

UPDATE

Aktuelle Entwicklungen in der Pneumologie 2002 – Teil 1

Claus Kroegel¹, Angelika Reißig¹, Rainer Bonnet², Johannes M. Albes³, Henning Thole⁴, Günter Ollenschläger⁴, Thorsten Wahlers³, Claus-Peter Schneider², Adrian Gillissen⁵, Ulrich Costabel⁶

Chronisch-obstruktive Bronchitis (COPD)

Hintergrund

Die COPD gehört wie das Asthma bronchiale zu den Volkskrankheiten, an denen 5% der Bevölkerung leiden und die mit erheblicher Morbidität und Mortalität einhergehen. Im Gegensatz zum Asthma blieben die wissenschaftlichen Anstrengungen bisher ohne durchgreifenden Fortschritt. In den letzten Jahren zeichnen sich allerdings neue und klinisch relevante Entwicklungen auf dem Gebiet der Pharmakotherapie (lang wirksame β_2 -Agonisten und Parasympatholytika sowie Phosphodiesterase-4-Inhibitoren) und der nichtmedikamentösen Therapie (Lungenvolumen-Reduktionsoperation, „lung volume reduction surgery“, LVRS) sowie im Hinblick auf Ernährungsstatus und körperliches Training ab. Hierzu gehört aber auch die vom National Heart, Lung and Blood Institute of Health (NIH) und der Weltgesundheitsorganisation (WHO) organisierte GOLD-Initiative (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) mit einer praxisorientierten Neudefinition, Einteilung, Diagnostik und Therapie dieses Krankheitsbildes. Zeitgleich erschien die von der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP) erarbeitete Empfehlung zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit COPD und zur Langzeitsauerstofftherapie (LOT).

Empfehlungen

Mit der GOLD-Initiative wurde erstmals eine wissenschaftliche und klinische Grundlage für Diagnostik und Therapie der COPD geschaffen (Tabelle 1), an der sich alle zukünftigen Entwicklungen messen lassen müssen [127]. Die Stellungnahme definiert die COPD als eine Erkrankung, die durch eine inkomplett reversible Atemflusslimitation charakterisiert ist [127]. Diese

Atemflusslimitation schreitet allmählich fort und geht auf einen durch inhalative Noxen (Partikel, Oxidanzien, Gase) verursachten Entzündungsprozess in den Atemwegen zurück. Die Erkrankung wird im Wesentlichen nach lungenfunktionalen Kriterien in vier Stadien eingeteilt (Abbildung 1), an denen sich die Therapie orientiert. Die Pharmakotherapie wird durch präventive (in erster Linie durch Nikotinkarenz) und

Tabelle 1. Die sieben zentralen Aussagen der GOLD-Initiative [127].

1. Die **chronisch-obstruktive Bronchitis (COPD)** ist eine Erkrankung, die durch eine inkomplett reversible Atemflusslimitation charakterisiert ist. Die Atemflusslimitation schreitet im Allgemeinen ständig voran und ist mit einer entzündlichen Reaktion der Lunge auf exogene Noxen (Partikel und Gase) assoziiert.
2. Der wichtigste **Risikofaktor** der COPD ist der **Zigarettenkonsum**. Der Tabakgenuss in Form von Pfeife, Zigarre und anderen Arten der Inhalation bildet ebenfalls einen Risikofaktor für die COPD. **Jede sich bietende Gelegenheit sollte dazu genutzt werden, Raucher zur Nikotinkarenz zu bewegen.**
3. An die **Diagnose** einer COPD sollte immer bei denjenigen Personen gedacht werden, die Symptome und eine vorausgegangene Exposition gegenüber den o.g. Risikofaktoren aufweisen. Die Diagnose sollte durch die Lungenfunktionsprüfung bestätigt werden.
4. Die **Behandlung** der COPD besteht aus vier Komponenten: 1. Beurteilung und Monitoring der Erkrankung, 2. Reduktion der Risikofaktoren, 3. Therapie der stabilen COPD und 4. Behandlung der akuten Exazerbationen.
5. Die **Pharmakotherapie** verbessert die Beschwerden und vermindert das Auftreten von Symptomen. Sie reduziert die Häufigkeit und die Schwere von Exazerbationen und verbessert den Gesundheitszustand sowie die Belastungstoleranz.
6. Die **Patientenaufklärung** kann die Fähigkeiten und Fertigkeiten des Patienten in Bezug auf die Bewältigung seiner Erkrankung bzw. seines Gesundheitszustands verbessern. Es handelt sich hierbei auch um eine effektive Möglichkeit, die Patienten zur Einstellung des Rauchens zu motivieren. Dadurch sollen das Verständnis für Therapiemaßnahmen gefördert und potentielle Folgen der Erkrankung angesprochen werden. Außerdem kann der Umgang mit Exazerbationen verbessert werden.
7. Die COPD ist oft mit **akuten Exazerbationen** assoziiert.

¹ Pneumologie & Allergologie/Immunologie, Medizinische Klinik IV, Friedrich-Schiller-Universität, Jena,

² Klinik für Pneumologie, Zentralklinik Bad Berka GmbH, Bad Berka,

³ Abteilung für Herz-, Thorax-, Gefäßchirurgie, Chirurgische Klinik, Friedrich-Schiller-Universität, Jena,

⁴ Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ), Köln,

⁵ Robert-Koch-Klinik, Städtisches Klinikum St. Georg, Leipzig,

⁶ Abteilung Pneumologie/Allergologie, Ruhrlandklinik, Essen.

rehabilitative Maßnahmen ergänzt [53]. Die aktuell erarbeitete deutsche Leitlinie lehnt sich weitgehend an die o.g. Definition an, schließt aber ausdrücklich das Lungenemphysem ein [185].

Die DGP veröffentlichte kürzlich eine weitere Empfehlung zur LOT. Darin wird neben der Vorstellung der zur Verfügung stehenden Geräte und Hinweisen zur praktischen Durchführung der Behandlung die wissenschaftliche Grundlage der Diagnostik und der Wirksamkeit der LOT für die COPD erläutert (Tabelle 2). Hiernach ist eine LOT bei COPD-Patienten im Schweregrad III immer dann indiziert, wenn eine respiratorische Insuffizienz mit einem dreifach innerhalb von 4 Wochen gemessenen PaO₂ von ≤ 55 mmHg besteht. Eine weitere Indikation zur LOT bei diesen Patienten liegt vor, wenn der PaO₂ zwischen 56 und 60 mmHg liegt und gleichzeitig eine Polyglobulie und/oder ein Cor pulmonale und/oder eine Rechtsherzinsuffizienz nachzuweisen sind [103]. Die Empfehlungen heben hervor, dass die Sauerstoffapplikation mindestens 16 h pro Tag betragen muss. Der Nutzen einer Therapie von weniger als 16 h ist nicht belegt.

Pharmakotherapie

□ **β₂-Sympathomimetika:** Die Effektivität kurz wirksamer β₂-Mimetika für

die COPD ist begrenzt. So besitzt beispielsweise eine regelmäßige Einnahme dieser Medikamente keinen Vorteil gegenüber der bedarfsorientierten Applikation [20, 53]. Dagegen hat die Einführung der lang wirksamen β₂-Sympathomimetika zu einer neuen medikamentösen Option bei der Behandlung der COPD geführt. Lang wirksame β₂-Agonisten besitzen, verglichen mit Ipratropiumbromid, eine gleich gute (Salmeterol) oder schwächere (Formoterol) bronchodilatative Wirkung. Ihre Wirkdauer ist jedoch deutlich länger als die von Ipratropiumbromid [29, 138], was die Anzahl der täglichen Inhalationen auf zwei reduziert. Von besonderer klinischer Relevanz ist dabei die additive bronchodilatatorische Wirkung von lang wirksamen β₂-Agonisten und Ipratropiumbromid [39, 178], so dass bei COPD diese Kombinationstherapie empfehlenswert ist.

□ **Lang wirksame Anticholinergika:** Nach langer Vorbereitungsphase wurde im Juni dieses Jahres ein neues Parasympatholytikum mit 24-stündiger Wirksamkeit und der Bezeichnung Tiotropiumbromid für den deutschen Markt zugelassen.

In den menschlichen Atemwegen sind drei der fünf Muskarin-Rezeptor-Subtypen (Abbildung 2) exprimiert, die

Tabelle 2. Indikationen zur Langzeitsauerstofftherapie (LOT). (Nach [127].)

1. Indikation

- PaO₂ ≤ 55 mmHg (≤ 7,3 kPa) oder
- SaO₂ ≤ 88%
- Mit oder ohne Hyperkapnie

2. Indikation

- PaO₂ ≤ 60 mmHg (≤ 8,0 kPa) oder
- SaO₂ ≤ 89%
- plus
- Pulmonale Hypertonie oder
- Globale Herzinsuffizienz oder
- Polyzythämie (Hämatokrit > 55%)

als M1, M2 und M3 bezeichnet werden [8]. Diese Rezeptorsubtypen befinden sich an verschiedenen Geweben und vermitteln unterschiedliche Funktionen. Die M1-Rezeptoren sitzen am parasymphatischen Ganglion, erleichtern die Erregungsweiterleitung des Nervus vagus und steigern cholinerge Reflexe. M2-Rezeptoren werden dagegen an der präsynaptischen neuromuskulären Endplatte vor dem Zielorgan (glatte Bronchialmuskulatur) exprimiert und wirken als sog. „Autorezeptoren“, indem sie die Ausschüttung des Transmitt-

Kurz wirksame Bronchodilatoren bei Bedarf Kurz wirksame β ₂ -Agonisten oder Anticholinergika			
Regelmäßige inhalative Bronchodilatation Lang oder kurz wirksame β ₂ -Agonisten und/oder Anticholinergika, ggf. Theophyllin			
Glukokortikoide bei... – nachgewiesenem Effekt – einer FEV ₁ < 50% – häufigen Exazerbationen			
Mit oder ohne chronische Beschwerden (Husten, Auswurf)	Mit oder ohne chronische Beschwerden (Husten, Auswurf)	Mit oder ohne chronische Beschwerden (Husten, Auswurf)	Respiratorische Insuffizienz, Rechtsherzinsuffizienz
Stufe 0 (Risikogruppe) FEV ₁ ≥ 80% FEV ₁ /FVC > 70%	Stufe I (leichtgradig) FEV ₁ ≥ 80% FEV ₁ /FVC < 70%	Stufe II (mittelgradig) FEV ₁ < 80% > 30% FEV ₁ /FVC < 70%	Stufe III (schwer) FEV ₁ < 30% FEV ₁ /FVC < 70%

Abbildung 1. Stufeneinteilung und Pharmakotherapie der chronisch-obstruktiven Bronchitis (COPD). Zusätzlich werden in den Stufen II und III rehabilitative und in allen Stadien Raucherentwöhnungsmaßnahmen sowie eine Influenzavakzination empfohlen. In Stufe III kommen außerdem supportive Maßnahmen, wie z.B. eine Sauerstofflangzeittherapie oder eine nichtinvasive Beatmung, zum Einsatz. (Modifiziert nach [53].)

UPDATE

ters Acetylcholin retrograd hemmen. Für eine Bronchodilatation sollte deshalb eine Blockade der M2-Rezeptoren vermieden werden. M3-Rezeptoren befinden sich postsynaptisch an der glatten Muskelzelle der Atemwege und vermitteln nach Bindung von Acetylcholin eine muskuläre Bronchokonstriktion.

Die lang anhaltende Bronchodilatation von Tiotropiumbromid beruht auf seiner selektiven cholinergen Blockade der M3-Rezeptoren, an die die Substanz mit hoher Affinität und langer Halbwertszeit bindet. Eine zweite, schwächere Blockade vermittelt Tiotropiumbromid am M1-Rezeptor-Subtyp, wodurch sich die Erregungsweiterleitung verlangsamt. Gleichzeitig interagiert Tiotropiumbromid nicht mit dem M2-Rezeptor-Subtyp (Abbildung 2), so dass die physiologische

Hemmung der Acetylcholinfreisetzung erhalten bleibt.

Die Steady-State-Wirkung für die bronchodilatatorische Wirkung des Medikaments wird 48 h und der maximale Effekt etwa 1 Woche nach Beginn der inhalativen Behandlung erreicht [179]. Bei Langzeitanwendung über einen Zeitraum von 12 Monaten führt Tiotropiumbromid darüber hinaus zu einer Reduktion der Exazerbationsrate und verbessert das individuelle Dyspnoempfinden sowie die Lebensqualität [16, 181].

□ **Phosphodiesterase-4-Inhibitoren:** Eine pharmakotherapeutische Perspektive der COPD bilden Phosphodiesterase-4-Inhibitoren der zweiten Generation [166]. Cilomilast, Roflumilast und eine Substanz mit dem Kürzel „Bay19-8004“ werden gegenwärtig bei

Patienten mit COPD im Hinblick auf ihre klinische Wirksamkeit evaluiert. Sie verbessern die Lungenfunktion und reduzieren die Anzahl der Exazerbationen [167]. Gegenüber den Phosphodiesterase-4-Inhibitoren der ersten Generation gehen sie mit schwächeren gastrointestinalen Nebenwirkungen, wie z.B. Übelkeit und Erbrechen, einher [12, 51, 94].

Nichtmedikamentöse Therapieansätze

Wie zahlreiche Publikationen der letzten Jahre zeigen, hat die LVRS großes Interesse gefunden. Während sie ursprünglich als Alternative für nahezu alle Patienten mit schwerem Emphysem angesehen wurde, kommen neuere Untersuchungen zu differenzierteren Ergebnissen. Frühere Studien beschränkten sich auf die Angabe von Mittelwerten, so dass der Anteil der Nonresponder unterschätzt wurde. Zudem fehlten Langzeitbeobachtungen sowie verlässliche Kriterien, wonach sich schon vor dem Eingriff die Patienten identifizieren lassen, die von einer LVRS profitieren.

Eine mittels Computertomographie (CT) durchgeführte Emphysemquantifizierung zeigte, dass vor allem Patienten mit einem peripher betonten und apikal lokalisierten Lungenemphysem von der Operation mehr profitieren als Patienten mit zentralem Emphysem [116]. Diese Resultate bestätigen vorausgegangene Studien [141] und legen nahe, dass durch eine Quantifizierung des Emphysems mittels CT die postoperativ zu erreichende maximale Steigerung der Leistungsfähigkeit sowie die Verbesserung der FEV₁ vorhergesagt werden können.

Ein weiterer Aspekt ist die Beurteilung der Effektivität und des Langzeitnutzens der LVRS. In einer von Ingenito et al. [71] an 37 LVRS-Patienten durchgeführten Studie fanden sich 19 Responder (mittlerer FEV₁-Anstieg: 60%) und etwa der gleiche Anteil von 18 Nonrespondern (mittlerer FEV₁-Abfall: 6% des Sollwerts). Eine andere Untersuchung [50] an 26 Patienten (FEV₁ 700 ml; 29% des Sollwerts) zeigte, dass das Langzeitergebnis 5 Jahre nach LVRS weniger befriedigend war. Hiernach nahm die Zahl der Patienten, die von einer LVRS profitierten, mit

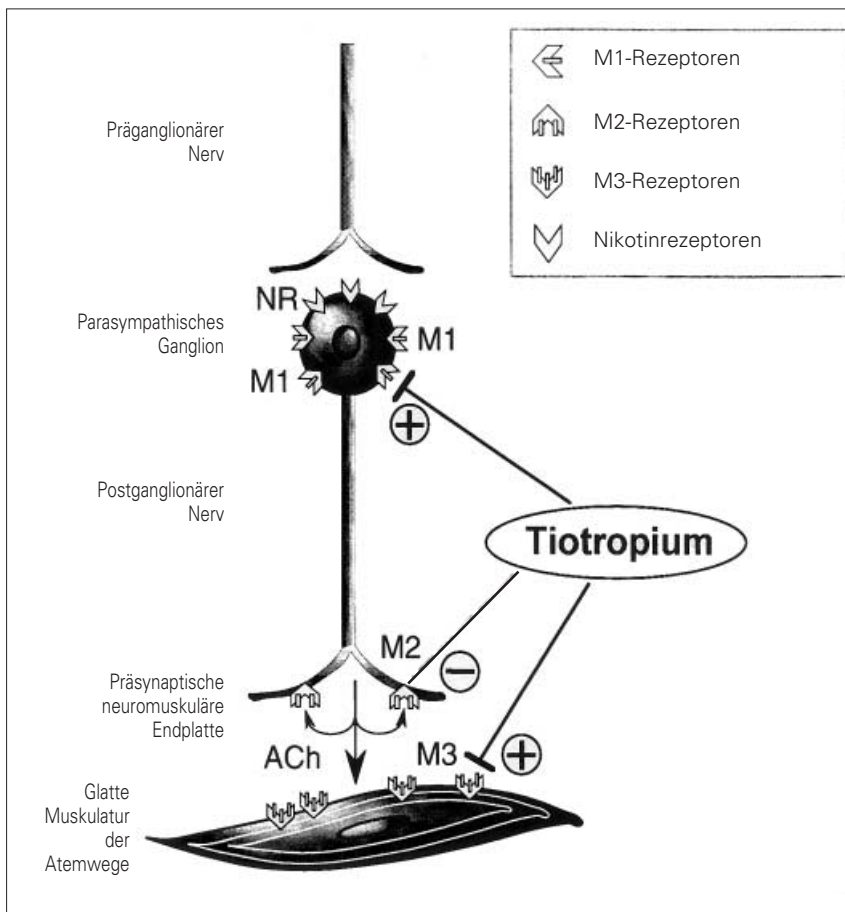


Abbildung 2. Muskarin-Rezeptor-Subtypen der Atemwege und deren Blockade durch das lang wirkende Anticholinergikum Tiotropium. ACh: Acetylcholin; (+) Hemmung; (-) kein Effekt. (Modifiziert nach [8].)

Tabelle 3. 5-Jahres-Langzeitergebnisse der Lungenvolumen-Reduktionsoperation (LVRS) bei COPD-Patienten mit Emphysem. Angegeben sind Mortalität und relativer Anteil der Patienten mit einer FEV₁-Verbesserung von > 200 ml. Während die Mortalität innerhalb dieses Zeitraums kontinuierlich ansteigt, reduziert sich die LVRS-bedingte Lungenfunktionsverbesserung. (Modifiziert nach [50].)

	Mortalität	Anteil der Patienten mit einer FEV ₁ -Verbesserung > 200 ml
1. Jahr nach LVRS	4%	73%
3. Jahr nach LVRS	31%	35%
5. Jahr nach LVRS	58%	8%

der Zeit kontinuierlich ab und war nach 5 Jahren nicht mehr nachweisbar (Tabelle 3).

Kachexie

Die pulmonale Kachexie stellt eine ernst zu nehmende Komplikation bei COPD-Patienten dar. Sie ist einerseits mit einer erhöhten Mortalität assoziiert und führt andererseits zu einer Reduktion der Muskelmasse, der Muskelkraft sowie des Serumleptinspiegels [34, 40, 168]. Wie bei anderen chronisch-auszehrenden Erkrankungen kommt es auch bei der COPD zu einer Imbalance zwischen Katabolismus und Anabolismus. Gleichzeitig besteht eine abgeschwächte systemische Entzündungsaktivität, die von einem erniedrigten Spiegel anaboler Hormone begleitet wird. Dagegen zeigten sich erhöhte Serumkonzentrationen von Interleukin-(IL-)6, IL-8, Tumor-Nekrose-Faktor-(TNF)- α und C-reaktivem Protein. Diese humorale Konstellation spricht zunächst für einen gesteigerten Energieverbrauch bei den Patienten mit COPD. Darüber hinaus ist diese humorale Situation mit einer Resistenz gegenüber diätetischen Maßnahmen assoziiert. Trotzdem lassen die o.g. Einsichten in die der Kachexie zugrunde liegenden Veränderungen neue therapeutische Ansätze erkennen [168].

Körperliches Training

Körperliches Training ist derzeit die wirksamste Form, um einer Kachexie zu begegnen. Es unterstützt den Muskelaufbau und verbessert damit auch die respiratorische Situation [62, 161, 186].

Mador et al. [102] untersuchten den Einfluss eines dreimal wöchentlich stattfindenden Trainings bei 21 COPD-Patienten (FEV₁ 45% des Sollwerts), die mit Trainingseinheiten von 50% der maximalen Belastungsstufe über einen Zeitraum von 8 Wochen belastet wurden. Die Studie zeigte, dass das körperliche Training zu einer Stärkung der Muskelkraft und zu einer über 30%igen Steigerung der maximalen Leistungskapazität führt. Dieses Ergebnis bestätigt andere Studien [102, 123, 161, 166,

186] und unterstreicht die Bedeutung eines strukturierten Trainingsprogramms für die Rehabilitation von Patienten mit COPD.

Lungentransplantation

Bei Patienten mit fortgeschrittener COPD kann eine Lungentransplantation erwogen werden. Die Maßnahme hat bei ausgewählten Patienten zu einer verbesserten Lungenfunktion, Lebensverlängerung und Lebensqualität geführt [7]. Dabei gehen Doppellungentransplantationen, verglichen mit Einzellungentransplantationen, mit einer deutlich besseren Langzeitprognose einher [67] (Abbildung 3). Diese Therapieoption wird jedoch durch den Mangel an adäquaten Spenderorganen begrenzt.

Asthma bronchiale

Hintergrund

Die intensive wissenschaftliche Auseinandersetzung mit Asthma bronchiale als entzündliche Atemwegserkrankung hat

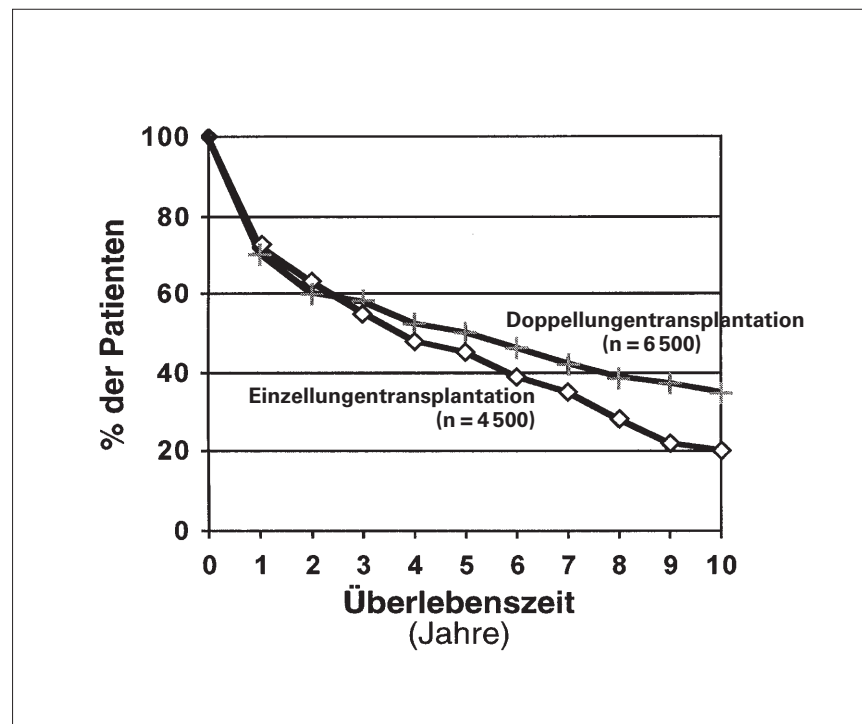


Abbildung 3. Überlebenszeit der Patienten nach Einzel- und Doppellungentransplantation 1982–2000. Daten beruhen auf Angaben des Registry der „International Society for Heart and Lung Transplantation“ 2001 [57].

UPDATE

in den vergangenen Jahren zu einer Verlagerung der therapeutischen Zielsetzungen von der antiobstruktiven auf die antientzündliche Dauertherapie geführt. So bilden die Kortikosteroide heute die Basis oder das „Rückgrat“ der Behandlung des Asthma bronchiale, mit der den zugrunde liegenden entzündlichen Atemwegsveränderungen effektiv entgegengewirkt werden kann [86]. Darüber hinaus wurden durch das bessere Verständnis der immunpathogenetischen Prozesse neue therapeutische Ansätze abgeleitet. Die Entwicklung eines löslichen humanen IL-4-Rezeptors (IL-4R, „Nuvance“) und eines Anti-IL-5-Antikörpers sei hier als Beispiel genannt [84, 88]. Am weitesten fortgeschritten ist die Anwendung des humanisierten monoklonalen Anti-IgE-Antikörpers Omalizumab (rhuMAb-E25), zu dem in verschiedenen Phase-II- und

Phase-III-Studien größere klinische Erfahrungen vorliegen [84, 85, 109, 128].

Wirkmechanismus

Omalizumab ist ein monoklonaler, nichtanaphylaktogener Anti-IgE-Antikörper, der freies IgE aus dem Blut eliminiert (Abbildung 4) und auf diese Weise selektiv in die Pathogenese der allergischen Entzündung eingreift. Hierdurch wird die Interaktion zwischen Allergenen und Mastzelle bzw. Basophilen blockiert [27] und auf diese Weise die Aktivierung bzw. Freisetzung von Entzündungsmediatoren aus diesen Zellen gehemmt. Neben der Elimination des freien IgE aus dem Blut kommt es unter der Therapie mit Omalizumab zu einer Verminderung der Expressionsdichte der IgE-Rezeptoren auf der Oberfläche zirkulierender basophi-

ler Granulozyten [101, 144]. Darüber hinaus reduziert die Behandlung mit Anti-IgE-Antikörpern die Eosinophilenzahl im Sputum von Asthmatikern [85].

Der Antikörper bildet mit freien IgE-Molekülen höhermolekulare Immunglobulinkomplexe (Abbildung 4), die Heterohexameren mit einem Molekulargewicht von bis zu 1 Mio. Dalton entsprechen [98]. Diese Komplexe können nicht an den IgE-Rezeptor auf Basophilen und Mastzellen binden und vermitteln daher nicht die biologische Aktivität des IgE. Die Heterohexamere werden über die Bindung an Fc γ -Rezeptoren von Leukozyten und durch das retikuloendotheliale System eliminiert [46]. Sie akkumulieren weder in der Niere noch binden sie Komplement und wirken deshalb nicht pathogen.

Klinische Studien

Mehrere Phase-IIa-Studien legen nahe, dass die Behandlung mit rhuMAb-E25 zu einer klinischen Besserung führt [11, 43, 44]. Omalizumab wurde ferner in zwei größeren Phase-IIb-Studien im Hinblick auf seine Wirkung bei Asthmatikern untersucht [109, 111, 187]. Diese Studien zeigten, dass eine Behandlung von moderatem bis schwerem Asthma über 12 Wochen zu einer signifikanten Verbesserung der klinischen Beschwerden und der Lungenfunktion führte, deren Dimension durchaus mit anderen Medikamenten vergleichbar war [19]. Gleichzeitig erlaubte Omalizumab eine Reduktion der antientzündlichen Therapie mit inhalativen und oralen Kortikosteroiden.

In verschiedenen Phase-III-Studien wurden die Wirkung und das Sicherheitsprofil von Omalizumab an insgesamt 1 071 Erwachsenen/Adoleszenten (12–75 Jahre) und 334 Kindern (6–12 Jahre) untersucht [110, 128, 158]. Hiernach verbessert rhuMAb-E25 den Verlauf des chronischen Asthma bronchiale sowohl im Hinblick auf den klinischen Schweregrad der Erkrankung als auch bezüglich der Anzahl an Exazerbationen und der Lebensqualität. Gleichzeitig ließen sich mit Omalizumab bei erhaltener Krankheitskontrolle Kortikosteroide einsparen.

Aufgrund der bisher vorliegenden Erfahrungen zur Wirksamkeit und Verträglichkeit lässt sich gegenwärtig eine

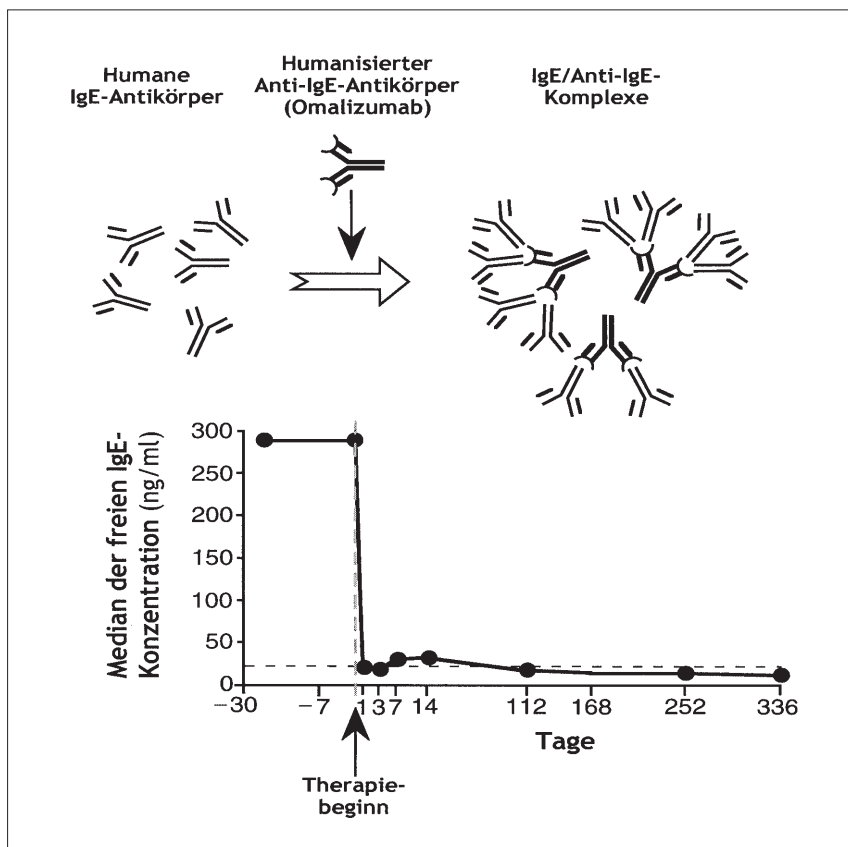


Abbildung 4. Wirkmechanismus des Anti-IgE-Antikörpers Omalizumab (rhuMAb-E25). Nach Einleitung der Therapie komplexiert rhuMAb-E25 das freie IgE, was eine drastische Reduktion der IgE-Konzentration innerhalb von wenigen Tagen zur Folge hat. Die Daten stammen von Patienten mit moderatem bis schwerem Asthma unter Behandlung mit 300 mg Omalizumab, das 4-wöchentlich subkutan über einen Zeitraum von insgesamt 48 Wochen verabreicht wurde. (Modifiziert und ergänzt nach [14].)

Indikation zur Behandlung mit Omalizumab beim moderaten bis schweren persistierenden allergischen Asthma bronchiale erkennen (Tabelle 4). Demgegenüber erlauben die unzureichenden Erfahrungen bei der Behandlung von Schwangeren und bei akutem schweren Asthma bislang allerdings noch keine generellen Empfehlungen zum Einsatz dieser Medikamentenklasse. Gerade in der Pädiatrie dürfte die Behandlung mit Anti-IgE-Antikörpern eine sinnvolle Alternative zu den gegenwärtig üblichen Therapieansätzen darstellen, insbesondere wenn sich hierdurch Kortikosteroide einsparen lassen. Trotz des bereits beobachteten günstigen Effekts des Medikaments auf kindliches Asthma [84, 110] bedarf es weiterer Untersuchungen, bevor ein Einsatz von Omalizumab bei Kindern uneingeschränkt empfohlen werden kann.

Resümee

Omalizumab (rhuMAB-E25) ist ein humanisierter Anti-IgE-Antikörper, der lösliches IgE (spezifisches und unspezifisches) bindet, komplexiert und es auf diese Weise dem Blut entzieht. Er zeichnet sich durch eine Reihe definierter pharmakologischer Eigenschaften aus, die sich auf die Behandlung allergischer Krankheiten günstig auswirken (Tabelle 5). Die bisher vorliegenden Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung des IgE für die asthmatische Atemwegsentzündung, die bronchiale Obstruktion und die bronchiale Hyperreagibilität. Sie versprechen in absehbarer Zeit (geplante Zulassung 2004) nach der Zulassung der Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten eine weitere Behandlungsoption asthmatischer Erkrankungen.

Leitlinien-Clearingverfahren „Asthma bronchiale“

Hintergrund

Zur Qualitätsförderung im Versorgungsbereich Asthma bronchiale beschlossen die Partner des Deutschen Leitlinien-Clearingverfahrens (Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Deutsche Krankenhausgesellschaft, die Spitzenverbände der Gesetzlichen Krankenversicherung sowie seit 2002 zusätzlich die Gesetzlichen Rentenversiche-

rungsträger und der Verband der Privaten Krankenversicherungen) eine kritische Bewertung und Darlegung der Qualität nationaler und internationaler Leitlinien nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin [13, 173]. Jetzt liegt das Ergebnis eines Leitlinien-Clearingverfahrens Asthma als Clearingbericht vor [172] (auch unter www.leitlinien.de).

Methodik

Für den Zeitraum von 1990 bis 2000 wurden Datenbankrecherchen in *Xmed*, *Medline*, *Healthstar*, *Embase* und *Leitlinien-In-Fo* für nationale und internationale Leitlinien durchgeführt. Von den 502 Zitaten für Asthma wurden 16 Leitlinien gemäß den Einschlusskriterien analysiert. Die formale Bewertung folgte den Maßgaben der Checkliste „Methodische Qualität von Leitlinien“ [3]. Die inhaltliche Beurteilung der Leitlinien wurde durch eine Fokusgruppe, bestehend aus ärztlichen Leitlinienanwendern

der ambulanten und stationären Versorgung sowie Methodikern („Expertenkreis Asthma bronchiale der ÄZQ“), vorgenommen [172].

Ergebnisse

Im Hinblick auf die formale Bewertung ergaben sich deutliche Qualitätsunterschiede zwischen den Leitlinien bezüglich der Faktoren „Leitlinien-Entwicklungsprozess“, „Verknüpfung von Empfehlung und Evidenz“ und „Empfehlungen zur Implementierung“. Künftigen deutschen Leitlinienprogrammen zum Thema Asthma wird deshalb die Berücksichtigung folgender Kriterien empfohlen:

- Formulierung der Empfehlungen mittels standardisierter, transparenter Konsensusprozesse auf der Grundlage systematisch recherchierter und bewerteter Evidenz,
- Verknüpfung von Evidenz und Empfehlungen,

Tabelle 4. Mögliche Indikationen und Kontraindikationen für den Einsatz von Omalizumab (rhuMAB-E25) bei der Behandlung des Asthma bronchiale. (Aus [84].)

Indikationen <ul style="list-style-type: none">• Allergisches Asthma bronchiale• Saisonales allergisches Asthma bronchiale ab dem Schweregrad II• Perenniales Asthma bronchiale gegenüber nicht vermeidbaren Allergenen (Hausstaubmilbe)• Behandlung von Kindern mit allergischem Asthma bronchiale^a
Kontraindikationen <ul style="list-style-type: none">• Nichtallergisches, intrinsisches Asthma bronchiale• Akute Exazerbation eines allergischen Asthma bronchiale• Behandlung von Schwangeren mit Asthma bronchiale• Patienten mit Thrombozytopenie^a
^a weitere Studien erforderlich

Tabelle 5. Günstige klinische und pharmakologische Wirkungen des humanisierten Anti-IgE-Antikörpers Omalizumab (rhuMAB-E25) bei der Behandlung des allergischen Asthma bronchiale. (Modifiziert nach [84].)

<ul style="list-style-type: none">• Antientzündliche Wirkung• Protektion gegen Zunahme der bronchialen Hyperreagibilität• Hemmung sowohl der asthmatischen Früh- als auch Spätreaktion• Inhalative und systemische Kortikosteroide einsparender Effekt• Gleichzeitige Behandlung der allergischen Rhinitis• Uneingeschränkte Kombination mit anderen antiasthmatischen Medikamenten möglich• Verbesserung der Compliance^a
^a weitere Studien erforderlich

UPDATE

- Erarbeiten unterschiedlicher, an die Zielgruppen angepasster Versionen für Anwender und Patienten und/oder Angehörige,
 - Erarbeiten leitliniengestützter Trainingsmaterialien für Anwender und
 - kurzfristige Aktualisierung.
- Auch bei der inhaltlichen Bewertung entsprach keine der Leitlinien uneingeschränkt den von der Fokusgruppe für eine überregionale deutsche Asthma-bronchiale-Leitlinie empfohlenen Eckpunkten (Tabelle 6). Die Grundlage sämtlicher Empfehlungen (wissenschaftlich, Konsens, Erfahrung) für Diagnostik und Therapie des Asthmas sollte stets ausdrücklich benannt werden (Evidenzbasierung). Auch ökonomische Implikationen als Kriterium bei alternativen Handlungsoptionen sind explizit zu berücksichtigen. Schließlich sollte die Leitlinie den Handlungskontext der angesprochenen Nutzer (z.B. Hausärzte) berücksichtigen.

Resümee

Auf der Grundlage der Bewertung der 16 nationalen und internationalen Leitlinien wurden im jetzt vorgelegten Bericht [172] Empfehlungen für deutsche evidenzbasierte Leitlinien zum Thema Asthma formuliert, die den formalen und inhaltlichen Qualitätskriterien eines Clearingverfahrens [13, 173] entsprechen.

Tabelle 6. Inhaltliche Eckpunkte des Clearingberichts „Asthma“ [172, 173].

<ul style="list-style-type: none"> • Ziele und Anwendungsbereich • Definition • Klassifikation/Formen • Schweregrade • Ursachen • Diagnostik/Differentialdiagnostik/Screening • Therapieziele und Grundsätze der Behandlungsstrategien • Prävention • Nichtmedikamentöse Therapie einschließlich Schulung • Medikamentöse Therapie • Therapiekontrolle, Selbstkontrolle • Notfallmaßnahmen • Rehabilitation • Komorbidität • Spezielle Aspekte • Versorgungskoordination • Qualität der Versorgung (Qualitätsmanagement, Hinweise zur wirtschaftlichen Versorgung) • Implementierung
--

Bronchialkarzinom**Hintergrund**

Das Bronchialkarzinom ist einer der häufigsten malignen Tumoren, und die Inzidenz vor allem nichtkleinzelliger Bronchialkarzinome (NSCLC) ist unverändert hoch. Die zurückliegenden Jahre waren durch einen weiteren Zuwachs an Erfahrungen im Hinblick auf die Behandlung durch neue Kombinationen von Chemotherapeutika sowie von multimodalen Behandlungskonzepten gekennzeichnet. Zudem wurden der Nutzen der palliativen Chemotherapie beim NSCLC und die Frage nach der Altersbegrenzung der Therapie untersucht. Schließlich wurde in verschiedenen klinischen Studien die Bedeutung der Palliativtherapie geprüft.

Epidemiologie

In den Industrieländern ist die Inzidenz des Bronchialkarzinoms seit einigen Jahren nicht mehr gestiegen und örtlich sogar rückläufig. Dagegen nimmt dessen Häufigkeit in den Entwicklungsländern unverändert zu. Bemerkenswert ist die Beobachtung, dass der Anteil des kleinzelligen Bronchialkarzinoms (SCLC) zurückgeht. In Nordamerika werden nur noch 13% aller Bronchialkarzinome als kleinzellig diagnostiziert (ursprünglich ein Wert von ca. 25%).

Ob es sich hierbei um ein diagnostisches Phänomen handelt oder ob dies einer wirklichen Prävalenzverschiebung entspricht, kann derzeit noch nicht beurteilt werden.

In Deutschland erkrankten 1997 insgesamt 28 200 Männer und 8 900 Frauen an einem Bronchialkarzinom. Die jährlichen Gesamtkosten belaufen sich derzeit auf € 4,25 Mrd., wobei die indirekten Kosten (vor allem der vorzeitige Tod) mit 89% den weitaus größten Teil ausmachen [182].

Primärprävention/Lungenkrebs-Screening

Bis heute bleibt umstritten, ob sich eine allgemeine oder risikogruppenorientierte Reihenuntersuchung zur Kostenminderung und Erhöhung der Überlebensrate der Population eignet [107]. Zwar führen diese Untersuchungen zur Identifikation von Bronchialkarzinomen bei einzelnen asymptomatischen Personen. Jedoch ergibt sich hieraus derzeit weder eine Kostenreduktion noch eine Überlebenszeitverbesserung der Gesamtgruppe.

Es wäre denkbar, dass sich die Voraussetzungen durch den Einsatz des gegenüber konventionellen Thoraxaufnahmen sensitiveren „Low-Dose-Thorax-CT“ ändern [107]. In den USA werden gegenwärtig mehrere große Studien durchgeführt, die den Stellenwert dieser neuen Screeningmethode evaluieren.

Therapie

Die vergangenen 10 Jahre waren bezüglich der Behandlung des Bronchialkarzinoms maßgeblich von der Einführung der systemischen Therapie beim NSCLC geprägt. Zahlreiche neue Chemotherapeutika und Modalitäten wurden in teilweise großen, überwiegend aber kleineren Studien geprüft. Die palliative Chemotherapie des fortgeschrittenen NSCLC führt im Vergleich zur Behandlung im Sinne der „Best Supportive Care (BSC)“ zu einer medianen Überlebenszeitverbesserung von wenigen Wochen [82].

Multimodale Therapieverfahren mit präoperativer Chemo- bzw. kombinierter Chemo- und Strahlentherapie beim lokal fortgeschrittenen NSCLC (WHO-Stadium III) lassen einen the-

rapeutischen Fortschritt erkennen, obwohl noch weiterführende Studien hierzu erforderlich sind. Wegen ihrer nicht unbeträchtlichen Toxizität setzt diese Therapie allerdings einen akzeptablen Allgemeinzustand einer ECOG-(Zubrod-)Skala des Grades 0–1 voraus.

Gegenwärtig zeichnet sich ein Paradigmenwechsel hinsichtlich der Behandlungsziele und Erfolgskriterien beim Bronchialkarzinom ab [174]. Noch vor wenigen Jahren galt die Remissionsrate als wesentliches Kriterium. Heute wird dagegen zunehmend dazu übergegangen, die Lebensqualität der palliativ Behandelten in die Überlebenszeit zu integrieren („quality-adjusted life year gained“).

□ Kleinzelliges Bronchialkarzinom (SCLC)

Die Behandlungsmöglichkeiten des metastasierten SCLC im ausgedehnten Stadium haben sich trotz intensiver wissenschaftlicher Anstrengungen über Jahrzehnte hinweg kaum verbessert. Erwähnenswert ist allerdings eine neuere Studie, die gegenüber der Referenztherapie mit Cisplatin und Etoposid eine signifikante Verbesserung der Überlebensdaten nach Behandlung mit einer Kombinationstherapie aus Cisplatin und Irinotecan ergab [122]. Ob sich diese Therapiekombination als Standard etablieren kann, werden weitere Studien zeigen müssen.

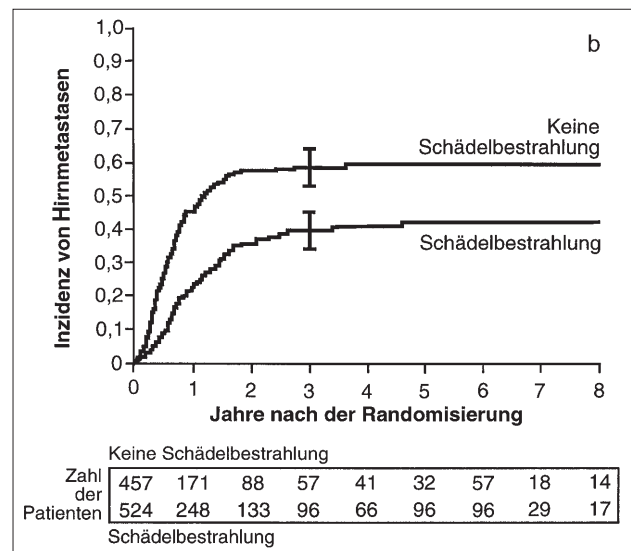
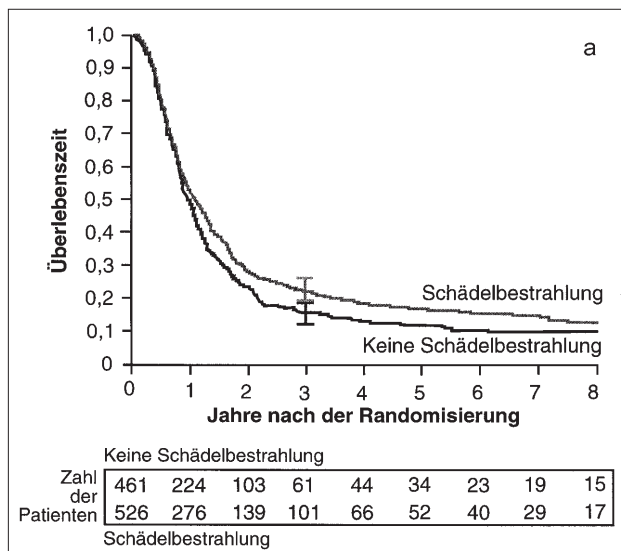
Davon abgesehen, konnte bisher keine den bisherigen Therapieschemata überlegene Kombinationsbehandlung zur Behandlung des SCLC identifiziert werden. Auch die Kombinationstherapie von drei oder vier Chemotherapeutika beim SCLC zeigte, verglichen mit einer Zweierkombination, keinen Vorteil [174]. Das Gleiche gilt für eine erhöhte Dosisdichte und Dosisintensität. Auch die Hochdosis-Chemotherapie, zumindest bei fortgeschrittener Erkrankung, hat zu keinem Durchbruch bei der Behandlung des Bronchialkarzinoms geführt. Allerdings lässt sich für Patienten ohne Fernmetastasierung derzeit noch keine abschließende Bewertung vornehmen. In kleinen Serien führte eine multimodale Therapie unter Einschluss einer Hochdosis-Chemotherapie und eines autologen Blutstammzellsupports zu günstigen Ergebnissen.

Der Stellenwert der sog. „Erhaltungstherapien“ wird derzeit weiterhin zurückhaltend bewertet. So wies beispielsweise eine neue Studie nach, dass mit dieser Therapieform lediglich die progressionsfreie Zeit, nicht aber das Gesamtüberleben günstig beeinflusst werden kann [145].

Die prophylaktische Hirnschädelbestrahlung ist seit vielen Jahren Gegenstand anhaltender Diskussionen. Zwei Metaanalysen [5, 18] bei Patienten mit SCLC bis zum Stadium III und erreichter Vollremission zeigten, dass diese Behandlungsmodalität zu einem verlängerten krankheitsfreien Intervall, einer Senkung der Häufigkeit von Hirnmetastasen und zu einer verbesserten Gesamtüberlebensrate von 4–5% nach 5 Jahren führte (Abbildung 5). Ein ähnliches Ergebnis wurde in einer multizentrischen randomisierten Studie an 120 Patienten mit SCLC erzielt, die neben einer Chemotherapie entweder bestrahlt oder nicht bestrahlt wurden [131]. Allerdings wies diese Studie keinen signifikanten Überlebensvorteil nach.

□ Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCLC)

Eine multizentrische Studie an 1200 Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, die randomisiert mit vier verschiedenen modernen Medikationskombinationen behandelt wurden, zeigte keine Unterschiede im Hinblick auf die Remissionsrate und die Gesamtüberlebenszeit zwischen den Therapieschemata [146]. Damit kann die Kombination eines neueren Zytostatikums mit Cisplatin bzw. einem Platinderivat gegenwärtig als eine akzeptable Behandlungsform betrachtet werden. Gleichzeitig lässt sich aber keine über-



Abbildungen 5a und 5b. Vergleich des Gesamtüberlebens (a) und der Inzidenz von Hirnmetastasen (b) bei Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom, die mit oder ohne prophylaktische Hirnschädelbestrahlung behandelt wurden. (Modifiziert nach [5].)

UPDATE

Tabelle 7. Trimodale Therapie im Stadium III des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms – Phase-II-Studien. CT: Chemotherapie; hfRT: hyperfraktionierte Radiotherapie; pCR: pathologisch komplette Remission der entfernten mediastinalen Lymphknoten; R0: komplette Resektion; RT: Radiotherapie; TL: therapieassoziierte Letalität. (Angaben nach [95].)

Studie	Präoperative Therapie	Patienten IIA/IIIB	R0-Resektion	R0 und pCR	3-Jahres-Überlebensraten	TL
Albain et al.	RT/CT	75/51	69%	31%	41%	10%
Choi et al.	hfRT/CT	42/0	81%	33%	79%	7%
Eberhardt et al.	CT-hfRT/CT	52/42	53%	26%	54%	6%
Thomas et al.	CT-hfRT-CT	25/29	63%	43%	56%	9%

legene „Standardtherapie“ definieren [82]. Alle bisher überprüften Zytostatikakombinationen führen zu vergleichbaren Remissionsraten von durchschnittlich 22%. Ferner gilt die Substitution von Cisplatin durch Carboplatin inzwischen als eine akzeptierte Vorgehensweise zur Reduktion der Toxizität und Verbesserung der Lebensqualität, obwohl die Äquipothetizität beider Substanzen bisher noch nicht hinreichend belegt ist.

Die Indikation für eine Zweitlinienbehandlung („Second-Line“) beim rezidivierten NSCLC ist grundsätzlich gegeben, solange der Allgemeinzustand und die Knochenmarkreserve eine solche Behandlung zulassen. Sowohl Docetaxel als auch Gemcitabin haben zu akzeptablen Remissionsraten bzw. zu einer Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber BSC geführt, die diesen Therapieschritt rechtfertigen [28, 58, 82, 156]. Für alle anderen Substanzen liegen bisher nicht genügend Daten vor. Die Bedeutung einer dritten Therapieserie („Third-Line“) kann gegenwärtig noch nicht beurteilt werden.

□ Neuere Therapieformen

In klinischer Prüfung befinden sich zahlreiche Konzepte neuer therapeutischer Angriffspunkte. Dazu zählen besonders Angiogenese- und Signaltransduktionsinhibitoren (monoklonale Antikörper gegen den Vascular Endothelial Growth Factor [rhuMab-VEGF] und Tyrosinkinaseinhibitoren, Thalidomid, Farnesyltransferasehemmer u.a.). Der selektive EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor ZD 1839 (EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; „Iressa“) wurde bisher in zwei Phase-II-Studien untersucht und ist als Monosub-

stanz bei Zweit- und Drittlinientherapie wirksam [48, 83]. Humanisierte monoklonale Antikörper gegen VEGF verbessern die Wirksamkeit einer Kombinationschemotherapie (z.B. Paclitaxel-Carboplatin). Die Toxizität dieses Medikaments begrenzt allerdings seine Anwendung. Erste Erfahrungen werden gegenwärtig mit dem Antisense-Oligonukleotid ISIS 3521 (gegen die Proteinkinase C) in Kombination mit Paclitaxel und Carboplatin gemacht. Die Ergebnisse liegen bisher noch nicht vor.

Resümee

Zur Früherkennung und Diagnostik des Bronchialkarzinoms werden derzeit weltweit Studien, insbesondere zur Definition von Screeninggruppen und zum Einsatz des „Low-Dose-CT“ sowie der Fluoreszenzbronchoskopie durchgeführt. Es lässt sich ein Trend zugunsten der anteiligen Zunahme des NSCLC bei insgesamt stagnierender Inzidenz erkennen, dessen Ursache nicht bekannt ist. Multimodale Behandlungsverfahren unter Einschluss systemischer und lokaltherapeutischer Verfahren sind bei lokal begrenzten Krankheitsstadien des NSCLC erfolgversprechend und werden derzeit sequenzoptimiert. Beim fortgeschrittenen NSCLC ist die palliative Chemotherapie zum „standard of care“ geworden. Dies trifft auch für Patienten > 70 Jahre zu, die bei einem guten körperlichen Zustand nicht von dieser Therapie ausgeschlossen werden sollten.

Thoraxchirurgie des Bronchialkarzinoms

Die anatomische Resektion mit radikaler Lymphadenektomie gilt seit Jah-

ren als die Therapie der Wahl bei NSCLC. Allerdings sind befriedigende 5-Jahres-Überlebensraten im Bereich von über 50% nur in den frühen klinischen Stadien I und II der Erkrankung zu erzielen [112]. Neue Konzepte adjuvanter multimodaler Therapien mit kombinierter Radiochemotherapie zeigen vielversprechende Ergebnisse hinsichtlich einer kurativ intendierten operativen Therapie auch bei Tumoren der Stadien IIIa und IIIb [143]. Insbesondere neoadjuvante Therapiekonzepte mit dem Ziel eines „Downstaging“ von T4- oder N3-Tumoren bis zum Erreichen der Resektabilität versprechen eine zusätzliche Behandlungsoption (Tabelle 7) [151]. In diesem Zusammenhang haben aktuelle Studien die Möglichkeit aufgezeigt, T4-Tumoren, die konventionell nicht resektabel sind, unter Zuhilfenahme der extrakorporalen Zirkulation kurativ zu resektieren. Diese Technik stellt auch für Tumoren, die bereits die Aorta oder die zentrale Pulmonalarterie infiltriert haben, eine Option dar [52]. Ermutigende Resultate eines multimodalen Therapiekonzepts wurden darüber hinaus auch beim SCLC erzielt, so dass in diesen Fällen ein operatives Vorgehen individuell erwogen werden sollte [157]. In diesem Zusammenhang gewinnt die Erkennung von Mikrometastasen, z.B. durch den monoklonalen Antikörper Ber-Ep4, für eine optimierte Stadienzuordnung und das günstigste therapeutische Vorgehen an Bedeutung [126]. Mit ihrer Hilfe und den modernen bildgebenden Verfahren, wie CT, Magnetresonanztomographie (MRT) und Positronen-Emissions-Tomographie (PET), können auch bei metastasierten Tumoren noch multimodale Konzepte mit Einschluss chirurgischer Verfahren zum

Einsatz gelangen [1]. Auch bei wenigen, isolierten Metastasen ist eine ein- oder zweizeitige Resektion des Tumors und der Metastase sinnvoll [97].

Schließlich zeichnet sich für die Behandlung pulmonaler Metastasen nicht-bronchialen Ursprungs ein therapeutisches Vorgehen ab. Sequentielle Enukleationen oder atypische Resektionen unter parenchymsparenden Kautelen können selbst bei Vorliegen mehrerer pulmonaler Metastasen zu einer Lebensverlängerung führen. Dies konnte für Sarkome, Keimzelltumoren, maligne Melanome und Mammakarzinome nachgewiesen werden [31]. Inwieweit solche Metastasenresektionen konventionell oder minimal invasiv angegangen werden sollen, ist derzeit Gegenstand heftiger Diskussionen [113]. Hierbei steht das für den Patienten schonendere operative, minimal invasive Vorgehen der „sichereren“ R0-Resektabilität bei offenen chirurgischen Techniken gegenüber. Ein individuelles Vorgehen, bei dem oberflächliche Metastasen minimal invasiv und tief parenchymatös gelegene Absiedlungen konventionell operiert werden, dürfte sich anbieten.

Pulmonale Alveolarproteinose (PAP) – eine Autoimmunerkrankung

Hintergrund

Die PAP ist eine Erkrankung unbekannter Pathogenese, die mit einer Akkumulation von Surfactant innerhalb der Alveolen der Lunge einhergeht [106]. Bislang existierte keine spezifische Therapie für diese Erkrankung. Vielmehr müssen sich die Patienten bei Beschwerden in bestimmten Abständen einer Ganzlungenlavage unterziehen. Neue experimentelle Erkenntnisse legen nun nahe, dass die Erkrankung auf eine Funktionsstörung von Alveolarmakrophagen (AMs) als Folge eines relativen Mangels an Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierendem Faktor (GM-CSF) zurückgeht. Hieraus ergeben sich für die PAP neue diagnostische und therapeutische Perspektiven.

Klassifikation

Die PAP ist eine seltene Erkrankung, über die seit der Erstbeschreibung durch Rosen et al. im Jahre 1958 [142] in we-

niger als 500 Fällen berichtet wurde [56]. Man unterteilt die PAP in eine kongenitale und eine erworbene (oder adulte) Form (Abbildung 6). Bei Letzterer unterscheidet man eine primäre (oder idiopathische) und eine sekundäre Form. Letztgenannte wird ursächlich mit hämatologischen Erkrankungen (vor allem der myeloischen Leukämie), Infektionserkrankungen (*Pneumocystis carinii*, Mykobakterien, *Nocardia*, Zytomegalievirus [CMV]), der Amyloidose und inhalativen Noxen (Silikat, Asbestfasern, Molybdän) in Verbindung gebracht.

Klinik

Klinisch ist die PAP durch eine über Wochen fortschreitende Dyspnoe und meist produktiven Husten, ein typisches bilaterales „schmetterlingsförmiges“ Infiltrat (Abbildung 7) ohne Hinweise für einen Pleuraerguss, eine Adenopathie oder eine Kardiomegalie charakterisiert [171]. Das hochauflösende Computertomogramm (HRCT) des Thorax zeigt infolge der lipid- und proteinreichen alveolären Füllung eine diffuse Parenchymverdickung mit Betonung der anatomischen Gerüststrukturen („Blattaderwerk“). Neben der sich allmählich entwickelnden Dyspnoe leiden die Betroffenen gehäuft an pulmo-

naln Infektionen mit eher seltenen Erregern (*Mycobacterium-avium-intracellulare*-Komplex oder *Nocardia asteroides*), was vermutlich auf dysfunktionelle AMs zurückzuführen ist (s.u.). Lungenfunktionell dominiert eine restriktive Ventilationsstörung mit Reduktion des Transferfaktors DLCO, einem erhöhten alveolar-arteriellen Sauerstoffgradienten (AaDPO₂) und einer gesteigerten pulmonalen Shuntfraktion.

Diagnostik

In der bronchoalveolären Lavage (BAL) ist die Proteinkonzentration und insbesondere die der Surfactantproteine, Protein A (SP-A) und D (SP-D), erhöht. Auch die Lactatdehydrogenase (LDH) ist im Serum und in der BAL erhöht [64], deren Konzentration mit der Krankheitsaktivität korreliert [65]. Eine neuere Untersuchung wies außerdem ein muzinähnliches Protein („Krebs von den Lungen“ oder „KL-6“) im Blut und in der BAL von Patienten mit PAP nach [169]. Auch wenn mit Hilfe dieser Parameter die Diagnose gestellt werden kann, bedarf es gelegentlich einer biopischen Sicherung der Erkrankung, die entweder durch eine offene Biopsie oder in den letzten Jahren zunehmend mittels transbronchialer Biopsie möglich ist [56].

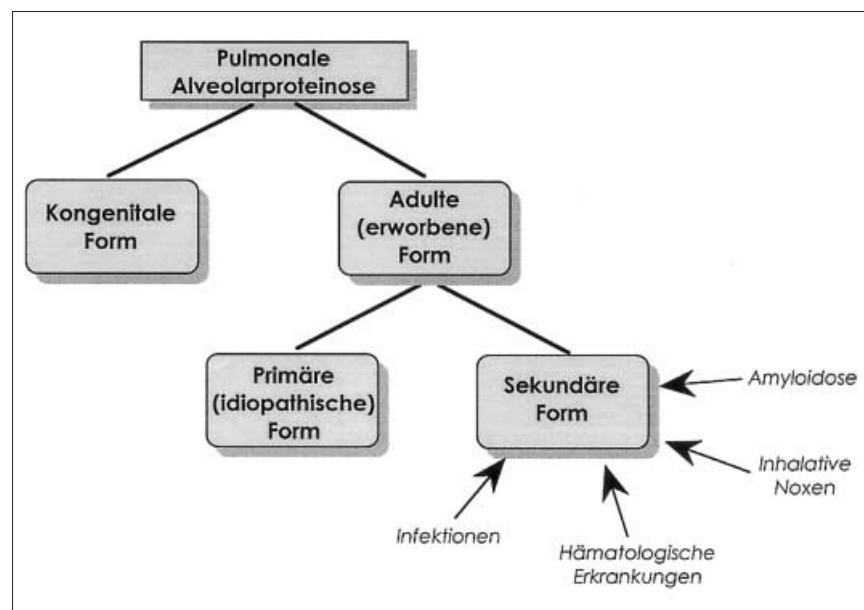


Abbildung 6. Einteilung der pulmonalen Alveolarproteinose nach Ursachen und Zeitpunkt der Erstmanifestation.

UPDATE

Pathogenese

Der Surfactant besteht aus Phospholipiden (vor allem aus Diapalmityl) und Proteinen (SP-A, -B, -C, -D) und dient der Minderung der Oberflächenspannung in den Alveolen sowie der lokalen Abwehr [133]. Unter physiologischen Bedingungen wird der Surfactant vor allem von Typ-II-Pneumozyten gebildet und zu einem Teil durch AMs aufgenommen und eliminiert (Abbildung 8, oberer Teil). Synthese und Degradation des Surfactants werden durch verschiedene Zytokine (IL-4, IL-13, GM-CSF) reguliert [68, 70]. Ist die Bildung gesteigert oder die Elimination des Surfactants gestört, kommt es zu einer Akkumulation des Surfactants in der Lunge mit allmählicher Füllung der Alveolen und zur klinischen Manifestation der PAP [106].

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass die PAP auf einem Defekt der Surfactant-Clearance beruht [106, 171]. Zwar wird der Surfactant von den AMs phagozytiert, jedoch nicht intrazellulär abgebaut. Der verminderte Katabolismus führt zu einer allmählichen Akku-

mulation des Surfactants im Zytoplasma der AMs, was sekundär eine weitere Beeinträchtigung der Makrophagenfunktion mit verminderter Phagozytoseaktivität und reduziertem zellulären Migrationsvermögen zur Folge hat (Abbildung 8, unterer Teil). Hierdurch wird einerseits die Surfactant-Clearance zunehmend gehemmt. Andererseits kommt es zu einer Funktionsstörung der Zellen, die z.B. die Elimination bestimmter Mikroorganismen beeinträchtigt [106, 171].

In den vergangenen Jahren konnten die der PAP bzw. dem Surfactant-Clearance-Defekt zugrunde liegenden Prozesse zu einem großen Teil aufgeklärt werden. Genetisch manipulierte Mäuse, denen das Gen für den GM-CSF fehlte, entwickelten eine Lungenkrankung, die histologisch der humanen PAP glich [38, 160]. Durch eine Überexpression von GM-CSF in Epithelzellen oder die exogene Substitution des Zytokins ließ sich die Erkrankung verhindern [68, 133]. Auch KO-Mäuse mit selektiver Deletion der gemeinsamen β -Kette des GM-CSF/IL-3/IL-5-Rezeptors, die für ei-

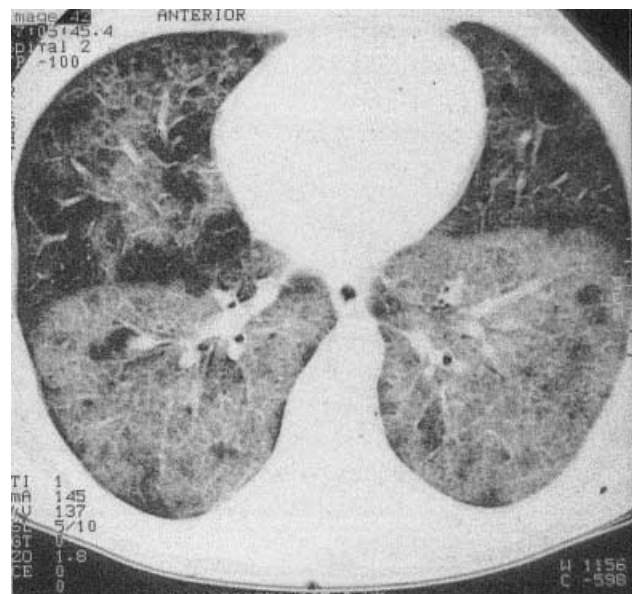
ne Bindung von GM-CSF an Makrophagen erforderlich ist, entwickelten eine der PAP vergleichbare Erkrankung [120, 121]. Diese Ergebnisse legen nahe, dass GM-CSF eine wesentliche Rolle bei der Surfactant-Clearance in den Alveolen zukommt und eine reduzierte Bioverfügbarkeit des Zytokins an der Pathogenese der PAP beteiligt ist.

Tatsächlich besitzt GM-CSF offenbar auch beim Menschen eine vergleichbare Funktion. So besteht bei einem kleinen Teil der Patienten mit kongenitaler PAP ein Defekt der β -Kette des GM-CSF/IL-3/IL-5-Rezeptors auf Monozyten [36]. Bei der Mehrzahl der Patienten mit PAP ist der Rezeptor jedoch intakt, und die Expression des GM-CSF-Gens sowie die GM-CSF-Produktion sind normal. Trotzdem ist die GM-CSF-Wirkung auf die AMs vermindert und die Funktion der AMs von Patienten mit PAP gestört [152]. Die Gründe hierfür blieben zunächst unbekannt.

Erst die Untersuchungen der Arbeitsgruppe um Kitamura führten zur Klärung dieser Frage [77, 78, 175]. Die Gruppe wies in der BAL-Flüssigkeit



a



b

Abbildungen 7a und 7b. Pulmonale Alveolarproteinose. a) Konventionelles Röntgenthoraxbild (p.a.) mit konfluierend-azinärem und bilateralem symmetrischem („schmetterlingsförmigem“) Infiltrat sowie b) HRCT-Schnitt mit typischem „Blattaderwerk“ vor allem in den dorsalen Abschnitten beider Unterlappen bei einem 37-jährigen Patienten.

und im Serum von 24 Patienten mit primärer PAP aus verschiedenen Ländern einen Autoantikörper gegen GM-CSF nach. Dieser Autoantikörper bindet an das biologisch aktive GM-CSF und neutralisiert dessen Wirkung (sog. neutralisierender Antikörper). Das ausbleibende Signal des Zytokins beeinträchtigt einerseits die Surfactant-Clearance durch AMs und andererseits deren Funktion bei der Abwehr von Infektionen [106].

Therapie mit GM-CSF

Aufgrund des relativen Mangels an GM-CSF bei PAP-Patienten behandelten Kavuru et al. [75, 153] vier Patienten

mit mittelgradiger Exazerbation der Erkrankung einmal täglich mit einer ansteigenden Dosis zwischen 3 und 9 µg/kg GM-CSF subkutan über einen Zeitraum von 12 Wochen. Drei der Patienten zeigten 8–12 Wochen nach Therapiebeginn eine Verbesserung der klinischen, lungenfunktionellen und radiologischen Befunde. Dabei besserte sich die Oxygenierung des Bluts, so dass eine LOT unnötig wurde. Ein Patient konnte sogar von der Transplantationsliste gestrichen werden. Interessanterweise kam es bei den Patienten mit PAP unter GM-CSF nicht zu einem Anstieg der Leukozyten, was einen Defekt der hämatopoetischen Reaktion auf das Zytokin nahe legt [68].

In einer sich anschließenden Untersuchung wurden 14 PAP-Patienten zwischen 6 und 12 Wochen mit GM-CSF in einer Dosierung von 5 µg/kg behandelt [155]. Patienten, die auf diese Therapie nicht ansprachen, erhielten schrittweise höhere GM-CSF-Dosen (bis 20 µg/kg). Bei jedem der Patienten ließ sich der Anti-GM-CSF-Autoantikörper nachweisen. Fünf der 14 Patienten und ein weiterer nach Dosiserhöhung besserten sich unter der Behandlung (Ansprechrate: 43%) im Hinblick auf Klinik und Gasaustausch (Anstieg des AaDPO₂ im Mittel um 23,2 mmHg). Die mediane Remissionszeit betrug 39 Wochen.

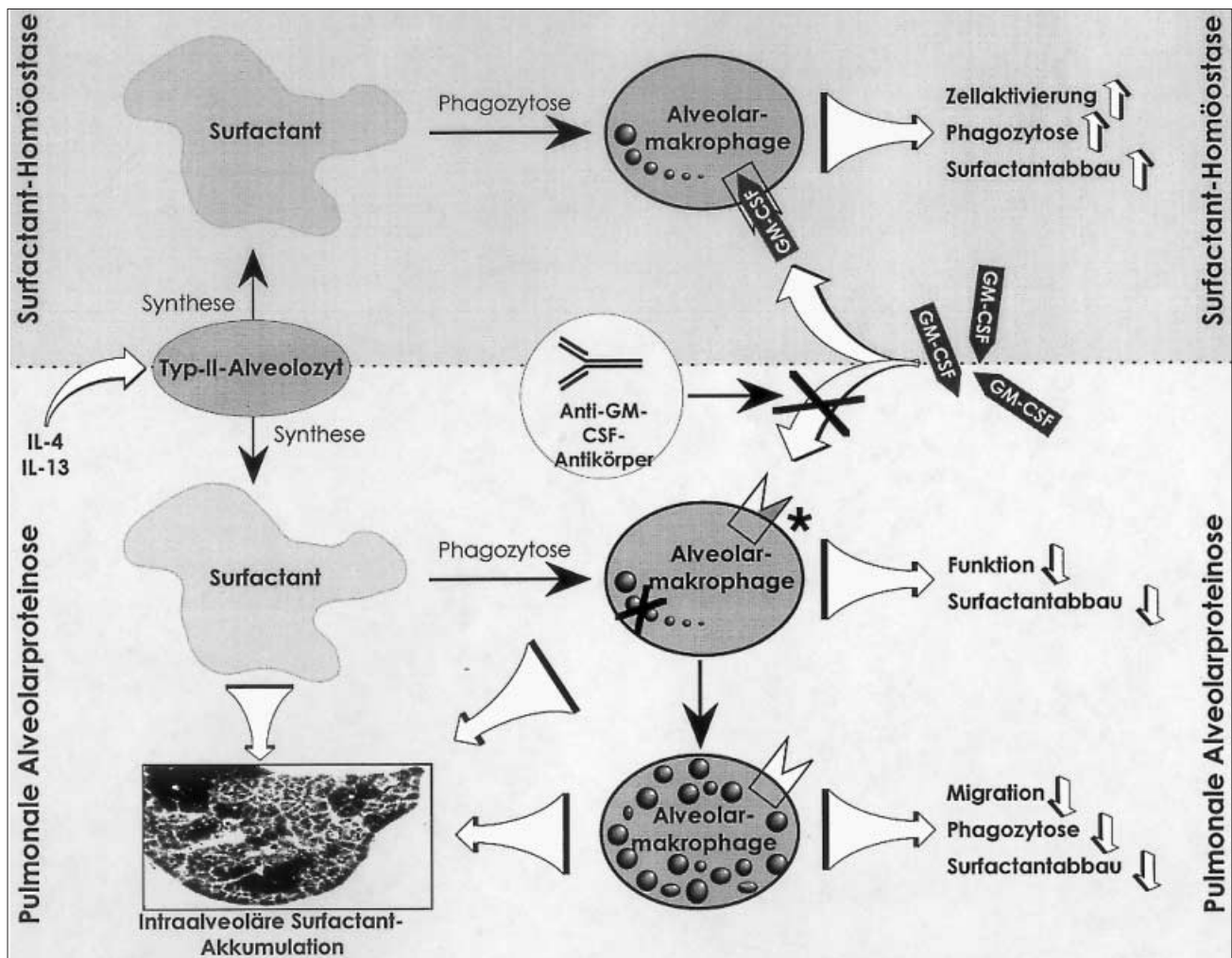


Abbildung 8. Pathogenese der pulmonalen Alveolarproteinose. Die neutralisierenden Anti-GM-CSF-Autoantikörper unterbinden den stimulierenden Einfluss von GM-CSF auf die Alveolar-Makrophagen. Hierdurch kommt es zu einer Akkumulation des Surfactants in den Alveolen. Neben diesem Mechanismus kann in einigen Fällen auch ein Defekt des IL-3/IL-5/GM-CSF-Rezeptors auf den Makrophagen vorliegen (*).

UPDATE

Ein weiterer Patient mit PAP wurde über 12 Monate mit 8 µg/kg subkutan verabreichtem GM-CSF behandelt [148]. Hierdurch verbesserten sich Klinik, Lungenfunktion, radiologische Befunde und die ergometrisch gemessene Leistungsfähigkeit. Der Titer des Anti-GM-CSF-Antikörpers nahm im Verlauf der Behandlung signifikant ab. In der BAL zeigte sich vor Therapiebeginn eine verminderte absolute Zellzahl mit einem Makrophagenanteil von 50% und einer Vermehrung der Lymphozyten von 45%, die sich vorwiegend dem CD4-Phänotyp zuordnen ließen. Unter Therapie bestand die Lymphozytose unverändert fort, während sich Makrophagenmorphologie und Proteingehalt der BAL-Flüssigkeit normalisierten.

Ein anderer Patient mit idiopathischer PAP erhielt 5 µg/kg GM-CSF subkutan pro Tag [9]. Nach 3 Monaten hatten sich die klinischen Beschwerden

vollständig zurückgebildet, ebenso die ursprünglich pathologischen spirometrischen und radiologischen Befunde. Gasaustausch und Oxygenierung des Bluts wurden unter Behandlung unauffällig. Auch 1 Jahr nach Abschluss der Therapie ist der Patient rezidivfrei.

Resümee

Die Ergebnisse der oben zitierten Untersuchungen zeigen, dass es sich zumindest bei einem Teil der Patienten mit primärer PAP um eine Autoimmunerkrankung mit einem Autoantikörper gegen GM-CSF handelt. Die PAP ist damit die erste Erkrankung des Menschen, die auf einen zirkulierenden Antikörper gegen einen Wachstumsfaktor zurückgeht. Die neuen Einsichten lassen verschiedene diagnostische und therapeutische Perspektiven erkennen. So könnte der Nachweis dieses Autoantikörpers zukünftig zur Diagnostik der

PAP herangezogen werden (Abbildung 9). Wie oben dargestellt, profitieren darüber hinaus einzelne Patienten von einer systemischen Behandlung mit GM-CSF [9, 75, 147, 152, 154, 155]. Da jedoch nicht alle Patienten auf die Behandlung ansprechen, hat die konventionelle Ganzlungenlavage derzeit ihre Bedeutung noch nicht verloren. Weitere Untersuchungen werden zeigen müssen, ob die Elimination des Antikörpers aus dem Blut (z.B. durch Plasmapherese oder eine medikamentöse Immunsuppression) eine zusätzliche therapeutische Option darstellt.

Kryptogen-organisierende Pneumonie (COP)/Bronchiolitis-obliterans-organisierende Pneumonie (BOOP)**Hintergrund**

Die idiopathische Bronchiolitis-obliterans-organisierende Pneumonie

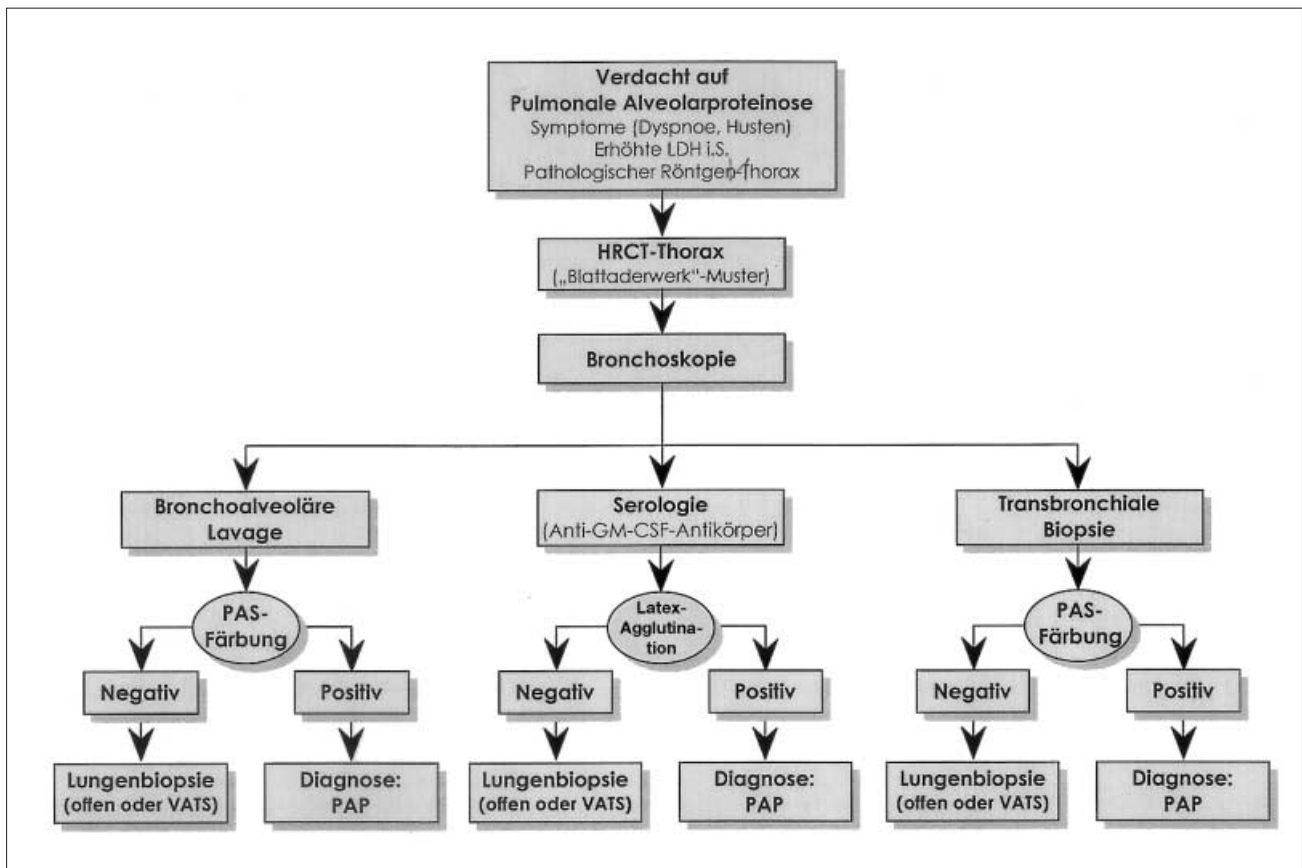


Abbildung 9. Algorithmus zur Diagnostik der pulmonalen Alveolarproteinose (PAP). Der Latexagglutinationstest wurde von Kitamura et al. [78] beschrieben. GM-CSF: Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierender Faktor; HRCT: hochauflösende Computertomographie; i.S.: im Serum; LDH: Lactatdehydrogenase; PAS: Perjodsäure-Schiff-Reaktion; VATS: videoassistierte Thorakoskopie.

Tabelle 8. Unterschiede zwischen Bronchiolitis-obliterans-organisierender Pneumonie/kryptogen-organisierender Pneumonie (BOOP/COP) und Bronchiolitis obliterans (BO). GvHD: Graft-versus-Host Disease. (Modifiziert nach [73, 74].)

Parameter/Merkmal	BOOP/COP	BO (konstriktive Bronchiolitis obliterans)
Ätiologie	Idiopathisch (COP) oder im Rahmen von Infektionen, Kollagenosen usw. (s. Tabelle 9)	Idiopathisch oder assoziiert mit chronischer Transplantatabstoßung (Lunge/Herz), GvHD (Knochenmark), Medikamente (Gold, Penicillamin), Kollagenosen (rheumatoide Arthritis), Infektionen (Viren, Mykoplasmen)
Histopathologische Manifestation	Alveolargänge und Alveolen (intraluminal fibröse Polypen)	Bronchiolen (konzentrische Wandfibröse)
Radiologischer Befund	Variable uni- oder bilaterale Infiltrate	Überblähung, keine Infiltrate
Lungenfunktion	Normale bis leichte restriktive Ventilationsstörung	Obstruktive Ventilationsstörung
Ansprechen auf systemische Kortikosteroide	Sehr gut	Schlecht
Prognose	Gut	Schlecht

(BOOP), auch als kryptogen-organisierende Pneumonie (COP) bezeichnet, ist ein nach klinischen und pathologischen Kriterien definiertes Syndrom, das sehr gut auf eine Behandlung mit systemischen Glukokortikoiden anspricht [21]. Klinische Erfahrungen seit der Erstbeschreibung Mitte der 80er Jahre haben gezeigt, dass die Erkrankung trotz Cortisonbehandlung rezidivieren kann. Zahl und Häufigkeit dieser Rezidive wurden ursprünglich mit 10–15% als relativ niedrig angesehen [99]. Neuere Untersuchungen zeigen jedoch, dass Rezidive eher die Regel als die Ausnahme sind.

Nomenklatur

Die COP wurde erstmals 1983 durch Davison et al. [32] beschrieben. 2 Jahre später berichteten Epler et al. [41] über weitere Fälle, die sie als BOOP bezeichneten. Während sich in vielen Ländern der Begriff BOOP weitgehend durchgesetzt hat, wird neuerdings international der Terminus „kryptogen-organisierende Pneumonie“ (COP) für diese idiopathische klinisch-pathologische Entität bevorzugt [177]. Die Gründe hierfür sind

- die Vermeidung von Verwechslungen mit der Bronchiolitis obliterans ohne organisierende Pneumonie und
- die treffendere Beschreibung für die tatsächlich betroffenen alveolären Lungenabschnitte (s.u.).

Die BOOP ist eine rein deskriptive pathologische Bezeichnung für histologische Veränderungen (BOOP-Muster), die bei einer Vielzahl von parenchymatösen Lungenerkrankungen unterschiedlichster Ätiologie angetroffen werden (Abbildung 10). Demgegenüber bezeichnet die idiopathische BOOP (oder COP) ein spezifisches klinisches Syndrom, dessen histopathologische Manifestation einer BOOP entspricht, dessen Ursache jedoch unbekannt bzw. nicht erkennbar ist.

Histopathologie

Die histopathologischen Veränderungen bei diesen Erkrankungen entsprechen einem typischen Muster (BOOP-Muster), was für eine distinkte entzündliche Reaktion der Lunge auf bekannte oder unbekannte Trigger spricht. Dieses „organisierende Pneumoniemuster“ umfasst in erster Linie eine die Alveolargänge und Alveolen okkludierende („organisierende“) Bindegewebsproliferation durch eine fibrosierende Entzündung („organisierende Pneumonie“). Im deutschen Schrifttum wird diese Veränderung auch als „chronische Pneumonie“ oder „karnifizierende Pneumonie“ bezeichnet. Im Gegensatz zu dieser für die BOOP charakteristischen histologischen Manifestation kommt es im

Rahmen der Bronchiolitis obliterans (ohne organisierende Pneumonie) zu einer von der Bronchiolenwand ausgehenden konzentrischen bindegewebigen Reaktion („konstriktive Bronchiolitis obliterans“), während der Alveolarbereich nicht betroffen ist (Tabelle 8).

Klinik

Die Erkrankung beginnt meist akut bis subakut mit grippeähnlichen Beschwerden einschließlich nichtproduktiven Hustens, Dyspnoe und Fieber. Zusätzlich finden sich radiologische Veränderungen in Form von peripher angeordneten einseitigen oder bilateralen fleckigen Infiltrationen. Nicht selten gehen der Diagnose mehrere erfolglose antibiotische Behandlungen voraus [93]. Klinisch ist ein Knisterrasseln bevorzugt über beiden basalen Lungenabschnitten zu auskultieren. Lungenfunktionell finden sich eine restriktive Ventilationsstörung sowie eine Einschränkung der Diffusionskapazität [25, 41]. Differentialzytologie und Immunzytologie der BAL-Zellen zeigen meist eine Lymphozytose von mehr als 40% aller Zellen, unter denen der Anteil an CD8-positiven T-Lymphozyten erhöht ist (erniedrigter CD4/CD8-Quotient). Daneben findet sich eine Vermehrung von Neutro-

UPDATE

Tabelle 9. Ätiologie der organisierenden Pneumonie. BOOP: Bronchiolitis-obliterans-organisierende Pneumonie; COP: kryptogen-organisierende Pneumonie. (Nach [73].)

<p>I. BOOP als primäre Ursache einer pulmonalen Erkrankung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Organisation einer vorausgegangenen Infektion (viral oder bakteriell) • Inhalative Noxen oder Toxine („Silo-Filler’s Lung“) • Medikamenteninduzierte Formen (Gold, Amiodaron, Sulfasalazin usw.) • Kollagenosen (rheumatoide Arthritis, Polymyositis, Lupus erythematodes usw.) • Bronchiale Obstruktion (Tumoren, Fremdkörper) • Chronische Aspiration (Hiatushernie) • Strahlenbehandlung bei Mammakarzinom • Unbekannte Ätiologie (= idiopathische BOOP oder COP) <p>II. BOOP als unspezifische Reaktion distal eines nicht im Zusammenhang stehenden pathologischen Prozesses</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neoplasma • Granulome • Vaskulitis • Infektion • Radiatio <p>III. BOOP als untergeordnete Manifestation einer anderen Erkrankung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eosinophile Pneumonie • Exogen-allergische Alveolitis • Nichtspezifische interstitielle Pneumonie • und andere

philen, Eosinophilen und Mastzellen in der BAL [26].

Diagnostik

Die Diagnose bedarf einer integrierten Beurteilung der Anamnese (Noxen, Komorbidität, Infektionen usw.), der Klinik, der radiologischen Veränderungen und des pathologischen Befunds (fibrosierende Organisation des

Alveolarbereichs). Zur Diagnosestellung müssen zunächst die verschiedenen, mit dem BOOP-Muster assoziierten Erkrankungen ausgeschlossen werden (Kollagenosen, medikamenteninduzierte Reaktionen, Inhalationsschäden, organisierende Infektionen etc.) [25]. Erst wenn sich keine Assoziation mit einem der in Tabelle 9 genannten Faktoren findet, liegt eine idiopathische BOOP/COP vor. Die

übrigen BOOP-Formen werden in Verbindung mit der jeweiligen zugrunde liegenden bzw. assoziierten Erkrankung oder Situation benannt, wie z.B. bei der mit der rheumatoiden Arthritis assoziierten organisierenden Pneumonie (Abbildung 10).

Therapie

Die Erkrankung spricht in der Regel gut auf eine orale Kortikosteroidtherapie an, und die Prognose ist in den meisten Fällen günstig [41, 99], wobei im Allgemeinen eine 6- bis 12-monatige Behandlungsdauer empfohlen wird [21]. Rezidive wurden ursprünglich als selten angesehen. Dieser Aspekt bedarf allerdings heute einer Korrektur (s.u.).

□ Rezidivhäufigkeit

In einer multizentrischen Studie untersuchten Lazor et al. [92] Häufigkeit und Risikofaktoren der Rezidive bei BOOP. Hierzu analysierten sie 48 bioptisch gesicherte Erkrankungen. Während 20 der Patienten kein Rezidiv entwickelten, traten in 58% der Fälle (28 Patienten) ein oder mehrere Rezidive (Mittelwert: 2,4) auf (Abbildung 11). Bei neun Patienten mit BOOP (19%) traten sogar drei oder mehr Rezidive auf. Bei zwei Drittel der Patienten entwickelte sich das Rezidiv noch während der Cortisonbehandlung der Erstmanifestation oder eines vorausgegangenen Rezidivs (Median:

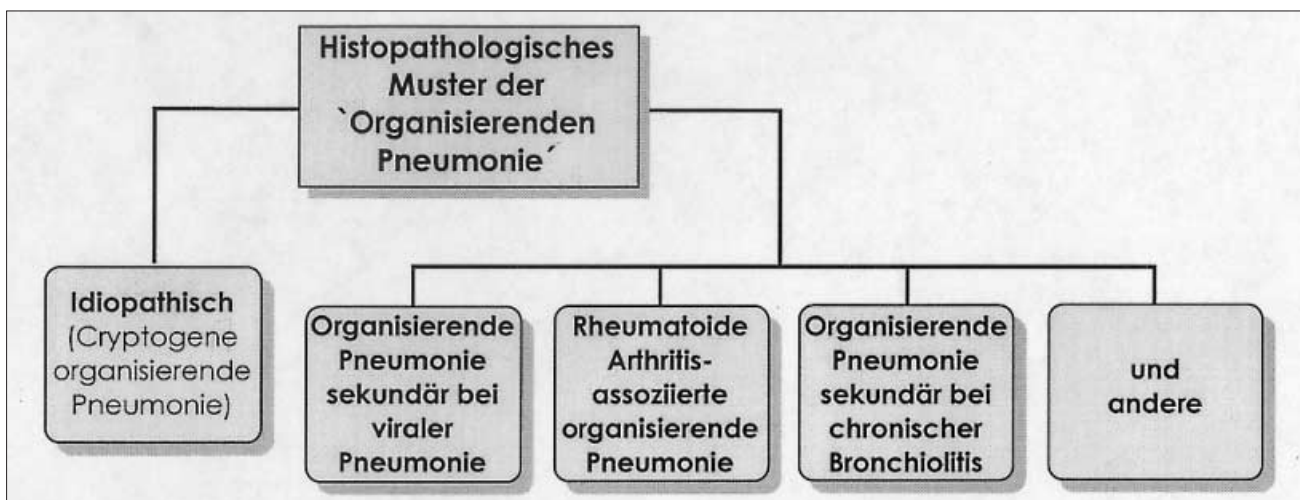


Abbildung 10. Einteilung und Nomenklatur der mit dem histopathologischen Muster einer organisierenden Pneumonie einhergehenden Lungenerkrankungen.

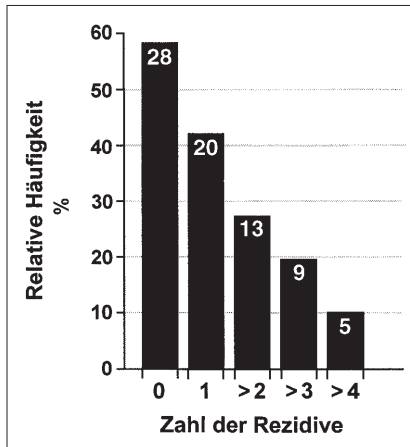


Abbildung 11. Häufigkeit der Rezidive bei idiopathischer Bronchiolitis-obliterans-organisierender Pneumonie/kryptogen-organisierender Pneumonie (BOOP/COP). Die Ergebnisse stellen die relative Häufigkeit der Patienten mit Rezidiven anhand von 48 untersuchten Personen mit histologisch gesicherter COP dar. In den Balken ist die Zahl der Patienten angegeben. (Gezeichnet nach den Daten von [92].)

10 mg; 2,5–25 mg Prednisonäquivalent).

□ Risikofaktoren für Rezidive

Bei Patienten mit rezidivierender Erkrankung fanden sich eine längere Latenzzeit zwischen den ersten Symptomen und dem Beginn der Behandlung (22 Wochen für Patienten mit \geq drei Rezidiven vs. 11 Wochen für rezidivfreie Patienten) sowie eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase (190 ± 98 vs. 110 ± 68 IU/l; $p = 0,04$) und der γ -Glutamyltransferase (124 ± 17 vs. 29 ± 13 IU/l; $p = 0,001$). Mit zunehmender Dauer der Rezidivfreiheit nahm die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Rezidivs ab (Tabelle 10). Die Anzahl der Rezidive hatte jedoch keinen Einfluss auf den Langzeitverlauf der Erkrankung, gemessen am Ausmaß der radiologischen und lungenfunktionellen Veränderungen, einschließlich der Diffusionskapazität und der Blutgase.

□ Einfluss der Behandlung

14 der 48 Patienten wurden nach einem standardisierten Protokoll insgesamt 24 Wochen mit Prednison behandelt

Tabelle 10. Risikofaktoren für das Auftreten eines Rezidivs bei Patienten mit Bronchiolitis-obliterans-organisierender Pneumonie (BOOP) [92].

- Latenz zwischen Symptomen und Therapie (> 16 Wochen)
- Erhöhte γ -Glutamyltransferase (> 50 IU/l oder > 2fache des oberen Normbereichs)
- Erhöhte alkalische Phosphatase (> 150 IU/l oder > 2fache des oberen Normbereichs)
- Erhöhte Alaninaminotransferase (> 40 IU/l oder > 2fache des oberen Normbereichs)

(Gruppe A). Nach diesem Protokoll (Abbildung 12) erhielten die Patienten über

- 4 Wochen 0,75 mg/kg/die Prednison (1.–4. Woche),
- 4 Wochen 0,5 mg/kg/die Prednison (5.–8. Woche),
- 4 Wochen 20 mg/die Prednison (9.–12. Woche),
- 6 Wochen 10 mg/die Prednison (13.–18. Woche) und
- 6 Wochen 5 mg/die Prednison (19.–24. Woche).

Die übrigen 34 Patienten erhielten andere Behandlungsschemata mit höheren Cortisondosen (Gruppe B). Die kumulative verabreichte Dosis in Gruppe A war ab der 20. Woche nach Therapiebeginn zu jedem Zeitpunkt signifikant niedriger. Trotzdem war der Zeitraum bis zur Rückbildung der klinischen Beschwerden und radiologischen Veränderungen für beide Gruppen gleich. Die Rezidivrate betrug 57% für Gruppe A und 59% für Gruppe B. Der Median der Anzahl an Rezidiven war für beide Gruppen gleich. Auch im Hinblick auf die vollständige

Normalisierung des Röntgenbildes bestand zwischen beiden Gruppen kein Unterschied (79% der Patienten nach der Erstmanifestation). Die Nebenwirkungen der Kortikosteroidbehandlung (Gewichtszunahme, Myopathie, Osteoporose, Diabetes, Hypertonie) waren in Gruppe B mit 26% ($n = 9$) etwa doppelt so hoch wie in Gruppe A mit 14% ($n = 3$). Insgesamt erhielten die Patienten mit dem Standardprotokoll signifikant weniger orale Kortikosteroide, ohne dass sich beide Gruppen im Hinblick auf Rezidivrate, Morbidität und Mortalität unterschieden.

Resümee

Das Auftreten von Rezidiven bei der COP ist häufiger als bislang angenommen und betrifft fast zwei Drittel der Patienten. Das Risiko eines Rezidivs steigt mit der Verzögerung des Therapiebeginns an. Auch laborchemisch lässt sich eine Subgruppe mit milder Cholestase definieren (Tabelle 10), bei der mit Rezidiven zu rechnen ist. Ein standardisiertes Behandlungsprotokoll mit Pred-

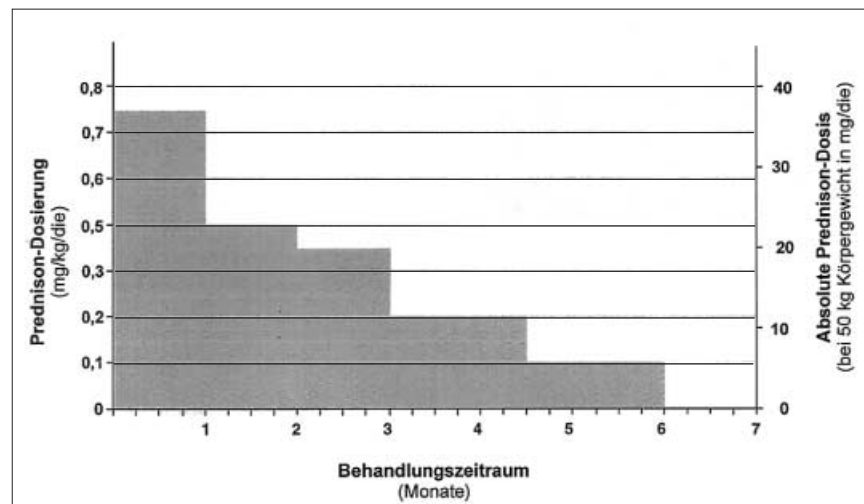


Abbildung 12. Orale Prednisonbehandlung bei Patienten mit Bronchiolitis-obliterans-organisierender Pneumonie. Die graue Fläche gibt die Cortisondosis bei einem Patienten von 50 kg Körpergewicht an. (Modifiziert und adaptiert nach [92].)

UPDATE

nison über 6 Monate erlaubt eine Reduktion der kumulativen Cortisondosis und der cortisonassoziierten Nebenwirkungen, ohne dass hierdurch der therapeutische Effekt nachteilig beeinflusst wird.

Idiopathische interstitielle Pneumonien (IIPs)

Hintergrund

IIPs umfassen eine Gruppe heterogener Erkrankungen des Lungenparenchyms, die sich sowohl hinsichtlich Histopathologie, Prognose, therapeutischer Ansprechrate als auch Progredienz voneinander unterscheiden. Bislang wurden diese Erkrankungen unter dem Begriff „idiopathische pulmonale Fibrose“ zusammengefasst, was dem Umgang mit diesen Krankheiten nur unzureichend Rechnung trug [23, 24]. Unter Berücksichtigung aktueller Kenntnisse zur Pathologie haben nun

die wichtigsten internationalen Fachgesellschaften (ATS, ERS) eine umfassende Stellungnahme zu den IIPs erarbeitet [76, 177], die weitreichende Konsequenzen im Umgang mit dieser Krankheit haben wird.

Diffuse parenchymale Lungenkrankheiten (DPLDs)

Die DPLDs umfassen alle interstitiellen Erkrankungen bekannter (Kollagenosen, umwelt- oder medikamentenassoziiert) und unbekannter Ätiologie [177]. Zu den DPLDs unbekannter Ursache gehören neben den IIPs auch granulomatöse Krankheiten (z.B. Sarkoidose), die Lymphangioliomyomatose (LAM) und Langerhans-Zell-Histiozytose/Histiozytose X (HX) sowie die eosinophile Pneumonie (Abbildung 13). Die IIPs lassen sich entweder der „idiopathischen pulmonalen Fibrose“ (IPF) oder anderen, nicht zu dieser Gruppe gehörenden Erkrankungen zuordnen.

Definition und Nomenklatur

Die IIPs bilden eine heterogene Gruppe nichtmaligner und nichtinfektöser Erkrankungen, die durch eine Schädigung unbekannter Ursache entstehen und in variablem Ausmaß mit entzündlichen und fibrotischen Veränderungen des Lungenparenchyms einhergehen. Dabei zeigt der Begriff „idiopathisch“ an, dass die Ursache der Erkrankungen nicht bekannt ist. Die Bezeichnung „interstitielle Pneumonie“ wiederum bezieht sich auf die Beteiligung des Lungenparenchyms bzw. des Interstitiums, wodurch sich die IIPs von Erkrankungen der Luftwege und des intraalveolären Raums, wie z.B. der bakteriellen Pneumonie, abgrenzen. Die sieben zu den IIPs gehörenden Subentitäten sind in Tabelle 11 aufgeführt.

Klassifikation der IIPs

Während sich das IPF-Statement aus dem Jahre 2000 [76] im Wesentlichen

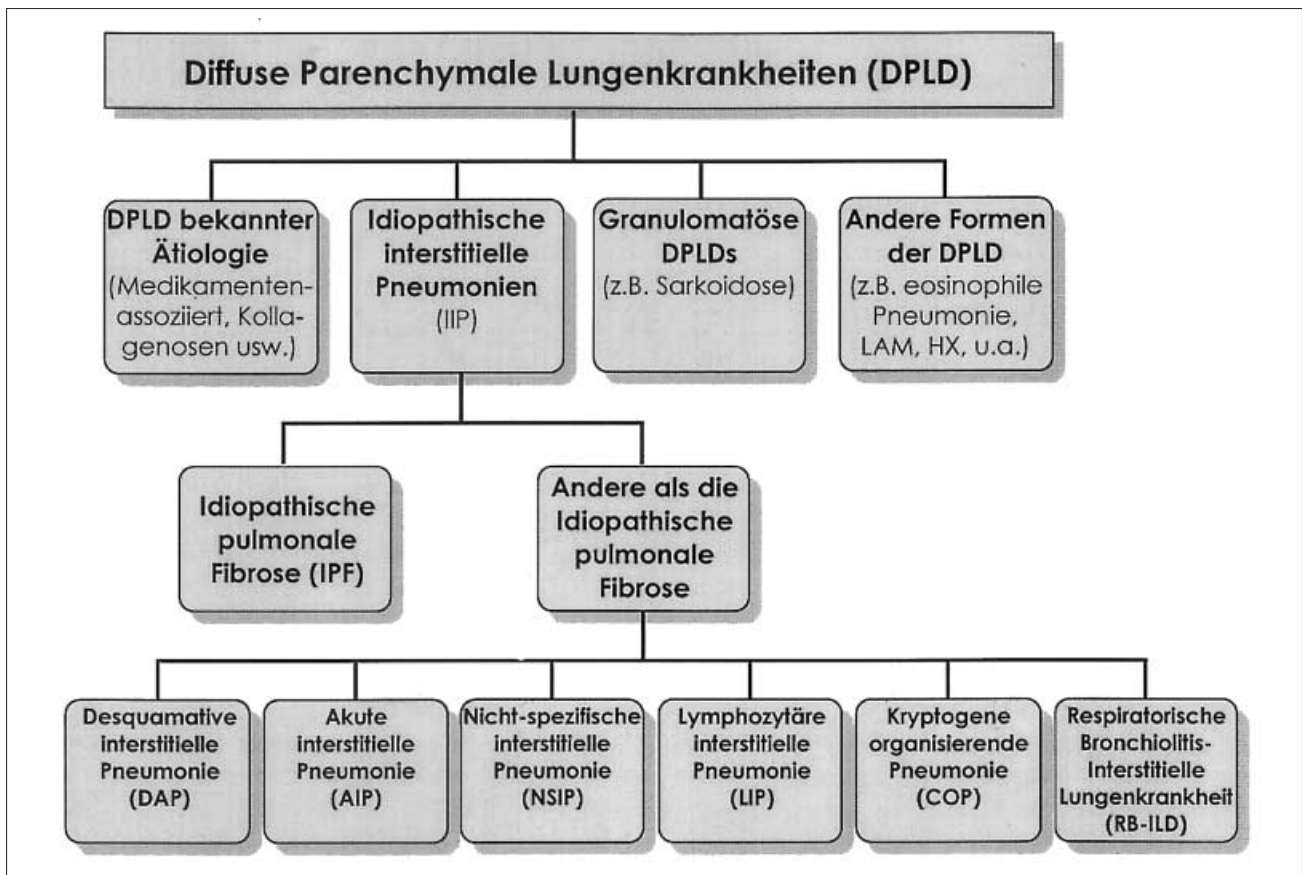


Abbildung 13. Einteilung der diffusen parenchymatösen Lungenkrankheiten (DPLD). HX: Histiozytose X; LAM: Lymphangioliomyomatose. (Adaptiert aus [177].)

auf Diagnose und Therapie der IPF beschränkt und die anderen Entitäten nur aus differentialdiagnostischer Sicht erwähnt, geht die aktuelle Konsensusklassifikation [177] ausführlich auf die insgesamt sieben Subentitäten ein und ordnet die histologischen den klinischen Diagnosen zu (Tabelle 12). Sie schafft damit nicht nur die Voraussetzung für eine differentialdiagnostische Abgrenzung der einzelnen interstitiellen Pneumonien, sondern auch für eine einheitliche Terminologie. Entsprechend soll das lungenbiopsische Muster („Pattern“) der einzelnen IIP-Erkrankungen neben der klinisch-radiologischen Diagnose genannt werden (z.B. IPF/UIP oder AIP/DAD).

Die Klassifikation der IIPs berücksichtigt 1. Histopathologie, 2. Klinik, 3. Beginn und Verlauf, 4. Prognose und 5. Radiologie [23], die im Folgenden näher dargestellt werden sollen.

□ 1. Histopathologie

Histopathologisch lässt sich die IIP entweder in eine diffuse alveoläre Schädigung (DAD), eine organisierende Pneumonie (OP), eine gewöhnliche interstitielle Pneumonie (UIP), eine desquamative interstitielle Pneumonie (DIP), eine respiratorische Bronchiolitis (RB), eine lymphozytische interstitielle Pneumonie (LIP) oder eine nichtspezifische interstitielle Pneumonie (NSIP) klassifizieren (Tabelle 11).

Ein Charakteristikum der UIP ist ihre histologische Heterogenität. Es finden sich gleichzeitig normales Lungengewebe, entzündlich veränderte Bezirke und fibrotische Areale, die von den sog. Fibroblastenherden ausgehen („fibro-

Tabelle 11. Klinische Diagnose und korrespondierendes histopathologisches Muster der idiopathischen interstitiellen Pneumonien [177].

Klinische/radiologische/pathologische Diagnose (Erkrankung)	Histopathologisches Muster ^a
1. Idiopathische pulmonale Fibrose (IPF) (in Großbritannien auch als „kryptogen-fibrosierende Alveolitis“ [CFA] bezeichnet)	Usual interstitial pneumonia (UIP) (Gewöhnliche interstitielle Pneumonie)
2. Desquamative interstitielle Pneumonie (DIP)	Desquamative interstitial pneumonia (DIP) (Desquamative interstitielle Pneumonie)
3. Kryptogen-organisierende Pneumonie (COP), Synonym: idiopathische Bronchiolitis-obliterans-organisierende Pneumonie (BOOP)	Organizing pneumonia (OP) (Organisierende Pneumonie)
4. Akute interstitielle Pneumonie (AIP) (Diffuser Alveolarschaden)	Diffuse alveolar damage (DAD)
5. Respiratorische bronchiolitisassoziierte interstitielle Lungenerkrankung (RB-ILD)	Respiratory bronchiolitis (RB) (Respiratorische Bronchiolitis)
6. Lymphozytäre interstitielle Pneumonie (LIP)	Lymphoid interstitial pneumonia (LIP) (Lymphozytäre interstitielle Pneumonie)
7. Nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) (Nichtspezifische interstitielle Pneumonie)	Nonspecific interstitial pneumonia (NSIP)

^a deutsche Bezeichnung in Klammern

blastic foci“), sowie eine Zerstörung der Lungenarchitektur („Honigwaben“).

Die DIP zeigt eine Anreicherung der AMs in den Alveolen (entgegen der ursprünglich angenommenen Desquamation von Epithelzellen) mit nur mäßig verdickten Alveolarwänden und ohne wesentliche fibrotische Komponente. Im Gegensatz zur UIP fehlen die Fibroblastenherde und der Verlust der Lungenarchitektur. Bei der RB-ILD akkumulieren AMs herdförmig in den Bron-

chiolen. Zusätzlich findet sich eine submuköse peribronchiale entzündliche Infiltration mit peribronchialer Fibrosierung der benachbarten Alveolarepten. Demgegenüber gilt als wichtigstes Kriterium der NSIP ein homogenes entweder entzündliches oder fibrotisches Muster, das sie vor allem von dem heterogenen Bild der UIP unterscheidet. Sie zeigt histologisch keine der Eigenschaften der übrigen Formen (UIP, DIP, BOOP; DAD, LIP; Abkürzungen s. Abbildungen

Tabelle 12. Klinische Unterschiede der idiopathischen interstitiellen Pneumonien. (Modifiziert nach den Daten von [23, 74, 76, 144, 177]).

Parameter	IPF	DIP	RB-ILD	AIP	BOOP	NSIP
Manifestationsalter (Jahre)	65	40	35	50	55	50
Vorkommen bei Kindern	Nein	Selten	Nein	Selten	Nein	Ja
Beginn/Verlauf	Chronisch	Chronisch	Chronisch	Akut	Akut/subakut	Subakut/chronisch
Trommelschlegelfinger	Häufig	Häufig	Keine	Keine	Keine	Selten
Fieber (Häufigkeit in %)	Selten	Fehlt	Fehlt	50	70	30
Mortalität (%)	70	27	0	80	13	11
Mittlere Überlebenszeit (Jahre)	2,8	12	Nicht reduziert	1,5 Monate	> 10	3–13,5
Prognose	Ungünstig	Günstiger	Gut	Schlecht	Gut	Variabel
Ansprechen auf Steroide	Schlecht	Gut	Gut	Schlecht	Gut	Gut

UPDATE

11 und 13). Innerhalb dieser NSIP-Gruppe werden nach dem vorherrschenden histologischen Bild eine zelluläre NSIP (mit besserer Prognose) und eine fibrotische NSIP (mit schlechterer Prognose) unterschieden. Auf die histopathologischen Veränderungen der BOOP wird an anderer Stelle eingegangen (s.u.).

Zur relativen Häufigkeit der einzelnen histologischen Formen der IIPs liegen kaum Studien vor. Eine aktuelle Untersuchung von Nicholson et al. [118] evaluierte 78 Patienten mit einer zuvor klinisch diagnostizierten IPF nach der neuen histologischen Einteilung. Dabei fanden sich in 47% eine UIP, in 36% eine NSIP und in 17% der Fälle eine DIP/RB-ILD.

□ 2. Klinik

Die IPF beginnt in der Regel mit unproduktivem Husten und einer Belastungsdyspnoe, die allmählich bis zur Ruhedyspnoe fortschreitet. Häufig entwickeln sich Trommelschlegelfinger. Der körperliche Befund zeigt auskultatorisch zudem eine Sklerophonie als endinspiratorisch betontes feines Knistern (Geräusch wie bei „Klettverschluss“). Darüber hinaus bestehen im fortgeschrittenen Stadium Zeichen einer sekundären pulmonalen Hypertonie. Unterschiede zu den übrigen Entitäten der IIPs sind in Tabelle 12 aufgeführt.

□ 3. Beginn und klinischer Verlauf

Die IIPs manifestieren sich entweder akut/subakut (z.B. AIP) oder chronisch bzw. schleichend (z.B. IPF, DIP, RB-ILD). Auch der weitere klinische Verlauf der IIPs kann entweder rasch progressiv oder langsam fortschreitend

bzw. chronisch sein. So gehört die AIP zu den akut beginnenden IIPs, die innerhalb weniger Wochen bis Monate rasch voranschreitet. Die IPF stellt eine Form dar, die sich klinisch allmählich manifestiert und über einen chronisch fortschreitenden Verlauf nach wenigen Jahren zum Tode führt [114, 115]. Im Rahmen des chronischen Verlaufs kommt es gelegentlich zu Exazerbationen, die den Krankheitsverlauf beschleunigen.

□ 4. Prognose

Die verschiedenen Subgruppen der IIP haben unterschiedliche Prognosen (Tabelle 12). So gilt beispielsweise die Prognose für die AIP als akute und rasch progressive IIP mit fehlender medikamentöser Ansprechbarkeit und einer Lebenserwartung von wenigen Monaten als ausgesprochen schlecht [115]. Die IPF/UIP verläuft zwar langsamer, schreitet aber dennoch innerhalb weniger Jahre kontinuierlich fort und lässt sich weder durch Kortikosteroide noch durch Immunsuppressiva wesentlich beeinflussen. Die Prognose der DIP ist mit einer mittleren Lebenserwartung von 12,5 Jahren günstiger als die der UIP. Demgegenüber haben BOOP und RB-ILD eine sehr gute Prognose, während die Prognose der NSIP eher variabel ausfällt und sich im Einzelfall nicht voraussagen lässt. In einer Untersuchung wurde die mittlere Überlebenszeit der Patienten mit 178 Monaten angegeben [139], verglichen mit 78 Monaten bei UIP. Allerdings zeigt eine andere Untersuchung, dass nur noch 31% der Patienten mit NSIP nach 42 Monaten am Leben waren [118]. Von den Patienten mit histologisch gesicherter UIP waren zum gleichen Zeitpunkt 89% verstorben. Dagegen waren alle Patienten der

DIP/RB-ILD-Gruppe noch am Leben. Die Ergebnisse legen nahe, dass die NSIP eine schlechtere Prognose besitzt als bisher angenommen.

□ 5. Radiologie

Auf der konventionellen Röntgenaufnahme des Thorax imponiert ein diffuses, gelegentlich basal oder peripher betontes, retikuläres bis mikronoduläres Verschattungsmuster. Die computertomographisch sichtbaren Veränderungen der IIPs sind variabel (Tabelle 13). Trotzdem bietet das HRCT vor allem bei der UIP eine diagnostische Hilfestellung. Findet sich das charakteristische HRCT-Muster, kann bei ausreichender Erfahrung die Diagnose einer IPF/UIP in 90% der Fälle gestellt werden [23]. Charakteristischerweise kommen peripher und basal retikuläre Verdichtungen und minimale Milchglas-trübung vor (s.o.). Bei fortgeschrittener Erkrankung findet sich ein Verlust der Lungenarchitektur mit Traktionsbronchiektasen und subpleuralen Honigwaben. Dagegen sollten überwiegende Milchglasveränderungen im CT weniger an eine IPF/UIP, sondern vielmehr an andere Erkrankungen der Gruppe denken lassen (DIP, RB-ILD oder NSIP).

Darüber hinaus liegt die Bedeutung des HRCT in der Abgrenzung anderer Lungenerkrankungen außerhalb der IIPs, wie z.B. der Sarkoidose, der exogen-allergischen Alveolitis (EAA), der LAM, der HX und der PAP (s. dort).

Anwendung der Konsensusklassifikation

Die Diagnose der IIPs beruht auf einer integrierten Bewertung von 1. Klinik, 2. radiologischen Veränderungen

Tabelle 13. Charakteristika der idiopathischen interstitiellen Pneumonien im hochauflösenden Computertomogramm (HRCT). (Nach [23, 177].)

Erkrankung	Typische Verteilung	Typisches Verschattungsmuster
IPF/UIP	Peripher, subpleural, basal	Retikulär, Honeycombing, Traktionsbronchiektasen, fokal Milchglas
DIP	Peripher, subpleural, basal	Milchglas dominant, nur gering retikuläres Muster
RB-ILD	Diffus	Verdickte Bronchialwände, zentrilobuläre Noduli, fleckförmig Milchglas
AIP/DAD	Diffus	Milchglas mit fokaler Aussparung von Lobuli (geographisches Muster), alveoläre Konsolidierung
BOOP	Subpleural, peribronchial	Fleckige alveoläre Konsolidierung mit oder ohne Noduli
NSIP	Peripher, subpleural, basal	Milchglas dominant, retikulär, alveoläre Konsolidierung

(HRCT) und 3. histopathologischen Befunden (Tabelle 12). Bestehen die oben dargestellten klinischen/radiologischen Befunde und finden sich entsprechende radiologische Veränderungen, lautet die Krankheitsbezeichnung „idiopathische pulmonale Fibrose“ (IPF) und nicht UIP [23]! Gleichzeitig ist aber das histologische UIP-Muster (sofern eine histologische Sicherung erfolgte) eine unabdingbare Voraussetzung für diese Entität.

Umgekehrt muss bei einem bekannten bzw. histologisch gesicherten UIP-Muster geprüft werden, ob Klinik und Radiologie zu einer IPF passen. Ist das nicht der Fall, sollte man an andere Entitäten, wie beispielsweise Asbestose, strahlen- oder arzneimittelinduzierte Pneumonie, Kollagenosen oder Spätstadien der EAA, denken, die histologisch ein UIP-ähnliches Muster bieten können. Wenn histologisch eine NSIP, eine diffuse alveoläre Schädigung (DAD) oder eine LIP nachzuweisen ist, ist es von besonderer Bedeutung, die Diagnose im Hinblick auf eine spezifische Ätiologie zu überprüfen.

Gelegentlich kommt es vor, dass in zwei oder drei Entnahmestellen einer chirurgischen Lungenbiopsie unterschiedliche histopathologische Muster beschrieben werden, z.B. UIP, NSIP und BOOP in ein und derselben Lunge. Diesem Aspekt gingen Flaherty et al. kürzlich nach [45]. Hiernach weisen 35% der Patienten mit einem histologischen UIP-Muster in einem Lappen eine NSIP in anderen Lappen auf. Die Erkrankung verhielt sich aber im Hinblick auf Verlauf, Prognose und therapeutische Ansprechrate wie eine UIP. Somit ist die UIP, auch wenn andere histologische Muster auftreten, für die Prognose maßgebend. Andererseits bedeutet diese Beobachtung auch, dass eine Biopsieentnahme aus einem Lappen nur bei zwei Dritteln der Patienten die korrekte Histologie der zugrunde liegenden Erkrankung ergibt.

Diagnostik

□ **Allgemein:** Die Diagnostik der IIPs ist ein dynamischer Prozess. Während der Diagnosefindung der IIPs kommt es vor, dass die Diagnose überdacht werden muss, wenn neue Details zur Anamnese oder andere Informationen verfügbar werden. Eine definitive Diagnose sollte in

Tabelle 14. Klinische Kriterien für die Diagnose einer idiopathischen pulmonalen Fibrose (IPF; bei Fehlen eines histopathologischen Befunds). Um die Diagnose zu stellen, müssen alle vier Hauptkriterien und drei der vier Nebenkriterien zutreffen [177]. BAL: bronchoalveoläre Lavage; HRCT: hochauflösendes Computertomogramm.

Hauptkriterien

- Ausschluss bekannter Ursachen einer interstitiellen Lungenerkrankung
- Pathologische Lungenfunktion mit Restriktion und Gasaustauschstörung
- Beidseits basale retikuläre Verdichtung mit minimalem Milchglasmuster im HRCT
- Transbronchiale Lungenbiopsie oder BAL ohne Hinweis auf andere Diagnose

Nebenkriterien

- Alter > 50 Jahre
- Allmählich eintretende Atemnot bei Belastung, für die sich keine andere Erklärung findet
- Erkrankungsdauer > 3 Monate
- Beidseits basal inspiratorisches Knistern (Sklerophonie)

einigen Fällen nur dann formuliert werden, wenn eine Beurteilung aller Befunde durch einen Pneumologen, Radiologen und Pathologen vorgenommen wurde.

Es kann vorkommen, dass die integrierte klinische, radiologische und histologische Bewertung eines Falls eine eindeutige Zuordnung der Erkrankung zu einer der IIP-Subentitäten nicht zulässt. In diesen Fällen sollte die Erkrankung nicht der fibrotischen NSIP zugeordnet werden, sondern besser die Bezeichnung „unklassifizierbare interstitielle Pneumonie“ erhalten [23, 177].

□ **Offene Lungenbiopsie:** Sofern keine Kontraindikationen vorliegen, ist eine offene Lungenbiopsie bei Verdacht auf IIP immer dann indiziert, wenn der Patient keine typischen klinischen Befunde, kombiniert mit einem typischen HRCT-Bild, entsprechend einer IPF/UIP zeigt. Hierbei soll vor allem auch die Möglichkeit einer videoassistierten thorakoskopischen Lungenbiopsie erwogen werden. Lungenbiopsien sollten zudem aus mehreren Lungenlappen entnommen werden (s.o.), da die Veränderungen lokal unterschiedlich ausfallen können [45].

Gleichzeitig muss aber eine biopsische Abklärung gerade bei Patienten mit Verdacht auf IPF nicht erzwungen werden, da das HRCT gemeinsam mit der klinischen Präsentation die Diagnose sehr wahrscheinlich machen kann (s.o.). Vielmehr sollte unter Berücksichtigung des Alters, der Begleitkrankheiten und operativen Risiken sowie der therapeutischen Konsequenzen die Durchführung einer chirurgischen Lungenbiopsie abge-

wogen werden. Auch wenn die Diagnose einer IIP nur durch eine histologische Bewertung eindeutig bestätigt werden kann, ist die Diagnose der IPF durch Klinik und HRCT-Befund mit ausreichender Sicherheit zu stellen, wenn die in Tabelle 14 gelisteten Haupt- und Nebenkriterien erfüllt sind [76].

□ **Bronchoskopie:** Bronchoskopie und transbronchiale Biopsie sind bei der histologischen Sicherung weniger ergiebig. Eine Ausnahme bilden allenfalls die DAD/AIP und gelegentlich die COP/OP. Die Bronchoskopie mit transbronchialer Biopsie und BAL dient aber dem Ausschluss anderer Erkrankungen, wie der Sarkoidose und bestimmter Infektionen.

□ **HRCT:** Die HRCT ist bei allen Patienten indiziert und bildet eine Stütze der Diagnostik. Ihre Bedeutung erstreckt sich auf zwei Aspekte. Erstens können selbst mit der chirurgischen Lungenbiopsie nur wenige Prozent der gesamten Lunge sondiert werden. Zweitens muss eine aus einem Areal stammende Histologie auch kritisch bewertet werden, wenn sie mit den übrigen diagnostischen Kriterien nicht kompatibel ist. In Zweifelsfällen ist ein IPF-charakteristisches HRCT-Muster einer anders lautenden Histologie vorzuziehen, da das HRCT die Möglichkeit der morphologischen Detailanalyse der Gesamtlunge bietet.

Resümee

Die Konsensusklassifikation ist die erste systematische Einteilung idiopathisch-

UPDATE

Tabelle 15. Sensitivität und Spezifität der diagnosesichernden Methoden bei Verdacht auf Lungenarterienembolie. (Modifiziert nach [136].)

Diagnostische Technik	Sensitivität	Spezifität
Kombination aus transthorakaler und transösophagealer Echokardiographie	59%	77%
Ventilations/Perfusions-Szintigraphie	41– 98%	10–97%
Transthorakale Sonographie	79– 94%	87–92%
Spiralcomputertomographie	86–100%	76–95%
Magnetresonanztomographie	71– 85%	96–97%
Pulmonalisangiographie	98%	95–98%

interstitieller Erkrankungen, unter Berücksichtigung von klinischen, radiologischen (HRCT) und histopathologischen Parametern. Auch wenn der Evidenzgrad des Inhalts niedrig ist, weil große randomisierte und kontrollierte Studien fehlen, wird diese Einteilung nicht nur eine Überarbeitung der Lehrbücher erfordern, sondern auch einen Impuls für die zukünftige wissenschaftliche Auseinandersetzung mit den IIPs geben.

Lungenarterienembolie

Hintergrund

Die Lungenarterienembolie (LE) bleibt trotz verbesserter diagnostischer Methoden weiterhin eine besondere Herausforderung für jeden klinisch tätigen Arzt. Ihre Inzidenz wird auf 50–200 Fälle pro 100 000 Einwohner geschätzt [22, 54], liegt aber vermutlich deutlich höher und betrifft möglicherweise bis zu 1% aller Krankenhauseinweisungen [163]. Die Tatsache, dass sich unter einer adäquaten Therapie die Mortalitätsrate von ca. 30% auf 3–10% [15, 30, 105] senken lässt, unterstreicht die Notwendigkeit einer unverzüglichen und konsequenten Diagnostik.

Risikofaktoren

□ **Kontrazeptiva:** Die Einnahme oraler Kontrazeptiva der dritten Generation ist mit einem 1,4- bis 4fach höheren Risiko für das Auftreten von venösen Thromboembolien verbunden als die Einnahme von Kontrazeptiva der zweiten Generation. Mit einem erhöhten Thromboembolierisiko ist besonders innerhalb der ersten 12 Monate nach Behandlungsbeginn zu rechnen [180].

□ **Langstreckenflüge:** Wahrscheinlich besteht eine schwache Beziehung zwischen Langstreckenflug und Thromboembolierisiko [63]. Für Passagiere mit einer Flugstrecke über 5000 km konnte eine erhöhte Lungenembolieinzidenz nachgewiesen werden [91]. Andererseits fand sich bei Piloten, die den Bedingungen im Flugzeug in besonderer Weise ausgesetzt sind, kein erhöhtes Thromboembolierisiko [72]. Zur definitiven Beurteilung des Risikos durch Langstreckenflüge sind größere prospektive Kohortenstudien erforderlich [100].

Diagnostik

□ **D-Dimere:** Die D-Dimere werden als Spaltprodukte des Fibrins im Rahmen der lokalen Hyperfibrinolyse freigesetzt. Die Sensitivität der zur Verfügung stehenden Testsysteme ist allerdings sehr variabel und muss bei der Interpretation berücksichtigt werden. So beträgt bei einer Bestimmung mittels ELISA der negative prädiktive Wert für eine D-Dimer-Plasmakonzentration < 500 ng/ml etwa 95% [170]. Eine normale Konzentration spricht demzufolge gegen eine akute Thromboembolie, schließt diese jedoch nicht vollständig aus, da die D-Dimer-Konzentration in einer zeitlichen Abhängigkeit zum thromboembolischen Ereignis steht und der Test bei einem nur geringen Thrombusvolumen falsch negativ ausfallen kann [129]. Andererseits ist bei hospitalisierten Patienten, insbesondere bei solchen mit malignen Grunderkrankungen und postoperativen Zuständen, die D-Dimer-Konzentration oft unspezifisch erhöht [176].

Darüber hinaus wird die Treffsicherheit der D-Dimer-Konzentrationsbestimmung durch die Lokalisa-

tion der Emboli beeinflusst. So beträgt die Sensitivität für zentral bis segmental lokalisierte Emboli 93% und reduziert sich bei subsegmentalen Embolien auf 50% [35]. Vor diesem Hintergrund ist die Kombination der D-Dimer-Konzentration mit einem klinischen Wahrscheinlichkeitsscore [183] bzw. mit der endexpiratorischen alveolären Totraumfraktion [79, 140] zum Ausschluss einer Lungenembolie zu beurteilen.

□ **Duplexsonographie der Beinvenen:** Eine hohe Sensitivität des Verfahrens ist zur Identifikation von Thrombosen vor allem im femoropoplitealen Segment und bei Patienten mit Symptomen einer Phlebothrombose gesichert [90, 184]. Bei symptomlosen, proximal und distal dieses Abschnitts lokalisierten Thrombosen ist die Methode jedoch weniger sensitiv. Die Technik ist zeitaufwendig und die Bewertung erheblich von der Erfahrung des Untersuchers abhängig. Das ändert jedoch nichts an der Tatsache, dass bei ca. 90% der Patienten mit Lungenembolie eine tiefe Beinvenenthrombose zugrunde liegt.

□ **Transthorakale Lungen- und Pleurasonographie:** Mittels transthorakaler Lungen- und Pleurasonographie können unmittelbar subpleural gelegene, embolisch bedingte Läsionen mit einem Durchmesser < 2 cm identifiziert werden [89], die sich von Lungenmanifestationen anderer Erkrankungen unterscheiden [87]. Charakteristische Veränderungen sind ein bzw. typischerweise mehrere dreieckförmige, echoarme, intrapulmonal gelegene und meist glatt begrenzte Herde mit subpleuraler Basis und gelegentlich darstellbarem zentralen Bronchusreflex [104, 135, 136]. Daneben findet sich häufig ein zum Infarktgebiet korrespondierender, umschriebener und bei größerer Ausdehnung auch ein basaler Pleuraerguss. Da die Pleuraoberfläche nicht vollständig sonographisch darstellbar ist und ca. 6–20% der Lungenembolien ohne periphere Veränderungen einhergehen, schließt ein unauffälliger sonographischer Befund eine Lungenembolie allerdings nicht aus [135, 136]. Die Sensitivität der Methode beträgt zwischen 79 und 94%, und die Spezifität liegt zwischen 87 und 92% (Tabelle 15). Der

Stellenwert der transthorakalen Lungen- und Pleurasonographie wird gegenwärtig in einer multizentrischen Studie weiter evaluiert.

□ **Ventilations/Perfusions-Szintigraphie:** Die Ventilations/Perfusions-Szintigraphie erlaubt in Abhängigkeit vom klinischen Bild eine wahrscheinlichkeitsgewichtete Aussage zum Vorliegen einer Lungenembolie in Form eines hohen, mittelgradigen, wenig wahrscheinlichen bzw. unwahrscheinlichen Vorliegens einer Lungenembolie [130]. Mit der Weiterentwicklung der Methode als Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) konnte der diagnostische Wert der Methode verbessert werden [47, 134]. Allerdings liegen bisher noch keine größeren kontrollierten Studien zur

diagnostischen Wertigkeit der Ventilations/Perfusions-SPECT vor [150].

□ **Spiralcomputertomographie (Spiral-CT):** Im Gegensatz zur Ventilations/Perfusions-Szintigraphie erlaubt die Spiral-CT einen direkten Thrombusnachweis. Dieser gelingt vorrangig in der zentralen Lungenstrombahn bis zur Ebene der Segmentarterien [117, 184]. Die Sensitivität der Spiral-CT liegt zwischen 86 und 100% bei einer Spezifität von 76–95% [159, 165, 176]. Kleine Embolien können der CT allerdings entgehen [57, 176] und treten allenfalls als periphere Konsolidierungen in Erscheinung. Deshalb kann im Einzelfall bei negativem Spiral-CT-Befund noch die Durchführung eine Pulmonalisangiographie erforderlich sein. Die

Aussagefähigkeit der Spiral-CT bei der Erfassung der Lungenarterienembolien ist von einem optimalen Untersuchungsprotokoll [137] sowie von der Erfahrung des Untersuchers abhängig.

In neueren Studien wird die pulmonale CT-Angiographie mit einer indirekten CT-Venographie der subdiaphragmalen tiefen Venen (einschließlich Beinvenen) kombiniert und ohne zusätzliche Kontrastmittelgabe durchgeführt [17, 49]. Mit der Verbesserung der CT-Technik, z.B. als „Mehrschicht-Spiral-CT“ [33, 132], sind weitere diagnostische Fortschritte zu erwarten. So können mittels „Multi-Detector Spiral-CT“ bei homogenerer Kontrastmittelverteilung die Qualität der CT-Schichten und die Darstellung der Gefäße in der mittleren und peripheren Lungen-

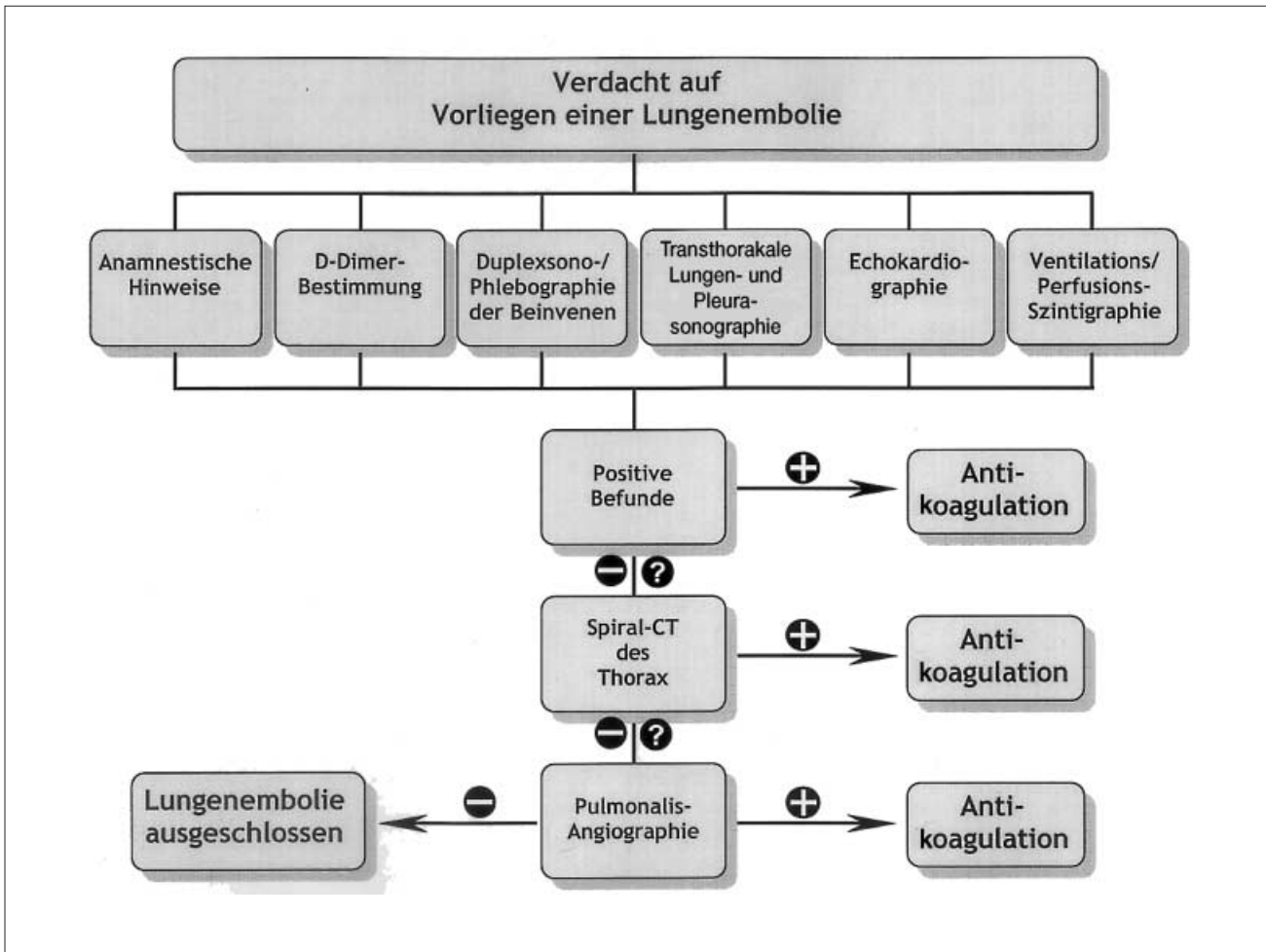


Abbildung 14. Flussdiagramm zur Diagnosesicherung bei Verdacht auf Lungenembolie. Schlüssel: +: Nachweis einer Embolie; -: kein Nachweis einer Lungenembolie; ?: nicht eindeutiger Befund. (Modifiziert nach [136].)

UPDATE

zone verbessert werden [132]. Darüber hinaus optimiert die Dünnschichttechnik (1-mm-Schnitte) die Diagnostik subsegmentaler Lungenembolien [149].

□ **Magnetresonanztomographie (MRT):** Die MRT weist im Vergleich zur CT eine höhere Störempfindlichkeit gegenüber Patienten-, Atem- und Herzbewegungen auf. Andererseits ist die MRT eine schnelle, sensitive und spezifische Methode zur Erfassung von Lungenembolien, die kein jodhaltiges Kontrastmittel benötigt. Die MR-Angiographie zeigt eine hohe Treffsicherheit bis zur Ebene der Lobär- und Segmentarterien [60]. Von Vorteil ist die Möglichkeit, gleichzeitig auch eine tiefe Venenthrombose darstellen zu können („one-stop shopping“) [164, 170]. Die Interpretation des Befunds ist jedoch in hohem Maße von der Erfahrung des Untersuchers abhängig.

□ **Pulmonalisangiographie:** Die Pulmonalarteriendarstellung mittels Angiographie gilt nach wie vor als Goldstandard der Lungenemboliediagnostik [117, 184], obwohl diese Methode nicht gegen einen „unabhängigen Goldstandard“ evaluiert worden ist [6]. Die Pulmonalisangiographie erlaubt eine sich unmittelbar anschließende lokale Lysetherapie bzw. eine mechanische Thrombusfragmentation [66]. Sie ist auch vor der Durchführung einer Pulmonalarterienembolektomie indiziert. Allerdings limitieren die Invasivität der Untersuchung ebenso wie die Verfügbarkeit und die erforderlichen Erfahrungen ihren breiten Einsatz. Schwerwiegende und tödliche Komplikationen sind bei 1,5% bzw. 0,1% der Patienten zu erwarten [176]. Bei kleineren, subsegmental lokalisierten Embolien ist die diagnostische Sicherheit der Pulmonalisangiographie begrenzt und beträgt lediglich 66% [162]. Aufgrund der ständig besser werdenden nichtinvasiven Diagnostik der Lungenembolie bleibt die invasive Pulmonalisangiographie zunehmend Einzelfällen vorbehalten.

□ Diagnostisches Vorgehen

Aufgrund der gegenwärtigen Kenntnisse basiert die Diagnostik der Lungenembolie auf einer integrierten Beurteilung der verschiedenen Befunde (Abbildung

14). Dabei haben die diagnosesicheren oder zur Diagnose beitragenden Techniken eine unterschiedliche Spezifität und Sensitivität (Tabelle 15).

Therapie

□ **Niedermolekulare Heparine:** Niedermolekulare Heparine sind bei venöser Thromboembolie ebenso effektiv und sicher wie unfractioniertes Heparin [37, 69]. Bei der Behandlung der akuten Phlebothrombose war niedermolekulares Heparin der Therapie mit unfractioniertem Heparin sogar überlegen. Aufgrund des verbesserten Sicherheitsprofils ermöglicht der Einsatz der niedermolekularen Heparine auch eine ambulante Therapie. Diese Behandlungsform stellt für ausgewählte Patienten mit einer akuten tiefen Beinvenenthrombose eine sichere und kostengünstige Alternative dar [4, 124, 125]. Auch für die ambulante Therapie von Patienten mit Lungenembolie liegt inzwischen eine prospektive Studie vor [81]. Weitere randomisierte Studien zur Definition der Auswahlkriterien und zur Sicherheit dieses Vorgehens stehen allerdings noch aus [81, 108, 119, 183].

□ **Lysetherapie:** Als Indikation zur Lysetherapie werden derzeit Patienten mit Lungenembolie in den Stadien III und IV nach Grosser [59] angesehen. Ob hämodynamisch stabile Patienten mit den echokardiographischen Zeichen einer rechtsventrikulären Dilatation von einer Lysetherapie profitieren, ist derzeit Gegenstand kontroverser Diskussion [2, 61, 80]. Zur Risiko-Nutzen-Beurteilung der thrombolytischen Therapie bleiben deshalb die Ergebnisse größerer Studien abzuwarten [55].

□ Therapiedauer und Prophylaxe

Die Dauer der Antikoagulation hängt von den zugrunde liegenden Ursachen ab und setzt bei unklarer Ätiologie die Untersuchung auf das Vorliegen einer Thrombophilie bzw. eine Tumorsuche voraus. Bei Existenz einer malignen Grunderkrankung sollte die Antikoagulation für den Zeitraum des Bestehens der Tumorerkrankung durchgeführt werden [10, 96].

Eine Verbesserung der Thromboseprophylaxe ist durch den Einsatz syn-

thetischer Faktor-Xa-Hemmer zu erwarten [42]. Im Vergleich zu den niedermolekularen Heparinen besitzen diese einen selektiveren Wirkmechanismus, eine längere Halbwertszeit sowie eine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung bei relativ großer therapeutischer Breite. Aufgrund der synthetischen Herstellung liegt eine Chargenkonformität vor. Die Gefahr der heparininduzierten Thrombopenie besteht infolge der geringen Molekülgröße mit diesem Antikoagulans nicht mehr.

Resümee

Die Diagnose der Lungenarterienembolie beruht auf einer integrierten Beurteilung aller zur Verfügung stehenden Befunde. Nach Einbeziehung der Lungenembolie in die differentialdiagnostischen Überlegungen wird der Verdacht mittels klinischer Untersuchung, EKG, Röntgenthoraxaufnahme, Laboruntersuchungen (insbesondere D-Dimer-Konzentrationsbestimmung, Blutgasanalyse) und Duplexsonographie der Beinvenen erhärtet. Die Diagnosesicherung erfolgt im Zusammenspiel von Echokardiographie, transthorakaler Lungen- und Pleurasonographie und Spiral-CT sowie ggf. unter Einbeziehung der Ventilations/Perfusions-Szintigraphie und der Pulmonalisangiographie.

Literatur

1. Albes JM, Dohmen BM, Schott U, Schülen E, Wehrmann W, Ziemer G. Value of positron emission tomography for lung cancer staging. *Eur J Surg Oncol* 2001;28:55–62.
2. Arcasoy SM, Kreit JW. Thrombolytic therapy of pulmonary embolism: a comprehensive review of current evidence. *Chest* 1999;115:1695–707.
3. Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung. Checkliste „Methodische Qualität von Leitlinien“. *Dtsch Arztebl* 1999;97:A-1170.
4. Aschwanden M, Labs K-H, Engel H, Schwob A, Jeanneret C, Mueller-Brand J, Jaeger KA. Acute deep vein thrombosis: early mobilization does not increase the frequency of pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2001;85:42–6.
5. Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, Le Pechoux C, Gregor A, Stephens RJ, Kristjansen PE, Johnson BE, Ueoka H, Wagner H, Aisner J. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 1999;341:476–84.

6. Baile EM, King GG, Muller NL, D'Yachkova Y, Coche EE, Pare PD, Mayo JR. Spiral computed tomography is comparable to angiography for the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1010–5.
7. Bar ML. Current status of lung transplantation. *Transplant Proc* 2001;33:3564–5.
8. Barnes PJ. Novel approaches and targets for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:572–9.
9. Barraclough RM, Gillies AJ. Pulmonary alveolar proteinosis: a complete response to GM-CSF therapy. *Thorax* 2001;56:664–5.
10. Bona RD, Hickey AD, Wallace DM. Efficacy and safety of oral anticoagulation in patients with cancer. *Thromb Haemost* 1997;78:137–40.
11. Boulet LP, Chapman KR, Cote J, Kalra S, Bhagat R, Swystun VA, Laviolette M, Cleland LD, Deschesnes F, Su JQ, DeVault A, Fick RB Jr, Cockcroft DW. Inhibitory effects of an anti-IgE antibody E25 on allergen-induced early asthmatic response. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1835–40.
12. Bredenbröcker D, Syed J, Leichtl S, et al. Safety of once-daily roflumilast, a new, orally active, selective phosphodiesterase 4 inhibitor in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:A595.
13. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung. Das Leitlinien-Clearingverfahren von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung in Zusammenarbeit mit der Deutschen Krankenhausgesellschaft und den Spitzenverbänden der Gesetzlichen Krankenversicherungen – Ziele und Arbeitsplan. *Dtsch Arztebl* 1999;96:A-2105–6.
14. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler A, Della Cioppa G, van As A, Gupta N, Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:184–90.
15. Carson JL, Kelley MA, Duff A, Weg JG, Fulkerson WJ, Palevsky HI, Schwartz JS, Thompson BT, Popovich J Jr, Hobbins TE, et al. The clinical course of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1992;326:1240–5.
16. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, Wanner A, San PG, ZuWallack RL, Menjoge SS, Serby CW, Witek T Jr. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002;19:217–24.
17. Cham MD, Yankelevitz DF, Shaham D, Shah AA, Sherman L, Lewis A, Rademaker J, Pearson G, Choi J, Wolff W, Prabhu PM, Galanski M, Clark RA, Sostman HD, Henschke CI. Deep venous thrombosis: detection by using indirect CT venography. The Pulmonary Angiography-Indirect CT Venography Cooperative Group. *Radiology* 2000;216:744–51.
18. Cochrane Metastases. Cranial irradiation for preventing brain metastases of small cell lung cancer in patients in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD002805.
19. Cockcroft DW, Swystun VA, Bhagat R. Interaction of (2)agonist and inhaled corticosteroid on airway responsiveness to allergen and metacholine. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1485–9.
20. Cook D, Guyatt G, Wong E, et al. Regular versus as-needed short-acting inhaled beta-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;163:85–90.
21. Cordier JF. Organizing pneumonia. *Thorax* 2000;55:318–28.
22. Corris P, Ellis D, Foley N, Miller A, for the Standards of Care Committee of the British Thoracic Society. Suspected acute pulmonary embolism: a practical approach. *Thorax* 1997;52:Suppl 4:S1–24.
23. Costabel U. Die neue Klassifikation der idiopathischen interstitiellen Pneumonien. *Pneumologie* 2000;54:447–53.
24. Costabel U. Idiopathische interstitielle Pneumonien – wozu schon wieder eine Konsensusklassifikation? *Pneumologie* 2002;56:279–80.
25. Costabel U, Guzman J, Teschler H. Bronchiolitis obliterans with organising pneumonia: outcome. *Thorax* 1995;50:Suppl 1:S59–64.
26. Costabel U, Teschler H, Guzman J. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP): the cytological and immunocytological profile of bronchoalveolar lavage. *Eur Respir J* 1992;5:791–7.
27. Coyle AJ, Wagner K, Bertrand C, Tsuyuki S, Bews J, Heusser C. Central role of immunoglobulin (Ig) E in the induction of lung eosinophil infiltration and Th2 cell cytokine production: inhibition by a non-anaphylactogenic anti-IgE antibody. *J Exp Med* 1996;183:1303–10.
28. Crino L, Mosconi AM, Calandri C, Corgna E, Porrozzi S, Chiara S, Nobili MT, Tonato M. Gemcitabine as second-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer: a phase II trial. *J Clin Oncol* 1999;17:2081–5.
29. Dahl R, Greefhorst LA, Nowak D, Nonikov V, Byrne AM, Thomson MH, Till D, Della Cioppa G. Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:778–84.
30. Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1975;17:259–70.
31. Davidson RS, Nwogu CE, Bentjes MJ, Anderson TM. The surgical management of pulmonary metastasis: current concepts. *Surg Oncol* 2001;10:35–42.
32. Davison AG, Heard BE, McAllister WAC, Turner-Warwick ME. Cryptogenic organizing pneumonia. *Q J Med* 1983;207:382–94.
33. Dawson P, Lees WR. Multi-slice technology in computed tomography. *Clin Radiol* 2001;56:302–9.
34. Debigare R, Cote CH, Maltais F. Peripheral muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease: clinical relevance and mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1712–7.
35. De Monye W, Sanson B-J, Mac Gillavry MR, Pattynama PMT, Büller HR, van den Berg-Huysmans AA, Huisman MV. Embolus location affects the sensitivity of a rapid quantitative D-dimer assay in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:345–8.
36. Dirksen U, Nishinakamura R, Groneck P, Hattenhorst U, Noguee L, Murray R, Burdach S. Human pulmonary alveolar proteinosis associated with a defect in GM-CSF/IL-3/IL-5 receptor common β -chain expression. *J Clin Invest* 1997;100:2211–7.
37. Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD, Holbrook AM, Cheah G. A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2000;160:181–8.
38. Dranoff G, Crawford AD, Sadelain M, Ream B, Mulligan RC. Involvement of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in pulmonary homeostasis. *Science* 1994;264:713–6.
39. D'Urzo AD, De Salvo MC, Ramirez-Rivera A, Almeida J, Sichelididis L, Rapatz G, Kottakis J. In patients with COPD, treatment with a combination of formoterol and ipratropium is more effective than a combination of salbutamol and ipratropium: a 3-week, randomized, double-blind, within-patient, multicenter study. *Chest* 2001;119:1347–56.
40. Eid AA, Ionescu AA, Nixon LS, Lewis-Jenkins V, Matthews SB, Griffiths TL, Shale DJ. Inflammatory response and body composition in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1414–8.
41. Epler GR, Colby TV, McCloud TC, Carrington CB, Gaensler EA. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *N Engl J Med* 1985;312:152–8.
42. Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR, Turpie AGG. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. *N Engl J Med* 2001;345:1298–304.
43. Fahy JV, Cockcroft DW, Boulet LP, Wong HH, Deschesnes F, Davis EE, Ruppel J, Su JQ, Adelman DC. Effect of aerosolized anti-IgE (E25) on airway responses to inhaled allergen in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1023–7.
44. Fahy JV, Fleming HE, Wong HH, Liu JT, Su JQ, Reimann J, Fick RB Jr, Boushey HA. The effect of an anti-IgE monoclonal antibody on the early- and late-phase responses to allergen inhalation in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1828–34.
45. Flaherty KR, Travis WD, Colby TV, Toews GB, Kazerooni EA, Gross BH, Jain A, Strawderman RL, Flint A, Lynch JP, Martinez FJ. Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1722–7.
46. Fox JA, Hotaling TE, Struble C, Ruppel J, Bates DJ, Schoenhoff MB. Tissue distribution and complex formation with IgE of an anti-IgE antibody after intravenous administration in cynomolgus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;279:1000–8.
47. Freudenberg L, Rosenbaum S, Bockisch A. Diagnostik der Lungenembolie. *Dtsch Med Wochenschr* 2002;127:524.
48. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G. Final results from a phase II trial of ZD1839 ("Iressa") for patients with advanced non-small-cell lung cancer (IDEAL 1). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003:in press.
49. Garg K, Kemp JL, Wojcik D, Hoehn S, Johnston RJ, Macey LC, Baron AE. Thromboembolic disease: comparison of combined CT pulmonary angiography and venography with bilateral leg sonography in 70 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175:997–1001.
50. Gelb AF, McKenna RJ Jr, Brenner M, Epstein JD, Zamel N. Lung function 5 years after lung volume reduction surgery for emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1562–6.
51. Giembycz MA. Cilomilast: a second generation phosphodiesterase 4 inhibitor for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2001;10:1361–79.
52. Gillinov AM, Greene PS, Stuart RS, Heitmüller RF. Cardiopulmonary bypass as an adjunct to pulmonary surgery. *Chest* 1996;110:571–4.
53. Gillissen A, Seeger W. Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung – Therapie. *Dtsch Med Wochenschr* 2002;127:510–3.
54. Goldhaber SZ. Pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998;339:93–104.
55. Goldhaber SZ. Thrombolysis in pulmonary embolism. A large-scale clinical trial is overdue. *Circulation* 2001;104:2876–8.
56. Goldstein LA, Kavuru MS, Curtis-McCarthy P, Christie HA, Farver C, Stoller JK. Pulmonary alveolar proteinosis: clinical features and outcomes. *Chest* 1998;114:1357–62.
57. Goodman LR. Helical CT for initial imaging of pulmonary embolus. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171:1153–4.
58. Gridelli C, Perrone F, Gallo C, Rossi A, Barletta E, Barzelloni ML, Creazzola S, Gatani T, Fiore F, Guida C, Scognamiglio F. Single-agent gemcitabine as second-line treatment in patients with advanced non small cell lung cancer (NSCLC): a phase II trial. *Anticancer Res* 1999;19:4535–8.
59. Grosser KD. Akute Lungenembolie. Behandlung nach Schweregrad. *Dtsch Arztebl* 1988;85:B587–94.
60. Gupta A, Frazer CK, Ferguson JM, Kumar AB, Davis SJ, Fallon MJ, Morris IT, Drury PJ, Cala LA. Acute pulmonary embolism: diagnosis with MR-angiography. *Radiology* 1999;210:353–9.
61. Hamel E, Pacouret G, Vincentelli D, Forissier JF, Peycher P, Pottier JM, Charbonnier B. Thrombolysis or heparin therapy in massive pulmonary embolism with right ventricular dilatation: results from a 128-patient monocenter registry. *Chest* 2001;120:120–5.
62. Hentschel M, Becker J, Lethin HJ. Nutzen eines intensiven Trainingsprogrammes bei Patienten mit obstruktiver Atemwegkrankheit. *Pneumologie* 2002;56:240–6.
63. Hirsh J, O'Donnell MJ. Venous thromboembolism after long flights: are airlines to blame? *Lancet* 2001;357:1461–2.
64. Hoffmann RM, Rogers RM. Serum and lavage lactate dehydrogenase isoenzymes in pulmonary alveolar proteinosis. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:42–6.
65. Honda Y, Takahashi H, Shijubo N, Kuroki Y, Aki-no T. Surfactant protein-A concentration in bronchoalveolar lavage fluids of patients with pulmonary alveolar proteinosis. *Chest* 1993;103:496–9.
66. Horstkotte D, Strauer BE. Kombinierte mechanische und thrombolitische Wiedereröffnung der Lungenstrombahn bei massiver Lungenarterienembolie (LE) mit und ohne kardiogenen Schock. *Z Kardiol* 1994;83:Suppl 1:196.
67. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Boucek MM, Novick RJ. The registry of the International Society

UPDATE

- for Heart and Lung Transplantation: eighteenth official report – 2001. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:805–15.
68. Huffmann JA, Hull WM, Dranoff G, Mulligan RC, Whitsett JA. Pulmonary epithelial cell expression of GM-CSF corrects the alveolar proteinosis in GM-CSF-deficient mice. *J Clin Invest* 1996;97:649–55.
 69. Hull RD, Pineo GF, Stein PD, Mah AF, MacIsaac SM, Dahl OE, Ghali WA, Butcher MS, Brant RF, Bergqvist D, Hamulyak K, Francis CW, Marder VJ, Raskob GE. Timing of initial administration of low-molecular-weight heparin prophylaxis against deep vein thrombosis in patients following elective hip arthroplasty: a systematic review. *Arch Intern Med* 2001;161:1952–60.
 70. Ikegami M, Whitsett JA, Jobe A, Ross G, Fisher J, Korfhagen T. Surfactant metabolism in SP-D gene-targeted mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000;278:L75–80.
 71. Ingenito EP, Loring SH, Moy ML, Mentzer SJ, Swanson SJ, Reilly JJ. Interpreting improvement in expiratory flows after lung volume reduction surgery in terms of flow limitation theory. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1074–80.
 72. Johnston R, Evans A. Venous thromboembolic disease in pilots. *Lancet* 2001;358:1734.
 73. Katzenstein ALA. Surgical pathology of non-neoplastic lung disease, 3rd edn. Philadelphia: Saunders, 1997.
 74. Katzenstein ALA, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis. Clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1301–15.
 75. Kavuru MS, Sullivan EJ, Piccin R, Thomassen MJ, Stoller JK. Exogenous granulocyte-macrophage colony-stimulating factor administration for pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1143–8.
 76. King TE, Costabel U, Cordier JF. International consensus statement. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:646–64.
 77. Kitamura T, Tanaka N, Watanabe J, Uchida, Kanegasaki S, Yamada Y, Nakata K. Idiopathic pulmonary alveolar proteinosis as an autoimmune disease with neutralizing antibody against granulocyte/macrophage colony-stimulating factor. *J Exp Med* 1999;190:875–80.
 78. Kitamura T, Uchida K, Tanaka N, Tsuchiya T, Watanabe J, Yamada Y, Hanaoka K, Seymour JF, Schoch OD, Doyle I, Inoue Y, Sakatani M, Kudoh S, Azuma A, Nukiwa T, Tomita T, Katagiri M, Fujita A, Kurashima A, Kanegasaki S, Nakata K. Serological diagnosis of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:658–62.
 79. Kline JA, Israel EG, Michelson EA, O'Neil BJ, Plewa MC, Portelli DC. Diagnostic accuracy of a bedside D-dimer assay and alveolar dead-space measurement for a rapid exclusion of pulmonary embolism: a multicenter study. *JAMA* 2001;285:761–8.
 80. Konstantinides S, Geibel A, Kaspar W. Submassive and massive pulmonary embolism: a target for thrombolytic therapy? *Thromb Haemost* 1999;82:104–8.
 81. Kovacs MJ, Anderson D, Morrow B, Gray L, Touchie D, Wells PS. Outpatient treatment of pulmonary embolism with dalteparin. *Thromb Haemost* 2000;83:209–11.
 82. Kris MG, Azzoli CG. Chemotherapy for early stage non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2001;34:Suppl 3:S49–52.
 83. Kris M, Natale RB, Herbst RS. A phase II trial of ZD1839 (“Iressa”) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients who had failed platinum- and docetaxel-based regimens (IDEAL 2). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;in press.
 84. Kroegel C. Asthma bronchiale. Pathogenetische Grundlagen, Diagnostik und Therapie, 2. Aufl. Stuttgart–New York: Thieme, 2002.
 85. Kroegel C, Mock B, Reißig A, Hengst U, Förster M, Machnik A, Hengstenberg M. Antikörper bei allergischen Erkrankungen. Selektive Hemmung IgE-vermittelter Reaktionen durch humanisierte Anti-IgE-Antikörper. *Arzneimitteltherapie* 2002;20:226–37.
 86. Kroegel C, Mock B, Reißig A, Hengst U, Machnik A, Hengstenberg M. Therapie des Asthma bronchiale im Erwachsenenalter. *Z Ärztl Fortbild Qualitätssich* 2001;95:699–706.
 87. Kroegel C, Reißig A. Transthorakale Sonographie. Grundlagen und Anwendungen – Einführung und Leitfaden für die klinische Praxis mit CD-ROM. Stuttgart–New York: Thieme, 2000.
 88. Kroegel C, Reißig A, Grahmann PR. Pulmonary eosinophilic disorders. In: Grassi C, Brambilla C, Costabel C, Stockley RA, Naeije R, Rodriguez-Roisin R, eds. Pulmonary diseases. New York: MacGraw-Hill, 1999:239–52.
 89. Kroegel C, Reißig A, Hengst U. Diagnostik parenchymatöser Lungenerkrankungen. Möglichkeiten und Grenzen der transthorakalen Sonographie. *Dtsch Med Wochenschr* 1999;124:765–72.
 90. Laffan M. Pulmonary embolism. *Thorax* 1998;53:698–702.
 91. Lapostolle F, Surget V, Borron SW, Desmaizieres M, Sordelet D, Lapandry C, Cupa M, Adnet F. Severe pulmonary embolism associated with air travel. *N Engl J Med* 2001;345:779–83.
 92. Lazor R, Vandevenne A, Pelletier A, Leclerc P, Court-Fortune I, Cordier JF, and the Group d'Études et de Recherche sur les Maladies „Orphelines“ Pulmonaires (GERM“O”P). Cryptogenic organizing pneumonia. Characteristics of relapses in a series of 48 patients. *Am J Respir Care Med* 2000;162:571–7.
 93. Lee KS, Kullnig P, Hartman TE, Müller NL. Cryptogenic organizing pneumonia: CT findings in 43 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1994;162:543–6.
 94. Leichtl S, Syed J, Bredenbröcker D. Efficacy of once-daily roflumilast, a new, orally active, selective phosphodiesterase 4 inhibitor, in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:A229.
 95. Lerchenmüller C, Broermann P, Dröge C, Berdel WE, Thomas M. Multimodale Therapie des Bronchialkarzinoms. *Arzneimitteltherapie* 2001;19:156–60.
 96. Levine MN, Lee AYY. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients. *Semin Thromb Hemost* 1999;25:245–9.
 97. Li B, Yu J, Suntharalingam M, Kennedy AS, Amin PP, Chen Z, Yin R, Guo S, Han T, Wang Y, Yu N, Song G, Wang L. Comparison of three treatment options for single brain metastasis from lung cancer. *Int J Cancer* 2000;90:37–45.
 98. Liu J, Lester P, Builder S, Shire SJ. Characterization of complex formation by humanized anti-IgE monoclonal antibody and monoclonal human IgE. *Biochemistry* 1995;34:10474–82.
 99. Lohr RH, Boland BJ, Douglas WW, Dockrell DH, Colby TV, Swensen SJ, Wollan PC, Silverstein MD. Organizing pneumonia. Features and prognosis of cryptogenic, secondary, and focal variants. *Arch Intern Med* 1997;157:1323–9.
 100. MacGillivray MR, Glas AS, Bossuyt PMM, Prins MH. Fright of flight-related venous thromboembolism: evidence or emotion-based? *Thromb Haemost* 2001;86:1336–9.
 101. MacGlashan DW Jr, Bochner B, Adelman D, Jardieu P, Togias A, McKenzie-White J, Sterbinsky SA, Hamilton R, Lichtenstein LM. Down-regulation of FcεRI expression on human basophils during anti-IgE antibody therapy. *J Immunol* 1997;158:1438–45.
 102. Mador MJ, Kufel TJ, Pineda LA, Steinwald A, Aggarwal A, Upadhyay AM, Khan MA. Effect of pulmonary rehabilitation on quadriceps fatigability during exercise. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:930–5.
 103. Magnusson H, Goekenjan G, Kohler D, Matthys H, Morr H, Worth H, Wuthe H. Leitlinien zur Langzeit-Sauerstofftherapie. *Pneumologie* 2001;55:454–64.
 104. Mathis G, Bitschnau R, Gehmacher O, et al. ((2)) Chest ultrasound in diagnosis of pulmonary embolism in comparison to helical CT. *Ultraschall Med* 1999;20:54–9.
 105. Matsumoto AH, Tegtmeier CJ. Contemporary diagnostic approaches to acute pulmonary emboli. *Radiol Clin North Am* 1995;33:167–83.
 106. Mazzone PJ, Thomassen MJ, Kavuru MS. Pulmonary alveolar proteinosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2002;23:115–26.
 107. Merget R, Straif K. Screening für Bronchialkarzinom – immer noch nicht empfohlen. *Pneumologie* 2001;55:445–6.
 108. Merli GJ. Low-molecular-weight heparins versus unfractionated heparin in the treatment of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. *Am J Phys Med Rehabil* 2000;79:Suppl:9–16.
 109. Metzger WJ, Fick RB, and the E25 Asthma Study Group. Corticosteroid (CS) withdrawal in a study of recombinant humanized monoclonal antibody to IgE (RhuM-Ab E25). *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:231.
 110. Milgrom H, Berger W, Nayak A, Gupta N, Pollard S, McAlary M, Taylor AF, Rohane P. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics* 2001;108:E36.
 111. Milgrom H, Fick RB Jr, Su JQ, Reimann JD, Bush RK, Watrous ML, Metzger WJ. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. rhuMAB-E25 Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:1966–73.
 112. Mountain C. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997;111:1710–7.
 113. Mutsaers EL, Zoetmulder FA, Rutgers EJ. Port site metastasis as a complication of thoracoscopic metastasectomy. *Eur J Surg Oncol* 2001;27:327–8.
 114. Nagai S, Kitaichi M, Izumi T. Classification and recent advances in idiopathic interstitial pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 1998;4:256–60.
 115. Nagai S, Nagao T, Hoshino Y, Hamada K. Heterogeneity of pulmonary fibrosis: interstitial pneumonias and sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 2001;7:262–71.
 116. Nakano Y, Coxson HO, Bosan S, Rogers RM, Sciruba FC, Keenan RJ, Walley KR, Pare PD, Hogg JC. Core to rim distribution of severe emphysema predicts outcome of lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:2195–9.
 117. Neumann SM, Freyschmidt J, Holland BR, Henschel M, Gahnem NR. Vergleich der Ventilations-/Perfusions-Szintigraphie mit der Spiral-CT bei akuter Lungenembolie. *Med Klin* 1997;92:635–41.
 118. Nicholson AG, Colby TV, Dubois RM, Hansell DM, Wells AU. The prognostic significance of the histologic pattern of interstitial pneumonia in patients presenting with the clinical entity of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2213–7.
 119. Niederer A, Wullemmin WA. Therapy of venous thromboembolism. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2001;90:213–9.
 120. Nishinakamura R, Nakayama N, Hirabayashi Y, Inoue T, Aud D, McNeil T, Azuma S, Yoshida S, Toyoda Y, Arai K, et al. Mice deficient for the IL-3/GM-CSF/IL-5 beta c receptor exhibit lung pathology and impaired immune response, while beta IL-3 receptor-deficient mice are normal. *Immunity* 1995;2:211–22.
 121. Nishinakamura R, Wiler R, Dirksen U, Morikawa Y, Arai K, Miyajima A, Burdach S, Murray R. The pulmonary alveolar proteinosis in granulocyte-macrophage colony-stimulating factor/interleukin 3/5 beta c receptor-deficient mice is reversed by bone marrow transplantation. *J Exp Med* 1996;183:2657–62.
 122. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, Negoro S, Sugiura T, Yokoyama A, Fukuoaka M, Mori K, Watanabe K, Tamura T, Yamamoto S, Saijo N. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:85–91.
 123. Normandin EA, McCusker C, Connors M, Vale F, Gerardi D, ZuWallack RL. An evaluation of two approaches to exercise conditioning in pulmonary rehabilitation. *Chest* 2002;121:1085–91.
 124. Offermann M, Koepchen J, Graulich B. Die ambulante Therapie der akuten tiefen Beinvenenthrombose. Erfahrungen aus zwei Praxen für Gefäßkrankheiten in Deutschland. *Dtsch Med Wochenschr* 2001;126:1164–7.

125. Partsch H. Therapy of deep vein thrombosis with low molecular weight heparin, leg compression and immediate ambulation. *VASA* 2001;30:195–204.
126. Passlick B, Kubuschok B, Izbickei JR, Thetter O, Pantel K. Isolated tumour cells in bone marrow predict reduced survival in node-negative non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:2053–8.
127. Pauwels RA, Buist AS, Ma P, Jenkins CR, Hurd SS, GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1256–76.
128. Pawankar R. Anti-IgE treatment in allergic disease. *ACI Immunology* 2001;13:4–10.
129. Perrier A, Bounameaux H. Cost-effective diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2001;86:475–87.
130. PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism: results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990;263:2753–9.
131. Postmus PE, Haaxma-Reiche H, Smit EF, Groen HJ, Karnicka H, Lewinski T, van Meerbeek J, Clerico M, Gregor A, Curran D, Sahnoud T, Kirkpatrick A, Giaccone G. Treatment of brain metastases of small-cell lung cancer: comparing teniposide and teniposide with whole-brain radiotherapy – a phase III study of the European Organization for the Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2000;18:3400–8.
132. Raptopoulos V, Boiselle PM. Multi-detector row spiral CT pulmonary angiography: comparison with single-detector row spiral CT. *Radiology* 2001;221:606–13.
133. Reed JA, Ikegami M, Cianciolo ER, Lu W, Cho PS, Hull W, Jobe AH, Whittet JA. Aerosolized GM-CSF ameliorates pulmonary alveolar proteinosis in GM-CSF-deficient mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 1999;276:L556–63.
134. Reinartz P, Schirp U, Zimny M, Sabri O, Nowak B, Schäfer W, Cremerius U, Büll U. Optimizing ventilation-perfusion lung scintigraphy: parting with planar imaging. *Nuklearmedizin* 2001;40: 38–43.
135. Reißig A, Heyne J-P, Kroegel C. Sonography of lung and pleura in pulmonary embolism: sonomorphologic characterization and comparison with spiral CT scanning. *Chest* 2001;120:1977–83.
136. Reißig A, Riechartz B, Kroegel C. Diagnostik der Lungenarterienembolie. *Dtsch Med Wochenschr* 2001;126:857–63.
137. Remy-Jardin M, Remy J. Spiral CT angiography of the pulmonary circulation. *Radiology* 1999;212: 615–36.
138. Rennard SI, Anderson W, ZuWallack R, Broughton J, Bailey W, Friedman M, Wisniewski M, Rickard K. Use of a long-acting inhaled beta₂-adrenergic agonist, salmeterol xinafoate, in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1087–92.
139. Riha RL, Duhig EE, Clarke BE, Steele RH, Slaughter RE, Zimmerman PV. Survival of patients with biopsy-proven usual interstitial pneumonia and nonspecific interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2002;19:1114–8.
140. Rodger MA, Jones GJ, Rasuli P, Raymond F, Djunaedi H, Bredson CN, Wells PS. Steady-state end-tidal alveolar dead space fraction and D-dimer. Bedside tests to exclude pulmonary embolism. *Chest* 2001;120:115–9.
141. Rogers RM, Coxson HO, Sciruba FC, Keenan RJ, Whittall KP, Hogg JC. Preoperative severity of emphysema predictive of improvement after lung volume reduction surgery: use of CT morphometry. *Chest* 2000;118:1240–7.
142. Rosen SH, Castleman B, Liebow AA. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 1958;258: 1123–42.
143. Rube C, Thomas M, Semik M, Eiff M von, Freitag L, Macha HN, Wagner W, Klinke F, Scheld HH, Willich N, Berdel WE, Junker K. Impact of preoperative bimodality induction including twice-daily radiation on tumor regression and survival in stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999 17:1185.
144. Saini SS, MacGlashan DW Jr, Sterbinsky SA, Toggias A, Adelman DC, Lichtenstein LM, Bochner BS. Down-regulation of human basophil IgE and FC epsilon RI alpha surface densities and mediator release by anti-IgE-infusions is reversible in vitro and in vivo. *J Immunol* 1999;162:5624–30.
145. Schiller JH, Adak S, Cella D, DeVore RF 3rd, Johnson DH. Topotecan versus observation after cisplatin plus etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer: E7593 – a phase III trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001;19:2114–22.
146. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, Zhu J, Johnson DH. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:92–8.
147. Schoch OD, Nierhoff N, Dubach HU. Treatment of pulmonary alveolar proteinosis (PAP): is GM-CSF an option? *Eur Respir J* 1998;12:Suppl 28: 131S.
148. Schoch OD, Schanz U, Koller M, Nakata K, Seymour JF, Russi EW, Boehler A. BAL findings in a patient with pulmonary alveolar proteinosis successfully treated with GM-CSF. *Thorax* 2002; 57:277–80.
149. Schoepf UJ, Holzkecht N, Helmberger TK, Crispin A, Hong C, Becker CR, Reiser MF. Subsegmental pulmonary emboli: improved detection with thin-collimation multi-detector row spiral CT. *Radiology* 2002;222:483–90.
150. Schümichen C. Nuklearmedizinische Diagnostik der Lunge. *Radiologe* 2000;40:878–87.
151. Sculier JP, Paesmans M, Ninane V, Giner V, Bureau G, Lafitte JJ, Baumohl J, Thiriaux J, van Cutsem O, Recloux P, Berchier MC, Zacharias C, Mommen P, van Houtte P, Klatsersky J. Evaluation of the TN sub-staging in patients with initially unresectable stage III non-small cell lung cancer treated by induction chemotherapy. The European Lung Cancer Working Party. *Lung Cancer* 1998;22:201–13.
152. Seymour JF, Begley CG, Dirksen U, Presneil JJ, Nicola NA, Moore PE, Schoch OD, van Asperen P, Roth B, Burdach S, Dunn AR. Attenuated hematopoietic response to granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with acquired pulmonary alveolar proteinosis. *Blood* 1998;92:2657–67.
153. Seymour JF, Dunn AR, Vincent JM, Presneil JJ, Pain MC. Efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in acquired alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 1996;335:1924–5.
154. Seymour JF, Presneil JJ. Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:215–35.
155. Seymour JF, Presneil JJ, Schoch OD, Downie GH, Moore PE, Doyle IR, Vincent JM, Nakata K, Kitamura T, Langton D, Pain, MC, Dunn AR. Therapeutic efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with idiopathic acquired alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:524–31.
156. Shepherd FA, Dancy J, Ramlaui R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, Levitan N, Gressot L, Vincent M, Burkes R, Coughlin S, Kim Y, Berille J. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000;18:2095–103.
157. Shepherd FA, Ginsberg RJ, Patterson GA, Evans WK, Feld R. A prospective study of adjuvant surgical resection after chemotherapy for limited small cell lung cancer. A University of Toronto Lung Oncology Group Study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;97:177–86.
158. Soler M, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brien J, Fox H, Thirlwell J, Gupta N, Della Cioppa G. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J* 2001;18:254–61.
159. Sostman HD, Layish DT, Tapson VF, Spritzer CE, DeLong DM, Trotter P, MacFall JR, Patz EF Jr, Goodman PC, Woodard PK, Foo TK, Farber JL. Prospective comparison of helical CT and MR imaging in clinically suspected acute pulmonary embolism. *Magn Reson Imaging* 1996;6:275–81.
160. Stanley E, Lieschke GJ, Grail D, Metcalf D, Hodgson G, Gall JA, Maher DW, Cebon J, Sinickas V, Dunn AR. Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor-deficient mice show no major perturbation of hematopoiesis but develop a characteristic pulmonary pathology. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:5592–6.
161. Steier J, Petro W. Physikalische Therapie bei COPD – Evidence-based medicine? *Pneumologie* 2002;56:388–96.
162. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, Greenspan RH, Hales CA, Saltzman HA, Vreim CE, Terrin ML, Weg JG. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992;85:462–9.
163. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995;108:978–81.
164. Steiner P, Hany TH, McKinnon G, Follath F, Debatin JF. MR-angiography in the diagnosis of pulmonary embolism. In: Geibel A, Just H, Kasper W, Konstantinides S, eds. *Acute pulmonary embolism. A challenge for hemostasiology*. Darmstadt: Steinkopff; 2000:83–93.
165. Steiner P, Lund GK, Debatin JF, Steiner D, Nienaber C, Nicolas V, Bucheler E. Acute pulmonary embolism: value of transthoracic and transesophageal echocardiography in comparison with helical CT. *AJR Am J Roentgenol* 1996;167: 931–6.
166. Stulberg MS, Carrieri-Kohlman V, Demir-Deviren S, Nguyen HQ, Adams L, Tsang AH, Duda J, Gold WM, Paul S. Exercise training improves outcomes of a dyspnea self-management program. *J Cardpulm Rehabil* 2002;22:109–21.
167. Sturton G, Fitzgerald M. Phosphodiesterase 4 inhibitors for the treatment of COPD. *Chest* 2002; 121:192S–6S.
168. Takabatake N, Nakamura H, Minamihaba O, Inage M, Inoue S, Kagaya S, Yamaki M, Tomoike H. A novel pathophysiological phenomenon in cachectic patients with chronic obstructive pulmonary disease: the relationship between the circadian rhythm of circulating leptin and the very low-frequency component of heart rate variability. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1314–9.
169. Takahashi T, Munakata M, Suzuki I, Kawakami Y. Serum and bronchoalveolar fluid KL-6 levels in patients with pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1294–8.
170. Tapson VF, Carroll BA, Davidson BL, Elliott CG, Fedullo PF, Hales CA, Hull RD, Hyers TM, Leeper KV Jr, Morris TA, Moser KM, Raskob GE, Shure D, Sostman HD, Taylor Thompson B. The diagnostic approach to acute venous thromboembolism. Clinical practice guideline. American Thoracic Society. *Am Respir Crit Care Med* 1999; 160:1043–66.
171. Teschler H, Essendorf TE. Alveolarproteinose. *Pneumologie* 2002;56:448–56.
172. Thole H (Redaktion), Bassler J, Forster J, Franzen D, Geraedts M, Kroegel C, Mörike K, Schmitz M. Leitlinien-Clearingbericht „Asthma bronchiale“. In: Zentralstelle der Deutschen Ärzteschaft zur Qualitätssicherung in der Medizin, Hrsg. *Schriftenreihe der Ärztlichen Zentralstelle Qualitätssicherung*, Bd 9. München–Wien–New York: Zuckschwerdt, 2001.
173. Thole H, Weingart O, Ollenschläger G. Die Leitlinien-Clearingverfahren „Asthma bronchiale“ und „Diabetes mellitus Typ 2“. *Dtsch Arztebl* 2002;99:A2134–5.
174. Thomas M, Baumann M, Deppermann M, Freitag L, Gatzemeier U, Huber R, Passlick B, Serke M, Ukena D. Empfehlungen zur Therapie des Bronchialkarzinoms. *Pneumologie* 2002;56: 113–31.
175. Thomassen MJ, Yi T, Raychaudhuri B, Malur A, Kavuru MS. Pulmonary alveolar proteinosis is a dis-

UPDATE

- ease of decreased availability of GM-CSF rather than an intrinsic cellular defect. Clin Immunol 2000;95:85–92.
176. Torbicki A, van Beek EJR, Charbonnier B, Meyer G, Morpugo M, Palla A, Perrier A. Task Force Report. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J 2000;21:1301–36.
 177. Travis WD, King TE, Bateman ED. ATS/ERS international multidisciplinary consensus classification of idiopathic interstitial pneumonias. General principles and recommendations. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:277–304.
 178. Van Noord JA, de Munck DR, Bantje TA, Hop WC, Akveld ML, Bommer AM. Long-term treatment of chronic obstructive pulmonary disease with salmeterol and the additive effect of ipratropium. Eur Respir J 2000;15:878–85.
 179. Van Noord JA, Smeets JJ, Custers FLJ, Korducki L, Cornelissen PJ. Pharmacodynamic steady state of tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2002;19:639–44.
 180. Vandenbroucke JP, van der Meer FJ, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. Family history and risk of venous thromboembolism with oral contraception. Family history is important tool. BMJ 2001;323:752.
 181. Vincken W, Noord van JA, Kesten S, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. Eur Respir J 2002;19:209–16.
 182. Weißflog D, Matthys H, Hasse J, Virchow JC Jr. Epidemiologie und Kosten des Bronchialkarzinoms in Deutschland. Pneumologie 2001;55:333–8.
 183. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, Forgie M, Kovacs G, Ward J, Kovacs MJ. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer. Ann Intern Med 2001;135:98–107.
 184. Woitas RP, Wilhelm K, Hortling N, Becher H, Grunwald F. Diagnostik der akuten Lungenembolie. Dtsch Med Wochenschr 1998;123:225–8.
 185. Worth H, Buhl R, Cegla U, Criece CP, Gillissen A, Kardos P, Kohler D, Magnussen H, Meister R, Nowak D, Petro W, Rabe KF, Schultze-Werninghaus G, Sitter H, Teschler H, Welte T, Wettengel R. [Guidelines for the diagnosis and Treatment of chronic obstructive bronchitis and pulmonary emphysema issued by Deutsche Atemwegsliga and Deutsche Gesellschaft für Pneumologie.] Pneumologie 2002;56:704–38.
 186. Wright PR, Hecke H, Langkamp H, Franz KH, Weber U. Einfluss eines Krafttrainings auf Lungenfunktionsparameter und Größen der Leistungsfähigkeit von COPD-Patienten. Pneumologie 2002;56:413–7.
 187. Zeiger RS, Fick RB, and the E25 Study Group Investigators. Anti-IgE (rhuMab) treatment of symptoms of moderate-to-severe allergic asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 1998;80:80.

Korrespondenzanschrift

*Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Claus Kroegel
Pneumologie & Allergologie/Immunologie
Medizinische Klinik IV
Friedrich-Schiller-Universität
Erlanger Allee 101
07747 Jena
Telefon (+49/3641) 939-131
Fax -326
E-Mail: claus.kroegel@med.uni-jena.de*