

# Neues aus der Pneumologie

**In der Behandlung des schweren heterogenen Lungenemphysems ist die bronchoskopische Lungenvolumenreduktion (BLVR) ein neuer erfolgversprechender Therapieansatz. Im Rahmen von Studien wird darüber hinaus versucht, chronisch hypoxämischen Patienten durch Anlage eines arteriovenösen Shunts zu einer besseren Belastbarkeit zu verhelfen.**

**In der Behandlung des Lungenkarzinoms gewinnt zunehmend die zielgerichtete individualisierte Therapie gegebenenfalls auf der Basis von Mutationsanalysen an Bedeutung. Mit der Autofluoreszenzmethode können sowohl Frühkarzinome als auch lokale Tumorrezidive besser erkannt werden. Die endobronchiale Sonographie (EBUS-TBNA) ermöglicht die gezielte schonende Biopsie von mediastinalen Lymphknoten.**

**Für die Therapie der pulmonalen arteriellen Hypertonie stehen neue Substanzen zur Verfügung, wodurch die Prognose der Erkrankung ganz entscheidend verbessert werden konnte.**



Dr. Sonja Beckh



Dr. Manfred Wagner

## Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) und Lungenemphysem

### Neue invasive therapeutische Verfahren

Bereits in den Neunzigerjahren wurde in großangelegten Studien der Erfolg der chirurgischen Lungenvolumenreduktion (LVR) durch Resektion emphysematöser Lungenanteile untersucht [1]. Zwar profitierten hoch-selektierte Subgruppen von Patienten durchaus von dem Eingriff, die Mortalität war aber so hoch, dass nach weniger invasiven Verfahren gesucht werden musste. Dies gelang durch die bronchoskopische Lungenvolumenreduktion (BLVR) mittels Bronchusventile und bronchoskopische Thermoablation (BTVA).

Voraussetzung für die chirurgische LVR aber auch für die BLVR ist ein heterogenes Emphysem, das einen oder zwei Lungenlappen besonders betrifft. Weitere Voraussetzungen für die Maßnahme sind ein FEV 1-Wert unter 45 Prozent, der Patient sollte Nichtraucher und in etwa normgewichtig sein.

### Bronchusventile

In die zuführenden Bronchien der vom Emphysem besonders betroffenen Segmente werden bronchoskopisch spezielle Ventile eingesetzt, die ein Entweichen von Luft und Sekret ermög-

lichen, sich aber bei der Inspiration verschließen (Abbildung 1 a bis f). Vor der Implantation der Ventile kann mittels spezieller Messverfahren eine so genannte kollaterale Ventilation

untersucht werden und so geprüft werden, ob durch die Ventilblockade das Therapieziel einer Atelektase des emphysemtragenden Anteils erwartet werden kann [2, 3, 4]. Der Effekt der

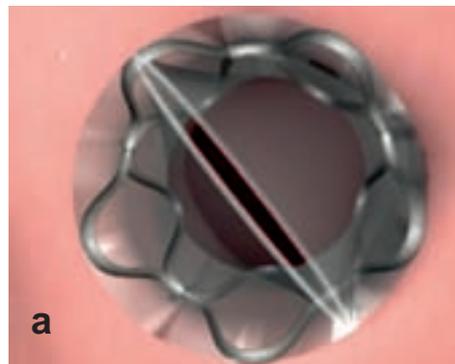


Abbildung 1: Bronchoskopische Volumenreduktion.

a: Ventilöffnung aus endobronchialer Perspektive. b: Ventil mit Befestigungsvorrichtung und Membran.

c: Endobronchiale Ventile im rechten Oberlappen. d: Röntgenaufnahme vor Ventilimplantation.

e: Einen Tag danach beginnende Volumenabnahme des rechten Oberlappens.

f: Nach einem Monat weitgehend komplette Oberlappenatelektase.

Fotos: Emphasys Medical, Inc. 700 Chesapeake Drive, Redwood City, California, 94063, USA (Abbildung 1 a und b). Loose, Radiologie Klinikum Nürnberg (Abbildung 1 d, 1 e, 1 f).

Titel



Professor Dr. Joachim H. Ficker

BLVR mit Ventilen ist der chirurgischen Volumenreduktion funktionell durchaus gleichwertig, aber deutlich weniger invasiv. Die Patienten empfinden bereits unmittelbar nach dem Eingriff eine Besserung der Belastbarkeit und der Dyspnoe [5, 6]. Bei Komplikationen oder unzureichendem Effekt können die Ventile wieder bronchoskopisch entfernt werden.

**Bronchoskopische Thermoablation**

Die bronchoskopische Thermoablation (BTVA) ist ein irreversibles Verfahren zur Lungenvolumenreduktion [7, 8]. Die Indikation ist auch hier das heterogene Lungenemphysem insbesondere bei kollateraler Ventilation durch unvollständige Lappengrenze (Abbildung 2). Über einen speziellen Katheter wird nach Okklusion

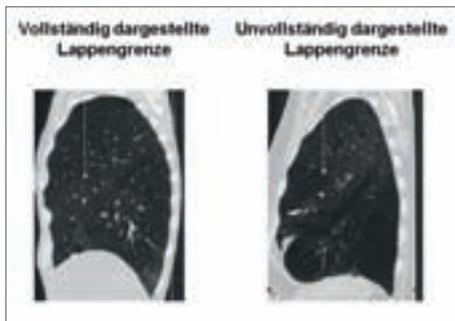


Abbildung 2: Vollständig und unvollständig dargestellte Lappengrenze.

Foto: Loose, Radiologie Klinikum Nürnberg.

des Bronchus durch einen Ballon erhitzter Wasserdampf in den emphysemtragenden Teil der Lunge eingebracht (Abbildung 3 a bis c). Die dadurch ausgelöste Entzündungsreaktion führt zur Schrumpfung und Fibrosierung des behandelten Areals (Abbildung 3 d bis f). Dieses Verfahren ist heute noch als experimentell anzusehen, Patienten werden nur in Studien behandelt.

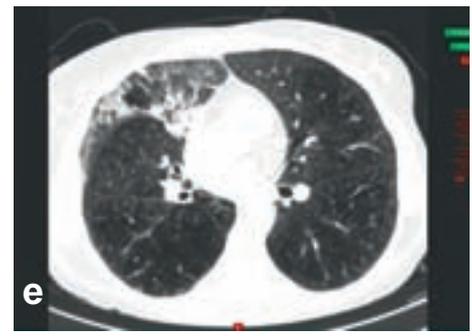


Abbildung 3: Bronchoscopic Thermal Vapor Ablation (BTVA).

a: Applikation von Wasserdampf über den Ballonkatheter. b: Ballonkatheter im Bronchialsystem.

c: Bronchus nach der Dampfapplikation. d: CT vor dem Eingriff. e: Sieben Tage nach dem Eingriff Infiltrat im rechten Oberlappen. f: Nach drei Monaten weitgehend geschrumpfter Oberlappen.

Fotos: Uptake Medical Corporation, 63rd Avenue, Maple Grove, Minnesota 55369 USA (Abbildung 3 a). Loose, Radiologie Klinikum Nürnberg (Abbildung 3 d, 3 e, 3 f).

**Therapeutischer AV-Shunt**

Beim schweren Lungenemphysem wird durch die substanzialen Abbauvorgänge im alveolären Bereich mit Verminderung der Gasaustauschfläche über arteriovenöse Shunts venöses sauerstoffärmeres Blut dem arteriellen Blut beigemischt („venous admixture“). Ein innovatives Therapiekonzept versucht, mittels einer therapeutischen AV-Fistel die Sauerstoff-

sättigung und das Herzzeitvolumen über eine kontrollierte teilweise Rezirkulation des Blutes durch den Lungenkreislauf zu erhöhen [9, 10]. Hierzu wird in radiologisch-interventioneller Technik eine definierte Fistelverbindung zwischen der Arteria iliaca externa und der Vena iliaca externa geschaffen. Derzeit wird in acht deutschen Studienzentren eine prospektive, multizentrische Studie durchgeführt, um die Wirksamkeit der Therapie sowie deren langfristige Auswirkungen auf das kardiopulmonale System zu untersuchen. In die Studie werden Patienten mit einer COPD Stadium III bis IV, einem FEV 1 zwischen 20 und 50 Prozent sowie einem Body-Mass-Index (BMI) unter 31 kg/m<sup>2</sup> eingeschlossen. Die Patienten sollten sich unter optimierter medikamentöser Therapie in einer stabilen Phase der Erkrankung befinden und vor dem Eingriff ein abgeschlossenes pneumologisches Rehabilitationsprogramm absolviert haben. Im Sechs-Minuten-Gehtest sollte ohne Sauerstoff eine Gehstrecke von über 50 Meter geleistet werden, die unter Sauerstoff um mehr als 15 Prozent oder um mindestens 35 Meter gesteigert wird.

Die bisherigen Ergebnisse zeigen, dass auf der Basis strikter Auswahlkriterien bei den meisten so behandelten Patienten eine Verbesserung der Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit erreicht werden kann [11].

### Medikamentöse Therapie der COPD

Für Tiotropium hat eine Langzeitstudie an Patienten mit COPD eine Verbesserung des Überlebens bei guter Verträglichkeit gezeigt, für Patienten im Stadium GOLD 2 ist inzwischen auch eine geringe Verlangsamung des Lungenfunktionsverlustes belegt (Tabelle 1) [12, 13]. Seit kurzem steht mit Indacaterol ein neues Beta-2-Mimetikum zur Verfügung, das sowohl durch einen raschen Wirkeintritt als auch eine über 24 Stunden lang anhaltende Bronchodilatation gekennzeichnet ist. Die Verträglichkeit insbesondere auch im Hinblick auf kardiale Nebenwirkungen wird als sehr gut beurteilt [14, 15, 16, 17, 18].

Ein neues Therapieprinzip insbesondere für die Beeinflussung der entzündlichen Komponente bei der COPD sind die Phosphodiesterase-4-Hemmer. Die Substanz Roflumilast ist vor kurzem von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zugelassen worden und wird in Kürze verfügbar sein. Nach den bisherigen Ergebnissen [19, 20] ist bei Patienten mit einer mäßig-schwergradigen COPD unter einer einmal täglichen oralen Gabe von 500 µg Roflumilast eine Verbesserung der Lungenfunktion, vor allem aber eine entscheidende Reduktion der Exazerbationen zu erreichen.

Einteilung Schweregrad COPD	falls FEV1/FVC unter 70 Prozent = Obstruktion
GOLD-Stadium 1 leicht	FEV1 > 80 Prozent
GOLD-Stadium 2 mittelschwer	FEV1 50 bis 80 Prozent
GOLD-Stadium 3 schwer	FEV1 30 bis 50 Prozent
GOLD-Stadium 4 sehr schwer	FEV1 < 30 Prozent

Tabelle 1: GOLD-Stadien 1 bis 4.

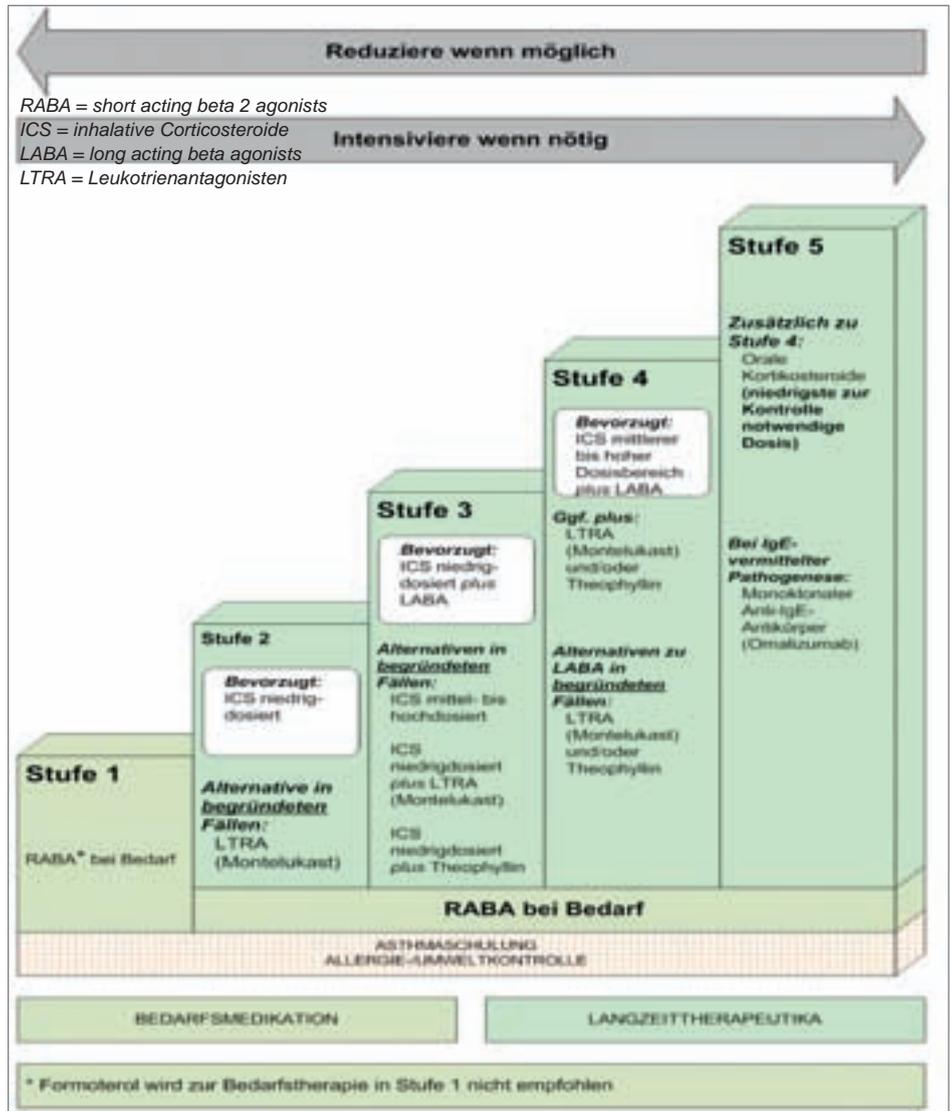


Tabelle 2: Stufenschema medikamentöse Langzeittherapie des Asthmas bei Erwachsenen (aus [21]). © äzq

### Asthma bronchiale

Im Dezember 2009 wurde eine neue Leitlinie zum Asthma bronchiale veröffentlicht [21], in der fünf Therapiestufen festgelegt wurden (Tabelle 2). Von entscheidender Bedeutung ist wei-

terhin, dass langwirksame Beta-2-Agonisten (LABA) nicht alleine sondern nur zusätzlich zu inhalativen Steroiden (ICS) verordnet werden dürfen. Kurzwirksame Beta-2-Agonisten (RABA) dürfen in allen Stufen als Bedarfsmedi-

Kriterium	Kontrolliertes Asthma (alle Kriterien erfüllt)	Teilweise kontrolliertes Asthma (ein bis zwei Kriterien innerhalb einer Woche erfüllt)	Unkontrolliertes Asthma
Symptome tagsüber	keine ( $\leq 2x$ pro Woche)	$> 2x$ pro Woche	Drei oder mehr Kriterien des „teilweise kontrollierten Asthmas“ innerhalb einer Woche erfüllt
Einschränkung von Aktivitäten im Alltag	keine	irgendeine	
Nächtliche/s Symptome/Erwachen	kein/e	irgendein/e	
Einsatz einer Bedarfsmedikation/ Notfallbehandlung	kein/e ( $\leq 2x$ pro Woche)	$> 2x$ pro Woche	
Lungenfunktion (PEF oder FEV1)	normal	$< 80\%$ des Sollwertes (FEV1) oder des persönlichen Bestwertes (PEF)	
Exazerbation <sup>1</sup>	keine	eine oder mehrere pro Jahr	
<p><sup>1</sup> Jegliche Exazerbation in einer Woche bedeutet definitionsgemäß ein „unkontrolliertes Asthma“. Definition Exazerbation: Episode mit Zunahme von Atemnot, Husten, pfeifenden Atemgeräuschen und/oder Brustenge, die mit einem Abfall von PEF oder FEV1 einhergeht.</p>			
Gilt nur für Erwachsene		Gilt nur für Kinder/Jugendliche	Allgemeine Empfehlungen

Tabelle 3: Asthmakontrolle (aus [21]).

© äzq

kation eingesetzt werden, als alleinige Therapie aber nur in Stufe eins. Das Therapieziel muss immer sein, die Entzündungsaktivität zu supprimieren sowie die bronchiale Hyperreagibilität und bronchiale Obstruktion zu vermindern. Hierzu sind klinische Kriterien für die „Asthmakontrolle“ vorgegeben (Tabelle 3). Die Messung der Konzentration von NO in der Ausatemluft ( $Fe_{NO}$ ) korreliert gut mit der Aktivität der eosinophilen Entzündung in den Atemwegen. Die Methode eignet sich zur Diagnostik des milden Asthma bronchiale und zur Steuerung der anti-entzündlichen Therapie [22].

### Ambulant erworbene Pneumonie und untere Atemwegsinfektionen

Ende 2009 wurde die aktualisierte interdisziplinäre Leitlinie zur ambulant erworbenen Pneumonie und den unteren Atemwegsinfektionen veröffentlicht [23].

Die Indikation für eine Antibiotikatherapie bei der akuten Exazerbation einer COPD (AECOPD) richtet sich nach

- der Sputumpurulenz,
- der Zunahme der Sputummenge,
- dem Grad der vorbestehenden Lungenfunktionseinschränkung der COPD,
- der Zunahme der Dyspnoe,

- eventuell der Höhe des Prokalcitonins im Serum.

Eine mikrobiologische Sputumuntersuchung wird nur bei Patienten mit mehr als drei Exazerbationen im Jahr, Therapieversagern oder bei besonders schweren Verläufen mit Verdacht auf multiresistente Erreger empfohlen, wenn mukopurulenten Sputum vorliegt und eine Verarbeitung des Materials innerhalb von zwei bis vier Stunden gewährleistet ist.

Für den ambulanten Bereich werden Aminopenicilline ohne Betalaktamaseinhibitor, alternativ Makrolide oder Tetracyclin empfohlen. Fluorchinolone sollten wegen der raschen Resistenzentwicklung nur bei schweren Exazerbationen und stationärer Therapie angewandt werden. Die Therapiedauer sollte etwa sieben Tage betragen, wobei das Ansprechen nach folgenden Kriterien beurteilt wird:

- Rückgang der Dyspnoe,
- Abnahme der Sputummenge,
- Aufklaren des Sputums,
- Besserung der respiratorischen Azidose,
- Besserung des Bewusstseinszustandes,
- Besserung der komorbiden Dekompensation.

### Kriterien:

- Atemfrequenz  $\geq 30$ /min
- diastolischer Blutdruck  $\leq 60$  mmHg/ systolischer Blutdruck  $< 90$  mmHg
- Bewusstseinstörung
- Alter  $\geq 65$  Jahre

Jedes Kriterium wird mit einem Punkt bewertet, der Score berechnet sich durch Addition.

Tabelle 4: CRB-65-Index (nach [23]) zur Risikovalidierung bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie ohne Risikofaktoren.

### „Major“-Kriterien – bestimmt bei Aufnahme oder im Verlauf (positiv bei 1 von 2 Variablen)

- Intubation und maschinelle Beatmung notwendig
- Gabe von Vasopressoren  $> 4$  Stunden (septischer Schock)

### „Minor“-Kriterien – bestimmt bei Aufnahme (positiv bei 2 von 3 Variablen)

- Schwere akute respiratorische Insuffizienz ( $PaO_2/F_i O_2 < 250$ )
- Multilobuläre Infiltrate in der Röntgen-Thoraxaufnahme
- Systolischer Blutdruck  $< 90$  mmHg

Tabelle 5: Kriterien für eine schwergradige Pneumonie (nach [23]).

Therapieversagen bedeutet fehlende Besserung innerhalb 48 bis 72 Stunden trotz adäquater Behandlung. In diesem Fall ist weitere Diagnostik ratsam wie zum Beispiel Röntgen-Thorax, Bronchoskopie, Echokardiographie und eventuell Computertomographie (Ausschluss Lungenembolie).

Bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie und einem CRB-65-Index  $\geq 1$  (Tabelle 4) sollte eine stationäre Einweisung erwogen werden, wobei immer auch relevante Komorbiditäten in die Entscheidung miteinbezogen werden müssen. Für die Einstufung einer schwergradigen Pneumonie werden „Major“- und „Minor“-Kriterien unterschieden (Tabelle 5). Bei mindestens einem Major-Kriterium wird der Patient auf der Intensivstation aufgenommen, bei mindestens zwei Minor-Kriterien kommt er auf eine Station mit intensivierter Überwachungsmöglichkeit. Grundsätzlich müssen bei einem hospitalisierten Patienten alle

vier bis acht Stunden Reevaluationen des Zustands vorgenommen werden, um rechtzeitig zum Beispiel eine schwere Sepsis zu erkennen.

Für die Auswahl einer kalkulierten Therapie wird unterschieden zwischen ambulanten Patienten mit und ohne Risikofaktoren. Für Patienten ohne Risikofaktoren wird eine Monotherapie mit einem hochdosierten Aminopenicillinpräparat empfohlen, alternativ zum Beispiel bei Penicillin-Unverträglichkeit ein neueres Makrolid oder Doxycyclin. Fluorchinolone werden bei dieser Gruppe nicht empfohlen.

Bei ambulanten Patienten mit Risikofaktoren ist immer eine Röntgen-Thoraxaufnahme anzustreben. Labordiagnostik und mikrobiologische Untersuchungen können bei Komorbiditäten sinnvoll sein, sind aber nicht generell indiziert. Therapeutisch sollten hochdosierte Aminopenicillin/Betalaktamaseinhibitor-Präparate zum Einsatz kommen, alternativ die Fluorchinolone Levofloxacin oder Moxifloxacin.

Bei hospitalisierten Patienten muss unverzüglich eine Therapie eingeleitet werden. Keinesfalls dürfen Ergebnisse mikrobiologischer Untersuchungen abgewartet werden.

In den ersten Tagen soll parenteral mit einem Betalaktam-Antibiotikum gegebenenfalls kombiniert mit einem Makrolid (oral oder parenteral) behandelt werden. Alternativ kommen die Fluorchinolone Levofloxacin oder Moxifloxacin in Frage, die wegen der hohen Bioverfügbarkeit auch oral appliziert werden können. In ausgewählten Fällen können auch Carbapeneme eingesetzt werden.

Nach Besserung kann unter folgenden Voraussetzungen von parenteral auf oral gewechselt werden:

- Herzfrequenz  $\leq 100/\text{min}$ .
- Atemfrequenz  $\leq 24/\text{min}$ .
- Systolischer Blutdruck  $\geq 90 \text{ mmHg}$ .
- Körpertemperatur  $\leq 37,8 \text{ }^\circ\text{C}$ .
- Fähigkeit zur oralen Nahrungsaufnahme.
- Normaler Bewusstseinszustand.
- Keine Hypoxämie ( $\text{PO}_2 \geq 60 \text{ mmHg}$  bzw.  $\text{SaO}_2 \geq 90 \text{ Prozent}$ ).
- Sichere orale Medikamenteneinnahme.

Die Therapie soll frühestens nach fünf Tagen beendet werden. Eine längere Behandlung von

Alt		Neu	
<b>T1</b>	Tumor $\leq 3 \text{ cm}$	<b>T1</b> <b>T1a</b> <b>T1b</b>	Tumor $\leq 3 \text{ cm}$ Läsion $\leq 2 \text{ cm}$ Läsion $> 2 \text{ cm}$ und $\leq 3 \text{ cm}$
<b>T2</b>	Tumor $> 3 \text{ cm}$ oder – Befall von Hauptbronchus $\geq 2 \text{ cm}$ entfernt von Carina oder – Viszerale Pleura infiltriert oder – Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge	<b>T2</b>  <b>T2a</b> <b>T2b</b>	Tumor $> 3 \text{ cm}$ und $\leq 7 \text{ cm}$ mit – Befall von Hauptbronchus $\geq 2 \text{ cm}$ entfernt von Carina oder – Viszerale Pleura infiltriert oder – Atelektase oder obstruktive Entzündung bis zum Hilus, aber nicht der ganzen Lunge Läsion $> 3 \text{ cm}$ und $\leq 5 \text{ cm}$ Läsion $> 5 \text{ cm}$ und $\leq 7 \text{ cm}$
<b>T3</b>	Tumor jeder Größe mit Infiltration von – Brustwand oder – Zwerchfell oder – Mediastinaler Pleura oder – Parietalem Perikard	<b>T3</b>	T2-Tumor $> 7 \text{ cm}$ Tumor jeder Größe mit Infiltration von – Brustwand oder – Zwerchfell oder – Mediastinaler Pleura oder – Parietalem Perikard Getrennte Herde im gleichen Lungenlappen (ehemals T4)
<b>T4</b>	Tumor jeder Größe mit Infiltration von – Mediastinum oder – Herz oder – Großen Gefäßen oder – Trachea oder – Ösophagus oder – Wirbelkörper oder – Carina Getrennte Herde im gleichen Lungenlappen (neu T3) Tumor mit malignem Pleuraerguss (neu M1a)	<b>T4</b>	Tumor jeder Größe mit Infiltration von – Mediastinum oder – Herz oder – Großen Gefäßen oder – Trachea oder – Ösophagus oder – Wirbelkörper oder – Carina Tumorherde in einem anderen Lungenlappen ipsilateral (ehemals M1)
<b>M1</b>	– Tumorherde in einem anderen Lappen ipsilateral (neu T4) – Tumorherde in einem anderen Lungenlappen kontralateral – Fernmetastasen	<b>M1a</b>  <b>M1b</b>	– Tumor mit malignem Pleura- oder Perikarderguss – Tumorherde in der kontralateralen Lunge Fernmetastasen

Tabelle 7: TNM-Klassifikation beim Bronchialkarzinom (nach [24, 25]).

acht bis 15 Tagen wird bei nachgewiesener Infektion mit Pseudomonas aeruginosa empfohlen. Die Normalisierung des Röntgen-Thoraxbildes kann sich über Wochen bis Monate hinziehen. Eine radiologische Abschlussuntersuchung ist nicht obligat und frühestens zwei Wochen nach Abschluss der Antibiotika-Therapie sinnvoll.

## Lungenkarzinom

### Neue S3 Leitlinie und TNM-Klassifikation

Erstmals existiert nun auch für das Lungenkarzinom eine S3-Leitlinie ([www.leitlinien.net](http://www.leitlinien.net)). Die detaillierten Vorgaben zu Prophylaxe, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms würden den Umfang dieses Beitrags sprengen [24].

Zum Jahreswechsel wurde die TNM-Klassifikation des Lungenkarzinoms geändert (Tabelle 7 [25]). Neu ist die Unterteilung von T1 in T1 a und T1 b sowie von T2 in T2 a und T2 b aufgrund der Tumorgöße. Getrennte Herde im gleichen Lungenlappen werden als T3 (früher T4) klassifiziert. Weitere Tumorherde in der ipsilateralen Lunge entsprechen T4 (früher M1). M1 wird in M1a (Pleura- oder Perikarderguss, Pleurakarzinose, Tumorbefall der kontralateralen Lunge) und M1b (Fernmetastasen) unterteilt.

### Neue diagnostische Verfahren

*Autofluoreszenz und Narrow-Band-Imaging (NBI)*

Videochip-Bronchoskope haben eine etwa zehnfach höhere Auflösung als Fiberbronchoskope und sind seit Jahren Standard in der Diagnostik von Lungenkarzinomen. Autofluoreszenz-Bronchoskopie und NBI sind Verfah-

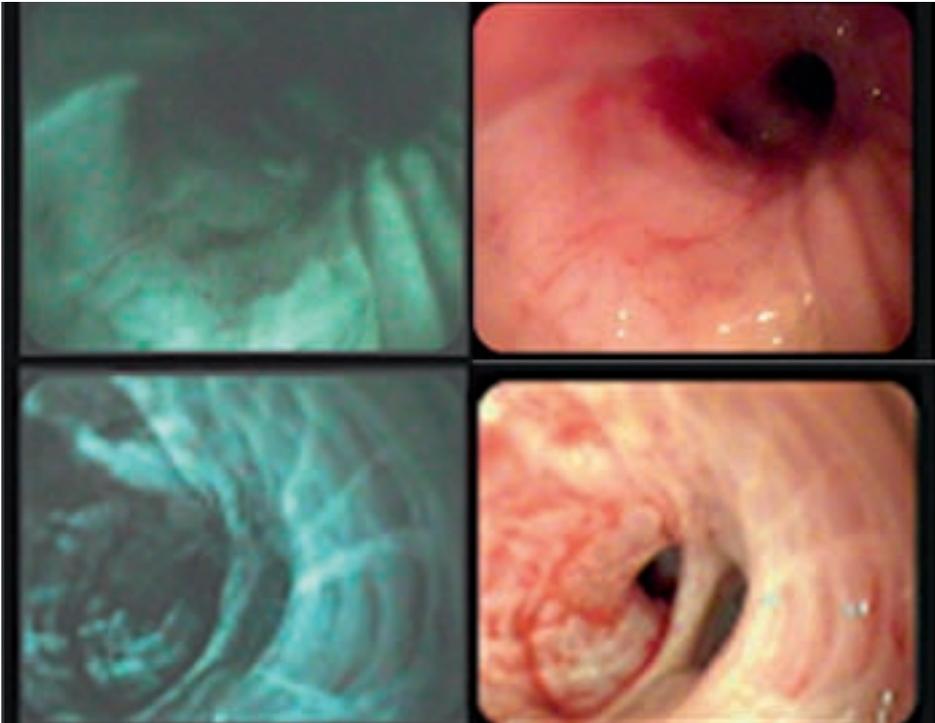


Abbildung 4: Autofluoreszenzbronchoskopie. Bronchialsystem rechts im Weißlicht, links im Autofluoreszenzmodus.

Foto: Manfred Wagner, Joachim H. Ficker (Hrsg.) *Autofluorescence Bronchoscopy*, 2007, UNI-MED SCIENCE, Verlag AG, D-28323 Bremen, International Medical Publishers, ISBN 978-3-89599-956-7

ren, welche die Sensitivität für Schleimhautbefunde deutlich verbessern und deshalb in die S3-Leitlinie Lungenkarzinom aufgenommen wurden. Bei der Autofluoreszenztechnik wird die Bronchialschleimhaut mit lasergeneriertem Licht mit einer Wellenlänge von 408 nm (Blau-

bereich) beleuchtet. Die dadurch angeregten physiologischen chromophoren Elemente emittieren daraufhin das so genannte Autofluoreszenzlicht im Grünspektrum, welches verstärkt und auf dem Monitor sichtbar wird. Diese Gewebeelemente sind in der Schleim-

haut überwiegend unter dem Epithel lokalisiert und können dadurch Informationen liefern, welche der herkömmlichen Inspektion der Schleimhautoberfläche entgehen [26]. Die Kombination von Videochip-Bronchoskopie und Autofluoreszenztechnik ist besonders für Dysplasien, Carcinoma in situ und frühe invasive Karzinome von Bedeutung. Die synchrone Darstellung von beiden Bildern auf einem Monitor (Abbildung 4) bewirkt nicht nur, dass die Untersuchungsdauer verkürzt werden kann, sondern verbessert zusätzlich die Spezifität der Methode, das heißt es verringert sich die Anzahl falsch positiver Befunde und reduziert damit Kosten und Risiken durch unnötige Biopsieentnahmen [27]. Außerdem können vor einer geplanten Resektion die Tumorgrenzen mittels Autofluoreszenztechnik deutlicher dargestellt werden.

#### Endobronchialer Ultraschall

Die Bronchoskopie soll im zeitlichen Ablauf nach der Computertomografie (CT) erfolgen. Lymphknoten mit einem Durchmesser über zehn Millimeter in der kurzen Achse gelten als vergrößert. Sind in der CT vergrößerte Lymphknoten nachweisbar, kann die Bronchoskopie mit endobronchialen Ultraschall (EBUS) und transbronchialer Nadelaspiration (TBNA) bei Lymphknotenmetastasen in etwa 90 Prozent den positiven zytologischen Nachweis erbringen [28]. Hierbei wird ein Ultraschallbronchoskop mit einem linearen Schallkopf am distalen Ende eingeführt. Die Punktion erfolgt unter direkter Sicht bei einer Frequenz von 20 MHz. Es werden dabei alle der Trachea und den großen Bronchien anliegenden Lymphknoten

#### Anzeige

## Mit uns behalten Sie den Überblick

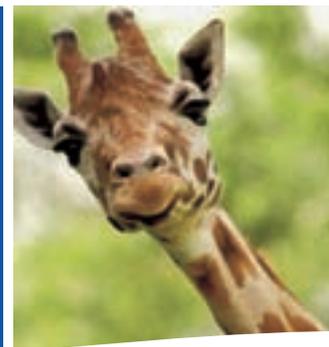
... wenn es um Ihre Privatabrechnung geht. Unsere Profis bearbeiten seit 30 Jahren die medizinische Privatabrechnung von 1.700 Kunden in ganz Deutschland. Erstklassige Referenzen geben Ihnen die Sicherheit mit einem kompetenten Partner zusammen zu arbeiten. Testen Sie uns ohne Risiko mit „Geld-zurück-Garantie“!



T E L E F O N

089 14310-115

Herr Wieland [www.medas.de](http://www.medas.de)



MEDAS privatärztliche Abrechnungsgesellschaft mbH



Abbildung 5: Endobronchialer Ultraschall mit Biopsie. a: Bronchoskop mit ausgefahrener Biopsiesonde. b: Sonde im Bronchialsystem. c: Biopsienadel (Pfeil) im Lymphknotengewebe.  
Foto: PENTAX Europe GmbH, Julius-Vosseler-Straße 104, 22527 Hamburg – Germany (Abbildung 5 a).

dargestellt und können mit der Nadel fächerförmig durchstochen werden (Abbildung 5 a bis c). Bei geeigneter Lokalisation kann der positive Nachweis einer Lymphknotenmetastase auch bei scheinbar normalen Befunden in CT und PET-CT mittels EBUS-TBNA gelingen [29]. Häufig beginnt die Lymphknotenmetastasierung im Randsinusbereich, weshalb die kapselnahen Regionen besonders sorgfältig untersucht werden. Lymphknoten im unteren bzw. hinteren Mediastinum sind oft besser einer transösophagealen Punktion mittels Endosonografie zugänglich [30]. Bei negativer Zytologie und therapeutischen Konsequenzen für den Patienten sollte eine chirurgische Lymphknotenentfernung zum Beispiel mittels videoassistierter mediastinoskopischer Lymphadenektomie (VAMLA) angestrebt werden. Es ist hierbei zu bedenken, dass einerseits vergrößerte mediastinale Lymphknoten häufig nicht befallen sind und andererseits auch nicht vergrößerte Lymphknoten, die selbst in der PET-CT negativ sind, bereits von kleinen Metastasen befallen sein können. Die EBUS-TBNA hat diesbezüglich eine größere Treffsicherheit als die bildgebenden Verfahren. Wegen der weitreichenden Konsequenzen sollte bei operablen Patienten immer die größte diagnostische Sicherheit angestrebt werden, um einerseits nicht-kurative Thorakotomien zu vermeiden, andererseits aber auch nicht potenziell kurative Resektionen infolge eines unzutreffenden „over-stagings“ zu versäumen.

#### Neue Therapieoptionen beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC)

Neue Ansätze für die Therapie ergeben sich durch Stratifizierung der Therapie nach histologischen Kriterien und zum Beispiel in der Beeinflussung von tumorspezifischen Signaltransduktionswegen.

#### Histologieabhängige Primärtherapie

Noch bis vor wenigen Jahren war zumindest für die Auswahl der Erstlinienchemotherapie beim NSCLC die weitere Subdifferenzierung in zum Beispiel Plattenepithelkarzinom, Adenokarzinom, großzelliges Karzinom usw. unerheblich. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass Plattenepithelkarzinome insbesondere von einer Gemcitabin-haltigen Kombination mit Platin profitieren, während für die Nicht-Plattenepithelkarzinome Pemetrexed/Platin die geeignetere Kombination ist [31].

#### Angiogenesehemmung

Der einzige bisher zugelassene Antikörper für die palliative Erstlinienchemotherapie des NSCLC ist Bevacizumab. Dies ist ein „vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor“ (VEGF)-Antikörper, der zusammen mit einer platinbasierten Kom-

binationschemotherapie beim Nicht-Plattenepithelkarzinom ein mittleres Überleben von bis zu 12,3 Monaten erreicht [32].

#### EGFR-Tyrosinkinase-Hemmer

Die Tyrosinkinase-Hemmer (TKI) Erlotinib und Gefitinib blockieren die Signalwege des EGF-Rezeptors und werden oral eingenommen. Nachdem Erlotinib sich schon länger in der Zweitlinienchemotherapie bewährt hat, ist nun Gefitinib seit Juli 2009 für die Erstlinienchemotherapie bei Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom zugelassen. Voraussetzung für den Einsatz in der Erstlinienchemotherapie ist der positive Nachweis einer aktivierenden Mutation am EGF-Rezeptor. Die aktivierenden Mutationen werden nur in zirka zehn bis 15 Prozent der Adenokarzinome gefunden, davon am häufigsten bei Frauen und Nie-Rauchern (33). Beim Nachweis

### Das Wichtigste in Kürze

- Beim schweren Lungenemphysem gibt es innovative Therapieansätze (Bronchusventile, bronchoskopische Thermoablation, therapeutischer AV-Shunt) für ausgewählte Patienten.
- Die kürzlich veröffentlichte Nationale Versorgungsleitlinie für das Asthma bronchiale definiert eine neue Stufeneinteilung mit angepasster Therapieempfehlung.
- Vor wenigen Monaten sind ausführliche S3-Leitlinien zur ambulant erworbenen Pneumonie und den unteren Atemwegsinfektionen sowie zum Lungenkarzinom erschienen ([www.leitlinien.net](http://www.leitlinien.net)).
- Die bronchoskopische Diagnostik wird durch neue Verfahren wie Autofluoreszenzbronchoskopie und endobronchialen Ultraschall (EBUS) wesentlich bereichert.
- Die systemische Therapie beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) wird durch histologie-abhängige Strategien und neue Wirkprinzipien langsam immer effektiver.
- Neue Substanzen bringen entscheidende Verbesserung für Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie.

aktivierender Mutationen ist eine Primärtherapie mit Gefitinib einer platinbasierten Chemotherapie bezüglich des krankheitsfreien Überlebens überlegen. Möglicherweise besteht für Erlotinib auch ein Stellenwert in der Erhaltungstherapie im Anschluss an eine platinbasierte Erstlinien-Chemotherapie („SATURN-Studie“ [34]). Eine ausführliche Darstellung zum Einsatz von EGFR-TKI findet sich in Publikation [35].

### **Pulmonale Hypertonie/Pulmonale arterielle Hypertonie (PAH)**

Im September vergangenen Jahres sind die gemeinsamen internationalen Leitlinien der Europäischen Kardiologen und Pneumologen für die Diagnose und Therapie der pulmonalen Hypertonie veröffentlicht worden [36]. Nach der neuen Definition liegt eine pulmonale Hypertonie vor, wenn der pulmonale Mitteldruck über 25 mmHg in Ruhe liegt. Der Begriff PAH ist nur dann zu verwenden, wenn keine zugrundeliegende kardiopulmonale Erkrankung oder Lungenembolie vorliegt.

Die Echokardiographie hat als nicht invasive Untersuchungsmethode für das Screening und die Verlaufsbeurteilung unter Therapie einen wichtigen Stellenwert erlangt. Der Goldstandard für die Diagnosestellung ist nach den Leitlinien weiterhin die Rechtsherzkathetermessung mit Vasoreagibilitätstest. Von entscheidender Bedeutung ist dabei die Differenzierung zwischen einer präkapillären und postkapillären pulmonalen Hypertonie. Zur Therapie der pulmonalen Hypertonie stehen Medikamente aus drei Substanzgruppen zur Verfügung [37]:

- Die Endothelinrezeptorantagonisten Bosentan, Sitaxentan und Ambrisentan.
- Die Phosphodiesteraseinhibitoren Sildenafil und Tadalafil.
- Prostanoiden zur inhalativen (Iloprost) sowie zur intravenösen (Epoprostenol) und subkutanen (Treprostinil) Anwendung.

Behandlungsziele sind eine Verbesserung der WHO-Klasse um mindestens eine Stufe bzw. Erreichen der Stufe I und II, eine sechs Minuten Gehstrecke von mindestens 400 Meter bzw. von 500 Meter bei unter 50-jährigen Patienten.

In verschiedenen Studien [38, 39] konnte gezeigt werden, dass bereits Patienten mit geringer ausgeprägter oder weniger symptomatischer pulmonaler Hypertonie entsprechend einer WHO-Klasse II von einer Therapie profitieren.

In der Behandlung können auch Kombinationen aus den verschiedenen Gruppen eingesetzt werden, falls das Therapieziel mit einem Medikament nicht erreicht wird.

Alle neueren zugelassenen Medikamente für die PAH sind außerordentlich teuer. Die Jahrestherapiekosten liegen für eine Monotherapie zwischen 10.000 und zirka 40.000 Euro, bei einer Kombinationstherapie gegebenenfalls wesentlich darüber. Die Verordnung dieser Substanzen muss deshalb nach exakter Indikationsstellung verantwortungsbewusst in Zusammenarbeit mit qualifizierten Experten erfolgen.

*Danksagung: Privatdozent Dr. Reinhard Loose, Leiter des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie am Klinikum Nürnberg Nord wird für die Röntgenaufnahmen gedankt.*

*Die Autoren erklären, dass sie keine finanziellen oder persönlichen Beziehungen zu Dritten haben, deren Interessen vom Manuskript positiv oder negativ betroffen sein könnten.*

*Das Literaturverzeichnis kann bei den Verfassern angefordert oder im Internet unter [www.blaek.de](http://www.blaek.de) (Ärzteblatt/Literaturhinweise) abgerufen werden.*

#### *Autoren:*

*Dr. Sonja Beckh,  
Dr. Manfred Wagner,  
Professor Dr. Joachim H. Ficker,  
alle Medizinische Klinik 3 (Schwerpunkt  
Pneumologie, Allergologie, Schlafmedizin),  
Klinikum Nürnberg,  
Prof.-Ernst-Nathan-Straße 1,  
90419 Nürnberg,  
Internet: [www.lungenzentrum.de](http://www.lungenzentrum.de)*

#### *Korrespondenzadresse:*

*Dr. Sonja Beckh,  
Oberärztin der Medizinischen Klinik 3,  
Klinikum Nürnberg,  
Prof. Ernst-Nathan-Straße 1,  
90430 Nürnberg, E-Mail:  
[pneumologie@klinikum-nuernberg.de](mailto:pneumologie@klinikum-nuernberg.de)*

Anzeige

# Sucht, Depression, Angst, Burn-out

## Zurück ins Leben

### Beratung und Information

**0800 32 22 32 2**

(kostenfrei)

### Unsere privaten Akutkrankenhäuser:

Schwarzwald, Weserbergland,  
Berlin/Brandenburg

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

Sofortaufnahme – auch im akuten Krankheitsstadium.  
Hochintensive und individuelle Therapien für Privatversicherte und Beihilfeberechtigte. Wir helfen bei der Klärung der Kostenübernahme.

  
**Oberberg**  
Psychiatrie • Psychotherapie • Psychoanalyse