

09/10

skriptum

Kongressjournal

wmw Wiener Medizinische Wochenschrift

7. bis 9. Oktober 2010, Stadthalle Graz

Jahrestagung 2010

der Österreichischen
Gesellschaft für Pneumologie



Wissenschaftliche Leitung: **Univ.-Prof. Dr. Horst Olschewski**

09/10

Inhalt

brief des herausgebers

- 4 Willkommen in Graz!**
H. Olschewski, Graz

beiträge

- 6 Morphologische Befunde einer Feinstaubbelastung**
A. Fisseler-Eckhoff und J. Schirren, Wiesbaden
- 11 NSCLC: Antiangiogenese mit VEGF-Inhibitoren**
M. Reck, Großhansdorf
- 14 Update Lungenkarzinom**
R. Wurm, Graz
- 15 Das fetale Tabaktsyndrom**
F. Horak, Wien
- 17 Tabakrauchprävention bei Kindern und Jugendlichen**
J. Riedler, Schwarzach/Pongau
- 19 Ambulant erworbene Pneumonie**
S. Krüger, Aachen
- 20 Epidemiologie der COPD**
M. Studnicka und B. Lamprecht, Salzburg

- 12 Impressum**

Jahrestagung 2010 der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie 7.–9. Oktober 2010, Stadthalle Graz



Information: www.ogp.at

Beiträge online unter:
www.springermedizin.at/schwerpunkt/oegp-2010



Willkommen in Graz!

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

Im Namen der ÖGP heiße ich Sie sehr herzlich willkommen zur Jahreskonferenz 2010 in Graz!

Nachdem die Stadt Graz bereits im Jahre 2006 diese wichtige Konferenz ausgerichtet hat, freut sie sich ganz besonders auf dieses Ereignis. Die ÖGP hat sich bekanntlich die Anwaltschaft für Lungengesundheit auf die Fahnen geschrieben, und saubere Luft zum Atmen gehört bekanntlich zu den wichtigsten Voraussetzungen dafür. Die Steiermark und insbesondere die Stadt Graz bemühen sich seit langer Zeit, die Feinstaubbelastung so niedrig wie möglich zu halten. Nachdem bekanntlich der Mensch die meiste Zeit des Tages in geschlossenen Räumen verbringt und hier die wichtigste Feinstaubursache das Zigarettenrauchen ist, sind alle Maßnahmen wichtig, die die Raucherrate senken. Auch hier hat die Steiermark Vorbildcharakter. Durch eine eigene Fachabteilung entstehen professionelle öffentliche Kampagnen gegen das Rauchen, und es werden speziell Jugendliche adressiert. In Zeiten knapper Finanzen ist diese Leistung ganz besonders hervorzuheben!

Die ÖGP wird heuer zum Jahreskongress wieder den Titel „Botschafter/in für Lungengesundheit“ an eine profilierte Persönlichkeit aus dem öffentlichen Leben vergeben. Damit kann die ÖGP erneut Akzente setzen und jemanden ehren, der sich mutig für den Schutz vor Rauchbelastung mit all seinen Konsequenzen eingesetzt hat und weiter einsetzt.

Das Motto der heurigen Konferenz ist „Zirkulation“. In dem eigens dafür entworfenen Logo findet sich zentral der aufsteigende Blutstrom des sauerstoffarmen Blutes und unter den symbolischen Lungen das Herabregnen des sauerstoffreichen Blutes. Damit soll auf die Wichtigkeit der Zirkulation für die Gasaustauschfunktion der Lungen hingewiesen werden. Die Auskleidung der Blutgefäße, das Endothel, weist ganz offenbar bei chronischen Lungenkrankheiten eine schwere Dysfunktion auf. Diese lässt sich interessanterweise nicht nur in den Lungengefäßen, sondern auch in den peripheren Gefäßen nachweisen. Aus diesem Grund wird das Thema „endotheliale Dysfunktion“ am Erffnungsabend dargestellt: Herr Prof. Wolfgang Graier ist Vorstand des Instituts für Molekularbiologie und Biochemie an der Medizinischen Universität Graz und ein international anerkannter und hoch gefragter Experte, der Spitzenforschung betreibt und entsprechend publiziert.

Die Zirkulation als wissenschaftlicher Schwerpunkt dieses Kongresses drückt sich auch darin aus, dass international ausgewiesene Experten zu speziellen Vorträgen eingeladen wurden. So haben wir Adam Torbicki aus Warschau gewinnen können, den federführenden Autor der aktuellen ESC-Leitlinien für die Diagnostik und Therapie der akuten Lungenembolie, und Anton VonkNoordegraf aus Amsterdam, der weltweit führend beim Verständnis der rechtsventrikulären Funktion in ihrem Zusammenspiel mit der linksventrikulären Funktion beim Cor pulmonale ist. Sebastian Ley aus Heidelberg/Toronto gehört zu den Radiologen, die sich am intensivsten mit der Bildgebung bei der pulmonalen Hypertonie beschäftigt haben, und Ardeschir Ghofrani aus Gießen gehört zu den internationalen Meinungsbildnern bei den neuen Therapieentwicklungen in der pulmonalen Hypertonie. Aber auch Irene Lang aus Wien soll hier nicht unerwähnt bleiben. Sie erforscht seit vielen Jahren international hochrangig die Grundlagen und Epidemiologie der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH), und Walter Klepetko aus Wien gehört zu den wenigen international anerkannten Operateuren für diese Krankheit weltweit. Diese Experten werden uns nicht nur neueste Daten und Einsichten präsentieren, sondern auch zur vertieften Diskussion zur Verfügung stehen.

Abgesehen vom Hauptthema behandeln wir im Programm praktisch alle relevanten Bereiche der Pneumologie. Hinzu kommen 6 DFP-Module, die am Donnerstag und am Sonntag stattfinden und somit unseren Kongress einrahmen. Selbstverständlich werden die meisten Vorträge von ausgewie-



UNIV.-PROF. DR. HORST OLSCHESKI
Leiter der Klinischen Abteilung für Lungenkrankheiten, Universitätsklinik für Innere Medizin / Pulmologie / Intensivmedizin / Infektiologie, Medizinische Universität Graz

senen österreichischen Rednern abgehalten, die allesamt große Könner auf ihrem Gebiet sind. An dieser Stelle sollen aber die internationalen Referenten besonders erwähnt werden, die unseren Kongress bereichern.

Für das Gebiet Rehabilitation und Training konnten wir Hans-Joachim Kabitz aus Freiburg gewinnen, für den wichtigen Bereich der obstruktiven Lungenkrankheiten den amtierenden DGP-Präsidenten Claus Vogelmeier aus Marburg und unser Ehrenmitglied Leonardo Fabbri aus Modena sowie Peter Williamson aus Dundee und Klaus Rabe aus Leiden, allesamt international anerkannte Meinungsbildner. Christina Smaczny aus Frankfurt/Main ist etabliert im Bereich der Mukoviszidose bei Erwachsenen, einem Feld mit zunehmender Bedeutung, nachdem bereits etwa die Hälfte aller Patienten im Erwachsenenalter sind. Sie wird über die Rolle nichttuberkulöser Mykobakterien bei CF berichten. Annette Fissler-Eckhoff aus Wiesbaden berichtet aus Sicht der Lungenpathologie über die Befunde bei Staubbelastung. Martin Reck aus Großhansdorf war maßgeblich beteiligt an der neuen S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Lungenkarzinoms und wird sich sowohl mit der Rolle der Angiogenese als auch mit der präoperativen Diagnostik auseinandersetzen. Stefan Krüger aus Aachen wird bezüglich der Pneumonie die neuesten Erkenntnisse aus dem weltbekannten deutschen CAP-Netz berichten, und Robert Bals aus Homburg/Saar gibt einen Überblick über die vielfältigen Ursachen für ein vorzeitiges Lungenemphysem.

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich beim Kongressorganisationskomitee (KOK) bedanken, welches das gesamte Programm auf der Basis der Vorschläge der Arbeitskreise und Arbeitsgruppen der ÖGP zusammengestellt hat. Mein besonderer Dank gebührt Herrn Dr. Gabor Kovacs, der dafür zuständig war, dass das Programm in alle Richtungen hin abgestimmt wurde und zeitgerecht erschienen ist.

Wir hoffen, dass wir damit allen Ansprüchen an eine umfassende und qualitativ hochwertige Fort- und Weiterbildung gerecht werden. Alle wesentlichen Themen der Pneumologie werden abgebildet. Das KOK hat sich bemüht, nicht nur state-of-the-art Beiträge zusammenzustellen, sondern auch das jeweilige Entwicklungspotential in den einzelnen Disziplinen darzustellen. Das betrifft nicht nur die klassischen Kernbereiche unseres Faches wie die Tuberkulose und die obstruktiven und restriktiven Krankheiten, sondern auch die pneumologische Onkologie, die Schlafmedizin und die Intensiv- und Beatmungsmedizin. Natürlich wird auch heuer wieder der pädiatrischen Pneumologie besondere Beachtung geschenkt.

Unser Programm wird somit hoffentlich nicht nur interessant für Pneumologen, sondern auch für Pädiater, Internisten, Intensivmediziner, Onkologen, Schlafmediziner und Thoraxchirurgen. Darüber hinaus soll der Kongress die assoziierten Berufe, nämlich Pflege, Physiotherapeuten und biomedizinische Analytiker in hohem Maße ansprechen und damit die überaus positive Entwicklung der vergangenen Jahre fortsetzen. Diese assoziierten Berufe haben sich sehr aktiv in Form von Arbeitsgruppen in der ÖGP eingebracht. Sie werden auch heuer wieder hochwertige eigene Workshops am Rande des Kongresses veranstalten. Ich glaube, wir haben ein ansprechendes Programm zusammengestellt, und in dieser Kongresszeitschrift werden Sie einen wichtigen Auszug davon wiederfinden.

Aber auch die organisatorische Seite möchte ich hervorheben. Hier gebührt mein besonderer Dank Herrn Dr. Stefan Scheidl, der sich bis zuletzt um unzählige Details kümmert und unter anderem den Gesellschaftsabend gestaltet hat. Außerdem konnten wir jederzeit auf die professionelle Hilfe von der Wiener Medizinischen Akademie (WMA) zurückgreifen und möchten uns bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern ganz herzlich bedanken, ebenso wie den zahlreichen Sponsoren, die den Kongress in dieser Größe und Ausstattung überhaupt erst möglich gemacht haben. Ich freue mich, Sie zahlreich in Graz zu begrüßen!

Ihr

Univ.-Prof. Dr. Horst Olschewski

Präsident der ÖGP

Morphologische Befunde einer Feinstaubbelastung

Entzündungsreaktionen bis zur Fibrose

Die geltenden Grenzwerte der Europäischen Union für Feinstaub (PM10) unterliegen einer heftigen Diskussion, da die Einhaltung dieser Grenzwerte einschneidende Maßnahmen erfordert. Inhalative Schadstoffe aus der Umwelt und insbesondere am Arbeitsplatz treten in Form von Gasen, Dämpfen, Rauchen oder Stäuben auf. Epidemiologische Studien belegen Zusammenhänge zwischen der Partikelbelastung der Luft und dem Auftreten kardialer und pulmonaler Erkrankungen [2]. Die Ausdehnung des kardialen und pulmonalen Schadens nach Staubbeltung wird bestimmt durch: die physikalische und chemische Natur des Staubes, die Dauer der Exposition, vorbestehende kardiale und pulmonale Erkrankungen und natürlich eine individuelle Disposition.

Bedeutung der Feinstaubexposition für das kardiale System

Folgen einer akut erhöhten Feinstaubbelastung werden insbesondere bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung, Arrhythmien und Herzinsuffizienz beobachtet. Die kardiogenen Effekte werden über lokale und systemische Entzündungsreaktionen, die zu einem gerinnungsfördernden und Thrombosefördernden Status mit Akut-Phase-Reaktionen, endothelialer Dysfunktion und Verstärkung arteriosklerotischer Prozesse führen, erklärt. Morphologisch sind Fibrinablagerungen im mikrovaskulären Gefäßbett und eine verstärkte Anlagerung von Blutplättchen an das Gefäßendothel

beschrieben. Eine Beeinflussung der Herzfunktion durch Minderdurchblutung und/oder veränderte Ionen-Kanalfunktion der Herzzellen können zu einer elektrophysiologischen Instabilität und verstärktem Auftreten von Arrhythmien führen [2].

Bedeutung der Feinstaubexposition für das pulmonale System

Das Reaktionsmuster der Lungen auf Inhalation von Fremdstoffen wechselt in der Form, Größe und Toxizität weist eine nur geringe Variationsbreite auf. Atmosphärische Aerosolpartikel gelangen durch Inhalation in den Atemtrakt. Fremdstoffe mit einer Partikelgröße über 10 µ werden über den Kinozilienschlag des Flimmerepithels bereits in der Nase, dem Rachen, dem Kehlkopf (Nasen-Rachen-Kehlkopfstaub) und dem Bronchialbereich (Tracheo-Bronchialstaub) eliminiert. Werden diese nicht ausgeatmet, resultieren eine Impaktion und Sedimentation im Lungenparenchym. Partikel kleiner als 5 µ (Alveolarstaub, Feinstaub) sind alveolargängig. Die Feinstaubpartikel werden über Alveolarmakrophagen phagozytiert und eliminiert. Dieser Mechanismus unterliegt allerdings einer Sättigung, bei deren Überschreitung eine Deposition „freier Partikel“ resultiert. Diese freien Feinstäube können zellunabhängig zur Produktion freier reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) abhängig von der chemischen Zusammensetzung des Staubes führen [3]. ROS induzieren und modulieren über verschiedene Signaltransduktionswege die

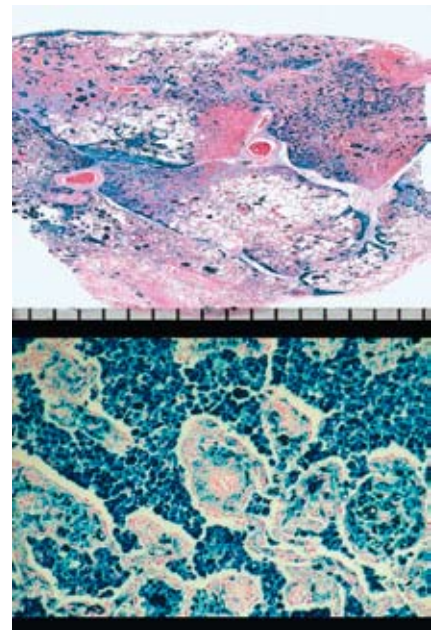


Abb. 1a und 1b: Alveolär und interstitiell betonte Ansammlung von Siderophagen, Makrophagen mit Anreicherungen von Mischstäuben im peribronchialen, perivascular, perilymphatischen und pleuralen Bindegewebe. Großschnittpräparat und Mikrofotogramm

Apoptose, Entzündung, Zellproliferation und Fibrogenese. Andererseits können Feinstäube von Epithelzellen aufgenommen werden und diese aktivieren oder schädigen. Typ-1-Pneumozyten werden im Rahmen von Reparaturprozessen durch Typ-2-Pneumozyten ersetzt, welche vermehrt TTF1 bilden und autokrin die eigene Zellproliferation und parakrin eine Fibroblastenstimulation induzieren. Aus den geschädigten Epithelzellen werden Zytokine und Chemokine freigesetzt, die zu einer Rekrutierung von Lymphozyten, insbesondere neutrophilen Granulozyten führen. Zusammen mit den intraalveolär gelegenen phagozytierenden Makrophagen resultiert das zelluläre Bild einer Alveolitis. Die aus Makrophagen und Epithelzellen freigesetzten Mediatoren (PDGF, TGF, IGF-1, TNF-alpha) bedingen durch die Stimulation von Fibroblasten und Epithelzellen einen chronischen fibrogenen Reparaturvorgang mit Kollagenfaserproduktion und Akkumulation extrazellulärer Matrixproteine im Lungeninterstitium. Den fibrosierenden Pneumokiosen ge-

Zur Person



Prof. Dr. med. Annette Fisseler-Eckhoff
 Institut für Pathologie und Zytologie (IPZ)
 Dr-Horst-Schmidt-Kliniken
 Ludwig-Erhard-Strasse 100
 65199 Wiesbaden
 Deutschland
 Fax: ++49/611-433102
 E-Mail: annette.fisseler-eckhoff@pathologie-wiesbaden.de

meinsam ist eine chronische Entzündungs-Alveolitis und Bindegewebsreaktion (Fibrose) [3]. Bei hohen Schadstoffinkorporationen von aerogen aufgenommenen Partikeln gelangen die löslichen Partikel über Diffusion sofort und binnen weniger Minuten in den Lungenkreislauf, über die Lymphgefäßverbindungen in die Lymphknoten und in das Blutssystem. Damit ist eine Ablagerung von Fremdpartikeln in anderen Organen als der Lunge morphologisch zu dokumentieren.

Morphologische Befunde nach Schweißrauchexposition

Inhalation von Schweißrauchen, die unter anderem Eisenoxide und Siliziumdioxid enthalten, führt zu einer phasenweise ablaufenden Fibrosierung des Parenchyms [5]. In Abhängigkeit vom Stadium (I-III) sind unterschiedliche Ausprägungen der alveolär und interstitiell betonten Ansammlung von Siderophagen und Makrophagen mit Anreicherungen von Mischstäuben im peribronchialen, perivasalen, perilymphatischen und pleuralen Bindegewebe mit begleitender Fibrose fassbar (Abb. 1). Sekundäre Sideroelastosen der prä- und postkapillären Lungengefäße mit Siderophilie elastischer Faserstrukturen können vorliegen. Pathologisch-anatomisch fehlen bei der klassischen Siderose in der Regel eindeutige fibrotypische Veränderungen des Lungengerüsts, es liegt eine weitgehende reaktionslose Ablagerung von Eisenoxid vor.

Morphologische Befunde nach Asbeststaubexposition

Die Exposition gegenüber Asbeststäuben verursacht primär die Induktion eines chronischen Entzündungsprozesses mit Fibroblastenproliferation und Makrophagenaktivierung [4]. Im Bereich der terminalen Bronchien entwickelt sich ein Ödem mit histiozytärer und riesenzellhaltiger Reaktion, gefolgt von einer interstitiellen Kollagenfaserproliferation, die auf die Septen übergreift und weiter die Alveolen ausfüllt, so dass zunehmend Alveolen, Aleolargänge und Bronchioli respiratorii in Folge der fortschreitenden Fibrose veröden. Während die Fibrose bei der Silikose durch eine konzentrisch geschichtete knötchenförmige Anordnung gekennzeichnet ist, breitet sich die alveolar-septale Fibrose bei der Asbestose über die intralobulären Septen peribronchiolär und entlang der Gefäße aus. Bevorzugt in den unteren bis mittleren Lungenpartien ent-

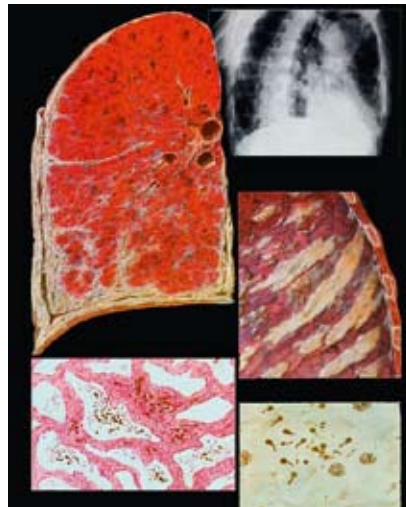


Abb. 2: Radiologie, Makroskopie und Mikroskopie der Asbestose: starke Schrumpfungstendenz im Bereich der Lungenmittel- und Unterfelder. Mikroskopisch Nachweis von Asbestkörpern in Assoziation zur Fibrose. Diffus ausgedehnte oder umschriebene meist doppelseitige hyaline Bindegewebsplaques der Pleura parietalis

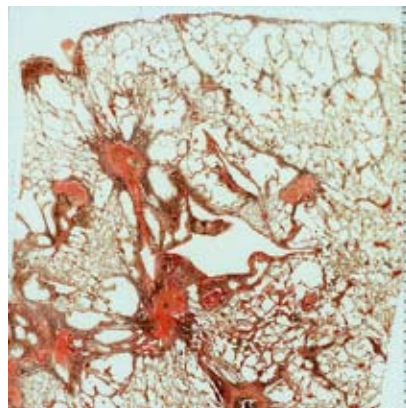


Abb. 3: Silikotische Fibrose mit scharf abgesetzten Knötchen, die aus gefäßlosen, lamellären, teils zwiebelschalenähnliche Strukturen mit kollagenreichem Zentrum bestehen. Schrumpfungstendenz dieser Knötchen mit Ausbildung eines perifokalen Emphysems

steht ein diffuser, alveolarseptaler bindegewebsbildender Prozess mit starker Schrumpfungstendenz, die Asbestose (Abb. 2). Mikroskopisch sind Asbestkörper in Assoziation zur Fibrose nachweisbar (Abb. 2). In Abhängigkeit von der Ausprägung erfolgt eine Graduierung der Asbestose in Grad 1-4. Einatmete und in das Zwischengewebe der Lunge vorgedrungene Asbestfasern besitzen aufgrund ihrer nadelförmigen Gestalt die Fähigkeit, bis in den Pleurabereich (Lungen- und Rippenfell) zu penetrieren. Oftmals werden diffus ausgedehnte oder umschriebene meist doppelseitige hyaline Bindegewebsplaques der Pleura, Rundatelektasen und benigne Pleuraergüsse beobachtet [1].

Pleurale oder parenchymale Veränderungen können isoliert, aber auch nebeneinander vorliegen (Abb. 2). In fortgeschrittenen Stadien ist die Lunge geschrumpft und verfestigt, die Schnittfläche dunkelbraun mit dicht gelagerten Hohlräumen von 1 mm bis 15 mm. Die Exposition gegenüber Asbest verursacht primär einen Schaden der Erbinformation, der auch zu einem Bronchialkarzinom oder Mesotheliom führen kann.

Morphologische Befunde nach Quarzstaubexposition

Nach Inhalation von Siliziumkristallen kann eine herdförmige silikotische Fibrose mit scharf abgesetzten Knötchen, die histologisch gefäßlose, lamelläre, teils zwiebelschalenähnliche Strukturen mit einem kollagenreichen Zentrum umgeben, resultieren (Abb. 3). Charakteristisch ist eine Schrumpfungstendenz dieser Knötchen mit Ausbildung eines perifokalen Emphysems. Benachbarte Silikoseknötchen können verschmelzen und zu Schwielenbildungen führen. Bei Exposition gegenüber Stäuben mit geringen Quarzanteilen resultiert eine interstitielle Bindegewebsfaservermehrung mit anthrakofibrotischen Lungenveränderungen. Im Bereich der drainierenden Lymphknoten kommt es zur Ausbildung einer Hiluslymphknotensilikose. Ebenso wie die silikotischen Knötchen können dabei die hilären oder die mediastinalen Lymphknoten verkalken, so dass ein Eierschalenlymphknoten resultiert.

Pneumokoniosen können nach Ende der Exposition stabil bleiben oder sich zurückbilden. Fibrosierende Formen können selbst nach Expositionsende weiter fortschreiten. ■

LITERATUR

- 1 Brockmann M, Fischer M, Stolte St (1992) Relevanz der Pleuraplaques bei asbestassoziierten Erkrankungen. Verh Dtsch Ges Path 76:341
- 2 Groneberg DA, Morfeld P, Kraus T, Köhler D, Magnussen H, Nowak D, Rabe KF, Schultze-Werninghaus G, Schulz H, Teschler H, Vogelmeier C, Wagner U, Welte T, Voshaar T, Witt C (2009) Gesundheitliche Effekte der Feinstaubbelastung – aktueller wissenschaftlicher Kenntnisstand. Pneumologie 63:363-368
- 3 Hoffmeyer F, van Kampen V, Brüning T, Mergel R (2007) Pneumokoniosen. Pneumologie, 61:774-797
- 4 Müller K-M, Brinkmann, O.A. Fischer M (1990) Morphologische Reaktionsmuster auf faserförmige Stäube Pneumologie, 44, 850-854, 1990
- 5 Müller K-M, Schmitz I (2005) Gas und Partikelphase am Beispiel der Schweißberlunge. Atemw-Lungenkrkh 31: 602-615

NSCLC: Antiangiogenese mit VEGF-Inhibitoren

Positive Ausblicke

Der beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) als Schlüsselfaktor der Tumorangiogenese identifizierte Wachstumsfaktor VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) ist eine wichtige Zielstruktur für eine medikamentöse Therapie. Die Hemmung der über VEGF vermittelten Signalwege mit VEGF-Antikörpern (direkte VEGF-Inhibitoren) und niedermolekularen Inhibitoren der VEGF-Rezeptor-Tyrosinkinase (indirekte VEGF-Inhibitoren) vermindert die Tumorpheriferation, Tumormetastasierung und kann damit zur Verzögerung der Krankheitsprogression und Induktion einer Remission beitragen.

Beim NSCLC bereits etabliert ist die Antiangiogenese mit dem rekombinanten, humanisierten monoklonalen VEGF-Antikörper Bevacizumab (Avastin®), der in Kombination mit einer platinhaltigen Dublette in der interdisziplinären S3-Leitlinie „Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms“ zur First-Line-Therapie des fortgeschrittenen Nicht-Plattenepithelkarzinoms erwähnt wird [1].

First-Line-Therapie mit Bevacizumab: ECOG4599 und AVAiL

Die europaweite Zulassung von Bevacizumab beim inoperablen fortgeschrittenen NSCLC ohne vorwiegende Plattenepithel-Histologie basiert auf den Ergebnissen der beiden randomisierten Phase-III-Studien ECOG4599 und AVAiL, die beide ihren primären Endpunkt erreichten (ECOG4599:

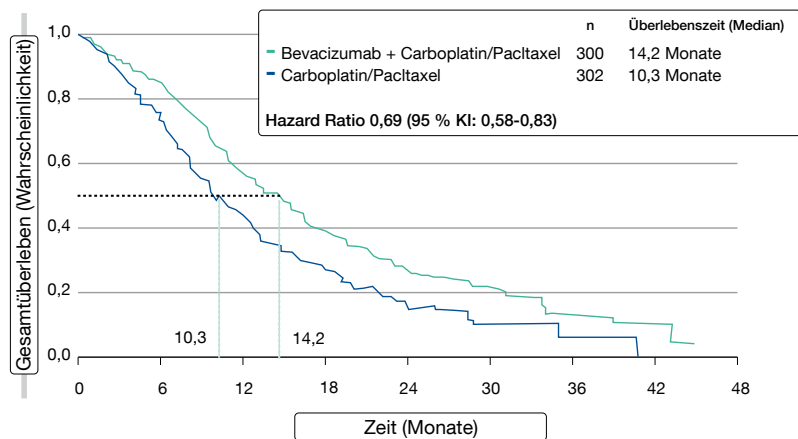


Abb. 1: Phase-III-Studie ECOG4599: Verlängerung des Gesamtüberlebens durch Bevacizumab bei Patienten mit Adenokarzinom (mod. nach Sandler et al., 2008)

Gesamtüberleben [OS]; AVAiL: progressionsfreies Überleben [PFS]). In beiden zulassungsrelevanten Studien konnte durch Kombination des VEGF-Antikörpers mit einer platinhaltigen Dublette (ECOG4599: Carboplatin/Paclitaxel; AVAiL: Cisplatin/Gemcitabin) im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie statistisch signifikant die Ansprechrate verbessert und das Progressionsrisiko verringert werden.

Das mediane Gesamtüberleben wurde in der ECOG4599-Studie durch Zugabe von Bevacizumab auf über ein Jahr verlängert (12,3 vs. 10,3 Monate; Hazard Ratio [HR] 0,79; p = 0,003). Patienten mit Adenokarzinom lebten in der ECOG-Studie fast vier Monate länger als bei der alleinigen Chemotherapie (14,2 vs. 10,3 Monate; HR 0,69) (Abb.1) [2, 3, 4].

In der AVAiL-Studie wurde kein signifikanter Unterschied in den Überlebenszeiten zwischen den Kombinationsarmen und dem Chemotherapiearm beobachtet, wobei die medianen Überlebenszeiten mit mehr als 13 Monaten ungewöhnlich hoch waren und der hohe Anteil an Folge-therapien (> 60% der Patienten erhielten Zweit- oder Drittlinientherapien nach Abschluss der Studienbehandlung) vermutlich einen Einfluss auf die Überlebenszeiten hatten [5]. In einer explorativen Subgruppenanalyse von Patienten, die keine zusätzlichen Therapien erhielten, zeigte sich ein Überlebensvorteil zugunsten der Patienten, die mit einer Bevacizumab-haltigen Kombination behandelt worden waren [5].

Ergebnisse aus dem Versorgungsalltag: SAiL

Sicherheit und Wirksamkeit von Bevacizumab in der täglichen Praxis wurden in der SAiL-Studie untersucht. Im Unterschied zu den beiden zulassungsrelevanten Phase-III-Studien wurde der VEGF-Antikörper in der 1-armigen Phase-IV-Studie mit einer vom behandelnden Arzt frei wählbaren Standard-Chemotherapie kombiniert und konnte auch bei Patienten mit schlechtem Performance-Status (PS 2), Älteren sowie Patienten mit therapeuti-

Zur Person



Priv.-Doz. Dr. Martin Reck
 Onkologischer Schwerpunkt
 Krankenhaus Großhansdorf
 Wöhrendamm 80
 22927 Großhansdorf
 Deutschland
 Fax: ++49/4102/691317
 E-Mail: dr.martin.reck@web.de

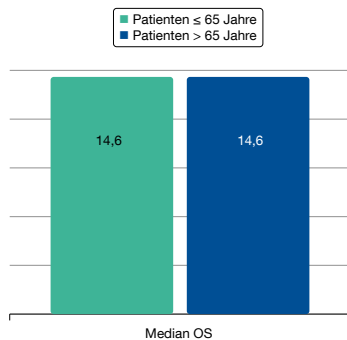


Abb. 2: Phase-IV-Studie SAiL: Medianes Gesamtüberleben (OS) in Abhängigkeit vom Alter (mod. nach Garrido et al., 2009)

scher Antikoagulation eingesetzt werden. Die finale Auswertung bestätigte das meist gut beherrschbare Sicherheitsprofil von Bevacizumab. Die Inzidenz schwerer pulmonaler Blutungen (Grad ≥ 3) war mit 0,7% niedriger als in der ECOG4599-Studie (1,9%) und AVAiL-Studie (1,5% bzw. 0,9%) [6].

Die in der SAiL-Studie berichtete mediane Überlebenszeit von 14,6 Monaten zeigte zudem, dass geeignete Patienten auch in der täglichen Praxis einen klinisch relevanten Überlebensvorteil von einem Bevacizumab-haltigen Schema haben. Ältere Patienten > 65 Jahre lebten dabei ebenso lange wie jüngere (Abb. 2) [7].

Management potenzieller Nebenwirkungen

Bei 42,7% der in der SAiL-Studie mit Bevacizumab behandelten Patienten wurden Blutungsereignisse (jeder Grad) berichtet, wobei es sich meist um kleinere Schleimhautblutungen (Epistaxis) handelte. Das in der frühen klinischen Entwicklung gesehene erhöhte Risiko schwerer pulmonaler Blutungen (Grad ≥ 3) konnte durch Selektion von Patienten mit nicht-squamösem

NSCLC auf unter 1% minimiert werden [8].

Das Risiko zerebraler Blutungen ist auch bei Patienten mit nachgewiesenen ZNS-Metastasen nicht erhöht, wie eine retrospektive exploratorische Analyse der Studiendaten von mehr als 12900 Patienten mit unterschiedlichen soliden Tumoren zeigte [9].

Von einer Hypertonie (jeder Grad) waren in der SAiL-Studie 31,6% der Patienten betroffen. Zur Vermeidung vaskulärer Komplikationen sollte vor der ersten Gabe des VEGF-Antikörpers der Blutdruck adäquat behandelt und während der Therapie engmaschig überwacht werden.

Prädiktive Marker

Prädiktiv für ein Ansprechen auf Bevacizumab ist nach den bisher vorliegenden Studiendaten der Nachweis eines Adenokarzinoms, der in der geplanten Subgruppenanalyse der ECOG4599-Studie mit einem Überlebenszeitgewinn von 3,9 Monaten assoziiert war [4]. Die Datenlage zur prädiktiven Bedeutung molekularer Marker ist bislang widersprüchlich. Prospektiv wird die Korrelation von Biomarkern, wie VEGF-A, sVEGFR1, ICAM und VCAM, mit dem Ansprechen auf Bevacizumab in Kombination mit einer platinhaltigen Dublette in der ABIGAIL-Studie untersucht. Die ersten Ergebnisse dieser Phase-II-Studie werden 2011 erwartet.

Ausblick

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit neuer Behandlungsprotokolle mit Bevacizumab in Kombination mit Platin und Pemetrexed werden gegenwärtig in zwei randomisierten Phase-III-Studien untersucht. In der AVAPERL1-Studie erhalten Patienten mit fortgeschrittenem nicht-squamösen

NSCLC, die nach einer Erstlinientherapie mit vier Zyklen Bevacizumab, Cisplatin und Pemetrexed nicht progredient sind, als Erhaltungstherapie randomisiert Bevacizumab oder Bevacizumab/Pemetrexed. In der PointBreak-Studie wird bei einem ähnlichen Patientenkollektiv in der ersten Therapielinie Bevacizumab mit Carboplatin und Pemetrexed kombiniert und bei Erreichen einer Remission oder Krankheitsstabilisierung eine Erhaltungstherapie mit Bevacizumab + Placebo oder Bevacizumab + Pemetrexed angeschlossen. Primärer Endpunkt in beiden Phase-III-Studien ist das progressionsfreie Überleben.

Der Stellenwert von Bevacizumab in der adjuvanten Therapie des frühen NSCLC im Stadium IB, II und IIIA wird zurzeit in der Phase-III-Studie ECOG1505 untersucht. Nach vollständiger Tumoresektion erhalten die Patienten vier Zyklen einer Chemotherapie (Cisplatin, Docetaxel, Gemcitabin, Pemetrexed oder Vinorelbin) allein oder in Kombination mit Bevacizumab (bis zu 1 Jahr). Primärer Endpunkt der Adjuvanz-Studie ist das Gesamtüberleben.

LITERATUR

- 1 Goeckenjan G et al (2010) Pneumologie 64 (Suppl 2): S23-S155.
- 2 Sandler A et al (2006) N Engl J Med 355: 2542-2550.
- 3 Reck M et al (2009) J Clin Oncol 27: 1227-1234.
- 4 Sandler A et al (2008) IASLC Chicago Multidisciplinary Symposium in Thoracic Oncology 2008, Poster 133.
- 5 Reck M et al (2010) Ann Oncol 21: 1804-1809. Epub 2010 Feb 11.
- 6 Tsai CM et al (2009) ECCO-ESMO 2009, Poster 9171.
- 7 Garrido P et al (2009) ECCO-ESMO 2009, Poster 9170.
- 8 Dansin E et al (2009) ECCO-ESMO 2009, Poster 9168.
- 9 Besse B et al (2010) Clin Cancer Res 16: 269-278.

IMPRESSUM

Herausgeber und Verleger: Springer-Verlag GmbH, Professional Media, Sachsenplatz 4-6, P.O.Box 89, 1201 Wien, Austria, Tel.: 01/330 24 15, Fax: 01/330 24 26-260; Internet: www.springer.at/wmw-skriptum, www.SpringerMedizin.at; **Geschäftsführung:** Mag. Katharina Oppitz; **Leitung:** Mag. Margarete Zupan; **Redaktion:** Prim. Dr. Herbert Kurz; **Redaktionelle Koordination:** Gabriele Hollinek; **Redaktionssekretariat:** Mag. (FH) Dorothea Wolinski; **Portalmangement SpringerMedizin.at:** Andrea Niemann; **Produktion und Layout:** Katharina Bruckner; **Anzeigen:** Dipl.Tzt. Elise Haidenthaller, Gabriele Popernitsch, Christoph Schandlik; Es gilt die Anzeigenpreisliste 2010; **Erscheinungsweise:** 10x jährlich; **Abonnement:** WMW-Skriptum ist eine Beilage zur Wiener Medizinischen Wochenschrift (WMW); **Bezugspreis pro Jahr:** EUR 452,- **Verlagsort:** Wien; **Herstellungsort:** Wien; **Erscheinungsort:** Wien; **Verlagspostamt:** 1210 Wien P.b.b. **ISSN:** 1613-3803, Band 7, Heft 9/2010; **Design:** Wojtek Grzymala; **Druck:** Holzhausen Druck & Medien GmbH, 1140 Wien-Auhof, Holzhausenplatz 1. Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spiegeln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wider. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die Redaktion übernimmt keine Haftung für unaufgefordert eingesandte Manuskripte. Mit „Sonderbericht“ oder „Advertorial“ gekennzeichnete Seiten sind entgeltliche Einschaltungen nach §26 Mediengesetz. **Allgemeiner Teil/Rechtliche Hinweise für Autoren:** Die Autorin/der Autor erklärt, dass ihr/sein Manuskript in dieser Form bislang nicht anderweitig veröffentlicht oder zur Veröffentlichung eingereicht wurde. Die Autorin/der Autor überträgt mit der Übergabe des fertigen Manuskripts und der Veröffentlichung in der Fachzeitschrift die notwendigen Nutzungsrechte zur Vervielfältigung und Verbreitung an den Verlag, insbesondere das Recht der Nutzung zu gewerblichen Zwecken durch Druck, Nachdruck, Verbreitung in elektronischer Form oder andere Verfahren und Medien durch Springer Science + Business Media. Die Autorin/der Autor holt, falls notwendig, die Nutzungsrechte an Texten und Bildern Dritter vor Übergabe des fertigen Manuskripts ein, eventuelle Ansprüche Dritter sind somit geklärt. **Hinweise zur Verwertung:** Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, auch auszugsweise, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Verarbeitung in elektronischen Systemen. **Produkthaftung:** 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 dürften. Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen sind anhand anderer Literaturstellen oder der Packungsbeilage auf ihre Richtigkeit zu überprüfen. Der Verlag übernimmt hierfür keine Gewähr. **Copyright:** © 2010 Springer-Verlag/Wien. SpringerWienNewYork ist ein Unternehmen von Springer Science+Business Media. Beilage zur Wiener Medizinischen Wochenschrift 19-20/2010.

Update Lungenkarzinom

Neue Horizonte in der adjuvanten Therapie des NSCLC

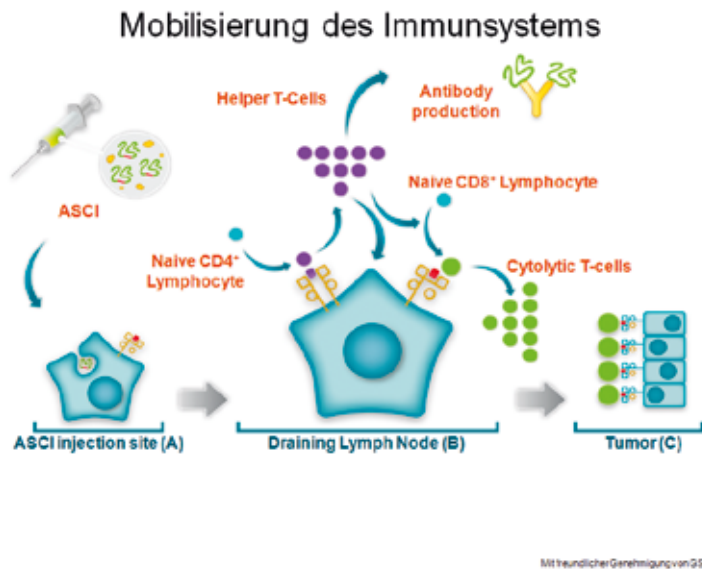


Abb. 1: Sensitivierung des Immunsystems für Tumor-spezifische Antigene

Jährlich sterben in Österreich 3.500 Menschen an Lungenkrebs, etwa zwei Drittel davon sind Männer, ein Drittel Frauen. Damit ist das Lungenkarzinom die häufigste Krebstodesursache in Österreich. Die Erkrankung wird hauptsächlich durch Rauchen verursacht, jährlich werden etwa 3.900 Neuerkrankungen diagnostiziert. Die allgemeine Prognose ist nach wie vor schlecht. Die 5-Jahresüberlebensrate liegt unter 15%, hängt jedoch stark vom Stadium bei Diagnosestellung ab. Während die mittlere Überlebensdauer bei bereits metastasiertem Lungenkrebs (Stadium IV) unter einem Jahr liegt, zeigen früh entdeckte Karzinome im Stadium IA (Tumorgöße unter 3 cm, keine Lymphknotenab-

siedelungen) eine 5-Jahresüberlebensrate von bis zu 67%. Leider werden jedoch die meisten Patienten erst bei fortgeschrittener Erkrankung diagnostiziert. Obwohl allgemein bekannt ist, dass Rauchen Lungenkrebs verursacht, gibt es in Österreich noch immer keinen ausreichenden Nicht-raucherschutz und einen Mangel an effizienten Präventionsprogrammen. Ebenso gibt es bis dato noch keine empfohlenen Screeninguntersuchungen.

Therapie

Der Therapiestandard des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC), das etwa 85% der Lungenkrebsfälle ausmacht,

ist im Frühstadium die chirurgische Resektion. Trotzdem sind die Überlebenszeiten unbefriedigend, und daher wurden in jüngster Vergangenheit mehrere Studien zur Verbesserung der Lebensdauer durchgeführt. In der IALT (International Adjuvant Lung Cancer Trial)-Studie konnte durch eine adjuvante platinhaltige Chemotherapie ein signifikanter Überlebensvorteil von 4,1% im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne adjuvante Chemotherapie gezeigt werden. Weitere Studien (ANITA, JBR.10) untermauerten diese Ergebnisse. In der LACE (Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation)-Metaanalyse wurden die Daten von 4.584 Patienten ausgewertet, und es zeigte sich ein 5-Jahres-Überlebensbenefit zugunsten der adjuvanten Chemotherapie im Stadium II von 39 auf 49%, im Stadium IIIA von 26 auf 39%. Somit kann eine adjuvante Chemotherapie (in erster Linie mit Cisplatin/Vinorelbin) bei operiertem Stadium II und IIIA derzeit als Therapiestandard angesehen werden. Im Stadium IB erfolgt je nach Ko-Morbiditäten eine individuelle Therapieentscheidung. Im Allgemeinen werden 4 Zyklen verabreicht, wobei die Chemotherapie innerhalb von 2 Monaten nach Operation begonnen werden sollte.

Ausblick

Da die oben angeführten Zahlen noch lange nicht zufriedenstellend sind und auch die ausgeprägten Nebenwirkungen der derzeitig verwendeten Chemotherapieschemata ein Problem darstellen, werden weiter laufend neue Therapien zur Verbesserung der Prognose untersucht. Impfstoffe gegen Krebs werden schon seit längerem gesucht und kommen mittlerweile erfolgreich bei der Prävention gegen Gebärmutterhalskarzinom in Form der HPV-Impfung zum Einsatz. Die Idee, dass das körpereigene Immunsystem Tumorzellen erkennt und vernichtet, wurde schon im 19. Jahrhundert aufgestellt, basierend auf Beobachtungen, dass „spontane Tumorregressionen“ oft Infektionen vorausgingen. Ein entsprechender Versuch ist derzeit die Kombination von Tumor-spezifischen Antigenen mit einem

Zur Person



OA Dr. Robert Wurm
 Klinische Abteilung für Pulmonologie
 Universitätsklinik für Innere Medizin
 Medizinische Universität Graz
 Auenbruggerplatz 20
 8036 Graz
 Fax: ++43/316/385-17034
 E-Mail: robert.wurm@klinikum-graz.at

TABELLE 1
Therapieoptionen und Überlebensraten beim NSCLC

Stadium	Therapie	5-J.-ÜLR
IA	chirurgische Resektion	50–60 %
IB	chirurgische Resektion (adjuvante Chemotherapie)	
IIA	chirurgische Resektion und adjuvante Chemotherapie	25–40 %
II B	chirurgische Resektion und adjuvante Chemotherapie	
IIIA (N2)	chirurgische Resektion und adjuvante Chemotherapie oder Induktionschemotherapie + OP + adjuvante Radiatio	10-30 %
IIIB	Chemotherapie, anschl. simult. Chemoradiotherapie alternativ: Induktionschemotherapie + OP + Radiatio	1 %
IV	Kombinationschemotherapie	< 1 %

immunologischen adjuvanten System – die sogenannten Antigen-Specific Cancer Immunotherapeutics (ASCIs). Diese sollen dem Körper zu einer T-Zell-Antwort gegen Antigene verhelfen, welche an Tumorzellen, jedoch nicht an normalen Zellen vorkommen. Ein vielversprechender Ansatz beim Lungenkarzinom stellt dabei MAGE (melanoma-associated antigen)-A3 dar. Dieses Gen wird in 35 bis 50 % beim NSCLC expri-

miert. Ein zielgerichteter Impfstoff wird derzeit erprobt.

Studien

Vansteenkiste et al. konnten in einer Phase-II-Studie einen Benefit hinsichtlich krankheitsfreiem Überlebens zeigen. Auf Grund der erfreulichen Daten wurde eine Phase-III-Studie initiiert, welche unter dem Namen MAGRIT (MAGE-A3 as Adju-

vant Non-Small Cell Lung Cancer Immunotherapy) seit 2009 Patienten einschließt. In Österreich nehmen derzeit 5 Zentren an dieser Studie teil. Neben unserer pulmonologischen Abteilung am LKH Graz sind dies das AKH Linz, das KH der Elisabethinen in Linz, das KH Hietzing und das Klinikum Wels. Diese doppelblinde, randomisierte, plazebo-kontrollierte Studie schließt Patienten mit MAGE-A3 positivem Tumor im Stadium IB, II und IIIA ein, wobei sowohl Patienten nach abgeschlossener adjuvanter Chemotherapie als auch Patienten, die postoperativ keine Chemotherapie erhielten, eingeschlossen werden können.

Zusammenfassung

Adjuvante platinhaltige Chemotherapie ist mittlerweile Therapiestandard bei Stadium II und IIIA. Die oben genannten neuen Therapieansätze haben zu einer Verbesserung der Prognose geführt, und neue Studien sind vielversprechend. Die wichtigste Maßnahme im Kampf gegen Lungenkrebs ist jedoch nach wie vor das Nichtrauchen! ■

Fritz Horak, Wien

Das fetale Tabaksyndrom

Tabakrauch wirkt multimodal negativ auf die Kindesentwicklung

Bereits im Jahr 1986 wurde erstmals das fetale Tabaksyndrom (FTS) beschrieben [1]. Seitdem gibt es eine große Zahl an Publikationen (etwa 10.000), welche sich mit dem Einfluss von Tabakrauch auf die Entwicklung des Feten und die spätere kindliche Entwicklung beschäftigen. Der Vor-

trag soll einen Überblick über die derzeitige Datenlage zu verschiedenen Aspekten des FTS geben. Ziel ist es, Ärzten, die schwangere Patientinnen betreuen, ein verbessertes Wissen als Argumentationsgrundlage zu geben, um Betroffene adäquat beraten zu können. Aufgrund des umfas-

senden Themas werden im folgenden Beitrag nur die wesentlichsten Punkte berücksichtigt.

Fetales Wachstum

Die erste Studie zu diesem Thema erschien bereits 1957, als Simpson et al. bei Kindern von Müttern, die ≥ 10 Zigaretten pro Tag rauchten, ein vermindertes Geburtsgewicht von im Mittel 200 g fanden. Bis zum heutigen Zeitpunkt findet sich eine fundierte Datenlage, die einen deutlichen Zusammenhang zwischen fetalem Wachstum und Tabakkonsum in der Schwangerschaft zeigt. Das Risiko nimmt dabei mit steigendem Zigarettenkonsum zu und ist auch vom Zeitpunkt des Rauchens abhängig, wobei v. a. Rauchen im 2. und 3. Trimester eine Rolle spielen dürfte

Zur Person



Ao. Univ.-Prof. Dr. Fritz Horak
 Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde
 Medizinische Universität Wien
 Währinger Gürtel 18-20
 1090 Wien
 Fax: ++43/1/40400-3131
 E-Mail: fritz.horak@meduniwien.ac.at

[2]. Umgekehrt kann durch eine Reduktion des Zigarettenkonsums der Effekt reduziert bzw. aufgehoben werden. Eine Studie des schwedischen Geburtenregisters (über 15.000 Geburten) zeigte, dass ein Stopp des Rauchens bis zur 32. SSW eine Reduktion des Effektes auf Geburtsgewicht und Kopfumfang, nicht jedoch auf die Länge des Fetus hat [3]. In einer anderen Studie zeigte sich in einer Gruppe von > 25.000 Schwangeren, dass eine Reduktion auf < 5 Zigaretten/Tag bis zur 20. SSW eine deutlich Verbesserung des Wachstums im Vergleich zu Schwangeren, die weiter ≥ 5 Zigaretten pro Tag rauchten zeigt [4]. Dennoch zeigten sich auch in der Gruppe der Schwangeren mit < 5 Zigaretten/Tag weiterhin ein erhöhtes Risiko im Bezug auf Frühgeburtlichkeit und perinatale Sterblichkeit im Vergleich zu nicht-rauchenden Schwangeren. Die pathophysiologischen Hintergründe sind noch nicht vollständig geklärt. Nikotin führt zu einer direkten Kontraktion der Plazenta-Gefäße [6]. Es finden sich vermehrt abnorme Nabelarterienflüsse bei rauchenden Schwangeren, die eine Sauerstoffunterversorgung des Fetus zur Folge haben könnten [5].

Erhöhtes Frühgeburts-Risiko

Rauchen in der Schwangerschaft führt zu einer deutlichen Erhöhung des relativen Frühgeburts-Risikos [7], welches mit 1,2–1,6 angegeben wird. Hierbei ist v. a. die Frühgeburtlichkeit < 32. SSW betroffen. Die pathophysiologische Ursache könnte hierbei in einer erhöhten Produktion von Prostaglandinen im Rahmen einer Entzündungsreaktion liegen [8]. Auch ist ein vorzeitiger Blasensprung sowie andere Plazenta-assoziierte Komplikationen (Placenta praevia, vorzeitige Plazentalösung etc.), die zu einer Frühgeburt führen können, mit Rauchen in der Schwangerschaft assoziiert [9]. Ein Rauch-Stopp während der Schwangerschaft führt zu einer Reduktion des Risikos der Frühgeburtlichkeit [10].

Perinatale Mortalität

Neugeborene von Müttern, die in der Schwangerschaft geraucht haben, zeigen ein erhöhtes Risiko für perinatale Mortalität [11]. Das relative Risiko für eine Totgeburt (definiert als fetaler Tod ≥ 20 . SSW) liegt dabei bei 1,2–1,8 und nimmt mit der Anzahl an gerauchten Zigaretten zu. Auch das Risiko für die neonatale Mortalität (Tod eines lebenden Neugeborenen in-

nerhalb von 4 Wochen) ist mit 1,2–1,4 bei rauchenden Müttern erhöht [12].

Plötzlicher Kindstod, Sudden Infant Death Syndrome (SIDS)

Ein konsistenter Zusammenhang zeigt sich für Rauchen in der Schwangerschaft und SIDS. Kinder von rauchenden Schwangeren haben ein 2,0–3,0-faches relatives Risiko an SIDS zu versterben [13]. Andere Autoren geben in einer prospektiven Studie bei fast 25.000 Geburten auch Risiken von über 3 an [14]. Nicht ganz zu trennen ist hier die Rauchbelastung während der Schwangerschaft von der postnatalen Passivrauchbelastung durch rauchende Eltern, da die meisten Mütter, die während der Schwangerschaft rauchten, auch nach der Geburt des Kindes weiter rauchen. Eine Hypothese für den Zusammenhang zwischen SIDS und Rauchen in der Schwangerschaft ist eine gestörte Funktion des autonomen Nervensystems. In einer Studie an 50 Säuglingen von Rauchern und Nicht-Rauchern zeigte sich bei Lagewechsel des Kopfes ein signifikant größerer Blutdruckabfall bei Säuglingen, deren Mütter in der Schwangerschaft rauchten im Vergleich zur Kontrollgruppe [15].

Atemwegserkrankungen bei Kindern

Eine Studie an über 3000 Kindern [16] zeigte einen negativen Zusammenhang zwischen mütterlichem Rauchen in der Schwangerschaft und verschiedenen Lungenfunktionsparametern (FEV1 – 6%; 95% CI – 9 – -3, MEF – 4,6%; – 7 – -2%). Ein Zusammenhang zwischen Rauchen in der Schwangerschaft und dem Auftreten von Asthma wurde sowohl für Kinder als auch Erwachsene gezeigt. Dabei dürfte der Effekt des Rauchens in der Schwangerschaft unabhängig vom Effekt der postnatalen Rauchbelastung sein. Auch haben rauchende Adoleszente ein weiter erhöhtes Asthmarisiko, wenn die Mutter in der Schwangerschaft ebenfalls rauchte [17].

Eine Erhöhung der bronchialen Hyperreagibilität dürfte dabei nur eine geringe Rolle spielen, da diese in einer Metaanalyse von 5 Studien nur gering in der rauchenden Gruppe der Mütter gegenüber der Kontrollgruppe erhöht war (OR 1,3) [18]. Einen größeren Einfluss auf die Interaktion von Rauchen in der Schwangerschaft und Asthma dürfte eine genetische Komponente, nämlich ein Polymorphis-

mus des Gluthathion-S-Transferase-Gens, spielen [19].

Übergewicht

Eine rezente Metaanalyse von 17 Publikationen zeigte eine signifikante Assoziation von Rauchen in der Schwangerschaft und Übergewicht bei Kindern (≥ 3 Jahre) [20]. Die gepoolte odds ratio (OR) für einen Body mass index (BMI) > 95 Perzentile war dabei 1,6 (95% CI 1,4–1,9). Die Autoren geben mögliche Erklärungen für diesen Zusammenhang an. Einerseits zeigen Babys mit geringem Geburtsgewicht (das ja mit Rauchen in der Schwangerschaft assoziiert ist) eine Phase von Aufholwachstum im Säuglings- und Kleinkindesalter, die zu Übergewicht führen kann. Ein früher Nährstoffmangel in der Schwangerschaft kann aber auch zu einem persistierend gestörten Insulin-Metabolismus führen. Eine weitere Hypothese ist, dass die Kinder durch den postpartalen Wegfall des Nikotins, vergleichbar mit Rauchern nach Nikotinabstinenz, Gewicht zunehmen. Jedoch ist diese Hypothese nicht belegt.

Psychosoziale Probleme

Eine breite Palette wissenschaftlicher Literatur von sehr unterschiedlicher Qualität beschäftigt sich mit den Auswirkungen von Rauchen in der Schwangerschaft und Faktoren wie: Verhaltensauffälligkeit, attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) und psychiatrischen Erkrankungen. Eine Studie an etwa 200 4- bis 5-jährigen Kindern zeigte einen Zusammenhang mit Verhaltensauffälligkeiten und Sozialisierungsproblemen, wobei wichtige Kofaktoren berücksichtigt wurden [21]. Gerade psychopathologische Auffälligkeiten beider Eltern sind dabei wesentliche Faktoren, die in anderen Studien nicht kontrolliert wurde. Noch unklar ist auch ein möglicher genetischer Faktor, der sowohl auf Rauchen in der Schwangerschaft als auch auf Sozialisierungsschwierigkeiten einen Einfluss haben könnte.

Eine weitere prospektive Studie zeigte einen Zusammenhang zwischen Rauchen in der Schwangerschaft und dem Auftreten psychiatrischer Symptome, Alkohol- und Substanzabusus und Depression [22]. Pathophysiologisch dürften bei den beschriebenen Zusammenhängen, Einflüsse über die Muskarin- und Nikotinrezeptoren auf das cholinerge System eine Rolle spielen, wobei hier die letztendliche Klärung noch aussteht.

Zusammenfassung

Rauchen in der Schwangerschaft hat eine Reihe von schwerwiegenden Schädigungen für den Fetus und das Neugeborene zur Folge und dürfte auch noch Auswirkungen auf die spätere physische und psychische Entwicklung der Kinder und Jugendlichen zeigen. Ärzte, welche Schwangere betreuen, müssen über diese Auswirkungen wissen, Schwangere gezielt informieren und auch Möglichkeiten des Nikotin-Entzuges in der Schwangerschaft anbieten. ■

LITERATUR

- 1 Tye JB (1986) Fetal tobacco syndrome. *JAMA* 15;256: 862-863
- 2 Jauniaux E, Burton GJ (2007) Morphological and biological effects of maternal exposure to tobacco smoke on the fetoplacental unit. *Early Hum Dev* 83: 699-706.
- 3 Lindley AA et al (2000) Effect of continuing or stopping smoking during pregnancy on infant birth weight, crown-head length, head circumference, ponderal index and brain: body weight ratio. *Am J Epidemiology* 152: 219-225.
- 4 Raatikainen K et al (2007). Smoking in early

- gestation or through pregnancy: A decision crucial to pregnancy outcome. *Prev Med* 44: 59-63.
- 5 Pringle PJ et al (2005) The influence of cigarette smoking on antenatal growth, birth size and the insulin-like growth factor axis. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 2556-2562.
 - 6 Suzuki et al (1971)
 - 7 Shah NR, Bracken MB (2000) A systematic review and metaanalysis of prospective studies on the association between maternal cigarette smoking and preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 182: 465-472.
 - 8 Hoffman DR et al (1990) Detection of platelet-activating factor in amniotic fluid of complicated pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 162: 525-528.
 - 9 Lee T et al (2001) Etiology and epidemiology of preterm premature rupture of the membranes. *Clin Perinatol* 28: 721-734.
 - 10 Li CQ et al (1993) The impact on infant birth weight and gestational age of cotinine-validated smoking reduction during pregnancy. *JAMA* 269[12]: 1519-1524.
 - 11 Wilcox AJ (1993) Birth weight and perinatal mortality: the effect of maternal smoking. *Am J Epidemiol* 137: 1098-1104.
 - 12 USDHHS 2001b
 - 13 Mitchell EA, Milerad J (2006) Smoking and the sudden death syndrome. *Rev Environ Health* 21: 81-103.
 - 14 Wisborg K et al (2000) A prospective study of smoking during pregnancy and SIDS. *Arch Dis Child* 83: 203-206.
 - 15 Browne CA et al (2000) Infant autonomic function is altered by maternal smoking during pregnancy. *Early Hum Dev* 59: 209-218.
 - 16 Gilliland FD et al (2000) Maternal smoking during pregnancy, environmental tobacco

smoke exposure and childhood lung function. *Thorax* 55: 271-276.

- 17 Pietinalho A et al (2009) Linkage between smoking and asthma. *Allergy* 64: 1722-1727.
- 18 Cook DG et al (1998) Health effects of passive smoking. *Thorax* 53: 884-893.
- 19 Gilliland FD et al (2002) Effects of glutathione S-transferase M1, maternal smoking during pregnancy, and environmental tobacco smoke on asthma and wheezing in children. *Am J Respir Crit Care Med* 166: 457-463.
- 20 Ino T (2010) Maternal smoking during pregnancy and offspring obesity. *Pediatr Int* 52: 94-99.
- 21 Wassermann GA et al (2001) Contribution of maternal smoking during pregnancy and lead exposure to early child behaviour problems. *Neurotoxicol Teratol* 23: 13-21.
- 22 Fergusson DM et al (1998) Maternal smoking during pregnancy and psychiatric adjustment in late adolescence. *Arch Gen Psychiatry* 55: 721-727.

RELEVANTE REVIEWS

- 1 Einarson A, Riordan S (2009) Smoking in pregnancy and lactation: a review of risks. *Eur J Clin Pharmacol* 65: 325-330.
- 2 Shea AK, Steiner M (2008) Cigarette smoking during pregnancy. *Nicotine Tob Res* 10: 267-278.
- 3 Cnattingius S (2004) The epidemiology of smoking during pregnancy: smoking prevalence, maternal characteristics, and pregnancy outcomes. *Nicotine Tob Res* 6 (Suppl 2): S125-S140.
- 4 Higgins S (2002) Smoking in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 14: 145-151.

Josef Riedler, Schwarzach im Pongau

Tabakrauchprävention bei Kindern und Jugendlichen

Frühe Intervention fördert Nachhaltigkeit

Zigarettenrauchen war für Kinder und Jugendliche schon immer interessant. Das Einstiegsalter in das Rauchen liegt in Europa zwischen dem 10. und 14. Lebensjahr. In unserer 2005 abgeschlossenen 3-jährigen Studie an Salzburger Kindern und Jugendlichen rauchten 3,5% der 11-Jährigen in den letzten 30 Tagen eine Zigarette.

Diese Zahl stieg auf 26% bis zum 14. Lebensjahr an. In einer anderen Untersuchung in Österreich konnte gezeigt werden, dass 42% aller 15-Jährigen bereits mehr als 40 Zigaretten geraucht haben. Seit Mitte der 80er Jahre hat sich in Österreich der Anteil täglich rauchender 15-Jähriger bei den Knaben verdoppelt, bei den Mädchen sogar verdreifacht.

Erstkontakt ist für die mögliche Suchtentwicklung entscheidend

Jugendliche beginnen nicht zu rauchen, weil sie dabei Genuss verspüren, sondern weil es cool ist. Ein hoher Prozentsatz aller Heranwachsenden probiert zumindest einmal eine Zigarette. Dieses Probiervverhalten passiert meist zusammen mit Freunden. Die Mehrheit verbindet dabei keine weiteren positiven Effekte, im Gegenteil die erste Zigarette schmeckt meist überhaupt nicht, und Husten, Benommenheit,

Übelkeit sind die Begleitumstände. Ganz entscheidend für das weitere (Nicht)-Raucherverhalten in dieser Phase ist die kognitive und emotionale Verarbeitung der ersten Zigarette. In der Stufenfolge des Tabakkonsums kommt es nach dieser Proberphase zur Experimentierphase. Jugendliche rauchen zwar wiederholt, aber unregelmäßig. Ein wichtiger Einflussfaktor dabei ist das Verhalten von Gleichaltrigen und die Verfügbarkeit im sozialen Umfeld (Schule, Familie, Freizeitangebot).

In der nächsten Stufe wird Zigarettenkonsum zu einem regelmäßigen Verhalten. Gleichzeitig beginnt die wichtigste Komponente, nämlich die psychische und physische Abhängigkeit von Nikotin zu wirken, und damit ist die endgültige Bindung an die Zigarette vollzogen. Viele Jugendliche werden bereits nach Monaten von der Zigarette abhängig und entwickeln ein echtes Suchtverhalten.

Psychosoziale Faktoren

In den letzten Jahren sind eine Reihe von Einflussfaktoren auf das Rauchverhalten erfasst worden. Unter den sozialen Faktoren spielen das (Nicht)-Rauchverhalten der Eltern, Geschwister und Freunde, die Integration im schulischen Bereich und das Freizeitverhalten eine wichtige Rolle. Personale Faktoren sind geringes Wissen über kurz- und längerfristige Auswirkung des Tabakkonsums, Überschätzung der Verbreitung des Zigarettenkonsums und geringe Kompetenz, dem Gruppendruck zum Rauchen zu widerstehen. Unter den umweltbezogenen Faktoren sind leichte Zugänglichkeit, aggressive Werbung, niedriger Zigarettenpreis und geringe Einschränkungen und Regeln im familiären, schulischen und Freizeitbereich hervorzuheben. Angst vor einem später entstehenden Lungenkrebs oder Herzinfarkt bzw. Raucherhusten haben die Jugendlichen üblicherweise nicht. Diese Langzeitfolgen sind „zu weit weg“, um sie betroffen zu machen. Das ist ein wesentlicher Grund dafür, warum Gesundheitsargumente bei Jugendlichen nicht fruchten. Die Botschaft

„du sollst nicht rauchen, weil später Probleme auftreten“, führt eher zu gegenteiliger Wirkung. Die Herausforderung für uns alle besteht darin, Kindern und Jugendlichen zu helfen, dem sozialen Druck „jetzt zu rauchen“ Stand zu halten.

Mit geeigneter Supervision kann die Rauch-Einstiegsrate um 23 % gesenkt werden

Verschiedene Schulungsprogramme und Projekte wurden in den letzten 10 bis 20 Jahren weltweit bei Jugendlichen durchgeführt, allerdings mit geringen Erfolgen. Wesentliche Schwächen aller bisherigen Projekte waren der späte Beginn der Intervention, eine zu kurze Begleitung der Jugendlichen, zu wenig Motivation und Emotionalität und vor allem auch schlechte Vorbilder durch die rauchenden Erwachsenen. Mit viel Aufwand und persönlichem Engagement ist es uns im Rahmen des Anti-Rauchprojektes „Ich brauch's nicht - ich rauch nicht“ im Bundesland Salzburg gelungen, 2880 Jugendliche zwischen 11 und 14 Jahren über 3 Jahre zu begleiten. Mittels Stärkung der Nichtraucherkompetenz, des Selbstbewusstseins und der Eigenverantwortung wurde im Rahmen von Rollenspielen versucht, den Jugendlichen zu helfen, nicht mit dem Rauchen zu beginnen. Gleichaltrige nichtrauchende Jugendliche wurden als „Peers“ eingesetzt, Videos über verschiedene „Verführungssituationen“ wurden gedreht und den Jugendlichen handlungsrelevante Strategien vermittelt. Mit diesen Maßnahmen erreichten wir in der Projektgruppe im Vergleich zu einer gleichaltrigen Kontrollgruppe eine relative Reduktion des Einstiegs ins Rauchen um 23%. Die Jugendlichen haben die Hilfe in dieser schwierigen Phase geschätzt, die intensive Betreuung mit dem Thema jedoch nur als einen Puzzlestein im komplexen Problem der Tabakprävention gesehen. Die 13- bis 15-jährigen Jugendlichen waren der Meinung, dass ein Rauchverbot in den Schulen, in allen Lokalen und vor allem auch an allen öffentlichen Plätzen

notwendig ist, um ihnen zu helfen, nicht mit dem Rauchen zu beginnen.

Projekt für Berufsschüler

Nach Abschluss des Projektes bei 11- bis 14-Jährigen haben wir ein 3-jähriges Projekt für 15- bis 18-jährige Berufsschüler entwickelt, welches wir vor einigen Monaten abgeschlossen haben. Der Anteil der Täglich-RaucherInnen lag zu Projektbeginn bei etwa 50%, bei den Mädchen noch etwas höher als bei den Burschen. Nach dem 3. Projektjahr konnten wir eine relative Reduktion von 20% im Rauchverhalten in der Experimentalgruppe gegenüber einer gemachten Kontrollgruppe erreichen. Das Image des Rauchens wurde in dieser Altersgruppe, auch bei den RaucherInnen, als durchaus ambivalent bis kritisch eingeschätzt (eher uncool und gesundheitsschädigend, andererseits gut gegen Stress und schlank machend). Die gängigen Informationen über die Schädlichkeit des Rauchens waren den SchülerInnen gegenwärtig.

Die Fakten sind klar – die Einsicht fehlt trotzdem

In diesem Projekt sahen wir erneut wie schwierig es ist, selbst mit intensivster Betreuung und personellem Einsatz Jugendliche in dieser Phase zu unterstützen, nicht mit dem Rauchen zu beginnen, oder die schon sehr vielen rauchenden Jugendlichen wieder vom Rauchen wegzubringen. Dies kann nicht gelingen, solange die Vorbildwirkung der Erwachsenen fehlt bzw. solange auch die Einsicht in die Gefahren des Tabakkonsums in unserer Gesellschaft nicht vorhanden ist. Tabakkonsum ist einer der am leichtesten vermeidbaren schweren Krankheitserzeuger.

Erst wenn das den meisten Menschen in unserer Gesellschaft bewusst ist, werden wir Jugendlichen helfen können, nicht mit dem Rauchen zu beginnen. Wir ÄrztInnen sind aufgerufen, Vorbild zu sein, für eine rauchfreie Gesellschaft aktiv einzutreten, allen von uns betreuten Familien ehrliche Informationen zu geben, das Thema wiederholt während der Sprechstunden anzusprechen, zu helfen in den Familien rauchfreie Zonen zu schaffen und Eltern (Schwangeren!) und Jugendlichen konkret beim Ausstieg aus der Tabaksucht zu helfen (quit-Termin festlegen, Kontakt herstellen). ■

Zur Person



Univ.-Prof. Dr. Josef Riedler
 Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde
 Kardinal Schwarzenberg'sches Krankenhaus
 Kardinal Schwarzenberg-Straße 2-6
 5620 Schwarzach i. Pongau
 Fax: ++43/6415/7101-3040
 E-Mail: josef.riedler@kh-schwarzach.at

Ambulant erworbene Pneumonie

Neue Guidelines, alte Therapien?

Die ambulant erworbene Pneumonie (englisch CAP: community acquired pneumonia) ist die häufigste tödliche Infektionskrankung in den Industrienationen. 2009 erfolgte ein Update der deutschen S3-Leitlinie zur CAP von 2005. Die Schwerpunkte der Leitlinie sind Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Management der ambulant erworbenen Pneumonie des erwachsenen Patienten. Was ist neu in den aktualisierten Leitlinien der CAP von 2009 im Vergleich zu der 1. Leitlinie von 2005?

Entscheidend für das logistische Management der CAP ist weiterhin die Bestimmung des Schweregrades der CAP. Für die Schweregradbestimmung wird der CRB-65 Score empfohlen. Dieser besteht aus 4 Parametern (Bewusstseinstörung, Atemfrequenz ≥ 30 /Minute, Blutdruck diastolisch ≤ 60 mm Hg oder systolisch < 90 mmHg, Alter ≥ 65 Jahre). Je höher der CRB-65 Score desto schwerer ist die CAP. Bei einem CRB-65 Score ≥ 1 sollte eine stationäre Aufnahme erwogen werden.

Bei der leichtgradigen CAP (CRB-65 Score = 0) ist nun das Alter kein unabhängiger Risikofaktor mehr für das Auftreten von resistenten Erregern. Als Risiko für das Vorliegen von resistenten Erregern gilt nun eine Antibiotika-Vortherapie in den letzten 3 Monaten. Dieser Zusammenhang ist für Betalaktam-, Makrolid- und Fluorchinolone-Antibiotika belegt. Bei Vortherapie mit Fluorchinolonen findet man vermehrtes Auftreten multiresistenter Erreger inklusive MRSA, bei Cephalosporinen vermehrt ESBL (Extended Spectrum Beta-Laktamasen) bildende gramnegative Stäbchen. Ein weiteres Risikokollektiv sind Bewohner von Pflegeheimen und Patienten mit chronischen internistischen (Herzinsuffizienz, Leberzirrhose, terminale Niereninsuffizienz) oder neurologischen Begleiterkrankungen (z. B. Schlaganfall mit neurologischen Defektsyndrom). Bei Patienten aus Pflegeheimen ist vermehrt mit resistenten Enterobacteriaceae und *S. aureus* sowie Aspirationspneumonien zu rechnen. Bei der nicht schweren CAP, die im Kranken-

haus auf Normalstation behandelt wird, erfolgt nun keine weitere Unterscheidung mehr hinsichtlich des Risikos für *Pseudomonas aeruginosa*, da nach aktuellen Daten aus dem Kompetenznetz CAPNETZ *Pseudomonas* als Erreger eine sehr geringe Rolle spielt. Bei der schweren CAP, die auf der Intensivstation oder Intermediate Care Station behandelt wird, erfolgt eine Abschätzung des Risikos für *P. aeruginosa*.

Bei der Verlaufskontrolle der hospitalisierten CAP wurde bislang eine Messung des C-reaktiven Proteins (CRP) im Serum bei Aufnahme und im Verlauf nach 3 bis 5 Tagen empfohlen. Nun wird alternativ auch die Messung des für eine bakterielle Infektion spezifischeren Prokalcitonins empfohlen.

Therapiebeginn so früh wie möglich

Eine antimikrobielle Therapie sollte natürlich weiterhin so früh wie möglich eingeleitet werden, ein verzögerter Therapiebeginn > 8 Stunden nach stationärer Aufnahme geht mit einer erhöhten Letalität einher. Bei der Antibiotika-Therapie hat sich einiges geändert. Die Therapie einer leichtgradigen CAP bei Patienten mit Risikofaktoren sollte mit einem hochdosierten Aminopenicillin/Betalaktamase-Inhibitor-Präparat durchgeführt werden, alternativ bei Therapieversagen oder Unverträglichkeit Fluorchinolone. Oralcephalosporine werden hierfür nicht mehr empfohlen. Die Therapiedauer bei unkompliziertem Verlauf einer leichten und

Zur Person



Priv.-Doz. Dr. med. Stefan Krüger
 Medizinische Klinik I
 Universitätsklinikum RWTH, Aachen
 Pauwelsstraße 30
 52057 Aachen
 Deutschland
 Fax: ++49/241/808 2482
 E-Mail: stkrueger@ukaachen.de

mittelschweren CAP sollte 5 bis 7 Tage betragen, nicht länger. Bei vorausgegangener Antibiotikatherapie innerhalb der letzten 3 Monate wird ein Wechsel der zuletzt verwendeten Substanzgruppe aufgrund des Resistenzrisikos empfohlen.

Schwere CAP

Bei einer schweren CAP mit invasiver Beatmung und septischem Schock wird nun keine Fluorchinolone-Monotherapie mehr empfohlen, sondern die Kombination des Fluorchinolons mit einem Betalaktam. Bei einer schweren CAP mit Risiko für *P. aeruginosa* sollten zwei gegen *Pseudomonas* wirksame Antibiotika eingesetzt werden, und eine eventuelle Infektion durch *Legionella pneumophila* und *Mycoplasma pneumoniae* berücksichtigt werden. Neu ist auch, dass die Therapiedauer bei der schweren CAP 8 bis 10 Tage betragen sollte, bei Risiko für *P. aeruginosa* 8 bis 15 Tage bzw. 5 Tage nach Entfieberung. Neu ist, dass für die Therapie der Legionellen-Pneumonie Fluorchinolone als Mittel der Wahl empfohlen werden. Bei einer MRSA-Pneumonie wird Vancomycin als Antibiotikum empfohlen, alternativ Linezolid, neu ist die Empfehlung zur Kombinationstherapie als Einzelfallentscheidung.

Ein Therapieversagen der CAP wird in der neuen Version der Leitlinie definiert

als [1] eine progrediente Pneumonie mit klinischer Zustandsverschlechterung mit Entwicklung einer respiratorischen Insuffizienz und/oder einer schweren Sepsis oder eines septischen Schocks trotz empirischer Antibiose oder [2] eine verzögert ansprechende Therapie mit fehlendem Erreichen der Kriterien der klinischen Stabilität nach 72 Stunden antimikrobieller Therapie. Ein Therapieversagen sollte zu einer erweiterten Diagnostik und Therapieänderung führen.

Palliativindikation

Eine wichtige Neuerung in der Leitlinie ist die palliativmedizinische Behandlungsindikation bei Patienten mit CAP als terminalem Ereignis bei einer sehr schweren Grunderkrankung ohne Therapieoption. Hier wird auf die Therapiebegrenzung und supportive Behandlung in diesem Fall hingewiesen mit Verzicht auf Behandlung oder Initiierung bestimmter medizinischer oder pflegerischer Maßnahmen nach sorgfältiger Einschätzung des Patientenwillens und Berücksichtigung der rechtlichen Rahmenbedingungen.

Fazit

Zusammenfassend sind in dem 2009 Update der CAP Leitlinie viele neue Erkenntnisse der letzten Jahre eingeflossen, viele

davon aus dem deutschen Kompetenznetz CAPNETZ. Als Resultat hat sich die Empfehlung zur Therapie in einigen wichtigen Aspekten geändert. Die entscheidende Therapie ist immer noch die Wahl des richtigen Antibiotikums unter Berücksichtigung des zu erwartenden Erregerspektrums. Hierfür gibt die Leitlinie konkrete Hilfen. Nur so lässt sich eine „Übertherapie“ mit Breitspektrum-Antibiotika bei leichter CAP und eine „antibiotische Untertherapie“ bei schwerer CAP verhindern, langfristig die Resistenzlage bei anhaltend hohem Antibiotikaverbrauch günstig beeinflussen und ein besseres Outcome der CAP erreichen. Dafür aber muss die „alte Therapie“ mit Antibiotika durch Kenntnis „neuer Guidelines“ mit Sinn und Verstand umgesetzt werden. ■

LITERATUR

- 1 Höffken G, Lorenz J, Kern W, et al (2009) Epidemiology, diagnosis, antimicrobial therapy and management of community-acquired pneumonia and lower respiratory tract infections in adults. Guidelines of the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy, the German Respiratory Society, the German Society for Infectiology and the Competence Network CAP-NETZ Germany. *Pneumologie* 63:e1-e68

Michael Studnicka und Bernd Lamprecht, Salzburg

Epidemiologie der COPD

Wann stellen wir die Diagnose?

Am Beginn der COPD stehen Risikofaktoren in Form der chronisch inhalativen Schadstoffbelastung. Diese jahrzehntelangen Belastungen führen zu einer ebenfalls chronischen Inflammation der Atemwege und des angrenzenden Lungparenchyms. In Folge einer individuellen Suszeptibilität entwickelt sich ein Entzündungsprozess, der nicht nur zur chronischen Bronchitis, sondern auch zur Destruktion von Alveolen führt. Dieses pathogenetische Muster „glimmt“ über Jahre und Jahrzehnte dahin – sich möglicherweise auch selbstunterhaltend („au-

toimmunologisch“), und wird klassischerweise durch Zigarettenrauchen ausgelöst [1]. Neben dem Zigarettenrauchen kann jedoch auch eine chronische Schadstoffbelastung anderer Natur, z. B. durch offene Feuerstellen in Innenräumen („biomass exposure“), zur COPD führen [2, 3].

Risiko, Entzündung und Lungenfunktionsverlust

Dieser Entzündungsprozess führt zu einem fortschreitenden Verlust an Lungenfunktion. Dieser Verlust der Lungenfunk-

tion (FEV1) wurde exemplarisch erstmals von Fletcher und Peto dargestellt [4]. Die Daten dieser Beobachtung aus den 70iger Jahren wurden an einer Kohorte von Männern im Großraum von London über mehrere Jahre erhoben. Aufgrund dieser Beobachtungen erfolgte eine Interpolation der Lungenfunktionswerte und die Konstruktion von Lebenszeitkurven des Lungenfunktionsverlaufs in Form des bekannten Fletcher-Peto Diagramms. Diese Annahmen wurde durch eine Nachuntersuchung der Framingham-Kohorte über mehrere Jahre, publiziert 2009 durch Kohansal et

al., eindrucksvoll bestätigt [5]. Da dieser Lungenfunktionsverlust sehr langsam vor sich geht, erfolgt auch die Diagnose der Erkrankung im Regelfall zu spät. Wenn Patienten ihren Arzt aufsuchen und eine COPD diagnostiziert wurde, so haben sie in der Mehrzahl der Fälle ein Drittel bis die Hälfte ihrer Lungenfunktion verloren. Zu diesem Zeitpunkt ist es zwar medikamentös noch gut möglich, die Atemwegsobstruktion und die Symptombelastung zu verringern und damit Leistungsfähigkeit und Lebensqualität dieser Patienten zu verbessern [6, 7]. Allerdings kann die verlorengegangene Lungenfunktion, mit jenen Medikamenten, die uns heute zur Verfügung stehen, nicht wieder hergestellt werden.

Symptom-orientierte Diagnose bei COPD

Husten, chronischer Auswurf und Atemnot sind die Kardinalsymptome der Erkrankung. Husten und chronischer Auswurf finden sich fast bei jedem Raucher und stellen eine unmittelbare Reaktion auf die tabakassozierte Entzündungsreaktion der Atemwege dar. Aus diesem Grunde werden diese beiden Symptome von den betroffenen auch nicht als „krankhaft“ wahrgenommen; sie gehören sozusagen zum normalen Alltag des Rauchers und führen daher auch nicht zum Arztkontakt.

Das Symptom „Atemnot“ widerspiegelt die Diskrepanz zwischen einem erfor-

derlichen körperlichen Leistungsniveau und der Unmöglichkeit, dieses Leistungsniveau zu erbringen. Atemnot hat viele pulmonale und kardiale Ursachen und ist ebenfalls ein Symptom, das jedem vertraut ist. In den meisten Fällen ist Atemnot einem subjektiven Trainingsdefizit zuzuordnen, da die Leistungsfähigkeit nicht nur von der pulmonalen Ventilation und Sauerstoffaufnahme, sondern auch von der kardiozirkulatorischen Leistung – der Effizienz des Sauerstofftransports ins Gewebe – abhängig ist. Die pulmonale Limitierung, die sich als Atemnot manifestiert, tritt auch deswegen so spät im Verlauf der Erkrankung auf, da die Lunge eine hohe Reserve an Atemleistung besitzt. Erst bei körperlichen Extrembelastungen (z. B.

Teilnahme an der Tour de France) kommt es beim Gesunden dazu, dass die pulmonale Limitierung und nicht mehr die kardiovaskuläre Limitierung im Vordergrund steht.

Wenn der Patient mit COPD Atemnot wahrnimmt, so ist im Regelfall bereits ein Lungenfunktionsverlust von 30 bis 50 % eingetreten. Typischerweise bemerkt der Patient, dass er nun bei seinen Alltagsaktivitäten ein früher mögliches Leistungspensum nicht mehr absolvieren kann und im Vergleich zu seinen Altersgenossen deutlich zurückfällt. Die Zunahme der Atemnot ist jedoch so langsam, dass diese minimalen Veränderungen nicht wahrgenommen werden. Dies steht z. B. im starken Gegensatz zur Atemnot beim Asthmaanfall, wo die Atemnot so heftig und plötzlich einsetzt, dass sie den Patienten sofort zum Arzt führt. Ähnliches gilt natürlich auch für die Exazerbation der COPD, und oftmals steht eine akute, infekassozierte Verschlechterung der Lungenfunktion auch am Beginn der Diagnosestellung.

Eine Diagnosestellung der COPD, die sich an den chronischen Symptomen des Patienten orientiert, muss daher immer insuffizient bleiben, da Symptome entweder als alltäglich („morgendliche Husten- und Sputumproduktion“) wahrgenommen werden oder aber erst bei hochgradigem Funktionsverlust (Atemnot) wahrgenommen werden [8].

Post-Broncholyse-Spirometrie und Definition der COPD

Laut internationalen Richtlinien ist die COPD durch eine Einschränkung des expiratorischen Atemflusses definiert. Die Beurteilung dieser Einschränkung muss nach einer Bronchospasmyse erfolgen, um die COPD besser von Asthma bronchiale unterscheiden zu können. Die Festlegung, dass eine Diagnostik der COPD mit-

tels Lungenfunktionsmessung zu erfolgen hat, wurde erstmalig in den GOLD-Richtlinien getroffen [1]. Frühere Definitionen der COPD beruhten entweder auf der symptomorientierten Definition des Medical Research Council oder der pathohistologischen Definition des Lungenemphysems. Insofern ist es auch nicht verwunderlich, dass die überwiegende Mehrzahl der Patienten, je nach Schweregrad zwischen 50 bis 90 %, bei denen eine nicht-reversible Atemwegsobstruktion nachgewiesen werden kann, nicht als COPD-Patienten diagnostiziert sind [9]. Diese Unterdiagnostik der COPD findet sich vorzugsweise bei Frauen und bei jenen Patienten, bei denen das klassische Risikoprofil des Zigarettenrauchens nicht vorliegt.

Rechtzeitige Diagnose der COPD, Qualität der Spirometrie und Raucherberatung

Warum sollte es erforderlich sein, die Diagnose einer COPD frühzeitig zu stellen? Wie bereits erwähnt, ist die Erkrankung durch einen irreversiblen Funktionsverlust gekennzeichnet. Dies bedeutet, je früher eine Intervention stattfindet, um so eher lässt sich auch der Lungenfunktionsverlust stoppen und eine Funktion aufrecht erhalten, mit der auch bis ins hohe Alter eine gute Lebensqualität möglich ist [10].

Studien bei niedergelassenen Ärzten haben gezeigt, dass die Durchführung der Spirometrie oft nicht der von internationalen Fachgesellschaften geforderten Qualität entspricht [11]. Sollte die Spirometrie in der sekundären Prävention der COPD zum Einsatz kommen, was im Sinne der Folgekosten für den Patienten als auch für das Gesundheitswesen nur befürwortet werden kann, so ist doch vorangehend die Frage der Qualitätssicherung der Spirometrie zu klären. Diese Qualitätssicherung müsste mit entsprechenden Schu-

lungs- und Evaluationsmaßnahmen sichergestellt werden.

Die entscheidende Maßnahme, den Lungenfunktionsverlauf der COPD zu verändern, stellt in westlichen Ländern sicherlich der Rauchstopp dar. Einige wenige Daten haben gezeigt, dass die Verknüpfung von Spirometrie und Raucherberatung eine höhere Wirkung erzielt, als die Raucherberatung als alleinige Maßnahme [12]. Weiters wäre es hoch an der Zeit, Raucherberatung endlich in einem ausreichenden Ausmaß in Österreich anzubieten. Mit Ausnahme des Bundeslandes Wien wird Raucherberatung auch in Österreich zur Zeit nicht remuneriert, d. h. die kosteneffizienteste Maßnahme des Gesundheitswesens wird von Ärzten und anderen Anbietern im Gesundheitswesen de facto nicht honoriert.

Zusammenfassung

Insgesamt muss festgehalten werden, dass die Diagnose COPD etwa 10 bis 20 Jahre zu spät gestellt wird. Die Diagnose wird erst dann gestellt, wenn der Patient von seiner Atemnot im Alltagsleben symptomatisch ist, dies ist dann der Fall, wenn ein Funktionsverlust zwischen 30 und 50 % eingetreten ist. Die Früherkennung der COPD mittels Spirometrie muss durch qualitätsgesicherte Untersuchungen stattfinden. Weiters müssen Daten dahingehend vorgelegt werden, mit welcher Strategie die Hochrisikogruppe am besten und mit höchster Effizienz erreicht werden kann. Ein ungezieltes Screening ohne die vorangegangene Erhebung von Risikofaktoren und des Symptomstatus ist sicherlich nicht zielführend.

Anders werden zurzeit auch sehr viele Gesundheitskosten darauf verwendet, die Patienten zu versorgen, die laut Lungenfunktionsmessung de facto keine Obstruktion haben [13]. ■

LITERATUR

- 1 Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al (2007) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 176:532-555.
- 2 Lamprecht B, Schirnhofner L, Kaiser B, Buist AS, Studnicka M (2008) Non-reversible airway obstruction in never smokers: Results from the Austrian BOLD study. *Respir Med* 102:1833-1838.
- 3 Salvi SS, Barnes PJ (2009) Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 374:733-743.
- 4 Flechter C, Peto R (1977) The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ* 1:1645-1648.

Zur Person



Univ.-Prof. Dr. Michael Studnicka
 Universitätsklinik für Pneumologie
 Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg
 Müllner Hauptstraße 48
 5020 Salzburg
 Fax: ++43/662/4482-3303
 E-Mail: m.studnicka@salk.at

5 Kohansal R, Martinez-Cambor P, Agusti A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB (2009) The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 180:3-10.
6 Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, Ferguson GT, Jenkins CR, Jones PW, Vestbo J, Knobel K, Yates JC, Calverley PM (2008) Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med* 178:332-338.
7 Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhardt D, Kesten S, Menjoge S, Decramer M; UPLIFT

Study Investigators (2008) A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 359:1543-1554.
8 Schirnhöfer L, Lamprecht B, Firle N, Kaiser B, Buist S, Halbert RJ, Allison M, Studnicka M (2010) Using targeted spirometry to reduce non-diagnosed COPD. *Respiration* 2010 Aug 19. [Epub ahead of print]
9 Schirnhöfer L, Lamprecht B, Vollmer W, et al (2007) COPD prevalence in Salzburg, Austria: results from the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Study. *CHEST* 131:29-36.
10 Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, Conway WA Jr,

Enright PL, Kanner RE, O'Hara P, et al (1994) Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. *The Lung Health Study. JAMA* 272:1497-1505.
11 Enright P (2008) The use and abuse of office spirometry. *Prim Care Respir J* 17:238-242.
12 Parkes G, Greenhalgh T, Griffin M, Dent R (2008) Effect on smoking quit rate of telling patients their lung age: the Step2quit randomised controlled trial. *BMJ* 336(7644):598-600.
13 Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Study, unpublished data.

Broncho-Vaxom 3,5 mg-Kapseln für Kinder

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Kapsel enthält 3,5 mg eines gefriergetrockneten (lyophilisierten), normierten Bakterienlysates zu gleichen Teilen aus *Haemophilus influenzae*, *Diplococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* und *ozaena*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* und *viridans*, *Neisseria catarrhalis*. Sonstige Bestandteile: Propyl 3,4,5-trihydroxybenzoat, Mononatriumglutamat, vorgelagerte Stärke, Magnesiumstearat, gereinigtes Wasser, Mannitol, Indigotin (E 132), Titanoxid (E 171), Gelatine. Anwendungsgebiete: Rezidivierende Infektionen der oberen und unteren Luftwege, insbesondere infolge chronischer Atemwegserkrankungen (wie z.B. Bronchitis, Sinusitis). Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile, Autoimmunerkrankungen, Akute Darminfektionen, Kinder unter 1 Jahr sollten nicht mit Broncho-Vaxom 3,5 mg-Kapseln für Kinder behandelt werden. Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Immunstimulanzien, ATC-Code: L03AX. Inhaber der Zulassung: Nycomed Pharma GmbH, Wien. Verschreibungspflicht / Apothekepflicht: Rezept- und apothekepflichtig. Informationen zu Besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. [0410]

Broncho-Vaxom 7 mg-Kapseln für Erwachsene

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Kapsel enthält 7 mg eines gefriergetrockneten (lyophilisierten), normierten Bakterienlysates zu gleichen Teilen aus *Haemophilus influenzae*, *Diplococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* und *ozaena*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* und *viridans*, *Neisseria catarrhalis*. Sonstige Bestandteile: Propyl 3,4,5-trihydroxybenzoat, Mononatriumglutamat, vorgelagerte Stärke, Magnesiumstearat, gereinigtes Wasser, Mannitol, Indigotin (E 132), Titanoxid (E 171), Gelatine. Anwendungsgebiete: Rezidivierende Infektionen der oberen und unteren Luftwege, insbesondere infolge chronischer Atemwegserkrankungen (wie z.B. Bronchitis, Sinusitis). Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile, Autoimmunerkrankungen, Akute Darminfektionen. Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Immunstimulanzien, ATC-Code: L03AX. Inhaber der Zulassung: Nycomed Pharma GmbH, Wien. Verschreibungspflicht / Apothekepflicht: Rezept- und apothekepflichtig. Informationen zu Besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. [0410]

Novolizer Budesonid Meda 200 µg Pulver zur Inhalation:

Zusammensetzung (arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge): Eine Einzeldosis (ein Hub) enthält 200 Mikrogramm Budesonid, als Hilfsstoff Lactose-Monohydrat. Anwendungsgebiete: Behandlung des persistierenden Asthmas. Gegenanzeigen: Novolizer Budesonid Meda 200 µg darf nicht angewendet werden bei Patienten/Patientinnen mit einer Überempfindlichkeit gegen Budesonid oder Lactose. Pharmakodynamische Eigenschaften: Topisch angewendetes Glukokortikoid (ATC-Code: R03BA02). Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers: Meda Pharma GmbH, Wien. Verschreibungspflicht/Apothekepflicht: Rp, apothekepflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Novolizer Budesonid Meda 400 µg Pulver zur Inhalation: Zusammensetzung (arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge): Eine Einzeldosis (ein Hub) enthält 400 Mikrogramm Budesonid, als Hilfsstoff Lactose-Monohydrat. Anwendungsgebiete: Behandlung des persistierenden Asthmas. Gegenanzeigen: Novolizer Budesonid Meda 400 µg darf nicht angewendet werden bei Patienten/Patientinnen mit einer Überempfindlichkeit gegen Budesonid oder Lactose. Pharmakodynamische Eigenschaften: Topisch angewendetes Glukokortikoid (ATC-Code: R03BA02). Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers: Meda Pharma GmbH, Wien. Verschreibungspflicht/Apothekepflicht: Rp, apothekepflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Novolizer Salbutamol Meda 100 µg Pulver zur Inhalation: Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Einzeldosis (ein Hub) enthält 100 Mikrogramm Salbutamol (als Sulfat). Die vom Novolizerinhalator freigesetzte Dosis (aus dem Aktuator) enthält die gleiche Menge aktive Substanz wie die gemessene Dosis aus dem Vorratsbehälter. Als Hilfsstoff Lactose-Monohydrat. Anwendungsgebiete: Symptomatische Behandlung von Zuständen, die mit reversiblen Luftwegobstruktionen assoziiert sind, z. B. Asthma oder chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), die überwiegend reversibel ist. Vorbeugung von Asthmaanfällen, die durch körperliche Belastung oder durch Exposition gegenüber Allergenen hervorgerufen werden. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den arzneilich wirksamen Bestandteil Salbutamol oder den sonstigen Bestandteil (Lactose-Monohydrat). Pharmakotherapeutische Gruppe: Broncholytikum / Antiasthmikum / Beta2-Sympathomimetikum (ATC-Code: R03AC02). Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers: Meda Pharma GmbH, Wien. Verschreibungspflicht/Apothekepflicht: Rezept- und apothekepflichtig. Novolizer Formoterol Meda 12 µg Pulver zur Inhalation: Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Einzeldosis (ein Hub) enthält 12 Mikrogramm Formoterol Fumarat-Dihydrat (entspricht einer aus dem Mundstück abgegebenen Dosis von 10,2 Mikrogramm Formoterol Fumarat-Dihydrat entsprechend 8,36 Mikrogramm Formoterol). Sonstige Bestandteile: 11,488 mg Lactose-Monohydrat pro Einzeldosis. Anwendungsgebiete: Novolizer Formoterol Meda 12 µg ist angezeigt für die Dauerbehandlung der Symptome des persistierenden, mittelschweren bis schweren Asthmas bei Patienten, die eine regelmäßige Therapie mit langwirksamen Beta2-Agonisten in Kombination mit einer inhalierbaren antiinflammatorischen Therapie (mit oder ohne orale Glucocorticoide) benötigen. Die Glucocorticoidtherapie sollte regelmäßig fortgesetzt werden. Novolizer Formoterol Meda 12 µg ist ebenfalls angezeigt zur Erleichterung von bronchialobstruktiven Symptomen bei Patienten mit chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung (COPD), die eine Behandlung mit langwirksamen Bronchodilatoren benötigen. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit (Allergie) gegenüber Formoterol oder inhalierter Lactose. Pharmakodynamische Eigenschaften, Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive Beta2-Agonisten, Formoterol ATC-Code: R03AC13. Inhaber der Zulassung: Meda Pharma GmbH, Wien. Verschreibungspflicht/Apothekepflicht: Rp, apothekepflichtig. Angaben über Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkung mit anderen Mitteln, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Novolizer® is a trademark of the Meda group.

Tracleer® 62,5 mg/125 mg Filmtabletten/Tracleer® 32 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Zusammensetzung: Arzneilich wirksame Bestandteile: 1 Filmtablette enthält 62,5 mg bzw. 125 mg Bosentan (als Monohydrat), 1 Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen enthält 32 mg Bosentan (als Monohydrat). Sonstige Bestandteile: Filmtablette: Tablettenkern: Maisstärke, vorverkleisterte Stärke, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Povidon, Glyceroldibehent, Magnesiumstearat. Filmüberzug: Hypromellose, Triacetin, Talkum, Titanoxid (E 171), Eisenoxidhydroxid (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172), Ethylzellulose. Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen: Mikrokristalline Cellulose, Calciumhydrogenphosphat wasserfrei, Croscarmellose-Natrium, Hochdisperses Siliziumdioxid, Weinsäure, Tutti Frutti Aroma, Aspartam (E 951), Acesulfam-K, Magnesiumstearat. ATC-Code: C02XX01 Anwendungsgebiete: Behandlung der pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH) zur Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und Symptome bei Patienten mit der funktionellen WHO/NYHA-Klasse III. Die Wirksamkeit wurde nachgewiesen bei primärer (idiopathischer und familiärer) PAH, sekundärer PAH in Assoziation mit Sklerodermie ohne signifikante interstitielle Lungenerkrankung und PAH in Assoziation mit kongenitalen Herzfehlern und Eisenmangel-Physiologie. Verbesserungen des Krankheitsbildes wurden ebenso bei Patienten mit PAH der funktionellen WHO/NYHA-Klasse II gezeigt. Tracleer ist außerdem indiziert zur Reduzierung der Anzahl neuer digitaler Ulzerationen bei Patienten mit systemischer Sklerose, die an digitalen Ulzerationen leiden. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegenüber Bosentan oder einem der Hilfsstoffe. Mittlere bis schwere Leberfunktionsstörungen, d.h. Child-Pugh-Klasse B oder C. Vor Behandlungsbeginn Erhöhung der Leber-Aminotransferasen, d. h. Aspartat-Aminotransferase (AST) und/oder Alanin-Aminotransferase (ALT) auf mehr als das Dreifache des oberen Normwertes. Gleichzeitige Anwendung von Cyclosporin A. Schwangerschaft. Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässigen Verhütungsmethoden anwenden. Zulassungsinhaber: Actelion Registration Ltd., BSI Building 13th Floor, 389 Chiswick High Rd., London W4 4AL, United Kingdom. Vertrieb in Österreich: Actelion Pharmaceuticals Austria GmbH, Leonard-Bernstein-Straße 10, 1220 Wien. Stand der Information: Juli 2009. Alle weiteren Informationen entnehmen Sie bitte der Austria-Codex-Fachinformation.

1) Maiya S, et al. *Heart* 2006;92:664-670. 2) Barst RJ, et al. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:372-382. 3) Rosenzweig EB, et al. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:697-704.

Singulair 10 mg Filmtabletten

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Filmtablette enthält Montelukast-Natrium entsprechend 10 mg Montelukast. Liste der sonstigen Bestandteile: Mikrokristalline Cellulose, Lactose Monohydrat, Croscarmellose-Natrium, Hypromellose und Magnesiumstearat. Filmüberzug: Hypromellose, Hypromellose, Titanoxid (E171), rotes und gelbes Eisenoxid (E172) sowie Carnaubawachs. Anwendungsgebiete: Singulair ist indiziert als Zusatzbehandlung bei Patienten, die unter einem leichten bis mittelgradigen persistierenden Asthma leiden, das mit einem inhalativen Kortikoid nicht ausreichend behandelt und das durch die bedarfsweise Anwendung von kurz wirksamen beta-Sympathomimetika nicht ausreichend unter Kontrolle gebracht werden kann. Bei jenen Asthmapatienten, bei denen Singulair bei Asthma angezeigt ist, können Singulair 10 mg-Filmtabletten auch die Symptome der saisonalen allergischen Rhinitis lindern. Außerdem kann Singulair zur Vorbeugung von Belastungsasthma eingesetzt werden, dessen überwiegende Komponente die durch körperliche Belastung ausgelöste Bronchokonstriktion darstellt. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Inhaber der Zulassung: Merck Sharp Dohme GesmbH, Donau-City-Straße 6, 1220 Wien. Verschreibungspflicht/Apothekepflicht: NR, apothekepflichtig. Pharmakotherapeutische Gruppe: Leukotrienrezeptor-Antagonist; ATC-Code: R03DC03. Weitere Angaben zu Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

IRESSA 250 mg Filmtabletten

Pharmakotherapeutische Gruppe: Proteinkinase-Hemmer, ATC-Code: L01XE02. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: Jede Tablette enthält 250 mg Gefitinib. Sonstiger Bestandteil: Jede Tablette enthält 163,5 mg Lactose (als Monohydrat). Sonstige Bestandteile: Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose (E460), Croscarmellose-Natrium, Povidon (K29-32) (E1201), Natriumdozycylsulfat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) Tablettenhülle: Hypromellose (E464), Macrogol 300, Titanoxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H2O (E172), Eisen(III)-oxid (E172). ANWENDUNGSGEBIETE: IRESSA ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Mutationen der EGFR-TK (Für weitere Informationen siehe auch Abschnitt 5.1 der veröffentlichten Fachinformation). GEGENANZEIGEN: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Stillen (Für weitere Informationen siehe auch Abschnitt 4.6 der veröffentlichten Fachinformation). INHABER DER ZULASSUNG: AstraZeneca AB, S-151 85, Södertälje, Schweden. REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT: NR, apothekepflichtig. Stand: Juni 2009 Informationen zu den Abschnitten „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation (z.B. Austria Codex) zu entnehmen.



<http://www.springer.com/journal/12545>

Wiener Medizinische Wochenschrift - Skriptum

ISSN: 1613-3803 (print version)

Journal no. 12545