

# Der Pneumologe

Organ der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin  
Organ der Süddeutschen Gesellschaft für Pneumologie  
Organ der Westdeutschen Gesellschaft für Pneumologie  
Zeitschrift des Berufsverbands der Pneumologen in Baden-Württemberg e.V.  
Zeitschrift des Berufsverbands der Pneumologen in Sachsen e.V.

## Transition

- bei chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen
- bei primärer ziliärer Dyskinesie
- bei Mukoviszidose
- mit pulmonalarteriellen Hochdruck
- bei neuromuskulären Erkrankungen mit chronisch respiratorischer Insuffizienz

Interstitielle  
Lungenerkrankungen





# inhaleability



Nachhaltiger für die Umwelt<sup>1,\*</sup>



Seit Oktober 2020  
Nachfüllpackungen  
erhältlich!

1x  
täglich  
2 Hübe<sup>2,3</sup>



\* 6-monatige Verwendung des RESPIMAT® mit SPIRIVA® (Tiotropium) vs. 1 oder 3 Monate – bei SPIOLTO® geringste Abweichungen möglich.

1 Mod. nach Wachtel H et al. Resp Drug Delivery 2020;195-204.

2 SPIOLTO® RESPIMAT® Fachinformation, Stand: 12/2018.

3 SPIRIVA® RESPIMAT® Fachinformation, Stand: 10/2018.

**SPIOLTO®**  
RESPIMAT®  
TIOTROPIUM & OLODATEROL

**SPIRIVA®**  
RESPIMAT®  
(Tiotropium)



**Spiriva® Respimat® 2,5 Mikrogramm. Lösung zur Inhalation. Wirkstoff:** Tiotropiumbromid 1 H<sub>2</sub>O. Verschreibungspflichtig. **Zus.:** Spiriva® Respimat®: Die abgegebene Dosis beträgt 2,5 µg Tiotropium pro Hub (1 Therap. Dosis besteht aus 2 Hüben), entspr. 3,124 µg Tiotropiumbromid-Monohydrat. **Sonst. Bestandteile:** Benzalkoniumchlorid, Natriumedetat, gereinigtes Wasser, Salzsäure 3,6 % (zur pH-Einstellung). **Anwend.:** Dauerhaft einzusetzender Bronchodilatator zur Befreiung v. Symptomen bei chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COPD). Zusätzlich dauerhaft einzusetzender Bronchodilatator bei Patienten ab 6 Jahren mit schwerem Asthma, die im Vorjahr mind. eine schwere Exazerbation erfahren haben. **Gegenanz.:** Überempfindlichkeit gegen Tiotropiumbromid, Atropin od. eines seiner Derivate, wie z. B. Ipratropium od. Oxitropium, od. gegen einen der sonstigen Bestandteile (Benzalkoniumchlorid, Natriumedetat (Ph. Eur.), gereinigtes Wasser, Salzsäure 3,6 % (zur pH-Einstellung)). **Nebenw.:** Dehydratation, Schwindel, Kopfschmerz, Insomnie, verschwommenes Sehen, erhöhter Augeninnendruck, Glaukom, Tachykardie (einschl. supraventrikulärer Tachykardien), Palpitationen, Vorhofflimmern, Pharyngitis, Heiserkeit, Husten, Bronchospasmus, Epistaxis, Laryngitis, Sinusitis, trockener Mund, Stomatitis, gastroösophagealer Reflux, Verstopfung, Übelkeit, intestinale Obstruktion (inkl. paralytischen Ileus), Gingivitis, Glossitis, oropharyngeale Candidose, Karies, Dysphagie, Hautausschlag (Rash), Nesselsucht, Pruritus, Überempfindlichkeitsreaktionen (inkl. Reaktionen v. Soforttyp), Angioödem, anaphylaktische Reaktion, Hautinfektion, Hautulcus, trockene Haut, Gelenkschwellung, Dysurie, Harnverhalt, Harnwegsinfekt. Stand: Oktober 2018

**Spiolto® Respimat® 2,5 Mikrogramm / 2,5 Mikrogramm pro Hub Lösung zur Inhalation. Wirkstoff:** Tiotropiumbromid 1 H<sub>2</sub>O und Olodaterolhydrochlorid. Verschreibungspflichtig. **Zus.:** Die abgegebene Dosis beträgt 2,5 Mikrogramm Tiotropium (als Tiotropiumbromid 1 H<sub>2</sub>O) und 2,5 Mikrogramm Olodaterol (als Olodaterolhydrochlorid) pro Hub. Die abgegebene Dosis ist die Menge, die für den Patienten nach Passieren des Mundstücks verfügbar ist. **Sonst. Bestandteile:** Benzalkoniumchlorid, Natriumedetat (Ph. Eur.), Salzsäure 3,6 % (zur pH-Wert-Einstellung), gereinigtes Wasser. **Anwend.:** Bronchodilatator zur Dauerbehandlung, um bei erwachsenen Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) die Symptome zu lindern. **Gegenanz.:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der oben genannten sonstigen Bestandteile. Anamnestisch bekannte Überempfindlichkeit gegen Atropin oder eines seiner Derivate, z. B. Ipratropium oder Oxitropium. **Nebenw.:** Nasopharyngitis, Dehydratation, Schwindel, Insomnie, Kopfschmerzen, verschwommenes Sehen, Glaukom, erhöhter Augeninnendruck, Vorhofflimmern, Palpitationen, Tachykardie, supraventrikuläre Tachykardie, Hypertonie, Husten, Dysphonie, Epistaxis, Laryngitis, Pharyngitis, Bronchospasmus, Sinusitis, Mundtrockenheit, Obstipation, Gingivitis, Übelkeit, oropharyngeale Candidose, intestinale Obstruktion, paralytischer Ileus, Zahnkaries, Dysphagie, gastroösophageale Refluxkrankheit, Glossitis, Stomatitis, angioneurotisches Ödem, Urikaria, Überempfindlichkeit, Pruritus, anaphylaktische Reaktion, Hautausschlag, trockene Haut, Hautinfektion und Hautgeschwür, Rückenschmerzen, Arthralgie, Gelenkschwellung, Harnverhalt, Dysurie, Harnwegsinfekt. Es ist auf Anzeichen für sonstige, oben nicht aufgeführte Nebenwirkungen von β-Adrenozeptor-Agonisten zu achten, wie Arrhythmie, Myokardischämie, Angina Pectoris, Hypotonie, Tremor, Nervosität, Muskelkrämpfe, Erschöpfung, Unwohlsein, Hypokaliämie, Hyperglykämie und metabolische Azidose. Stand: Februar 2018.

Pharmazeutischer Unternehmer: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG,  
Binger Str. 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Tel.: 08 00 / 77 90 90 0, Fax: 061 32 / 72 99 99,  
info@boehringer-ingelheim.de



## Leitthema

Redaktion: M. Rose, Stuttgart

## Transition

M. A. Rose

- 73 Einführung zum Thema: Transition – von pädiatrischer in internistische lungenärztliche Versorgung

M. Gappa · M. Lommatzsch

- 75 Transition bei chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen von pädiatrischer in internistische lungenärztliche Versorgung

C. Schmalstieg · H. Omran

- 86 Transition von Patienten mit primärer ziliärer Dyskinesie

F. Stehling · S. Sutharsan · S. Straßburg · C. Taube · M. Olivier · M. Steindor · M. Welsner

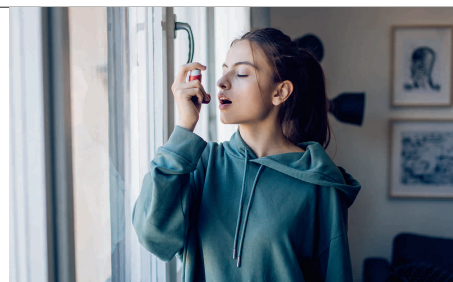
- 97 Mukoviszidose und Transition ins Erwachsenenalter

M. Gorenflo · V. C. Ziesnitz

- 104 Pulmonalarterieller Hochdruck bei Kindern. Therapiekonzepte und Transition ins Erwachsenenalter

M. Winterholler · R. Trollmann

- 116 Transition bei neuromuskulären Erkrankungen mit chronisch respiratorischer Insuffizienz



© FigStudio / Getty Images / iStock

Die Kooperation zwischen pädiatrischem und internistischem Pneumologen kann Jugendlichen den Übergang in einer ohnehin schwierigen Lebensphase erleichtern. Lesen Sie ab ► S. 75, welche Ressourcen dazu nötig sind.

## Journal Club

T. Walles

- 123 Chemotherapie zur neoadjuvanten Behandlung des lokal fortgeschrittenen Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC). Histologisches Tumoransprechen ist ein Surrogatparameter für Überleben

## Strategie in Klinik und Praxis

T. Nölling

- 126 Objektive und vollständige Arbeitszeiterfassung in Krankenhaus und Arztpraxis. Urteil des Europäischen Gerichtshofs (EuGH) vom 14. Mai 2019 – C-55/18

## CME Zertifizierte Fortbildung

J. Behr

- 129 Interstitielle Lungenerkrankungen

- 135 Fragebogen



**Mitteilungen des Berufsverbands der Pneumologen in Baden-Württemberg**

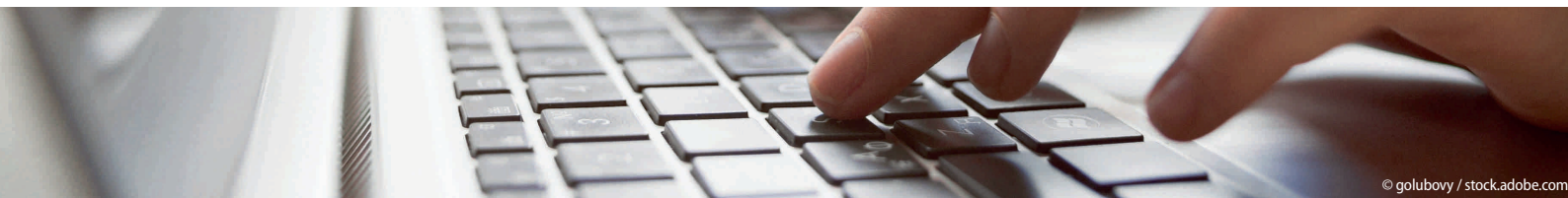
138 Mitteilungen des Berufsverbands der Pneumologen Baden-Württemberg e.V.

**Verschiedenes**

Termine

Vorschau

Impressum



© golubovy / stock.adobe.com

## Informationen für Autoren

Geben Sie Ihrem Wissen in einem Beitrag Raum! *Der Pneumologe* bietet aktuelle Fortbildung für pneumologisch tätige Ärzte in Praxis und Klinik. Alle Bereiche der Pneumologie werden praxisnah abgedeckt, wobei Prävention, diagnostische Vorgehensweise, Komplikationsmanagement sowie moderne Therapiestrategien im Vordergrund stehen. Kernstück jeder Ausgabe sind umfassende Übersichtsarbeiten zu einem Schwerpunktthema. Im Mittelpunkt steht gesichertes Wissen mit hoher Relevanz für die tägliche Arbeit!

**Wir unterstützen Sie von Anfang an**

- Einfache Einreichung per E-Mail
- Qualitätssicherung durch Reviewverfahren
- Ausgewiesenes Fachlektorat (deutsch/englisch) und persönliche Unterstützung bei allen redaktionellen Fragen
- Schnelle Online-First-Veröffentlichung, ab dann zitierbar!
- Optimale Verbreitung gedruckt und online über SpringerMedizin.de und SpringerLink
- Personalisiertes Autoren-PDF und Belegheft
- Als Autor erhalten Sie exklusiv 50 % Rabatt auf alle Zeitschrifteninhalte auf SpringerMedizin.de + eine gedruckte Zeitschrift Ihrer Wahl!



▲ Mehr auf  
[www.springermedizin.de/](http://www.springermedizin.de/)  
Autoren

**Ihr Kontakt****Christine Braun**

Tel.: 06221 – 487-8931

eMail:

[christine.braun@springer.com](mailto:christine.braun@springer.com)[www.springermedizin.de/  
der-pneumologe](http://www.springermedizin.de/der-pneumologe)



ASTHMA IST HETEROGEN

EOS+ UND IgE+

ALLERGEN GETRIEBEN

EOSINOPHIL

OCS-ABHÄNGIG

Für Ihre Patienten ab 12 Jahren:

**DUPIXENT**<sup>®</sup>  
(Dupilumab)

Ein Schritt nach vorne für Patienten  
mit schwerem, unkontrolliertem Asthma  
mit Typ-2 Inflammation<sup>\*,1</sup>



Überzeugt durch:

- Reduktion von schweren Exazerbationen<sup>2,3</sup>
- Verbesserung der Lungenfunktion<sup>2,3</sup>
- Reduktion von OCS<sup>1</sup>

**DUPIXENT**<sup>®</sup>  
(Dupilumab)

Die duale Rezeptorblockade

\* DUPIXENT<sup>®</sup> ist zugelassen als Add-on-Erhaltungstherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation gekennzeichnet durch eine erhöhte Anzahl der Eosinophilen im Blut ( $\geq 150/\mu\text{l}$ ) und/oder erhöhtes FeNO ( $\geq 25$  ppb) – das trotz hochdosierter inhalativer Kortikosteroide (ICS) plus einem weiteren zur Erhaltungstherapie angewendeten Arzneimittel unzureichend kontrolliert ist.

1 DUPIXENT<sup>®</sup> Fachinformationen, Stand Januar 2021; 2 Bourdin et al. *Allergy*. 2020; doi: 10.1111/all.14611. Online ahead of print; 3 Rabe KF et al. *N Engl J Med* 2018; 378: 2475-2485.

EOS = Eosinophile Granulozyten | FeNO = Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid (NO) | OCS = Orale Kortikosteroide | IgE = Immunglobulin E | ICS = Inhalative Kortikosteroide

**Dupilumab 200/300 mg Injektionslösung** in einer Fertigspritze/im Fertigpen. **Wirkstoff:** Dupilumab. **Zusammens.:** Jede Fertigspritze/jeder Pen zur einmaligen Anwendung enthält 200 mg Dupilumab in 1,14 ml Lösung (175 mg/ml) oder 300 mg Dupilumab in 2 ml Lösung (150 mg/ml). **Arzneil. wirts. Bestandt.:** Dupilumab (vollst. humaner monoklon. Antikörper). **Sonst. Bestandt.:** Argininhydrochlorid, Histidin, Polysorbat 80, Natriumacetat, Essigsäure, Sucrose, Wasser f. Injektionszw. **Anw.-geb.:** Mittelschw. bis schw. atopische Dermatitis (AD) b. Erw. u. Jugendl. ab 12J., die für system. Ther. i. Betracht kommen. Schw. AD bei Kindern von 6–11J., die für system. Ther. i. Betracht kommen. Add-on-Erhaltungsther. b. Erw. u. Jugendl. ab 12J. mit schwerem Asthma mit Typ-2-Inflammation (erhöhte Anzahl der Eosinophilen i. Blut u./od. erhöhtes FeNO), das trotz hochdosierter ICS plus einem weiteren z. Erhaltungsther. angewendeten AM unzureich. kontrolliert ist. **Nur 300mg:** Add-on-Ther. m. intranasal. Kortikosteroiden z. Behandl. v. Erw. m. schwerer chron. Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP), die m. system. Kortikosteroiden u./od. chirurg. Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann. **Gegenanz.:** Überempfindlichk. geg. d. Wirkst. od. e. d. sonst. Bestandt. **Nebenw.:** Bei Erw. m. atop. Dermatitis: Infekt./parasit. Erkrank.: Häufig: Konjunktivitis, oraler Herpes. Blut/Lymph: Häufig: Eosinophilie. Immunsyst.: Sehr selt.: Serumkrankh./Serumkrankh. ähnl. Reakt.; Nicht bek.: anaphylaktische Reakt., Angioödem. Nerven: Häufig: Kopfschm. Augen: Häufig: allerg. Konjunktivitis, Augenjucken, Blepharitis; Gelegentl.: Keratitis, ulzerative Keratitis. Skelett/Bindegew./Knochen: Nicht bek.: Arthralgie. Allgem./Beschw. a. Verabreichungsort: Sehr häufig: Reakt. a. d. Injektionsst. Das b. Jugendl. von 12–17J. in klinischen Studien zu atopischer Dermatitis beobachtete Sicherheitsprofil war mit dem bei Erw. vergleichbar. Bei Asthma: Immunsyst.: Sehr selt.: anaphylaktische Reakt.; Nicht bek.: Angioödem. Augen: Selten: Keratitis. Skelett/Bindegew./Knochen: nicht bek.: Arthralgie. Allgem./Beschw. a. Verabreichungsort: Sehr häufig: Erythem an d. Injektionsstelle. Häufig: Ödem, Schmerzen, Jucken an d. Injektionsstelle. Bei CRSwNP: Infekt./parasit. Erkrank.: Häufig: Konjunktivitis. Blut/Lymph: Häufig: Eosinophilie, Immunsyst.: Nicht bek.: anaphylakt. Reakt. Angioödem. Skelett/Bindegew./Knochen: Nicht bek.: Arthralgie. Allgem./Beschw. a. Verabreichungsort: Häufig: Reakt./Schwellung an der Injektionsstelle. **Warnhinweis:** Enthält Sucrose. **Verschreibungspflichtig.** Pharmazeutischer Unternehmer: sanofi-aventis groupe, 54, rue La Boétie, 75008 Paris, Frankreich. Örtlicher Vertreter d. Zulassungsinhabers: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 65926 Frankfurt am Main. **Stand:** Januar 2021



▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Sanofi und Regeneron arbeiten gemeinsam an einem globalen Produktentwicklungsprogramm und an der Vermarktung von DUPIXENT<sup>®</sup>.

[www.dupixent.de/asthma](http://www.dupixent.de/asthma)

2103\_ASM\_B–MAT-DE-2000440-8.0-01/2021

Mit wegweisenden Therapien  
komplexen Erkrankungen begegnen.

**SANOFI GENZYME**



Organ der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e.V.  
 Organ der Süddeutschen Gesellschaft für Pneumologie  
 Organ der Westdeutschen Gesellschaft für Pneumologie e.V.  
 Zeitschrift des Berufsverbands der Pneumologen in Baden-Württemberg e.V.  
 Zeitschrift des Berufsverbands der Pneumologen in Sachsen e.V

**Schriftleitung / Editors-in-Chief**

**Prof. Dr. U. Costabel**, Ruhrlandklinik Essen,  
 Westdeutsches Lungenzentrum  
**Prof. Dr. F. J. F. Herth**, Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg  
**Prof. Dr. M. Pfeifer**, Krankenhaus Donaustauf,  
 Zentrum für Pneumologie  
**Prof. Dr. D. Ukena**, Klinikum Bremen-Ost,  
 Klinik für Pneumologie und Beatmungsmedizin  
**Prof. Dr. T. Welte**, Medizinische Hochschule Hannover,  
 Abt. Pneumologie  
**Prof. Dr. H. Worth**, Cadolzburg

**Beirat / Advisory board**

**Prof. Dr. O. Burghuber**, Wien  
**Prof. Dr. C.-P. Criée**, Bovenden-Lenglern  
**Prof. Dr. K. Dalhoff**, Lübeck  
**PD Dr. D. Dellweg**, Marburg  
**PD Dr. R. Diel**, Hamburg  
**A. Ernst**, MD, Boston  
**Prof. Dr. R. M. Huber**, München  
**Dr. P. Kardos**, Frankfurt  
**Dr. K. Kenn**, Schönau am Königssee  
**Prof. Dr. G. Massard**, Strasbourg  
**Prof. Dr. L. Nicod**, Lausanne  
**Prof. Dr. K. F. Rabe**, Großhansdorf  
**Prof. Dr. B. Schönhofer**, Hannover  
**Dr. N. Schwerk**, Hannover  
**Prof. Dr. H. Teschler**, Essen  
**Prof. Dr. J. C. Virchow**, Rostock  
**Prof. Dr. C. F. Vogelmeier**, Marburg  
**Prof. Dr. H. Wirtz**, Leipzig  
**Prof. Dr. M. Zach**, Graz

**Rubrikherausgeber / Section editors****Bild & Fall / Photo essay**

**PD Dr. D. Gompelmann**, Wien • **Prof. Dr. F. J. Meyer**, München  
**Dr. T. Wessendorf**, Essen

**Journal Club**

**Prof. Dr. J. Schreiber**, Magdeburg • **Prof. Dr. P. Zabel**, Lübeck/Borstel

**Leserforum / Reader's forum**

**Prof. Dr. F. Herth**, Heidelberg

**Pädiatrische Pneumologie / Pediatric Pneumology**

**Prof. Dr. M. Gappa**, Düsseldorf • **Prof. Dr. M. Rose**, Stuttgart  
**PD Dr. M. Rosewich**, Oberursel

**Strategie in Klinik und Praxis /****Strategy in the Hospital Setting and Medical Practice**

**Prof. Dr. B. Jany**, Würzburg • **Dr. M. Rolke**, Aschaffenburg

**CME Zertifizierte Fortbildung / Continuing education**

**PD Dr. C. Geßner**, Leipzig • **Dr. S. Eisenmann**, Halle  
**Dr. O. Karg**, Gauting • **Prof. Dr. H. Olschewski**, Graz

**Mitteilungen der SDGP / Notifications of SDGP**

**Prof. Dr. Ch. Schulz**, Regensburg

**Mitteilungen der DGIM / Notifications of DGIM**

**Prof. Dr. U. R. Fölsch**, Kiel

**Mitteilungen der WDGP / Notifications of WDGP**

**Dr. F. Feldmeyer**, Hagen

**Mitteilungen des BdP in Baden-Württemberg /****Notifications of BdP in Baden-Württemberg**

**Dr. Frank J. Heimann**, Stuttgart

**Mitteilungen des BdP in Sachsen/****Notifications of BdP in Sachsen**

**Dr. J. Bickhardt**, Dresden

**Ehemalige Schriftleiter**

**Prof. Dr. N. Konietzko**, Essen (2004–2013)  
**Prof. Dr. R. Loddenkemper**, Berlin (2004–2015)  
**Prof. Dr. J. Lorenz**, Lüdenscheid (2004–2018)

**Für Autoren · Instructions for Authors**

Unsere ausführlichen Autorenleitfäden und Musterbeiträge  
 finden Sie online unter „Hinweise für Autoren“ auf /  
 Author guidelines are available at:  
**www.DerPneumologe.de**

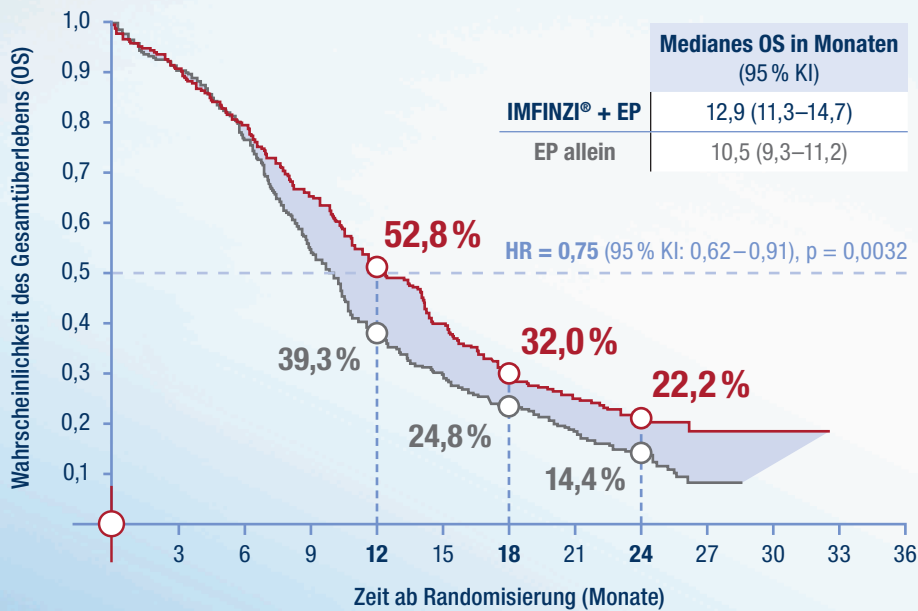




# IMFINZI<sup>®</sup> – JETZT AUCH BEIM ED-SCLC\* 1,\*\*

## Weil jeder Tag zählt.

Gesamtüberleben mit IMFINZI<sup>®</sup> + EP\*\*\* vs. EP allein (25-Monats-Follow-up)<sup>1,2</sup>



— IMFINZI<sup>®</sup> + EP (n = 268)  
— EP allein (n = 269)

Jetzt mehr erfahren!  
Die Zulassungsstudie  
CASPIAN – interaktiv  
und multimedial.



Anzahl der Patienten unter Risiko

IMFINZI <sup>®</sup> + EP	268	244	214	177	140	109	85	66	41	21	8	2	0
EP allein	269	243	212	156	104	82	64	48	24	8	0	0	0

**NEU**

**IMFINZI<sup>®</sup> (DURVALUMAB) + EP VERLÄNGERT DAS ÜBERLEBEN vs. EP allein (mOS 12,9 vs. 10,5 Monate) bei guter Verträglichkeit<sup>2</sup>**

\* Kleinzelliges Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (Extensive Disease); in der Fachinformation bezeichnet als Extensive Stage SCLC oder ES-SCLC.<sup>1</sup> \*\* Seit 2018 zugelassen als Monotherapie beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom im Stadium III nach Radiochemotherapie bei  $\geq 1\%$  PD-L1-Expression. \*\*\* EP steht für die Gabe von Etoposid + Cis- oder Carboplatin.

ED-SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom im fortgeschrittenen Stadium (Extensive Disease); EP: Etoposid + platinbasierte Chemotherapie (Cis- oder Carboplatin); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mOS: medianes Gesamtüberleben; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; OS: Gesamtüberleben

1. Fachinformation IMFINZI<sup>®</sup>, Stand Januar 2021. 2. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab ± tremelimumab + platinum-etoposide in first-line extensive-stage SCLC (ES-SCLC): Updated results from the phase III CASPIAN study. J Clin Oncol 2020; 38(no. 15\_suppl): 9002–9002.

IMFINZI<sup>®</sup> 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

▼ 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 zu melden. Wirkstoff: Durvalumab. Verschreibungspflichtig. Zusammensetzung: Jeder ml Konzentrat enthält 50 mg Durvalumab. Eine Durchstechflasche mit 2.4 ml enthält 120 mg Durvalumab. Eine Durchstechflasche mit 10 ml enthält 500 mg Durvalumab. Sonstige Bestandteile: Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Trehalose-Dihydrat, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke. Anwendungsgebiet: IMFINZI ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren PD-L1 in  $\geq 1\%$  der Tumorzellen exprimieren und deren Krankheit nach einer platinbasierten Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist. IMFINZI in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin ist angezeigt bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium (extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC). Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Nebenwirkungen: Imfinzi-Monotherapie; Sehr häufig: Infektionen der oberen Atemwege, Hypothyreose, Husten/produktiver Husten, Diarrhö, Abdominalschmerzen, Hautausschlag, Pruritus, Pyrexie. Häufig: Pneumonie, orale Candidose, Infektionen der dentalen oder oralen Weichgewebe, Influenza, Hyperthyreose, Pneumonitis, Dysphonie, Aspartataminotransferase erhöht oder Alaninaminotransferase erhöht, Nachtschweiß, Myalgie, erhöhte Kreatininspiegel im Blut, Dysurie, peripheres Ödem, infusionsbezogene Reaktion. Gelegentlich: Thyreoiditis, Nebenniereninsuffizienz, interstitielle Lungenerkrankung, Kolitis, Hepatitis, Dermatitis, Myositis, Nephritis. Selten: Immuntrombozytopenie, Typ-1-Diabetes-mellitus, Hypophysitis/Hypophyseninsuffizienz, Diabetes insipidus, Myasthenia gravis, Meningitis, Myokarditis, Pemphigoid, Polymyositis. Nicht bekannt: nichtinfektiöse Enzephalitis, Guillain-Barré-Syndrom. IMFINZI in Kombination mit Chemotherapie; Sehr häufig: Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, verminderter Appetit, Husten/produktiver Husten, Übelkeit, Verstopfung, Erbrechen, Alopezie, Fatigue. Häufig: Infektionen der oberen Atemwege, Pneumonie, Infektionen der dentalen oder oralen Weichgewebe, febrile Neutropenie, Panzytopenie, Hypothyreose, Hyperthyreose, Thyreoiditis, Nebenniereninsuffizienz, Pneumonitis, Diarrhö, Abdominalschmerzen, Stomatitis, Aspartataminotransferase erhöht oder Alaninaminotransferase erhöht, Hepatitis, Hautausschlag, Pruritus, Dermatitis, Myalgie, erhöhte Kreatininspiegel im Blut, Dysurie, Pyrexie, peripheres Ödem, infusionsbezogene Reaktion. Gelegentlich: Orale Candidose, Influenza, Typ-1-Diabetes-mellitus, Dysphonie, interstitielle Lungenerkrankung, Kolitis, Nachtschweiß. Weitere Hinweise: siehe Fachinformation. Pharmazeutischer Unternehmer: AstraZeneca GmbH, 22876 Wedel, E-Mail: azinfo@astrazeneca.com, www.astrazeneca.de, Servicehotline für Produktanfragen: 0800 22 88 660. Stand: 01/2021.

OFEV® – BEWÄHRT BEI IPF, NEU ZUGELASSEN BEI SSc-ILD UND ALLEN ANDEREN CHRONISCHEN PF-ILDs<sup>1, #</sup>

## SSc-ILD

### DIE STIRN BIETEN

und durch Reduktion des FVC-Verlusts den Krankheitsprogress signifikant bremsen<sup>1, 2</sup>



1

**Einzig zugelassene Therapie für SSc-ILD Patienten<sup>1</sup>**



**Bremste die jährliche FVC-Abnahmerate um 44 %<sup>1, 2, \*</sup>**

**Einfache Einnahme: 1 Kapsel 2 x täglich<sup>1, \*\*</sup>**

**OFEV® zeigte ein konsistentes Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil bei SSc-ILD und war vergleichbar mit dem bei Patienten mit IPF und chronischen PF-ILDs.<sup>2-4</sup>**



**Chronische PF-ILDs:** chronische progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen. | **FVC:** Forcierte Vitalkapazität. | **IPF:** Idiopathische Lungenfibrose. | **SSc-ILD:** Systemische Sklerose-assoziierte interstitielle Lungenerkrankung.

# OFEV® (Nintedanib) ist zur Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose (IPF) sowie einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD) zugelassen. OFEV® wird außerdem angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung anderer chronischer progredient fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen (chronische PF-ILDs).<sup>1</sup> | \* Dieser Therapieeffekt auf die Verlangsamung der Lungenfunktionsabnahme in der SENSICIS®-Studie stimmte mit den Ergebnissen aus den OFEV®-Studien mit IPF-Patienten überein.<sup>1, 4</sup> | \*\* Standarddosierung 150 mg.

1. Fachinformation OFEV®. | 2. Distler O et al., N Engl J Med. 2019;380(26):2518-28. | 3. Richeldi L et al., N Engl J Med. 2014;370(22):2071-82. | 4. Flaherty KR et al., N Engl J Med. 2019;381(18):1718-27.

**Ofev®** 100 mg/150 mg Weichkapseln zum Einnehmen. **Wirkstoff:** Nintedanib. **Zusammensetzung:** Eine Kapsel enthält 100 mg/150 mg Nintedanib (als Esilat). **Sonstige Bestandteile:** Gelatine, mittelkettige Triglyceride, Hartfett, Glycerol (85%), Titandioxid (E 171), Phospholipide aus Sojabohnen (E 322), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172), Schellack, Eisen(II,III)-oxid (E 172), Propylenglycol (E 1520). **Anwendungsgebiete:** Ofev® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose (IPF), zur Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD) und bei Erwachsenen zur Behandlung anderer chronischer progredient fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen (chronische PF-ILD). **Gegenanzeigen:** Schwangerschaft, Überempfindlichkeit gegen Nintedanib, Erdnuss oder Soja oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen: Alle Indikationen:** Sehr häufig: Diarrhoe, Übelkeit, Bauchschmerzen, Leberenzyme erhöht. Häufig: Gewichtsverlust, Blutungen, Aspartat-Aminotransferase (AST) erhöht, Gamma-Glutamyltransferase (GGT) erhöht, Kopfschmerzen. Gelegentlich: Thrombozytopenie, Kolitis, Pruritus. Häufigkeit nicht bekannt: Aneurysmen, Arterien dissektionen. **IPF:** Häufig: Appetitverlust, Erbrechen, Alanin-Aminotransferase (ALT) erhöht, Ausschlag. Gelegentlich: Hypertonie, Pankreatitis, Hyperbilirubinämie, alkalische Phosphatase (AP) im Blut erhöht, Dehydrierung, arzneimittelbedingter Leberschaden, Myokardinfarkt, Alopezie. Häufigkeit nicht bekannt: Nierenversagen. **SSc-ILD:** Sehr häufig: Erbrechen. Häufig: Appetitverlust, Hypertonie, Alanin-Aminotransferase (ALT) erhöht, alkalische Phosphatase (AP) im Blut erhöht. Gelegentlich: arzneimittelbedingter Leberschaden, Ausschlag, Nierenversagen. Häufigkeit nicht bekannt: Dehydrierung, Myokardinfarkt, Pankreatitis, Hyperbilirubinämie, Alopezie. **Chronische PF-ILD:** Sehr häufig: Appetitverlust, Erbrechen, Alanin-Aminotransferase (ALT) erhöht. Häufig: Hypertonie, arzneimittelbedingter Leberschaden, alkalische Phosphatase (AP) im Blut erhöht, Ausschlag. Gelegentlich: Dehydrierung, Myokardinfarkt, Pankreatitis, Hyperbilirubinämie, Alopezie, Nierenversagen. **Dosierung:** Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg Nintedanib zweimal täglich, die im Abstand von ca. 12 Stunden eingenommen wird. Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child Pugh A) beträgt die empfohlene Dosis von Ofev® 100 mg zweimal täglich im Abstand von ca. 12 Stunden. **Verschreibungspflichtig. Stand der Information:** Juli 2020. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim, Tel.: 08 00 / 77 90 90 0, Fax: 0 61 32 / 72 99 99, E-Mail: [info@boehringer-ingelheim.de](mailto:info@boehringer-ingelheim.de)



Pneumologie 2021 · 18:73–74  
https://doi.org/10.1007/s10405-021-00380-7  
Angenommen: 15. Januar 2021

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021

Redaktion  
M.A. Rose, Stuttgart

Markus A. Rose

Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und CF Zentrum, Klinikum Stuttgart, Standort Mitte (Olgahospital), Stuttgart, Deutschland

# Transition – von pädiatrischer in internistische lungenärztliche Versorgung

Der Begriff Transition (lat.: „transire“ = hinübergehen) bezeichnet in der Medizin den Übergang von pädiatrischer zu erwachsenenmedizinischer Versorgung bei definierten chronischen Erkrankungen. Dieses komplexe Thema umfasst auch die Kenntnis über den frühkindlichen Einfluss auf chronische Erkrankungen mit klinischer Manifestation im Erwachsenenalter.

Wir wissen mittlerweile sogar, dass selbst vorgeburtliche Faktoren eine relevante Rolle für z. B. Lungengesundheit im Erwachsenenalter spielen. Exemplarisch zeigt der Beitrag von *M. Gappa* und *M. Lommatzsch* zur Transition bei chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen, dass neben externen Einflüssen wie Tabakrauch, Feinstaub oder Infektionen der unteren Atemwege auch genetische und epigenetische Faktoren sowie Frühgeburtlichkeit die Lungenentwicklung beeinträchtigen. Das Konzept des „Tracking“ bedeutet dabei, dass eine im Kindesalter erfolgte Kompromittierung der Lunge dazu führt, dass die maximal erreichbare Lungenfunktion zu Beginn des Erwachsenenalters geringer ausfällt und damit das Risiko für chronische Erkrankungen steigt. Insofern ist im Kontext der Evaluation erwachsener Patienten die Kenntnis der pädiatrischen Anamnese auch für den internistischen Pneumologen wichtig.

Eine andere zunehmend besser verstandene Transitionserkrankung sind die Ziliopathien. *C. Schmalstieg* und *H. Omran* zeigen eindrucksvoll die Komplexität am Beispiel der primären ziliären Dyskinesie (PCD), einer chronischen Störung der mukoziliären Atemwegs-Clearance

mit mannigfaltigen extrapulmonalen Organmanifestationen. Der interdisziplinäre Betreuungs- und Behandlungsbedarf dieser seltenen Erkrankungen zeigt die Bedeutung eines therapeutischen Netzwerkes. Eine bereitgestellte Checkliste ist ein schönes Beispiel eines Werkzeuges für eine strukturierte erfolgreiche Transition.

Die Mukoviszidose ist eine der klassischen Transitionskrankheiten mit jahrzehntelang bewährten Konzepten. *F. Stehling et al.* stellen dar, wie mit der kontinuierlich steigenden Lebenserwartung auch der quantitative und qualitative Bedarf an begleiteter Gesundheitsfürsorge zunehmen. So werden im Rahmen der historisch als „Kinderkrankheit“ geltenden CF (zystische Fibrose) komplexe Erwachsenen-spezifische Komorbiditäten wie CF-Diabetes mellitus oder CF-Hepatopathie beobachtet, die es adäquat zu verhindern und versorgen gilt.

Auch der pulmonalarterielle Hochdruck (PAH) bei Kindern hat sich mittlerweile von einer auch im Kindesalter fortschreitenden und lebensbedrohlichen Erkrankung zu einer Transitionskrankheit entwickelt. *M. Gorenflo* und *V.C. Ziesnitz* geben einen Überblick zu Therapiekonzepten, die hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern bewertet werden. Aufgrund der unterschiedlichen Ätiologien wie PAH im Rahmen einer angeborenen Herzerkrankung können die Behandlungsstrategien bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen abweichen. Pharmakologische Herausforderungen in der pädiatrischen Altersgruppe wie therapeutisches Drug-Monitoring oder der noch unerfüllte Be-

darf an kontrollierten Studien mit PAH-Medikamenten allein oder in Kombinationstherapie werden dargestellt. Das Beispiel der EMAH-Zusatzbezeichnung für Kardiologen (Betreuung angeborener Herzfehler im Erwachsenenalter) ist ein vorbildlicher Weg, die Transition zu institutionalisieren und professionalisieren.

---

» Je schwerer das Krankheitsbild, umso hilfreicher ist eine sorgfältige Transition

---

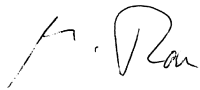
Die neuromuskulären Erkrankungen mit chronisch respiratorischer Insuffizienz schließlich stellen eine interdisziplinäre Entität per se dar. *M. Winterholler* und *R. Trollmann* geben einen gerade für Lungenärzte faszinierenden Blick über den Tellerrand auf diese im Kindesalter auftretenden neuromuskulären Erkrankungen (NME), die entweder genetisch bedingt oder durch Autoimmunerkrankungen ausgelöst sind. Häufiger unter diesen insgesamt seltenen Erkrankungen sind die Muskeldystrophie Duchenne, die spinale Muskelatrophie und die hereditären Neuropathien, bei den Autoimmunerkrankungen die Myasthenia gravis, die Dermatomyositis sowie eine Reihe rheumatischer Erkrankungen. Je komplexer das Erkrankungsbild, je seltener die Erkrankung und je schwerer die Behinderung bei einem Adoleszenten ist, umso hilfreicher ist eine sorgfältige Transition. Dies gilt insbesondere auch für Patienten mit NME und Atemmuskelschwäche, bei denen ein Informationsverlust schnell zu vita-

len Komplikationen führen kann. Eine Übergabe/Transition sollte frühzeitig geplant und kommuniziert werden.

Transition ist am effizientesten in etablierten Strukturen mit guten persönlichen Kontakten der Ärzte untereinander. Für diese Erkrankungen ist ein strukturierter Transitionsprozess wünschenswert, um die Jugendlichen auf den Wechsel der Versorgung vorzubereiten, den Informationsaustausch zwischen den Disziplinen sicherzustellen und im Sinne der Patienten eine erhöhte Morbidität durch Destabilisierung während eines unstrukturierten Wechsels zu verhindern. Die Phase der Transition fällt zudem in die Zeit der Pubertät, in der die Jugendlichen mehr Selbstständigkeit fordern und häufig deutlich risikobereiter sind mit der Konsequenz, dass die Therapieadhärenz sinkt, ohne dass vorab oder begleitend die Kompetenz für ein angemessenes Selbstmanagement der Erkrankung erworben wurde.

Wir wünschen unserer Leserschaft viel Freude an diesem Sonderheft!

Ihr  
Prof. Dr. med. Dr. med. habil.



Markus A. Rose

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Markus A. Rose**  
Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und CF Zentrum, Klinikum Stuttgart, Standort Mitte (Olgahospital)  
Kriegsbergstr. 62, 70174 Stuttgart, Deutschland  
m.rose@klinikum-stuttgart.de

**Interessenkonflikt.** M.A. Rose gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Unterschiede der Immunreaktion gegen SARS-CoV-2 bei milder und schwerer COVID-19-Krankheit

Warum erkranken Menschen, die sich mit SARS-CoV-2 infiziert haben, unterschiedlich schwer an der davon ausgelösten Krankheit COVID-19?

**Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler um Prof. Dr. Mascha Binder von der Universitätsmedizin Halle (Saale) haben dazu mehr als 14 Millionen Rezeptor-Sequenzen von B- und T-Zellen, also Immunzellen, untersucht, die sie aus Blutproben von COVID-19-Patientinnen und -Patienten gewonnen haben. Die Ergebnisse hat die Gruppe im Fachmagazin „Immunity“ (CellPress) publiziert.**

„Das Projekt zeigt Charakteristika von Immunantworten gegen Sars-CoV-2 bei milden und schweren Krankheitsverläufen auf. Die Unterschiede in den Immunantworten legen nahe, dass das Erreichen einer frühen schützenden Immunität oder auch das Verhältnis von schützenden und nicht-schützenden Anteilen in der Immunantwort darüber entscheiden kann, ob eine schnelle Viruseliminierung und Abheilung gelingt und sich ein pathologischer Entzündungszustand und damit schwerer Erkrankungsverlauf vermeiden lässt. Unsere Daten geben somit einen grundlegenden Einblick in die erworbene Immunität gegen SARS-CoV-2“, erklärt Mascha Binder, Professorin für Onkologie und Hämatologie sowie Direktorin der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin IV der Universitätsmedizin Halle (Saale).

### Auffällige Laborwerte auch noch Wochen nach der Ausheilung

Erstaunlich sei auch, dass man habe zeigen können, dass viele junge Patientinnen und Patienten mit milden Verläufen und schneller Erholung auch noch Wochen nach der Ausheilung auffällige Laborwerte zeigen.

„Neben überschießend regenerierenden Immunzellen finden sich pathologische Muster in kardiovaskulären Risikofaktoren und in Interferonen, das sind bestimmte Botenstoffe, die in der viralen Abwehr eine Rolle spielen, aber auch mit Vermehrung von Bindegewebsfasern und Vernarbung in bestimmten Geweben wie der Lunge einhergehen können“, erklärt die Wissenschaftlerin und Ärztin. Ob dies in dieser Patientengruppe mit einem erhöhten Risiko für Folgeerkrankungen assoziiert sei, müsse mit weiteren Langzeitbeobachtungsstudien geklärt werden.

Die Blutproben waren dabei sowohl von Menschen mit überstandener als auch von Menschen mit aktueller COVID-19-Erkrankung entnommen worden. Als Vergleichsgruppe diente eine altersangepasste Kohorte, die negativ auf COVID-19-Antikörper getestet wurde.

Doch nicht nur die Publikation steht der Wissenschaftswelt und Öffentlichkeit zur Verfügung, sondern auch die identifizierten Immunrezeptorsequenzen werden in einer öffentlichen Datenbank abgelegt. „Sie können damit von der wissenschaftlichen Gemeinschaft genutzt und zum Beispiel für diagnostische Anwendungen, aber auch zur Entwicklung einer passiven Immuntherapie mit neutralisierenden Antikörpern weiterentwickelt werden“, so Binder.

Originalpublikation:  
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.06.024>

**Cornelia Fuhrmann,  
Martin-Luther-Universität Halle-  
Wittenberg**



Pneumologie 2021 · 18:75–85  
<https://doi.org/10.1007/s10405-020-00368-9>  
 Angenommen: 7. Dezember 2020  
 Online publiziert: 5. Januar 2021  
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021

Redaktion  
 M. Rose, Stuttgart

Monika Gappa<sup>1</sup> · Marek Lommatzsch<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinik für Kinder und Jugendliche, Evangelisches Krankenhaus Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland

<sup>2</sup> Klinik und Poliklinik für Innere Medizin, Universität Rostock, Rostock, Deutschland

# Transition bei chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen von pädiatrischer in internistische lungenärztliche Versorgung

## Frühkindliche Faktoren und „Tracking“

Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen weltweit mit zunehmender Prävalenz. Zudem ist es weltweit die mit Abstand führende chronische Atemwegserkrankung im Erwachsenenalter [1]. In Deutschland wird (je nach Studie) eine Prävalenz von 9–21 % vermutet [2]. Während die Diagnose in der Regel im älteren Erwachsenenalter gestellt wird (Alter bei Erstdiagnose typischerweise jenseits des 55. Lebensjahres), sprechen viele Studiendaten dafür, dass das Risiko, an einer COPD zu erkranken, von der fetalen Lungenentwicklung, Geschwindigkeit und Dauer des postnatalen Lungenwachstums, der Höhe der maximal erreichten Lungenfunktion (das „Plateau“) sowie im Erwachsenenalter Beginn und Geschwindigkeit des Abfalles der Lungenfunktion abhängt (■ **Abb. 1**; [3]).

Als wichtige frühe Einflussfaktoren auf diese Lungenentwicklung hat in den letzten Jahren eine Vielzahl von Studien v. a. prä- und postnatale Tabakrauchexposition, ein niedriges Geburtsgewicht, Frühgeburtlichkeit, untere Atemwegsinfektionen in den ersten 3 Lebensjahren, obstruktive Bronchitis und Asthma identifiziert [4]. Die Vulnerabilität ist wahrscheinlich teilweise genetisch determiniert bzw. epigenetisch beeinflusst [5–7].

Als Beispiele seien die Beobachtungen der englischen MAAS- und ALSPAC-Kohorten und der tasmanischen Longitudinal Health Study genannt. Diese Langzeitstudien haben jeweils sehr ähnliche Lungenfunktionsschienen („trajectories“) identifiziert, die das oben genannte Modell der Lungenentwicklung bestätigen. Als wichtigste Einflussfaktoren fanden sich Atemwegobstruktionen bzw. wiederholtes Giemen in der frühen Kindheit („recurrent wheeze“), schweres Asthma, frühe Sensibilisierungen bzw. eine positive Familienanamnese für Asthma, aber immer auch frühkindliche Tabakrauchexposition [8, 9]. Eine Geburtskohorte auf der Isle of Wight zeigte, dass asymptotische Raucher bereits im frühen Erwachsenenalter eine Obstruktion der kleinen Atemwege aufweisen können [10]. In der tasmanischen Studie, die bereits bis in das mittlere Erwachsenenalter (50 Jahre) nachuntersucht hat, fand sich in den Gruppen mit früher Einschränkung der Lungenfunktion tatsächlich der höchste Anteil an Patienten mit COPD. Ein schnellerer Abfall der Lungenfunktion nach Erreichen des Plateaus war dagegen mit aktivem Rauchen assoziiert. Die englischen Studien fanden zudem eine Assoziation zwischen Lungenentwicklung und genetischen Faktoren.

Alle vorhandenen Daten weisen darauf hin, dass frühkindliche Faktoren für eine „Programmierung“ der Lungenentwicklung verantwortlich sind und die

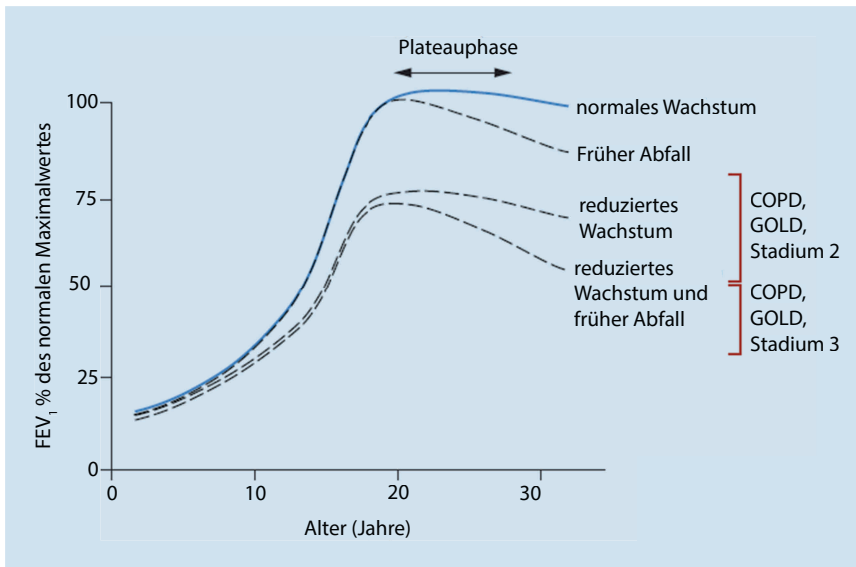
Entwicklung der Lungenfunktion bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt vorgegeben wird; eine einmal etablierte Einschränkung der Lungenfunktion scheint meist nicht wieder aufzuholen zu sein, wenngleich bei einigen Jugendlichen die Möglichkeit eines Aufholens der Lungenfunktionsentwicklung („catch-up“) postuliert wurde [11]. Die frühe Einschränkung der Lungenfunktion („reduziertes Wachstum“ in ■ **Abb. 1 und 2**) ist assoziiert mit „transient wheeze“, d. h. Kinder, die einzelne obstruktive Bronchitiden in den ersten Lebensjahren haben, aber kein persistierendes Asthma entwickeln. Diese Gruppe verdient möglicherweise bereits von pädiatrischer Seite mehr Aufmerksamkeit im Sinne einer präventiven Begleitung, weil sich hier zukünftige Patienten mit COPD finden.

---

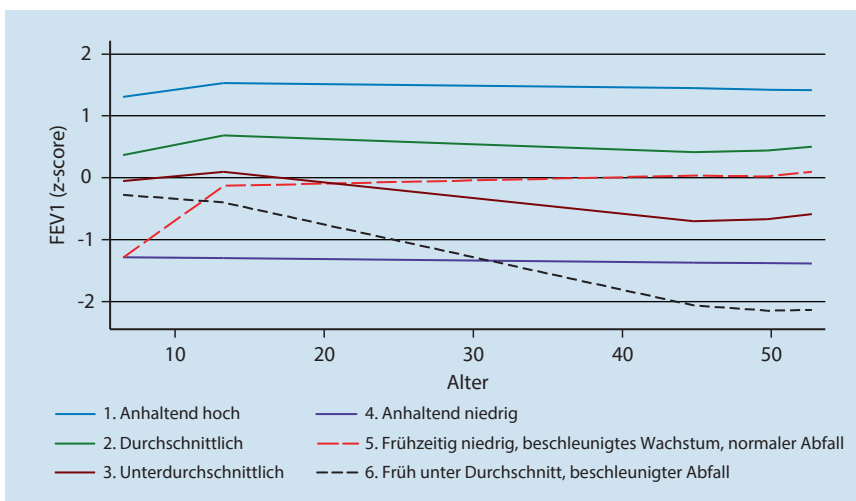
» Frühkindliche Faktoren sind für eine „Programmierung“ der Lungenentwicklung verantwortlich

---

Um auf die frühen Risikofaktoren Einfluss zu nehmen, spielen naturgemäß präventive Maßnahmen eine Rolle, die pädiatrisch bzw. gesamtgesellschaftlich initiiert werden müssen. Aber auch im Erwachsenenalter könnte Prävention im Sinne von gezielter Aufklärung z. B. bezüglich Rauchverhalten noch effektiv sein, um den beschleunigten Verlust an



**Abb. 1** ▲ Modell der Lungenentwicklung und Risiko für COPD (chronisch obstruktive Lungenerkrankung). FEV forciertes expiratorisches Volumen, GOLD „Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease“. (Datenquelle [3])



**Abb. 2** ▲ 6 Lungenfunktionsverläufe („trajectories“), vom 7. Lebensjahr bis in die 6. Lebensdekade. FEV1 forciertes expiratorisches Volumen in 1 s. (Datenquelle [9])

Lungenfunktion in dieser Gruppe zu verhindern.

### Asthma – Verlauf und Prognose

Die CAMP (Childhood Asthma Management Programme)-Studie verdeutlicht das potenzielle Risiko für Patienten mit diagnostiziertem Asthma im Kindes- und Jugendalter hinsichtlich langfristiger Einschränkung der Lungenfunktion und Morbidität im Erwachsenenalter: 75% der Probanden mit mildem und moderatem Asthma zeigten im Alter von 26 Jahren eine Einschränkung der

Lungenfunktion im Sinne einer persistierenden obstruktiven Ventilationsstörung; immerhin 11% erfüllten bereits in diesem Alter die Kriterien für eine COPD. Eine aktuelle Analyse einer Geburtskohorte aus Kopenhagen (Geburtsjahr: 1960) über insgesamt 60 Jahre zeigte, dass Asthma-ähnliche Symptome in der Kindheit das Risiko einer späteren COPD-Entwicklung verdoppeln [12]. Australische Daten haben gezeigt, dass schweres Asthma und eine frühe Einschränkung der Lungenfunktion mit einer frühzeitigen Diagnose einer COPD

assoziiert sind (bereits bei 50-Jährigen) [13, 14].

Grundsätzlich gehen wir davon aus, dass 30–70% der Kinder mit Asthma im Verlauf der Adoleszenz beschwerdefrei werden (allerdings schließt eine Beschwerdefreiheit im jungen Erwachsenenalter eine persistierende Lungenfunktionseinschränkung nicht aus). Die Chance auf klinische Remission ist vom Schweregrad des Asthma abhängig [15]. Möglicherweise kann zukünftig eine microRNA (Ribonukleinsäure)-Analyse bei der Einschätzung der individuellen Prognose helfen [16].

» Etwa 30–70% der Kinder mit Asthma werden im Verlauf der Adoleszenz beschwerdefrei

Im klinischen Alltag sind die entscheidenden prognostischen Faktoren der Schweregrad des Asthma und die Asthmakontrolle bzw. das Auftreten von Asthmaexazerbationen sowie das Ausmaß der Atopie (Sensibilisierungen, allergische Erkrankungen). Klinische Studien geben Hinweise darauf, dass eine bessere Asthmakontrolle durch frühen Einsatz inhalativer Kortikosteroide (ICS) den Verlust an Lungenfunktion verringern kann [17]; die neuen Leitlinien mit der Empfehlung für ICS bereits bei mildem Asthma tragen dem Rechnung ([18], <https://www.leitlinien.de/nvl/asthma>). Die pädiatrische Erfahrung zeigt, dass es gerade in der Pubertät schwierig ist, Krankheitseinsicht und eine gute Therapieadhärenz zu erreichen, sodass ein Transitionsprozess über diese Entwicklungsphase sinnvoll erscheint.

### Risikofaktor schweres Asthma

Eine kleine, aber besondere Gruppe unter den Jugendlichen mit Asthma stellen diejenigen mit schwierigem bzw. schwerem Asthma dar. Bei diesen Patienten wird nicht nur die aktuelle Asthmakontrolle („asthma control“), sondern auch die zukünftigen Risiken für eine Verschlechterung der Erkrankung („future risk“) werden beachtet (<https://www.leitlinien.de/nvl/asthma>, <https://ginasthma.org/gina-reports/>). Zu diesen Risiken zäh-





Mehr zur neuen  
Dreifach-Kraft gegen COPD  
erfahren Sie hier:

[qrco.de/3fachKRAFT](http://qrco.de/3fachKRAFT)



**TRIXEO**  
**AEROSPHERE®**

(Formoterol/Glycopyrronium/  
Budesonid) Druckgasinhalation

# ENTFESSELN SIE DIE DREIFACH-KRAFT FÜR IHRE COPD-PATIENTEN\*



2 x 2  
Gabe



\* TRIXEO AEROSPHERE® ist angezeigt zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer ICS/LABA oder LAMA/LABA Therapie nicht ausreichend eingestellt sind.<sup>1</sup>

#### Referenzen

1. TRIXEO AEROSPHERE® Fachinformation, AstraZeneca GmbH, Dezember 2020

**Trixeo Aerosphere® 5 Mikrogramm/7,2 Mikrogramm/160 Mikrogramm Druckgasinhalation, Suspension**

**Wirkstoffe:** Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.), Glycopyrroniumbromid (Ph.Eur.), Budesonid. **Verschreibungspflichtig.** **Zusammensetzung:** Jeder Sprühstoß (über das Mundstück abgegebene Menge) enthält 5 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.), 9 Mikrogramm Glycopyrroniumbromid (Ph.Eur.), entsprechend 7,2 Mikrogramm Glycopyrronium, und 160 Mikrogramm Budesonid. Dies entspricht einer abgemessenen Menge von 5,8 Mikrogramm Formoterolfumarat-Dihydrat (Ph.Eur.), 10,4 Mikrogramm Glycopyrroniumbromid (Ph.Eur.), entsprechend 8,2 Mikrogramm Glycopyrronium, und 182 Mikrogramm Budesonid. **Sonstige Bestandteile:** Norfluran, Colfoscerilstearat, Calciumchlorid. **Anwendungsgebiet:** Zur 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 einer Kombination aus einem langwirksamen Beta2-Agonisten und einem langwirksamen Muskarinrezeptor-Antagonisten nicht ausreichend eingestellt sind. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Häufig: Oropharyngeale Candida-Infektionen, Pneumonie, Hyperglykämie, Angstzustände, Schlafstörungen, Kopfschmerzen, Palpitationen, Dysphonie, Husten, Übelkeit, Muskelkrämpfe, Harnwegsinfektionen, Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen, Depression, Agitiertheit, Unruhe, Nervosität, Schwindelgefühl, Tremor, Angina pectoris, Tachykardie, Herzrhythmusstörungen (Vorhofflimmern, supraventrikuläre Tachykardie, Extrasystolen), Reizungen im Rachenraum, Bronchospasmus, Mundtrockenheit, Blutergüsse, Harnverhalt, Brustschmerz. Sehr selten: Anzeichen und Symptome glukokortikoidüblicher Wirkungen (z. B. Unterfunktion der Nebennierenrinde), Verhaltensstörungen. Nicht bekannt: Angioödem, verschwommenes Sehen, Katarakt, Glaukom. **Weitere Hinweise:** siehe Fachinformation. **Pharmazeutischer Unternehmer:** AstraZeneca GmbH, 22876 Wedel, E-Mail: [azinfo@astrazeneca.com](mailto:azinfo@astrazeneca.com), [www.astrazeneca.de](http://www.astrazeneca.de), Servicehotline für Produktanfragen: 0800 2288660. **Stand:** Dezember 2020. DE-30818/2020

AstraZeneca



len eine (nicht vollständig reversible) Einschränkung der Lungenfunktion, rezidivierende Asthmaexazerbationen und unerwünschte Medikamentennebenwirkungen. Schweres Asthma kann sich bereits in der frühen Kindheit manifestieren, allerdings tritt es auch bei Patienten auf, die erst im Erwachsenenalter ein Asthma entwickeln („Adult-onset-Asthma“). Letztere Form des schweren Asthmas wird oft mit einer COPD verwechselt. Die Diagnose eines schweren Asthmas wird gestellt, wenn

- Differenzialdiagnosen ausgeschlossen sind,
- Komorbiditäten und aggravierende Faktoren identifiziert und behandelt sind,
- eine gute Adhärenz und Inhalationstechnik sichergestellt wurde und trotzdem eine Therapie der Stufe 5 oder 6 dauerhaft erforderlich ist (bzw. zu keiner ausreichenden Asthmakontrolle führt).

Häufig rezidivierende Exazerbationen in der Kindheit führen zu einem frühen Verlust an Lungenfunktion. Wahrscheinlich spielt bei dieser Verlaufsform mit häufigen virusassoziierten Exazerbationen in der frühen Kindheit eine genetische Komponente eine Rolle [19]. Daneben sind multiple Sensibilisierungen Risikofaktoren für ein persistierendes Asthma. In dieser Gruppe von Patienten findet sich wahrscheinlich ein hoher Prozentsatz von zukünftigen Patienten mit COPD [9].

Ob und wie der Verlauf mit modernen Therapieoptionen einschließlich Biologika zu beeinflussen ist, lässt sich noch nicht beantworten. Die Biologikatherapie ist mit Ausnahme von Omalizumab für diese Altersgruppe neu, und die Erfahrungen gerade hinsichtlich der langfristigen Entwicklung sind gering.

» Eine gelungene Transition in die internistische Versorgung ist gerade bei schwerem Asthma wichtig

Die Chance auf eine bessere Asthmakontrolle mit modernen Therapieoptio-

Pneumologie 2021 · 18:75–85 <https://doi.org/10.1007/s10405-020-00368-9>  
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021

M. Gappa · M. Lommatzsch

## Transition bei chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen von pädiatrischer in internistische lungenärztliche Versorgung

### Zusammenfassung

Bezüglich Transition bei Lungenerkrankungen gibt es 2 große Themen: 1) Kenntnis über den frühkindlichen Einfluss auf Erkrankungen mit klinischer Manifestation im Erwachsenenalter und 2) Übergang von pädiatrischer zu internistisch-pneumologischer Versorgung bei definierten chronischen Erkrankungen. Mittlerweile ist es allgemein akzeptiert, dass frühkindliche und sogar vorgeburtliche Faktoren eine wesentliche Rolle für die Lungengesundheit im Erwachsenenalter spielen. Das Konzept des „Tracking“ bedeutet dabei, dass eine frühkindliche Einschränkung der Lungenfunktion dazu führt, dass die maximal erreichte Lungenfunktion zu Beginn des Erwachsenenalters geringer ausfällt und damit das Risiko für eine frühe Manifestation einer COPD (chronisch obstruktive Lungenerkrankung) steigt. Insofern ist im Kontext mit der Evaluation erwachsener Patienten die Kenntnis der pädiatrischen Anamnese auch für den internistischen Pneumologen wichtig. Transition der medizinischen Versorgung könnte bei entsprechenden Erkrankungen bedeuten: präventive Begleitung von

Jugendlichen und jungen Erwachsenen, bei denen entsprechende Risiken aus der frühen Kindheit bekannt sind. Ein strukturierter Transitionsprozess ist wünschenswert, um die Jugendlichen auf den Wechsel der Versorgung vorzubereiten, den Informationsaustausch zwischen den Disziplinen sicherzustellen und im Sinne der Patienten eine erhöhte Morbidität durch Destabilisierung während eines unstrukturierten Wechsels zu verhindern. Nachfolgend werden zum einen die frühkindlichen Faktoren und das Modell des „Tracking“ erläutert, aber auch klinische und psychosoziale Aspekte der Transition an den Beispielen „bronchopulmonale Dysplasie“ und „schweres Asthma“ bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen dargestellt, um schließlich aktuelle Leitlinien und praktische Aspekte zu diskutieren.

### Schlüsselwörter

Tracking · Lungenentwicklung · Schweres Asthma · Bronchopulmonale Dysplasie · Jugendliche

## Transition from pediatric to adult respiratory care in (patients with) chronic obstructive lung disease

### Abstract

The transition from pediatric to adult care of pulmonary diseases includes two big topics: 1) knowledge of factors influencing lung development during early childhood with clinical manifestation in adulthood and 2) transition from pediatric to adult pneumological care of patients with defined chronic lung diseases. It is now generally accepted that early childhood and even prenatal factors play a substantial role for lung health in adulthood. With respect to the concept of tracking, an early childhood impairment of lung function means that the maximum lung function achieved in young adulthood is lower and therefore the risk of an early manifestation of chronic obstructive pulmonary diseases (COPD) increases. Thus, in the context of the evaluation of adult patients, knowledge of the pediatric history is also important for the pneumologist. Transition of the medical care could mean for appropriate

diseases: preventive accompaniment of adolescents and young adults for whom corresponding risks are known from early childhood. A structured transition process would be desirable to prepare the adolescents for the change in care, to ensure information exchange between the disciplines and for the benefit of the patient to avoid an increased morbidity by destabilization during an unstructured transition. This article elucidates the early childhood factors and the model of tracking and presents the clinical and psychosocial aspects of transition using the examples of bronchopulmonary dysplasia and severe asthma in adolescents and young adults in order to finally discuss the current guidelines and practical aspects.

### Keywords

Tracking · Lung development · Severe asthma · Bronchopulmonary dysplasia · Adolescents

## Vargatef® – konsequenter Anschluss an die Erstlinie<sup>a</sup>

Ihr entscheidender Griff

Antiangiogenese mit Vargatef®:<sup>a</sup>

Therapie der Wahl nach Erstlinienkombination  
Immuncheckpoint-Inhibition + Chemotherapie<sup>1</sup>

3-fach zielgerichteter Angiokinase-Inhibitor

 **Vargatef**<sup>®</sup>  
Nintedanib

<sup>a</sup> In Kombination mit Docetaxel nach Erstlinienchemotherapie beim fortgeschrittenen Adenokarzinom der Lunge.

<sup>1</sup> Onkopedia-Leitlinie Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC), der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., Stand Oktober 2019.

**Vargatef**® 100 mg/150 mg Weichkapseln zum Einnehmen. **Wirkstoff:** Nintedanib. **Zusammensetzung:** Eine Kapsel enthält 100 mg/150 mg Nintedanib (als Esilat). Sonstige Bestandteile: Gelatine, Mittelkettige Triglyceride, Hartfett, Glycerol (85%), Titandioxid [E 171], Phospholipide aus Sojabohnen [E 322], Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O [E 172], Eisen(III)-oxid [E 172], Schellack, Eisen(II,III)-oxid [E 172], Propylenglycol [E 1520]. **Anwendungsgebiete:** Vargatef® wird angewendet in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem, metastasiertem oder lokal rezidiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Adenokarzinom-Histologie nach Erstlinienchemotherapie. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Nintedanib, Erdnuss oder Soja oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Neutropenie (einschließlich febriler Neutropenie), Appetitverlust, Elektrolytverschiebung, periphere Neuropathie, Blutung, Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerz, Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut, Mukositis (einschließlich Stomatitis), Ausschlag, Alopezie. Häufig: Febrile Neutropenie, Abszesse, Sepsis, Thrombozytopenie, Dehydratation, Gewichtsabnahme, Kopfschmerzen, venöse Thromboembolie, Hypertonie, Hyperbilirubinämie, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Pruritus. Gelegentlich: Myokardinfarkt, Gastrointestinale Perforation, Pankreatitis, Arzneimittelbedingte Leberschädigung, Nierenversagen. Nicht bekannt: Aneurysmen und Arterienabrisse, Kollitis. **Warnhinweise:** siehe Fachinformation. **Dosierung:** Empfohlene Dosis 200 mg zweimal täglich im Abstand von ca. 12 Stunden an den Tagen 2 bis 21 eines 21-tägigen Standardbehandlungszyklus mit Docetaxel. **Verschreibungspflichtig. Stand der Information:** Dezember 2019. **Weitere Hinweise:** siehe Fachinformation. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Binger Str. 173, 55216 Ingelheim, Tel.: 0800/7790900, Fax: 06132/729999, E-Mail: info@boehringer-ingelheim.de | © 2020 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Deutschland. Alle Rechte vorbehalten.



nen darf aber nicht durch den Wechsel aus der pädiatrischen Versorgung gefährdet werden. Die Jugendlichen und jungen Erwachsenen stehen zu dem Zeitpunkt des Wechsels vor multiplen Herausforderungen, die durch die schwere Erkrankung zusätzlich belastet sind. So ist auch die Berufswahl für Jugendliche und junge Erwachsene mit schwerem Asthma ein wichtiges Thema, bei dem erheblicher Beratungsbedarf besteht [20]. Abhängig vom individuellen Entwicklungsstand und dem persönlichen Umfeld ist das Ausmaß der notwendigen Unterstützung und Begleitung unterschiedlich. Dabei wären ein guter Transitionsprozess und ein gelungener Transfer in die internistische Versorgung hilfreich. Wichtig sind dabei auch ausreichende Erfahrung, Sensibilität und Sorgfalt des die Versorgung übernehmenden Erwachsenenpneumologen: Ein schweres Asthma (insbesondere dann, wenn eine Rauchexposition hinzutritt) wird im Erwachsenenalter oft mit einer COPD gleichgesetzt und nicht gezielt und asthmaspezifisch behandelt.

### Frühgeburtlichkeit und bronchopulmonale Dysplasie

Studien zur langfristigen Lungenentwicklung ehemaliger Frühgeborener zeigen, dass trotz der „modernen“ Neonatologie mit Surfactant und nichtinvasiver Beatmung die Störung der Lungenentwicklung infolge der vorzeitigen Geburt langfristig persistiert, selbst wenn keine bronchopulmonale Dysplasie (auch: chronische Lungenerkrankung des ehemaligen Frühgeborenen, „chronic lung disease“) im eigentlichen Sinn diagnostiziert wurde. Die ehemaligen Frühgeborenen, die an Zahl weiter zunehmen, könnten also eine Patientengruppe mit einer neuen Form der COPD darstellen; Evidenz dazu gibt es bislang kaum. Wenn man davon ausgeht, dass knapp 10 % aller Geburten auch in Deutschland vorzeitig erfolgen und ca. 3500 sehr unreife Kinder mit einem Gewicht <1000 g geboren werden, bedeutet dies über die letzten 20 Jahre wenigstens 70.000 erwachsene Patienten mit chronischen Lungenveränderungen nach Frühgeburtlichkeit (Information Bundesver-

band „Das frühgeborene Kind“, www.fruehgeborene.de), die wahrscheinlich mehrheitlich die Diagnosekriterien für eine COPD erfüllen. Die Diagnose bronchopulmonale Dysplasie (BPD) wird gestellt, wenn Sauerstoffbedarf jenseits der 36. SSW (Schwangerschaftswoche) besteht; es gibt milde und schwere Formen. Häufig finden sich insbesondere bei schwerer Form Komorbiditäten mit neurologischen Folgeerkrankungen und multiprofessionellem Versorgungsbedarf.

### » Frühgeborene haben eine gestörte Lungenentwicklung und damit ein Risiko für eine COPD

An dieser Stelle geht es „nur“ um den pneumologischen Aspekt der Versorgung. Anders als hinsichtlich der neurologischen Probleme ist eine pädiatrisch pneumologische Nachuntersuchung extrem Frühgeborener nicht obligat vorgesehen, sodass es für diese Patientengruppe kein strukturiertes Nachsorge- (oder im internistisch-pneumologischen Sinn Vorsorge-) Programm gibt. Dabei haben ehemalige Frühgeborene häufig eine erhebliche respiratorische Morbidität, die sich mit häufigen kinderärztlichen Vorstellungen wegen problematisch verlaufender Atemwegsinfekte (obstruktive Bronchitis, Bronchiolitis, Pneumonie), wiederholten Krankenhausaufenthalten oder einer Belastungseinschränkung zeigen kann. Das Ausmaß der Veränderungen lässt sich im Einzelfall nicht vorhersagen. Auf jeden Fall sollte kinderärztlich eine Verlaufsuntersuchung ehemaliger Frühgeborener mit regelmäßiger Messung der Lungenfunktion und im besten Fall kinderpneumologischer Begleitung erfolgen [21, 22].

### Klinische Aspekte der bronchopulmonalen Dysplasie im Erwachsenenalter

Die klinische Präsentation einer BPD im Erwachsenenalter kann sehr unterschiedlich sein mit

- a) asthmaähnlichen Symptomen aufgrund einer persistierenden Hyperreagibilität,
- b) erheblicher obstruktiver Ventilationsstörung und Emphysembildung oder
- c) persistierender pulmonaler Hypertension.

Bei b) und c) stehen Belastungseinschränkungen in der Regel im Vordergrund, bei a) die akuten Beschwerden, die schlecht auf Salbutamol ansprechen. Entsprechende Kasuistiken sind kürzlich als Übersicht in *Chest* publiziert worden [23]. Eine australische Arbeitsgruppe hat den Verlauf der Lungenfunktion bei sehr kleinen Frühgeborenen bis zum 18. Geburtstag dargestellt und eine mittlere Einschränkung der FEV<sub>1</sub> (forciertes expiratorisches Volumen in 1 s) im Vergleich zu Reifgeborenen von ca. 1 Standardabweichung (z-Wert FEV<sub>1</sub> -1, ca. 80 % des erwarteten Wertes) gefunden. Die Veränderungen waren bereits im frühen Schulalter vorhanden, nahmen bei Rauchern und bei Patienten mit der Diagnose BPD aber bis zum Erreichen des Erwachsenenalters mehr zu als bei Frühgeborenen ohne diese Risikofaktoren. Die klinischen Folgen der Frühgeburtlichkeit und der gestörten Entwicklung des pulmonalen Gefäßbettes im Erwachsenenalter werden erst seit Kurzem diskutiert [24]. Wichtig für die Transition der ehemaligen Frühgeborenen ist die Einsicht, dass

- die Störung der pulmonalen Entwicklung bei vorzeitiger Geburt Auswirkungen bis in das Erwachsenenalter hat und
- eine BPD nicht eine pädiatrische Erkrankung ist, die in den ersten Lebensjahren ausheilt, sondern diese Patientengruppe von pädiatrischer Seite einer vor- und fürsorglichen Versorgung bedarf, sodass bei Transfer in die Erwachsenenmedizin auch eine valide Übergabe bezüglich des pulmonalen Status erfolgen kann.

Für Ihre Patienten mit akuter venöser Thromboembolie (TVT/LE)\*#

Hand aufs Herz,  
für sich selbst würden Sie auch  
auf **Wirksamkeit & Sicherheit**<sup>1\*</sup>  
vertrauen.



## ELIQUIS® verbindet beides:

- starke Wirksamkeit vglb. mit Enoxaparin/Warfarin<sup>1</sup>
- signifikant weniger schwere Blutungen vs. Enoxaparin/Warfarin<sup>1</sup>

\*ELIQUIS® (Apixaban): Ein oraler, direkter Faktor-Xa-Inhibitor indiziert zur Behandlung und Rezidivprophylaxe von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) bei Erwachsenen<sup>2</sup>

# TVT= Tiefe Venenthrombose, LE= Lungenembolie

Literaturangaben: 1. Agnelli G et al. N Engl J Med 2013; 369: 799-808 2. aktuelle Fachinformation ELIQUIS®

**Eliquis 2,5 mg** Filmtabletten. **Eliquis 5 mg** Filmtabletten. **Wirkstoff:** Apixaban. **Zusammensetzung:** Wirkstoff: 2,5 mg bzw. 5 mg Apixaban. Sonst. Bestandteile: Lactose, Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Natriumdodecylsulfat, Magnesiumstearat, Lactose-Monohydrat, Hypromellose, Titandioxid, Triacetin, Eliquis 2,5 mg zusätzlich: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O; Eliquis 5 mg zusätzlich: Eisen(III)-oxid.  
**Anwendungsgebiete:** Prophylaxe v. Schlaganfällen u. systemischen Embolien bei erw. Pat. mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern u. einem o. mehreren Risikofaktoren, wie Schlaganfall o. TIA in der Anamnese, Alter ≥75 Jahren, Hypertonie, Diabetes mellitus, symptomatische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse ≥II). Behandlung v. tiefen Venenthrombosen (TVT) u. Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe v. rezidivierenden TVT und LE bei Erw. Eliquis 2,5 mg zusätzlich: Prophylaxe venöser Thromboembolien bei erw. Pat. nach elektiven Hüft- o. Kniegelenkersatzoperationen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gg. den Wirkstoff o.e.d. sonst. Bestandteile; akute klinisch relevante Blutung; Lebererkrankungen, die mit einer Koagulopathie u. einem klinisch relevanten Blutungsrisiko verbunden sind. Läsionen o. klinische Situationen, falls sie als signifikanter Risikofaktor für eine schwere Blutung angesehen werden (z.B. akute o. kürzl. aufgetretene gastrointestinale Ulzerationen, maligne Neoplasien m. hohem Blutungsrisiko, kürzl. aufgetretene Hirn- o. Rückenmarksverletzungen, kürzl. erfolgte chirurgische Eingriffe an Gehirn, Rückenmark o. Augen, kürzl. aufgetretene intrakranielle Blutungen, bekannte o. vermutete Ösophagusvarizen, arteriovenöse Fehlbildungen, vaskuläre Aneurysmen o. größere intraspinale o. intrazerebrale vaskuläre Anomalien). Gleichzeitige Anwendung anderer Antikoagulanzen z.B. UFH, niedermol. Heparine, Heparinderivate, orale Antikoagulanzen außer bei Umstellung der Antikoagulation oder mit UFH in Dosen um die Durchgängigkeit e. zentralvenösen o. arteriellen Katheters zu erhalten oder während einer Katheterablation. **Nebenwirkungen:** Häufig: Anämie, Thrombozytopenie; Blutungen am Auge (einschließlich Bindehautblutung); Blutungen, Hämatome, Hypotonie (einschließlich Blutdruckabfall während des Eingriffs); Epistaxis; Übelkeit, Gastrointestinale Blutung, Blutung im Mundraum, Rektalblutung, Zahnfleischblutung; erhöhte Gamma-Glutamyltransferase, erhöhte Alanin-Aminotransferase; Hautausschlag; Hämaturie; Abnormale vaginale Blutung, urogenitale Blutung; Kontusion. **Gelegentlich:** Überempfindlichkeitsreaktionen, allergisches Ödem, anaphylaktische Reaktion, Pruritus; Gehirnbrutung; Intraabdominalblutung; Hämoptyse; Hämorrhoidalblutung, Hämatochezie; abnormale Leberfunktionstests, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, erhöhte Blutwerte für alkalische Phosphatase, erhöhte Blutwerte für Bilirubin; Alopezie, Muskelblutung; Blutung an der Applikationsstelle; Okkultes Blut positiv; Postoperative Blutung (einschließlich postoperatives Hämatom, Wundblutung, Hämatom an Gefäßpunktionsstelle und Blutung an der Kathetereinstichstelle), Wundsekretion, Blutungen an der Inzisionsstelle (einschließlich Hämatom an der Inzisionsstelle), intraoperative Blutung, Traumatische Blutung. **Selten:** Blutung der Atemwege; Retroperitoneale Blutung. **Nicht bekannt:** Angioödem. **Weitere Hinweise:** siehe Fachinformation. Verschreibungspflichtig. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Plaza 254 - Blanchardstown Corporate Park 2 - Dublin 15, D15 T867, Irland. Version 12

4320E205D02527-01






















Eliquis®  
Apixaban



Bristol Myers Squibb™



**Tab. 1** Schulungsprogramm Transition KomPaS e. V.: Beispiel eines Fragebogens, um die Kompetenzen des Jugendlichen mit chronischer Erkrankung zu erfassen. (Aus: <http://between-kompas.com/fuer-jugendliche/lebenskuenstler/nimm-deine-gesundheit-selbst-in-die-hand/>)

Was sind die Ursachen deiner Krankheit? Was bewirkt sie in deinem Körper?			
Wann trat sie das 1. Mal auf? Wie hat sie sich seitdem entwickelt? (Krankengeschichte)			
Wie sieht deine normale Therapie aus (Medikamente, Dosierung, zusätzliche oder andere Therapien)?			
Was solltest du mit deiner Krankheit nicht machen bzw. wobei musst du aufpassen?			
Was sind normale Schwankungen in deinem Gesundheitszustand, was sind Warnzeichen für eine Verschlechterung?			
Was kannst du bei einer beginnenden Verschlechterung tun?			
Wann brauchst du auf jeden Fall sofort Hilfe? Wie bekommst du sie? Wer kann dir im Notfall helfen?			

## Praktische Aspekte der Transition bei schwerem Asthma: „Lost in transition“?

Die Prävalenz des schweren Asthmas ist gering und betrifft ca. 5% der Patienten mit Asthma insgesamt. Familien von Kindern und Jugendlichen, bei denen ein schweres Asthma bereits diagnostiziert ist, befinden sich in der Regel in einer spezialisierten Betreuung. Eine gelungene Transition von der pädiatrischen zur internistisch-pneumologischen Versorgung dieser kleinen Patientengruppe stellt im Alltag meist eine Herausforderung dar.

Eine schwedische Arbeitsgruppe konnte schon vor einigen Jahren zeigen, dass die Transition von Patienten mit mildem und mittelschwerem Asthma in der Regel auch ohne ein spezielles Setting gut gelingen kann [25]. Anders bei schwerem Asthma: 30 Patienten der BAMSE (Barn/Child, Allergy, Milieu, Stockholm, Epidemiology)-Geburtskohorte, bei denen im Alter von 16 Jahren ein schweres bzw. schwieriges Asthma bestand, sind im Alter von 24 Jahren zu ihren Erfahrungen mit der Gesundheitsversorgung in der Phase der Transition befragt worden. Das schwedische Gesundheitssystem ist sicher mit dem deutschen nicht gleichzusetzen; trotzdem werden hier Aspekte deutlich, die wahrscheinlich auch bei uns eine Rolle spielen: 15 von 16 jungen Erwachsenen hatten ein allergisches, Ig(Immunglobulin)E-vermitteltes Asthma, 14 in Kombination

mit anderen atopischen Erkrankungen wie Neurodermitis. Die Erfahrungen mit der Erwachsenenmedizin ließen sich in 4 Kategorien zusammenfassen: „Need to take responsibility“ (Eigenverantwortung); „Need of being involved“ (Einbeziehen der Jugendlichen in die Versorgung); „Feeling left out of the system“ (Informationsmangel); „Lack of engagement“ (Diskrepanz subjektive Krankheitseinschätzung und Unterstützung durch Versorger) [26]. Die Inhalte dieser Interviews zeigen zweierlei:

- Von pädiatrischer Seite muss früher an der Eigenverantwortung und Selbstständigkeit der Jugendlichen gearbeitet werden.
- Seitens der Erwachsenenpneumologen bedarf es für Patienten in dieser Phase der Transition der Bereitstellung vermehrter zeitlicher Ressourcen, zudem müssen die Symptome (z. B. bei noch normaler Lungenfunktion) ernst genommen und gezielte Therapieoptionen besprochen werden

## Leitlinien und existierende Strukturen

Bislang gibt es kaum Leitlinien zum Thema „Transition“. Aktuell ist eine Leitlinie der EAACI (Europäische Akademie für Allergie und klinische Immunologie), die das aktuelle Wissen zum Thema „Transition bei allergischen Erkrankungen einschließlich Asthma“ zusammenfasst und mögliche Strukturen beschreibt [27].

Die European Respiratory Society (ERS) hat im vergangenen Jahr eine Leitlinie zum Thema „Langzeit-Management der Bronchopulmonalen Dysplasie“ veröffentlicht, die hinsichtlich der Transition von der pädiatrischen zur internistischen Versorgung eigentlich nur den Mangel an Strukturen benennt [28]. Im Rahmen des AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.)-Programmes wird in Deutschland gerade eine Transitionsleitlinie konsentiert, die aber nicht speziell auf respiratorische Erkrankungen ausgerichtet ist. Die besten Strukturen gibt es wahrscheinlich für die Versorgung von Patienten mit zystischer Fibrose. Schulungsprogramme, die unabhängig von einzelnen Krankheitsbildern angeboten werden, sind verfügbar, stellen v. a. das Erlernen der notwendigen Kompetenzen für die Betroffenen in den Vordergrund (z. B. Between: <http://between-kompas.com/>, oder Berliner Transitionsprogramm: <https://www.btp-ev.de/>) oder werden von einzelnen Kostenträgern angeboten (z. B. <https://www.aok-trio.de/>).

Tatsächlich ist es aber bei den hier besprochenen Erkrankungen bislang im Wesentlichen dem einzelnen Behandler überlassen, die jugendlichen Patienten auf den Transfer in die internistische Pneumologie vorzubereiten, Kontakte zu den Erwachsenenpneumologen zu knüpfen und gemeinsam den Transitionsprozess zu gestalten. Ein gutes, strukturiertes Transitionsprogramm wäre für alle Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf bei Asthma, chronischen Lungenveränderungen nach Frühgeburtlichkeit, aber auch anderen, selteneren chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen wie postinfektiöser Bronchiolitis obliterans sinnvoll (■ Tab. 1).

## Herausforderungen und Perspektiven

Zwei Aspekte der Transition sind aus kinderpneumologischer Sicht wichtig:

Erstens bestimmen frühkindliche Faktoren zumindest teilweise das Risiko, später an einer COPD zu erkranken. Die Identifikation der Risikopatienten ist pädiatrische Aufgabe. Die präventive





# Die immuno-onkologischste Kombination:

**OPDIVO®** (nivolumab) + **YERVOY®** (ipilimumab)

+ 2 Zyklen Chemotherapie



**Jetzt NEU zugelassen in der 1L NSCLC**  
**OPDIVO® + YERVOY® + 2 Zyklen Chemotherapie\*<sup>#,1,2</sup>**

- Chance auf **langanhaltende Wirksamkeit** durch die duale Immuntherapie<sup>3</sup>
- Möglichkeit der effektiven **initialen Krankheitskontrolle**, erreicht durch nur 2 Zyklen Chemotherapie<sup>3</sup>
- Erste duale Immuntherapie in der 1L NSCLC, die Wirksamkeit **unabhängig von Histologie- und PD-L1-Status** gezeigt hat<sup>3</sup>

Bristol Myers Squibb™

[bms-onkologie.de](http://bms-onkologie.de)

**OPDIVO®** 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. **Wirkstoff:** Nivolumab. **Sonst. Bestandteile:** Natriumcitratdihydrat, Natriumchlorid, Mannitol, Pentensäure, Polysorbat 80, Natriumhydroxid, Salzsäure und Wasser für Injektionszwecke. **YERVOY®** 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. **Wirkstoff:** Ipilimumab. **Sonst. Bestandteile:** Trometamolhydrochlorid, Natriumchlorid, Mannitol, Pentensäure, Polysorbat 80, Natriumhydroxid, Salzsäure und Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** **OPDIVO® / YERVOY®** ist in Kombination mit Ipilimumab/Nivolumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert. Im Vergleich zur Nivolumab Monotherapie wurde in der Kombination Nivolumab mit Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) gezeigt. **OPDIVO® / YERVOY®** ist in Kombination mit Ipilimumab/Nivolumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil indiziert. **OPDIVO® / YERVOY®** ist in Kombination mit Ipilimumab/Nivolumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinientherapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren keine sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen, indiziert. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen** (Häufigkeit und Schweregrad der Nebenwirkungen können je nach Kombination der erhaltenen Krebsmedikamente variieren) **Sehr häufig:** Hypothyreose, Hyperthyreose, verminderter Appetit, Kopfschmerzen, Dyspnoe, Kolitis, Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Hautausschlag, Pruritus, Muskel- und Skelettschmerzen, Arthralgie, Fatigue, Pyrexie, AST-Anstieg, ALT-Anstieg, Anstieg des Gesamt-Bilirubins, Anstieg der alkalischen Phosphatase, Lipase-Anstieg, Amylase-Anstieg, Kreatinin-Anstieg, Hyperglykämie, Hypoglykämie, Lymphopenie, Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Hyperkalzämie, Hypokalzämie, Hyperkaliämie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie. **Häufig:** Pneumonie, Infektionen der oberen Atemwege, Konjunktivitis, febrile Neutropenie, Eosinophilie, infusionsbedingte Reaktion, Hypersensibilität, Nebenniereninsuffizienz, Hypophyseninsuffizienz, Hypophysitis, Thyroiditis, Diabetes mellitus, Dehydrierung, Hypoalbuminämie, Hypophosphatämie, periphere Neuropathie, Schwindelgefühl, Uveitis, verschwommenes Sehen, trockene Augen, Tachykardie, Hypertonie, Pneumonitis, Pleuraerguss, Lungenembolie, Husten, Stomatitis, Pankreatitis, Obstipation, trockener Mund, Hepatitis, Vitiligo, trockene Haut, Erythem, Alopezie, Urtikaria, Arthritis, Muskelspasmen, muskuläre Schwäche, Nierenversagen (einschließlich akutem Nierenversagen), Ödeme (einschließlich peripheres Ödem), Schmerzen, Schmerzen in der Brust, Schüttelfrost, Hypermagnesiämie, Hypermagnesiämie, Gewichtsverlust, TSH-Anstieg. **Gelegentlich:** Bronchitis, aseptische Meningitis, Sarkoidose, diabetische Ketoazidose, Hypoparathyreoidismus, metabolische Azidose, Guillain-Barré-Syndrom, Polyneuropathie, Neuritis, Peroneuslähmung, autoimmune Neuropathie (einschließlich Gesichtsnerv- und Abduzensparese), Myasthenia gravis, Enzephalitis, Arrhythmie (einschließlich ventrikulärer Arrhythmie), Bradykardie, Vorhofflimmern, Myokarditis, Episkleritis, Darmerperforation, Gastritis, Duodenitis, Psoriasis, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Spondyloarthropathie, Sjögren-Syndrom, Myopathie, Polymyalgia rheumatica, Myositis (einschließlich Polymyositis), Rhabdomyolyse, Nephritis, Anstieg Gammaglutamyltransferase. **Selten:** Toxische epidermale Nekrolyse, seröse Netzhautablösung. **Nicht bekannt:** Hämophagozytische Lymphohistiozytose, Abstoßung eines soliden Organtransplantats, Tumorlyse-Syndrom, Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom, perikardiale Erkrankungen. Weitere Hinweise siehe jeweilige Fachinformation. **Verschreibungspflichtig.** Pharmazeutischer Unternehmer: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irland. Stand des Textes: V9. NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer) 1L = Erstlinientherapie (First Line) NSQ = nicht-platteneitheliales (non-squamous cell) NSCLC SQ = platteneitheliales (squamous-cell) NSCLC \* NSQ: Pemetrexed + Cisplatin oder Carboplatin; SQ: Paclitaxel + Carboplatin. # OPDIVO® / YERVOY® ist in Kombination mit Ipilimumab/Nivolumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinientherapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren keine sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen, indiziert. 1. OPDIVO®-Fachinformation, aktueller Stand 2. YERVOY®-Fachinformation, aktueller Stand 3. Reck M et al. ASCO, 2020; Oral Presentation



© Bristol Myers Squibb, 10/2020; 73560E205001815-01

Begleitung dieser Risikopatienten in einer vulnerablen Lebensphase, in der das Lungenwachstum abgeschlossen wird, der Verlust an Lungenfunktion beginnt, aber noch keine Symptome vorhanden sind, könnte dazu beitragen, die Prognose zu verbessern. Eine kontinuierliche Begleitung im Sinne eines Monitorings der Lungenfunktion für diese asymptomatischen Patienten und Übergabe an den internistischen Kollegen wäre wünschenswert, ist aber bislang nicht etabliert. Für die Versorgung von Patienten mit manifester COPD, insbesondere bei früher oder atypischer Präsentation, ist es für jeden internistischen Pneumologen wichtig, diese frühkindlichen Faktoren zu kennen und in der Differenzialdiagnose zu berücksichtigen.

Der zweite Aspekt betrifft die Transition von Patienten mit definierten Erkrankungen wie schweres Asthma oder bronchopulmonale Dysplasie. Die pädiatrische und adulte Medizin haben unterschiedliche Versorgungsansätze, die für die jungen Erwachsenen, die bisher eine aktive Unterstützung durch ihren Behandler gewohnt waren, ein medizinisches Risiko darstellen könnten, weil sie sich nun aktiv die notwendige Unterstützung suchen müssen. Patienten mit schwerer BPD haben darüber hinaus häufig Komorbiditäten, die einer multidisziplinären Versorgung bedürfen, und stellen somit eine besondere Herausforderung dar. Die Herausforderung der Transition fällt dabei zusammen mit einer Lebensphase mit mehreren großen Veränderungen wie Ende der schulischen Laufbahn, berufliche Qualifikation, Auszug aus dem Elternhaus oder Familiengründung etc., die für jeden und auch ohne chronische Erkrankung eine Herausforderung darstellen. Auch kann der Beginn eines zusätzlichen Zigarettenrauchens dazu führen, dass schweres Asthma oder eine BPD im weiteren Verlauf als „simple“ COPD fehlklassifiziert wird. Anders als für andere Erkrankungen (z. B. Mukoviszidose) ist ein strukturierter Transitionsprozess für schweres Asthma und BPD leider bislang nicht etabliert.

Ziel der pädiatrischen pneumologischen Behandlung ist es, den Weg zum höchsten oder wenigstens höchstmög-

chen „Lungenfunktionsgipfel“ zu begleiten und die Jugendlichen und die Familien bestmöglich vorzubereiten, sodass am Ende der pädiatrischen Versorgung nach dem Transfer in die internistische Pneumologie der bestmögliche Lungenfunktionsverlauf erreicht werden kann.

### Fazit für die Praxis

- **Obstruktive Lungenerkrankungen des Erwachsenenalters werden wesentlich durch frühkindliche Faktoren bestimmt. Der internistische Pneumologe sollte deshalb die Risikofaktoren kennen und in seiner Anamnese erfragen (Frühgeburtlichkeit, Tabakexposition, untere Atemwegsinfektionen).**
- **In der Pädiatrie ist eine präventive Begleitung von Patienten mit eindeutigen Risikofaktoren für eine zukünftige chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) einschließlich Messung der Lungenfunktion wünschenswert.**
- **Für Jugendliche mit der Diagnose schweres Asthma oder mit bronchopulmonaler Dysplasie kann eine gezielte Vorbereitung des Transfers in die internistische Pneumologie in Kooperation zwischen pädiatrischem und internistischem Pneumologen helfen, den Übergang in einer ohnehin schwierigen Lebensphase erfolgreich zu gestalten. Dafür sind auf beiden Seiten Ressourcen notwendig, klare Strukturen wären wünschenswert.**

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. med. Monika Gappa**  
Klinik für Kinder und Jugendliche,  
Evangelisches Krankenhaus Düsseldorf  
Kirchfeldstr. 40, 40217 Düsseldorf, Deutschland  
Monika.Gappa@evk-duesseldorf.de

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** M. Gappa und M. Lommatzsch geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

### Literatur

1. GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators (2020) Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990–2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. *Lancet Respir Med* 8:585–596
2. Blanco I, Diego I, Bueno P et al (2018) Geographical distribution of COPD prevalence in Europe, estimated by an inverse distance weighting interpolation technique. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 13:57–67
3. McGeachie MJ, Yates KP, Zhou X et al (2016) Patterns of growth and decline in lung function in persistent childhood asthma. *N Engl J Med* 374:1842–1852
4. Savran O, Ulrik CS (2018) Early life insults as determinants of chronic obstructive pulmonary disease in adult life. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 13:683–693
5. Savenije OE, Mahachie John JM, Granell R et al (2014) Association of IL13-IL-1 receptor-like 1 (IL1RL1) pathway polymorphisms with wheezing phenotypes and asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 134:170–177
6. Kabisch M, Hoefler C, Carr D, Leupold W, Weiland SK, von Mutius E (2004) Glutathione S transferase deficiency and passive smoking increase childhood asthma. *Thorax* 59:569–573
7. den Dekker HT, Burrows K, Felix JF et al (2019) Newborn DNA-methylation, childhood lung function, and the risks of asthma and COPD across the life course. *Eur Respir J*. <https://doi.org/10.1183/13993003.01795-2018>
8. Belgrave DCM, Granell R, Turner SW et al (2018) Lung function trajectories from pre-school age to adulthood and their associations with early life factors: a retrospective analysis of three population-based birth cohort studies. *Lancet Respir Med* 6:526–534
9. Bui DS, Lodge CJ, Burgess JA et al (2018) Childhood predictors of lung function trajectories and future COPD risk: a prospective cohort study from the first to the sixth decade of life. *Lancet Respir Med* 6:535–544
10. Arshad SH, Hodgekiss C, Holloway JW et al (2020) Association of asthma and smoking with lung function impairment in adolescence and early adulthood: the Isle of Wight birth cohort study. *Eur Respir J* 55(3):1900477. <https://doi.org/10.1183/13993003.00477-2019>
11. Agusti A, Faner R (2019) Lung function trajectories in health and disease. *Lancet Respir Med* 7:358–364
12. Bisgaard H, Norgaard S, Sevelsted A et al (2020) Asthma-like symptoms in young children increase the risk of COPD. *J Allergy Clin Immunol*. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.043>
13. Tai A, Tran H, Roberts M et al (2014) Outcomes of childhood asthma to the age of 50 years. *J Allergy Clin Immunol* 133:1572–1578.e3
14. Tai A, Tran H, Roberts M, Clarke N, Wilson J, Robertson CF (2014) The association between childhood asthma and adult chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 69:805–810
15. Wang AL, Datta S, Weiss ST, Tantisira KG (2019) Remission of persistent childhood asthma: early predictors of adult outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 143:1752–1759.e6
16. McGeachie MJ, Davis JS, Kho AT et al (2017) Asthma remission: predicting future airways responsiveness using an miRNA network. *J Allergy Clin Immunol* 140:598–600.e8
17. Reddel HK, Busse WW, Pedersen S et al (2017) Should recommendations about starting inhaled corticosteroid treatment for mild asthma be

- based on symptom frequency: a post-hoc efficacy analysis of the START study. *Lancet* 389:157–166
18. Buhl R, Bals R, Baur X et al (2017) Guideline for the diagnosis and treatment of asthma—guideline of the German respiratory society and the German Atemwegsliga in cooperation with the paediatric respiratory society and the Austrian society of pneumology. *Pneumologie* 71:e3
  19. Bonnelykke K, Sleiman P, Nielsen K et al (2014) A genome-wide association study identifies CDHR3 as a susceptibility locus for early childhood asthma with severe exacerbations. *Nat Genet* 46:51–55
  20. Radon K, Nowak D, Vogelberg C, Rueff F (2016) Career advice for young allergy patients. *Dtsch Arztebl Int* 113:519–524
  21. Baraldi E, Carraro S, Filippone M (2009) Bronchopulmonary dysplasia: definitions and long-term respiratory outcome. *Early Hum Dev* 85:51–3
  22. Landry JS, Tremblay GM, Li PZ, Wong C, Benedetti A, Taivassalo T (2016) Lung function and bronchial hyperresponsiveness in adults born prematurely. A cohort study. *Ann Am Thorac Soc* 13:17–24
  23. Cassady SJ, Lasso-Pirot A, Deepak J (2020) Phenotypes of bronchopulmonary dysplasia in adults. *Chest* 158(5):2074–2081. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.05.553>
  24. Goss KN, Beshish AG, Barton GP et al (2018) Early pulmonary vascular disease in young adults born preterm. *Am J Respir Crit Care Med* 198:1549–1558
  25. Bergstrom SE, Sundell K, Hedlin G (2010) Adolescents with asthma: consequences of transition from paediatric to adult healthcare. *Respir Med* 104:180–187
  26. Odling M, Jonsson M, Janson C, Melen E, Bergstrom A, Kull I (2020) Lost in the transition from pediatric to adult healthcare? Experiences of young adults with severe asthma. *J Asthma* 57:1119–1127
  27. Roberts G, Vazquez-Ortiz M, Knibb R et al (2020) EAACI Guideline on the effective transition of adolescents and young adults with allergy and asthma. *Allergy* 75(11):2734–2752. <https://doi.org/10.1111/all.14459>
  28. Duijts L, van Meel ER, Moschino L et al (2020) European respiratory society guideline on long-term management of children with bronchopulmonary dysplasia. *Eur Respir J* 55(1):1900788. <https://doi.org/10.1183/13993003.00788-2019>

**Groß, Martin (Hrsg.)  
Neurologische Beatmungsmedizin**

**Auf der Intensivstation, in der Frührehabilitation, im Schlaflabor, zu Hause**

**Berlin Heidelberg: Springer-Verlag 2020, 1. Auflage, 544 S., 110 Abb., (ISBN: 978-3-662-59013-3), Hardcover 79,99 EUR**



Sinne umfänglich.

Das von Herrn Dr. med. Martin Groß herausgegebene Buch präsentiert Beatmungsmedizin in der Neurologie klinisch, wissenschaftlich und psychosozial im besten

Nach Vorbemerkungen zur Geschichte der Beatmungsmedizin, die sie als noch sehr neues medizinisches Gebiet darstellen, folgen verschiedene Kapitel, die zunächst Physiologie und Grundlagen der Atmung, des Atemwegsmanagement und der Beatmung vorstellen. Es folgt ein Abschnitt, der Aspekte der Beatmungsmedizin bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen spezifiziert. Ein weiterer Abschnitt wird der Beatmungsentwöhnung, der neurologischen Frührehabilitation und auch der Palliativversorgung gewidmet. Nach diesen mehr medizinisch orientierten Kapiteln werden im Abschnitt Lebensqualität und Teilhabe Aspekte der Lebensqualität, der Partnerschaft sowie des sozialen Lebens und der Teilhabe mit Beatmung vorgestellt. Das Buch schließt mit einem Abschnitt über organisatorische und ökonomische Aspekte, Strukturen der Beatmungsmedizin in der Neurologie und den damit verbundenen Herausforderungen und Anliegen für die weitere Entwicklung.

Das multiprofessionell von einer großen Autorengruppe zusammengestellte Buch gibt in jedem dieser Bereiche wissenschaftlich fundierte Informationen mit klaren Implikationen für die klinische Praxis. Grundlagenwissen, praxisorientiertes klinisches Wissen und Algorithmen für die klinische Praxis werden klar strukturiert präsentiert. Damit eignet sich das Buch sowohl zur grundlegenden Lektüre, zum Beispiel, wenn sich Ärzt\*innen neu mit dem Thema befassen wie etwa im Rahmen ihrer Weiterbildung. Aber es gibt auch Orientierung für konkrete Fragestellungen,

die im klinischen Alltag auftreten, und dient damit gleichermaßen als Nachschlagewerk.

Das Buch zeigt auf, dass neurologische Beatmungsmedizin von der Intensivstation bis zur außerklinischen Versorgung komplex ist und vielfältige Betrachtungen einschließt. Dazu gehören neben den medizinischen auch vielfältige psychosoziale Aspekte, der Umgang mit einer Therapiezieländerung im Verlauf von Erkrankungen wie auch Sichtweisen und persönliche Erfahrungen Betroffener. Neurologische Beatmungsmedizin umfasst Neurologie und Intensivmedizin, Frührehabilitation und außerklinische Betreuung, eine ärztliche Kunst, die Fachwissen, Fertigkeiten und psychosoziale Kompetenz an der Schnittstelle von Neurologie, Intensivmedizin und Leben mit chronischen Erkrankungen neurologischer Genese erfordert.

Ärzten, die in diesem Bereich tätig sind, aber auch anderen Berufsgruppen vermittelt das Buch eine wissenschaftlich fundierte und praxistaugliche Orientierung auf diesem komplexen medizinischen Gebiet, das aufgrund der gesellschaftlichen Veränderungen mit ihrem demographischen Wandel eine immer größere Bedeutung erhält. In diesem Sinne kann dem Buch nur eine starke Verbreitung gewünscht werden.

**T. Platz (Greifswald)**



Pneumologie 2021 · 18:86–96  
<https://doi.org/10.1007/s10405-020-00369-8>  
 Angenommen: 7. Dezember 2020  
 Online publiziert: 14. Januar 2021  
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021

Redaktion  
 M.A. Rose

Christian Schmalstieg · Heymut Omran

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Allgemeine Pädiatrie, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland

## Transition von Patienten mit primärer ziliärer Dyskinesie

### Zusatzmaterial online

Die Online-Version dieses Beitrags (<https://doi.org/10.1007/s10405-020-00369-8>) enthält eine *Checkliste* zur Transition von Patienten mit primärer ziliärer Dyskinesie (PCD). Beitrag und Zusatzmaterial stehen Ihnen auf [www.springermedizin.de](http://www.springermedizin.de) zur Verfügung. Bitte geben Sie dort den Beitragstitel in die Suche ein, das Zusatzmaterial finden Sie beim Beitrag unter „Ergänzende Inhalte“.



Die primäre ziliäre Dyskinesie (PCD) ist eine das respiratorische Epithel betreffende, hereditäre Fehlfunktion der motilen Zilien. Eine aktuelle, detaillierte Übersichtsarbeit über die Zusammenhänge von molekulargenetischer Mutation, zytologischem Effekt und korrespondierendem klinischem Bild beschreibt 63 an motilen Ziliopathien beteiligte Gene [1]. Die resultierenden Erkrankungsbilder sind heterogen und zeigen unterschiedlich große Überschneidungen ihrer Symptomatik. Kennzeichen der PCD ist dabei die beeinträchtigte mukoziliäre Clearance der oberen und unteren Atemwege. Neben der resultierenden chronischen Lungen- und Atemwegserkrankung kann auch eine darüber hinausgehende Multimorbidität vorliegen. Herz, Gehirn, Gehör und Reproduktionstrakt sind in dem Zusammenhang mögliche betroffene Organ-

systeme (Abb. 1). PCD ist selten. Die Inzidenz liegt bei ca. 1/15.000–1/30.000 [2].

Die Diagnose einer PCD wird anhand von klinischem Bild, nasaler NO (Stickstoffmonoxid)-Konzentration, Untersuchungen von respiratorischem Epithel (Hochfrequenzvideomikroskopie, Immunfluoreszenzfärbungen, Transmissionselektronenmikroskopie) und genetischer Untersuchung der mit einer PCD assoziierten Gene gestellt. Für den europäischen Raum existiert hierzu eine Leitlinie der European Respiratory Society (ERS) [3]. Wir empfehlen, bei einem Verdacht auf das Vorliegen oder bei Notwendigkeit eines (soweit möglichen) differenzialdiagnostischen Ausschlusses die Diagnostik an einem Referenzzentrum durchführen zu lassen.

Die Therapie der PCD erfolgt symptombezogen. Eine kausale Therapie des genetischen Defekts ist derzeit nicht möglich. Zum Management existieren – neben vielen anderen Arbeiten – internationale Übersichtsarbeiten von 2016 und 2020 [1, 4], die auf die Details der hier angerissenen Therapieprinzipien näher eingehen. Eine aktuelle deutsche Übersichtsarbeit zum Management der primären ziliären Dyskinesie ist vor Kurzem erschienen [5].

**Disclaimer.** Dieser Beitrag setzt ein Grundwissen über Transition voraus. Grundsätzlich können einzelne hier aufgeführte Aspekte der Transition bei PCD auch für andere, chronisch eitrige Atemwegserkrankungen wie die Mukoviszidose verallgemeinert werden – dies detaillierter darzulegen ist aber an dieser

Stelle explizit nicht unsere Absicht. Der Fokus dieses Beitrags liegt auf den diagnosespezifischen Besonderheiten bei der Transition von PCD-Patienten.

Wie grundsätzlich beim Coping einer chronischen Erkrankung (beispielsweise eingeteilt im Spiralphasenmodell nach E. Schuchardt) gibt es auch hier verschiedene Strategien, die Patienten in Aussicht auf eine Transition zeigen. Eine Studie aus Newcastle, England, hatte dies für Jugendliche mit Mukoviszidose untersucht und bei den meisten Jugendlichen eine positive Akzeptanz gegenüber der Transition gefunden [6]. Für PCD gibt es keine vergleichbaren Untersuchungen.

Grundsätzlich kommt z. B. für PCD-Patienten in Deutschland eine Teilnahme am Berliner Transitionsprogramm in Betracht. Dieses Programm ist aus Modulen aufgebaut, die sich für Patienten mit verschiedensten Diagnosen und auf die jeweils individuelle Versorgungssituation anwenden lassen [7]. Darüber hinaus gibt es für die Transition von PCD-Patienten bislang weder eine diagnosespezifische Leitlinie noch anderweitige, überregionale strukturgebende Hilfestellungen.

Formaler Zeitpunkt der Transition ist die Volljährigkeit der Patienten. Analog zum erwähnten Berliner Transitionsprogramm schlagen wir jedoch vor, Transition als längeren Prozess und nicht als einmaligen Einschnitt zu sehen und bereits im 16./17. Lebensjahr der Patienten aktiv zu werden.



# KEYTRUDA® – STANDARD IN DER ERSTLINIEN-BEHANDLUNG DES METASTASIERENDEN NSCLC<sup>1\*</sup> SEIT JAHREN\*\* ÜBERZEUGEND IN MONO- UND KOMBINATIONSTHERAPIE

## MONOTHERAPIE

### platteneitheliales und nicht-platteneitheliales mNSCLC

KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) ohne EGFR oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen zugelassen

## KOMBINATIONSTHERAPIE

### nicht-platteneitheliales mNSCLC

KEYTRUDA® ist in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-platteneitheliales NSCLC ohne EGFR oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen zugelassen

### platteneitheliales mNSCLC

KEYTRUDA® ist in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden platteneitheliales NSCLC bei Erwachsenen zugelassen

**KEYTRUDA®**  
Pembrolizumab, MSD

\* ohne aktivierende ALK-, ROS1-, EGFR-Mutationen/Translokationen

\*\* Zulassungen: KEYTRUDA® Monotherapie: Januar 2017; KEYTRUDA® Kombinationstherapie beim nicht-platteneitheliales mNSCLC: September 2018; KEYTRUDA® Kombinationstherapie beim platteneitheliales mNSCLC: März 2019

<sup>1</sup> Griesinger F et al. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC). Oktober 2019. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@guideline/html/index.html> eingesehen am 19.10.2020

ALK: Anaplastische Lymphomkinase; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom; PD-L1: programmierter Zelltod-Ligand 1 (programmed cell death ligand 1); TPS: Tumor-Proportion-Score (prozentualer Anteil PD-L1-positiver Tumorzellen einer Gewebeprobe).

### KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

**Wirkstoff:** Pembrolizumab **Zusatz:** Arzneil. wirks. Bestand.: 1 Durchstechfl. (4 ml) enth. 100 mg Pembrolizumab, 1 ml Konz. enth. 25 mg Pembrolizumab. **Sonst. Bestandt.:** L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Sacrose, Polysorbat 80, Wasser für Injekt.-zwecke. **Anw.:** Als Monotherapie zur Behandl. d. fortgeschrittenen (nicht resezierbaren od. metastasierenden) Melanoms b. Erw. Als Monotherapie zur adjuvanten Behandl. des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung, nach vollständ. Resektion bei Erw. Als Monotherapie zur Erstlinienbehandl. d. metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) m. PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] ≥ 50 %) ohne EGFR- od. ALK-pos. Tumormutationen b. Erw. In Komb. m. Pemetrexed u. Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandl. d. metastasierenden nicht-platteneitheliales NSCLC ohne EGFR- od. ALK-pos. Tumormutationen bei Erw. In Komb. m. Carboplatin u. entweder Paclitaxel od. nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandl. d. metastasierenden platteneitheliales NSCLC bei Erw. Als Monotherapie zur Behandl. d. lokal fortgeschrittenen od. metastasierenden NSCLC m. PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 1 %) nach vorheriger Chemotherapie; b. Erw. Pat. m. EGFR- od. ALK-pos. Tumormutationen sollten vor Ther. ebenfalls eine auf diese Mutationen zielgericht. Ther. erhalten haben. Als Monotherapie zur Behandl. d. rezidivierenden od. refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (HL) b. Erw. nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) u. einer Behandl. m. Brentuximab Vedotin (BV), od. nach Versagen einer Behandl. m. BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt. Als Monotherapie zur Behandl. d. lokal fortgeschrittenen od. metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Ther. b. Erw. Als Monotherapie zur Behandl. d. lokal fortgeschrittenen od. metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erw. die nicht für e. Cisplatin-basierte Ther. geeignet sind u. deren Tumoren PD-L1 m. einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren. Als Monotherapie, od. in Komb. m. Platin- u. 5-Fluorouracil(5-FU)-Chemotherapie zur Erstlinienbehandl. d. metastasierenden od. nicht resezierbaren rezidivierenden Platteneithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) b. Erw. m. PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1). Als Monotherapie zur Behandl. d. rezidivierenden od. metastasierenden HNSCC m. PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) und einem Fortschreiten der Krebskrank. während od. nach vorheriger Platin-basierter Ther. b. Erw. In Komb. m. Axitinin zur Erstlinienbehandl. d. fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC) b. Erw. **Gegenanz.:** Überempf.-keit gg. d. Wirkstoff od. e. d. sonst. Bestandt. **Vorsicht bei:** Schwere Einschränkung d. Nierenfunkt.; moderater od. schwerer Einschränkung d. Leberfunkt. Melanom d. Auges. Anamnese. bek. immunitätsvermittelte Myokarditis. Behandl. nach Risikoabwägung b. Pat. m.: aktiven ZNS-Metastasen; ECOG-Performance-Status ≥ 2; HIV-, HBV-, od. HCV-Infekt.; aktiven, system. Autoimmunerkrank.; interstit. Lungenkrank.; einer früheren Pneumonitis, d. system. Kortikoidbehandl. erforderte; schwerer Überempf.-keit gg. e. and. monoklonalen Antikörper in d. Anamnese; laufender Ther. m. Immunsuppressiva; schweren immunitätsvermittelten Nebenw. unter Ipilimumab in d. Anamnese (jegliche Grad 4 od. Grad 3 Toxizität); d. eine Kortikosteroid-Behandl. über mehr als 12 Wo. erforderte (mehr als 10 mg/Tag Prednison od. Äquivalent in entspr. Dosierung); aktiv. Infekt.-erkrank.; Pat. d. unter vorheriger Krebsbehandl. m. immunistimulierenden Arzneim. schwere od. lebensbedrohli. Nebenw. d. Haut hatten; Pat. d. ein solides Organtransplantat empfangen haben; Pat. m. allo-HS-ZT in Krankengesch. **Hinw. zu Schlüsselereignissen:** In Kombination mit vorheriger Platin-basierter Ther. Pat. m. schlechterer Prognose u./od. aggressiv. Krankheitsverl. Bei Erstlinienbehandl. von NSCLC od. HNSCC mit PD-L1-exprimierenden Tumoren: Nutzen u. Risiko e. Komb. mit Chemother. im Vgl. zu Pembrolizumab Monotherapie abwägen. **Nebenw.:** Monotherapie: Sehr häufig: Anämie, Hypothyreose, Vermind. Appetit, Kopfschm. Dyspnoe; Husten, Diarrhö, Abdominalschm.; Übelk.; Erbr.; Obstipat. Hautausschlag; Pruritus. Muskuloskelett. Schm.; Arthralgie. Müdigk./Erschöpf.; Asthenie; Ödeme; Fieber. Häufig: Pneumonie. Thrombozytopenie; Lymphopenie. Infusionsbed. Reakt. Hypothyreose. Hyponatriämie; Hypokalzämie; Hypokaliämie; Schwindelgef.; periph. Neuropathie; Lethargie; Geschmacksstör. Trock. Augen. Kardiale Arrhythmie (einschl. Vorhofflimmern). Hypertonie. Pneumonitis. Kolitis; Mundtrockenh. Schwere Hautreakt.; Erythem; trock. Haut; Vitiligo; Ekzem; Alopezie; akneiforme Dermatitis. Schm. in d. Extremitäten; Myositis; Arthritis. Grippeähn. Erkrank.; Schüttelfrost. AST erhöht; ALT erhöht; Hyperkalzämie; alkal. Phosphatase im Blut erhöht; Bilirubin im Blut erhöht; Kreatinin im Blut erhöht. **Gelegentl.:** Neutropenie; Leukopenie; Eosinophilie. Sarkoidose. Nebenniereninsuff.; Hypophysitis; Thyreoiditis. Typ-1-Diabetes-mellitus. Epilepsie. Uveitis. Perikarderguss; Perikarditis. Pankreatitis; gastrointestinale Ulzeration. Hepatitis. Lichenoides Keratose; Psoriasis; Dermatitis; Papeln; Änd. d. Haarfarbe. Tendosynovitis. Nephritis. Amylase erhöht. **Selten:** Immuntrombozytopen. Purpura; hämolyt. Anämie; isolierte aplast. Anämie; hämophagozytische Lymphohistiozytose. Enzephalitis; Guillain-Barré-Syndrom; Myelitis; Myasthenie-Syndrom; Meningitis (aseptisch). Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom. Myokarditis. Hypophysit. Thyreoiditis. Dünndarmpf. TEN: SJS; Erythema nodosum. **Nicht bekannt:** Abstoßung eines soliden Organtransplantats. **Zusätzl.:** Hinw. zu Abw. bei Laborwerten beachten. **B. Komb. m. Chemother.:** Sehr häufig: Anämie; Neutropenie; Thrombozytopenie. Hypokalzämie; vermind. Appetit. Schwindelgef.; Kopfschm.; periphere Neuropathie; Geschmacksstör. Dyspnoe; Husten. Diarrhö; Übelk.; Erbr.; Obstipat.; Abdominalschm. Hautausschlag; Alopezie; Pruritus. Muskuloskelett. Schm.; Arthralgie. Müdigk./Erschöpf.; Asthenie; Ödeme. Kreatinin im Blut erhöht. Häufig: Pneumonie. Febrile Neutropenie; Leukopenie; Lymphopenie. Infusionsbed. Reakt. Hypothyreose; Hypothyreose. Hyponatriämie; Hypokalzämie; Hypokaliämie; Schwindelgef.; periph. Neuropathie; Geschmacksstör. Trock. Augen. Kardiale Arrhythmie (einschl. Vorhofflimmern). Hypertonie. Pneumonitis. Kolitis; Mundtrockenh. Schwere Hautreakt.; Erythem; trock. Haut; Vitiligo; Ekzem; Alopezie; akneiforme Dermatitis; Dermatitis; Vitiligo; Ekzem. Tendosynovitis. Bilirubin im Blut erhöht; Amylase erhöht. **Selten:** Eosinophilie. Myokarditis; Perikarditis. Änd. d. Haarfarbe; lichenoides Keratose; Papeln. **Zusätzl.:** Hinw. zu Abw. bei Laborwerten beachten. **B. Komb. m. Axitinin:** Sehr häufig: Hypothyreose; Hypothyreose. Vermind. Appetit. Kopfschm.; Geschmacksstör. Hypertonie. Dyspnoe; Husten; Dysphonie. Diarrhö; Abdominalschm.; Übelk.; Erbr.; Obstipat. Palmar-plantares Erythrodyssästhesie-Syndr.; Hautausschlag; Pruritus. Muskuloskelett. Schm.; Arthralgie; Schm. in d. Extremitäten. Müdigk./Erschöpf.; Asthenie; Fieber. ALT erhöht; AST erhöht; Kreatinin im Blut erhöht. **Häufig:** Pneumonie. Anämie; Neutropenie; Thrombozytopenie. Infusionsbed. Reakt. Hypophysitis; Thyreoiditis; Nebenniereninsuff. Hypokalzämie; Hyponatriämie; Hypokaliämie. Schlaflosigkeit. Schwindelgef.; Lethargie; periphere Neuropathie. Trock. Augen. Kardiale Arrhythmie (einschl. Vorhofflimmern). Pneumonitis. Kolitis; Mundtrockenh. Hepatitis. Schwere Hautreakt.; akneiforme Dermatitis; Dermatitis; trock. Haut; Alopezie; Ekzem; Erythem. Myositis; Arthritis; Tendosynovitis. Akutes Nierenvers. Nephritis. Ödeme; grippähn. Erkrank.; Schüttelfrost. ALK. Phosphatase im Blut erhöht; Hyperkalzämie; Bilirubin im Blut erhöht. **Gelegentl.:** Lymphopenie; Eosinophilie. Typ-1-Diabetes-mellitus. Myasthenie-Syndrom. Uveitis. Myokarditis. Pankreatitis; gastrointestinale Ulzeration. Änd. d. Haarfarbe; lichenoides Keratose; Papeln; Psoriasis; Vitiligo. Amylase erhöht. **Zusätzl.:** Hinw. zu Abw. bei Laborwerten beachten. **Warnhinw.:** Nicht schütteln. **Hinw.:** Untersuch. der PD-L1-Tumor-Expression mittels eines validierten Tests bei Pat. mit NSCLC, HNSCC od. zuvor unbehandeltem Urothelkarzinom. Zuverlässige Verhütungsmethode b. Frauen im gebärf. Alter wäh. Behandl. u. bis min. 4 Mon. nach letzter Dosis. **Verschreibungspflichtig.** Stand: 07/2020

### Bitte lesen Sie vor Verordnung von KEYTRUDA® die Fachinformation!

Pharmazeutischer Unternehmer:  
Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Niederlande  
Lokaler Ansprechpartner:  
MSD SHARP & DOHME GMBH, Lindenplatz 1, 85540 Haar

**MSD**  
Infocenter

Tel. 0800 673 58 38  
Fax 0800 673 673 329  
E-Mail [infocenter@msd.de](mailto:infocenter@msd.de)

RCN: 000013767-DE; 000013027-DE

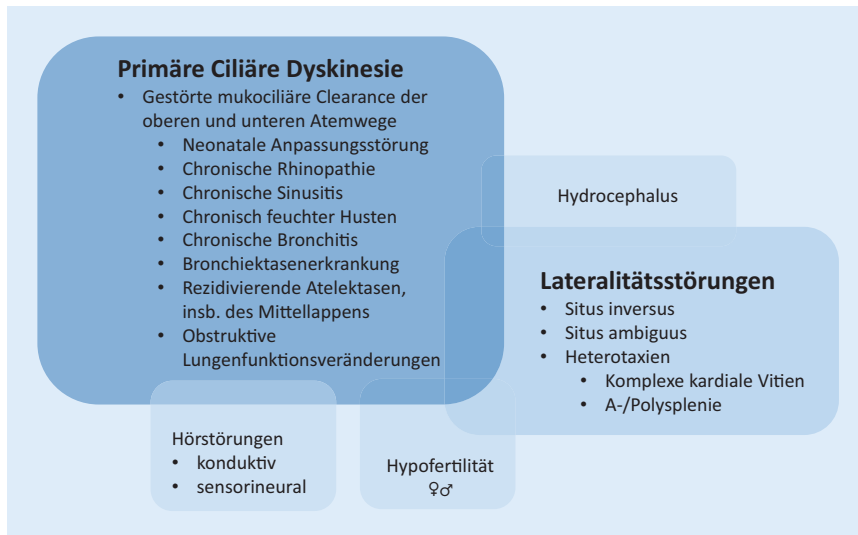


Abb. 1 ▲ Symptomkonstellationen bei primärer ziliärer Dyskinesie (PCD)

### Altersstruktur der PCD-Patienten und Notwendigkeit einer aktiven/bewussten Transition

PCD-Patienten haben eine annähernd normale Lebenserwartung [8]. Laut der Arbeitsgruppe aus London um R. Wilson und M. Loebinger werden längst nicht alle Patienten bereits im Kindesalter diagnostiziert [9]. In der Datenbank unseres eigenen Studienlabors ist bei 2229 Patienten, die sich zur Abklärung auf eine PCD vorstellen, das Alter bei Erstkontakt hinterlegt; 816 dieser Patienten sind zu dem Zeitpunkt bereits volljährig. Die **Abb. 2a, b** zeigen die Altersverteilung. Inwieweit sich bei Erstabklärung im Kindes- vs. Erwachsenenalter die Chance auf eine Bestätigung der Verdachtsdiagnose unterscheidet, geht aus den vorhandenen Daten nicht hervor. Auch der Einfluss des Alters bei Diagnose auf die Prognose ist unbekannt.

» Es werden längst nicht alle Patienten bereits im Kindesalter diagnostiziert

Für den Transitionsprozess lässt sich Folgendes ableiten: Etwa ein Drittel der PCD-Patienten sind zum Zeitpunkt der Transition noch gar nicht als solche identifiziert. Diese werden entsprechend ohne oder unter falscher Diagnose tran-

sitioniert. Wir raten daher bei allen Patienten mit langjähriger Pathologie der oberen und unteren Atemwege, eine Transition bewusst zur Rekapitulation der Erkrankungsgeschichte und zur erneuten Diagnosefindung zu nutzen. Sollte dabei auffallen, dass die Symptomatik für die gestellte Diagnose retrospektiv untypisch ist oder dass bis dato keine übergreifende Diagnose gestellt werden konnte, so sollte eine PCD erwogen und abgeklärt werden.

Hinter den Zahlen verbirgt sich zudem eine zentrale Problematik, die sich aus dem individuellen Weg zur Diagnose ergibt. Die Dimension lässt sich anhand von 2 plakativ-stereotypen Beispielen erahnen:

- Straight-Forward-Situation: Diagnosestellung aufgrund einer neonatalen respiratorischen Anpassungsstörung mit Situs inversus im ersten Röntgenbild direkt nach Geburt, Abklärung und Anbindung im Referenzzentrum, zuverlässige Eltern und Hineinwachsen in eine tägliche mukolytische Inhalationstherapie;
- konträre retrospektive Situation: Diagnosestellung mit 50 Jahren, vorweg seit der Kindheit wiederholte frustrane Therapieversuche mit inhalativen Kortikosteroiden unter Differenzialdiagnose eines Asthma bronchiale, keine Motivation zu kontinuierlicher Therapie, mehrfache sanierende Nasennebenhöhlenoperationen,

lungenreduzierende Operation bei destruktiven Bronchiektasen, unerfüllter Kinderwunsch.

Viele Patienten erfahren vor einer PCD-Diagnosestellung Fehldiagnosen. Hieraus entstehen kontraproduktive Therapien. Dies verhindert auch, dass die Patienten protektive Kompetenzen zum Umgang mit ihrer Erkrankung entwickeln, und sie verlieren Vertrauen in die Sicherheit gestellter Diagnosen und Maßnahmen. Dies schafft individuelle Vorbehalte gegen eine Therapie und Transition.

### Therapeutisches Netzwerk

Das therapeutische Netzwerk von PCD-Patienten ist komplex. Die Kenntnis der patientenindividuellen Netzwerkverflechtungen ist unserer Auffassung nach entscheidend für eine erfolgreiche Transition. Die Visualisierung dieser Netzwerke (**Abb. 3**) und die bereitgestellte Checkliste (**Abb. 4**; Zusatzmaterial online) können auch im Falle eines Wechsels im therapeutischen Netzwerk aus anderen Gründen (Umzug, Vertrauensverlust) hilfreich sein.

### Rolle der Netzwerkpartner im Einzelnen

#### Patient\*in und Eltern

Die „Aufgabe“ oder „Rolle“ des Patienten in Zusammenhang mit seiner Erkrankung ändert sich naturgemäß im Laufe der Transition. Neben der aktiven Therapiedurchführung kommt der selbstbestimmten Entscheidung darüber und der intrinsischen Motivation dazu eine größere Bedeutung zu [8]. Hierzu sind Krankheitsakzeptanz und ein ausreichender Kenntnisstand über die pathophysiologischen und therapeutischen Zusammenhänge zentrale Schlüsselthemen. Diese Metaebene der Erkrankung ist beim Prozess der Transition aktiv zu thematisieren. Ziel ist dabei, eine Akzeptanz und eine aktive Haltung zu erreichen. Auch gilt es, individuelle Vorbehalte von Patienten gegen eine Transition aufzudecken. Hierzu dient die anlässlich der Transition gemein-



# Asthma strukturiert therapieren.

NEU!



**ATECTURA®**  
breezhaler®

NOVARTIS

1x  
täglich

**Zur Erhaltungstherapie bei Asthma** für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren, die mit ICS und SABA nicht ausreichend kontrolliert sind.

**Wirkstoffe:** Indacaterol / Mometasonfuroat (Ph.Eur.)

**Erhältlich in drei Dosierungen:**

niedrig

150/80 µg\*

mittel

150/160 µg\*

hoch

150/320 µg\*



24h  
Wirkung<sup>1</sup>

1 Kapsel

NEU!



**ENERZAIR®**  
breezhaler®

NOVARTIS

**Zur Erhaltungstherapie bei Asthma** für Erwachsene, die mit LABA und Hochdosis ICS nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen im Vorjahr eine oder mehrere Asthmaexazerbationen aufgetreten sind.

**Wirkstoffe:** Indacaterol / Glycopyrronium / Mometasonfuroat (Ph.Eur.)

**Erhältlich in einer Dosierung:**

hoch

150 µg / 50 µg / 160 µg\*



\* in Kapsel enthaltene Füllmenge

Literatur: 1. s. Fachinformation Atecura®Breezhaler® & Enerzair®Breezhaler®

**Atecura® Breezhaler® 125 Mikrogramm/62,5 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation (Pulver zur Inhalation)**  
**Atecura® Breezhaler® 125 Mikrogramm/127,5 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation (Pulver zur Inhalation)**  
**Atecura® Breezhaler® 125 Mikrogramm/260 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation (Pulver zur Inhalation)**  
**Wirkstoffe:** Indacaterol (als Acetat), Mometasonfuroat (Ph.Eur.). **Zus.setzung:** Eine 125 Mikrogramm/62,5 Mikrogramm- bzw. 125 Mikrogramm/127,5 Mikrogramm- bzw. 125 Mikrogramm/260 Mikrogramm Kapsel enthält 150 µg Indacaterol (als Acetat) und 80 µg bzw. 160 µg bzw. 320 µg Mometasonfuroat (Ph.Eur.), entsprechend über das Mundstück abgegebene Dosis 125 µg Indacaterol (als Acetat) und 62,5 µg bzw. 127,5 µg bzw. 260 µg Mometasonfuroat (Ph.Eur.). **Sonst. Bestandteile:** **Kapselinhalt:** etwa 25 mg Lactose-Monohydrat, **Kapselhülle:** Gelatine, Drucktinte. **Anwend.:** Erhaltungstherapie bei Asthma bei Erw. u. Jugendl. ab 12 Jahren, die mit inhalat. Kortikosteroiden u. inhalat., kurzwirks. Beta-Agonisten nicht ausreichend kontrolliert sind. **Geg.-anz.:** Überempfindl. gegen d. Wirkstoffe od. einen d. sonst. Bestandteile. **Nebenw.:** Die Angaben zur Häufigkeit beruhen auf der PALLADIUM-Studie. **Sehr häufig:** Nasopharyngitis, Asthma (Exazerbation). **Häufig:** Infektion der oberen Atemwege. Überempfindlichkeit. Kopfschmerz. Schmerzen im Oropharynx, Dysphonie. Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems. **Gelegentlich:** Candidose, Angioödem, Hyperglykämie, verschwommenes Sehen, Katarakt, Tachykardie, Ausschlag, Pruritus, Muskelkrämpfe. **Warnhinw.:** Enthält Lactose. **Verschreibungspflichtig. Weit. Hinweise:** Siehe Fachinformation. Stand: Juni 2020 (MS 06/20.1). **Novartis Pharma GmbH, Roonstr. 25, 90429 Nürnberg.** Tel.: (0911) 273-0, Fax: (0911) 273-12 653. www.novartis.de

**Enerzair® Breezhaler® 114 Mikrogramm/46 Mikrogramm/136 Mikrogramm Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation (Pulver zur Inhalation)**  
**Wirkstoffe:** Indacaterol (als Acetat), Glycopyrroniumbromid (Ph.Eur.), Mometasonfuroat (Ph.Eur.). **Zus.setzung:** 1 Kapsel enthält 150 µg Indacaterol (als Acetat), 63 µg Glycopyrroniumbromid (Ph.Eur.), entsprechend 50 µg Glycopyrronium und 160 µg Mometasonfuroat (Ph.Eur.), entsprechend über das Mundstück abgegebene Dosis 114 µg Indacaterol (als Acetat), 58 µg Glycopyrroniumbromid (Ph.Eur.), entsprechend 46 µg Glycopyrronium und 136 µg Mometasonfuroat (Ph.Eur.). **Sonst. Bestandteile:** **Kapselinhalt:** etwa 25 mg Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich], **Kapselhülle:** Hypromellose, Drucktinte. **Anwend.:** Erhaltungstherapie für d. Behandlung v. Asthma bei erw. Patienten, die mit einer Kombination aus einem langwirks. Beta-Agonisten u. einer hohen Dosis eines inhalat. Kortikosteroids als Erhaltungsther. nicht ausreichend kontrolliert sind u. bei denen im Vorjahr eine od. mehrere Asthmaexazerbationen aufgetreten sind. **Geg.-anz.:** Überempfindl. gegen d. Wirkstoffe od. einen d. sonst. Bestandteile. **Nebenw.:** Die Angaben zur Häufigkeit beruhen auf der IRIDIUM-Studie. **Sehr häufig:** Nasopharyngitis, Asthma (Exazerbation). **Häufig:** Infektion der oberen Atemwege, Candidiasis, Harnwegsinfektion. Überempfindlichkeit. Kopfschmerz, Tachykardie. Schmerzen im Oropharynx, Husten, Dysphonie. Gastroenteritis. Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Muskelkrämpfe. Fieber. **Gelegentlich:** Hyperglykämie, Katarakt, Mundtrockenheit, Ausschlag, Pruritus, Dysurie. **Warnhinw.:** Enthält Lactose. **Verschreibungspflichtig. Weit. Hinweise:** Siehe Fachinformation. Stand: Juli 2020 (MS 07/20.1). **Novartis Pharma GmbH, Roonstr. 25, 90429 Nürnberg.** Tel.: (0911) 273-0, Fax: (0911) 273-12 653. www.novartis.de

same Rekapitulation der individuellen Krankheitsgeschichte [10]. Die Eltern sollten im Sinne einer Erziehung zur Selbstständigkeit eher früh dazu übergehen, Eigenverantwortlichkeit – z. B. für Therapiedurchführung, aber auch Terminplanung etc. – zu fördern. Hierfür brauchen Eltern chronisch kranker Kinder unserer Erfahrung nach oftmals Impulse von außen.

### Kinder- bzw. Hausarzt

Die Rarität der Erkrankung führt dazu, dass viele „Kolleginnen und Kollegen der Regelversorgung“ (Pädiatrie, Allgemeinmedizin, Innere Medizin) nur einzelne oder allenfalls wenige PCD-Patienten betreuen. Unabhängig davon sind sie für ihre Patienten wichtig(st)er Partner im therapeutischen Netzwerk. Die Besonderheit der Beziehung entsteht in der Regel durch ihr langjähriges Wachstum und die häufigen Kontakte – sei es aus Gründen der PCD oder davon unabhängig. Die Aufgaben sind vielfältig und umfassen therapeutische und diagnostische Entscheidungen (Medikationssteuerung, gezielte Zuführung zur Diagnostik) wie auch administrative Aufgaben. Wir raten im Rahmen der Transition dringend zu einer persönlichen, Checklisten-gestützten Übergabe zwischen den beteiligten Ärztinnen und Ärzten (siehe Zusatzmaterial online). Idealerweise wird mindestens ein gemeinsamer Termin mit Patient\*in im Sinne einer ausführlichen Transitionsvisite durchgeführt. Der Aufwand hierfür ist sicherlich enorm und ist hinsichtlich der Vergütung nur unzureichend abgebildet. An dieser Stelle kann nur für den immensen Nutzen für den/die Patient\*in sensibilisiert werden.

### (Kinder-)Pneumologie

Der Zugang zu einer pneumologisch spezialisierten, ambulanten Versorgung ist für alle PCD-Patienten und in jedem Alter erstrebenswert [11]. Die Erreichbarkeit sollte auch im akuten Bedarfsfall (z. B. bei infektbedingter Exazerbation) unkompliziert und nicht durch große Entfernung oder andere Hindernisse erschwert sein. Hieraus ergibt sich, dass es für viele Patienten einen pneu-

Pneumologie 2021 · 18:86–96 <https://doi.org/10.1007/s10405-020-00369-8>  
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021

C. Schmalstieg · H. Omran

## Transition von Patienten mit primärer ziliärer Dyskinesie

### Zusammenfassung

Die primäre ziliäre Dyskinesie (PCD) ist eine hereditäre Erkrankung und gehört zu den motilen Ziliopathien. Neben der obligat vorliegenden, chronischen Störung der mukoziliären Clearance der oberen und unteren Atemwege kommen regelhaft weitere Organmanifestationen vor. Die Patienten mit dieser seltenen Erkrankung haben einen interdisziplinären Betreuungs- und Behandlungsbedarf. So entsteht ein komplexes therapeutisches Netzwerk. Wir gehen in diesem Beitrag auf die Rolle der einzelnen Netzwerkpartner ein und welche Aspekte bei der Transition eine

besondere Aufmerksamkeit erfordern. Durch die naturgemäß im Rahmen einer Transition stattfindenden personellen und inhaltlichen Änderungen besteht ein großes Risiko, dass die Versorgungsqualität der Patientinnen und Patienten leidet. Unsere bereitgestellte Checkliste soll dabei helfen, dies zu verhindern und eine erfolgreiche Transition zu gewährleisten.

### Schlüsselwörter

Motile Ziliopathien · Seltene Erkrankungen · Interdisziplinarität · Therapeutisches Netzwerk · Versorgungsqualität

## Transition of patients with primary ciliary dyskinesia

### Abstract

Primary ciliary dyskinesia (PCD) is a hereditary disease that belongs to the motile ciliopathies. In addition to the obligatory chronic disturbance of the mucociliary clearance of the upper and lower airways, other organ manifestations regularly occur. Patients with this rare disease have multidisciplinary care and treatment needs. This creates a complex therapeutic network. In this article, we describe the role of the individual network partners and the aspects that require special

attention during transition. Due to the changes in personnel and content during transition, there is a high risk that the quality of care for patients will suffer. Our checklist provided here should help to prevent this and to guarantee a successful transition.

### Keywords

Motile ciliopathies · Rare diseases · Interdisciplinarity · Therapeutic network · Quality of care

mologischen Betreuungsbedarf auch außerhalb der PCD-Zentren gibt. In diesen Fällen umfasst eine Transition auch einen Wechsel von Kinderpneumologie in die Pneumologie der Erwachsenen.

### PCD-Zentrum (inklusive PCD-Register)

Diagnostik, Patientenschulung, Verlaufsbeurteilung, Therapiesteuerung und Komplikationshandling sind sicherlich Kernaufgaben der PCD-Zentren, aber auch Beratung und Hilfe in sozialmedizinischen Belangen (z. B. Schwerbehindertenanerkennung). Bei Bedarf erfolgen auch radiologische Diagnostik, stationäre Therapien (meist zur intravenösen Antibiotikagabe) und Koordination im Fall von HNO-ärztlichen oder thoraxchirurgischen Operationen bis

hin zur Lungentransplantation. Hinzu kommen Forschung (inklusive PCD-Register, <https://www.pcdregistry.eu> [12]) und Weiterbildung. Die PCD-Zentren sollten dabei altersübergreifend und entsprechend ohne den Einschnitt einer Transition arbeiten. Alle PCD-Patienten sollten 2- bis 4-mal/Jahr in ihrem PCD-Zentrum gesehen werden – bei Komplikationen oder progressiver Verschlechterung entsprechend häufiger [11].

### Physiotherapie

Physiotherapie ist ein elementarer und lebenslang begleitender Baustein in der Therapie. Ziel der Physiotherapie ist eine Reduktion der Mukusretention in den oberen und unteren Atemwegen, Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit





# EINZIGER ALK-INHIBITOR MIT BETRÄCHTLICHEM ZUSATZNUTZEN BEIM ALK+ NSCLC<sup>1,a</sup>

ESMO-EMPFEHLUNG FÜR DIE 1<sup>ST</sup> LINE<sup>2,b</sup>

ALUNBRIG® ist als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit anaplastischer-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) angezeigt, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden. ALUNBRIG® ist als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC angezeigt, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden.<sup>3</sup>

ALK: Anaplastische Lymphomkinase; ESMO: European Society for Medical Oncology; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NSCLC: Nicht-Kleinzelliges Lungenkarzinom

**a** Brigatinib ist der einzige ALK-Inhibitor mit einem Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen im direkten Vergleich zu einem anderen ALK-Inhibitor (Crizotinib). Gilt für ALK-Inhibitor-naïve, erwachsene Patienten mit ALK+ NSCLC, die zu Studienbeginn Hirnmetastasen aufwiesen. **b** Empfehlungsgrad [I, A].

**Referenzen:** **1** G-BA-Beschluss zu Brigatinib, Stand 15.10.2020. Online unter: [https://www.gba.de/downloads/39-261-4498/2020-10-15\\_AM-RL\\_XII\\_Brigatinib\\_D-542.pdf](https://www.gba.de/downloads/39-261-4498/2020-10-15_AM-RL_XII_Brigatinib_D-542.pdf); Letzter Zugriff 19.10.2020.

**2** Plancharid D, et al. Ann Oncol 2018; 29(suppl 4):iv192-iv237 (updated version 15.09.2020). **3** Aktuelle Fachinformation ALUNBRIG® (Brigatinib); [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).

**Alunbrig® 30 mg / Alunbrig® 90 mg / Alunbrig® 180 mg Filmtabletten. Wirkstoff:** Brigatinib. **Zusammensetzung:** Jede Filmtablette enthält 30 mg / 90 mg / 180 mg Brigatinib. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), hochdisperses, hydrophobes Siliciumdioxid, Magnesiumstearat. **Filminnenüberzug:** Talkum, Macrogol, Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E 171). **Anwendungsgebiete:** Alunbrig ist als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit anaplastischer-Lymphomkinase (ALK)-positivem, fortgeschrittenem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) angezeigt, die zuvor nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden. Alunbrig ist als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenem NSCLC angezeigt, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, Stillen. **Nebenwirkungen:** Umgehende Information des Arztes erforderlich bei Auftreten folgender Nebenwirkungen: **Sehr häufig:** Bluthochdruck (Kopfschmerzen, Schwindel, Sehstörungen, Brustschmerzen oder Kurzatmigkeit), Sehstörungen (Blitze sehen, verschwommen sehen oder Schmerzen der Augen durch Licht), erhöhte Kreatinphosphokinase-Werte im Bluttest (unerklärliche Muskelschmerzen, -empfindlichkeit oder -schwäche), erhöhte Amylase- oder Lipasewerte im Bluttest (Schmerzen im Oberbauch, einschließlich Bauchschmerzen, die sich beim Essen verschlimmern und in den Rücken ausstrahlen, sowie Gewichtsverlust oder Übelkeit), erhöhte Leberenzymwerte im Bluttest (Aspartat-Aminotransferase, Alanin-Aminotransferase) (rechtsseitige Bauchschmerzen bzw. eine Gelbfärbung der Haut oder des Augapfels oder dunkler Urin), erhöhter Blutzucker (durstig, häufiger urinieren müssen, sehr hungrig, Übelkeit oder schwach oder müde oder verwirrt). **Häufig:** Lungenentzündung (verschlechternde Lungen- oder Atembeschwerden, einschließlich Brustschmerzen, Husten und Fieber, insbesondere in der 1. Woche der Einnahme von Alunbrig, kann Zeichen für ernsthafte Lungenprobleme sein), niedriger Puls (Schmerzen in der Brust oder Unwohlsein, Veränderungen im Herzschlag, Schwindel, Benommenheit oder Ohnmacht). **Gelapentlich:** Entzündung der Bauchspeicheldrüse, die schwere und anhaltende Magenschmerzen verursachen kann, mit oder ohne Übelkeit und Erbrechen (Pankreatitis). **Weitere mögliche Nebenwirkungen:** **Sehr häufig:** Pneumonie, Infektion der oberen Atemwege, Anämie, verringerte Anzahl weißer Blutkörperchen, sogenannte Neutrophile und Lymphozyten im Bluttest, verlängerte Blutgerinnungszeit im Test, aktivierte partielle Thromboplastinzeit<sup>3</sup>; erhöhte Insulinwerte im Blut, verringerte Phosphorwerte im Blut, verringerte Magnesiumwerte im Blut, erhöhte Kalziumwerte im Blut, verringerte Natriumwerte im Blut, verringerte Kaliumwerte im Blut, verminderter Appetit, Kopfschmerzen, Empfindungsstörungen, wie Taubheit, Kribbeln, Prickeln, Schwäche oder Schmerzen in Händen oder Füßen (periphere Neuropathie), Schwindel, Husten, Kurzatmigkeit, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Verstopfung, Stomatitis, erhöhter Wert des Enzyms alkalische Phosphatase im Blut – kann auf Organfunktionsstörungen oder Verletzungen hinweisen, Ausschlag, Juckreiz, Gelenk- oder Muskelschmerzen einschließlich Muskelkrämpfe, erhöhter Kreatininwert im Blut – kann auf eine eingeschränkte Nierenfunktion hindeuten, schwere dauernde Müdigkeit und Erschöpfung, Gewebeschwellung durch eingelagerte Flüssigkeit, Fieber. **Häufig:** Im Bluttest verringerte Anzahl der Blutplättchen (Thrombozyten), was das Risiko von Blutungen und Blutergüssen erhöhen kann. Schlafstörungen (Schlaflosigkeit), Gedächtnisschwäche, Änderung des Geschmackssinns, abnormale elektrische Aktivität des Herzens (verlängertes QT Intervall im EKG), Tachykardie, unregelmäßiger Herzschlag, trockener Mund, Verdauungsstörungen, Blähungen, erhöhte Laktatdehydrogenasewerte im Blut – kann auf einen Gewebeschaden hinweisen, erhöhter Bilirubin Spiegel im Blut, trockene Haut, Empfindlichkeit gegenüber Sonnenlicht, Schmerzen der Rippen und Brustmuskulatur, Schmerzen in Armen und Beinen, Muskel- und Gelenksteifigkeit, Brustschmerzen und -beschwerden, Schmerzen, erhöhte Cholesterinwerte im Blut, Gewichtsverlust. **Warnhinweis:** Enthält Lactose. Packungsbeilage beachten. **Wechselwirkungen sowie weitere Hinweise:** siehe Fachinformation. **Verschreibungspflichtig. EU-Zulassungsinhaber:** Takeda Pharma A/S, Vallensbaek Strand, Dänemark. **Kontaktadresse d. Pharm. Unternehmens in Deutschland:** Takeda GmbH, Byk-Gulden-SträÙe 2, 78467 Konstanz, Tel.: 0800 8253325, [medinfo.EMEA@takeda.com](mailto:medinfo.EMEA@takeda.com). Stand: 08/2020

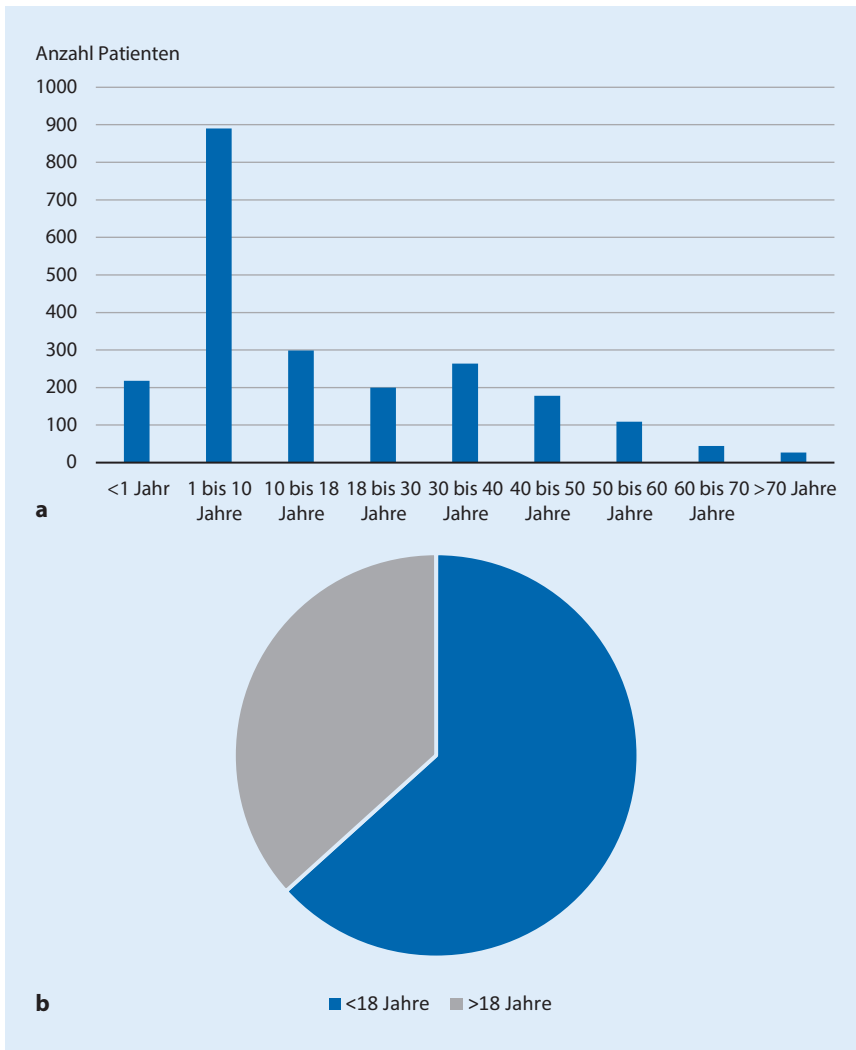


ALUNBRIG®  
BRIGATINIB



© 2020 Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG,  
Jägerstr. 27, 10117 Berlin, Deutschland





**Abb. 2** ▲ Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der Erstvorstellung im PCD (primäre ziliäre Dyskinesie)-Zentrum des Universitätsklinikum Münster, gesamt 2229 Patienten. **a** Darstellung getrennt nach Lebensdekaden. **b** Darstellung getrennt nach Volljährigkeit (<18 Jahre bzw. ≥18 Jahre)

und Optimierung von Atem- und Hustenmechanik. Individualisiert angepasste Maßnahmen umfassen – abgeleitet von der Bronchiektasenbehandlung – exogene Drainage, Vibrationsanwendungen, Inhalationen (hypertone Kochsalzlösung, ggf. auch Bronchodilatoren), Positiv-Druck-Expiration, Nasenduschen und weitere [13]. Ferner ist die physiotherapeutische Statuserhebung, teils auch in Form objektivierbarer Testabläufe (z. B. Treppensteigttest, 6-min-Gehtest [14]), wichtiger longitudinaler Verlaufsparemeter. Eine klassische, altersbezogene Transition mit Volljährigkeit ist nicht notwendig. Daher kann die physiotherapeutische Betreuung gerade in dieser Phase eine wichtige Konstante

darstellen und als solche bewusst im Prozess genutzt werden. Umgekehrt ist ein Wechsel in der physiotherapeutischen Betreuung unabhängig von den Gründen ein kritischer Einschnitt, den es als solchen zu erkennen gilt.

### HNO und Pädaudiologie

Etwa 80 % der PCD-Patienten leiden im Kindesalter an einem chronischen Paukenerguss mit z. T. erheblicher resultierender Hörstörung. In der überwiegenden Anzahl der Fälle nimmt deren Relevanz mit zunehmendem Alter ab. Im Kindesalter ist das Ziel die Hör- und Sprachförderung inklusive ggf. einer Hörgeräteversorgung. Mit zuneh-

mendem Alter steht eine Therapie der rhinosinusalen Pathologie im Vordergrund. Zunächst wird eine Ausschöpfung der konservativ-medikamentösen bzw. mechanisch-reinigenden Maßnahmen empfohlen. Eine operative Sanierung kommt bei deren Versagen und hohem Leidensdruck in Betracht – birgt aber angesichts der zugrunde liegenden Pathophysiologie ein hohes Rezidivrisiko [15]. Eine regelmäßige HNO-ärztliche Anbindung ist somit in jedem Alter sinnvoll, wird im Lauf des Lebens aber einen anderen Fokus erhalten.

### (Kinder-)Kardiologie

Neben der häufigen Situation eines Situs inversus (bis ca. 50 % der Patienten je nach beteiligtem Gen) liegt bei ca. 5 % der PCD-Patienten eine Heterotaxie mit einer komplexeren kardialen Situation im Sinne eines Vitium cordis vor [16]. Diese Patienten benötigen oftmals kardiochirurgische Eingriffe und eine lebenslange kardiologische Betreuung. Hierfür stehen im Erwachsenenalter inzwischen zahlreiche Zentren für Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern (EMAH) zur Verfügung, die in der Regel mit den kinder-kardiologischen Versorgern des jeweiligen Einzugsgebietes eine aktive Transition praktizieren.

### (Kinder-)Neurologie und Neurochirurgie

Das Spektrum einer motilen Zilienfunktionsstörung mit PCD umfasst einerseits OFD-1-Mutationen, die ein syndromales Bild mit neurologischer Retardierung und entsprechendem Betreuungsbedarf hervorrufen [17]. Ferner gibt es FOXJ1-Mutationen, die einem autosomal-dominanten Erbgang folgen und neben einer PCD zu einem Hydrocephalus occlusus führen [18]. Diese Patienten benötigen oft einen neurochirurgischen Eingriff zur Implantation von Shuntsystemen.

### Immunologie

Bei PCD-Patienten mit einer Heterotaxie – insbesondere bei Isomerie-syndromen (auch bekannt als Ivemark-Syndrom) kann es zur fehlenden Anlage

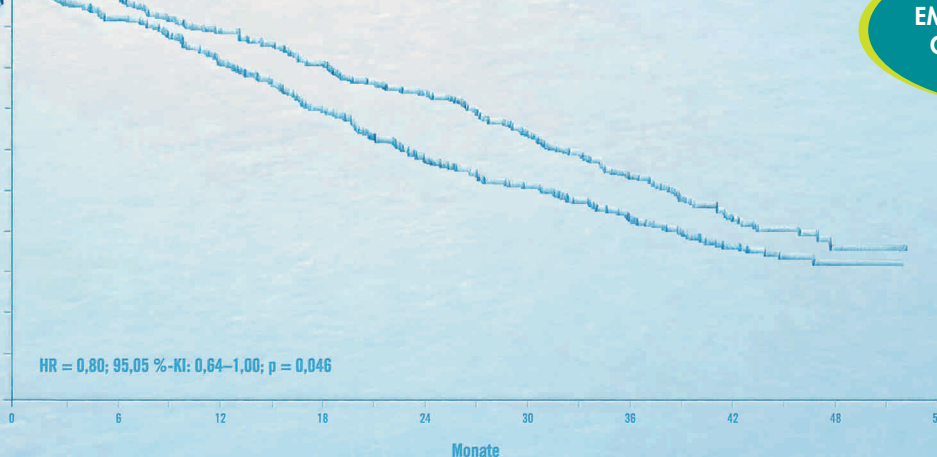
# HERAUSRAGENDES GESAMTÜBERLEBEN

38,6 vs. 31,8

Monate medianes OS  
im Vergleich zu Gefitinib oder Erlotinib  
in der FLAURA-Studie<sup>2</sup>



Wahrscheinlichkeit des OS



EMPFEHLUNG DURCH DIE  
ONKOPEDIA LEITLINIE<sup>1</sup>

## EIN STANDARD FÜR DIE ERSTLINIENTHERAPIE BEIM FORTGESCHRITTENEN NSCLC MIT EGFR-MUTATION

- Medianes OS von über 3 Jahren<sup>2</sup>
- Medianes PFS von 18,9 Monaten<sup>3,4</sup>

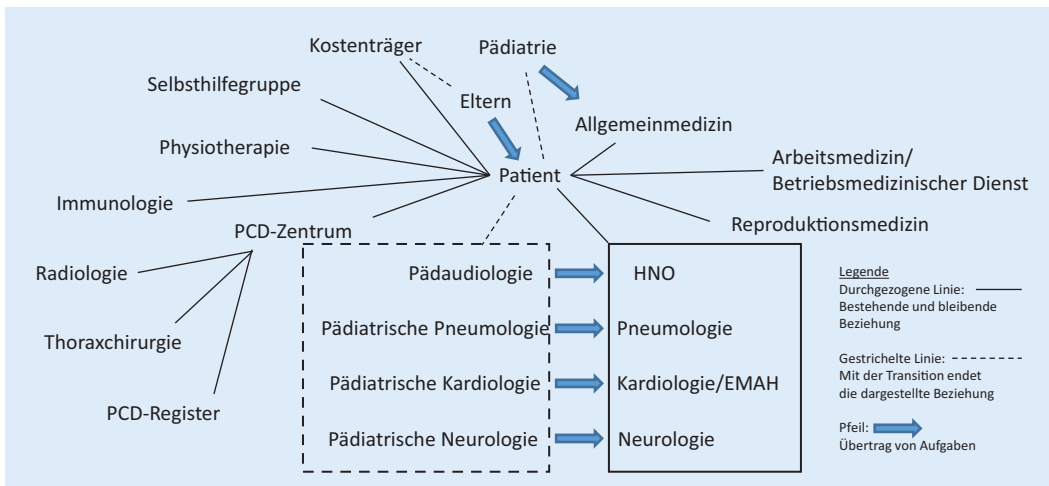


**TAGRISSO**<sup>®</sup>  
osimertinib

1. Griesinger F et al. Onkopedia Leitlinien. Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC), Stand: Oktober 2019. Erhältlich unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@guideline/html/index.html> [Letzter Zugriff: 20.10.2020]. 2. Ramalingam SS et al. N Engl J Med 2020; 382(1): 41–50. 3. Fachinformation TAGRISSO®, Stand: September 2020. 4. Soria JC et al. N Engl J Med 2018; 378(2): 113–125.

### TAGRISSO® 40 mg und TAGRISSO® 80 mg Filmtabletten

▼ 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 zu melden. **Wirkstoff:** Osimertinib. Verschreibungspflichtig. **Zusammensetzung:** TAGRISSO® 40 mg: Jede Tablette enthält 40 mg Osimertinib (als Mesilat). TAGRISSO® 80 mg: Jede Tablette enthält 80 mg Osimertinib (als Mesilat). **Sonstige Bestandteile:** *Tablettenkern:* Mannitol (Ph.Eur.), Mikrokristalline Cellulose, Hyprolose (5,0–16,0 %) [E463], Natriumstearylumurat (Ph.Eur.). *Tablettenhülle:* Poly(vinylalkohol), Titandioxid [E171], Macrogol (3350), Talkum, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O [E172], Eisen(III)-oxid [E172], Eisen(II,III)-oxid [E172]. **Anwendungsgebiet:** TAGRISSO® ist als Monotherapie angezeigt zur: • Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (*Epidermal Growth Factor Receptor*, EGFR). • Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem EGFR-T790M-mutationspositivem NSCLC. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Johanniskraut darf nicht zusammen mit TAGRISSO® angewendet werden. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Diarrhö, Stomatitis, Hautausschlag, trockene Haut, Paronychie; *Häufig:* Pruritus, verminderte Thrombozytenzahl, verminderte Leukozytenzahl, verminderte Lymphozytenzahl, verminderte Neutrophilenzahl. *Häufig:* Interstitielle Lungenerkrankung. *Gelegentlich:* Keratitis, Erythema multiforme, kutane Vaskulitis, QTc-Intervall-Verlängerung. *Selten:* Stevens-Johnson-Syndrom. **Weitere Hinweise:** siehe Fachinformation. **Pharmazeutischer Unternehmer:** AstraZeneca GmbH; 22876 Wedel, E-Mail: [azinfo@astrazeneca.com](mailto:azinfo@astrazeneca.com), [www.astrazeneca.de](http://www.astrazeneca.de), Servicehotline für Produktanfragen: 0800 22 88 660. **Stand:** September 2020. DE-29050/2020



**Abb. 3** ◀ Therapeutisches Netzwerk von PCD (primäre ziliäre Dyskinesie)-Patienten im Lauf der Transition. EMAH Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern

der Milz kommen (Asplenie) [16]. Diese Patienten gilt es zu identifizieren und als Risikopatienten immunologisch zu betreuen. Die prophylaktischen Maßnahmen umfassen analog zur Post-Splenektomie-Situation Indikationsimpfungen gegen bekapselte Erreger [19]. Eine antibiotische Dauerprophylaxe (z. B. Penicillin) ist zu erwägen [20].

### Arbeitsmedizin/Betriebsarzt

Soweit uns bekannt, existieren keine evidenzbasierten Empfehlungen, die zu einer Einschränkung der Berufsauswahl von PCD-Patienten führen. Abgeleitet von der Pathophysiologie einer gestörten mukoziliären Clearance, schlagen wir vor, einen berufsbedingten, vermehrten Kontakt zu Stäuben oder anderen inhalativen Noxen zu vermeiden. Mit Ausübung eines Berufes ergeben sich durch die Erkrankung automatisch Berührungspunkte zur Arbeitsmedizin und betriebsärztlichen Vorsorge.

### Kostenträger des Gesundheitssystems

Die Rarität der Erkrankung und die fehlende Therapieevidenz führen zum Off-label-Einsatz von Medikamenten inklusive hochprozentiger Kochsalzlösung zur bronchialen und nasalen Inhalation bei PCD-Patienten [21]. Zudem empfehlen wir eine lebenslange mindestens 1-mal wöchentliche Atemphysiotherapie zur Unterstützung der Mukolyse. Im Geltungsbereich der gesetzlichen Kran-

kenversicherung entspricht dies einer Verordnung „außerhalb des Regelfalls“. Dies sind nur 2 der Sachverhalte, die regelmäßig zu erhöhtem Kommunikationsbedarf mit den Kostenträgern des Gesundheitssystems führen. Wenn die Patienten in den Beruf einsteigen, erfolgen häufig auch ein Wechsel der Krankenkasse und damit oftmals ein erneuter Abstimmungsbedarf.

### Reproduktionszentrum

Bei überdurchschnittlich vielen Patienten mit PCD ergibt sich im Lauf des Lebens ein unerfüllter Kinderwunsch. Bei PCD-Männern sind mutmaßlich Störungen der Spermienmotilität ursächlich, da einige der involvierten Gene auch für die Flagellenfunktion der Spermien essenziell zu sein scheinen. Details hierzu – insbesondere die genauere Identifizierung der relevanten Gene – sind derzeitiger Gegenstand der Forschung [22]. Auch bei PCD-Frauen gibt es eine Assoziation mit einer Infertilität. Diese wird möglicherweise durch eine Fehlfunktion des Flimmerepithels der Tuben verursacht. Da die Keimzellen bei beiden Geschlechtern aber unserer Erfahrung nach fertil sind, haben entsprechende reproduktionsmedizinische Maßnahmen (In-vitro-Fertilisation) hohe Erfolgchancen. Patienten im reproduktionsfähigen Alter sollten hierüber aufgeklärt werden. Bei unerfülltem Kinderwunsch ist niederschwellig eine Betreuung durch ein reproduktionsmedizinisches Zentrum anzubieten. An dieser Stelle sei auch darauf

hingewiesen, dass alle PCD-Patienten als Träger einer hereditären Erkrankung ein Recht auf eine humangenetische Beratung haben und diese wahrnehmen sollten. Hierbei gilt es zu beachten, dass es neben der üblichen autosomal-rezessiven Vererbung z. B. auch eine x-chromosomale Form (*PIH1D3*) gibt, die bei Hemizygotie zur Ausprägung kommt [23]. Weiterhin wurden jüngst autosomal-dominante De-novo-Mutationen in *FOXJ1* beschrieben.

### Selbsthilfegruppe

Die Selbsthilfegruppe „Kartagener Syndrom und Primäre Ciliäre Dyskinesie e. V.“ leistet seit 1997 einen nicht zu ermessenden Beitrag für die Versorgung der PCD-Patienten [24]. Die Möglichkeit zum Erfahrungsaustausch von Patienten und ihren Familien untereinander bietet eine wertvolle Ergänzung zur medizinischen Versorgung. Wir empfehlen daher unseren Patienten eine Kontaktaufnahme mit den jeweiligen regionalen Ansprechpartnern schon bei Diagnosestellung. Gerade in Umbruchsituationen wie der Transition ermutigen wir die Patienten, diese Ressource für sich zu nutzen.

### Fazit für die Praxis

- PCD (primäre ziliäre Dyskinesie)-Patienten haben durch die Vielfältigkeit an phänotypischen Symptomen oftmals komplexes therapeutisches Netzwerk. Dies macht die Transition



Name	Vorname		Geburtsdatum																																																											
<b>Administration und sozialmedizinische Belange</b>																																																														
PCD-Ambulanz																																																														
Physiotherapie-Praxis																																																														
Weitere Kooperationen																																																														
Berufstätigkeit																																																														
Rehabilitationsmaßnahmen (Ort, Datum)																																																														
Stationäre Aufenthalte / i.v.-Antibiosen (Ort, Datum)																																																														
<table border="1"> <tr> <td></td> <td colspan="4">sehr gut</td> <td colspan="4"></td> <td colspan="4">ungenügend</td> </tr> <tr> <td>Erkrankungsakzeptanz</td> <td>1</td><td><input type="checkbox"/></td> <td>2</td><td><input type="checkbox"/></td> <td>3</td><td><input type="checkbox"/></td> <td>4</td><td><input type="checkbox"/></td> <td>5</td><td><input type="checkbox"/></td> <td>6</td><td><input type="checkbox"/></td> <td>7</td><td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Wissensstand über PCD</td> <td>1</td><td><input type="checkbox"/></td> <td>2</td><td><input type="checkbox"/></td> <td>3</td><td><input type="checkbox"/></td> <td>4</td><td><input type="checkbox"/></td> <td>5</td><td><input type="checkbox"/></td> <td>6</td><td><input type="checkbox"/></td> <td>7</td><td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Therapiecompliance</td> <td>1</td><td><input type="checkbox"/></td> <td>2</td><td><input type="checkbox"/></td> <td>3</td><td><input type="checkbox"/></td> <td>4</td><td><input type="checkbox"/></td> <td>5</td><td><input type="checkbox"/></td> <td>6</td><td><input type="checkbox"/></td> <td>7</td><td><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>						sehr gut								ungenügend				Erkrankungsakzeptanz	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	4	<input type="checkbox"/>	5	<input type="checkbox"/>	6	<input type="checkbox"/>	7	<input type="checkbox"/>	Wissensstand über PCD	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	4	<input type="checkbox"/>	5	<input type="checkbox"/>	6	<input type="checkbox"/>	7	<input type="checkbox"/>	Therapiecompliance	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	4	<input type="checkbox"/>	5	<input type="checkbox"/>	6	<input type="checkbox"/>	7	<input type="checkbox"/>
	sehr gut								ungenügend																																																					
Erkrankungsakzeptanz	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	4	<input type="checkbox"/>	5	<input type="checkbox"/>	6	<input type="checkbox"/>	7	<input type="checkbox"/>																																																
Wissensstand über PCD	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	4	<input type="checkbox"/>	5	<input type="checkbox"/>	6	<input type="checkbox"/>	7	<input type="checkbox"/>																																																
Therapiecompliance	1	<input type="checkbox"/>	2	<input type="checkbox"/>	3	<input type="checkbox"/>	4	<input type="checkbox"/>	5	<input type="checkbox"/>	6	<input type="checkbox"/>	7	<input type="checkbox"/>																																																
Schwerbehindertenausweis <input type="checkbox"/> Notfallausweis <input type="checkbox"/>																																																														
<b>Diagnosekriterien</b>																																																														
Nasales NO	<input type="checkbox"/> Befund																																																													
Hochfrequenzvideomikroskopie	<input type="checkbox"/> Befund																																																													
Immunfluoreszenzfärbung	<input type="checkbox"/> Befund																																																													
Genetik	<input type="checkbox"/> Befund																																																													
<b>Nebendiagnosen</b>																																																														
<b>Medikation</b>																																																														
<table border="1"> <tr> <td></td> <td>morgens</td> <td>mittags</td> <td>abends</td> <td>bei Bedarf</td> </tr> <tr> <td>Hochprozentige Kochsalzlösung</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>3% <input type="checkbox"/></td> <td>5,85% <input type="checkbox"/></td> <td>6% <input type="checkbox"/></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>						morgens	mittags	abends	bei Bedarf	Hochprozentige Kochsalzlösung					3% <input type="checkbox"/>	5,85% <input type="checkbox"/>	6% <input type="checkbox"/>																																													
	morgens	mittags	abends	bei Bedarf																																																										
Hochprozentige Kochsalzlösung																																																														
3% <input type="checkbox"/>	5,85% <input type="checkbox"/>	6% <input type="checkbox"/>																																																												
<b>Atem-Physiotherapie</b>																																																														
Inhalationsgerät																																																														
Vibrations-/PEP-System etc.																																																														
Nasendusche																																																														
Physiotherapieverordnung <input type="checkbox"/> Erstverordnung <input type="checkbox"/> Folgeverordnungen <input type="checkbox"/> Außerhalb d. R. <input type="checkbox"/>																																																														
Situs unbekannt																																																														
Milz unbekannt																																																														
<b>Lunge</b>																																																														
Atelektasen <input type="checkbox"/> Mittellappen <input type="checkbox"/> Lingula <input type="checkbox"/> Sonstige <input type="checkbox"/>																																																														
Bronchiektasen <input type="checkbox"/> Mittellappen <input type="checkbox"/> Lingula <input type="checkbox"/> Sonstige <input type="checkbox"/>																																																														
Röntgen Thorax (Datum) <input type="checkbox"/> Schnittbildgebung (Datum, CT/MRT) <input type="checkbox"/>																																																														
<b>Nase und Nasennebenhöhlen</b>																																																														
Bildgebung (Datum) <input type="checkbox"/> OP (Datum) <input type="checkbox"/>																																																														
<b>Ohren und Hörvermögen</b>																																																														
Hörtestung (Datum) <input type="checkbox"/>																																																														
<b>Herz und Gefäße</b>																																																														
Vitium/Anomalien <input type="checkbox"/>																																																														
Echokardiographie (Datum) <input type="checkbox"/> EKG (Datum) <input type="checkbox"/>																																																														
<b>Mikrobiologie</b>																																																														
<table border="1"> <tr> <td>Problemkeime</td> <td colspan="2"></td> <td colspan="2"><b>Antibiotische Therapien</b></td> </tr> <tr> <td>Sputum</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td>syst.</td> <td>inh.</td> </tr> <tr> <td>Nasale Lavage</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Pilzkultur</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Pseudomonas-AK</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Unverträglichkeiten</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>					Problemkeime			<b>Antibiotische Therapien</b>		Sputum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	syst.	inh.	Nasale Lavage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Pilzkultur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Pseudomonas-AK	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Unverträglichkeiten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																												
Problemkeime			<b>Antibiotische Therapien</b>																																																											
Sputum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	syst.	inh.																																																										
Nasale Lavage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																										
Pilzkultur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																										
Pseudomonas-AK	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																										
Unverträglichkeiten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																										
<b>Reproduktionsfragen</b>																																																														
Familiensituation <input type="checkbox"/> Leibliche Kinder <input type="checkbox"/> Kinderwunsch <input type="checkbox"/>																																																														
Spermiogramm <input type="checkbox"/>																																																														
Weitere Diagnostik <input type="checkbox"/>																																																														
<b>Impfungen und Prophylaxe</b>																																																														
Allg. STIKO <input type="checkbox"/> Gripeschutz <input type="checkbox"/> PPSV23 <input type="checkbox"/> Asplenie-Prophylaxe <input type="checkbox"/>																																																														

**Abb. 4 ▲** Checkliste zur Transition von Patienten mit primärer ziliärer Dyskinesie (PCD) (editierbares Dokument verfügbar zum Download als Zusatzmaterial zum Beitrag online). *NO* Stickstoffmonoxid, *PEP* positive expiratory pressure, *Außerhalb d. R.* außerhalb des Regelfalls, *CT* Computertomographie, *MRT* Magnetresonanztomographie, *OP* Operation, *EKG* Elektrokardiogramm, *AK* Antikörper, *syst.* systemisch, *inh.* inhalativ, *STIKO* Ständige Impfkommission

– oder auch einen Therapeutenwechsel aus anderen Gründen – von und für PCD-Patienten oftmals schwierig. Die Einbindung von konstant bleibenden Therapiepartnern kann, insbesondere für die Patienten, dabei eine Erleichterung bedeuten.

- Es gilt, bei den Patienten auf eine positive Akzeptanz des Transitionsprozesses hinzuwirken und Vorbehalte abzubauen.
- Die angebotene Checkliste und eine Visualisierung des therapeutischen Netzwerks können helfen, die Übergabe von Patienten im Rahmen der Transition zu strukturieren, und damit zu einer Verbesserung beitragen.

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. med. Heymut Omran**

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin,  
Allgemeine Pädiatrie, Universitätsklinikum  
Münster  
Albert-Schweitzer-Campus 1, 48149 Münster,  
Deutschland  
Heymut.Omran@ukmuenster.de

**Förderung.** Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); OM6/4, OM6/7, OM6/8, OM6/10, OM6/11-1, OM6/14 und DFG KFO 326 (OM6/11-2, RA3522/1-1); Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung Münster; Om2/009/12, Om2/015/16, Om2/010/20; Bestcilia; 305404.

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** C. Schmalstieg und H. Omran geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

### Literatur

- Wallmeier J, Nielsen KG, Kuehni CE, Lucas JS, Leigh MW, Zariwala MA, Omran H (2020) Motile ciliopathies. Nat Rev Dis Primers. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0209-6>
- Orphanet (2020) Das Portal für seltene Krankheiten und Orphan Drugs. <https://www.orpha.net>. Zugegriffen: 28. Aug. 2020
- Lucas JS et al (2017) European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. Eur Respir J. <https://doi.org/10.1183/13993003.01090-2016>
- Shapiro AJ et al (2016) Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. Pediatr Pulmonol. <https://doi.org/10.1002/ppul.23304>

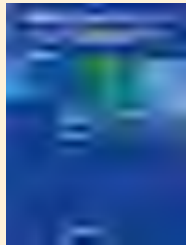
5. Raidt J et al (2020) Management der Primären Ciliären Dyskinesie. *Pneumologie*. <https://doi.org/10.1055/a-1235-1520>
6. Askew K et al (2017) Current characteristics, challenges and coping strategies of young people with cystic fibrosis as they transition to adulthood. *Clin Med*. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.17-2-121>
7. Findorff J et al (2016) Das Berliner Transitions-Programm. De Gruyter, Berlin <https://doi.org/10.1515/9783110432619>
8. Kuehni CE et al (2016) Primary ciliary dyskinesia: the patients grow up. *Eur Respir J*. <https://doi.org/10.1183/13993003.01098-2016>
9. Shah A (2016) A longitudinal study characterising a large adult primary ciliary dyskinesia population. *Eur Respir J*. <https://doi.org/10.1183/13993003.00209-2016>
10. von Moers A (2018) Transition als dringliche und gemeinsame Aufgabe. *Monatsschr Kinderheilkd*. <https://doi.org/10.1007/s00112-018-0507-1>
11. Strippoli MF (2012) Management of primary ciliary dyskinesia in European children: recommendations and clinical practice. *Eur Respir J*. <https://doi.org/10.1183/09031936.00073911>
12. BESTCILIA consortium (2020) The PCD registry. <https://www.pcdregistry.eu>. Zugegriffen: 31. Aug. 2020
13. Polverino E (2017) European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J*. <https://doi.org/10.1183/13993003.00629-2017>
14. Cataneo DC et al (2010) Accuracy of six minute walk test, stair test and spirometry using maximal oxygen uptake as gold standard. *Acta Cir Bras*. <https://doi.org/10.1590/S0102-86502010000200013>
15. Morgan LC, Birman CS (2016) The impact of primary ciliary dyskinesia on the upper respiratory tract. *Paediatr Respir Rev*. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2015.09.006>
16. Shapiro AJ et al (2014) Laterality defects other than situs inversus totalis in primary ciliary dyskinesia. *Chest*. <https://doi.org/10.1378/chest.13-1704>
17. Hannah WB et al (2019) The expanding phenotype of OFD1-related disorders: hemizygous loss-of-function variants in three patients with primary ciliary dyskinesia. *Mol Genet Genomic Med*. <https://doi.org/10.1002/mgg3.911>
18. Wallmeier J et al (2019) De novo mutations in FOXJ1 result in a motile ciliopathy with hydrocephalus and randomization of left/right body asymmetry. *Am J Hum Genet*. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.09.022>
19. Robert Koch-Institut (2020) Webpräsenz. <https://www.rki.de>. Zugegriffen: 31. Aug. 2020
20. Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza GR (2011) Post-splenectomy and hyposplenic states. *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61493-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61493-6)
21. Kuehni CE, Goutaki M, Kobbernagel HE (2017) Hypertonic saline in patients with primary ciliary dyskinesia: on the road to evidence-based treatment for a rare lung disease. *Eur Respir J*. <https://doi.org/10.1183/13993003.02514-2016>
22. University of Münster (2020) DFG clinical research unit "Male germ cells: from genes to function". <https://www.medizin.uni-muenster.de/male-germ-cells/home/>. Zugegriffen: 1. Sept. 2020
23. OMIM (2017) PIH1 domain-containing protein 3; PIH1D3. <https://www.omim.org/entry/300933>. Zugegriffen: 1. Sept. 2020
24. Kartagener Syndrom und Primäre Ciliäre Dyskinesie (2019) Webpräsenz. <https://www.kartagener-syndrom.org>. Zugegriffen: 31. Aug. 2020

S.F. Schoppmann, M. Riegler

## Multidisciplinary Management of Gastroesophageal Reflux Disease

Das multidisziplinäre Management der Gastroösophagealen Refluxkrankheit

**Springer International Publishing 2021, 1. Auflage, 217 S., 19 s/w Abbildungen, 66 farbige Abbildungen Abb., (ISBN: 978-3-030-53750-0), Hardcover 145,59 EUR**



Die gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD) zählt heute zu den häufigsten Lebensstilerkrankungen. Diagnose und Behandlung dieser Erkrankung stellen eine beträchtliche Herausforderung dar und erfordern einen multidisziplinären Ansatz. Das vorliegende Werk wurde von zwei hervorragenden GERD-Experten herausgegeben, Sebastian F. Schoppmann und Martin Riegler, gemeinsam mit weiteren herausragenden, weltweit anerkannten Koautoren. In diesem Buch wird ein klarer und umfassender Überblick zum gegenwärtigen Stand des multidisziplinären GERD-Managements geboten. Es

werden alle Aspekte der Diagnose und des Managements der GERD, inklusive Endoskopie, Gastroenterologie, Radiologie, Pulmologie, Chirurgie, Palliation und interventionellen Medizin, auf hohem Niveau präsentiert und diskutiert. Darüber hinaus werden anatomische, physiologische, histopathologische und pathophysiologische Charakteristika des Ösophagus aufgezeigt. Multi- und interdisziplinäre Ansätze zur GERD und zum Barrett-Ösophagus (BE) einschließlich der neuesten Erkenntnisse im Verständnis dieser Erkrankungen, wie auch Überlegungen zu rezenten diagnostischen und therapeutischen Verfahren werden abgedeckt. Die fundierte Expertise der Autoren und höchpräzise Literaturrecherche erlaubt die Darstellung aller derzeit bekannten Aspekte der GERD und des BE auf hohem Niveau. Insbesondere wird durch die Präsentation neuester Methoden in der Therapie das breite Spektrum des heute zur Verfügung stehenden Behandlungsinstrumentariums demonstriert und damit das Tor zu einer individualisierten Therapie geöffnet.

In Abschnitt 1 wird die Pathophysiologie von Verletzungen des unteren Ösophagusphinkters dargestellt und ein neues pathologisches Testverfahren für derartige Verletzungen präsentiert. Abschnitt 2 umfasst detaillierte Informationen zur ösophagealen Funktionstestung auf GERD. Die Abschnitte 3 und 4 behandeln die Endoskopie und endoskopische ablativ Therapien bei GERD und BE. Es werden die endoskopische Mukosaresektion, die endoskopische Submukosadisektion, die Radiofrequenzablation sowie die Kryoballonablation beschrieben. Die dazugehörigen Diagramme und Abbildungen helfen, die diversen Verfahren auch für den Nichtspezialisten verständlich zu machen. Aktuelle Studien zum endoskopischen Management der GERD und des BE werden besprochen. In Abschnitt 5 wird auf die Bedeutung der Bildgebung für die Diagnose und Darstellung zusätzlicher Pathologien vor Durchführung einer Antirefluxchirurgie eingegangen – sowie auf ihren Wert in der Diagnose von Früh- und Spät komplikationen. Abschnitt 6 ist den diversen extraösophagealen Manifestationen der GERD gewidmet, u.a. dem chronischen Husten, dem Globussyndrom, der Heiserkeit, dem Stimmlippengranulom und der Stimmlippendysfunktion und der chronischen Rhinosinusitis. Chirurgisch orientierte Leser werden über die Abschnitte 7 bis 10 erfreut sein. Begleitet von eindrucksvollen Abbildungen werden im Text die verschiedenen Verfahren der Fundoplicatio vorgestellt. Insbesondere wird im achten Abschnitt eines der neuartigen Instrumente in der GERD-Therapie präsentiert. Hier wird auf die Technik und Evidenz der magnetischen Sphinkteraugmentation eingegangen. Abschnitt 11 ist der Diagnose des Barrett-Karzinoms unter Einsatz diverser bildgebender Techniken gewidmet. Zu guter Letzt gibt es zwei Kapitel zum ösophagealen Adenokarzinom, einschließlich der chirurgischen Behandlung und Palliation. Die ausgezeichnete Editierung wird durch aktuelle Literaturübersichten, Tabellen, hochqualitative Abbildungen und ein Stichwortverzeichnis bereichert.

Zusammenfassend präsentiert dieses Werk alle Aspekte des multidisziplinären Managements der gastroösophagealen Refluxerkrankung, einschließlich neuartiger diagnostischer und therapeutischer Konzepte und Strategien. Dieses Buch ist eine wertvolle Ergänzung für die Bibliothek jedes Mediziners, der sich mit diesem Thema beschäftigt.

H. Hauser (Graz, Österreich)

Pneumologie 2021 · 18:97–103  
<https://doi.org/10.1007/s10405-020-00367-w>  
 Angenommen: 7. Dezember 2020  
 Online publiziert: 5. Januar 2021  
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021

Redaktion  
 M.A. Rose

Florian Stehling<sup>1</sup> · Sivagurunathan Sutharsan<sup>2</sup> · Svenja Straßburg<sup>2</sup> ·  
 Christian Taube<sup>2</sup> · Margarete Olivier<sup>1</sup> · Mathis Steindor<sup>1</sup> · Matthias Welsner<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Pädiatrische Pneumologie und Schlafmedizin, Klinik für Kinderheilkunde III, Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland

<sup>2</sup> Ruhrlandklinik, Klinik für Pneumologie, Westdeutsches Lungenzentrum am Universitätsklinikum Essen, Universitätsmedizin Essen, Essen, Deutschland

## Mukoviszidose und Transition ins Erwachsenenalter

**Über die letzten Jahrzehnte kam es kontinuierlich zu einer Zunahme der Lebenserwartung von Mukoviszidosepatienten. Dies hat dazu geführt, dass der Anteil erwachsener Patienten mittlerweile den der Kinder übersteigt. Der geordnete Übergang von einer kinderärztlichen zu einer erwachsenenorientierten Versorgung spielt eine zentrale Rolle in der Versorgung dieser Patientengruppe. Gerade mit Blick auf die Komplexität der Erkrankung ist hier der nahtlose Übergang der Versorgung in spezialisierte Erwachsenenzentren von enormer Wichtigkeit.**

Auf dem Gebiet angeborener Stoffwechselerkrankungen wie der Mukoviszidose sind in den letzten Jahren große Fortschritte in der Diagnostik und der Behandlung erzielt worden, sodass die Lebenserwartung vieler von diesen „Kinderkrankheiten“ Betroffener kontinuierlich zugenommen hat. Transition beschreibt alle Maßnahmen, die den gezielten, geplanten Transfer von Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit chronischen Erkrankungen von einer kinderärztlichen Versorgung zu einer erwachsenenorientierten Versorgung betreffen [21]. Der Transitionsprozess dauert mehrere Jahre und betrifft nicht nur den eigentlichen körperlichen Transfer der Patienten in eine andere gesundheitliche Versorgungsform, sondern soll die Jugendlichen und jungen Erwachsenen auch auf einen selbstbestimmten Umgang mit der Erkrankung im Erwachsenenalter vorbereiten. Der

Beginn des Transitionsprozesses liegt im Jugend- und frühen Erwachsenenalter und betrifft chronisch kranke, häufig schon ab der Geburt betroffene Patienten, die zur weiteren Behandlung in ein Zentrum der Erwachsenenmedizin wechseln.

Grundsätzlich ist die Qualität eines Transitionsprozesses abhängig von der Zusammenarbeit der beteiligten Abteilungen. Mangelnde Koordination birgt die Gefahr von Unterversorgung in der gerade bei der Mukoviszidose vulnerablen Phase des Übergangs von der pädiatrischen in die adulte Versorgung. Das Worst-Case-Szenario ist die ungeplante unstrukturierte Vorstellung ehemals pädiatrischer Patienten mit komplexen Krankheitsbildern im Rahmen von Notfall-situationen in Erwachsenenkliniken. Grundsätzlich ist daher von allen zertifizierten Zentren ein strukturiertes und koordiniertes Transitionsprogramm zu fordern.

### Transition bei Mukoviszidose

Mukoviszidose (zystische Fibrose, „cystic fibrosis“ [CF]) ist die häufigste autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung bei Kaukasiern und hat eine Inzidenz von 1:3300 bis 1:4800 Lebendgeburten [16]. Die Etablierung von Neugeborenen-Screening-Programmen, verbesserten Behandlungsparadigmen bis hin zur Entwicklung der CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator)-Modulatoren sind mit einer Zunahme der durchschnittlichen Lebenserwartung von Mukoviszidosepatienten

in westlichen Ländern verbunden [2]. Lag die Sterblichkeit in den 1970er- und 1980er-Jahren noch in den ersten Lebensjahren, so liegt die prognostizierte durchschnittliche Lebenserwartung heute diagnostizierter Patienten in Deutschland bei 53 Jahren [13]. Die Mehrzahl der Patienten erreicht heute das Erwachsenenalter (Abb. 1), sodass die Mukoviszidose keine primäre „Kinderkrankheit“ mehr ist, sondern zunehmend auch zu einer Erkrankung des Erwachsenenalters geworden ist [17]. Morbidität und Mortalität werden weiterhin v. a. durch die Lungenbeteiligung bestimmt [11]. CF-assoziierte Komplikationen und altersbedingte Komorbiditäten werden in Zukunft an Bedeutung gewinnen und darüber hinaus eine spezialisierte Betreuung erfordern [20].

Registerdaten legen nahe, dass die Zahl der erwachsenen Mukoviszidosepatienten in den kommenden Jahren weiter zunehmen wird [3]. Viele erwachsene Mukoviszidosepatienten werden derzeit weiterhin in kombinierten Mukoviszidosezentren für Kinder und Erwachsene betreut, die meist Kinderkliniken angegliedert sind [14, 24]. Hier konkurrieren erwachsene Mukoviszidosepatienten mit Kindern (auch anderer Erkrankungen) um Krankenhausbetten in Kinderkliniken.

In der Literatur sind verschiedene Transitionsprogramme für die Mukoviszidose beschrieben und auf ihre Umsetzbarkeit untersucht worden [1, 10, 23, 25]. Keines dieser Programme hat sich gegenüber einem anderen als überlegen erwiesen. Die Implementierung eines



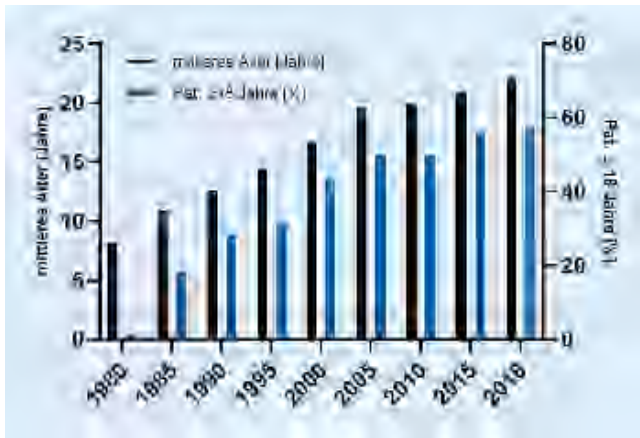


Abb. 1 ▲ Mittleres Alter und Anteil an Patienten mit Mukoviszidose ≥18 Jahren in Deutschland von 1980 bis 2018. (Datenquelle [6])

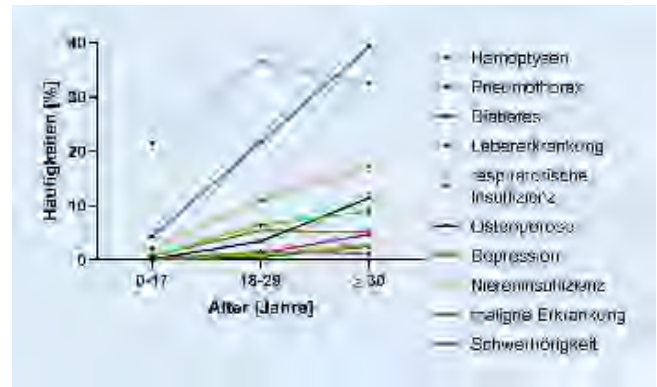


Abb. 2 ▲ Anteil CF(zystische Fibrose)-assoziierter Komorbiditäten abhängig vom Alter. (Datenquelle [6])

Transitionsprogramms ist ein personal- und sachkostenintensiver Prozess, der häufig über viele Jahre andauert. Die Einführung eines strukturierten Transitionsprogramms scheitert nicht selten an fehlender interdisziplinärer Zusammenarbeit zwischen den beteiligten pädiatrischen und internistischen Abteilungen, der fehlenden Anerkennung und Wahrnehmung der Bedeutung einer geordneten Transition durch die beteiligten Institutionen und nicht zuletzt an ausbaufähigem Wissen und Erfahrung der internistischen Kollegen mit der vormals rein pädiatrischen Erkrankung. Zudem führt die lange und intensive Betreuung von Kindern in den pädiatrischen CF-Ambulanzen zu engen emotionalen Bindungen zwischen Patient und Behandlungsteam, was den Transfer in die Erwachsenenmedizin für den Patienten zusätzlich zu einem potenziell emotional belastenden Ereignis macht. Häufig bestehen Ängste und Vorurteile gegenüber einer neuen medizinischen Versorgungsform, die während des Transitionsprozesses abgebaut werden sollten. Auch wechselseitige Vorurteile zwischen den behandelnden Ärzten hinsichtlich der Behandlungskompetenz können den Transitionsprozess maßgeblich beeinflussen. Da die Zahl der spezialisierten Erwachsenen-CF-Ambulanzen (noch) gering ist, sind häufig lange, u.U. kostenintensive Anfahrten notwendig. Bei der Versorgung in ländlichen pädiatrischen CF-Ambulanzen

besteht oft nur ein limitierter Kontakt zu den spezialisierten Erwachsenenzentren.

» Die Transition fällt bei Mukoviszidosepatienten häufig in eine vulnerable Krankheitsphase

Die Transition fällt bei Mukoviszidosepatienten häufig in eine vulnerable Krankheitsphase mit Verschlechterung der Lungenfunktion, Abnahme des Body-Mass-Index, vermehrten Krankenhausaufenthalten und psychosozialen Destabilisierungen [9]. Die Jugendlichen befinden sich in der Regel in der Pubertät – einer Phase, in der junge Menschen auch ohne chronische Erkrankung häufig schon mit der Bewältigung neuer Aufgaben überfordert sind. Zu diesen Aufgaben gehören Selbstfindung und der Ablösungsprozess von der Familie genauso wie die ersten sexuellen Kontakte. Zudem ist dieser Lebensabschnitt von der ersten Orientierung in der Gesellschaft und der Zukunftsplanung nach Abschluss der Schule geprägt.

Diese Prozesse müssen die Jugendlichen und jungen Erwachsenen auch im Umgang mit der Mukoviszidoseerkrankung durchleben und lernen, selbstständig Entscheidungen zu treffen. Nicht mehr die Eltern sind die Adressaten des Arzt-Patienten-Gesprächs, sondern die Patienten selbst, sodass auch die Eltern lernen müssen, Verantwortung abzuge-

ben. Hier besteht sowohl zwischen Eltern und Ärzten als auch innerhalb der Familien Konfliktpotenzial, das im Rahmen des Transitionsprozesses bearbeitet werden muss. Das Behandlungsteam muss dafür sorgen, dass eine umfangreiche Aufklärung und Informationsvermittlung an die Patienten und ihre Angehörigen erfolgt. Die Patienten müssen aktiv in Entscheidungen einbezogen werden, damit sie mittel- und langfristig lernen, Verantwortung für sich und ihre Erkrankung zu tragen.

Medizinische Herausforderungen an die Erwachsenenmedizin

In den letzten Jahren etablieren sich erfreulicherweise zunehmend Strukturen zur Versorgung von Mukoviszidosepatienten in der Erwachsenenpneumologie, die an die Standards der European Cystic Fibrosis Society (ECFS) angelehnt sind [4, 5]. Es besteht Konsens darin, dass der Transfer von der pädiatrischen in die internistische Versorgung strukturiert erfolgen sollte [15].

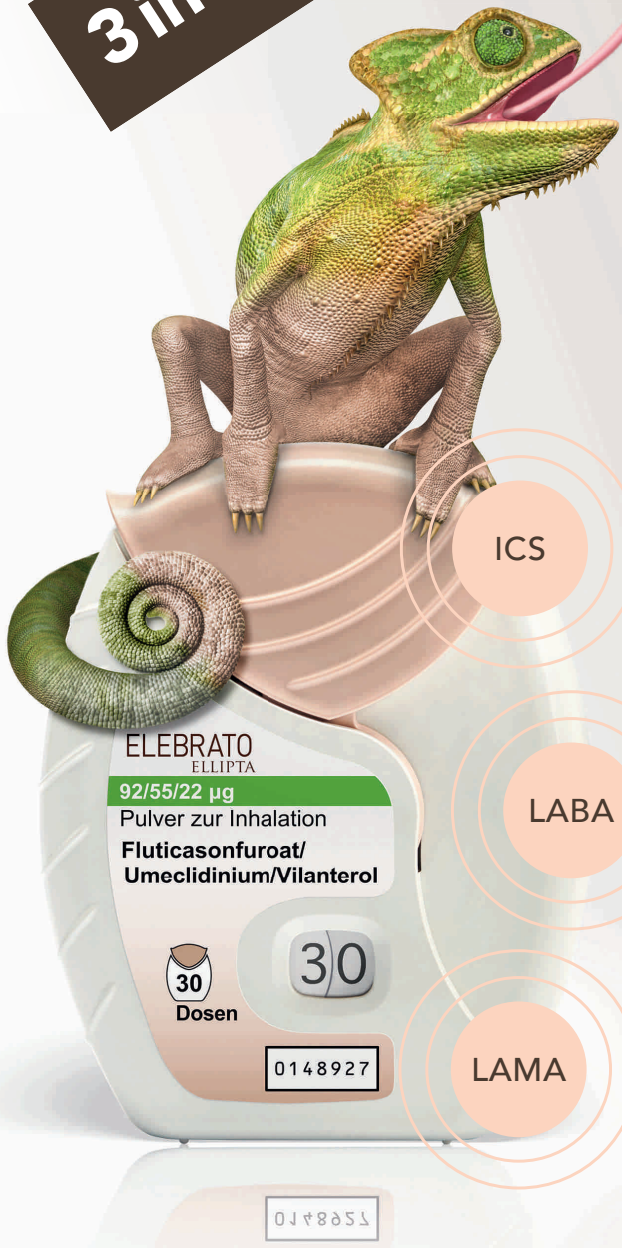
Die Lungenerkrankung der Mukoviszidose nimmt mit zunehmender Lebenserwartung an Komplexität zu, und es steigt die Häufigkeit von Komplikationen (Abb. 2) wie [8, 20]:

- komplizierter Pneumothorax,
- respiratorische und/oder ventilatorische Insuffizienz mit der Notwendig-

# ELEBRATO® ELLIPTA®

3 in 1\*

- Starke Wirkung<sup>1</sup>
- Mit Fluticason-Furoat
- 1 Inhalation täglich



Elebrato® Ellipta® zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer ICS/LABA- oder LAMA/LABA-Kombination nicht ausreichend eingestellt sind.

\* 3 Wirkstoffe in einem Inhalator

1) Weniger Exazerbationen vs. Budesonid/Formoterol; Lipson DA et al. Am J Respir Crit Care Med. 2017;196(4):438–446.

**Elebrato Ellipta 92 Mikrogramm/55 Mikrogramm/22 Mikrogramm, Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation.** ▼ Wirkstoffe: Fluticasonfuroat/ Umeclidinium/Vilanterol (als Trifenat). **Zusammensetzung:** Jede einzelne Inhalation enthält eine abgegebene Dosis (die aus dem Mundstück abgegebene Dosis) von 92 µg Fluticasonfuroat, 65 µg Umeclidiniumbromid (entsprechend 55 µg Umeclidinium) und 22 µg Vilanterol

(als Trifenat). **Sonst. Bestandt.:** Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.). **Anwendungsgebiete:** Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten m. moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombination aus einem inhalativen Kortikosteroid u. einem langwirksamen Beta<sub>2</sub>-Agonisten od. mit einer Kombination aus einem langwirksamen Beta<sub>2</sub>-Agonisten und einem langwirksamen Muscarinrezeptor-Antagonisten nicht ausreichend eingestellt sind. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gg. die Wirkstoffe od. einen d. sonst. Bestandteile. **Nebenwirkungen:** *Häufig:* Pneumonie, Infektion d. oberen Atemwege, Bronchitis, Pharyngitis, Rhinitis, Sinusitis, Influenza, Nasopharyngitis, Candidiasis i. Mund- u. Rachenraum, Harnwegsinfektion, Kopfschmerzen, Husten, Schmerzen i. Oropharynx, Obstipation, Arthralgie, Rückenschmerzen. *Gelegentlich:* virale Infektion d. Atemwege, supraventrikuläre Tachyarrhythmie, Tachykardie, Vorhofflimmern, Dysphonie, trockener Mund, Frakturen. *Selten:* Überemp-

findlichkeitsreaktionen einschl. Anaphylaxie, Angioödem, Urtikaria u. Hautausschlag. *Häufigkeit nicht bekannt:* verschwommenes Sehen. **Warnhinweis:** Enthält Lactose. **Verschreibungspflichtig.** Weitere Einzelheiten enthalten die Fach- und Gebrauchsinformation, deren Aufmerksamkeit empfohlen wird. **Pharmazeutischer Unternehmer:** GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irland. Örtlicher Vertreter für Deutschland: BERLIN-CHEMIE AG, 12489 Berlin. (Stand 09.20)

Elebrato® Ellipta® wurde in Zusammenarbeit mit INNOVIVA entwickelt.



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**



**ELEBRATO® ELLIPTA®**  
Umeclidinium/Vilanterol/Fluticasonfuroat

F. Stehling · S. Sutharsan · S. Straßburg · C. Taube · M. Olivier · M. Steindor · M. Welsner

**Mukoviszidose und Transition ins Erwachsenenalter****Zusammenfassung**

Der Übergang von einer kindorientierten zu einer erwachsenenorientierten Gesundheitsfürsorge bei Patienten mit Mukoviszidose (zystischer Fibrose [CF]) hat in den letzten Jahrzehnten an Bedeutung gewonnen, da die Lebenserwartung von Menschen mit Mukoviszidose kontinuierlich gestiegen ist. Der Übergangsprozess (Transition) beginnt gewöhnlich in der Adoleszenz und wird mit dem physischen Transfer des jungen Erwachsenen in die Erwachsenenmedizin abgeschlossen. Die historisch als „Kinderkrankheit“ geltende Mukoviszidose rückt durch das steigende Alter der Patienten zunehmend in den Fokus der Erwachsenenmedizin. Hier gilt es, entsprechende medizinische Versorgungsstrukturen für diese komplexe Erkrankung vorzuhalten und Kapazitäten zu schaffen, um die Kinderkliniken zu entlasten, die häufig die Versorgung bereits erwachsener Patienten aufrechterhalten haben. Die altersbedingt

erhöhte Komplikationsrate stellt spezielle Anforderungen an die Versorgung von erwachsenen Mukoviszidosepatienten. Hierzu zählen nicht nur das Erkennen und Behandeln von Komplikationen, sondern auch eine medizinische Versorgungsstruktur, die darauf ausgerichtet ist, die mit der Mukoviszidose assoziierten Komorbiditäten wie den Diabetes mellitus oder die CF-Hepatopathie adäquat zu versorgen. Ein Behandlersteam aus Ärzten, erfahrener CF-Pflege, Physiotherapie, Ernährungstherapie, Psychologie und sozialem Dienst muss in der weiterführenden Versorgung zu Verfügung gestellt werden, um dem Anspruch an eine allumfassende Behandlung der komplexen Erkrankung Mukoviszidose gerecht zu werden.

**Schlüsselwörter**

Mukoviszidose · Zystische Fibrose · Transition · Lebenserwartung · Versorgungsstruktur

keit von Sauerstofflangzeittherapie oder nichtinvasiver Beatmung,

- Hämoptysen/Hämoptoe.

Durch die Zunahme der Komorbiditäten in fortgeschrittenem Lebensalter wird neben der – meist durch den Pneumologen durchgeführten – Primärtherapie auch eine umfassende multidisziplinäre Betreuung aller betroffenen (extrapulmonalen) Organsysteme notwendig wie:

- CF-Hepatopathie mit Leberzirrhose, portale Hypertension und Ösophagusvarizen im fortgeschrittenen Stadium (Gastroenterologie/Hepatology),
- CF-Osteoporose bei Vitamin-D-Mangel und einer körperlichen Bewegungseinschränkung (Endokrinologie),
- CF-assoziiertes Diabetes mellitus (CFRD; Endokrinologie),
- frühe Malignome, insbesondere Adenokarzinome des Gastrointestinaltraktes (Gastroenterologie/Oncologie),
- arterielle Hypertonie, Rechtsherzbelastung/Cor pulmonale (Kardiologie),
- Beteiligung des oberen Respirationstraktes (HNO),
- chronische Niereninsuffizienz (z. B. durch diabetische Nephropathie, Nephrolithiasis, Amyloidose, iatrogen als Folge hoher kumulativer Aminoglykosid-Dosen) (Nephrologie),
- „end-of-life care“ (Palliativmedizin).

Die Behandlung der Mukoviszidose verlagert sich mit zunehmender Schwere der Lungenerkrankung vom ambulanten in den stationären Sektor. Physiotherapeutische Maßnahmen und körperliche Aktivität sollten mit steigendem Lebensalter intensiviert werden, um einem körperlichen Abbau entgegenzuwirken. Als Folge häufiger antiinfektiver Therapien sind mit zunehmendem Alter mehr Patienten mit multiresistenten Bakterienstämmen besiedelt/infiziert. Sowohl im ambulanten als auch im stationären Setting bedeutet die resultierende hygienische Isolierungspflichtigkeit der Patienten eine zusätzliche hohe Belastung von Patienten und Kapazitäten des versorgenden Zentrums.

**Cystic fibrosis and transition to adult healthcare****Abstract**

The transition from child-orientated to adult-orientated healthcare for patients with cystic fibrosis has become increasingly more important in recent decades as the life expectancy of patients with cystic fibrosis has continuously increased. The transition process usually begins during adolescence and is completed with the physical transfer of the young adult into adult medicine. Cystic fibrosis, historically considered to be a childhood disease, is increasingly becoming a disease of adulthood as patients grow older. In this context it is necessary to provide appropriate medical healthcare structures for this complex disease and to create capacities to relieve the burden of pediatric hospitals, which often maintain care for patients who are already adults. The age-related increase of medical complications places

special challenges on the care of adult cystic fibrosis patients. This includes not only the detection and treatment of complications but also a medical care structure that is geared to provide adequate care for comorbidities associated with cystic fibrosis, such as diabetes mellitus and cystic fibrosis hepatopathy. A treatment team consisting of physicians, experienced cystic fibrosis nursing personnel, nutritional support, physiotherapy, psychology and social services must provide the continuing care in order to meet the demand for an all-encompassing treatment of the complex disease cystic fibrosis.

**Keywords**

Children · Cystic Fibrosis · Transition · Life expectancy · Care structure

Bei weit fortgeschrittener Erkrankung steht als letztmögliche Therapieoption die Transplantation der Lunge, der Leber oder beider Organsysteme zur Verfügung [26]. Die frühzeitige Anbindung des Patienten an ein in der Indikationsstellung erfahrenes Zentrum ist von großer Wichtigkeit, um den richtigen

Zeitpunkt der Einleitung des Listungsprozesses nicht zu verpassen [19]. Eine umfangreiche Aufklärung über das Für und Wider eines solchen Eingriffes sollte mit den Betroffenen und ihren Angehörigen frühzeitig durchgeführt werden. Sollte eine Transplantation nicht infrage kommen – auf Wunsch des Patienten



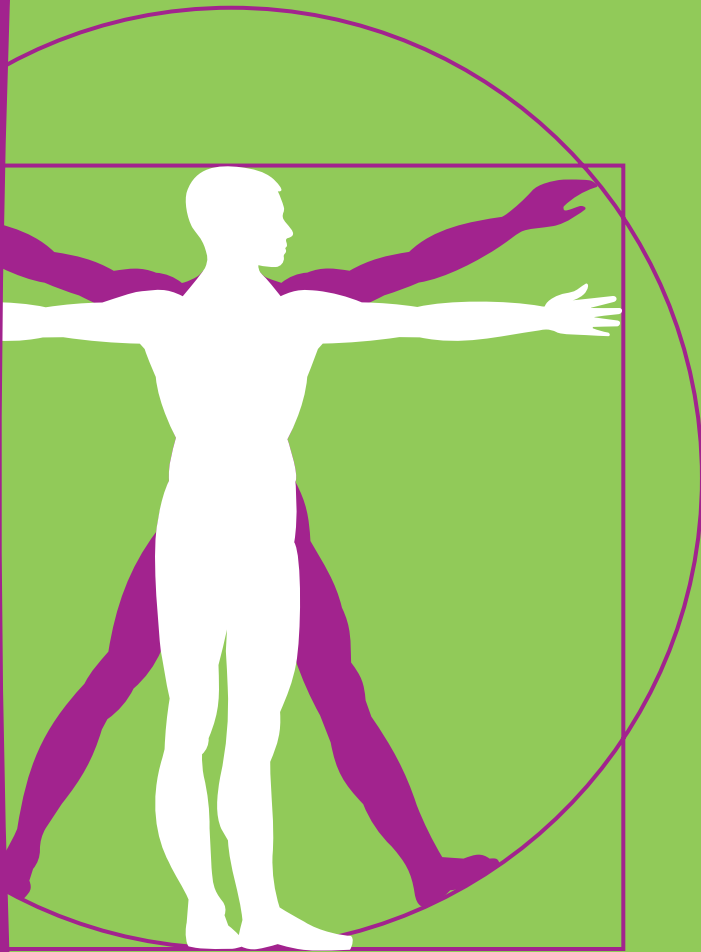
AUCH ALS LIVESTREAM 

# 2021

# INFEKTIO UPDATE

## 9. Infektiologie-Update-Seminar

7. und 8. Mai 2021, Mainz



- Topaktuelle Studien
- Abdeckung des gesamten Fachbereichs
- Studienüberblick kompakt in zwei Tagen
- Praxisrelevante Studienergebnisse
- Interaktive Diskussionen vor Ort oder per Chat
- CME-Zertifizierung
- Handbuch/eBook mit allen Studienergebnissen
- Vorträge als Livestream und Video-on-Demand

### Wissenschaftliche Leitung

Gerd Fätkenheuer, Köln  
Petra Gastmeier, Berlin  
Winfried V. Kern, Freiburg  
Mathias Pletz, Jena

Anmeldung und weitere Informationen unter  
[infektio-update.com](https://infektio-update.com)



Eine Veranstaltung von

 medupdate

Kooperationen

 Springer Medizin  SpringerMedizin.at

 Marburger  
Bund  
Treuhand

Schirmherrschaft

 DEUTSCHE  
GESELLSCHAFT  
FÜR INFEKTIOLOGIE e.V.  
 SCHIRMHERRSCHAFT  
für Innere Medizin

Sponsoren

 BIOMEREVA  
 Pfizer  
(nur Livestream)

oder bei Vorliegen von Kontraindikationen –, so sollte das Behandler-team eine entsprechende Erfahrung in der palliativmedizinischen Versorgung von Mukoviszidosepatienten haben.

Ein bisweilen unterschätztes, aber in der täglichen Patientenversorgung häufig vorkommendes Thema ist der Kinderwunsch von erwachsenen Mukoviszidosepatienten. Bei männlichen Mukoviszidosepatienten besteht in der Regel eine obstruktive Azoospermie, sodass reproduktionsmedizinische Maßnahmen angewandt werden müssen. Bei Frauen mit Mukoviszidose werden Schwangerschaften bei fortgeschrittener Lungenerkrankung als Risikoschwangerschaft eingestuft. Für die erfolgreiche Geburt ist dann eine enge Kooperation von betreuenden Gynäkologen und den CF-spezialisierten Ärzten essenziell [7]. Auch hier werden sich durch die Modulatorentherapie neue Gesichtspunkte ergeben.

Die Arbeit des Sozialen wie auch Psychologischen Dienstes wird von den Patienten mit zunehmendem Lebensalter häufiger in Anspruch genommen. Gerade im Hinblick auf lebenssichernde Maßnahmen wie Berentung und Vorsorge für den Fall von Erwerbsminderung benötigen erwachsene Patienten mit Mukoviszidose viel Unterstützung. Zusätzlich leiden mehr als 30 % aller erwachsenen Mukoviszidosepatienten – meist als Folge der hohen Belastung durch die Erkrankung – an einer Depression [18]. Diese kann direkten Einfluss auf die Therapieadhärenz haben, sodass eine psychologische Mitbetreuung von erwachsenen Mukoviszidosepatienten erfolgen muss, um frühzeitig der Entwicklung einer manifesten Depression entgegenzuarbeiten bzw. Unterstützung in der Bewältigung zu gewährleisten [12]. Vor allem in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung, wenn Fragen nach Transplantation oder palliativen Therapiekonzepten aufkommen, ist eine enge psychologische Unterstützung neben dem Einsatz des gesamten Behandler-teams notwendig.

## Transitionsmodelle

Die Transition von Patienten mit Mukoviszidose kann in verschiedenen Strukturen erfolgen. Das häufigste Modell dürfte

der kontinuierliche Transfer vom pädiatrischen Zentrum in ein Erwachsenen-zentrum sein. Dieses Modell sollte zur Sicherung einer hohen Versorgungsqualität eine Übergangssprechstunde beinhalten, an der alle beteiligten Behandler teilnehmen. Da historisch viele primär pädiatrisch geführte Mukoviszidoseambulanzen ein gemischt pädiatrisch-adultes Patientenkollektiv betreuen, kann es sinnvoll sein, mit Etablierung eines kontinuierlichen Transitionsprogramms zunächst die Erwachsenen in einem definierten Zeitraum in eine Erwachsenenambulanz zu transferieren. Solche kurzfristig angelegten Programme sind in den letzten Jahren von den Ambulanzen in Frankfurt und Essen erfolgreich umgesetzt worden und führen nicht zu einer verschlechterten Versorgung von Mukoviszidosepatienten [23, 27].

### » Neben ärztlichen Behandlern wird auch das nichtärztliche Team in die Transitionssprechstunde eingebunden

In Essen ist nach Transition aller erwachsenen Mukoviszidosepatienten ein kontinuierliches Transitionsprogramm erfolgreich etabliert worden. Wesentliches strukturelles Merkmal ist eine interdisziplinäre Transitionssprechstunde, an der sowohl Pädiater und Internisten als auch der Patient und ggf. die Angehörigen (Eltern, Ehepartner, Freunde) teilnehmen. Im Rahmen dieser interdisziplinären Sprechstunde wird jeder Patient zunächst individuell zwischen Pädiater und Internist anhand der Patientenakte besprochen und das weitere Prozedere abgestimmt, um den Informationsverlust möglichst gering zu halten. Dieser zeitaufwendige Prozess ermöglicht auch die Transition von Mukoviszidosepatienten in nicht ganz stabilen Situationen (wie sie häufiger bei jungen Erwachsenen vorkommen). Im Anschluss wird der Mukoviszidosepatient gemeinsam von Pädiater und Internist visitiert, das Prozedere und die Therapie werden besprochen, und das neue Zentrum wird in seiner Struktur erklärt. Neben den ärztlichen Behandlern

wird auch das nichtärztliche Behandler-team (spezielle CF-Pflege, psychosozialer Dienst, Psychologen, Physiotherapeuten, Ernährungsberater) aktiv mit in die Transitionssprechstunde eingebunden. Hierdurch können eine hohe Akzeptanz und nachhaltige Adhärenz der Mukoviszidosepatienten für die neue medizinische Versorgungsstruktur erreicht werden.

Neben dem von uns praktizierten Konzept gibt es weitere Modelle, die für einen geordneten Übergang von der pädiatrischen in die Erwachsenenmedizin sorgen sollen. Als wichtige und vielleicht zukunftsweisende Alternative ist hier die Schaffung von interdisziplinären Zentren unter pädiatrischer oder internistischer Leitung zu sehen, in denen die Versorgung von Mukoviszidosepatienten durch Pädiater und Internist gemeinsam altersunabhängig stattfindet. Diese Konzepte haben den Vorteil, dass der Informationsverlust zwischen den beteiligten Fachdisziplinen noch geringer ist und eine kontinuierliche Betreuung durch das nichtärztliche Personal gewährleistet ist.

Alle Transitionsmodelle bedeuten einen signifikanten Mehraufwand für die beteiligten CF-Ambulanzen, der nicht nur das ärztliche Personal, sondern in mindestens genauso hohem Maße beide CF-Teams betrifft. Dieser Aufwand ist notwendig, um einen koordinierten Transitionsprozess durchzuführen und eine hohe Versorgungsqualität zu erhalten, wird aber aktuell bei den Kostenträgern (noch) nicht abgebildet, obwohl in verschiedenen Gremien seit vielen Jahren entsprechende Forderungen formuliert werden [22].

## Fazit für die Praxis

- Aufgrund verbesserter Diagnostik und Therapie und der damit verbundenen erhöhten Lebenserwartung von Mukoviszidosepatienten muss eine geeignete Versorgungsstruktur für diese komplexe Erkrankung vorgehalten werden. Hierzu gehört auch ein Transitionsprozess, der den strukturierten Übergang von der pädiatrischen in eine Erwachsenen-Mukoviszidoseambulanz gewährleistet.

- Ziel der Transition ist ein geordneter Transfer der pädiatrischen Patienten in eine erwachsenorientierte Versorgung, der eine nahtlose Weiterversorgung der Patienten gewährleistet und alle hierzu notwendigen Strukturen vorhält. Hierzu gehört neben der umfassenden ärztlichen Betreuung auch ein auf dem Gebiet der zystischen Fibrose (CF) erfahrenes nicht-ärztliches Behandlersteam.
- Zur Aufrechterhaltung der hohen Versorgungsqualität in der Behandlung von Mukoviszidosepatienten sollten sich alle beteiligten Fachgesellschaften, Kostenträger und Selbsthilfegruppen der Bedeutung der geordneten Transition bewusst sein und entsprechende Voraussetzungen schaffen.

## Korrespondenzadresse

### PD Dr. Florian Stehling

Pädiatrische Pneumologie und Schlafmedizin, Klinik für Kinderheilkunde III, Universitätsklinikum Essen  
Hufelandstr. 55, 45147 Essen, Deutschland  
florian.stehling@uk-essen.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** F. Stehling, S. Sutharsan, S. Straßburg, C. Taube, M. Olivier, M. Steindor und M. Welsner geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

## Literatur

- Anderson DL, Flume PA, Hardy KK, Gray S (2002) Transition programs in cystic fibrosis centers: perceptions of patients. *Pediatr Pulmonol* 33(5):327–331
- Bell SC, Mall MA, Gutierrez H et al (2020) The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir Med* 8(1):65–124. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30337-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30337-6)
- Burgel P-R, Bellis G, Olesen HV, Viviani L, Zolin A, Blasi F, Elborn JS (2015) Future trends in cystic fibrosis demography in 34 European countries. *Eur Respir J* 46(1):133–141. <https://doi.org/10.1183/09031936.00196314>
- Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Barben J, Flume PA, Hodková P, Kashirskaya N, Kirszenbaum MN, Madge S, Oxley H, Plant B, Schwarzenberg SJ, Smyth AR, Taccetti G, Wagner TOF, Wolfe SP, Drevinek P (2018) ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros* 17(2):153–178. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2018.02.006>
- Conway S, Balfour-Lynn IM, De Rijcke K, Drevinek P, Fowleraker J, Havermans T, Heijerman H, Lannefors L, Lindblad A, Macek M, Madge S, Moran M, Morrison L, Morton A, Noordhoek J, Sands D, Vertommen A, Peckham D (2014) European cystic fibrosis society standards of care: framework for the cystic fibrosis centre. *J Cyst Fibros* 13(1):S3–22. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.03.009>
- Mukoviszidose e.V. (2020) Deutsches Mukoviszidose-Register: Berichtsbände. <https://www.muko.info/angebote/qualitaetsmanagement/register/cf-einrichtungen/berichtsband>. Zugegriffen: 16. Sept. 2020
- Edenborough FP, Borgo G, Knoop C, Lannefors L, Mackenzie WE, Madge S, Morton AM, Oxley HC, Touw DJ, Benham M, Johannesson M (2008) Guidelines for the management of pregnancy in women with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 7(1):S2–32. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2007.10.001>
- Garcia B, Flume PA (2019) Pulmonary complications of cystic fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med* 40(6):804–809. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1697639>
- Harun SN, Wainwright C, Klein K, Hennig S (2016) A systematic review of studies examining the rate of lung function decline in patients with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 20:55–66. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2016.03.002>
- Kennedy A, Sawyer S (2008) Transition from pediatric to adult services: are we getting it right? *Curr Opin Pediatr* 20(4):403–409. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e328305e128>
- Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H (1992) Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 326(18):1187–1191. <https://doi.org/10.1056/NEJM199204303261804>
- Knudsen KB, Pressler T, Mortensen LH, Jarden M, Skov M, Quittner AL, Katzenstein T, Boisen KA (2016) Associations between adherence, depressive symptoms and health-related quality of life in young adults with cystic fibrosis. *SpringerPlus* 5(1):1216. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-2862-5>
- Burkhart M, Wosniok J, Nährlich L (Hrsg) (2019) Deutsches Mukoviszidose-Register. Berichtsband 2018. [https://www.muko.info/fileadmin/user\\_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband\\_2018.pdf](https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsbaende/berichtsband_2018.pdf). Zugegriffen: 16. Sept. 2020
- Madge S, Bell SC, Burgel P-R, De Rijcke K, Blasi F, Elborn JS (2017) Limitations to providing adult cystic fibrosis care in Europe: results of a care centre survey. *J Cyst Fibros* 16(1):85–88. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2016.07.001>
- Mazur A, Dembinski L, Schrier L, Hadjipanayis A, Michaud P-A (2017) European academy of paediatric consensus statement on successful transition from paediatric to adult care for adolescents with chronic conditions. *Acta Paediatr* 106(8):1354–1357. <https://doi.org/10.1111/apa.13901>
- Naehrig S, Chao C-M, Naehrich L (2017) Cystic fibrosis. *Dtsch Arztebl Int* 114(33–34):564–574. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0564>
- Nährlich L, Burkhart M, Wiese B (2017) German cystic fibrosis register. Annual report 2016. [https://www.muko.info/fileadmin/user\\_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/annual\\_report\\_2016.pdf](https://www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/annual_report_2016.pdf). Zugegriffen: 16. Sept. 2020
- Quittner AL, Goldbeck L, Abbott J, Duff A, Lambrecht P, Solé A, Tibosch MM, Bergsten Brucefors A, Yüksel H, Catastini P, Blackwell L, Barker D (2014) Prevalence of depression and anxiety in patients with cystic fibrosis and parent caregivers: results of the international depression epidemiological study across nine countries. *Thorax* 69(12):1090–1097. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-205983>
- Ramos KJ, Smith PJ, McKone EF, Pilewski JM, Lucy A, Hempstead SE, Tallarico E, Faro A, Rosenbluth DB, Gray AL, Dunitz JM (2019) Lung transplant referral for individuals with cystic fibrosis: cystic fibrosis foundation consensus guidelines. *J Cyst Fibros*. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.03.002>
- Ronan NJ, Elborn JS, Plant BJ (2017) Current and emerging comorbidities in cystic fibrosis. *Presse Med* 46(6 Pt 2):e125–e138. <https://doi.org/10.1016/j.jpm.2017.05.011>
- Rosen DS, Blum RW, Britto M, Sawyer SM, Siegel DM (2003) Transition to adult health care for adolescents and young adults with chronic conditions: position paper of the society for adolescent medicine. *J Adolesc Health* 33(4):309–311
- Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen (2009) Koordination und Integration – Gesundheitsversorgung in einer Gesellschaft des längeren Lebens. [https://www.svr-gesundheit.de/fileadmin/user\\_upload/Gutachten/2009/Kurzfassung-2009.pdf](https://www.svr-gesundheit.de/fileadmin/user_upload/Gutachten/2009/Kurzfassung-2009.pdf). Zugegriffen: 16. Sept. 2020
- Smaczny C, Eickmeier O, Wagner T (2013) Transition in der Pneumologie. *Pneumologie* 10(1):13–19. <https://doi.org/10.1007/s10405-012-0595-x>
- Staab D, Schwarz C (2018) Zystische Fibrose: Ein neues Krankheitsbild in der Erwachsenenmedizin. *Internist (Berl)* 59(11):1138–1145. <https://doi.org/10.1007/s00108-018-0498-y>
- Tuchman LK, Schwartz LA, Sawicki GS, Britto MT (2010) Cystic fibrosis and transition to adult medical care. *Pediatrics* 125(3):566–573. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2791>
- Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, Lederer DJ, Mulligan MJ, Patterson GA, Singer LG, Snell GI, Verleden GM, Zamora MR, Glanville AR (2015) A consensus document for the selection of lung transplant candidates. 2014—an update from the pulmonary transplantation council of the international society for heart and lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 34(1):1–15. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2014.06.014>
- Welsner M, Sutharsan S, Taube C, Olivier M, Mellies U, Stehling F (2019) Changes in clinical markers during a short-term transfer program of adult cystic fibrosis patients from pediatric to adult care. *Open Respir Med J* 13:11–18. <https://doi.org/10.2174/1874306401913010011>



Pneumologie 2021 · 18:104–115  
<https://doi.org/10.1007/s10405-020-00371-0>  
 Angenommen: 14. Dezember 2020  
 Online publiziert: 20. Januar 2021  
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021

Redaktion  
 M. Rose, Stuttgart

Matthias Gorenflo · Victoria C. Ziesenitz

Klinik für Kinderheilkunde II – Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

# Pulmonalarterieller Hochdruck bei Kindern

## Therapiekonzepte und Transition ins Erwachsenenalter

**Die pulmonale Hypertension und damit verbundene Vaskulopathie wird im Kindesalter – trotz Ausschöpfung der derzeit möglichen herzchirurgischen und interventionellen Therapieverfahren – am häufigsten mit angeborenem Herzfehler assoziiert beobachtet. Die Diagnostik und Therapie sollten an spezialisierten Zentren erfolgen. Die medikamentöse Behandlung der Patienten beinhaltet den Einsatz von Endothelinrezeptorantagonisten, Phosphodiesterasehemmern, Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase und Prostazyklinrezeptoragonisten sowie eine Supportivtherapie bestehend aus Diuretika, Antikoagulation und Sauerstoff. Während sich eine Vielzahl der Patienten hierdurch funktionell – aber leider nur passager – verbessern kann, ist die Langzeitprognose dieser Patienten unverändert schlecht. Die Transition dieser Patienten bei Erreichen des Erwachsenenalters stellt besondere Anforderungen an die Struktur der Versorgung.**

Die pulmonalarterielle Hypertonie (PAH) ist eine Krankheit mit erheblicher Morbidität und verringerter Lebenserwartung, die sich bereits im Kindesalter manifestieren kann. Die pulmonalarterielle Hypertonie wird gemäß der aktualisierten Definition in Anlehnung an das 6. Weltsymposium für Pulmonale Hypertonie in Nizza (2018) wie folgt diagnostiziert:

- mittlerer pulmonalarterieller Druck  $\geq 20$  mm Hg in Ruhe und
- Lungengefäßwiderstandsindex (Pulmonary vascular resistance index, PVRI) von  $> 3$  Wood-Einheiten ( $U \times m^2$ )
- bei normalem pulmonalkapillärem Verschlussdruck (Wedge-Druck)  $\leq 15$  mm Hg [1].

Die im Kindes- und Jugendalter relevanten Formen der pulmonalen Hypertonie sind gemäß der Nizza-Klassifikation (ursprünglich Dana-Point-Klassifikation 2008, aktualisiert Nizza 2013 und 2018) [1]:

- idiopathische PAH (Nizza-Klassifikation 1.1),
- hereditäre PAH (1.2),
- PAH bei angeborenen Herzfehlern (PAH-AHF) (1.4.4),
- persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen (1.7),
- pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen (postkapilläre pulmonale Hypertonie) (2.4),
- PAH bei Entwicklungsstörungen der Lunge (3.5),
- pulmonale Hypertension bei komplexen angeborenen Herzfehlern (5).

Bei Kindern ist PAH am häufigsten durch kongenitale systemisch-pulmonale Shunts verursacht (PAH durch angeborene Herzfehler [AHF]), was unbehandelt zu einer schlechten Prognose mit Ausbildung eines Eisenmenger-Syndroms führt mit frühem Tod aufgrund eines rechtsventrikulären Versagens [2].

Basierend auf niederländischen Daten betragen die durchschnittliche jährliche Inzidenz und Punktprävalenz für Patienten mit idiopathischer PAH 0,7 und 4,4 bzw. für Patienten mit PAH-AHF 2,2 und 15,6 Fälle pro 1 Mio. Kinder [2]. Eine postkapilläre pulmonale Hypertonie kommt bei Kindern deutlich seltener als bei Erwachsenen vor.

Vor der Änderung der Diagnosekriterien 2018 galt gemäß internationalen Leitlinien eine Erhöhung des invasiv gemessenen pulmonalarteriellen Mitteldrucks (mPAP) auf  $\geq 25$  mm Hg in Ruhe als pulmonale Hypertonie. Daher basiert die hier dargestellte Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit pulmonaler Hypertonie auf Studien und Daten von Patienten, die nach der alten Definition diese Diagnose erhielten.

Die Behandlung der PAH besteht neben der symptomatischen Therapie der Herzinsuffizienz im Kindesalter, die Diuretika und Digoxin umfasst, aus gezielter Therapie („targeted therapy“) auf Ebene der Stickoxid(NO)-, Prostazyklin- und Endothelinsignalwege [1].

### Therapie

Kinder mit PAH werden derzeit nach therapeutischen Richtlinien behandelt, die von den Leitlinien für Erwachsene abgeleitet wurden, stratifiziert nach Risiko (■ Abb. 1; [3]).

**Idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie/hereditäre pulmonalarterielle Hypertonie.** Es gibt keine kausalen Therapieoptionen. Dennoch soll wegen

Intensivkurs Innere Medizin

# Refresherkurs zur Facharzt-Prüfung

**JETZT  
anmelden!**

→ **Online Livestream • 15.–20.3.2021**

6 Tage Intensivkurs: Nutzen Sie über 70 Fachvorträge Ihrer Wahl.  
Auf dass Ihre Facharzt-Prüfung bestens gelinge!

Wissenschaftliche Leitung: Prof. Dr. med. Reinhard Büchsel, Berlin • Prof. Dr. med. Bernd Schmidt, Berlin  
Zertifizierung: vorauss. 44 CME-Punkte (Kategorie A)

Anmeldung unter [www.bdi.de](http://www.bdi.de)



Niedriges Risiko	Risikodeterminanten	Hohes Risiko
NYHA I	Klinisch Rechtsherzversagen	NYHA III/IV
NYHA II	Progressivere klinische Symptome	NYHA III/IV
NYHA III	Körperlänge/Wachstum	NYHA III/IV
NYHA III/IV	WHO funktionelle Klasse	NYHA III/IV
NYHA III/IV	BNP / NT-proBNP	NYHA III/IV
NYHA III/IV	Echokardiographie	NYHA III/IV
NYHA III/IV	Invasive Diagnostik	NYHA III/IV

**Abb. 1** ▲ Risikostratifikation bei pädiatrischer idiopathischer/hereditärer PAH. (Nach [1, 4]). *BNP* „brain natriuretic peptide“, *LV* linker Ventrikel, *m* Meter, *mRAP* „mean right arterial pressure“, *NT-proBNP* „N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide“, *PACI* „pulmonary arterial compliance index“, *PVRI* „pulmonary vascular resistance index“, *RA* rechter Vorhof, *RV FAC* „right ventricular fractional area change“, *RV* rechter Ventrikel, *TAPSE* „tricuspid annular plane systolic excursion“, *WHOFC* World Health Organization Functional Class. (Nach [5])

der raschen Progression der idiopathischen oder hereditären PAH nach Diagnosestellung zügig eine Therapie eingeleitet werden.

**Pulmonalarterielle Hypertonie bei angeborenen Herzfehlern.** Die zeitgerechte operative Versorgung ist bei angeborenen Herzfehlern die Therapie der Wahl. Indikation und Operabilität werden durch die bestehende Hämodynamik, insbesondere Druck-, Shunt- und Widerstandsverhältnisse bestimmt.

Trotz erfolgreicher chirurgischer Korrektur von Shuntvitien sind ein Persistieren und ggf. sogar eine Progression der pulmonalen Vaskulopathie mit Erhöhung des pulmonalvaskulären Widerstandes beschrieben [2, 6]. Eine gezielte pulmonal-vasoaktive Therapie kann hier den pulmonalen Widerstand senken und die Symptomatik verbessern [7, 8]. Hierfür haben insbesondere Patienten mit einer syndromalen Erkrankung (z. B. Down-Syndrom) ein erhöhtes Risiko.

Bei fixierter PAH im Stadium der Eisenmenger-Reaktion haben sich die Empfehlungen für den Beginn einer medikamentösen Behandlung innerhalb der letzten Jahre in frühere Stadien funktioneller Klassen (NYHA [New York Heart Association]) verschoben. Im Allgemei-

nen wird die Behandlung spätestens ab NYHA-Klasse III, im Einzelfall auch früher initiiert.

### Medikamentöse Therapie

#### Konventionelle und supportive Therapie

Die konventionelle Therapie bei PAH umfasst Diuretika, Antikoagulation, Digoxin und Sauerstoff. Diuretika werden häufig benötigt, um die Symptome bei Patienten mit Rechtsherzinsuffizienz oder bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie im Zusammenhang mit einer linksventrikulären diastolischen Dysfunktion zu lindern. Trotz der Tatsache, dass keine randomisierten kontrollierten Studien zur Verwendung von Diuretika bei Kindern zur Indikation der pulmonalen arteriellen Hypertonie durchgeführt wurden, werden sie häufig zur Behandlung von Flüssigkeitsüberladung verwendet, die bei Kindern mit Hand-, Knöchel- oder Augenlidödemen und Leberstauung als Aszites auftreten kann. Bei Kindern kann Hydrochlorothiazid oder Furosemid verwendet werden, häufig aufgrund ihrer additiven Wirkung auch kombiniert mit Aldosteronantagonisten wie Spironolacton.

Diuretika sollten jedoch mit Vorsicht angewendet werden, da sie die Vorlast reduzieren. Dies wiederum reduziert die ventrikuläre Füllung und damit das Herzzeitvolumen, was bei bestimmten Patienten zu einem Herz-Kreislauf-Kollaps führen kann. Darüber hinaus erhöht eine iatrogen ausgelöste Hypokaliämie (Nebenwirkung von Hydrochlorothiazid und Furosemid, ggf. auch Aldosteronantagonisten) das Risiko für Arrhythmien.

### » Die konventionelle Therapie bei PAH umfasst Diuretika, Antikoagulation, Digoxin und Sauerstoff

Digoxin und Digitoxin werden bei pädiatrischer PAH nicht routinemäßig empfohlen. In der Vergangenheit wurden sie bei Patienten mit rechtsventrikulärer Dysfunktion im Zusammenhang mit PAH eingesetzt. Die Anwendung von Digoxin oder Digitoxin kann bei einzelnen Patienten mit symptomatischer Rechtsherzinsuffizienz in Betracht gezogen werden.

Eine Antikoagulation mit Warfarin oder Phenprocoumon wird bei Kindern mit idiopathischer pulmonalarterieller Hypertonie nicht routinemäßig empfohlen. Das Risiko von Blutungskomplikationen (z. B. Gehirn, Magen-Darm usw.) muss gegen den potenziellen Nutzen bei Patienten mit „low cardiac output“ abgewogen werden. Für pädiatrische Patienten können direkte orale Antikoagulanzen eine geeignetere Alternative darstellen, da auf ein regelmäßiges therapeutisches Drug-Monitoring (wie z. B. bei Phenprocoumon) verzichtet werden kann. Es liegen zur Therapiesicherheit und -wirksamkeit nur begrenzte Daten für Erwachsene vor. Es gibt keine Studien zur Anwendung direkter oraler Antikoagulanzen bei pädiatrischen Patienten mit pulmonalarterieller Hypertonie. Dennoch werden diese Medikamente bereits in der Praxis als Off-label-Anwendung für diese Indikation verabreicht. Pädiatrische Daten wurden bisher nur für die Anwendung von Dabigatran bei venösen Thromboembolien erhoben.





Zur Ehrung ausgezeichnete Forschung

## GALENUS-VON-PERGAMON-PREIS

Für eine herausragende Forschungsleistung in der klinischen oder experimentellen Pharmakologie in Deutschland

### DER PREIS

Um Forschungsleistungen in der klinischen oder experimentellen Pharmakologie zu fördern, die für den Fortschritt auf dem Gebiet der Arzneimittel- oder Diagnostika-Forschung wegbereitend sind, vergibt der Springer Medizin Verlag seit 1985 den Galenus-von-Pergamon-Preis in Deutschland. Der Preis besteht aus einer Medaille und einem Barpreis in Höhe von € 10.000. Er kann in Deutschland tätigen Forschern oder Forschergruppen verliehen werden, die ihre Forschungsleistung überwiegend in Deutschland an einer Forschungsinstitution, in einer wissenschaftlichen Einrichtung (z.B. im universitären Sektor), aber außerhalb der pharmazeutischen Industrie erbracht haben. Die Arbeit kann bereits veröffentlicht, prämiert oder zu anderweitigen Prämierungen eingereicht worden sein. Die der Bewerbung zugrunde liegende primäre Veröffentlichung der wissenschaftlichen Arbeit sollte nicht länger als drei Jahre vor dem Einreichungstermin zurückliegen. Der Preis wird von einem unabhängigen Preiskollegium verliehen.

**Die Preisverleihung findet am 21. Oktober 2021 in Berlin statt.**

[www.galenus-von-pergamon.de](http://www.galenus-von-pergamon.de)

### ERFORDERLICHE UNTERLAGEN

Ein Manuskript, das 60 Seiten DIN A4 nicht überschreiten sollte. Ebenso können auch Sonderdrucke bereits veröffentlichter Arbeiten eingereicht werden. Die Manuskripte/Sonderdrucke sind einmal im Original in Papierform und einmal in elektronischer Form in deutscher oder englischer Sprache einzureichen.

Zusätzlich eine gesonderte Kurzfassung der Arbeit (max. vier Seiten DIN A4), aus der hervorgeht, inwieweit die Forschungsleistung für den Fortschritt auf dem Gebiet der Arzneimittel- oder Diagnostika-Forschung wegbereitend ist.

Curriculum Vitae

Schrifttum-Verzeichnis

Eine Erklärung, dass die Arbeit vom Bewerber selbst verfasst worden ist.

Legt der Bewerber eine Arbeit vor, die in Zusammenarbeit mit anderen Personen entstanden ist, so sind die Zustimmungserklärungen aller Mitautoren, in schriftlicher Form und vom jeweiligen Mitautor unterschrieben, beizulegen.

Die notwendigen Unterlagen sind bis zum 30. April 2021 einzureichen an:

Springer Medizin Verlag GmbH  
Sekretariat Galenus-von-Pergamon-Preis  
Frau Sabine Springer  
Am Forsthaus Gravenbruch 5  
63263 Neu-Isenburg  
([sabine.springer@springer.com](mailto:sabine.springer@springer.com))

**Ende der Bewerbungsfrist 30. April 2021**

### ZUERKENNUNG

Über die Zuerkennung des Preises entscheidet ein unabhängiges Kollegium von mindestens 12, höchstens 16 Fachleuten. Die Mitglieder werden vom Springer Medizin Verlag berufen. In einem Vorentscheid werden von der Jury maximal fünf Kandidaten für die Endrunde bestimmt. Die finale Zuerkennung des Preises erfolgt in einer nicht-öffentlichen Sitzung am Tag der Preisverleihung. Vertreter des Stifters nehmen an der Sitzung ohne Stimmrecht teil.

### RECHTSWEG

Die Mitglieder des Kollegiums arbeiten ehrenamtlich und unentgeltlich. Der Rechtsweg ist für alle Teilnehmenden um den Galenus-von-Pergamon-Preis ausgeschlossen. Die eingereichten Unterlagen werden nicht zurückgesandt. Der Stifter des Galenus-von-Pergamon-Preises ist jederzeit befugt, diese Satzung zu ändern. Eine solche entfaltet jedoch keine Wirkung auf eine bereits laufende Ausschreibung bis zur Verleihung des Preises.

### PREISRICHTER-KOLLEGIUM

Prof. Dr. Erland Erdmann  
Köln  
Präsident der Jury

Prof. Dr. Marylyn Addo  
Hamburg

Prof. Dr. Marianne Dieterich  
München

Prof. Dr. Thomas Eschenhagen  
Hamburg

Prof. Dr. Tanja N. Fehm  
Düsseldorf

Prof. Dr. Dagmar Führer-Sakel  
Essen

Prof. Dr. Michael Hallek  
Köln

Prof. Dr. Joachim Klosterkötter  
Köln

Prof. Dr. Josef Köhrlé  
Berlin

Prof. Dr. Heyo Kroemer  
Berlin

Prof. Dr. Burkhard Schraven  
Magdeburg

Prof. Dr. Claus Vogelmeier  
Marburg

Prof. Dr. Andreas M. Zeiher  
Frankfurt

Prof. Dr. Fred Zepp  
Mainz

Eine Sauerstofftherapie ist bei Patienten mit nachgewiesener Hypoxämie in Ruhe (<92%) oder bei körperlicher Betätigung angezeigt. Sauerstoff kann Symptome bei Kindern mit schwerer Rechts-herzinsuffizienz aufgrund von PAH lindern.

### Spezifische antipulmonal-hypertensive Therapie: „Targeted therapy“

In den vergangenen 25 Jahren haben sich die Behandlungsmöglichkeiten der pulmonalarteriellen Hypertonie deutlich verbessert. Aufgrund der Seltenheit des Erkrankungsbildes ist die Datenlage zur medikamentösen Therapie bei Kindern jedoch weiterhin deutlich eingeschränkt. Die Anwendung der zur Verfügung stehenden Medikamente orientiert sich weitgehend an den Leitlinien und Vorgehensweisen für erwachsene Patienten. Die Datenlage für Kinder und für Patienten mit angeborenem Herzfehler ist aktuell unbefriedigend. Die folgenden Angaben zur medikamentösen Therapie der PAH im Kindesalter beruhen überwiegend auf Einzelbeobachtungen, kleinen Fallserien und dem kollegialen Austausch. Außer für die pädiatrischen Formulierungen von Bosentan und Sildenafil bestehen für alle anderen Medikamente zur Behandlung der PAH im Erwachsenenalter für Kinder keine Zulassungen.

**Kalziumantagonisten.** Bei Patienten mit idiopathischer oder hereditärer PAH, die bei der pharmakologischen Testung der Vasoreagibilität als Responder identifiziert werden konnten, werden aufgrund der positiven Erfahrungen bei Erwachsenen als Therapie Kalziumantagonisten (z. B. Amlodipin) als Mittel der Wahl eingesetzt, sofern die systolische und diastolische Pumpfunktion des rechten Ventrikels dies erlauben. Die individuelle optimale Dosierung wird durch eine schrittweise Steigerung ermittelt (0,05–0,3 mg/kg; maximal 5–10 mg absolut; 1-mal täglich, **Tab. 1**). Auch bei Kindern wird bevorzugt Amlodipin eingesetzt. Darunter konnte eine langfristige Verbesserung der Hämodynamik und der Belastbarkeit beobachtet werden (retrospektive Beobachtungs-

Pneumologie 2021 · 18:104–115 <https://doi.org/10.1007/s10405-020-00371-0>  
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021

M. Gorenflo · V. C. Ziesenitz

## Pulmonalarterieller Hochdruck bei Kindern. Therapiekonzepte und Transition ins Erwachsenenalter

### Zusammenfassung

Die pulmonalarterielle Hypertonie (PAH) ist eine auch im Kindesalter fortschreitende und lebensbedrohliche Erkrankung. Derzeit zugelassene Behandlungsoptionen für Kinder umfassen den Endothelinrezeptorantagonisten Bosentan sowie den Phosphodiesterase-5-Inhibitor Sildenafil. Die PAH-Behandlung hat in den letzten 10 Jahren jedoch erhebliche Fortschritte gemacht, und neue Präparate gezielter Arzneimitteltherapien wie Riociguat oder Selexipag werden derzeit hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern bewertet. Aufgrund der unterschiedlichen Ätiologien wie PAH im Rahmen einer angeborenen Herzerkrankung bei Kindern können die Behandlungsstrategien im Vergleich zu Erwachsenen abweichen. Ein therapeutisches Drug-Monitoring kann bei pädiatrischen Patienten nützlich sein. Es besteht ein klarer Bedarf an kontrollierten Studien mit PAH-Medikamenten allein oder in Kombinationstherapie in der pädiatrischen Altersgruppe, um die Off-label-Anwendung einzuschränken. Im Rahmen der

Transition der pädiatrischen Patienten ins Erwachsenenalter kommt den betreuenden (Kinder-)Kardiologen eine besondere Rolle zu. In der Phase der Transition sind insbesondere Themen wie Informationen zu Herzfehlern, Behandlung, Besonderheiten der Hämodynamik, Endokarditisprophylaxe, Sexualität, Fortpflanzung und Kontrazeption, Sport und Arbeitsfähigkeit sowie kardiovaskuläre Risikofaktoren von Bedeutung. Auch im Erwachsenenalter sollte die Behandlung der Patienten, basierend auf der Ätiologie der PAH, durch die jeweiligen Spezialisten gewährleistet sein. Insbesondere Kardiologen mit EMAH-Zusatzbezeichnung (Betreuung angeborener Herzfehler im Erwachsenenalter) verfügen über spezielle Kenntnisse in der Behandlung von Patienten mit angeborenem Herzfehler und PAH.

### Schlüsselwörter

Pulmonale Hypertension · Jugendliche · Angeborene Herzfehler · Pulmonale Vaskulopathie · Therapiesicherheit

## Pulmonary arterial hypertension in children. Treatment concepts and transition to adulthood

### Abstract

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a progressive and life-threatening disease even in childhood. Currently approved treatment options for children include the endothelin receptor antagonist bosentan and the phosphodiesterase-5 inhibitor sildenafil; however, treatment of PAH has made significant progress over the past decade and new substances of targeted drug therapies, such as riociguat or selexipag are currently being evaluated for their efficacy and safety in children. Due to the different etiologies, such as PAH in children with congenital heart defects (CHD), treatment strategies may differ compared to adults. Therapeutic drug monitoring can be useful in pediatric patients. There is a clear need for controlled trials of PAH drugs alone or in combination therapy in the pediatric age group to limit off-label use. As part of the transition of pediatric patients into adulthood, the responsible (pediatric)

cardiologists play a special role. In the transition phase topics, such as information on heart defects, treatment, special features of hemodynamics, endocarditis prophylaxis, sexuality, reproduction and contraception, sport and work ability as well as cardiovascular risk factors are of particular importance. Also in adulthood, patients should be treated by the respective specialists based on the etiology of the PAH. In particular, cardiologists with an additional qualification for the care of grown-up congenital heart disease (GUCH) have special knowledge in the treatment of patients with congenital heart defects and PAH.

### Keywords

Pulmonary hypertension · Adolescents · Congenital heart defects · Pulmonary vasculopathy · Treatment safety

<b>Tab. 1</b> Substanzklassen in der medikamentösen Therapie der pulmonalarteriellen Hypertonie im Kindesalter. (Nach [3])						
Substanz- klasse/ Medikament	Empfohlene Dosis	Alternative Dosierung/ Maximaldosis	Dosierung für Erwachsene	UAW	Zulassungs- status	Referenzen (au- ßer Fachinforma- tion) [10]
<i>Kalziumantagonisten</i>						
Amlodipin	0,05–0,3 mg/kg 1-mal/Tag	5–10 mg 1-mal/Tag (5 mg 2-mal/Tag)	5–10 mg 1-mal/Tag (5–10 mg 2-mal/Tag)	Bradykardie, Ödeme, Hautrötung, Zahnfleischhyperplasie, Obstipation	Off-label- Anwendung	[11]
<i>Endothelinrezeptorantagonisten</i>						
Bosentan	0,5–1 mg/kg 2-mal/Tag	2 mg/kg 2-mal/Tag	62,5–125 mg 2-mal/Tag	Bauchschmerzen, Erbrechen, Ex- tremitätenschmerz, Müdigkeit, Flushsymptomatik, Kopfschmerzen, Ödeme, verstopfte Nase, Anämie. Bei Patienten mit Leberbeeinträchti- gung nicht empfohlen; regelmäßige Kontrollen der Leberwerte erforder- lich Vorsicht: Teratogen!	>1 Jahr (Euro- pa) >3 Jahre (USA.)	Future-3 [12]
	Körpergewicht 10–20 kg: 31,25 mg 2-mal/Tag 20–40 kg: 62,5 mg 2-mal/Tag >40 kg: 125 mg 2-mal/Tag	125 mg 2-mal/Tag	62,5–125 mg 2-mal/Tag			[13]
Ambrisentan	Körpergewicht < 20 kg: 1,5–2,5 mg 1-mal/Tag 20–40 kg: 2,5–5 mg 1-mal/Tag > 40 kg: 10 mg 1-mal/Tag	10 mg 1-mal/Tag	10 mg 1-mal/Tag	Ähnlich wie Bosentan. Transamina- senerhöhung selten	Off-label- Anwendung	[14, 15]
Macitentan	Ab 12 Jahre: 5 mg 1-mal/Tag	10 mg 1-mal/Tag	10 mg 1-mal/Tag	Ähnlich wie Bosentan. Kopfschmer- zen, Nasopharyngitis, Anämie	Off-label- Anwendung	[16]
<i>Phosphodiesterase-5-Inhibitoren</i>						
Sildenafil	0,125–0,5 mg/kg 3-mal/Tag bis 4-mal/Tag	Körpergewicht 8–20 kg: 10 mg 3-mal/Tag >20 kg: 20 mg 3-mal/Tag	20 mg 3-mal/Tag	Kopfschmerzen, verstopfte Nase, Flush, Agitation, Hypotension, Seh- störung, Hörminderung, Priapismus	>1 Jahr	Starts-1 [17] Starts-2 [18]
Tadalafil	1 mg/kg 1-mal/Tag	20 mg 1-mal/Tag	20–40 mg 1-mal/Tag	Wie Sildenafil	Off-label- Anwendung	[19]
<i>Stimulatoren der löslichen Guanylatzyklase (sGC)</i>						
Riociguat	0,5–1,5 mg 3-mal/Tag	2,5 mg 3-mal/Tag	1–2,5 mg 3-mal/Tag	Hypotension, Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit	Off-label- Anwendung	[20]
<i>Prostazyklinrezeptorantagonist</i>						
Selexipag	Körpergewicht >20 kg: 200 µg 2-mal/Tag	1600 µg 2-mal/Tag	200–1600 µg 2-mal/Tag (Er- wachsene)	Kopfschmerzen, Diarrhö, Übel- keit, Erbrechen, Kieferschmerzen, Myalgie, Extremitätenschmerz, Ar- thralgie, Flush	Off-label- Anwendung	[21]

UAW unerwünschte Arzneimittelwirkung, sGC lösliche Guanylatzyklase

studie mit verschiedenen Präparaten an 18 Kindern) [9]. Kinder mit erhöhtem rechtsatrialem Druck (>8 mm Hg), rechtsventrikulärer systolischer Dysfunktion und/oder dekompensierter Herzinsuffizienz sollten nicht mit Kalziumantagonisten behandelt werden. Verapamil sollte wegen seiner deutlich negativen inotropen Wirkung nicht angewendet werden. Patienten unter

Monotherapie mit Kalziumantagonisten müssen wie alle anderen Patienten mit PAH engmaschig und regelmäßig überwacht werden, da es im Laufe der Zeit zu einer Verschlechterung des klinischen Verlaufs kommen kann.

**Endothelinrezeptorantagonisten.** Die pädiatrische Formulierung von Bosentan ist explizit zur Behandlung einer

IPAH als auch einer „PAH in Assoziation mit kongenitalen Herzfehlern und Eisenmenger-Physiologie“ zugelassen, wobei die Studienlage für Kinder auf unkontrollierten Fallserien mit kurzer Beobachtungsdauer beruht. Die Start- und Erhaltungsdosis für Kinder > 1 Jahr ist gewichtsgestaffelt (■ Tab. 1). Als Off-label-Anwendung liegt die Startdosis bei 1–2 mg/kg in 2 ED (Einzeldosen) p.o.,



die Erhaltungsdosis beträgt 2–4 mg/kg in 2 ED p.o [12].

Die Therapie mit Bosentan bewirkt v. a. eine subjektive klinische Besserung [22]. Die Wirksamkeit einer pädiatrischen Medikamentenformulierung von Bosentan zur Besserung der klinischen Symptomatik bei Kindern mit PAH wurde in einer prospektiven Studie belegt [23]. Erste Langzeitbeobachtungen bei Kindern mit PAH (idiopathische PAH, Eisenmenger) von bis zu 3 Jahren deuten darauf hin, dass eine Therapie mit Bosentan zu einem längeren Überleben führt [24], jedoch gibt es keine prospektiven Daten zur Verbesserung der Überlebensrate von Kindern.

### » Die Therapie mit Bosentan bewirkt v. a. eine subjektive klinische Besserung

Aufgrund des Nebenwirkungsspektrums mit Hepatotoxizität ist die Bosentan-Anwendung bei schweren Leberfunktionsstörungen kontraindiziert. Ferner sind Interaktionen (Enzyminduktion) mit anderen Medikamenten zu beachten (Vitamin-K-Antagonisten, Sildenafil, Kontrazeptiva) [25]. Monatliche Kontrollen der Leberenzyme sind notwendig. Als Alternative werden im Erwachsenenalter Macitentan und Ambrisentan eingesetzt, prospektive kontrollierte Studien im Kindes- und Jugendalter liegen zu diesen Medikamenten jedoch nicht vor, lediglich retrospektive Studien oder Fallberichte. Bisher hat nur eine retrospektive Studie zur Pharmakologie von Ambrisentan bei 38 Kindern gezeigt, dass Ambrisentan ein günstiges Sicherheitsprofil und eine potenzielle Wirksamkeit bei Kindern mit PAH aufweisen kann [14]. Eine prospektive Studie mit 13 Patienten im Alter von 12 bis 35 Jahren über einen Zeitraum von 24 Wochen zeigte einen vorteilhaften Effekt eines Wechsels von Bosentan zu Macitentan in Bezug auf die Belastbarkeit der Patienten.

Im Einzelfall können Ambrisentan und Macitentan im Kindesalter „off-label“ verabreicht werden [14, 16]. Als Dosisschema für Ambrisentan hat sich bei einem Körpergewicht <20 kg 1-mal 1,5–2,5 mg/Tag p.o. und bei ei-

nem Körpergewicht von 20–40 kg 1-mal 2,5–5 mg/Tag p.o. bewährt. Macitentan kann „off-label“ ab einem Alter von 12 Jahren in einer Dosis von 5–10 mg/Tag p.o. verabreicht werden.

**Phosphodiesterase-5-Inhibitoren.** Im Mai 2011 erfolgte aufgrund der Datenlage der Phase-3-Dosisfindungsstudie (STARTS-1 [17]) die Zulassungserweiterung von Sildenafil für Kinder nach dem 1. Lebensjahr. Die Wirksamkeit konnte dosisabhängig bei „primärer PAH“ und bei pulmonaler Hypertonie in Verbindung mit angeborenen Herzkrankungen gezeigt werden. Nach 16-wöchiger Sildenafil-Behandlung hat sich die maximale Sauerstoffaufnahme, die als indirekter Indikator für die körperliche Leistungsfähigkeit gewertet wurde, um durchschnittlich 7,7% verbessert. Die weitere Datenlage bei Kindern beschränkt sich auf kleinere Fallserien. Die empfohlene Dosierung für Kinder >1 Jahr beträgt bei einem Körpergewicht <20 kg 3-mal 10 mg/Tag p.o. und bei einem Körpergewicht von >20 kg 3-mal 20 mg/Tag p.o. Im klinischen Alltag hat sich eine Dosierung von 0,5–2 mg/kg Körpergewicht in 3 bis 4 Gaben bewährt, dies allerdings „off-label“ und auch bei Säuglingen <1 Jahr.

Als Alternative zu Sildenafil wird im Erwachsenenalter Tadalafil eingesetzt, die Studienlage im Kindes- und Jugendalter ist begrenzt [26]. Außerhalb der Zulassung kann eine Dosierung von 1 mg/kg Körpergewicht (maximal 20 mg) eingesetzt werden. Tadalafil hat eine längere Halbwertszeit und eine längere Wirkdauer als Sildenafil, was die 1-mal tägliche Gabe ermöglicht. In einer Studie mit 22 Kindern von 4 bis 18 Jahren wurde für die meisten Patienten eine klinische und hämodynamische Verbesserung berichtet [26].

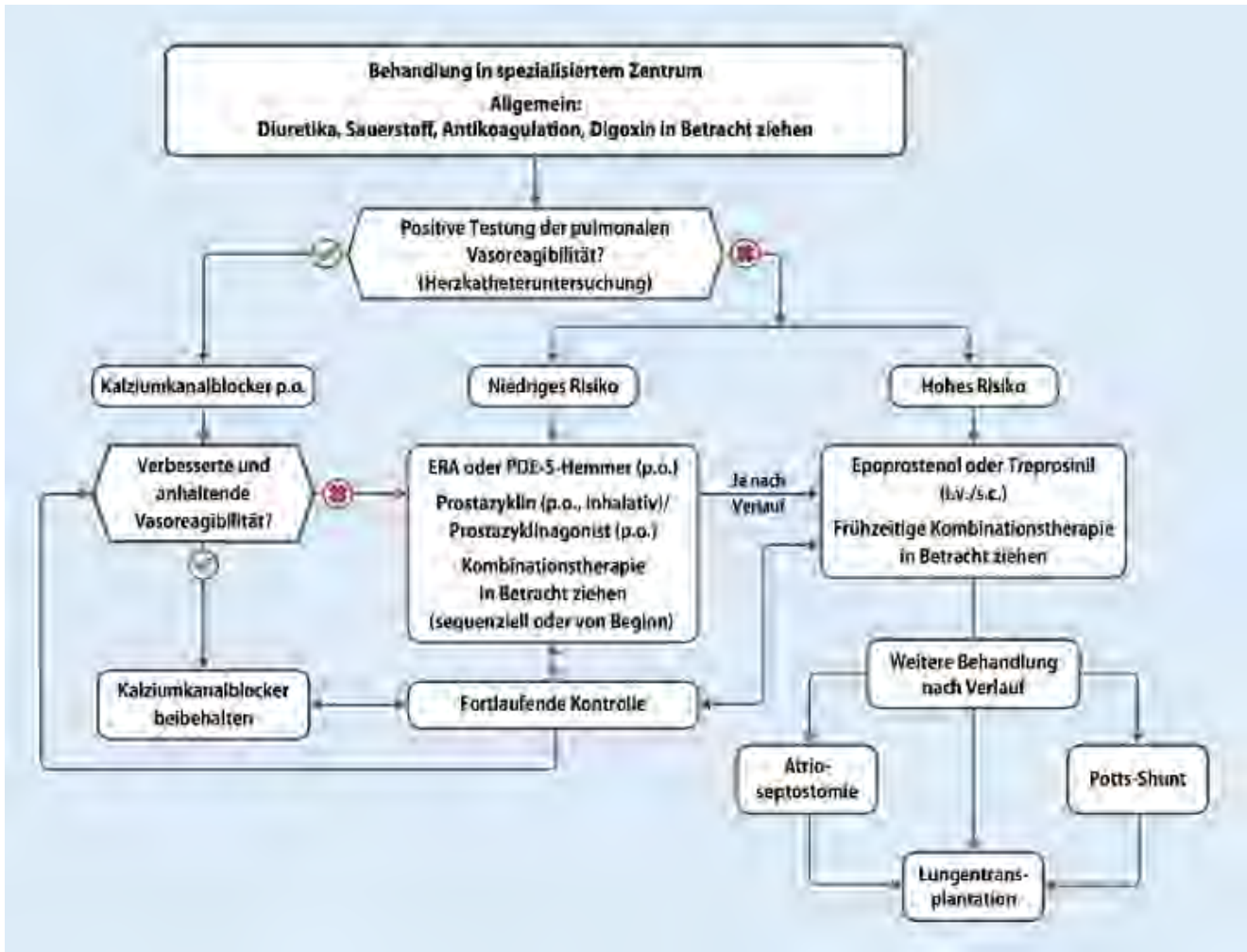
**Stimulatoren der löslichen Guanylatcylase.** Im Erwachsenenalter wird Riociguat eingesetzt; kontrollierte Studien im Kindes- und Jugendalter sind derzeit in Durchführung [27]. Die empfohlene Dosierung („off-label“) nach Dosistitration (blutdruckabhängig) beträgt 3-mal 1–2,5 mg/Tag (absolut, nicht per kg).

## Prostanoide

**Inhalatives Iloprost.** Inhalatives Iloprost ist für die Therapie der idiopathischen und hereditären PAH bei Erwachsenen ab einem funktionellen NYHA-Stadium III zugelassen, nicht jedoch für Kinder und Jugendliche. Die Datenlage für Kinder beruht auf kleinen Fallserien. Die Applikation von Iloprost-Aerosol erfolgt über spezielle Verneblersysteme. Aufgrund der Notwendigkeit einer mehrfach täglichen Anwendung und der akuten Nebenwirkungen wie Bronchoobstruktion, Husten und Flush-Symptomatik besteht bei Kindern und Jugendlichen eine eingeschränkte Compliance. Es gibt Hinweise, dass es bei regelmäßiger Anwendung bei Kindern (idiopathische/hereditäre PAH, PAH-AHF) zu einer Verbesserung der Leistungsfähigkeit über einen Zeitraum von Jahren führen kann.

**Parenterale Prostazyklintherapie.** Iloprost (intravenös), Epoprostenol (intravenös) und Treprostinil (intravenös, subkutan) sind weitere Medikamente, die in seltenen Einzelfällen angewandt werden und einer besonderen Expertise bei der Anwendung bedürfen. Retrospektive Daten mit intravenösem Treprostinil und intravenösem Epoprostenol zeigten eine vorübergehende Besserung der Hämodynamik [28].

Zur Anwendung des Prostazyklin-(IP)-Rezeptoragonisten Selexipag liegen bei Kindern nur begrenzte Daten vor, es bietet jedoch den Vorteil der oralen Gabe [21, 29]. „Off-label“ kann bei der Eindosierung eine Dosissteigerung nach dem Schema für Erwachsene erfolgen (die empfohlene Anfangsdosis beträgt 2-mal 200 µg/Tag p.o. bei einem Körpergewicht >20 kg). Die Dosis wird üblicherweise in wöchentlichen bis 2-wöchentlichen Schritten von 2-mal 200 µg/Tag gesteigert bis zu einer Maximaldosis von 2-mal 1600 µg/Tag. Die Dosis sollte auf das vorherige Dosislevel reduziert werden, wenn Nebenwirkungen auftreten, die nicht nur vorübergehend sind und nicht toleriert werden können. Die höchste verträgliche Dosis, die während der Dosistitration erreicht wurde, ist die Erhaltungsdosis.



**Abb. 2** ▲ Therapeutisches Vorgehen bei pädiatrischer pulmonaler Hypertonie, basierend auf Risikostratifizierung. (Nach [1, 5]) ERA Endothelinrezeptorantagonist, PDE-5 Phosphodiesterase-5

### Kombinationstherapien

Die Datenlage in Bezug auf eine Kombinationstherapie ist bei Kindern mit idiopathischer oder hereditärer PAH oder PAH bei angeborenen Herzfehlern unzureichend. Dennoch ist bei vielen Patienten eine primäre Kombinationstherapie erforderlich und sinnvoll [30]. Retrospektive Daten einer Kohortenstudie zeigten einen positiven Effekt einer primären Kombinationstherapie auf das Überleben pädiatrischer Patienten mit PAH [31]. Derzeit gibt es jedoch noch keine prospektiven Daten, dass die anfängliche Kombinationstherapie bei Kindern einer Monotherapie in Bezug auf das Überleben überlegen ist.

Bezüglich der Initiierung der medikamentösen Therapie sollte der hier aufge-

führte Therapiesalgorithmus berücksichtigt werden (▣ Abb. 2; [1]).

### (Herz-)Lungentransplantation

Gegenwärtig kann jede der aktuell zur Verfügung stehenden medikamentösen Therapien nur die klinische Verschlechterung hinauszögern. Daher ist es obligatorisch, den Patienten frühzeitig in einem PAH-Zentrum vorzustellen und die Option einer (Herz-)Lungentransplantation zu erörtern, bevor auch in Anbetracht der langen Wartezeiten auf der Transplantationsliste eine schwere hämodynamische Dekompensation zu einer Notfallkonsultation oder einer fatalen Komplikation führt.

### Herausforderungen in der pädiatrischen PAH-Therapie

Wie in vielen Bereichen der pädiatrischen Arzneimitteltherapie fehlen auch in der PAH-Behandlung Daten zur Pharmakokinetik und zur optimalen Dosierung der meisten verfügbaren Arzneimittel, ihrer sicheren Anwendung und ihrer therapeutischen Wirksamkeit bei Kindern. Aus diesem Grund erfolgt sehr häufig eine Off-label-Behandlung, was jedoch nicht mit Off-knowledge-Anwendung gleichzusetzen ist [32]. Das Interesse der forschenden Pharmaindustrie an der Durchführung von Studien oder an Unterstützung von „Investigator Initiated Trials“ (IITs) bei Kindern ist nur gering ausgeprägt. Die Durchführung von IITs in Deutschland ist nach gegenwärtig

**Tab. 2** Diagnostik bei Erstdiagnose und im Verlauf. (Quelle: DGPK Leitlinie PAH, Stand 29.04.2020; nach [3])

Diagnostisches Verfahren	Erstdiagnose	3- bis 6-monatliche Intervalle	Bemerkungen
Ausführliche Anamnese	+	+	–
Funktionsklasse (WHO, Panama)	+	+	–
Größe und Gewicht (Perzentilen)	+	+	–
Körperliche Untersuchung	+	+	–
Blutdruck	+	+	–
Pulsoxymetrie	+	+	–
EKG	+	+	–
Thoraxröntgenaufnahme	+	+	–
Echokardiogramm	+	+	–
6-min-Gehtest	+	+	–
Lungenfunktionstestung/ Bodyplethysmographie	+	–	Mindestens jährlich
Spiroergometrie	+	–	Mindestens jährlich
Laboruntersuchungen	+	–	Bei spezieller Indikation
NT-proBNP	+	+	–
HR-CT, CT-Angio	+	–	Bei spezieller Indikation
Herzkatheterisierung inklusive pulmonaler Vasoreagibilitätstestung	+	–	Bei spezieller Indikation <sup>a</sup>
Ventilations-Perfusionsszintigraphie	+	–	–
Kardiale MRT	(+) <sup>b</sup>	–	Bei spezieller Indikation <sup>b</sup>
Polysomnographie	–	–	Bei spezieller Indikation

WHO Weltgesundheitsorganisation, EKG Elektrokardiogramm, NT-proBNP „N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide“, HR-CT hochauflösende Computertomographie, CT-Angio Computertomographie-Angiographie, MRT Magnetresonanztomographie

<sup>a</sup>Für gewisse klinische Konstellationen z. B. bei Progredienz der PAH, Verlust eines Responderstatus und Notwendigkeit einer Therapieeskalation kann bei einer expliziten Fragestellung an den Herzkatheter eine wiederholte Invasivdiagnostik zur Therapieüberprüfung und Verlaufskontrolle hilfreich sein

<sup>b</sup>Für Patienten, die alt genug sind, um die MRT ohne Narkose durchzuführen. Die Indikation sollte für jeden Einzelfall gestellt und die genaue Fragestellung diskutiert werden

tig geltendem Arzneimittelgesetz (AMG) für die durchführenden verantwortlichen Personen (in ihrer Rolle als Leiter der klinischen Prüfung), wenn überhaupt, nur mit einem hohen bürokratischen und finanziellen Aufwand möglich. Daher ist für den Personenkreis, der in der Regel an universitären Kliniken tätig ist, eine Realisierung trotz vorhandener sinnvoller Fragestellungen vielfach nicht möglich.

Dies führt auch dazu, dass in individuellen Heilversuchen Präparate mit bekannter Zulassung bei Erwachsenen bei den pädiatrischen Patienten „off-label“ zur Anwendung kommen. Dieses Dilemma wurde vor Kurzem durch die Arbeitsgruppe Pulmonale Hypertonie der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische

Kardiologie und Angeborene Herzfehler (DGPK) thematisiert [32].

Darüber hinaus gibt es keine Daten zu Arzneimittelwechselwirkungen und Nebenwirkungen bei Verwendung einer Kombination von im pulmonalen Kreislauf blutdrucksenkenden Arzneimitteln bei Säuglingen und Kindern mit PAH-AHF. Während bei Erwachsenen Hinweise auf eine Arzneimittelwechselwirkung zwischen Sildenafil und Bosentan bestehen, wurde dies bei Kindern noch nicht untersucht [25]. Es besteht somit trotz der oben geschilderten Erschwernisse ein klarer Bedarf an kontrollierten Studien zur PAH-Kombinationstherapie in der pädiatrischen Patientenpopulation.

## Routine-Follow-up

Im Rahmen der Routinenachsorge sollten gemäß aktuellen Leitlinien die in **Tab. 2** aufgeführten Untersuchungen in den vorgeschlagenen Intervallen erfolgen [3, 33]. Zusätzlich kann im Rahmen des Follow-up ein Monitoring der pharmakologischen Plasmaspiegel der applizierten Medikamente in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden. Pädiatrische Referenzbereiche der Plasmaspiegel, die mit einer Wirkung assoziiert sind, wurden z. B. für Bosentan und Sildenafil aus klinischen Studien abgeleitet, jedoch besteht auch hier weiterhin der Bedarf an einer Validierung auf Basis von Beobachtungsstudien an einem größeren Patientenkollektiv.

## Transition in die Erwachsenenmedizin

Mit dem Fortschritt der chirurgischen, interventionellen und medikamentösen Behandlungsverfahren in der modernen Gesundheitsversorgung können Kinder und Jugendliche mit angeborenen Herzfehlern und pulmonaler Hypertension bis ins Erwachsenenalter überleben. Die komplexe kardiale Anatomie insbesondere nach interventionellen Eingriffen und operativer Korrektur, Physiologie und Krankengeschichte stellen Hausärzte, Internisten, aber auch internistische Kardiologen regelmäßig vor eine Herausforderung, weil sie nicht für die Behandlung der kleinen, aber durch die verbesserte medizinische Versorgung deutliche wachsende Gruppe an Patienten mit angeborenen Herzfehlern ausgebildet sind [34].

Die EMAH (Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern)-Zertifizierung ist eine gemeinsame Aktivität der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie. Gemäß der interdisziplinären (pädiatrische Kardiologie, Erwachsenenkardiologie und Herzchirurgie) Task Force „Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern“ (EMAH) sind „EMAH-Kardiologen speziell weitergebildete Experten mit angemessenem Wissen und speziellen Kennt-



nissen und Erfahrungen in der Diagnostik und Therapie angeborener Herzfehler bei Erwachsenen. EMAH-Kardiologen sollen Probleme, die im Erwachsenenalter im Zusammenhang mit angeborenen Herzfehlern vorkommen, erkennen und behandeln können. Der Kinderkardiologe soll sich in diesem Zusammenhang so weit qualifizieren, dass er in der Lage ist, die für den Erwachsenen typischen Anforderungen, der Fragen der Familienplanung, der Folgeerkrankungen des Herzfehlers (z. B. Herzinsuffizienz, späte Herzrhythmusstörungen), insbesondere aber auch der typischen Erkrankungen des Erwachsenenalters, z. B. koronare Herzkrankheit, zu erkennen. Die weiterführende Diagnostik und Behandlung dieser typischen Erkrankungen für das Erwachsenenalter ist aber dem Erwachsenenardiologen vorbehalten. Ein so weitergebildeter EMAH-Kardiologe ist in der Lage, eine zeitgemäße, leitliniengerechte, kostenbewusste ärztliche Behandlung von Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern durchzuführen“ [35].

Die im Jahr 2018 beschlossene **EMAH-Zusatzweiterbildung** in der Musterweiterbildungsordnung der Ärztekammern wurde bereits in 14 von 17 Landesärztekammern umgesetzt. Nach Abschluss des Ratifizierungsprozesses haben seit dem 01.07.2020 die ersten sechs Landesärztekammern bereits den Zertifizierungsprozess für Neuanträge gestartet, die anderen werden bis Anfang 2021 folgen.

So besteht seit Sommer 2020 z. B. in Baden-Württemberg die Möglichkeit, die Zusatzbezeichnung „spezielle Kardiologie bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern“ sowohl als pädiatrischer Kardiologe als auch als internistischer Kardiologe nach 18-monatiger Weiterbildung zu erwerben.

Jüngere Studien zeigen, dass Jugendliche und junge Erwachsene mit AHF einem Risiko für umfangreiche Komplikationen und Folgen ihrer Herzerkrankung und chirurgischen Behandlungen ausgesetzt sind [36].

Die interdisziplinäre Betreuung oder Transition dieser Patienten vom pädiatrischen Kardiologen zum internistischen Kardiologen ist daher von großer Be-

deutung und erfordert eine spezialisierte Versorgungsstruktur [37]. Wie eine Studie von Helm et al. zeigte, werden nur ca. 25 % der Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler in spezialisierten Kliniken betreut [38].

### » Die Transition vom pädiatrischen Kardiologen zum internistischen Kardiologen ist von großer Bedeutung

Eine Progression der PAH ist am häufigsten assoziiert mit einem angeborenem Herzfehler (Inzidenz 2,2 Fälle/1 Mio. Kinder) und wird weniger häufig als bei der idiopathischen PAH (Inzidenz 0,7 Fälle/1 Mio. Kinder) beobachtet [2]. Die Notwendigkeit der Betreuung der PAH-Patienten an den wenigen Zentren, die nicht nur in der Therapie von Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler, sondern gleichsam der pulmonalen Hypertonie spezialisiert sind, erhöht die Gefahr der Unterbrechung der Kontinuität der spezifischen Therapie nochmals erheblich [39]. Hierbei kommt der Weitergabe der relevanten klinischen Informationen an das weiterbehandelnde Zentrum und der Akzeptanz des Wechsels in eine andere Versorgungseinheit durch den Patienten eine entscheidende Rolle zu [40]. Nicht zu vernachlässigen sind der abnehmende Einfluss der Eltern und die zunehmende beruflich bedingte Mobilität der Patienten.

Die Transition kann durch Interventionsprogramme, die ein fokussiertes Eingehen auf den Herzfehler, die zu erwartende Situation im Erwachsenenalter, konkret zu benennende Ansprechpartner etc. beinhalten, deutlich verbessert werden [41].

Idealerweise werden diese Patienten in einer spezialisierten, interdisziplinären Sprechstunde betreut, die mit Spezialisten für angeborene Herzfehler sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter besetzt ist oder mit einem überregionalen EMAH-Zentrum kooperiert. Für Patienten mit idiopathischer PAH muss die Transition in ein Zentrum gewährleistet sein, das Erwachsene mit idiopathischer PAH betreut.

Häufig wird davon ausgegangen, dass heranwachsende Kinder mit angeborenen Herzfehlern in der Kindheit bereits Verantwortung für ihre Behandlung übernehmen. Zu diesem Zweck benötigen die Patienten jedoch ausreichende Kenntnisse über ihren individuellen Herzfehler, ihre spezifische Behandlung und notwendige Maßnahmen, um Komplikationen vorzubeugen. Empirische Studien zeigten jedoch, dass der Wissens- und Verständnisstand von Eltern und Kindern mit angeborenen Herzfehlern schlecht ist und die schulische Bildung der Betroffenen oft krankheitsbedingt limitiert ist [42, 43].

Wichtige Themen, die bei der Aufklärung über den Herzfehler und Begleiterkrankungen wie PAH in der Regel mit Jugendlichen mit angeborenen Herzfehlern besprochen werden sollten, sind Informationen zu Herzfehlern, Behandlung, Besonderheiten der Hämodynamik, Endokarditisprophylaxe, Sexualität und Fortpflanzung, Sport- und Arbeitsfähigkeit sowie kardiovaskuläre Risikofaktoren.

Mit Beginn der Geschlechtstreife wird für weibliche Betroffene eine sichere Kontrazeption empfohlen, da eine Schwangerschaft ein hohes kardiovaskuläres Risiko für Patienten mit PAH mit sich bringt. Auch unter Therapie mit Endothelinrezeptorantagonisten wird für beide Geschlechter eine sichere Kontrazeption empfohlen.

In der Transition verlagert sich der Fokus der Kommunikation vom Elternteil zum jungen Patienten, wobei auch die Verantwortung für die Therapie von den Eltern auf den Jugendlichen/ jungen Erwachsenen abgegeben werden sollte. Darüber hinaus sollte die Information über die Herzerkrankung auf das Entwicklungsniveau des Patienten zugeschnitten sein. Die aktuellen Empfehlungen der DGPK (Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler e. V.) sind in [Infobox 1](#) zusammengefasst.

### Fazit für die Praxis

- Die pulmonale Hypertonie ist schon im Kindesalter eine fortschreitende und lebensbedrohliche Erkrankung.

### Infobox 1 Therapieempfehlungen für pädiatrische Patienten mit pulmonalerarterieller Hypertonie (PAH). (Quelle: DGPK Leitlinie PAH, Stand 29.04.2020) (Nach [3])

- Die Behandlung mit Kalziumkanalblockern (als Monotherapie oder in Kombination mit anderen PAH-Medikamenten) soll Patienten mit positivem Responderstatus in der Vasoreagibilitätstestung vorbehalten bleiben. (Starke Empfehlung)
- Kinder mit moderater PAH im „Niedrigrisikoprofil“ und negativem Responderstatus sollen mit einer Monotherapie mit einem PDE(Phosphodiesterase)-5-Inhibitor oder einem Endothelinrezeptorantagonisten bzw. alternativ mit einer dualen Kombination dieser Medikamente behandelt werden. (Starke Empfehlung)
- Bei einem Kind mit schwerer und/oder rasch progredient verlaufender PAH im Hochrisikoprofil sollte eine frühzeitige Kombinationstherapie oder alternativ die Kombination mit parenteral verabreichtem Prostazyklin (Epoprostenol, Treprostinil, Iloprost) begonnen werden. (Empfehlung)
- Die Kombination von parenteral verabreichtem Prostazyklin mit 1 oder 2 oralen PAH-Medikamenten (z. B. PDE-5-Inhibitor, Endothelinrezeptorantagonist) kann erwogen werden und kann bei Patienten mit schwerer PAH zu einem besseren Langzeitüberleben führen. (Empfehlung offen)
- Bei Therapieversagen sollte die Möglichkeit einer Lungentransplantation erwogen werden. (Empfehlung)
- Auf einen vollständigen Impfstatus (inklusive Influenza und Pneumokokken) soll geachtet werden. (Starke Empfehlung)
- Exzessive körperliche Anstrengungen und Leistungssport, insbesondere statische Belastungen sollen vermieden werden. (Nicht empfohlen)
- Teilnahme am Schulsport soll an den Allgemeinzustand angepasst werden, sofern der Patient dabei seine Leistungsgrenze selbst bestimmen kann. Dieses soll in enger Absprache mit betreuenden Ärzten, der Familie und Lehrern erfolgen. (Starke Empfehlung)
- Eine Schwangerschaft ist bei Patientinnen mit PAH mit einer erhöhten Mortalitätsrate assoziiert, sodass sie bei PAH-Patientinnen vermieden werden soll. (Nicht empfohlen)

Während spezifische Medikamente für Erwachsene zugelassen sind, ist dies vielfach für Kinder nicht oder nur unzureichend der Fall.

- Die prinzipiell chronisch progressive Natur der pulmonalen Vaskulopathie erfordert für PAH(pulmonalerarterielle Hypertonie)-Patienten im Kindesalter 1) eine Behandlung in spezialisierten Zentren, 2) die Durchführung von klinischen Studien zur Verbesserung der Therapiesicherheit und 3) eine vom Behandlungszentrum festzulegende definierte Struktur der Transition in das Erwachsenenalter. Hierbei spielt auch die Ätiologie der PAH eine Rolle. So ist bei einer PAH auf Basis eines angeborenen Herzfehlers die Weiterbehandlung durch EMAH(Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern)-Kardiologen empfohlen, während Patienten mit idiopathischer PAH durch internistische Kardiologen/Pulmologen weiterbetreut werden sollten.

### Korrespondenzadresse



**Prof. Dr. med. Matthias Gorenflo**  
Klinik für Kinderheilkunde II – Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Heidelberg  
Im Neuenheimer Feld 430, 69120 Heidelberg, Deutschland  
Matthias.Gorenflo@med.uni-heidelberg.de

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** M. Gorenflo gibt an, dass er Vortragshonorare von MSD, Pfizer und Actelion erhalten hat. V.C. Ziesensitz gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

### Literatur

1. Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I et al (2019) Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Respir J* 53(1):1801916. <https://doi.org/10.1183/13993003.01916-2018>
2. van Loon RL, Roofthoof MT, Hillege HL et al (2011) Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands: epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005. *Circulation* 124:1755–1764
3. Apitz C, Kozlik-Feldmann R, Kaemmerer H, Gorenflo M, Lammers A (2020) Pulmonale Hypertonie (S2k Leitlinie), beschlossen vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler e.V. am 29.04.2020. [http://www.kinderkardiologie.org/fileadmin/user\\_upload/Leitlinien/LL\\_PulmonaleHypertonie\\_final190420.pdf](http://www.kinderkardiologie.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/LL_PulmonaleHypertonie_final190420.pdf)
4. Hansmann G, Koestenberger M, Alastalo TP, Apitz C, Austin ED, Bonnet D, Budts W, D'Alto M, Gatzoulis MA, Hasan BS, Kozlik-Feldmann R, Kumar RK, Lammers AE, Latus H, Michel-Behnke I, Miera O, Morrell NW, Pielles G, Quandt D, Sallmon H, Schranz D, Tran-Lundmark K, Tulloh RMR, Warnecke G, Wähländer H, Weber SC, Zartner P (2019) updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension: The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by AEP, ESPR and ISHLT. *J Heart Lung Transplant* 38(9):879–901. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.06.022>
5. Humpl T (2019) Handlungsempfehlung nach der S2k-Leitlinie „Pulmonalerarterielle Hypertonie (PAH) im Kindes- und Jugendalter“. *Monatsschr Kinderheilkd* 167:637–640
6. Zimmermann R, Schranz D, Ewert P et al (2013) Pulmonary arterial hypertension in congenital heart defects with shunt: a heterogeneous and complex constellation. *Dtsch Med Wochenschr* 138:1244–1246
7. Nemoto S, Sasaki T, Ozawa H et al (2010) Oral sildenafil for persistent pulmonary hypertension early after congenital cardiac surgery in children. *Eur J Cardiothorac Surg* 38:71–77
8. Uhm JY, Jhang WK, Park JJ et al (2010) Postoperative use of oral sildenafil in pediatric patients with congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 31:515–520
9. Sandoval J, Bauerle O, Gomez A et al (1995) Primary pulmonary hypertension in children: clinical characterization and survival. *J Am Coll Cardiol* 25:466–474
10. Shann F (2017) Drug doses, 17. Aufl.
11. Avitabile CM, Vorhies EE, Ivy DD (2020) Drug treatment of pulmonary hypertension in children. *Paediatr Drugs* 22:123–147
12. Berger RMF, Gehin M, Beghetti M et al (2017) A bosentan pharmacokinetic study to investigate dosing regimens in paediatric patients with pulmonary arterial hypertension: FUTURE-3. *Br J Clin Pharmacol* 83:1734–1744
13. Barst RJ, Ivy D, Dingemans J et al (2003) Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 73:372–382
14. Takatsuki S, Rosenzweig EB, Zuckerman W et al (2013) Clinical safety, pharmacokinetics, and efficacy of ambrisentan therapy in children with pulmonary arterial hypertension. *Pediatr Pulmonol* 48:27–34

15. Hill KD, Maharaj AR, Li JS et al (2020) A randomized, controlled pharmacokinetic and pharmacodynamic trial of ambrisentan after fontan surgery. *Pediatr Crit Care Med* 21:e795–e803
16. Aypar E, Alehan D, Karagoz T et al (2018) Clinical efficacy and safety of switch from bosentan to macitentan in children and young adults with pulmonary arterial hypertension. *Cardiol Young* 28:542–547
17. Barst RJ, Ivy DD, Gaitan Get al (2012) A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naive children with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 125:324–334
18. Barst RJ, Beghetti M, Pulido T et al (2014) STARTS-2: long-term survival with oral sildenafil monotherapy in treatment-naive pediatric pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 129:1914–1923
19. Sabri MR, Beheshtian E (2014) Comparison of the therapeutic and side effects of tadalafil and sildenafil in children and adolescents with pulmonary arterial hypertension. *Pediatr Cardiol* 35:699–704
20. Beghetti M, Gorenflo M, Ivy DD et al (2019) Treatment of pediatric pulmonary arterial hypertension: a focus on the NO-sGC-cGMP pathway. *Pediatr Pulmonol* 54:1516–1526
21. Hansmann G, Meinel K, Bukova M et al (2020) Selexipag for the treatment of children with pulmonary arterial hypertension: first multicenter experience in drug safety and efficacy. *J Heart Lung Transplant* 39:695–706
22. Beghetti M (2009) Bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Curr Vasc Pharmacol* 7:225–233
23. Beghetti M, Haworth SG, Bonnet D et al (2009) Pharmacokinetic and clinical profile of a novel formulation of bosentan in children with pulmonary arterial hypertension: the FUTURE-1 study. *Br J Clin Pharmacol* 68:948–955
24. Hislop AA, Moledina S, Foster H et al (2011) Long-term efficacy of bosentan in treatment of pulmonary arterial hypertension in children. *Eur Respir J* 38:70–77
25. Grunig E, Ohnesorge J, Benjamin N et al (2017) Plasma drug concentrations in patients with pulmonary arterial hypertension on combination treatment. *Respiration* 94:26–37
26. Takatsuki S, Calderbank M, Ivy DD (2012) Initial experience with tadalafil in pediatric pulmonary arterial hypertension. *Pediatr Cardiol* 33:683–688
27. Spreemann T, Bertram H, Happel CM et al (2018) First-in-child use of the oral soluble guanylate cyclase stimulator riociguat in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ* 8:2045893217743123
28. Siehr SL, Ivy DD, Miller-Reed K et al (2013) Children with pulmonary arterial hypertension and prostanoid therapy: long-term hemodynamics. *J Heart Lung Transplant* 32:546–552
29. Gallotti R, Drogalis-Kim DE, Satou G et al (2017) Single-center experience using selexipag in a pediatric population. *Pediatr Cardiol* 38:1405–1409
30. Hansmann G, Apitz C (2016) Treatment of children with pulmonary hypertension. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European paediatric pulmonary vascular disease network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* 102(2):ii67–85
31. Zijlstra WMH, Douwes JM, Rosenzweig EB et al (2014) Survival differences in pediatric pulmonary arterial hypertension: clues to a better understanding of outcome and optimal treatment strategies. *J Am Coll Cardiol* 63:2159–2169
32. Hansmann G, Apitz C, Humpl T et al (2020) Dringende Notwendigkeit des Off-Label-Einsatzes von PAH-Medikamenten und deren Erstattung bei Kindern mit pulmonaler Hypertonie (Lungenhochdruck) Stellungnahme der Arbeitsgruppe Pulmonale Hypertonie der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie und Angeborene Herzfehler (DGPK). *Monatsschr Kinderheilkd* 168:733–738
33. Lammers AE, Apitz C, Zartner P, Hager A, Dubowy KO, Hansmann G (2016) Diagnostics, monitoring and outpatient care in children with suspected pulmonary hypertension/paediatric pulmonary hypertension vascular disease. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* 102(Suppl 2):ii1–13. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-307792>. PMID: 27053692
34. Kaemmerer H, Apitz C, Brockmeier K et al (2016) Pulmonary hypertension in grown-ups with congenital heart disease: recommendations of the Cologne consensus conference 2016. *Dtsch Med Wochenschr* 141:570–579
35. Hess J, Bauer U, de Haan F et al (2007) Empfehlungen für Erwachsenen- und Kinderkardiologen zum Erwerb der Zusatz-Qualifikation „Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern“ (EMAH). *Clin Res Cardiol Suppl* 2:19–26
36. Neidenbach R, Niwa K, Oto O et al (2018) Improving medical care and prevention in adults with congenital heart disease—reflections on a global problem-part I: development of congenital cardiology, epidemiology, clinical aspects, heart failure, cardiac arrhythmia. *Cardiovasc Diagn Ther* 8:705–715
37. Everitt IK, Gerardin JF, Rodriguez FH 3rd et al (2017) Improving the quality of transition and transfer of care in young adults with congenital heart disease. *Congenit Heart Dis* 12:242–250
38. Helm PC, Kaemmerer H, Breithardt G et al (2017) Transition in patients with congenital heart disease in Germany: results of a nationwide patient survey. *Front Pediatr* 5:115
39. Hardy RY, Keller D, Gurvitz M et al (2020) Patient sharing and health care utilization among young adults with congenital heart disease. *Med Care Res Rev*. <https://doi.org/10.1177/1077558720945925>:
40. Moreo K, Lattimer C, Lett JE et al (2017) Integrated transitions of care for patients with rare pulmonary diseases. *Prof Case Manag* 22:54–63
41. Gaydos SS, Chowdhury SM, Judd RN et al (2020) A transition clinic intervention to improve follow-up rates in adolescents and young adults with congenital heart disease. *Cardiol Young* 30:633–640
42. Goossens E, Van Deyk K, Zupancic N et al (2014) Effectiveness of structured patient education on the knowledge level of adolescents and adults with congenital heart disease. *Eur J Cardiovasc Nurs* 13:63–70
43. Ladouceur M, Calderon J, Traore M et al (2017) Educational needs of adolescents with congenital heart disease: impact of a transition intervention programme. *Arch Cardiovasc Dis* 110:317–324

## 52. Gemeinsame Jahrestagung der DGIIN & ÖGIAIN - online

### Kommunikation und Qualifikation

Die 52. Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Internistische Intensiv- und Notfallmedizin (DGIIN) und der Österreichischen Gesellschaft für Internistische und Allgemeine Intensivmedizin und Notfallmedizin (ÖGIAIN) findet in diesem Jahr vom 16.-18. Juni online statt. Die Durchführung als Präsenzveranstaltung orientiert sich an der Entwicklung des Pandemiegeschehens.

Mit dem Motto „Kommunikation und Qualifikation“ wollen wir zum Ausdruck bringen, dass die Kompetenz in Kommunikation und Dialog die entscheidende Grundlage in der Akutmedizin darstellt. Weitere Themen, wie Reanimation und Postreanimationsbehandlung, Updates zur Beatmung und zum kardiogenen Schock werden von unterschiedlichen Experten präsentiert.

Natürlich werden wir uns auf das Management von COVID-19 fokussieren (müssen). Als Festredner konnten wir Herrn Professor Karl Lauterbach gewinnen, welcher einen Rückblick auf die COVID-Pandemie aus politischer, medizinischer und epidemiologischer Sicht geben wird. Ein weiteres großes Ziel dieses Kongresses ist es, den Schulterchluss der verschiedenen Berufsgruppen – insbesondere der Pflege – sowohl zu fördern als auch zu fordern. Daher ist ein eigenes Programm für die Pflege erstellt worden. Alle Programmpunkte richten sich gezielt an das gesamte Behandlungsteam. Ein Highlight dieses Jahres ist die nationale Jahrestagung des deutschen Netzwerkes Frühmobilisation die gemeinsam mit unserer Jahrestagung stattfinden wird.

2021.dgiin.de





Pneumologie 2021 · 18:116–122  
<https://doi.org/10.1007/s10405-021-00378-1>  
 Angenommen: 7. Januar 2021  
 Online publiziert: 4. Februar 2021  
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021

Redaktion  
 M. Rose, Stuttgart

M. Winterholler<sup>1</sup> · R. Trollmann<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Neurologische Klinik, – Nordbayerisches Behandlungszentrum für Menschen mit Behinderung –, Krankenhaus Rummelsberg, Schwarzenbruck bei Nürnberg, Deutschland

<sup>2</sup> Abteilung Neuropädiatrie und Sozialpädiatrisches Zentrum, Kinder- und Jugendklinik, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Deutschland

## Transition bei neuromuskulären Erkrankungen mit chronisch respiratorischer Insuffizienz

### Hintergrund

Als neuromuskuläre Erkrankungen bezeichnen wir Erkrankungen der Ausführungsorgane der Bewegung, also der Motoneurone (unterschieden nach erstem und zweitem Motoneuron), der neuromuskulären Übertragung und des Muskels selbst [1].

Im Kindesalter auftretende neuromuskuläre Erkrankungen (NME) sind entweder genetisch bedingt oder ausgelöst durch Störungen des Immunsystems (Autoimmunerkrankungen) [1].

In der Summe sind etwa 0,2–0,5 % aller Kinder von neuromuskulären Erkrankungen betroffen, wobei die Häufigkeit einzelner der immer seltenen Erkrankungen stark schwankt. Zur den häufigeren Erkrankungen zählen die Muskeldystrophie Duchenne (1/3500 neugeborenen Jungen), die spinale Muskelatrophie (SMA, infantile Form 1/10.000) und die hereditären Neuropathien (HMSN 1, 2, 3; im Jugendalter 1/5000) [1].

Viele autosomal-rezessive Erkrankungen sind sehr selten (1/50.000–1/1.000.000) wenn man von einigen Ausnahmen in geschlossenen Gesellschaften mit gehäufte Konsanguinität absieht [1].

Zu den relevanten Autoimmunerkrankungen des neuromuskulären Apparates zählen die Myasthenia gravis, die im Kindesalter meist mit einer Thymitis assoziiert ist, die Dermatomyositis, aber auch eine ganze Reihe seltener rheumatischer Erkrankungen mit Beteiligung der Muskulatur.

Eine *Beteiligung der Atemmuskulatur* findet sich bei den genannten NME in sehr unterschiedlichem Ausmaß: Während bei der SMA Typ I bereits nach der Geburt ein respiratorisches Versagen eintreten kann, kommt es bei der SMA II erst im Jugend- oder jungen Erwachsenenalter zu einer relevanten Atemmuskelschwäche [2–5].

Bei der Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) wiederum sieht man, von Ausnahmen abgesehen, ein respiratorisches Versagen nach der Pubertät [2], andere primäre Muskelerkrankungen wie die FSHD (fazioskapulohumerale Muskeldystrophie) oder die kongenitalen Myopathien führen nur im Ausnahmefall zu einer Atemmuskulaturinsuffizienz [1].

Der Verlauf der NMK ist höchst unterschiedlich: Bei der SMA II kommt es zu teils jahrzehntelangen Phasen der Stabilität nach der Pubertät, bei den kongenitalen Myopathien entwickelt sich nach der Pubertät nicht selten ein Zuwachs an Muskelkraft und Fähigkeiten. Die Duchenne-Dystrophie hingegen verläuft stets progredient mit einem raschen, fast gesetzmäßigen Verlust alltagsrelevanter Fähigkeiten sowie einer Kardiomyopathie ab Mitte der zweiten Dekade [1].

Die **Tab. 1** gibt eine Übersicht über relevante neuromuskuläre Erkrankungen des Kindes- und Jugendalters mit möglicher Atemmuskelschwäche, bei denen eine Transition vom Neuropädiater zu den Fachärzten des Erwachsenenalters gestaltet werden sollte. Häufigkeit und Ausmaß der Beteiligung der Atemmus-

kulatur (im Alter von 18 Jahren) sowie die Verlaufsdynamik der Erkrankungen werden dargestellt.

Bis vor Kurzem galten NME mit Ausnahme der dargestellten Autoimmunerkrankungen als unheilbar und letztlich auch als nicht beeinflussbar.

Durch eine Reihe von innovativen molekularen, kausal wirkenden Therapien hat sich die Situation hier in den letzten 5 Jahren dramatisch gewandelt [6].

Kausal orientierte Therapien stehen für die 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA I–III), den Alphaglucosidase-mangel (Morbus Pompe) und einen Teil der Patienten mit DMD zur Verfügung. Die derzeit laufenden Studien und Forschungsansätze lassen weitere Durchbrüche in der Therapie der genetisch bedingten NME erwarten [6].

Die **Tab. 2** stellt die bereits jetzt bestehenden Optionen einer molekularen Therapie bei NMK dar.

### Versorgungssituation von neuromuskulären Erkrankungen im Kindes und Jugendalter

#### Rolle der sozialpädiatrischen Zentren

Die medizinische Versorgung und Betreuung von Kindern und Jugendlichen mit neuromuskulären Erkrankungen erfolgt meist in universitären Spezialambulanzen oder – oft assoziiert mit diesen – in sozialpädiatrischen Zen-

**Tab. 1** Übersicht über relevante neuromuskuläre Erkrankungen des Kindes- und Jugendalters mit möglicher Atemmuskelschwäche, bei denen eine Transition vom (Neuro-)Pädiater zu den Fachärzten des Erwachsenenalters gestaltet werden sollte

Erkrankungsgruppe	Diagnose	Ursache/Genetik	Ateminsuffizienz <sup>a</sup>	Prognose mit/ohne Beatmung	Andere Organe betroffen
Motoneuron-erkrankungen	SMA 1	Autosomal rezessiv Chromosom 5; Deletion Exon 7,8 im <i>SMN</i> -Gen	Immer ab Geburt	Nur lebensfähig mit Beatmung	Schwere Skoliose Knochenwachstum
	SMA 2	Wie SMA 1	Ca. 50 %	+ > 20 Jahre	Schwere Skoliose
Erkrankungen der neuromuskulären Übertragung	Kongenitale Myasthenie	Variabel (>10 Genloci mit sehr variablen Verläufen)	Ca. 10 %	n. b.	–
	Myasthenia gravis	Autoimmunerkrankung Thymitis-assoziiert Acetylcholin Rez. AK	Ca. 5 %	Therapie der Grunderkrankung (Immunsuppression)	–
Progrediente Myopathien	MD Duchenne	Dystrophinopathie Punktmutationen und Deletionen; x-rezessiv	Regelhaft	Mit Beatmung 10 Jahre	Kardiomyopathie Skoliose Kontrakturen
	FSHD	Autosomal-dominant	10 %	n. b.	Skoliose
Kongenitale Myopathien	Variable strukturelle Myopathien	Multiple Genloci und Erbmodi	10–20 %	n. b.	Skoliose, Augen, Innenohr, Herz, Skelett
	„Central core disease“	Ryanodin-Gen	10 %	n. b.	Risiko maligne Hyperthermie
Metabolische Myopathien	Morbus Pompe (Glykogenose Typ 2)	Autosomal-rezessiv Alphaglucosidase-mangel	Infantil: immer Juvenil: 80 %	Früher Tod 10 bis 20 Jahre	Schwere Kardiomyopathie Selten
Myotone Dystrophie (MD)	MD-1	Autosomal-dominant; Trinukleotidexpansion im <i>DMPK</i> -Gen	Atemantriebsstörung	Lebensqualität +	Multisystemerkrankung, auch kognitive Störung

SMA spinale Muskelatrophie, n. b. nicht bekannt, Acetylcholin Rez. AK Acetylcholinrezeptorantikörper, MD Muskeldystrophie, FSHD fazioskapulohumerale Muskeldystrophie, MD myotone Dystrophie

<sup>a</sup>Häufigkeit einer chronischen Respiratorischen Insuffizienz beim Eintritt in das Erwachsenenalter

**Tab. 2** Neuromuskuläre Erkrankungen mit der Option einer molekularen (kausalen) Therapie

Erkrankung	Therapieziel	Wirkstoff	Applikation
Spinale Muskelatrophie Typ 1, 2 und 3	Alternatives Splicen des <i>SMN2</i> -Gens als Ersatz für defizientes <i>SMN1</i>	Nursinersen	Nach Aufsättigungsphase regelmäßige intrathekale Applikation im Abstand von 4 Monaten
Spinale Muskelatrophie Typ 1, 2 und 3, < 4 <i>SMN2</i> -Kopien	Adenovirusvektor-gestützter Gentransfer	Onasemnogen-Abeparvovec	Einmalige i.v.-Therapie Studienergebnisse liegen nur für Säuglingsalter vor
Morbus Pompe (Glykogenose Typ 2)	Enzym Substitution	Aglucosidase Alpha	Infusion alle 2 Wochen
MD Duchenne mit Nonsense-Mutation	Genmodifikation durch „Auslesen“ einer Nonsense-Mutation	Ataluren	Oral, täglich

tren (SPZ). Hier besteht die Möglichkeit einer multiprofessionellen und multidisziplinären ganzheitlichen Betreuung der Patienten [7].

### » SPZ bieten die Möglichkeit der multiprofessionellen und multidisziplinären ganzheitlichen Betreuung

Zahlreiche Arbeiten zeigen, dass eine entsprechende Betreuung dieser Patienten

die Morbidität und Mortalität senkt und positive Effekte auf die krankheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) hat [4, 5, 7]. Die Familie und die sozialen Systeme können so besser vernetzt und entlastet werden, die schulische und gesundheitliche Förderung werden koordiniert. Psychosoziale Aspekte und Komplikationen der Erkrankungen können aufgefangen, Entwicklungsprobleme bearbeitet werden. Die Hilfs- und Heilmittelverordnungen können von einem spezialisierten Team optimiert werden.

Am Beispiel eines Jungen mit DMD stellen wir das Ineinandergreifen der einzelnen Maßnahmen einer solchen leitlinienbasierten Therapie [8–10] dar (Abb. 1; Tab. 3).

Der Übergang ins Erwachsenenalter stellt sich dann häufig schwierig dar: Während die Betreuungsstrukturen der (Neuro-)Pädiatrie die Einbindung verschiedener Fachspezialisten innerhalb einer Klinik ermöglichen, teilt sich die Erwachsenenmedizin in die verschiedenen Fachgebiete und Spezialisierungen auf: dem Kardiologen das Herz, dem Orthopäden das Hilfsmittel, dem Pneumologen die Atmung, dem Neurologen die spezifische Behandlung. Darüber hinaus die Notwendigkeit einer psychologischen Begleitung in der Phase der Loslösung aus der Familie und die Fortführung von Heilmitteln, die ja auch noch Anwendung finden sollen.

Zahlreiche Untersuchungen zeigen, dass diese Übergangsphase komplikationsträchtig ist, diese Arbeiten spiegeln auch wider, dass bei einem großen Teil der Patienten die ganzheitliche und umfassende medizinische Betreuung beim

Eintritt ins Erwachsenenalter verloren geht [7, 11, 12], jedoch aufgrund des medizinischen Fortschritts und der besseren Versorgung (einschließlich Beatmung) immer mehr dieser Patienten das Erwachsenenalter erreichen. In dieser Situation entwickeln sich die Gesamtprognose und die Inzidenz von Komplikationen ungünstig. Es hat sich gezeigt, dass die Einführung standardisierter Transitionsprogramme nach einheitlichen inhaltlichen und strukturellen Richtlinien diesen Risiken entgegenwirken kann. Die Arbeitsgemeinschaft Transition der Deutschen Gesellschaft für Kinder und Jugendmedizin (DGKJ) orientiert sich in ihren Empfehlungen am indikationsübergreifenden Berliner Transitionsprogramm (BTP; www.btp-ev.de).

Vor diesem Hintergrund werden v. a. 2 Dinge deutlich:

1. Zumindest ein Teil der Jugendlichen mit neuromuskulären Erkrankungen und Atemmuskelproblematik bedarf auch im Erwachsenenalter einer multiprofessionellen und spezialisierten Versorgungsstruktur.
2. Es bedarf einer systematischen Übergabe (Transition) vom Neuropädiater an die im Erwachsenenalter weiter behandelnden Ärzte [7, 11, 12].

### Spezialisierte Strukturen für Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen im Erwachsenenalter

#### Neuromuskuläre Zentren (DGM)

Die Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke (DGM) ist ein gemeinnütziger Verein und die Selbsthilfeorganisation der von einer neuromuskulären Erkrankung betroffenen. Die DGM mit Sitz in Freiburg wurde 1965 gegründet und ist in Landesverbänden und Diagnosegruppen organisiert.

Im Bewusstsein der Defizite der existierenden medizinischen Versorgung von Muskelkranken begannen der Vorstand und wissenschaftliche Beirat der DGM, in den frühen 1990er-Jahren die Gründung von Muskelzentren zu unterstützen. Diese sind in der Zwischenzeit regional in allen Bundesländern organisiert.

Pneumologie 2021 · 18:116–122 <https://doi.org/10.1007/s10405-021-00378-1>  
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021

M. Winterholler · R. Trollmann

### Transition bei neuromuskulären Erkrankungen mit chronisch respiratorischer Insuffizienz

#### Zusammenfassung

Als neuromuskuläre Erkrankungen werden Erkrankungen der Ausführungsorgane der Bewegung, also der Motoneurone, der neuromuskulären Übertragung und des Muskels selbst bezeichnet. Im Kindesalter auftretende neuromuskuläre Erkrankungen (NME) sind entweder genetisch bedingt oder ausgelöst durch Störungen des Immunsystems. In der Summe sind etwa 0,2–0,5% aller Kinder von neuromuskulären Erkrankungen betroffen, wobei die Häufigkeit einzelner der immer selteneren Erkrankungen stark schwankt. Je komplexer das Krankungsbild, je seltener die Erkrankung und je schwerer die Behinderung bei einem Adoleszenten ist,

umso hilfreicher ist eine sorgfältige Transition von der Pädiatrie in die medizinische Welt der Erwachsenen. Muskelzentren und MZEB (medizinische Zentren für Erwachsene mit geistiger und mehrfacher Behinderung) sind geeignet, um bei Bedarf auch im Erwachsenenalter ein multiprofessionelles Versorgungskonzept aufrechtzuhalten.

#### Schlüsselwörter

Autoimmunerkrankung · Muskuläre Dystrophie · Atemmuskelschwäche · Versorgungskonzept · Spinale muskuläre Atrophie

### Transition of juvenile patients with neuromuscular disease and respiratory insufficiency

#### Abstract

Diseases of the organs responsible for movement, i.e. the motor neurons, the neuromuscular transfer and the muscles themselves, are designated as neuromuscular diseases. Neuromuscular diseases occurring in childhood are either genetically linked or triggered by disorders of the immune system. In total, approximately 0.2–0.5% of all children are affected by neuromuscular diseases, whereby the frequency of individual entities of these always rare diseases greatly varies. The more complex the disease symptoms, the rarer the disease and the more

severe the disability is in an adolescent, the more helpful is a meticulous transition from pediatrics to the medical world of adults. Muscle centers and medical centers for adults with intellectual and multiple disabilities are capable of maintaining a multiprofessional treatment concept, when necessary also into adulthood.

#### Keywords

Autoimmune disease · Muscular dystrophy · Respiratory muscle weakness · Treatment concept · Spinal muscular atrophy

Die Geschäftsordnung der Muskelzentren sieht vor, dass die neuromuskulären Zentren (NMZ) im Auftrag der DGM den organisatorischen Rahmen für die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen

- klinisch und therapeutisch Tätigen im Bereich der Versorgung von Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen,
- Wissenschaftlern auf neuromuskulärem Gebiet,
- sozialberatend Tätigen und
- der DGM-Landesverbandsleitung

sicherstellen sollen. Die Notwendigkeit einer interdisziplinären Versorgung wird

betont und ist in der Geschäftsordnung der Muskelzentren [13] zwingend vorgesehen. Diese gibt vor, dass die „Fachbereiche der Neurologie, Neuropädiatrie, klinischen Neurophysiologie, Kardiologie und Pulmonologie im Muskelzentrum vertreten sein müssen. Ferner sollten Sozial- und Hilfsmittelberatungen sowie Physiotherapie angeboten werden. Eine humangenetische Beratung sollte möglich sein. Orthopädische und Rheumatologische Abteilungen sollten miteinbezogen werden [13]. Assoziierte Mitglieder können Rehabilitationskliniken sowie sonstige Institutionen aus der Region werden, die sich auf dem Gebiet der neuromuskulären Erkrankun-





**Abb. 1** ◀ 19-jähriger mit Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) im Wichernhaus Altdorf

**Tab. 3** Beispiel einer leitlinienbasierten Therapie und Transition bei einem Adoleszenten mit Duchenne-Muskeldystrophie

Alter	Maßnahme	Wer?
0 bis 4 Jahre	Diagnose: Molekulargenetik, ggf. Muskelbiopsie	Neuropädiater, Genetiker
2 bis 8 Jahre	Erste motorische Auffälligkeit Förderung der Entwicklung: Physio-/Ergotherapie (Vor-)schulische pädagogische Förderung	Neuropädiatrie, Pädagogen Physio-/Ergotherapeut
9 bis 13 Jahre	Progredienter Verlust motorischer Fähigkeiten Medikation: Kortikosteroide Ataluren Hilfsmittel-/Rollstuhlversorgung Indikation für nächtliche Maskenbeatmung	Neuropädiatrie, sozialpädiatrisches Zentrum (SPZ) Kinderorthopäde Physio-/Ergotherapeut Orthopädiemechaniker
13 bis 16 Jahre	Skeletale Probleme: Skoliose, Fußdeformität, Kontrakturen	Zusätzlich: Orthopädischer Chirurg, Wirbelsäulenchirurg
Ab 15 Jahre	Beginnende respiratorische Insuffizienz und Kardiomyopathie: Atemdiagnostik, Kapnometrie (tcCO <sub>2</sub> ), NIV, Hustenassistent ACE-Hemmer, Betablocker	Zusätzlich: Kinderkardiologe und -pneumologe Atmungstherapeut
<b>Transition</b>		
Ab 18 Jahre	Respiratorische und kardiale Insuffizienz Autonomie Intensivierung der Beatmung und Hustenassistent Autonomie: persönliche Assistenz, Umfeldsteuerung Berufsausbildung, Studium Diskussion Tracheotomie Depression	Zusätzlich: Kardiologe Beatmungsmediziner Allgemeinmediziner Neurologe Persönliche Assistenz Psychiater

NIV nichtinvasive Beatmung, ACE „angiotensin-converting enzyme“, tcCO<sub>2</sub> transkutan gemessener Kohlendioxidpartialdruck

gen betätigen.“ (<https://www.dgm.org/medizin-forschung/neuromuskulaere-zentren-dgm>) (Abb. 2)

Vierorts findet seit Jahren eine erfolgreiche Transition innerhalb dieser Muskelzentren statt. Da es letztlich aber keine geregelt von den üblichen Poliklinik-Vergütungssätzen oder dem EBM

(Einheitlicher Bewertungsmaßstab) abweichende Vergütungsregelung gibt, ist die Funktionalität der Muskelzentren stark vom individuellen Engagement einzelner Kollegen abhängig. Einzelne Muskelzentren (z. B. in Bayern) profitieren darüber hinaus von einer staatlichen

Förderung DGM-eigener Stellen für Sozialarbeiter und Therapeuten.

Im Rahmen der Muskelzentrumsstrukturen stößt v. a. die Behandlung von schwerst- und mehrfachbehinderten Patienten oft an Grenzen. Auch die Versorgung von langzeitbeatmeten Betroffenen ist nicht selten problematisch. Die Integration von Beatmungsmedizinern (Ärzte der Pneumologie, Neurologen und andere Fachärzte mit der Zusatzbezeichnung Intensivmedizin und Erfahrung in der nichtinvasiven Beatmung, Schlafmediziner) in die Muskelzentren ist leider immer noch nicht flächendeckend gewährleistet, jedoch dringend zu fordern [13].

### Medizinische Zentren für Erwachsene mit Behinderung (MZEZ)

Mit der Formulierung von § 43b und § 119c SGB (Sozialgesetzbuch) V schuf der Gesetzgeber 2015 die Grundlage für die Gründung spezieller Behandlungszentren für Menschen mit schwerer Behinderung, die MZEZ (medizinische Zentren für Erwachsene mit geistiger und mehrfacher Behinderung) [14].

Konzeptuell sind die MZEZ den sozialpädiatrischen Zentren (SPZ) vergleichbar, wobei die MZEZ jedoch sehr viel mehr auf Menschen mit schwerer geistiger und mehrfacher Behinderung fokussieren. Der Zugang zu den MZEZ ist entsprechend restriktiv (Diagnosenliste, Grad der Behinderung [GdB] >70 mit Merkzeichen) geregelt [14].

### » MZEZ fokussieren auf Menschen mit schwerer geistiger und mehrfacher Behinderung

In diesen MZEZ, von denen in der Zwischenzeit 80 von verschiedenen Trägern seit 2017 aufgebaut werden (40 sind in Betrieb, Stand November 2020), steht den Betroffenen eine multidisziplinäre und multiprofessionelle medizinische Versorgung, spezialisiert auf ihre Bedürfnisse, zur Verfügung. Das Behandlungsteam muss aus Ärzten mindestens zweier Fachartgruppen (meist Neurologie, Orthopädie und/oder Innere Medizin), Psycho-



**Abb. 2** ▲ Neuromuskuläre Zentren in Deutschland (s. <https://www.dgm.org/muskelkrankheiten/als/medizinische-versorgung/behandlungsteam>). (Mit freundl. Genehmigung Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e. V. [DGM])

logie, Logopädie, Sozialdienst und Ergotherapie bestehen. Bei der Betreuung beatmter Patienten sollte selbstverständlich ein erfahrener Beatmungsmediziner Teil des Teams sein.

Zu den Aufgaben der MZEB gehören neben einer spezialisierten Behandlung (z. B. schwerer Epilepsien, Verhaltensstörungen, spastische Syndrome, schwere neuromuskuläre Erkrankungen mit/ohne Beatmung) die differenzialdiagnostische multidisziplinäre Abklärung (Assessment), die Erstellung eines Behandlungsplanes und die Verordnung von komplexen Hilfsmitteln sowie Heil-

mitteln in Ergänzung zur kassenärztlichen Versorgung [14].

Die Behandlung ist „auf diejenigen Erwachsenen auszurichten, die wegen der Art, Schwere oder Komplexität ihrer Behinderung auf die ambulante Behandlung in diesen Einrichtungen angewiesen sind“. Der Gesetzgeber machte den MZEB zur Auflage, dass sie dabei „mit anderen behandelnden Ärzten, den Einrichtungen und Diensten der Eingliederungshilfe und mit dem öffentlichen Gesundheitsdienst eng zusammenarbeiten“ sollen.

Die Vergütung der MZEB erfolgt in Analogie zu den sozialpädiatrischen Zen-

tren entsprechend § 120 Abs. 2 SGB V (Neufassung v. 22.07.2015) direkt über die Krankenkassen und nicht aus dem Budget der Kassenärztlichen Vereinigungen [15].

Während z. B. in Bayern eine mit den Kostenträgern abgestimmte Entwicklung der MZEB auf Bezirksebene stattfindet und ein weitgehender Konsens bezüglich des Bedarfes besteht, gestaltet sich die Entwicklung in vielen anderen Bundesländern schwierig. Die Zulassung eines MZEB kann erfolgen, wenn der besondere Bedarf durch die Zulassungsausschüsse festgestellt wird.

In der Zwischenzeit fokussieren einige dieser Zentren auch auf Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen und Beatmungsnotwendigkeit (z. B. München, Stiftung Pfennigparade) und sind Bestandteil von neuromuskulären Zentren (Rummelsberg/Nürnberg; Leipzig; Berlin).

Die Erfahrungen der ersten 3 Jahre im MZEB Rummelsberg zeigen, dass bei einer Vielzahl von langzeitbeatmeten Patienten ambulante Beatmungskontrollen möglich sind und so Klinikaufenthalte vermieden werden können. Neben der beatmungsmedizinischen Betreuung können therapeutische und psychosoziale Hilfen angeboten werden, die Zusammenarbeit mit den Integrationsdiensten ermöglicht bei jungen Erwachsenen den Beginn einer Berufsausbildung oder eines Studiums, der Weg in die persönliche Autonomie (in vielen Fällen mit persönlicher Assistenz) kann geebnet und begleitet werden.

Hilfsmittelversorgung und interdisziplinäre Behandlung aus einem Guss mit Beteiligung von Neurologe, Psychologe, Orthopäde, Kardiologe und Beatmungsmediziner verbessern die physische Gesundheit und Lebensqualität.

### Transition in neuromuskuläre Zentren oder MZEB

In einer idealen Welt sollte die Transition schwer erkrankter Menschen vom (Neuro-)Pädiater in weiterversorgende Strukturen im Rahmen eines Transitionsgesprächs unter Beteiligung — des bisher behandelnden Teams oder Arztes (Neuropädiater),

**Tab. 4** Checkliste Transition für Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen mit chronischer muskulärer Ateminsuffizienz: Vorbereitung und Umsetzen der Transition

Zeitpunkt	Maßnahme	Beteiligte
Ab 17. LJ	Vorbereitung der Transition Stärkung der Autonomie und Benennung der Notwendigkeit einer Transition Eruierung des weiteren Förder- und Behandlungsbedarfs Planung der Transition mit Kooperationspartner (je nach Schwerpunkt der Problematik: Muskelzentrum, MZEB, pneumologische Fachklinik)	Neuropädiater Psychologe
<i>Transitionsgespräch</i>		
Um 18. Geburtstag	Diagnose/Genetik/Prognose/bisherige Entwicklung ab Geburt Psychoziale Entwicklung Psychoziales Umfeld, Ausbildung Neuropsychologische Beurteilung Ausbildungsplanung Autonomiebestrebungen Spezifische Therapien Durchgeführte und geplante operative Maßnahmen Hilfsmittelversorgung Atmungsparameter, Beatmungsmodi, Protokolle, Hustenhilfen	Neuropädiater Patient Eltern Neurologe (alternativ Beatmungsmediziner/ Orthopäde, je nach Problematik) Ggf. Therapeuten Beatmungsmediziner Atmungstherapeut
Bis 21. LJ	Follow-up Pädiatrischer Spezialist als Konsiliararzt und Berater	Neuropädiater

LJ Lebensjahr, MZEB medizinische Zentren für Erwachsene mit geistiger und mehrfacher Behinderung

- des künftig behandelnden Teams oder Arztes (Neurologe, Pneumologe, Leiter MZEB),
- des Patienten und ggf. seiner Eltern/Betreuer

stattfinden [16–18].

Transitionssprechstunden werden vielerorts mit großem Engagement der beteiligten Kollegen organisiert. Aufgrund der Ressourcenknappheit muss jedoch meist auf die komplexesten und medizinisch am schwierigsten zu versorgenden Patienten fokussiert werden.

In vielen Fällen werden ein Telefonat und ein sorgfältig erarbeiteter Arztbrief mit entsprechender Epikrise zu einer erfolgreichen Transition beitragen.

Jenseits der medizinischen Aspekte (hier: Krankheitsbild, Ausmaß der Behinderung, Parameter der Atmungsdiagnostik und Beatmungstherapie) spielen bei der Transition psychosoziale Aspekte sowie die persönliche Entwicklung und Förderung derselben eine zentrale Rolle.

In **Tab. 4** sind in tabellarischer Form wesentliche Inhalte, die das Transitionsgespräch bzw. die zu erstellende Epikrise beinhalten sollten, dargestellt.

Es hat sich als vorteilhaft erwiesen, dass der Pädiater auch darauf hinweist, dass die Rolle des Erwachsenenmediziners eine andere ist als die des Kinderarztes und dass in der Erwachsenenmedizin die Förderung der Autonomie des Betroffenen mehr im Vordergrund steht. Der Patient wechselt von einem mit Recht paternalistisch ausgerichteten System in eines, das im günstigsten Fall eine partnerschaftliche Arzt-Patienten-Beziehung entwickeln sollte, in der Entscheidungen (medizinisch und nichtmedizinisch) immer mehr in die Hand des von der Behinderung Betroffenen gelegt werden. Dies gilt z. B. auch in Bezug auf die Inanspruchnahme medizinischer Leistungen.

Die Gesellschaft für Transitionsmedizin e. V. (<https://transitionsmedizin.net>) ist in diesem Feld seit einigen Jahren auch mit jährlichen Kongressen im deutschsprachigen Raum aktiv und versucht Standards zu setzen und Vergütungsspielräume zu erreichen.

### Fazit für die Praxis

- Je komplexer das Krankheitsbild, je seltener die Erkrankung und je

schwerer die Behinderung bei einem Adoleszenten ist, umso hilfreicher ist eine sorgfältige Transition von der Pädiatrie in die medizinische Welt der Erwachsenen.

- Dies gilt insbesondere auch für Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen (NME) und Atemmuskelschwäche, bei denen ein Informationsverlust schnell zu vitalen Komplikationen führen kann.
- Eine Übergabe/Transition sollte frühzeitig geplant und kommuniziert werden. Transition ist am effizientesten in etablierten Strukturen mit guten persönlichen Kontakten der Ärzte untereinander.
- Muskelzentren und MZEB (medizinische Zentren für Erwachsene mit geistiger und mehrfacher Behinderung) sind geeignet, um bei Bedarf auch im Erwachsenenalter ein multiprofessionelles Versorgungskonzept aufrechtzuerhalten.

### Korrespondenzadresse

#### M. Winterholler

Neurologische Klinik, – Nordbayerisches Behandlungszentrum für Menschen mit Behinderung –, Krankenhaus Rummelsberg Rummelsberg 71, 90492 Schwarzenbruck bei Nürnberg, Deutschland  
martin.winterholler@sana.de

**Danksagung.** Von M. Winterholler und R. Trollmann: Wir bedanken uns bei Herrn Dr. Christian Holländer, der uns freundlicherweise die **Abb. 1** für diesen Beitrag zur Verfügung gestellt hat.

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** M. Winterholler ist seit 2015 Mitglied des Bundesvorstandes und seit 11/2018 Vorstand der Bundesarbeitsgemeinschaft MZEB e. V. R. Trollmann gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patienten zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern eine schriftliche Einwilligung vor.



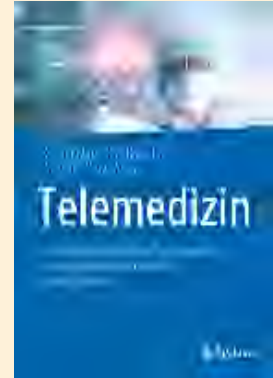
## Literatur

1. Sieb JP, Schrank B (2009) Neuromuskuläre Erkrankungen. Kohlhammer, Stuttgart
2. Chatwin M, Tan H-L, Bush A, Rosenthal M, Simonds AK (2015) Long term non-invasive ventilation in children: impact on survival and transition to adult care. *PLoS ONE* 10(5):e125839. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125839>
3. Winterholler M, Holländer C, Kerling F, Weber I, Dittrich S, Türk M, Schröder R (2016) Stroke in Duchenne muscular dystrophy: a retrospective longitudinal study in 54 patients. *Stroke* 47(8):2123–2126. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013678>
4. Cheng PC, Panitch HB, Hansen-Flaschen J (2020) Transition of patients with neuromuscular disease and chronic ventilator-dependent respiratory failure from pediatric to adult pulmonary care. *Paediatr Respir Rev* 33(3):3–8. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2019.03.005>
5. Onofri A, Tan HL, Cherchi C et al (2019) Transition to adult care in young people with neuromuscular disease on non-invasive ventilation. *Ital J Pediatr* 45:90. <https://doi.org/10.1186/s13052-019-0677-z>
6. Dowling JJ, Gonorazky HD, Cohn RD, Campbell C (2018) Treating pediatric neuromuscular disorders: the future is now. *Am J Med Genet A* 176(4):804–841. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38418>
7. Schara U, Fink GR, von Moers A (2018) Transition von der Neuropädiatrie zur Neurologie bei neuromuskulären Erkrankungen. *Nervenarzt* 89(10):1123–1130. <https://doi.org/10.1007/s00115-018-0585-2>
8. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Brumbaugh D, Case LE, Clemens PR, Hadjiyannakis S, Pandya S, Street N, Tomezsko J, Wagner KR, Ward LW, Weber DR, DMD Care Considerations Working Group (2018) Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitative, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol* 17(3):251–267
9. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Alman BA, Apkon SD, Blackwell A, Case LE, Cripe L, Hadjiyannakis S, Olson AK, Sheehan DW, Bolen J, Weber DR, Ward LM, DMD Care Considerations Working Group (2018) Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol* 17(4):347–361
10. Windisch W, Brambring J, Budweiser S, Dellweg D, Geiseler J, Gerhard F, Köhnlein T, Mellies U, Schönhofer B, Schucher B, Siemon K, Waltersbacher S, Winterholler M, Sitter H, Projektgruppe Nichtinvasive und invasive Beatmung als Therapie der chronischen respiratorischen Insuffizienz (2010) Nichtinvasive und invasive Beatmung als Therapie der chronischen respiratorischen Insuffizienz. S2-Leitlinie herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V [non-invasive and invasive mechanical ventilation for treatment of chronic respiratory failure. S2-guidelines published by the German medical association of pneumology and ventilatory support]. *Pneumologie* 64(4):207–240. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1243978>
11. Callahan ST, Winitzer RF, Keenan P (2001) Transition from pediatric to adult-oriented health care: a challenge for patients with chronic disease. *Curr Opin Pediatr* 13(4):310–316
12. Carrizosa J, An I, Appleton R, Camfield P, von Moers A (2014) Models for transition clinics. *Epilepsia* 55(3):46–51
13. DGM (2020) Neuromuskuläre Zentren der DGM. <https://www.dgm.org/medizin-forschung/neuromuskulaere-zentren-dgm>. Zugegriffen: 23. Dez. 2020
14. Sappok T, Diefenbacher A, Winterholler M (2019) The medical care of people with intellectual disability. *Dtsch Arztebl Int* 116(48):809–816. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0809>
15. Winterholler M (2018) MZEB haben Ihren Dienst aufgenommen. *Neurotransmitter* 30:28–33
16. Haubitz M, Pape L (2011) Mögliche Ansätze für eine gute Transition. *Nephrologe* 6(1):44–50
17. Lausch M, Reincke M (2004) Übergangssprechstunden für chronisch Kranke – in Endokrinologie und Diabetologie in Deutschland. *Dtsch Med Wochenschr* 129:1125–1129
18. Minden K, Niewerth M, Mütter S (2014) Berliner Transitionsprogramm – Vom Jugendlichen zum Erwachsenen in der rheumatologischen Behandlung. *Z Rheumatol* 73(6):526–531

## Telemedizin

Marx, Gernot, Rossaint, Rolf, Marx, Nikolaus (Hrsg.)

2021, XVI, 502 S. 98 Abb., 79,99 EUR  
ISBN 978-3-662-60610-0



Grundlagen und praktische Anwendung in stationären und ambulanten Einrichtungen:

- Chancen, Risiken und rechtliche Besonderheiten der Telemedizin
- Mit zahlreichen Anwendungsbeispielen
- Mit Blick in die EU und Nachbarländer

Das Buch gibt einen umfassenden Überblick über den aktuellen Stand und die Entwicklungen im Bereich der Telemedizin in Deutschland. Das Herausgeber-Team aus einem der führenden Telemedizinzentren Deutschlands und ein interdisziplinäres Autorenteam liefern wesentliche Grundlagen sowie zahlreiche Anwendungsbeispiele aus dem stationären und ambulanten Bereich. Zudem werden Chancen und Risiken der Telemedizin erörtert, so dass der Leser gut für die Zukunft in Klinik oder Praxis gerüstet ist. Ein Grundlagen- und Nachschlagewerk für alle Ärzte, die sich für digitale Zukunft im Gesundheitswesen wappnen und ihre Patienten optimal versorgen möchten.

Pneumologie 2021 · 18:123–125  
<https://doi.org/10.1007/s10405-021-00382-5>  
 Angenommen: 26. Januar 2021  
 Online publiziert: 17. Februar 2021  
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021

#### Redaktion

Jens Schreiber, Magdeburg  
 Peter Zabel, Lübeck/Borstel

Thorsten Walles

Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie, Universitätsklinikum Magdeburg, Magdeburg, Deutschland

# Chemoimmuntherapie zur neoadjuvanten Behandlung des lokal fortgeschrittenen Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC)

## Histologisches Tumoransprechen ist ein Surrogatparameter für Überleben

### Originalpublikation

Provencio M, Nadal E, Insa A et al (2020) Neoadjuvant chemotherapy and nivolumab in resectable non-small-cell lung cancer (NADIM): an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 21(11):1413–1422

### Zusammenfassung der Studie

**Hintergrund.** Die Prognose für Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) ist ungünstig [1]. In einer spanischen Studie bei Patienten mit einem resektablen NSCLC IIIA werden Wirksamkeit und Sicherheit einer neoadjuvanten Chemoimmuntherapie untersucht [2].

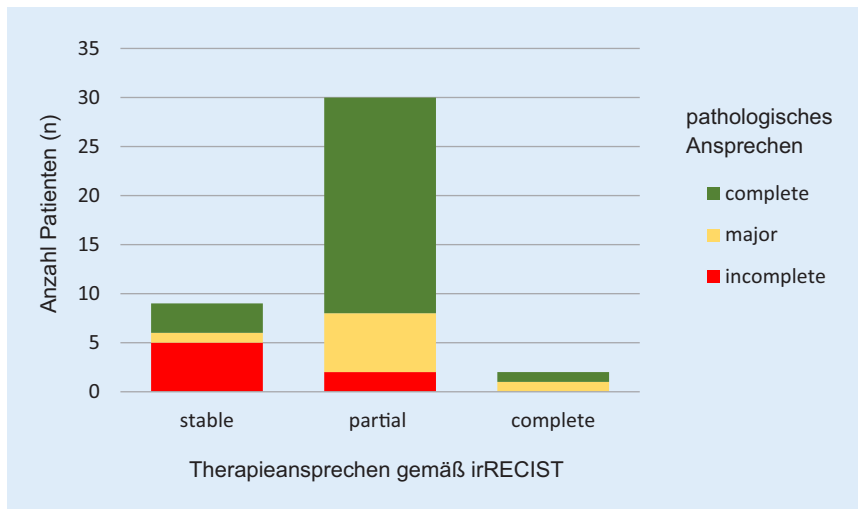
**Methode.** In einer nicht kontrollierten, multizentrischen Phase-2-Studie wurden an 18 Kliniken insgesamt 46 Patienten mit einem als resektabel eingestuften NSCLC im Stadium IIIA ohne vorausgegangene Tumorbehandlung eingeschlossen. Einschlusskriterien waren funktionell operable erwachsene Patienten in einem *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)-Status 0–1 mit einem histologisch oder zytologisch gesicherten NSCLC im Stadium IIIA mit und ohne N2-Lymphknotenmetastasierung. Die zahlreichen Ausschlusskriterien umfassten den Nachweis einer behandelbaren EGFR-Mutation oder ALK-

Translokation, eine aktive Autoimmun- oder Infektionserkrankung inklusive Hepatitis B und C sowie HIV-Infektion, Allergien und die Einnahme von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva sowie Zweittumoren. Die eingeschlossenen Patienten erhielten präoperativ 3 Zyklen Paclitaxel (200 mg/m<sup>2</sup>) und Carboplatin (AUC 6; 6 mg/ml/min) sowie Nivolumab (360 mg). Die Tumoresektion erfolgte 3 bis 4 Wochen nach Abschluss der neoadjuvanten Chemoimmuntherapie. Postoperativ erhielten die Patienten für 1 Jahr Nivolumab als Monotherapie (480 mg/Monat). Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben nach 2 Jahren. Die sekundären Endpunkte beinhalteten das Gesamtüberleben nach 3 Jahren sowie das Therapieansprechen entsprechend den RECIST-Kriterien.

**Ergebnisse.** In die Studie wurden 46 Patienten eingeschlossen und erhielten eine neoadjuvante Behandlung: 9 Patienten hatten eine „Single level“- und 25 Patienten eine „Multi level“-N2-Lymphknotenmetastasierung und 10 Patienten einen T4-Tumor. Die neoadjuvante Behandlung führte bei 93 % der Patienten zu Chemotherapie-typischen Nebenwirkungen, davon bei einem Drittel Grad 3 und höher. Dennoch führten diese Nebenwirkungen zu keiner Verzögerung des Eingriffs oder zu Todesfällen; 41 Patienten wurden operiert.

Von diesen entwickelten 12 Patienten (29 %) postoperative Komplikationen: Lungenentzündung (10 %), Herzrhythmusstörungen (7 %) und persistierende Luftlecks (5 %). Von den resezierten Tumoren zeigten 34 (83 %) eine „major pathologic response“ (MPR), wovon 26 Tumoren (63 %) vollständig abgetötet waren („complete pathologic response“ [CPR]). Letztere waren im *Re-Staging* nach Abschluss der Chemoimmuntherapie in der Bildgebung in 3 Fällen als „stable disease“ und in 22 Fällen als „partial response“ gewertet worden. Zwei Jahre nach der Operation waren 35 von 41 Patienten tumorfrei (85 %), wobei eine CPR prognostisch günstig war (96 %). Der PD-L1-Status war in Tumoren, die auf die Chemoimmuntherapie mit einer CPR reagierten, erhöht, korrelierte aber nicht mit dem progressionsfreien Überleben.

**Schlussfolgerung der Autoren.** Die Toxizität der neoadjuvanten Chemoimmuntherapie entspricht der Chemotherapie. Durch die Hinzunahme der Chemotherapie wird die Antitumoreffektivität der Immuntherapie deutlich gesteigert. Mit der neoadjuvanten Chemoimmuntherapie könnte die Behandlung des lokal fortgeschrittenen NSCLC Stadium IIIA verbessert werden.



**Abb. 1** ▲ Gegenüberstellung von klinischem Therapieansprechen (irRECIST) und tatsächlichem Tumoransprechen. Das Erkrankungsstadium nach Beendigung der neoadjuvanten Chemoimmuntherapie wurde bei 9 Patienten als „stable disease“, bei 30 Patienten als „partial response“ und bei 2 Patienten als „complete response“ gewertet. Bei 26 Patienten war es jedoch zu einem vollständigen Absterben des Tumors im Sinne einer CPR gekommen. Diese Patienten finden sich jedoch in allen 3 Bewertungsgruppen

## Kommentar

Die Behandlung mit Immuncheckpointinhibitoren hat die Behandlung von selektierten Patienten mit einem metastasierten NSCLC deutlich verbessert [3]. Deshalb besteht die Hoffnung, dass Immuntherapien auch die Behandlung und die Prognose von NSCLC-Patienten im Stadium I–III verbessern können. Erste Studien haben gezeigt, dass eine neoadjuvante Immuntherapie bei NSCLC-Patienten in früheren Erkrankungsstadien eine kurativ intendierte Operation nicht verzögert und bei 45 % der Tumoren histologisch zu einer prognostisch günstigen MPR führt [4, 5]. In ersten Fallserien beim NSCLC im Stadium IIIA wurde eine neoadjuvante Immunmonotherapie von den Patienten gut vertragen und führte bei der Hälfte der Fälle zu einem CPR [6, 7]. In der vorliegenden Studie wird jetzt das neoadjuvante Behandlungskonzept um eine platinbasierte Chemotherapie erweitert. Rationale für dieses Vorgehen ist die Annahme, dass durch die zusätzliche Chemotherapie die Freisetzung von Tumorantigenen verstärkt und die Wirksamkeit der Immuntherapie dadurch potenziert wird. Damit verbunden ist die Ausbildung eines langfristigen Immungedächtnisses zur Detektion und

Vernichtung von Tumorrezidiven und -metastasen.

**Gegenwärtige Therapie des NSCLC Stadium III.** Die meisten NSCLC-Patienten im Stadium IIIA bzw. IIIB erhalten gegenwärtig eine Chemoradiotherapie, und die 5-Jahres-Überlebensrate ist 14 % bzw. 5 % [1]. Bei selektierten Patienten führt eine anschließende Lungenresektion zu einer Verbesserung des progressionsfreien Überlebens, wenn der chirurgische Eingriff auf eine Lappenresektion begrenzt werden kann [9].

**Regelrechte Operabilität nach neoadjuvanter Therapie.** Die neoadjuvante Therapie führt insbesondere an den für eine Lungenresektion relevanten Gefäß- und Bronchusstrukturen am Lungenhilus zu Vernarbungen und Verwachsungen. Eine Lungenresektion wird hierdurch für den Operateur aufwendiger. In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass der Vorteil einer Vorbehandlung die zusätzlichen Risiken übertrifft [9, 10]. Patienten mit einem NSCLC im Stadium III und einer neoadjuvanten Immunmonotherapie zeigten trotz deutlichen Tumoransprechens bei der Operation minimale Gewebeveränderungen am Lungenhilus [6]. Passend zu dieser Beobachtung entsprechen die

Gewebereaktionen bei der Chemoimmuntherapie den bekannten Folgen der Chemotherapie.

**Histopathologisches Ansprechen des Tumors ist Prädiktor für Gesamtüberleben.** Die Antitumorwirksamkeit einer (neoadjuvanten) Therapie korreliert mit dem histologischen Tumoransprechen: Führt die Therapie zu einem vollständigen Absterben des Tumorgewebes, so spricht man von einer CPR, bei einem 90%igen Absterben von einer MPR [5, 8]. In der vorliegenden Studie korreliert die CPR mit dem progressionsfreien Überleben. Die Studiendaten bestätigen damit erneut die Bedeutung des pathologischen Ansprechens des Tumorgewebes als Surrogatparameter für die Überlebensprognose des Patienten.

**Bildgebung unterschätzt das tatsächliche Tumoransprechen.** In der Studie wurden die Tumoren bei 41 Patienten reseziert und die Ergebnisse der Re-Staging-Untersuchungen können mit den Tumorhistologien verglichen werden (Abb. 1). Entsprechend den Immuntherapie-abhängigen Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (irRECIST-Kriterien) liegt bei den meisten der behandelten Patienten ein partielles Therapieansprechen vor. Histologisch zeigten nahezu 80 % der Tumoren in dieser Gruppe jedoch ein CPR! Darüber hinaus wurde bei 3 Patienten mit einem vollständigen pathologischen Ansprechen präoperativ kein relevantes Ansprechen auf die Chemoimmuntherapie detektiert.

**PD-L1-Status hat nur geringen Vorhersagewert.** Der PD-L1-Status ist in der vorliegenden Studie wenig sensitiv für die Identifikation von Patienten mit einem guten histologischen Therapieansprechen: 58 % der Patienten mit einem als niedrig bewerteten PD-L1-Score von unter 25 % zeigten eine MPR. Der PD-L1-Status korrelierte nicht mit dem Patientenüberleben.





Pneumologie 2021 · 18:126–128  
<https://doi.org/10.1007/s10405-021-00387-0>  
Online publiziert: 17. Februar 2021  
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021

#### Redaktion

Berthold Jany, Würzburg  
Mathias Rolke, Aschaffenburg

Torsten Nölling

Nölling – Leipzig – Medizinrecht, Leipzig, Deutschland

# Objektive und vollständige Arbeitszeiterfassung in Krankenhaus und Arztpraxis

## Urteil des Europäischen Gerichtshofs (EuGH) vom 14. Mai 2019 – C-55/18

### Die Entscheidung

Der Europäische Gerichtshof (EuGH) hat am 14. Mai 2019 entschieden, dass die EU-Mitgliedstaaten die Arbeitgeber dazu verpflichten müssen, „ein objektives, verlässliches und zugängliches System einzuführen, mit dem die von einem jeden Arbeitnehmer geleistete tägliche Arbeitszeit gemessen werden kann“. Der EuGH begründet diese Pflicht damit, dass nur so die praktische Wirksamkeit des europäischen Grundrechts gemäß Art. 31 Abs. 2 Grundrechtecharta (GRCh) auf „Begrenzung der Höchstarbeitszeit, auf tägliche und wöchentliche Ruhezeiten“ und die Rechte der europäischen Richtlinie 2003/88/EG zur Arbeitszeitgestaltung gewährleistet werden können. Dabei, so der EuGH, sei zu beachten, dass der Arbeitnehmer als die schwächere Partei des Arbeitsvertrages davon abgehalten werden könne, seine Rechte gegenüber dem Arbeitgeber aus Sorge vor Nachteilen geltend zu machen. Daher reiche die bisherige Regelung, nach der nur die Überstunden, nicht aber die alltägliche Regelarbeitszeit in allen Fällen zwingend dokumentiert werden muss, nicht aus, um die Arbeitnehmerrechte zu gewährleisten. Erforderlich sei vielmehr ein allgemeines Zeiterfassungssystem, um die tatsächliche Einhaltung der wöchentlichen Höchstarbeitszeit sowie der tägli-

chen und wöchentlichen Mindestruhezeiten sicherzustellen. Ohne ein solches System erscheine es für die Arbeitnehmer „äußerst schwierig oder gar praktisch unmöglich“, die ihnen durch Art. 31 Abs. 2 GRCh und die Richtlinie 2003/88 verliehenen Rechte durchzusetzen. Eine verpflichtende Erfassung nur der geleisteten Überstunden (wie derzeit in Deutschland nach § 16 Abs. 2 Arbeitszeitgesetz (ArbZG) vorgeschrieben) behebe die genannten Schwierigkeiten nicht. Vielmehr setze bereits die Einstufung als „Überstunden“ voraus, dass die Dauer der von dem jeweiligen Arbeitnehmer geleisteten Arbeitszeit bekannt sei.

### Geltung des Urteils in Deutschland

In der juristischen Literatur ist derzeit umstritten, ob das Urteil des EuGH die Arbeitgeber unmittelbar bindet oder ob hierfür zunächst eine Änderung des deutschen Arbeitszeitgesetzes erfolgen muss. Für eine unmittelbare Bindung aller (privater und staatlicher, d. h. öffentlicher) Arbeitgeber spricht, dass der EuGH sein Urteil auf das Grundrecht des Art. 31 Abs. 2 GRCh stützt, der als sogenanntes europäisches „Primärrecht“ unmittelbare Geltung auch gegenüber privaten Unternehmen entfaltet. Gegen eine unmittelbare Bindung spricht, dass der EuGH für die konkrete Ausgestaltung dieses europäischen Grundrechts auf die europäische Richtlinie zur Arbeitszeitgestaltung 2003/88/EG zurückgreift, die als sogenanntes „Sekundärrecht“ zunächst nur

die Verwaltung (und damit grundsätzlich auch öffentliche Arbeitgeber) bindet. Da jedoch die Umsetzungsfrist dieser Richtlinie seit dem 01. August 2003 abgelaufen ist, ist der deutsche Gesetzgeber in jedem Fall verpflichtet, die insoweit unzulässigen Regelungen des deutschen Arbeitszeitgesetzes unverzüglich zu ändern.

Als Ausnahme sieht das europäische Recht allein solche Fälle vor, bei denen die gesamte Arbeitszeit im Sinne von Art. 17 Abs. 1 RL 2003/88/EG wegen der besonderen Merkmale der Tätigkeit nicht gemessen oder nicht im Voraus festgelegt werden kann oder von den Beschäftigten selbst festgelegt wird (EuGH, Urt. v. 26.07.2017 – C-175/16 RN 32). Konkret genannt werden in Art. 17 Abs. 3 lit. c) Nr. i) RL 2003/88/EG Abweichungen von einzelnen Schutzvorschriften (Ruhezeiten, Nachtarbeit, Ausgleichszeiträume) für die Tätigkeit in Krankenhäusern. Ein genereller Verzicht auf eine systematische Erfassung der Arbeitszeit in Krankenhäusern kann auf diese Ausnahmeregelung jedoch nicht gestützt werden. Auch eine echte Vertrauensarbeitszeit im Sinne der Regelung des Art. 17 Abs. 1 RL 2003/88/EG, wonach die Beschäftigten die Arbeitszeit „selbst festlegen“, wie sie in einigen Branchen im Vordringen befindlich ist, ist für Krankenhäuser und Arztpraxen mit ihrer Verpflichtung zur Behandlung und Hilfeleistung nicht geeignet. Voraussetzung hierfür ist nämlich nicht nur, dass der Arbeitnehmer die zeitliche Lage der Arbeitszeit selbst bestimmen kann (z. B. sog. Gleitzeitmodelle), sondern auch die (tägliche) Länge

Dieser Beitrag wurde zuerst publiziert in *Gynäkologe* 2020 · 53:142–144, <https://doi.org/10.1007/s00129-019-04520-2>, und im Juli 2020 geringfügig aktualisiert.

der Arbeitszeit. Personal, das kommt und geht, wann es beliebt, mag in vielen Branchen funktionieren, nicht aber im Gesundheitswesen, wo eine medizinische Versorgung rund um die Uhr gewährleistet werden muss. Zudem ist der Ausnahmetatbestand eng auszulegen und bezieht sich insbesondere auf leitende Angestellte und vergleichbar weisungsfrei Beschäftigte.

## Auswirkungen auf den Arbeitsalltag

Nach alledem ist davon auszugehen, dass das Urteil im deutschen Gesundheitswesen zu berücksichtigen ist. Zwar sieht der EuGH vor, dass die Modalitäten je nach Besonderheit des Tätigkeitsbereichs und der Unternehmensgröße bei der nationalen Umsetzung angepasst werden können, daraus ergibt sich aber auch, dass es keine generelle Ausnahme für kleine Unternehmen (z. B. Arztpraxen) geben wird.

Sofern daher bisher keine umfassende Erfassung der Arbeitszeit erfolgt, ist diese nunmehr zu etablieren. Eine Änderung des nationalen Arbeitszeitgesetzes sollte auf Basis der klaren Ausführungen des EuGH nicht abgewartet werden. Auch dass Bereitschaftsdienst als Arbeitszeit gilt, ist unterdessen anerkannt und seit 2014 im Arbeitszeitgesetz geregelt. Interessanter ist die Frage, welche Auswirkungen diese Entscheidung auf Tätigkeiten außerhalb des Krankenhauses hat. Gedacht werden muss zum einen an Rufbereitschaftsdienste. Diese gelten während der Aktivierungsphase als Arbeitszeit, die auch durch ein Telefonat ausgelöst wird. Auch die Fahrtzeit zur Klinik bei Alarmierung zählt als Arbeitszeit. Diese Zeiten müssen nun erfasst werden. Zum anderen sind Langzeit-Außeneinsätze zu betrachten, wie dies z. B. bei Rückholung von Patienten oder bei Organtransplantationen der Fall sein kann. Auch diese Formen der Arbeit unterliegen im Grundsatz der nun festgestellten Dokumentationspflicht der Arbeitszeit. Bei einer Anstellung als wissenschaftlicher Mitarbeiter in Universitätskliniken wird auch eine Lösung für Forschungstätigkeiten zu finden sein. Die Ausgestaltung der Arbeitszeiterfassungspflicht

lässt sich nur beantworten, wenn auch eine Grenze zwischen Arbeit und Freizeit definiert wird. Gerade im Bereich der Forschung und sonstigen Wissensarbeit stellt dies eine Herausforderung für den Gesetzgeber dar. Ob für diesen Bereich eine echte Vertrauensarbeitszeit eine Lösung sein kann, wäre zu prüfen. Jedenfalls bei hybriden Modellen, wie sie in Universitätskliniken üblich sind, dürfte eine Vertrauensarbeitszeit daran scheitern, dass im Rahmen der Krankenversorgung diese aus den oben genannten Gründen ausscheidet. Wenn aber ein Teil der Arbeitszeit dokumentiert werden muss, kann nicht ein anderer Teil im selben Arbeitsverhältnis auf Vertrauen beruhen.

Weiter möglich sind hingegen ausnahmsweise Überschreitungen der (Höchst-)arbeitszeit oder Unterschreitung der Mindestruhezeit nach § 14 ArbZG bei einem nicht vorhersehbaren Notfall. Dabei muss es sich um Notfälle im Sinne des Arbeitszeitrechts handeln, nicht um medizinische Notfälle. In einer Krankenhaus-Notaufnahme kann also nicht mit dem Argument eines „unvorhergesehenen Notfalls“ eine Nichtbeachtung der Höchstarbeitszeiten bei üblichem Arbeitsanfall (und nicht ausreichender Personaldecke) entschuldigt werden. Ein Notfall im Sinne des § 14 ArbZG läge hingegen z. B. bei einem Großschadenslage (Massenanfall von Verletzten) vor.

## Umsetzung in der Praxis

Die bisher allein vorgeschriebene Erfassung der Überstunden dürfte der Arbeitgeber an die Arbeitnehmer delegieren. Alles spricht dafür, dass dies auch für die Erfassung der Arbeitszeit in Gänze möglich bleiben wird. Eine konkrete Methode (z. B. Stechuhr, händische Aufzeichnung, Excel-Tabelle oder Smartphone-App) gibt der EuGH nicht vor. Während der niedergelassene Arzt in seiner Praxis weitestgehend frei entscheiden kann, welche Methode er anwenden möchte, ist bei größeren Unternehmen das Mitbestimmungsrecht des Betriebsrates zu beachten. Nach § 87 Abs. 1 Nr. 6 BetrVG hat dieser ein Mitbestimmungsrecht bei der „Einführung und Anwendung von

technischen Einrichtungen, die dazu bestimmt sind, das Verhalten oder die Leistung der Arbeitnehmer zu überwachen“. Nach der Rechtsprechung ist auch eine Excel-Tabelle zur Auflistung der Anwesenheitszeiten mitbestimmungspflichtig (BAG, Beschl. v. 23.10.2018 – 1 ABN 36/18).

## Ausblick

Bundesarbeitsminister Hubertus Heil hatte ursprünglich angekündigt, in der zweiten Jahreshälfte 2019 Vorschläge für eine Umsetzung des Urteils vorzulegen. Dies ist bisher nicht geschehen. Allein einige juristische Gutachten wurden vom Ministerium eingeholt. Erste Arbeitsgerichte in Deutschland setzen das Urteil hingegen bereits um und wenden die europäischen Vorgaben unmittelbar an – auch bei privaten Arbeitgebern. So hat das Arbeitsgericht Emden (ArbG Emden vom 20.02.2020 – 2 Ca 94/19) bereits entschieden, dass ein privater Arbeitgeber auf Basis der vom Arbeitnehmer vorgelegten Stundenübersicht Überstunden vergüten muss, da er seiner Aufzeichnungspflicht nicht ausreichend nachgekommen sei. Allen Arbeitnehmern, die nicht auf eine nationale gesetzliche Umsetzung und damit auf die Politik warten möchten, ist zu empfehlen, sich zunächst an den Betriebsrat zu wenden, so dieser vorhanden ist. Unter Verweis auf Art. 11 Abs. 3 RL 89/391/EWG (Gesundheitsschutz der Arbeitnehmer) und Hinweis auf die unmittelbare Geltung der Grundrechtecharta kann dieser sich schon jetzt für die Einführung von Zeiterfassungssystemen einsetzen. Letztlich bestehen aber auch ohne nationale Umsetzung gute Chancen, dass die Arbeitsgerichte in Deutschland, dem Vorbild des ArbG Emden folgend, das europäische Recht unmittelbar anwenden. Interessant dürfte dies insbesondere bei dem Anspruch auf Ausbezahlung geleisteter Überstunden werden. Hier dürfte das EuGH-Urteil die Position des Arbeitnehmers klar verbessern. Während in der Vergangenheit dieser Anspruch oft scheiterte, weil der Arbeitnehmer die Ableistung der Überstunden nicht ausreichend beweisen konnte, liegt die Beweislast nunmehr stärker beim Arbeitgeber, der ohne eine



„objektive“, „verlässliche“ und „zugängliche“ Arbeitszeiterfassung vor Gericht dem substantiierten Vortrag des Arbeitnehmers wenig entgegengesetzt kann.

**Korrespondenzadresse**

**RA Torsten Nölling**  
 Nölling – Leipzig – Medizinrecht  
 Rödelstr. 13, 04229 Leipzig, Deutschland  
 Post@RA-Noelling.de

**Einhaltung ethischer Richtlinien**

**Interessenkonflikt.** T. Nölling gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

**Strategien zur Verbesserung der Kommunikation bei Schwerhörigkeit, insbesondere beim Tragen eines Mund-Nasen-Schutzes**

**„Verstehen mich mit der Maske eigentlich noch alle?“ Unter diesem Titel behandeln Prof. Maria Schuster (Nürnberg und München) und Koautoren aus der Sicht der Phoniatrie/Audiologie in Zusammenwirken mit Allgemeinmedizin und Informatik Probleme der verbalen Kommunikation beim Tragen eines Mund-Nasen-Schutzes.**

Bei mehr als 30% der über 70-Jährigen muss man mit Hörproblemen rechnen, und auch bei versorgter Schwerhörigkeit kann noch eine Beeinträchtigung des Sprachverstehens vorliegen. Zusätzlich vermindert der Mund-Nasen-Schutz, obligatorisch in Zeiten von Corona, die Sprachqualität, durch ein lauterer Sprechen kann man dieses nicht ausgleichen, da es durch die Maske zu einer akustischen Veränderung der Sprache kommt. Auch verdeckt der Mund-Nasen-Schutz weite Teile des Gesichtes, so dass die Ausdruckskraft der Mimik weitgehend entfällt und Worte nicht mehr von den Lippen abgelesen werden können; eine durchsichtige Maske kann dieses Problem mindern.

Deshalb gilt es gerade jetzt, die eigenen Strategien für das Gespräch mit älteren Patienten, bei denen man mit einer Schwerhörigkeit rechnen kann, zu überprüfen und gegebenenfalls durch geschriebene Informationen zu erweitern.

So formulieren die Autoren als Fazit für die Praxis:

1. Eine Mund-Nasen-Maske kann die Sprachqualität deutlich vermindern.
2. Bei hochfiltrierenden Masken ist dieser Effekt noch größer als bei chirurgischen Masken.
3. Insbesondere bei Patienten mit Hörschädigung sollte man sich dessen bewusst sein und gute Voraussetzungen für die Kommunikation schaffen.
4. Helfen können vor allem eine gut ausgeleuchtete, geräuscharme Umgebung, die Gestik des Sprechenden, eine schriftliche Zusammenfassung sowie gegebenenfalls ein Gebärdendolmetscher.
5. Lauteres Sprechen oder drahtlose Übertragungsanlagen verbessern nicht die Qualität der Sprache, für das Sprechen ohne Maske fehlt meistens der Platz zum Abstand halten.

Anmerkung des Rezensenten: Darüber hinaus könnte es sinnvoll sein, bei (Erst-)Aufnahme der Anamnese zu fragen: Tragen Sie ein Hörgerät?

Quelle (Der Beitrag ist frei zugänglich): Schuster M, Arias-Vergara T, Müller-Hörner R, Winterholler C, Bocklet T (2020) Verstehen mich mit der Maske eigentlich noch alle? Geriatrie-Report 15 (3): 8-9.



Einfach einscannen und direkt Beitrag lesen

**Rezensent: Dr. Udo Hennighausen, Augenärztliche Gemeinschaftspraxis, Markt 9, 25746 Heide, E-Mail: Udo.Hennighausen@web.de**

#### Wissenschaftliche Leitung

O. Karg, Gauting  
C. Geßner, Leipzig  
H. Olschewski, Graz  
S. Eisenmann, Halle (Saale)

# CME

## Zertifizierte Fortbildung

# Interstitielle Lungen- erkrankungen

Jürgen Behr<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Medizinische Klinik und Poliklinik V, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland

<sup>2</sup> Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M), Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL), Asklepios Fachkliniken München Gauting, Gauting, Deutschland

### Zusammenfassung

Interstitielle Lungenerkrankungen stellen eine heterogene Gruppe entzündlicher und/oder fibrosierender Krankheitsbilder dar, die sich primär an peripheren bronchioloalveolären Strukturen manifestieren und zu einer meist progredienten Einschränkung des pulmonalen Gasaustausches sowie Verlust an Lungenvolumen führen. Die Diagnosestellung erfordert neben der klinischen Basisdiagnostik in der Regel eine umfassende Lungenfunktionsdiagnostik, eine hochauflösende Dünnschichtcomputertomographie (nativ) der Lunge und bei dann noch unklarer Diagnose eine Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage und transbronchialer Lungen(-Kryo)-Biopsie. Therapeutisch werden je nach Grunderkrankung und dominanter Pathogenese immunmodulatorische Medikamente oder antifibrotische Medikamente eingesetzt. Neuerdings wird die progressiv fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung (PF-ILD) als einheitlicher Phänotyp beschrieben, der unabhängig von der ursprünglichen Grunderkrankung von einer antifibrotischen Therapie profitiert.

### Schlüsselwörter

Immunmodulatorische Medikamente · Antifibrotische Medikamente · Progressiv fibrosierende interstitielle Lungenerkrankung · Hochauflösende Computertomographie · Lungenfunktionsdiagnostik

**Online teilnehmen unter:**  
[www.springermedizin.de/cme](http://www.springermedizin.de/cme)

Für diese Fortbildungseinheit  
werden 3 Punkte vergeben.

#### Kontakt

Springer Medizin Kundenservice  
Tel. 0800 77 80 777  
(kostenfrei in Deutschland)  
E-Mail:  
[kundenservice@springermedizin.de](mailto:kundenservice@springermedizin.de)

#### Informationen

zur Teilnahme und Zertifizierung finden  
Sie im CME-Fragebogen am Ende des  
Beitrags.

### Lernziele

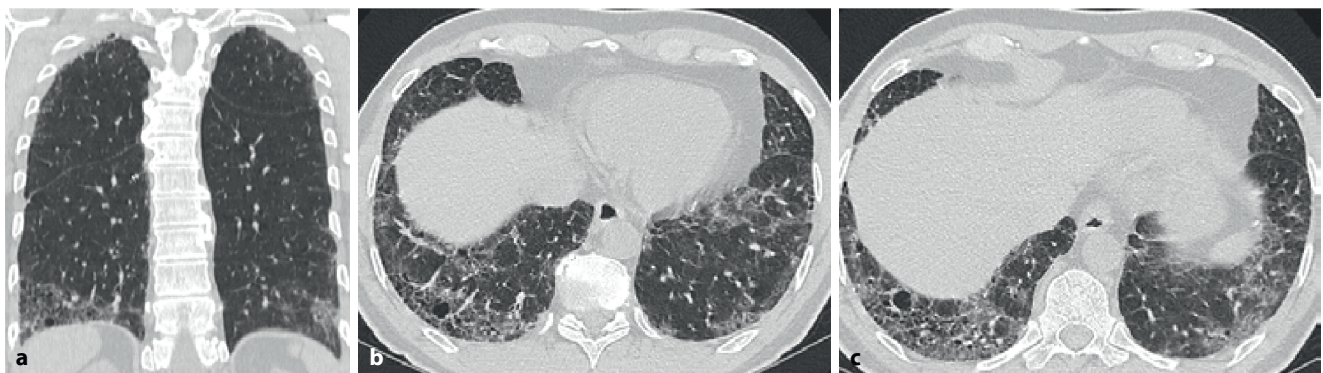
#### Nach Lektüre dieses Beitrags ...

- sind Ihnen Epidemiologie und Ätiologie sowie mögliche Auslöser und Risikofaktoren interstitieller Lungenerkrankungen bekannt,
- kennen Sie die klinischen Zeichen der interstitiellen Lungenerkrankungen,
- ist es Ihnen möglich, diagnostische Maßnahmen unter Berücksichtigung des Diagnosealgorithmus zu veranlassen,
- sind Sie in der Lage, Risiko und Prognose interstitieller Lungenerkrankungen zu beurteilen,
- können Sie unterschiedliche Therapiestrategien bei interstitiellen Lungenerkrankungen differenziert einsetzen.

Ein 61-jähriger Mann stellt sich vor, weil er seit etwa 1 Jahr ein Nachlassen seiner Leistungsfähigkeit und zunehmende Kurzatmigkeit beim Golfspielen bemerkt. Zusätzlich klagt er über trockenen Husten, der bei Belastung ebenfalls vermehrt auftritt. Die körperliche Untersuchung ergibt als einzigen auffälligen Befund auskultatorisch inspiratorisches Knisterrasseln über den basalen und lateralen Lungenabschnitten, sonst besteht Vesikulärratmen. Der Befund weist in erster Linie auf das Vorliegen einer interstitiellen Lungenerkrankung (ILD) hin. Routinelabor und Elektrokardiogramm (EKG) sind unauffällig, in der Lungenfunktion bestehen zwar normale statische und dynamische Volumina, aber die Diffusionskapazität zeigt sich mittelgradig eingeschränkt auf 63% des Sollwertes. Eine Röntgenaufnahme in 2 Ebenen ist nicht weiterführend, in der hochauflösenden Computertomographie des Thorax in Dünnschichttechnik (HRCT, 1 mm Schichtdicke, nativ) zeigen sich aber basal betont subpleurale Retikulationen und Bronchiolektasen, die bis an die Pleura heranreichen, typische Honigwabensind nicht nachweisbar (Abb. 1).

Der Radiologe bewertet den Befund als wahrscheinliches UIP („usual interstitial pneumonia“-Muster). Es müssen nun bekannte Ursachen einer ILD ausgeschlossen (Tab. 1) und Risikofaktoren für eine IPF (idiopathische Lungenfibrose) (Tab. 2) erfragt werden. Anamnestisch und laborchemisch ergeben sich dabei keine Hinweise auf eine Kollagenose oder exogen-allergische Alveolitis, noch sind private oder berufliche Expositionen gegen fibrogene Stäube oder Medikamente eruierbar. Als Risikofaktor gibt der Patient einen Zigarettenkonsum von kumulativ 20 Packungsjahren

an, der bereits 18 Jahre zurückliegt. Eine familiäre Häufung besteht nicht. Damit besteht der dringende Verdacht auf eine idiopathische Lungenfibrose (IPF). Leitliniengerecht wird der Patient bei passendem klinischem Kontext (Alter > 60 Jahre, männlich, Ex-Zigarettenkonsum) und „wahrscheinlichem UIP-Muster“ in der HRCT noch einer Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage (BAL) unterzogen, die eine leichte neutrophile Granulozytose von 7% ergibt, keine Lymphozytose oder Eosinophilie. Somit finden sich keine Hinweise auf eine bekannte Ursache der ILD, und die Diagnose einer IPF kann abschließend gestellt werden. Bei insgesamt passendem klinischem Kontext – männliches Geschlecht, Alter > 60 Jahre, Ex-Raucher und wahrscheinlichem UIP-Muster in der HRCT – konnte auf eine transbronchiale Lungenkryobiopsie in diesem Fall verzichtet werden. Da diese Erkrankung unbehandelt einen meist progredienten Verlauf nimmt und der hier vorgestellte Patient subjektiv bereits eine anderweitig nicht erklärte, zunehmende Luftnot bemerkt, wird eine antifibrotische Therapie eingeleitet. Hierfür sind 2 Medikamente, Nintedanib und Pirfenidon, zugelassen, die in ihrer Wirksamkeit vergleichbar sind, sich aber hinsichtlich der Nebenwirkungen unterscheiden. Beide Medikamente können gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit, Inappetenz und Gewichtsverlust hervorrufen. Während Nintedanib häufig auch zu Durchfällen führt, ist bei Pirfenidon zusätzlich eine Photosensibilisierung der Haut zu beachten, weshalb belichtete Hautareale immer, wenn sie dem Sonnenlicht ausgesetzt werden, mit Sonnencreme (Hautschutzfaktor 50) behandelt werden sollen. Da der Patient als Golfspieler viel im Freien und sonnenexponiert ist, wird im vorliegenden Fall eine Behandlung mit Nintedanib eingeleitet.



**Abb. 1** ▲ Typische Befunde für ein „wahrscheinliches UIP („usual interstitial pneumonia“-Muster“ in der HRCT (hochauflösende Computertomographie): a apikobasaler Gradient, b, c subpleurale Retikulationen und periphere Bronchiolektasen

Tab. 1	Bekannte Ursachen einer interstitiellen Lungenerkrankung (ILD)
	Exposition gegen Antigene der exogen-allergischen Alveolitis (EAA) (z. B. Schimmelpilze)
	Exposition gegen fibrogene Stäube (z. B. Asbest, Quarzstaub)
	Einnahme von fibrogenen Medikamenten (z. B. Bleomycin, Amiodaron)
	Exposition gegenüber ionisierender Strahlung
	Rheumatische Erkrankungen (sog. Kollagenosen)
	Infektionskrankheiten (z. B. HIV, Tuberkulose)
	Speichererkrankungen (z. B. Amyloidose)
	Systemerkrankungen (z. B. Neurofibromatose Recklinghausen, tuberöse Sklerose)
	HIV „human immunodeficiency virus“

Tab. 2	Bekannte Risikofaktoren einer idiopathischen Lungenfibrose (IPF)
	Alter
	Männliches Geschlecht
	Tabakrauchinhalation (oft schon Jahre zurückliegend) <sup>a</sup>
	Blutsverwandte mit ILD
	Exposition gegenüber Metallstäuben
	Exposition gegenüber Holzstäuben
	ILD interstitielle Lungenerkrankung <sup>a</sup> Im Gegensatz zur IPF erkranken Raucher seltener an einer exogen-allergischen Alveolitis



## Interstitial lung diseases

Interstitial lung diseases represent a heterogeneous group of inflammatory and/or fibrosing diseases, which are primarily manifested in peripheral bronchioalveolar structures and lead to a mostly progressive impairment of pulmonary gas exchange and loss of lung volume. In addition to the basic clinical diagnostic procedures, making a diagnosis usually necessitates comprehensive lung function diagnostic tests, high-resolution thin layer computed tomography (native) of the lungs and a transbronchial lung (cryo)biopsy. Depending on the underlying disease and the dominant pathogenesis, immunomodulatory drugs or antifibrotic drugs are used for treatment. Progressive fibrosing interstitial lung disease (PF-ILD) is now newly described as a uniform phenotype, which benefits from an antifibrotic treatment, independent of the original underlying disease.

### Keywords

Immunomodulatory drugs · Antifibrotic drugs · Progressive fibrosing interstitial lung disease · High-resolution computed tomography · Lung function diagnostics

## Einleitung

Interstitielle Lungenerkrankungen sind eine große, heterogene Gruppe von Erkrankungen mit teils entzündlichem, teils primär fibrosierendem Charakter, die alveoläres Lungengewebe und die direkt angrenzenden terminalen Bronchioli betreffen. Die **Abb. 2** zeigt einen Überblick der aktuellen **ILD-Klassifikation**.

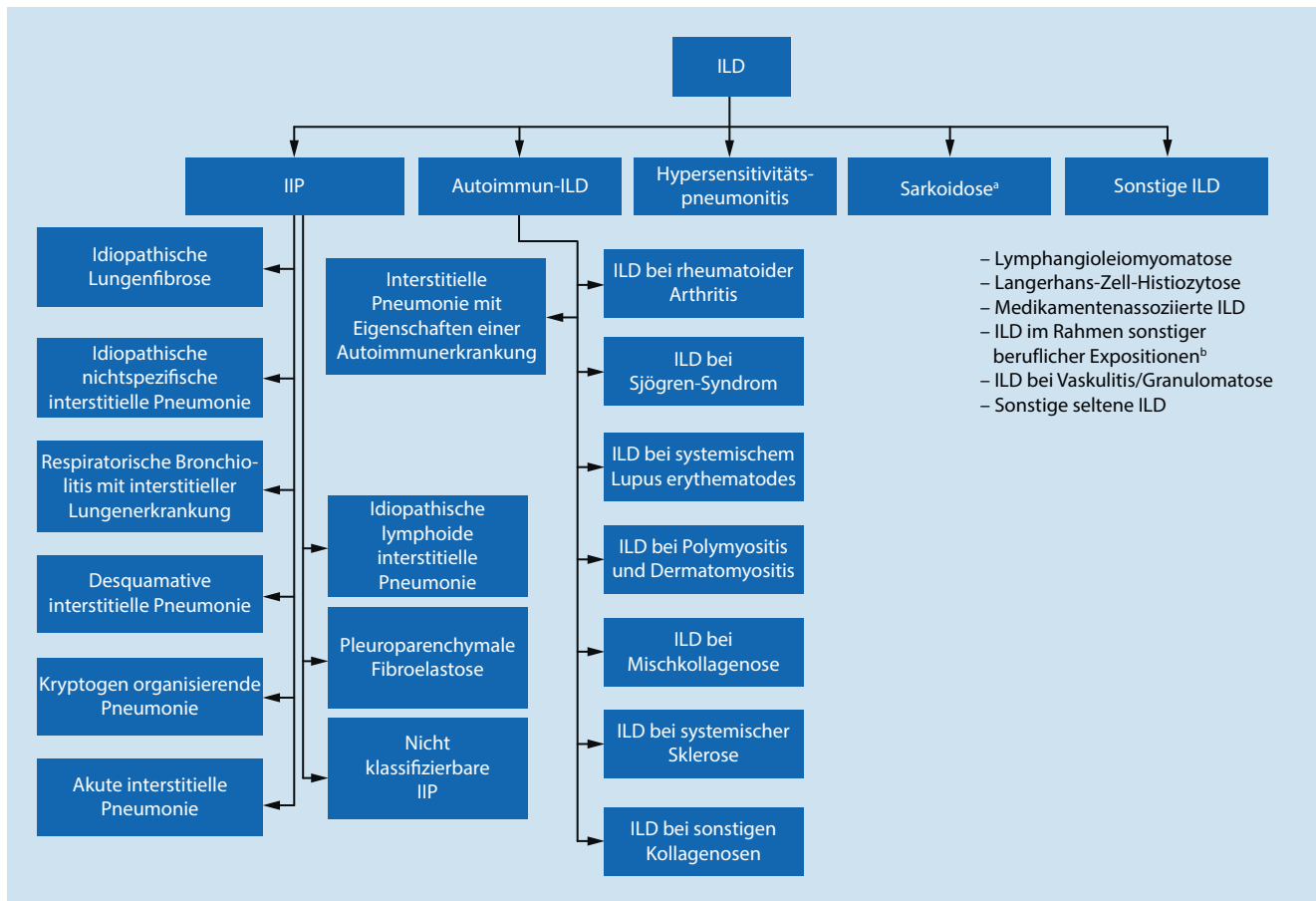
## Diagnostisches Vorgehen

Die grundlegende Diagnose einerILD beruht zunächst auf **klinischen Zeichen** – trockener Husten und Dyspnoe in Ruhe oder unter Belastung. Auskultatorisch besteht v. a. bei fibrosierenden Erkrankungen wie der IPF (in bis zu 90% der Fälle) ein inspiratorisches Knisterrasseln (Sklerophonie). Funktionell bestehen oft eine restriktive Ventilationsstörung und Diffusionseinschränkung sowie Belastungshypoxämie. Gesichert wird die Diagnose zunächst im **hochauflösenden Computertomogramm** (in Dünnschichttechnik  $\leq 2$  mm, ohne Kontrastmittel, hoch auflösende Rekonstruktion, daher High-resolution-Computertomographie [HRCT]) der Lunge.

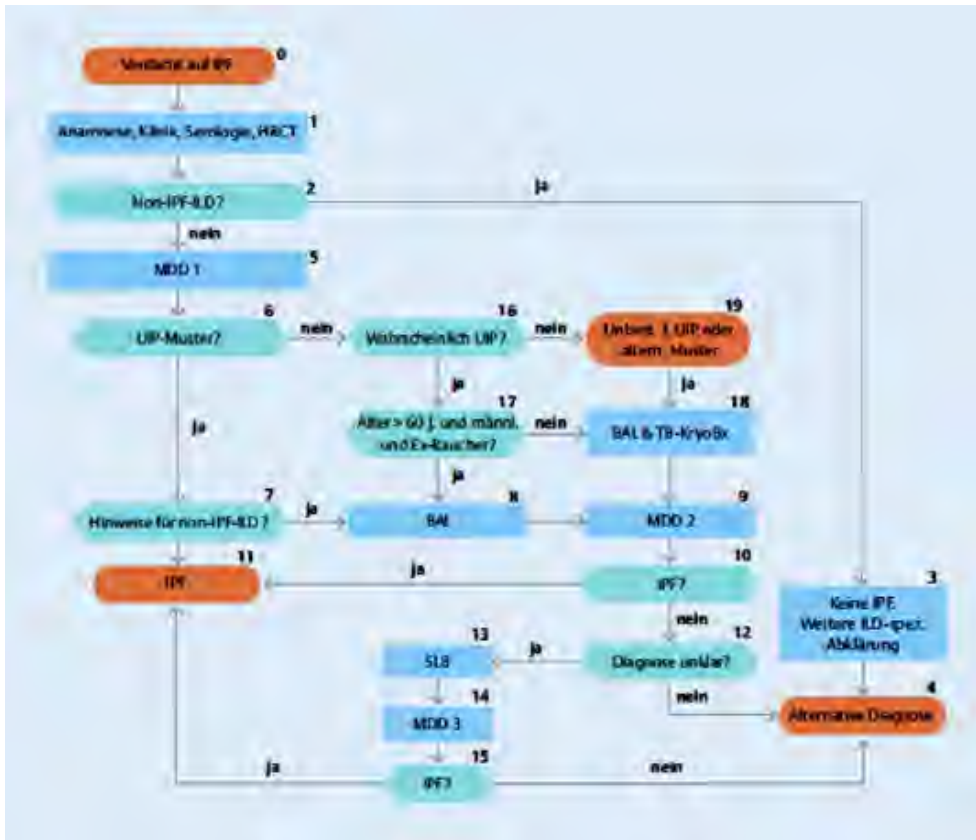
Liegt eineILD vor, so ist es von entscheidender Bedeutung, mögliche **exogene Ursachen** der Erkrankung zu erkennen.

Die **Anamnese** muss daher Berufs-, Freizeit- und Medikamentenanamnese und dabei auch lange zurückliegende Expositionen und Vorerkrankungen erfassen. Unterstützend kann ein standardi-

sierter Fragebogen eingesetzt werden [2]. **Laboruntersuchungen** zum Nachweis spezifischer Ig(Immunglobulin)G-Antikörper gegen ursächliche Antigene der exogen-allergischen Alveolitis sowie immunologische Marker für Kollagenosen, Vaskulitiden, Goodpasture-Syndrom und Sarkoidose geben Hinweise auf eine zugrunde liegende Ätiologie bzw. Systemerkrankung. In einem unselektierten



**Abb. 2** ▲ ILD(interstitielle Lungenerkrankung)-Klassifikation [1]. *IIP*Idiopathische interstitielle Pneumonie



**Abb. 3** ◀ IPF (idiopathische Lungenfibrose)-Diagnose-Algorithmus [3]. HRCT hochauflösende Computertomographie, *ILD* interstitielle Lungenerkrankung, *UIP* „usual interstitial pneumonia“, *BAL* bronchoalveoläre Lavage, *TB-KryoBx* Transbronchiale Kryobiopsie (der Lunge), *MDD* multidisziplinäre Diagnostik, *SLB* „surgical lung biopsy“

Krankengut können so bis zu 50% der Fälle einer bekannten Ursache zugeordnet werden.

Die weiteren diagnostischen Maßnahmen fokussieren bei Erkrankungen mit unbekannter Ätiologie auf die IPF, die am häufigsten auftritt und mit einem medianen Überleben von 2 bis 4 Jahren nach Diagnosestellung die ungünstigste Prognose aufweist [3].

Im typischen klinischen Kontext – meist Männer über 60 Jahre und Ex-Raucher – ist nach Ausschluss anderer Ursachen der Nachweis des **UIP-Musters** in der HRCT ausreichend, um die Diagnose einer IPF zu stellen [3]. Ist das HRCT-Muster nicht eindeutig, weicht der klinische Kontext vom typischen Bild ab oder gibt es konkrete Hinweise auf eine andere Genese der Erkrankung, so ist die zusätzliche **Bronchoskopie mit BAL** und/oder **transbronchialer Lungenkryobiopsie** (TBL) zur Diagnosesicherung empfohlen [3]. Den Diagnosealgorithmus zeigt **Abb. 3**.

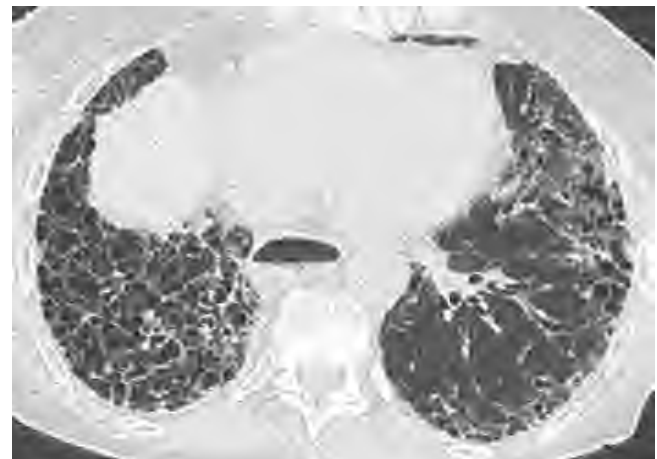
► **Merke**

UIP ist ein radiologisch oder histologisch definiertes Muster, aber *keine* Diagnose, es kann bei Erkrankungen unterschiedlicher Ätiologie auftreten, z. B. bei der IPF, aber auch bei der Lungenbeteiligung im Rahmen einer rheumatoiden Arthritis oder einer exogen-allergischen Alveolitis (Tab. 3; Abb. 4).

Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) sind charakterisiert durch unterschiedlich stark ausgebildete, teils granulomatöse, teils nicht-granulomatöse Entzündung und ebenso variable Bindegewebsneubildung in peripheren, bronchoalveolären Strukturen. Insgesamt unterscheidet man über 150 Differenzialdiagnosen. Bekannte

Auslöser sind inhalative Noxen wie Asbeststaub oder Tabakrauch, Medikamente (z. B. Amiodaron, Bleomycin u. a.) ionisierende Strahlen, Infektionen und genetische Ursachen (familiär gehäuftes Auftreten). In etwa der Hälfte der Fälle bleibt die Ursache unbekannt (idiopathische interstitielle Pneumonien [IIP]) (s. **Abb. 2**).

Klinische Charakteristika sind zunehmende Kurzatmigkeit, Dyspnoe sowie trockener Husten und inspiratorisches Knisterrasseln (Sklerophonie), oft akzentuiert über den basalen und lateralen Lungenabschnitten, bei der Auskultation.



**Abb. 4** ▲ HRCT (hochauflösende Computertomographie) eines typischen UIP („usual interstitial pneumonia“)-Musters

<b>Tab. 3</b> Kriterien für das UIP („usual interstitial pneumonia“)-Befundmuster in der hochauflösenden Computertomographie der Lunge [3]				
	UIP-Muster	Wahrscheinliches UIP-Muster	Unbestimmt für UIP-Muster	Alternatives Muster (unvereinbar mit UIP)
Verteilung	Subpleurale und basale Prädominanz	Subpleurale und basale Prädominanz	Subpleurale Prädominanz	Peribronchiovaskuläre oder perilymphatische Verteilung, Ober- oder Mittelfelddominanz
	Die Verteilung ist oft heterogen und asymmetrisch	Die Verteilung ist oft heterogen und asymmetrisch		
Merkmale	Honigwabern mit oder ohne periphere Traktionsbronchiektasen oder -bronchiolektasen	Retikuläre Zeichnungsvermehrung mit peripheren Traktionsbronchiektasen oder -bronchiolektasen	Feine retikuläre Zeichnungsvermehrung mit oder ohne milchglasartige Verdichtung, Verteilung der Fibrose- oder CT-Merkmale nicht eindeutig mit einer Ätiologie vereinbar	<i>CT-Merkmale, die auf eine andere Diagnose hinweisen:</i> Zystische Lungenerkrankung Ausgeprägtes Mosaikmuster Prädominante Milchglasstrübung Mikronoduläre Zeichnungsvermehrung Rundherde Konsolidierung
				<i>Weitere Merkmale:</i> Pleurale Plaques Dilatierter distaler Ösophagus (CTD) Erosion der distalen Klavikula (RA) Deutlich vergrößerte Lymphknoten Pleuraerguss

CTD „connective tissue disease“, RA rheumatoide Arthritis, CT Computertomographie

Die Diagnose einer ILD beruht auf dem Dreiklang aus klinischer Präsentation, hochauflösender Computertomographie und bronchoskopischer Diagnostik mittels bronchoalveolärer Lavage plus ggf. Gewebeproben (transbronchiale Lungenkryobiopsie). Klinisch sind v. a. die gründliche Anamneseerhebung zur Detektion von auslösenden exogenen Noxen (auch Jahre zurückliegend), Auskultation und Lungenfunktion sowie Antikörpersignaturen als Hinweis auf Kollagenosen oder exogen-allergische Alveolitiden relevant.

Entsprechend dem dominierenden pathogenetischen Geschehen stehen antiinflammatorische, i. e. Kortikosteroide ± Immunmodulatoren, oder antifibrotische Behandlungskonzepte im Vordergrund, ggf. können auch Kombinationen eingesetzt werden. Lediglich bei der IPF sind immunsuppressive Medikamente potenziell schädlich und sind daher außerhalb der akuten Exazerbation nicht indiziert [4].

Eine akute Exazerbation kann bei allen ILD auftreten und ist durch eine Zunahme der respiratorischen Symptome innerhalb von 4 Wochen und neu auftretende, meist bilaterale Milchglasinfiltrate gekennzeichnet. Während es bisher keine gesicherte Therapie gibt, sind auslösende Faktoren bekannt – Beatmung im Rahmen von Elektiveingriffen, bronchopulmonale Infekte, Mikroaspiration, starke Feinstaubbelastung aus der Umwelt – die es zu vermeiden gilt.

Neben der Behandlung der Grunderkrankung stehen supportive Maßnahmen zur Symptomkontrolle (Husten, Dyspnoe), Langzeitsauerstofftherapie bei Hypoxämie und pneumologische Rehabilitation sowie die Lungentransplantation für geeignete Patienten zur Verfügung.

Einige Untersuchungen konnten zeigen, dass die **Kollagenosen-assoziierten interstitiellen Pneumonien** einschließlich der UIP einen günstigeren Verlauf nehmen als die korrespondierenden idiopathischen Formen und im Gegensatz zu Letzteren auf **immunmodulatorische Therapien** zum Teil ansprechen, auch wenn ein Überlebensvorteil durch diese Therapien in kontrollierten Studien

bisher nicht gezeigt werden konnte [5, 6]. Neben der klassischen IPF konnten nun aber auch bei Non-IPF-ILD **progressiv fibrosierende Verlaufsformen** identifiziert werden (PF-ILD) (s. Abb. 2), die sich klinisch ähnlich einer klassischen IPF verhalten und mit einem progredienten Verlust an Lungenfunktion (FVC [forcierte Vitalkapazität]) und erhöhtem Mortalitätsrisiko einhergehen, ohne auf die etablierte antiinflammatorische Therapie anzusprechen [2]. Für diese PF-ILD-Patienten sowie für Patienten mit systemischer Sklerodermie (SSc) mit Lungenbeteiligung von mindestens 10% in der HRCT wurden klinische Studien durchgeführt, in denen eine Wirksamkeit von **Nintedanib** im Sinne einer signifikanten Reduktion des jährlichen FVC-Abfalls nachgewiesen werden konnte [7, 8]. Das Kriterium der **Progression** war in diesen Studien definiert als:

- Abfall der FVC  $\geq 10\%$  des Sollwertes in 24 Monaten oder
- Abfall der FVC von 5–10% des Sollwertes plus Zunahme der Fibrose in der HRCT oder Zunahme der Atembeschwerden in den letzten 24 Monaten oder
- Zunahme der Atembeschwerden und der Fibrose in der HRCT in den letzten 24 Monaten [8].

Auf Basis dieser Studien wurde Nintedanib zur Behandlung der PF-ILD und der **SSc-assoziierten ILD** in Europa zugelassen. Vergleichbare positive Ergebnisse liegen für Pirfenidon bisher für die unklassifizierbare PF-ILD vor [9]. Eine prospektive, randomisierte, placebokontrollierte Studie von **Pirfenidon** bei PF-ILD ist noch nicht publiziert, in einem Beitrag zum ERS (European Respiratory Society) 2019 wurden aber positive Ergebnisse berichtet trotz vorzeitigen Studienabbruchs [10, 11]. Eine Indikationserweiterung für Pirfenidon ist bisher nicht erfolgt.

Der Stellenwert der Assoziation einer ILD und den klinischen und serologischen Hinweisen auf eine **Kollagenose**, ohne dass die Diagnosekriterien einer rheumatischen Erkrankung vollständig erfüllt sind – als sog. interstitielle Pneumonie mit „autoimmune



features“ (IPAF) bezeichnet –, ist bisher ungeklärt. Stellt sich das radiologische HRCT- oder das histologische Muster dabei als UIP dar, so ist die Erkrankung als IPF zu klassifizieren und entsprechend zu behandeln [12, 13].

#### Fazit für die Praxis

- Anamnese und Auskultation sind für das Erkennen einer interstitiellen Lungenerkrankung (ILD) wegweisend.
- Eine normale Lungenfunktion schließt eine ILD nicht aus.
- Die native, hochauflösende Dünnschicht-CT (Computertomographie) der Lungen ist radiologischer Goldstandard.
- Wenn eine histologische Klärung der Diagnose erforderlich ist, so ist die Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage (BAL) und transbronchialer Lungenkryobiopsie der chirurgischen Biopsie vorzuziehen.
- Eine exakte Diagnose ist unerlässlich, um mögliche Ursachen zu erkennen und zu eliminieren; nur so kann eine chronisch fortschreitende ILD vermieden werden.
- Die meisten Non-IPF (idiopathische Lungenfibrose)-ILDs können von einer immunmodulatorischen Therapie profitieren, Ziel ist die klinische und objektiv funktionelle oder radiologische Besserung.
- Bei Übergang in einen progressiv fibrosierenden Verlauf trotz immunmodulatorischer Therapie ist eine antifibrotische Therapie sinnvoll.
- Im Gegensatz zu den Non-IPF-ILDs sind immunmodulatorische Medikamente zur Behandlung einer IPF potenziell schädlich, sodass bei IPF-Patienten eine antifibrotische Therapie mit Pirfenidon oder Nintedanib indiziert ist.

#### Korrespondenzadresse

##### Prof. Dr. med. Jürgen Behr

Medizinische Klinik und Poliklinik V, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Marchioninistr. 15, 81377 München, Deutschland  
Juergen.Behr@med.uni-muenchen.de

#### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** Gemäß den Richtlinien des Springer Medizin Verlags werden Autoren und Wissenschaftliche Leitung im Rahmen der Manuskripterstellung und Manuskriptfreigabe aufgefordert, eine vollständige Erklärung zu ihren finanziellen und nichtfinanziellen Interessen abzugeben.

**Autoren.** J. Behr: A. Finanzielle Interessen: Honorare für Vorträge: AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Novartis, MSD, Roche. – Honorare für Beratung: Actelion, Bayer, Biogen, Boehringer Ingelheim, Galapagos, Promedior, BMS, Roche. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Klinikdirektor, LMU München | Mitgliedschaften: DGP, Bdl, DGK, ISHLT, ATS, ERS.

**Wissenschaftliche Leitung.** Die vollständige Erklärung zum Interessenkonflikt der Wissenschaftlichen Leitung finden Sie am Kurs der zertifizierten Fortbildung auf [www.springermedizin.de/cme](http://www.springermedizin.de/cme).

**Der Verlag** erklärt, dass für die Publikation dieser CME-Fortbildung keine Sponsorengelder an den Verlag fließen.

Für diesen Beitrag wurden vom Autor keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patienten zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern eine schriftliche Einwilligung vor.

#### Literatur

1. Cottin V, Hirani NA, Hotchkiss DL, Nambiar AM, Ogura T, Otaola M, Skowasch D, Park JS, Poonyagariyagorn HK, Wuyts W, Wells AU (2018) Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev* 27(150):180076. <https://doi.org/10.1183/16000617.0076-2018>
2. Kreuter M, Ochmann U, Koschel D, Behr J, Bonella F, Claussen M, Costabel U, Jungmann S, Kolb M, Nowak D, Petermann F, Pfeiffer M, Polke M, Prasse A, Schreiber J, Wälscher J, Wirtz H, Kirsten D (2018) DGP interstitial lung disease patient questionnaire. *Pneumologie* 72(6):446–457
3. Behr J, Günther A, Bonella F, Dinkel J, Fink L, Geiser T, Geißler K, Gläser S, Handzhiev S, Jonigk D, Koschel D, Kreuter M, Leuschner G, Markart P, Prasse A, Schönfeld N, Schupp JC, Sitter H, Müller-Quernheim J, Costabel U (2020) German guideline for idiopathic pulmonary fibrosis. *Pneumologie* 74(5):263–293
4. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu G, Anstrom KJ, King TE Jr, Lasky JA, Martinez FJ (2012) Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 366(21):1968–1977
5. Corte TJ, Copley SJ, Desai SR et al (2012) Significance of connective tissue disease feature in idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 39:661–668
6. Navaratnam V, Ali N, Smith CJ et al (2011) Does the presence of connective tissue disease modify survival in patients with pulmonary fibrosis? *Respir Med* 105(12):1925–1930
7. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, Raghu G, Sauter W, Girard M, Alves M, Clerisme-Beaty E, Stowasser S, Tetzlaff K, Kuwana M, Maher TM, SENSICIS Trial Investigators. (2019) Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med* 380(26):2518–2528
8. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, Richeldi L, Kolb M, Tetzlaff K, Stowasser S, Coeck C, Clerisme-Beaty E, Rosenstock B, Quaresima M, Haeufel T, Goeldner RG, Schlenker-Herzog R, Brown KK, INBUILD Trial Investigators. (2019) Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med* 381(18):1718–1727
9. Maher TM, Corte TJ, Fischer A, Kreuter M, Lederer DJ, Molina-Molina M, Axmann J, Kirchaessler KU, Samara K, Gilberg F, Cottin V (2020) Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 8(2):147–157
10. Behr J, Neuser P, Prasse A, Kreuter M, Rabe K, Schade-Brittinger C, Wagner J, Günther A (2017) Exploring efficacy and safety of oral pirfenidone for progressive, non-IPF lung fibrosis (RELIEF)—a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multi-center, phase II trial. *BMC Pulm Med* 17(1):122
11. Guenther A, Prasse A, Kreuter M, Neuser P, Rabe K, Bonella F et al (2019) Late breaking abstract—exploring efficacy and safety of oral pirfenidone for progressive, non-IPF lung fibrosis (RELIEF). *Eur Respir J*. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2019.RCT1879>
12. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK et al (2015) An official European respiratory society/American thoracic society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J* 46(4):976–987
13. Behr J, Günther A, Bonella F et al (2017) German guideline for idiopathic pulmonary fibrosis—update on pharmacological therapies. *Pneumologie*. <https://doi.org/10.1055/s-0043-115504>



## Interstitielle Lungenerkrankungen

Zu den Kursen dieser Zeitschrift: Scannen Sie den QR-Code oder gehen Sie auf [www.springermedizin.de/kurse-der-pneumologe](http://www.springermedizin.de/kurse-der-pneumologe)

**? Welche Noxe kann *keine* interstitielle Lungenerkrankung auslösen oder begünstigen?**

- Asbeststaub
- Schimmelpilzantigene
- Alkoholgenuß
- Tabakrauch
- Bleomycin

**? Für welche der folgenden Erkrankungen ist Tabakrauch *kein* Risikofaktor?**

- Idiopathische Lungenfibrose
- Exogen-allergische Alveolitis
- Desquamative interstitielle Lungenerkrankung
- Langerhans-Zell-Histiozytose
- Respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller Lungenerkrankung

**? Welcher Leitbefund ist ein starker Hinweis auf eine interstitielle Lungenerkrankung (ILD)?**

- Inspiratorisches Knisterrasseln
- Expiratorisches Giemen
- Weitgehend aufgehobene Atemgeräusche („silent chest“)
- Verlängertes Expirium
- Pleuraknarren

**? Ein 68-jähriger Patient klagt über Leistungsminderung und über in den letzten Monaten zunehmende Atemnot. Er ist Ex-Raucher seit 15 Jahren und hat ansonsten keine auf eine Lungenerkrankung hinweisende Vorgeschichte.**

**Bei der Auskultation fällt Ihnen über den basalen Lungenabschnitten ein inspiratorisches Knisterrasseln auf. Welche Arbeitsdiagnose passt hier am ehesten?**

- COPD (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
- Atypische Pneumonie
- Sarkoidose
- Idiopathische Lungenfibrose
- Stauung bei Herzinsuffizienz

**? Bei einer 55-jährigen Patientin mit bekannter rheumatoider Arthritis ist die klinische Gelenksymptomatik unter einer Therapie mit Methotrexat (MTX) kontrolliert. Die Patientin meint jedoch, beim Treppensteigen vermehrt außer Atem zu kommen. In der Lungenfunktion zeigt sich eine allenfalls nur leichte restriktive ventilatorische Einschränkung (Totale Lungkapazität 82% d. Soll, Vitalkapazität 77% d. Soll), die Diffusionskapazität ist auf 60% des Sollwertes eingeschränkt. Welche diagnostische Maßnahme ergreifen Sie als Nächstes?**

- Echokardiographie zum Ausschluss einer Linksherzinsuffizienz
- Hochauflösende Computertomographie der Lungen (ohne Kontrastmittel)
- Echokardiographie zum Ausschluss einer pulmonalen Hypertonie
- Bronchoskopie mit BAL zum Nachweis einer Methotrexat-Pneumonitis

- Chirurgische Lungenbiopsie zum sicheren Nachweis einer interstitiellen Lungenerkrankung (ILD)

**? Bei einer 58-jährigen Patientin mit zunehmender Atemnot zeigt die HRCT (hochauflösende Computertomographie) ein wahrscheinliches UIP („usual interstitial pneumonia“)-Muster, aber auch mäßig ausgeprägte Milchglasareale. Die Patientin ist Nieraucherin und hat positive antinukleäre Antikörper mit einem Titer von 1:640 mit positiven Anti-SSA(Ro)-Antikörpern, klinische Zeichen einer Kollagenose bestehen nicht. Welche Aussage ist richtig?**

- Es handelt sich um eine IPAF (interstitielle Pneumonie mit „autoimmune features“), weitere Diagnostik ist nicht erforderlich.
- Zur Klärung der Diagnose veranlasse ich eine chirurgische Lungenbiopsie.
- Zur weiteren Abklärung ist eine Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage (BAL) erforderlich und ausreichend.
- Es handelt sich um eine idiopathische Lungenfibrose, weshalb ich eine antifibrotische Therapie einleite.
- Die weitere Diagnostik besteht in einer Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage (BAL) und transbronchialer Lungenkryobiopsie.

### Informationen zur zertifizierten Fortbildung

Diese Fortbildung wurde von der Ärztekammer Nordrhein für das „Fortbildungszertifikat der Ärztekammer“ gemäß § 5 ihrer Fortbildungsordnung mit 3 Punkten (Kategorie D) anerkannt und ist damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

**Anerkennung in Österreich:** Für das Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) werden die von deutschen Landesärztekammern anerkannten Fortbildungspunkte aufgrund der Gleichwertigkeit im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt (§ 14, Abschnitt 1, Verordnung über ärztliche Fortbildung, Österreichische Ärztekammer (ÖÄK) 2013).

#### Hinweise zur Teilnahme:

- Die Teilnahme an dem zertifizierten Kurs ist nur online auf [www.springermedizin.de/cme](http://www.springermedizin.de/cme) möglich.
- Der Teilnahmezeitraum beträgt 12 Monate. Den Teilnahmeschluss finden Sie online beim Kurs.
- Die Fragen und ihre zugehörigen Antwortmöglichkeiten werden online in zufälliger Reihenfolge zusammengestellt.

- Pro Frage ist jeweils nur eine Antwort zutreffend.
- Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70% der Fragen richtig beantwortet werden.
- Teilnehmen können Abonnenten dieser Fachzeitschrift und e.Med-Abonnenten.

**?** Sie haben bei einem sonst fitten 72-jährigen Patienten die Diagnose einer idiopathischen Lungenfibrose (IPF) gestellt. Die Lungenfunktion zeigt eine leichte Restriktion und mittelgradige Diffusionseinschränkung, bei 50 W Belastung kommt es nach 5 min zum Abfall des Sauerstoffpartialdruckes. Welche Therapie bieten Sie dem Patienten am sinnvollsten an?

- Antifibrotische Therapie mit Pirfenidon oder Nintedanib
- „Wait and watch“, bis Progression erkennbar wird
- Kortisonstoßtherapie, um entzündlich verändertes Lungengewebe zurückzugewinnen
- N-Acetylcystein in hoher Dosierung von 3-mal 600 mg als antioxidative Behandlung
- Kombinierte Immunsuppression mit Prednisolon und Azathioprin

**?** Bei einem 65-jährigen Patienten mit Sklerodermie und Scl-70-positivem Antikörperstatus wird eine fortschreitende interstitielle Lungenerkrankung (ILD) mit Abnahme der FVC (forcierte Vitalkapazität) und Diffusionskapazität der Lunge im Verlauf der vergangenen 12 Monate trotz Therapie mit Mycophenolat-Mofetil in adäquater Dosis festgestellt. Welche Therapie bieten Sie dem Patienten am sinnvollsten an?

- Umstellung auf Afatinib
- Umstellung auf Tocilizumab
- Umstellung auf Cyclophosphamid
- Hochdosiskortison, bis es besser wird
- Ergänzende Therapie mit Nintedanib

**?** Ein 64-jähriger Patient mit fortgeschrittener Lungenfibrose und pulmonaler Hypertonie (PH) stellt sich vor. Er hat bei jeder Anstrengung Kurzatmigkeit und leidet unter trockenem Husten. Bereits in Ruhe liegt der Sauerstoffbedarf bei 2 l/min, unter Belastung bei 4–6 l/min. Mithilfe seiner Ehefrau kann er sich noch selbst versorgen und ist im häuslichen Umfeld mobil. Eine Therapie mit Nintedanib wird seit 1 Jahr durchgeführt und vertragen, trotzdem hat sich die Belastbarkeit

verschlechtert. Welche Behandlungsstrategie bieten Sie am sinnvollsten an?

- Therapieumstellung auf Pirfenidon
- Kortisonstoßtherapie
- Behandlung der PH mit Sildenafil
- Vorstellung im nächstgelegenen Transplantationszentrum
- Kombinierte Therapie mit Nintedanib und Pirfenidon

**?** Eine 78-jährige Patientin mit fortgeschrittener idiopathischer Lungenfibrose (IPF) kommt wegen in den vergangenen 2 Wochen deutlich zunehmender Luftnot trotz antifibrotischer Therapie mit Nintedanib auf Ihre internistische Normalstation. Trotz Sauerstoffgabe mit 8 l/min erreicht die Patientin nur einen Sauerstoffpartialdruck von 52 mm Hg bei deutlicher Hyperventilation mit einem  $p\text{CO}_2$  (Kohlendioxidpartialdruck) von 28 mm Hg. In der HRCT (hochauflösende Computertomographie) zeigen sich neu milchglasartige Infiltrate bilateral, eine Lungenembolie ist ausgeschlossen. Sie gehen von einer akuten Exazerbation der Lungenfibrose aus. Welche Therapiestrategie ist am ehesten angemessen?

- Verlegung auf Intensivstation, Intubation und Beatmung, um der Patientin die quälende Luftnot zu nehmen
- Morphinperfusor mit entsprechender Dosis titration, keine weiteren Maßnahmen
- Ausreichende Sauerstoffzufuhr, Breitbandantibiose und ggf. Steroidstoßtherapie, auf Intubation verzichten
- Erstversorgung der Patientin und Kontaktaufnahme mit dem Transplantationszentrum
- Verlegung der Patientin in das nächstgelegene ECMO(extrakorporale Membranoxygenierung)-Zentrum zur Wach-ECMO



# Wissen – Fortbildung – Updates

Der Pneumologe: 6 mal im Jahr – gedruckt und digital

- Aktuelles, gesichertes Fachwissen aus allen Bereichen der Pneumologie
- Themenschwerpunkt und CME-Fortbildung – praxisnah und in jedem Heft
- Herausragende internationale Publikationen zusammengefasst und von Experten kommentiert

Jetzt bestellen



Springer Medizin

e.Med Interdisziplinär  
Das umfangreiche Fortbildungsabo

SpringerMedizin.de

- CME-Fortbildungen
- e.Medpedia
- Online-Fachzeitschriften

... Fachzeitschriften online lesen  
... rund 600 zertifizierte CME-Kurse  
... Zeitschrift Ihrer Wahl inklusive  
... e-Medpedia – die Online-Enzyklopädie für Ärzte  
... Fachzeitschriften zur Prüfungsvorbereitung, Fort- und Weiterbildung

Gleich informieren: [SpringerMedizin.de/eMed](http://SpringerMedizin.de/eMed)



Band 17 · Heft 5 · September 2020

## Der Pneumologe

Organ der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin  
Organ der Süddeutschen Gesellschaft für Pneumologie  
Organ der Westdeutschen Gesellschaft für Pneumologie  
Zeitschrift des Berufsverbands der Pneumologen in Baden-Württemberg e.V.  
Zeitschrift des Berufsverbands der Pneumologen in Sachsen e.V.

### Seltene pulmonale Infektionen

- Seltene bakterielle Erkrankungen der Lunge
- Seltene virale Infektionen der Lunge
- Seltene Pilzinfektionen der Lunge
- Seltene parasitäre Infektionen der Lunge
- Infektionen der Lunge bei Reiserückkehrern

Neue ESC/ERS-Jahresrichtlinien für Lungenerkrankungen

Band 17 · Heft 5 · September 2020

Seltene pulmonale Infektionen



**Geschäftsstelle**

c/o med info GmbH  
 Hainenbachstraße 25,  
 89522 Heidenheim  
 Tel 07321 9469182, Fax 07321 9469140  
 info@pneumologenverband.de, ww.pneumo-bw.de

Dr. Frank J. Heimann  
 (1. Vorsitzender, V.i.S.d.P.)  
 Dr. Michael Barczok (2. Vorsitzender)  
 Dr. Konrad Pumpe (Schatzmeister)  
 Dr. Stefan Veitshans (Schriftführer)

Dr. Erhard Bode (1. Beisitzer)  
 Dr. Andreas Hupert (2. Beisitzer)  
 Dr. Thushira Weerawarna  
 (Fortbildungsbeauftragter)

Pneumologie 2021 · 18:138

<https://doi.org/10.1007/s10405-021-00381-6>

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021

# Verordnungssteuerung Therapieallergene

## Rahmenvorgaben Arzneimittel 2021

In den Rahmenvorgaben Arzneimittel bewerten die KBV und der GKV-Spitzenverband jedes Jahr bis zum 30. September die Anpassungsfaktoren für das Arzneimittelausgabenvolumen des jeweiligen Folgejahres (§84 SGB V). Die Rahmenvorgaben sind Grundlage für die Arzneimittelvereinbarungen, die auf der Landesebene zwischen den Kassenärztlichen Vereinigungen und den gesetzlichen Krankenkassen jährlich bis zum 30. November für das Folgejahr abzuschließen sind. (KBV)

In einer juristischen Einschätzung heißt es: „Durch die Therapieallergene-Verordnung zielt der Gesetzgeber auf Angleichung der Anforderungen an die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Rezeptur-Therapieallergene an bereits als Fertigarzneimittel dem Verbraucher zur Verfügung stehende Therapieallergene ab. ... Bei den nach §3 Abs. 1 TAV verkehrsfähigen Therapieallergenen kann angesichts der mit der Verkehrsfähigkeit verbundenen behördlichen Überwachungsmaßnahmen durch das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) aus ihrer Verkehrsfähigkeit auf die Qualität und Unbedenklich der Arzneimittel im Sinne der Mindeststandardanforderungen der GKV geschlossen werden. Die verkehrsfähigen Therapiealler-

gene sind daher voll erstattungsfähig. (Engelke, K., Seubert, S. GKV-Erstattungsfähigkeit von verkehrsfähigen Therapieallergenen. MedR 38, 546–550 (2020)

Bezgl. der Rahmenvorgaben der Arzneimittelverordnung 2021 berichtet Prof. Dr. Klimek u. a. konkret „Die Forderung des GKV-Spitzenverbands ... bezog sich auf eine feste Quote von zum Beispiel 90 % zugelassenen Therapieallergenen mit drastischen Konsequenzen bei Nichterfüllung dieser Quote (=Regress) oder alternativ massenhafte Einzelanträge auf Arzneimittelregresse in den Regional-KVen.“ (AeDA Arzneimittel-Rahmenvorgabe\_AllergoJ November 2020).

Entsprechend dem sinnvollen Ansatz, die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Präparate zu sichern, die für die spezifische Immuntherapie eingesetzt werden „...regen die Bundesvertragspartner an, auf regionaler Ebene Verordnungsempfehlungen zu geben, beispielsweise ... zum Einsatz von zugelassenen Therapieallergenen bei Neueinstellungen, sofern zugelassene Therapieallergene in gleicher Darreichungsform zur Verfügung stehen.“ (Kassenärztliche Bundesvereinigung und GKV-Spitzenverband, Rahmenvorgaben Arzneimittel 2021). Somit konnte die Forderung des

GKV Spitzenverbandes, die einen erhöhten Regressdruck zur Folge gehabt hätte, sinnvoll und praxisnäher gestaltet werden.

Eine diesbezüglich konkrete Verordnungs-Empfehlung gibt es in Baden-Württemberg bereits seit März 2017 als „**Konsentier-te Kriterien zur Beurteilung der Wirtschaftlichkeit einer spezifischen Immuntherapie**“. Neben konkreten Hinweisen zur Wirtschaftlichkeit einzelner Therapieoptionen, werden im Laufe der Zeit für ausgewählte Indikationen Therapieleitfäden, welche die Wirtschaftlichkeit alle zugelassenen Therapieoptionen im Therapieverlauf beurteilen, veröffentlicht. „Diese Therapieleitfäden sind von den Vertragspartnern in Baden-Württemberg konsentiert und werden auch im Rahmen der Wirtschaftlichkeitsprüfungen in Baden-Württemberg zur Bewertung der Verordnungsweise herangezogen. Arzneimitteltherapien, die diesen Behandlungskriterien entsprechen und deren kostengünstige Präparatauswahl, Indikationsstellung, Kontrolle und notwendige Dauerpatientenbezogen durch ausreichende Dokumentation nachgewiesen wird, gelten in der Regel als wirtschaftlich.“ „... Die ärztliche Therapiefreiheit wird hier-

durch selbstverständlich nicht eingeschränkt. Es wird empfohlen gerade in den Fällen, in denen von den benannten Leitfäden bzw. Hinweisen aus medizinischen Gründen – insbesondere bei kostenintensiven Therapien – abgewichen werden muss, dies nachvollziehbar zu dokumentieren.“ (<https://www.gpe-bw.de/facharztgruppen>).

Insofern gibt es in Baden-Württemberg keinen aktuellen Anpassungsbedarf und der TAV-Prozess in Richtung der evidenzbasierten Allergologie läuft weiter, ohne dass ein übertriebener Regressdruck im Rahmen der Verordnungssteuerung erzeugt wird.

Übrigens: Die **Förderungswürdigen Leistungen** für den **Pricktest** (Zuschlag auf die GOP 30111 EBM in Höhe von 8,00 €) und die **Subkutane Immuntherapie (SCIT)** (Zuschlag auf die GOP 30130 EBM in Höhe von 3,00 € bzw. GOP 30131 EBM in Höhe von 2,50 €) konnten durch erfolgreiche Verhandlungen der KVBW im Honorarabschluss 2021 erhalten werden. Damit bleiben diese extrabudgetären Zuschläge erhalten!

**Frank Heimann**

## GOLD-richtig behandeln

## Bei COPD Zwei- und Dreifachfixtherapien frühzeitig gezielt einsetzen

Seit Kurzem liegen die aktuellen Empfehlungen der Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) für das Jahr 2021 vor – mit konkreten evidenzbasierten Hinweisen für den Praxisalltag. Mit Verweis auf die Ergebnisse der EMAX-Studie wird die initiale duale Kombination aus einem lang wirksamen Anticholinergikum (LAMA) und einem Beta-Agonisten (LABA) bei Patienten mit symptomatischer COPD unterstützt. Konkrete Empfehlungen gibt es auch für den Einsatz von inhalativen Kortikosteroiden (ICS), der sich an der Zahl der Bluteosinophilen orientieren sollte. Mit einer Dreifachkombination aus ICS/LAMA/LABA lassen sich nicht nur die Exazerbationen reduzieren, sondern auch die Gesamt mortalität senken. Die GOLD blickt zudem auf den Impfstatus von Patienten mit COPD und verweist erstmals auf eine Empfehlung, auch Erwachsene gegen Pertussis zu impfen.

## Impressum

„GOLD-richtig behandeln: Bei COPD Zwei- und Dreifachfixtherapien frühzeitig gezielt einsetzen“  
Literaturarbeit

**Berichterstattung:**  
Dr. Beate Fessler, München

**Redaktion:**  
Sabine Jost

**Leitung Corporate Publishing:**  
Ulrike Hafner (verantwortlich)

**Report in „Der Pneumologe“**  
Band 18, Heft 2, März 2021

Mit freundlicher Unterstützung der  
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG,  
München

Die Herausgeber der Zeitschrift  
übernehmen keine Verantwortung  
für diese Rubrik.

Springer Medizin Verlag GmbH  
Heidelberger Platz 3, 14197 Berlin  
Geschäftsführer: Joachim Krieger,  
Fabian Kaufmann

Die Springer Medizin Verlag GmbH  
ist Teil der Fachverlagsgruppe  
Springer Nature.

© Springer Medizin Verlag GmbH

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Im GOLD-Report 2021 zum Management der COPD wird der initiale Einsatz dualer Kombinationstherapien aus einem LAMA und einem LABA bei hoch symptomatischer COPD gestärkt [1]. Unter der LAMA/LABA-Therapie verbessert sich die FEV<sub>1</sub> (forcierte Einsekundenkapazität), die Symptome werden stärker gelindert (Evidenz A) und das Risiko von Exazerbationen sinkt im Vergleich zur Monotherapie (Evidenz B) [1]. Konkret empfohlen wird die initiale Kombinationstherapie aus LAMA und LABA für Patienten in Gruppe D mit schwerer Symptomatik, etwa mit einem Wert >20 Punkte im CAT (COPD Assessment Test) [1].

## EMAX-Daten zur initialen dualen Kombinationstherapie

Diese neue Empfehlung stützt sich u.a. auf die Daten der Studie EMAX (Early MAXimisation of bronchodilation for improving COPD stability), die im GOLD-Report berücksichtigt wurde. Dies ist die erste große prospektive Studie, in der eine LAMA/LABA-Kombination mit zwei Monotherapien verglichen wurde und zwar ohne zusätzliche Gabe eines ICS. Die 2.425 (ITT-Population) Patienten mit symptomatischer COPD erhielten für 24 Wochen entweder die Kombination Umeclidinium plus Vilanterol (UMEC/VI 62,5 µg/25 µg qd/1× tägl.; Anoro® Ellipta®) oder UMEC (62,5 µg qd) oder Salmeterol (SAL, 50 µg bid/2× tägl.). Unter der dualen Bronchodilatation mit

UMEC/VI verbesserte sich die Lungenfunktion frühzeitig, anhaltend und signifikant im Vergleich zu den beiden Monotherapien (66 ml versus UMEC; 141 ml versus SAL; p<0,001) (Abb. 1) [2]. An der Studie nahmen Patienten mit symptomatischer COPD teil (CAT-Score mind. 10, im Mittel 19,2), die bisher weder mit einem ICS noch mit einer dualen Bronchodilatation (LAMA/LABA) behandelt worden waren [2].

In einer Post-hoc-Analyse der EMAX-Daten wurden die ERS (Evaluating Respiratory Symptoms of COPD)-Scores in den drei Therapiegruppen betrachtet. Demnach reduzierte UMEC/VI im Vergleich zu den beiden Mono-

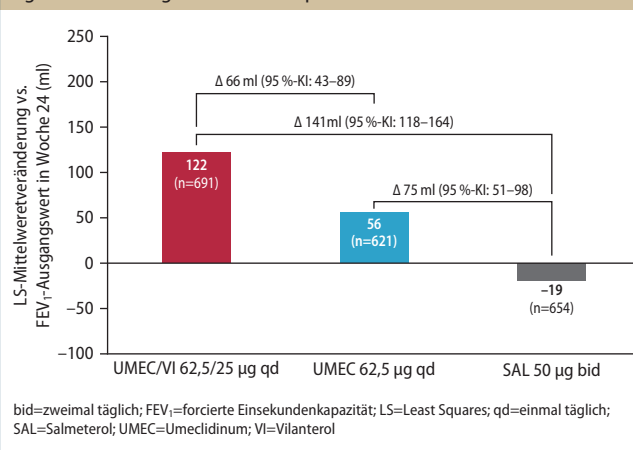
therapien bei symptomatischen COPD Patienten die Symptome bereits früh, nämlich ab Tag 2, was über 24 Wochen erhalten blieb [3].

Dass die Symptome durch UMEC/VI dauerhaft reduziert werden können, bestätigte auch eine aktuelle Subgruppenanalyse der EMAX-Daten: Bei COPD-Patienten, die zuvor einen hohen Gebrauch von der Bedarfsmedikation (≥1,5 Hübe/Tag) machten, senkte UMEC/VI diesen um –0,56 Hübe/Tag gegenüber der Monotherapie mit UMEC (p<0,001) [4].

## Therapieeskalation mit ICS: konkrete Empfehlungen

Der Stellenwert der ICS bei COPD wurde häufig diskutiert.

**Abb. 1** EMAX-Studie: Die initiale LAMA/LABA-Kombinationstherapie mit UMEC/VI verbesserte die Lungenfunktion innerhalb von 24 Wochen signifikant im Vergleich zu UMEC qd oder Salmeterol bid



modifiziert nach [2]



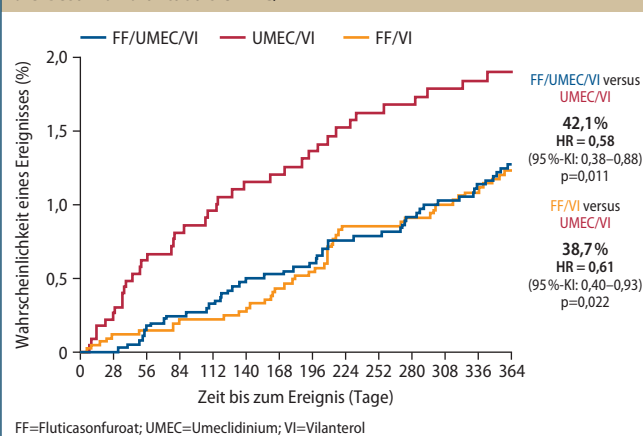
Inzwischen besteht kein Zweifel mehr an deren Nutzen bei Patienten mit schwerer COPD, was bereits in die GOLD-Empfehlungen 2020 einfließt [5]. Als konkretes Kriterium für eine praxisnahe Entscheidung für oder gegen den Einsatz der ICS wird die Zahl der Bluteosinophilen herangezogen, ergänzt um anamnestiche Befunde [1]:

- Für die Gabe von ICS sprechen  $\geq 2$  moderate COPD-Exazerbationen oder eine Hospitalisation aufgrund einer Exazerbation in der Anamnese (die jeweils trotz Erhaltungstherapie mit einem lang wirksamen Bronchodilatator auftraten), eine Bluteosinophilenzahl  $>300/\mu\text{l}$  und eine Asthma-Komponente in der Anamnese oder als Komorbidität.
- Zu überdenken ist die ICS-Gabe bei Patienten mit einer moderaten COPD-Exazerbation in der Anamnese trotz Erhaltungstherapie mit einem lang wirksamen Bronchodilatator oder einer Bluteosinophilenzahl zwischen  $100/\mu\text{l}$  und  $300/\mu\text{l}$ .
- Gegen ICS sprechen rezidivierende Pneumonien, eine Bluteosinophilenzahl  $<100/\mu\text{l}$  oder eine Infektion mit Mykobakterien in der Anamnese.

### Dreifachtherapie: Einfluss auf die Gesamtmortalität

Wenn die Therapie eskaliert und um ein ICS ergänzt wird, kann dies zu einer besseren Lungenfunktion, weniger Exazerbationen und besseren PRO (patient-reported outcomes) führen als eine Monotherapie oder duale Kombination. Dass die Dreifachtherapie vor weiteren Exazerbationen schützt und die Symptome mildert, wurde in der IMPACT (InforMing the Pathway of COPD Treatment)-Studie für die einmal täglich inhalierte Dreifachfixkombination Fluticasonfuroat (FF)  $100\ \mu\text{g}$ /UMEC  $62,5\ \mu\text{g}$ /VI  $25\ \mu\text{g}$  (Trelegy® Ellipta®) gezeigt [6]. An der IMPACT-Studie nahmen mehr als 10.000 COPD-Patienten mit Exazerbationen oder erhöhtem

**Abb. 2** IMPACT-Studie: Die Fixkombination FF/UMEC/VI reduziert bei Patienten mit COPD das relative Risiko der Gesamtmortalität im Vergleich zu UMEC/VI und auch FF/VI hat einen günstigeren Effekt auf die Gesamtmortalität als UMEC/VI



modifiziert nach [6, 7]

Exazerbationsrisiko in der Anamnese teil [6].

Die Dreifachfixkombination senkte die jährliche Rate moderater oder schwerer Exazerbationen um 25 % versus UMEC/VI und um 15 % versus FF/VI ( $p<0,001$ ) [6]. Die Gesamtmortalität wurde im Vergleich mit UMEC/VI unter UMEC/VI/FF um absolut 0,86 reduziert ( $p=0,01$ ) [6]. Das relative Mortalitätsrisiko sank unter der Dreifachfixkombination um 42,1 % (HR 0,58;  $p=0,011$ ; **Abb. 2**). Der Vergleich von FF/VI mit UMEC/VI zeigte einen Vorteil für die ICS-haltige Zweifachkombination mit einer relativen Risikoreduktion um 38,7 % (HR 0,61;  $p=0,022$ ). Damit ist IMPACT die erste prospektive Studie, in der gezeigt wird, dass ein COPD-Medikament die Gesamtmortalität signifikant reduzieren kann [6, 7]. Untermauert wird der zu erwartende Effekt einer Dreifachfixkombination auf die Gesamtmortalität durch die günstigen Ergebnisse, die mit Budesonid/Glycopyrronium/Formoterolfumarat in der ETHOS-Studie erzielt wurden [8].

### ICS nicht absetzen

Ein „ICS-Entzug“ wird mit Blick auf die wissenschaftlich evidenzten Daten zu Lungenfunktion,

Symptomen und Exazerbationen nicht empfohlen [1]. Vielmehr sollte eine Erhaltungstherapie angestrebt werden, und zwar bei Patienten mit anhaltender Atemnot oder Bewegungseinschränkungen unter einer LABA/ICS-Therapie oder auch dann, wenn trotz einer LAMA/LABA-Therapie weitere Exazerbationen auftreten [1].

### COPD-Patienten auch gegen Pertussis impfen

Patienten mit COPD sollen der Ständigen Impfkommision (STIKO) zufolge gegen Influenza und Pneumokokken geimpft werden [9]. Der aktuelle GOLD-Report verweist zusätzlich auf die Empfehlung des CDC (Center for Disease Control): Alle Erwachsenen, und damit auch COPD-Patienten, sollen bei der nächsten regulären Auffrischimpfung gegen Tetanus und Diphtherie einmalig einen Tdap-Impfstoff erhalten, der auch eine azelluläre Pertussis-Komponente enthält (z. B. Boostrix® oder Boostrix® Polio) [1, 9–11].

### Herausfordernd: COPD in COVID-19-Zeiten

Die COVID-19-Pandemie wird die Weltbevölkerung und die Wissenschaft noch lange Zeit beschäftigen. Nicht nur die Suche

nach wirksamen Medikamenten, Impfstoffen, sondern auch die Betreuung von (chronisch) vorerkrankten Patienten, z. B. solchen mit einer COPD, sind wichtige Themen. Im aktuellen GOLD-Report widmet sich ein neues Kapitel der Frage, wie sich die Pandemie auf COPD-Patienten auswirkt. Demnach sollen Patienten mit COPD ihre üblichen oralen und inhalativen COPD-Medikamente weiterhin wie verordnet anwenden. Eine Änderung des Therapieregimes allein aufgrund der COVID-19-Pandemie sei nicht notwendig. Betroffene sollen sich zudem nicht sozial isolieren, sondern im Rahmen der aktuellen Möglichkeiten mit Freunden und Familie Kontakt halten. Körperliche Aktivität dürfe nicht vernachlässigt werden. Zudem wird empfohlen, dass die Patienten einen ausreichenden Medikamentenvorrat zuhause haben. GOLD stellt zudem eine Anleitung für die Remote-Nachbeobachtung der Patienten – ob telefonisch oder online – als Unterstützung für den Praxisalltag zur Verfügung [1].

### Literatur

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2021, [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.0-16Nov20\\_WMV.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.0-16Nov20_WMV.pdf) (letzter Aufruf: 12/2020)
2. Maltais F et al., *Respir Res* 2019, 20:238
3. Kerwin EM et al., *Ther Adv Respir Dis* 2020, 14:1–11
4. Maltais F et al., *Respir Res* 2020, 21:280
5. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD, GOLD 2020, [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19\\_WMV.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf) (letzter Aufruf: 12/2020)
6. Lipson DA et al., *N Engl J Med* 2018, 378:1671–1680
7. Lipson DA, et al., *Am J Respir Crit Care Med* 2020, doi:10.1164/rccm.201911-2207OC
8. Rabe KF et al., *N Engl J Med* 2020, 383:35–48
9. *Epidemiologisches Bulletin* 34/2020, 20.08.2020
10. Fachinformation Boostrix®, Stand Oktober 2020
11. Fachinformation Boostrix® Polio, Stand Oktober 2020

## EGFR+ nicht kleinzelliges Lungenkarzinom und kleinzelliges Lungenkarzinom

### Längeres Gesamtüberleben mit Kombination aus Chemo- und Immuntherapie

Sowohl beim EGFR (epidermal growth factor receptor)-mutierten nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) als auch beim kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC) konnten Vorteile hinsichtlich des Gesamtüberlebens (OS) und des progressionsfreien Überlebens (PFS) gezeigt werden, wenn die jeweilige Standardtherapie um den PD-L1 (programmed cell death ligand 1)-Antikörper Atezolizumab erweitert wurde – dies zeigen Daten des Studienprogramms IMpower.

Die Zugabe von Atezolizumab zu einer Dreierkombination aus Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel verbessert aktuellen Daten der Studie IMpower150 zufolge – unabhängig vom Therapiestatus und der Vorbehandlung – das OS von Patienten mit EGFR+ NSCLC (Reck M et al., Ann Oncol 2020, 31 [suppl\_4]:S754–S840, Abstract 1293P).

#### EGFR+ NSCLC: zehn Monate längeres medianes OS

In der Subgruppe der Patienten mit sensibilisierenden EGFR-Mutationen profitierten mit der Viererkombination Behandelte mit einem Vorteil von mehr als zehn Monaten im Vergleich zu Patienten, die mit der Dreierkombination behandelt wurden, so Dr. Michael Röring, Bereich Cancer Immunotherapy bei Roche (medianes OS: 29,4 Monate versus 19,0 Monate; Hazard Ratio [HR] 0,60; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,31–1,14). In der Gruppe der Patienten, die bereits Tyrosinkinase-Inhibitor-vorbehandelt waren, betrug das mediane OS 27,8 Monate versus

18,1 Monate (HR 0,74; 95%-KI 0,38,–1,46).

#### Langzeitüberleben auch beim SCLC möglich

In IMpower133, einer weiteren placebokontrollierten Studie zur Erstlinienbehandlung von Patienten mit ausgedehntem (extensive stage, ED) SCLC, war gezeigt worden, dass die Kombination einer Chemotherapie aus Carboplatin und Etoposid mit Atezolizumab (Tecentriq®) im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie sowohl das PFS als auch das OS verlängert (Horn L et al., N Engl J Med 2018, 379:2220–2229). Einer aktuellen Auswertung zufolge war ein langes Überleben mit mehr als 18 Monaten nach Randomisierung unter der Chemo-Immuntherapie mit 33,5% häufiger als unter alleiniger Chemotherapie mit 20,4% (Liu SV et al., Ann Oncol 2020, 31 [suppl\_4]:S754–S840, Abstract 1781MO). Dabei fand sich neben den bekannten prognostischen Faktoren wie dem Laktatdehydrogenase-Wert oder der Tumorlast kein Nachweis einer Interaktion zwischen diesen Parametern und

der Medikation in einem Therapiearm. Unter der Chemo-Immunkombination sehe man also, „dass alle Patienten, unabhängig von Tumor- oder Patientencharakteristika Chancen haben, zu diesen Langzeitüberlebenden zu gehören“, so Röring.

Der niedergelassene Onkologe Dr. Marius Bartels, Mönchengladbach, sieht in den Daten ein „Practice Changing“ für die Erstlinientherapie beim SCLC und eine neue Option für die Zweitlinientherapie beim NSCLC. Er verwies auch auf die Ergebnisse der Studie IMpower133: Weder der PD-L1-Expressionsstatus noch die Tumorlast seien prädiktiv für das Ansprechen der Patienten. Die in der Studie verfügbare Option einer Chemotherapie-freien Erhaltungstherapie mit Atezolizumab könne zudem eine Behandlung ermöglichen, die mit weniger Belastung und höherer Lebensqualität für die Patienten verbunden sei.

Herbst-Update: Der Webcast zu ESMO und DGHO „Neue Daten zu Rozlytrek®, Tecentriq® und der molekulargenetischen Testung“; Veranstalter: Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen; Bericht: Dr. Andreas Häckel, Frankfurt/Main.

## Zweit- und Drittlinie beim nicht kleinzelligen Lungenkarzinom

### Was kommt nach der Immuntherapie?

Wie die Behandlung des metastasierten nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach Progression unter Immuncheckpointinhibitor-basierter Therapie fortgesetzt werden sollte, ist aktuell eine viel diskutierte Frage.

Die Immuntherapie hat die Prognose von Patienten mit metastasiertem NSCLC erheblich verbessert. Daher empfehlen die

Autoren der Onkopedia-Leitlinie, Patienten ohne therapierbare, aktivierende Mutationen mit Pembrolizumab ± einer Platin-basier-

ten Chemotherapie zu behandeln (Onkopedia-Leitlinie „Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig; Stand: Oktober 2019). Patienten, die

#### Impressum

Redaktion:  
Dr. Anne Kathrin Steeb

Leitung Corporate Publishing:  
Ulrike Hafner (verantwortlich)

News & Views in „Der Neurologe“  
Band 18, Heft 2, März 2021

Die Herausgeber der Zeitschrift  
übernehmen keine Verantwortung  
für diese Rubrik.

Springer Medizin Verlag GmbH  
Heidelberger Platz 3, 14197 Berlin  
Geschäftsführer: Joachim Krieger,  
Fabian Kaufmann

Die Springer Medizin Verlag GmbH  
ist Teil der Fachverlagsgruppe  
Springer Nature.

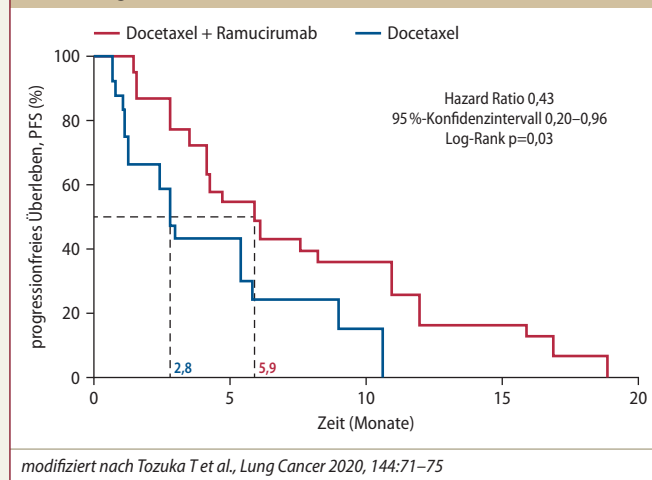
© Springer Medizin Verlag GmbH

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

unter einer Checkpointinhibitor-basierten Erstlinientherapie eine Progression entwickeln, hätten jedoch nur noch wenige Optionen, sagte Prof. Dr. Wolfgang Brückl, Oberarzt und Leitung Pneumologische Onkologie, Universitätsklinik der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität, Nürnberg: Docetaxel in Kombination mit Ramucirumab (Cyramza®) oder Nintedanib, andere Chemotherapien oder Monotherapien, die laut Brückl wenig Erfolgsaussicht bieten (Onkopedia-Leitlinie, Stand: Oktober 2019).

Besonders gute Ergebnisse nach Checkpointinhibitor-Vorbehandlung erzielen die Patienten mit Docetaxel + Ramucirumab. In einer retrospektiven Studie mit 99 Patienten führte die Zugabe von Ramucirumab zu Docetaxel bei Patienten, die in der vorherigen ( $\geq 1$ .) Linie einen Immunchekpoint-Inhibitor bekommen hatten, zu einer deutlichen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (medianes PFS: 5,9 Monate versus

**Abb.** PFS von Patienten mit metastasiertem NSCLC ohne therapierbare Treibermutation, nach Progression unter einer Immuntherapie-basierten Behandlung



2,8 Monate;  $p=0,03$ ; **Abb.**) und des Gesamtüberlebens (medianes OS: 19,8 Monate versus 8,6 Monate), während nicht mit Checkpointinhibitor vorbehandelte Patienten davon keinen Vorteil hatten (Tozuka T et al., Lung Cancer 2020, 144:71–75).

**Auch in der Drittlinie besseres PFS und OS**

Die hohe (von der Histologie unabhängige) Effektivität von Docetaxel + Ramucirumab nach Checkpointinhibitor-Vorbehandlung bestätigte eine von Brückl et al. an neun deutschen Zentren

durchgeführte retrospektive Studie mit 67 Patienten, die alle in der Erstlinie eine Platin-basierte Chemotherapie, in der Zweitlinie eine Immuntherapie und in der Drittlinie Docetaxel + Ramucirumab erhalten hatten (Brueckl WM et al., Clin Med Insights Oncol 2020, 14:1–9). Mit einem medianen PFS von 6,8 Monaten, einer medianen Ansprechdauer von 10,2 Monaten sowie einem medianen OS ab Beginn der Behandlung mit Docetaxel + Ramucirumab von 11,0 Monaten wurden Ergebnisse erzielt, die in der Drittlinie beim metastasierten NSCLC in der Regel nicht beobachtet werden, resümierte Brückl. Die Ansprechrate betrug 36 %, die Krankheitskontrollrate 69 %.

Online-Presskonferenz „Metastasiertes NSCLC ohne Treibermutation: Was tun nach Progress unter initialer platinbasierter Immunchemotherapie?“, Veranstalter: Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg v. d. H.; Bericht: Dr. Günter Springer, Darmstadt.

**Lungenerkrankungen durch nicht tuberkulöse Mykobakterien**

**Inhalative Therapieoption für MAC-Lungenentzündung macht antimikrobielle Kombination effektiver**

*Eine neue antibiotische Therapie erweitert das Behandlungsspektrum bei Lungenentzündungen, die durch nicht tuberkulöse Mykobakterien verursacht werden (NTM-LD). Liposomales inhalatives Amikacin (ALIS) erhöhte in der CONVERT-Studie die Effektivität der antimikrobiellen Kombinationstherapie deutlich.*

NTM-LD sind tuberkuloseartig verlaufende Lungenerkrankungen, die durch andere Mykobakterien als Mycobacterium tuberculosis verursacht werden. Ihre Prävalenz werde in Deutschland auf etwa 3 bis 3,5 pro 100.000 geschätzt, sagte Prof. Dr. Tobias Welte, Direktor der Klinik für Pneumologie, Medizinische Hochschule Hannover: Jedoch sei die Dunkelziffer vermutlich sehr hoch.

NTM-LD können durch zahlreiche unterschiedliche Mykobakterien verursacht werden. In Deutschland sei Mycobacterium

avium complex (MAC) mit einem Anteil von 55 % klar der wichtigste Erreger. Für die MAC-NTM-LD wurde mit ALIS im Oktober 2020 eine neue Behandlungsoption zugelassen, die seit Dezember 2020 auf dem Markt verfügbar ist (Arikayce® liposomal). Sie ist indiziert bei erwachsenen Patienten mit MAC-NTM-LD mit begrenzten Behandlungsoptionen, die keine zystische Fibrose haben.

**ALIS als Zusatz zur GBT**

ALIS wurde als Zusatz zu einer leitliniengemäßen, anti-

krobiellen Kombinationstherapie (GBT) in der CONVERT-Studie bei 336 behandlungsrefraktären Patienten mit MAC-NTM-LD randomisiert mit GBT allein verglichen (Griffith DE et al., Am J Respir Crit Care Med 2018, 198:1559–1569) Die Behandlungsdauer betrug mindestens zwölf Monate nach Sputumkonversion, primärer Endpunkt war eine Sputumkonversion in den Monaten 4, 5 und 6 nach Therapiebeginn. Dies erreichten 29 % der Patienten im ALIS/GBT-Arm, versus 8,9 % im GBT-Arm. Der Therapieerfolg war

anhaltend: Drei Monate nach Therapieende zeigten 16,1 % der ehemaligen ALIS/GBT-Patienten weiterhin eine Serokonversion, aber kein Patient in der Kontrollgruppe.

Begleitet wurde die höhere Effektivität von leicht erhöhten unerwünschten Wirkungen, überwiegend solche, die für eine Aminoglykosid-Therapie zu erwarten sind. Durch die Inhalation werde aber im Vergleich zur i. v. Therapie eine deutlich bessere Gewebeaktivität erreicht, betonte Dr. Harald Hoffmann, Ärztlicher Leiter des Synlab Gauting. Insgesamt ist das Verhältnis von Effektivität zu unerwünschten Wirkungen bei der Inhalation günstiger.

Virtuelle Launch Pressekonferenz „NTM-Lungenerkrankungen: Arikayce® liposomal – Erstes zugelassenes Arzneimittel für Patienten mit MAC-Lungeninfektion“, Veranstalter: Insmed Germany GmbH, Frankfurt/Main; Bericht: Philipp Grätzel von Grätz, Berlin.



## Schweres eosinophiles Asthma

### Therapie mit Biologika: individuell und fortschrittlich

*Asthma bronchiale ist ein Syndrom, das sich in verschiedenen Phänotypen zeigt und dem unterschiedliche Pathomechanismen zugrunde liegen können. In der Pathogenese des eosinophilen Asthmas kommt dem Zytokin Interleukin-5 (IL-5) eine zentrale Rolle zu.*

Klinisch lässt sich das allergische vom nicht allergischen Asthma unterscheiden, weitere Differenzialdiagnosen sind etwa das Early-onset-Asthma, berufsbedingtes Asthma, ein Analgetika-sensitives oder auch schweres Asthma. Darüber hinaus gibt es heute Möglichkeiten für eine weitere spezifische Phänotypisierung jenseits des klinischen Erscheinungsbilds mithilfe von Biomarkern (z. B. Tiotiu A, *Asthma Res Pract* 2018, 4:10). Die moderne Differenzierung orientiert sich sowohl an der Art der Entzündungsreaktion (eosinophile, neutrophile und Pauci-granulocytäre Entzündung) als auch an der Genexpression in der Lunge (niedrige oder hohe Typ-2-Helferzellen [Th2]-Expression). Das Th2-gesteuerte eosinophile Asthma kann aber sowohl allergisch, also IgE (Immunglobulin E)-vermittelt, als auch nicht allergisch

sein. Zu den für die Symptomatik entscheidenden Mediatoren gehören IL-5 und IL-13.

#### Genauere Phänotypisierung ermöglicht individualisierte Therapie

Die Phänotypisierung ist die Basis für eine zielgerichtete und somit individualisierte Therapie mit Biologika (z. B. Chung KF, *Curr Opin Pulm Med* 2018;4–10). Indiziert sind diese Substanzen bei Patienten mit einem schweren Asthma. Ein solches liegt vor, wenn die Symptomatik trotz hoch dosierter Therapie und Überprüfung der Therapieadhärenz sowie korrekter Inhalationstechnik, Ausschluss von Differenzialdiagnosen, Therapie der Komorbiditäten und Ausschaltung von Triggerfaktoren unkontrolliert bleibt. Die aktualisierte Leitlinie der Global Initiative for Asthma (GINA) empfiehlt auf

der Stufe 5 immer ein Biologikum ([https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report\\_-final\\_-wms.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final_-wms.pdf); letzter Zugriff: 19.01.2021). Ein Biologikum ist nach Ansicht von Dr. Justus Zeeuw, niedergelassenem Pneumologen in Köln, insbesondere im Hinblick auf die Nebenwirkungen, eine bessere Alternative als die Kortikoidtherapie.

#### IL-5-Inhibition bei Eosinophilie

Die Wahl des Biologikums sollte sich am Phänotyp und an Biomarkern, insbesondere der Eosinophilenzahl, orientieren. Als Antikörper gegen IgE steht Omalizumab zur Verfügung. Sinnvoll ist dieses Therapieprinzip, wenn bei einem allergischen Asthma als Biomarker IgE im Serum nachgewiesen werden kann. Doch bei bis zu 79% der Patienten mit einem

schweren Asthma findet sich eine eosinophile Entzündung. Ein Therapieprinzip für das schwere eosinophile Asthma ist die Blockade von IL-5 durch einen humanisierten monoklonalen Antikörper wie Mepolizumab (Nucala®). Die Wirksamkeit und Sicherheit von Mepolizumab wurden in klinischen Studien untersucht. Mit dieser Substanz konnten Zeeuw zufolge die Symptomatik und das Exazerbationsrisiko um mehr als 50% reduziert werden und auch die Lungenfunktion verbesserte sich. Außerdem konnte die Dosis an oralen Kortikoiden deutlich gesenkt werden (Halder Petal., *N Engl J Med* 2009, 360:973–984). Wirksamkeit und Sicherheit wurden in Langzeitstudien bestätigt (Khatris S et al., *J Allergy Clin Immunol* 2019, 143:1742–1751.e7; Khurana S et al., *Clin Ther* 2019, 41:2041–2056.e5). Mepolizumab steht auch als Fertipgen zur Verfügung und kann vom Patienten selbst injiziert werden (Fachinformation Nucala®, Stand: August 2020).

Webinar „Eosinophiles Asthma im Praxisalltag: Differenzieren, therapieren und managen“; Veranstalter: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, München; Bericht: Dr. Peter Stiefelwagen, Starnberg.

## Präzision in der Bildgebung und vereinfachte Arbeitsabläufe

### Nicht nur COVID-19-bedingte Lungenveränderungen schnell identifizieren

*Neuartige Kommunikations- und Visualisierungslösungen können Arbeitsabläufe optimieren und schnellere Diagnosen ermöglichen – insbesondere in Pandemiezeiten.*

Durch die steigende Inanspruchnahme der modernen Bildgebung, der damit einhergehenden Datenflut und dem hohen zeitlichen Aufwand für die Befundung sind neuartige Ansätze dringend gefragt. Laut Kees Wesdorp, Chief Business Leader Precision Diagnosis bei Royal Philips, können neuartige Kommunikationssysteme zur Stärkung der digitalen Interaktion zwischen Krankenhäusern und Patienten beitragen. Die Folge sind weniger Terminausfälle (Erinnerungen per SMS) und kürzere Vorbereitungszei-

ten. Bei der Bildakquisition können intelligente Workflow-Lösungen die Produktivität steigern, indem sie Arbeitsschritte vereinfachen. Die herstellerneutrale Radiology Workflow Suite umfasst Lösungen aus Bildgebungstechnologien, IT-Systemen, Disease Management und Patientenbindung.

#### COVID-19: Lungeninfiltrate automatisiert erkennen

Die neueste Version der Visualisierungslösung IntelliSpace Portal, ein zentrales Element der Radio-

logy Workflow Suite, bietet ein umfassendes fach- und modalitätenübergreifendes Software-Paket. Es unterstützt Radiologen mit Algorithmen der künstlichen Intelligenz für kardiologische, pulmonologische, onkologische und neurologische Fragestellungen und vereinfacht die standort- und fachübergreifende Befundung. So könne beispielsweise die automatische Detektion und Charakterisierung von Lungeninfiltraten Radiologen bei der Befundung viraler Pneumonien unterstützen, so Prof. Dr. Hans-Ulrich Kauczor, Universitätsklinikum Heidelberg. IntelliSpace Portal 12 nutzt Algorithmen der künstlichen Intelligenz, die etwa bei Verdacht auf

COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) die quantitative Beurteilung von Lungeninfiltraten erleichtern und die diagnostische Sicherheit erhöhen können. Mithilfe von Telepräsenzlösungen wie dem Radiology Operations Command Center können sich medizinisch-technische Radiologieassistenten aus der Entfernung auf Computertomographie- und Magnetresonanztomographie-Systeme aufschalten. Das reduziert in Pandemiezeiten auch das Infektionsrisiko.

Internationaler Philips Media Roundtable anlässlich der virtuellen Jahrestagung der Radiological Society of North America (RSNA) 2020; Veranstalter: Royal Philips, Amsterdam, Niederlande; Bericht: Dr. Yvette C. Zwick, München.

## Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

### Exazerbationen vermeiden: für eine bessere Prognose entscheidend

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) zählt zu den häufigsten Todesursachen weltweit. Um die Prognose zu verbessern, sollten Symptome effizient gelindert und Exazerbationen vermieden werden.

In Deutschland leiden etwa 8–12% der Bevölkerung an COPD ([www.lungenaerzte-im-netz.de/krankheiten/copd/haeufigkeit/](http://www.lungenaerzte-im-netz.de/krankheiten/copd/haeufigkeit/); letzter Zugriff: 25.01.2021). Der Krankheitsverlauf ist bei COPD meist chronisch-progredient unter stetiger Zunahme von Atemnot sowie stetigem Verlust der Lungenfunktion. In jedem Stadium der Erkrankung seien Exazerbationen möglich, warnte Prof. Dr. Claus Vogelmeier, Leiter des Schwerpunkts Pneumologie, Klinik für Innere Medizin, Universitätsklinikum Marburg. Die akuten Verschlechterungen der Symptomatik, oft im Rahmen eines Atemwegsinfekts, seien prognostisch mit einem Myokardinfarkt zu vergleichen, betonte Vogelmeier,

und beschleunigten die körperliche Abwärtsspirale zu immer mehr Einschränkungen im Alltag. Zudem erhöhe sich nach einer mittelschweren Exazerbation (Einsatz oraler Kortikosteroide und/oder Antibiotika nötig) das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen deutlich.

#### Bei häufigen Exazerbationen konsequent therapieren

Im Schnitt liege die jährliche Exazerbationsrate von COPD-Patienten bei >0,5/Jahr, berichtete PD Dr. Christian Geßner, niedergelassener Pneumologe, Leipzig. Erhöht sei das Risiko bei Patienten mit erhöhten Blut-Eosinophilenwerten, mit schlechter Lungenfunktion und mit Komorbiditäten

wie Herzinsuffizienz, Asthma und gastroösophagealem Reflux. „Die beste Exazerbationstherapie ist die Verhinderung durch eine umfassende und konsequente COPD-Therapie“, sagte Geßner.

#### Wenn duale Bronchodilatation nicht ausreicht

Auch eine effiziente Symptomlinderung ist prognostisch von Bedeutung. Ein hoher Beschwerdeggrad korreliere mit einem erhöhten Risiko für Klinikeinweisungen und sogar einem erhöhten Sterberisiko, berichtete Vogelmeier. Frühzeitig sollten die Patienten eine duale Bronchodilatation mit einem lang wirksamen Anticholinergikum (LAMA) und einem lang wirksamen Beta-2-Agonisten

(LABA) erhalten. Unter Therapie mit nur einem Bronchodilatator seien die meisten COPD-Patienten weiterhin stark symptomatisch. Bei Patienten mit regelmäßigen Exazerbationen in der Vergangenheit sollte eine Eskalation zur Tripletherapie erfolgen, also LAMA/LABA plus inhalative Kortikosteroide. Zudem sollte auf die richtige Inhalationstechnik der Patienten geachtet werden.

Die Triple-Kombination Trixeo Aerosphere® (Formoterol/Glycopyrronium/Budesonid) von AstraZeneca wurde in der Europäischen Union für die Erhaltungstherapie bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) zugelassen. Die Fixkombination ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit moderater bis schwerer COPD, die mit einer Kombination aus inhalativen Kortikosteroiden (ICS) und LABA oder einer Kombination aus LABA und LAMA nicht ausreichend eingestellt sind. Die Marktzulassung von Trixeo Aerosphere® wurde der EMA (European Medicines Agency) bereits im Oktober 2020 vom CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) empfohlen.

Virtueller Media-Round-Table „Die Abwärtsspirale stoppen – COPD neu bewerten“; Veranstalter: AstraZeneca GmbH, Wedel; Bericht: Roland Fath, Hamburg.

## Möglicher neuer Therapieansatz

### Monoklonaler Antikörper Canakinumab hemmt die protumorale Inflammation

Beim nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) gibt es mit der Hemmung der protumoralen Inflammation durch den monoklonalen Antikörper Canakinumab einen möglichen neuartigen Therapieansatz.

Die protumorale Inflammation nimmt eine Schlüsselrolle in der Krebsentstehung ein, erläuterte Prof. Dr. Michael Thomas, Chefarzt Internistische Onkologie der Thoraxtumoren, Thoraxklinik Heidelberg und Universitätsklinikum Heidelberg. Haupttreiber der protumoralen Inflammation sei das Zytokin Interleukin (IL)-1 $\beta$ .

#### Studie CANTOS: geringere Krebsinzidenz

Der monoklonale Antikörper Canakinumab (ACZ885), der IL-1 $\beta$

hemmt, wurde ursprünglich in der Studie CANTOS (Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study) bei mehr als 10.000 Patienten mit überstandem Myokardinfarkt untersucht. Die Patienten erhielten 50 mg, 150 mg oder 300 mg Canakinumab s.c. alle drei Monate oder ein Placebo. Es zeigte sich, dass die Entzündungshemmung u.a. die Krebsinzidenz und die Krebsmortalität bei Patienten, die Canakinumab erhielten, im Vergleich zu Placebo reduzierte

(Ridker PM et al., N Engl J Med 2017, 377:1119–1131).

#### Studienprogramm CANOPY

In einer weiteren Auswertung wurde gezeigt, dass sich unter der höchsten Canakinumab-Dosis die Lungenkrebsinzidenz um 67% (Hazard Ratio [HR] 0,33; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,18–0,59);  $p < 0,0001$ ) und die lungenkrebsbedingte Mortalität um 77% reduzierten (HR 0,23; 95%-KI 0,10–0,54;  $p = 0,0002$ ; Ridker PM et al., Lancet 2017, 390:1833–1842).

Wie Thomas ausführte, wurde nun das breit aufgestellte Studienprogramm CANOPY (CANakinumab Outcomes in Patients with NSCLC Study) initiiert, um den Effekt von Canakinumab auf die protumorale Inflammation und auf das Überleben von Patienten mit NSCLC weiter zu untersuchen ([www.hcp.novartis.com/medical/areas-of-research/lung/il-1b/canopytrials/canopy-program-overview](http://www.hcp.novartis.com/medical/areas-of-research/lung/il-1b/canopytrials/canopy-program-overview); letzter Zugriff: 21.01.2021).

Virtuelles Novartis Medical Symposium „Update Lungenkarzinom: Pro-tumorale Inflammation“ anlässlich der virtuellen Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie 2020; Veranstalter: Novartis Pharma GmbH, Nürnberg; Bericht: Sabrina Kempe, Dresden.

## ALK+ und EGFR+ nicht kleinzelliges Lungenkarzinom

### Erstlinientherapie mit Brigatinib

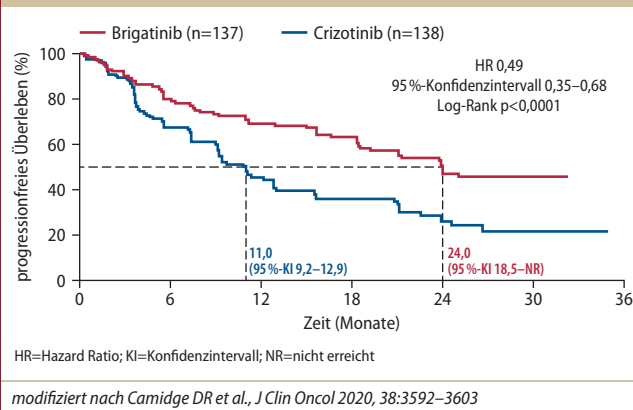
Beim nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) weisen einige Tumoren Mutationen des EGFR (epidermal growth factor receptor)-Gens oder Translokationen des ALK (anaplastic lymphoma kinase)-Gens auf. Dies kann eine zielgerichtete Behandlung ermöglichen.

Insertionsmutationen im Exon 20 des EGFR liegen bei etwa 1–2% der NSCLC-Tumoren vor und sind damit vergleichsweise selten. Künftig könnte der EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor Mobocertinib (TAK-788) eine Option für die Behandlung von Patienten mit diesem Profil sein: In einer Phase I/II-Studie konnten die Wirksamkeit und Sicherheit bei 28 Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und EGFR-Exon-20-Insertion gezeigt werden (Riely G, Ann Oncol 2020, 31 [suppl\_4]:1261MO). Weitere Studien zu Mobocertinib wurden bereits initiiert.

#### Längeres PFS durch ALK-Inhibition

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Brigatinib (Alunbrig®), einem ALK-Inhibitor, wurde in der randomisierten, offenen Phase-III-

**Abb.** Progressionsfreies Überleben unter Brigatinib versus Cabozantinib bei Patienten mit ALK+ NSCLC (Intention-to-Treat-Population)



Studie ALTA-1L (ALK in Lung Cancer Trial of brigAtinib in 1st Line) im direkten Vergleich zu Crizotinib geprüft (Camidge DR et al., J Clin Oncol 2020, 38:3592–3603). 275 Patienten mit lokal fortgeschrit-

tenem oder metastasiertem ALK-positivem NSCLC, die noch nicht mit einem ALK-Inhibitor behandelt wurden, erhielten Brigatinib (180 mg einmal täglich) oder Crizotinib (250 mg zweimal täglich)

bis zur Krankheitsprogression. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS). Der aktuellen zweiten Interimsanalyse zufolge betrug das mediane PFS unter Brigatinib 24,0 Monate versus 11,0 Monate unter Crizotinib (Hazard Ratio [HR] 0,49; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,35–0,68;  $p < 0,0001$ ; **Abb.**). Für die Subgruppe der Patienten mit Hirnmetastasen bei Studieneinschluss zeigte sich eine PFS-Risikoreduktion um 75% (HR 0,25; 95%-KI 0,14–0,46).

Brigatinib wurde im November 2018 zur Behandlung erwachsener Patienten mit ALK-positivem NSCLC, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden, zugelassen. Im April 2020 wurde die Zulassung für ALK-positive Patienten ohne Vorbehandlung mit einem ALK-Inhibitor erweitert. Somit sind nun 4 ALK-Inhibitoren für die Erstlinienbehandlung zugelassen. Brigatinib wird einmal täglich, unabhängig von den Mahlzeiten als Tablette eingenommen.

Symposium „Treiber-mutiertes NSCLC: ALK Translokation und EGFR Exon-20-Insertion im Fokus“ anlässlich der virtuellen Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie 2020; Veranstalter: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG, Berlin; Bericht: Dr. Ine Schmale, Westerbürg.

## Inhalative Kortikosteroide und duale Bronchodilatation bei Asthma

### Tripletherapie verbessert die Lungenfunktion und reduziert Exazerbationen

Reichen bei der Asthmatherapie niedrig dosierte inhalative Kortikosteroide (ICS) in Kombination mit lang wirksamen Beta-2-Agonisten (LABA) für die Asthmakontrolle nicht aus, steht man vor der Entscheidung, in einer nächsten Stufe die ICS-Dosis zu erhöhen oder mit einem lang wirksamen Anticholinergikum (LAMA) einen zweiten Bronchodilatator hinzuzufügen.

Wie eine Analyse der Daten von 45.804 Asthmapatienten in britischen Registern gezeigt hat, erreichen auch ein Jahr nach Ausweitung der Therapie auf eine ICS/LABA-Kombination 35–45% der Patienten immer noch keine ausreichende Asthmakontrolle – unabhängig davon, ob sie niedrig oder hoch dosiertes ICS erhalten (Buhl R et al., Respir Med 2020, 162:105859).

Diese Patienten können von einer Tripletherapie mit Hinzunah-

me eines LAMA profitieren, wie Prof. Dr. Roland Buhl, Medizinische Klinik III, Universität Mainz, am Beispiel der CAPTAIN-Studie erläuterte. An der Studie nahmen 2.439 Patienten teil, deren Asthma unter einer ICS/LABA-Therapie unzureichend kontrolliert war. Die Patienten erhielten randomisiert entweder die Zweierkombination Fluticasonfuroat (FF)/Vilanterol (VI) in zwei ICS-Dosierungen (100 µg oder 200 µg) oder eine

Dreier-Fixkombination von FF/Umeclidinium (UMEC)/Vilanterol (VI) (z. B. in Elebrato® Ellipta®) in einem Inhalator in verschiedenen ICS- und UMEC-Dosierungen. Die Dreierkombinationen führten zu einer deutlich besseren Lungenfunktion und auch die Exazerbationsrate nahm ab. Hierbei war die Zweierkombination mit der höheren FF-Dosis jedoch genauso effektiv – insbesondere profitierten Patienten mit Hinweisen auf ei-

ne Typ-2-Inflammation mit hohen Eosinophilenzahlen und Stickstoffmonoxid-Werten von der höheren ICS-Dosierung (Lee LA et al., Lancet Respir Med 2020, 9:69–84).

#### Individuell zugeschnittene Therapie

Hieraus ergebe sich in der Praxis auch eine Möglichkeit zur Differenzialtherapie, so Buhl. Die Tripletherapie sei vor allem bei Patienten erste Wahl, die unter Dyspnoe aufgrund einer eingeschränkten Lungenfunktion leiden. Eine Verdopplung der ICS-Dosis könne bei Patienten mit Hinweisen auf eine hohe Entzündungsaktivität sinnvoll sein, bei denen vor allem die Exazerbationsrate gesenkt werden soll.

Fortbildungsveranstaltung „pneumovisions: Asthma-Update“, Berlin; Veranstalter: Berlin-Chemie AG, Berlin; Bericht: Maria Weiß, Berlin.



**März 2021**

Wiesbaden 12.–13.03.2021

**Aufbaukurs Allergologie**

Allergologie als Querschnittsfach  
 Themen: - aktuelle Immunologie –  
 Allergische Rhino-Sinusitis – allergischer  
 Paukenerguß? – Asthma bronchiale  
 – Lungenfunktionsprüfung – bronchiale  
 Provokation – Insektengiftallergie –  
 Kontaktekzem – Angioödem – Arzneimit-  
 telreaktionen – Nahrungsmittelallergien  
 – Besonderheiten der Allergologie bei  
 Kindern – Berufsallergosen – Umwelt-  
 schadstoffe – toxische Rhinopathie – ASS-  
 Intoleranz-Syndrom (M. Samter) – lokale  
 allergische Rhinitis – Fallvorstellungen  
 Wiss. Leitung: Prof. Dr. med. Ludger  
 Klimek

Auskunft: Frau Katja Reichardt,  
 GEKA mbH, An den Quellen 10,  
 65183 Wiesbaden,  
 Fon: 0611308608290,  
 kongressorganisation@  
 allergiezentrum.org,  
 www.allergiezentrum.org

**April 2021**

Heidelberg 17.04.2021

**8. Symposium – Seltene Lungenerkrankungen im Fokus**

Wiss. Leitung: Prof. Dr. med. Michael  
 Kreuter, Prof. Dr. med. Felix J. F. Herth,  
 Prof. Dr. med. Detlef Kirsten  
 Auskunft: Berta Schremser,  
 Thoraxklinik Heidelberg,  
 Röntgenstraße 1, 69126 Heidelberg,  
 Fon: 062213968242,  
 berta.schremser@med.uni-heidelberg.de

**Mai 2021**

Eltville am Rhein 07.–08.05.2021

**Allergologie im Kloster**

Interdisziplinäres Symposium mit  
 Workshops  
 Wiss. Leitung: Prof. Dr. med. Ludger  
 Klimek  
 Auskunft: Frau Katja Reichardt,  
 GEKA mbH, An den Quellen 10,  
 65183 Wiesbaden,  
 Fon: 0611308608290,  
 info@allergologie-im-kloster.org,  
 www.allergologie-im-kloster.org

**Juni 2021**

Leipzig 02.–05.06.2021

**DIGITAL 61. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP)**

Wiss. Leitung: Prof. Dr. Gernot Rohde  
 Auskunft: wikonec GmbH  
<https://pneumologie-kongress.de/>

**September 2021**

Salzburg 23.–24.09.2021

**HYBRID 52. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Innere Medizin (ÖGIM)**

Innere Medizin 2021  
 Themen: Der Mensch im Mittelpunkt  
 Wiss. Leitung: Univ. Prof. Dr. P. Fickert  
 Auskunft: Salzburg Kongress, Auersperg-  
 straße 6, 5020 Salzburg, Österreich,  
 www.salzburgcongress.com

**November 2021**

München 20.–21.11.2021

**60. Bayerischer Internisten-Kongress**

Auskunft: Frau Lisa Günther, MCN  
 Medizinische Congressorganisation  
 Nürnberg AG, Neuwiederstr. 9,  
 90411 Nürnberg,  
 Fon: 0911 393 16-25,  
 guenther@mcn-nuernberg.de,  
<https://www.mcn-nuernberg.de>

Wiesbaden 26.–27.11.2021

**Allergologie Grundkurs**

Grundlagen der Allergologie  
 Themen: - Immunol. Grundlagen der  
 Typ-I-Allergie – Pathophysiologie –  
 Mukoziliärer Transport – Was macht ein  
 Molekül zum Allergen? – Allergenkunde  
 – allergologische Anamnese – Haut-  
 testung – nasale Provokationstestung  
 – In-vitro-Diagnostik – Molekulare  
 Allergiediagnostik – Biologika – Nasenzy-  
 tologie – Möglichkeiten der Allergen-  
 karencz – Medikamentöse Therapie  
 (topisch/systemisch) - Immuntherapie  
 (Grundlagen/Durchführung) – Handha-  
 bung von Komplikationen  
 Wiss. Leitung: Prof. Dr. med. Ludger  
 Klimek

Auskunft: Frau Katja Reichardt,  
 GEKA mbH, An den Quellen 10,  
 65183 Wiesbaden,  
 Fon: 0611308608290,  
 kongressorganisation@  
 allergiezentrum.org,  
 www.allergiezentrum.org

**Januar 2022**

Wiesbaden 21.–22.01.2022

**ALLERGOLOGIE Aufbaukurs**

Allergologie als Querschnittsfach  
 Themen: - aktuelle Immunologie –  
 Allergische Rhino-Sinusitis – allergischer  
 Paukenerguß – Asthma bronchiale  
 – Lungenfunktionsprüfung – bronchiale  
 Provokation – Insektengiftallergie –  
 Kontaktekzem – Angioödem – Arzneimit-  
 telreaktionen – Nahrungsmittelallergien  
 – Besonderheiten der Allergologie bei  
 Kindern – Berufsallergosen – Umwelt-  
 schadstoffe – toxische Rhinopathie – ASS-  
 Intoleranz-Syndrom (M. Samter) – lokale  
 allergische Rhinitis – Fallvorstellungen  
 Wiss. Leitung: Prof. Dr. med. Ludger  
 Klimek

Auskunft: Frau Katja Reichardt,  
 GEKA mbH, An den Quellen 10,  
 65183 Wiesbaden,  
 Fon: 0611308608290,  
 kongressorganisation@  
 allergiezentrum.org,  
 www.allergiezentrum.org

**Terminankündigung**

Möchten Sie eine Veranstaltung in den Zeitschriften von  
 Springer Medizin ankündigen? Bitte tragen Sie Ihre Termine  
 auf [www.springermedizin.de/veranstaltungskalender](http://www.springermedizin.de/veranstaltungskalender) ein.

**Wir publizieren die Veranstaltungstermine nach bestem Wissen. Aufgrund der Coronasituation empfehlen wir jedoch, die genannten Termine vorab kurzfristig beim Veranstalter zu überprüfen.**

**Verlag:** Springer Medizin Verlag GmbH, Heidelberger Platz 3, 14197 Berlin (Betriebsstätte Heidelberg: Springer Medizin Verlag GmbH, Tiergartenstraße 17, 69121 Heidelberg; Tel. +49 6221/487-0), www.springermedizin.de

**Geschäftsführer:** Joachim Krieger, Fabian Kaufmann

**Director Journals & ePublishing:** Dr. Paul Herrmann (V.i.S.d.P.)

**Head of Journals & ePublishing 2:** Dr. Jürgen Meyer zu Tittingdorf

**Director Editorial Processes:** Dr. Frank Sommerauer

**Head of Educational Publishing:** Martina Siedler

**Editor „Der Pneumologe“:** Christine Braun, Tel. -8931, Fax -68931, christine.braun@springer.com

**Editorial Assistant:** Dr. Jutta Schneider, Tel. -8748, jutta.schneider@springernature.com

**Project Coordinator:** Tamina Gaczensky, Tel. -8186, tamina.gaczensky@springernature.com

**Gesamtleitung Corporate Publishing:** Ulrike Hafner

(Adressdaten jeweils wie Betriebsstätte Heidelberg)

**Anzeigen:** Jens Dessin (Leitung Sales & Advertising);

Ines Spankau (Anzeigenleitung, verantwortlich), ines.spankau@springernature.com,

Springer Medizin Verlag GmbH, Heidelberger Platz 3, 14197 Berlin

Tel. +49 89/203043 1339, springeronline.com/wikom

**Druck:** Wilco B.V., Vanadiumweg 9, 3812 PX Amersfoort. Printed in the Netherlands

**Erscheinungsweise:** 6 Ausgaben pro Jahr

**Papierausgabe:** ISSN 1613-5636, gedruckt auf säurefreiem Papier.

**Elektr. Ausgabe:** ISSN 1613-6055

Die elektronische Version finden Sie unter [www.springermedizin.de/der-pneumologe](http://www.springermedizin.de/der-pneumologe). Hinsichtlich der aktuellen Version eines Beitrags prüfen Sie bitte immer die Online-Version der Publikation.

**Eigentümer & Copyright:** © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021.

Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Für die in dieser Zeitschrift als Sonderteil enthaltenen Mitteilungen der Süddeutschen Gesellschaft für Pneumologie (SDGP), der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM), der Westdeutschen Gesellschaft für Pneumologie e.V. (WDGP) und des Berufsverbands der Pneumologen in Baden-Württemberg e.V. (BdP-BW) sind die Springer Medizin Verlag GmbH und die oben angegebenen Personen nicht verantwortlich. Die diesbezüglichen Verantwortlichkeiten ergeben sich aus dem gesonderten Impressum in den Mitteilungen der jeweiligen Gesellschaft.

**Bezugspreise: Vorzugspreis für persönliche Abonnenten inkl. Online-Basis-Lizenz 2021:** EUR 206,- (unverb. Preisempfehlung inkl. gesetzlicher MwSt.) zzgl. Versandkosten. (Deutschland: EUR 29,-, Ausland: EUR 47,-).

**Vorzugspreis für Ärzte in der Facharztausbildung inkl. Online-Basis-Lizenz 2021:** EUR 123,60 (unverb. Preisempfehlung inkl. gesetzlicher MwSt.)

zzgl. Versandkosten (Deutschland: EUR 29,-, Ausland: EUR 47,-).

**Institutspreis inkl. Online-Basis-Lizenz 2021:** EUR 466,- (unverb. Preisempfehlung zzgl. gesetzlicher MwSt.) zzgl. Versandkosten (Deutschland: EUR 29,-, Ausland: EUR 47,-).

**Einzelheftpreis 2021:** Euro 45,- (unverb. Preisempfehlung inkl. gesetzlicher MwSt.) zzgl. Versandkosten.

Der Bezugspreis ist im Voraus zu zahlen. Das Abonnement kann bis 30 Tage vor Ende des Bezugszeitraums gekündigt werden.

## Kontakt

**Haben Sie Fragen, Anmerkungen, Lob oder Kritik?**

**So erreichen Sie den Verlag:**

**Fragen zum Abonnement/Adressänderungen/Online-Zugang**

Springer Nature Customer Service Center GmbH

Tiergartenstraße 15, 69121 Heidelberg

Tel.: +49 (0)6221/345-0, Fax: +49 (0)6221/345-4229,

Montag bis Freitag, 9.00 Uhr bis 17.00 Uhr

E-Mail: [Leserservice@springernature.com](mailto:Leserservice@springernature.com)

**Wichtiger Hinweis:** Zeitschriften werden nicht automatisch im Rahmen eines Nachsendeantrags berücksichtigt. Bitte informieren Sie unseren Kundenservice daher frühzeitig über Adressänderungen.

**Redaktion Springer Medizin Verlag:**

Christine Braun,

Springer Medizin Verlag GmbH, Tiergartenstraße 17, 69121 Heidelberg,

Tel.: +49(0)6221/487-8931, E-Mail: [christine.braun@springernature.com](mailto:christine.braun@springernature.com)



Foto: Jorge Figueiredo, fotolia.com

**Bestellungen oder Rückfragen** nimmt jede Buchhandlung oder der Verlag entgegen. **Springer Nature Customer Service Center GmbH**, Tiergartenstraße 15, 69121 Heidelberg, Tel. +49 62 21-345-0, Fax +49 62 21-345-4229, [Leserservice@springernature.com](mailto:Leserservice@springernature.com) (Mo.–Fr. 9.00 Uhr bis 17.00 Uhr)

**Autoren** können unter bestimmten Voraussetzungen an der Ausschüttung der Bibliotheks- und Fotokopiertantiemen teilnehmen. Einzelheiten bei VG WORT, Abt. Wissenschaft, Goethestraße 49, 80336 München.

**Angaben über Dosierungsanweisungen** und Applikationsformen sind anhand anderer Literaturstellen oder der Packungsbeilage auf ihre Richtigkeit zu überprüfen. Der Verlag übernimmt keine Gewähr.

**Generisches Maskulinum:** Aus Gründen der besseren Lesbarkeit und Verständlichkeit der Texte wird in Springer-Publikationen in der Regel das generische Maskulinum als geschlechtsneutrale Form verwendet. Dies impliziert immer beide Formen, schließt also die weibliche Form mit ein. Die Verwendung von Ersatzformen ist vom jeweiligen Verwendungszweck abhängig.

+++ Bitte beachten Sie die geänderten Bezugsbedingungen 2021 +++

## Vorschau

Heft 3 · Mai 2021

### Leitthema

## Lunge im Alter

**Redaktion: Sven Stieglitz, Wuppertal**

- Spirometrie im höheren Lebensalter
- Probleme der Inhalation im Alter
- Pneumonie im hohen Lebensalter
- Alterung von Lunge und Immunsystem als Meilensteine in der Pathogenese von idiopathischer Lungenfibrose und COVID-19

**CME** Zertifizierte Fortbildung

## Update Pulmonale Hypertonie

(Änderungen vorbehalten)





# ASTHMA

## REVINTY®

Weil mehr Asthmakontrolle<sup>1</sup>  
1-fach ist!



1. Mehr Asthmakontrolle vs. Standardtherapie aus ICS bzw. ICS/LABA; Woodcock A et al. Lancet 2017;390:2247-55. Die Studie wurde open-label, randomisiert, prospektiv und multizentrisch durchgeführt.

**Revinty Ellipta 92 Mikrogramm/22 Mikrogramm, Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation; Revinty Ellipta 184 Mikrogramm/22 Mikrogramm, Einzeldosiertes Pulver zur Inhalation.** Wirkstoffe: Fluticasonfuroat/Vilanterol (als Trifenat). **Zusammensetzung:** Jede einzelne Inhalation enthält eine abgegebene Dosis (die aus dem Mundstück abgegebene Dosis) von 92 bzw. 184 µg Fluticasonfuroat und 22 µg Vilanterol (als Trifenat). **Sonst. Bestandt.:** Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur). **Anwendungsgebiete:** Asthma: Regelmäßige Behandlung bei Erwachsenen u. Jugendlichen ab 12 J., bei denen ein Kombinationspräparat (langwirksamer Beta<sub>2</sub>-Agonist u. inhalatives Kortikosteroid [ICS]) angezeigt ist: Patienten, die mit ICS u. einer Bedarfsmedikation mit

inhalativen kurzwirksamen Beta<sub>2</sub>-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind od. Patienten, die mit ICS und langwirksamen Beta<sub>2</sub>-Agonisten bereits ausreichend eingestellt sind. **Zusätzl. bei Revinty Ellipta 92 µg/22 µg:** Symptomatische Behandlung v. Erwachsenen m. chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) mit einem FEV<sub>1</sub> < 70 % des Normwerts (nach Anwendung eines Bronchodilators), die trotz regelmäßiger bronchodilatatorischer Therapie Exazerbationen i. d. Vorgeschichte aufweisen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gg. die Wirkstoffe od. einen d. sonst. Bestandteile. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Kopfschmerzen, Nasopharyngitis. *Häufig:* Pneumonie, Infektion d. oberen Atemwege, Bronchitis, Influenza, Candidiasis im Mund- und Rachenraum, Schmerzen im Oropharynx, Sinusitis, Pharyngitis, Rhinitis, Husten, Dysphonie, Bauchschmerzen, Arthralgie, Rückenschmerzen, Frakturen, Muskelkrämpfe, Fieber. *Gelegentlich:* Hyperglykämie, Verschwommenes Sehen, Extrasystolen. *Selten:* Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließl. Anaphylaxie, Angioödem,

Hautausschlag, Urtikaria), Angstzustände, Tremor, Palpitationen, Tachykardie, paradoxer Bronchospasmus. **Warnhinweis:** Enthält Lactose. **Verschreibungspflichtig.** Weitere Einzelheiten enthalten die Fach- und Gebrauchsinformationen, deren aufmerksame Durchsicht empfohlen wird. **Pharmazeutischer Unternehmer:** GlaxoSmithKline (Ireland) Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irland. **Örtlicher Vertreter für Deutschland:** BERLIN-CHEMIE AG, 12489 Berlin. (Stand 12.18)

Revinty® Ellipta® wurde in Zusammenarbeit mit INNOVIVA entwickelt.

