60. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.
41. Jahrestagung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e. V.

# Current congress

ICM – Internationales Congress Center München | 13.–16. März 2019

Quelle: Fotolia; Sergey Nivens

Elektronischer Sonderdruck zur persönlichen Verwendung

## Liebe Kolleginnen und Kollegen,

der 60. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin wird gemeinsam mit der 41. Jahrestagung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie ausgerichtet und eröffnet vielfältige Möglichkeiten des wissenschaftlichen und persönlichen Austauschs zwischen den beiden Fachgesellschaften und darüber hinaus. Die Erkenntnis, dass viele pneumologische Krankheitsbilder des erwachsenen Menschen ihren Ursprung oder zumindest wesentliche Grundlagen bereits in der Kindheit haben, hat sich in den letzten Jahren zunehmend durchgesetzt. Nicht nur die genetische Prädisposition, sondern auch Umwelteinflüsse wirken sich auf die Lungenentwicklung im Kindesalter aus und können wesentlich die Diversität der Krankheitsverläufe und Schwere im Erwachsenenalter beeinflussen. Dies lässt die enge Zusammenarbeit zwischen pädiatrischer und erwachsener Pneumologie natürlich und sinnvoll erscheinen.

Die Verbindungen zwischen Pneumologie im Kindesalter und im Erwachsenenalter sind vielfältig. Ein Thema ist die Transition von Kindern mit chronischen Krankheitsbildern ins Erwachsenenalter. Dies betrifft nicht nur das Asthma bronchiale und die Mukoviszidose, sondern auch Krankheitsbilder wie die pulmonale Hypertonie, die chronische respiratorische Insuffizienz oder interstitielle Lungenerkrankungen. Umgekehrt sind großangelegte Studien an erwachsenen Patienten zu neuen pharmakologischen Therapieansätzen oft Vorreiter für solche neuen Ansätze auch in der Behandlung von Kindern mit vergleichbaren Krankheitsbildern. Der gemeinsame Kongress von DGP und GPP bietet somit eine hervorragende Plattform für den Austausch von wissenschaftlichen Ergebnissen und klinischen Erfahrungen zu beiderseitigem Nutzen.

Darüber hinaus werden wir das Format der „Keynote Lectures“, welches erstmals im Rahmen der DGP Tagung in Dresden erprobt wurde und sehr guten Anklang gefunden hat, auch in München übernehmen und aktuelle Themen aus Medizin und Wissenschaft von herausragenden Referenten darstellen lassen.

Unsere gemeinsamen DGP/GPP-Symposien greifen die Schwerpunktthemen des Deutschen Zentrums für Lungenforschung auf. Das Konzept der Zentren für Gesundheitsforschung hat sich in den letzten Jahren als äußerst erfolgreich erwiesen und erhält voraussichtlich auch in Zukunft die Unterstützung der Bundesregierung.

Die verschiedenen Symposien zu zentralen Krankheitsentitäten wie Asthma und COPD, diffusen parenchymatösen Lungenerkrankungen und Lungenkrebs sowie auch zu Pneumonie, Mukoviszidose, terminalen Lungenerkrankungen und akuten Exazerbationen geben einen umfassenden Überblick über neueste Grundlagen und klinisch-wissenschaftliche Erkenntnisse sowie deren klinische Perspektiven und Einsatzmöglichkeiten.

Wir laden Sie daher ganz herzlich nach München in das hervorragende Munich Congress Center ein, wo wir in bereits bewährter Weise alle verschiedenen Formate unseres Kongresses, von Frühseminaren über Postgraduiertenkurse bis hin zu Plenarsitzungen, in einer angenehmen und großzügigen Atmosphäre ausgezeichnet durchführen können.

München bietet darüber hinaus historisch, kulturell und kulinarisch viele Möglichkeiten, neben dem wissenschaftlichen Kongress auch soziale und persönliche Kontakte zu pflegen, was in nicht unwesentlichem Maße zum Erfolg eines jeden Kongresses beiträgt.

Wir freuen uns deshalb, wenn Sie unserer Einladung nach München folgen und die hier gebotenen Möglichkeiten der wissenschaftlichen und klinischen Weiterbildung sowie der sozialen Kontakte annehmen und wünschen Ihnen einen erfolgreichen und interessanten Aufenthalt in der „Weltstadt mit Herz“.

Ihre

**Prof. Dr. med. Jürgen Behr**
**Kongresspräsident DGP 2019**

**Prof. Dr. med. h. c. Erika von Mutius**
**Kongresspräsidentin GPP 2019**

KARL Demeter Verlag

## Mittwoch, 13.03.2019

| Raum | 07:00 – 19:00 |
|---|---|
| **Saal 1 (ICM, EG)** | Sektion 7<br>**Diagnostik und Therapie interstitieller Lungenerkrankungen – vom Kind zum Erwachsenen**<br>Seite 50<br><br>Sektion 6<br>AG Spiroergometrie **Spiroergometrie für Fortgeschrittene**<br>Seite 74 |
| **Saal 2 (ICM, EG)** | Sektionen 5, 6<br>**Beatmung und adjuvante Verfahren für Fortgeschrittene: Indikationsstellung, Durchführung und Monitoring anhand von Fallbeispielen**<br>Seite 68 |
| **Saal 3 (ICM, EG)** | Sektionen 6, 7<br>**Der Rechtsherzkatheter in der pneumologischen Diagnostik**<br>Seite 51<br><br>GPP<br>**Was muss ich als Kinderpneumologe über Heimbeatmung und Patienten mit Tracheostoma wissen?**<br>Seite 75 |
| **Saal 4 (ICM, EG)** | Sektionen 5, 7, 11<br>AG Palliativmedizin<br>**Palliativmedizin in der Lungenklinik – so geht das!**<br>Seite 65<br><br>DGP ERS<br>**ERS HERMESExamen in Adult Respiratory Medicine**<br>Seite 76 |
| **Saal 5 (ICM, EG)** | Sektionen 2, 5, 6, 7<br>**Thoraxsonographie – von der Theorie zur Praxis**<br>Seite 70 |
| **Saal 11 (ICM, 1. OG)** | Sektion 5<br>**Weaning von Erwachsenen und Kindern – Interaktiver Kurs mit Fallbeispielen und Handson-Training: Grundlagen, Herausforderungen, Ziele**<br>Seite 66 |
| **Saal 12a (ICM, 1. OG)** | Sektion 15<br>AG Atemphysiotherapie im Deutschen Verband für Physiotherapie (ZVK) e. V. **Sekretmanagement**<br>Seite 53<br><br>Sektionen 11, 13<br>AG Palliativmedizin<br>**Grundlagen der thorakalen Onkologie**<br>Seite 78 |
| **Saal 12b (ICM, 1. OG)** | Sektion 15<br>**Refresherkurs für Atmungstherapeuten (Modul 3)**<br>Seite 67 |
| **Saal 13a (ICM, 1. OG)** | Sektion 6<br>**Echokardiographie in der Pneumologie**<br>Seite 54 |
| **Saal 13b (ICM, 1. OG)** | Sektionen 6, 7, 12<br>**What Doesn't Kill You Makes You Stronger! Leistungsdiagnostik und Training bei pneumologischen Patienten**<br>Seite 54<br><br>CSL Behring GmbH<br>**Individualisierte Therapie bei seltenen Lungenerkrankungen einschließlich Alpha 1 Antitrypsin (A1AT) Mangel: Wünsche und Wirklichkeit**<br>Seite 231 |
| **Saal 14a (ICM, 1. OG)** | Sektion 8<br>**Theorie und Praxis der Schlafmedizin**<br>Seite 55<br><br>Sektionen 4, 9, 15<br>GPP **Rationale Differentialdiagnostik und Management von Bronchiektasen**<br>Seite 79 |
| **Saal 14b (ICM, 1. OG)** | Sektionen 4, 7<br>Deutsche Gesellschaft für Infektiologie<br>**Antibiotic Stewardship Compact: Antibiotic stewardship (ABS) und pulmonale Infektionen**<br>Seite 56<br><br>Sektionen 9, 10, 15<br>**Praktische Inhalationstherapie bei Asthma und COPD: Welches System für welchen Patienten**<br>Seite 80 |
| **Saal 14c (ICM, 1. OG)** | Sektion 10<br>**Lungenfunktionsdiagnostik ... von den Basics zum Aufbauwissen**<br>Seite 58<br><br>Sektionen 2, 13<br>**Internistische Thorakoskopie (mit praktischem Teil)**<br>Seite 84 |
| **Saal 21a (ICM, 2. OG)** | Sektion 12<br>AG Tabakprävention und -entwöhnung<br>**Entwöhnst du schon oder schimpfst du noch? Erfolgreiche Tabakentwöhnung im ärztlichen Alltag in Praxis und Klinik**<br>Seite 60<br><br>GPP<br>**Standards of Diagnostics and Care für seltene Lungenerkrankungen am Beispiel der Mukoviszidose**<br>Seite 82 |
| **Saal 21b (ICM, 2. OG)** | Sektionen 2, 11<br>**Lungenkarzinom: Vom Verdacht zur Diagnose**<br>Seite 62<br><br>GPP<br>**Gasauswaschverfahren in der Lungenfunktionsdiagnostik**<br>Seite 83 |
| **Saal 22 (ICM, 2. OG)** | Sektion 3<br>**Einstieg in die Begutachtung von Berufskrankheiten**<br>Seite 62<br><br>Sektion 3<br>Deutsche Röntgengesellschaft, AG DRauE<br>**Pulmonale Radiologie – strukturierte Befundung**<br>Seite 83 |
| **LUTZ der TUM** | Sektion 2<br>**Der Bronchoskopie-Führerschein. 10 Dinge, die Sie wissen müssen, bevor Sie selbständig bronchoskopieren. Mit Lernzielkontrolle und Hands-on**<br>Seite 47<br><br>Sektion 2<br>**Bronchoskopie – Interventionelle Bronchoskopie: Hands On**<br>Seite 71 |
| **Budapest/ Kiel-Köln (Übungen) (Nemetschek Conference and Business Center)** | GPP<br>**Pädiatrische Bronchoskopie für Anfänger (Teil 1 + 2)**<br>Seite 49 |
| **Seeblick (ICM, 1. OG)** | AK „Respiratorisches System" der DVG<br>Sektionen 4, 10, 14<br>**22. Workshop des Arbeitskreises „Respiratorisches System"**<br>Seite 59 |
| **Hörsaal (Brainlab)** | Sektion 1<br>GPP<br>**Allergiediagnostik und -therapie**<br>Seite 63 |
| **Brüssel/ Kiel-Köln (Übungen) (Nemetschek Conference and Business Center)** | GPP<br>**Pädiatrische Bronchoskopie für Fortgeschrittene**<br>Seite 72 |
| **Hamburg (Nemetschek Conference and Business Center)** | GPP<br>**Dysfunktionelle respiratorische Symptome (DRS) – wenn der Kopf mitspielt**<br>Seite 85 |

Postgraduierten Kurs | Workshop | Industriegefördertes wissenschaftliches Symposium | ERS

Die Seitenzahlen beziehen sich auf das Hauptprogramm

Elektronischer Sonderdruck zur persönlichen Verwendung

## Donnerstag, 14.03.2019

| Raum | 07:00 | 08:00 | 09:00 | 10:00 | 11:00 | 12:00 | 13:00 | 14:00 | 15:00 | 16:00 | 17:00 | 18:00 | 19:00 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Saal 1 (ICM, EG)** | | | Sektion 11<br>**2018: Was gab es Neues in der Onkologie?**<br>Seite 103 | | Sektionen 4, 5<br>**Influenza 2019**<br>Seite 114 | | Novartis Pharma GmbH<br>**Herausforderung Lunge – Experten im Diskurs**<br>Seite 232 | | | | | DGP<br>**Kongresseröffnung**<br>Seite 135 | |
| **Saal 2 (ICM, EG)** | | | | | | | | | Sektion 8<br>**Kontroverses zur Diagnostik und Therapie der Schlafapnoe**<br>Seite 125 | | Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA<br>**Revolution in der thorakalen Onkologie: Immunonkologie von morgen**<br>Seite 237 | | |
| **Saal 3 (ICM, EG)** | Sektion 2<br>**Atemwegsstents**<br>Seite 91 | | Sektion 6<br>**Clinical Year in Review**<br>Seite 103 | | Sektion 9<br>**Transition in der Pneumologie**<br>Seite 115 | | Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH<br>**Patienten mit Lungenhochdruck – was ist für den Pneumologen wichtig?**<br>Seite 232 | | Berufsverband der Pneumologen<br>**Versorgungsforschung in der ambulanten Pneumologie (WINPNEU)**<br>Seite 126 | | Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG<br>**Pulmonale Fibrose – viele Trigger, ein Phänotyp**<br>Seite 237 | | |
| **Saal 4 (ICM, EG)** | Sektion 4<br>Deutsche Röntgengesellschaft, AG DRauE<br>**Impfprophylaxe der Pneumonie**<br>Seite 91 | | Sektion 12<br>**Pneumologie meets Spitzensport 2.0**<br>Seite 105 | | Sektion 13<br>**Schnittstellen Pneumologie und Thoraxchirurgie: Der komplexe Fall**<br>Seite 115 | | MSD SHARP & DOHME GmbH<br>**Personalisierte Immunonkologie der NSCLC-Therapie**<br>Seite 233 | | Sektion 7<br>**Acute on chronic in der Pneumologie – akute Exazerbationen**<br>Seite 126 | | Grifols Deutschland GmbH<br>**COPD, AATM und Bronchiektasen: individualisiertes Management heute**<br>Seite 238 | | |
| **Saal 5 (ICM, EG)** | | | DGP<br>GPP<br>**Pulmonale Vaskulopathien und pulmonale Hypertonie**<br>Seite 105 | | DGP<br>GPP<br>**Mukoviszidose – die Zukunft hat begonnen**<br>Seite 117 | | GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG<br>**Expertengespräch zur COPD: Evidenztransfer von Studienergebnissen in die Praxis**<br>Seite 233 | | DGP<br>GPP<br>**Pneumologische Infektiologie**<br>Seite 126 | | Sanofi-Aventis Deutschland GmbH<br>**Auf dem Weg zur Asthmakontrolle?**<br>Seite 238 | | |
| **Saal 11 (ICM, 1. OG)** | Sektionen 5, 6<br>**Nichtinvasive Beatmung bei kardiorespiratorischen Erkrankungen**<br>Seite 93 | | Sektion 14<br>**Best of Herbsttagung 2018 – Posterpreise der Sektion Zellbiologie**<br>Seite 106 | | Sektion 2<br>**Endoskopische Lungenvolumenreduktion im Grenzbereich (mit TED)**<br>Seite 117 | | AbbVie GmbH & Co. KG<br>**Biomarkergestützte Therapien im kleinzelligen Lungenkarzinom**<br>Seite 234 | | Sektion 11<br>**Besondere Behandlungssituationen in der thorakalen Onkologie**<br>Seite 127 | | Cassella-med GmbH & Co. KG<br>**Das Leben zu genießen macht mich nicht mehr atemlos – Umgang mit Exazerbationen bei COPD-Patienten**<br>Seite 239 | | |
| **Saal 12a (ICM, 1. OG)** | Sektion 7<br>**Antibiotic Stewardship**<br>Seite 93 | | AG Pneumologische Altersmedizin<br>**Pneumologische Altersmedizin**<br>Seite 106 | | | | DGP<br>**Mittagssymposium 1: Schwieriges Atemwegsmanagement**<br>Seite 125 | | | | | | |
| **Saal 12b (ICM, 1. OG)** | Sektion 8<br>**Begutachtung zur Fahrtauglichkeit bei obstruktiver Schlafapnoe**<br>Seite 94 | | Sektion 13<br>GPP Pneumologische Erkrankungen beim Kind: **Wann kann der Chirurg helfen?**<br>Seite 107 | | Sektion 10<br>**Aerosolmedizin – Status quo und Perspektiven**<br>Seite 118 | | | | Sektion 6<br>**Klinische Physiologie – was ist heute normal bei Lunge und Herz?**<br>Seite 127 | | | | |
| **Saal 13a (ICM, 1. OG)** | | | Sektion 15<br>**Dysphagie – ein unterschätztes Problem**<br>Seite 107 | | Sektion 7<br>**Seltene Lungenerkrankung – vom Kind zum Erwachsenen (mit TED)**<br>Seite 118 | | AstraZeneca GmbH<br>**Therapie des schweren Asthmas – eine Frage der Präzision: Eine Orientierung aus Theorie und Praxis**<br>Seite 234 | | Sektionen 6, 7<br>**Pneumo meets Nephrologie**<br>Seite 128 | | Chiesi GmbH<br>**COPD-Wissenschaft Aktuell – Forschung für die Praxis nutzbar machen**<br>Seite 239 | | |
| **Saal 13b (ICM, 1. OG)** | | Keynote Lecture I<br>**Stefan Rahmstorf: Nach Paris: Wie bekommen wir die Klimakrise noch in den Griff?**<br>Seite 90 | Sektion 5<br>**Akutes Atemnotsyndrom in der Routineversorgung**<br>Seite 108 | | Sektion 4<br>**Moderne Infektionsdiagnostik**<br>Seite 119 | | Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG<br>**Fragen und Antworten zur IPF-Therapie**<br>Seite 235 | | Sektion 14<br>**ARDS – Resolution and Repair**<br>Seite 128 | | Mundipharma Deutschland GmbH & Co. KG<br>**Inhalationstherapie 2.0: Hürden und Chancen**<br>Seite 240 | | |
| **Saal 14a (ICM, 1. OG)** | Sektion 10<br>**Lungenfunktion – Interpretation anhand von Fallbeispielen**<br>Seite 94 | | Sektion 14<br>**Der eosinophile Granulozyt als diagnostischer und therapeutischer Parameter**<br>Seite 108 | | Sektion 11<br>**Wie viel Onkologie geht jeden an?**<br>Seite 119 | | Roche Pharma AG<br>**Personalisierte Medizin beim NSCLC**<br>Seite 235 | | Sektion 7<br>**Clinical Decade in Review ... Studien im Wandel der Zeit – von und für junge Pneumologen**<br>Seite 129 | | Vertex Pharmaceuticals (Germany) GmbH<br>**Behandlung der zystischen Fibrose (CF) – Nutzen früher Intervention und kausale Therapie mit CFTR-Modulatoren**<br>Seite 240 | | |
| **Saal 14b (ICM, 1. OG)** | Sektion 11<br>**Multimodale Therapie in der pneumologischen Onkologie**<br>Seite 94 | | Sektionen 4, 7<br>**Pulmonale Infektionen – Clinical Year 2018 in Review**<br>Seite 110 | | Sektionen 1, 10<br>**Feinstaub, Stickoxide & Co.: Alles nur falscher Alarm?**<br>Seite 120 | | | | DZK e. V.<br>**Tuberkulose 2019: Innovationen für die klinische Praxis**<br>Seite 129 | | MEDA Pharma GmbH & Co.KG (A Mylan Company)<br>**FORUM LUNGE TED-Kasuistik-Konferenz: „Spannende Fälle – hätten Sie es gewusst?“**<br>Seite 241 | | |
| **Saal 14c (ICM, 1. OG)** | | | Sektion 12<br>AG Tabakprävention und -entwöhnung **Kontroversen in der Tabakentwöhnung**<br>Seite 110 | | Sektion 10<br>AK „Respiratorisches System“ der DVG **Der Mensch in Extremsituationen 5.0: und läuft und läuft ...**<br>Seite 120 | | Berlin Chemie AG<br>**Individuelle aber einfache COPD-Therapie – Ein Widerspruch?**<br>Seite 236 | | GPP<br>**„I can´t get no Desinfection“ – Herausforderung Lungeninfektion bei Mukoviszidose**<br>Seite 130 | | GPP<br>**Infektionen der Atemwege**<br>Seite 133 | | |
| **Saal 21a (ICM, 2. OG)** | Sektion 15<br>**Prähospitale NIV – nichtinvasive Beatmung im Rettungsdienst**<br>Seite 95 | | Sektion 2<br>**Highlights der Interventionellen Pneumologie**<br>Seite 111 | | Sektion 10<br>**Freie Vorträge der Sektion Pathophysiologie und Aerosolmedizin**<br>Seite 122 | | | | Sektion 4<br>**Neue und praxisrelevante Forschungsergebnisse zu Bronchiektasen und pneumologischen Infektionen**<br>Seite 131 | | GPP<br>**Funktionelle und bildgebende Diagnostik in der Pädiatrischen Pneumologie**<br>Seite 134 | | |
| **Saal 21b (ICM, 2. OG)** | Sektion 1<br>**Fehler bei der allergenspezifischen Immuntherapie**<br>Seite 95 | | Sektion 9<br>**Freie Vorträge der Sektion Pädiatrische Pneumologie**<br>Seite 113 | | Sektion 6<br>**Kardiorespiratorische Interaktionen: Imaging und Functioning**<br>Seite 123 | | | | Sektion 13<br>**Thoraxchirurgie Varia**<br>Seite 132 | | | | |
| **Saal 22 (ICM, 2. OG)** | AG Palliativmedizin<br>**Palliativmedizin in pneumologischen Leitlinien – zwischen Anspruch und Wirklichkeit**<br>Seite 96 | | Sektion 1<br>**Aspergillen-assoziierte Lungenerkrankungen**<br>Seite 113 | | Sektion 2<br>**Bronchoskopie in der Intensivsituation**<br>Seite 123 | | Takeda Pharma Vertrieb GmbH<br>**Let's tALK+ NSCLC: Daten, Behandlungsoptionen und praktische Aspekte**<br>Seite 236 | | GPP<br>**Seltene angeborene und erworbene Erkrankungen in der pädiatrischen Pneumologie**<br>Seite 132 | | Fisher & Paykel Healthcare GmbH<br>**Nasale High-Flow Therapie: Was geht, was geht nicht?!**<br>Seite 241 | | |
| **Budapest/Kiel-Köln (Übungen) (Nemetschek Conference and Business Center)** | | GPP<br>**Pädiatrische Bronchoskopie für Anfänger (Teil 2)**<br>Seite 49 | | | | | | | | | | | |
| **Seeblick (ICM, 1. OG)** | Sektion 12<br>**Der Weg in die Reha und die Hürden dorthin**<br>Seite 95 | | Sektion 8<br>**Wechselwirkung Schlaf und Gehirn**<br>Seite 111 | | COSYCONET<br>**COSYCONET – erste Daten aus dem 3 Jahre-Follow-up**<br>Seite 122 | | | | Sektion 2<br>**IP meets Pädiatrie (mit TED)**<br>Seite 130 | | | | |
| **Hörsaal (Brainlab)** | | | Sektion 6<br>**Pulmonale Hypertonie und Rechtsherzversagen – Physiologie und Therapie**<br>Seite 114 | | DGP<br>**Science Slam**<br>Seite 125 | | | | Sektion 1<br>**Allergenspezifische Immuntherapie**<br>Seite 133 | | | | |
| **Brüssel/Kiel-Köln (Übungen) (Nemetschek Conference and Business Center)** | | GPP<br>**ChILD für Einsteiger – Klinik, Klassifikation und sinnvolle Diagnostik bei interstitiellen Lungenerkrankungen im Kindesalter**<br>Seite 96 | | | | | | | | | | | |
| **Hamburg (Nemetschek Conference and Business Center)** | | GPP<br>**Diagnostik und Therapie der PCD**<br>Seite 99 | | | | | | | | | | | |
| **Salzburg (Nemetschek Conference and Business Center)** | | GPP<br>**Allergologische und immunologische Diagnostik für (pädiatrische) Pneumologen**<br>Seite 98 | | | | | | | | | | | |
| **München (Nemetschek Conference and Business Center)** | | GPP<br>**Rationelle Diagnostik und Therapie bei unteren Atemwegsinfektionen bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen**<br>Seite 101 | | | | | | | | | | | |
| **Seminarraum 1 (Dr. von Haunersches Kinderspital)** | | GPP<br>**Lungensonographie in der Pädiatrie**<br>Seite 102 | | | | | | | | | | | |

Die Seitenzahlen beziehen sich auf das Hauptprogramm

Frühseminar | Präsidentensymposium | Klinisches Symposium | Highlight | Pro- & Con-Sitzung | Forschung wird zur Medizin | Freie Vorträge | Keynote Lectures | Seminar | DGP Symposium | Postgraduierten Kurs | Industriegefördertes wissenschaftliches Symposium

Elektronischer Sonderdruck zur persönlichen Verwendung

## Freitag, 15.03.2019

| Raum | 07:00 | 08:00 | 09:00 | 10:00 | 11:00 | 12:00 | 13:00 | 14:00 | 15:00 | 16:00 | 17:00 | 18:00 | 19:00 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Saal 1 (ICM, EG)** | | | Sektion 7 **Clinical Year in Review** Seite 157 | | Sektionen 7, 12 **Lunge und Psyche** Seite 166 | | | | | DGP **Mitgliederversammlung** Seite 183 | | | |
| **Saal 2 (ICM, EG)** | Sektion 2 **Transbronchiale-Kryo-PE: Wie wird's gemacht?** Seite 152 | | Sektion 3 **Berufskrankheitenforum** Seite 157 | | Sektion 6 **Embolie, Lungenkarzinom, Blutung, Antikoagulation – komplexe Interaktionen in der Pneumologie** Seite 167 | | Roche Pharma AG **Welcome to the ILD-Board!** Seite 242 | | Sektion 10 **Lungenfunktion bei COPD: mehr als FEV1/FVC < 0,.7?** Seite 176 | | | | |
| **Saal 3 (ICM, EG)** | Sektion 3 Deutsche Röntgengesellschaft, AG DRauE **Alles nur Fibrose?** Seite 152 | | Sektion 12 **Qualität in der Reha – ist überall Reha drin wo Reha draufsteht?** Seite 158 | | Berufsverband der Pneumologen **Berufspolitisches Symposium des BdP** Seite 167 | | ALK-Abelló Arzneimittel GmbH **Warum spezifische Immuntherapie bei allergischem Asthma bronchiale?** Seite 242 | | DGP **Preisverleihungen** Seite 176 | | | | |
| **Saal 4 (ICM, EG)** | Sektionen 1, 4 **Aspergillus-assoziierte Erkrankungen** Seite 152 | | Sektion 14 **Therapien der Zukunft** Seite 158 | | Sektion 4 ERS **ERS-DGP Joint Symposium: Bronchiektasen und NTM-Lungenerkrankung – Europäisches Update 2019** Seite 168 | | MSD SHARP & DOHME GmbH **Was ist aktuell bei PAH und CTEPH (pulmonal arterielle und chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie)?** Seite 243 | | Sektionen 4, 14 **Die schwere Pneumonie – Management 2019** Seite 177 | | | | |
| **Saal 5 (ICM, EG)** | | | DGP GPP **Thorakale Onkologie – New age!** Seite 159 | | DGP GPP **Lunge am Limit – Beatmungs- und Intensivmedizin** Seite 168 | | GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG **Asthma – the missing piece? Warum ist die Asthmatherapie nicht so gut, wie sie sein könnte?** Seite 243 | | DGP GPP **Diffuse parenchymatöse Lungenerkrankungen – von der Pathogenese zur Therapie** Seite 177 | | | | |
| **Saal 11 (ICM, 1. OG)** | Sektion 5 **Nichtinvasive Beatmung: Update** Seite 153 | | Sektion 2 **Der nicht-chirurgische periphere Herd – von der Diagnose zur Therapie (mit TED)** Seite 159 | | Sektion 5 **AG WeanNet Weaning in Deutschland** Seite 169 | | Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA **CTLA4- und PD-(L)1 – Inhibitoren, Kombinationen, Biomarker: die richtige Therapie für den richtigen Patienten in der Erstlinientherapie beim NSCLC** Seite 244 | | Sektion 13 Future Medicine: **Innovative interventionelle und chirurgische Techniken** Seite 178 | | | | |
| **Saal 12a (ICM, 1. OG)** | Sektion 6 **Lungenresektion: Pneumologie und Thoraxchirurgie im Team** Seite 153 | | GPP **Freie Vorträge der GPP I** Seite 160 | | GPP **Freie Vorträge der GPP II** Seite 169 | | | | Sektion 3 Deutsche Röntgengesellschaft, AG DRauE **Berufsbedingte Malignome** Seite 178 | | | | |
| **Saal 12b (ICM, 1. OG)** | Sektion 7 **Pneumologische Basisdiagnostik** Seite 154 | | Sektion 8 **Ventilatorisches Versagen und Schlaf** Seite 160 | | | | DGP **Mittagssymposium 2: Kommunikationstraining: Sich selbst und andere besser verstehen** Seite 174 | | | DGP **Beginner-Kurs I: Einstieg in die Geheimnisse der Lungenfunktion** Seite 182 | | | |
| **Saal 13a (ICM, 1. OG)** | Sektion 10 **Atemmuskuläre Funktionsdiagnostik** Seite 154 | | AG Palliativmedizin **Die Charta (zur Förderung der Betreuung schwerkranker und sterbender Patienten) im Praxis-Test – am Beispiel der Atemnot** Seite 161 | | Sektion 5 **High-Flow-Sauerstofftherapie** Seite 170 | | AstraZeneca GmbH **„Leichtes" Asthma – eine Frage der Perspektive: Fach- und Hausarzt im Dialog** Seite 244 | | Sektion 13 **S3-Leitlinie Pneumothorax: Was gibt es Neues?** Seite 179 | | | | |
| **Saal 13b (ICM, 1. OG)** | | | Sektionen 4, 7 **Kontroversen in der Pneumologie (mit TED)** Seite 161 | | Sektion 7 **Klinische Fallkonferenz** Seite 170 | | Berlin Chemie AG **ICS bei Asthma und COPD – Therapie im Wandel der Zeit** Seite 245 | | | | | | |
| **Saal 14a (ICM, 1. OG)** | | | DZK e. V. **Wie latent ist eine latente Tuberkulose?** Seite 162 | | Sektion 2 **Neues aus der Endoskopie – Clinical Year in Review** Seite 171 | | Roche Pharma AG **SCLC trifft Krebsimmuntherapie – aktuelle Daten** Seite 245 | | Sektion 1 **Neues von der exogen-allergischen Alveolitis** Seite 179 | | | | |
| **Saal 14b (ICM, 1. OG)** | | | Sektion 2 **Diagnostik bei interstitiellen Lungenerkrankungen** Seite 162 | | Sektion 11 **Aktuelle Therapie des NSCLC** Seite 171 | | Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG **COPD – Evidenz trifft auf Meinung; richtig, wichtig oder nichtig? Sie wählen die Themen aus, wir beziehen Position.** Seite 246 | | Sektion 1 **Präzisionsmedizin bei allergischen Erkrankungen** Seite 180 | | | | |
| **Saal 14c (ICM, 1. OG)** | | | GPP **Management der Bronchopulmonalen Dysplasie** Seite 163 | | GPP **Mechanismen der Exazerbation bei chronischen Lungenerkrankungen** Seite 172 | | GPP **Feierstunde der GPP** Seite 175 | | GPP **Joint Symposium mit der Gesellschaft für pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA)** Seite 180 | GPP **Die Rolle des Mikrobioms bei Lungenerkrankungen** Seite 184 | GPP **Mitgliederversammlung** Seite 185 | | |
| **Saal 21a (ICM, 2. OG)** | Sektion 12 **Ambulanter Lungensport: Voraussetzungen, Inhalte und Umsetzung** Seite 155 | | Sektion 7 **Hot topics der klinischen Pneumologie** Seite 164 | | Sektion 8 **Schlafmedizin interdisziplinär** Seite 173 | | | | Sektion 5 **Freie Vorträge – Intensiv- und Beatmungsmedizin** Seite 181 | | | | |
| **Saal 21b (ICM, 2. OG)** | Sektion 15 **Praktische Aspekte der Langzeit-Sauerstofftherapie und Sauerstoffmobilversorgung** Seite 156 | | Sektion 11 **Lungenkarzinom** Seite 165 | | Sektion 12 **Highlights aus der pneumologischen Rehabilitation** Seite 173 | | | | | | | | |
| **Saal 22 (ICM, 2. OG)** | AG Palliativmedizin **Ambulante Palliativmedizin für nicht-onkologische Patienten – wie geht es nach dem Krankenhausaufenthalt weiter?** Seite 156 | | Sektion 1 **Klinische Fallkonferenz: Allergologische Perlen aus der Praxis für die Praxis** Seite 165 | | Sektion 1 **Asthma und Allergologie: Herausforderungen** Seite 174 | | Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG **Lassen Sie uns überLEBEN reden – mit Experten im Gespräch zu individualisierten Therapiestrategien beim NSCLC** Seite 246 | | Sektion 11 **Lungenkrebs als chronische Erkrankung** Seite 181 | | | | |
| **Seeblick (ICM, 1. OG)** | Sektion 11 **Prädiktive und prognostische Marker in der pneumologischen Onkologie** Seite 155 | | Sektion 7 **ALS und Co. – interdisziplinäre Herausforderungen für Neurologen, Pneumologen und Palliativmediziner!** Seite 163 | | Sektion 15 **Nichtinvasive Beatmung im Jahr 2019: State of the Art** Seite 172 | | | Sektionen 9, 12, 15 AG Atemphysiotherapie im Deutschen Verband für Physiotherapie (ZVK) e. V. **Physiotherapeuten-Seminar: Atemphysiotherapie in der Pädiatrie** Seite 175 | | | | | |
| **Hörsaal (Brainlab)** | | | AG Lungensport in Deutschland e. V. **Aktuelle Kontroversen bei körperlichem Training und Lungensport von Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen** Seite 166 | | Task Force Pneumologinnen **Dyspnoe – empfinden Frauen anders als Männer?** Seite 174 | | | | GPP **Die All-Age-Asthma-Cohort (ALLIANCE)** Seite 182 | GPP **Chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen** Seite 184 | | | |
| **Plenarsaal 1.3 (Halle 1)** | | Keynote Lecture II **Ulrich Prokosch: Digitalisierung: Fluch oder Segen** Seite 151 | | | | | | | | | | | |

Die Seitenzahlen beziehen sich auf das Hauptprogramm

Frühseminar | Präsidentensymposium | Klinisches Symposium | Highlight | Pro- & Con-Sitzung | Forschung wird zur Medizin | Freie Vorträge | Keynote Lectures | Seminar | DGP Symposium | Postgraduierten Kurs | Industriegefördertes wissenschaftliches Symposium

Elektronischer Sonderdruck zur persönlichen Verwendung

## Samstag, 16.03.2019

| Raum | 07:00 | 08:00 | 09:00 | 10:00 | 11:00 | 12:00 | 13:00 | 14:00 | 15:00 | 16:00 | 17:00 | 18:00 | 19:00 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Saal 1 (ICM, EG)** | | | | | Sektion 1<br>**Husten**<br>Seite 210 | | | | | | | | |
| **Saal 2 (ICM, EG)** | | | Sektion 2<br>**Zentrale Atemwegs-stenosen: Frühzeitig erkennen und sicher behandeln**<br>Seite 204 | | Sektion 3<br>**Update Diagnostik arbeitsbedingter Atemwegs- und Lungenkrankheiten**<br>Seite 210 | | | | | | | | |
| **Saal 3 (ICM, EG)** | | | | | Sektion 5<br>**Aktuelle Probleme in der Intensivmedizin**<br>Seite 210 | | | | | | | | |
| **Saal 4 (ICM, EG)** | | | Sektion 7<br>**Neue Methoden in der pneumologischen Diagnostik**<br>Seite 204 | | Sektion 4<br>**Klinische Fallkonferenz: Infektiologie**<br>Seite 211 | | | | | | | | |
| **Saal 5 (ICM, EG)** | | | DGP<br>GPP<br>**COPD – Pathogenese und Risikomangement**<br>Seite 205 | | DGP<br>GPP<br>**Was ist Asthma heute?**<br>Seite 211 | | | | | | | | |
| **Saal 11 (ICM, 1. OG)** | | | Sektion 11<br>**Therapieentscheidungen im Tumorboard**<br>Seite 205 | | Berufsverband der Pneumologen<br>**Chancen und Perspektiven einer Arbeitsgruppe „Ambulante Pneumologie“ in der DGP**<br>Seite 212 | | | | | | | | |
| **Saal 12a (ICM, 1. OG)** | | | DGP<br>**Beginner-Kurs II: Das Thoraxröntgenbild – was versteckt sich darin?**<br>Seite 206 | | | | | | | | | | |
| **Saal 12b (ICM, 1. OG)** | | | GPP<br>**Kasuistiken**<br>Seite 206 | | DGP<br>**Novelle des Transplantationsgesetzes und neugefasste Richtlinie Lungentransplantation – Konsequenzen für die klinische Pneumologie in Deutschland**<br>Seite 212 | | | | | | | | |
| **Saal 13a (ICM, 1. OG)** | | | | | Sektion 10<br>**History Channel Pneumologie**<br>Seite 213 | | | | | | | | |
| **Saal 13b (ICM, 1. OG)** | | Keynote Lecture III<br>**Magarete Klein: Wahrheiten in Zeiten von Fake News**<br>Seite 203 | Sektion 8<br>**Schlafapnoe neu gedacht**<br>Seite 207 | | Sektion 12<br>AG Tabakprävention und -entwöhnung<br>**Tabakentwöhnung – einfach – machen**<br>Seite 213 | | | | | | | | |
| **Saal 14a (ICM, 1. OG)** | | | | | Sektion 7<br>**Praxiserfahrungen mit Biomarkern**<br>Seite 214 | | | | | | | | |
| **Saal 14b (ICM, 1. OG)** | | | | | | | | | | | | | |
| **Saal 14c (ICM, 1. OG)** | | | GPP<br>**Haben Asthmamedikamente im Kindes- und Jugendalter Nebenwirkungen? Joint Symposium mit der Bundesarbeitsgemeinschaft Pädiatrischer Pneumologen (BAPP)**<br>Seite 207 | | GPP<br>**Pediatric Grand Rounds – Clinical Pearls**<br>Seite 214 | GPP<br>**Abschlussveranstaltung der GPP**<br>Seite 215 | | | | | | | |
| **Saal 21a (ICM, 2. OG)** | | | Sektion 1<br>**Pneumologische Immunologie und Allergologie**<br>Seite 208 | | GPP<br>**DMP „Asthma“ bei Kleinkindern**<br>Seite 215 | | | | | | | | |
| **Saal 21b (ICM, 2. OG)** | | | Sektion 14<br>**Cutting edge of translational science in lung diseases**<br>Seite 209 | | | | | | | | | | |
| **Saal 22 (ICM, 2. OG)** | | | Sektion 7<br>**Neue Entwicklungen bei Sarkoidose**<br>Seite 209 | | | | | | | | | | |
| **LUTZ der TUM** | | | | | | | | | | | | | |
| **Budapest/ Kiel-Köln (Übungen) (Nemetschek Conference and Business Center)** | | | | | | | | | | | | | |
| **Seeblick (ICM, 1. OG)** | | | Sektion 15<br>**Langzeit-Sauerstofftherapie (LTOT) – von der Theorie zur Praxis**<br>Seite 208 | | Sektion 14<br>**BAL: old but gold**<br>Seite 215 | | | | | | | | |
| **Hörsaal (Brainlab)** | | | | | | | | | | | | | |
| **Brüssel/ Kiel-Köln (Übungen) (Nemetschek Conference and Business Center)** | | | | | | | | | | | | | |

Präsidentensymposium | Klinisches Symposium | Pro- & Con-Sitzung | Freie Vorträge | Keynote Lectures | Seminar | GPP Symposium

Die Seitenzahlen beziehen sich auf das Hauptprogramm

Elektronischer Sonderdruck zur persönlichen Verwendung

# Neue „Antiallergika“ in der Behandlung des Asthma

## Transparenten Zugang für alle Patienten ermöglichen

M. Kabesch

**50 Mio. Europäer sind von Asthma und atopischen Erkrankungen betroffen. Bei circa 10 % dieser Patienten sind die Erkrankungen unkontrolliert, obwohl sie mit hohen Dosen an Steroiden behandelt werden. Diese Patienten können von innovativen, gezielten aber auch sehr teuren Therapien mit neuen Biologika profitieren. Ein transparenter Zugang zu diesen Biologika und eine systematische Auswertung des Ansprechens auf diese Behandlung sind notwendig, um die Therapie sowohl für die Patienten als auch für das Gesundheitssystem sicher und effizient zu gestalten, berichtet Prof. Dr. Michael Kabesch, Regensburg. Dazu muss die Therapie individualisiert werden und bessere Biomarker und Ansätze als bisher verfügbar sind dafür notwendig. Das gilt nicht nur, aber vor allem, für die Therapie von Kindern.**

Allergische Krankheiten wie Asthma und atopische Dermatitis (AD) zählen zu den weltweit häufigsten Gesundheitsbelastungen und betreffen 50 Mio. Europäer. Nicht nur Erwachsene, sondern auch und vor allem Jugendliche und Kinder sind betroffen. Während viele Patienten mit Standardmedikation effektiv behandelt werden können, leiden etwa 10 % der Patienten trotz hoher Steroidmedikation an unkontrollierten Symptomen. Diese Menschen könnte von neuartigen Biologika profitieren, die derzeit auf dem Markt sind und auf etablierte Krankheitsmechanismen bei Allergien abzielen: Anti-IgE (Omalizumab), Anti-L4/IL13 (Dupilumab) und Anti-IL5 (Mepolizumab, Reslizumab).

### Zugang zu Biologika bisher zufällig

Die jährlichen Kosten für solche Behandlungen, die möglicherweise ein Leben lang verabreicht werden müssen, reichen bei einem durchschnittlichen jungen Patienten (50 kg) von 10 000 (Reslizumab) bis zu mehreren 10 000 Euro (Dupilumab). Der Zugang zu diesen neuartigen Behandlungen ist derzeit weitgehend ungeregelt und stützt sich auf sehr wenige und ungenaue Indikatoren für die klinische Entscheidung, wer diese Biologika erhalten soll und womöglich davon profitieren könnte.

Für Omalizumab, das seit 15 Jahren auf dem Markt ist, wird die reale Ansprechrate bei Kindern auf etwa 60 % geschätzt, was auf einen dringenden Bedarf für eine bessere Stratifizierung der Behandlung hinweist. Dies gilt umso mehr, als nun 4 verschiedene Biologika auf dem Markt sind, die sich mit 3 verschiedenen Krankheitsmechanismen befassen, welche bei einzelnen Patienten völlig unterschiedliche Rollen spielen können. Ebenso zeigt sich, dass die Dosierung von Biologika wie Omalizumab auf individueller Ebene erfolgen muss, um eine effektive Behandlung zu erreichen.

### Personalisierter Ansatz notwendig

Daher ist es für die Patienten und das öffentliche Gesundheitssystem (konfrontiert mit enormen Kosten) von größter Bedeutung, einen personalisierten medizinischen Ansatz für einen gerechten, sicheren und effektiven, also transparenten Zugang zu Biologika für alle Allergiker zu entwickeln. „Trial and Error“ ist hier aufgrund der Bedürfnisse der Patienten und den Kosten keine vertretbare Option.

### Strukturierte Identifikation von Patienten

In einem ersten Schritt ist es daher notwendig, die Patienten zu identifizieren, bei denen mit den verfügbaren Standardtherapien kein ausreichender Therapieerfolg erzielt werden kann. Dazu ist eine strukturierte Erfassung nach einheitlichen Prinzipien, wie sie vom German Asthma Network (GAN) vorgeschlagen werden, ein guter Ausgangspunkt.

Der zweite Schritt besteht in der Erfassung von klinischen und biochemischen Charakteristika der Patienten, die mit Biologika behandelt werden sollen. Diese Daten müssen strukturiert analysiert werden, um so die Entscheidungsprozesse, welcher Patienten von welchem Biologikum am meisten profitiert, besser und transparenter steuern zu können, wie dies im EU-Projekt PERMEABLE derzeit konzipiert wird. Dazu ist es wichtig, die Wirkmechanismen für die einzelnen Biologika zu verstehen, um Prädiktoren und Biomarker für die Behandlung definieren zu können.

Diese Erkenntnisse müssen zügig in die Praxis überführt werden, und dazu sind digitale Prozesse wie big data anysis mit künstlicher Intelligenz und Apps für den behandelnden Arzt und den Patienten notwendig.

Prof. Dr. med. Michael Kabesch
Abteilung für Pädiatrische Pneumologie und Allergologie, Kinderuniversitätsklinik Regensburg (KUNO), Klinik St. Hedwig

**FREITAG, 15.03.2019**

Joint Symposium mit der Gesellschaft für pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA)

14:30–16:30 Uhr, Saal 14c

15:10–15:30: Neue „Antiallergika“ in der Behandlung des Asthma

# Multiplex-PCR bei Atemwegsinfektionen

## Was ist sinnvoll?

M. Panning

**In den letzten Jahren sind Multiplex-PCR-Panels auf den Markt gekommen, mit denen rasch virale als auch atypische bakterieller Erreger einer akuten Atemwegsinfektion nachgewiesen werden können. Obwohl diese Multiplex-Panels in verschiedenen Studien ihre hohe Leistungsfähigkeit und Schnelligkeit unter Beweis gestellt haben, fehlen zurzeit evidenzbasierte Daten, die unter anderem einen direkten Benefit für den Patienten zeigen, berichtet Prof. Dr. Marcus Panning, Freiburg.**

Infektionen der Atemwege stellen ein häufiges klinisches Krankheitsbild dar und sind weltweit ein bedeutender Grund für eine erhöhte Morbidität und Mortalität bei Kindern und Erwachsenen. Bestimmte Risikogruppen, wie beispielsweise immunsupprimierte Patienten oder Schwangere, sind aufgrund des erhöhten Risikos für schwere Verläufe besonders gefährdet.

So führt beispielsweise die Influenza jährlich zu geschätzt bis zu 20 000 influenzabedingten Todesfällen in Deutschland [1]. Neben der Influenza gibt es noch weitere virale Erreger, die eine akute Atemwegsinfektion verursachen können.

Aufgrund der Ähnlichkeit der Symptome ist eine rein klinische Erregerdiagnose allerdings nicht möglich. Eine erregerspezifische Diagnostik ist unter anderem deshalb notwendig, da antivirale (z. B. Oseltamivir-Therapie bei der Influenza oder Palivizumab-Prophylaxe bei Respiratorischer-Syncitial-Virus-Infektion) oder antibiotische Therapien (atypische bakterielle Pneumonie) zur Verfügung stehen. Auch zur Aufdeckung nosokomialer Infektionen ist eine Diagnostik wichtig [2].

### Multiplex-PCR-Panels

In der Regel wird die Diagnostik von akuten Atemwegsinfektionen mit Antigenschnelltesten, die für einige Erreger (z. B. Influenzavirus, Respiratorisches Syncitial-Virus) verfügbar sind, oder aber mit molekularbiologischen (PCR-basierten) Nachweisverfahren durchgeführt. Bezüglich Sensitivität und Spezifität sind die molekularen Verfahren den Antigentesten (v. a. bei Erwachsenen) überlegen.

In den letzten Jahren sind Multiplex-PCR-Panels auf den Markt gekommen, mit denen bis zu 25 verschiedene Erreger einer Atemwegsinfektion innerhalb von 1–2 Stunden nachgewiesen werden können. Im Vergleich zur konventionellen Diagnostik erhöht sich die Nachweisrate deutlich [3]. Technisch unterscheiden sich diese Panels vor allem in der Anzahl der nachzuweisenden Pathogene, der Probendurchsatzfähigkeit, Testdauer und Komplexität der Bedienbarkeit. Während einige Testverfahren nur in einem mikrobiologischen Labor durchgeführt werden können, gibt es inzwischen auch Systeme, die außerhalb des Labors durchgeführt werden können.

Erste Studien zeigten, dass eine rasche Diagnostik zu einem verkürzten Krankenhausaufenthalt, reduzierten Kosten und dem gezielteren Einsatz von Antibiotika beziehungsweise antiviralen Therapien führen kann.

### Klinischer Nutzen bisher unklar

Zurzeit fehlen allerdings größere und evidenzbasierte Studien zu den neuen Multiplex-PCRs. So ist es gegenwärtig unklar, ob mithilfe dieser Verfahren eine Verbesserung der klinischen Versorgung zu erreichen ist. Ebenso fehlen ökonomische Daten zu einer möglichen Reduktion von Kosten. Einzelne Studien deuteten darauf hin, dass es zu einer verringerten Aufnahmerate, Verkürzung der Krankenhausaufenthaltsdauer und Reduktion von Röntgenaufnahmen und klinisch-laborchemischen Analysen kam.

Unklar ist auch die genaue Indikation zum Einsatz dieser Teste (z. B. bei V. a. schwere atypische Pneumonie oder respiratorische Symptomatik bei Immunsupprimierten) und deren strategische Aufstellung im Krankenhaus (Labor versus Notaufnahme/patientennah), sowie die Verwendung im ambulanten Umfeld.

Weiterhin ist es wichtig, die gesetzlichen Vorgaben, wie zum Beispiel die Teilnahme an Ringversuchen und die Meldepflicht nach Infektionsschutzgesetz, vor allem bei Verwendung der Multiplex-PCRs außerhalb etablierter Laborstrukturen zu beachten.

Zusammenfassend stehen mit den Multiplex-PCRs Verfahren zur Verfügung, die innerhalb kürzester Zeit eine sensitive und umfassende Diagnostik bei akuten Atemwegsinfektionen erlauben. Der mögliche Nutzen der Multiplex-PCRs für den individuellen Patienten beziehungsweise das Krankenhaus/Arzt sowie das öffentliche Gesundheitswesen bedarf allerdings weiterer Studien.

Prof. Dr. med. Marcus Panning
Institut für Virologie, Department für Medizinische Mikrobiologie & Hygiene, Universitätsklinikum Freiburg

### Literatur

[1] Robert Koch-Institut. Bericht zur Epidemiologie der Influenza in Deutschland Saison 2017/18. Im Internet: https://edoc.rki.de/handle/176904/5739

[2] Huzly D, Kurz S, Ebner W et al. Characterisation of nosocomial and community-acquired influenza in a large university hospital during two consecutive influenza seasons. J Clin Virol 2015; 73: 7–51

[3] Gadsby NJ, Russell CD, McHugh MP et al. Comprehensive Molecular Testing for Respiratory Pathogens in Community-Acquired Pneumonia. Clin Infect Dis 2016; 62: 817–823

**DONNERSTAG, 14.03.2019**

Moderne Infektionsdiagnostik

11:00–12:20 Uhr, Saal 13b

11:20–11:40: Multiplex-PCR bei Atemwegsinfektionen – was ist sinnvoll?

Elektronischer Sonderdruck zur persönlichen Verwendung

Demeter Verlag

# Hereditäre diffuse Lungenerkrankungen

## Altbekanntes und ganz viel Neues aus dem Kinderlungenregister

J. Carlens

**Diffuse Lungenerkrankungen im Kindesalter sind selten und haben heterogene Ursachen. Bei immer mehr Entitäten können genetische Veränderungen identifiziert werden, wozu die Sammlung in internationalen Registern wie der chILD-EU-Plattform durch bessere Klassifizierung und Diagnosestellung im Rahmen eines Peer-Review-Prozesses beitragen, berichtet Dr. Julia Carlens, Hannover. Die Verfügbarkeit zielgerichteter Analysen oder genetischer „Panel-Untersuchungen" hat in den letzten Jahren enorm zugenommen. Die Kenntnis neu identifizierter hereditärer Formen ist für die Beratung betroffener Familien und zur Anwendung beziehungsweise Entwicklung zielgerichteter Therapien wichtig.**

Diffuse Lungenerkrankungen (DLD) im Kindesalter sind selten und betreffen circa 1–3 pro eine Million Kinder. Die Ursachen sind heterogen und mehr als 200 Diagnosen verbergen sich hinter dem Überbegriff „children's Interstitial Lung Disease" (chILD). Die Morbidität und Mortalität betroffener Kinder ist hoch und zugelassene, evidenzbasierte Therapieformen existieren nicht. Aufgrund der Seltenheit sehen auch spezialisierte Zentren nur wenige Fälle pro Jahr. 2012 wurde daher unter EU-Förderung eine Managementplattform mit Register und Biobank für die Langzeitverfolgung mit dem Ziel einer besseren Versorgung von Kindern mit chILD aufgebaut (chILD-EU) [1]. Durch die Sammlung der sehr seltenen Erkrankungen und Kooperation internationaler Experten im Rahmen eines Peer-Review-Prozesses ermöglicht das Register Diagnosestellungen bisher ätiologisch ungeklärter Fälle. Von Januar 2014 bis Dezember 2018 wurden 745 Fälle aus 96 Zentren eingeschlossen, von denen bisher 524 in den Peer-Review-Prozess eingeschlossen wurden (▶ **Abb. 1**).

## Einteilung nach Erkrankungsalter

Diffuse Lungenerkrankungen im Kindesalter unterscheiden sich, vor allem bei Erkrankungsbeginn im Säuglingsalter, grundlegend von denen Erwachsener. In den letzten Jahren hat sich daher eine initial am histopathologischen Erscheinungsbild orientierte Einteilung in Entitäten mit Erkrankungsalter < 2 Jahre und Entitäten, welche in jedem Alter auftreten können, durchgesetzt [2]. Hereditäre Erkrankungen stellen keine eigene Gruppe dar, sondern finden sich in unterschiedlichen Kategorien wieder (▶ **Tab. 1**). Bei frühem Krankheitsbeginn sind angeborene/genetische Ursachen häufiger [3], ebenso finden sich Multisystemerkrankungen, bei denen eine pulmonale Beteiligung zur Morbidität und Mortalität beitragen kann [4].

## Erkrankungen durch Genmutationen

### Surfactantstoffwechsel

Mutationen in Genen, die den Surfactantstoffwechsel betreffen, stellen die häufigsten hereditären Ursachen für chILD dar [1]. Mutationen im Gen für Surfactant-Protein B (SFTPB) und ATP-binding-cassette subfamily A member 3 (ABCA3) sind verantwortlich für schwere Verlaufsformen, manifestieren sich oft als Atemnotsyndrom des reifen Neugeborenen mit respiratorischem Versagen und führen häufig zum Tod im ersten Lebensjahr. Beide folgen einem autosomal-rezessivem Erbgang.

Krankheitsbeginn und -verlauf bei Mutationen im Gen für Surfactant-Protein C (SFTPC) und im Gen NK2 Homebox 1 (NKX2.1) sind variabler, beide werden autosomaldominant vererbt, bis zu 50 % der Patienten zeigen jedoch De-novo-Mutationen [5].

Unterschiedliche Mutationen sind für hereditäre Alveolarproteinosen im Kindesalter verantwortlich, hierzu gehören Mutationen im GMCSF-Rezeptor-Gen (CSF2RA/B) sowie in den Genen MARS, SLC7A7 und GATA2 [3, 5].

### Lungenentwicklung

Die Lungenentwicklung kann bei Mutationen in unterschiedlichen Genen gestört sein (reviewed in [3]). Hierzu gehören Mutationen im Gen Forkhead Box-Transkriptionsfaktor (FOXF1), welche bei circa 50 % der Patienten mit einer neonatal letal verlaufenden alveolokapillären Dysplasie mit misalignment der Pulmonalvenen (ACDMPV) identifiziert werden können und häufig von anderen Fehlbildungen (kardial, gastrointestinal) begleitet werden. Klinisch führend ist eine schwerste und therapieresistente pulmonale Hypertonie.

Mutationen im Gen Filamin A (FLNA) wurden bei X-chromosomaler cerebraler Heterotopie beschrieben und führen häufig zu Bindegewebsauffälligkeiten (überstreckbare Gelenke, Hyperelastizität der Haut, Herzklappenfehler, Aortenaneurysmen). Überwiegend neonatal auftretende DLD mit emphysemartigen Überblähungen und pulmonaler Hypertonie auf dem Boden einer FLNA-Mutation wurden in den letzten Jahren in mehreren Fällen und kleinen Fallserien mit variablen Verläufen beschrieben.

Mutationen im Gen für T-Box-Transkriptionsfaktor 4 (TBX4) waren bisher als Ursache für das Small-Patella-Syndrom und bei wenigen Kindern mit pulmonaler Hypertonie bekannt. Kürzlich beschriebene Fälle mit schweren Lungenanlage- und Reifungsstörungen auf dem Boden einer TBX4-Mutation erweitern nun die Kenntnisse über das mögliche Krankheitsspektrum und konnten auch bei Patienten im Kinderlungenregister identifiziert werden.

### Autoimmun-/Autoinflammationserkrankungen

Als weitere Gruppe konnten in den letzten Jahren krankheitsauslösende Mutationen bei verschiedenen Arten von Autoimmun-/Autoinflammationserkrankungen mit diffuser Lungenbeteiligung aufgedeckt werden.

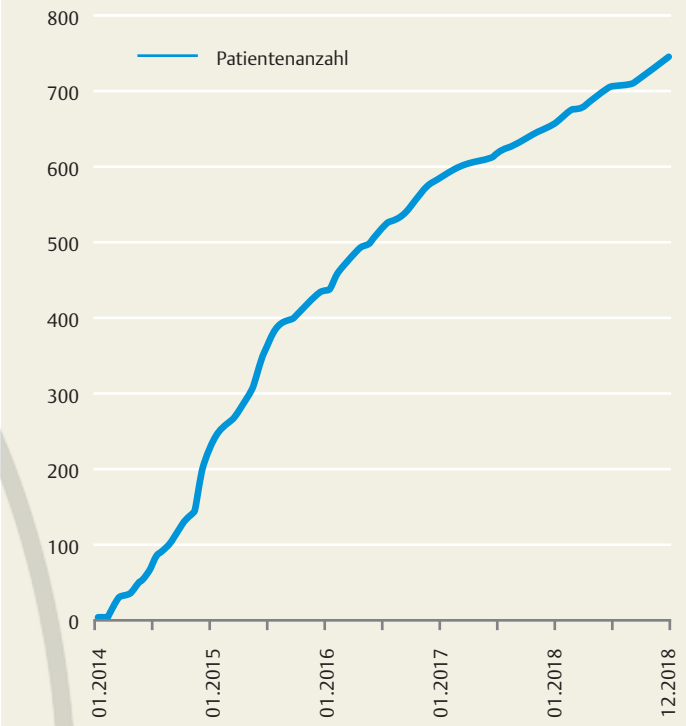
Aktivierende Mutationen im Gen Signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) bewirken einen früh manifesten Autoimmunphänotyp, unter anderem mit Kleinwuchs, Lymphoproliferation, Hypogammaglobulinämie, Diabetes mellitus und Arthritis sowie diffuser Lungenerkrankung.

Auch Mutationen im Gen für Transmembran Protein 173 (TMEM173, auch stimulator of interferon genes – STING), welche als ursächlich für eine als STING/SAVI benannte „STING-assoziierte Vaskulopathie mit Beginn mi Säuglingsalter" beschrieben wurden und durch Hautveränderungen, diffuse Lungenerkrankung und systemische Inflammationszeichen auffallen können, gehören dazu.

Mutationen im Gen für Coatomer protein complex subunit alpha (COPA), welche neben der Beteiligung von Gelenken und Niere eine diffuse Lungenerkrankung, teilweise mit pulmonalen Hämorrhagien, auslösen können, wurden ebenfalls kürzlich beschrieben (reviewed in [5]). Alle treten dominant vererbt oder de novo auf, die Verläufe innerhalb von Familien sind jedoch variabel. Durch Beeinflussung der Signalwege für Interleukine und Interferone erscheinen neben der häufig angewendeten unspezifischen Immunsuppression Biologika wie Januskinase-Inhibitoren oder Interleukin-Blocker/Antagonisten analog der Therapie von juveniler idiopathischer Arthritis möglich. Studien in diesen Patientengruppen stehen jedoch aus.

## Genauere Diagnosen durch neue Erkenntnisse

Zusammenfassend ermöglichen die wachsenden Erkenntnisse über genetische Krankheitsursachen für immer mehr Patienten eine genaue Diagnosestellung. Je nach Alter und klinischer Präsentation des Patienten geben Experten des Registers Vorschläge für sinnvolle Untersuchungen (Einzelgen oder Panel). Die Sammlung von Fällen im Register wird die Einschätzung von Prognosen, die Entwicklung spezifischer Therapien und damit die Betreuung betroffener Kinder und ihrer Familien verbessern.




▶ **Abb. 1** Zahl der ins chILD-EU-Register gemeldeten Patienten.
Quelle: chILD-EU study database über childeu.net, Zugriff 02.01.2019

▶ **Tab. 1** Klassifikation für kindliche diffuse Lungenerkrankungen (modifiziert nach [1, 2]) mit Auswahl bekannter möglicher genetischer Ursachen.

| | Manifestationssalter häufiger < 2 Jahre | | Manifestation in jedem Alter möglich |
|---|---|---|---|
| A1 | Diffuse Entwicklungsstörungen<br>• ACDMPV, FOXF1 | B1 | Störungen im Rahmen systemischer Erkrankungen<br>• COPA<br>• STING/SAVI, TMEM173<br>• STAT3<br>• Stoffwechsel-, Speichererkrankungen |
| A2 | Wachstumsstörungen mit gestörter Alveolarisation<br>• Trisomie 21<br>• Filamin A, FLNA<br>• TBX4 | B2 | Störungen des immungesunden Patienten |
| A3 | Spezifische Störungen undefinierter Ätiologie | B3 | Störungen des immunkompromittierten/transplantierten Patienten |
| A4 | Surfactant-Stoffwechselstörungen<br>• SFTPB<br>• SFTPC<br>• ABCA3<br>• Brain-Thyroid-Lung Syndrome NKX2.1<br>• CSF2RA/B, MARS, SLC7A7, GATA2 | B4 | Störungen, welche eine diffuse Lungenerkrankung vortäuschen |

Dr. med. Julia Carlens
Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie,
Medizinische Hochschule Hannover

## Literatur

[1] Griese M, Seidl E, Hengst M et al. International management platform for children's interstitial lung disease (chILD-EU) Thorax 2018; 73: 231–239

[2] Deutsch GH, Young LR, Deterding RR et al. Diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176: 1120–1128

[3] Nogee LM. Interstitial Lung Disease in newborns. Semin Fetal Neonatal Med 2017; 22: 227–233

[4] Bush A, Cunningham S, de Blic J et al. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. Thorax 2015; 70: 1078–1084

[5] Nathan N, Borensztajn K, Clement A. Genetic causes and clinical management of pediatric interstitial lung disease. Curr Opin Pulm Med 2018; 24: 253–259

**DONNERSTAG, 14.03.2019**

Seltene angeborene und erworbene Erkrankungen in der pädiatrischen Pneumologie

14:30–16:00 Uhr, Saal 22

15:10–15:30 Uhr: Hereditäre diffuse Lungenerkrankungen: Altbekanntes und ganz viel Neues aus dem Kinderlungenregister

Elektronischer Sonderdruck zur persönlichen Verwendung

Demeter Verlag

# Respiratorische Insuffizienz

## Eine zunehmende Herausforderung für das Gesundheitssystem

J. H. Storre

**Die respiratorische Insuffizienz bedarf im akuten Fall einer stationären oder nicht selten auch intensivmedizinischen Betreuung und setzt in den Krankenhäusern eine suffiziente Diagnostik sowie schnell verfügbare Therapiestrategien voraus. Eine besondere Herausforderung bei der chronischen respiratorischen Insuffizienz ist es, die geeignete Auswahl der Hilfsmittel wie eine Sauerstofflangzeittherapie oder auch außerklinische Beatmung bei diesen Patienten mit unterschiedlichen Grunderkrankungen zu treffen. Es gibt aktuell eine steigende Zahl an beatmeten Patienten in den Kliniken und auch eine zunehmende Zahl an Patienten, die außerklinisch eine Beatmungstherapie fortführen. Folglich steht hier das Gesundheitssystem vor wichtigen Herausforderungen im Hinblick auf eine qualitativ hochwertige Versorgung aber auch hinsichtlich grundsätzlicher ethischer Fragen, berichtet Prof. Dr. Jan Hendrik Storre, München-Gauting und Freiburg i. Br.**

Bei der respiratorischen Insuffizienz muss pathophysiologisch eine Betrachtung von 2 unterschiedlichen Organsystemen erfolgen (▶ **Abb. 1**) [1]. Zum einen kann eine respiratorische Insuffizienz durch Pathologien des Lungenkompartiments entstehen, welche dann pulmonale Insuffizienz oder auch respiratorische Insuffizienz Typ I genannt wird. Hierbei ist die Aufnahme des Sauerstoffs über die Lunge beeinträchtigt und es resultiert ein erniedrigter Sauerstoffgehalt im Blut.

Davon muss die ventilatorische Insuffizienz oder auch respiratorische Insuffizienz Typ II abgegrenzt werden, bei der das Organsystem der Atempumpe limitiert ist und als Leitwert eine Hyperkapnie auf dem Boden einer Mangelventilation entsteht. Diese Differenzierung ist essenziell, um die pathophysiologischen Ursachen zu erkennen und die richtigen diagnostischen und therapeutischen Schritte einzuleiten (▶ **Abb. 1**) [1, 2].

▶ **Abb. 1** Das respiratorische System [1].

### Unterschiedliche Dynamik im Verlauf

Neben diesen beiden grundsätzlich verschiedenen Formen der respiratorischen Insuffizienz spielt auch die Dynamik eine wichtige Rolle. Einige Erkrankungen (wie z. B. dekompensierte Herzinsuffizienz, exazerbierte COPD, Lungenembolie oder Pneumonie) führen zu einer akuten respiratorischen Insuffizienz Typ I oder II und machen dann nicht selten eine intensivmedizinische Behandlung notwendig. Hierbei ist der Einsatz von Hilfsmitteln wie Sauerstoff oder Beatmung gegebenenfalls nur kurzfristig notwendig, wenn die zugrunde liegende Erkrankung erfolgreich behandelt werden kann und sich die respiratorische Insuffizienz wieder bessert [2].

Auf der anderen Seite können aber auch Krankheiten zu einer chronischen respiratorischen Insuffizienz vom Typ I oder II führen, sodass eine langfristige Abhängigkeit von Hilfsmitteln wie einer Sauerstoff-Langzeit-Therapie oder auch einer außerklinischen Beatmung entsteht. Hierbei sind Erkrankungen wie die fortgeschrittene COPD mit Lungenemphysem, Adipositas-Hypoventilations-Syndrom, Lungenfibrose aber auch unterschiedliche neuromuskuläre Erkrankungen als mögliche Ätiologien zu nennen [1, 3, 4].

### Reevaluation in Therapieverlauf

Eine langfristige Abhängigkeit von Hilfsmitteln wie Sauerstoff oder auch einer Beatmungstherapie sollte unbedingt vor der Entlassung im Krankenhaus geprüft werden. Aber auch im weiteren Verlauf ist es notwendig, dass Fachärzte ambulant oder auch stationär in einem Beatmungszentrum/Weaningzentrum den Bedarf oder auch den Wunsch der Fortführung der Therapie vonseiten der Patienten kritisch reevaluieren. Nicht selten erholen sich Patienten von ihrer akuten respiratorischen Insuffizienz Typ I oder II in den Folgewochen nach einer akuten Erkrankung oder auch Entlassung aus dem Krankenhaus. Die Lunge oder auch Atempumpe schafft es dann auch ohne die genannten Hilfsmittel einen suffizienten Gasaustausch herzustellen. Einen wichtigen Beitrag können hierbei auch ambulante oder stationäre Rehabilitationszentren leisten, da sie die Rekonvaleszenz längerfristig beobachten können als die Kollegen in den Krankenhäusern aufgrund der deutlich reduzierten Verweildauer in den Kliniken [1, 3, 4].

### Außerklinische Langzeitbeatmung

Die außerklinische Langzeitbeatmung hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen, dies sowohl bei der nichtinvasiven aber auch bei der invasiven Therapieform [1, 4, 5]. Das stellt unser Gesundheitssystem vor große Herausforderungen. Der Bedarf an stationären Behandlungsfällen von Patienten mit Langzeitabhängigkeit von der Beatmung stieg in den letzten 10 Jahren exponentiell an [5].

Aber nicht nur in den Krankenhäusern ist dies zu spüren, denn gleichzeitig steigt der Bedarf an eine Expertise für diese Patienten außerhalb des Krankenhauses. Viele dieser Patienten sind mit ihren Hilfsmitteln nicht mehr mobil und können den in Deutschland üblichen Besuch in den Facharztpraxen nicht mehr durchführen. Besuche in der häuslichen Umgebung dieser Patienten von qualifizierten Fachärzten in der Beatmungsmedizin sind bisher nicht flächendeckend etabliert. Vermutlich führt dies wiederum zu einer großen Anzahl an Wiederaufnahmen in den Kliniken [5].

Neben dem Aspekt der ärztlichen Versorgung spielt aber auch der Pflegebedarf eine wichtige Rolle. Der Transfer beatmeter Patienten in den außerklinischen Bereich fordert einen zunehmenden Bedarf an ambulanter Fach- und Intensivpflege, welche insbesondere bei der invasiven Beatmung notwendig ist.

### Therapieziel überprüfen

Nicht zuletzt sollten mit den schwerkranken Patienten, die abhängig vom Beatmungsgerät sind, regelmäßige Therapiezielgespräche durchgeführt werden. Eine außerklinische Beatmung ist durchaus in der Lage, neben einer Verlängerung des Lebens auch die Lebensqualität zu steigern [1]. Auf der anderen Seite gibt es aber auch Patienten, die zum Beispiel nach einem erfolglosen Weaning eine außerklinische invasive Beatmung langfristig durchführen müssen und mit dieser Entscheidung und den damit verbundenen Einschränkungen unglücklich sind [6]. Hier ist gerade aus ethischer Sicht eine enge Betreuung und Abstimmung mit den Patienten und gegebenenfalls seinen Angehörigen essenziell, um bei Bedarf auch eine Therapiezieländerung einzuleiten.

Prof. Dr. med. Jan Hendrik Storre
Abteilung für Intensiv-, Schlaf- und Beatmungsmedizin, Asklepios Fachkliniken München-Gauting;
Klinik für Pneumologie, Universitätsklinikum Freiburg i. Br.

### Literatur

[1] Windisch W, Dreher M, Geiseler J et al. 4. S2-Leitlinie, herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. S2k-Leitlinie: Nichtinvasive und invasive Beatmung als Therapie der chronischen respiratorischen Insuffizienz – Revision 2017. Pneumologie 2017; 71: 722–795

[2] Westhoff M, Schönhofer B, Neumann P et al. S3-Leitlinie, herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. Nicht-invasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz. Pneumologie 2015; 69: 719–756

[3] Magnet FS, Storre JH, Windisch W1. Home oxygen therapy: evidence versus reality. Expert Rev Respir Med 2017; 11: 425–441

[4] Storre JH, Callegari J, Magnet FS et al. Home noninvasive ventilatory support for patients with chronic obstructive pulmonary disease: patient selection and perspectives. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2018; 13: 753–760

[5] Karagiannidis C, Strassmann S, Callegari J et al. Epidemiologische Entwicklung der außerklinischen Beatmung: Eine rasant zunehmende Herausforderung für die ambulante und stationäre Patientenversorgung. Dtsch Med Wochenschr 2018 Nov 21 [Epub ahead of print]

[6] Huttmann SE, Magnet FS, Karagiannidis C et al. Quality of life and life satisfaction are severely impaired in patients with long-term invasive ventilation following ICU treatment and unsuccessful weaning. Ann Intensive Care 2018; 8: 38

**FREITAG, 15.03.2019**

Lunge am Limit – Beatmungs- und Intensivmedizin

11:00–12:30 Uhr, Saal 5

11:20–11:40 Uhr: Respiratorische Insuffizienz im Erwachsenenalter

# Autoimmunität bei IPF

## Personalisierte Therapieoptionen könnten künftig relevant sein

G. Leuschner

**Die Rolle des Immunsystems bei der Entstehung der idiopathischen pulmonalen Fibrose (IPF) ist bisher nur unbefriedigend verstanden und wird kontrovers diskutiert, berichtet Dr. Gabriela Leuschner, München. Neueste Studien deuten aber darauf hin, dass Immunzellen in die Genese der IPF involviert sein könnten beziehungsweise ein Fortschreiten der Erkrankung begünstigen. Möglicherweise könnten sich davon neue, „patientenindividualisierte Therapiestrategien“ ableiten lassen.**

### Die idiopathische pulmonale Fibrose

Die idiopathische pulmonale Fibrose (IPF) ist eine progressive, auf die Lunge beschränkte Erkrankung, bei der es im Lungengewebe infolge von repetitiven, multifokalen Alveolarschäden zu überschießenden Reparationsvorgängen und chronischer Entzündung kommt. Von der Erkrankung betroffen sind vor allem Männer über 60 Jahre mit einem zum Teil viele Jahre zurückliegenden Nikotinabusus [1]. Obwohl seit Kurzem mit Pirfenidon und Nintedanib 2 antfibrotische Medikamente zugelassen sind, welche den Krankheitsverlauf verlangsamen können, ist die IPF nach wie vor als medikamentös unheilbar einzustufen.

### Kontroverse zur Rolle von Autoimmunität bei IPF

Obwohl zum jetzigen Zeitpunkt die Pathogenese der IPF noch nicht vollständig geklärt ist, wurden bislang verschiedene Risikofaktoren als mitauslösende Verursacher vermutet: Umwelteinflüsse (z. B. Zigarettenkonsum), gastro-oesophageale Re-



Elektronischer Sonderdruck zur persönlichen Verwendung

fluxerkrankung, genetische Prädisposition und chronische Virusinfektionen. Zudem gibt es Hinweise, dass autoimmune Prozesse eine entscheidende Rolle in der Entstehung der Erkrankung haben könnten. Das Thema Autoimmunität bei IPF wird in der Fachwelt jedoch kontrovers diskutiert, da bei Verdacht auf eine IPF eine systemische Autoimmunerkrankung als Ursache für die Lungengerüsterkrankung strikt ausgeschlossen werden muss [1]. Außerdem hat sich in der Vergangenheit eine systemische, immunsuppressive Kombinationstherapie aus Kortison, Azathioprin und N-Acetylcystein als schädlich bei IPF erwiesen [2].

## Hinweise auf Autoimmunität bei IPF

Dessen ungeachtet ist die Anzahl der Studien, die einen Zusammenhang mit Autoimmunität und IPF sehen, in den letzten Jahren zunehmend angestiegen. Dabei scheint sowohl das angeborene wie auch das adaptive Immunsystem eine Rolle zu spielen. In einer gepoolten Post-hoc-Analyse der CAPACITY- und ASCEND-Studien wurde beispielsweise das von angeborenen Immunzellen sezernierte Zytokin CCL18 als beständigster Marker für den Krankheitsprogress bei IPF identifiziert [3].

Auch B- und T-Zellen wurden gehäuft im Lungenparenchym von Patienten mit IPF detektiert. Bei manchen Patienten mit IPF finden sich zudem verschiedene Autoantikörper im Blut, was ein Hinweis auf einen Toleranzverlust des Immunsystems sein könnte. Einige dieser Autoantikörper (u. a. Vimentin, Heat-shock protein 70 und Periplakin) wurden bereits mit einem schlechteren Überleben beziehungsweise besonders schwerer IPF-Erkrankung assoziiert.

Unklar bleibt, ob das Immunsystem bereits an der Initiierung der IPF beteiligt ist oder den Krankheitsprogress im Verlauf begünstigt.

## Klinische Relevanz

Aufgrund der schlechten Prognose und eingeschränkten Behandlungsoptionen sollte das Immunsystem als potenzieller therapeutischer Angriffspunkt bei IPF weiter untersucht werden. Vielversprechend erscheint diesbezüglich ein Therapieversuch mit rekombinantem Pentraxin, das die Differenzierung von Monozyten zu proinflammatorischen Makrophagen inhibiert. In einer Phase-II-Studie zeigten Patienten mit einer solchen Therapie im Vergleich zu Placebo einen signifikant geringeren Verlust an FVC [4]. Ein weiterer Ansatz wäre beispielsweise die Identifizierung eines schädigenden Antigens mit einer dann spezifisch darauf abzielenden Immuntherapie, was bereits bei anderen Erkrankungen erfolgreich untersucht wurde und mittlerweile experimentell eingesetzt wird. Dabei wird ein chimärer Autoantigenrezeptor (CAR) genutzt um spezifische T-Zellen zu aktivieren (CAR-T-Zellen), die sich gegen autoreaktive B-Zellen richten und dabei die restliche Immunabwehr nicht angreifen [5].

Nicht zuletzt aufgrund der unterschiedlichen klinischen Verläufe bei IPF könnten daher künftig personalisierte Therapieoptionen, die gegen autoimmune Prozesse im Körper erkrankter Patienten gerichtet sind, von entscheidender Relevanz sein.

Dr. med. Gabriela Leuschner
Medizinische Klinik und Poliklinik V,
Ludwig-Maximillians-Universität München – Campus Großhadern

### Literatur

[1] Raghu G, Collard HR, Egan JJ et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183: 788–824

[2] Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu G, Anstrom KJ et al. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2012; 366: 1968–1977

[3] Neighbors M, Cabanski CR, Ramalingam TR et al. Prognostic and predictive biomarkers for patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with pirfenidone: post-hoc assessment of the CAPACITY and ASCEND trials. Lancet Respir Med 2018; 6: 615–626

[4] Raghu G, van den Blink B, Hamblin MJ et al. Effect of Recombinant Human Pentraxin 2 vs Placebo on Change in Forced Vital Capacity in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018; 319: 2299–2307

[5] Ellebrecht CT, Bhoj VG, Nace A et al. Reengineering chimeric antigen receptor T cells for targeted therapy of autoimmune disease. Science 2016; 353: 179–184

**FREITAG, 15.03.2019**

Diffuse parenchymatöse Lungenerkrankungen – von der Pathogenese zur Therapie

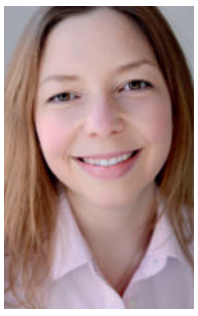
14:30–16:00 Uhr, Saal 5

14:50–15:10 Uhr: Autoimmunität bei IPF – klinisch relevant?

Elektronischer Sonderdruck zur persönlichen Verwendung

# Die Rolle des Mikrobioms bei Lungenerkrankungen

## Kausalzusammenhang zwischen verändertem Lungenmikrobiom und Lungenerkrankungen noch ungeklärt


J. V. Lund

M. Schloter

S. Krauss-Etschmann

**Als Mikrobiom werden alle Mikroorganismen (MO) bezeichnet, die einen bestimmten Lebensraum besiedeln. Dazu gehören neben Bakterien, auch Archaea, Pilze, Hefen, Protisten und Phagen. Der Begriff umfasst sowohl die Interaktionen der MO untereinander sowie deren Wechselwirkung mit den jeweiligen Wirten und der entsprechenden Umwelt. Mikrobiome beeinflussen die Gesundheit ihrer Wirte maßgeblich, da sie Funktionen bereitstellen, die essenziell für den Wirt sind, zu denen er aber selbst nicht befähigt ist. Darüber hinaus prägen Mikrobiome die Entwicklung und Reifung des Immunsystems. Nicht verwunderlich ist es daher, dass für viele chronische Erkrankungen bereits ein Zusammenhang zu bestimmten Mikrobiomstrukturen gezeigt werden konnte, berichten Joni Valeska Lund, Borstel, Prof. Dr. Michael Schloter, München, und Prof. Dr. Susanne Krauss-Etschmann, Borstel.**

## MO der gesunden Lunge

Bisher lag der Fokus bei Untersuchungen zum Mikrobiom des Menschen bei Studien zum Mikrobiom des Darms und der Haut. Für die Lunge galt lange Zeit das Paradigma, dass sie bei gesunden Probanden einen sterilen Raum darstellt. Dies ist mittlerweile durch die Nutzung moderner Verfahren der Mikrobiomforschung, die weitestgehend von der Kultivierung einzelner Mikroorganismen unabhängig verläuft, widerlegt [1]. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass auch die unteren Atemwege der Lunge von Bakterien, Archaea und Pilzen besiedelt sind. Die Besiedlungsdichte und Diversität ist allerdings deutlich geringer als zum Beispiel im Darm. Offensichtlich finden auch in der Lunge enge Wechselbeziehungen zwischen Mikroorganismen und den Epithelzellen statt, welche das Risiko an Allergien und Asthma zu erkranken, möglicherweise stark beeinflussen.

## Verändertes Lungenmikrobiom bei Lungenerkrankungen

Zahlreiche Studien haben bereits einen Zusammenhang zwischen der Zusammensetzung des Darmmikrobioms und chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen gezeigt, die zum Teil durch Stuhltransplantation erfolgreich therapiert wurden (insbesondere Clostridium-difficile-Enterokolitis). Für die Lunge wird erst jetzt deutlich, dass bestimmte Mikroorganismen mit häufigen Lungenerkrankungen korreliert sind. Für einige chronische Lungenerkrankungen wurden Veränderungen des Darmmikrobioms beschrieben. Stiemsma et al beschrieb zum Beispiel eine verminderte Abundanz von Lachnospirae und gleichzeitig einen Anstieg von Clostridium spp. bei Vorschulkindern mit Asthma. Interessanterweise wurden insbesondere Streptococcus, Haemophilus, Prevotella, Pseudomonas und Moraxella zum Teil krankheitsübergreifend mit Asthma, zystische Fibrose, COPD, oder IPF assoziiert [2]. Allerdings ist bisher unklar, ob ein verändertes Lungenmikrobiom an der jeweiligen Krankheitsentstehung kausal beteiligt ist oder ob sich durch die Krankheit, das Ökosystem der Lunge so verändert, dass sich daraus zwangsläufig Veränderungen im Mikrobiom ergeben.

## Kommunikation mit MO weiterer Körperoberflächen

Allerdings sind Interaktionen von Mikrobiomen nicht nur auf ein Organ beschränkt. Es ist heute klar, dass sich Mikrobiome der Lunge und des Darms gegenseitig beeinflussen können [3]. Die Mechanismen sind bis dato nur unzureichend verstanden, umfassen aber zum Beispiel kurzkettige Fettsäuren (SCFA) die von Darmbakterien produziert werden und immunmodulatorisch wirken. Eine wegweisende Arbeit [4] zeigte im Mausmodell, dass Fütterung von fermentierfähigen Ballaststoffen über eine Veränderung des Verhältnisses von Firmicutes/Bacteriodetes zirkulierende SFCA-Konzentration im Blut erhöht und dieses via Induktion von regulatorischen T-Zellen vor Asthma schützen. Diese Interaktion zwischen Mikrobiomen unterschiedlicher Organe eröffnet somit potenziell Möglichkeiten zur Korrektur des Lungenmikrobioms zum Beispiel über nutritive Strategien.

## Potenzial zur Behandlung von Lungenerkrankungen

Bis heute sind Analysen des Lungenmikrobioms vorwiegend deskriptiver Natur. Um das Lungenmikrobiom künftig als therapeutisches „Zielorgan“ für innovative präventive oder therapeutische Interventionen bei chronischen Lungenerkrankungen nutzen zu können, ist es Grundvoraussetzung, diejenigen funktionellen Kerneigenschaften des Lungenmikrobioms zu identifizieren, die für die Aufrechterhaltung der Lungengesundheit essenziell sind. Insgesamt müssen aber die mechanistischen Grundlagen der Interaktion mit dem Wirt weitaus besser verstanden sein, um mithilfe mikrobiommodulierender Substanzen einen therapeutischen Nutzen zu generieren [5].

Joni Valeska Lund[1],
Prof. Dr. rer. nat. habil. Michael Schloter[2,3],
Prof. Dr. med. Susanne Krauss-Etschmann[1,4]

[1] Forschungszentrum Borstel, Leibniz Lungenzentrum, Airway Research Center North (ARCN), Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL)
[2] Helmholtz Zentrum München, Neuherberg
[3] Technische Universität München, Weihenstephan
[4] Christian-Albrechts-Universität Kiel

MS und SKE sind Mitglieder des Leibniz-Wettbewerbs 2016 Lungenmikrobiom. JL und SKE sind Mitglieder des EvoLUNG Leibniz-WissenschaftsCampus.

### Literatur

[1] Hilty M1 Burke C, Pedro H et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. PLoS One 2010; 5: e8578

[2] Dickson RP, Erb-Downward JR, Huffnagle GB. The role of the bacterial microbiome in lung disease. Expert Rev Respir Med 2013; 7: 245–257

[3] Groves HT, Cuthbertson L, James P et al. Respiratory Disease following Viral Lung Infection Alters the Murine Gut Microbiota. Front Immunol 2018; 9: 182

[4] Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. Nat Med 2014; 20: 159–166

[5] Frati F, Salvatori C, Incorvaia C et al. The Role of the Microbiome in Asthma: The Gut – Lung Axis. Int J Mol Sci 2018; 20. pii: E123

**FREITAG, 15.03.2019**

Die Rolle des Mikrobioms bei Lungenerkrankungen

16:30–17:30 Uhr, Saal 14c

17:00–17:15 Uhr: Mikrobiom Darm-Lungen-Achse

Demeter Verlag

# Neue Wege in der Asthmaphänotypisierung

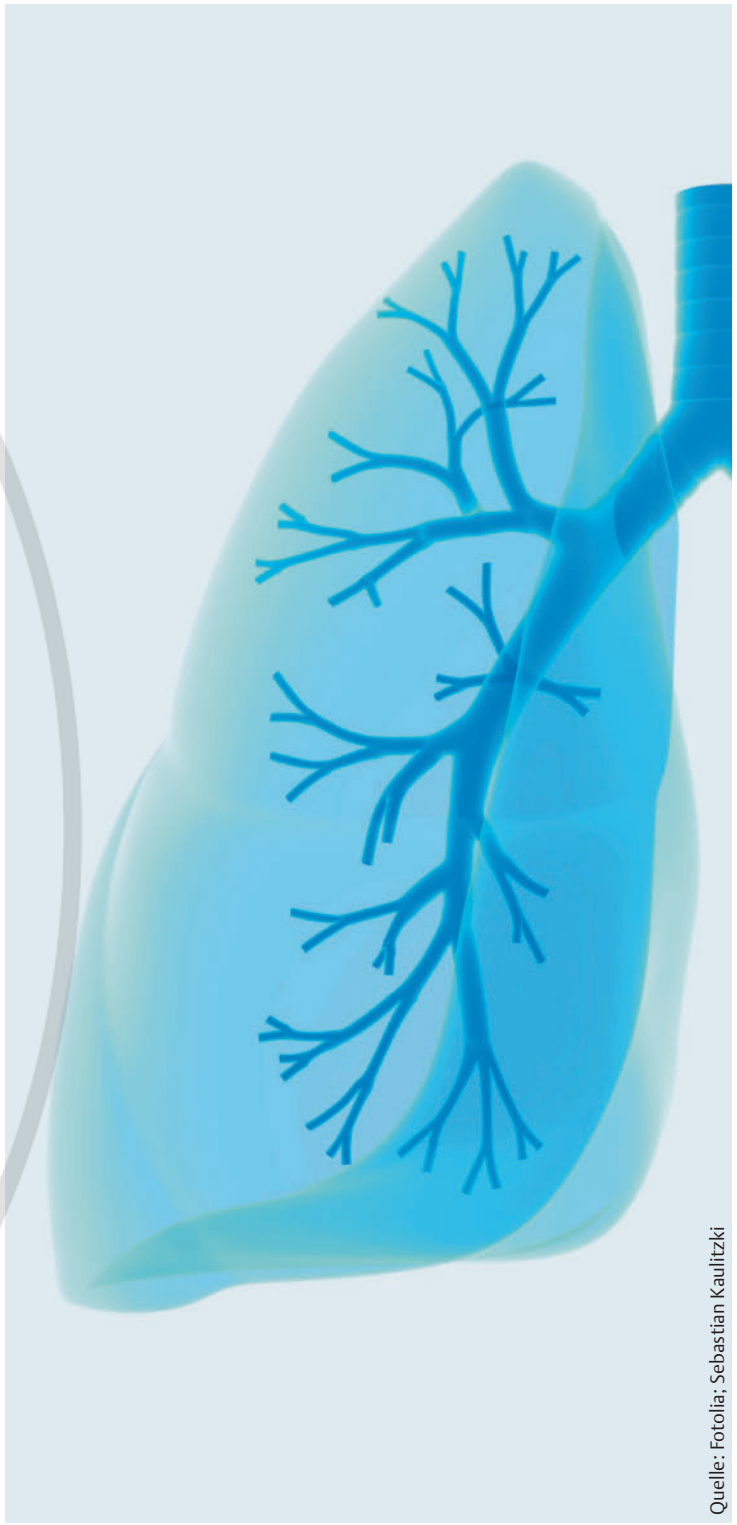
## Bisher fehlen klare Empfehlungen für den Umgang mit Therapieversagern

T. Bahmer

M. Weckmann

U. Zißler

**Jun.-Prof. Dr. Thomas Bahmer, Kiel, Dr. Markus Weckmann, Lübeck, und Dr. Ulrich Zißler, München, berichten über neue Wege in der Asthmaphänotypisierung. Neue, antikörperbasierte Therapiekonzepte zur Behandlung von Patienten mit schwerem Asthma bronchiale verlangen eine kritische Evaluation und Dokumentation der zugrunde liegenden Atemwegsentzündung und sind, trotz der für alle Patienten mit schwerem Asthma erstrebenswerten Therapieziele, nicht bei jedem anwendbar. In klinischen Studien hat sich die absolute Zahl der eosinophilen Granulozyten im Blut als verlässlicher Marker etabliert, um ein Therapieansprechen für Anti-IL-5 Strategien vorherzusagen, allerdings ist dieser Parameter bestimmten Schwankungen unterworfen und spiegelt nur einen Teil der komplexen Entzündungsinformation der Atemwege wider. Auch bei gewissenhafter Auswahl der Patienten für eine bestimmte Antikörpertherapie kommt es immer wieder zu einem mangelhaften Therapieansprechen – klare Empfehlungen für den Umgang mit Therapieversagern fehlen ebenso wie Biomarker, die ein unzureichendes Ansprechen frühzeitig detektieren.**



Quelle: Fotolia; Sebastian Kaulitzki

Bereits seit Jahrzenten wird Asthma als heterogene Erkrankung mit unterschiedlichen Phänotypen wahrgenommen: Frances M Rackemann führte 1947 das Konzept „intrinsisch vs. extrinsisch“ ein, während Harry Morrow Brown schon im Jahr 1958 zeigen konnte, dass die Anzahl der Eosinophilen im Sputum die Corticosteroidresponsivität vorhersagt. Im klinischen Alltag sind die verschiedenen Konzepte zur Asthmaphänotypisierung vor allem dann von Bedeutung, wenn daraus therapeutische Konsequenzen erwachsen [1]. Die zuletzt für Patienten mit schwerem Asthma zugelassenen Antikörpertherapien richten sich gegen IL-5 oder dessen Rezeptor, und verwenden die Anzahl der Bluteosinophilen als Parameter zur Entzündungsphänotypisierung und zur Abschätzung des Therapieansprechens – wobei um die Güte dieses Biomarkers viele Fragen offenbleiben [2, 3].

### Systemisch vs. Lokal

Antikörperbasierte Therapiestrategien richten sich gegen bestimmte Botenstoffe, die im Erkrankungsprozess eine bedeutsame Rolle zu spielen scheinen: IgE, IL-5, sowie IL-4/IL-13 beziehungsweise deren Rezeptoren. Peripheres Blut ist einfach zu gewinnen und die genannten Mediatoren lassen sich darin meist problemlos quantifizieren – was allerdings klinisch und in der Vorhersage des Therapieansprechens von untergeordneter Bedeutung ist, da es sich hierbei lediglich um eine kurze Momentaufnahme eines ständig fluktuierenden Systems handelt.

Gewebeständige Entzündungsinformationen direkt aus den Atemwegen wären wünschenswert, allerdings scheitert die regelhafte Gewinnung von Entzündungszellen aus Sputum, BAL oder Schleimhaut-PE an der Unverhältnismäßigkeit von Aufwand und Invasivität.

Bei Patienten mit Asthma bronchiale differenziert sich nicht nur das Atemwegsepithel der unteren Atemwege, sondern auch der oberen Atemwege in einer für die jeweilige Art der Entzündung charakteristischen Weise [4].

Die aus Nasenepithel zu gewinnende RNA und die im Nasensekret auf Proteinebene messbaren Zytokine stellen neuartige Möglichkeiten dar Informationen über den inflammatorischen Phänotyp zu gewinnen bei gleichzeitig niedriger Invasivität und geringem Zeitaufwand [5].

### Einzelmarker vs. „Pattern Recognition“

Messbarkeit von Entzündungsbotenstoffen im lokalen Epithel ist eine der Grundvoraussetzungen für die weitere Untersuchung der klinischen Bedeutsamkeit. Ein dichotomisierter Cut-Off-Wert eines einzelnen Parameters – im Fall der Bluteosinophilen häufig > oder < 300/µl – scheint nur bedingt geeignet, um die Komplexität eines kompletten Systems abzubilden. Ist dieser Parameter außerdem normalverteilt und liegt der Cut-Off-Wert in der Nähe des Mittelwerts der Referenzpopulation sinkt die diskriminative Validität zusätzlich, da bei wiederholten Messungen ein Wechsel des so bestimmten „Phänotyps“ bei einer relevanten Anzahl an Individuen wahrscheinlich ist.

Unter der Grundannahme, dass mindestens 2 unterscheidbare Typen der Atemwegsentzündung vorliegen – T2-high und T2-low – gewinnt die Kombination verschiedener Methoden (z. B. Mikroskopie, Multi-Array, Sequenzierung), Kompartimente (systemisch, lokal), und Ebenen (zelluläre Ebene, Genom, Transkriptom) zu einem gemeinsamen Panel an Bedeutung, da sich auf diese Weise unterschiedliche Arten von Information zu einem „phänotypischen Fingerprint“ ergänzen.

Die Fülle und Komplexität der so miteinander kombinierten Daten bedarf dann einer statistischen und mathematischen Auswertung, die mithilfe maschineller Lernverfahren bestimmte Muster zu erkennen in der Lage ist. Die Interkorrelation der Daten wird dabei als zusätzliche, systemkennzeichnende Variable erfasst.

Auf diese Weise können datengetrieben, aber auch basierend auf physiologischen Überlegungen neue Phänotypen definiert und systemische Änderungen (z. B. Therapiemonitoring) umfangreicher erfasst werden, als mit dichotom genutzten Einzelmarkern.

### Zielgerichtetheit vs. Ansprechverhalten einer Antikörpertherapie

Trotz der Zielgerichtetheit der vorhandenen Antikörper gegen eine bestimmte Zielstruktur (i. e. IgE, IL-5, Il-5R) existieren kaum valide Biomarker, die eine sichere Ausrichtung auf dieses Ziel ermöglichen. Bei Patienten, die neben einer hohen Zahl an Bluteosinophilen auch eine Sensibilisierung gegen ein ganzjähriges Aeroallergen aufweisen gibt es keine Empfehlungen, die einen Therapieansatz gegenüber einem anderen präferieren würden. Der Anspruch an neue Biomarker liegt bezüglich dieser Fragestellung in der frühzeitigen Prädiktion.

Ist als Therapieziel für eine Antikörpertherapie die Reduktion der oralen Steroiddosis oder der mittleren jährlichen Exazerbationsrate vorab definiert worden, ist eine Mindesttherapiedauer von 6 Monaten gerechtfertigt, um das Ansprechverhalten adäquat beurteilen zu können. Bislang basiert die Beurteilung des Ansprechverhaltens hauptsächlich auf der Symptomschilderung des Patienten, da eine Verbesserung einer möglicherweise vorliegenden Lungenfunktionseinschränkung nicht regelhaft zu erwarten ist. Neue Biomarker, die zum Beispiel eine Verminderung struktureller Umbauprozesse in den asthmatischen Atemwegen widerspiegeln, könnten hier zu einer Objektivierbarkeit des Therapieansprechens beitragen.

Prädiktion und Retrospektion können wahrscheinlich nicht vom selben Set an Biomarkern bearbeitet werden und bedürfen einer separaten Betrachtung. Die Beschreibung neuer (Pharmako-) Phänotypen wird deshalb neben der möglichst umfassenden Charakterisierung des Entzündungsprofils inklusive daraus resultierender, interkorrelierender Fingerprints auch die Messung zusätzlicher Prozesse, wie zum Beispiel Atemwegsremodelling notwendig machen. Charakterisierend ist in diesem Ansatz nicht nur die Erfassung eines Systemabbilds vor Therapie, sondern auch die Dynamik unter laufender Therapie zur Beurteilung des Ansprechverhaltens. Letzteres ermöglicht dann, wenn nötig, die frühzeitige, zielgerichtete Auswahl alternativer Ansätze.

Jun.-Prof. Dr. med. Thomas Bahmer[1, 4],
Dr. rer. nat. Markus Weckmann[2, 4]
Dr. phil. nat. Ulrich Zißler[3, 4],

1 Christian-Albrechts-Universität Kiel, Klinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
2 Sektion Pädiatrische Pneumologie und Allergologie, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck
3 Zentrum für Allergie & Umwelt (ZAUM), Technische Universität München und Helmholtz Zentrum München, Deutsches Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, München
4 Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL)

### Literatur

[1] Gauthier M, Ray A, Wenzel SE. Evolving Concepts of Asthma. Am J Respir Crit Care Med 2015; 192: 660–668

[2] Rabe KF, Beghé B, Fabbri LM. Peripheral eosinophil count as a biomarker for the management of COPD: not there yet. Eur Respir J 2017; 50. pii: 1702165

[3] Rabe KF. New Biologics for Severe Asthma: What Patients, What Agents, What Results, at What Cost? Am J Respir Crit Care Med 2018 [Epub ahead of print]

[4] Zissler UM, Ulrich M, Jakwerth CA et al. Biomatrix for upper and lower airway biomarkers in patients with allergic asthma. J Allergy Clin Immunol 2018; 142: 1980–1983

[5] Hansel TT, Tunstall T, Trujillo-Torralbo MB et al. A Comprehensive Evaluation of Nasal and Bronchial Cytokines and Chemokines Following Experimental Rhinovirus Infection in Allergic Asthma: Increased Interferons (IFN-γ and IFN-λ) and Type 2 Inflammation (IL-5 and IL-13). EBioMedicine 2017; 19: 128–138

**SAMSTAG, 16.03.2019**

Was ist Asthma heute?

11:00–12:30 Uhr, Saal 5

11:40–12:00 Uhr: Neue Wege der Asthmaphänotypisierung

Elektronischer Sonderdruck zur persönlichen Verwendung

Demeter Verlag

# Seltene und hereditäre interstitielle Lungenerkrankungen im Kindesalter

## Akuelle Studie über das Kinderlungenregister

E. Seidl

M. Griese

**Unter hereditären interstitiellen Lungenerkrankungen im Kindesalter versteht man eine Vielzahl von unterschiedlichen Krankheiten, die mit einer Störung des Gasaustausches einhergehen. Von einem Teil dieser Erkrankungen wurden die molekulargenetischen Ursachen mittlerweile aufgeklärt, berichten Dr. Elias Seidl und Prof. Dr. Matthias Griese, München. Diese betreffen vorwiegend Proteine des Lungengerüstes und der Lungenepithelien. Eine adäquate Diagnostik und systematische Verlaufsbeobachtung sind notwendig, um betroffene Familien ausreichend unterstützen zu können.**

Unter dem Begriff „interstitielle Lungenerkrankungen im Kindesalter“ (Children‘s Interstitial Lung Disease: chILD) versteht man eine Vielzahl von zum Teil sehr seltenen unterschiedlichen angeborenen oder erworbenen Erkrankungen des Lungenparenchyms, die den Gasaustausch in der Lunge beeinträchtigen.

Führende klinische Symptome sind Tachypnoe, Hypoxämie, Einziehungen, pulmonales Knistern und eine Gedeihstörung[1]. In einer CT-Thorax-Untersuchung kann anhand charakteristischer Veränderungen (Milchglastrübung, septale Verdickungen, „crazy paving“, Architekturstörungen, lokale Konsolidierungen) der Verdacht auf eine interstitielle Lungenerkrankung weiter erhärtet werden (▶ **Abb. 1**) [2].

Gerade bei einer Manifestation im Säuglingsalter sind die Erkrankungen oft genetisch bedingt.

### Unterschiedliche genetische Ursachen

Störungen wohlbekannter Proteine Surfactant-Protein B und Surfactant-Protein C oder dem Lipid-Transporter ABCA-3 können einerseits postnatal zu einem schweren Atemnotsyndrom führen andererseits führen diese Störungen langfristig auch zu den das Lungengerüst betreffenden interstitiellen Lungenerkrankungen.

Bei einer Mutation im Transkriptionsfaktor NKX2.1, der die oben genannten Proteine reguliert, liegen zusätzlich noch endokrinologische und neurologische Beeinträchtigungen vor. Lungenstrukturdysplasien, wie die meist früh letal verlaufende kongenitale Lungendysplasie mit Organfehlbildungen des Gastrointestinaltrakts werden durch Mutationen im FOXF1-Gen verursacht.

Emphysemartige Erkrankungsbilder, kombiniert mit Heterotopien im zentralen Nervensystem können durch Mutationen im FLNA-Gen ausgelöst sein. Erkrankungen mit dem Bild einer Alveolarproteinose können durch Veränderungen in den Genen CSF2RA, CSF2RB oder OAS-1 bedingt sein.

### Diagnostik

Da die Klinik der unterschiedlichen Krankheitsbilder nicht sehr spezifisch für eine bestimmte interstitielle Lungenerkrankung ist, sollte bei einem begründeten Verdacht zur genauen Diagnosesicherung eine genetische Diagnostik erfolgen. Es bietet sich eine sogenannte „Panel-Diagnostik“ an, bei der mehrere in Frage kommende Gene gleichzeitig untersucht werden. Sollten die genetischen Befund zu keinem eindeutigen Ergebnis führen und die Symptomatik konstant oder progredient sein, ist eine Lungenbiopsie (offen oder thorakoskopisch) indiziert (▶ **Abb. 2**).

Für eine optimale Aufarbeitung und langfristige Lagerung des Gewebes sollte dies ausschließlich in einem hierfür spezialisierten Zentrum erfolgen.

### Spezifische Therapie bisher nicht verfügbar

Eine spezifische Therapie dieser genetisch ausgelösten interstitiellen Lungenerkrankungen ist aktuell noch nicht verfügbar.

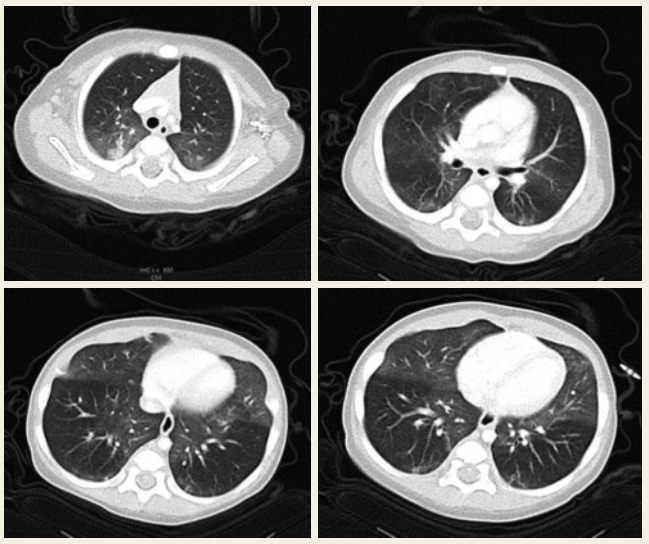
Aufgrund positiver Fallberichte einer erfolgreichen Therapie mit Hydroxychloroquin bei einigen dieser Erkrankungen wird aktuell eine internationale, multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Studie über das Kinderlungenregister durchgeführt (www.kinderlungenregister.de). Um einen möglichen Therapieeffekt dieses Medikaments zu objektivieren, sollten möglichst alle damit zu behandelnden Patienten im Rahmen dieser Studie evaluiert werden.

Es sollten auch erwachsene Patienten mit entsprechenden Mutationen und interstitiellen Erkrankungen in diese Studie eingeschlossen werden. Ausreichend viele Zentren sind über ganz Deutschland verteilt verfügbar. Bitte wenden Sie sich zur Weitervermittlung an die Autoren dieser Arbeit.

### Informationen und Beratung

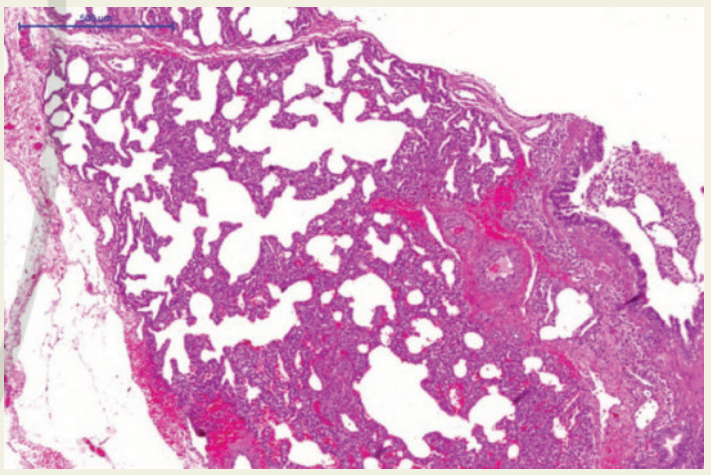
Informationen und Beratung bezüglich der weiterführenden Diagnostik bei einem Verdacht auf chILD liefert ebenfalls das Kinderlungenregister (www.childeu.net). Der weitere, meist noch unzureichend bekannte klinische Krankheitsverlauf der Patienten sollte unbedingt dokumentiert im Rahmen des chILD-EU Projekts verfolgt werden [3].

Nur so können in Zukunft Betroffene beziehungsweise deren Angehörige adäquate Informationen zum Krankheitsverlauf und zur Prognose gegeben werden.



▶ **Abb. 1** CT-Thorax-Untersuchung mit Kontrastmittel. Bilaterale milchglasartige Transparenzminderungen in der Lingula, im Mittellappen sowie in beiden Unterlappen unter Aussparung der zentralen Abschnitte. In der genetischen Untersuchung Mutation in NKX2.1

Quelle: Prof. Dr. Matthias Griese



▶ **Abb. 2** Lungengewebe des Mittellappens (durch offene Lungenbiopsie gewonnen). Verbreitet Alveolarsepten bei diffuser „Pulmonale interstieller Glykogenose“ mit alveolärer Entwicklungsverzögerung (HE x50).

Quelle: Prof. Dr. Matthias Griese

Dr. med. Elias Seidl,
Prof. Dr. med. Matthias Griese
Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunersches Kinderspital, Klinikum der Universität München

### Literatur

[1] Kurland G, Deterding RR, Hagood JS et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy. Am J Respir Crit Care Med 2013; 188: 376–394

[2] Semple TR, Ashworth MT, Owens CM. Interstitial Lung Disease in Children Made Easier...Well, Almost. Radiographics 2017; 37: 1679–1703

[3] Griese M, Seidl E, Hengst M et al. International management platform for children’s interstitial lung disease (chILD-EU). Thorax 2018; 73: 231–239

**FREITAG, 15.03.2019**

Diffuse parenchymatöse Lungenerkrankungen – von der Pathogenese zur Therapie

14:30–16:00 Uhr, Saal 5

14:30–14:50 Uhr: Seltene und hereditäre interstitielle Lungenerkrankungen im Kindesalter

# Kongresseröffnung

Der Kongress wird am Donnerstag, den 15. März 2019, 18:15 Uhr im Saal 1 des ICM eröffnet.

**Begrüßung**
Prof. Dr. Dr. Erika von Mutius,
Prof. Dr. Jürgen Behr
Kongresspräsidenten

**Grußwort der European Respiratory Society**
Prof. Dr. Tobias Welte
Präsident der ERS

**Grußwort der Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie**
Prof. Dr. Matthias V. Kopp
Präsident der GPP

**Gedenken**
an die im letzten Jahr verstorbenen Mitglieder

**Verleihung der DGP Forschungspreise**
Prof. Dr. Klaus F. Rabe
Präsident der DGP

**Festvortrag**
**Wissenschaft im luftleeren Raum – Erkenntnisse aus dem All**
Dr. Gerhard Thiele
Wissenschaftsastronaut,
European Space Agency

**Vortrag des Präsidenten der DGP**
Prof. Dr. Klaus F. Rabe
Präsident der DGP

**Get-Together**
Ab 20:00 Uhr (bis ca. 22:30 Uhr) findet im Anschluss an die Kongresseröffnung im 1. OG des ICM das Get-Together statt. Das Get-Together ist im Rahmen der Kongressregistrierung anmelde- und kostenpflichtig.

Karte pro Person: 20,00 Euro. Für leibliches Wohl und musikalische Unterhaltung ist gesorgt.

**DONNERSTAG, 15.03.2019**

Kongresseröffnung
Ab 18:15 Uhr
Saal 1, ICM München

**DONNERSTAG, 15.03.2019**

Get-Together
Ab 20:00 Uhr
1. OG des ICM München
Anmeldung erforderlich
Kosten: 20 Euro

Elektronischer Sonderdruck zur persönlichen Verwendung

Demeter Verlag

# Rolle des Mikrobioms im Verlauf der Mukoviszidose

## Moderne Sequenzierverfahren ermöglichen die umfassende Analyse von Infektionen der Atemwege

S. Boutin

A. Dalpke

**Krankheitsverlauf und Lebensqualität von Mukoviszidosepatienten (CF-Patienten) werden wesentlich von Infektionen der Atemwege bestimmt. Hierbei handelt es sich typischerweise um polymikrobielle Infektionen, die den Mikrobiologen und Infektiologen vor besondere Probleme stellen. Dr. Sébastien Boutin, Heidelberg, und Prof. Dr. Alexander Dalpke, Dresden, berichten über neue Erkenntnisse und mögliche zukünftige Konsequenzen aus der Anwendung modernster Hochdurchsatz-Sequenziermethoden zur Analyse des Atemwegmikrobioms von CF-Patienten.**

### Next-Generation Sequencing zur Erfassung des Mikrobioms

Polymikrobielle Atemwegsinfektionen stellen ein wesentliches diagnostisches und therapeutisches Problem in der Behandlung von Mukoviszidosepatienten dar. Kulturbasierte Standardverfahren weisen nur einen Bruchteil aller tatsächlich in den Atemwegen vorhandenen Erreger nach und haben deshalb über lange Jahre hinweg nur ein unvollständiges Bild des tatsächlichen Infektionsgeschehens liefern können (▶ **Abb. 1**).

Mit der Entwicklung moderner Hochdurchsatz-Sequenziermethoden (Next-Generation Sequencing, NGS) wurde jetzt das komplette Mikrobiom der Atemwege untersucht. Aktuell sind die Analysen zumeist auf die Deskription der taxonomischen Zusammensetzung beschränkt, zukünftig sind aber auch globale, funktionelle Untersuchungen möglich.

### Dysbiose bei Mukoviszidose

CF-Patienten haben schon in früher Kindheit eine gestörte mikrobielle Zusammensetzung (Dysbiose) zunächst in der Nase, dann im Rachen und den tiefen Atemwegen [1]. Neben klassischen, kultivierbaren Pathogenen finden sich dabei auch kommensale Erreger des Oropharynx, sodass von einer initialen Besiedlung durch Mikroaspiration auszugehen ist. Patienten weisen starke interindividuelle Differenzen in der Zusammensetzung des Mikrobioms auf, lassen sich jedoch in bestimmten Gruppen/Ökotypen zusammenfassen.

### Ökotypen korrelieren mit dem klinischen Krankheitsverlauf

Verschiedene Ökotypen korrelieren mit differenten klinischen Langzeitverläufen und können somit zukünftig als ein weiteres Stratifizierungsmerkmal in klinischen Therapiestudien verwendet werden [2].

In verschiedenen Studien konnte insbesondere gezeigt werden, dass Abfall der Lungenfunktion und schlechtere körperliche Entwicklung mit einer Reduktion der mikrobiellen Diversität und des Artenreichtums korrelieren.

Einsatz moderner Therapeutika (Potentiatoren, Korrektoren) geht mit einer gesteigerten mikrobiellen Diversität und Reduktion der Dominanz einzelner Erreger einher. Im Gegensatz dazu zeigen sich bislang keine signifikanten Veränderungen in der Mikrobiomkomposition während Phasen klinischer Exazerbation.

### Anaerobier in den Atemwegen

Bei der Mikrobiomanalyse der unteren Atemwege sowohl mittels Sequenzierverfahren als auch mittels intensivierter Kulturverfahren zeigte sich, dass insbesondere auch fakultative und obligate Anaerobier des Oropharynx zu finden sind [3].

Da Diversität mit einem vermehrten Vorkommen dieser Gattungen (Prevotella, Veillonella, Streptococcus) einhergeht und mit einem besseren klinischen Verlauf korreliert, wird aktuell die Hypothese getestet, dass diese Gattungen einen protektiven Effekt gegen klassische Pathogene haben könnten. Dies würde interessante Optionen zur therapeutischen Beeinflussung eröffnen. Kontrovers dazu finden sich jedoch auch experimentelle Befunde, die zeigen, dass einige Anaerobierspezies zum Krankheitsprogress selbst beitragen könnten.

In jedem Fall zeigt sich, dass Erreger nicht isoliert betrachtet werden sollten (auch hinsichtlich der Therapie), sondern komplexe Interaktionen auftreten, die bislang nicht ausreichend verstanden sind.

### Systemweite Mikrobiominteraktionen

Aktuelle Studien legen einen Zusammenhang zwischen der Mikrobiomentwicklung im Darm und der Lunge („gut-lung axis“) nahe [4]. Diese können direkt oder indirekt über Metabolite miteinander interagieren. Gleichzeitig ergibt sich damit die Möglichkeit, durch entsprechende therapeutische Maßnahmen möglicherweise auch eine jeweils wechselseitige Modulation des Mikrobioms (z. B. über Probiotika) zu ermöglichen.

In der Konsequenz werden antibiotische und adjunktive Therapien somit immer auf ihre Beeinflussung des gesamten Mikrobioms zu bedenken sein.

Dr. med. Sébastien Boutin[1],
Prof. Dr. med. Alexander Dalpke[2]

[1] Zentrum für Infektiologie, Med. Mikrobiologie und Hygiene, Universitätsklinikum Heidelberg
[2] Institut für Med. Mikrobiologie und Hygiene, Technische Universität Dresden

### Literatur

[1] Zemanick ET, Wagner BD, Robertson CE et al. Airway microbiota across age and disease spectrum in cystic fibrosis. Eur Respir J 2017; 50. pii: 1700832

[2] Boutin S, Graeber SY, Stahl M et al. Chronic but not intermittent infection with Pseudomonas aeruginosa is associated with global changes of the lung microbiome in cystic fibrosis. Eur Respir J 2017; 50. pii: 1701086

[3] Sherrard LJ, Bell SC, Tunney MM. The role of anaerobic bacteria in the cystic fibrosis airway. Curr Opin Pulm Med 2016; 22: 637–643

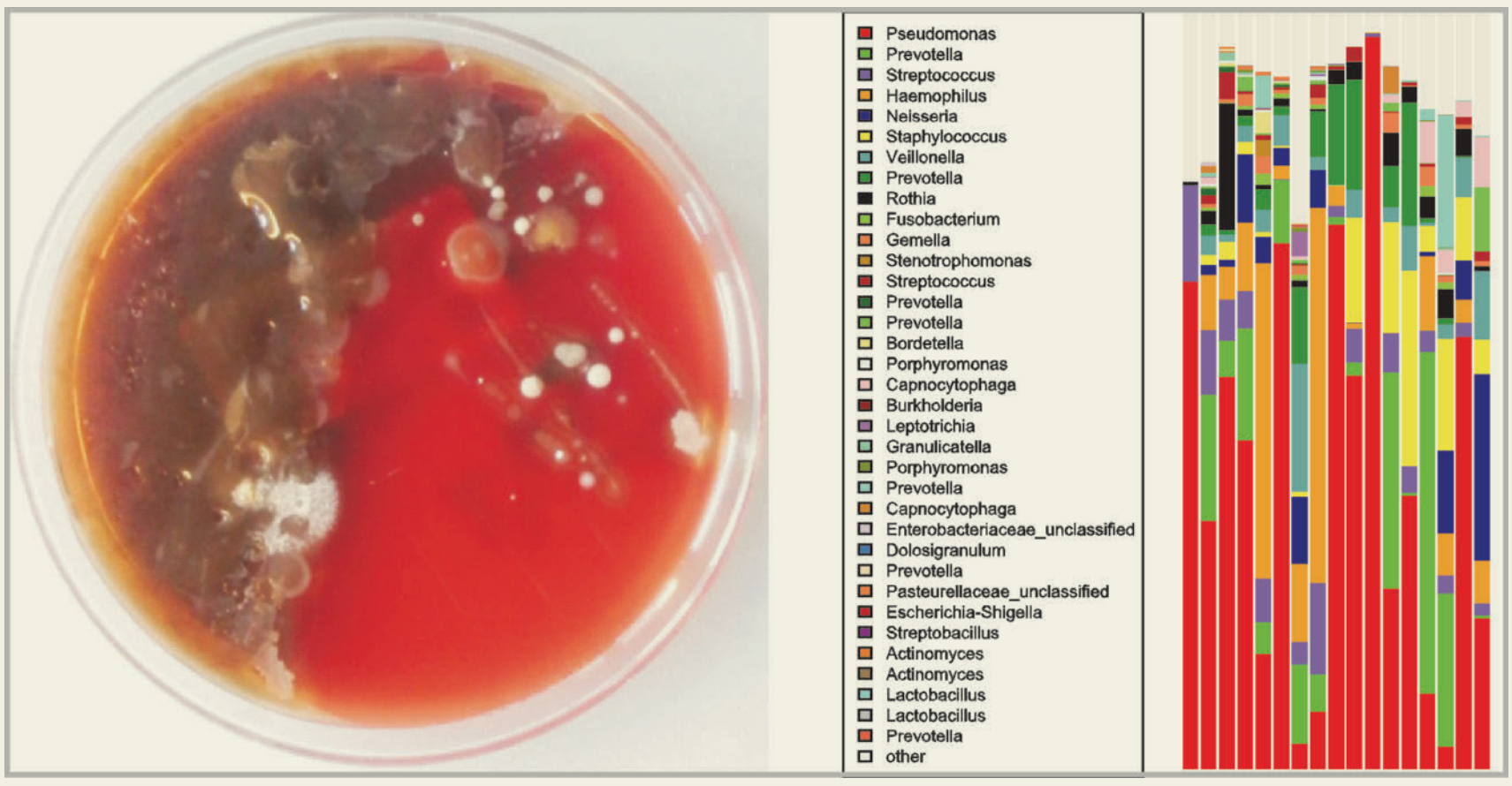
[4] Madan JC, Koestler DC, Stanton BA et al. Serial analysis of the gut and respiratory microbiome in cystic fibrosis in infancy: interaction between intestinal and respiratory tracts and impact of nutritional exposures. MBio 2012; 3. pii: e00251-12

**DONNERSTAG, 14.03.2019**

Mukoviszidose –
die Zukunft hat begonnen

11:00–12:30 Uhr, Saal 5

11:00–11:20 Uhr: Rolle des Mikrobioms im Verlauf der Mukoviszidose




▶ **Abb. 1** Polymikrobielle Atemwegsinfektionen bei CF: qualitative, kulturelle Diagnostik vs. quantitative Analyse mittels 16S-rRNA-Sequenzierung.

Quelle: Prof. Dr. Alexander Dalpke

Elektronischer Sonderdruck zur persönlichen Verwendung

# Chronische pulmonale Aspergillose

## Wissenschaftliche Kooperationen für Reduktion der Mortalität notwendig

H. J. F. Salzer

**Dr. Helmut Salzer, Linz, berichtet über die chronisch pulmonale Aspergillose, eine vielfach fatal verlaufende Pilzinfektion der Lunge. Die Diagnosestellung ist häufig schwierig und die therapeutischen Möglichkeiten sind limitiert. Entscheidend ist eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit von Mikrobiologen, Pathologen, Thoraxchirurgen und Pneumologen. Auch wissenschaftlich sind Kooperationen gefordert, um, evidenzbasiert, eine Verbesserung der Patientenversorgung und Reduktion der Mortalität zu ermöglichen. Das Chronisch Pulmonale Aspergillose Netzwerk (CPAnet), ein internationales, selbstorganisiertes Forschungsnetzwerk, versucht hier neue Akzente zu setzen [1].**

Die chronisch pulmonale Aspergillose, kurz „CPA", wird durch den Schimmelpilz der Gattung Aspergillus hervorgerufen und führt zu einer durchschnittlichen 5-Jahres-Mortalität von 40–60 % [2]. Betroffen sind nahezu ausschließlich Patienten mit Lungenerkrankungen, vor allem jene, die zu einer Destruktion des Lungengerüstes führen. Hervorzuheben ist, dass die CPA nur bei immunkompetenten, allenfalls leicht immunkompromittierten Patienten auftritt, da bei schwererer Immunsuppression das Immunsystem nicht mehr in der Lage ist, den Schimmelpilz in Schach zu halten. Die Folge wäre eine invasive pulmonale Aspergillose, welche ein differenziertes diagnostisches und therapeutisches Vorgehen fordert [3].

### Kriterien für die Diagnose

Die Diagnose der CPA ist aus vielerlei Hinsicht schwierig. Symptome können fehlen oder sind unspezifisch beziehungsweise nicht von jenen der Lungengrunderkrankung zu unterscheiden. Das radiologische Erscheinungsbild ist vielfältig und häufig nicht von anderen pneumologischen Erkrankungen zu differenzieren. Auch der mikrobiologische Nachweis ist schwierig. Während der direkte Erregernachweis kaum gelingt, sind indirekte Nachweismethoden häufig schwierig zu interpretieren.

Aus diesen Grund empfiehlt die europäische Leitlinie, die von der European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), der European Respiratory Society (ERS) und der European Confederation of Medical Mycology (ECMM) unterstützt wurde, 4 diagnostische Kriterien zur Diagnosestellung der CPA [4]:

1. CPA-typisches radiologisches Bild: eine oder mehrere Kavernen mit oder ohne „Pilzball" und/oder Nodulus(-i).
2. Indirekter oder direkter Nachweis von Aspergillus.
3. Ausschluss von Differenzialdiagnosen.
4. Chronischer Erkrankungsverlauf ≥ 3 Monate.

Insbesondere die Kenntnis über die verschiedenen radiologischen Erscheinungsformen, welche auch den CPA-Subtyp definieren, ist entscheidend, um weitere diagnostische und therapeutische Schritte einzuleiten.

### Mikrobiologischer Nachweis

Nach Möglichkeit sollte zum mikrobiologischen Nachweis und zum Ausschluss alternativer Diagnosen stets eine Bronchoskopie durchgeführt werden. Hier sollte ein mikroskopischer und kultureller Nachweis von Aspergillus aus bronchoalveolärer Lavage (BAL) angestrebt werden. Indirekte Nachweismethoden aus BAL sind in Einzelfällen hilfreich. Rezente Daten zeigten, dass die Sensitivität des Galactomannan-Tests aus BAL bei CPA-Patienten aber nur bei 40 % liegt (Cut-Off-Level ≥ 1,0 ODI) und somit deutlich niedriger als bisher angenommen [5]. Aufgrund der hohen Spezifität kann er aber zum Ausschluss einer subakuten oder invasiven Verlaufsform hilfreich sein. Neben dem direkten gegebenenfalls indirekten Erregernachweis aus BAL empfiehlt sich zusätzliche die Bestimmung von Aspergillus-spezifischen IgG-Antikörpern im Serum mit einer Sensitivität und Spezifität von 93 beziehungsweise 98 %. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass die Sensitivität und Spezifität je nach Assay variiert, Cut-Offs noch völlig unklar sind und die Bedeutung des Testes bei CPA-Patienten mit non-Aspergillus fumigatus species unbekannt ist.

### Therapieoptionen

Als antimykotische Therapie wird Itraconazol oder Voriconazol für 6 Monate empfohlen. Eine längere durchgehende Therapie bringt in aller Regel keinen Benefit, ist aber in Einzelfällen zur Symptomkontrolle erforderlich. Auch wenn die antimykotische Therapie keinen kurativen Therapieansatz verspricht, kann ein Fortschreiten der Erkrankung oft gebremst werden beziehungsweise die Lebensqualität der Patienten verbessert werden. Einzig die chirurgische Resektion eines singulären Aspergilloms geht überwiegend mit einem rezidivfreien Überleben einher.

Dr. med. Helmut J. F. Salzer, MPH
Medizinischer Campus III.,
Klinik für Lungenheilkunde,
Kepler Universitätsklinikum Linz,
Österreich

### Literatur

[1] Godet C, Alastruey-Izquierdo A, Flick H et al. A CPAnet consensus statement on research priorities for chronic pulmonary aspergillosis: a neglected fungal infection that requires attention. J Antimicrob Chemother 2018; 73: 280–286

[2] Lowes D, Al-Shair K, Newton PJ et al. Predictors of mortality in chronic pulmonary aspergillosis. Eur Respir J 2017; 49. pii: 1601062

[3] Salzer HJF, Lange C, Hönigl M. [Aspergillus in airway material : Ignore or treat?] Internist (Berl) 2017; 58: 1150–1162

[4] Denning DW, Cadranel J, Beigelman-Aubry C et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. Eur Respir J 2016; 47: 45–68

[5] Salzer HJF, Prattes J, Flick H et al. Evaluation of Galactomannan Testing, the Aspergillus-Specific Lateral-Flow Device Test and Levels of Cytokines in Bronchoalveolar Lavage Fluid for Diagnosis of Chronic Pulmonary Aspergillosis. Front Microbiol 2018; 9: 2223

**FREITAG, 15.03.2019**

Aspergillus-assoziierte Erkrankungen

07:00–08:00 Uhr, Saal 4

07:30–08:00 Uhr: Chronisch pulmonale Aspergillose (CPA)

# Herausforderung Pleuropneumonie bei Kindern

## Neue Daten zu Inzidenz, Erregerspektrum, Ursachen und Risikofaktoren

T. Ankermann

**PD Dr. Tobias Ankermann, Kiel, berichtet über neue Daten zu Inzidenz, Erregerspektrum, Ursachen und Risikofaktoren und stellt Argumente, Kriterien und Indikation für verschiedene Therapieverfahren dar.**

### Parapneumonische lokale Komplikationen nehmen zu

In zeitlicher Koinzidenz zum Einführung von Pneumokokkenimpfprogrammen ist es zu einer Abnahme der Inzidenz von ambulant erworbenen Pneumonien bei Kindern insbesondere vor dem fünften Lebensjahr gekommen (Übersicht in [1]). In den letzten 20 Jahren bis etwa 2010 ist es dagegen zu einer Zunahme parapneumonischer lokaler Komplikationen (Pleuraerguss [parapneumonischer Erguss, PPE], Pleuraempyem [PE]) bei Kindern gekommen.

Daten der ESPED-Erhebung zeigen für Deutschland zuletzt wieder einen Rückgang der Inzidenz von PPE und PE seit 2010 [2]. Auch in den USA ist nach dem Anstieg der Inzidenz bis 2010 jetzt wieder eine Abnahme der Anzahl stationärer Versorgungen aufgrund von parapneumonischen Komplikationen bei Kindern gekommen [3]. Die Ursachen für diese Entwicklungen sind letztlich unklar.

### Diagnose und Therapieoptionen

Häufigste Erreger parapneumonischer Komplikationen sind bei Kindern Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, andere Streptococcus spezies und Hämophilus influenzae. In Deutschland findet sich zuletzt eine relative Zunahme des Nachweises von Streptococcus pyogenes [2]. Auffallend ist, dass ein großer Anteil der Kinder, die eine parapneumonische Komplikation entwickeln, entsprechend den Leitlinien antibiotisch behandelt wurden.

Klinische Hinweise auf eine lokale Komplikation einer Pneumonie sind bei Kindern Fieber > 38,5 °C über 3 Tage trotz adäquater antibiotischer Therapie, Thoraxschmerzen, seitendifferentes Atemgeräusch, Klopfschalldämpfung, Atemnot, eventuell respiratorische Insuffizienz, persistierender Husten, Übelkeit, deutliches Krankheitsgefühl und Gewichtsverlust [4].

Bei klinischem Verdacht sind Röntgen-Thorax-Aufnahme, Thoraxsonografie, Bestimmung von Inflammationsparametern (Blutbild und Differenzialblutbild, CRP, BSG), mikrobiologische Diagnostik aus Pleurapunktaten und eventuell Schichtbilddiagnostik (CT, MRT) notwendig. Weiter bleibt die Therapie neben der antibiotischen Therapie (kalkuliert entsprechend dem Erregerspektrum mit z. B. Ampicillin+Sulbactam oder Amoxicillin+Clavulansäure (Zweite Wahl: Cefuroxim+Aminoglykosid) evtl. add on Clindamycin) eine Herausforderung.

### Diskussion über interventionelle Verfahren

Immer noch sind Indikation und Zeitpunkt interventioneller Verfahren (Punktion, Pleuradrainage, intrapleurale Anwendung von Fibrinolytika) und operativer Verfahren (videoassistierte Thorakoskopie (VATS), Thorakotomie) Gegenstand der Diskussion. Nach Publikation strukturierter, aber nicht evidenzbasierter Handlungsempfehlungen (z. B. [5]) ist es in den USA zu einer Zunahme der Anwendung von Thoraxdrainagen mit Gabe von Fibrinolytika und Rückgang der VATS gekommen, ohne dass es zu einer Verlängerung der stationären Aufenthalte oder zu einer Zunahme sekundärer thoraxchirurgischer Eingriffe gekommen ist [3].

PD. Dr. med. habil. Tobias Ankermann
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin 1,
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein,
Campus Kiel

### Literatur

[1] Ankermann T, Klein MO, Schwerk N et al. Pneumonien im Kindesalter. Heppenheim: InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH; 2018

[2] Liese JG, Schoen C, van der Linden M et al. Changes in the incidence and bacterial aetiology of paediatric parapneumonic pleural effusions/empyema in Germany, 2010–2017: a nationwide surveillance study. Clin Microbiol Infect 2018 Nov 3 [Epub ahead of print]

[3] Kelly MM, Coller RJ, Kohler JE et al. Trends in Hospital Treatment of Empyema in Children in the United States. J Pediatr 2018; 202: 245–251

[4] Ankermann T, Klein MO. Komplizierte Pneumonie im Kindesalter. Monatsschr Kinderheilkd 2014; 162; 130–136

[5] Walker W, Wheeler R, Legg J. Update on the causes, investigation and management of empyema in childhood. Arch Dis Child 2011; 96: 482–488

**DONNERSTAG, 14.03.2019**

Pneumologische Infektiologie

14:30–16:00 Uhr, Saal 5

15:30–15:50 Uhr: Herausforderung Pleuropneumonie

Elektronischer Sonderdruck zur persönlichen Verwendung

# Transition am Beispiel der Mukoviszidose

## Eine Herausforderung für Pneumologen, Pädiater – und das Gesundheitssystem

S. Nährig

**Etwa 15 % aller Jugendlichen haben eine chronische Erkrankung, die eine medizinische Betreuung erfordert. Während es für manche Erkrankungen wie zum Beispiel Asthma eher kein Problem ist, auch als Erwachsener eine gute Versorgung zu erhalten, stellt die Transition von Patienten mit Mukoviszidose immer noch eine große Herausforderung dar. Seit 1989 sind über 300 Publikationen zur Transition bei Mukoviszidose veröffentlicht worden, dabei ging es überwiegend um den Zeitpunkt der Transition, die Schulungsinhalte eines strukturierten Programmes sowie die Belastungen der Patienten und Angehörigen. In Deutschland scheinen die Hürden für eine erfolgreiche Transition eher an den fehlenden Strukturen und Ressourcen zu liegen, berichten Dr. Susanne Nährig und Prof. Dr. Jürgen Behr, München. Aufgrund der veränderten Altersstruktur der Patienten mit Mukoviszidose ist eine Verbesserung in diesem Bereich zwingend erforderlich.**

In Deutschland wurden im Jahr 2017 circa 6100 Patienten mit Mukoviszidose im Register erfasst. Die Mehrheit der Patienten ist älter als 18 Jahre (58,1 %). Das mittlere Überlebensalter für den Zeitraum 2012–2016 lag bei 47,5 Jahren [1]. Aber: nur etwa ein Drittel der erwachsenen Patienten werden in internistisch-pneumologischen Ambulanzen betreut, die Mehrheit der Patienten werden in rein pädiatrischen oder gemischten Einrichtungen behandelt.

Zu Recht beklagen Ärzte, Patienten und Selbsthilfevereine dieses Ungleichgewicht in der Versorgung. Presseberichte aus zum Beispiel Augsburg (2018) oder Erlangen (2016) zeigen, wie dramatisch in einzelnen Städten die Situation sein kann, wenn den Pädiatern die Zulassung zur Betreuung von Erwachsenen nicht länger erteilt wird oder Kapazitäten in den pneumologischen Kliniken fehlen.

Auch die Erwachsenenambulanz der LMU kämpft aktuell darum, bei deutlich steigenden Patientenzahlen die personellen Ressourcen zu erhöhen.

### Optimale personelle Ausstattung wird selten erreicht

Da mit einem weiteren Anstieg des Anteils der erwachsenen Patienten zu rechnen ist [2], müssen dringend ausreichend Möglichkeiten zur Transition von Jugendlichen mit Mukoviszidose in entsprechende pneumologische Ambulanzen geschaffen werden. Hierzu müssen multidisziplinäre Teams mit ausreichend Erfahrung vorhanden sein; nur so werden die gut informierten Patienten und Angehörigen den Wechsel aus der pädiatrischen Betreuung akzeptieren.

Die European Cystic Fibrosis Society hat bereits 2014 die Anforderungen an die optimale personelle Ausstattung einer Mukoviszidose-Ambulanz formuliert [3], doch werden diese Ziele angesichts der eingeschränkten finanziellen Ressourcen an den meisten deutschen Krankenhäusern und Universitäten selten erreicht. Deshalb ist dringend neben der grundsätzlichen Bereitschaft und Kompetenz der Pneumologen zur adäquaten Versorgung von Patienten mit Mukoviszidose eine Verbesserung der finanziellen Vergütung von Versorgungsleistungen erforderlich.

### Jugendliche Patienten benötigen kompetente Unterstützung

Aus Patientensicht fällt die Phase der Transition in eine Phase mit großen persönlichen Veränderungen (Schulabschluss, Ausbildung, Ablösung von den Eltern). Lungenfunktionsdaten aus dem Deutschen Mukoviszidose-Register zeigen, dass es etwa ab dem 16.–18. Lebensjahr zu einem Abfall der FEV1 kommt [1]. Eine abnehmende Therapieadhärenz spielt in dieser Phase sicherlich eine Rolle. Zusätzlich kommt es häufiger zum Auftreten von mukoviszidoseassoziierten Komplikationen wie zum Beispiel die Entwicklung eines Diabetes mellitus.

Strukturierte Transitionsprogramme mit verstärkender psychologischer Unterstützung und sehr erfahrenen Behandlerteams können dabei helfen, den Verlust an Lungenfunktion geringer zu halten. Eine gemeinsame Arbeitsgruppe der ERS und ECFS betont die Notwendigkeit einer guten Ausbildung der Pneumologen und schlägt zum Beispiel die Aufnahme der Mukoviszidose in das Ausbildungscurriculum vor [4].

### Bessere Versorgungsstrukturen entwickeln

Der zeitgleiche Kongress der DGP und DPP kann erneut ein guter Anlass für gemeinsame Gespräche sein, Strategien für den Aufbau einer besseren Versorgungsstruktur für erwachsene Patienten mit Mukoviszidose in Deutschland zu entwickeln und umzusetzen.

Dr. med. Susanne Nährig,
Prof. Dr. med. Jürgen Behr
Medizinische Klinik und Poliklinik V,
Klinikum der Ludwig-Maximilians
Universität München

### Literatur

[1] Nährlich L (Hrsg.). Burkhart M. Wosniok J. Deutsches Mukoviszidose-Register, Berichtsband 2017. Im Internet: www.muko.info/fileadmin/user_upload/angebote/qualitaetsmanagement/register/berichtsband_2017.pdf

[2] Burgel PR, Bellis G, Olesen HV et al. Future trends in cystic fibrosis demography in 34 European countries. Eur Respir J 2015; 46: 133–141

[3] Conway S, Balfour-Lynn IM, De Rijcke K et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Framework for the Cystic Fibrosis Centre. J Cyst Fibros 2014; 13 Suppl 1: S3–S22

[4] Elborn JS, Bell SC, Madge SL et al. Report of the European Respiratory Society/European Cystic Fibrosis Society task force on the care of adults with cystic fibrosis. Eur Respir J 2016; 47: 420–428

**DONNERSTAG, 14.03.2019**

Mukoviszidose –
die Zukunft hat begonnen

11:00–12:30 Uhr, Saal 5

11:40–12:00 Uhr:
Mukoviszidose-Transition

# Lungenlauf

Der Lungenlauf findet am Donnerstag, den 14. März 2019, statt.

**Start:** 07:00 Uhr
**Treffpunkt:** am Haupteingang Müller'sches Volksbad
**Umkleiden und Duschen:** ab 06:45 Uhr im Müller'schen Volksbad möglich

Informationen zur Anreise finden Sie auf der Website www.swm.de/privatkunden/m-baeder/schwimmen/hallenbaeder/volksbad.html

Die Strecke ist circa 3 km lang und führt vom Müller'schen Volksbad entlang der Isar durch München.

Im Anschluss ist ein gemeinsames Frühstück geplant. Bitte melden Sie sich im Rahmen der Kongressregistrierung zum Lungenlauf an (kostenfrei).

**Organisation und Information**
PD Dr. Andreas Meyer
Telefon +49 (0)2161 892 - 4601
E-Mail: andreas.meyer@mariahilf.de

**DONNERSTAG, 15.03.2019**

Lungenlauf

Ab 07:00 Uhr

Müller'sches Volksbad
Rosenheimer Str. 1
81667 München

Quelle: Shutterstock; seyomedo

## Impressum

**Redaktion**
Beate Schweizer (V.i.S.d.P.)
Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart
Tel. 0711/8931-356
Beate.Schweizer@thieme.de

**Produktion**
Werner Schulz
Werner.Schulz@thieme.de

**Satz**
Fotosatz Buck,
Kumhausen/Hachelstuhl

**Verantwortlich für den Anzeigenteil**
Thieme Media
Pharmedia Anzeigen- und Verlagsservice GmbH
Conny Winter
Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart
Tel.: 0711/8931-509
Conny.Winter@thieme-media.de
Zurzeit gilt Anzeigenpreisliste Nr. 16, gültig seit 1.1.2018

**Druck**
Grafisches Centrum Cuno, Calbe

**Verlag**
Karl Demeter Verlag
im Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart

**Hinweis**
Gezeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Eine Haftung für die Richtigkeit der Veröffentlichung können Verlag und Redaktion trotz sorgfältiger Überprüfung nicht übernehmen. Anzeigen und Fremdbeilagen stellen allein die Meinung der dort erkennbaren Auftraggeber dar.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen, Applikationsformen und Laborwerte kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden.

Die Beiträge unter der Rubrik „Forum der Industrie" stehen nicht in Zusammenhang mit den wissenschaftlichen Inhalten der Kongresszeitung. Die Rubrik „Forum der Industrie" enthält Beiträge, die auf Unternehmensinformationen basieren und erscheint außerhalb der Verantwortung des Kongresspräsidiums. Einzelne Beiträge sind ganz oder teilweise von einem Unternehmen gesponsert und separat gekennzeichnet.

Elektronischer Sonderdruck zur persönlichen Verwendung

# Neue Kryosonden erweitern Anwendungen in der interventionellen Pneumologie

Die neuen Kryosonden zum Einmalgebrauch ermöglichen gleichbleibende Kryoeffekte und damit die Standardisierung der Kryoextraktion und Kryodevitalisierung. Ein weiterer Vorteil: Mit der dünnsten der neuen Kryosonden mit 1,1 mm Durchmesser lassen sich Biopsate mithilfe eines Bergeschlauchs über den Arbeitskanal eines Bronchoskops entnehmen. Das Bronchoskop muss dazu nicht mehr aus dem Zielgebiet zurückgezogen werden.

Zusammen mit dem Kryochirurgiegerät ERBECRYO® 2 unterstützen 3 neue Kryosonden den Anwenderkomfort und verbessern die klinische Leistung der flexiblen Kryotechnologie in der Pneumologie.

## Gleichbleibende Gewebeeffekte

Das Kryosystem wurde nach den neuesten Anforderungen der interventionellen Pneumologie entwickelt – auf Basis jahrzehntelanger Erfahrung in der Kryochirurgie und Kryotherapie. Die Kryoextraktion ermöglicht es, nicht nur Fremdkörper zu entfernen, sondern auch Schleimpfropfen, Blutgerinnsel, nekrotisches Gewebe, Gewebetumoren (Rekanalisation) und Biopsien. Mit Kryodevitalisierung lässt sich Gewebe durch extreme Kälte zerstören.

Das Kryochirurgiegerät ist mit den neuen Kryosonden die nächste Generation kryochirurgischer Systeme aus dem Hause Erbe. Die Kryosonden zum Einmalgebrauch ermöglichen es dem Anwender, gleichbleibende Gewebeeffekte zu erzielen.

Dabei ist die Kryoleistung abhängig von der optimalen $CO_2$-Gasmenge, die durch die Sonde fließt. Eine Flow-Regelung liefert der Kryosonde genau so viel $CO_2$-Gas, wie für eine maximale Gefrierleistung benötigt wird – für jede der verschiedenen Sondengrößen.

▶ **Abb. 1** Die Workstation für die interventionelle Pneumologie: Elektrochirurgiegerät VIO® 3, Kryochirugiegerät ERBECRYO® 2, Argonplasma-Koagulator APC 3.
Quelle: Erbe Elektromedizin GmbH, Tübingen

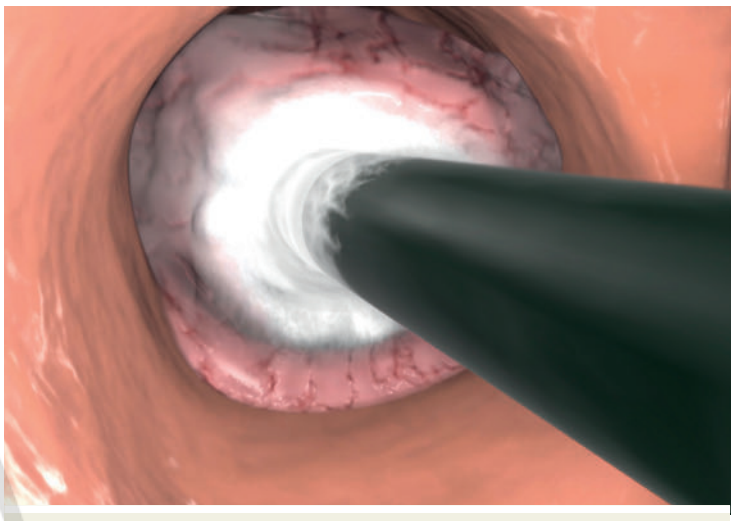
Daraus resultieren die reproduzierbaren, das heißt gleichbleibenden Gefriereffekte bei der Extraktion oder Devitalisierung des Zielgewebes.

## Kryoextraktion mit Bergeschlauch

Die neue 1,1-mm-Sonde und der Bergeschlauch ermöglichen es, das Bronchoskop bei Kryobiopsien oder -extraktionen eingeführt am Zielgebiet zu belassen. So kann es permanent kontrolliert werden. Sonde und Biopsat passen durch den Bergeschlauch, der das Biopsat schützt und somit die hohe Qualität der Gewebeprobe erhält. Das ermöglicht kürzere Reaktionszeiten beim Komplikationsmanagement, beispielsweise bei Blutungen. Außerdem lässt sich die Sonde röntgengestützt im Zielgebiet positionieren.

Insbesondere diese dünnste 1,1 mm-Kryosonde erweitert die Kompatibilität und erlaubt neue Anwendungen, beispielsweise Biopsien durch Navigationskatheter oder mit kleinen Bronchoskopen mit nur 1,2 mm Arbeitskanal. Da die Sonden vor der Anwendung nicht aufbereitet werden müssen, spart das Zeit und Kosten.

**Quelle: nach Informationen der Erbe Elektromedizin GmbH, Tübingen**



▶ **Abb. 2** Das Zielgewebe friert an der Sonde an.
Quelle: Erbe Elektromedizin GmbH, Tübingen

Elektronischer Sonderdruck zur persönlichen Verwendung

# Lungentransplantation bei Mukoviszidose

## Chance und Risiko

N. Kneidinger

**Die Lungentransplantation gehört zu den etablierten Therapien für Patienten mit Mukoviszidose im Endstadium und ist mit einer Verbesserung der Lebenserwartung und -qualität verbunden. Über die Voraussetzungen um den größtmöglichen Transplantationsvorteil und das beste Ergebnis zu erzielen berichtet PD. Dr. Nikolaus Kneidinger, München.**

### Indikatoren für eine Lungentransplantation

Um den richtigen Zeitpunkt für die Listung zur Transplantation zu identifizieren, eignen sich Parameter, die das Risiko voraussagen, ohne Transplantation an der Mukoviszidose zu versterben. Der Grenzwert von < 30 % der forcierten Einsekundenkapazität (FEV1) ist ein viel diskutierter Parameter, der eine Vorstellung am Transplantationszentrum anzeigen kann, sollte jedoch nicht als alleiniger Indikator für eine aktive Listung herangezogen werden. Insbesondere der zunehmende Einsatz von CFTR-modulierenden Therapien führt auch bei fortgeschrittener Lungenfunktionseinschränkung zu einem besseren Überleben. Rezidivierende Exazerbationen und Notwendigkeit häufiger und prolongierter i. v.-Antibiotika-Therapien sind mit einer schlechten Prognose assoziiert. Pulmonalen Hypertonie, Diabetes mellitus (cystic fibrosis related diabetes, CFRD), Untergewicht und die Besiedelung mit resistenten Mikroorganismen sind ebenfalls mit einem ungünstigen Verlauf assoziiert. Zur Beurteilung schwer zu behandelnder Krankheitserreger ist vorab eine ausführliche und wiederholte mikrobiologische Diagnostik notwendig. Die Einleitung einer Langzeitsauerstofftherapie und das Auftreten von Pneumothoraces oder Hämoptysen sind prognostisch ungünstige Faktoren und damit Indikatoren für eine Lungentransplantation.

### Hinweise auf ungünstigen Ausgang der Transplantation

Es sollte allerdings berücksichtig werden, dass Krankheitscharakteristika, die mit einer schlechten Prognose assoziiert sind, auch einen ungünstigen Transplantationsausgang vorhersagen können.

So konnte mehrfach gezeigt werden, dass eine Besiedelung mit Burkholderia cepacia Complex (BCC) mit einer erhöhten Mortalität nach Transplantation vergesellschaftet ist. Andere prognostische Faktoren wie ein niedriges FEV1, das Vorhandensein einer pulmonalen Hypertonie, ein niedriger BMI oder ein CFRD zeigten jedoch keinen Einfluss auf die postoperative Sterblichkeit und sollten daher in der Abwägung des Transplantationsvorteils differenziert betrachtet werden. Da insbesondere Burkholderia cenocepacia mit einem schlechten Ergebnis assoziiert ist, bleibt zu klären, inwiefern andere BCC spp. unter Berücksichtigung der neuen antiinfektiven Therapien Einfluss auf das Langzeitergebnis nach Transplantation haben.

Darüber hinaus liegen monozentrische retrospektive Untersuchungen vor, die über negative Transplantationsergebnisse bei Kandidaten mit multiresistenten Nonfermentern (wie Carbapenemase-bildender Acinetobacter baumannii), Carbapenemase-bildenden Enterobakterien (z. B. Klebsiella spp.) sowie Mycobacterium abscessus und Scedosporium berichten. Bei Nachweis dieser Erreger ohne aktuelle Zeichen der Infektion im Sinne einer Besiedlung kann die interdisziplinäre Transplantationskonferenz bei sorgfältiger Abwägung und Fehlen anderer Risikofaktoren die Aufnahme in die Warteliste befürworten. In dieser Situation ist eine infektiologische Stellungnahme für die Empfehlung einer antimikrobiellen Therapie im Rahmen der Transplantation erforderlich. Patienten mit nicht kontrollierbaren, systemischen Infektionen durch die oben genannten Erreger, sind nicht in die Warteliste aufzunehmen [1].

### Vorbereitungsuntersuchungen

Vor einer Transplantation müssen umfangreiche Vorbereitungsuntersuchungen durchgeführt werden. Hier hat die psychologische beziehungsweise psychiatrische Evaluation einen besonders hohen Stellenwert. In Zusammenarbeit mit dem behandelnden Mukoviszidosezentrum sollte die Compliance beurteilt werden. Ergeben sich hier Bedenken kann durch eine psychotherapeutische Therapie die Voraussetzung für eine Transplantation geschaffen werden. Im Gegensatz zu anderen Patientengruppen mit Lungenerkrankungen im Endstadium geben Patienten mit Mukoviszidose die Zustimmung zur Transplantation häufiger nur zögerlich. Dies kann verschiedene Ursachen haben, und sollte nicht automatisch als Non-Compliance gewertet werden.

In diesem Zusammenhang sollten Patienten jedoch aufgeklärt werden, dass ein zu langes Abwarten den Transplantationsvorteil und die Aufnahme in die Warteliste gefährden kann. Kritisch kranke Patienten weisen eine schlechte Prognose ohne sicheren Transplantationsvorteil auf und eine Listung in diesem Stadium stellt eine Abweichung von der Beschränkung der Aufnahme in die Warteliste nach den Richtlinien der Bundessärztekammer dar [1].

### Aktuelle Herausforderungen

Durch die Verbesserung der Auswahlkriterien, Vorbereitungsmaßnahmen und Nachsorgen ist aktuell mit einer mittleren Lebenserwartung nach Transplantation von über 10 Jahren zu rechnen. Die chronische Abstoßung, Anfälligkeit für Infektionen und Malignome bleiben die größten Herausforderungen in der Betreuung von transplantierten Patienten und bedürfen eines interdisziplinären Betreuungsansatzes.

PD Dr. med. Nikolaus Kneidinger
Medizinische Klinik und Poliklinik V,
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München;
Comprehensive Pneumology Center München (CPC-M);
Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL)

### Literatur

[1] Bundesärztekammer. Richtlinien zur Organtransplantation gem. § 16 TPG. Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nrn. 2 u. 5 TPG für die Wartelistenführung und Organvermittlung zur Lungentransplantation Im Internet: www.bundesaerztekammer.de/richtlinien/richtlinien/transplantationsmedizin/richtlinien-fuer-die-wartelistenfuehrung-und-die-organvermittlung/

**DONNERSTAG, 14.03.2019**

Mukoviszidose – die Zukunft hat begonnen

11:00–12:30 Uhr, Saal 5

12:00–12:20 Uhr: Lungentransplantation bei Mukoviszidose – Chance und Risiko

# Neue Therapieoptionen bei Mukoviszidose

## Erste CFTR-Modulatortherapien sind Grundlage für kausale und individualisierte Therapien

S. Y. Gräber

M. A. Mall

**Für die Behandlung der Mukoviszidose konnten in den letzten Jahren die ersten kausalen Therapien entwickelt werden, berichten Dr. Simon Y. Gräber, und Prof. Dr. Marcus A. Mall, Berlin. Mit diesen CFTR-Modulatoren ist es erstmals möglich, die Funktion der mutierten CFTR-Chloridkanäle zu aktivieren. Aufgrund der mutationsspezifischen Wirkung kann bislang erst ein Teil der Patienten mit diesen neuen Therapien behandelt werden. Trotzdem ist die Zulassung der ersten CFTR-Modulatortherapien ein großer Durchbruch auf dem Weg zu einer effektiven Therapie des Basisdefekts bei allen Patienten mit Mukoviszidose.**

Mit der Identifikation des Gens für Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) wurde vor 30 Jahren der Grundstein für die Erforschung der molekularen Krankheitsmechanismen und die Entwicklung kausaler Therapien der Mukoviszidose (cystische Fibrose, CF) gelegt [1]. Basierend auf diesen Erkenntnissen konnten in den letzten Jahren bahnbrechende Erfolge bei der Entwicklung neuer Medikamente zur kausalen Therapie der Mukoviszidose erzielt werden.

Diese sogenannten CFTR-Modulatoren verbessern die Reifung (Korrektoren) oder Funktion (Verstärker) von CFTR-Chloridkanälen mit spezifischen Mutationen und bilden somit die Grundlage für eine kausale und individualisierte Therapie der Mukoviszidose.

### CFTR-Verstärker Ivaftor

Im Jahr 2012 wurde der CFTR-Verstärker Ivacaftor als erstes Medikament zur kausalen Therapie der G551D-Mutation zugelassen, welche bei etwa 3 % aller Mukoviszidosepatienten vorkommt. Ivacaftor führt bei dieser Untergruppe zu einer Verbesserung der Öffnung der mutierten CFTR-Chloridkanäle in der Zellmembran und dadurch zu einer deutlichen Verbesserung der Lungenfunktion (Verbesserung der FEV1 um circa 10 %), einer Halbierung der pulmonalen Exazerbationen und Reduktion des bei Mukoviszidose erhöhten Schweißchlorids in den oberen Normalbereich (Reduktion um circa 50 mmol/l) [2].

### Kombination Ivacaftor/Lumacaftor

Bei etwa 50 % aller Patienten mit Mukoviszidose liegt die häufigste CFTR-Mutation F508del homozygot vor. Für diese Patienten ist seit 2015 die Kombinationstherapie aus dem Verstärker Ivacaftor und dem Korrektor Lumacaftor zugelassen. Lumacaftor verbessert die Reifung des F508del-CFTR-Proteins und die Kombinationstherapie führt bei F508del-homozygoten Patienten zu einer Verbesserung der Lungenfunktion um circa 3–4 % der FEV1 und einer Reduktion der pulmonalen Exazerbationen um etwa ein Drittel [3].

Durch Messungen des intestinalen Kurzschlussstroms (ICM) und der nasalen Potenzialdifferenz (nasale PD) vor und nach Therapiebeginn konnte gezeigt werden, dass die CFTR-Funktion bei F508del-homozygoten Patienten durch die Behandlung mit Lumacaftor/Ivacaftor auf circa 10–20 % der CFTR-Aktivität beim Gesunden aktiviert werden kann [4].

Dies entspricht in etwa dem unteren Bereich von Patienten mit sogenanntem „milden“ CFTR-Mutationen, welche mit einer Restfunktion der CFTR-Chloridkanäle und einem milderen Krankheitsverlauf (insbesondere exokrine Pankreassuffizienz) einhergehen. Interessanterweise könnte die Verbesserung der CFTR-Funktion auch bei denjenigen Patienten nachgewiesen werden, bei welchen im kurzfristigen Verlauf keine Verbesserung der Lungenfunktion beobachtet wurde [4].

### Kombination Tezacaftor/Ivacaftor

Im Oktober 2018 wurde eine weitere Kombination aus einem zweiten Korrektor, Tezacaftor, mit Ivacaftor zur Therapie von F508del-homozygoten Patienten und F508del-heterozygoten Patienten mit bestimmten CFTR-Restfunktionsmutationen zugelassen. Tezacaftor hat im Vergleich zu Lumacaftor ein deutlich günstigeres Nebenwirkungsprofil (d. h. keine Bronchokonstriktion und weniger Medikamenteninteraktionen).

Die therapeutischen Effekte dieser neuen Kombinationstherapie sind bei F508del-homozygoten Patienten vergleichbar mit Lumacaftor/Ivacaftor [5]. Bei „compound-heterozygoten-Patienten“, welche eine F508del-Mutation in Kombination mit bestimmten CFTR-Restfunktionsmutationen tragen,

Elektronischer Sonderdruck zur persönlichen Verwendung

konnte durch die Therapie mit Tezacaftor/Ivacaftor ebenfalls eine Verbesserung der Lungenfunktion gezeigt und damit das Spektrum der behandelbaren Patienten erweitert werden [6].

## CFTR-Korrektoren der nächsten Generation

Des Weiteren werden derzeit mehrere CFTR-Korrektoren der nächsten Generation in präklinischen und klinischen Studien untersucht. In 2 aktuellen Phase-II-Studien konnte gezeigt werden, dass mit einer Dreifachkombinationstherapie auf der Basis von Tezacaftor/Ivacaftor mit einem der beiden „Next-generation-Korrektoren" VX-445 oder VX-659, die CFTR-Aktivität erstmals auch bei Patienten verbessert werden kann, bei welchen nur eine Kopie der F508del-Mutation in Kombination mit einer zweiten „schweren" Mutation (d. h. ohne CFTR-Funktion) vorliegt.

In beiden Studien führte die Dreifachtherapie zu einem deutlichen Abfall des Schweißchlorids und einer Verbesserung der FEV1 von > 10 % [7, 8]. Zudem führte die zusätzliche Einnahme der beiden „Next-generation-CFTR-Korrektoren" (VX-445 oder VX-659) bei F508del-homozygoten Patienten, welche bereits mit Tezacaftor/Ivacaftor behandelt wurden, zu einer weiteren Verbesserung der CFTR-Aktivität und der Lungenfunktion [7, 8].

Sollten sich diese Ergebnisse in den derzeit durchgeführten Phase-III-Studien bestätigen, ist zu erwarten, dass in naher Zukunft für etwa 90 % aller Patienten mit Mukoviszidose eine effektive kausale Therapie zur Verfügung stehen wird.

## Weitere Entwicklungen notwendig

Trotz dieser rasanten Fortschritte bei der Entwicklung neuer kausaler Therapien für möglichst alle Patienten mit Mukoviszidose müssen noch einige Hürden überwunden werden [1]. Da etwa die Hälfte aller Patienten 2 unterschiedliche CFTR-Mutationen trägt, werden insbesondere für diese Untergruppe Kombinationstherapien notwendig sein, die unterschiedliche molekulare Defekte adressieren. In den klinischen Studien mit CFTR-Modulatoren zeigte sich bei den Patienten zudem eine ausgeprägte Heterogenität in der Verbesserung des Endpunkts Lungenfunktion (FEV1).

Daher werden sensitive Biomarker zur Messung der CFTR-Funktion bei einzelnen Patienten, wie zum Beispiel ICM und nasale PD, in Zukunft eine wichtige Rolle spielen, um das Ansprechen auf die CFTR-Modulatortherapie zu untersuchen und das volle Potenzial der personalisierten Therapie der Mukoviszidose auszuschöpfen.

Dr. med. Simon Y. Gräber,
Prof. Dr. med. Marcus A. Mall
Klinik für Pädiatrie m. S. Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Charité – Universitätsmedizin Berlin, und Berlin Institute of Health (BIH)

### Literatur

[1] Gentzsch M, Mall MA. Ion Channel Modulators in Cystic Fibrosis. Chest 2018; 154: 383–393
[2] Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. N Engl J Med 2011; 365: 1663–1672
[3] Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW et al. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. N Engl J Med 2015; 373: 220–231
[4] Graeber SY, Dopfer C, Naehrlich L et al. Effects of Lumacaftor-Ivacaftor Therapy on Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Function in Phe508del Homozygous Patients with Cystic Fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2018; 197: 1433–1442
[5] Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. N Engl J Med 2017; 377: 2013–2023
[6] Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. N Engl J Med 2017; 377: 2024–2035
[7] Davies JC, Moskowitz SM, Brown C et al. VX-659-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. N Engl J Med 2018; 379: 1599–1611
[8] Keating D, Marigowda G, Burr L et al. VX-445-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. N Engl J Med 2018; 379: 1612–1620

**DONNERSTAG, 14.03.2019**
Mukoviszidose – die Zukunft hat begonnen
11:00–12:30 Uhr, Saal 5
11:20–11:40 Uhr: Neue Therapieoptionen bei Mukoviszidose

# IPF – das Epithel im Fokus für Pathogenese und Therapie

## Neue pathomechanistische Erkenntnisse durch experimentelle Studien

K. Heinzelmann

M. Königshoff

**Die idiopathische pulmonale Fibrose (IPF) ist eine schwerwiegende chronische Erkrankung, die sich durch eine Umstrukturierung des interstitiellen Lungengewebes, mit Anreicherung der extrazellulären Matrix und einer Vernarbung des Gewebes, auszeichnet und dadurch zu einer stetigen Abnahme der Lungenfunktion führt. Über Jahrzehnte galt IPF als primär fibroproliferative Erkrankung, bedingt durch die Akkumulation von vermutlich proliferierenden Fibroblasten in sogenannten „Fibroblasten Foci", einer charakteristischen histopathologischen Struktur der Erkrankung. Im Laufe der letzten Jahre hat eine Vielzahl experimenteller Studien eine erhebliche Reprogrammierung des Epithelgewebes in der IPF gezeigt, berichten Dr. Katharina Heinzelmann und Prof. Dr. Dr. Melanie Köngshoff, München. Dies führte zu neuen pathomechanistischen Erkenntnissen.**

Neben der Heterogenität der Lungenstruktur – dem stark umgebauten interstitiellen Gewebe schließt sich häufig eine noch völlig unauffällige Struktur an (patchwork pattern) – stellt auch das Honigwabenmuster ein essenzielles histologisches Merkmal der IPF dar. Diese Honigwabenzysten entstehen aus umstrukturierten distalen Atemwegen und Alveolarbereich und sind von verschiedenen (un)differenzierten und zum Teil hyper- und metaplastischen Epithelzellen ausgekleidet [1]. Das vermehrte Auftreten in IPF wird auch als Bronchiolisierung bezeichnet.

## Aktuelle Studienerkenntnisse

Verschiedene Studien deuten darauf hin, dass in den distalen Atemwegen der IPF eine deregulierte und aberrante Differenzierung des Epithels vorliegt. Differenziertes pseudostratifiziertes Epithel bildet sich aus basalen Vorläuferzellen. Das Auftreten von familiärer als auch idiopathischer Fibrose ist mit einer genetischen Disposition assoziiert, einem Polymorphismus in der Promotorregion des Gens MUC5B [2]. In IPF finden sich distal Mucuszellen, die vermehrt MUC5B exprimieren und den dominierenden Mucuszelltyp der Honigwabenzysten darstellen. [1]. Es ist unklar, ob die erhöhte MUC5B-Konzentration im bronchoalveolären Bereich auf eine mukoziliäre Funktionsstörung zurückzuführen ist, und/oder zu dieser weiter beiträgt [3]. Eine funktionelle Analyse zeigte außerdem, dass IPF-Patienten eine trunkierte Isoform des Basalzellmarkers p63 in bronchiolalveolären Übergangsbereichen, gekennzeichnet durch Hyperplasie, Bronchiolisierung und nuklearer p53-Akkumulation, exprimieren und auf eine erhöhtes Proliferationsverhalten dieser Zellen hinweist [4].

Eine erhöhte Proliferation wurde auch weiterhin im Zusammenhang mit einer veränderten Aktivität des Wnt/Beta-Catenin-Signalwegs in fibrotischen Epithelzellen gefunden [5] und weitere Studien konnten zeigen, dass die Verhinderung von Epithelzellproliferation zu einer Abnahme des fibrotischen Musters in der experimentellen Fibrose führt. Eine Analyse von Epithelzellen der IPF mittels neuerer Methoden wie der Einzelzell-RNA-Sequenzierung bestätigte die bisherigen Daten und identifizierte 4 verschiedene Zellcluster, unter anderem eine Basalzell- und eine differenzierte Goblet/Zilienzellpopulation, die anhand ihres Expressionsmusters nicht in gesundem Lungenepithel vorzufinden waren [6].

Außerdem konnten in den proximalen Luftwegen von nicht erkrankten Lungen 3 Basalzellpopulationen detektiert werden, einzelpositiv für Keratin (KRT)5 oder KRT14 sowie doppeltpositiv für beide Marker [7]. KRT14+-Zellen sind im gesunden distalen Lungenbereich nicht nachweisbar. In den distalen Luftwegen der IPF hingegen kommt es zu einer Zunahme an KRT5+-Zellen sowie der KRT5+/KRT14+-Population. Die KRT14+-Population weist keine bronchialen oder alveolaren Differenzierungsmarker auf und könnte eine (fehlgeleitete) Stammzellpopulation darstellen.

## Neue Therapieansätze bisher wenig erforscht

Trotz der neuen Erkenntnisse liegen bislang wenige Studien vor, die sich auf das distale Lungenepithel als Ziel zur Behandlung der IPF konzentrieren. Die erfolgte Identifizierung von Serumproteinen epithelialen Ursprungs, die zur Unterscheidung stabiler und progressiver IPF beitragen, kann Hinweise zu Veränderungen im Epithel im zeitlichen Verlauf der IPF geben, sowie mögliche Therapieansätze liefern [8].

Eine weitere, kürzlich erschienene Studie detektierte auch in Zellen der bronchoalveolären Lavage eine Gruppe an Genen deren Expression voraussagend ist für die Mortalität in IPF und auf Basalzellen der Atemwege zurückzuführen war [9]. Dies weist ebenfalls auf eine Erhöhung bronchialer Epithelzellen in IPF hin und die Möglichkeit, anhand des veränderten Expressionsmusters dieser Zellen Biomarker zur Diagnose der IPF zu ermitteln.

Das distale Lungenepithel als Therapieziel bietet darüber hinaus eine zugängliche Angriffsfläche. Aktuell kann durch die Gabe von Nintedanib und Pirfenidon das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamt, jedoch nicht gestoppt werden.

Aufgrund der jetzigen wissenschaftlichen Kenntnisse könnte das Angreifen der initialen epithelialen Veränderungen eine frühzeitige Therapieform ermöglichen, um weitere Aktivierungsschritte – Initiierung von Signalwegen und Aktivierung mesenchymaler Zellen – im Fortschreiten der Erkrankung zu vermeiden.

Dr. rer. nat. Katharina Heinzelmann[1, 2],
Prof. Dr. med. Melanie Königshoff[1, 2]

1 Research Unit „Lung Repair and Regeneration", Comprehensive Pneumology Center (CPC), Helmholtz Zentrum München und Ludwig-Maximilians Universität; Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt, Neuherberg; 2 Division of Pulmonary Sciences and Critical Care Medicine, Department of Medicine, University of Colorado, Denver, Aurora, Colorado, USA

### Literatur

[1] Seibold MA, Smith RW, Urbanek C et al. The idiopathic pulmonary fibrosis honeycomb cyst contains a mucocilary pseudostratified epithelium. PLoS One 2013; 8: e58658
[2] Seibold MA, Wise AL, Speer MC et al. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2011; 364: 1503–1512
[3] Hancock LA, Hennessy CE, Solomon GM et al. Muc5b overexpression causes mucociliary dysfunction and enhances lung fibrosis in mice. Nat Commun 2018; 9: 5363
[4] Chilosi M, Poletti V, Murer B et al. Abnormal re-epithelialization and lung remodeling in idiopathic pulmonary fibrosis: the role of deltaN-p63. Lab Invest 2002; 82: 1335–1345
[5] Königshoff M, Balsara N, Pfaff EM et al. Functional Wnt signaling is increased in idiopathic pulmonary fibrosis. PLoS One 2008; 3: e2142
[6] Xu Y, Mizuno T, Sridharan A et al. Single-cell RNA sequencing identifies diverse roles of epithelial cells in idiopathic pulmonary fibrosis. JCI Insight 2016; 1: e90558
[7] Smirnova NF, Schamberger AC, Nayakanti S et al. Detection and quantification of epithelial progenitor cell populations in human healthy and IPF lungs. Respir Res 2016; 17: 83
[8] Maher TM, Oballa E, Simpson JK et al. An epithelial biomarker signature for idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis from the multicentre PROFILE cohort study. Lancet Respir Med 2017; 5: 946–955
[9] Prasse A, Binder H, Schupp JC et al. BAL Cell Gene Expression is Indicative of Outcome and Airway Basal Cell Involvement in IPF. Am J Respir Crit Care Med 2018 Aug 24 [Epub ahead of print]

**FREITAG, 15.03.2019**
Diffuse parenchymatöse Lungenerkrankungen – von der Pathogenese zur Therapie
14:30–16:00 Uhr, Saal 5
15:10–15:30 Uhr: IPF – eine bronchiale Erkrankung

Elektronischer Sonderdruck zur persönlichen Verwendung