur medikamentösen COPD-Therapie eine statistisch signifikante Verringerung des Sterberisikos ergaben. Je höher das individuelle Risiko der Patienten war, desto ausgeprägter waren die Folgen, vor allem in Bezug auf den Eosinophilenspiegel oder die Häufigkeit und Schwere früherer Exazerbationen. Diese Erkenntnisse wurden durch die ETHOS-Studie [9] und durch Studien aus der Praxis bestätigt [31]. Die Vorteile der Dreifachtherapie könnten sich auch auf die Lebensqualität und die Lungenfunktion selbst auswirken, wie in den meisten dieser Studien festgestellt wurde [32–34], obwohl dies in der Praxis bisher nicht langfristig nachgewiesen werden konnte. Es ist jedoch hervorzuheben, dass die Sterblichkeit in den meisten Studien als sekundäres Ergebnis bewertet wurde und dass die Stichprobengröße nicht ausreichte, um diese Analyse zu ermöglichen. Daher sollten künftige Studien so angelegt sein, dass die Mortalität das Hauptergebnis darstellt. Darüber hinaus scheint diese allgemeine Verringerung der Mortalität trotz einer leichten, aber statistisch relevanten Zunahme von Lungenentzündungen und anderen ICS-bedingten unerwünschten Wirkungen zu erfolgen. Dennoch sollte der potenzielle Nutzen in Bezug auf Exazerbationen gegen das Risiko einer Lungenentzündung abgewogen werden [35].

Die EMAX-Studie [13] hingegen lieferte neue Erkenntnisse über die Überlegenheit der dualen Bronchodilatator-Therapie gegenüber der Monotherapie in leichten Stadien der COPD. Allerdings gab es nur unzureichende Daten zur Eosinophilenzahl, sodass beim Vergleich dieser beiden Behandlungsoptionen nur bedingt von einem potenziellen Nutzen ausgegangen werden kann. Darüber hinaus wurden die meisten Patienten aus einem GOLD-B-Symptomenspektrum ausgewählt, und keine Studie hat sich bisher mit Patienten des GOLD-A-Spektrums (weniger symptomatisch) befasst, was eine Aussage über die Überlegenheit der dualen Therapie gegenüber der Monotherapie bei diesen Patienten erschwert.

Die meisten der in unsere Analyse einbezogenen Studien betrafen Patienten im GOLD-Stadium B und (früher) D, mit Ausnahme von SPARK [19], die einen signifikanten Anteil an GOLD-Patienten des Stadiums (früher) C aufwies. Bei Letzteren treten weniger Symptome auf, aber sie haben ein höheres Exazerbationsprofil. SPARK ergab einen weniger robusten Nutzen der dualen Therapie, aber das wahre Ausmaß des ICS-Nutzens bei den Patienten der früheren GOLD-C-Gruppe ist noch unklar und sollte weiter untersucht werden.

Patienten mit höheren Eosinophilenzahlen und/oder einer Vorgeschichte von mittelschweren bis schweren Exazerbationen scheinen mehr von ICS-haltigen Therapien zu profitieren. Dennoch ist noch immer unklar, wie hoch der Vorhersagewert der einzelnen Prädiktoren tatsächlich ist und ob einer von ihnen eine wichtigere Rolle spielt als der andere. Auf der Grundlage dieser Erkenntnisse werden in den GOLD-Leitlinien [3] nun neue Ansätze empfohlen, nämlich:

- Duale Therapie mit LABA/LAMA als Erstlinientherapie für GOLD-B-Patienten, ohne vorherige Exazerbationen und trotz der Intensität der Symptome. Diese Patienten haben höchstwahrscheinlich niedrige Eosinophilenspiegel und profitieren daher weniger deutlich von der LABA/ICS-Kombination.
- Aktualisierung zu Patienten mit früheren Exazerbationen, mit der Entwicklung einer neuen GOLD-E-Gruppe, die aus den zusammengelegten (früheren) Gruppen C und D hervorgeht. Diese Patienten sollten mit einer LABA/LAMA-Zweifachtherapie begonnen werden, wie zuvor angegeben. Personen mit höheren Eosinophilenzahlen profitieren jedoch am meisten von der Einnahme von ICS zur Vorbeugung künftiger Exazerbationen und als Zusatz zur bronchienerweiternden Therapie zur Erhaltung der Lungenfunktion. Als Alternative sollte bei diesen Patienten eine duale Therapie mit LABA/ICS in Betracht gezogen werden, wenn eine Dreifachtherapie nicht infrage kommt oder nicht verfügbar ist.
- Eine stufenweise Behandlung für Patienten, die mit einer Monotherapie mit einem einzelnen Bronchodilatator begonnen haben, direkt auf eine Dreifachtherapie, insbesondere bei hohen Eosinophilenzahlen und häufigen mittelschweren oder schweren Exazerbationen. Diese Patienten profitieren am meisten von den ICS, um künftige Exazerbationen zu verhindern. Außerdem haben sie ein höheres Risiko für eine Verschlechterung der Lungenfunktion, wenn man bedenkt, dass sie häufig (oder intensive) Exazerbationen haben; daher ist die Verabreichung einer Kombination aus LABA und LAMA für sie möglicherweise besser als jedes einzelne Mittel für sich, um die Lungenfunktion zu verbessern.

Es scheint vernünftig zu sein, davon auszugehen, dass alle Patienten, bei denen eine COPD diagnostiziert wurde, am meisten von einer anfänglichen kombinierten Therapie profitieren, entweder LABA/LAMA für Patienten ohne frühere Exazerbationen, aber mit anhaltenden Symptomen (meist GOLD B, aber möglicherweise einige mit höherem Risiko in GOLD A), LABA/LAMA für Patienten mit früheren Exazerbationen und vielleicht LABA/LAMA/ICS für diejenigen mit höheren Eosinophilenzahlen im

Blut (GOLD E). Darüber hinaus sollte bei häufigen oder schweren Exazerbationen oder erhöhten Eosinophilenzahlen im Blut eine stufenweise Therapie zu einer Dreifachtherapie führen. Dieser Ansatz wird wahrscheinlich den potenziellen Nutzen für die Patienten im Hinblick auf die Verhinderung einer Verschlechterung der Lungenfunktion, von Exazerbationen und die Verringerung des Mortalitätsrisikos optimieren. Er ist jedoch möglicherweise nicht in allen Situationen sinnvoll und durchführbar, insbesondere in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen, wo der Zugang zu kombinierten Therapien aufgrund mangelnder Versorgung oder wirtschaftlicher Zwänge eingeschränkt sein kann. Darüber hinaus können auch andere Aspekte wie die Vorliebe der Patienten für verschiedene Inhalationstypen, die Therapietreue, die Fähigkeit des Patienten, sich die richtigen Inhalationsmanöver anzueignen und auszuführen, oder sogar die Anpassungsfähigkeit der Ärzte an die verschiedenen Inhalatortypen eine Rolle bei der endgültigen Behandlungsentscheidung spielen. Aus diesem Grund können unter bestimmten Umständen alternative Ansätze vorherrschen, wie z.B. eine alleinige bronchienerweiternde Initialtherapie für GOLD-A- und -B-Patienten (hauptsächlich mit einem geringeren individuellen Risiko, z.B. Nichtraucher, gesunde und körperlich aktive Patienten usw.) oder sogar eine duale Therapie mit LABA/ICS für Patienten der GOLD-E-Gruppe.

Diese Übersichtsarbeit konzentriert sich auf die wichtigsten Patientencharakteristika, die in klinischen Studien berichtet wurden, wie z.B. das klinische Stadium, die Exazerbationsgeschichte und die Eosinophilenzahl im Blut. Allerdings gibt es nach wie vor Unklarheiten darüber, welches die beste Arzneimittelkombination für jeden einzelnen Patienten ist, wenn man die mehrdimensionale Matrix solcher Merkmale berücksichtigt. Diese Einschränkung ist jedoch der Grund dafür, dass in der vorliegenden Arbeit ein Konzept vorgestellt wird, in dem verschiedene Arzneimitteloptionen und -kombinationen hinsichtlich ihres potenziellen Nutzens in Bezug auf das Risiko von Exazerbationen und Mortalität als abzuwägender Faktor bei klinischen Entscheidungen positioniert werden. Ein weiterer Aspekt, der die Objektivität dieser Übersichtsarbeit beeinträchtigen könnte, betrifft die Unterschiede zwischen den einzelnen Arzneimitteln, selbst innerhalb der einzelnen Klassen, auf die wir nicht direkt eingegangen sind und über die zum Beispiel bei der bronchienerweiternden Wirkung von LAMA und der Pharmakodynamik von ICS berichtet wurde [36, 37].

Ein relevantes Thema bei der Bronchodilatation bei COPD sind die Nebenwirkungen der verschiedenen Moleküle, die wir bei der Formulierung des Konzepts für die klinische Entscheidung nicht speziell berücksichtigt haben. Diese Frage ist untersucht worden, insbesondere im Hinblick auf ICS-haltige Inhalatoren und das erhöhte Risiko einer Lungenentzündung [38]. In einigen der jüngsten Übersichtsarbeiten wird die Auffassung vertreten, dass die Verringerung des Gesamtmortalitätsrisikos das Risiko einer Lungenentzündung durch ICS überwiegt [39]. Da wir dieses Grundprinzip auf der Grundlage des bestehenden GOLD-Rahmens entwickelt haben, der das Risiko-Nutzen-Verhältnis von in-

halativen Bronchodilatoren berücksichtigt, und da neuere Erkenntnisse die Vorteile der meisten genannten Bronchodilatoren gegenüber den Risiken begünstigen, betrachten wir diese Einschränkung nicht als Nachteil für die Schlussfolgerungen, die uns zu dem konzeptionellen Diagramm geführt haben.

Dennoch sollten wir betonen, dass es sich um eine kritische und konzeptionelle Übersichtsarbeit handelt, da keine systematischen Methoden zur Beantwortung unserer Forschungsfrage/Hypothese oder zur Suche und Auswahl der eingeschlossenen Studien verwendet wurden [12]. Darüber hinaus kann das Fehlen einer objektiven und systematischen Methode zur Analyse der Ergebnisse und der Qualität der eingeschlossenen Studien als Einschränkung angesehen werden. Wir möchten jedoch darauf hinweisen, dass unsere kritische Übersichtsarbeit einen Beitrag zu der Diskussion leisten kann, die in der Interessengemeinschaft für Atemwegserkrankungen nach der Veröffentlichung des neuen Dokuments GOLD 2023 angestoßen wurde. Wir planen neue systematische Übersichtsarbeiten, die mit analytischen Methoden durchgeführt werden, um die Ergebnisse klinischer Studien zu vergleichen und diese Ergebnisse mit Beobachtungsdaten anzureichern. Dies könnte dazu beitragen, quantitativ festzustellen, ob die Eosinophilenzahl und das Profil früherer Exazerbationen bei der Vorhersage des Ansprechens auf ICS eine ebenso wichtige Rolle spielen.

Künftige Studien sollten sich auf die Mortalität als primären Endpunkt konzentrieren, aber auch versuchen, die Rolle der phänotypischen Merkmale der Patienten, wie z.B. Exazerbationen, Eosinophilenspiegel und viele andere, in allen COPD-Stadien und über das gesamte Krankheitsprogressionsspektrum hinweg zu klären.

Besondere Aufmerksamkeit sollte den allgegenwärtigen Umwelteinflüssen gewidmet werden, die nach Angaben der WHO weltweit für 13 Millionen vorhersehbare Todesfälle pro Jahr verantwortlich sind, darunter mehr als 7 Millionen Menschen, die jedes Jahr an den Folgen der Luftverschmutzung sterben [40]. In der Tat sollten alle Ärzte, die chronische Atemwegspatienten behandeln, die Bedeutung der Luftverschmutzung auch für die interessierenden harten Behandlungsergebnisse kennen [27] und das Problem sowohl auf der Ebene der Arzt-Patienten-Beziehung als auch auf der Ebene der Gesellschaft als Verfechter sauberer Luft behandeln [41–43].

Von besonderem Interesse ist, dass sich eine neue COPD-Forschungsagenda zur inhalativen Therapie auf die Langzeitergebnisse von therapie-naiven Patienten konzentrieren sollte, die eine Zwei- oder Dreifachtherapie mit Inhalatoren beginnen, wobei Exazerbationen, die COPD-Mortalität und die Gesamtmortalität, aber auch der Erhalt der Lungenfunktion und eine klinisch signifikante Verschlechterung (clinically important deterioration, CID) berücksichtigt werden sollten. Studien zum Vergleich von Einzel- und Dreifachtherapien sollten sich auch auf die Verringerung von Exazerbationen und des Mortalitätsrisikos konzentrieren, wobei die «Time-to-Event»-Endpunkte verwendet

werden sollten. Schließlich gibt es eine Debatte über die Definition und Schweregradklassifizierung von Exazerbationen sowie über ihr Vorhersagepotenzial für weitere zukünftige Exazerbationen. Daher sind Studien erforderlich, die sich auch mit diesen Aspekten befassen, da sie letztlich die Klassifizierung des Phänotyps und die Behandlung von COPD-Patienten verändern können [44, 45].

## Schlussfolgerung

Die Rolle der phänotypischen Merkmale der Patienten hat sich in den letzten Jahren gewandelt. Neue Studien haben gezeigt, wie wichtig die Eosinophilenzahl und frühere Exazerbationsprofile sind, um das individuelle Risiko und den potenziellen Nutzen ICS-haltiger Therapien vorherzusagen. Die hier vorgestellte konzeptionelle Übersichtsarbeit bietet einen umfassenden Ansatz, der die wichtigsten phänotypischen Merkmale der Patienten und den potenziellen Nutzen verschiedener medikamentöser COPD-Behandlungsoptionen berücksichtigt. Darüber hinaus kann dies in gewissem Maße eine mögliche Begründung für die Wahl der Erstlinientherapie und der stufenweisen Behandlung mit dualen Therapien, die ICS enthalten oder nicht, oder sogar für einen direkten Übergang von einer Monotherapie zu einer Dreifachtherapie liefern.

## Erklärung zu ethischen Richtlinien

Diese Übersichtsarbeit wurde nach den ethischen Grundsätzen erstellt. Die Beteiligung von Menschen war nicht erforderlich und es wurden keine personenbezogenen Daten verwendet, sodass keine Bewertung durch die Ethikkommission erfolgte.

## Beiträge der Autoren

Alle Autoren trugen zu allen Phasen der Manuskriptentwicklung bei, d.h.: (1) Konzeption und Gestaltung der Studie, Datenerfassung, Datenanalyse und -interpretation, Abfassung des Artikels oder kritische Überarbeitung im Hinblick auf wichtige intellektuelle Inhalte, (3) endgültige Genehmigung der eintreffenden Fassung.

## Disclosure Statement

Es gibt keine Interessenskonflikte und keine Finanzierungsquellen zu melden.

## Lizenzangabe

Roque A, Taborda-Barata L, Cruz AA, Viegi G, Maricoto T: COPD treatment – a conceptual review based on critical endpoints. *Pulmonology* 2023;S2531-0437(23)00055-7, DOI: 10.1016/j.pulmoe.2023.02.015. © 2023 Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Published by Elsevier España, S.L.U. (Übersetzung; Acknowledgements gekürzt), lizenziert unter CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>).

## Literatur

Die Literatur ist unter <https://karger.com/kkp/article/doi/10.1159/000531608> abrufbar.



## COPD: Pulmonale Rehabilitation auch bei älteren Patienten über 80 sinnvoll

Julia Praxenthaler<sup>a</sup> Andreas Rembert Koczulla<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Forschungsinstitut für pneumologische Rehabilitation, Fachzentrum für Pneumologie, Schön Klinik Berchtesgadener Land, Philipps-Universität Marburg (Standort Schönau), Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL) Marburg, Schönau am Königssee, Deutschland; <sup>b</sup>Chefarzt Fachzentrum für Pneumologie, Schön Klinik Berchtesgadener Land, Philipps-Universität Marburg (Standort Schönau), Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL) Marburg, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Salzburg, Schönau am Königssee, Deutschland

**Abstract aus** Spielmanns M, Schulze ST, Guenes E, et al.: Clinical Effects of Pulmonary Rehabilitation in Very Old Patients with COPD. J Clin Med. 2023;12(7):2513.

### Keywords

6-Minute Walk Test · FIM · Elderly patients · Feeling thermometer · Pulmonary rehabilitation

### Abstract

**Background:** Pulmonary rehabilitation (PR) improves physical and mental performance as well as quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). However, data on outcomes in very old patients are insufficient. We analyzed whether the elderly with COPD benefit in a similar way to younger patients from participation in an inpatient PR according to the assessments usually collected.

**Methods:** Data from 3173 patients with COPD were retrospectively analyzed. Patients were referred to PR at the Zurich Reha-Zentren, Switzerland, between January 2013 and December 2019. PR was performed 6 days per week with an average duration of 18.85 days. Functional Independence Measurement (FIM), Feeling Thermometer (FT), and 6-Minute Walk Test (6MWT) were recorded on admission and discharge.

**Results:** In all age groups, the 6MWT and FT improved significantly. FIM results also showed a significant increase. The results of the different age groups showed no significant differences in percentage improvements according to the assessments that were considered.

2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland.



# Transfer in die Praxis

## Hintergrund

Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) ist nach wie vor eine führende Todesursache weltweit und geht mit einer signifikanten Morbidität einher. Die Diagnosestellung erfolgt anhand des typischen Symptomkomplexes aus Atemnot, Husten und Auswurf (AHA-Symptomatik) und des Vorhandenseins einer bronchialen Obstruktion in der Spirometrie. Die pulmonale Rehabilitation ist ein bedeutender und effektiver Standpfeiler in der Therapie der COPD. Patienten zeigen eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität, der körperlichen Belastbarkeit und eine Reduktion von Dyspnoe und Fatigue. Typischerweise umfasst die pulmonale Rehabilitation ein auf den Patienten individuell zugeschnittenes Programm aus Bewegungs- bzw. Sporttherapie und allgemeiner Schulung, um das körperliche und psychische Wohlbefinden des Patienten verbessern und die Compliance bezüglich Therapie und gesunder Verhaltensweisen zu erhöhen. Aktuell beziehen sich Daten bezüglich der Effektivität der pulmonalen Rehabilitation aber auf ein jüngeres Patientenkontinuum. Es existierten bisher nur wenige Daten darüber, ob dieselben Ergebnisse auch bei alten Patienten erreicht werden können. Angesichts der im Allgemeinen steigenden Lebenserwartung und der damit verbundenen alternden Gesellschaft stellt sich die legitime Frage, ob ältere Patienten in gleicher Weise von einer pulmonalen Rehabilitation profitieren wie jüngere Patienten. Gewöhnlich wird eine Reha bei COPD-Patienten, die älter als 85 Jahre sind, eher zurückhaltend als Therapiemaßnahme verordnet. Umso wichtiger ist es, ihre Effektivität in dieser Patientengruppe zu untersuchen und die ärztliche Verordnung zu legitimieren.

Die Studie von Marc Spielmanns et al. untersucht, ob sehr alte Patienten (Alter >80) in gleicher Weise von einem Therapieprogramm im Rahmen einer pulmonalen Rehabilitation profitieren wie jüngere Patienten.

## Ergebnisse der Studie

Für die retrospektive Studie wurden die Daten von 3173 Patienten mit der Diagnose COPD II–IV untersucht, die zwischen Januar 2013 und Dezember 2017 mit einer Dauer von durchschnittlich 19 Tagen am Therapieprogramm einer pulmonalen Rehabilitation im Zürcher RehaZentrum Wald teilnahmen. Die Teilnehmer wurden in 5 Altersgruppen unterteilt. Die älteste Patientengruppe der über 85-Jährigen umfasste 120, die jüngste (Alter <60 Jahre) 679 Teilnehmer. Das Therapieprogramm, bestehend aus Ausdauertraining auf Rad und Laufband, sowie Krafttraining fand an 6 Tagen pro Woche statt. Die Intensität wurde individuell festgelegt und leistungsorientiert gesteigert. Spezieller Fokus wurde auf Atem- und Husten-

techniken gelegt, außerdem erhielten die Patienten ein krankheitsorientiertes Schulungsprogramm. Bei Aufnahme und Entlassung wurden 3 Parameter zur Beurteilung des Therapieverlaufs evaluiert. Der 6-Minuten-Gehtest zur Bestimmung der körperlichen Belastbarkeit, Funktionaler Selbstständigkeitsindex (functional independence measurement, FIM) zur Einschätzung der Selbstständigkeit des Patienten im Alltag, sowie das Gefühlsthermometer dienten bei Aufnahme und Entlassung als Verlaufsparemeter. Außerdem wurde der BMI (Body Mass Index) der Patienten bei Aufnahme erhoben. Erwähnenswert ist, dass keine Lungenfunktionsmessungen zur Evaluation des Therapiefortschritts in die Studie eingeschlossen wurden.

Zum Zeitpunkt der Entlassung zeigten sämtliche Altersgruppen eine signifikante Verbesserung im 6-Minuten-Gehtest, im FIM und im Gefühlsthermometer. Interessant ist, dass vor allem die Gruppe der älteren Patienten viel größere Fortschritte im 6-Minuten-Gehtest und in den Ergebnissen der Funktionalen Selbstständigkeit zeigten.

## Fazit für die Praxis

Erfreulicherweise zeigt die Studie von Spielmanns und Kollegen, dass ein pulmonales Rehabilitationsprogramm bei COPD-Patienten zu signifikanten Verbesserungen in verschiedenen Aspekten ihres Gesundheitszustandes führen kann, unabhängig vom Alter. Selbst sehr alte Patienten mit einem Alter über 80 Jahre zeigten signifikante Ergebnisse. Angesichts der Tatsache, dass sich chronische Lungenerkrankungen im Allgemeinen negativ auf die Gesamtkonstitution eines Patienten auswirken und die physiologischen und psychischen Folgen im Zuge des Alterungsprozesses akkumulieren, ist ein solches Ergebnis alles andere als selbstverständlich. Dementsprechend restriktiv wird das Verordnen einer pulmonalen Rehabilitation bei über 80-Jährigen von ärztlicher Seite gehandhabt. In Anbetracht der vorliegenden Datenlage sollte man dies neu überdenken bzw. kritisch hinterfragen.

Einige Aspekte der Studie müssen allerdings kritisch betrachtet werden und als potenzielle Einschränkung gesehen werden, wie der lange Beobachtungszeitraum von 7 Jahren, das Fehlen einer Kontrollgruppe und ihre retrospektive Natur.

## Disclosure Statement

Hiermit erkläre ich, dass keine Interessenskonflikte in Bezug auf den vorliegenden Kommentar vorliegen.

Korrespondenz an:

Julia Praxenthaler, jpraxenthaler@schoen-klinik.de



## COPD: Konsequente Schulung älterer Patienten im Umgang mit ihrem Applikator etablieren

Helmut Frohnhofen<sup>a, b</sup>

<sup>a</sup>Universität Witten-Herdecke, Fakultät für Gesundheit, Department Humanmedizin, Witten, Deutschland; <sup>b</sup>Universitätsklinik Düsseldorf, Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Altersmedizin, Düsseldorf, Deutschland

**Abstract aus** lamthanaporn C, Wisitsartkul A, Chuaychoo B: Cognitive impairment according to Montreal Cognitive Assessment independently predicts the ability of chronic obstructive pulmonary disease patients to maintain proper inhaler technique. BMC Pulm Med. 2023;23(1):144.

### Keywords

Chronic obstructive pulmonary disease · Cognitive impairment · Health status · Incorrect inhaler use · Montreal Cognitive Assessment · Pharmacist

### Abstract

**Background:** Maintaining correct inhaler technique is crucial in the management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). We aimed to investigate the inhaler technique in patients with COPD, to compare it immediately after and at 1 month after training, and to identify the predictors of incorrect inhaler use at 1 month after training.

**Methods:** This prospective study was conducted at the COPD clinic of Siriraj Hospital (Bangkok, Thailand). Patients demonstrating improper inhaler use were trained face-to-face by pharmacists. Inhaler technique was re-assessed immediately after and at 1 month after training. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) score, pulmonary function tests, 6-min walk distance (6

MWD), modified Medical Research Council scale score, and COPD Assessment Test (CAT) score were evaluated.

**Results:** Sixty-six patients with COPD who demonstrated at least one critical error during the use of any controller inhaler were enrolled. The mean age was  $73.0 \pm 9.0$  years, and 75.8% patients had moderate/severe COPD. Immediately after training, all patients used dry powder inhalers correctly and 88.1% used pressurized metered-dose inhalers correctly. At 1 month, the number of patients demonstrating the correct technique decreased across all devices. Multivariable analysis revealed that MoCA score  $\leq 16$  was independently associated with a critical error at 1 month after training (adjusted odds ratio: 12.7, 95% confidence interval: 1.8–88.2,  $p = 0.010$ ). At 1 month, CAT score ( $11.4 \pm 8.9$  vs.  $8.4 \pm 5.5$ ,  $p = 0.018$ ) and 6 MWD ( $351 \pm 93$  m vs.  $372 \pm 92$  m,  $p = 0.009$ ) had significantly improved in patients demonstrating the correct technique, and CAT score met the minimal clinically important difference.

© 2023 The Author(s).

# Transfer in die Praxis

## Hintergrund

Die Prävalenz der chronisch-obstruktiven Ventilationsstörungen (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) steigt mit dem Lebensalter und erreicht bei den über 70-Jährigen etwa 10% [1]. Damit ist die COPD eine häufige Erkrankung älterer Menschen. Die klinischen Zeichen einer obstruktiven Ventilationsstörung sind Husten, Auswurf und Atemnot [7], werden im höheren Lebensalter aber oft bagatellisiert. Damit steigt das Risiko für ein Nichterkennen und folglich auch Nichtbehandeln dieser Erkrankung [8]. Die klinischen Folgen einer COPD sind aber erheblich [2]: Die Betroffenen zeigen eine ausgeprägtere Multimorbidität, haben häufiger funktionelle und kognitive Einschränkungen sowie eine kürzere Lebenszeit [3].

## Ergebnisse der Studie

Durch eine rechtzeitige Diagnosestellung und eine adäquate Behandlung einer COPD können Lebensqualität, Funktionalität und Morbidität günstig beeinflusst werden [7]. Die Basis der Behandlung einer COPD ist das konsequente Meiden von inhalativen Schadstoffen. Etwa 80% der an einer COPD leidenden Patienten haben eine Raucherhistorie [7].

Die pharmakologische Behandlung einer COPD erfolgt, wenn immer möglich, durch die inhalative Verabreichung von Medikamenten [7]. Für die Inhalationstherapie stehen verschiedene Applikatoren zur Verfügung. Grundsätzlich kann zwischen Dosieraerosolen, Pulverinhalatoren und Verneblern unterschieden werden [7].

Die jeweiligen Applikationssysteme unterscheiden sich in den Erfordernissen bei der Anwendung. Dosieraerosole müssen vor ihrer Anwendung geschüttelt werden, damit sich Treibmittel und Wirkstoff vermischen. Die Inhalation erfolgt dann langsam und tief, wobei während der Inhalation einmalig ein Sprühstoß ausgelöst wird. Anschließend muss die Luft für etwa 10 Sekunden angehalten werden, damit der Wirkstoff im Bronchialsystem sedimentieren kann. Dann erfolgt eine langsame Ausatmung durch die Nase.

Die Durchführung dieses Manövers ist anspruchsvoll und erfordert ein gutes kognitives und koordinatives Verständnis. Einschränkungen der Hirnleistung, der Koordination oder der Geschicklichkeit schränken die korrekte Anwendung eines Dosieraerosols erheblich ein [7]. Gerade ältere Menschen zeigen hier Probleme, so dass vor einer Verordnung eine Prüfung der Handhabung eines Applikators obligat ist. Hilfreich ist jedoch die Kombination eines Dosieraerosols mit einer Inhalierhilfe («Spacer»), wodurch Anwendung und Wirkstoffaufnahme erleichtert werden. Pulverinhalatoren haben im Vergleich zu den Dosieraerosolen ein ganz anderes Anwendungsprinzip. Durch eine kräftige Inhalation werden kleine Wirkstoffpartikel im Gerät zerstäubt und gelangen dann an ihren Wirkort in den tiefen Atemwege. Voraussetzung für eine adäquate Wirkung ist jedoch eine kräftige Inhalation. Der für eine adäquate Zerstäubung des Wirkstoffes erforderliche Inhalationsfluss ist für die einzelnen Pulverinhalatoren jedoch unterschiedlich. Patienten mit nicht mehr ausreichender Kraft der Atempumpe sind oft nicht mehr in der Lage, den für einen Pulverinhalator erforderlichen Inspirationsfluss zu erreichen [4].

Die korrekte Anwendung eines Inhaliersystems sichert den Therapieerfolg. Gerade bei älteren Menschen muss die Auswahl des jeweiligen Applikators mit großer Sorgfalt erfolgen und sich an den Fähigkeiten eines Patienten orientieren. Die Ergebnisse eines geriatrischen Assessments helfen bei der Auswahl eines geeigneten Applikators [4]. Denn eine nicht korrekte Anwendung führt zu einer nicht beabsichtigten Non-Compliance mit negativen gesundheitlichen Folgen [6]. In der Studie von Chonnipha lamthanaporn et al. [5] wurde genau diese Fragestellung untersucht. Die Autoren untersuchten ältere Patienten mit COPD bezüglich der Handhabung des jeweils verordneten Applikators. Fast die Hälfte der Patienten machte mindestens einen Fehler bei der Anwendung. Nach einer Schulung verbesserte sich die Handhabung, wobei Dosieraerosole auch nach der Schulung von etwa jedem siebten Patienten noch nicht korrekt angewendet wurden. Die Verlaufsuntersuchung zeigte zudem, dass nach der initialen Schulung bei einem Teil der Patienten der Lernerfolg nicht mehr nachweisbar war. In einer multivariaten Analyse war dieser Wissensverlust mit einer reduzierten Hirnleistung im MoCA-Test assoziiert. Die Lungenfunktionswerte verbesserten sich bei den Patienten mit korrekter Anwendung auch nach einem Monat.

## Fazit für die Praxis

Vor diesem Hintergrund ist die Arbeit von lamthanaporn et al. [5] wichtig, da sie einmal zeigt, wie häufig Fehler bei der Handhabung von Applikatoren sind. Andererseits verbessert sich die korrekte Handhabung durch eine gezielte Einweisung. Diese initiale Verbesserung bleibt aber in sehr unterschiedlichem Ausmaß über einen Monat erhalten. Einschränkungen der Hirnleistung waren mit einem Wissensverlust assoziiert.

Die praktische Schlussfolgerung aus dieser Arbeit ist die Forderung nach einem Assessment mit Erfassung der Hirnleistung und einer konsequenten Schulung von älteren Menschen mit COPD, denen ein Applikator zur inhalativen Therapie verordnet wird. Zudem muss diese Schulung wiederholt werden. Eine entsprechende Logistik sollte aufgebaut werden, etwa durch das Einbeziehen von Apothekern. Patienten mit einer Hirnleistungsstörung stellen eine Risikogruppe dar und erfordern eine an ihren Fähigkeiten angepasste Verordnung mit Einbeziehung von Angehörigen und Betreuungspersonen.

## Disclosure Statement

Vorträge für Novartis zum Thema COPD. Sonst keine COIs in Bezug auf dieses Thema.

## Literatur

Die Literatur ist unter <https://karger.com/kkp/article/doi/10.1159/000531539> abrufbar.

Korrespondenz an:  
Prof. Dr. Helmut Frohnhofen, h.frohnhofer@med.uni-duesseldorf.de



## Pleuraerguss-Rezidive: Einschätzung und Planung sind durch Thoraxsonographie und Thorakozentese möglich

Franz Stanzel

Dr. Franz Stanzel, Lungenklinik Hemer, Deutscher Gemeinschafts-Diakonieverband GmbH, Hemer, Deutschland

**Abstract aus** Fjaellegaard K, Petersen JK, Rasmussen DB, et al.: Prediction of Time to Next Therapeutic Thoracentesis and Identification of Risk Factors of Rapid Pleural Fluid Recurrence: A Prospective Observational Study. *Respiration*. 2023;102(5):333–340.

### Keywords

Pleural effusion · Pleural fluid recurrence · Thoracentesis · Thoracic ultrasound

### Abstract

**Background:** The value of pre-booked repeated thoracentesis in patients with recurrent pleural effusion is reliant on the estimation of time to next drainage. Identifying factors associated with rapid pleural fluid recurrence could be supportive.

**Objective:** We aimed to evaluate the ability of the patient and physician to predict the time to next therapeutic thoracentesis and to identify characteristics associated with rapid pleural fluid recurrence.

**Method:** In a prospective, observational study, patients with recurrent unilateral pleural effusion and the physician were to pre-

dict the time to next symptom-guided therapeutic thoracentesis. Primary outcome was difference between days to actual thoracentesis and days predicted by the patient and the physician. Factors associated with pleural fluid recurrence within 60-day follow-up were assessed using Cox regression analysis.

**Results:** A total of 98 patients were included, 71% with malignant pleural effusion. Patients' and physicians' predictions numerically deviated by 6 days from the actual number of days to re-thoracentesis (IQR 2–12 and 2–13, respectively). On multivariate analyses, factors associated with increased hazard of pleural fluid recurrence included daily fluid production (HR 1.35 [1.16–1.59],  $p > 0.001$ ) and large effusion size (HR 2.76 [1.23–6.19],  $p = 0.01$ ). Septations were associated with decreased hazard (HR 0.48 [0.24–0.96],  $p = 0.04$ ).

© 2023 S. Karger AG, Basel.

# Transfer in die Praxis

## Hintergrund

Maligne Pleuraergüsse (MPE) sind häufige Komplikationen beim Lungenkarzinom und beim Mammakarzinom, aber auch bei anderen malignen Erkrankungen, die zu schwerwiegenden Symptomen wie Atemnot führen können. Eine kurative Therapie existiert nicht. Alle Behandlungskonzepte sind letztlich palliativ und reichen von der Behandlung der Grundkrankheit, der einfachen Entlastungspunktion (Thorakozentese), der Drainageeinlage, der Einlage getunnelter Katheter bis zur Pleurodese oder der Pleurektomie. Die Verfahren können kombiniert werden. Im Mittelpunkt steht die Verbesserung der Lebensqualität.

## Ergebnisse der Studie

Die vorliegende Arbeit aus Dänemark und England von Katrine Fjaellegaard und Kollegen befasst sich mit praktischen Aspekten der Thorakozentese und des Vorgehens in der palliativen Situation. Atemnot ist das Leitsymptom, die unter Umständen wiederholte Thorakozentese eine einfache Maßnahme, um diese zu lindern. Eine einfache Frage ist: Wie häufig muss punktiert werden und kann man die Punktion vorausplanen, um eine Notfallsituation zu vermeiden?

In die prospektive Beobachtungsstudie wurden Patienten aus der Ambulanz zweier pneumologischer Kliniken mit unilateralem Pleuraerguss und der wiederholten Notwendigkeit von Entlastungspunktionen ( $\geq 2$  Punktionen) eingeschlossen. Erfasst wurden unter anderem die Ergussursache, die Anzahl der vorangegangenen Thorakozentesen, das Zeitintervall, das Drainagevolumen und die Komorbiditäten. Zudem wurden vor dem Ultraschall der Dyspnoe-Grad nach der modifizierten Borg-Skala (0–10, MBS) und nach dem Medical Research Council Scale (MRC) abgefragt. Es erfolgte ein systematischer Ultraschall mit Größenerfassung (von  $< 1/3$  des Hemithorax bis  $> 2/3$ ) und Ergusskriterien wie einfacher oder komplexer Erguss, Septierung, sowie Umgebungskriterien (gefesselte Lunge, Zwerchfell). Nach Punktion wurde erneut sonographisch kontrolliert. Die Thorakozentese erfolgte über Pigtail-Katheter bis 16 Fr, die Ergussentlastung erfolgte ab 1500 ml mit Pausen, war aber nicht begrenzt.

Dann erfolgte die Abschätzung des Intervalls einer notwendigen nächsten Punktion durch den Patienten und den betreuenden Arzt und der Vergleich mit dem tatsächlichen Intervall bis zur Re-Punktion. Daraus ergab sich das Outcome. Daneben wurden Risikofaktoren für ein rasches Ergussrezidiv erfasst.

Eingeschlossen waren 98 Patienten, 40 Frauen und 58 Männer, mit einem mittleren Alter von 73,6 Jahren. Ein maligner Erguss lag bei 67 Patienten (71%) vor, meist bei Lungenkarzinom (34), Mammakarzinom (12) und Mesotheliom (11). Häufigste nicht maligne Ergussursache war die Herzinsuffizienz (10). Die Zahl der Vor-Thorakozentesen lag bei 3 (2–4) pro Jahr, das mittlere drainierte Volumen bei 1,3 l, die Zeit zur vorigen Thorakozentese bei 18 Tagen (11–42).

Bei 74 Patienten (76%) war eine Re-Thorakozentese nach einem Intervall von 14 Tagen (7–29) notwendig. 16 Patienten verstarben im

Follow-up (16%), 13 davon hatten eine Re-Thorakozentese, kein Todesfall war Thorakozentese-bedingt. 43 der 98 Thorakozentesen erreichten eine Kompletzentleerung. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Patientenvoraussage, der Arztvoraussage und der tatsächlichen Thorakozentese (etwa 6 Tage Fehleinschätzung).

Als Risikofaktor für eine rasche Wiederbildung eines Ergusses ergaben sich eine große Ergussmenge (mindestens moderater oder großer Erguss), ein großes Ergussvolumen (großes Drainagevolumen) und ein MBS Score  $\geq 4$ . Hingegen war der Nachweis von Septierungen mit einer geringeren Re-Thorakozentese-Häufigkeit assoziiert.

## Diskussion

Das Auftreten maligner Ergüsse ist häufig. So sind etwa 40% der Patienten mit inoperablem Lungenkarzinom davon betroffen. Da die Ergüsse oft symptomatisch sind, muss die Behandlung leicht verfügbar und effektiv sein und mit wenigen Nebenwirkungen belastet sein. Es stehen vielerorts diverse Alternativen zur Verfügung. Dennoch ziehen Patienten oft wiederholte Thorakozentesen als einfache Behandlungsmöglichkeit vor. Eine realistische Einschätzung des Zeitintervalls zur nächsten Punktion gelingt weder dem Patienten noch dem betreuenden Arzt gut, ist aber aufgrund von Sonographie-Kriterien zuverlässiger abzuschätzen (mittlere bis große Ergussmenge, keine Septierungen). Daneben erlaubt das Drainagevolumen eine zusätzliche Einschätzung, so dass eine Re-Thorakozentese geplant werden kann und nicht in einem Notfallsetting erfolgen muss.

Die Studienergebnisse sind durch das Setting allerdings relativiert, die Patienten und behandelnden Ärzte waren nicht verblindet, die Patientenzahl letztlich zu klein. Dennoch sind die Ergebnisse wertvoll, weil das praktische Vorgehen klarer festgelegt werden kann und eine einfache Behandlungsmethode besser eingeplant werden kann.

## Fazit für die Praxis

Der symptomatische maligne Pleuraerguss stellt eine Herausforderung dar, da keine kausale Therapie existiert und häufig eine einfache Therapie wie die Thorakozentese effektiv eingesetzt werden kann. Eine wesentliche Einschätzung und Planung ist aufgrund einer Thoraxsonographie, die heute weit verbreitet und verfügbar ist, und der Thorakozentese möglich. Auf dieser Basis kann der weitere Ablauf geplant werden. Notaufnahmen können damit reduziert werden. Dieses Konzept sollte an einer größeren Zahl von Patienten überprüft werden.

## Disclosure Statement

Es bestehen keine Interessenskonflikte.

Korrespondenz an:  
Dr. Franz Stanzel, franz.stanzel@lkhemer.de



## Pleuraerkrankungen: Multidisziplinäre Teams aus Pneumologen und Thoraxchirurgen führen zu besserer Diagnose und Therapie

**Khosro Hekmat**

Klinik und Poliklinik für Herz- und Thoraxchirurgie, Universität zu Köln, Köln, Deutschland

**Abstract aus** Kapetanakis EI, Sidiropoulou T, Tomos IP, et al.: Establishing a Multidisciplinary Team-Based Pleural Service in the Era of Financial Austerity: The Role of the Thoracic Surgeon. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(3):432.

### Keywords

Medical thoracoscopy-pleuroscopy · Video assisted thoracoscopy · Pleural disease · Pleural service · Financial crisis · Austerity

### Abstract

Medical thoracoscopy/pleuroscopy has become, after bronchoscopy, the second most commonly utilized endoscopic procedure in interventional pulmonology. Due to their common origin, medical thoracoscopy/pleuroscopy and video-assisted thoracic surgery (VATS) are quite similar procedures technically. In contrast

to the prevailing attitude that it should predominantly be performed by interventional pulmonologists, we believe that, like all hybrid-in-nature techniques, it should be implemented as part of a combined specialist care service/team. Herewith, we describe our attempt to establish a multidisciplinary pleural disease program during a difficult economic period in our country, comprising thoracic surgeons, pulmonologists and anesthesiologists, all of whom brought in their experience, expertise and resources to establish and develop the service resulting in a hybridization of the technique, with, as reported, quite favorable results.

© 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland

# Transfer in die Praxis

## Hintergrund

Die internistische Thorakoskopie wird heutzutage immer häufiger von Pneumologen durchgeführt und ist nach der Bronchoskopie das zweithäufigste endoskopische Verfahren in der interventionellen Pneumologie. In einer kürzlich durchgeführten Umfrage im Vereinigten Königreich hat sich die Anzahl der Zentren mit internistischen Thorakoskopien von 17 auf 50 deutlich gesteigert. Die internistische Thorakoskopie wird üblicherweise als ambulanter Eingriff in Lokalanästhesie vorgenommen, während die videoassistierte Thoraxchirurgie (video-assisted thoracic surgery, VATS) in der Regel in Operationssälen unter Vollnarkose durchgeführt wird und einen anschließenden Krankenhausaufenthalt erfordert. Angesichts ihres gemeinsamen Ursprungs sind die medizinische Thorakoskopie und die VATS recht ähnliche Verfahren, sodass Pneumologen und Thoraxchirurgen künftig Eingriffe an der Pleura als Hybrideingriff zusammen durchführen sollten.

## Ergebnisse der Studie

Die Autoren um Emmanouil I. Kapetanakis versorgten 50 Patienten mit Pleuraerguss mit einem kombinierten Team aus Pneumologen, Thoraxchirurgen und Anästhesisten. Die Hauptindikation für die medizinische Thorakoskopie war ein nicht diagnostizierter Pleuraerguss, gefolgt von rezidivierenden malignen Pleuraergüssen. Bei den meisten Verfahren handelte es sich um diagnostische und therapeutische Verfahren mit Talkum-Pleurodese. Bei einer kleinen Anzahl von Patienten mit Pleuraempyem wurde zusätzlich zur Drainageanlage eine Pleuradekortikation durchgeführt, um die Wieder- ausdehnung der Lunge zu erleichtern. Nur in einem Fall konnte durch die medizinische Thorakoskopie keine Diagnose gestellt werden, was zu einer Gesamtdiagnoserate von 98% bei den 50 Patienten führte. Die meisten beobachteten Komplikationen waren in Anbetracht der Begleiterkrankungen der Patienten geringfügig, und es gab keine Konversion zur Allgemeinanästhesie.

## Fazit für die Praxis

Ein multidisziplinäres Programm ermöglicht eine umfassende Betrachtung und Behandlung von komplexen Problemen, indem Ärzte aus verschiedenen Disziplinen ihr Fachwissen und ihre Erfahrung einbringen. Dies könnte zu einer verbesserten Diagnose, Behandlung und Betreuung von Patienten führen. Ein multidisziplinäres Programm könnte auch dazu beitragen, die Kosteneffektivität im Gesundheitswesen zu steigern, indem es die Ressourcen effizienter nutzt und unnötige Untersuchungen oder Behandlungen vermeidet. Darüber hinaus könnte es die Zusammenarbeit und den Austausch von Wissen und Erfahrungen zwischen den beteiligten Abteilungen aus Pneumologie, Thoraxchirurgie und Anästhesie fördern.

Es ist daher wichtig, dass angehende Pneumologen und Thoraxchirurgen bereits während ihrer Facharztausbildung in die jeweils andere Fachdisziplin rotieren, um sich möglichst früh mit diesem multidisziplinären Ansatz vertraut zu machen. In den letzten Jahren wurde deutlich, dass Pneumologen immer invasivere Eingriffe vornehmen, während Thoraxchirurgen zunehmend Eingriffe in Lokalanästhesie durchführen. Multidisziplinäre Programme werden deshalb in der Zukunft eine immer wichtigere Rolle nicht nur in der thorakalen Medizin spielen.

## Disclosure Statement

Es bestehen keine Interessenskonflikte in Bezug auf den vorliegenden Wissenstransfer.

Korrespondenz an:  
Prof. Dr. Khosro Hekmat, khosro.hekmat@uk-koeln.de



## Chronisch entzündliche Darmerkrankungen – die Lunge im Blick behalten

Markus Polke

Thoraxklinik, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

**Abstract aus** Valentin S, Renel B, Manneville F, et al.: Prevalence of and factors associated with respiratory symptoms among patients with inflammatory bowel disease: a prospective study. *Inflamm Bowel Dis.* 2023;29:207–216.

### Schlüsselwörter

inflammatory bowel disease · extra-intestinal manifestations · respiratory manifestations · pulmonary manifestations · respiratory

### Abstract

**Background:** No large, prospective study has investigated respiratory symptoms in patients with inflammatory bowel diseases. We aimed to describe the prevalence of and factors associated with respiratory symptoms in patients with inflammatory bowel disease.

**Methods:** In an observational, prospective, cross-sectional study, we evaluated the frequency of respiratory symptoms using a validated self-reporting questionnaire from February 2019 to February 2021 during routine follow-up outpatient visits of patients with inflammatory bowel disease followed in the Gastroenterology Department of the Nancy University Hospital. In case of a positive questionnaire, patients were systematically offered a consultation with a pulmonologist in order to investigate a potential underlying respiratory disease.

**Results:** There were 325 patients included, and 180 patients had a positive questionnaire (144 with Crohn's disease). Of the included patients, 165 (50.8%) presented with respiratory symptoms, with dyspnea being the most frequent symptom (102 patients). There were 102 patients (56.7%) who benefited from a consultation in the pulmonology department: 43 (42.2%) were diagnosed with a respiratory disease, mainly asthma ( $n = 13$ ) or chronic obstructive pulmonary disease ( $n = 10$ ). Fourteen patients (13.7%) had obstructive sleep apnea. A body mass index increase, being a smoker or ex-smoker, and having articular extra-intestinal manifestations were independently associated with a higher prevalence of respiratory symptoms.

**Conclusions:** Half of patients with inflammatory bowel disease reported respiratory symptoms in our study. Patients with inflammatory bowel disease should be systematically screened, as pulmonary disease is frequently present in this population, with specific attention being given to smokers or ex-smokers and patients with extra-articular intestinal manifestations.

© The Author(s) 2022. Published by Oxford University Press on behalf of Crohn's & Colitis Foundation. All rights reserved.



# Transfer in die Praxis

## Hintergrund

Aufgrund der embryologischen Herkunft, der anatomischen Nähe zueinander sowie des großen Oberflächenkontakts zur Außenwelt und der hieraus resultierenden Expositionen ist es nicht verwunderlich, dass eine Verbindung zwischen manchen gastrointestinalen und pulmonalen Erkrankungen besteht [1, 2].

Schon länger ist bekannt, dass Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) unterschiedlichste pulmonale Erkrankungen haben können. So konnte eine starke Assoziation zwischen chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und CED [3] sowie Asthma bronchiale und CED nachgewiesen werden [4].

In die Auswertung dieser Arbeit aufgenommen wurden Patienten mit CED (Morbus Crohn (MC) oder Colitis ulcerosa (CU)), die einen Fragebogen zum Screening für chronische Atemwegserkrankungen (gekürzter European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) questionnaire) beantworteten, der respiratorische Symptome, diagnostizierte Atemwegserkrankungen und pneumologische Behandlungsmaßnahmen abfragte. Im Falle von angegebenen respiratorischen Beschwerden oder Atemwegserkrankungen erfolgte eine pneumologische Vorstellung, die eine weiterführende Anamnese mit körperlicher Untersuchung, Lungenfunktions-tests, Röntgenthorax-Aufnahme und bei Bedarf auch weitere Diagnostik beinhaltete.

## Ergebnisse der Studie

325 Patienten mit CED wurden nach Beantwortung des oben genannten Fragebogens in die Auswertung der Studie aufgenommen. 180 Befragte wiesen einen positiven Fragebogen auf, gaben respiratorische Beschwerden oder eine bekannte Atemwegserkrankung an. Der Anteil von Patienten mit MC und CU unterschied sich diesbezüglich nicht. Das häufigste Symptom war Dyspnoe. Fast ein Viertel der Patienten gaben an, an einer bestimmten Atemwegserkrankung zu leiden, MC und CU gleichermaßen betreffend. 17% erhielten Medikamente zur Behandlung von Atemwegserkrankungen. Patienten mit positivem Fragebogen hatten einen höheren Body-Mass-Index (BMI) und waren mehrheitlich Raucher oder ehemalige Raucher. Zudem hatten Patienten mit positivem Fragebogen häufiger eine Gelenkbeteiligung oder Uveitis. Eine Nervensystembeteiligung hatten nur Patienten mit einem positiven Fragebogen.

Ein BMI-Anstieg, eine positive Raucheranamnese und Gelenkbeteiligung waren unabhängig voneinander mit einer höheren Prävalenz von respiratorischen Beschwerden assoziiert. Frauen wiesen eine höhere Prävalenz von respiratorischen Symptomen im Vergleich zu Männern auf.

57% der Patienten, die einen positiven Fragebogen aufwiesen, erhielten eine pneumologische Vorstellung. Hier wiesen 27% eine reduzierte Diffusionskapazität, 15% eine obstruktive und 5% eine restriktive Ventilationsstörung auf. Bei 42% konnte ein Asthma bronchiale diagnostiziert werden. Des Weiteren konnten die Diagnosen COPD, Bronchiektasen, Obesitas-Hypoventilationssyndrom, Lungenkarzinom, infektiöse Pneumonie, Bronchiolitis und intersti-

tielle Lungenerkrankung sowie obstruktive Schlafapnoe gestellt werden. Weder bei den Symptomen und der Lungenfunktion noch bei den Diagnosen ergaben sich Unterschiede zwischen den Patienten mit MC und CU.

## Fazit für die Praxis

Die vorliegende Arbeit bzw. große prospektive Studie bestätigt die Erkenntnis, dass respiratorische Beschwerden bei Patienten mit CED häufig sind. Hier sind es etwa 50% aller untersuchten Patienten, die respiratorische Symptome aufweisen. Ein Erkennen der Beschwerden ist notwendig und kann im Alltag effektiv auch über einen Fragebogen, wie er in der vorliegenden Arbeit genutzt wurde, gelingen.

Dies ist deshalb von großer Bedeutung, da es vor allem die respiratorischen Erkrankungen oder Komplikationen sind, die für die Mortalität der Patienten mit CED verantwortlich sind [5].

Auch CED-Patienten, die eine positive Raucheranamnese aufzeigen, weisen häufiger respiratorische Beschwerden auf. Die starke Assoziation zwischen COPD und CED bzw. Asthma bronchiale und CED ließ sich jedoch in der hier vorliegenden Arbeit nicht nachweisen. Den Grund hierfür sehen die Kollegen in dem retrospektiven Charakter und den unterschiedlichen Diagnosekriterien aus vorangegangenen Untersuchungen. Eine fachärztliche pneumologische Vorstellung, wie sie in der hier kommentierten Arbeit erfolgte, ermöglicht sicherlich eine genauere Diagnostik der zugrunde liegenden Lungenerkrankung. Etwa 61% der im Vorfeld im Fragebogen erhobenen Diagnosen wurden nach der pneumologischen Vorstellung korrigiert. Dies unterstreicht, wie wichtig eine pneumologische Vorstellung eines CED-Patienten mit respiratorischen Beschwerden ist. Nach Diagnosestellung kann dann eine adäquate Therapie eingeleitet und womöglich die Prognose und die Lebensqualität betroffener Patienten verbessert werden.

Valentin et al. konnten nicht nachweisen, dass die Krankheitsaktivität und -dauer einer CED mit den respiratorischen Beschwerden assoziiert waren. Ein Zusammenhang zwischen CED mit Krankheitsaktivität und Einschränkung der Lungenfunktion sowie Besserung der Lungenfunktion unter Behandlung der CED konnte anderweitig bereits gezeigt werden [6]. Allerdings konnten bei der hier vorliegenden Arbeit – wenn auch nicht signifikant – unter Einsatz von Thiopurinen tendenziell weniger häufige respiratorische Beschwerden beobachtet werden. Weitere Studien sind notwendig, um den Effekt einer Therapie von CED auf respiratorische Beschwerden zu untersuchen.

Zusammenfassend sollte man bei CED auch die Lunge im Blick haben!

## Disclosure Statement

Kein Interessenskonflikt.

## Zweitveröffentlichung

Dieser Beitrag wurde erstveröffentlicht in Kompass Autoimmun 2023;5:71–73 (DOI: 10.1159/000530367).

## Literatur

- 1 Girosi D, Bellodi S, Sabatini F, Rossi GA: The lung and the gut: common origins, close links. Paediatr Respir Rev. 2006;7(suppl 1):S235–S239.
- 2 Schraufnagel DE, Balmes JR, Cowl CT, et al. : Air pollution and noncommunicable diseases: a review by the Forum of International Respiratory Societies' Environmental Committee, Part 2: Air pollution and organ systems. Chest. 2019;155:417–426.
- 3 Ekblom A, Brandt L, Granath F, et al. : Increased risk of both ulcerative colitis and Crohn's disease in a population suffering from COPD. Lung. 2008;186: 167–172.
- 4 Peng YH, Liao WC, Su CH, et al. : Association of inflammatory bowel disease with asthma risk: a nationwide cohort study. Allergy Asthma Proc. 2015;36: e92–e98.
- 5 Chu TPC, Moran GW, Card TR: The pattern of underlying cause of death in patients with inflammatory bowel disease in England: a record linkage study. J Crohns Colitis. 2017;11:578–585.
- 6 Ellrichmann M, Bethge J, Boesenkoetter J, et al. : Subclinical pulmonary involvement in active IBD responds to biologic therapy. J Crohns Colitis. 2021; 15:1339–1345.

Korrespondenz an:  
Dr. Markus Polke, markus.polke@med.uni-heidelberg.de

OPERATION  
KARRIERE

Eine Marke von  
**ÄRZTESTELLEN**  
DER STELLENMARKT DES DEUTSCHEN ÄRZTEBLATTES

Bei uns dreht  
sich alles um  
deine Karriere

# Die Karriere fest im Blick

mit dem Kongress für junge Mediziner:innen

## Bei Operation Karriere warten auf dich:

- ✓ Kostenfreier Eintritt inklusive Verpflegung
- ✓ Spannende Vorträge, praxisnahe Workshops
- ✓ Networking mit potenziellen Arbeitgebern
- ✓ Bewerbungsfotos gratis vor Ort

Weitere Infos findest du auf unserer Homepage.

Besuch uns:  

Informieren  
und anmelden:



operation-karriere.de/  
2023



Auch in deiner Nähe:

**Köln, 28.10.2023**

KOMED Konferenzbereich  
im MediaPark 6

**Heidelberg, 25.11.2023**

SRH Hochschule Heidelberg  
Ludwig-Guttman-Straße 6

**Berlin, 09.12.2023**

dbb Forum  
Friedrichstraße 169

Präsentiert von

**Deutsches  
Ärzteblatt**

Veranstalter

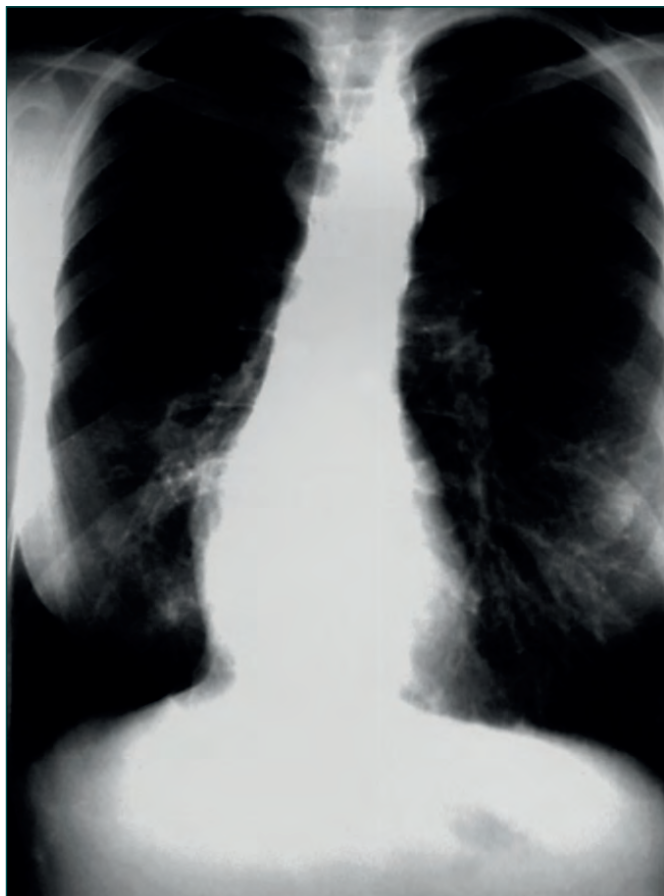
 **Deutscher  
Ärzteverlag**



## Blickdiagnosen

### Fokaler Bereich einer hyperluzenten Lunge im Röntgen-Thorax

Eine 30-jährige Frau, eine Nichtraucherin, stellte sich in der Spezialklinik für Atemwegserkrankungen unserer Einrichtung zur Untersuchung von wiederkehrenden Infektionen des Brustkorbs vor. Sie litt seit ihrer Kindheit an Asthma und hatte in den vorangegangenen



**Abb. 1.** Die Röntgenaufnahme des Brustkorbs zeigt ein reduziertes rechtes Lungenvolumen mit verminderten Gefäßmarkierungen, einem kleinen rechten Hilum und einem erhöhten rechten Hemi-Zwerchfell. Die linke Lunge ist hyperluzent, hat normale Gefäßmarkierungen und ist nach rechts verschoben.

5 Jahren mehrere Episoden von Brustkorbinfektionen, die häufige Krankenhausaufenthalte erforderten. Sie litt unter chronischer Sputumproduktion, hatte aber nie eine Hämoptyse. Ihre Anamnese war ansonsten unauffällig. Zu ihrer Familienanamnese gehörten ein älterer Bruder, der an Asthma litt, und ihre Mutter, bei der eine früh einsetzende Bronchiektasie diagnostiziert worden war.

Die körperliche Untersuchung dieser jungen Frau zeigte frühe Trommelschlegelfinger ohne andere signifikante Anomalien. Die Auskultation ergab einen zufriedenstellenden und symmetrischen Luftpfeintritt in beide Hemithoraces mit gelegentlichem Knistern in den unteren Lappen. Es wurde kein Herzgeräusch festgestellt. Die routinemäßige biochemische Untersuchung und die arterielle Blutgasanalyse waren normal. Bei der faseroptischen Bronchoskopie wurde keine endobronchiale Läsion festgestellt, jedoch reichlich dickes Sekret in den rechten Mittel- und Unterlappenbronchien. Die bronchoalveoläre Lavage ergab weder bösartige Zellen noch Atemwegserreger einschließlich Mykobakterien.

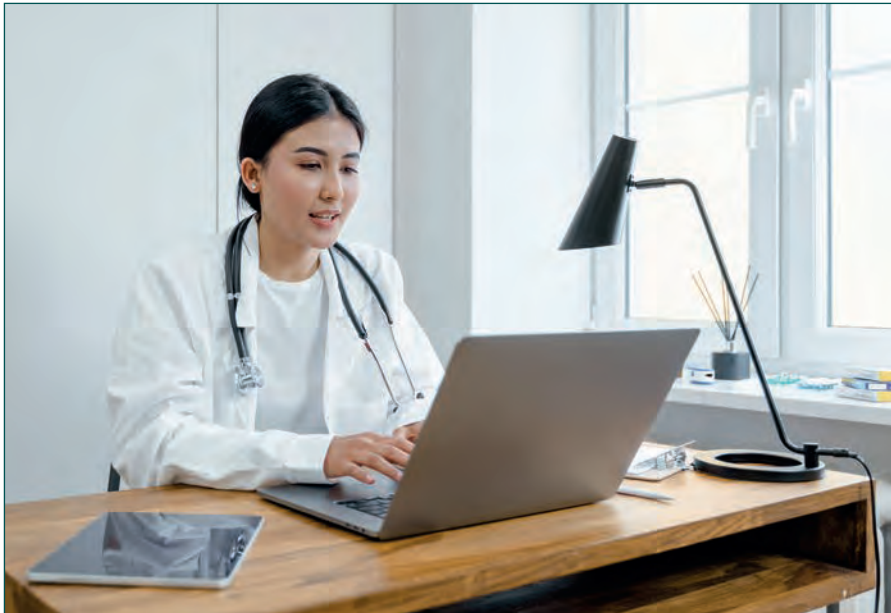
Ihre bronchiale Zilienfunktion lag im normalen physiologischen Bereich. Eine Röntgenaufnahme des Brustkorbs zeigte beidseitig hyperinflationierte Lungen mit einem relativ kleinen rechten Hemi-thorax (Abb. 1). Eine abnorme Hyperluzenz und eine geringe Anzahl von Gefäßmarkierungen wurden nur in der rechten unteren Lungenzone festgestellt. Das rechte Hilum war klein, aber vorhanden.

**Welche Differenzialdiagnose sollte auf der Grundlage der Anamnese, der körperlichen Untersuchung und der Röntgenbefunde als mögliche Ursache einer rezidivierenden Brustkorbinfektion bei dieser Frau in Betracht gezogen werden? Was sind die nächsten bildgebenden Verfahren für die diagnostische Abklärung?**

Übersetzung aus Respiration 2001;68:545–547.

**Auflösung unter:**

[www.karger.com/kkp/pages/blickdiagnose](http://www.karger.com/kkp/pages/blickdiagnose)



© Tima Miroshnichenko/Pexels

*Die Turbo-Karriere ist in der Medizin keine Ausnahme mehr. Kaum den Facharztstitel in der Tasche, werden junge Medizinerinnen und Mediziner oft schon auf eine Oberarztstelle befördert. Auch auf dem Chefarztsessel sitzen zunehmend Jüngere. Der Psychologe und erfahrene Arzt-Coach Thomas Röhrßen weiß, was beim schnellen Aufstieg hilfreich ist und wie sich Stolpersteine vermeiden lassen.*

### **Der Kaminaufstieg gilt als steil, aber auch als rußig. Trifft das auch auf die Ärzteschaft zu?**

**Thomas Röhrßen:** Für engagierte und kompetente Assistenzärztinnen und Ärzte in der Regel nicht. Wer fachlich gut ist, wird schlichtweg gebraucht. Manchmal warten Chefs und die ganze Truppe sogar darauf, dass endlich ein qualifiziertes Talent aus dem Kollegium aufsteigt. So winkt die Beförderung zum Oberarzt oder zur Oberärztin immer öfter bereits Monate nach dem Facharzt. Doch auch wenn deren Aufgaben zunehmend organisatorisch sind, werden neue Oberärztinnen und -ärzte die Klinik ja nicht «auf den Kopf» stellen – und bieten als neue «kleine Chefs» damit wenig Angriffsfläche. Die Abteilung ist durch den Chefarzt oder die Chefärztin geprägt, die Vorgaben sind klar. Erst beim nächsten Etagenwechsel findet der große Rollentausch statt. Das ist eine ganz andere Liga.

### **Ich habe gehört, dass Oberärztinnen und -ärzte oft noch keine Führungsverantwortung übernehmen wollen ...**

**Thomas Röhrßen:** Das sehe ich nicht so. Meiner Erfahrung nach wollen die meisten durchaus Verantwortung übernehmen, zum Beispiel in der OP-Planung, der Ambulanzorganisation, der Koordination einzelner Diagnostikeinheiten, der Personalplanung sowie auch im

Teaching und Coaching der Assistenzärztinnen und -ärzte. Das Problem ist nur, dass ihre Aufgaben häufig nicht klar definiert sind, was ungesund für jede Klinik ist. Ich arbeite in meiner Führungsberatung intensiv daran, dass die Oberarztrolle klarer wird und sie in ihrer Rolle unterstützt werden. Das zu respektieren, müssen manchmal auch die Chefärzte lernen, heißt: Kontrolle abzugeben, ohne sich aus dem Tagesgeschäft ganz zu verabschieden. Sie müssen wirklich aushalten, dass Oberärztinnen und Oberärzte in diesen delegierten Bereichen selbstständig mit viel Spielraum führen dürfen.

### **Was müssen Durchstarter allgemein beachten?**

**Thomas Röhrßen:** Ursprünglich kommt der Begriff Kaminaufstieg aus der Welt der Bergsteiger und beschreibt das Hochklettern in einer engen Felsspalte, oft durch bloßes Abstützen des eigenen Körpers. Ganz so auf sich allein gestellt ist man bei der Medizin-Karriere aber nicht. Im Gegenteil: Wer einen Kaminaufstieg «hinlegt», muss auch bei toller fachlicher Kompetenz vor allem das Umfeld mitnehmen. Das gilt noch nicht so für die Oberarztposition, in die man in aller Regel ohne große Brüche gleitet, sondern für die nächste Stufe. Für den Chefsessel braucht es soziale Kompetenz. Dafür gibt es die folgende, schön einfache Definition: Ein sozial kompetenter Mensch setzt eigene Ziele durch, aber bei maximaler Anerkennung, Wertschätzung und Empathie für die Interessen anderer. Diese Balance zu finden und zu halten ist heutzutage ganz elementar. Sonst ist man ganz schnell draußen und isoliert.

### **Was sind dafür die ersten Anzeichen? Kann es sein, dass auf einmal keiner mehr mit mir Essen geht?**

**Thomas Röhrßen:** Das läuft nicht übers Essen gehen. Es findet keine «kalte» Ausgrenzung statt, sondern es geschieht viel subtiler. Meist herrscht eine reservierte Kultur vor, die Leute fremdeln, was unter-

gründig zu einem Auseinanderdriften führt. Dieser Prozess verläuft schleichend, sodass Sie zunächst kaum etwas davon spüren. Nicht selten erkennt man das erst, wenn das Team bereits gespalten und es zu spät ist. Und dass zumeist nur, weil nicht rechtzeitig miteinander gesprochen wurde.

### **Was sind die empfehlenswerten Schritte für einen guten Start, vor allem wenn ich neu in die Klinik komme?**

**Thomas Röhrßen:** Man muss respektieren, dass die Abteilung, die man übernimmt, vorher auch schon Medizin gemacht hat. Als neue Oberärztin oder Oberarzt und natürlich auch in der neuen Chefarztrolle sollte ich nicht durch bestimmte Bemerkungen in Visiten oder Dienstbesprechungen ständig durchblicken lassen, dass ich die Fachlichkeit des Kollegiums nicht schätze. Auch eine Innovation nach der anderen gibt dem Team das Gefühl, dass sie vorher nichts richtig gemacht haben. Das kann zu einer stillen Ablehnung führen. Ich empfehle den Grundsatz erst «Pacing» dann «Leading». Das heißt erst ankoppeln und einfügen, dann führen und verändern. Wer zu schnell ist, kann zum Fremdkörper in der eigenen Abteilung werden.

### **Und der interne Aufstieg: Wenn ich gestern die Kollegin war und heute die Chefin? Wie gehe ich mit jetzt untergebenen Freunden um?**

**Thomas Röhrßen:** Sie sollten nicht von jetzt auf gleich einen völlig neuen Kommunikationsstil pflegen. Es empfiehlt sich, die bestehenden vertrauensvollen kollegialen Beziehungen zu halten. So dürfen Sie zum Beispiel weiterhin gemeinsam joggen oder sich duzen. Alles andere wäre eine Irritation. Dennoch sollten Sie «alten Freunden» klar machen, dass Sie sich jetzt in einer anderen Verantwortungsposition befinden, aus der sich Veränderungen im Verhalten und Vorgehen ergeben. Das muss manchmal auch im Vier-Augen-Gespräch geklärt werden.

### **Wie sollte ich mit Kolleginnen und Kollegen umgehen, die sich ebenfalls Hoffnungen auf die Beförderung gemacht hatten und an denen ich vorbeigezogen bin?**

**Thomas Röhrßen:** Auch hier ist es ratsam, das offene Gespräch zu suchen. Also: Schieflagen nicht tabuisieren, sondern an die Menschen herantreten. Wenn Sie merken, dass irgendetwas stört, sollten Sie sich nicht scheuen, das direkt anzusprechen. Ich nenne das die Gretchenfrage: «Akzeptieren Sie meine Führung?». Darauf gibts zwar meist keine offene Antwort. Sie machen Ihrem Gegenüber aber schon klar, dass Sie ihn oder sie auf dem Schirm haben. Und auch Bauchgefühle dürfen benannt werden, zum Beispiel mit Sätzen, wie: «Ich empfinde unsere Vertrauensbildung als noch nicht ganz ideal».

### **Und wenn man selbst jetzt unterstellte Kollegen nicht so gut leiden kann?**

**Thomas Röhrßen:** Ich sollte mich mit Persönlichkeiten, die mir nicht so liegen, zunächst innerlich auseinandersetzen, bevor ich äußerlich versuche etwas zu verändern – und dabei eine konstruktive Grundhaltung einnehmen. Keinen Schmusekurs einschlagen, aber

eine grundsätzliche Wertschätzung entwickeln. Die Strategie ist, erst eine Beziehung aufzubauen und auf dieser Basis den Wandel zu gestalten. Je stärker ich in eine Auseinandersetzung gehe und auch Kritik ausdrücke, desto näher sollte ich der Person sein. Ganz besonders dann, wenn ich mich von einem Mitarbeiter oder einer Mitarbeiterin trennen muss, hat er oder sie in dieser kritischen Phase meine ganze Zuwendung verdient. Die meisten machen es genau umgekehrt. Sie konfrontieren lieber aus der Distanz.

### **Was sind die wichtigsten Schritte für eine neue Chefarztposition?**

**Thomas Röhrßen:** Es empfiehlt sich, einen klaren Leitfaden für sehr intensive Einzelgespräche zu entwickeln. Diese sollten nicht zu schematisch verlaufen, aber schon bestimmte Dimensionen abfragen: Was sind Ihre Bedürfnisse? Welche Förderung wünschen Sie sich für die persönliche Entwicklung? Was ist bislang zu kurz gekommen? Wo sind die zentralen Baustellen? Wie gut ist die Zusammenarbeit mit der Pflege oder anderen Disziplinen? Das alles in möglichst vertrauensvollen Gesprächen zu erforschen in denen man eine entspannte Grundatmosphäre schafft, ist für mich das A und O am Anfang. Daraus entsteht eine Landkarte der Klinik und der Kultur, die man sich möglichst schnell erarbeiten sollte.

### **Helfen auch einfache Gesten wie gemeinsames Teamessen?**

**Thomas Röhrßen:** Bestimmte Rituale, wie mal ein Frühstück ausgeben, vielleicht sogar ein Lunchmeeting einzubauen oder manche Besprechungen mit Kaffee und Kuchen zu gestalten, sind okay, aber am Ende kommts doch immer aufs Zuhören an. Dass das Team merkt, dass man es wahrnimmt, seine Interessen versteht und in kleinen Schritten signalisiert, konkrete Punkte werden wirklich angegangen. Das ist viel wichtiger als nette Gesten.

### **Schweben Chefärztinnen und -ärzte nicht über den Dingen?**

**Thomas Röhrßen:** Diese Zeiten sind vorbei, selbst wenn manche das noch meinen. Auch wer es dorthin geschafft hat, muss sich in das Umfeld integrieren, um es dann schrittweise zu verändern. Darüber hinaus unterschätzen junge Aufsteiger oft komplett, dass sie heutzutage als wichtigen Partner die Geschäftsleitung haben. Diese Beziehung nach ganz oben ist existenziell. Denn von ihr hängt ab, ob Ihr Stellenplan ausreichend ist, genug OP-Kapazitäten zur Verfügung gestellt werden oder in bestimmte Geräte investiert wird, die Sie brauchen, um ihre Leistungen zu erbringen.

### **Kann der Einstieg auch schief gehen?**

**Thomas Röhrßen:** Und ob. Ich erinnere an einen neuen Chefarzt, der nicht merkte, dass er einen ganz starken Rivalen hatte, der um seine Alpha-Position im Haus fürchtete. Dieser Chefarzt-Kollege pflegte oberflächlich einen sehr persönlichen Umgang mit ihm – so machten sie Sport zusammen – aber letztendlich sorgte «der Alte» dafür, dass «der Neue» geschasst wurde. Da war in der Probezeit bereits Schluss. Und ich erinnere mich an einen Fall, in dem die Oberarzttruppe den Chefarzt von Anfang an als sozial inkompetenten Fremdkörper angesehen hatte. Es gab mehrere Lösungsversuche, die aber alle scheiterten. Manchmal kommt es zu solchen Que-

relen um Machtpositionen, die man kaum durchblickt. Insgesamt aber existieren drei große Hürden: das Verhältnis zur Geschäftsführung, Grabenkriege mit anderen Disziplinen und dass sich die Oberärzte in Gruppen abwenden – vor allem, wenn all dies nicht offen ausgetragen wird.

### Wie lange dauert es, bis ich angekommen bin?

**Thomas Röhrßen:** Oberärztinnen und Oberärzte benötigen dafür meist nur einige Wochen. Anders beim nächsten Sprung. Bis Chefärztinnen und -ärzte wirklich verankert sind, das Vertrauen gewachsen ist, man geprüft und der eigene Ansatz verstanden wurde, braucht es meiner Meinung nach rund ein Jahr. Das unterschätzen viele, die frisch aus der Oberarzt-Rolle kommen. Es gilt, den Überblick über die Gesamtsituation der Klinik zu bekommen, ebenso ins Umfeld zu den Einweisern, und sich als klinische Marke zu profilieren. Das ist eine ganz neue Anforderung, auch in punkto Selbst-Präsentation und Netzwerkarbeit.

### Wie kann ich mich für den Kaminaufstieg rüsten? Ihr Tipp zum Schluss?

**Thomas Röhrßen:** Mehr über den Umgang mit Menschen lernen. Das stelle ich seit 30 Jahren bei allen meinen Trainings fest. Es ist wichtig, sich im Klaren zu sein, was man ausstrahlt und auslöst. Neue Oberärztinnen und Oberärzte sollten sich vor allem mit ihrer «Sandwichposition» zwischen Chef und Team intensiv auseinandersetzen. Angehende Chefärztinnen und Chefärzte müssen ein recht umfassendes Einstiegsprogramm entwickeln: Gespräche mit

der Geschäftsführung, den Chefarztkollegen, der Pflegedirektion, dem Team, den Einweisern usw. Sie können zur Vorbereitung die Geschäftsführung um die Finanzierung eines Coachings bitten. Am besten als Präventivmaßnahme, vor dem ersten Tag in der Klinik, nachdem man den Vertrag unterschrieben hat. Viele Häuser unterstützen das mittlerweile. Dann ist das transparent, alle wissen Bescheid und man hat einen klaren Fahrplan für den Einstieg.

Ein Beitrag von Gerti Keller, Köln. Erstveröffentlichung auf [operation-karriere.de](http://operation-karriere.de)

#### Der Experte:

**Thomas Röhrßen** ist Psychologe und Psychotherapeut, Karriereberater und Bewerbungskoach für Ärzte. Seit 30 Jahren begleitet er Kliniken, Ober- und Chefärzte. 2021 veröffentlichte er mit dem Co-Autor Dietmar Stephan das Buch «Leadership Performance Krankenhaus. Die Praxis der Führung für Ärztinnen und Ärzte» bei MWV. Mehr Infos: [www.roehrssen-consult.de](http://www.roehrssen-consult.de).

## DFG-Forschungsgruppe CORE

### Lernverhalten und Onlinenutzung von Medizinstudierenden unter der Lupe

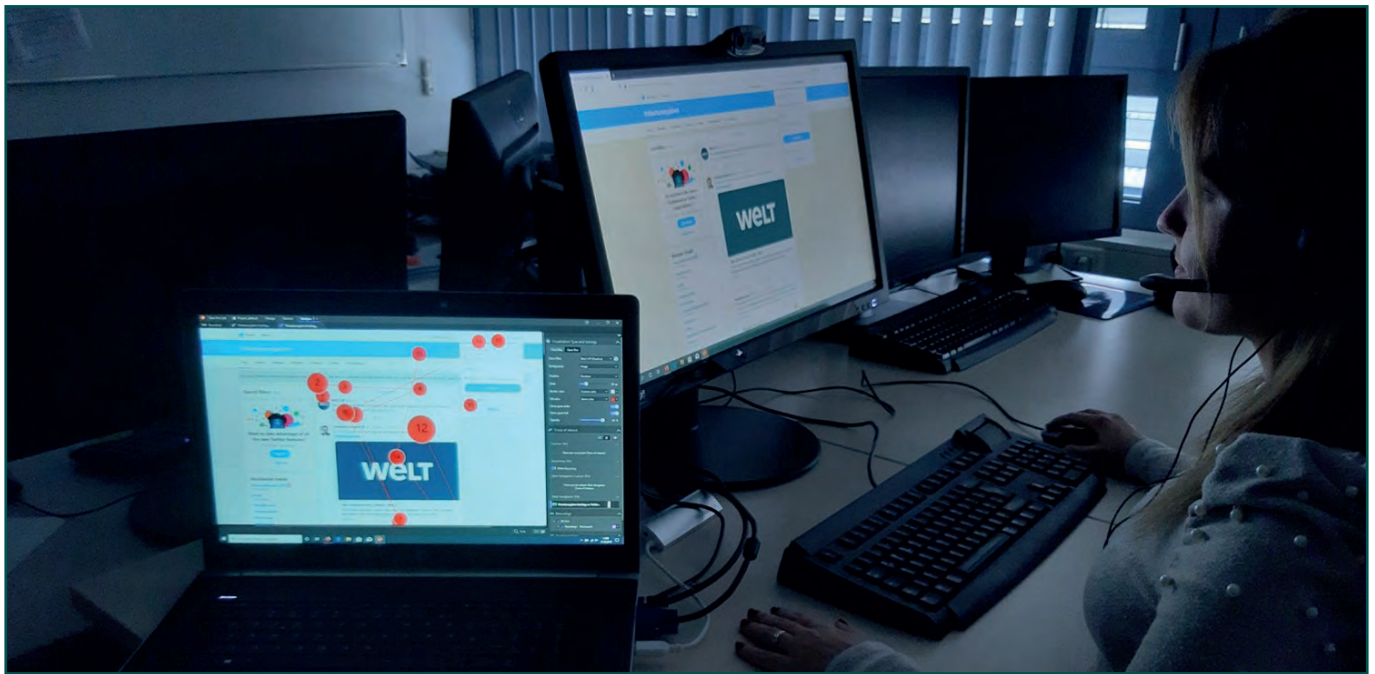
Studierende nutzen zunehmend Informationen aus dem Internet, um für ihr Studium zu lernen. Laut aktuellen Erhebungen nennen sie das Internet sogar als ihre Hauptquelle bei der Suche nach Lernmaterial. Allerdings zeigen Untersuchungen, dass sich die Studierenden bei ihren Recherchen im Netz häufig auf unpassende, nicht relevante und wissenschaftlich nicht abgesicherte Quellen verlassen. Wie das selbstgesteuerte Lernen im Internet und die Auswahl und Verarbeitung der Informationen genau erfolgt, ist jedoch bislang wenig bekannt. Damit befasst sich nun die neue Forschungsgruppe «Kritisches Denken in Online-Lernumgebungen in der Hochschulbildung (CORE)», die von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) eingerichtet wird. Internet wird teilweise als einzige Informationsquelle verwendet.

Studien zeigen, dass sich das Lernverhalten der Studierenden nicht erst seit der Corona-Pandemie – mit der Umstellung von Präsenzveranstaltungen auf Online-Lehre – gewandelt hat. Bereits zuvor hatten beispielsweise 95% der Studierenden in den Wirtschaftswissenschaften Suchmaschinen genutzt, um sich zu informieren. «Studierende nutzen das Internet nicht nur als Informationsquelle, sondern auch als Lernumgebung, teilweise sogar ausschließlich», beschreibt, Prof. Dr. Olga Zlatkin-Troit-

schanskaia von der Johannes Gutenberg-Universität Mainz und Sprecherin der neuen Forschungsgruppe die Ausgangslage. «In unserem Projektvorhaben werden wir erfassen, welche digitalen Quellen und Inhalte sich die Studierenden genau anschauen und wie sie dies für ihr Studium verwenden.» Dazu steht eine aufwendige digitale Assessment-Plattform zur Verfügung.

Das Forschungsvorhaben konzentriert sich insbesondere auf die vier Domänen Ökonomie, Medizin, Soziologie und Physik. Die Ergebnisse werden in ein multidisziplinäres Modell überführt und bieten schließlich eine Grundlage für Entwicklung und Implementation von innovativen digitalen Trainingstools für Hochschulen.

Für die Studiendomäne Medizin werden 300 zufällig ausgewählte Studierende von 3 Standorten einbezogen. Aufbauend auf früheren Forschungsarbeiten entwickeln die Forschenden Internet-basierte und simulationsbasierte Aufgaben, um (1) domainspezifische (DOM)COR-Fähigkeiten bei Medizinstudierenden valide zu messen, (2) die Entwicklung von DOM-COR während des Studiums zu untersuchen, und (3) den Lern- bzw. Studienerfolg vorherzusagen. Anhand dieser Aufgaben werden drei kognitive Fähigkeits-Facetten von DOM-COR erfasst:



Erfassung von Eye-Tracking-Daten bei der Bearbeitung einer Aufgabe zum kritischen Denken. © Sebastian Brückner, GSME

- Online-Informationsbeschaffung;
- kritische Informationsbewertung;
- evidenzbasiertes Argumentieren und Synthetisieren der Informationen.

Die Projektverantwortlichen untersuchen auf dieser Basis den Einfluss des Curriculums auf die Entwicklung von DOM-COR anhand besuchter Kurse und forschungsbezogener Aktivitäten während des Medizinstudiums. Zudem werden zentrale Einflussfaktoren wie individuelle Lernvoraussetzungen und Wechselwirkungen mit spezifischen Eigenschaften von (genutzten) Online-Lehr-Lern-Materialien betrachtet. Ihre Recherche erfolgt auf virtuellen Rechnern, über die das Vorgehen der Studierenden bei der Lösung der Aufgabe auch über längere Zeiträume aufgezeichnet und anschließend analysiert wird. «Welche Suchbegriffe wurden eingegeben, welche Treffer wurden ausgewählt – wir rekonstruieren den gesamten Suchverlauf und beantworten die Frage, ob passende, aktuelle, relevante und wissenschaftlich abgesicherte Quellen genutzt wurden», so Olga Zlatkin-Troitschanskaia. Als problematisch hat sich in Vorgängerstudien gezeigt, dass Studierende häufig nicht gut zwischen unabhängigen Quellen und wenig zuverlässigen Informationen unterscheiden können, besonders wenn die Angaben von vermeintlichen Experten stammen.

Entscheidend sei, dass nicht nur das Lernverhalten der Studierenden, sondern ihre komplette Online-Mediennutzung im Medizinstudium betrachtet werde. Dies umfasst die Nutzung von ChatGPT zur Lösung von domainspezifischen Studien- bzw. Lernaufgaben ebenso auch analoge Quellen wie Fachbücher.

### **Kritisches Denken an den Hochschulen soll gefördert werden**

Mithilfe von Online-Trainings könnten die Kompetenzen zum kritischen Umgang mit Informationen gezielt und effektiv

gefördert werden, möglichst schon am Beginn des Studiums. «Wir bauen auf hervorragenden Vorarbeiten auf und möchten mit den jetzt folgenden Arbeiten auch einen hochschulpraktischen Beitrag leisten, um die Studierenden bei ihrer Suche und der kritischen Bewertung von Online-Informationen zu unterstützen», fasst Olga Zlatkin-Troitschanskaia zusammen. «Wir werden den kritischen Umgang mit digitalen Medien und Informationen bei Studierenden in den vier Studiendomänen an drei Standorten bundesweit untersuchen. Die Forschungsgruppe ist stark international ausgerichtet und mit 16 beteiligten Fachrichtungen ausgesprochen multidisziplinär aufgestellt», betont die Projektsprecherin. Zu den internationalen Projektpartnern zählen unter anderem auch die US-amerikanischen Universitäten Stanford und Harvard. Die DFG fördert das Projektvorhaben in den kommenden vier Jahren mit über 5 Millionen Euro.

[www.dfg.de](http://www.dfg.de)



**Dr. Fabienne Decrue**  
Universitäts-Kinderspital beider Basel,  
Basel, Schweiz

## 7 Fragen an

# Fabienne Decrue

ausgezeichnet mit dem  
«International Klosterfrau Group Award» 2023

### Forschungsschwerpunkte

- Pädiatrische Pneumologie
- Epidemiologie
- Luftverschmutzung und ihre Auswirkungen

### Akademischer Werdegang

- 2011–2017 Studium in Basel
- 2017–2021 MD-PHD mit summa cum laude im Bereich Public Health/Epidemiologie am Universitäts-Kinderspital beider Basel unter der Leitung von Prof. Urs Frey und Prof. Pablo Sinues. Beste MD- (2020) und beste PhD-Thesis (2022) der Universität Basel
- 2022–2024 SNSF Postdoc Mobility und Bangeter-Rhyner Stipendiatin für ein 2-jähriges Fellowship in Edinburgh, UK
- 2022–2024 Klinischer Fellow am Royal Hospital for Children & Young People, sowie Forschungsfellow der Universität Edinburgh am Centre for Cardiovascular Science

---

*Mit welcher Fragestellung hat sich Ihre Doktorarbeit zur den Auswirkungen von geringer bis moderater Luftschadstoffbelastung auf die Lungenfunktion von Frühgeborenen im zweiten Schwangerschaftstrimester beschäftigt, die mit dem International Klosterfrau Group Award ausgezeichnet wurde?*

Frühgeborene Kinder sind dafür bekannt, dass sie eine verminderte Fähigkeit haben, mit oxidativem Stress perinatal umzugehen. Wir haben uns deshalb gefragt, ob Frühgeborene im Vergleich zu Termingeborenen vulnerabler gegenüber Luftverschmutzung, einem bekannten oxidativen Stressor, sind. Hierzu haben wir die Lungenfunktion der früh- und termingeborenen Kinder im Säuglingsalter untersucht.

*Was konnten Sie herausfinden? Fassen Sie doch bitte die wichtigsten Ergebnisse für unsere Leserinnen und Leser zusammen.*

In unserer Publikation im Rahmen der Basel-Bern Infant Lung Development (BILD)-Kohorte, welche rund 770 Kinder umfasste, konnten wir aufzeigen, dass Kinder, welche einer erhöhten Luftverschmutzung während der Schwangerschaft ausgesetzt



waren, eine verminderte Lungenfunktion (erhöhte Minutenventilation) im Säuglingsalter aufwiesen. Insbesondere die Luftverschmutzung während des zweiten Trimesters, einem essenziellen Zeitfenster für die Lungenentwicklung des Kindes, war für die Lungenfunktionsveränderungen verantwortlich. Von besonderem Interesse war, dass die moderaten bis späten frühgeborenen Kinder (geboren zwischen der 34–37. Schwangerschaftswoche) eine Amplifizierung des Effekts der Luftverschmutzung aufzeigten, ihre Minutenventilation erhöhte sich um 175 ml/min bei derselben Luftverschmutzungsexposition der Termingeborenen (75 ml/min Anstieg). Bei den früher geborenen Frühgeborenen war der Zusammenhang zwischen der Luftverschmutzung und der Lungenfunktion nicht signifikant. Sehr wahrscheinlich sind andere frühe Einflussfaktoren, wie die mechanische Ventilation oder supportive Sauerstoffgabe, bei den extremen und sehr frühen Frühgeborenen (geboren vor der 32. Schwangerschaftswoche) für Veränderungen in der Lungenfunktion verantwortlich und verschleiern einen allfälligen Effekt der Luftverschmutzung.

#### **Was bedeuten Ihre Erkenntnisse möglicherweise für die Prävention gegen chronische Lungenerkrankungen?**

Es wurde bereits in einigen Publikationen aufgezeigt, dass frühe Lungenfunktionsveränderungen einen starken Einfluss auf die Entwicklung der Lungenfunktion im Laufe des Lebens und allenfalls Lungenerkrankungen im späten Erwachsenenalter haben. Kinder, die beispielsweise Rauch exponiert waren, zeigten eine verminderte Lungenfunktion über das Adoleszenten- bis hin zum Erwachsenenalter auf. Hinzu kommt, dass die Lungenfunktion ab dem frühen Erwachsenenalter stetig abnimmt. Wenn Patienten also eine verminderte maximale Lungenfunktion im frühen Erwachsenenalter aufweisen, kann dies zu einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko im späten Erwachsenenalter führen. Die frühe Erkennung vulnerabler Patienten(-gruppen) ist deshalb äußerst wichtig für die primäre und sekundäre Prävention von Erkrankungen.

#### **Gab es im Zusammenhang mit Ihren Untersuchungen besondere Herausforderungen und/oder hat Sie vielleicht auch etwas positiv überrascht?**

Die Herausforderung und auch eines unserer Hauptinteressen war, dass die Luftverschmutzung in der Schweiz über die letzten Jahrzehnte stetig abgenommen hat und aktuell auf einem Wert unter den Richtlinien liegt. Somit war zu erwarten, dass die Effekte der geringen bis moderaten Luftverschmutzung gering oder allenfalls nicht sichtbar sein könnten. Jedoch sind genau diese epidemiologischen Fragestellungen wichtig für die Prävention, da die neuesten Richtwerte für Luftverschmutzung stark gesenkt wurden, jedoch sehr wahrscheinlich noch immer im schädlichen Bereich liegen.

Keine Herausforderung, sondern eine Erleichterung und Bereicherung war darüber hinaus die starke interdisziplinäre Zusammenarbeit mit Kollegen aus dem Inselspital Bern und dem Tropeninstitut Basel, welche maßgeblich zu der Publikation beigetragen haben.

#### **Wie lassen sich Ihre Forschungsergebnisse in der die praktischen, klinischen Arbeit von Pneumologinnen und Pneumologen anwenden?**

Frühgeborene Kinder sind eine vulnerable Gruppe, welche frühzeitig vor allfällig schädlichen Umweltfaktoren, wie Rauchexposition oder Luftverschmutzung, geschützt werden sollten. Hinzu kommt, dass bei dieser Patientengruppe eine relativ engmaschige Betreuung durch Pneumologen stattfinden sollte, um früh allfällige Veränderungen in der Lungenfunktion zu entdecken.

#### **Was ist nach Ihrer Erfahrung besonders wichtig, um Forschungsergebnisse in den klinischen Alltag zu übertragen?**

Häufig ist ein direktes Anwenden von Forschungsergebnissen im klinischen Alltag erschwert möglich. Ich denke, dass die Fragestellungen unbedingt vermehrt aus dem klinischen Alltag heraus generiert werden sollten. Um diese Brücke zwischen Klinik und Forschung zu schlagen, benötigen wir jedoch nicht nur 100% tätige Kliniker und 100% tätige Forscher/Statistiker, sondern Ärzte/Ärztinnen, die Interesse an Klinik und Forschung haben und dies in Teilzeitarbeit verbinden.

#### **Womit schaffen Sie sich einen Ausgleich zu Ihrer Arbeit in der Forschung?**

Ich arbeite seit knapp einem Jahr in Edinburgh, wo ich zum einen als Postdoc angestellt bin und meine Forschung weiter treiben kann, zum anderen arbeite ich hier auch klinisch als Pädiaterin auf der Notfallstation. Der Ausgleich zwischen klinischem und akademischem Alltag ist für mich persönlich wichtig, um den Bezug zu den Patienten und Angehörigen zu behalten, aber auch um die Notwendigkeit von Forschungsfragestellungen für die Behandlung von Patienten zu erleben und zu hinterfragen.

Darüber hinaus genieße ich meine Freizeit als Mutter von zwei, bald drei Kindern und die Freiheiten und Abenteuer die man/frau sich als Jungfamilie mit Kleinkindern in einer fremden Stadt gewähren kann.

**Frau Dr. Decrue, ganz herzlichen Dank für Ihre Zeit und das Interview! Für die Zukunft wünschen wir Ihnen weiter viel Erfolg!**

#### **ANGABEN ZUM PREIS**

Auf Initiative von Prof. Dietrich Reinhardt wird seit 2001 der jährliche «International Klosterfrau Group Award for Research of Airway Diseases in Childhood» verliehen. Der mit 30 000 EUR dotierte Preis zeichnet Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus, die durch ihre Forschungsergebnisse einen wichtigen Beitrag zur Grundlagenforschung, Diagnostik und Therapie von kindlichem Asthma bronchiale geleistet haben.

**Homepage:** [www.klosterfrau-group.de/unternehmen/unser-engagement/klosterfrau-group-award.html](http://www.klosterfrau-group.de/unternehmen/unser-engagement/klosterfrau-group-award.html)



## Digital Health News

### Plattform Lernende Systeme

#### Befragung: Wie Gesundheitsfachkräfte von KI profitieren

*Künstliche Intelligenz (KI) kann Beschäftigte im Gesundheitswesen entlasten und die Patientenversorgung verbessern. Medizinische und pflegerische Fachkräfte stehen dem Einsatz der Technologie grundsätzlich aufgeschlossen gegenüber, fordern jedoch technische und organisatorische Veränderungen im stationären und ambulanten Arbeitsalltag, damit Patientinnen und Patienten sowie Fachpersonal von den KI-Systemen profitieren können. Dies ist das Ergebnis einer qualitativen Befragung von Gesundheitsfachkräften, die die Plattform Lernende Systeme durchgeführt hat und heute auf der Gesundheitsmesse DMEA in Berlin vorgestellt wird.*



© Cedric Faunteroy/Pexels

Der Fachkräftemangel, die konstante Überlastung der Beschäftigten im Gesundheitswesen und die unzureichende Bezahlung vieler Pflegekräfte führen dazu, dass in Krankenhäusern, Pflegeeinrichtungen und Arztpraxen Fachpersonal fehlt. KI-Anwendungen könnten dazu beitragen, dem Mangel an qualifiziertem Personal entgegenzuwirken und die Zufriedenheit der Beschäftigten zu erhöhen, heißt es in dem Whitepaper «KI für Gesundheitsfachkräfte. Chancen und Herausforderungen von medizinischen und pflegerischen Anwendungen».

Für das Whitepaper haben Expertinnen und Experten der Plattform Lernende Systeme in einem mehrstufigen qualitativen Verfahren Gesundheitsfachkräfte zu den Chancen, Herausforderungen und notwendigen Voraussetzungen eines KI-Einsatzes im Gesundheitswesen befragt und auf dieser Grundlage Empfehlungen für eine erfolgreiche KI-Einführung formuliert. Die Befragten zeigten sich mehrheitlich aufgeschlossen für KI. Sie ver-

binden mit der Technologie die Hoffnung, dass sie dank KI-Unterstützung den Patientinnen und Patienten mehr Zeit widmen können. So können Gesundheitsfachkräfte mithilfe von KI von zeitintensiven Routinetätigkeiten entlastet werden, etwa indem Verwaltungsprozesse und Dokumentationsaufgaben automatisiert werden.

Zur Verbesserung der Patientenversorgung tragen nach Ansicht der befragten Fachkräfte insbesondere KI-Anwendungen für die Radiologie bei. Weitere Einsatzbeispiele, seien die Unterstützung bei Diagnose- und Therapieentscheidungen, intelligente Rollatoren für Reha-Patientinnen und -Patienten oder Vorhersagen zur möglichen Abstoßung von Nierentransplantaten, so die Autorinnen und Autoren des Whitepapers. Sie erwarten, dass KI me-

dizinische Diagnosen präzisieren, Behandlungsmethoden individualisieren und die pflegerische Betreuung verbessern kann.

«Wenn wir die Potenziale von KI für das Gesundheitswesen heben wollen, müssen wir den Perspektiven der Fachkräfte Gehör schenken, um nicht an der Arbeitsrealität vorbeizuplanen. Unsere Befragung hat gezeigt, dass Gesundheitsfachkräfte offen sind für KI-Systeme, die ihren Arbeitsalltag erleichtern. Aber sie fordern, dass Arbeitgeber, Politik und Wissenschaft die nötigen Voraussetzungen schaffen, damit sie von der Technologie wirklich profitieren können. Die befragten Fachkräfte haben wertvolle Hinweise gegeben, wie der Einsatz von KI gelingen kann», so Klemens Budde, leitender Oberarzt der Charité Berlin und Co-Leiter der Arbeitsgruppe Gesundheit, Medizintechnik, Pflege der Plattform Lernende Systeme.

Als aktuell größte Herausforderungen beim Einsatz von KI in ihrem Arbeitsalltag nennen die von der Plattform Lernende Systeme befragten Gesundheitsfachkräfte etwa die mangelnden KI-Kompetenzen, fehlende digitale Infrastrukturen im stationären und ambulanten Bereich sowie den schwierigen Zugang zu hochwertigen Daten. Sie fordern leicht bedienbare Systeme und

entsprechende Qualifikationsmöglichkeiten für das Personal, die auch Fragen des Datenschutzes und einen kritischen Umgang mit den KI-Systemen adressieren. Kritisch bewerten die Befragten eine mögliche Verdichtung ihrer Arbeit: Durch die Datenpflege dürfe keine Mehrbelastung für die Beschäftigten entstehen und zeitliche sowie personelle Ressourcen, die durch den KI-Einsatz frei werden, müssten im Sinne von Patientinnen, Patienten und Fachkräften genutzt werden.

Der Einsatz von KI verändere Tätigkeitsfelder und Arbeitsbedingungen von Gesundheitsfachkräften, so die Autorinnen und Autoren des Whitepapers. Sie betonen, dass die KI-Systeme keine Fachkräfte ersetzen werden, sondern vielmehr unterstützen. Wichtig dafür: Die KI-Systeme müssen in bestehende Arbeitsabläufe integriert werden – unter Einbezug der anwendenden Fachkräfte, ihrer praktischen Erfahrung und ihres umfangreichen Wissens.

[www.plattform-lernende-systeme.de](http://www.plattform-lernende-systeme.de)

## Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)

### Digitalisierung ante portas? Experten diskutieren beim DGIMTalk zur elektronischen Patientenakte (ePA)

Seit dem Jahr 2021 haben gesetzlich Versicherte den Anspruch, eine elektronische Patientenakte (ePA) bei ihrer Krankenkasse zu erhalten. Bis Anfang 2023 hatten davon laut Angaben der Unternehmensberatung McKinsey aber gerade einmal 595 000 Versicherte – weniger als 1% aller Versicherten – Gebrauch gemacht [1]. «In der bisherigen Form ist die ePA nicht der erhoffte Gamechanger, da sie kaum verbreitet und auch noch zu unbekannt ist», sagt PD Dr. med. Sebastian Spethmann, Vorsitzender der DGIM-AG Digitale Versorgungsforschung.

Dies soll das aktuell in Bearbeitung befindliche Digital-Gesetz nun ändern. Der Referentenentwurf weist der ePA eine zentrale Rolle zu und sieht eine Opt-out-Regelung sowie eine größtenteils automatisierte Befüllung mit strukturierten Daten vor, angefangen beim digitalen Medikationsplan. «Wir begrüßen es, dass mit dem Entwurf aus dem Hause Karl Lauterbach nun Fahrt in die Verbreitung der ePA kommt», erklärt Spethmann, der auch stellvertretender Direktor der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Intensivmedizin am Deutschen Herzzentrum der Charité, Campus Charité Mitte in Berlin ist.

Ob die elektronische Patientenakte zum Erfolg wird, hängt laut Spethmann stark davon ab, wie einfach und intuitiv sie zu handhaben sei. «Hausärztlich tätige Kolleginnen und Kollegen sowie fachärztliche Niedergelassene haben andere Anforderungen und auch Aufgaben im Umgang mit der ePA als zum Beispiel Ärztinnen und Ärzte in den Notaufnahmen», stellt er fest. Während die einen idealerweise große Teile der Krankengeschichte der Patientinnen und Patienten und Befunde erstellen und in die ePA einpflegen, sei für die anderen die schnelle und einfach zu erfassende Verfügbarkeit relevanter medizinischer Informationen entscheidend.

Bis zum 15. Januar 2025 haben die Krankenkassen Zeit, ihren Versicherten eine ePA zur Verfügung zu stellen, so der Entwurf des Digital-Ge-

setzes. «Der Zeitplan ist ehrgeizig, die digitale Akte in rund 18 Monaten «auf die Schiene» zu setzen», so Spethmann. Der Berliner Experte sieht in dieser Zeit weiteren Gestaltungsspielraum. «Als DGIM haben wir uns bereits mit Vorschlägen zu den ePA-Inhalten an der Einführung beteiligt.» [2]. Darin hatte die DGIM unter anderem vorgeschlagen, Entlassbriefe zu stationären Behandlungen in der ePA zu hinterlegen – eine Anregung, die sich nun auch im Referentenentwurf wiederfindet. «Es freut uns, dass das Ministerium unsere Empfehlungen aufgegriffen hat.» Auch den weiteren Prozess wolle man konstruktiv begleiten, damit dieses Kernstück der Digitalisierung im Gesundheitswesen für Versicherte wie auch in der Versorgung in Klinik und Praxis Tätige ein Erfolg werde.

Die DGIM widmete der elektronischen Patientenakte daher Anfang Juli 2023 eine Sendung im DGIMTalk. Dort diskutierte Spethmann mit Vertreterinnen und Vertretern aus Ärzteschaft, Universitäten und Krankenkassen über unterschiedliche Anforderungen und Blickweisen auf die ePA.

#### Literatur

1. McKinsey & Company: E-Rezept und ePA – die Schlüssel zur Digitalisierung des deutschen Gesundheitswesens? Januar 2023: [https://www.mckinsey.de/~media/mckinsey/locations/europe%20and%20middle%20east/deutschland/publikationen/2023-02-01%20e-rezept%20und%20epa/mckinsey\\_e-rezept\\_und\\_epa\\_2023.pdf](https://www.mckinsey.de/~media/mckinsey/locations/europe%20and%20middle%20east/deutschland/publikationen/2023-02-01%20e-rezept%20und%20epa/mckinsey_e-rezept_und_epa_2023.pdf) (letzter Aufruf 05.07.2023).
2. Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin: Empfehlungen für Inhalte der elektronischen Patientenakte (ePA) aus Sicht der Inneren Medizin, Januar 2023: [https://www.dgim.de/fileadmin/user\\_upload/PDF/Publikationen/Stellungnahmen/20230106\\_Empfehlungen-ePA-DGIM\\_Version\\_1.0\\_FINAL.pdf](https://www.dgim.de/fileadmin/user_upload/PDF/Publikationen/Stellungnahmen/20230106_Empfehlungen-ePA-DGIM_Version_1.0_FINAL.pdf) (letzter Aufruf 05.07.2023).

[www.dgim.de](http://www.dgim.de)

## acatech – Deutsche Akademie der Technikwissenschaften Elektronische Patientenakte: acatech und Körper-Stiftung starten digitale Orientierungshilfe

*Bald schon soll für jeden Bürger und jede Bürgerin eine elektronische Patientenakte (ePA) angelegt werden. So will es das Bundesministerium für Gesundheit. Noch aber stößt die ePA in der Bevölkerung auf Vorbehalte, viele wissen über die Neuerung zudem kaum Bescheid. Das heute gestartete Webangebot «ePA Check-up» von acatech und Körper-Stiftung soll den Menschen bei einem komplexen Thema sachgestützt und für alle gut nachvollziehbar Orientierung geben.*

Knapp ein Viertel der Deutschen kennt das Angebot der elektronischen Patientenakte (ePA) nicht – so das Ergebnis des Technik-Radar 2022, einer repräsentativen Befragung zu den Technikeinstellungen der Deutschen. Tatsächlich genutzt wird sie von weniger als einem Prozent der Versicherten. Dabei soll nach Plänen des Bundesministeriums für Gesundheit im nächsten Jahr für alle Patient\*innen automatisch eine ePA angelegt werden, wenn nicht ausdrücklich widersprochen wird. Um diese Entscheidung informiert, reflektiert und kompetent fällen zu können, haben Körper-Stiftung und acatech – Deutsche Akademie der Technikwissenschaften eine digitale Orientierungshilfe für Bürgerinnen und Bürger entwickelt.

Der ePA Check-up führt die Nutzenden durch insgesamt sechs Themenfelder: von Diagnose und Alltag über Daten und Therapie bis hin zu Sicherheit und Forschung. Mit anschaulichen Beispielen, nützlichen Informationen und kleinen Quiz-Elementen können sich Nutzenden Klarheit über die Funktionsweise, den konkreten Nutzen, die Chancen, aber auch die möglichen Risiken der ePA verschaffen. Ausgewählte Umfrageergebnisse und Ratschläge von Expert\*innen helfen bei der Meinungsbildung. Zuletzt erhalten die Nutzerinnen und Nutzer eine Auswertung ihres aktuellen Standpunktes.

Thomas Paulsen, Vorstand Körper-Stiftung: «Mit der ePA stehen die Bürgerinnen und Bürger vor der Frage, ob und mit wem sie zukünftig ihre sehr persönlichen und sensiblen Gesundheitsdaten teilen wollen. Diese wichtige Entscheidung sollte man wohl



© ThisIsEngineering/Pexels

überlegt und informiert treffen. Für diejenigen, die noch unsicher sind oder in kompakter Form mehr zum Thema wissen wollen, haben wir den ePA Check-up entwickelt.»

Ortwin Renn, acatech Präsidiumsmitglied: «Wie bei anderen Diskussionen rund um digitale Innovationen zeigt sich auch bei der ePA, dass viele Deutsche besorgt sind, ihre persönliche Souveränität könne eingeschränkt und sensible Daten ohne Zustimmung weitergereicht werden. Diese Sorgen und Anliegen der Menschen müssen wir aufgreifen und einen breiten Bürgerdialog darüber führen. Der ePA Check-up soll diesen Dialog befruchten und den Menschen bei einem komplexen Thema sachgestützt und für alle gut nachvollziehbar Orientierung geben. Uns ist es wichtig, dass wir auf der Website sowohl Nutzen als auch Risiken der ePA aufzeigen. Der ePA Check-up ist darüber hinaus ein Versuch, neue Wege der Wissensvermittlung und Technikkommunikation zu gehen – wir sind gespannt, welche Erkenntnisse wir am Ende aus dem Projekt ziehen.»

[www.epa-checkup.de](http://www.epa-checkup.de)

## gematik E-Rezept: Mehrfachverordnungen erleichtern Versorgung

Menschen, die kontinuierlich ein verschreibungspflichtiges Arzneimittel einnehmen müssen, kennen das: jedes Quartal aufs Neue machen sie sich auf den Weg zu ihrer behandelnden Ärztin oder ihrem behandelnden Arzt, um ihre elektronische Gesundheitskarte (eGK) in der Praxis für ein Folgerezept einlesen zu lassen. Das neue Feature Mehrfachverordnungen fürs E-Rezept schafft hier Abhilfe. Das spart Wege und Termine auf Seiten der Versicherten und Verwaltungsaufwand oder unnötig volle Wartezimmer in den Praxen.

Marcel Weigand, Leiter für den Bereich Kooperationen und digitale Transformation bei der Unabhängigen Patientenberatung Deutschland (UPD), betrachtet den Versorgungs- und Verord-

nungsprozess aus Sicht der Betroffenen. Er sagt: «Was sich Patientinnen und Patienten von der Digitalisierung erhoffen, ist eine sinnvolle Verbesserung und Vereinfachung im Versorgungsalltag. Das E-Rezept ermöglicht es dank des digitalisierten Verordnungsprozesses nun, dass auch Mehrfachverordnungen nicht mehr vom quartalsgebundenen Ortstermin in einer Praxis abhängig sein müssen. Das macht vielen Menschen mit einer chronischen Erkrankung zumindest an dieser Stelle das Leben etwas leichter.» Julia Schäfer, Produktmanagerin für das E-Rezept bei der gematik, erklärt: «Ärztinnen und Ärzte können mit einer Mehrfachverordnung bis zu vier inhaltsgleiche E-Rezepte erstellen, z.B. für diejenigen, die mit ihrer Dauermedikation gut eingestellt sind. Diese



© Unsplash/Melany@tuinfosalud.com

erhalten bei einem Verschreibungsvorgang die erforderlichen E-Rezepte für einen längeren Zeitraum. Die Weichen, Mehrfachverordnungen zu nutzen, sind gestellt.»

E-Rezepte im Rahmen von Mehrfachverordnungen sind maximal ein Jahr (365 Tage) lang gültig. Wird ein Rezept nicht mehr benötigt, können Ärzt\*innen und Apotheker\*innen über ihre Softwaresysteme und Patient\*innen via E-Rezept-App die Verord-

nung wieder löschen. Muss etwa die Dosierung geändert werden, wird die vorherige Mehrfachverordnung gelöscht und das E-Rezept – auch ggf. wiederum als Mehrfachverordnung – neu ausgestellt. Die bis zu vier inhaltsgleichen Verordnungen speichert die Ärztin bzw. der Arzt im Fachdienst für das E-Rezept. Das jeweilige E-Rezept ist mit einer Gültigkeit (ab/bis) versehen, so dass nicht alle Rezepte auf einmal eingelöst werden können.

Der Einlösevorgang in der Apotheke funktioniert sowohl über die E-Rezept-App als auch über die Vorlage des Ausdrucks (sowie künftig auch über den dritten Einlöseweg mit der eGK). Die bzw. der Versicherte spart sich bei unveränderter fortlaufender Medikation bis zu drei Quartale lang den Weg in die Arztpraxis, um ein Folgerezept ausstellen zu lassen. Die Apotheke kann über den Fachdienst auf die jeweils gültige Mehrfachverordnung zugreifen und die oder der Versicherte kann sich das Arzneimittel beispielsweise auch per Botendienst zustellen lassen.

Nach Veröffentlichung der Spezifikationen für Mehrfachverordnungen im Jahr 2022 wurde im April 2023 das Feature erprobt.

[www.gematik.de](http://www.gematik.de)

## Fraunhofer-Gesellschaft

### Digitales Patientenmodell unterstützt Behandelnde bei Entscheidungsfindung und reduziert Kosten

*Neue Perspektiven für die Gesundheitswirtschaft: Das im Projekt MED<sup>2</sup>ICIN entwickelte System zur Entscheidungsunterstützung soll schnellere Behandlungserfolge bringen. Indem es alle individuellen Patienteninformationen bündelt und mit Kohorten ähnlicher Individuen abgleicht, unterstützt es Medizinerinnen und Mediziner in ihrer Entscheidungsfindung. Neben der Auswahl einer optimalen Therapie reduziert diese Lösung Behandlungszeit und -kosten.*

Mit einer personalisierten und kostenintelligenten Behandlung eröffnet das digitale Patientenmodell neue Möglichkeiten für die Gesundheitswirtschaft. In unterschiedlichsten Systemen vorhandene Patientendaten werden dadurch zu einem digitalen Abbild zusammengeführt. «Es bringt Vorteile sowohl für die konkrete Behandlung individueller Patientinnen und Patienten als auch für den Einsatz gesamtgesellschaftlicher Gesundheitsausgaben mit sich», sagt Dr. Stefan Wesarg, Head of Competence Center Visual Healthcare Technologies am Fraunhofer-Institut für Graphische Datenverarbeitung IGD und Koordinator von MED<sup>2</sup>ICIN. «Eine datenschutzkonforme Zusammenführung individueller Gesundheits- und Krankheitsdaten und deren intelligente Analyse lässt eine vollkommen neuartige Lösung für eine effektivere Prävention, Diagnostik, Therapie und Versorgung entstehen.»

Eine wirksame Begrenzung der Gesundheitsausgaben, wie z.B. die Vermeidung von teuren Mehrfacherhebungen von MRT-Aufnahmen oder die Minimierung des manuellen Aufwands bei der Auswertung von Bilddaten, berücksichtigt die größten volkswirtschaft-

lichen Herausforderungen im Gesundheitsbereich, denen wir zurzeit ins Auge sehen: die steigenden Kosten im Gesundheitsbereich und den enormen Fachkräftemangel mit einhergehendem Versorgungsengpass.

Gemeinsam mit sechs weiteren Fraunhofer-Instituten entwickelten Wesarg und sein Team den digitalen Zwilling. Während ein interaktives Dashboard die Informationen und Empfehlungen übersichtlich zusammenfasst, bieten diverse Module einen detaillierteren Einblick. Hier können Medizinerinnen und Mediziner auf KI-basierte Analysen, beispielsweise medizinischer Fachpublikationen, zugreifen und die Leitlinien für die Behandlung sowie die entstehenden Kosten der Behandlungsoptionen einsehen. Im Kohortenmodul werden die individuellen Patienteninformationen in Bezug zu Daten ähnlicher Krankheitsverläufe gesetzt – so können Behandelnde identifizieren, in welchen Fällen welche Therapien optimal wirken. Über eine App können Patientinnen und Patienten selbst Lifestyle-Daten einbringen.

Eine Online-Umfrage unter knapp 50 Gastroenterologinnen und Gastroenterologen, die das webbasierte System in Krankenhäusern sowie Praxen getestet haben, zeigt: Das Patientenmodell erfüllt die gesetzten Ziele. Während 23% die Kostenersparnis loben, stellen 35% der Befragten die dank des Modells verkürzte Behandlungszeit heraus. Bislang wird das digitale Patientenmodell für chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) eingesetzt, künftig auch für weitere Krankheitsbilder.

Dr. Irina Blumenstein, Oberärztin am Universitätsklinikum Frankfurt, war als CED-Expertin an der Entwicklung von Anfang an beteiligt.

«Sowohl für Expertinnen und Experten als auch für weniger erfahrene Gastroenterologinnen und Gastroenterologen stellt das Tool eine ausgezeichnete Unterstützung für den Behandlungsalltag dar», sagt die Fachärztin für Innere Medizin, Gastroenterologie und Ernährungsmedizin.

Zukünftig treiben Wesarg und sein Team auf europäischer Ebene die Forschung mit finnischen Partnern voran. Auf Basis von 10 000 Patientendaten entwickeln sie das Modell weiter, damit es in kommerziell genutzte Systeme eingebunden und im medizinischen Alltag genutzt werden kann. «Die Entscheidung trifft am Ende der Mensch – durch unser Patientenmodell, dessen einzelne Module durch Künstliche Intelligenz unterstützt werden, steht ihm dafür eine optimale Datengrundlage zur Verfügung», erklärt Wesarg.



[www.fraunhofer.de](http://www.fraunhofer.de)

Das digitale Patientenmodell, Ergebnis des Fraunhofer-Leitprojekts MED<sup>2</sup>ICIN, überzeugt im Praxistest. © Fraunhofer IGD

## Fraunhofer IBMT

### »AI4HealthSec«: Software-Plattform gegen Cyberattacken im Gesundheitswesen

*Im EU-Projekt »AI4HealthSec« entwickelt ein internationales Forscherteam innovative Softwareinstrumente für Betreiber von Gesundheitsinformationsinfrastrukturen zur Verbesserung der Erkennung und Analyse von Cyberangriffen und -bedrohungen und um die Sicherheit der Gesundheitsinformationsinfrastrukturen zu erhöhen. Dazu wird die sogenannte AI4HealthSec-Plattform entwickelt und validiert. Das Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik IBMT bringt seine langjährige Expertise in der Entwicklung innovativer Gesundheitsinformationssysteme und deren Validierung ein. Es stellt exemplarisch drei seiner Systeme als Demonstratoren zur Verfügung, um die AI4HealthSec-Plattform zu testen.*

Die zunehmende Digitalisierung im Gesundheitswesen hat zu Gesundheitsinformationsinfrastrukturen geführt, um Gesundheitsleistungen erbringen zu können, die als kritisch und sensibel angesehen werden. Die sich entwickelnde Vernetzung von Systemen und Geräten hat jedoch auch die Bedrohungen verändert und eine Vielzahl von Sicherheits- und Datenschutzherausforderungen hervorgebracht, die das Risiko potenzieller Cyberangriffe erhöhen. Die integrierte Natur solcher Gesundheitsinformationsinfrastrukturen führt zu neuen potenziellen Eintrittspunkten für Cyberangriffe. Es besteht daher eine wachsende Notwendigkeit für die Betreiber von Gesundheitsinformationsinfrastrukturen, diese effektiver zu schützen.

Das Forschungsprojekt »AI4HealthSec – A Dynamic and Self-Organized Artificial Swarm Intelligence Solution for Security and Privacy Threats in Healthcare ICT Infrastructures« zielt darauf ab, eine innovative Softwarelösung bereitzustellen, die Cyberattacken auf Gesundheitsinfrastrukturen und ihre Assets besser erkennen und analysieren kann. Weiterhin soll die Software das Wissen über aktuelle Cybersicherheitsbedrohungen und Datenschutzrisiken in Gesundheitsinformationssystemen erweitern. Dazu werden in

der Cybersecurity-Plattform moderne Verfahren des maschinellen Lernens und der Schwarm-Intelligenz verwendet.

»AI4HealthSec«, an dem 15 Partneereinrichtungen aus ganz Europa beteiligt sind, wird mit insgesamt 4,9 Mio. Euro aus dem Rahmenprogramm für Forschung und Innovation »Horizon 2020« der Europäischen Union gefördert.

Die AI4HealthSec-Plattform wird in den kommenden Wochen in sechs unterschiedlichen gesundheitlichen Pilotanwendungen in Großbritannien, Italien und Deutschland erprobt. Das Fraunhofer IBMT stellt dafür Demonstratoren basierend auf verschiedenen technischen Entwicklungen zur Verfügung, wie etwa seine technologische Plattform für programmierbare aktive Implantate zur Neurostimulation und zum Neuromonitoring in neuartigen klinischen Anwendungen. Es soll dabei demonstriert werden, wie anormale Aktivitäten auf solchen medizintechnischen Assistenzsystemen mittels der AI4HealthSec-Plattform erkannt, gemeldet und der Angriffspfad analysiert werden kann.

[www.ibmt.fraunhofer.de](http://www.ibmt.fraunhofer.de)



**SAVE THE DATE**

## 32. JAHRESTAGUNG DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR THORAXCHIRURGIE

20. bis 22. September 2023  
marinaforum Regensburg

Tagungspräsident:  
Prof. Dr. Hans-Stefan Hofmann,  
Regensburg

Alle Informationen finden Sie unter:  
[www.dgtkongress.de](http://www.dgtkongress.de)



EA23055



© Copyright: KALUX Essen



## DIVI23

Interdisziplinarität stärken –  
Multiprofessionalität leben!  
29.11. – 01.12.2023 | CCH Hamburg



Bis 15.09.2023  
zum Standardpreis  
registrieren!

[divi23.de/anmeldung](http://divi23.de/anmeldung)

23. Kongress der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung  
für Intensiv- und Notfallmedizin e.V.

29.11.2023 – 01.12.2023 | CCH Hamburg

[www.divi23.de](http://www.divi23.de)

EA23076

## ADVENT-Symposium 2023

## Dupilumab adressiert die Typ-2-Inflammation bei Asthma

Häufiger pathophysiologischer Hintergrund von Asthma ist eine Typ-2-Inflammation mit den Treibern IL-4, IL-5 und IL-13. Dieser Entzündungstyp, der im Fokus des 5. ADVENT-Jahressymposiums im Mai 2023 stand, steckt neben Asthma auch hinter einer Reihe weiterer Erkrankungen, darunter die atopische Dermatitis sowie die chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP). Der monoklonale Antikörper Dupilumab (Dupixent®)<sup>#</sup> adressiert die Signalwege von IL-4 und IL-13 und ermöglicht eine leitliniengerechte Therapie eines schweren Asthmas mit Typ-2-Inflammation.

Ziel der 2-tägigen interdisziplinären Fortbildungsveranstaltung ADVENT war es unter anderem, den Blickwinkel der verschiedenen Fachdisziplinen auf die Typ-2-Inflammation mit ihren unterschiedlichen Manifestationen zu erweitern und Ärzt\*innen für mögliche Typ-2-Komborbiditäten der einzelnen Patient\*innen zu sensibilisieren.

### Dupilumab zielt auf Typ-2-Inflammation ab

Verschiedenen Asthmatypen kann eine Typ-2-Inflammation zugrunde liegen, z.B. den häufigsten Phänotypen, dem allergischen und dem eosinophilen Asthma, sowie Mischformen [1–3]. «Treiber der Typ-2-Inflammation

sind die Interleukine IL-4, IL-13 und IL-5», erklärte Prof. Dr. Roland Buhl, Mainz. Der vollständig humane monoklonale Antikörper Dupilumab hemmt gezielt die Signalwege von IL-4 und IL-13, und damit gleich zwei Treiber der Typ-2-Inflammation (Abb. 1) [2, 4].

### Biomarker weisen auf Typ-2-Inflammation hin

«Bei Asthma führen diese Zytokine über eine komplexe Kaskade an Signalwegen zur Rekrutierung von Effektorzellen und erhöhen die Produktion von FeNO, also dem Stickstoffmonoxid im Exhalat, Eosinophilen und IgE», unterstrich Prof. Dr. Klaus F. Rabe, Großhansdorf, und ergänzte: «In der Folge kommt es bei Asthma unter anderem klinisch zu einer erhöhten Schleimproduktion, zur Atemwegobstruktion und Hyperreagibilität sowie pathologisch zu einer Hypertrophie der glatten Muskulatur, einer Fibrosierung, Remodelling und epithelialen Veränderungen.»

Auf das Vorliegen einer Typ-2-Entzündung deuten hin [5]:

- eosinophile Granulozyten im Blut  $\geq 150 \mu\text{l}$  und/oder
- FeNO  $\geq 20$  ppb und/oder
- Eosinophile im Sputum  $\geq 2\%$  und/oder
- klinische Hinweise auf eine allergische Pathogenese

### Remission als neues Therapieziel

Als Ziel der Asthmatherapie wird in der neuen fachärztlichen S2k-Leitlinie zur Diagnose und Therapie von Asthma erstmals eine Remission als Behandlungsziel benannt. Die Remission ist in der Leitlinie definiert als dauerhafte Abwesenheit von Asthmasymptomen und -exazerbationen sowie eine stabile Lungenfunktion ohne Bedarf an oralen Kortikosteroiden (OCS) [5]. «Um das Therapieziel zu erreichen, sind nach Ausschöpfung inhalativer Behandlungsoptionen und/oder bei Vorliegen einer OCS-Dauertherapie Biologika erste Wahl. Eine OCS-Langzeittherapie darf nur noch in begründeten Ausnahmefällen und bei Versagen der Biologikatherapien erfolgen», so Prof. Dr. Dirk Skowasch, Bonn. Biologika wie Dupilumab sollten künftig also frühzeitig eingesetzt werden. Die Auswahl eines Biologikums erfolgt laut Leitlinie je nach Anamnese, Biomarkerexpression und Komorbiditäten [5].

Dupilumab ist z.B. neben schwerem unkontrolliertem Asthma mit Typ-2-Inflammation auch zur Therapie bestimmter Patient\*innen mit Erkrankungen, denen ebenfalls eine Typ-2-Inflammation zugrunde liegen kann, zugelassen [6].

### Dupilumab: Effektive und anhaltende Besserung der Lungenfunktion

Basis der Zulassung von Dupilumab für die Behandlung von Asthma bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen waren die Ergebnisse der Phase-III-Studien QUEST und VENTURE [7<sup>§</sup>, 8]: Dupilumab verbesserte im Vergleich zu Placebo die Rate schwerer Exazerbationen, die Lungenfunktion und die Lebensqualität – und das in vielen Fällen trotz der Reduktion oder des vollständigen Absetzens der OCS-Dosen. Die Open-Label-Extensionsstudie TRAVERSE bestätigte diese Ergebnisse auch in der Langzeitbehandlung [9]. In einer Subgruppenanalyse der vorherigen VENTURE-Teilnehmenden zeigte sich nach einem Follow-up von 3 Jahren unter Dupilumab eine anhaltende Reduktion des OCS-Gebrauchs – das gilt sowohl für diejenigen, die in VENTURE mit Dupilumab behandelt wurden, als auch für diejenigen, die von Placebo auf

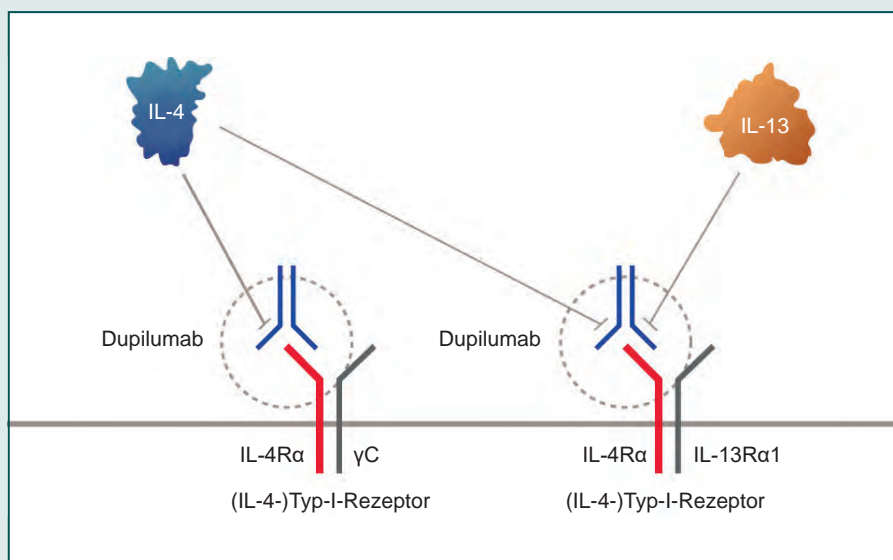


Abb. 1. Dupilumab hemmt zielgerichtet die Signalwege der Interleukine IL-4 und IL-13; mod. nach [4].



Dupilumab wechselten. Die Rate an Exazerbationen war am Ende von TRAVERSE auf das Niveau von mildem Asthma gesunken (0,25 Exazerbationen/Jahr) [9]. Dupilumab wurde im Allgemeinen gut vertragen. Die häufigste unerwünschte Wirkung in den Studien war ein Erythem an der Injektionsstelle [7–9].

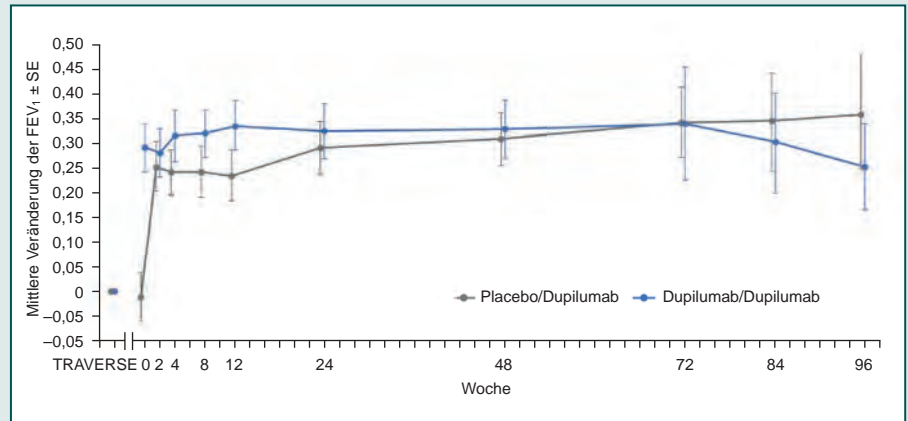
### Auch Kinder zwischen 6 und 11 profitieren

Seit April 2022 kann Dupilumab auch bei Kindern mit schwerem Asthma im Alter von 6 bis 11 Jahren eingesetzt werden [6]. Basis der Zulassung waren die Ergebnisse der VOYAGE-Studie [10]. Unter Dupilumab konnte nach 52 Wochen im Vergleich zu Placebo eine signifikante Reduktion der jährlichen Exazerbationsrate ( $p < 0,001$ ) erreicht werden. Bereits 2 Wochen nach Behandlungsbeginn zeigte sich eine Steigerung der Lungenfunktion, außerdem sank unter Dupilumab der OCS-Bedarf [10]. Die VOYAGE-Studie bestätigte darüber hinaus das Sicherheitsprofil von Dupilumab, es gab keine neuen Sicherheitssignale [10]. Die Open-Label-Extensionsstudie EXCURSION bestätigte diese Ergebnisse auch in der Langzeitbehandlung über bis zu 2 Jahren [11]. Wie sehr Patient\*innen von der Wahl des richtigen Biologikums profitieren können, machte Skowasch anhand der Kasuistik einer 62-jährigen Patientin mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation deutlich (Kasten).

Monika Walter, München

\* In der EU ist Dupilumab zugelassen [6]

- als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation, gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder eine erhöhte exhalierete Stickstoffmonoxid-Fraktion (FeNO), das trotz hochdosierter (mittel- bis hochdosierter bei Kindern von 6–11 Jahren) inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist
- zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis (AD) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren und bei Kindern ab 6 Monaten mit schwerer AD, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen
- als Add-on-Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann
- zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis (PN) bei Erwachsenen, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen
- zur Behandlung der Eosinophilen Ösophagitis (EoE) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die mit einer konventionellen medikamentösen Therapie unzureichend therapiert sind, diese nicht vertragen oder für die eine solche Therapie nicht in Betracht kommt



**Abb. 2.** In der Open-label-Extension-Studie TRAVERSE verbesserte Dupilumab die Lungenfunktion bei gleichzeitiger Reduktion der OCS-Gabe bei Patient\*innen, die in der Hauptstudie VENTURE Dupilumab erhalten hatten und auch bei den Patient\*innen, die nach Übertritt in TRAVERSE von Placebo auf Dupilumab wechselten [9].

### Kasuistik: Deutliche Besserung der Symptomatik unter Dupilumab

Eine 62-jährige Asthmapatientin litt seit etwa 15 Jahren an einem Asthma mit Dyspnoe bei geringer Belastung, anfallsartigem Husten vor allem nachts und 5 steroidpflichtigen Exazerbationen pro Jahr. Die Lungenfunktion war stark eingeschränkt. Die frühere Raucherin (bis 1998; 30 Packyears) war außerdem von Allergien gegen verschiedene Inhalationsallergene, chronischer Sinusitis, rezidivierenden Nasenpolypen und einer Osteoporose betroffen.

Die Patientin erhielt eine hochdosierte Dreifachtherapie mit ICS/LABA/LAMA (inhalative Kortikosteroide/langwirksame Beta-2-Mimetika/langwirksame Anticholinergika), außerdem Montelukast und dauerhaft Prednisolon 5 mg/d. Eine Computertomographie zeigte, dass die führende Lungenerkrankung das schwere Asthma und nicht die COPD ist.

Da die Biomarker auf eine Typ-2-Inflammation hinwiesen (Eosinophile 160/μl (unter 5 mg Prednisolon), FeNO 42 ppb, IgE 110 IU/ml), wurde im Mai 2022 eine Therapie mit Dupilumab 300 mg s.c. alle 2 Wochen begonnen. Im weiteren Verlauf von einem Jahr trat nur eine steroidpflichtige Exazerbation auf. Das FEV<sub>1</sub> steigerte sich um 200 ml (vs. Ausgangswert unter 5 mg Prednisolon). Die Steroidtherapie konnte vollständig abgesetzt werden. Dupilumab wurde gut vertragen. Die Patientin beschrieb die Verbesserungen so: «Kann wieder wandern, bester Sommer seit vielen Jahren». Und auch die CRSwNP besserte sich und blieb ohne Rezidiv.

<sup>§</sup> Post-hoc-Analyse basiert auf Daten der QUEST- und der P2b-Studie (mit geringerer Stichprobengröße) von Patient\*innen mit hochdosiertem ICS bei Baseline. Die Studie war nicht speziell für die Analyse der Unterschiede in den Subgruppen nach Biomarkern gepowert; manche Subgruppenanalysen sind aufgrund der kleinen Population eingeschränkt. Die Analyse basiert auf den GINA-Leitlinien, die beim Aufsetzen der Studien aktuell waren. Die Aussage bezieht sich auf die Daten der QUEST-Patient\*innen aus der Post-hoc-Analyse.

### Quelle

5. ADVENT Jahressymposium 2023, 12. und 13. Mai 2023, Bonn und virtuell

### Literatur

- 1 Fahy JV: Nat Rev Immunol 2015;15:57–85.
- 2 Fajt ML, Wenzel SE: Allergy Asthma Immunol Res 2017;9:3–14 8, Appendix S. 16–19.
- 3 Robinson D et al.: Clin Exp Allergy 2017;47:161–175.
- 4 Gandhi NA et al.: Nat Rev Drug Discov 2016;15:35–50.
- 5 Lommatzsch M et al.: S2k-Leitlinie zur fachärztlichen Diagnostik und Therapie von Asthma 2023; AWMF-Registernummer 020-009.

6 Fachinformation Dupixent® 200/300 mg, Stand April 2023.

7 Bourdin A et al.: Allergy 2021;76:269–280.

8 Rabe KF et al.: N Engl J Med 2018;378:2475–2485.

9 Sher LD et al.: Chest 2022;162:46–55.

10 Bacharier LB et al.: N Engl J Med 2021;385:2230–4099.

11 Bacharier LB et al.: Annual Meeting of the American College of Chest Physicians (CHEST) 2022.

### Impressum

**ADVENT-Symposium 2023  
Dupilumab adressiert die Typ-2-Inflammation bei Asthma**

PharmaForum in  
KARGER KOMPASS PNEUMOLOGIE 11 | 4 | 23

© 2023 by S. Karger Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH  
Schnewlinstraße 12  
79098 Freiburg, Deutschland

**Mit freundlicher Unterstützung durch  
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH und  
Regeneron GmbH**

Verlag, Herausgeber, Redaktion und Verlagsgeschäftsführung übernehmen keine Verantwortung für den Inhalt dieser Rubrik.

## Asthma + COPD

## Wirtschaftliche Versorgung mit generischem Inhalator

Seit Juni 2023 ist das erste inhalative Generikum mit der bewährten Kombination Beclometason/Formoterol in Deutschland auf dem Markt. Auf einem von Hormosan veranstalteten Presse-Roundtable sprachen PD Dr. med. habil. Christian Geßner, Leipzig, und PD Dr. med. habil. Kai Beeh, Wiesbaden, darüber, wie das neue Präparat in den aktuellen Leitlinien einzuordnen ist und welche Relevanz eine extrafeine Formulierung auf die Wirkung des Medikaments haben kann.

Das neue Dosieraerosolspray Luforbec® enthält die beiden Wirkstoffe Beclometason/Formoterol in der Dosierung 100 µg/6 µg in extrafeiner Formulierung. Das Generikum liegt deutlich unter dem Festbetrag. Um die Wirtschaftlichkeit der Verordnung zu gewährleisten, werden auch relevante Rabattverträge abgeschlossen. Der Fokus

heutiger Asthma- und COPD-Therapien, erläutern die beiden Experten, liegt auf einer langfristigen Krankheitsmodifikation und beim Asthma auf einer Krankheitsremission. Das ist so auch in der aktuellen S2k-Leitlinie zur Fachärztlichen Diagnostik und Therapie von Asthma aufgeführt, die zur besseren Kontrolle des Entzündungsgeschehens auf eine frühzeitige Therapie mit inhalativen Kortikosteroiden (ICS) in Kombination mit langwirksamen Beta-2-Agonisten (LABA) setzt [1].

Bei der COPD sieht die aktuelle GOLD-Leitlinie [2] eine primäre ICS/LABA-Therapie nur bei Vorliegen einer allergischen/asthmatischen Komponente vor. «Allerdings ist der Anteil an COPD-Patient\*innen mit asthmatischer Komponente im realen Leben deutlich höher als in den Zulassungsstudien, und gerade bei Exazerbatio-

nen und erhöhten Eosinophilen im Blut sollten immer auch inhalative Kortikosteroide in die Therapie integriert werden», so Geßner.

«Eine extrafeine Formulierung beeinflusst die Wirkung positiv, da sie durch die kleine Partikelgröße bis in die unteren kleinen Atemwege gelangen und dort mit einem Faktor 2–2,5 im Vergleich zu Standardpartikeln effektiv wirken kann», ergänzt Beeh.

Reimund Freye, Baden-Baden

## Quelle

Digitaler Presse-Roundtable: Luforbec®: Leitliniengerechte und wirtschaftliche Versorgung von Asthma- und COPD-Patienten, virtuell, 2. Mai 2023; Veranstalter: Hormosan

## Literatur

- 1 S2k-Leitlinie Fachärztliche Diagnostik und Therapie von Asthma, Version 3.0, 2023.
- 2 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023.

Weitere Informationen bei Hormosan Pharma GmbH | [www.hormosan.com](http://www.hormosan.com)

## Erste Fixkombination im Bereich pulmonal-arterieller Hypertonie

## Janssen beantragt Zulassung für Fixkombination aus Macitentan/Tadalafil

Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson gab einen Zulassungsantrag bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) bekannt: Beantragt wurde die Zulassung der Fixkombination aus Macitentan 10 mg und Tadalafil 40 mg (M/T FDC\*) in einer Tablette für die Langzeitbehandlung von Erwachsenen mit pulmonal-arterieller Hypertonie (PAH) der WHO-Funktionsklassen II–III. Die Einreichung zur Zulassung basiert auf den Daten der Phase-3-Studie A DUE (AC-077-A301). Mit dieser wurden die Wirksamkeit und das Sicherheitsprofil von M/T FDC mit den Monotherapien Macitentan oder Tadalafil bei Menschen mit PAH verglichen [1]. Bei der A DUE-Studie handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, aktiv-kontrollierte, multi-

zentrische, adaptive Parallelgruppenstudie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit der Fixkombination M/T FDC mit den Monotherapien Macitentan und Tadalafil bei Erwachsenen mit PAH. Primärer Endpunkt der Studie war der pulmonale Gefäßwiderstand (PVR), der 16 Wochen nach Behandlungsbeginn gemessen und als Verhältnis der geometrischen Mittelwerte zum Ausgangswert ausgedrückt wurde. Die Studie hat ihren co-primären Endpunkt erreicht: Es konnte statistisch signifikant eine konsistente und robuste PVR-Reduktion bei den mit M/T FDC behandelten Teilnehmenden im Vergleich zu beiden Monotherapien gezeigt werden. Der PVR reduzierte sich unter M/T FDC\_M† (n = 70) im Vergleich zu Macitentan (n = 35) signifikant um 29%

(95%-Konfidenzintervall (KI): -18% BIS -39%;  $p \leq 0,0001$ ). Auch im Vergleich zu Tadalafil (n = 44) reduzierte sich der PVR unter M/T FDC\_T‡ (n = 86) signifikant um 28% (95%-KI -20% bis -36%;  $p \leq 0,0001$ ) [1].

\* FDC = fixed-dose combination.

† M/T FDC\_M: M/T FDC-Gruppe, die zum Vergleich mit der Macitentan-Monotherapie herangezogen wurde.

‡ M/T FDC\_T: M/T FDC-Gruppe, die zum Vergleich mit der Tadalafil-Monotherapie herangezogen wurde.

## Literatur

- 1 Chin K, Jansa P, Fan F, et al.: Efficacy and safety of macitentan tadalafil fixed dose combination in pulmonary arterial hypertension: results from the randomized controlled phase III A DUE study. Oral presentation at American College of Cardiology (ACC) Scientific Sessions, 4.–6. März 2023.

Weitere Informationen bei Janssen-Cilag GmbH [www.janssen.com](http://www.janssen.com)

## Phase-II-Daten zu Novartis Secukinumab bei Riesenzellarteriitis (RZA) in THE LANCET RHEUMATOLOGY publiziert – Zweite Phase-III-Studie gestartet

Novartis gibt die Veröffentlichung positiver Ergebnisse der Phase-II-Studie TitAIN in THE LANCET RHEUMATOLOGY bekannt. Die randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase-II-Studie TitAIN mit 52 erwachsenen Patient\*innen (≥ 50 Jahre) untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Secukinumab im Vergleich zu Placebo bei Patient\*innen mit RZA [1]. In der Studie wurden Betroffene 1:1 auf Secukinumab 300 mg bzw. Placebo randomisiert und zu Beginn wöchentlich sowie ab der 6. Dosis alle 4 Wochen bis Woche 48 (letzte Dosis) behandelt [1]. Patient\*innen in beiden Armen durchliefen zusätzlich ein 27-wöchiges Prednisolon-Reduktionsschema [1]. Der primäre Endpunkt der Studie wurde erreicht: Der mediane Anteil der RZA-Patient\*innen in anhaltender Remission bis Woche 28 war unter Secukinumab höher (70,1%, 95%-KI 52–85) als unter Placebo (20,3%, 95%-KI 12–30) [1]. Bis Woche 52 blieben 59% (16 von 27; 95%-KI 39–78) der Patient\*innen in der Secukinumab-Gruppe gegenüber 8% (2 von 25; 95%-KI 1–26) in der Placebo-Gruppe in anhaltender Remission [2]. Darüber hi-

naus betrug die mittlere Zeit bis zum ersten Schub der Riesenzellarteriitis nach Remission in der Placebogruppe 197 Tage (95%-KI 101,0–280,0) [1]. Dieser Wert war in der Secukinumab-Gruppe nicht berechenbar, da hier weniger als 50% der Patient\*innen einen Schub erlebten (sekundäre Endpunkte) [1]. «Die Untersuchung eines IL-17-Inhibitoren in der Riesenzellarteriitis basiert auf Initiative und in enger Zusammenarbeit mit führenden Rheumatolog\*innen aus Deutschland», so Dr. André Schmidt, Medizinischer Direktor der Novartis Pharma GmbH.

## Literatur

- 1 Venhoff et al.: Lancet Rheumatol. 2023;5:e341–50.
- 2 EU clinical trial register; <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2021-002622-24/DE> (accessed June 23, 2023).

Novartis Pharma GmbH [www.novartis.de](http://www.novartis.de)

Aktuelle Studiendaten zu SEA und Komorbiditäten

## Remission unter Benralizumab in der Therapie von schwerem eosinophilem Asthma auch bei komorbider CRSwNP erreichbar

Klinische Remission ist durch die Verfügbarkeit von Biologika zu einem erreichbaren Therapieziel im Asthma-Management geworden [1, 2, 3]. Studiendaten belegen bereits: Unter Benralizumab (Fasenra®) ist eine effektive Reduktion der Asthma-Exazerbationsrate und das Erreichen einer Remission bei schwerem eosinophilem Asthma (SEA) möglich [1–4]. Die Ergebnisse einer aktuell auf dem Kongress der American Thoracic Society (ATS) 2023\* vorgestellten Post-hoc-Analyse bestätigen dies nun auch für Patient\*innen mit SEA und komorbider chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP) [5]. So zeigte sich, dass diese Patient\*innen ebenfalls häufig eine klinische Remission erreichten [5].

CRSwNP ist eine häufige Begleiterkrankung bei Betroffenen mit SEA. Eine aktuelle Post-hoc-Analyse untersuchte nun, ob Patient\*innen mit schwerem, eosinophilem Asthma und komorbiden Nasenpolypen in der Vorgeschichte unter Benralizumab eine Remission erreichen können [†, ‡, 5]. Die auf dem ATS 2023 vorgestellte Analyse schloss die Daten von 1559 Patient\*innen ein, die im Rahmen der klinischen Studien SIROCCO (n = 301), CALIMA (n = 308), ZONDA (n = 40), ANDHI (n = 331) und PONENTE (n = 579) mit Benralizumab behandelt wurden [5]. In der Gesamtpopulation konnten in den ersten 6 Monaten zwischen etwa 22–46% der Teilnehmenden die Kriterien§ der klinischen Remission erfüllen [5]. Im selben Zeitraum erreichten etwa 22–62% der Patient\*innen mit SEA und komorbider CRSwNP die Remissionskriterien§ der Studie [5]. Auch nach 12 Monaten war die Remissionsrate bei Patient\*innen mit SEA und komorbider CRSwNP in den Studien

SIROCCO und CALIMA verglichen mit der Gesamtpopulation höher: 26–37% der Gesamtpopulation wurden als in Remission gewertet [5]. In der Gruppe der Patient\*innen mit SEA und komorbider CRSwNP waren es etwa 27–58% [5]. Die Ergebnisse der Post-hoc-Analyse belegen somit, dass Patient\*innen mit SEA und komorbider CRSwNP in den 5 klinischen Studien zu Benralizumab im Schnitt häufig die in der Studie festgelegten Kriterien einer klinischen Remission erreichen konnten [\*\*, 5]. Diese aktuellen Erkenntnisse könnten zukünftig bei der Therapiewahl im Behandlungsalltag eine Rolle spielen.

Die Ergebnisse der Studien aus den Vorjahren zeigten bereits, dass durch Benralizumab eine Remission bei Patient\*innen mit SEA erreicht werden kann [1, 2, 3]. Als übergeordnetes Behandlungsziel fand Remission nun auch in der kürzlich veröffentlichten S2k-Leitlinie zur fachärztlichen Diagnostik und Therapie Einzug [6]. Benralizumab ist als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen mit schwerem, unkontrolliertem, eosinophilem Asthma zugelassen und bewirkt durch zellvermittelte Zytotoxizität eine schnelle, nahezu vollständige Depletion der Eosinophilen (EOS) [7]. Dies ist bisher nur unter Benralizumab erreichbar und könnte zum Erreichen einer Remission maßgeblich beitragen. Eine Studie zeigte, dass nach Umstellung auf eine Therapie mit Benralizumab die effektive Reduktion der Exazerbationen mechanistisch durch die umfangreichere Depletion der EOS (im Vergleich zu vorangegangenen Biologika-Therapien) erklärbar ist und dies zu einer raschen klinischen Verbesserung nach Beginn der Behandlung führen kann [8]. Zielpatient\*innen einer Therapie

mit Benralizumab sind solche mit EOS  $\geq 300$  Zellen/ $\mu$ l Blut [7], wobei das Biologikum laut Leitlinie unter Dauertherapie mit oralen Kortikosteroiden auch bei EOS  $\geq 150/\mu$ l zum Einsatz kommen kann [6].

\* Kongress der American Thoracic Society (ATS), 19.–24. Mai 2023 in Washington, DC.

† Remissionskriterien: kein OCS, keine Exazerbationen, kein Abfall des Post-BD-FEV1 um mehr als 200 ml und ACQ-6 < 0,75 nach 12 Monaten.

‡ Patient\*innen, die alle Kriterien†† nach 6 Monaten (ZONDA und ANDHI) oder nach 12 Monaten (SIROCCO, CALIMA, PONENTE) erreichten, wurden als in Remission gewertet.

§ Kriterien einer klinischen Remission waren: kein OCS, keine Exazerbationen und ACQ-6 < 1,5.

\*\* nicht in der Zulassung enthalten.

### Literatur

- Harrison TW et al.: ATS 2022;Poster 624.
- Lommatzsch M et al.: DAK 2022;Poster P4.12.
- Menzies-Gow A et al.: Adv Ther. 2022;39:2065-2084
- Harrison TW et al.: Lancet Respir Med 2021;9:260-274 (und Supplement).
- Louis R et al.: ATS 2023;Poster P602.
- Lommatzsch M et al.: S2k-Leitlinie zur fachärztlichen Diagnostik und Therapie von Asthma 2023. Herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. [https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-009l\\_S2k\\_Facharztliche-Diagnostik-Therapie-von-Asthma\\_2023-03.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-009l_S2k_Facharztliche-Diagnostik-Therapie-von-Asthma_2023-03.pdf) (letzter Abruf 22.06.2023).
- Fasenra® Fachinformation. Stand September 2022.
- Jackson DJ et al.: J Allergy Clin Immunol Pract. 2022;10:1534–1544.e4.

Weitere Informationen bei  
AstraZeneca GmbH  
[astrazeneca.de](http://astrazeneca.de)

### Europäische Kommission erteilt Zulassungserweiterung für ORKAMBI® (Lumacaftor/Ivacaftor) zur Behandlung von Kindern mit zystischer Fibrose im Alter von 1 bis < 2 Jahren

Vertex Pharmaceuticals Incorporated gab heute bekannt, dass die Europäische Kommission die Erweiterung des Anwendungsgebiets von ORKAMBI® (Lumacaftor/Ivacaftor) auf die Behandlung von Kindern mit zystischer Fibrose (CF, Mukoviszidose) im Alter von 1 bis < 2 Jahren genehmigt hat, die 2 Kopien der F508del-Mutation im CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator)-Gen aufweisen, die häufigste Form der Erkrankung. ORKAMBI® wurde auch von den Zulassungsbehörden in den USA, in Großbritannien, Australien und Kanada für Kinder mit CF im Alter ab einem Jahr zugelassen, die 2 Kopien der F508del-Mutation im CFTR-Gen aufweisen. Aufgrund langfristiger Vergütungsvereinbarungen in Österreich, Dänemark, der Republik Irland und Schweden sowie Regelungen für den Zugang in Ge-

sundheitssystemen wie Deutschland werden geeignete Patientinnen und Patienten in diesen Ländern kurz nach der Zulassung durch die Europäische Kommission Zugang zu der erweiterten Indikation für ORKAMBI® haben. Aufgrund der langfristigen Vergütungsvereinbarung in Großbritannien haben Kinder im Alter von 1 bis < 2 Jahren in Großbritannien bereits seit der MHRA-Zulassung im März 2023 Zugang zu dieser erweiterten Indikation für ORKAMBI®. Vertex wird weiterhin mit den Kostenträgern in der Europäischen Union, Australien und Kanada zusammenarbeiten, um den Zugang für alle infrage kommenden Betroffenen zu gewährleisten.

Vertex Pharmaceuticals GmbH | [www.vrtx.com](http://www.vrtx.com)

## EGFR-mutiertes NSCLC im frühen Stadium

## Hohe 5-Jahres-Überlebensraten unter Osimertinib

Der Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) Osimertinib (Tagrisso®) erreichte in der Phase-III-Studie ADAURA eine 5-Jahres-Überlebensrate von 88% bei der adjuvanten Behandlung von Patient\*innen mit EGFR-mutiertem\* (Exon-19-Deletionen [Ex19del] oder L858R) nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) in den Stadien IB–IIIA nach R0-Resektion. Das Sterberisiko wurde durch die adjuvante Therapie mit Osimertinib um über die Hälfte reduziert [1]. Diese Ergebnisse wurden auf der diesjährigen ASCO-Jahrestagung präsentiert sowie im New England Journal of Medicine publiziert [1, 2]. «Osimertinib erzielte damit eine bisher unerreichte 5-Jahres-Überlebensrate [1, 2] und ist zudem der erste und bisher einzige EGFR-TKI, der sowohl in späten als auch in frühen Stadien eine Verlängerung des Gesamtüberlebens gezeigt hat [1-3]», kommentierte Prof. Christian Grohé, Evangelische Lungenklinik Berlin, bei einem virtuellen Hintergrundgespräch von AstraZeneca. Der Bedarf an Behandlungsoptionen für das NSCLC, die die Prognose der Betroffenen verbessern, ist nach wie vor hoch. Denn trotz früher Diagnose und erfolgreicher R0-Resektion erleiden mehr als die Hälfte der Patient\*innen mit NSCLC im frühen Stadium (IB–III) ein Rezidiv oder versterben innerhalb der ersten 5 Jahre nach Operation [4]. «Zielgerichtete Therapien wie Osimertinib spielen für uns hier eine entscheidende Rolle», erklärte Prof. Grohé.

## ADAURA-Studie: adjuvante Therapie des EGFR-mutierten NSCLC

Die Ergebnisse der Phase-III-Studie ADAURA bilden die Basis für die Zulassung von Osimertinib für die adjuvante Behandlung von NSCLC-Patient\*innen im Stadium IB–IIIA nach R0-Resektion, deren Tumoren

Ex19del- oder L858R-Mutationen im EGFR-Gen aufweisen [1, 2]. Eingeschlossen wurden 682 Patient\*innen mit EGFR-mutiertem NSCLC in den Stadien IB, II und IIIA mit vollständiger Tumorsektion (mit oder ohne adjuvante Chemotherapie). Die Patient\*innen wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert auf 80 mg Osimertinib 1x täglich oder Placebo. Die Behandlung wurde für 3 Jahre oder bis zum Krankheitsrezidiv oder inakzeptabler Toxizität fortgesetzt. Primärer Endpunkt war das krankheitsfreie Überleben (DFS) in den Stadien II–IIIA. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem das DFS in den Stadien IB–IIIA sowie das Gesamtüberleben (OS).

## Sterberisiko halbiert

Osimertinib verringerte das Sterberisiko um 51% im Vergleich zu Placebo sowohl in der Population der Primäranalyse (Stadien II–IIIA) (21% Datenreife, OS Hazard Ratio [HR]: 0,49; 95,03%-Konfidenzintervall [KI]: 0,33–0,73; p = 0,0004) als auch in der gesamten Studienpopulation (Stadien IB–IIIA) (18% Datenreife, OS HR: 0,49; 95,03%-KI: 0,34–0,70; p < 0,0001). In der Population der Primäranalyse (Stadien II–IIIA) waren geschätzt 85% der mit Osimertinib behandelten Patient\*innen nach 5 Jahren noch am Leben verglichen mit 73% unter Placebo. In der Gesamtstudienpopulation (Stadien IB–IIIA) waren geschätzt 88% der Patient\*innen unter Osimertinib nach 5 Jahren noch am Leben vs. 78% unter Placebo. Es zeigten sich keine neuen Sicherheitssignale.

## Frühzeitig auf EGFR-Mutationen testen

«Wir wissen, dass sich bei Patient\*innen mit EGFR-Mutation durch die Hinzunahme von Osimertinib die Überlebenswahrscheinlich-

keiten verdoppeln. Somit kann der adjuvante Einsatz des EGFR-TKI das Therapieergebnis nach Operation und optionaler Gabe einer adjuvanten Chemotherapie insgesamt verbessern und Patient\*innen neue Perspektiven eröffnen. Damit möglichst viele Erkrankte leitliniengerecht behandelt werden und das Potenzial einer zielgerichteten Therapie mit Osimertinib voll ausschöpfen können, ist eine frühzeitige EGFR-Mutationstestung essenziell.

Solch signifikante Fortschritte, wie die aktuellen ASCO-Daten, geben uns die Hoffnung, dass in der Zukunft auch die Kuration in greifbare Nähe rückt. Dies hilft uns, auch hoffnungsfroh mit den Patient\*innen zu kommunizieren», sagte Prof. Grohé.

Susanne Pickl, Berlin

\* EGFR = epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor

## Literatur

- Herbst RS et al.: Overall survival analysis from the ADAURA trial of adjuvant osimertinib in patients with resected EGFR-mutated (EGFRm) stage IB–IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC). Oral Presentation #LBA3, Plenary Session, ASCO 2023.
- Tsuboi M et al.: N Engl J Med 2023; DOI: 10.1056/NEJMoa2304594 (Epub ahead of print)
- Ramalingam SS et al.: N Engl J Med 2020;382:41–50.
- Fachinformation TAGRISSO®, Stand 10/2022.

Weitere Informationen bei AstraZeneca GmbH [www.astrazeneca.de](http://www.astrazeneca.de)

## Real-World-Daten zu Dupilumab bei CRSwNP bestätigen schnelle und effektive Wirksamkeit

«Das Ziel von Real-World-Studien ist es die Wirksamkeit und Sicherheit eines Arzneimittels unter den realen Bedingungen des klinischen Alltags zu überprüfen. Sie sind deshalb eine wichtige Ergänzung der randomisierten kontrollierten Studien und schließen ein breiteres Spektrum an Patient\*innen ein», betonte PD Dr. Mandy Cuevas, Dresden, und begrüßte die Publikation erster Real-World-Daten zu Dupilumab bei chronischer Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP). Seit rund 3,5 Jahren ist der monoklonale Antikörper nun zur Therapie der CRSwNP zugelassen. Dupilumab kann eingesetzt werden als Add-on-Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann [1]. Eine retrospektive Längsschnittstudie der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf schloss 40 Patient\*innen mit schwerer unkontrollierter CRSwNP ein. Unter Dupilumab ging der SNOT-22 (Sino-Nasal Outcome-Test-22) von 60 Punkten zu Therapiebeginn auf 28,2 nach 4

Monaten und auf 20,8 Punkte nach 13 Monaten zurück. Der nasale Polypenscore (NPS) lag zu Behandlungsbeginn bei 4,3, nach 4 Monaten bei 2,1 und nach 13 Monaten bei nur noch 1,4 Punkten. Darüber hinaus ging der Bedarf an oralen Kortikosteroiden (OCS) und Revisionsoperationen zurück. Die Daten bestätigen außerdem das etablierte Sicherheitsprofil von Dupilumab [2]. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit Real-World-Daten aus Italien, die 57 Patient\*innen mit schwerer unkontrollierter CRSwNP im ersten Behandlungsjahr dokumentierten. 67% der Teilnehmenden litten neben der CRSwNP auch an Asthma und 84% waren voroperiert. Unter Dupilumab kam es zu einer schnellen und anhaltenden Linderung der Symptome und einer Verkleinerung der Polypen.

## Literatur

- Fachinformation Dupixent® 300 mg, Stand April 2023
- Jansen F et al.: Eur Arch Otorhinolaryngol 2023;280:1741–1755.

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH | [www.sanofi.de](http://www.sanofi.de)

# Co-Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis* und *Nocardia farcinica* bei einer COPD-Patientin: ein Fallbericht

Yingzhu Chen<sup>a</sup> Wei Hu<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Department of Laboratory Medicine, Traditional Chinese Medicine, Hospital of Dianjiang County, Chongqing, Chongqing, China;

<sup>b</sup>Department of Renal Medicine, People's Hospital of Dianjiang County, Chongqing, Chongqing, China

## Schlüsselwörter

*Nocardia* · Tuberkulose · Co-Infektion · COPD · Diagnose

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist eine häufige Atemwegserkrankung, die durch eine anhaltende Einschränkung des Luftstroms gekennzeichnet ist. Berichte über eine Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis* oder *Nocardia* bei COPD-Patienten liegen vor, eine Co-Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis* und *Nocardia* ist jedoch selten. Hier beschreiben wir einen solchen Fall einer COPD-Patientin im Krankenhaus sowie das Diagnoseverfahren.

**Falldarstellung:** Eine 79-jährige Landwirtin mit COPD wurde seit dem 10. Januar 2022 nacheinander in 2 Krankenhäuser eingeliefert. Ihre Hauptbeschwerden waren ein sich verschlimmernder Husten, Auswurf und Schnappatmung. Die mikrobiologische Untersuchung wurde im ersten Krankenhaus aus unbekanntem Grund nicht durchgeführt, die empirische Antibiotikabehandlung war nicht wirksam. Die Patientin wurde anschließend in unser Krankenhaus überwiesen. Nach der Untersuchung auf die Infektionsquelle und den Erreger wurde in ihrem Fall Tuberkulose diagnostiziert. Die Tuberkulosebehandlung brachte der Patientin keinen Nutzen, eine

Remission der Atemwegssymptome blieb aus. Proben von Rückenmarksflüssigkeit und bronchoalveolärer Lavage-Flüssigkeit wurden im Anschluss für eine mikrobiologische Untersuchung eingeschickt. Die Ergebnisse wiesen auf *Mycobacterium tuberculosis* und *Nocardia* spp. hin. Nach 4-tägiger Bakterienkultur ergab sich das Wachstum von *Nocardia* spp. im Medium; *Nocardia farcinica* wurde durch MALDI-TOF-Massenspektrometrie und 16S-RNA identifiziert. Der Patientin wurden zur Behandlung der Co-Infektion Trimethoprim und Sulfamethoxazol (TMP/SMX) in Kombination mit Antituberkulotika verschrieben. Ihr Zustand verbesserte sich allmählich, sodass sie am 19. Februar 2022 aus dem Krankenhaus entlassen wurde. Die Ergebnisse der Nachbeobachtung waren allerdings unklar.

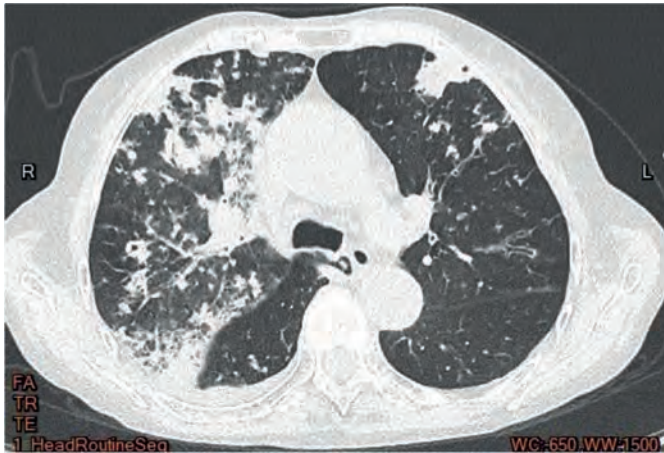
**Schlussfolgerungen:** Eine Co-Infektion mit *Nocardia* und *Mycobacterium tuberculosis* sollte bei COPD-Patienten in Betracht gezogen werden. Wiederholte mikrobiologische und mikroskopische Untersuchungen sind in allgemeinen Krankenhäusern unerlässlich.

© Der/die Autor(en) 2023

## Hintergrund

Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) ist eine häufige Atemwegserkrankung, die durch eine anhaltende Einschränkung des Luftstroms gekennzeichnet ist [1]. Viren und Bakterien sind die wesentlichen Erreger, die bei COPD-Patienten Atemwegsinfektionen verursachen. Aufgrund struktureller Veränderungen in der Lun-

ge und immunologischer Veränderungen im Atmungssystem sind diese Patienten jedoch auch anfällig für *Mycobacterium tuberculosis* und relativ seltene Krankheitserreger [2]. China hat eine hohe Tuberkulosebelastung und einen Mangel an umfassender Forschung im Bereich Nocardiose. Die häufigsten Anfälligkeitsfaktoren für *Mycobacterium tuberculosis* und *Nocardia* spp. sind jedoch zugrundeliegende Lungenerkrankungen. Ein COPD-Patient hat ein 3-mal so hohes Tuberkuloserisiko [3]. Die COPD



**Abb. 1.** In unserem Krankenhaus zeigte der CT-Scan des Thorax verstreute fleckige und knotige Weichgewebemassen mit verschwommenen Rändern in der Lunge.

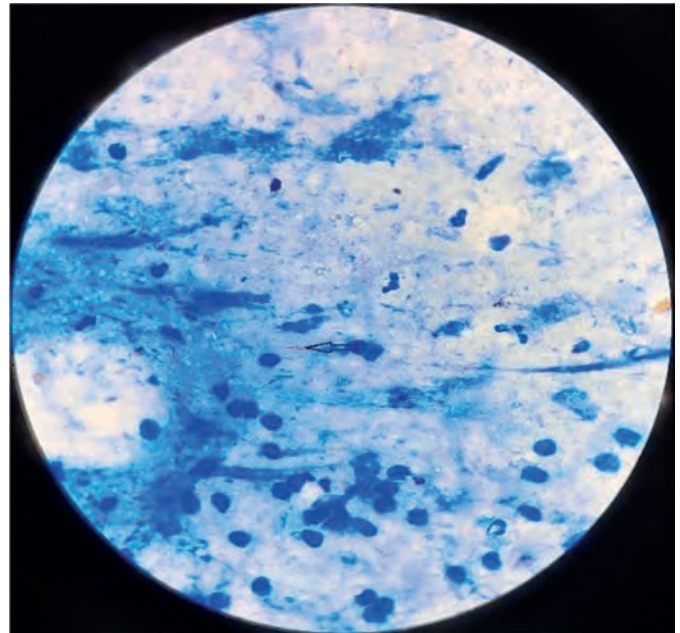
ist nachweislich ein Risikofaktor für die pulmonale Nocardiose (PN) [4, 5]. Dennoch ist eine gleichzeitige Infektion mit diesen beiden Erregern bei COPD-Patienten selten. Die Seltenheit von Co-Infektionen führt dazu, dass die Entdeckung eines Erregers den Verdacht auf das Vorhandensein anderer Erreger verringern kann [6]. Wenn COPD-Patienten mit diesen beiden Erregern co-infiziert werden, ist eine schnelle und genaue Identifizierung der beiden Erreger für eine passende Infektionstherapie von entscheidender Bedeutung. Dieser Fallbericht beschreibt gleichzeitig vorhandene Tuberkulose und *Nocardia* bei einer COPD-Patientin in einem allgemeinen Krankenhaus in Südwestchina.

### Falldarstellung

Eine 79-jährige Landwirtin hatte bereits eine mehr als 10 Jahre andauernde Krankengeschichte bezüglich COPD und seit dem 10. Januar 2022 einen sich verschlimmernden Husten, Auswurf und Schnappatmung. Sie nahm zu Hause nur Medikamente in Form von inhalativen Steroiden und Levofloxacin ein. Am 23. Januar 2022 wurde die Patientin in das erste Krankenhaus eingeliefert. Eine Computertomographie (CT) des Thorax zeigte verstreute gefleckte Knötchen, fleckige Schatten und mehrere streifige Schatten. Eine mikrobiologische Untersuchung wurde aus unbekanntem Grund nicht durchgeführt. Die klinische Hauptdiagnose war eine akute Verschlimmerung der COPD.

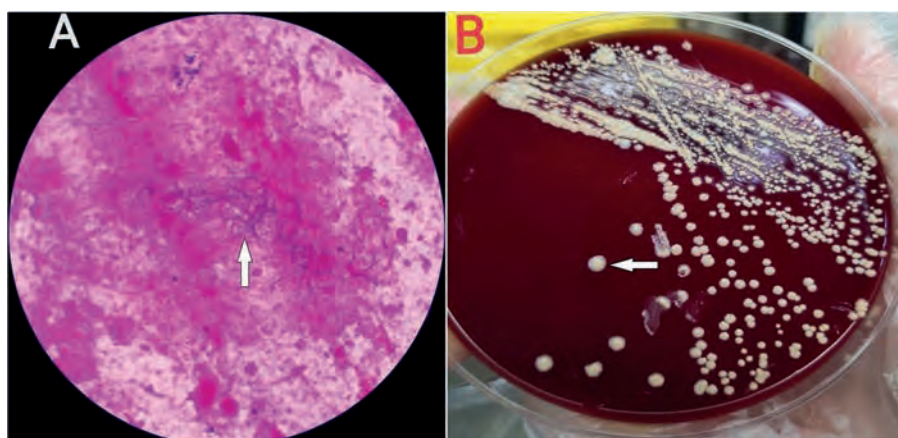
Der Patientin wurde Cefprozid (2 g, alle 8 Stunden) für die empirische Behandlung verschrieben. 7 Tage nach der Aufnahme in das Krankenhaus verlangte die Patientin aufgrund der ausbleibenden Remission ihre Entlassung.

Am 11. Februar 2022 wurde die Patientin für einen Monat in unser Krankenhaus eingeliefert, wobei ihre Hauptbeschwerden ein wiederkehrender Husten, Auswurf und Schnappatmung waren. Die Screeningtests auf Nukleinsäuren des neuartigen Coronavirus (2019), Grippevirus, Adenovirus und des respiratorischen Synzytialvirus im Rachenabstrich waren allesamt negativ. Die



**Abb. 2.** Positive säurefeste Färbung einer Sputum-Probe.

körperliche Untersuchung ergab bei der Aufnahme eine Körpertemperatur von 37,1 °C, eine Herzfrequenz von 99 Schlägen/Minute, eine Atemfrequenz von 21/Minute, einen Blutdruck von 146/71 mmHg und eine Sauerstoffsättigung (SpO<sub>2</sub>) von 94%. Ein CT-Scan des Thorax zeigte verstreute fleckige und knotige Weichgewebemassen mit verschwommenen Rändern in der Lunge (Abb. 1). Die wesentliche Differenzialdiagnose bei der Aufnahme war eine akute Verschlimmerung der COPD, einschließlich pulmonaler bakterieller Infektion, Tuberkulose und pulmonaler Pilzinfektion. Die Proben des Auswurfs wurden wiederholt untersucht. Die Ergebnisse der säurefesten Färbung des Auswurfs (Abb. 2), der Tuberkulose-DNA und von GeneXpert waren positiv. Weitere Untersuchungen umfassten Tests auf das HI (Human Immunodeficiency)-Virus, den 1,3-β-D-Glucan-Test, auf *Aspergillus*-Galactomannan, das Kryptokokken-Antigen und auf Antikörper für *Legionella* und *Mycoplasma*, die alle negativ waren; die weiteren Indikatoren im Blut der Patientin wie weiße Blutkörperchen und der Prozentsatz von Neutrophilen, Procalcitonin und Interleukin-6 waren erhöht. Da der mikrobiologische Nachweis auf Tuberkulose hindeutete, wurde bei der Patientin eine Tuberkulose-Erstlinientherapie mit Isoniazid, Rifampin, Pyrazinamid und Ethambutol eingeleitet. Sieben Tage nach Beginn der Tuberkulosetherapie entwickelte die Patientin Fieber und leichte Kopfschmerzen, während eine Remission der Atemwegssymptome ausblieb. Die CT des Gehirns der Patientin zeigte einen fleckigen Schatten mit geringer Dichte in den linken Basalganglien, wobei keine offensichtlichen Anzeichen einer Infektion vorlagen. Nach einem fachübergreifenden Beratungsgespräch zur Besprechung des neu aufgetretenen Fiebers und der leichten Kopfschmerzen der Patientin wurden eine Lumbalpunktion und eine Bronchoskopie durchgeführt, um Rückenmarksflüssigkeit (cerebrospinal fluid, CSF) und bronchoalveoläre Lavage-Flüssigkeit



**Abb. 3.** (A) Die Gram-Färbung einer Probe aus der BALF zeigte verzweigte, filamentöse Gram-positive Bazillen; Originalvergrößerung  $\times 1000$ . (B) Nach 4 Tagen Kultivierung wurde das Isolat auf dem Blutagar mithilfe von MALDI-TOF-MS und 16S-rRNA-Sequenzierung als *N. farcinica* identifiziert.

(BALF) für eine umfassende mikrobiologische Untersuchung zu erhalten. Die Analyse der CSF war unauffällig, und die Gram-Färbung der BALF zeigte verzweigte und fädig aufgereichte Gram-positive Stäbchen (Abb. 3A), die mit den morphologischen Merkmalen von *Nocardia* spp. übereinstimmen. Die säurefeste Färbung, die Tuberkulose-DNA und GeneXpert der BALF waren alle positiv. Das Wachstum von *Nocardia* spp. wurde 4 Tage später in der Kultur bestätigt (Abb. 3B). MALDI-TOF-MS (matrix-assisted laser desorption ionization-time-of-flight mass spectrometry, Massenspektrometrie nach Matrix-unterstützter Laser-Desorption/Ionisation mit Flugzeitanalyse) und eine Sequenzierung von partieller 16S ribosomaler Ribonukleinsäure (ribosomal ribonucleic acid, rRNA) wurden durchgeführt, wobei das *Nocardia*-Isolat als *N. farcinica* identifiziert wurde. Im vorliegenden Fall wurden Arten von antimikrobiellen Anfälligkeitsmustern mit denen des CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute)-Standards M62 verglichen [7]. Dieses *Nocardia*-Isolat war anfällig für Amoxicillin/Clavulanat, Imipenem, Amikacin, Ciprofloxacin, Moxifloxacin, Trimethoprim und Sulfamethoxazol (TMP/SMX), Linezolid und Minocyclin und resistent gegen Ceftriaxon, Tobramycin, Clarithromycin, Doxycyclin und Cefepim.

Der Patientin wurden Isoniazid, Rifampin, Pyrazinamid und Ethambutol als Behandlung gegen Tuberkulose und TMP/SMX (2 Tabletten, alle 8 Stunden) für die Behandlung gegen Nokardiose verschrieben (19 Tage). Der Zustand der Patientin wies eine allmähliche Verbesserung auf, das Fieber war gesunken. Die Patientin bestand aus finanziellen Gründen darauf, am 19. März 2022 entlassen zu werden. Die Nachbeobachtung der Patientin erfolgte in Abständen telefonisch und über die Anwendung WeChat. Ihre Familienangehörigen berichteten, dass sich der Zustand der Patientin einen Monat nach der Entlassung infolge der fortgesetzten Einnahme der Medikamente nicht verschlechterte. Drei Monate später verloren wir jedoch den Kontakt mit der Patientin.

### Diskussion und Schlussfolgerungen

COPD-Patienten können aus mehreren Gründen eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber opportunistischen Erregern haben, darunter z.B. Veränderungen der bronchialen Struktur, eine bakterielle Be-

siedlung der unteren Atemwege, die die Ziliarmotilität verändert und Epithelschäden verursacht, die Verwendung von inhalativen Kortikosteroiden, die insbesondere die Alveolarmakrophagen schädigen, häufige Krankenhausaufenthalte oder Antibiotikabehandlungen und Begleiterkrankungen [5, 8]. Eine Literaturrecherche in der PubMed-Datenbank mit den Stichworten *Nocardia* und Tuberkulose ergab mehrere Fälle von PN, die fälschlicherweise als Tuberkulose bei COPD-Patienten diagnostiziert wurden, und Fälle von gleichzeitiger PN und Tuberkulose bei HIV-Patienten, aber eine Co-Infektion mit *Nocardia* und *Mycobacterium tuberculosis* bei COPD-Patienten wurde selten berichtet [9–11].

Bei dem vorliegenden Fall handelt es sich um den seltenen Fall einer Co-Infektion mit *Nocardia* und *Mycobacterium tuberculosis* bei einer COPD-Patientin, ohne systemische immunsuppressive Faktoren.

China hat eine hohe Tuberkuloseprävalenz und rangiert an zweiter Stelle unter den 30 Ländern mit hoher Tuberkulosebelastung. Nach den Statistiken der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) betrug die Zahl der neuen Tuberkulosepatienten im Jahr 2020 weltweit 9,9 Millionen, von denen die chinesischen Tuberkulosepatienten 8,5% ausmachten [12]. Es wurde eine starke Korrelation zwischen der Verwendung von inhalativen Steroiden und dem Risiko einer Tuberkulose bei COPD-Patienten festgestellt [13]. Da viele COPD-Patienten eine inhalative Steroidtherapie benötigen, sind sie besonders anfällig für Tuberkulose. Zudem werden sowohl inhalative Steroide als auch Levofloxacin häufig zur Kontrolle einer Verschlimmerung von Lungensymptomen verwendet. Als Zweitlinienmedikament gegen Tuberkulose kann Levofloxacin in Fällen von COPD diagnostische Schwierigkeiten in Bezug auf Kulturmedien verursachen [14]. Zudem sind klinische Manifestationen für Tuberkulose nicht spezifisch, was ebenfalls zu verfehlten Diagnosen oder einer verzögerten Behandlung führt. Unsere Patientin wies im vorherigen Krankenhaus eine akute Bronchopneumonie auf, bei der die klinische ätiologische Verfolgung unzureichend war und die ätiologische Diagnose nicht durchgeführt wurde. In der folgenden Laboruntersuchung der Patientin in unserem Krankenhaus wurde die Tuberkulose nach Untersuchung des Auswurfs bestätigt. Jedoch brachte die Tuberkulosebehandlung der Patientin keinerlei Nutzen; sie entwickelte Fieber und leichte Kopfschmerzen, was

uns dazu veranlasste, eine umfassendere Untersuchung der Ursache und der Erreger durchzuführen.

*Nocardia* spp. sind verzweigte, filamentöse Gram-positive Bazillen, die weltweit in Boden, Staub, Wasser und verrottender Pflanzenmaterie vorkommen [15]. Menschen werden am häufigsten durch Inhalation von Isolat in saprophytischen Umgebungen infiziert. Etwa zwei Drittel aller primären Infektionen mit *Nocardia* spp. treten in der Lunge auf [16]. Betrachtet man die anfänglichen Atemwegssymptome unserer Patientin, gefolgt vom Auftreten von Fieber und leichten Kopfschmerzen, war der Infektionsweg höchstwahrscheinlich die Inhalation. Sie arbeitete oft auf dem Bauernhof und war dort verrottender Pflanzenmaterie ausgesetzt. Zudem wird die COPD oftmals mit PN in Verbindung gebracht, wobei das zentrale Nervensystem (ZNS) die zweithäufigste Infektionsstelle ist; die Infektion erfolgt in der Regel durch die Verbreitung vom primären pulmonalen Streuherd [4, 5]. Eine Beteiligung des ZNS kann bei 3–26% der Patienten mit Nokardiose festgestellt werden [17]. Die Identifikation von *Nocardia* ist jedoch äußerst schwierig, da Kliniker noch kein umfassendes Verständnis bezüglich der Nokardiose besitzen und die Kultur von *Nocardia* kompliziert ist. Die morphologischen Merkmale der Bakterien und das Fortschreiten der Krankheit bei unserer Patientin haben uns dazu veranlasst, auf eine Nokardiose zu untersuchen. Eine mikroskopische Routineuntersuchung sämtlicher Proben von Atemwegsflüssigkeiten ist besonders wichtig. Die Bedeutung der mikroskopischen Untersuchung sollte hervorgehoben werden, da das Auftreten von verzweigten, ungleichmäßig gefärbten Gram-positiven Bazillen stark auf *Nocardia* spp. hinweist, außerdem kann sie Mikrobiologen bei der sorgfältigen Suche nach *Nocardia*-Kolonien als Orientierungshilfe dienen. Zudem steht die Metagenomik-Plattform in allgemeinen Krankenhäusern nicht zur Verfügung. Angesichts der Tatsache, dass die klinischen Anzeichen für die Differenzierung zwischen Tuberkulose und PN nicht spezifisch sind, wird eine bestätigte Tuberkulosediagnose den Verdacht auf andere Erreger stark verringern. Ein Mikrobiologielabor sollte verständigt werden, wenn *Nocardia* als möglich erachtet wird, um angesichts der potenziellen Notwendigkeit einer längeren Inkubation optimale Kulturbedingungen zu gewährleisten. Im Fall unserer Patientin war die Tuberkulosediagnose auf das standardmäßige mikrobiologische Untersuchungsverfahren in unserem Labor zurückzuführen. *N. farcinica* wurde in der BALF festgestellt, dies aufgrund seiner einzigartigen morphologischen Eigenschaften und eines starken Verdachts. Zudem ist die BALF im Vergleich zum Auswurf zuverlässiger, wenn es darum geht, die Ätiologie des unteren Atmungssystems zu bestimmen [18]. Daher ist es entscheidend, eine gründliche mikrobiologische Beurteilung durchzuführen, da es in der Regel schwierig ist, *Nocardia* zu isolieren und zu identifizieren, vor allem dann, wenn die Probe mit anderen Mikroorganismen kontaminiert ist.

Der vorliegende Fall beleuchtet mehrere wichtige Erfahrungswerte, einschließlich der Anerkennung der Möglichkeit einer gleichzeitigen Infektion mit Tuberkulose und PE bei COPD-Patienten. Das Vorhandensein von Tuberkulose schließt nicht zwangsläufig andere Infektionen aus. Eine umfassende Liste von Differenzialdiagnosen und eine sorgfältige diagnostische Beurteilung dieser

Patienten sind für günstige klinische Ergebnisse von größter Bedeutung. Wiederholte mikrobiologische Untersuchungen sollten durchgeführt werden, um eine genaue Diagnose stellen zu können. Folglich sind mikrobiologische und mikroskopische Untersuchungen von hochwertigen Proben in chinesischen Krankenhäusern entscheidend. Aufgrund der genauen ätiologischen Diagnose wies die antiinfektiöse Behandlung unserer Patientin erste Erfolge auf. Die Einschränkung dieses Fallberichts besteht darin, dass keine umfassende Nachverfolgung dieses Falls durchgeführt wurde, was wiederum zu unvollkommenen Prognosedaten führte. In Zukunft werden weitere Daten bezüglich der Behandlung von Co-Infektionen erforderlich sein.

## Autorenbeiträge

Verfassen des Artikels – Erstellung des ursprünglichen Entwurfs: Y.C.; Verfassen des Artikels – Überprüfung und Bearbeitung, Leitung: W.H. Formale Analyse und Untersuchung: alle Autoren. Alle Autoren haben das endgültige Manuskript gelesen und genehmigt.

## Erklärungen

### Genehmigung und Zustimmung zur Teilnahme durch die Ethikkommission

Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Abteilung für Intensivmedizin des Krankenhauses für traditionelle chinesische Medizin im Kreis Dianjiang genehmigt. Die Patienten wurden über den Zweck der Studie informiert. Vor der Studie wurde sowohl die mündliche als auch die schriftliche Zustimmung eingeholt. Ich bestätige, dass sämtliche Methoden entsprechend den relevanten Richtlinien durchgeführt wurden. Alle Verfahren wurden in Übereinstimmung mit den in der Deklaration von Helsinki von 1964 festgelegten ethischen Standards und ihren späteren Änderungen durchgeführt.

### Zustimmung zur Veröffentlichung

Für die Veröffentlichung dieses Fallberichts und der begleitenden Bilder wurde eine schriftliche Einverständniserklärung der Patientin eingeholt. Eine Kopie der schriftlichen Zustimmung liegt beim Redakteur dieser Fachzeitschrift zur Einsichtnahme vor.

## Disclosure Statement

Die Autoren erklären, dass keine Interessenskonflikte bestehen.

## Lizenzangabe

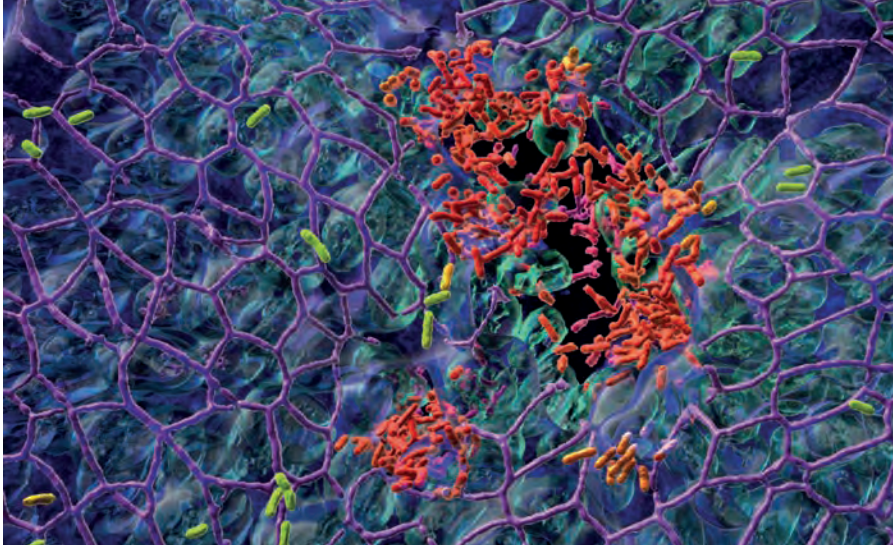
Yingzhu Chen, Wei Hu: Co-infection with *Mycobacterium tuberculosis* and *Nocardia farcinica* in a COPD patient: a case report. BMC Pulm Med 2023;23:136. DOI: 10.1186/s12890-023-02434-3. © 2023 The Author/s (Übersetzung; Abbreviations, Acknowledgements, Fundings, Availability of data and materials gekürzt), lizenziert unter CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>).

## Literatur

Die Literatur ist unter <https://doi.org/10.1159/000531609> abrufbar.



# Spektrum Pneumologie – wissenswert, kompakt, anregend



Der Krankenhauskeim *Pseudomonas aeruginosa* besiedelt die Schleimhaut der Lunge (blau), indem er 2 verschiedene Populationen bildet – sesshafte (rot) und bewegliche (grün) Bakterien. © Benoit-Joseph Laventie/Biozentrum, Universität Basel

Universität Basel

## Should I stay or should I go: Doppelstrategie von Krankenhauskeim

*Pseudomonas aeruginosa* ist ein gefürchteter Krankenhauskeim, der Hautoberflächen und Schleimhäute besiedelt und insbesondere bei immungeschwächten Patienten lebensbedrohliche Lungenentzündungen hervorrufen kann. Die Forschungsgruppe von Prof. Urs Jenal vom Biozentrum, Universität Basel, hat nun herausgefunden, warum *P. aeruginosa* so erfolgreich im Besiedeln von Oberflächen ist: Es setzt auf Arbeitsteilung. Während ein Teil der Bakterienpopulation sich auf der Schleimhaut in Form eines Biofilms festsetzt, schwärmt der andere Teil aus, um weite Bereiche des Gewebes zu besiedeln. Dadurch gelingt es den Bakterien, sich erfolgreich auf Gewebeoberflächen niederzulassen. Im Schutz des Biofilms trotzen sie sogar Antibiotika-Therapien. In ihrer Studie berichten die Forschenden von einem genetischen Zufallsschalter, der für die Aufgabenverteilung zuständig ist und damit über die Lebensweise der Bakterien – beweglich oder sesshaft – entscheidet. Nach der Erstbesiedlung der Schleim-

haut vermehren sich die Keime also nicht einfach aufs Geratewohl, sondern bilden zwei verschiedene Typen von Nachkommen.

Der Grund dafür sind unterschiedliche Mengen des bakteriellen Botenstoffs c-di-GMP. Bakterien mit einem hohen c-di-GMP-Spiegel setzen sich fest und leben in einer Biofilm-Gemeinschaft. Diejenigen mit geringen Spiegeln sind mobil und schwärmen in das umliegende Gewebe aus, um sich an anderer Stelle in der Lunge anzusiedeln.

«Die Arbeitsteilung erlaubt es den Bakterien rasch auf verschiedenste Arten von Stress oder widrige Lebensbedingungen zu reagieren, denn zu jeder Zeit gibt es einige unter ihnen, die optimal angepasst sind und überleben», erklärt Christina Manner, Erstautorin der Studie. Bakterien in der Biofilm-Gemeinschaft sind z.B. vor Angriffen durch Immunzellen geschützt, zugleich können alle beweglichen Bakterientypen neues Terrain erobern. Diese Aufgabenteilung wird auch als «stick and run»-Mechanismus bezeichnet.

«Wir verstehen jetzt besser, wie es *P. aeruginosa* gelingt, auf der Lungenschleimhaut so gut zu gedeihen und sich dort dauerhaft einzunisten», sagt Projektleiter Jenal. «Mit der Identifizierung des genetischen Schalters haben wir eine Achillesferse des Erregers entdeckt.» Die Studie liefert somit nicht nur wertvolle Einblicke in das Infektionsgeschehen, sondern zeigt neue therapeutische Möglichkeiten auf, um Infektionen mit dem gefährlichen Keim in den Griff zu bekommen.

«Wir haben zeigen können, dass der kürzlich entdeckte Anti-Biofilm-Wirkstoff Disperazol über denselben Mechanismus wirkt und den Schalter so umlegt, dass nur bewegliche *Pseudomonas*-Typen entstehen. Dadurch löst sich der Biofilm komplett auf», fügt Jenal hinzu. «Das ist ein großer Fortschritt, denn mit solchen Verbindungen eröffnen sich neue Möglichkeiten, gefährlichen und schwer zu bekämpfenden Biofilmen auf den Leib zu rücken.»

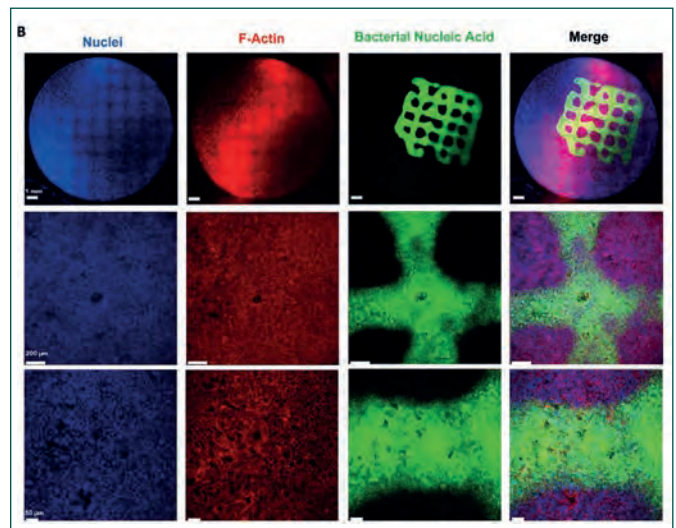
[www.unibas.ch](http://www.unibas.ch)

## Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung Infektionsmodell aus dem 3D-Drucker

Um neue Therapeutika gegen Infektionen entwickeln zu können, sind Forschende auf Labormodelle angewiesen, die es ihnen erlauben, den Infektionsprozess nachzustellen und untersuchen zu können. Insbesondere in der frühen Testung und Entwicklung von Wirkstoffen sind diese Modelle unabdingbar, um die Zahl der notwendigen Tierversuche möglichst gering zu halten. Im Fall von Biofilm-assoziierten Infektionen sind Modellsysteme sehr komplex, da mit dem Biofilm neben humanen Zellen und den Krankheitserregern noch eine weitere Komponente ins Spiel kommt, die möglichst naturgetreu nachgebildet werden muss. Einem Team um Claus-Michael Lehr, Leiter der Abteilung Wirkstofftransport über Biologische Barrieren am HIPS – ein Standort des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung (HZI) in Zusammenarbeit mit der Universität des Saarlandes – und Professor für Biopharmazie und Pharmazeutische Technologie an der Universität des Saarlandes, ist es nun gelungen, ein solches Modellsystem zu entwickeln und zu charakterisieren.

«Die Entwicklung eines Biofilm-Infektionsmodells ist nicht trivial, da das schnelle Wachstum der Bakterien und die Freisetzung von Toxinen leicht zu einem vorzeitigen Absterben der Lungenzellen führen kann. Dementsprechend erfordert die Aufrechterhaltung des Biofilms in einem solchen System eine sehr kontrollierte Umgebung», erklärt Lehr. «Wir haben unsere 3D-

Fluoreszenzmikroskopische Aufnahme von auf Lungenepithelzellen gedruckten Biofilmen. Lizenziert unter CC BY 4.0, Aliyazdi et al. 2023, Biofabrication. DOI: 10.1088/1758-5090/acd95e



gedruckten Biofilme so optimiert, dass sie einem nativen Biofilm sehr nah kommen. Eine große Herausforderung war, dass die künstlichen Biofilme nach dem Abwaschen der überschüssigen Biotinte ihre Form erhalten und keinen toxischen Effekt auf die darunterliegenden Lungenzellen haben. Beides hat mit dem entwickelten Modell zu ermutigenden Ergebnissen geführt.» Um die Biokompatibilität mit humanen Zellen zu prüfen, wurden die Biofilme auf humane Bronchialepithelzellen gedruckt. Die erzeugten Konstrukte wurden u.a. mit Fluoreszenz- und Elektronenmikroskopie überprüft und nach und nach optimiert. «Unsere Methode kann nun für die Analyse gleich mehrerer Aspekte einer Biofilm-assoziierten Infektion verwendet wer-

den, einschließlich Morphologie, Antibiotikaempfindlichkeit oder Änderungen im Stoffwechsel», so Samy Aliyazdi, Doktorand in der Abteilung von Lehr. «Mittels 3D-Bioprinting konnten wir ein robustes humanbasiertes In-vitro-Modell generieren, das wir nun für die Entwicklung neuer Antinfektiva einsetzen wollen.»

[www.helmholtz-hzi.de](http://www.helmholtz-hzi.de)

## Helmholtz Zentrum München Erster ganzheitlicher Einzelzell-Atlas der menschlichen Lunge

Die in den letzten 10 Jahren entwickelten Einzelzelltechnologien ermöglichen es Forschenden Gewebe mit der Auflösung einzelner Zellen zu untersuchen und so Einblicke in die verschiedenen Funktionen der Zellen zu gewinnen, die ein ganzes Organ ausmachen. Die Erstellung eines Einzelzelldatensatzes ist jedoch zeitaufwändig und teuer, und in der Regel werden nur wenige Individuen je Studie aufgenommen. Ein internationales For-

scherteam hat nun einen Einzelzell-Atlas der menschlichen Lunge erstellt, indem sie 49 verschiedene, veröffentlichte und neu erstellte Datensätze kombiniert haben. Dieser zeigt die große Vielfalt an Zellen und Zelltypen in der Lunge auf. Prof. Fabian Theis, Leiter des Computational Health Center, Direktor des Instituts für Computational Biology bei Helmholtz Munich und Professor an der Technischen Universität München (TUM), erklärt das

Projekt: «Wir haben einen ersten ganzheitlichen Referenzatlas der menschlichen Lunge erarbeitet, der Daten von mehr als hundert gesunden Menschen enthält und zeigt, wie sich die Zellen von Individuen je nach Alter, Geschlecht und Rauchverhalten unterscheiden. Die Anzahl der berücksichtigten Zellen und Personen ermöglicht es uns nun, seltene Zelltypen zu erkennen und neue, noch nicht beschriebene Zellzustände zu iden-

tifizieren.» Dr. Malte Lücken, Forschungsgruppenleiter am Institut für Computational Biology, sowie am Institut für Lung Health & Immunity bei Helmholtz Munich, fügt hinzu: «Ein ganzheitlicher Organ-Atlas benötigt eine Vielzahl an Datensätzen, um die Diversität zwischen Zelltypen und Individuen aufzugreifen, jedoch stellte uns die Kombination von verschiedenen Datensätzen vor eine große Herausforderung. Wir haben eine Benchmarking-Pipeline entwickelt, um die optimale Methode zur Integration aller Datensätze in den Atlas zu finden. Dabei haben wir auf künstliche Intelligenz gesetzt und Wissen und Daten aus nahe-

zu 40 vorhandenen Lungenstudien kombiniert.»

Der Kern des «Human Lung Cell Atlas» besteht zwar aus Daten gesunder Lungen, aber die Forschenden haben auch Datensätze von mehr als 10 verschiedenen Lungenkrankheiten einbezogen und maschinelles Lernen angewendet für die Projektion auf die gesunden Daten, um so Krankheitszustände besser analysieren zu können. Dadurch bietet der Atlas ein einzigartiges Bild davon, wie sich kranke Lungen von gesunden unterscheiden, und liefert Hinweise auf potenzielle therapeutische Ziele.

Das «Lung Atlas Integration Project» ist ein enormer, kollaborativer Ansatz mit

fast 100 Partnern aus mehr als 60 internationalen Instituten. Die Forschenden haben den Atlas vollständig öffentlich zugänglich gemacht. Insgesamt ist der «Human Lung Cell Atlas» das erste Beispiel dafür, wie groß angelegte Zellanalysen die aktuelle und zukünftige Forschung zu Gesundheit und Krankheit des Menschen voranbringen können.

[www.helmholtz-munich.de](http://www.helmholtz-munich.de)

## European Respiratory Society (ERS)

### Luftverschmutzung verschlimmerte COVID für Patienten und Krankenhäuser

Die Exposition gegenüber Luftverschmutzung bedeutete für COVID-19-Patienten im Durchschnitt etwa 4 zusätzliche Krankenhaustage, was die Belastung der Gesundheitssysteme weiter erhöht. Dies geht aus einer kürzlich veröffentlichten Studie hervor. Den Forschern zufolge waren die Auswirkungen der Umweltverschmutzung auf die Dauer der Krankenhausaufenthalte der Patienten gleichbedeutend damit, ein Jahrzehnt älter zu sein. Umgekehrt war die Verringerung der Schadstoffbelastung bei der Verkürzung der Krankenhausaufenthalte der Patienten um 40–80% ebenso wirksam wie einige der besten verfügbaren Behandlungen. In einer weiteren Studie haben Forscher Daten von 3,7 Millionen dänischen Personen im Alter von 30 Jahren oder älter verwendet, um die Auswirkungen der Luftverschmutzung auf COVID-19 zu ermitteln. Sie fanden heraus, dass eine langfristige Belastung durch Luftverschmutzung, die deutlich unter den derzeitigen EU-Grenzwerten liegt, das Risiko erhöht, an COVID-19 zu erkranken, ins Krankenhaus eingeliefert zu werden und an der Krankheit zu versterben.

Studienautorin Dr. Zorana Jovanovic Andersen von der Universität Kopenhagen berichtet: «Diese Ergebnisse zeigen, wie Luftverschmutzung unser Immunsystem beeinträchtigen und uns anfällig

© Sergio Castro/Pexels



für COVID-19 und andere Atemwegsinfektionen machen kann. Die Verringerung der Luftverschmutzung sollte im Mittelpunkt von Präventivmaßnahmen für aktuelle und künftige Pandemien sowie einer Strategie für den Umgang mit saisonalen Grippepandemien stehen. Eine sauberere Luft würde die Bevölkerung widerstandsfähiger gegen Atemwegsinfek-

tionen, saisonale Epidemien und künftige große Pandemien machen.»

[www.ersnet.org](http://www.ersnet.org)

## Bakterienbesiedlung der Lunge hängt auch vom Wirtsgenom ab

Die Lunge ist keineswegs steril, sondern beherbergt ein vielfältiges mikrobielles Ökosystem. Aus früheren Studien ist bekannt, dass Veränderungen im Lungenmikrobiom mit Krankheiten wie zystischer Fibrose, Asthma oder COPD assoziiert sind. Wichtige Faktoren für Aufbau und Stabilität der Mikrobengemeinschaft in der Lunge sind Umweltfaktoren wie z.B. Rauchen, Ernährung im Säuglingsalter oder Einnahme von Antibiotika. Wie die Genetik des Wirts das Lungenmikrobiom beeinflusst, ist bisher noch wenig erforscht. Das liegt v.a. daran, dass es einerseits schwer ist, an Proben des Lungensekrets zu kommen und andererseits die Mikroorganismen in relativ geringer Anzahl vorkommen. Daher hat ein Forschungsteam des Leibniz Wissenschafts-Campus «EvoLUNG» unter Leitung von Prof. John Baines das Lungenmikrobiom im Mausmodell detailliert untersucht.

«Wir haben die Verbindungen zwischen einzelnen Bakterienspezies in der Lunge und Markern im Wirtsgenom untersucht, um Gene zu identifizieren, die die Lungenbakterien beeinflussen und möglicherweise eine Rolle bei der Krankheitsanfälligkeit spielen», erklärt Baines. Insgesamt wurden 7 Genregionen für 8 bakterielle Merkmale gefunden. «Wir konnten mehrere vielversprechende Gene identifizieren, die mit Immun- und Entzündungsreaktionen, Lungenfunktion und Krankheitsanfälligkeit zusammenhängen», so Baines.

In der Untersuchung kamen modernste molekularbiologische Analysemethoden zum Einsatz, die auch bei Vorliegen einer geringen Biomasse vorhandene Bakterienspezies in der Lunge der untersuchten Mäuse mengenmäßig erfassen. «Unsere Studie liefert den ersten Beweis für eine Rolle der genetischen Variation des Wirts, die zu Veränderungen in der Zusammensetzung des Lungenmikrobioms bei-

trägt», erklärt Ko-Autorin Dr. Meriem Belheouane vom Forschungszentrum Borstel, Leibniz Lungenzentrum (FZB). So habe sich gezeigt, dass die Menge an Laktobazillen in der Lunge stark mit einer bestimmten Genregion assoziiert ist, die das Gen für den entzündungshemmenden Botenstoff Interleukin 10 (IL-10) enthalte. Dieser Befund wurde in Tieren bestätigt, bei denen das Gen für IL-10 ausgeschaltet war. Belheouane: «IL-10-Knockout-Mäuse hatten weniger Laktobazillen als die Tiere ohne Knockout.» Auch für die Anzahl von *Pelomonas*, eine andere häufige Bakterienart in der Lunge, wurden genetischen Varianten des Wirts gefunden. Die funktionelle Bedeutung dieser Bakterienarten könne möglicherweise für künftige präventive oder therapeutische Zwecke genutzt werden.

[www.uni-kiel.de](http://www.uni-kiel.de)

## Epigenetisches «Profiling» identifiziert potenzielle Ziele für die Behandlung der COPD

Weltweit etwa 600 Millionen Menschen sind von der COPD betroffen. Trotz der weltweiten Verbreitung des Leidens ist bisher nicht bekannt, welche molekularen Mechanismen der gestörten Funktion der Lungenfibroblasten bei der COPD zugrunde liegen. «Wir wissen z.B., dass Rauchen – Hauptrisikofaktor für COPD – das Epigenom von Lungenzellen stark verändert. Wir wissen aber noch nicht, welche epigenetischen Veränderungen in Lungenfibroblasten im Krankheitsverlauf auftreten und wie diese Veränderungen abweichende Signalwege auslösen, die die gestörten Funktionen der Fibroblasten bei COPD antreiben», sagt Maria Llamazares-Prada vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ), eine der Erstautorinnen einer aktuellen Studie.

Veränderungen in zellulären Programmen werden durch eine Vielzahl von epigenetischen Modifikationen gesteuert. Diese chemischen Markierungen beeinflussen, welche Gene abgelesen werden und welche nicht. Der am besten untersuchte epigenetische Mechanismus ist die Anheftung von Methylgruppen an die DNA. Veränderungen im Me-

thylierungsmuster bei der COPD wurden bereits untersucht, allerdings meist an gemischten Zellpopulationen. Gemeinsam mit Kolleg\*innen von der Universität Cardiff, vom Translational Lung Research Center, Boehringer Ingelheim und dem BioMedX Institute in Heidelberg haben Uwe Schwartz und Llamazares nun zum ersten Mal das Methylo- m von isolierten COPD-Fibroblasten in verschiedenen Krankheitsstadien mit hoher Auflösung analysiert.

Die Forschenden fanden heraus, dass signifikante Methylierungsveränderungen schon früh in der Krankheit auftreten, insbesondere in regulatorischen Regionen des Genoms. An diesen Bereichen des Genoms können bestimmte Proteine andocken, die die Transkription aktivieren oder hemmen und dadurch die Aktivität verschiedener Gene beeinflussen.

Ein wichtiger Befund des Teams war, dass Regionen mit veränderten Methylierungsmustern Bindungsstellen für die beiden Transkriptionsfaktoren TCF21 und FOSL2/FRA2 enthalten. TCF21 und FOSL2/FRA2 regulieren in den Fibroblasten wichtige zelluläre Prozesse, die im

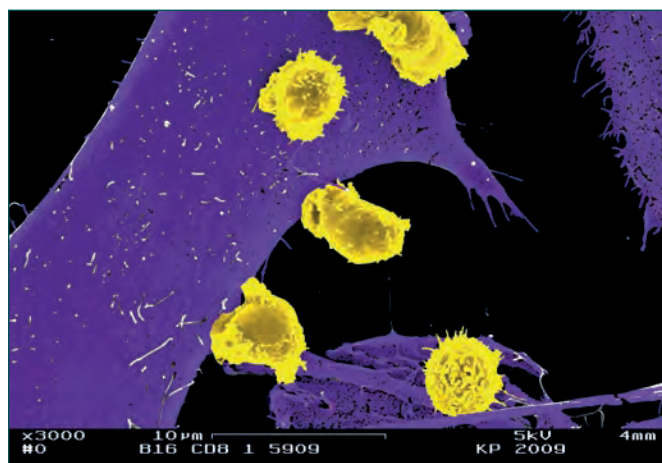
Zusammenhang mit der COPD stehen. Diese Entdeckung, in Verbindung mit der Integration von DNA-Methylierungs- und Genexpressionsdaten, führte zur Auswahl von 110 Kandidatengenen, die die COPD-typischen Veränderungen der Fibroblasten steuern könnten. Renata Z. Jurkowska von der Universität Cardiff erklärt: «Unser Ziel war es, die Entwicklung neuer Diagnosestrategien für die COPD im Frühstadium zu unterstützen und außerdem Hinweise auf Gene mit potenziell krankheitstreibenden Eigenschaften zu finden. Um herauszufinden, welche Zielgene in den Lungenfibroblasten durch die von uns identifizierten Regulatoren in ihrer Aktivität gesteuert werden und welche spezifische Rolle sie bei Krankheitsentstehung spielen, ist nun weitere Forschung notwendig. Die Ergebnisse eröffnen ein neues Fenster zum Verständnis der epigenetischen Grundlagen der COPD und könnten zu innovativen Behandlungsansätzen für diese unheilbare Krankheit beitragen.»

[www.dkfz.de](http://www.dkfz.de)

## Neuartige CAR-T-Zelltherapie als vielversprechende Option bei aggressiven Lungentumoren

Beim nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) blieb bislang die Wirksamkeit einer CAR-T-Zelltherapie aus. Gottfried Baier, Direktor des Instituts für Zellgenetik an der Medizin Uni Innsbruck, ist den Ursachen der Therapieresistenz von CAR-T bei NSCLC auf der Spur. Mit seinem Team konnte er bereits mehrfach belegen, dass das intrazelluläre Protein CBLB eine Schlüsselrolle in der Hemmung der anti-tumoralen Funktion von Immunzellen einnimmt. Neueste Erkenntnisse von zugrunde liegenden Mechanismen, die in enger Zusammenarbeit mit PostDoc Sebastian Peer und dem Immunonkologen Dominik Wolf, im Rahmen zweier laufender ERC-Projekte erarbeitet wurden, zeigen, dass Immuncheckpoints in der Krebsimmuntherapie mit CAR-T-Zellen bei bestimmten Tumoren eine wichtige Rolle spielen. Mit der Blockade von Immuncheckpoint-Molekülen in CAR-T-Zellen könnte sich nun eine vielversprechende Therapieoption eröffnen, die tumorzellschädigende Funktion der schon heute verfügbaren CAR-T-Zellen am Ort des soliden Tumors entscheidend zu verbessern. Solcherart hergestellte Zellen könnten ein potenziell effektives «lebendes Medikament» zur Abtötung von Tumorzellen auch in der immunsuppressiven Tumorumgebung darstellen. Genau diesen Weg wollen Baier

Killer-T-Lymphozyten (kleine Zellen) erkennen und zerstören eine Tumorzelle (groß). © MUI/ Institut für Zellgenetik



und die Biotech-Firma inviOs im von der FFG geförderten BRIDGE-Projekt beschreiben. «Wir wollen die Wirksamkeit von CAR-T-Immunzelltherapie speziell bei soliden Tumoren wie NSCLC wesentlich und bestmöglich verstärken, und gleichzeitig mittels des patienteneigenen Immunsystems die Anti-Tumorimmunität ankurbeln und bisher beobachtete Therapieresistenzen langfristig vermeiden», beschreibt Baier das Ziel.

Alexander Dohnal, Leiter der Forschungs- und Entwicklungsabteilung von inviOs, ergänzt: «Erste Ergebnisse unserer klinischen Untersuchungen weisen darauf hin, dass die Blockade von CBLB wesentlich zu einer gezielteren Behandlung von aggressiven

Lungentumoren beitragen könnte. Langfristig planen wir klinische Studien, die untersuchen sollen, ob unser maßgeschneidertes Konzept dieser neuartigen CAR-T-Zelltherapie das immunsuppressive Tumormikromilieu überwinden und die Erfolgsrate der Behandlung bei Lungenkrebspatient\*innen im Spätstadium verbessern kann. Sollte sich unser Konzept in präklinischen Modellen bestätigen, ließe sich diese Technologie auf andere, schwer behandelbare Tumore expandieren. Dies wäre ein Durchbruch für zelltherapeutische Behandlungen von Patient\*innen mit soliden Tumoren.»

[www.i-med.ac.at](http://www.i-med.ac.at)

### Deutsches Zentrum für Lungenforschung

**FOKUS**

## Vielversprechender Schleimlöser gegen verengte Atemwege

Durch Schleim verengte Atemwege sind nicht nur bei Mukoviszidose, sondern auch bei der COPD, Asthma und Bronchiektasen ein Problem. Bislang gibt es für keine der Erkrankungen effektive schleimlösende Medikamente. DZL-Forscher Prof. Dr. Marcus Mall, Direktor der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin der Charité und sein Team haben zusammen mit internationalen Wissenschaftlern gezeigt, dass die neue Substanz MUC-031 eine starke schleimlösende und therapeutische Wirkung hat. Dafür untersuchten sie den Auswurf von Patient\*innen

mit Mukoviszidose. Die Forschenden analysierten das Verformungs- und Fließverhalten des Sputums und verglichen dabei den neuen Wirkstoff mit herkömmlichen schleimlösenden Medikamenten, den Mukolytika. Mukolytika lockern den Schleim, sodass dieser besser aus den Atemwegen abtransportiert oder abgehustet werden kann. 15 Minuten nach Wirkstoffgabe löste MUC-031 schneller und mehr schleimiges Sekret in den Sputumproben als die herkömmlichen Medikamente.

Auch in einem Mausmodell zur Mukoviszidose konnten die Forschenden zeigen, dass MUC-031 die Schleimansammlung verringert, die

Entzündung der Atemwege lindert und das Überleben der Tiere verbesserte. Aufgrund dieser vielversprechenden präklinischen Ergebnisse ist bereits eine erste klinische Studie zur Wirksamkeit der Substanz in Planung.

«Unsere Arbeit ist ein schönes Beispiel wie akademische Forschung zur Entwicklung neuer Therapien beitragen kann», sagt Mall. «Außerdem zeigt sie, wie Wissen von einer seltenen genetischen Erkrankung wie Mukoviszidose auf eine Volkskrankheit wie COPD übertragen werden kann.»

<https://dzl.de>

## Lungenkrebs: Mehr Lebensqualität und bessere Überlebenschancen

Für nicht kleinzellige Lungenkarzinome stehen seit einigen Jahren personalisierte Therapieoptionen zur Verfügung. Das hat die Überlebenschancen und die Lebensqualität der Patient\*innen enorm verbessert, trotzdem versterben rund 45 000 Menschen jährlich in Deutschland an Lungenkrebs. In einem kürzlich im Deutschen Ärzteblatt veröffentlichten Übersichtsartikel haben Wissenschaftler der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen und des Westdeutschen Tumorzentrums der Universitätsmedizin Essen nun den aktuellen Stand des Wissens zur weltweit tödlichsten Krebserkrankung zusammengefasst. Sie beschreiben, mit welchen personalisierten Diagnos-

tik- und Therapieverfahren Lungenkrebskranken derzeit am besten geholfen werden kann und raten zur konsequenten Anwendung und Weiterentwicklung.

Neben der Präzisionsdiagnostik mit funktionseller Bildgebung und endobronchialen Verfahren haben auch moderne Operations- und Bestrahlungstechniken einen großen Anteil an den verbesserten Heilungschancen, so das Essener Autorenteam. Ein ganz wesentlicher Bestandteil ist die Molekularpathologie. Hierbei werden Biomarker bestimmt, die es ermöglichen, individuell passende medikamentöse Behandlungen und Immuntherapien auszuwählen. Insbesondere dank der Immuntherapie konnte sich die

Rate der Langzeitüberlebenden mit bereits metastasiertem Lungenkrebs in den vergangenen 10 Jahren verdoppeln.

Aber allen Bemühungen zum Trotz: Eine vergleichbare Verbesserung der Überlebenszeiten bei Patient\*innen mit kleinzelligen Lungenkarzinomen, die immerhin rund 15% der Neudiagnosen ausmachen, blieb bisher weitgehend aus. Es gibt also weiteren Forschungsbedarf, so die Essener Experten.

[www.uni-due.de/med/](http://www.uni-due.de/med/)

## Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)

### Ultraschall bei Lungenembolie: Schnelle Therapieentscheidung am Krankenbett

Ultraschalluntersuchungen sind in Deutschland flächendeckend verfügbar, sie sind kostengünstig und strahlenfrei. Zudem reicht ihre Aussagekraft mittlerweile oft an die der wesentlich teureren CT- und MRT-Aufnahmen heran. Dies findet nun auch zunehmend Eingang in die medizinischen Leitlinien. Die gerade aktualisierte S2k-Leitlinie «Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und Lungenembolie» der Deutschen Gesellschaft für Angiologie räumt dem Ultraschall jetzt eine wichtigere Rolle ein. Die Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) hat an der Leitlinie mitgearbeitet und begrüßt die Änderung. So könnten wichtige Therapieentscheidungen viel schneller getroffen werden.

Tiefe Venenthrombosen und Lungenembolien sind häufige und oft auch schwerwiegende Erkrankungen: Nach Herzinfarkt und Schlaganfall stehen sie an dritter Stelle der Herz-Kreislauf bedingten Todesursachen. «Thrombosen und Lungenembolien sind dabei Ausdruck desselben zugrundeliegenden Krankheitsgeschehens», sagt Dr. Wolfgang Blank, Internist und wissenschaftlicher Mitarbeiter am Klinikum am Steinenberg in Reutlingen, der an der Überarbeitung der Leitlinie für die DEGUM mitgearbeitet hat. Bei beiden Krankheits-

© MART PRODUCTION/  
Pexels



bildern ist der Blutfluss in den Gefäßen durch Thromben gestört.

«Bei beiden Krankheitsbildern ist es von entscheidender Bedeutung, die Diagnose rasch zu stellen und umgehend eine gerinnungshemmende Therapie einzuleiten», so Blank. Bei Verdacht auf eine Venenthrombose hat die Ultraschalluntersuchung der großen Beinvenen bereits seit Langem einen festen Platz im diagnostischen Ablauf. Wird eine Lungenembolie vermutet, weicht die neue Leitlinie von der bisherigen ab. Sowohl bei stabilen als auch bei instabilen Patient\*innen wird jetzt ein Triple-Ultraschall (Venen, Herz, Lunge) empfohlen. Die am Patientenbett durchgeführte Sonografie sei die wichtigste Entscheidungshilfe für die initiale Einschät-

zung, heißt es dort. «Per Echokardiografie lässt sich unter anderem schnell und sicher eine Dehnung der rechten Herzkammer erkennen, die durch den Blutstau in den Lungengefäßen verursacht wird», erläutert Blank. Die aktualisierte Leitlinie trage nun der großen Bedeutung Rechnung, die dem Ultraschall gerade in Situationen zukomme, in denen ein CT nicht verfügbar sei – etwa bei Notfällen außerhalb der Klinik, in der Notaufnahme oder auf der Intensivstation. Wenn medizinische Gründe gegen einen CT-Einsatz sprechen, ist der Ultraschall

[www.degum.de](http://www.degum.de)



## 15. Symposium - Lunge

COPD und Lungenemphysem  
Bestens informiert  
von der Diagnose bis zur Therapie

am Sa. 02.09.2023 von 10:00 bis 15:00 Uhr

Das 15. Symposium-Lunge findet in Form eines virtuellen Kongresses statt.

Ein Symposium für alle Atemwegs- und Lungenerkrankte, deren Angehörige, Ärzte und Fachpersonal

Kostenlos teilnehmen unter:  
[www.copd-deutschland.de](http://www.copd-deutschland.de)  
[www.lungenemphysem-copd.de](http://www.lungenemphysem-copd.de)

Veranstalter:



Mitveranstalter:



EA22105



## 31. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin  
**Schlaf in Zeiten des Wandels**

[www.dgsm-kongress.de](http://www.dgsm-kongress.de)



07.–09. Dezember 2023 | Berlin

„Drei Dinge helfen, die Mühseligkeiten des Lebens zu tragen:  
Die Hoffnung, der Schlaf und das Lachen.“ Immanuel Kant

EA23078

**Operation Karriere**

**28. Oktober 2023**  
Köln, Deutschland  
**25. November 2023**  
Heidelberg, Deutschland  
**9. Dezember 2023**  
Berlin, Deutschland  
[www.operation-karriere.de](http://www.operation-karriere.de)



**Virtuelle Veranstaltung**

**15. Symposium Lunge**  
**2. September 2023**  
[www.copd-deutschland.de/symposium-2023](http://www.copd-deutschland.de/symposium-2023)



**29. Jahreskongress der DIGAB und  
16. Beatmungssymposium der DGP**

**7.–9. September 2023**  
Hamburg, Deutschland  
<https://digab-kongresse.de>



**18. Deutscher Allergiekongress**

**14.–16. September 2023**  
Bonn, Deutschland  
<https://allergiekongress.de/>



**32. Jahrestagung der Deutschen  
Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT)**

**20.–22. September 2023**  
Regensburg, Deutschland  
<https://dgtkongress.de/>



**Jahrestagung der Deutschen,  
Österreichischen und Schweizerischen  
Gesellschaften für Hämatologie und  
Medizinische Onkologie**

**13.–16. Oktober 2023**  
Hamburg, Deutschland  
[www.jahrestagung-haematologie-onkologie.com](http://www.jahrestagung-haematologie-onkologie.com)



**47. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft  
für Pneumologie (ÖGP)**

**und 7. Jahrestagung der Österreichischen  
Gesellschaft für Thoraxchirurgie (OGTC)**  
**23.–25. Oktober 2023**  
Graz, Österreich  
[www.ogp-kongress.at](http://www.ogp-kongress.at)



**25. Herbsttagung der Mitteldeutschen Gesellschaft  
für Pneumologie und Thoraxchirurgie (MDGP)**

**3.–4. November 2023**  
Suhl, Deutschland  
[www.mdgp-kongress.de](http://www.mdgp-kongress.de)



**26. Deutsche Mukoviszidose Tagung**

**23.–25. November 2023**  
Würzburg, Deutschland  
[www.muko.info/dmt](http://www.muko.info/dmt)



**23. Kongress der Deutschen Interdisziplinären  
Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin  
(DIVI)**

**29. November–1. Dezember 2023**  
Berlin, Deutschland  
[www.dgsm-kongress.de](http://www.dgsm-kongress.de)



**31. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft  
für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM)**

**7.–9. Dezember 2023**  
Berlin, Deutschland  
[www.dgsm-kongress.de](http://www.dgsm-kongress.de)



**36. Deutscher Krebskongress**

**21.–24. Februar 2024**  
Berlin, Deutschland  
[www.deutscher-krebskongress.de](http://www.deutscher-krebskongress.de)



**64. Kongress der Deutschen Gesellschaft für  
Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)**

**20.–23. März 2024**  
Mannheim, Deutschland  
[www.pneumologie-kongress.de](http://www.pneumologie-kongress.de)



**SEPTEMBER**

**European Respiratory Society (ERS) International Congress 2023**

**9.–13. September 2023**  
Mailand, Italien  
[www.ersnet.org/congress-and-events/ers-congress-2023/](http://www.ersnet.org/congress-and-events/ers-congress-2023/)

**NOVEMBER**

**PneumoAcademy der Süddeutschen Gesellschaft  
für Pneumologie**

**17.–18. November 2023**  
Merklingen, Deutschland  
<https://sdgp.de/>





## Know what matters! Follow Healthcare Karger



[facebook.com/  
HealthcareKarger](https://facebook.com/HealthcareKarger)



Twitter  
[@HealthKarger](https://twitter.com/HealthKarger)



# The Waiting Room Podcast

Talking healthcare...  
Listen, learn, and enjoy!



[karger.com/podcasts/  
the-waiting-room](https://karger.com/podcasts/the-waiting-room)

HEALTHCARE

Karger