

# PÄDIATRISCHE ALLERGOLOGIE

IN KLINIK UND PRAXIS



SONDERHEFT

## PERSONALISIERTE MEDIZIN IN DER PÄDIATRISCHEN PNEUMOLOGIE



In Kooperation mit der GPP

**GPA** GESELLSCHAFT  
PÄDIATRISCHE  
ALLERGOLOGIE  
UMWELTMEDIZIN



## Liebe Leserinnen, liebe Leser, liebe GPP-Mitglieder, liebe GPA-Mitglieder,

heute halten Sie das erste Sonderheft der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie in Händen, das in Kooperation mit der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie entstanden ist! Das ist eine echte Premiere und, wie ich finde, ein sehr lohnendes Pilotprojekt! Der Zeitpunkt der Herausgabe ist nicht ganz zufällig: Zum einem erscheint dieses Sonderheft vor der Jahrestagung der GPP, die 2019 gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie vom 13. bis 16.03.2019 in München stattfinden wird. Neben diesem äußeren Anlass, mit dem unser Sonderheft 2019 an die Stelle des traditionellen GPP-Kongressheftes getreten ist, gibt es aber noch einen zweiten Aspekt. Und dieser ist, nach meinem Dafürhalten, wichtiger und reicht über die tagesaktuellen Gegebenheiten hinaus: Die Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie und die Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin wollen enger zusammenrücken!

In beiden Fachgesellschaften, GPP und GPA, ist die Schnittmenge der aktiven Kolleginnen und Kollegen hoch. Auch im Arbeitsalltag in Praxis und Klinik sind die Kinderpneumologen in der Regel gleichzeitig Kinderallergologen bzw. auch im Alltag allergologisch tätig. Aus meiner Sicht wird es in Zukunft darum gehen, gemeinsame Ziele beider Fachgesellschaften zu identifizieren und eine gemeinsame Strategie einer Zusammenarbeit verbindlich zu formulieren. Diese gegenseitige Unterstützung kann beiden Fachgesellschaften am Ende des Tages nur nützen, um wahrgenommen zu werden und gemeinsam als Partner die gesteckten Ziele zu erreichen!

Ein Projekt, das in den letzten Jahren schon mehrfach angedacht wurde, war eine Beteiligung der GPP am eJournal der GPA. Nun sind bei einer solchen Beteiligung viele Dinge zu bedenken und zu klären. Die Zeitschrift bzw. das eJournal der GPA ist seit vielen Jahren eine sehr professionell gestaltete und praxisrelevante Publikation, die sich großer Beliebtheit bei den GPA-Mitgliedern erfreut.

Wer dieses Journal kennt, merkt schnell, wie viel Arbeit, Liebe zum Detail und Herzblut in diesem Projekt steckt! Bei einem solchen Projekt einsteigen zu dürfen braucht daher keine vollmundigen Absichtserklärungen vonseiten der GPP, sondern ein ehrliches Commitment, sich mittelfristig diesem Projekt zu verschreiben. Ich bin daher sehr froh und glücklich darüber, dass gemeinsam mit Armin Grübl und Albrecht Bufe nun ein erster Schritt geglückt ist: Mit dem vorliegenden gemeinsamen Sonderheft lassen wir einen ersten „Versuchsballon“ steigen. In den nächsten Monaten werden wir uns zusammensetzen und darüber sprechen, was an diesem Projekt gelungen ist, wie es bei den Mitgliedern der GPA und GPP angekommen ist und wo wir Verbesserungspotenzial sehen.

Aus der Perspektive der GPP möchte ich mich an dieser Stelle aber schon einmal bedanken für die sehr professionelle, konstruktive und freundschaftliche Zusammenarbeit mit Unterstützung von Albrecht Bufe, Armin Grübl und Susanne Meinrenken bei der Erstellung dieses Hefts. Vielleicht fühlt sich ja das eine oder andere GPP-Mitglied angesprochen und könnte sich vorstellen, auch in Zukunft an einem Zeitschriften-Projekt mitzuarbeiten – wie auch immer das

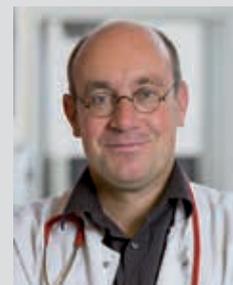
dann konkret aussehen mag. Ich würde mich in jedem Fall sehr über eine Rückmeldung freuen und heiße jetzt schon jeden herzlich willkommen, der uns bei diesem Projekt unterstützen möchte!

Nun lade ich Sie ganz herzlich ein, unsere Beiträge zum Thema „Personalisierte Medizin in der pädiatrischen Pneumologie“ zu lesen, die Berichte aus den Arbeitsgruppen zu studieren und sich inhaltlich auf unsere gemeinsame Jahrestagung in München einzustimmen! Ich würde mich sehr freuen, wenn wir uns dort bei den Symposien und Seminaren, aber auch bei der Feierstunde der GPP am Freitag, den 15.03.2019, um 13 Uhr in München wiedersehen und natürlich auch bei der GPP-Mitgliederversammlung am selben Tag um 17.30 Uhr!

Für heute verbleibe ich mit herzlichen Grüßen,

Ihr Matthias Kopp

Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Kopp



Präsident der  
Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e. V.  
[matthias.kopp@uksh.de](mailto:matthias.kopp@uksh.de)



# Inhalt / Impressum

## TOPIC

### 6 Therapie des Asthma bronchiale zwischen neuen Leitlinien und individualisierter Medizin

M. V. Kopp, O. Fuchs und T. Ankermann

Neue, auch für Kinder zugelassene Wirkstoffe zur Therapie des Asthma bronchiale waren bis zum Jahr 2017 über lange Zeit sehr rar. Nun aber stehen innerhalb eines Jahres mit dem langwirksamen Anticholinergikum Tiotropiumbromid und dem Anti-IL-5 Antikörper Mepolizumab zwei neue medikamentöse Therapieoptionen für Kinder ab 6 Jahren zur Verfügung. Andere monoklonale Antikörper, z. B. Dupilumab, stehen vor der Zulassung. Wird damit die Therapie des Asthma bronchiale besser? In diesem Artikel soll die medikamentöse Behandlung des Asthma bronchiale zwischen aktualisierten Leitlinien und dem Anspruch einer patientenzentrierten „individualisierten“ Medizin beleuchtet werden.

### 16 Personalisierte Medizin bei CF – eine Standortbestimmung

S. Gräber und M. Stahl

Die Cystische Fibrose (CF) ist aufgrund ihres monogenetischen Erbgangs eine beispielhafte Erkrankung für personalisierte Therapiean-

sätze, also eine maßgeschneiderte Pharmakotherapie. Diesem Konzept werden aktuelle Therapieoptionen mit CFTR-Modulatoren aber nur teilweise gerecht, da sie nur die Mutationen im CFTR-Gen berücksichtigen, um die Funktion des CFTR-Proteins zu optimieren. Welche Optionen zur Verbesserung der CFTR-Funktion es bereits gibt, welche es in absehbarer Zeit geben wird und wie eine personalisierte Überprüfung des Therapieerfolgs möglich sein könnte, ist Inhalt dieser Übersicht.

### 24 Primäre ziliäre Dyskinesie: Was der Kinderpneumologe wissen sollte

N. Schwerk und J. Carlens

Die primäre ziliäre Dyskinesie ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung mit Hauptmanifestation im Bereich Atemwege. Obwohl die meisten Patienten von Geburt an typische Symptome aufweisen, wird die Diagnose oft sehr spät gestellt. Trotz fehlender evidenzbasierter Behandlungskonzepte kann davon ausgegangen werden, dass eine frühe Diagnose den Krankheitsverlauf positiv beeinflusst. Die Diagnosesicherung ist nur in wenigen spezialisierten Zentren möglich, die Verdachtsdiagnose hingegen kann anhand einer guten Anamnese bei Vorhandensein typischer Symptome leicht gestellt werden.

In diesem Artikel werden Möglichkeiten einer rationalen, kostengünstigen Diagnostik für die tägliche Praxis aufgezeigt.

## WEITERE THEMEN

### 23 Ausschreibung des Johannes-Wenner-Preises

### 32 Kasuistik aus der AG Seltene Lungenerkrankungen

Säugling mit Tachypnoe und erhöhtem Sauerstoffbedarf

### 34 Einladung zur Mitgliederversammlung

### 36 Journal Club

Schützt Stillen langfristig vor respiratorischen Symptomen?

### 38 Tweets aus der Bundesarbeitsgemeinschaft Pädiatrische Pneumologie (BAPP) e. V.

### 40 Berichte aus den Arbeitsgruppen der GPP

### 58 Ausschreibung des Klosterfrau-Award Weitere Informationen aus der GPP

## Pädiatrische Allergologie in Klinik und Praxis, Sonderheft „Personalisierte Medizin in der Pädiatrischen Pneumologie“

### Herausgeber:

Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e. V., Rathausstraße 10, 52072 Aachen, Tel. 0241 / 9800-486, Fax 0241 / 9800-259, [gpa.ev@t-online.de](mailto:gpa.ev@t-online.de), [www.gpau.de](http://www.gpau.de)

### In Kooperation mit:

Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e. V. Robert-Koch-Platz 9, 10115 Berlin, Tel. 030 / 29364096, [gpp@pneumologie.de](mailto:gpp@pneumologie.de), [www.paediatische-pneumologie.eu](http://www.paediatische-pneumologie.eu)

### Verlag:

iKOMM • Information und Kommunikation im Gesundheitswesen GmbH, Friesenstraße 14, 53175 Bonn, Tel. 0228 / 373841, Fax 0228 / 373840, [info@ikomm.info](mailto:info@ikomm.info), [www.ikomm.info](http://www.ikomm.info)  
Verlagsleitung: Dr. Ulrich Kümmel

### Schriftleitung:

Prof. Dr. med. Matthias Kopp, Universitäts-Kinderklinik, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck [matthias.kopp@uksh.de](mailto:matthias.kopp@uksh.de)

Prof. Dr. med. Albrecht Bufe, Experimentelle Pneumologie, Ruhr Universität Bochum, 44780 Bochum [albrecht.bufe@rub.de](mailto:albrecht.bufe@rub.de)

### Redaktion:

Dr. med. Susanne Meinrenken, 28759 Bremen, [susanne.meinrenken@sprachzeug.de](mailto:susanne.meinrenken@sprachzeug.de)

Fotos: Prof. A. Bufe: S. 36 oben | Fotolia: Titelseite: oksix, S. 13: mvcaspel, S. 36 unten: golubovy | GPP: S. 23, 40, 43, 44, 46, 48, 49, 50, 52, 53, 56 | S. Gräber: S. 17,19 | E. Shambroom/ARCN: S. 3 | M. Stahl: S. 21 | Wikimedia Commons: S. 28: Louisa Howard

Layout: kipconcept gmbh, Bonn

ISSN: 2364-3455

Stand: Februar 2019

## TOPIC

# Therapie des Asthma bronchiale zwischen neuen Leitlinien und individualisierter Medizin

Matthias V. Kopp, Lübeck, Oliver Fuchs, Bern/Lübeck, und Tobias Ankermann, Kiel

*Bis zum Jahr 2017 kann man die Situation rund um Verständnis, Diagnostik und Therapie des Asthma bronchiale aus gutem Grund mit dem Bild eines „schlafenden Riesen“ vergleichen. Die einzig echte therapeutische Innovation, die es bis dahin in den letzten 20 Jahren bis zu einer Zulassung im Kindesalter geschafft hat, war die Einführung des monoklonalen Anti-IgE-Antikörpers Omalizumab im Jahr 2005. In den vergangenen 12 Monaten ist nun etwas Leben in diesen „schlafenden Riesen“ gekommen und mit dem langwirksamen Anticholinergikum Tiotropiumbromid und dem Anti-IL5-Antikörper Mepolizumab stehen zwei weitere medikamentöse Therapieoptionen für Kinder ab 6 Jahren zur Verfügung. Weitere monoklonale Antikörper, wie z.B. Dupilumab, sind in klinischen Phase-III-Studien erfolgreich und stehen vor der Zulassung. Wird damit die Therapie des Asthma bronchiale besser? In diesem Artikel soll die medikamentöse Behandlung des Asthma bronchiale zwischen aktualisierten Leitlinien und dem Anspruch einer patientenzentrierten „individualisierten“ Medizin beleuchtet werden.*

## Einleitung

In den vergangenen 12 Monaten sind gleich 3 Asthma-Leitlinien überarbeitet und neu publiziert worden. Den Aufschlag hat dabei die **S2K-Leitlinie – Therapie des Asthma bronchiale** der Deutschen Atemwegsliga im Dezember 2017 gemacht [5]. Eine zweite deutschsprachige Leitlinie auf S3-Niveau ist als **Nationale Versorgungsleitlinie (NVL)** im September 2018 publiziert worden (<https://www.leitlinien.de/nvl/asthma>) [31]. Schließlich gibt es die Global Initiative of Asthma (**GINA**) Leitlinie, die online einsehbar ist ([www.GINA.org](http://www.GINA.org)) [18] und jährlich aktualisiert wird.

Nicht nur die Anzahl von 3 Leitlinien zum Thema Asthma bronchiale ist beeindruckend, sondern auch deren Umfang: Dieser reicht von 71 Seiten (Atemwegsliga) bis zu 162 Seiten (GINA Update), umfasst 223 (NVL) bis 722 (Atemwegsliga) Literaturzitate und ist von 23 (GINA Update) bis 34 (Atemwegsliga) Autoren verfasst worden. An dieser Stelle mag man sich Folgendes fragen:

- Was ist denn nun tatsächlich „neu“ in diesen Leitlinien?
- Inwieweit verbessern die Asthma-Leitlinien die Behandlung von Asthma-Patienten? und
- Welches Potenzial haben die neuen Leitlinien, die Asthma-Therapie auf eine neue Stufe zu heben?

Zunächst soll es hier um die Einordnung der neuen Asthma-Medikamente in die Asthma-Stufentherapie gehen (Abb. 1).

## Tiotropiumbromid

Mit Tiotropiumbromid ist ein langwirksames Anticholinergikum für die Therapie des Asthma bronchiale für Kinder ab 6 Jahren zugelassen. Mittlerweile gibt es 7 pädiatrische Studien, die die Effektivität und Sicherheit von Tiotropiumbromid bei Kindern und Jugendlichen mit Asthma bronchiale nachweisen [19]. Die klinischen Studien sind dabei so aufgebaut gewesen, dass als gemeinsamer Endpunkt jeweils das forcierte expiratorische Volumen in 1 Sekunde (FEV1) als primärer Ziel-Parameter gewählt wurde. Untersucht wurden dabei Kinder und Jugendliche mit symptomatischem

moderatem bzw. symptomatischem schwerem Asthma bronchiale. In allen klinischen Studien wurde der primäre Endpunkt erreicht: Unter Tiotropiumbromid kam es zu einer signifikanten Zunahme des FEV1 [19].

Laut **Fachinformation** (Stand Mai 2018; <https://www.fachinfo.de/suche/fi/010518>) beträgt die Tagesdosis von Tiotropiumbromid 1-mal täglich 5 µg entsprechend der Inhalation von 2 Hüben aus dem Respimat®-Inhalator 1-mal/Tag. Bei jugendlichen Asthmatikern soll Tiotropiumbromid als Add-On-Therapie zu hochdosierten inhalativen Glukokortikosteroiden (laut Fachinformation >800–1600 µg Budesonid pro Tag oder Äquivalent) und einem Controller bzw. bei mittleren Kortikosteroiddosen (400–800 µg Budesonid pro Tag oder Äquivalent) und 2 Controllern bei fehlender Asthmakontrolle hinzugefügt werden. Für Kinder im Alter von 6–11 Jahren gelten entsprechend niedrigere Glukokortikosteroiddosen (>400 µg Budesonid/Tag und einen Controller bzw. 200–400 µg Budesonid plus 2 Controllern).

Abbildung 1. Therapie des Asthma bronchiale bei Kindern und Jugendlichen (NVL Asthma 2018)

Medikamentöses Stufenschema   KINDER UND JUGENDLICHE	
<b>Langzeittherapie</b>  <b>Bedarfstherapie</b>	<b>Stufe 1</b>
	<b>Stufe 2</b> – ICS niedrigdosiert (bevorzugt) oder – LTRA
	<b>Stufe 3</b> – ICS mitteldosiert
	<b>Stufe 4</b> – ICS mitteldosiert + LABA oder – ICS mitteldosiert + LTRA oder – ICS mitteldosiert + LABA + LTRA  <b>Bei unzureichender Kontrolle:</b> – ICS mitteldosiert + LABA + LTRA + LAMA*
	<b>Stufe 5</b> – ICS hochdosiert + LABA oder – ICS hochdosiert + LTRA oder – ICS hochdosiert + LABA + LTRA oder – ICS hochdosiert + LABA + LAMA* oder – ICS hochdosiert + LABA + LTRA + LAMA*
	<b>Stufe 6</b> <b>zusätzlich zu Stufe 5</b> – Anti-IgE-Antikörper*  <b>Alternative in begründeten Fällen:</b> – OCS (zusätzlich oder alternativ)
<b>Bedarfstherapie</b>	– SABA <b>Alternative in begründeten Fällen:</b> – Zusätzlich oder alternativ Ipratropiumbromid
<b>Bedarfstherapie</b>	– bei Jugendlichen ab 12 Jahren: Fixkombination aus ICS und Formoterol, wenn diese auch die Langzeittherapie darstellt
Asthmaschulung, Allergie-/Umweltkontrolle, Beachtung von Komorbiditäten	
Spezifische Immuntherapie (bei gegebener Indikation)	
<b>Überweisungsindikationen:</b> Stufe 4: Überweisung zum pädiatrischen Pneumologen (↑) Stufe 5: Überweisung zum pädiatrischen Pneumologen (↑↑), Vorstellung in kinderpneumologischem Zentrum (↑) Stufe 6: Vorstellung bei einem in der Versorgung von schwerem Asthma erfahrenen pädiatrischen Pneumologen (↑), Vorstellung in kinderpneumologischem Zentrum (↑↑)	
Im Stufenschema werden zur besseren Übersicht übergeordnete Arzneimittelkategorien und keine einzelnen Präparate genannt. Nicht alle Präparate und Kombinationen sind für die jeweilige Indikation zugelassen (siehe Fachinformationen), teilweise handelt es sich um einen Off-Label-Use	
* aus der Gruppe der LAMA ist Tiotropium aus der Gruppe der Anti-IgE-Antikörper ist Omalizumab für die Behandlung des Asthmas zugelassen (Stand: September 2018)	
ICS: Inhalative Corticosteroide, IgE: Immunglobulin E, LABA: Langwirkende Beta-2-Sympathomimetika, LAMA: Langwirkende Anticholinergika, LTRA: Leukotrienrezeptorantagonisten, OCS: Orale Corticosteroide, SABA: Kurzwirkende Beta-2-Sympathomimetika	

Wichtig an dieser Stelle ist der Hinweis, dass die Inhalationstechnik mit dem Respimat demonstriert und geübt werden muss, da sich die Handhabung von gängigen Dosieraerosolen und Pulverinhalatoren unterscheidet (Hilfestellung hierzu u. a. <https://www.atemwegsliga.de/respimat.html>).

Zum Zeitpunkt der Publikation der Leitlinie der Atemwegsliga war Tiotropiumbromid noch nicht im Kindesalter zugelassen. Laut NVL-Leitlinie steht Tiotropiumbromid als Add-On-Therapie ab Stufe 4 zur Verfügung. Bislang gibt es keine Studien, die vergleichend untersucht haben, in welchem Patientenkollektiv LABAs (Long acting beta agonists) bzw. LAMAs (long acting muscarinic-antagonists) eine höhere Wirksamkeit erzielen.

### Anti-IL-5

Mittlerweile sind zwei Anti-IL-5-Antikörper (Mepolizumab, Reslizumab) verfügbar [11, 39, 40], ein dritter monoklonaler Antikörper (Benralizumab) richtet sich gegen den IL-5-Rezeptor [7]. Alle diese Therapiestrategien sind für das schwere unkontrollierte Asthma bronchiale mit Eosinophilie entwickelt worden. Seit September 2018 ist **Mepolizumab** für Kinder und Jugendliche ab dem Alter von 6 Jahren zugelassen (<https://www.fachinfo.de/suche/fi/020888>).

Da alle Leitlinien vor diesem Zeitpunkt publiziert worden sind, ist Mepolizumab noch nicht in das Stufenschema integriert worden. Für Erwachsene ist es als Therapiealternative beim unkontrollierten eosinophilen Asthma in der höchsten Therapiestufe eingruppiert. Dabei werden als Grenzwerte für eine Bluteosinophilie Cut-off-Werte von 150–300  $\mu$ l diskutiert [21, 32]. Es ist davon auszugehen, dass auch für Kinder und Jugendliche

Mepolizumab in der höchsten Therapiestufe eingruppiert wird.

Neben dem monoklonalen Anti-IgE-Antikörper Omalizumab [12, 30] steht nun also im Kindesalter eine zweite Therapieoption zur Verfügung. Hier muss in den nächsten Jahren sorgfältig geklärt und evaluiert werden, welche Kinder von welcher Therapieoption profitieren.

### Spezifische Immuntherapie

Die Allergenspezifische Immuntherapie (AIT) beim exogenen allergischen Asthma bronchiale gehört insbesondere in der Pädiatrie schon seit vielen Jahren zu den möglichen Therapieoptionen. In den Leitlinien zur Asthmathherapie war die spezifische Immuntherapie bislang eher zweitrangig behandelt worden. Dies hat sich nun insbesondere durch die von Virchow et al. durchgeführte Studie zur Hausstaubmilbentablette geändert [38].

In dieser Untersuchung haben Virchow et al. zeigen können, dass bei erwachsenen Patienten mit einem teilkontrollierten Asthma bronchiale die Therapie mit einer sublingualen Milbentablette zu einer signifikanten Reduktion von Asthmaexazerbationen führen kann. Genau für diese Indikationsgruppe der Patienten mit teilkontrolliertem Asthma bronchiale findet sich in der GINA-Leitlinie ein entsprechender Therapiehinweis. Im Widerspruch dazu findet sich in der Leitlinie der Atemwegsliga für Stufe I und II der Hinweis, die „Indikation für spezifische Immuntherapie zu überprüfen“. In der NVL findet sich erstmals ein Hinweis über alle Therapiestufen: „Spezifische Immuntherapie (bei gegebener Indikation)“.

Bei der Einbeziehung der AIT in den Algorithmus der Asthma-Therapie handelt es sich streng genommen nicht um eine neue Therapieoption. Allerdings ist der

Hinweis wichtig und neu, individualisiert bei Patienten mit allergischem Asthma **zu überprüfen, ob eine AIT indiziert ist.**

Vor Beginn einer AIT muss nach entsprechender Definition der Leitlinie das Asthma bronchiale kontrolliert sein. Zunächst einmal ist dabei nicht entscheidend, auf welcher Therapiestufe diese Asthmakontrolle erreicht wird. Im Einzelfall ist also durchaus denkbar, dass ein Patient mit einem schweren Asthma unter hoch dosierten ICS, LABA/LAMA und einem Anti-IgE-Antikörper ein kontrolliertes Asthma hat und bei entsprechender Indikation eine AIT durchgeführt wird [23, 24, 25].

### Asthmakontrolle

Änderungen in den Leitlinien gab es bei dem Thema „Asthmakontrolle“, nach der sich ausschließlich die Behandlung richtet. Die Asthmakontrolle ergibt sich aus der Symptomatik und jetzt neu auch nach dem „Risiko für eine Verschlechterung“ des Asthmas. Hierzu zählen insbesondere eine eingeschränkte Ruhe-lungenfunktion mit dokumentierter Atemwegsobstruktion, die Anzahl der Asthmaexazerbationen im vergangenen Jahr, aber auch Defizite bezüglich der Inhalationstechnik und eine schlechte Adhärenz (Tab. 1). Ist das Asthma nicht ausreichend gut kontrolliert, soll der Arzt zunächst Adhärenz und Schulungsbedarf, Allergie- und Umweltkontrolle sowie die Diagnose überprüfen. Erst wenn entsprechende Maßnahmen durchgeführt wurden, soll die Therapie intensiviert werden.

### Neue Therapiestufe bei Asthma bronchiale

Das Stufenschema für Kinder und Jugendliche umfasst in der Leitlinie der NVL 6 statt bisher 5 Therapiestufen. Dabei geht es insbesondere darum, vor dem Einsatz von Kombinationstherapien von niedrigdosierten ICS (inhalative

**Tabelle 1. Beurteilung der Asthmakontrolle im Kindes- und Jugendalter (modifiziert nach NVL Asthma 2018)**

Grad der Asthmakontrolle bei Kindern und Jugendlichen		Kontrolliert	Teilweise kontrolliert	Unkontrolliert
Kriterium für Symptomkontrolle in den letzten 4 Wochen	Hatte der Patient in den letzten 4 Wochen: - Symptome am Tag - Nächtliches Erwachen - Gebrauch von Bedarfsmedikation - Aktivitätseinschränkung	Kein Kriterium erfüllt	1-2 Kriterien erfüllt	3-4 Kriterien erfüllt
Beurteilung des Risikos für eine zukünftige Verschlechterung des Asthmas	- Lungenfunktion (Vorliegen einer Atemwegsobstruktion) - Anzahl stattgehabter Exazerbationen (keine/1-mal im Jahr/in der aktuellen Woche) - Überprüfung der Inhalationstechnik - Überprüfung von Umweltfaktoren - Abschätzung der Adhärenz			

Kortikosteroide) und LABA oder ICS und LTRA (Leukotrienantagonisten) die ICS zumindest in einer mittleren Dosis zu geben. Führend ist dabei der Aspekt der Sicherheit und der Vermeidung von Nebenwirkungen. Erst in der 4. Stufe sollen ICS mit anderen Wirkstoffen kombiniert werden. Hochdosierte ICS kommen nun erst ab der 5. Stufe zum Einsatz (vgl. Abb. 1).

## Verbessern Leitlinien die Asthmathherapie?

Als vor knapp 30 Jahren die ersten Leitlinien zur Therapie des Asthma bronchiale in Australien/Neuseeland (1989) und England (1990) publiziert wurden, kam es zu einem Paradigmenwechsel in der Behandlung. Damals wurde die Atemwegsinfektion als Schlüsselement der Asthmapathogenese identifiziert. Folgerichtig wurde nach dem Zeitalter der „Bronchodilatation“, die eine antiobstruktive Therapie insbesondere mittels Beta-Sympathomimetika favorisiert hatte, nun der Einsatz von ICS therapeutisch in den Vordergrund gestellt. Dieser Paradigmenwechsel hat in den Folgejahren zu einem signifikanten Rückgang der

Asthmamortalität geführt [14]. Historisch betrachtet haben die Asthmaleitlinien also sehr wohl die Therapie in dieser Patientengruppe verbessert.

### Das Leid mit den Leitlinien

Haben nun die neuen Leitlinien ein ähnliches Potenzial, die Therapie des Asthma bronchiale auf eine neue Stufe zu heben und die Ära einer „individualisierten Therapie“ einzuleiten?

Die Definition des Asthma bronchiale hat sich in den vergangenen Jahren deutlich verändert. Als Beispiel hierfür sind in Tabelle 2 die Asthma-Definitionen nach GINA aus dem Jahr 2002 denen einer aktuellen Definition gegenübergestellt. Auffällig ist bei der aktuellen Asthmadefinition, wie sehr die „Heterogenität der Erkrankung“, die Variabilität der Symptome und der Lungenfunktionsveränderungen im Hinblick auf Ausprägung und zeitlichen Verlauf betont werden. Gerne werden in aktuellen Publikationen Schlagworte wie „Asthma is not one disease but many“ oder „Asthma-Syndrom“ verwendet [33, 41, 42]. Dabei wird Asthma zunehmend als Überbegriff für eine Erkrankung mit

zahlreichen unterschiedlichen Phänotypen und Endotypen verstanden (Abb. 2).

### Individualisierte Therapie oder „One size fits all“?

Das Verständnis von Asthma als einer heterogenen Erkrankung mit unterschiedlichen Phänotypen steht in gewissem Widerspruch zu einer Asthmastufentherapie. Bislang sind die Möglichkeiten einer individualisierten Therapie doch recht übersichtlich und auf wenige Therapiealternativen in der Stufe 4 und 5 beschränkt. Dabei haben wir nur wenige Anhaltspunkte dafür, wer auf welche Therapiealternative besser anspricht [27, 29, 36].

Wie könnten die nächsten praktischen Schritte auf dem Weg zu einer individualisierten Therapie aussehen? Zunächst einmal sollten wir uns auch jenseits von Asthmakohorten auf den Weg machen, unsere Asthma-Patienten besser zu charakterisieren. Andy Bush hat zu Recht angemerkt, dass kein Nephrologe sich damit begnügen würde, den Anstieg des Kreatininwerts als hinreichend zu betrachten, um die Niereninsuffizienz zu

behandeln [6]! Wir müssen also ein wenig den Weg aus unserer Komfortzone finden, die Asthma allein anhand von Beschwerden und FEV1 erfasst. Klinische Parameter müssen sorgfältig erhoben und (re-)evaluiert werden. Dazu gehören auch

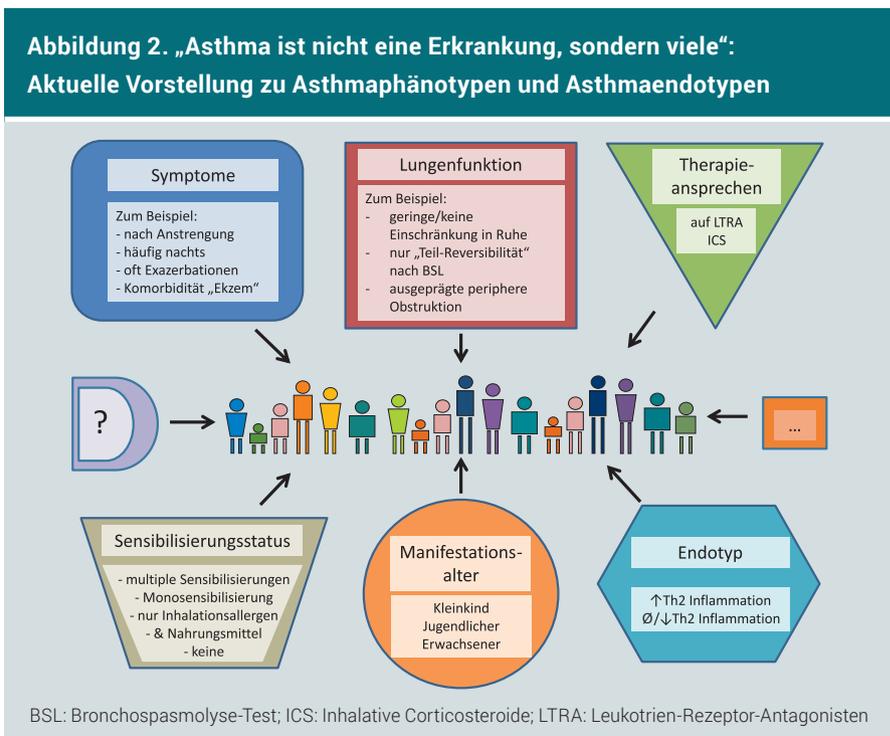
- eine Spirometrie, Bodyplethysmografie,
- aber auch sensitivere Verfahren zur Quantifizierung der Lungenfunktion wie das Multiple Breath Washout (MBW).
- Weitere Parameter können u.a. sein:
  - das exhalierete Stickstoffmonoxid (eNO),
  - die totalen und spezifischen Serum-IgE-Werte,
  - die Anzahl der Eosinophilen im Blut und/oder Sputum,
  - Zytokine im Serum/Sputum/ Nasenschleimhaut sowie
  - Untersuchungen der Atemgasexhalate.

Dabei muss auch die Variabilität dieser Parameter über die Zeit berücksichtigt werden, wenn therapeutische Algorithmen erstellt werden.

### Definition behandelbarer Charakteristika

Die „historische“ Einteilung in ein extrinsisches und intrinsisches Asthma bronchiale (Tab. 3) hat phänotypische Eigenschaften wie Krankheitsbeginn, Trigger von Exazerbationen und Komorbiditäten erfasst. Darüber hinaus war die allergische Sensibilisierung ein erster „immunologischer“ Parameter zur Differenzierung unterschiedlicher Asthmaformen (Abb. 2).

Heute ist diese phänotypische Einteilung um eine wesentlich detailliertere immunologische Endotypisierung ergänzt worden. Dabei grenzt man etwas vereinfacht „T2-high“- und „T2-low“-Asthma voneinander ab (Tab. 4) [16].



**Tabelle 2. Gegenüberstellung der Asthma-Definitionen nach GINA**

Asthma-Definition nach GINA (2002)	Neue Asthma-Definition nach GINA (2018)
Asthma is a <b>chronic inflammatory disorder</b> of the airways in which <b>many cells and cellular elements</b> play a role, in particular, <b>mast cells, eosinophils, T lymphocytes, neutrophils, and epithelial cells</b> . In susceptible individuals, this <b>inflammation causes recurrent episodes of wheezing, breathlessness, chest tightness, and cough</b> , particularly at night and in the early morning. These episodes are usually <b>associated with widespread airflow obstruction that is typically reversible</b> either spontaneously or with treatment.	Asthma is a <b>heterogeneous disease</b> , usually characterized by <b>chronic airway inflammation</b> .  It is defined by the history of <b>respiratory symptoms</b> such as wheeze, shortness of breath, chest tightness and cough that <b>vary over time</b> and in <b>intensity</b> ,  Together with <b>variable expiratory airflow limitation</b> .

**Tabelle 3. Gegenüberstellung von „extrinsischem“ und „intrinsischem“ Asthma**

Extrinsisches Asthma	Intrinsisches Asthma
Allergische Sensibilisierungen	Keine Allergie
Beginn früh (in der Kindheit)	Beginn im späteren Leben
Getriggert durch Allergene	Aspirintoleranz triggert Exazerbationen
Assoziation mit allergischer Rhinitis, atopischem Ekzem, Nahrungsmittelallergie	

Tabelle 4. Gegenüberstellung von „T2 high“- und „T2 low“-Asthma

„T2-high“-Asthma	„T2-low“-Asthma
Sputum: Eosinophilie Bluteosinophilie (> 400 Eos/ $\mu$ l)	Sputum: Neutrophilie/ Paucigranulozytär
Früher Beginn	Später Beginn
Allergische Sensibilisierung	Adipositas
ICS-responsiv	Wenig ICS-responsiv
Zellen: u. a. TH2-Zellen, NK-Zellen, Mastzellen, Typ 2 Innate lymphoid cells (ILC2)	Zellen: u. a. TH1-, TH17-Zellen
Zytokine: u. a. IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, Periostin	Zytokine: IFN $\gamma$ , IL-17, IL-22, IL-8, IL-23

Die Definition von **behandelbaren Charakteristika**, sogenannten „Treatable traits“, ist zumindest in Teilen schon in der Behandlungsrealität angekommen. Dies gilt z. B. für die Anti-IL5-Antikörper. Nachdem erste klinische Studien zeigen konnten, dass unter Anti-IL5 zwar die Eosinophilie signifikant zurückgeht, aber keinerlei klinische Effekte beobachtet wurden, hat man sich in den nachfolgenden klinischen Studien auf Patienten mit einer Blut-Eosinophilie konzentriert. In dieser spezifischen Patientengruppe konnte man dann auch signifikante klinische Effekte von Anti-IL5 beobachten [28]. Für die Therapie mit dem monoklonalen Anti-IgE-Antikörper Omalizumab ist die Indikation anhand des Nachweises spezifischer IgE-Antikörper gegen perenniale Allergene und einer Gesamt-IgE-Konzentration zwischen 30 und 1500 IU/l vorgegeben ([www.fachinfo.de/suche/fi/011781](http://www.fachinfo.de/suche/fi/011781)).

### „T2-high“-Asthma

Wenn man sich die Definition „T2-high“-Asthma und „T2-low“-Asthma zu eigen macht, wird deutlich, dass wir aktuell v. a. für das „T2-high“-Asthma vor neuen Therapieoptionen stehen. Neben Omalizumab und Anti-IL5 liegen für den Anti-IL4/IL13-Anti-

körper Dupilumab Daten von Erwachsenen vor [8, 34].

In einer Studie [34] wurde dabei bei 210 Asthmatikern, die per os mit Glukokortikoiden behandelt wurden, Dupilumab (300 mg/2 Wochen) als add-on oder Plazebo über 24 Wochen gegeben. Dabei konnten die per os gegebenen Glukokortikoide um 70,1% in der Dupilumab-Gruppe reduziert werden versus 41,9% in der Plazebo-Gruppe ( $p < 0,001$ ). Trotz Glukokortikoidreduktion waren in der Verum-Gruppe die Asthma-Exazerbationen um 59% geringer als in der Plazebo-Gruppe (95% CI 37–74), das FEV1 war um 0,22 l höher (95% CI 0,09–0,34).

Anderer Therapieoptionen, wie z. B. **CRTH2-Antagonisten**, werden derzeit in klinischen Studien getestet [1, 2, 26]. CRTH2 steht für „Chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on TH2 cells“; CRTH2 bindet an Prostaglandin D2 und ist an der Eosinophilen-Aktivierung und TH2-Inflammation beteiligt.

### „T2-low“-Asthma

Immunologisch ist das „T2-low“-Asthma durch Neutrophile, TH1- und TH17-Zellen charakterisiert, die Zytokine wie IFN $\gamma$ , IL17, IL22 und IL8 produzieren. Im

Sputum findet man eine Neutrophilie oder eine paucigranulozytäre Inflammation. Therapeutische Optionen für das „T2-low“-Asthma gibt es bislang nur in Ansätzen – mit sehr unterschiedlichen klinischen Erfolgen. So hat z. B. der **Anti-IL17-Antikörper Brodalumab** (Anti-IL17) keinen Effekt in einer Population von erwachsenen Asthmatikern mit unkontrolliertem moderatem und schwerem Asthma gezeigt [9]. In der Analyse von Subgruppen, die nach präspezifizierten Kriterien definiert worden sind, gab es bei Patienten mit einer ausgeprägten bronchialen Hyperreagibilität (FEV1-Anstieg  $\geq 20\%$  nach Bronchodilatation;  $n = 112$ ) eine signifikante Verbesserung der Asthmakontrolle in der Gruppe, die mit mittlerer Anti-IL17-Dosis behandelt wurden (210 mg Gruppe) – jedoch nicht in der Niedrig- (140 mg) und Hochdosisgruppe (280 mg).

**Daclizumab** ist ein humanisierter monoklonaler **IgG1-Antikörper**, der gegen die Alpha-Kette des IL2-Rezeptors (CD25) aktivierter Lymphozyten gerichtet ist. In einer klinischen Studie wurden 115 Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion trotz ICS randomisiert und erhielten als Add-on-Therapie alle 2 Wochen Daclizumab i.v. oder Plazebo [10]. In der Verumgruppe kam es zu einer geringen Zunahme der FEV1 (Daclizumab,  $4,4 \pm 1,80\%$  vs. Plazebo,  $1,5 \pm 2,39\%$ ;  $p = 0,05$ ), zu einer Verringerung der Asthmasymptome ( $p = 0,018$ ) und zu einer längeren Zeit ohne Asthmaexazerbationen ( $p = 0,024$ ).

Der Einsatz von **Makroliden** wegen möglicher anti-inflammatorischer Eigenschaften wird seit vielen Jahren kontrovers diskutiert. In einer klinischen Studie erhielten erwachsene Asthmater Azithromycin (3-mal 250 mg/Woche  $n = 55$ ) oder Plazebo ( $n = 54$ ) als Add-on-Therapie zu ICS und LABA.

Die Anzahl an Asthmaexazerbationen als primärer Endpunkt unterschied sich nicht zwischen beiden Gruppen. Lediglich in einer Subgruppe mit nicht-eosinophilem Asthma (Bluteosinophile  $<200/\mu\text{l}$ ) gab es einen signifikanten Unterschied mit weniger Asthma-Exazerbationen in der Azithromycin-Gruppe [17].

In der AMAZES-Studie wurden  $n = 420$  erwachsene Asthmatiker, die trotz ICS und LABA symptomatisch waren und häufige Exazerbationen hatten, randomisiert und erhielten entweder Plazebo oder Azithromycin in einer Dosis von 500 mg 3-mal pro Woche über 48 Wochen [17]. Azithromycin reduzierte die Asthma-Exazerbationen (1,07 pro Patienten-Jahr [95% CI 0,85–1,29] im Vergleich zu Plazebo mit 1,86 pro Patienten-Jahr [1,54–2,18];  $p < 0,0001$ ). Auch der Anteil der Patienten mit mindestens einer Asthma-Exazerbation war in der Azithromycin-Gruppe signifikant niedriger ( $n = 94$  [44%] versus Plazebo  $n = 127$  [61%];  $p < 0,0001$ ). Als Nebenwirkung traten Durchfälle häufiger in der Verum-Gruppe auf (Azithromycin  $n = 72$  [34%] vs Plazebo  $n = 39$  [19%];  $p = 0,001$ ).

Daten von Kindern im Alter von 1–3 Jahren liegen aus einer randomisierten, doppelblinden Studie vor. Während einer Episode mit „Asthma-ähnlichen Symptomen“ über mehr als 3 Tage erhielten diese Kinder 10 mg/kg KG Azithromycin oder Plazebo. 158 „Asthma-ähnliche Symptome“ bei 72 Kindern wurden in eine der beiden Behandlungsgruppen randomisiert (79 Ereignisse [50%]: Azithromycin und 79 [50%]: Plazebo). Die mittlere Beschwerdedauer in der Azithromycin-Gruppe lag bei 3,4 versus 7,7 Tage in der Plazebogruppe. Damit hat Azithromycin eine signifikante Verkürzung der Krankheitsdauer um 63,3% (95% CI 56,0–69,3;  $p < 0,0001$ ) bewirkt. Die Entwicklung von Resistenzen gegen bakterielle Keime der oberen Atemwege wurde nicht untersucht [35].

Wegen der bekannten Nebenwirkungen (Ototoxizität, QT-Verlängerung, Resistenzentwicklung) können Makrolide nur mit Zurückhaltung empfohlen werden [13], bevor die Sicherheit und die Wirksamkeit in weiteren klinischen Studien mit prädefinierten Subgruppen und ausreichender Evidenz belegt sind.

### OMICS-Ansätze bei Asthma bronchiale: Big data or big confusion?

Die oben dargestellten Beispiele aus klinischen Studien machen deutlich, dass es zahlreiche neue Ansätze gibt, um unterschiedliche Asthma-Phänotypen zu behandeln. Aktuell gibt es dabei eine Lücke zwischen neuen Therapieoptionen auf der einen und einer systematischen Herangehensweise zur Phänotypisierung und Endotypisierung von Asthmatikern auf der anderen Seite. Häufig werden dabei noch Parameter wie Blut- oder Sputumeosinophilie, IgE-Spiegel, Ausmaß der bronchialen Hyperreagibilität (BHR) oder Asthmaexazerbationen berücksichtigt. Mithilfe von sogenannten „Omics-Ansätzen“ (Tab. 5), die durch Hochdurchsatztechnologien große Datenmengen u. a. über das Genom, Transkriptom, Metabolom oder Mikrobiom liefern, kann langfristig ein vertieftes Verständnis biologischer Prozesse erreicht werden.

Notwendig hierzu sind zunächst gut charakterisierte Kohorten, in denen eine sorgfältige Phänotypisierung und Endotypisierung stattfindet. Ein Beispiel dafür ist z. B. die U-BIOPRED Kohorte (Unbiased Biomarkers in Prediction of Respiratory Disease Outcomes), eine multizentrische, prospektive Kohortenstudie aus 16 klinischen Zentren in 11 europäischen Ländern. Biomaterialproben werden dabei aus bronchialen Biopsien, bronchialen und nasalen Bürstungen, Sputum, Blut und Urin asserviert. In ersten Analysen des Transkriptoms mithilfe von Microarray-Analysen aus Blutproben von 610 Patienten mit Asthma versus Kontrollen fanden sich bei einem nicht-gebiasteten Clustering 2 Muster, die allerdings mit der klinischen Einteilung nur wenig Übereinstimmung zeigten [3]. Offen bleibt bei diesen Analysen, in wie weit die Ergebnisse der Transkriptomanalysen Ausdruck des schweren Asthmas

**Tabelle 5. Übersicht zu einigen OMICS-Definitionen**

Gebiet	Definition
Genomics	Genom: Gesamtheit der materiellen Träger der vererbaren Information einer Zelle/Lebewesens
Transcriptomics	Gesamtheit der vorliegenden mRNA und nichtkodierender RNA
Lipidomics	Gesamtheit der vorliegenden Lipide
Metabolomics	Gesamtheit der vorliegenden Stoffwechsel-Produkte/Eigenschaften
Proteomics	Proteom umfasst die Gesamtheit aller in einer Zelle/einem Lebewesen vorliegenden Proteine



sind oder eine Folge der unterschiedlichen Therapie-Intensität.

In den USA wird unter dem Akronym **SARP (Severe Asthma Research Program)** eine multizentrische Kohortenstudie zur Untersuchung der Mechanismen des schweren Asthmas rekrutiert [20, 37].

In Deutschland werden aktuell im Rahmen des Deutschen Zentrums für Lungenforschung in Hannover, Lübeck, München, Großhansdorf, Köln und Marburg Kleinkinder, Jugendliche und Erwachsene mit Asthma in der **ALL Age Asthma Cohort (ALLIANCE)** rekrutiert und jährlich nachuntersucht [15]. Diese Kohorte bietet die einmalige Möglichkeit über alle Altersklassen hinweg asthma-spezifische Biomarker zu identifizieren und damit ggf. auch Prädiktion von unterschiedlichen Krankheitsverläufen möglich zu machen. Diese Ansätze sind aktuell in erster Linie hilfreich, um neue Hypothesen zu formulieren, die uns hel-

fen, schwere Krankheitsverläufe zu verstehen, unterschiedliche Phänotypen und Endotypen zu identifizieren und Remission und Progression vorherzusagen zu können. In einem zweiten Schritt werden dann klinische Studien notwendig sein, um die Nützlichkeit einer Stratifizierung nach Biomarkern zu belegen. Wie ein solcher Weg von der Phänotypisierung und Endotypisierung hin zu einer personalisierten Medizin methodisch aussehen könnte, ist von König et al. beschrieben worden [22].

## Ausblick und Fazit

Asthmatherapie war in den letzten 20 Jahren wenig aufregend und hat bis auf die Zulassung von Omalizumab wenig Neues geboten. Mit der Einführung von LAMAs, neuen monoklonalen Antikörpern und der Wiederentdeckung der AIT in der Asthmatherapie stehen wir aktuell auf der Schwelle in ein neues Therapiezeitalter. Dabei wird zunehmend deutlich, dass spezifische Therapieformen

eine bessere Phänotypisierung und Endotypisierung von Asthma-Patienten notwendig machen. Neue OMICS-Ansätze haben ein großes Potenzial, die komplexe Pathophysiologie des Asthma besser zu verstehen. Ob uns Omics-Ansätze in absehbarer Zeit in unserem klinischen Alltag weiterhelfen können, muss Stand heute offen bleiben.

### Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Kopp

Leiter der Sektion

Pädiatrische Pneumologie & Allergologie

UKSH, Universität zu Lübeck

Ratzeburger Allee 160 | 23538 Lübeck

Airway Research Center North (ARCN),

Mitglied des Deutschen Zentrums

für Lungenforschung (DZL)

[matthias.kopp@uksh.de](mailto:matthias.kopp@uksh.de)

### Interessenkonflikte:

*Matthias Kopp hat Beraterhonorare oder Vortragshonorare erhalten von ALK-Abello GmbH, Allergopharma GmbH, Boehringer-Ingelheim GmbH, Chiesi GmbH, Glaxo GmbH, Infectopharm GmbH, Meda GmbH, Sanofi-Aventis GmbH und Novartis Pharma GmbH.*

*Oliver Fuchs hat Vortragshonorare und Reisekosten von Vertex Deutschland, Medical Tribune Schweiz, aha! Allergiezentrum Schweiz, Nutricia Schweiz und Stallergenes Greer Schweiz erhalten und wirkt in einem External Advisory Board der Firma Menarini Schweiz mit.*

*Tobias Ankermann hat Vortragshonorare und Reisekosten von AbbVie, Allergopharma GmbH & Co. KG, Boehringer-Ingelheim GmbH & Co, Chiesi GmbH; Novartis Pharma GmbH; InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH erhalten und wirkt im safety board einer SIT-Untersuchung der Firma Allergopharma mit.*

## Literatur

- 1 Bateman ED, Guerrerros AG, Brockhaus F et al. Fevipiprant, an oral prostaglandin DP2 receptor (CRTh2) antagonist, in allergic asthma uncontrolled on low-dose inhaled corticosteroids. *Eur Respir J* 2017; 50(2). pii: 1700670. doi: 10.1183/13993003.00670-2017
- 2 Bateman ED, O'Brien C, Rugman P, Luke S, Ivanov S, Uddin M. Efficacy and safety of the CRTh2 antagonist AZD1981 as add-on therapy to inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta$ -agonists in patients with atopic asthma. *Dovepress* 2018; 2018: 1093-1106 doi: 10.2147/DDDT.S147389
- 3 Bigler J, Boedigheimer M, Schofield JPR et al. A Severe Asthma Disease Signature from Gene Expression Profiling of Peripheral Blood from U-BIOPRED Cohorts. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195(10): 1311-1320. doi: 10.1164/rccm.201604-0866OC.
- 4 Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax* 2013; 68(4): 322-9. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-202698. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-202698
- 5 Buhl R, Bals R, Baur X. et al. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V., Deutsche Atemwegsliga e.V., unter Beteiligung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e.V. und der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. *Pneumologie* 2017; 71(12): 849-919/e2 DOI: 10.1055/s-0043-119504
- 6 Bush A. Translating Asthma: Dissecting the Role of Metabolomics, Genomics and Personalized Medicine. *Indian J Pediatr* 2018; 85(8): 643-650. doi: 10.1007/s12098-017-2520-0
- 7 Busse W, Chupp G, Nagase H. Anti-IL-5 treatments in patients with severe asthma by blood eosinophil thresholds: Indirect treatment comparison. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Sep 8. pii: S0091-6749(18)31278-8. doi: 10.1016/j.jaci.2018.08.031
- 8 Busse WW, Bateman ED, Caplan AL et al. Combined Analysis of Asthma Safety Trials of Long-Acting  $\beta$ 2-Agonists. *N Engl J Med* 2018; 378: 2497-2505. doi: 10.1056/NEJMoa1716868
- 9 Busse WW, Holgate S, Kerwin E et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab, a human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody, in moderate to severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 188(11): 1294-302. doi: 10.1164/rccm.201212-23180C
- 10 Busse WW, Israel E, Nelson HS et al. Daclizumab improves asthma control in patients with moderate to severe persistent asthma: a randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178(10): 1002-8. doi: 10.1164/rccm.200708-12000C
- 11 Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respiratory Medicine* 2015; 3(5): 355-366 doi: 10.1016/S2213-2600(15)00042-9
- 12 Chipps BE, Lanier B, Milgrom H. Omalizumab in children with uncontrolled allergic asthma: Review of clinical trial and real-world experience. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139(5): 1431-1444. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.002
- 13 Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 43: 343-373. doi: 10.1183/09031936.00202013
- 14 Ebmeier S, Thayabaran D, Braithwaite I et al. Trends in international asthma mortality: analysis of data from the WHO Mortality Database from 46 countries (1993-2012). *Lancet* 2017; 390 (10098): 935-945. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31448-4.
- 15 Fuchs O, Bahmer T, Weckmann M et al. The all age asthma cohort (ALLIANCE) – from early beginnings to chronic disease: a longitudinal cohort study. *BMC Pulm Med* 2018; 18(1): 140. doi: 10.1186/s12890-018-0705-6
- 16 Galeone C, Sclaffo C, Bertolini F et al. Precision Medicine in Targeted Therapies for Severe Asthma: Is There Any Place for "Omics" Technology? *Biomed Res Int* 2018; 11 doi: 10.1155/2018/4617565
- 17 Gibson PG, Yang IA, Upham JW et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017; 390(10095): 659-668. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31281-3
- 18 Global Initiative of Asthma. ([www.GINA.org](http://www.GINA.org)) <https://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>
- 19 Hamelmann E, Szefer S. Efficacy and Safety of Tiotropium in Children and Adolescents. *Drugs* 2018; 78(3): 327-338 doi: 10.1007/s40265-018-0862-1
- 20 Hastie AT, Steele C, Dunaway CW et al. Complex association patterns for inflammatory mediators in induced sputum from subjects with asthma. *Clin Exp Allergy* 2018; 48(7): 787-797. doi: 10.1111/cea.13129
- 21 Katz LE, Gleich GJ, Hartley BF, Yancey SW, Ortega HG. Blood eosinophil count is a useful biomarker to identify patients with severe eosinophilic asthma. *Ann Am Thorac Soc*. 2014; 11(4): 531-6
- 22 König IR, Fuchs O, Hansen G, von Mutius E, Kopp MV. What is precision medicine? *Eur Respir J* 2017; 50(4). pii: 1700391. doi: 10.1183/13993003.00391-2017
- 23 Kopp MV, Hamelmann E, Bendiks M et al. Dual Study Group. Transient impact of omalizumab in pollen allergic patients undergoing specific immunotherapy. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24(5): 427-33 doi: 10.1111/pai.12098
- 24 Kopp MV, Hamelmann E, Zielen S et al. Dual Study Group. Combination of omalizumab and specific immunotherapy is superior to immunotherapy in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis and co-morbid seasonal allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2009; 39(2): 271-9. doi: 10.1111/j.1365-2222.2008.03121.x.
- 25 Kopp MV. Role of immunomodulators in allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2011; 66(6): 792-7. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02553.x.
- 26 Kupczyk M, Kuna P. Targeting the PGD2/CRTH2/DP1 Signaling Pathway in Asthma and Allergic Disease: Current Status and Future Perspectives. *Drugs* 2017;77(12): 1281-1294. doi: 10.1007/s40265-017-0777-2
- 27 Lemanske RF, Mauger DT, Sorkness CA et al. for the Childhood Asthma Research and Education (CARE) Network of the National Heart, Lung, and Blood Institute. Step-up Therapy for Children with Uncontrolled Asthma Receiving Inhaled Corticosteroids. *N Engl J Med* 2010; 362:975-985. doi: 10.1056/NEJMoa1001278
- 28 Liu Y, Zhang S, Li Dw et al. Correction: Efficacy of Anti-Interleukin-5 Therapy with Mepolizumab in Patients with Asthma: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *PLOS ONE* 8(6). doi: 10.1371/annotation/8da4be4b-2de1-4c51-9c40-0f49dc212579
- 29 Malka J, Mauger DT, Covar R et al. Eczema and race as combined determinants for differential response to step-up asthma therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134(2): 483-5. doi: 10.1016/j.jaci.2014.03.039.
- 30 Milgrom H, Fowler-Taylor A, Vidaurre CF, Jayawardene S. Safety and tolerability of omalizumab in children with allergic (IgE-mediated) asthma. *Curr Med Res Opin*. 2011; 27(1): 163-9 doi: 10.1185/03007995.2010.539502
- 31 Nationale Versorgungsleitlinie Asthma. 3. Aufl. 2018; <https://www.leitlinien.de/nvl/asthma>
- 32 Ortega HG, Liu MC, Pavord ID et al. MENSA Investigators. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014; 371(13): 1198-207
- 33 Pavord ID, Beasley R, Agusti A et al. After asthma: redefining airways diseases. *Lancet* 2018; 391(10118): 350-400. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30879-6
- 34 Rabe KF, Nair P, Brusselle G et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med* 2018; 378: 2475-2485. doi: 10.1056/NEJMoa1804093
- 35 Stokholm J, Chawes BL, Vissing NH et al. Azithromycin for episodes with asthma-like symptoms in young children aged 1-3 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4(1): 19-26
- 36 Szefer S, Phillips BR, Martinez FD et al. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 115(2): 233-242
- 37 Teague WG, Phillips BR, Fahy JV et al. Baseline Features of the Severe Asthma Research Program (SARP III) Cohort: Differences with Age. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018; 6(2): 545-554.e4. doi: 10.1016/j.jaip.2017.05.032
- 38 Virchow JC, Backer V, Kuna P et al. Efficacy of a House Dust Mite Sublingual Allergen Immunotherapy Tablet in Adults With Allergic Asthma. A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315(16): 1715-1725 doi: 10.1001/jama.2016.3964
- 39 Walsh GM. Severe eosinophilic asthma and mepolizumab. *Lancet Respiratory Medicine* 2016; 4(7): 528-529 (comment). doi: 10.1016/S2213-2600(16)30031-5
- 40 Weinstein SF, Katial RK, Bardin P et al. Effects of Reslizumab on Asthma Outcomes in a Subgroup of Eosinophilic Asthma Patients with Self-Reported Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Sep 5. pii: S2213-2198(18)30557-9. doi: 10.1016/j.jaip.2018.08.021
- 41 Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet*. 2006; 368(9537): 804-13
- 42 Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* 2012; 18(5): 716-25. doi: 10.1038/nm.2678



TOPIC

# Personalisierte Medizin bei CF – eine Standortbestimmung

Simon Gräber, Berlin, und Mirjam Stahl, Heidelberg

Die Cystische Fibrose (CF) ist aufgrund ihres monogenetischen Erbgangs mit >2000 bekannten Variationen im CFTR-Gen eine beispielhafte Erkrankung für personalisierte Therapieansätze, also eine maßgeschneiderte Pharmakotherapie. Dem Konzept der personalisierten Therapie werden aktuelle Therapieoptionen mit sogenannten CFTR-Modulatoren aber nur teilweise gerecht, da sie nur die Mutationen im CFTR-Gen berücksichtigen, um die Funktion des CFTR-Proteins zu optimieren. Die ersten zugelassenen CFTR-Modulatoren sind jedoch nur für Patienten mit bestimmten Mutationen verfügbar. Welche Optionen zur Verbesserung der CFTR-Funktion es bereits gibt, welche es in absehbarer Zeit geben wird und wie eine personalisierte Überprüfung des Therapieerfolgs möglich sein könnte, ist Inhalt dieser Übersicht.

## Einleitung

Vor 30 Jahren wurde mit der Identifikation des Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)-Gens der Grundstein für die Erforschung der molekularen Krankheitsmechanismen und die Entwicklung kausaler Therapien der Mukoviszidose (Cystische Fibrose, CF) gelegt [22]. Die CF wird monogenetisch vererbt, es sind >2000 Variationen im CFTR-Gen bekannt. Die CF stellt damit eine beispielhafte Erkrankung für personalisierte Therapieansätze dar. Darunter versteht man in der Regel eine maßgeschneiderte Pharmakotherapie, was bei CF-Patienten neben der Berücksichtigung der Mutationen im CFTR-Gen auch die Berücksichtigung möglicher Modifier-Gene und geschlechtsspezifischer Wirkeigenschaften von Medikamenten bedeutet [9]. Dieser Anspruch wird durch die aktuellen Therapieansätze nur teilweise abgedeckt, da sich diese bislang nur auf die Mutationen im CFTR-Gen beziehen. Da weiterhin kein zeitnaher Erfolg der Gentherapie absehbar ist, zielen aktuelle Therapieoptionen u.a. auf Wirkstoffe ab, die die Funktion des mutierten CFTR-Proteins pharmakologisch verbessern. In Hochdurchsatzverfahren (High-Throughput Screening) wurden so bereits erste CFTR-Modulatoren identi-

ziert und zur Therapie zugelassen. Diese Therapeutika sind aber noch nicht für alle Patienten verfügbar. Zudem erfordert eine personalisierte Therapie auch eine personalisierte Überprüfung des Therapieerfolgs. Möglichkeiten hierfür werden im Folgenden ebenso diskutiert wie die derzeitigen und zukünftigen Optionen, die CFTR-Funktion zu verbessern.

## Grundlagen für die Entwicklung kausaler Therapieansätze

Auf die Identifikation des CFTR-Gens folgte mithilfe elektrophysiologischer, biochemischer und molekulargenetischer Untersuchungen die Demonstration, dass das CFTR-Protein im Atemwegsepithel einen cAMP-regulierten Chloridkanal bildet und dass Mutationen im CFTR-Gen zu einer Störung des Salz- und Flüssigkeitstransports an der Atemwegsoberfläche führen. In den letzten 30 Jahren konnten neben der weltweit häufigsten Mutation (F508del) über 2000 weitere Variationen im CFTR-Gen identifiziert werden. Bei 336 Variationen geht man davon aus, dass sie eine CF verursachen, bei 35 Variationen wird von einer „varying clinical consequence“ gesprochen und weitere 20 Variationen verursachen wahrscheinlich keine CF

(**cftr2-Homepage**, <https://www.cftr2org/>, Stand 31. August 2018). Von den übrigen identifizierten Variationen ist die klinische Konsequenz nicht bekannt bzw. sind die Auswirkungen auf die CFTR-Funktion nicht untersucht.

Abhängig von den spezifischen Mutationen kann die CFTR-Funktion durch sechs unterschiedliche molekulare Mechanismen gestört sein. Folgende Funktionen können **je nach Mutationsklasse** betroffen sein (Abb. 1):

- I: Ebene der Proteinbiosynthese (z. B. G542X),
- II: Proteinreifung mit frühzeitiger Degradation (z. B. F508del),
- III: Regulation des Proteins (z. B. G551D),
- IV: Chloridleitfähigkeit (z. B. R334W),
- V: Anzahl der funktionstüchtigen CFTR-Chloridkanäle infolge von Promotor- oder Splice-Mutationen (z. B. A455E),
- VI: Beschleunigter Abbau der CFTR-Chloridkanäle an der Zelloberfläche (z. B. 4326delTC).

Mutationen der Klassen I–III führen in der Regel zu einem kompletten Verlust der CFTR-Funktion und einer klassischen Krankheitsmanifestation mit exokriner Pankreasinsuffizienz (PI), während

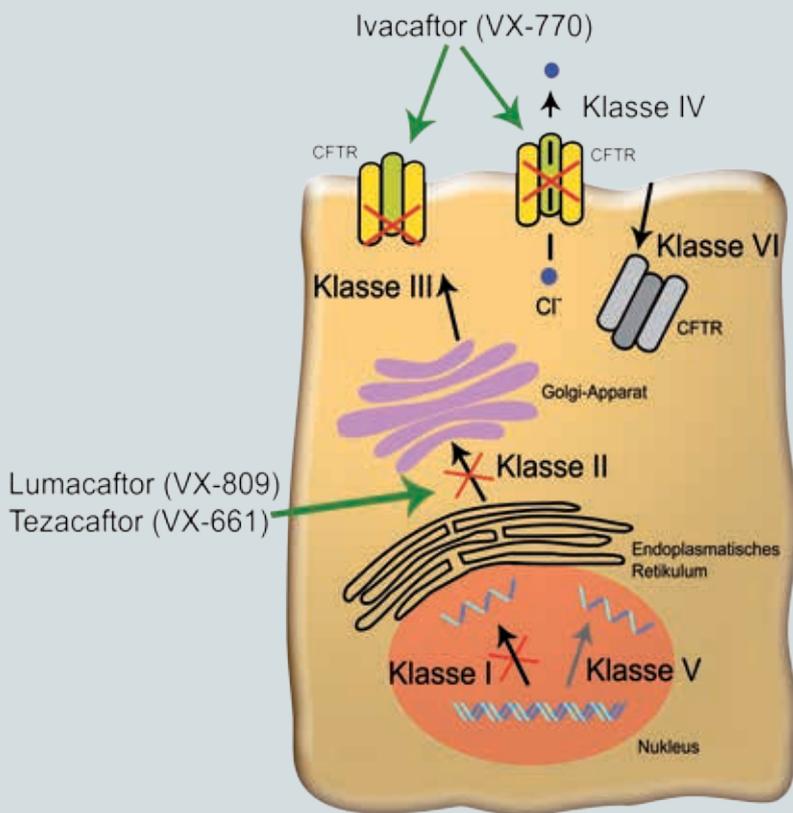
bei CF-Patienten mit Mutationen der Klassen IV–VI eine CFTR-Restfunktion vorliegt, die meist mit einer anhaltenden exokrinen Pankreassuffizienz (PS) und einem milderem Krankheitsverlauf einhergeht [13]. Diese Erkenntnisse legen nahe, dass verschiedene pharmakologische Strategien erforderlich sind, um die un-

terschiedlichen molekularen Krankheitsmechanismen dieser Mutationsklassen erfolgreich zu behandeln.

Die Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung führten in den letzten 15 Jahren mithilfe von automatisiertem High-Throughput-Screening umfangrei-

cher Wirkstoffbibliotheken zur Entwicklung verschiedener pharmakologischer Strategien für eine mutationsspezifische Verbesserung der CFTR-Funktion. Die ersten aus dieser Entwicklung hervorgegangenen Wirkstoffe sind bereits zur Therapie der Mukoviszidose zugelassen, weitere werden derzeit in präklinischen Modellen und klinischen Studien aktiv untersucht [3] (Abb. 2).

**Abbildung 1. CFTR-Mutationsklassen und Angriffspunkte von CFTR-Modulatoren**



Beim Gesunden funktioniert CFTR als cAMP-abhängiger Chloridkanal und ist für die Regulation der Befeuchtung der Atemwegsoberflächen verantwortlich. Eine adäquate Befeuchtung der Atemwegsoberfläche ist erforderlich für einen effektiven Zilienschlag und eine normale mukoziliäre Clearance. Bei Mukoviszidose kommt es zu einem Defekt der CFTR-vermittelten Chloridsekretion. Dies führt zu einer Volumendepletion des Atemwegsoberflächenfilms und dadurch zu einem Defekt der mukoziliären Clearance und Mukostase. Der „CFTR-Verstärker“ Ivacaftor (VX-770) verbessert die Funktion von G551D-CFTR sowie anderen CFTR-Mutanten, bei welchen die mutierten CFTR-Chloridkanäle noch eine Restfunktion aufweisen (Klasse-III- und VI-Mutationen). Die „CFTR-Korrektoren“ VX-809 und VX-661 verbessern die Proteinreifung von F508del-CFTR und möglicherweise anderer CFTR-Mutationen mit Proteinreifungsdefekt (Klasse-II-Mutationen).

## Modulation der CFTR-Funktion durch Verstärker und Korrektoren

### Ivacaftor

Im Bereich der CFTR-Modulatoren konnten im Verlauf der letzten Jahre bereits für 3 Substanzen klinische Phase-III-Studien erfolgreich abgeschlossen werden. Bei der ersten Substanz, Ivacaftor (VX-770), handelt es sich um einen oral bioverfügbaren „CFTR-Verstärker“, der die Öffnung von mutierten CFTR-Chloridkanälen verbessert. Grundvoraussetzung für die Wirkung dieser Substanz ist, dass der mutierte CFTR-Kanal in die Zellmembran eingebaut wird, dort jedoch Funktionsstörungen der Mutationsklassen III–VI aufweist.

In kultivierten Atemwegsepithelzellen von CF-Patienten mit der G551D-Mutation, der häufigsten Klasse-III-Mutation, führte Ivacaftor zur Aktivierung von ca. 50 % der Funktion von Wildtyp-CFTR [31]. In einer Phase-III-Studie führte Ivacaftor zu einer signifikanten Abnahme der Chloridkonzentration im Schweiß (um ca. 50 mmol/l), einem Indikator für eine Verbesserung der CFTR-Funktion *in vivo*. Zudem konnte eine rasche und anhaltende Verbesserung der Lungenfunktion (Verbesserung um ca. 10 % des FEV1) und eine Abnahme der Exazerbationen (um ca. 55 %) beobachtet werden. Auch nahm das mittlere Körpergewicht der Patienten signifikant zu [21].

Abbildung 2. Drug Pipeline der CFTR-Modulatoren

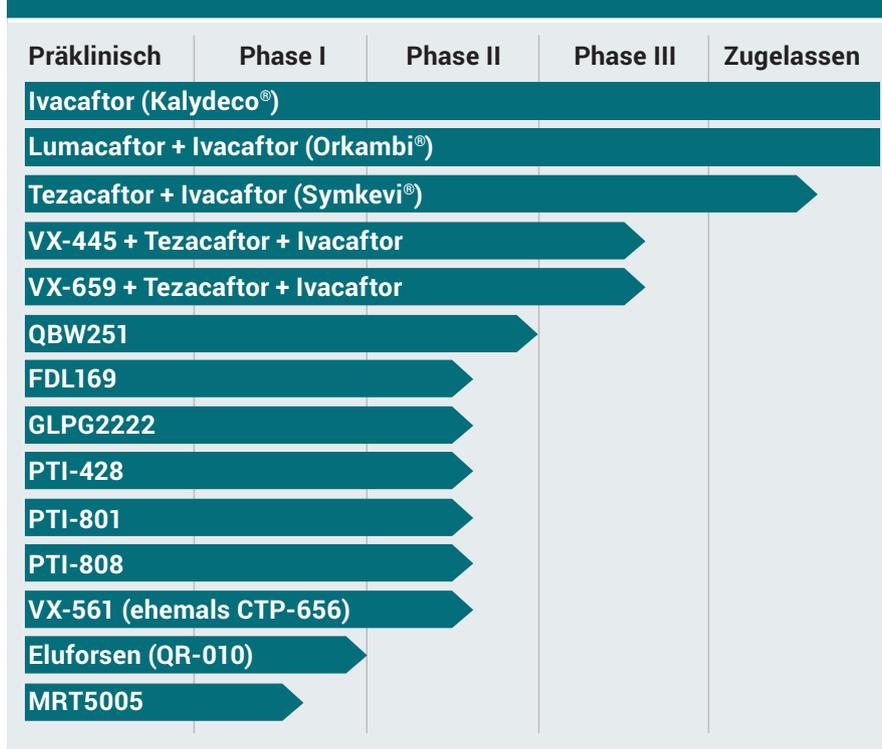


Diagramm erstellt anhand der Daten aus <https://www.cff.org/Trials/Pipeline>, Stand 26.10.2018

Basierend auf diesen signifikanten Therapieeffekten und der guten Verträglichkeit wurde Ivacaftor in Europa zur Behandlung von CF-Patienten ab dem Alter von 2 Jahren mit der Mutation G551D und weiteren Mutationen der Klassen III-VI (G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N oder S549R; R117H ab 18 Jahren) **zugelassen**. Insgesamt sind von diesen Mutationen ca. 13% der CF-Patienten betroffen.

### Lumacaftor

Die meisten Patienten mit Mukoviszidose (ca. 90%) tragen die Mutation F508del auf mindestens einem Allel und ca. 50% der Patienten sind homozygot für diese häufige Mutation. F508del verhindert die korrekte Faltung des CFTR-Proteins und führt so zum Verbleib des mutierten Proteins im endoplasmatischen Retikulum und zum Abbau durch das Proteasom. Um die Faltung des defekten CFTR-Proteins zu

verbessern, wurde die zweite Substanz, Lumacaftor (VX-809), ein CFTR-Korrektor, entwickelt. In Atemwegszellen zeigte die Behandlung mit VX-809 eine gewisse Verbesserung der Reifung und der Funktion von F508del-CFTR (ca. 15% der Funktion des Wildtyps). In Phase-II-Studien konnte mit der Lumacaftor-Monotherapie bei F508del-homozygoten Patienten jedoch nur ein geringer Effekt auf den Schweißtest und keine Verbesserung der Lungenfunktion beobachtet werden [2].

In Kombination mit dem CFTR-Verstärker Ivacaftor konnte die Sicherheit und Wirksamkeit in zwei großen Phase-III-Studien an insgesamt 1108 F508del-homozygoten Patienten im Alter von 12 Jahren und älter gezeigt werden. So führte die **Kombinationstherapie mit Lumacaftor-Ivacaftor** zu einer Verbesserung der Lungenfunktion um ca. 3–4% im FEV1, einer Verbesserung des Gewichts und einer Reduktion

der pulmonalen Exazerbationen um ca. 30% [32]. In einer Studie bei Patienten im Alter von 6–11 Jahren zeigten sich außerdem eine Verbesserung des Lung Clearance Index (LCI) im Gasauswaschverfahren (multiple-breath washout, MBW) und eine Verringerung des Schweißchlorids [4]. Aktuell ist die orale Kombinationstherapie mit den CFTR-Modulatoren Lumacaftor und Ivacaftor zur Behandlung von F508del-homozygoten Patienten mit Mukoviszidose ab einem Alter von 6 Jahren in Europa zugelassen.

### Tezacaftor

Aufgrund von Nebenwirkungen von Lumacaftor, wie Bronchokonstriktion mit Atemnot und einer Cytochrom-P450-3A-Induktion mit erheblichen Medikamenteninteraktionen, wurde der zweite CFTR-Korrektor, Tezacaftor (VX-661), entwickelt [8, 29]. Tezacaftor verbessert analog zu Lumacaftor die Faltung des defekten CFTR-Proteins, hat aber ein günstigeres Nebenwirkungsprofil ohne Bronchokonstriktion und weniger Medikamenteninteraktionen. In den klinischen Studien zeigte sich bei F508del-homozygoten Patienten eine leichte Verbesserung des FEV1 um ca. 4%, eine Verringerung der pulmonalen Exazerbationen um ca. 35% und eine Verringerung des Chloridgehalts im Schweiß um ca. 10 mmol/l [30]. Bei F508del-heterozygoten Patienten mit einer zweiten Mutation mit einer Restfunktion konnte das FEV1 um ca. 7% verbessert werden [23].

Aufgrund dieser Ergebnisse erfolgte die **Zulassung für Tezacaftor-Ivacaftor** in Europa für Patienten ab 12 Jahren, die F508del-homozygot sind oder F508del-heterozygot mit bestimmten Mutationen (P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G und 3849+10kbC→T) im Oktober 2018.

### CFTR-Modulatoren der nächsten Generation

Zudem werden aktuell Strategien zur weiteren Verbesserung der CFTR-Modulatortherapie bei Patienten mit der F508del-Mutation verfolgt. Zum einen soll durch sogenannte CFTR-Amplifier die Anzahl der CFTR-Moleküle erhöht werden und zum anderen sollen weitere CFTR-Korrektoren, die andere Teile des F508del-Moleküls stabilisieren können, dafür sorgen, dass die multiplen Faltungsdefekte behandelt werden [17, 18, 20].

Mehrere CFTR-Korrektoren der nächsten Generation sind aktuell in präklinischen und klinischen Studien. In aktuellen Phase-II-Studien zeigte sich, dass mit einer Dreifachtherapie auf der Basis von Tezacaftor-Ivacaftor zwei Korrektoren der nächsten Generation, VX-445 und VX-659, nach 29 Tagen zu einer deutlichen Verbesserung der Lungenfunktion (>10% im FEV1) und deutlichen Reduktion des Schweißchlorids bei F508del-heterozygoten Patienten führen [5, 14]. Zudem

führte die zusätzliche Einnahme eines CFTR-Korrektors der nächsten Generation (VX-445 und VX-659) bei F508del-homozygoten Patienten, die bereits unter Therapie mit Tezacaftor-Ivacaftor waren, zu einer weiteren Verbesserung der Lungenfunktion um knapp 10% [5, 14].

Sollten sich diese Ergebnisse in Phase-III-Studien bestätigen, könnte der Anteil der Patienten mit Mukoviszidose, die mit CFTR-Modulatoren behandelt werden können, in naher Zukunft auf bis zu ca. 90% aller Patienten ansteigen.

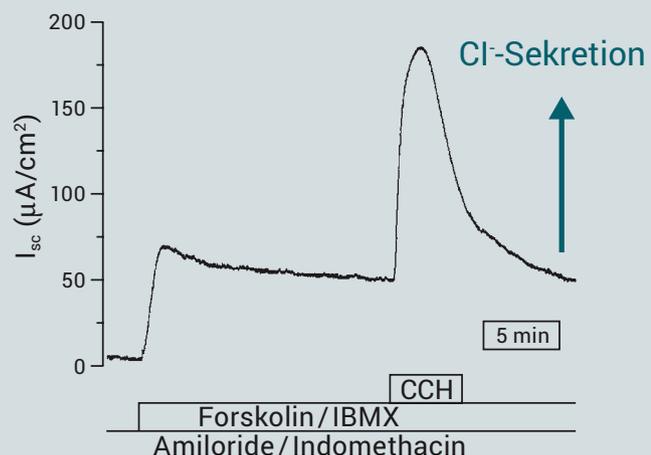
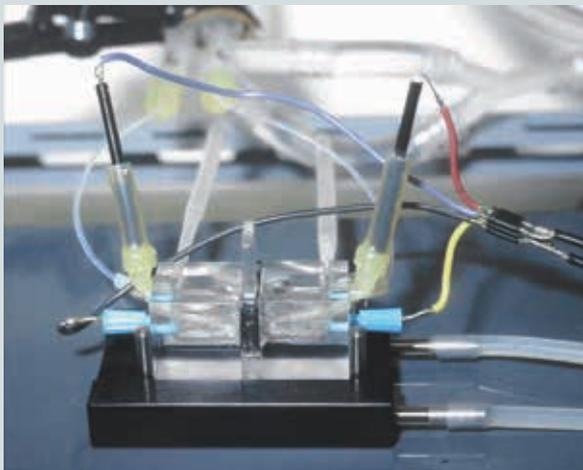
### Vorhersage des individuellen Therapieerfolgs

Trotz des schnellen Fortschritts in der Entwicklung neuer Therapien, die die Ursache der Mukoviszidose behandeln, warten viele Patienten weiterhin auf eine effektive Therapie ihres Basisdefekts [12]. Da ca. 50% der Patienten zwei verschiedene Mutationen tragen, wird insbesondere für diese Patienten

eine Kombinationstherapie notwendig sein, die möglichst beide Defekte adressiert. In den klinischen Studien mit CFTR-Modulatoren zeigte sich zudem eine ausgeprägte Heterogenität in der Verbesserung der Lungenfunktion. Deshalb besteht die Vermutung, dass das Therapieansprechen nicht nur von der CFTR-Mutation alleine, sondern auch von Modifier-Genen des individuellen genetischen Hintergrunds abhängt [28]. Daher sind personalisierte Ansätze, die eine Vorhersage über die **Wirksamkeit von Kombinationen** verschiedener Modulatoren treffen können, für die Auswahl der optimalen Therapie der Patienten mit Mukoviszidose notwendig.

Die Messung des Chloridtransports in **bronchialen Epithelzellkulturen** stellt aktuell den Goldstandard zur Beurteilung der patientenspezifischen Wirksamkeit dar, jedoch ist die Gewinnung der Proben invasiv [1]. Im Vergleich dazu ist eine Gewinnung **nasaler Epithelzellen** durch eine nasale Bürstung unkompliziert und leicht

Abbildung 3. Intestinale Strommessung (ICM)



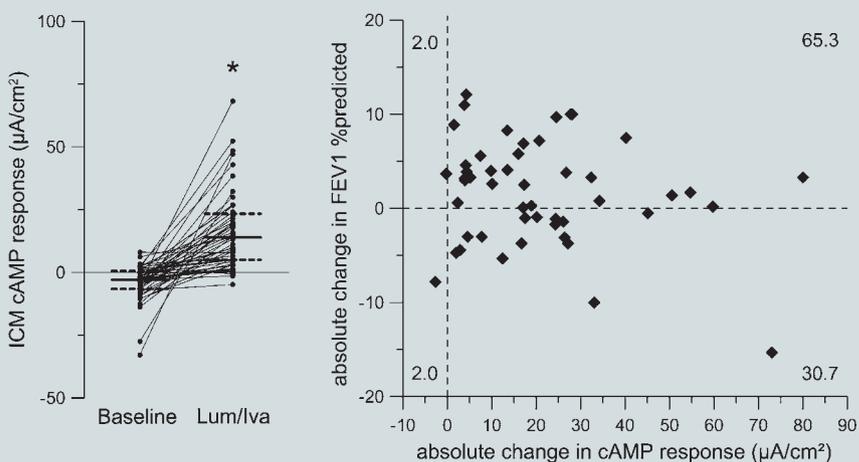
Für die ICM wird eine Rektumschleimhautbiopsie des Patienten in die sogenannte Ussing-Kammer eingespannt (links). Dieses Verfahren erlaubt die zuverlässige Messung der In-vivo-CFTR-Funktion zur Diagnostik der CF und zur Beurteilung der Wirksamkeit von CFTR-Modulatoren. Durch Stimulierung des CFTR-Chloridkanals durch Forskolin/IBMX und Carbachol (CCH) zeigt sich beim gesunden Probanden eine deutliche Chloridsekretion (rechts).

bei Patienten durchzuführen. Daher werden diese aktuell vermehrt zur präklinischen Testung von Modulatortherapien verwendet [19]. Zusätzlich zur Messung der CFTR-Funktion in planaren Zellkulturen wird in den letzten Jahren zunehmend auch die **Messung des Flüssigkeitstransports in Organoiden** aus rektalen Biopsien zur In-vitro-Testung von CFTR-Modulatoren für spezifische CFTR-Mutationen eingesetzt [6].

Zur Beurteilung der Wirksamkeit von CFTR-Modulatoren beim Patienten werden außerdem **Biomarker** herangezogen, die die *In-vivo*-CFTR-Funktion in patientenspezifischem Gewebe messen. Die nasale Potenzialdifferenzmessung und die intestinale Strommessung (intestinal current measurement, ICM) wurden vorher hauptsächlich zur Diagnosestellung bei unklaren Fällen eingesetzt [7]. Die **nasale Potenzialdifferenzmessung** erlaubt hierbei mithilfe einer Nasensonde die Messung des Chloridtransports *in vivo* im Nasenepithel [15].

Bei der **intestinalen Strommessung** werden Rektumschleimhautbiopsien in eine Ussing-Kammer eingespannt und durch Stimulierung der transepitheliale Chloridtransport gemessen [16] (Abb. 3). Hierdurch kann bei der Diagnosestellung zwischen Gesunden, Patienten mit einer CFTR-Restfunktion und Patienten ohne CFTR-Funktion unterschieden werden. In früheren Arbeiten konnte auch gezeigt werden, dass die CFTR-Funktion in der ICM mit dem Schweregrad der Erkrankung bei Mukoviszidose-Patienten (FEV1, Pankreasinsuffizienz) korreliert [13]. Es konnte gezeigt werden, dass die ICM sensitiv ist, um eine Verbesserung der CFTR-Funktion durch Ivacaftor bei G551D-Patienten nachzuweisen. Ivacaftor verbesserte die *In-vivo*-CFTR-Funktion in dieser Patientengruppe auf ca. 50% der normalen CFTR-Aktivität [11].

**Abbildung 4. Verbesserung der *In-vivo*-CFTR-Funktion durch Lumacaftor-Ivacaftor**



Die CFTR-Funktion von F508del-homozygoten Patienten konnte durch die Therapie mit Lumacaftor-Ivacaftor auf ca. 10% der normalen CFTR-Funktion und somit auf ein Level vergleichbar mit dem unteren Bereich von Patienten mit CFTR-Restfunktion verbessert werden (links). Eine Verbesserung der CFTR-Funktion bei einigen Patienten auch ohne kurzfristige (3 Monate) Verbesserung in der Lungenfunktion (FEV1) auf (rechts).

mit frdl. Genehmigung aus Graeber et al. 2018 [10]

In einer multizentrischen Studie im Deutschen Zentrum für Lungenforschung konnte kürzlich gezeigt werden, dass die CFTR-Funktion im rektalen und nasalen Gewebe von F508del-homozygoten Patienten durch die Kombinationstherapie mit Lumacaftor-Ivacaftor auf ca. 10–20% der normalen CFTR-Aktivität und somit auf ein Level vergleichbar mit dem unteren Bereich von Patienten mit CFTR-Restfunktion verbessert werden kann. Interessanterweise trat eine Verbesserung der CFTR-Funktion bei einigen Patienten auch ohne kurzfristige Verbesserung in der Lungenfunktion (FEV1) nach 3 Monaten auf [10] (Abb. 4).

Diese Biomarker der *In-vivo*-CFTR-Funktion ermöglichen in Ergänzung zur präklinischen Testung in Zellsystemen eine Überprüfung der Wirksamkeit der Therapie beim individuellen Patienten in verschiedenen Organsystemen.

## Neue Endpunkte statt FEV1?

Wie sich schon in den Zulassungsstudien der CFTR-Modulatoren zeigte, sind klassische klinische Endpunkte wie das FEV1 kaum geeignet, die Effekte dieser kausalen Therapieoptionen abzubilden. Auch haben Quer- und Längsschnittstudien zur CF-Lungenerkrankung gezeigt, dass das FEV1 inzwischen unter symptomatischer Therapie bei vielen adoleszenten Patienten oft noch im Normalbereich liegt, obwohl bei diesen Menschen morphologische Veränderungen der Lunge im CT oder MRT erkennbar sind. Neben der eingeschränkten Sensitivität des FEV1, Therapieeffekte bei Patienten mit nahezu normaler spirometrischer Lungenfunktion zu erkennen, spricht auch die Notwendigkeit der Kooperation gegen den Einsatz dieses Parameters als Endpunkt in frühen Studien im Säuglings- und Kleinkindalter.

In den letzten Jahren wurden zunehmend alternative, sensitive, nichtinvasive Verfahren entwickelt und optimiert, die die Detektion sowohl der CF-Lungenerkrankung als auch von Therapieeffekten ab Diagnosestellung erlauben. Hierbei kommen v. a. das MBW (multiple breath washout) zur Bestimmung des LCI (Lung Clearance Index) und das Lungen-MRT zum Einsatz. Beim **MBW** wird die Lungenfunktion in Ruheatmung untersucht, was ein geringeres Maß an Kooperation erfordert (Abb. 5). Der **LCI** beschreibt, wie oft das Lungenvolumen in Form der funktionellen Residualkapazität (FRC) umgesetzt werden muss, bis es komplett von einem Markergas befreit ist. Hierbei zeigen höhere Werte eine ungleichmäßigere Belüftung mit der Notwendigkeit von mehr sogenannten lung turnovers zur Befreiung vom Markergas an, d. h. eine schlechtere Lungenfunktion. Als Markergas kommen v. a. Sulfurhexafluorid (SF<sub>6</sub>; vorwiegend im Säuglings- und Kleinstkindesalter) und Stickstoff (N<sub>2</sub>) zum Einsatz.

Das **Lungen-MRT** ist aufgrund der strahlungsfreien Darstellung der Lungenmorphologie besonders für wiederholte Untersuchungen im Rahmen von Langzeitbeobachtungen geeignet. Selbst für die Untersuchung von Säuglingen und Kleinkindern ist hierbei eine Sedierung ausreichend ohne die Notwendigkeit einer Intubation. Zusätzlich kann über die Darstellung der Lungenperfusion eine Aussage zur Funktion getroffen werden. Perfusionsdefizite spiegeln über den Euler-Liljestrand-Reflex (hypoxämische Vasokonstriktion der Vasa publica) Mukusobstruktionen auch kleinster Atemwege (unter der morphologischen Auflösungsgrenze des MRT, aber auch des CT) wider.

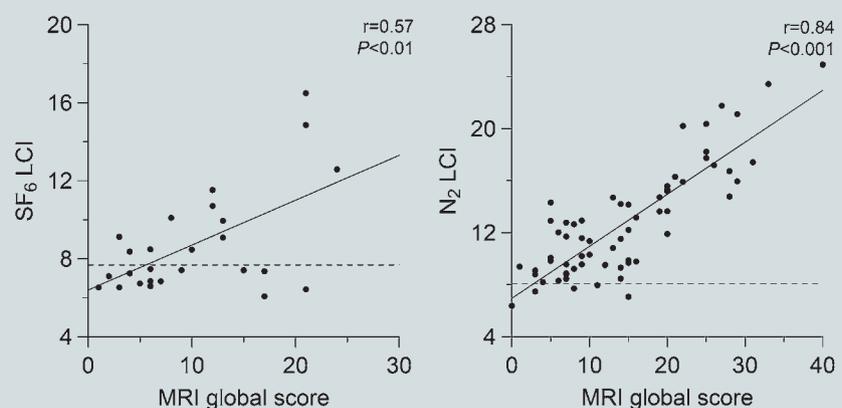
Diese Veränderungen gelten als reversibel, weshalb sie sich gut dafür eignen,

Abbildung 5. Durchführung N<sub>2</sub>-MBW im Vorschulalter



Ein knapp 5-jähriges Mädchen bei der Durchführung des N<sub>2</sub>-MBW (multiple breath washout). Zum Auswaschen des in der Lunge residenten Stickstoffs atmet sie über das Mundstück 100 % O<sub>2</sub> ein. Sobald die Konzentration des N<sub>2</sub> bei der Ausatmung in drei konsekutiven Atemzügen  $\leq 2,5$  % der Ausgangskonzentration ist, ist die Messung beendet.

Abbildung 6. Korrelation des Lung Clearance Index (LCI) mit dem globalen MRT-Score bei CF-Patienten



Der globale MRT-Score ist die Summe aus morphologischen Auffälligkeiten wie z.B. Bronchialwandverdickungen, Bronchiektasen und Mucus Plugging und Perfusionsdefiziten. Sowohl bei Kindern im Alter von 0–4 Jahren (SF<sub>6</sub>-MBW; links) als auch bei älteren Kindern und Jugendlichen mit CF (N<sub>2</sub>-MBW; rechts) zeigt sich eine gute Korrelation von MRT-Auffälligkeiten mit der Höhe des LCI. Die gestrichelte Linie spiegelt die obere Grenze des LCI-Normwerts des altersentsprechenden Kontrollkollektivs wider.

das Ansprechen auf eine Therapie zu kontrollieren, die die Verbesserung der Lungenbelüftung durch Reduktion von Mukus zum Ziel hat. Es ist gelungen, mit diesen beiden Modalitäten ab dem Säuglingsalter Auffälligkeiten bei CF-Patienten zu erfassen, die bei lungengesunden Kontrollen nicht nachweisbar sind. Hierbei zeigte sich eine gute Übereinstimmung zwischen dem LCI und den MRT-Befunden [26] (Abb. 6). Innerhalb des Deutschen Zentrums für Lungenforschung sind beide Verfahren inzwischen für den multizentrischen Einsatz ab dem Säuglingsalter validiert worden [25, 33]. LCI und MRT konnten zudem in einer multizentrischen Studie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Inhalation mit hyper-toner Kochsalzlösung bei Säuglingen mit CF erfolgreich eingesetzt werden [27].

Neben dem Einsatz als Endpunkte in Studien können LCI und MRT auch helfen, das individuelle Ansprechen auf z. B. eine CFTR-Modulatortherapie zu beurteilen und ermöglichen damit die Steuerung einer personalisierten Therapie.

## Fazit

Die Entdeckung des CFTR-Gens und die Aufklärung der Krankheitsmechanismen

der CF-Lungenerkrankung haben nicht nur die Grundlagen für die Entwicklung dieser Strategien zur Pharmakotherapie des CF-Basisdefekts geschaffen, sondern waren auch Motivation für Ärzte und Wissenschaftler, sich intensiv mit der klinischen Forschung und der Klinik der Mukoviszidose zu beschäftigen. Nicht zuletzt deshalb war es bisher bereits möglich, spezialisierte CF-Zentren zu etablieren, die symptomorientierte CF-Therapie (z. B. inhalative Mukolytika und Antibiotika) und Therapiestandards stetig weiter zu entwickeln und damit das mittlere Überlebensalter von CF-Patienten in Deutschland auf ca. 40 Jahre anzuheben. Inzwischen stehen kausale Therapieoptionen für etwa die Hälfte der CF-Patienten (ab dem Alter von 2 bzw. 6 Jahren) zur Verfügung, durch die beschriebenen Dreifachkombinations-Therapien wird sich der Kreis der behandelbaren Patienten noch einmal erweitern.

Die entscheidenden Herausforderungen für die nächsten Jahre bleiben die noch effektivere Korrektur von F508del-CFTR, die Korrektur von Stopp- und Splice-Mutationen sowie der optimale Einsatz dieser neuen kausalen Therapieoptionen zur Prävention und Therapie chronischer Lungenschäden.

### Dr. med. Simon Gräber

Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt  
Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Augustenburger Platz 1 | 13353 Berlin  
[simon.graeber@charite.de](mailto:simon.graeber@charite.de)

### Dr. med. Mirjam Stahl

Sektion Pädiatrische Pneumologie,  
Allergologie und Mukoviszidose-Zentrum  
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin  
Abteilung Translationale Pneumologie,  
Zentrum für Translationale Lungenforschung,  
Universitätsklinikum Heidelberg  
Im Neuenheimer Feld 430 | 69120 Heidelberg  
[mirjam.stahl@med.uni-heidelberg.de](mailto:mirjam.stahl@med.uni-heidelberg.de)

### Interessenkonflikte:

*Frau Dr. Stahl hat von der Firma Vertex ein Honorar für die Veröffentlichung eines CME-Moduls in der Zeitschrift Monatschrift Kinderheilkunde erhalten. Zudem ist sie als Studienärztin tätig in AMG-Studien, gesponsert durch Vertex, Galapagos, Novartis, Parion, E-Rare HCQ EU.*

*Herr Dr. Gräber ist als Studienarzt tätig in AMG-Studien, gesponsert durch Vertex, Galapagos, Novartis, Parion.*

## Literatur

- Cholon DMGM. Recent progress in translational cystic fibrosis research using precision medicine strategies. *J Cyst Fibros* 2018; 17(2): S52-S60
- Clancy JP, Rowe SM, Accurso FJ et al. Results of a phase IIIa study of vx-809, an investigational cftr corrector compound, in subjects with cystic fibrosis homozygous for the f508del-cftr mutation. *Thorax* 2012; 67: 12-18
- Cystic fibrosis foundation drug development pipeline. Accessed 26.10.2018. Available from: [www.cff.org/Trials/Pipeline](http://www.cff.org/Trials/Pipeline).
- Davies J, Sheridan H, Bell N et al. Assessment of clinical response to ivacaftor with lung clearance index in cystic fibrosis patients with a g551d-cftr mutation and preserved spirometry: A randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 630-638
- Davies JC, Moskowitz SM, Brown C et al. Group VXS. Vx-659-tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis and one or two phe508del alleles. *N Engl J Med* 2018; 379: 1599-1611
- Dekkers JF, Wiegerinck CL, de Jonge HR et al. A functional cftr assay using primary cystic fibrosis intestinal organoids. *Nat Med* 2013; 19: 939-945
- Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie. S2k-leitlinie: Diagnose der mukoviszidose. 2013. Accessed 26.10.2018]. ([https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/026-023IS\\_S2k\\_Diagnose\\_der\\_Mukoviszidose\\_2013-07-abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/026-023IS_S2k_Diagnose_der_Mukoviszidose_2013-07-abgelaufen.pdf)).
- Donaldson SH, Pilewski JM, Griese M et al. Group VXS. Tezacaftor/ivacaftor in subjects with cystic fibrosis and f508del/f508del-cftr or f508del/g551d-cftr. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197: 214-224
- Gentzsch M, Mall MA. Ion channel modulators in cystic fibrosis. *Chest* 2018; 154: 383-393
- 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
- Graeber SY, Hug MJ, Sommerburg O et al. Intestinal current measurements detect activation of mutant cftr in patients with cystic fibrosis with the g551d mutation treated with ivacaftor. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 1252-1255
- Grasemann H. Cftr modulator therapy for cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2017; 377: 2085-2088
- Hirtz S, Gonska T, Seydewitz HH et al. Cftr cl-channel function in native human colon correlates with the genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Gastroenterology* 2004; 127: 1085-1095
- Keating D, Marigowda G, Burr L et al. Group VXS. Vx-445-tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic

- fibrosis and one or two phe508del alleles. *N Engl J Med* 2018; 379: 1612-1620
- 15 Knowles MR, Carson JL, Collier AM, Gatzky JT, Boucher RC. Measurements of nasal transepithelial electric potential differences in normal human subjects in vivo. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 484-490
  - 16 Mall M, Bleich M, Schurlein M et al. Cholinergic ion secretion in human colon requires coactivation by camp. *Am J Physiol* 1998; 275: G1274-1281
  - 17 Molinski SV, Ahmadi S, Ip W, Ouyang H et al. Orkambi(r) and amplifier co-therapy improves function from a rare cftr mutation in gene-edited cells and patient tissue. *EMBO Mol Med* 2017; 9: 1224-1243
  - 18 Okiyoneda T, Veit G, Dekkers JF et al. Mechanism-based corrector combination restores deltaf508-cftr folding and function. *Nat Chem Biol* 2013; 9: 444-454
  - 19 Pranke IM, Hatton A, Simonin J et al. Correction of cftr function in nasal epithelial cells from cystic fibrosis patients predicts improvement of respiratory function by cftr modulators. *Sci Rep* 2017; 7: 7375
  - 20 Rabeh WM, Bossard F, Xu H, Okiyoneda T, Bagdany M, Mulvihill CM, Du K, di Bernardo S, Liu Y, Koner-mann L, Roldan A, Lukacs GL. Correction of both nbd1 energetics and domain interface is required to restore deltaf508 cftr folding and function. *Cell* 2012; 148: 150-163
  - 21 Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Drevinek P, Griese M, McKone EF, Wainwright CE, Konstan MW, Moss R et al. A cftr potentiator in patients with cystic fibrosis and the g551d mutation. *N Engl J Med* 2011; 365: 1663-1672
  - 22 Riordan JR, Rommens JM, Kerem B et al. Identification of the cystic fibrosis gene: Cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989; 245: 1066-1073
  - 23 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
  - 24 Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Mechanisms of Disease. Cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 352: 1992-2001
  - 25 Stahl M, Graeber SY, Joachim C et al. Three-center feasibility of lung clearance index in infants and preschool children with cystic fibrosis and other lung diseases. *J Cyst Fibros* 2018; 17: 249-255
  - 26 Stahl M, Wielputz MO, Graeber SY et al. Comparison of lung clearance index and magnetic resonance imaging for assessment of lung disease in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 349-359
  - 27 Stahl M, Wielputz MO, Ricklefs I et al. Preventative inhalation of hypertonic saline in infants with cystic fibrosis (presis): A randomized, double-blind, controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2018 [Epub ahead of print].
  - 28 Strug LJ, Gonska T, He G et al. Cystic fibrosis gene modifier slc26a9 modulates airway response to cftr-directed therapeutics. *Hum Mol Genet* 2016; 25: 4590-4600
  - 29 Talamo Guevara M, McColley SA. The safety of lumacaftor and ivacaftor for the treatment of cystic fibrosis. *Expert Opin Drug Saf* 2017; 16: 1305-1311
  - 30 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
  - 31 Van Goor F, Hadida S, Grootenhuys PD et al. Rescue of cf airway epithelial cell function in vitro by a cftr potentiator, vx-770. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 18825-18830
  - 32 Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW. Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for phe508del cftr. *N Engl J Med* 2015; 373: 1783-1784
  - 33 Wielputz MO, von Stackelberg O, Stahl M et al. Multicentre standardisation of chest mri as radiation-free outcome measure of lung disease in young children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2018; 17: 518-527

## Johannes-Wenner-Forschungspreis

Die Deutsche Lungenstiftung e.V. und die Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP) loben gemeinsam den **Johannes-Wenner-Forschungspreis** in Höhe von 15.000 Euro aus.

Ziel des Johannes-Wenner-Forschungspreises ist es, Forschungs- und Projektarbeiten von Mitgliedern der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie zu unterstützen. Dadurch soll die Versorgung und Behandlung von Kindern mit Lungenerkrankungen verbessert werden.

Der Preis richtet sich an Ärztinnen und Ärzte sowie Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, die Themen der pädiatrischen Pneumologie sowohl im klinischen Bereich wie auch im Grundlagenbereich bearbeiten möch-



ten. Der Preis wird an eine Person oder ein Team vergeben; das Preisgeld soll der Bearbeitung des beantragten Forschungsprojekts dienen. Ein-sendeschluss der Bewerbung ist der 1.12.2019 bei der Geschäftsstelle der GPP ([gpp@pneumologie.de](mailto:gpp@pneumologie.de)).

Weitere Informationen unter:

<https://www.paediatische-pneumologie.eu/ueber-uns/preise/ausschreibungen/>



Prof. Dr. Johannes Wenner war Mitbegründer der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie

## TOPIC

# Primäre ziliäre Dyskinesie

## Was der Kinderpneumologe wissen sollte

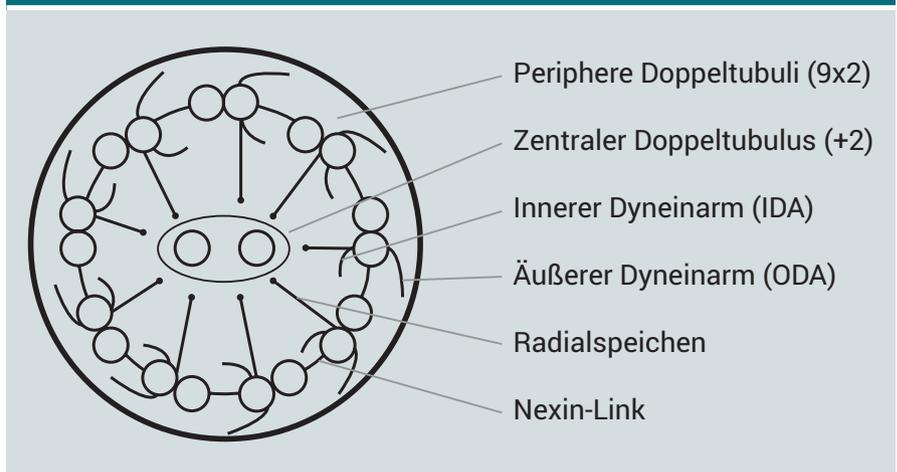
Nicolaus Schwerk und Julia Carlens, Hannover

Die primäre ziliäre Dyskinesie (PCD) ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung mit Hauptmanifestation im Bereich Atemwege. Bedingt durch eine Zilienfunktionsstörung kommt es zu einer Einschränkung der mukoziliären Clearance mit Sekretakkumulation und dadurch begünstigten chronischen Infektionen. Unbehandelt führt das zu irreversiblen Schäden des Lungenparenchyms mit der Entwicklung von Bronchiektasen. Obwohl die meisten Patienten von Geburt an typische Symptome aufweisen, wird die Diagnose oft zu spät und nicht selten erst im Erwachsenenalter gestellt. Trotz fehlender evidenzbasierter Behandlungskonzepte kann davon ausgegangen werden, dass eine frühe Diagnose den Krankheitsverlauf positiv beeinflusst. Die Diagnosesicherung ist aufwendig und nur in wenigen spezialisierten Zentren möglich. Die Verdachtsdiagnose kann jedoch anhand einer guten Anamnese bei Vorhandensein typischer Symptome leicht und schnell gestellt werden. Ziel dieses Artikels ist es, neben einer kurzen Übersicht des Krankheitsbildes Möglichkeiten einer rationalen, kostengünstigen Diagnostik für die tägliche Praxis aufzuzeigen.

### Fehlfunktion der Zilien

Die primäre ziliäre Dyskinesie (PCD) ist eine vererbte Erkrankung, welche sich infolge der gestörten Zilienfunktion insbesondere durch chronische Infektionen der oberen und unteren Atemwege auszeichnet. Die Symptome beginnen in den meisten Fällen bereits direkt nach der Geburt und lassen sich von einer eingeschränkten mukoziliären Clearance durch eine Funktionsstörung respiratorischer Zilien ableiten: Diese komplex aufgebauten, haarartigen Organellen befinden sich auf der Oberfläche respiratorischer Epithelzellen. Durch den gerichteten und synchronen Zilienschlag werden bei gesunden Menschen Sekrete, Zelldetritus, inhalierte Partikel, Bakterien, Viren und Pilzsporen kontinuierlich aus den oberen und unteren Atemwegen in Richtung Oropharynx transportiert und von dort verschluckt. Das Krankheitsbild der PCD wird durch einen abnormalen bzw. ineffizienten Zilienschlag verursacht, dem meistens, aber nicht immer, ein struktureller Defekt des Zilienaufbaus zugrunde liegt (Abb. 1) [11, 14, 44].

Abbildung 1. Schematischer Aufbau respiratorischer Zilien



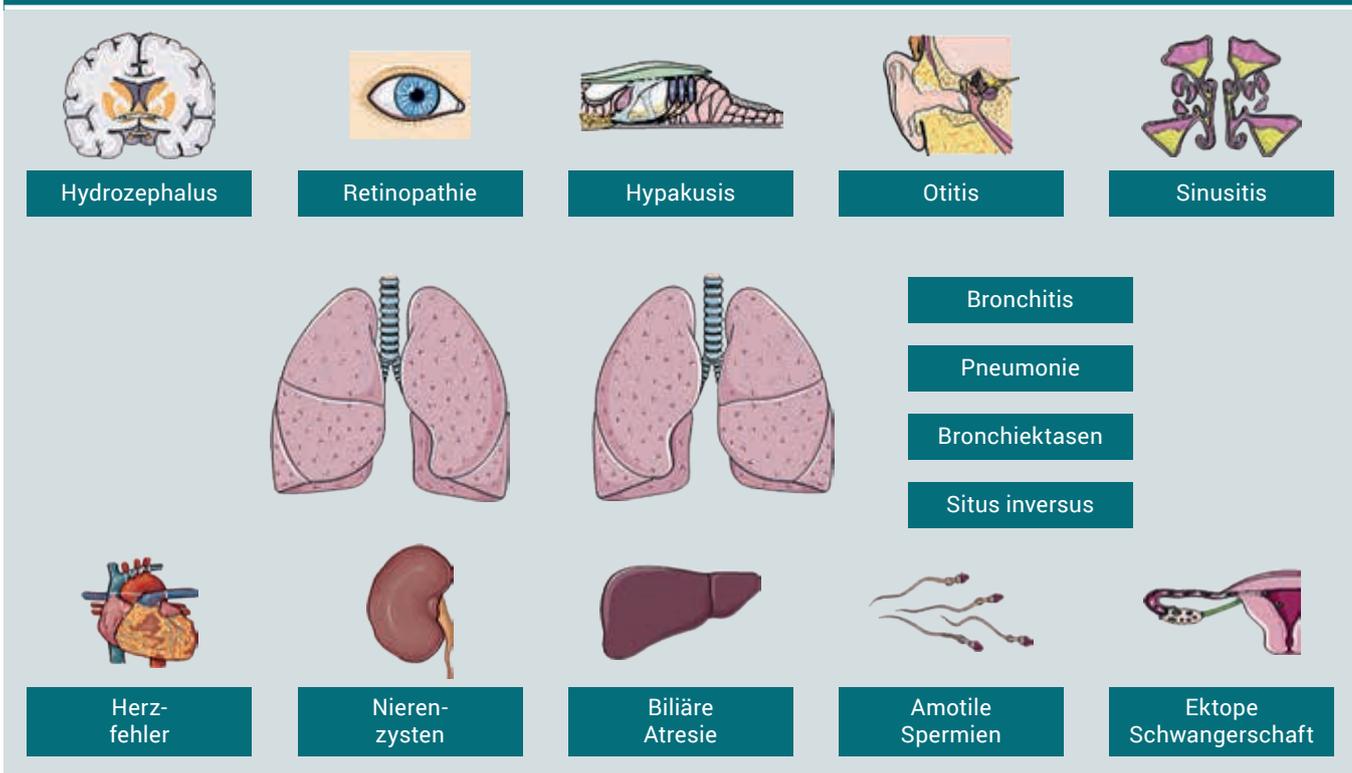
Neben der Lunge sind motile Zilien u. a. auch auf Epithelzellen des Mittelohrs, der Nasennebenhöhlen, der Eileiter sowie auf dem Ependym des zentralen Nervensystems lokalisiert. Auch die Spermienmotilität ist abhängig von der Zilienfunktion. Das erklärt die vielfachen extrapulmonalen Manifestationen einer PCD [10, 15] (Abb. 2). Darüber hinaus sind Zilien maßgeblich an der Entwicklung und der korrekten Lateralisation der Organe während der Embryonalperiode beteiligt. Aus diesem Grund liegt bei etwa 50% aller

PCD-Patienten ein Situs inversus bzw. eine Situs-Anomalie vor [39].

### Diagnose zu oft verspätet

Angaben zur Prävalenz variieren zwischen 1:4000 bis 1:40.000 in Abhängigkeit von der Art der Erfassung und dem Ort der Untersuchung [17, 24]. In Europa erscheint eine Prävalenz von 1:10.000 bis 1:15.000 realistisch [7], auch wenn eine relevante Dunkelziffer nicht auszuschließen ist. In Ländern bzw. Populati-

Abbildung 2. Mögliche Organmanifestationen bei PCD



Organschemata aus Servier Medical Art unter Creative Commons Attribution 3.0 Unported License (<https://smart.servier.com>)

onen mit hoher Konsanguinitätsrate ist von einer höheren Prävalenz auszugehen, was insbesondere bei Immigranten aus östlichen Ländern und entsprechenden Symptomen bedacht werden sollte [1, 33, 41].

In einer multizentrischen europäischen Querschnittuntersuchung lag das Durchschnittsalter aller PCD-Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei 5,3 Jahren und bei Patienten mit Situs inversus bei 3,5 Jahren [24]. Da aber in dieser Studie erwachsene Patienten unterrepräsentiert waren, ist davon auszugehen, dass das Durchschnittsalter insgesamt zum Diagnosezeitpunkt höher liegt. So lag in einer Studie von Shah und Mitarbeitern bei 151 erwachsenen Patienten das mediane Alter zum Zeitpunkt der Diagnose bei 23,5 Jahren [38]. In einer weiteren Untersuchung stellten sich 70% aller Patienten mehr als 50-mal aufgrund

PCD-typischer Beschwerden bei einem Arzt vor, bevor die Diagnose gestellt wurde [41].

Auch wenn die Schwere und der Verlauf der Erkrankung von vielen Faktoren abhängen, z. B. dem zugrunde liegenden genetischen Defekt, dem Zeitpunkt der Diagnose und der Art der Therapie, so ist insgesamt von einer erheblichen Morbidität und auch relevanten Mortalität auszugehen. Es konnte gezeigt werden, dass bereits Schulkinder zu einem relevanten Anteil Bronchiektasen aufweisen [15], schlecht gedeihen [9, 12] und eine eingeschränkte Lungenfunktion aufweisen [9, 26, 31]. In einer Erwachsenen-Kohorte lagen bei 98% aller Patienten Bronchiektasen vor und bei 38% eine schwere Einschränkung der Lungenfunktion mit einer FEV1 <40% [31]. In einem Zeitraum von 1991–2015 wurden dem US-amerikanischen United Network for Organ

Sharing Registry insgesamt 28 Lungentransplantationen bei PCD-Patienten gemeldet [13].

## Typische Symptomkonstellation

Auch wenn die Beschwerden in ihrer Art und Ausprägung deutlich variieren können, so fallen fast alle Patienten bereits unmittelbar nach Geburt durch ein typisches Symptommuster auf (Tab. 1). Bei etwa 50% aller Patienten liegt ein Situs inversus vor [40]. Etwa 80% aller betroffenen Kinder entwickeln nach Geburt ein **Atemnotsyndrom** mit Sauerstoffbedarf, was häufig als neonatale Pneumonie fehlinterpretiert wird [29]. Bei allen Patienten beginnt ein **chronischer, feuchter Husten**, der zeitlebens persistiert, bereits in den ersten Lebenstagen [20]. Etwa 80% leiden an einer chronischen Rhinitis.

**Tabelle 1. Altersabhängige Prävalenz von klinischen Symptomen und Befunden bei PCD**

PCD-typische Symptome	Jüngstes Alter, wenn Symptome bei >50 % vorhanden	Jüngstes Alter, wenn Symptome bei >80 % vorhanden
Neonatales Atemnotsyndrom	12 Stunden nach Geburt	24 Stunden nach Geburt
Lateralisationsdefekte	Bei ca. 50 % aller PCD-Patienten	
Rezidivierende Otitiden	Säuglingsalter	Säuglingsalter
Chronische Paukenergüsse	Säuglingsalter	Säuglingsalter
Chronischer Husten	Säuglingsalter	Säuglingsalter
Chronische Rhinitis	Säuglingsalter	Säuglingsalter
Chronische Pansinusitis	Vorschulalter	Schulalter
Rezidivierende Infekte der unteren Atemwege	Säuglingsalter	Vorschulalter
Bronchiektasen	Schulalter	Erwachsenenalter
Männliche Infertilität	-	Erwachsenenalter

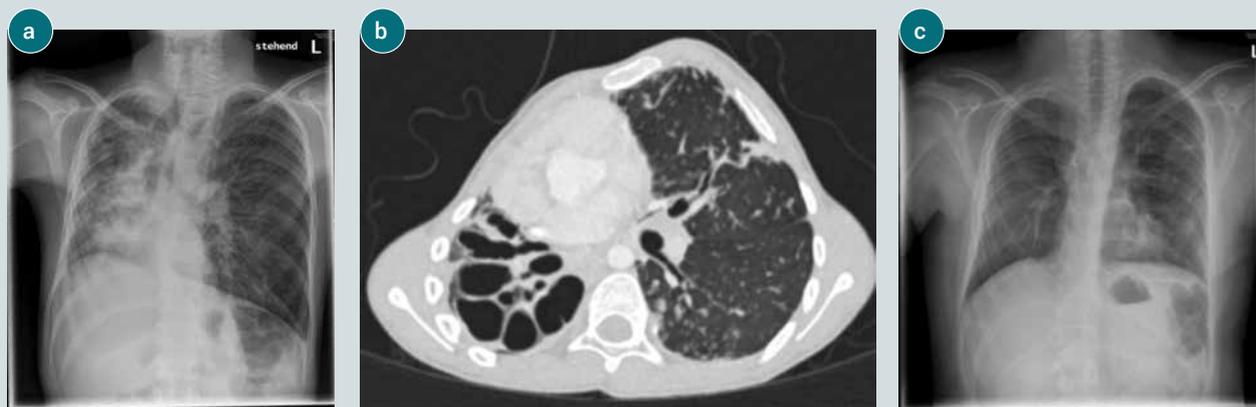
modifiziert nach Shapiro et al. 2016

Im weiteren Verlauf erkranken Kinder häufig an rezidivierenden Otitiden und einer chronischen Belüftungsstörung des Mittelohrs mit dadurch bedingter Schallleitungsschwerhörigkeit [8]. Aus diesem Grund erfolgen bei einem Großteil der Patienten wiederholte **HNO-ärztliche Eingriffe** wie Parazentese und Paukenröhrchen-Einlage [8, 20]. Da die Zahl

und die Ausprägung der Otitiden sowie der Tubenbelüftungsstörung mit zunehmendem Wachstum/Alter meist spontan zurückgehen [36] und durch wiederholte HNO-ärztliche Eingriffe von einem erhöhtem Risiko persistierender, iatrogenen Trommelfeldefekte ausgegangen werden muss, sollte die Indikation für eine Operation im HNO-Bereich insbesondere

bei Kindern sehr zurückhaltend gestellt werden [3, 25, 42]. Mit zunehmender Pneumatisation der Nasennebenhöhlen (NNH) kommt es zu rezidivierenden bzw. chronischen Sinusitiden sowie der Ausbildung von Nasenpolypen [20].

Da eine isolierte Polyposis nasi im Kindesalter sehr selten auftritt, muss bei

**Abbildung 3. Röntgenbilder und CT-Thorax eines 12-jährigen Jungen mit gesicherter PCD**

- a) Röntgen-Thorax.; Überwiegend rechtsseitige, flächige Infiltrate und Konsolidierungen. Rechtsseitiger Zwerchfellhochstand.  
 b) CT-Thorax mit Kontrastmittelgabe: Ausgeprägte Bronchiektasen der gesamten rechten Lunge mit narbiger Schrumpfung und sekundärer Thoraxdeformität sowie diffuse bronchiolitische Veränderungen mit Tree-in-bud-Zeichen links.  
 c) Röntgen-Thorax-Aufnahme 6 Monate nach bilateraler sequenzieller Lungentransplantation.

deren Vorhandensein immer differenzialdiagnostisch an eine Cystische Fibrose (CF), einen Immundefekt oder an eine PCD gedacht werden. Es gibt Hinweise dafür, dass viele Patienten deutlich und anhaltend von Operationen im Bereich der NNH profitieren [2].

Neben dem chronisch feuchten Husten erkranken PCD-Patienten häufig an rekurrierenden akuten **Infektionen der unteren Atemwege** [20]. Bei mehr als 50% der Schulkinder und bei nahezu 100% aller Erwachsenen lassen sich **Bronchiektasen** nachweisen, bevorzugt in den Mittel- und Unterlappen [18].

Unbehandelt kann die Erkrankung zu einer terminalen respiratorischen Insuffizienz mit der Notwendigkeit einer Lungentransplantation führen, in seltenen Fällen bereits im Kindesalter [13] (Abb. 3).

Als Manifestationen einer PCD jenseits der Atemwege sind u. a. angeborene Herzfehler (meist Ventrikelseptumdefekt), Hydrocephalus internus, polyzystische Nierenerkrankung, Retinitis pigmentosa und die biliäre Atresie bekannt [40]. Bei weiblichen Patienten ist das Risiko einer extrauterinen Gravidität deutlich erhöht und nahezu 100% der männlichen Patienten sind aufgrund immotiler bzw. hypomotiler Spermien zeugungsunfähig [27, 30, 40].

## Rationales Vorgehen in der täglichen Praxis

Bereits durch eine gute Anamnese und Erhebung der klinischen Symptome kann bei den meisten Patienten der konkrete Verdacht auf eine PCD gestellt werden. Kürzlich wurde ein Scoring-System (**Primary Ciliary Dyskinesia Rule, PICADAR**) validiert, mithilfe dessen die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer PCD bei Patienten mit chronisch feuchtem Husten

**Tabelle 2. PICADAR-Score**

Frage	Ja – Bitte PICADAR komplettieren Nein – STOPP. PICADAR ist nicht für Patienten ohne feuchten Husten konzipiert	
	zum Termin	2
Hat der Patient einen täglichen feuchten Husten, der bereits in früher Kindheit begann?		
Wurde der Patient vor oder zum Termin geboren?	zum Termin	2
Bestanden pulmonale Symptome in der Neonatalperiode (z.B. Tachypnoe, Husten, Pneumonie)?	Ja	2
Wurde der Patient auf einer neonatologischen Station behandelt?	Ja	2
Hat der Patient eine Situsanomalie (Situs inversus oder Heterotaxie)?	Ja	4
Hat der Patient einen angeborenen Herzfehler?	Ja	2
Hat der Patient eine persistierende, ganzjährige Rhinitis?	Ja	1
Hat der Patient chronische Probleme im HNO-Bereich (z.B. Otorrhoe, Serotympanon, Schwerhörigkeit, Trommelfellperforation)?	Ja	1
<b>Gesamt-Score =</b>		

modifiziert nach Behan et al. 2016

sehr gut abgeschätzt werden kann (Tab. 2) [4]. Mit einer Sensitivität von 0,90 und einer Spezifität von 0,75 (bei einem Cut-off-Score von 5) ist dieser aus lediglich 8 Fragen bestehende Test insbesondere bei Kindern hervorragend als Screening-Tool für die tägliche Praxis geeignet.

In einer ebenfalls kürzlich publizierten Studie untersuchten Rademacher et al. 185 ausschließlich erwachsene Patienten mit Non-CF-Bronchiektasen, 32 davon mit PCD. Dabei verglichen sie die gemessene nasale Stickstoffmonoxid-Flussrate (nNO) sowie einen modifizierten PIDACAR-Score (Tab. 2) zwischen den beiden Gruppen. Das nNO war in der PCD-Gruppe signifikant niedriger

als in der Non-PCD-Gruppe (Mittelwert: 25 nl/min versus 227 nl/min) und der modifizierte PIDACAR-Score signifikant höher (Mittelwert: 5 versus 1). Ein nNO von 77 nl/min sowie ein modifizierter PIDACAR-Score von 2 waren mit einer Sensitivität von 1,00 und einer Spezifität von 0,89 die besten diskriminativen Werte, um zwischen diesen beiden Gruppen zu unterscheiden [37].

Somit können mithilfe einfacher, kostengünstiger und nichtinvasiver Screeningmethoden pädiatrische und erwachsene Patienten mit chronischem Husten bzw. Bronchiektasen erfasst und zur weiteren Diagnostik an spezialisierte Zentren weitergeleitet werden. Die aktuelle Leit-

linie der European Respiratory Society empfiehlt ebenfalls die Anwendung des PICADAR-Scores und eine erweiterte PCD-Diagnostik bei folgenden Konstellationen [25]:

- I Patienten mit Situsanomalien und Vorhandensein mehrerer der folgenden Befunde: Persistierender feuchter Husten, angeborene Herzfehler, chronische Rhinitis, chronische Affektionen des Mittelohrs, Beschwerden im Bereich der oberen und unteren Atemwege oder Intensivpflichtigkeit bei reifen Neugeborenen.
- I Patienten mit regelrechtem Situs, aber PCD-suggestiven Befunden wie unter 1 genannt.
- I Geschwister von PCD-Patienten, insbesondere bei Vorhandensein mehrerer der unter 1 genannten Symptome.

## Diagnosesicherung

Eine PCD lässt sich derzeit nicht mit einer einzelnen Testmethode sicher diagnostizieren bzw. ausschließen. Die Sicherung der Diagnose erfolgt vielmehr aus einer Kombination von typischer Klinik und unterschiedlichen Testverfahren. Die dafür aktuell verfügbaren bzw. empfohlenen Untersuchungsmethoden sind in Kasten 1 aufgeführt. Auf sie wird in dieser Arbeit bewusst nicht im Detail eingegangen. Da sie zum Teil sehr aufwendig sind und ein

hohes Maß an Erfahrung erfordern, sollte jeder Patient bei bestehendem Verdacht immer an ein Zentrum überwiesen werden [16, 25, 32, 40].

### Kasten 1. Untersuchungsmethoden zur Diagnostik der primären ziliären Dyskinesie

- I Nasales Stickstoffmonoxid
- I Genetik
- I Nasale Zilienbürste (alternativ bronchiale Entnahme) mit
  - a. Hochfrequenzvideoanalyse des Zilienschlags
  - b. Elektronenmikroskopie
  - c. Immunfluoreszenz

Jeder diagnostische Test hat bestimmte Vor- und Nachteile und nicht jede Untersuchungsmethode ist überall verfügbar [7, 16, 20, 24, 25, 31, 32, 40]. So lassen sich z. B. bei Patienten mit einer homozygoten DNAH11-Mutation eine typische Symptomkonstellation und ein erniedrigtes nNO nachweisen, aber keine Strukturdefekte in der Elektronenmikroskopie und allenfalls geringgradige Auffälligkeiten in der Hochfrequenzvideoanalyse des Zilienschlags [21]. Manche Patienten mit einer biallelen Mutation im RSPH1-Gen weisen wiederum ein im Normbereich liegendes nNO auf [22]. Bei Kindern unter 6 Jahren ist

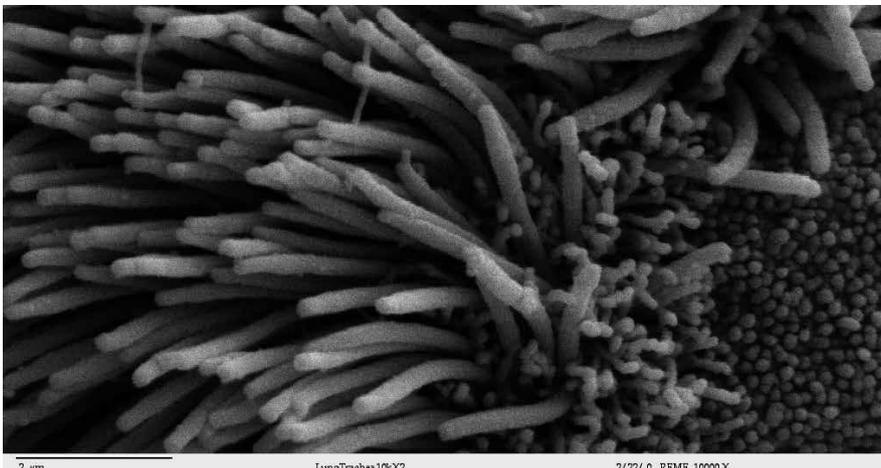
die Messung des nNO mangels verfügbarer Normwerte und insuffizienter Messtechnik diagnostisch nicht sicher aussagekräftig, kann aber im Einzelfall als Screeningmethode hilfreich sein. Bei der elektronenmikroskopischen Begutachtung der inneren Dyneinarme kommt es häufig zu falsch positiven bzw. widersprüchlichen Untersuchungsergebnissen, weshalb ein Defekt der inneren Dyneinarme durch mindestens eine weitere elektronenmikroskopische Untersuchung bzw. einen anderen Test bestätigt werden muss [25, 35].

Darüber hinaus wird von bestimmten überwiegend früher eingesetzten Untersuchungsmethoden, wie z. B. dem Sacharintest, aufgrund schlechter Sensitivitäten und Spezifitäten abgeraten (Kasten 2) [25, 40].

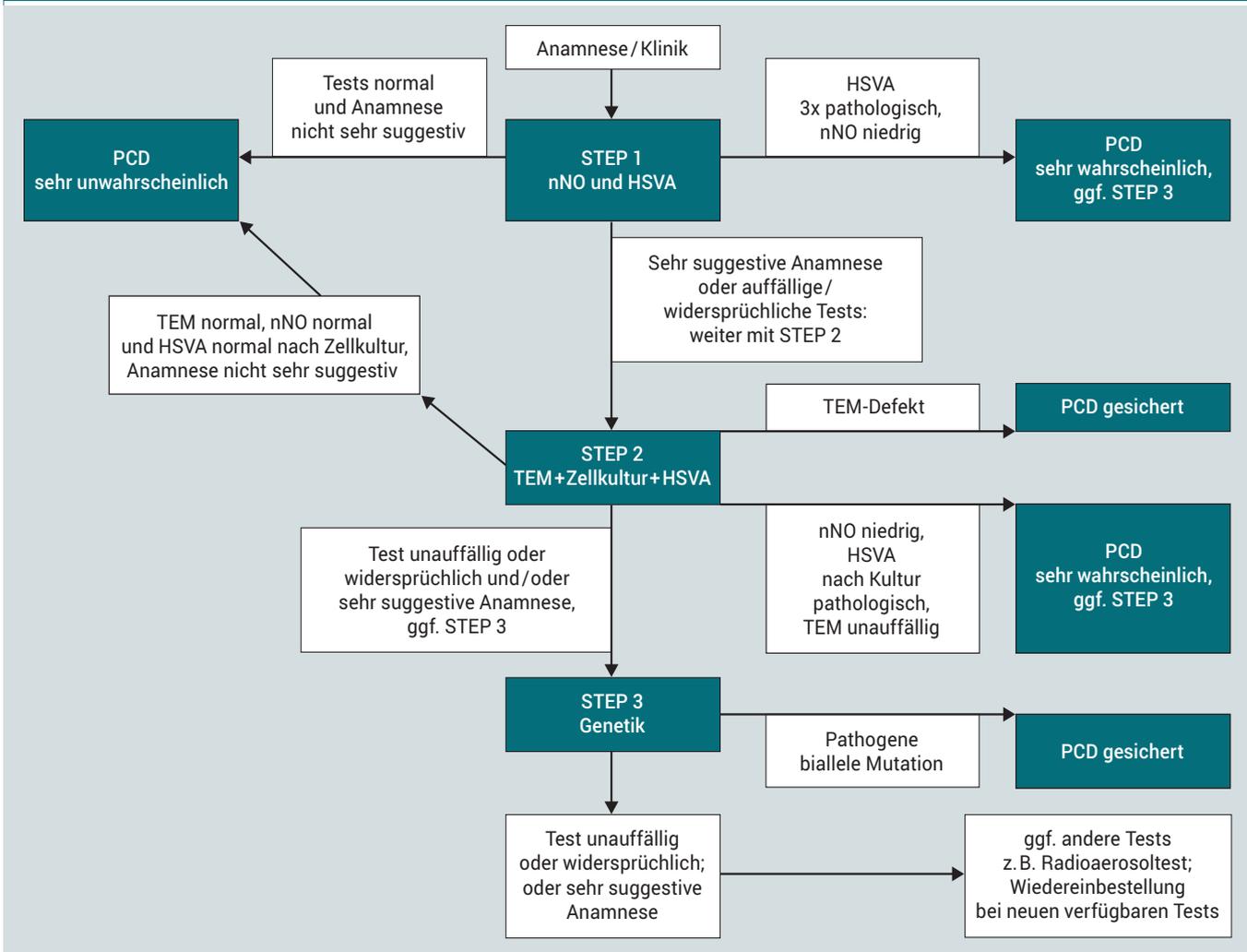
### Kasten 2. NICHT empfohlene Untersuchungsmethoden zur Diagnostik der primären ziliären Dyskinesie

- I Nasaler Sacharin-Test
- I Alleinige Zilienschlagfrequenz-Messung
- I Zilienschlaganalyse ohne Hochfrequenzvideomikroskopie

Die **Genetik** spielt eine zunehmend wichtigere Rolle bei der PCD-Diagnostik [25, 40]. Aktuell sind krankheitsverursachende Mutationen auf mehr als 30 Genen bekannt [5, 19]. Man geht davon aus, dass diese ca. 60% aller PCD-Formen ausmachen. Der Erbgang ist bis auf zwei X-chromosomal vererbare PCD-Formen (RPGR und OFD1) ausschließlich autosomal-rezessiv [6, 28]. Ein negativer genetischer Befund schließt jedoch eine PCD nicht sicher aus. Die Immunfluoreszenz-Untersuchung hat in den letzten Jahren aufgrund ihrer sehr hohen Spezifität zunehmend an Bedeutung bei der PCD-Diagnostik gewonnen und wird



**Abbildung 4. Diagnose-Algorithmus. Zu beachten ist, dass nicht jeder Patient alle diagnostischen Schritte durchlaufen muss (nNO: nasales Stickstoffmonoxid; TEM: Transmissionselektronenmikroskopie; HSVA: high-speed video microscopy analysis)**



reproduced with permission of the © ERS 2018: European Respiratory Journal Jan 2017, 49 (1) 1601090; DOI: 10.1183/13993003.01090-2016

auch in den deutschen Leitlinien klar empfohlen. Abbildung 4 beschreibt einen Diagnosepfad, wie er derzeit von den aktuellen europäischen Leitlinien empfohlen wird [25].

### Therapie durch multidisziplinäres Team

Ziel der Therapie ist es, Komplikationen zu vermeiden und das Fortschreiten der Lungenerkrankung zu verhindern. Aufgrund der Komplexität der Erkrankung kann eine adäquate Betreuung nur durch

ein erfahrenes, multidisziplinäres Team gewährleistet werden.

Routinekontrollen wie Lungenfunktion und mikrobiologische Diagnostik sollten etwa 3- bis 4-mal jährlich erfolgen. Die Häufigkeit und die Art der radiologischen Verlaufskontrollen richtet sich nach dem Krankheitsverlauf. Bei stabilen Patienten reicht eine konventionelle Röntgen-Thorax-Aufnahme alle 2–4 Jahre aus. Eine Computertomografie sollte bei Diagnosesicherung zur Beurteilung parenchymatöser Veränderung bzw. dem

Vorhandensein von Bronchiektasen in Erwägung gezogen werden. Aufgrund der hohen Strahlenbelastung eignet sich die CT jedoch nicht zur routinemäßigen Verlaufskontrolle. Sie sollte aber in bestimmten Situationen wie bei schwerer Exazerbation oder progredienter Verschlechterung der Lungenfunktion neben anderen Untersuchungen mit in Betracht gezogen werden. Möglicherweise werden zukünftig andere bildgebende Verfahren wie die Magnetresonanztomografie die CT bei bestimmten klinischen Fragestellungen ablösen.

Insbesondere Kinder sollten sich regelmäßig bei einem HNO-Arzt vorstellen. Impfungen gemäß den STIKO-Empfehlungen sind zwingend durchzuführen.

Derzeit gibt es für PCD-Patienten keine spezifische Therapie, deren Sicherheit und Wirksamkeit in klinischen Studien hinreichend belegt wurde. Viele Therapiekonzepte leiten sich daher weiterhin von anderen Erkrankungen wie der Mukoviszidose ab. Da sich die PCD aber von der CF in vielen wesentlichen Punkten unterscheidet, ist eine vollständige Übertragung der Behandlungsstrategien nicht sinnvoll. Die Therapie der PCD besteht im Wesentlichen aus zwei Säulen, nämlich der **Verbesserung der mukoziliären Clearance** und der frühzeitigen Erkennung und konsequenten **Behandlung von Infektionen**. Die tägliche Physiotherapie mit der Durchführung sekretmobilisierender Maßnahmen spielt eine wichtige Rolle und wird einheitlich von Experten empfohlen [7, 40].

Eine antibiotische Therapie sollte nach Möglichkeit zielgerichtet sein. Da besonders Kleinkinder oft noch nicht in der Lage sind, Sputum für diagnostische Zwecke zu expektorieren und ein tiefer Rachenabstrich nur bedingt repräsentativ für eine Besiedlung der unteren Atemwege ist, ist bei klinischer Indikation in dieser Altersgruppe oft eine kalkulierte antibiotische Therapie notwendig. Die bei Kindern am häufigsten nachgewiesenen Keime sind *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* und nicht typisierbare *Haemophilus*-Stämme bzw. *Haemophilus influenzae* Typ B. Auch wenn die Resistenzlagen der genannten Keime in Deutschland geografische Unterschiede aufweisen, so kann davon ausgegangen werden, dass Amoxicillin in den meisten Fällen gut wirksam ist. Makrolide oder andere Breitbandantibiotika sollten nur in Ausnahmefällen und bei klarer klinischer

Begründung eingesetzt werden. Die Dauer der antibiotischen Therapie hängt von der Indikation, dem Zustand des Patienten und von dem klinischen Ansprechen ab. Eine dauerhafte antibiotische Therapie, z. B. bei rezidivierenden schweren Exazerbationen, sollte nur in Ausnahmefällen in Erwägung gezogen werden.

In den letzten Jahren ist durch die Gründung internationaler Register und die zunehmend bessere Vernetzung zwischen den Zentren eine wichtige Voraussetzung für die dringend notwendigen **Therapie-Studien** geschaffen worden [23, 43]. Kürzlich wurden die Ergebnisse einer randomisierten, kontrollierten Studie zur Wirksamkeit der hypertonen Kochsalz-Inhalation bei erwachsenen PCD-Patienten veröffentlicht [34]. Hier zeigte sich lediglich ein geringer positiver Effekt. Allerdings war die Zahl der eingeschlossenen Patienten sehr klein, sodass sich aus den Ergebnissen sicher noch keine Handlungsempfehlungen ableiten lassen können. Andere Studien laufen derzeit bzw. sind für die nahe Zukunft geplant.

In Deutschland wurde schon vor einigen Jahren der **Selbsthilfeverein** „Kartagener Syndrom und Primäre Ciliäre Dyskinesie e.V.“ gegründet (<http://www.kartagener-syndrom.org/>). Dieser Verein, der auch einen wissenschaftlichen Beirat hat, hat sehr zu einer verbesserten Versorgung von PCD-Patienten beigetragen. Neben der Unterstützung von wissenschaftlichen Projekten veranstaltet er u. a. jährlich stattfindende Patienten-Kongresse und stellt auf seiner Homepage zahlreiche hilfreiche Informationen, sowohl für Betroffene als auch für Behandler zur Verfügung.

Ein ganz wesentlicher Schritt für eine verbesserte Patientenversorgung durch eine systematische Kategorisierung und prospektive Erfassung von klinischen

Phänotypen, Krankheitsverläufen, Therapiemaßnahmen und deren Effekte wurde durch den Aufbau eines europäischen PCD-Registers geschaffen (<https://www.pcdregistry.eu/>). Jeder Patient mit einer gesicherten PCD sollte unbedingt an das Register gemeldet werden.

## Fazit für die Praxis

Die primäre ciliäre Dyskinesie ist eine nicht heilbare, schwere und chronische Erkrankung, welche sich bereits unmittelbar nach der Geburt manifestiert und unbehandelt zu bleibenden Schäden führen kann. Eine frühzeitige Diagnose ist für die Betroffenen daher von großer Wichtigkeit. Auch wenn die Sicherung der Diagnose sehr anspruchsvoll ist und spezialisierten Zentren vorbehalten sein sollte, kann aufgrund der typischen Symptomkonstellation bei den meisten Patienten schnell und kostengünstig eine konkrete Verdachtsdiagnose gestellt werden.

### Dr. med. Nicolaus Schwerk

Medizinische Hochschule Hannover  
Zentr. für Kinderheilkunde und Jugendmedizin  
Abteilung Kinderheilkunde I  
Pädiatrische Pneumologie und Neonatologie  
Carl-Neuberg-Straße 1 | 30625 Hannover  
[schwerk.nicolaus@mh-hannover.de](mailto:schwerk.nicolaus@mh-hannover.de)

### Interessenkonflikte:

*Nicolaus Schwerk hat Honorare für Vorträge und Beratungen von folgenden Firmen erhalten: Allergopharma, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Infectopharm, Novartis, PINA Akademie, Shire. Zudem erfolgten Förderungen für wissenschaftliche Projekte von der Europäischen Union, European Respiratory Society, dem BMBF/Deutsches Zentrum für Lungenforschung.*

*Julia Carlens gibt an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.*

## Literatur

- 1 Abitbul R, Amirav I, Blau H et al. Primary ciliary dyskinesia in Israel: Prevalence, clinical features, current diagnosis and management practices. *Respir Med* 2016; 119: 41-7
- 2 Alanin MC, Aanaes K, Hoiby N et al. Sinus surgery can improve quality of life, lung infections, and lung function in patients with primary ciliary dyskinesia. *Int Forum Allergy Rhinol* 2017; 7(3): 240-7
- 3 Andersen TN, Alanin MC, von Buchwald C, Nielsen LH. A longitudinal evaluation of hearing and ventilation tube insertion in patients with primary ciliary dyskinesia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016; 89: 164-8
- 4 Behan L, Dimitrov BD, Kuehni CE et al. PICADAR: a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 2016; 47(4): 1103-12
- 5 Berg JS, Evans JP, Leigh MW et al. Next generation massively parallel sequencing of targeted exomes to identify genetic mutations in primary ciliary dyskinesia: implications for application to clinical testing. *Genet Med* 2011; 13(3): 218-29
- 6 Budny B, Chen W, Omran H et al. A novel X-linked recessive mental retardation syndrome comprising macrocephaly and ciliary dysfunction is allelic to oral-facial-digital type I syndrome. *Hum Genet*. 2006; 120(2): 171-8
- 7 Bush A, Chodhari R, Collins N et al. Primary ciliary dyskinesia: current state of the art. *Arch Dis Child* 2007; 92(12): 1136-40
- 8 Campbell R. Managing upper respiratory tract complications of primary ciliary dyskinesia in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012; 12(1): 32-8
- 9 Cohen-Cymbberknoh M, Simanovsky N, Hiller N, Hillel AG, Shoseyov D, Kerem E. Differences in disease expression between primary ciliary dyskinesia and cystic fibrosis with and without pancreatic insufficiency. *Chest* 2014; 145(4): 738-44
- 10 Davis SD, Ferkol TW, Rosenfeld M et al. Clinical features of childhood primary ciliary dyskinesia by genotype and ultrastructural phenotype. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191(3): 316-24
- 11 Fliiegauf M, Benzing T, Omran H. When cilia go bad: cilia defects and ciliopathies. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007; 8(11): 880-93
- 12 Goutaki M, Maurer E, Halbeisen FS et al. The international primary ciliary dyskinesia cohort (iPCD Cohort): methods and first results. *Eur Respir J* 2017; 49(1): 10.1183/13993003.01181.2016.
- 13 Hayes D, Jr, Reynolds SD, Tumin D. Outcomes of lung transplantation for primary ciliary dyskinesia and Kartagener syndrome. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35(11): 1377-8
- 14 Horani A, Brody SL, Ferkol TW et al. CCDC65 mutation causes primary ciliary dyskinesia with normal ultrastructure and hyperkinetic cilia. *PLoS One* 2013; 8(8): e72299
- 15 Hosie PH, Fitzgerald DA, Jaffe A, Birman CS, Rutland J, Morgan LC. Presentation of primary ciliary dyskinesia in children: 30 years' experience. *J Paediatr Child Health* 2015; 51(7): 722-6
- 16 Jackson CL, Behan L, Collins SA et al. Accuracy of diagnostic testing in primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 2016; 47(3): 837-48
- 17 Jain K, Padley SP, Goldstraw EJ et al. Primary ciliary dyskinesia in the paediatric population: range and severity of radiological findings in a cohort of patients receiving tertiary care. *Clin Radiol* 2007; 62(10): 986-93
- 18 Kennedy MP, Noone PG, Leigh MW et al. High-resolution CT of patients with primary ciliary dyskinesia. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188(5): 1232-8
- 19 Kim RH, A Hall D, Cutz E et al. The role of molecular genetic analysis in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11(3): 351-9
- 20 Knowles MR, Daniels LA, Davis SD, Zariwala MA, Leigh MW. Primary ciliary dyskinesia. Recent advances in diagnostics, genetics, and characterization of clinical disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188(8): 913-22
- 21 Knowles MR, Leigh MW, Carson JL et al. Mutations of DNAH11 in patients with primary ciliary dyskinesia with normal ciliary ultrastructure. *Thorax* 2012; 67(5): 433-41
- 22 Knowles MR, Ostrowski LE, Leigh MW et al. Mutations in RSPH1 cause primary ciliary dyskinesia with a unique clinical and ciliary phenotype. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189(6): 707-17
- 23 Kobbernagel HE, Buchvald FF, Haarman EG et al. Study protocol, rationale and recruitment in a European multi-centre randomized controlled trial to determine the efficacy and safety of azithromycin maintenance therapy for 6 months in primary ciliary dyskinesia. *BMC Pulm Med* 2016; 16(1): 104
- 24 Kuehni CE, Frischer T, Strippoli MP et al. Factors influencing age at diagnosis of primary ciliary dyskinesia in European children. *Eur Respir J* 2010; 36(6): 1248-58
- 25 Lucas JS, Barbato A, Collins SA et al. European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 2017; 49(1): pii: 1601090
- 26 Marthin JK, Petersen N, Skovgaard LT, Nielsen KG. Lung function in patients with primary ciliary dyskinesia: a cross-sectional and 3-decade longitudinal study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181(11): 1262-8
- 27 McComb P, Langley L, Villalon M, Verdugo P. The oviductal cilia and Kartagener's syndrome. *Fertil Steril* 1986; 46(3): 412-6
- 28 Moore A, Escudier E, Roger G et al. RPGR is mutated in patients with a complex X linked phenotype combining primary ciliary dyskinesia and retinitis pigmentosa. *J Med Genet*. 2006; 43(4): 326-33
- 29 Mullowney T, Manson D, Kim R, Stephens D, Shah V, Dell S. Primary ciliary dyskinesia and neonatal respiratory distress. *Pediatrics* 2014; 134(6): 1160-6
- 30 Munro NC, Currie DC, Lindsay KS et al. Fertility in men with primary ciliary dyskinesia presenting with respiratory infection. *Thorax* 1994; 49(7): 684-7
- 31 Noone PG, Leigh MW, Sannuti A et al. Primary ciliary dyskinesia: diagnostic and phenotypic features. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169(4): 459-67
- 32 Nüßlein T, Brinkmann F, Ahrens P et al. Diagnostik der primären ziliären Dyskinesie Empfehlungen in Zusammenarbeit mit Kartagener-Syndrom und Primäre Ciliäre Dyskinesie e. V. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2013; 161: 406-16
- 33 O'Callaghan C, Chetcuti P, Moya E. High prevalence of primary ciliary dyskinesia in a British Asian population. *Arch Dis Child* 2010; 95(1): 51-2
- 34 Paff T, Daniels JM, Weersink EJ, Lutter R, Vonk Noordegraaf A, Haarman EG. A randomised controlled trial on the effect of inhaled hypertonic saline on quality of life in primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 2017; 49(2): 10.1183/13993003.01770.2016.
- 35 Papon JF, Coste A, Roudot-Thoraval F et al. A 20-year experience of electron microscopy in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 2010; 35(5): 1057-63
- 36 Piatti G, De Santi MM, Torretta S, Pignataro L, Soi D, Ambrosetti U. Cilia and Ear. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2017; 126(4): 322-7
- 37 Rademacher J, Buck A, Schwerk N et al. Nasal Nitric Oxide Measurement and a Modified PICADAR Score for the Screening of Primary Ciliary Dyskinesia in Adults with Bronchiectasis. *Pneumologie* 2017; 71(8): 543-8
- 38 Shah A, Shoemark A, MacNeill SJ et al. A longitudinal study characterising a large adult primary ciliary dyskinesia population. *Eur Respir J* 2016; 48(2): 441-50
- 39 Shapiro AJ, Davis SD, Ferkol T et al. Laterality defects other than situs inversus totalis in primary ciliary dyskinesia: insights into situs ambiguus and heterotaxy. *Chest* 2014; 146(5): 1176-86
- 40 Shapiro AJ, Zariwala MA, Ferkol T et al. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. *Pediatr Pulmonol* 2016; 51(2): 115-32
- 41 Sommer JU, Schafer K, Omran H et al. ENT manifestations in patients with primary ciliary dyskinesia: prevalence and significance of otorhinolaryngologic co-morbidities. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011; 268(3): 383-8
- 42 Strippoli MP, Frischer T, Barbato A et al. Management of primary ciliary dyskinesia in European children: recommendations and clinical practice. *Eur Respir J* 2012; 39(6): 1482-91
- 43 Werner C, Lablans M, Ataian M et al. An international registry for primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 2016; 47(3): 849-59
- 44 Zariwala MA, Knowles MR, Omran H. Genetic defects in ciliary structure and function. *Ann Rev Physiol* 2007; 69: 423-50

KASUISTIK aus der AG Seltene Lungenerkrankungen

# Säugling mit Tachypnoe und erhöhtem Sauerstoffbedarf

Elias Seidl<sup>1</sup>, Birgit Schwander<sup>2</sup>, Jochen Riedel<sup>2</sup>, Matthias Kappler<sup>1</sup>, Karl Reiter<sup>1</sup>, Nicolaus Schwerk<sup>3</sup> und Matthias Griese<sup>1</sup>

**1** Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunersches Kinderspital, Klinikum der Universität München, München

**2** Klinikverbund des Ostalbkreises, Stauferklinik Schwäbisch Gmünd, Mutlangen

**3** Medizinische Hochschule Hannover, Hannover

Ein 4 Monate alter, männlicher Säugling wird vom Kinderarzt bei vermuteter Pneumonie in eine Kinderklinik eingewiesen. Bei der Aufnahme berichten die Eltern, dass das Kind nach komplikationsloser Schwangerschaft in der 38.+3 Schwangerschaftswoche mit einem Geburtsgewicht von 2870 g spontan geboren wurde. Postnatal fielen bei regelrechter Sauerstoffsättigung unter Raumluft ein intermittierender trockener Husten und eine beschleunigte Atmung auf.

## Initialer Untersuchungsbefund

Bei der körperlichen Untersuchung wird ein Tachypnoe (Atemfrequenz 60/min) und eine Hypoxämie (transkutane Sauerstoffsättigung unter Raumluft 82%) beobachtet. Auskultatorisch ist ein Knistern über der rechten Lunge zu hören. Der restliche körperliche Untersuchungsbefund ist unauffällig. Körpergewicht 4820 g (P5), Körperlänge 61 cm (P41), Temperatur 37,1° C., Blutdruck an allen 4 Extremitäten normwertig.

Bei den Laboruntersuchungen (Differenzialblutbild, Entzündungsparameter, Nierenretentionswerte, Transaminasen, Gerinnung, Urinstatus) zeigen sich keine Auffälligkeiten. Es lassen sich kein RSV und kein Influenza-Virus (A/B) in dem Nasopharyngealsekret nachweisen.

### Weitere diagnostische Schritte:

Es wird zunächst eine Röntgen-Thorax-Aufnahme durchgeführt (Abb. 1).

### Interpretation des Befundes:

Das Röntgenbild zeigte eine diskrete Zeichnungsvermehrung basal ohne weitere Auffälligkeiten.

## Weitere Untersuchungen

Folgende Untersuchungen sind alle unauffällig bzw. normwertig: EKG, Echokardiografie, Abdomen- und transkranielle Sonografie, Schweißtest, Immunglobuline (inklusive IgG-Subklassen), Mykoplasmen-, Legionellen-, Enteroviren-, VZV- und Chlamydia pneumoniae-Serologie.

## Einleitung der Therapie

Bei vermuteter obstruktiver Bronchitis/Bronchiolitis mit respiratorischer Insuffizienz erhält das Kind eine Sauerstoffbehandlung (0,8 l/min). Es wird versuchsweise mit Salbutamol inhaliert und bei ausbleibendem Effekt zusätzlich Dexamethason verabreicht. Auch hierunter verbessert sich der Zustand des Kindes nicht, sodass beide Medikamente nach 6 Tagen abgesetzt werden und bei nun aufgetretenen subfebrilen Temperaturen (38,2° C) eine antibiotische Therapie mit Clarithromycin eingeleitet und für 7 Tage verabreicht wird. Trotz dieser Behandlung besteht weiterhin eine Tachydyspnoe mit Hypoxämie bei sonst stabilem Allgemeinzustand.

**Abbildung 1.**  
Röntgen-Thorax-Untersuchung



Normal großes, nicht fehlerkonfiguriertes Herz. Diskrete basal betonte Zeichnungsvermehrung bei ansonsten regelrechter Transparenz beider Lungen ohne Hinweis auf hämodynamische Veränderungen im kleinen Kreislauf. Kein Pleuraerguss, keine Atelektase.

**Differenzialdiagnostisch** sollten nun seltene Immundefekte trotz normwertiger Immunglobuline und regelrechtem Differenzialblutbild sowie diffuse parenchymatöse Lungenerkrankungen in Betracht gezogen werden.

## Weiteres Vorgehen

Der Säugling wird in ein spezialisiertes Zentrum für Pädiatrische Pneumologie

verlegt. Die erweiterte immunologische Diagnostik erbringt keinen richtungsweisenden Befund. Die Bronchoskopie zeigt einen unauffälligen makroskopischen Befund. In der bronchoalveolären Lavage lassen sich keine pathogenen Erreger nachweisen, die zytologische Differenzierung zeigt eine ausgeprägte gemischte eosinophile und lymphozytäre Alveolitis.

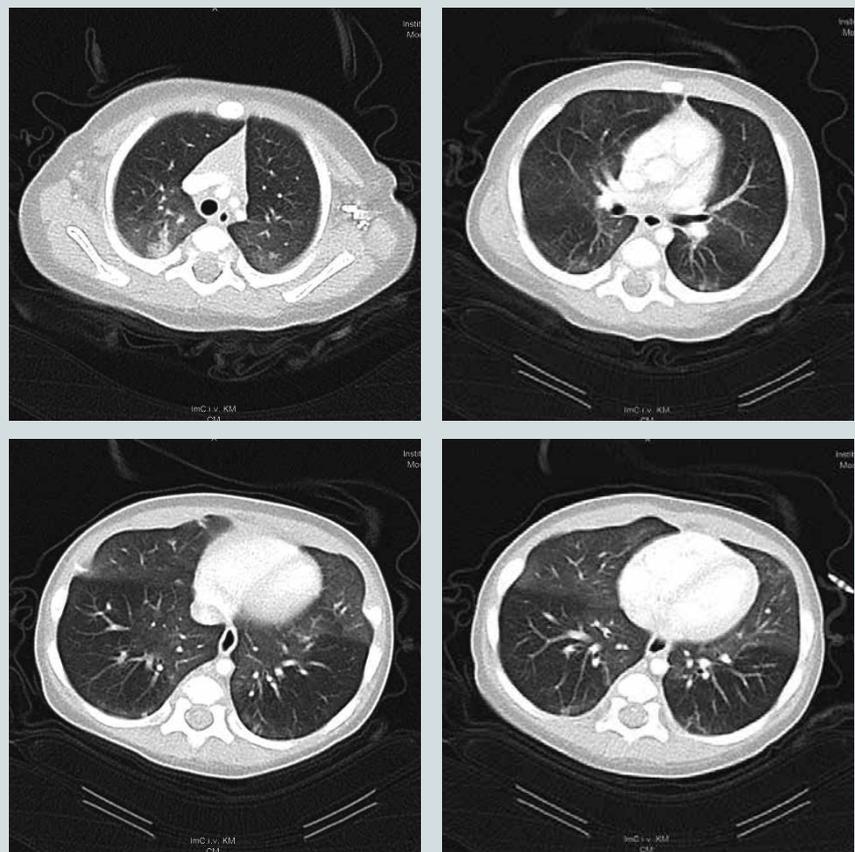
Als **weitere diagnostische Maßnahme** wird eine Computertomografie des Thorax durchgeführt, welche milchglasartige Verdichtungen paramedias-tinal beidseits, in der Lingula, im Mittellappen sowie in beiden Unterlappen unter Aussparung der peripheren Abschnitte zeigt (Abb. 2). Dieser Befund ist mit dem Vorliegen einer „interstitiellen Lungenerkrankung im Kindesalter“ vereinbar.

### Interstitielle Lungenerkrankungen

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. Gerade bei Manifestation im Säuglingsalter sind diese oft genetisch bedingt. Da in diesem Fall die Klinik sowie die erhobenen Befunde zwar sehr suggestiv, aber nicht spezifisch für eine bestimmte interstitielle Lungenerkrankung waren, ist eine genetische Diagnostik für die in diesem Alter infrage kommenden Krankheitsbilder indiziert. Hierzu wurden folgende Gene untersucht: *NKX2.1*, *SFTPC*, *SFTPB*, *ABCA3*, *CSF2RB*, *FLNA*.

In der **genetischen Untersuchung** ließ sich eine pathogene Variante im *NKX2.1*-Gen (p.Arg191Leu) in heterozygoter Form bei autosomal-dominantem Erbgang nachweisen.

Abbildung 2. CT-Thorax-Untersuchung mit Kontrastmittel.



Normal großes Herz, unauffällige Abbildung des Aortenbogens, unauffällige Gefäßstrukturen. Die Trachea und der Bronchialbaum sind unauffällig konfiguriert. Es zeigen sich bilaterale milchglasartige Transparenzminderungen in der Lingula, im Mittellappen sowie in beiden Unterlappen unter Aussparung der peripheren Abschnitte. Zudem Belüftungsstörung im Oberlappen dorsal.

### Was ist *NKX2.1*?

*NKX2.1* ist ein 3 Exome umfassendes Gen (3 kb), welches auf dem Chromosom 14q13 lokalisiert ist und für ein 371 Basenpaare langes Protein (Thyroid Transcription Factor-1, TTF1) kodiert [1, 3, 5]. Mäuse mit defekter *NKX2.1*-Expression aufgrund einer homozygoten Mutation sterben kurz nach Geburt [4]. Ein heterozygoter Funktionsverlust von *NKX2.1* führt bei Menschen u.a. zu variablen Störungen der Schilddrüsenhormon-Synthese, zu extrapyramidalen Bewegungsstörungen, zu Lungenreifungsstörung und zu einer gestörten Surfactant-Synthese [2]. Bei Mitbeteiligung des Gehirns, der

Schilddrüse und der Lunge spricht man auch von einem Brain-Thyroid-Lung-Syndrome. Die genannten Organe müssen aber nicht immer gemeinsam betroffen sein [2]:

- In der Hälfte der Fälle kommt es zum Vollbild eines Brain-Thyroid-Lung-Syndrome,
- in weiteren 20% sind ZNS und Schilddrüse betroffen,
- in jeweils 5% Lunge mit Schilddrüse, Lunge mit ZNS oder auch allein die Lunge,
- in 15% der Fälle auch nur das ZNS, jedoch nie nur die Schilddrüse.

Beim beschriebenen Kind liegt also ein **CHILD mit persistierender Tachypnoe** des Säuglings vor, verursacht durch eine heterozygotwe *NKX2.1*-Mutation ohne Schilddrüsenbeteiligung und ohne Ataxie.

### Welche Konsequenzen ergeben sich hieraus?

Bei der interstitiellen Lungenerkrankung aufgrund einer *NKX2.1*-Mutation handelt es sich um eine sehr seltene Erkrankung. In der Literatur sind nur wenige Fälle veröffentlicht. Es liegen keine Daten zur Therapie und zum Langzeitverlauf vor. Der weitere klinische Krankheitsverlauf des Patienten sollte daher unbedingt im Kinderlungenregister ([www.kinderlungenregister.de](http://www.kinderlungenregister.de)) verfolgt werden. Nur so kann in Zukunft Betroffenen bzw. deren Angehörigen adäquate Informationen zum Krankheitsverlauf und zur Prognose gegeben werden. Bei Erkrankungen mit

Störungen im Surfactant-Stoffwechsel liegen lediglich einige Fallberichte einer erfolgreichen Therapie mit Hydroxychloroquin vor. Um einen möglichen Therapieerfolg dieses Medikaments zu evaluieren, wird aktuell eine internationale, multizentrische doppelblind plazebokontrollierte Studie über das Kinderlungenregister durchgeführt (siehe Bericht der AG Seltene Lungenerkrankungen, S. 47). Der Junge soll nach Aufklärung seiner Eltern in diese Studie eingeschlossen werden.

Dr. med. E. Seidl,  
Prof. Dr. med. Matthias Griese

Kinderklinik und Kinderpoliklinik  
im Dr. von Haunersches Kinderspital  
Klinikum der Universität München  
Lindwurmstr. 4a | 80337 München  
[elias.seidl@med.uni-muenchen.de](mailto:elias.seidl@med.uni-muenchen.de)  
[matthias.griese@med.uni-muenchen.de](mailto:matthias.griese@med.uni-muenchen.de)

### Literatur

- 1 DeFelice M, Silberschmidt D, DiLauro R et al. TTF-1 phosphorylation is required for peripheral lung morphogenesis, perinatal survival, and tissue-specific gene expression. *J Biol Chem* 2003; 278: 35574-35583
- 2 Epaud R, Nattes E, Lejeune S et al. Heterogeneity of lung disease associated with NK2 homeobox 1 mutations. *Respir Med* 2017; 129: 16-23
- 3 Galambos C, Levy H, Cannon CL et al. Pulmonary pathology in thyroid transcription factor-1 deficiency syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 549-554.
- 4 Kimura S, Hara Y, Pineau T et al. The T/ebp null mouse: thyroid-specific enhancer-binding protein is essential for the organogenesis of the thyroid, lung, ventral forebrain, and pituitary. *Genes Dev* 1996; 10: 60-69
- 5 Kolla V, Gonzales LW, Gonzales J et al. Thyroid transcription factor in differentiating type II cells: regulation, isoforms, and target genes. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007; 36: 213-225

## Einladung zur Mitgliederversammlung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e. V. (GPP)

Freitag, 15. März 2019, 17:30 – 18:30 Uhr

ICM – Internationales Congress Center München | Saal 14c (1. OG)

Vorsitz: Matthias V. Kopp/Lübeck, Nicolaus Schwerk/Hannover

### Tagesordnung

1. Genehmigung der Tagesordnung
2. Annahme des Protokolls der letzten Mitgliederversammlung
3. Bericht des Präsidenten
4. Bericht des Schriftführers
5. Bericht des Schatzmeisters
6. Bericht des Kassenprüfers
7. Entlastung des Vorstandes
8. Bericht der Arbeitsgruppen
9. Wahl zukünftiger Tagungsorte
10. Verschiedenes





## JOURNAL CLUB

# Schützt Stillen langfristig vor respiratorischen Symptomen?

Susanne Meinrenken, Bremen, und Albrecht Bufe, Bochum



## Forschungsansatz

Pulmonale Infektionen, pfeifende Atmung (Wheezing), Husten und Kurzatmigkeit treten zahlreichen Studien zufolge seltener bei Kindern auf, die lange gestillt wurden. Ob sich dieser protektive Effekt aber auch jenseits des Säuglings- und Kleinkindalters zeigt, lässt sich anhand der (wenigen) bekannten Daten nicht klar beantworten. In Bezug auf Asthma fanden beispielsweise mehrere Autoren von Langzeitstudien keine Assoziation zwischen Stillen und dieser Diagnose im Schulalter oder bei jungen Erwachsenen [1, 2, 3]. Unabhängig von der Diagnose Asthma besteht möglicherweise aber ein Zusammenhang zwischen Stillen und „respiratorischen Symptomen“ bei Erwachsenen, argumentieren Gerhart et al.

Mit dieser These werteten die Autoren aus Arizona Daten der prospektiven Tucson Children's Respiratory Study aus, deren Probanden inzwischen 32 Jahre lang beobachtet wurden.



## Methodik und Ergebnisse

Von den ursprünglich rekrutierten 1246 nicht selektionierten Neugeborenen lagen für 786 Probanden Informationen zur Säuglingsernährung sowie mindestens ein ausgefüllter Fragebogen während des Erwachsenenalters vor. Anhand der Daten aus mehreren Erhebungen während des ersten Lebensjahres wurden die 786 Probanden der aktuellen Studie in Bezug auf das Stillen in 3 Gruppen eingeteilt: <1 Monat voll gestillt (also Einführung von Formulanahrung in den ersten 4 Wochen), zwischen 5 und 16 Wochen voll gestillt (Einführung von Formula- oder anderer Nahrung zwischen 5 und 16 Wochen) sowie >16 Wochen voll gestillt. In den Fragebögen wurden mögliche frühe Einflussfaktoren erhoben, statistisch berücksichtigt wurden: Geschlecht und ethnische Herkunft sowie aufseiten der Eltern Alter, Rauchen, Ausbildung und Asthma.

Im Erwachsenenalter wurden die Probanden ebenfalls nach möglichen Einflussfaktoren befragt, zudem erfolgten Untersuchungen des Lungenvolumens (FVC). Als Endpunkt dieser Studie galt die Häufigkeit von rezidivierendem Husten (mindestens 2 Episoden), der jeweils ohne Vorliegen eines Infekts länger als 1 Woche in den vorangegangenen 12 Monaten aufgetreten war.

Wie sich in der Auswertung zeigte, waren 19,2% der Säuglinge <1 Monat gestillt

worden, 49,6% mindestens 5 bis 16 Wochen und 31,3% länger als 16 Wochen. Die Frage nach mindestens 2 Episoden mit nicht infekassoziertem Husten bejahten 16,7% der 22-Jährigen, 14,7% derjenigen im Alter von 26 Jahren und 16,0% der 32 Jahre alten Probanden. Längeres Stillen zeigte eine signifikant negative Korrelation zu rezidivierendem Husten in den altersspezifischen Analysen: Je länger voll gestillt worden war, desto seltener litten die Probanden an wiederholtem Husten zu allen 3 Befragungen. Hier ergab sich eine Odds ratio von 0,71 bei einem 95% Konfidenzintervall von 0,56–0,89 ( $p=0,004$ ). Weitere Einflussfaktoren der Erwachsenen, nämlich Rauchen, Asthma, Wheezing und Lungenvolumen, veränderten den protektiven Effekt des Stillens nicht.

## Schlussfolgerung der Autoren

Stillen über einen längeren Zeitraum korreliert mit einer geringeren Häufigkeit von rezidivierendem Husten im Erwachsenenalter, schließen die Autoren und erwähnen, dass ihnen keine frühere Studie zu Säuglingsernährung und respiratorischen Symptomen im Erwachsenenalter unabhängig von Asthma bekannt sei. Da die beschriebene Assoziation unabhängig von Asthma sowie diversen anderen untersuchten Einflussfaktoren auftrat, gehen die Autoren davon aus, dass der rezidivierende Husten keine Variante aus dem Formenkreis Asthma darstellt, sondern vielmehr einem anderen Phänotyp

entspricht. Möglicherweise repräsentiert der Husten die „Spitze eines Eisbergs“ späterer Lungenerkrankungen im Sinne einer chronischen Obstruktion. Ob sich längeres Stillen über den Schutz während der Kindheit tatsächlich protektiv auf die Gesundheit im Erwachsenenalter auswirkt, wäre eine Frage für weitere Studien, so die Autoren.

*Quelle: Gerhart KD et al. Protective effect of breastfeeding on recurrent cough in adulthood. Thorax 2018; 73: 833-839.*

## Kommentar von Albrecht Bufe

In der S3-Leitlinie Allergie-Prävention wird volles Stillen bis zum 4. Lebensmonat zur Vorbeugung von Ekzem und Asthma mit dem höchsten Grad (A) empfohlen. Die Entscheidung der Leitlinienkommission fußt auf Ergebnissen einer Reihe von epidemiologischen Studien, die eine Reduktion von Ekzem- und Asthmasymptomen zwischen dem 2. und 8. Lebensjahr für viermonatiges Stillen beobachten. Diente das Stillen allein der Allergieprävention, wäre die Entscheidung der LL-Kommission si-

cher nicht so eindeutig ausgefallen, zumal für das Ekzem und das Asthma auch sogenannte negative Studien existieren. Vielmehr hat den Ausschlag für die eindeutige Positionierung in der LL die grundsätzlich positive Wirkung des vollen Stillens auf die gesamte Kindergesundheit gegeben. Insofern sind die Ergebnisse der hier referierten Studie besonders interessant, weil sie zeigen, dass Stillen bis in das Erwachsenenalter einen Effekt, hier auf rezidivierenden Husten, haben kann. Rezidivierender Husten im Kindesalter ist häufig mit Virusinfektionen assoziiert, der positive Effekt des Stillens auf den Husten dürfte also mit der anti-inflammatorischen Wirkung der Muttermilch (Leihimmunität) zu tun haben. Die Hyperreagibilität der Atemwege infolge z. B. von Virusinfektion kann also durch längeres Stillen beeinflusst werden. Da Stillen nicht der einzige Faktor ist, der sich auf die Kindergesundheit und respiratorische Symptome auswirkt, sind langfristige Effekte bis ins Erwachsenenalter nicht einfach messbar. Umso erstaunlicher ist, dass rezidivierender Husten unabhängig vom Rauchen, von etwaigen Asthmasymptomen und den Lungenvolumina ist. Es

bleibt dabei: Stillen ist gut – und die protektiven Effekte beschränken sich offenbar nicht nur auf das Säuglings- und Kindesalter, sondern reichen offensichtlich bis ins Erwachsenenalter.

### Prof. Dr. med. Albrecht Bufe

Experimentelle Pneumologie  
Ruhr-Universität Bochum  
Universitätsstraße 150 | 44801 Bochum  
[albrecht.bufe@rub.de](mailto:albrecht.bufe@rub.de)

### Dr. med. Susanne Meinrenken

Bremen  
[susanne.meinrenken@sprachzeug.de](mailto:susanne.meinrenken@sprachzeug.de)

## Literatur

- 1 Elliott L, Henderson J, Northstone K, Chiu GY, Dunson D, London SJ. Prospective study of breast-feeding in relation to wheeze, atopy, and bronchial hyperresponsiveness in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122(1): 49-54, 54.e1-3
- 2 Grabenhenrich LB, Gough H, Reich A et al. Early-life determinants of asthma from birth to age 20 years: a German birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133(4): 979-88
- 3 Sears MR, Greene JM, Willan AR et al. Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. *Lancet*. 2002;360(9337): 901-7

## Sonderheft „Prävention“

### der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin

Wer das Thema Prävention allergischer Krankheiten vertiefen möchte, dem sei das Sonderheft Prävention der „Zeitschrift für Pädiatrische Allergologie in Klinik und Praxis“ von 2018 empfohlen. Das Heft deckt auf 48 Seiten alle wichtigen Aspekte der Allergieprävention ab: Ernährung einschließlich Stillen, immunologische Ansätze (Prä-/ Probiotika, unspezifische Immunmodulation, Impfen, Spezifische Immuntherapie) sowie zahlreiche Umweltfaktoren, darunter Infektionen, Geburtsmodus, Medikamente, Indoor-Allergene, Feinstaub, Rauchen sowie Schutz vor arbeitsbedingten Allergenen.

Das Sonderheft können Sie über die Geschäftsstelle der GPA erhalten ([info@gpau.de](mailto:info@gpau.de)).



# Tweets aus der Bundesarbeitsgemeinschaft Pädiatrische Pneumologie (BAPP) e. V.

Frank Friedrichs, Aachen

Die BAPP hat 240 Mitglieder in **#16 Regionalgruppen**, siehe Deutschlandkarte. Der Vorstand besteht aus 10 Mitgliedern. Die BAPP ist Mitglied im Bundesverband der Pneumologen, Schlaf- und Beatmungsmediziner (BdP). Die Geschäftsstelle ist in Heidenheim.



2018 fanden drei **#Regionalveranstaltungen** der BAPP in Hamburg, Dortmund und Stuttgart statt. Auf regionaler oder Landesebene gibt es zahlreiche kinderpneumologische Qualitätszirkel. Kinderpneumologinnen und -pneumologen findet man unter [www.lungenatlas.de](http://www.lungenatlas.de)

**#Telemedizin** a là PädExpert unterstützen wir nicht! Telemonitoring, Disease Management-Apps, Datenschutzfragen, usw. fordern uns aber immer mehr. Die BAPP arbeitet in der BdP-Arbeitsgruppe **#Digitale Pneumologie** des BdP mit. Kontakt: Dr. Antonio Pizzulli (BAPP-Vorstand).

EBM-Reform, GOÄ-Reform, Bedarfsplanungs-Reform, Muster-Weiterbildungsordnungs-Reform. So viel **#Reform** war lange nicht! Die ZWB Allergologie als erstes Opfer warnt uns. Auch die Weiterbildungszeiten der Kinderpneumologie u. a. ZWB wurden auf 2 Jahre gekürzt.



**#Festbeträge** und **#Zuzahlungen**. GPP – BAPP – bvkj: Mal hat man Erfolg – mal eben nicht! Zuzahlungen für fixe Kombinationen (ICS und LABA) unter 12 Jahren wurden vermieden! Zuzahlung für Inhalationshilfen, z. B. Autohaler, konnten nicht verhindert werden.

Kinderpneumologische Praxisteam treffen sich am 10./11.05.19 in Berlin zu den **#Pneumologischen Praxistagen**. Vier parallele Vortragsstränge: Internistische und pädiatrische Pneumologie, MFA's aus internistischen und pädiatrischen Praxen. Infos: [www.pneumologische-praxistage.de](http://www.pneumologische-praxistage.de).

## BAPP e.V. Geschäftsstelle



med info GmbH  
Hainenbachstraße 25 | 89522 Heidenheim  
Telefon 07321 94691 85 | Telefax 07321 94691 30  
Mail: [a.bayer@med-info-gmbh.de](mailto:a.bayer@med-info-gmbh.de)

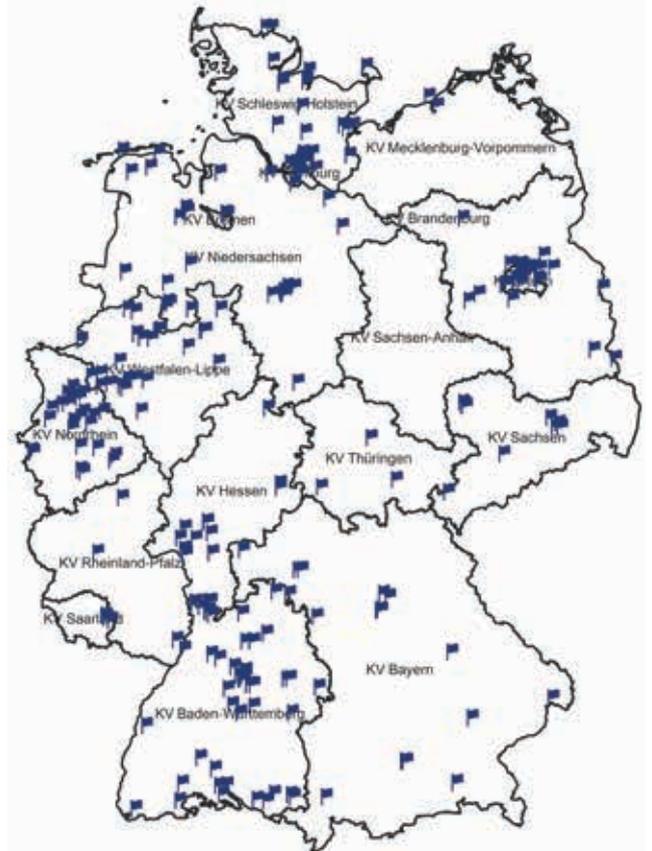
[www.lungenatlas.de](http://www.lungenatlas.de)

Der Lungenatlas bietet eine Arztsuche für die gesamte Pneumologie in Deutschland. Hier findet man niedergelassene Pneumologen und Kinderpneumologen.

## Vorstand der Bundesarbeitsgemeinschaft Pädiatrische Pneumologie (BAPP)



- 1. **Vorsitzender:** Dr. Frank Friedrichs, Aachen
- 2. **Vorsitzender:** Prof. Dr. Jens-Oliver Steiß, Fulda/Gießen
- Schatzmeister:** Dr. Uwe Klettke, Berlin
- Schriftführer:** Dr. Ulrich Umpfenbach, Viersen
- Beisitzer:** Dr. Marcus Dahlheim, Mannheim  
Dr. Peter Fischer, Schwäbisch-Gmünd  
Dr. Bernhard Lüders, Coswig  
Dr. Antonio Pizzulli, Berlin  
Dr. Christoph Runge, Hamburg
- Beirat:** Dr. Martina Millner-Uhlemann, Stuttgart



## BAPP-Veröffentlichungen



### Qualitätsmanual Pädiatrische Pneumologie

Autoren: Brosi, Dahlheim, Fellner von Feldegg, Kolorz, Spantzel, Umpfenbach, Weißhaar

2. Auflage 2016.

Bezug über die Geschäftsstelle der BAPP



### 10 Jahre Kinderpneumologie in der Praxis

Herausgeber: Friedrichs, Runge, Steiß

Download unter [www.pneumologenverband.de](http://www.pneumologenverband.de)

### ICD-Kodierung in der pädiatrisch-pneumologischen Praxis

Autoren: Dahlheim, Fellner von Feldegg, Kolorz, Spantzel, Umpfenbach, Weißhaar

Bezug über die Geschäftsstelle der BAPP

## BAPP-Symposium bei der 41. Jahrestagung der GPP in München

16.03.2019, 9.00 bis 10.30 Uhr

### Haben Asthmamedikamente im Kindes- und Jugendalter Nebenwirkungen?



Vorsitz: Dr. Frank Friedrichs und Prof. Dr. Jens-Oliver Steiß

Karies und gelbe Flecken durch Asthmasprays?

Prof. Dr. Jan Kühnisch, München

Nebenwirkungen inhalativer Steroide – Update 2019

Frau Prof. Dr. Petra Högger, Würzburg

Verhaltensauffälligkeiten bei Kindern durch Asthmamedikamente?

Prof. Dr. Ingo Spitzcok von Brisinski, Viersen

#DMP Asthma unter 5 Jahren ist in wenigen Tagen da!

Bis zum 01.04.2019 muss die Reform des DMP-Asthma umgesetzt sein.

Danke an Martin Tiedgen, Dietrich Berdel, Johannes Forster, GPP-Vorstand (Antje Schuster, Monika Gappa) und viele andere Aktivisten!



#DMP Asthma: Neue Items in den Dokumentationsbögen!  
Neue Schulungen für Eltern von Kleinkindern mit Asthma – ASEV-Schulung!  
Fundierter und umfassender Qualitätsbericht zum DMP?  
Bei Google „KV Nordrhein DMP Asthma Qualitätsbericht“ eingeben!

Evaluation der #ASEV-Schulung:

Preschoolers' and parents' asthma education trial (P2AET) – a randomized controlled study.

Szczepanski R, Jaeschke R, Spindler T, Ihorst G, Forster und the ASEV study group. Eur J Pediatr 2010; 169: 1051-1060. Gute Arbeit! Dank an alle Autoren!

## Die BAPP- Regionalgruppen



### Regionalgruppe Bayern

Sprecher: Dr. Jan-Helge Höpner, Eckental

### Regionalgruppe Baden-Württemberg

Sprecher: Dr. Wolfgang Schober, Heilbronn

### Regionalgruppe Berlin

Sprecher: Dr. Uwe Klettke, Berlin

### Regionalgruppe Brandenburg

Sprecher: Dr. Christine Gronke, Ludwigsfelde

### Regionalgruppe Bremen:

Sprecher: Dr. Wolfgang Soldan, Bremen

### Regionalgruppe Hamburg

Sprecher: Dr. Christoph Runge, Hamburg

### Regionalgruppe Hessen

Sprecher: Prof. Dr. Jens-Oliver Steiß, Fulda

### Regionalgruppe Mecklenburg-Vorpommern

Sprecherin: Dr. Claudia Hein, Rostock

### Regionalgruppe Niedersachsen

Sprecher: Dr. Christoph Bultmann, Hannover

### Regionalgruppe Nordrhein

Sprecher: Dr. Frank Friedrichs, Aachen

### Regionalgruppe Rheinland-Pfalz

Sprecher: Dr. Andreas Reinfeld, Andernach

### Regionalgruppe Saarland

Sprecherin: Dr. Carmen Wahlen, Homburg/Saar

### Regionalgruppe Sachsen

Sprecher: Dr. Bernhard Lüders, Coswig

### Regionalgruppe Schleswig-Holstein

Sprecher: Dr. Peter Ahrens, Lübeck

### Regionalgruppe Thüringen

Sprecherin: Dr. Martina Licht, Saalfeld

### Regionalgruppe Westfalen

Sprecher: Dr. Christopher Kolorz, Telgte

# Die Arbeitsgruppen der GPP

## Arbeitsgruppe Experimentelle Kinderpneumologie



*Sprecher:*  
*Dr. rer. nat.*  
*Markus Weckmann,*  
*Lübeck*



*Vertreter:*  
*Prof. Dr. med.*  
*Benedikt Fritzsching,*  
*Heidelberg*

### Ziele und Aufgaben der AG

Die AG Experimentelle Pneumologie vertritt die experimentell forschenden Arbeitsgruppen der GPP und unterstützt sie bei der Vernetzung. Die AG stellt die Forschung der Mitglieder regelmäßig allen GPP-Mitgliedern im GPP-Heft und auf der Jahrestagung vor und möchte dadurch das Interesse aller GPP-Mitglieder für (experimentell-) wissenschaftliche Tätigkeiten innerhalb der GPP wecken.

Die AG unterstützt insbesondere:

- den wissenschaftlichen Austausch zwischen den Forschungsgruppen,
- die Initiierung von Kooperationen,
- die Ausbildung von jungen Wissenschaftlern in der pädiatrischen Pneumologie,
- die Förderung der Translation von Grundlagenforschung in die Praxis.

### Aktuelles, Schwerpunkte und Projekte

Mit der Neuwahl des Vorsitzes leitet nun erstmalig ein Biologe die Geschicke der AG. Dr. rer. nat. Markus Weckmann, stellvertretender Sektionsleiter des Bereichs Forschung der Sektion Pädiatrische Pneumologie und Allergologie in Lübeck (Leitung Prof. Dr. Matthias Kopp),

wurde einstimmig gewählt und gemeinschaftlich mit der scheidenden Leiterin Anna-Maria Dittrich stand die Erhöhung der Attraktivität der pneumologischen Forschung bei jungen Medizinern und Naturwissenschaftlern im Vordergrund.

Auch dieses Jahr gingen wieder viele Einzelvorstellungen mit Jahres-Resumés von AG-Mitgliedern ein. Zusammen mit zahlreichen Publikationen, die auf die Homepage eingepflegt wurden, spiegeln sie das hohe Niveau der pädiatrisch-pneumologischen Forschung im deutschsprachigen Raum wider.

#### Berlin, Ansprechpartner: Marcus Mall

In Zusammenarbeit mit Arbeitsgruppen des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL) zeigte die AG Mall, dass die Therapie mit Lumacaftor-Ivacaftor bei F508del homozygoten Patienten zu einer Verbesserung der CFTR-Funktion, gemessen durch die CFTR-Biomarker Schweißtest, nasale Potenzialdifferenzmessung und intestinaler Strommessung, führt. Die CFTR-Funktion konnte durch die Therapie mit Lumacaftor-Ivacaftor auf ca. 10–20% der normalen CFTR-Funktion und somit auf ein Level vergleichbar mit dem unteren Bereich von Patienten mit CFTR-Restfunktion

verbessert werden (Graeber et al., Am J Respir Crit Care Med 2018).

Des Weiteren hat die AG Mall in Zusammenarbeit mit DZL-Partnern die multizentrische Validierung des Gasauswaschverfahrens (Multiple-Breath-Washout, MBW) und des Lungen-MRT als nicht-invasive Untersuchungsverfahren zur Erkennung von frühen Lungenveränderungen bei Kindern mit CF weiter vorangetrieben (Stahl et al., J Cyst Fibros 2018; Wielpütz et al., J Cyst Fibros 2018). Eine präventive, multizentrische, prospektive, randomisiert und kontrollierte Inhalationsstudie zur Inhalation mit hypertoner Kochsalzlösung bei Neugeborenen und Säuglingen mit CF konnte zeigen, dass eine Inhalation mit hypertoner Kochsalzlösung zu einer Verbesserung des Verlaufs der Lungenfunktion, gemessen mit dem MBW, führt (Stahl et al., Am J Respir Crit Care Med 2018).

Außerdem ließ sich in translationalen Arbeiten darstellen, dass die Aktivität der neutrophilen Elastase im Sputum mit dem Grad der Lungenerkrankung bei CF korreliert (Dittrich et al., Eur Respir J 2018). Zudem hat die AG Mall Mikrobiomanalysen in Atemwegsmaterial von CF-Patienten durchgeführt und gezeigt, dass die quantitative PCR es erlaubt, zwischen intermittierender und chronischer Pseudomonas-aeruginosa-Infektion zu unterscheiden (Boutin S, J Cyst Fibros 2018) und die chronische, aber nicht die intermittierende Infektion mit Pseudomonas aeruginosa mit einer globalen Veränderung des Lungenmikrobioms bei CF assoziiert ist (Boutin S, Eur Respir J 2018).

### **Frankfurt, Ansprechpartner: Stefan Zielen**

Lipidmediatoren, die aus langkettigen, mehrfach ungesättigten Omega (n) -3- und n-6-Fettsäuren (LCPUFA) entstehen, spielen eine Schlüsselrolle bei der Initiierung, Aufrechterhaltung und Auflösung von Entzündungen. Specialized pro-resolving mediators (SPM) wie Resolvine, Maresine und Protektine vermindern die Entzündung und Infiltration durch eine erhöhte Phagozytose- und Efferozytoseleistung (Clearance) und leiten die Wiederherstellung der Homöostase in entzündetem Gewebe (Catabasis) ein. Zudem wird über eine Rolle der SPMs bei der epigenetischen Kontrolle der Resolution durch Einfluss auf die Regulation der microRNA (miRNA) Expression spekuliert.

In unserer Arbeitsgruppe untersuchen wir spezielle diätetische Fettsäuremischungen (Beermann et al., Nutrition 2016) auf ihre anti-inflammatorischen und entzündungsauflösenden Wirkungen bei Asthma bronchiale. Durch die Fettsäuresupplementation wollen wir die endogene Biosynthese von SPMs fördern und damit entzündungsauflösende Mechanismen unterstützen. Nach oraler Verabreichung der Fettsäuremischung zeigten sich im murinen Asthmodell eine signifikante Verbesserung der Hyperreaktivität und der Entzündungssituation der Atemwege.

Die Bestimmung der Lipidmediator-Profile, die in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. J. Dalli am William Harvey Research Institute der Queen Mary University in London durchgeführt wurden, demonst-

rieren eine signifikante Erhöhung der E-, D- und T-Serie Resolvine und eine Verminderung pro-inflammatorischer Lipidmediatoren und Zytokine. Auf epigenetischer Ebene findet sich ein deutlicher Einfluss der LCPUFAs auf die Expression von dysregulierten miRNAs, wobei mmu-miR-146a-5p sowie mmu-miR-141-3p und mmu-miR-22-3p eine besondere Rolle zu spielen scheinen.

### **Frankfurt, Ansprechpartner: Olaf Eickmeier**

Rückbildung (Resolution) von Entzündung ist ein aktiver Prozess, der durch eigens dafür gebildete (Lipid-)Mediatoren promoviert wird. Das „Lung Resolution“-Programm spielt bei vielen Lungenerkrankungen eine wichtige Rolle. Aktuell ist er durch den Mukoviszidose e.V. gefördert, um in seinem Projekt bei CF-Patienten die epigenetische Regulation dieser Lipidmediatoren (Resolvine) zu beschreiben. Olaf Eickmeier hat erste Ergebnisse 2017 in PLoS One publiziert.

### **Hannover, Ansprechpartner: Gesine Hansen**

In der AG Hansen in Hannover wurde in diesem Jahr erneut in den Bereichen der Allergie und Toleranz sowie der Rolle von Makrophagen bei häufigen und seltenen Lungenerkrankungen geforscht. Gemeinsam mit den Kollegen der ALLIANCE-Gruppe der Deutschen Zentrums für Lungenforschung, die das Ziel hat, kindliches Asthma in einer großen klinischen Kohorte zu erforschen, wurden diverse Projekte zu Zytokinspiegeln, microRNA-Mustern und der Rolle von B-Zellen bei Asthma vorangetrieben. Im Tiermodell

wurde die Rolle von B-Zellen in der Toleranzentwicklung näher beleuchtet und es wurden neue Methoden zur immunologischen Charakterisierung von humanen und murinen Lungenproben beschrieben (Happle et al., JACI 2018; Happle et al., Exp Lu Res 2018).

Für die seltene Lungenerkrankung Pulmonale Alveolarproteinose konnte im Tiermodell gezeigt werden, dass Makrophagen aus induziert pluripotenten Stammzellen prinzipiell therapeutisch wirksam sein können (Happle et al., AJRCCM 2018; Mucci et al., Stem Cell Reports 2018). Darüber hinaus wurde die Rolle von Makrophagen bei starker systemischer Autoinflammation bei FoxP3-Knockout-Mäusen charakterisiert (Skuljec et al., Front Immunol 2018). Neue und weiterführende Forschungsprojekte konzentrieren sich nun auf die Rolle von microRNAs und B-Zellen bei frühkindlichem und adultem Asthma, die umfassende zytometrische Charakterisierung von ALLIANCE Studienpatienten. Die Medizinische Hochschule Hannover freut sich im Rahmen der Exzellenzinitiative des BMBF, eine Förderung für den Exzellenzcluster „RESIST“ zur kollaborativen Infektionsforschung (Bronchiolitis und Pneumonie bei Kindern in Deutschland und Afrika, PI G. Hansen) zu erhalten.

### **Hannover, Ansprechpartnerin: Anna-Maria Dittrich**

Die AG Dittrich publiziert eine Studie zur Effektivität verschiedener pharmakologischer Inhibitoren bei der Unterdrückung von IL-17A-abhängigen Entzündungen der Lunge in einem Mausmodell (Joan

et al., Sci Rep. 2017), zwei weitere Arbeiten zur Rolle IL-17A-produzierender Lymphozyten bei verschiedenen terminalen Lungenerkrankungen werden aktuell zusammengefasst. Die Arbeitsgruppenleiterin wurde zur zweiten Vorsitzenden der Forschungsgemeinschaft Mukoviszidose im Muko e.V. gewählt und von dort in die Arbeitsgruppe Mukoviszidoseregister entsandt.

### **Köln, Ansprechpartner:**

#### **Miguel Alcazar**

Im Jahr 2018 hat die AG Alcazar „Experimentelle Pneumologie“ aus Köln zwei neue molekulare Mechanismen des Lungenwachstums und der Regeneration bei „early origins of lung diseases“ identifizieren können:

1. eine neue Funktion des pulmonal-intrinsischen GH/IGF1-Systems in der Regulation von Lungenfibroblasten und der Lungenmatrix im Rattenmodell der intrauterinen Wachstumsrestriktion (IUGR) (Nawabi et al., AJP Lung Cellular and Molecular Physiology 2018);
2. In Zusammenarbeit mit der Stanford University haben wir in der AG von Prof R. Bland eine neue EGFR-Klf4-Achse im Zellüberleben von Alveolarepithelzellen identifiziert, welche in den Lungen beatmeter neugeborener Mäuse als Modell der Bronchopulmonalen Dysplasie (BPD) gehemmt und durch Therapie mit Elafin, ein Elastase-Inhibitor, bewahrt wird. Da Daten aus unserer klinischen Studie Elastase als möglichen Biomarker für BPD ergänzend identifiziert haben, bietet Elafin eine mögliche neue Therapiestrategie für Frühgeborenen mit dem Risiko einer BPD an (Alejandre Alcazar et al., AJRCMB, 2018).

J.C. Thomassen untersuchte eine neue TGFβ1-CFTR-Interaktion, welche die inflammatorische und fibrotische Wirkung

von TGFβ1 auf Bronchialepithelzellen moduliert; der TGFβ-Inhibitor Pirfenidon hemmt hingegen die inflammatorischen Prozesse infolge der CFTR-Mutation und steigert die CFTR-Expression. Für seine Ergebnisse wurde er mit dem Travel Award der ECFS für die Jahrestagung in Belgrad, Serbien ausgezeichnet.

### **Lübeck, Ansprechpartner:**

#### **Markus Weckmann und**

#### **Matthias Kopp**

Die Sektion Pädiatrische Pneumologie und Allergologie hat einen Mikrofluidik-Assay (SiMA, Weckmann et al., Cytometry A, 2017) mit einer am Broad Institute, Cambridge entwickelten, mehrdimensionalen computergesteuerten Bildauswertung optimiert (Becker et al., ISBI 2018). Dabei konnte gezeigt werden, dass ein Inositolderivat signifikant die neutrophile Inflammation reduziert (Spengler et al., Am J Physiol 2018). Ein aus Kollagen 4 gewonnenes Peptid zeigte sich in einem Mausmodell der Asthmaexazerbation als starker Inhibitor der neutrophilen Inflammation (Nissen et al., Clin Exp Allergy 2018). In Kooperation konnte die Arbeitsgruppe zeigen, dass die Dysregulation der CCL20-Produktion durch die glatte Atemwegsmuskulatur für die vermehrte Mukusproduktion bei schwerem Asthma teilweise verantwortlich ist (Faiz et al., Eur Respir J 2018).

Lipidmediatoren spielen bei der Initiierung, Aufrechterhaltung und Auflösung von Entzündungsprozessen eine wichtige Rolle. Isabel Ricklefs (GPP finanziertes Forschungsstipendium in Boston) hat ihre Ergebnisse zur Rolle von Lipidmediatoren bei Asthma bronchiale publiziert. Dabei konnte sie zeigen, dass die vermehrte Expression von ALX-Rezeptor-Liganden mit einem spezifischen Asthma-Phänotyp assoziiert ist, der durch Neutrophilie in der BAL, mehr Asthma-Symptome, eine geringere

Lungenfunktion, einem erhöhten Risiko für Asthma-Exazerbationen sowie einer höheren Inzidenz von Sinusitiden und gastroösophagealem Reflux gekennzeichnet ist (Ricklefs I, JCI Insight 2017).

### **Gemeinsames:**

#### **AGs Dittrich, Hansen, Kopp**

Gemeinsam mit allen Kollegen der ALLIANCE-Gruppe der Deutschen Zentrums für Lungenforschung, die das Ziel hat, Asthma bei Kindern und Erwachsenen in einer großen klinischen Kohorte zu erforschen, wurde eine erste Arbeit publiziert (Fuchs et al., BMC Pulm Med 2018).

### **Ausblick ... was ist geplant**

Die gemeinsame Ausrichtung des diesjährigen Kongresses zusammen mit der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP) eröffnet besonders interessante Möglichkeiten der Zusammenarbeit in Grundlage und Translation.

In enger Kooperation mit den Ausrichtern der Young Investigators Night der GPP findet ein für junge Nachwuchsforscher konzipiertes, Fachgesellschaft übergreifendes Event am Freitag, 15. März 2019, statt. Genauere Informationen finden Sie im Programmheft der Tagung oder auf der GPP-Webseite ([www.paediatrische-pneumologie.eu](http://www.paediatrische-pneumologie.eu)).

Das bewährte Format der gebündelten Postersession wird ebenfalls wieder auf der Jahrestagung 2019 in München möglich sein. Hier freuen wir uns auch in Zukunft auf zahlreiche Einsendungen von (Nachwuchs-) Kinderpneumologen und Naturwissenschaftlern, um unsere AG nachhaltig zu stärken! Wir hoffen, dass die Vorteile einer Präsenz in der GPP und der AG die Zahl aktiv engagierter Kollegen anhaltend hoch halten!

## AG Cystische Fibrose



*Sprecherin:*  
*Dr. med.*  
**Jutta Hammermann,**  
*Dresden*



*Stellvertreterin:*  
*Dr. med.*  
**Sabina Schmitt-Grohé,**  
*Frankfurt*

### Leitlinien im Fokus

Lutz Nährlich ist bei der GPP-Tagung in Wien als langjähriger Sprecher der AG Cystische Fibrose nicht mehr zur Wahl angetreten. Einleitend möchte ihm die AG für sein ausgeprägtes Engagement in allen Bereichen der AG-Arbeit danken.

#### AWMF-Leitlinien

Im Juni 2017 wurde die S3-Leitlinie „Lungenerkrankung der Mukoviszidose – Modul 1: Diagnostik und Therapie der chronischen Pseudomonas-Infektion“ (Registriernummer 020 – 018) von GPP und DGP auf der AWMF-Homepage eingestellt. 2018 sind nun zum 30.06. die S3-Leitlinie „Lungenerkrankung der Mukoviszidose – Modul 1: Diagnostik und Therapie nach dem ersten Nachweis von Pseudomonas aeruginosa“ (Registrierennummer 026 – 022) und die S2k-Leitlinie „Diagnose der Mukoviszidose“ (Registrierennummer 026 – 023) ausgelaufen. Eine Überarbeitung beider Leitlinien wurde angemeldet. Die Leitlinie „Diagnose der Mukoviszidose“ soll unter der Koordination von Lutz Nährlich bis zum 31.12.2018 aktualisiert werden, für das Modul 1 der Leitlinie „Lungenerkrankung der Mukoviszidose“ wurde der Zeitrahmen zur Aktualisierung bis Ende 2021 gewählt; geplant ist es, bis dahin die Module 1 und 2 zu einer Leitlinie zusammenzufassen. Die Koordination erfolgt für die GPP durch Jutta Hammermann, für die DGP durch Carsten Schwarz (Charité Berlin).

Für die S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie bei Säuglingen und Kleinkindern mit Mukoviszidose“ fand im Frühjahr die erste Konsensuskonferenz statt. Nach zwei Telefonkonferenzen, einem Delphi-Verfahren und einer abschließenden Konsensuskonferenz im Rahmen der Deutschen Mukoviszidose-Tagung im November 2018 soll die Leitlinie zum Jahreswechsel fertiggestellt werden.

#### Neugeborenen-Screening

Die Daten zum CF-Neugeborenen-screening vom 01.01.2017 bis 31.12. 2017 wurden von der Deutschen Gesellschaft

für Neugeborenen-Screening (DGNS) zum 31.07.2018 von den Deutschen Screeningzentren angefordert. Hierzu gehören auch die Daten zur Rückmeldung der Einrichtungen, in welchen die Konfirmationsdiagnostik durchgeführt wurde. Ein entsprechender Rückmeldebogen wurde gemeinsam mit Vertretern des Mukoviszidose e.V. und der GPP entworfen und ist auf der Webseite der DGNS ([www.screening-dgns.de](http://www.screening-dgns.de)) abrufbar. Die Auswertung der Daten ist 2019 zu erwarten.

#### Zertifizierung

Auch im Jahr 2018 fanden weitere Ambulanz-Zertifizierungen nach dem aktualisierten Zertifizierungsverfahren von Mukoviszidose e.V., GPP und DGP statt. Die vor 2017 erlangten Zertifizierungen müssen entsprechend erneuert werden. Informationen hierzu findet man weiterhin unter <https://www.muko.info/angebote/qualitaetsmanagement/zertifizierung/>. Ansprechpartnerin ist Frau Uta Düesberg ([uduesberg@muko.info](mailto:uduesberg@muko.info)).

### Programm für die 41. Jahrestagung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie und den 60. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin

Das aktuelle Programm der Jahrestagung finden Sie auf der Kongress-Website

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



Der Online-Programmplaner bietet die Möglichkeit, tagesaktuell das wissenschaftliche Programm abzurufen. Stellen Sie sich Ihren persönlichen Kongresskalender aus dem umfangreichen Angebot an Symposien und Vorträgen der GPP, DGP und gemeinsamen Veranstaltungen zusammen.

## AG Asthma



*Sprecher:*  
*Prof. Dr. med.*  
*Monika Gappa,*  
*Wesel*



*Stellvertreter:*  
*Prof. Dr. med.*  
*Eckard Hamelmann,*  
*Bielefeld*

### Leitlinienflut – Gezeitenwechsel in der Asthmaversorgung

#### NVL Asthma

Nach der Drei-Länder-Asthma-Leitlinie, die zur Jahrestagung im vergangenen Jahr vorgestellt wurde, ist nun die **3. Auflage der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) Asthma bronchiale** in Deutschland erschienen. Die pädiatrische Pneumologie war im NVL-Expertengremium gut vertreten. Dadurch ist es gelungen, wichtige pädiatrische Aspekte neu zu diskutieren und in die Empfehlungen der NVL zu implementieren.

Die Entwicklung der Nationalen Versorgungsleitlinien wird koordiniert durch das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) mit Sitz in Berlin. Ziel des NVL-Programms ist es, für eine Reihe von bevölkerungsmedizinisch relevanten Erkrankungen Empfehlungen zur versorgungsbereichsübergreifenden Vorgehensweise entsprechend dem besten Stand der medizinischen Erkenntnisse unter Berücksichtigung der Kriterien der evidenzbasierten Medizin zu erarbeiten und formal zu konsentieren. In der Konsensfindung nach ggf. ausführlicher Diskussion hat jede wissenschaftliche Fachgesellschaft eine Stimme, als Konsens gilt eine Zustimmung von mehr als 75% der Stimmen. Die Einbeziehung aller an der Versorgung beteiligten Disziplinen, Organisationen und Patienten

soll eine effektive Verbreitung und Umsetzung der erarbeiteten Empfehlungen erleichtern. Zunächst ging es dabei um die Langzeittherapie des Asthma bronchiale.

Vertreter der Pädiatrie waren aus der DGKJ (Antje Schuster, Matthias Kopp), der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie DGAKI (Eckard Hamelmann), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergie und Umweltmedizin GPA (Christian Vogelberg, Thomas Spindler), sowie der GPP (Monika Gappa, Michael Gerstlauer).

Methodisch arbeitete das NVL-Gremium auf der Basis von Ergebnissen einer systematischen Recherche, die zunächst systematische Übersichtsarbeiten berücksichtigt (Metaanalysen, Cochrane Reviews), die jeweils nach Studientypen bewertet werden. Bei Bedarf werden sekundär Primärstudien bewertet, wenn Metaanalysen (noch) nicht vorliegen. Die verfügbare Evidenz wurde zusammengestellt von Mitarbeitern des ÄZQ.

**Ziel** der Neuauflage war es, die Definition des Asthma zu präzisieren und Empfehlungen zu sinnvoller Diagnostik und Therapie zu aktualisieren; dabei bleibt die Sicherung der bestmöglichen Lebensqualität und sozialen Teilhabe für Menschen mit Asthma durch eine individuell optimierte, medikamentöse und nicht

medikamentöse Therapie das übergeordnete Ziel. Im Anschluss an die Erstellung einer Konsultationsfassung gab es nach den Sommerferien die Möglichkeit der Kommentierung durch Fachkreise und Interessierte, die in einigen Aspekten zu einer leichten Überarbeitung geführt hat.

Die wichtigsten **Kernaussagen** der NVL Asthma sind:

1. Asthamanagement wird ausgerichtet an der Asthmakontrolle; der Grad der Asthmakontrolle richtet sich nach Symptomen, Lungenfunktion und Exazerbationen.
2. Basis der Langzeittherapie sind inhalative Corticosteroide.
3. Eine Monotherapie mit langwirksamen Betamimetika ist obsolet.
4. Die Therapie für Kinder und Jugendliche (bis 18. Geburtstag) erfolgt nach dem altersentsprechenden Stufenschema.
5. Für die Umsetzung der inhalativen medikamentösen Therapie ist die Einweisung in das verwendete Inhalationssystem/die verwendeten Inhalationssysteme unverzichtbar.
6. Schulung ist obligater Bestandteil des Managements.

Überraschend mag die Einführung einer **6. Therapiestufe** zur medikamentösen Therapie des Asthma bei Kindern und Jugendlichen sein (s. Artikel Therapie des Asthma bronchiale, Abb. 1, S. 7, in dieser Zeitschrift): Hintergrund ist Sicherheit und Vermeidung von Nebenwirkungen von ICS („so viel wie nötig, aber so wenig wie möglich“). Die Dosisempfehlungen für inhalative Corticosteroide wurde überarbeitet und differenziert Dosisempfehlungen nach Substanzen und Altersgruppen (Tab.).

## Tabelle. Vergleich der Dosierungen inhalativer Corticosteroide (ICS) für Kinder und Jugendliche

Die ICS-Vergleichstabelle beruht auf der klinischen Einschätzung der Leitliniengruppe. Dabei handelt es sich nicht um eine Dosieranleitung. Die Tabelle gibt Hinweise, welche Dosierungen für die einzelnen Wirkstoffe in welchen Dosierungsbereich fallen und soll helfen von einem Wirkstoff auf einen anderen zu wechseln. Teilweise weichen die Dosisingaben stark von Fachinformationen und damit von der Zulassung ab.

### Hinweise zu den Wirkstoffen:

- Die unterschiedlichen Beclometasondipropionat-Dosierungen ergeben sich aus verschiedenen Inhalationssystemen. Einige BDP-haltige Dosieraerosole (DA) ermöglichen eine feinere Partikelgrößenverteilung bei der Arzneistoffabgabe und damit eine höhere Lungendeposition des Arzneistoffs im Vergleich zu BDP-haltigen Trockenpulverinhalatoren.
- Ciclesonid, Fluticasonfuroat und Mometasonfuroat sind nur für die Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zugelassen.
- Für alle ICS sind unterschiedliche Dosierungen abhängig vom Alter der Kinder und Jugendlichen zugelassen.

### Dosisingaben für Jugendliche:

Jugendliche mit Asthma sind eine sehr heterogene Patientengruppe. Es muss jeweils individuell beurteilt werden, ob ein jugendlicher Dosierungen gemäß der Kinder- oder Erwachsenen-Tabelle erhalten soll. Dabei ist es wichtig, Sicherheitsbedenken gegen eine mögliche Unterdosierung abzuwägen. Die Dosisingaben umfassen daher die Spanne zwischen Kindern und Erwachsenen.

Wirkstoff (ICS); Dosis pro Tag in Mikrogramm	niedrige Dosis		mittlere Dosis		hohe Dosis	
	Kinder < 12 Jahre	Jugendliche 12-18 Jahre	Kinder < 12 Jahre	Jugendliche 12-18 Jahre	Kinder < 12 Jahre	Jugendliche 12-18 Jahre
Beclometason- dipropionat (BDP) – Pulver zur Inhalation	≤ 200	≤ 200 <sup>1</sup>	> 200-400	> 200-400 <sup>1</sup>	– <sup>1</sup>	– <sup>1</sup>
Beclometason- dipropionat (BDP) – DA	≤ 100	≤ 100 <sup>1</sup>	> 100-200	> 100-200 <sup>1</sup>	– <sup>1</sup>	– <sup>1</sup>
Budesonid	≤ 200	≤ 200 <sup>1</sup>	> 200-400	> 200-400 <sup>1</sup>	– <sup>1</sup>	– <sup>1</sup>
Ciclesonid	–	80	–	160	–	> 160
Fluticason- furoat	–	–	–	100	–	> 100
Fluticason- propionat	≤ 100	≤ 100	> 100-200	> 100-250	> 200	> 250
Mometason- furoat	–	200	–	400	–	> 400

<sup>1</sup> Bei BDP und Budesonid bestehen aus Sicht der Autoren Sicherheitsbedenken im Hinblick auf die Plasmaspiegel. Daher gleichen die Dosisingaben der Jugendlichen denen der Kinder jeweils für den niedrigen und mittleren Dosisbereich. Im hohen Dosisbereich werden die genannten Wirkstoffe von der Leitliniengruppe eher nicht empfohlen (deshalb dort auch keine Dosisingaben).

modifiziert nach Global Initiative for Asthma (GINA). The Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2017. <http://ginasthma.org/download/317>  
Mit frdl. Genehmigung von: Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), Berlin

Der zweite wichtige Aspekt ist die Sicherstellung einer ausreichenden antiinflammatorischen Wirkung, bevor die Kombination mit LABA erwogen wird. Hochdosierte inhalative Corticosteroide sind (ebenfalls unter dem Sicherheitsaspekt) erst ab der 5. Therapiestufe vorgesehen. Im Vergleich zu früheren Leitlini-

enversionen sind in der ICS-Dosistabelle die ICS-Dosen niedriger gewählt; im Einzelfall können höhere Dosierungen indiziert sein. Davor sollte die Konsultation eines Kinderpneumologen und vor der Therapie mit Biologika die Vorstellung in einem kinderpneumologischen Zentrum erfolgen.

Als neue Therapieoption steht Tiotropium (langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist LAMA) für Kinder ab dem 6. Geburtstag im Stufenschema, wenn unter ICS in Kombination mit LABA und/oder LTRA keine ausreichende Kontrolle erreicht wird. Für jüngere Kinder sind erste vielversprechende Daten publiziert.

### Leitlinie Schweres Asthma

Schwieriges und schweres Asthma bleibt eine diagnostische und therapeutische Herausforderung, die unbedingt kinder-pneumologische Expertise erfordert. In der NVL ist die starke Empfehlung konsentiert, dass ein Patient mit Asthma, das unter Stufe 4 der Therapie nicht gut kontrolliert ist, kinder-pneumologisch gesehen und vor Beginn einer Biologikatherapie in einem kinder-pneumologischen Zentrum vorgestellt werden soll. Daraus ergibt sich das nächste Leitlinienprojekt: die **Entwicklung einer Leitlinie Schweres Asthma bei Kindern und Jugendlichen** ist beantragt.

Wir sehen es als Aufgabe der AG Asthma, die Versorgung dieser kleinen Patientengruppe weiter zu verbessern. Dafür ist es notwendig, die Charakteristika jedes einzelnen Patienten möglichst einheitlich und standardisiert zu erfassen und den Verlauf gerade bei Einsatz der neueren Medikamente gut zu dokumentieren. In diesem Sinn möchten wir als Vorsitzende der AG Asthma noch einmal alle Kollegen ermuntern, die existierenden Register „zu füttern“. Im Register des German Asthma Net (GAN) sind bislang nur gut 100 Kinder und Jugendliche erfasst – auch, wenn Schweres Asthma eine seltene Erkrankung ist, qualifizieren sich sicher deutlich mehr unserer Patienten für die Aufnahme ([www.german-asthma-net.de](http://www.german-asthma-net.de)). Das europäische Äquivalent SPACE (Severe Paediatric Asthma Collaborative in Europe) geht noch in diesem Jahr in die Phase der aktiven Datensammlung.

## AG Seltene Lungenerkrankungen



*Sprecher:*  
*Prof. Dr. med.*  
*Matthias Griese,*  
*München*



*Stellvertreter:*  
*Dr. med.*  
*Nicolaus Schwerk,*  
*Hannover*

### Ziele der Arbeitsgruppe

Die AG Seltene Lungenerkrankungen befasst sich systematisch mit der langfristigen Verbesserung der Versorgung von Betroffenen mit nicht geläufigen Lungenerkrankungen im Kindes- und Jugendalter.

Einzelfälle werden innerhalb der AG mit anderen Experten diskutiert und Erfahrungen ausgetauscht. Ziel ist es, diese Informationen als Kohorten mit für alle wertvollen Erfahrungen zu bündeln und verfügbar zu machen. Hierbei helfen 3 aktuelle Projekte, nämlich

- chILD-EU ([www.childeu.net](http://www.childeu.net)), die
- Cost Action ENTeR-chILD und die
- Hydroxychloroquin-Studie HCQ4Surfdefect.

Alle Projekte sind im **Kinderlungenregister** ([www.kinderlungenregister.de](http://www.kinderlungenregister.de)) verankert.

Unser Dank gilt den vielen engagierten Kolleginnen und Kollegen, die sich laufend kümmern.

### Das chILD EU Project ([www.childeu.net](http://www.childeu.net))

Das Projekt stellt eine Plattform zur Verfügung, die für die Versorgung von Kindern mit seltenen Lungenerkrankungen gemacht ist. Es können einzelne Patienten eingeschlossen werden.

Diese erhalten ein Peer-review, was in einigen Fällen zu einer Änderung oder Korrektur der Diagnose führt, aber auch oft die Diagnose bestätigt (Griese M et al., Thorax 2018; 73(3)). Es gibt Anweisungen zur Aufarbeitung von Biomaterialien, eine Patientenbroschüre und v.a. die Möglichkeit, die Fälle im Langzeitverlauf mit Experten zu diskutieren. Es wurden bislang mehr als 700 Fälle eingeschlossen.

Ein aktuelles Projekt befasst sich mit der Diagnostik von familiären Fibrosen und der Untersuchung verursachender genetischer Störungen des pulmonalen Surfactant-Systems. So identifizierte Patienten können in die Hydroxychloroquinstudie (HCQ4Surfdefect), s.u., eingeschlossen werden.

### Die Cost Action ENTeR-chILD

Die Cost Action ENTeR-chILD unter Federführung von Deborah Snijders, Italien ist ein seit 2017 für 4 Jahre laufendes EU-Projekt. Dabei sollen verbesserte Rahmenbedingungen für die Betreuung von Patienten mit seltenen Erkrankungen geschaffen werden. Es stehen Mittel für Reisen, Treffen, Trainingsseminare und den Austausch bzw. Kurzzeitbesuch in anderen Zentren zur Verfügung. Es gibt verschiedene Arbeitsgruppen, in denen eine Mitarbeit sehr willkommen ist (Tab.).

Die zweite Jahreskonferenz fand vom 1.–3. November 2018 in Belgrad statt, die nächste Training-School in Barcelona vom 14.–16. Februar 2019.

**Tabelle. Arbeitspakete der Cost Action ENTeR-chILD**

Arbeitsgruppe	Leiter
WG1 Network of scientists	Nadia Nathan, France
WG2 Monitoring disease progression	Frederik Buchvald, Denmark
WG3 chILD phenotype across the life course	Matthias Griese, Germany
WG4 Feeding problems in child	Nural Kiper, Turkey
WG5 Transition from paediatric to adult care	Andy Bush, UK
WG6 Planning and coordination of clinical studies	Steve Cunningham, UK
Website and dissemination	Susanne Terhegge-Lagro, The Netherlands
STSMs and training school	Ralph Epaud, France

## HCQ4Surfdefect

In der plazebokontrollierten Untersuchung der Hydroxychloroquin-Studie sollen alle Patienten mit genetisch bedingten interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD, auch Erwachsene!) eingeschlossen werden, die mit Hydroxychloroquin behandelt werden. Untersucht werden Wirksamkeit und Sicherheit von Hydroxychloroquin.

### Aufnahmekriterien:

- Chronische (>3 Wochen) diffuse parenchymale Lungenerkrankung (DPLD, chILD).
- Kinder oder Erwachsene aller Altersgruppen bei Diagnose von genetisch bedingter ILD.

### Teilnahmedauer:

- 3 Monate Behandlung,
- 3 Monate Nachbeobachtung.

### Untersuchungen und/oder Behandlungen im Rahmen der Studie:

- Hydrochloroquin oder Plazebo, einmal täglich.
- Sauerstoffsättigung, Lebensqualität, EKG, Messung der Lungenfunktion mit Laufbelastung, Blutentnahmen, Vitalzeichen, Echokardiografie.

In Deutschland nehmen derzeit als **Prüfzentren** teil:

- München, Prof. Matthias Griese
- Hannover, Dr. Nicolaus Schwerk
- Essen, Dr. Florian Stehling

- Frankfurt, Prof. Stefan Zielen, PD Dr. Johannes Schulze
- Gießen, Dr. Lutz Nährlich
- Leipzig, Dr. Freerk Prenzel
- Lübeck, Prof. Matthias Kopp
- Bochum, Dr. Cordula Koerner-Rettberg

Aktuell wird die Studie international erweitert auf 5 weitere Länder (Spanien, Polen, Portugal, Türkei, Italien, Österreich).

Das Kinderlungenregister ermöglicht das Zusammentragen, die Verlaufsbeobachtung und die Erforschung aller seltenen Lungenerkrankungen – machen Sie bitte mit!

## AG Primäre ziliäre Dyskinesie (PCD)



*Sprecher:*  
*Prof. Dr. med.*  
*Heymut Omran,*  
*Münster*



*Stellvertreter:*  
*Dr. med.*  
*Andreas Jung,*  
*Zürich*

### Initiativen zur Förderung der klinischen Versorgung und Forschungsvernetzung haben die PCD im Fokus

EU-gefördertes COST-Projekt *BEAT-PCD*: In mehreren Arbeitspaketen (Diagnostik, Therapie, Epidemiologie, Forschung usw.) werden zahlreiche Forschungsprojekte fazilitiert. Das letzte Treffen hat in Lissabon im 2/2018 stattgefunden. Im Rahmen der Tagung der European Respiratory Society (ERS) kam es zu Treffen in London und Paris. Infos sind auf der Website erhältlich. Ein Neuantrag ist für Ende dieses Jahres geplant.

*ERN-LUNG* (European Reference Network on Rare Respiratory Diseases), koordiniert von TOF Wagner, Frankfurt: Leitung und Koordinator der ERN-LUNG Subgruppe PCD ist Heymut Omran. Ziel des Europäischen Referenznetzwerks für Seltene Erkrankungen ist es, die Qualität der Krankenversorgung im Bereich der seltenen Erkrankungen sowohl lokal, regional, national und international stetig zu verbessern.

Europäisches *PCD-Register* (<https://www.pcdregistry.eu>): Es sind mehr als 600 Patienten aus mehreren europäischen Ländern eingeschlossen. Alle Zentren sind eingeladen teilzunehmen. Ziel ist es, verlässliche prospektive Daten zur PCD zu generieren. Jedes Zentrum hat Hoheit über seine Daten (data ownership), auch in Bezug auf gemeinsame

und eigene Publikationen (Eur Respir J. 2016; 47: 849-59).

### Diagnostik bei PCD

Mittlerweile gibt es neue ERS und nord-amerikanische Richtlinien zur PCD-Diagnostik:

- European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. Eur Respir J. 2017; 49
- Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2018; 197

Zwischenzeitlich wurden für die PCD wieder weitere Gene identifiziert. Mittlerweile gibt es weit mehr als 30 ursächliche Gene, die zum Teil subtile PCD-Varianten (ohne ultrastrukturelle Veränderungen) verursachen und ca. 70-80% aller PCD-Fälle klären helfen können. Die Vererbung ist häufig autosomal-rezessiv, vor kurzem wurde jedoch die erste X-chromosomal-rezessive nicht-syndromale PCD-Variante beschrieben (Paff et al. Am J Hum Genet. 2017; 100: 160-168). Hier wurden auch erstmalig hemizygot De-novo-Mutationen beschrieben. Erst vor wenigen Wochen wurden erstmalig rezessive Mutationen im DNAH9-Gen beschrieben, die interessanterweise zu einem milden PCD führen. Ursächlich ist eine Fehlfunktion der distalen Zilienabschnitte (Loges et al. Am J Hum Genet. 2018; 103: 995-1008).

Immunfluoreszenzmikroskopische Analysen werden mittlerweile auch außerhalb von Deutschland zur PCD-Diagnostik erfolgreich eingesetzt (Shoemark A et al. Am J Respir Crit Care Med 2017; 196(1): 94-101).

### Preise und Auszeichnungen

Der **Manes-Kartagener-Preis** wird vom „Kartagener Syndrom und Primäre Ciliäre Dyskinesie e.V.“ ausgeschrieben. Er dient der Auszeichnung und Förderung von Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen, die auf dem Gebiet der Primären Ciliären Dyskinesie (PCD) arbeiten (Kontakt: [vorstand@kartagener-syndrom.de](mailto:vorstand@kartagener-syndrom.de)).

### Young Investigators' Night

Die YIN findet dieses Jahr am **Freitag, 15. März 2019**, ab 19.30 Uhr im **Giesinger-Steinhäuschen** in der Martin-Luther-Str. 2 in **München** statt. Für leibliches Wohl, gute Musik und „Young Investigative Challenges“ ist wie immer gesorgt.

Wie in den Jahren zuvor soll die YIN ein Forum für Nachwuchswissenschaftler\*innen und junge Kolleg\*innen aus allen klinischen und wissenschaftlichen Bereichen beider Fachgesellschaften bieten. Alle jungen Einreicher\*innen von Abstracts der GPP haben mit ihrem Beitrag automatisch die Möglichkeit, an der YIN teilzunehmen.

Weitere Informationen finden Sie im Hauptprogramm

# AG Dysfunktionelle Respiratorische Symptome



*Sprecherin:*  
*Dr. med.*  
*Cordula*  
*Koerner-Rettberg,*  
*Bochum*



*Stellvertreter:*  
*Dr. med.*  
*Thomas Spindler,*  
*Davos*

## ILO-Empfehlungen

In guter Tradition der letzten 7 Jahre fand am Wochenende 21./22. September 2018 die alljährliche AG-Klausurtagung statt, erneut auf dem Landgut Settin bei Schwerin. Im Rahmen der jährlichen Zusammenkunft findet ein wesentlicher Teil der inhaltlichen Arbeit der AG DRS (dysfunktionelle respiratorische Symptome) statt, da das Format der Klausurtagung ein konzentriertes Arbeiten mit gemeinsamen Diskussionen ermöglicht. In diesem Jahr finalisierten acht Teilnehmer das ILO/VCD Positionspapier, welches Stellung zur Umsetzung der 2017 im Eur Respir J veröffentlichten ILO-Empfehlungen („official statement from the ERS and ELS“, Halvorsen et al., Eur Respir J 2017; 50: 1602221) im deutschsprachigen Raum bezieht. Als Oberbegriff für induzierbare laryngeale Obstruktionen sollte der Begriff „inducible laryngeal obstruction“ (ILO) statt „vocal cord dysfunction“ (VCD) gewählt werden, um die breitere Pathophysiologie zu berücksichtigen, die neben einer glottischen Dysfunktion v.a. auch supraglottische Obstruktionen umfasst. Supraglottische Larynx-Instabilitäten scheinen bei der anstrengungsinduzierten laryngealen Obstruktion („exercise-induced laryngeal obstruction“, EILO) die überwiegende Pathologie darzustellen, was durch Befunde der skandinavischen Arbeitsgruppen unterstützt wird, die diese Patienten einer Laryngoskopie unter Belastung zuführen.

## Prospektive DRS-Studie

Weitere Aktivitäten der AG betreffen die laufende prospektive DRS-Studie mit Leitung in Frankfurt/Oder, deren Rekrutierung im Herbst erfolgreich mit über 100 DRS-Patienten abgeschlossen werden konnte. Bis Frühjahr 2019 werden die Verlaufsbeobachtungstermine abgeschlossen sein, und parallel findet die Datenauswertung durch Ronja Maas, Frankfurt/Oder statt, die den Teilnehmern der Klausurtagung bereits einen ersten Einblick in die Daten zu psychischen und somatischen Komorbiditäten und Belastungsfaktoren gab. Die Auswertung der DRS-Studie wird ein Haupt-Tagesordnungspunkt auf der nächsten AG-Klausurtagung 2019 sein.

## Klausurtagung 2019

Zu dieser Klausurtagung 2019 sind erneut alle an DRS Interessierten herzlich eingeladen – sowohl „alte Hasen“ wie Neueinsteiger. Um den Anfahrtsweg zur Tagung einfacher zu gestalten, wurde der Tagungsort für 2019 auf Münster verlegt; Datum ist Freitag, der 28. Juni ab 17 Uhr bis Samstag 29. Juni ganztags; Anmeldungen werden unter E-Mail [s.meier@klinikum-bochum.de](mailto:s.meier@klinikum-bochum.de) angenommen; eine Einladung mit finalem Programm folgt noch über den AG-Email-Adressverteiler. Dank gilt erneut der GPP, die diese Klausurtagung wieder mit 1000 € Zuschuss

unterstützen wird, was die Reisekosten der Teilnehmer reduziert.

## Wissenswertes

Aktuell erschienen bzw. zur Publikation angenommen zu diesem Thema:

Koerner-Rettberg C. Dysfunktionelle respiratorische Symptome im Kindes- und Jugendalter – eine Herausforderung. Atemwegs- und Lungenkrankheiten 2018; 44(4): 212-220.

Schlegtendal A, Koerner-Rettberg C. Dysfunktionelle respiratorische Symptome – neue und bekannte Störungen in den Fokus rücken. Accepted in: Der Pneumologe.

## Feierstunde der GPP

**Freitag, 15. März 2019,**  
**13.00 – 14.00 Uhr,**  
**ICM, 1. OG, Saal 14c**

Vorsitz: Matthias V. Kopp/Lübeck,  
Antje Schuster/Düsseldorf

- Preisverleihung des Johannes Wenner-Preises
- Preisverleihung des Klosterfrau-Awards
- Verleihung der Ehrenmitgliedschaften

## AG Lungenfunktion



*Sprecherin:*  
*PD Dr. med.*  
*Christiane Lex*



*Stellvertreterin:*  
*PD Dr. med.*  
*Angela Zacharasiewicz*

### Lungenfunktion aktuell: Digitalisierung schreitet rasant voran

#### „Smartspirometer“

Bei den Lungenfunktionsgeräten hat sich in den letzten Jahren einiges getan: Die Geräte werden immer kleiner und besser. Die Digitalisierung der Medizin schreitet auch in der Pneumologie mit großen Sprüngen voran. Mittlerweile kann man mit dem eigenen Smartphone nicht nur die eigenen Schritte oder den Puls zählen, sondern auch mit entsprechendem Zubehör eine Lungenfunktion durchführen. Mit einer Verbindung via Bluetooth ist die Messung sogar kabellos durchführbar.

Wofür könnten wir Kinderpneumologen diese neue Technik nutzen? Im **Asthma-monitoring** ist der Nutzen der handelsüblichen nichtdigitalen „Home-Spirometer“ umstritten. Es hat sich aber auch gezeigt, dass der Gebrauch mithilfe ärztlicher Supervision, z. B. in der telemedizinischen Anwendung sinnvoll ist (virtual clinic). Im **CF-Monitoring** wird der Nutzen der kleinen „Alltagsbegleiter“ derzeit evaluiert.

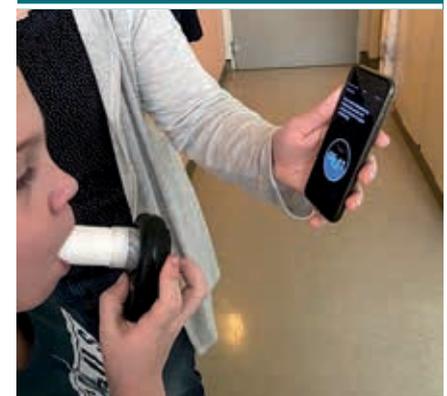
Die AG Lungenfunktion sieht zusätzlich einen Einsatzbereich im **Bereich der Diagnosestellung des Asthma bronchiale** (Abb.). Aktuell wird die Diagnose eines Asthma bronchiale im Kindes- und Jugendalter meist klinisch gestellt. Ein einzelnes diagnostisches Kriterium zur Definition eines Goldstandards fehlt. Die

aktuellen AWMF-Leitlinien und internationale Leitlinien fordern zusätzlich zu typischen Symptomen objektive Kriterien anhand von verschiedenen Lungenfunktionsbefunden. Eine gesicherte Asthma-Diagnose kann hiernach bei Auftreten typischer Symptome und dem Nachweis einer Obstruktion mit Reversibilität gestellt werden. Häufig ist im Kindes- und Jugendalter allerdings keine obstruktive Ventilationsuntersuchung nachweisbar, insbesondere, wenn die Untersuchung im symptomfreien Intervall erfolgt. Im akuten symptomatischen Zustand hingegen steht oft keine Lungenfunktionsuntersuchung zur Verfügung. In englischsprachigen Leitlinien wird dann die zusätzliche Messung des FeNO, in deutschsprachigen Leitlinien eine bronchiale Hyperreagibilitätstestung empfohlen. Inwieweit und welche Lungenfunktionsuntersuchungen tatsächlich für die Asthmad Diagnose notwendig sind, wird aktuell weiter diskutiert [2, 3].

Der optimale Zeitpunkt für eine Lungenfunktionsuntersuchung ist schwierig zu finden. Dies könnte sich ändern, wenn Patienten selbst valide Untersuchungen zum Zeitpunkt ihrer Symptomatik durchführen könnten. Besonders profitieren könnten Kinder und Jugendliche, bei denen die Diagnose eines Belastungsasthmas zur Diskussion steht. Eine standardisierte Laufbandbelastung in der Praxis/Ambulanz kann nicht immer die reelle Symptomatik der Patienten widerspiegeln.

Voraussetzung für eine valide Messung sind die optimale Durchführung der Untersuchung und ein Gerät, das gewisse Qualitätskriterien aufweist. Eine kürzlich veröffentlichte Studie über 16 verschiedene portable digitale Spirometer ergab aber, dass nur ein Drittel der Geräte ein Video zur Anleitung einer Lungenfunktionsmessung bereitstellte und nur zwei Drittel der Geräte Lungenfunktionsergebnisse grafisch darstellten. Ca. 40% der Spirometer gaben den Patienten immerhin ein unmittelbares Feedback zur Qualität des Atemmanövers. Nur 50% der Geräte veröffentlichten Daten zur Messgenauigkeit [1, 5]. Besonders wichtig sind Apps, die den Patienten ermöglichen, ihre Ergebnisse mit der Arztpraxis oder der Klinik zu teilen. „Aria“ des Air Next Spirometers von NUVOAir fungiert auch als digitaler Assistent, der den Patienten beim Test seiner Lungenfunktion unterstützt und Ergebnisse und Trends auswertet. Die Daten werden verschlüsselt in einer Cloud gespeichert und gemäß der Datenschutzgrundverordnung (DSGVO) aufbewahrt. Patienten können Daten entsprechend für andere freigeben oder auch jederzeit ihre Einwilligung

**Abbildung. Durchführung einer Lungenfunktion mittels eines Smartspirometers.**



dazu widerrufen. Ärzte und Schwestern können in der Praxis oder bei Hausbesuchen ebenfalls Lungenfunktionen per Tablet messen und in die Datenbank hinzufügen. In Zukunft werden telemedizinische Leistungen auch von Ärzten abgerechnet werden können. Details hierzu werden aktuell erarbeitet. Auch für Langzeitstudien und Verlaufskohorten sind diese Geräte interessant.

Die AG Lungenfunktion arbeitet derzeit an einer Studie, in der die Wertigkeit solcher „Smartspirometer“ in der Asthmad Diagnose analysiert wird. Zusätzlich ist eine AWMF-Leitlinie mit dem Thema „Durchführung von Lungenfunktionsuntersuchungen im Kindes- und Jugendalter“ geplant.

### Europäische Leitlinie

#### „Asthma diagnosis in children“

Vier Mitglieder der AG Lungenfunktion sind derzeit in einer Task Force der European Respiratory Society aktiv daran beteiligt, die Wertigkeit verschiedener objektiver Lungenfunktionsuntersuchungen auf die Asthmad Diagnose zu evaluie-

ren. Eine Veröffentlichung der Ergebnisse ist für 2020 geplant.

### Normwerte

Nachdem die AG Lungenfunktion in den letzten Jahren wiederholt Studienergebnisse in Bezug auf die Anwendung der Referenzwerte der Global Lung Initiative (GLI) präsentiert hat, wollen wir wieder auf 2 Publikationen hinweisen, die zeigen, dass die Anwendung der GLI-Werte präferiert werden sollte. Bei CF-Patienten zeigte die Anwendung der GLI-Referenzwerte im Vergleich zu anderen Referenzwerten im Langzeitverlauf früher Werte außerhalb der Norm an. So können wahrscheinlich vorzeitig CF-assoziierte Veränderungen wahrgenommen werden [6].

Ein Vergleich verschiedener Lungenfunktionsreferenzwerte (Zapletal, Lunokid, GLI) in der Longitudinalbeobachtung der Multizentrischen Allergiestudie (MAS) über 20 Jahre ergab, dass FEV1 und FVC im Alter von 13 Jahren generell mit Vorsicht zu interpretieren sind, egal mit welcher Normwertgleichung die Messwerte analysiert werden. Möglicherweise

sind diese Werte in der Pubertät anhand der Körpergröße nicht genau genug zu charakterisieren. Der Quotient FEV1/FVC wich aber deutlich weniger ab und zeigte sich relativ stabil bis hin ins Erwachsenenalter, wenn GLI und nicht Zapletal/EKGS-Werte angewandt wurden [3].

### Literatur:

- 1 Carpenter DM, Jurdi R, Roberts CA, Hernandez M, Horne R, Chan A. A Review of Portable Electronic Spirometers: Implications for Asthma Self-Management. *Curr Allergy Asthma Rep* 2018; 18(10): 53
- 2 Latzin P, Fuchs O. Asthma diagnosis in children: more evidence needed. *Lancet Child Adolesc Health* 2017; 1: 83-85
- 3 Lex C, Reuter M, Schuster A et al. Lung function trajectories using different reference equations in a birth cohort study up to the age of 20 years. *Eur Respir J* 2018; 23: 52(2)
- 4 Lex C. Welchen Beitrag leisten Lungenfunktionsuntersuchungen zur Asthma-Diagnose? *Pädiatrische Allergologie in Klinik und Praxis* 2018; Heft 02/2018.
- 5 Ramos Hernández C, Núñez Fernández M, Pallares Sanmartín et al. Validation of the portable Air-Smart Spirometer. *PLoS One*. 2018; 13: e0192789
- 6 Zacharasiewicz A, Renner S, Haderer F et al. Early detection of lung function decrements in children and adolescents with cystic fibrosis using new reference values. *Wien Klin Wochenschr* 2017; 129(15-16): 533-539

## AG Infektiologie und Tuberkulose



*Sprecherin:*  
*Dr. med.*  
*Folke Brinkmann,*  
*Bochum*



*Stellvertreter:*  
*Prof. Dr. med.*  
*Markus Rose,*  
*Stuttgart*

Die Arbeitsgruppe Infektiologie und Tuberkulose bietet ein Forum für alle infektiologisch interessierten pädiatrischen Pneumologen. Aktuell war die Arbeitsgruppe an der Erstellung der AWMF S2k Leitlinie „Antibiotic Stewardship – Kon-

zeption und Umsetzung in der stationären Kinder- und Jugendmedizin“ sowie an der Aktualisierung der S2k-Leitlinie „Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern“ beteiligt.

Im Rahmen der GPP-/DGP-Jahrestagung 2019 in München wird sich die Arbeitsgruppe am 14.3. von 11.15–12.00 Uhr erneut treffen: Alle Interessierten sind herzlich eingeladen.

Außerdem finden am 14.3. ein Postgraduiertenkurs „Rationelle Diagnostik und Therapie bei unteren Atemwegsinfektionen bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen“ von 8–11 Uhr sowie ein Symposium „Infektiologie“ zusammen mit der DGP von 14:30–16:00 Uhr statt.

## AG Kinderbronchoskopie



*Sprecher:*  
*Dr. med.*  
*Dirk Schramm,*  
*Düsseldorf*



*Stellvertreter:*  
*Prof. Dr. med.*  
*Jürg Hammer,*  
*Basel*

### Kinderbronchoskopie – Quo vadis?

Die AG Kinderbronchoskopie ohne ihren langjährigen Sprecher Thomas Nicolai, wie soll das gehen? Viele Kollegen haben das Thema „Kinderbronchoskopie“ immer mit seinem Namen verknüpft, und tun es noch. Er hat, wie kein anderer in der Fachgesellschaft, die Technik vorangebracht und dem „von Haunerschen“ ein Gesicht verliehen. Und dies tat er in außergewöhnlich sympathischer Weise, stets respektvoll, uneitel und zurückhaltend. Wir möchten ihm noch einmal unseren Dank aussprechen und versuchen, die Dinge, die er bewegt hat, weiter voranzutreiben. Und natürlich zählt dazu unter anderem die bronchoskopische Ausbildung, die Thomas Nicolai immer besonders am Herzen lag. Viele Jahre nahm er auf unzähligen Bronchoskopiekursen die Geräte in die Hand und erklärte das Handling am Modell. Darüber hinaus waren ihm die technischen Neuerungen sehr wichtig und er sorgte stets für Weiterentwicklung der Kurse, wie z. B. durch die Mitarbeit an den neuen Intubationsphantomen.

Dank der Mühe von Bernd Hinrichs und ihm stehen der Fachgesellschaft heute neue Intubationsmodelle zur Verfügung, die durch deutlich verbesserte Anatomie und Oberflächenbeschaffenheit das Tiermodell aus den Kursen verdrängten.

Wünschenswert wäre in Zukunft die Weiterentwicklung des Bronchialbaums in Zusammenarbeit mit der Firma CLA, so dass die pädiatrische Bronchoskopie im Modell noch realistischer wird.

### Weiterbildung – Quo vadis?

Nicht erst in den Zeiten sich verändernder Musterweiterbildungsordnungen diskutieren wir darüber, ob es notwendig ist, unsere Kurse zu zertifizieren. Konsens herrscht darüber, dass dies ein wünschenswertes Ziel ist, die Umsetzung scheidet aktuell jedoch noch an vielen Formalien. Wir haben es uns in einem ersten Schritt zum Ziel gesetzt, in Anlehnung an die Kurse der Erwachsenen-Pneumologen eine Empfehlung über Inhalte und Dauer unserer Bronchoskopie-Kurse zu erarbeiten. Zusätzlich haben sich unter Schirmherrschaft unserer Fachgesellschaften insgesamt 3 Kurse im Jahr etabliert, die alle Bedürfnisse an die Ausbildung innerhalb der Kinderbronchoskopie erfüllen.

Sehr gut angenommen wird dabei das neue Kurskonzept von Jürg Hammer, der in Basel 2019 den dritten, vornehmlich intensivmedizinischen Kurs zur pädiatrischen Bronchoskopie anbietet. Auch hier ist die starre Bronchoskopie fester Bestandteil der Ausbildung, um diese Technik nicht zu verlieren und ihren Stellenwert in den unterschiedlichen Indikationen deutlich zu machen.

### Forschung – Quo vadis?

Die Weiterentwicklung auf dem Markt der flexiblen Endoskopie, v. a. aber des Zubehörs, schreitet rasant voran. Anders als in der Erwachsenen-Pneumologie sind wir hier oft durch die geringe Größe des Atemwegs eingeschränkt. Hinzu kommt die deutlich geringere Anzahl an durchgeführten Bronchoskopien im Kindesalter. Dies sind unter anderem Gründe, warum Themen wie Sicherheit und Qualitätssicherung in der Pädiatrie so schwierig sind. Hier wird zukünftig die AG Kinderbronchoskopie ihre Aufgaben sehen – in der Weiterentwicklung der Ausbildung (im Sinne einer Zertifizierung), in der Formulierung von Empfehlungen und Leitlinien (siehe neue Techniken, wie Kryo, EBUS, etc.) und in der wissenschaftlichen Klärung offener Fragen nach Indikationen, Durchführung und Komplikationen.

Da insbesondere in den neuen Techniken in vielen Zentren wenige Prozeduren durchgeführt werden, ist eine zentrale Datenbank zur Erfassung von Daten zur Durchführung und auftretender Komplikationen wünschenswert und Ziel der AG.

## AG Schulung und Rehabilitation



*Sprecher:*  
*Dr. med.*  
*Thomas Spindler,*  
*Davos*



*Stellvertreter:*  
*Dr. med.*  
*Gerd Schauerte,*  
*Berchtesgarden*

### Überblick

Im Bereich Asthaschulung und Rehabilitation hat sich 2018 einiges bewegt. So wird eine Neuauflage des QM-Handbuchs der AG-Asthaschulung erarbeitet, das DMP Asthma ermöglicht erstmals eine Einschreibung und somit auch eine Finanzierung von Kindern unter 5 Jahren und in der neuen NVL Asthma werden nichtmedikamentöse Maßnahmen deutlich gestärkt und erstmals klare Empfehlungen zur Indikation einer stationären Rehabilitation ausgesprochen.

### DMP Asthma – jetzt auch für Kinder unter 5 Jahren

Mit der Novellierung des DMP Asthma ist die Teilnahme von Kindern unter dem 5. Lebensjahr in diesem Versorgungsprogramm nun möglich. Mit der 10. Änderung der DMP-Anforderungsrichtlinie (DMP-A-RL) mit Ergänzung der Anlage 9 (DMP Asthma bronchiale) [1] vom 17. November 2017 wurde der Weg frei für eine Betreuung von Kindern unter 5 Jahren im DMP Asthma. Um diese jungen Kinder in das DMP Asthma einschreiben zu können, müssen bestimmte Kriterien zur Diagnosestellung erfüllt sein (Kasten).

Die Daten aus der integrierten Versorgung (IV-Vertrag) in Bayern, bei denen nahezu identische Einschreibekriterien galten, zeigen, dass sich hiermit die Versorgung der jungen Asthmatiker deut-

#### DMP Einschreibung für Kinder im Alter von 1 bis 5 Jahren:

Für Klein- und Vorschulkinder, bei denen eine valide Lungenfunktion noch nicht durchführbar ist, müssen für eine Diagnosestellung im Hinblick auf die Einschreibung die folgenden Kriterien erfüllt sein:

- **≥3** asthmatypische Episoden im letzten Jahr **und**
- Ansprechen der Symptome auf einen Therapieversuch mit antiasthmatischen Medikamenten
- **und** mindestens eines der folgenden Zusatzkriterien:
  - Giemen/Pfeifen unabhängig von Infekten, insbesondere bei körperlicher Anstrengung,
  - stationärer Aufenthalt wegen obstruktiver Atemwegssymptome,
  - atopische Erkrankung des Kindes,
  - Nachweis einer Sensibilisierung,
  - Asthma bronchiale bei Eltern oder Geschwistern.

Die Diagnose gilt auch als gestellt, wenn die Einschreibekriterien entsprechend denen für Kinder ab 5 Jahren erfüllt werden.

lich verbessert [2]. Im Vergleich zu einer Warte-Kontrollgruppe konnte gezeigt werden, dass es zu einer signifikanten Reduktion von Fehltagen (Arbeitstage der Eltern bzw. Fehltag im Kindergarten), von Krankenhausaufenthaltstagen, dem Einsatz des Notfallmedikamentes und der Notfallbehandlungen beim Arzt kommt. Durchschnittlich kommt es bei all diesen Situationen zu einer Reduktion von mehr als 50%. Bei einer strukturierter Betreuung von jungen Kindern mit Asthma bronchiale können wir also viel erwarten.

Ein wesentlicher Bestandteil des DMP Asthma ist – nicht nur innerhalb dieser Altersgruppe – die Patientenschulung;

in diesen Fällen die Patientenschulung der betreuenden Eltern bzw. Sorgeberechtigten. Als bislang einzige Schulung für die 2- bis 5-jährigen Kinder wurde die **Asthaschulung für Eltern von Vorschulkindern (ASEV-Schulung, Asthma-Kleinkindschulung der Arbeitsgemeinschaft Asthaschulung im Kindes- und Jugendalter e.V.)** mit Datum vom 28. Juni 2018 vom Bundesversicherungsamt akkreditiert [3]. Die ASEV-Schulung ist schon seit vielen Jahren fester Bestandteil des Qualitätsmanagements der AG Asthaschulung. Die über 4000 ausgebildeten Asthatrainer bieten ein flächendeckendes Netz für die Versorgung von Familien mit asthmakranken Kindern und Jugendlichen.

Aktuell geht es darum, die Verträge zwischen den regionalen KVen und den Krankenkassen an die neueste DMP-Anforderungsrichtlinie anzupassen und die Vergütung für die ASEV-Schulung zu klären. Die Verhandlung muss in jeder KV-Region separat erfolgen, wobei mit einer Anlehnung an die Vergütungen der Asthmaschulungen jenseits des 5. Lebensjahrs zu rechnen ist. Zum jetzigen Zeitpunkt sind jedoch noch keine Verhandlungen erfolgt. Es ist auch noch kein Datum für die Verhandlung bekannt.

Die Bundesarbeitsgemeinschaft Pädiatrische Pneumologie (BAPP) sowie die Arbeitsgemeinschaft Asthmaschulung im Kindes- und Jugendalter e.V. (AGAS) arbeiten eng zusammen, um die entsprechenden Verhandlungen zu unterstützen und eine adäquate Vergütung für die ASEV-Schulung zu erreichen.

### Literatur:

10. Änderung der DMP-Anforderungen-Richtlinie (DMP-A-RL); Ergänzung der Anlage 9 (DMP Asthma bronchiale) und der Anlage 10 (Asthma bronchiale Dokumentation); BAnz AT 13.02.2018 B3
- Schauerte G, Breddin A, Laub O, Schwab S, Bredl C. Asthma bronchiale bei Kindern im Alter von zwei bis fünf Jahren: Effekte einer integrierten Versorgung. *Kinder- und Jugendmedizin* 2012; 12(01): 47-53
- Schulungsprogramme für Patientinnen und Patienten, Stand Juli 2018, Download am 15.10.15 unter: [https://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/DMP-Veranstaltungen/20180112\\_Aktualisierung\\_Leitfaden\\_-\\_Anhang\\_2a\\_-\\_End.pdf](https://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/DMP-Veranstaltungen/20180112_Aktualisierung_Leitfaden_-_Anhang_2a_-_End.pdf)

## Qualitätsmanagement in der Asthmaschulung von Kinder und Jugendlichen – Neuauflage in Sicht

Die aktuell gültige Auflage des Qualitätsmanagement-Handbuch der AG-Asthmaschulung (Qualitätsmanagement in der Asthmaschulung von Kindern und Jugendlichen, 4. Überarbeitung und aktualisierte Auflage) aus dem Jahr 2014

ist mittlerweile bereits 5 Jahre alt. Eine Anpassung dieses Handbuchs wurde im Rahmen der Jahrestagung der AG Asthmaschulung mehrfach diskutiert und es wurden hierzu auch inhaltliche Vorschläge erarbeitet. In der Vorstandssitzung in Augsburg am 16.02.2017 wurde schließlich der Startschuss für die Neuauflage des QM-Handbuchs gegeben.

Ziele dieser Überarbeitung waren die Anpassung an die aktuelle Nationale Versorgungsleitlinie, an die aktuelle DMP-Richtlinie (s.o.) bei gleichzeitiger Straffung der Inhalte mit dem Ziel unnötige Redundanzen zu vermeiden. Insbesondere die Anpassung der Qualitätsmatrix an strukturschwächere Gebiete sollte mit dem neuen Qualitätshandbuch erreicht werden.

Alle per Email erreichbaren Mitglieder wurden zur aktiven Mitarbeit bei der Überarbeitung des QM-Handbuchs eingeladen. Von den knapp 1000 Mitgliedern der AGAS haben sich schließlich 13 Mitglieder herauskristallisiert, um an der aktiven Überarbeitung des QM-Handbuchs mitzuwirken.

An 3 zweitägigen Terminen im Oktober 2017, Februar 2018 und Juli 2018, jeweils in Fulda (herzlichen Dank an Ansgar Forderer) wurde das QM-Handbuch komplett überarbeitet. Neben der deutlichen Straffung liegen die Schwerpunkte der Änderungen in den Bereichen Jugendliche und Berufswahl, Transition, Eltern-Kleinkind-Schulung, Nationale Versorgungsleitlinien, 10. Änderung der DMP-Anforderungsrichtlinie und der Neuordnung auf QM-Ebene. Außerdem wurden der Anhang kürzer und klarer gegliedert und das Layout vereinheitlicht. Hier liegen nun einheitliche Tabellen zu Inhalten, Zielen, Methodik und Materialien für die verschiedenen Altersgruppen vor.

In der Qualitätsmatrix wurde die zweite Ebene als sogenannte fortlaufende regionale Teamqualifikation festgelegt. Die Einrichtung der Regionalzirkel hat sich in Regionen mit vielen Schulungsteams durchaus bewährt. Jedoch gibt es auch Regionen, in denen die Bildung dieser regionalen Qualitätszirkel nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte.

Zur Sicherstellung der Qualifikation ist deshalb die mindestens zweimal jährliche inhaltliche und fachliche Fortbildung ausreichend. Diese muss natürlich dokumentiert und nachgehalten werden.

Die Neufassung des Qualitätsmanagement-Handbuchs wird voraussichtlich im Februar 2019 bei der Jahrestagung im Rahmen der Mitgliederversammlung der AG-Asthmaschulung in Stralsund verabschiedet worden sein. Anschließend erfolgt dann eine redaktionelle und grafische Überarbeitung des gesamten QM-Handbuchs, um die einheitliche Darstellung sicherzustellen.

Im nächsten Schritt erfolgt die Akkreditierung des QM-Handbuchs durch das Bundesversicherungsamt und erst nach dieser Akkreditierung ist es möglich, das QM-Handbuch zu veröffentlichen. Nach den bisherigen Erfahrungen wird dies voraussichtlich im Herbst 2019 der Fall sein.

## Die neue 3. Auflage der NVL Asthma bronchiale

Die Rolle der Rehabilitation wird aufgewertet und ist bei Kindern und Jugendlichen erstmals in den Empfehlungen zur medikamentösen Stufentherapie enthalten.

Die neue Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) Asthma (<https://www.leitlinien.de/>)

**nvl/asthma**) ist in ihrer 3. Auflage seit September 2018 veröffentlicht. Sie nimmt erstmals konkret Stellung zur Frage, wann eine stationäre Rehabilitation mit ihrem multiprofessionellen Setting und der Möglichkeit einer „kontrollierten Therapieumsetzung“ empfohlen wird. Hintergrund der Empfehlung ist die Erfahrung, dass viele unserer Patienten in den beiden obersten Therapiestufen Probleme in der Therapieumsetzung und Adhärenz im Alltag haben. Vor dem Einsatz nebenwirkungsträchtiger und/oder extrem teurer Medikamente kann hier die stationäre Rehabilitation mit ihrem strukturierten Rahmen zur Klärung beitragen.

Allgemein wird in der NVL hierzu wie folgt Stellung genommen: Patienten mit Asthma soll eine pneumologische Reha-

bilitation angeboten werden, wenn trotz adäquater ambulanter ärztlicher Betreuung beeinträchtigende körperliche, soziale oder psychische Krankheitsfolgen bestehen, die die Möglichkeiten von normalen Aktivitäten bzw. der Teilhabe am normalen beruflichen und privaten Leben behindern.

Im medikamentösen Stufenplan ergeben sich hieraus klare Empfehlungen, die im Folgenden dargestellt werden:

**4-43 Kinder und Jugendliche**  
Bei Kindern und Jugendlichen sollte vor der Behandlung in Stufe 5 die Indikation zu einer stationären Rehabilitation geprüft werden.

↑

In der Lesart der NVL handelt es sich im Fall der Therapiestufe 5 um einen mittleren Empfehlungsgrad, bei der Therapiestufe 6 um den höchsten Empfehlungsgrad, den die Leitlinie zu vergeben hat.

Nach Meinung der AG Schulung und Rehabilitation ist dies ein wegweisender und richtiger Schritt, unseren Patienten unnötig hohe Therapielevels und unserem Gesundheitssystem unnötige Kosten zu ersparen.

**4-47 Kinder und Jugendliche**  
Bei Kindern und Jugendlichen soll vor der Behandlung in Stufe 6 die Indikation zu einer stationären Rehabilitation geprüft werden.

↑↑

# Der Vorstand der GPP

## Präsident



**Prof. Dr. med.  
Matthias Kopp**

Universitäts-Kinderklinik  
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Ratzeburger Allee 160 | 23538 Lübeck

## Weitere Vorstandsmitglieder



**Priv. Doz. Dr. med.  
Tobias Ankermann**

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Universitätsklinikum  
Schleswig-Holstein  
Arnold-Heller-Straße | 24105 Kiel



**Dr. med.  
Uwe Klettke**

Praxis für Kinder- und Jugendmedizin  
Kinder-Pneumologie, Allergologie  
Fischerhüttenstraße 109 | 14163 Berlin

## Stellvertretender Präsident



**Prof. Dr. med.  
Philippe Stock**

AKK Altonaer  
Kinderkrankenhaus  
Bleickenallee 38 | 22763 Hamburg



**Prof. Dr. med.  
Ernst Eber**

Universitäts-Kinderklinik  
Abteilung für Pädiatrische  
Pneumologie und Allergologie  
Auenbrugger Platz 30 | 8036 Graz | Österreich



**Prof. Dr. med.  
Philipp Latzin, PhD**

Abteilung pädiatrische Pneumologie  
Universitäts-Kinderklinik  
Inselspital Bern  
Freiburgstrasse | 3010 Bern | Schweiz

## Past Präsidentin



**Prof. Dr. med.  
Antje Schuster**

Universitätsklinikum Düsseldorf  
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin  
Moorenstraße 5 | 40225 Düsseldorf



**Prof. Dr. med.  
Jürg Hammer**

Abteilung für Pädiatrische Intensiv-  
medizin und Pneumologie  
Universitäts-Kinderspital  
beider Basel (UKBB)  
Spitalstrasse 33 Postfach | 4031 Basel | Schweiz



**Prof. Dr. med.  
Jürgen Seidenberg**

Klinik für Pädiatrische  
Pneumologie und Allergologie,  
Neonatalogie und Intensivmedizin  
Zentrum für Kinder- und  
Jugendmedizin (Elisabeth-Kinderkrankenhaus)  
Klinikum Oldenburg gGmbH  
Rahel Straus Straße 10 | 26133 Oldenburg

## Schatzmeister



**Priv.-Doz. Dr. med.  
Michael Barker**

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin  
HELIOS Klinikum Emil von Behring  
Walterhöferstraße. 11 | 14165 Berlin



**Prof. Dr. med.  
Gesine Hansen**

Medizinische Hochschule Hannover  
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin  
Klinik für Pädiatrische Pneumologie,  
Allergologie und Neonatalogie  
Carl-Neuberg-Straße 1 | 30625 Hannover

## Schriftführer



**Dr. med.  
Nicolaus Schwerk**

Medizinische Hochschule Hannover  
Klinik für Pädiatrische Pneumologie,  
Allergologie und Neonatalogie  
Carl-Neuberg-Straße 1 | 30625 Hannover



## Geschäftsstelle der GPP



Seit Herbst 2017 befindet sich die Geschäftsstelle der GPP am Robert-Koch-Platz 9 in Berlin Mitte, gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP).

Dort steht Christine Mewes allen Mitgliedern für Fragen zu ihrer Mitgliedschaft, der GPP sowie auch der ERS zur Verfügung. Frau Mewes ist auch mit der Pflege der Mitgliederdatenbank betraut und nimmt gerne jegliche Änderungen der persönlichen Informationen entgegen.

Die Geschäftsstelle wird auch auf der 41. Jahrestagung der GPP in München vertreten sein.

Geschäftsstelle Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e.V.  
Robert-Koch-Platz 9 | 10115 Berlin | Tel: 030-293 64 096 | Fax: 030-293 62 702  
E-Mail: [gpp@pneumologie.de](mailto:gpp@pneumologie.de)

## ANKÜNDIGUNG

# 42. Jahrestagung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie

Postgraduiertenkurse am 18./19. März 2020

## Thema: Personalisierte Medizin



**HAMBURG | 19. – 21. März 2020**

Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen,

ein herzliches „Moin“ aus Hamburg! Es ist mir eine große Freude, Sie nach mehr als 15 Jahren „Abstinenz“ erneut in der schönen Hansestadt willkommen zu heißen. Neben einem anspruchsvollen Programm und mit Sicherheit interessanten fachlichen und gesundheitspolitischen Gesprächen erwartet Sie in Hamburg eine Vielzahl an kulturellen Höhepunkten.

Wir werden die Tagung dem Thema „Personalisierte Medizin“ widmen. Sie mögen sich erinnern, dass bereits auf der Jahrestagung 2013 in Lübeck Fragen der individualisierten Medizin diskutiert wurden. In der Zwischenzeit hat sich soviel ereignet, dass die Wiederaufnahme dieses Themas – im Sinne eines Fortschrittsberichtes – mehr als gerechtfertigt und sogar geboten ist.

Gleichwohl hoffe ich sehr, dass Sie auch ein wenig Gelegenheit finden werden, die Landungsbrücken oder den Jungfernstieg zu erkunden, sich zwischen einem Fisch- oder Franzbrötchen zu entscheiden und nicht mit Radler sondern mit Alsterwasser anzustoßen!

Im Namen des lokalen Organisationskomitees lade ich Sie im März 2020 in die Freie und Hansestadt Hamburg ein, wir freuen uns von ganzem Herzen auf Ihr Kommen!

Ihr Prof. Dr. Philippe Stock  
Tagungspräsident 2020

### TAGUNGSORGANISATION

**INTERCOM**  
DIE VERANSTALTUNGSAGENTUR

INTERCOM Dresden GmbH  
Frau Silke Wolf  
Zellescher Weg 3  
01069 Dresden  
Tel.: + 49-351-320 17 350  
Fax: + 49-351-320 17 333  
swolf@intercom.de

weitere Informationen ab Mitte 2019 unter [www.gpp2020.com](http://www.gpp2020.com)

# Klosterfrau-Group Award for Research of Airway Diseases in Childhood 2019

**Deadline for application: November 1<sup>st</sup>, 2019**

*The Klosterfrau Foundation wants to encourage researchers in the field of pediatric respiratory medicine to apply for the prestigious Klosterfrau-Group Award for Research of Airway Diseases in Childhood. The award exists in its 19<sup>th</sup> year.*

## Background

Respiratory diseases are the most common pathologies in childhood, represent enormous burdens to the affected patients and their families and are associated with multiple clinical and scientific challenges. The Klosterfrau Award would like to support scientists around the world who conduct research aiming at both improving the etiological understanding and the therapy of respiratory diseases in childhood.

## Aims and Scope

Scientists conducting clinical or basic research in the field of pediatric lung diseases can apply for the award and send their publication and application to the committee. Thought provoking papers with a translational potential are especially welcome. The award preferentially supports young scientists.

**The prize is endowed with € 30.000.** It will be given to one person or one team. € 10.000 of this sum are at individual disposal of the prize winner (winning team), whereas € 20.000 have to be spent for further research of the winner or his team.

## Guidelines

- Each application must be submitted by a single applicant.
- Applicants should not be older than 40 years.
- **Only one paper** (original research; no review papers) with the applicant as first or last author published or accepted for publication not earlier than July 2018 will be taken into account.
- The work may cover clinical or basic research with significant impact on pediatric pulmonology.
- The applicant must submit
  - 1) a curriculum vitae;
  - 2) a list of his/her publications;
  - 3) the original research paper;
  - 4) a summary of his/her paper (500 words), with an indication of its clinical relevance to airway diseases in childhood;
  - 5) a short supportive statement of the head of the research group.

Please send your application to the **Geschäftsstelle Pädiatrische Pneumologie e. V.** ([gpp@pneumologie.de](mailto:gpp@pneumologie.de)) (deadline November 1<sup>st</sup> 2019).

## Weitere Informationen aus der GPP

1. Die GPP vergibt regelmäßig eine Reihe von Stipendien, insbesondere für Nachwuchswissenschaftler: So können über die Geschäftsstelle in Berlin Anträge für Reisestipendien zu einem Kongress gestellt werden, wenn dort ein wissenschaftlicher Beitrag präsentiert wird. Die GPP vergibt auch Nachwuchs- (3 Monate) oder Jahresstipendien für einen Forschungsaufenthalt im In- und Ausland. Informationen sind

auf der Homepage hinterlegt oder über die Geschäftsstelle in Berlin erhältlich.

2. Um die Interessen unseres Fachs besser vertreten zu können, müssen wir wissen, wie viele Kinderpneumologen es in unserer Gesellschaft gibt und wer eine Weiterbildungsermächtigung hat.

Diese Informationen haben uns bisher nur rund 60% der Mitglieder zurückgemeldet! Bitte antworten Sie auf die

nächste Erinnerungsmail unserer Geschäftsstelle!

3. Wir möchten alle Mitglieder der GPP einladen, Neumitglieder zu werben. Für eine erfolgreiche Mitgliederwerbung wird die GPP attraktive Preise ausschreiben!

Wir freuen uns auf ein Wiedersehen in München!

**Der Vorstand der GPP**