

Pneumologie: häufige Erkrankungen – neue Aspekte

Macé Schuurmans, Erich W. Russi

Klinik für Pneumologie, Departement für Innere Medizin, Universitätsspital, Zürich

Asthma

Es gibt eine Gruppe von Patienten mit Asthma, deren Erkrankung trotz guter Compliance mit einer üblichen Basistherapie, bestehend aus der Kombination eines topischen Steroids mit einem langwirksamen Betaadrenergikum, nicht befriedigend kontrolliert ist. In solchen Situationen wird häufig davon ausgegangen, dass ein «stiller» gastroösophagealer Reflux eine Rolle spielt, welcher dann probatorisch mit einem Protonenpumpen-Blocker behandelt wird. Dieses Konzept wurde nun in einer grossen prospektiven randomisierten Studie mit 412 Patienten definitiv widerlegt [1]. Die Probanden erhielten entweder Esomeprazol (Nexium®) in einer Dosis von 2 × 40 mg oder Placebo für 24 Wochen. Es zeigte sich, dass trotz hoher Prävalenz von pH-metrisch nachgewiesenem Säurereflux (um 40%) die Verabreichung von Esomeprazol die Asthmakontrolle nicht verbessert. Damit werden die Ergebnisse einer früheren Studie bestätigt, die nachwies, dass sich eine Säureblockade nur günstig bei Patienten auswirkt, welche über nächtliche Asthmabeschwerden und eigentliche Refluxsymptome klagen [2].

Screening für Lungenkrebs

Bisherige Untersuchungen, in denen bei beschwerdefreien Rauchern zur Früherkennung eines Lungenkarzinoms das CT der Lunge eingesetzt wurde, konnten nicht nachweisen, dass die Sterblichkeit an Lungenkrebs in der untersuchten Population gegenüber einer nichtgescreenten vergleichbaren Gruppe gesenkt wird. Eine weitere zu diesem Thema kürzlich publizierte Studie randomisierte 60- bis 75-jährige männliche Raucher (>20 pack years [PY]) in eine Gruppe von 1276 Personen, die über vier Jahre jährlich mittels eines «low-dose»-CT (LDCT) untersucht wurden, und in eine Kontrollgruppe von 1196 Personen, die sich nicht einem LDCT zu unterziehen hatte [3]. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 33 Monaten wurden in der LDCT-Gruppe 60 Fälle (4,7%), in der Kontrollgruppe 34 Fälle (2,8%) von Lungenkrebs entdeckt ($p = 0,016$). Die Rate von chirurgisch resezierbaren Tumoren war in beiden Gruppen vergleichbar. In der LDCT-Gruppe wurden mehr Fälle in einem Frühstadium (Stadium I) (54 vs. 34%; $p = 0,06$) entdeckt und weniger Fälle aufgrund von interkurrenten Symptomen. Die Zahl von fortgeschrittenen Lungenkarzinomen war aber in beiden Gruppen gleich. Zwanzig Patienten in der LDCT-Gruppe (1,6%) und 20 in der Kontrollgruppe (1,7%) verstarben

während der Beobachtungszeit an Lungenkrebs, und eine in beiden Gruppen vergleichbare Zahl (26 und 25) verstarb an anderen Erkrankungen.

In dem derzeit laufenden, auf fünf Jahre angelegten Danish Lung Cancer Screening Trial werden 2052 Personen jährlich mittels LDCT untersucht, die gleiche Anzahl vergleichbarer Männer und Frauen im Alter zwischen 50 und 70 Jahren mit einer positiven Raucheranamnese (>20 PY) in jährlichen Abständen lediglich klinisch nachuntersucht [4]. Bei der ersten Untersuchung erfolgte in beiden Gruppen eine kurze Raucherberatung. Frühere Studien zeigten, dass die Nikotinabstinenzraten in Dänemark ohne Intervention nach einem Jahr um 4%, nach einer Kurzintervention um 8% betragen. In der nun mittels LDCT untersuchten und in der ohne Bildgebung nachkontrollierten Population war die mittels CO-Messung in der Ausatemluft überprüfte Nikotinabstinenz-Rate nach einem Jahr mit 11,9% und 11,8% nicht unterschiedlich. Das Lungenkrebs-Screening mittels CT hatte somit nach einem Jahr keinen Einfluss auf die Rauchgewohnheiten.

Tuberkulose: neues Medikament für multiresistente Tuberkulose?

Obwohl ein Drittel der Weltbevölkerung mit dem Mycobakterium tuberculosis infiziert ist und 1,8 Millionen jährlich an Tuberkulose (TB) sterben, wurde in den letzten 40 Jahren kein neues Medikament entwickelt, welches die Therapie wesentlich verbessert hat. Ein neuartiges Antibiotikum könnte die Behandlung der multiresistenten (MDR-)Tuberkulose, welche in gewissen Teilen der Welt ein grosses Problem darstellt, verbessern. Der neue Wirkstoff TMC207 ist der erste Vertreter einer vollständig neuen Wirkstoffklasse (Diarylquinoline), welcher eine für Mykobakterien spezifische ATP-Synthase hemmt [5]. TMC207 behindert damit die Energieversorgung der Mykobakterien und wirkt dadurch bakterizid. Es wurde im Laborversuch gezeigt, dass auch sogenannte «dormant mycobacteria» mit reduziertem Energieverbrauch, also Mykobakterien, die für die latente Tuberkulose verantwortlich gemacht werden, durch Hemmung der ATP-Synthase beseitigt werden können [6].

In einer randomisierten, kontrollierten Studie in Südafrika wurden 47 Patienten mit neu diagnostizierter MDR-Tuberkulose mit einer Standardkombination aus fünf Zweitlinien-Medikamenten behandelt [7]. Zusätzlich erhielt jeweils die Hälfte ein Placebo oder TMC207. Nach bereits acht Wochen hatte TMC207 den Anteil der Pa-



Macé Schuurmans

tienten mit einer Konversion in der Sputumkultur (in einem Flüssigmedium von TB-positiv auf TB-negativ) von 9 Prozent (im Placebo-Arm) auf 48% gesteigert. Die Sicherheit des neuen Wirkstoffs kann allerdings aufgrund der noch geringen Anzahl behandelter Patienten noch nicht ausreichend beurteilt werden. Die Abbruchrate in beiden Therapiearmen war gleich. Bei den Nebenwirkungen kam es signifikant häufiger zu Nausea im TMC207-behandelten Therapie-Arm. Weitere klinische Studien sind nötig, um die Wirksamkeit und Sicherheit dieses neuen Antibiotikums zu bestätigen. Nach Jahrzehnten ohne wesentliche Fortschritte besteht nun die Hoffnung, dass dieses Diarylchinolin mit Potential, die Therapiedauer für MDR-Tuberkulose zu verkürzen, einen Entwicklungsschub in der TB-Behandlung auslöst.

COPD bei Nichtrauchern

Seit über einem halben Jahrhundert ist bekannt, dass die chronisch obstruktive Lungenkrankheit (COPD) meist Folge einer Tabakrauch-bedingten Lungenschädigung ist. Welcher Anteil der COPD-Patienten lebenslange Nichtraucher sind und welche ätiologische Faktoren bei der Entstehung eine Rolle spielen, wurde kürzlich in einer Subgruppen-Analyse einer chinesischen Studie von 25 267 Männern und Frauen im Alter von über 40 Jahren untersucht [8]. Die studierten Personen aus 7 chinesischen Provinzen (Gesamtpopulation 230 Millionen Einwohner) wurden spirometrisch und mittels Fragebogen evaluiert. Die ermittelte COPD-Prävalenz bei Nichtrauchern betrug 5,2% bezogen auf die gesamte Bevölkerung. Mehr als ein Drittel aller diagnostizierten COPD-Patienten (38,6%) in dieser Studie hatte nie geraucht. Bei insgesamt 12 471 Nichtrauchern mit COPD und 1024 rauchenden COPD-Patienten wurde die Bedeutung der Risikofaktoren eingehender untersucht. Die Fragebogen-

Auswertung ergab, dass 45% der Nichtraucher während mindestens eines Jahres eine Rauchexposition durch Biomasse-Verbrennung in der Küche angab und 73% durch Kohleverbrennung (zu Heiz- oder Kochzwecken) rauchexponiert waren. Ein noch grösserer Anteil dieser chinesischen Nichtraucher war Passivrauch-exponiert (78%) bei einer Raucherprävalenz in der Bevölkerung von nahezu 40%. Nach Berücksichtigung des Risikofaktors «Passivrauch» kamen die Autoren zum Schluss, dass die häusliche Rauchexposition durch Verbrennungsprozesse, insbesondere in der Küche, einen wesentlichen Risikofaktor für die Entstehung der COPD bei Nichtrauchern darstellt. Möglicherweise spielen solche Faktoren auch eine ätiologische Rolle bei der COPD von Nichtrauchern in anderen (Entwicklungs-)Ländern, wo ähnliche Rauchexpositionen im häuslichen Rahmen beobachtet werden.

Korrespondenz:

Prof. E. W. Russi
Klinik für Pneumologie
Departement für Innere Medizin
Universitätsspital Zürich
CH-8091 Zürich
erich.russi@usz.ch

Empfohlene Literatur

- Mastrorade JG, Anthonisen NR, Castro M, Holbrook JT, Leone FT, Teague WG, et al. Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *N Engl J Med.* 2009;360:1487-99.
- Infante M, Cavuto S, Lutman FR, Brambilla G, Chiesa G, Ceresoli G, et al. for the DANTE Study Group. A randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography: three-year results from the DANTE Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:445-53.
- Diacon AH, Pym A, Brobusch M, et al. The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med.* 2009;360:2397-405.

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.

Pneumologie: Häufige Erkrankungen – neue Aspekte /

Pneumologie: nouveaux aspects dans les maladies courantes

Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)

- 1 Mastrorarde JG, Anthonisen NR, Castro M, Holbrook JT, Leone FT, Teague WG, et al. Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. *N Engl J Med.* 2009;360:1487–99.
- 2 Kijander TO, Harding SM, Field StK, Stein MR, Nelson HS, Ekelund J, et al. Effects of esomeprazole 40 mg twice daily on asthma: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1091–7.
- 3 Infante M, Cavuto S, Lutman FR, Brambilla G, Chiesa G, Ceresoli G, et al. for the DANTE Study Group. A randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography: three-year results from the DANTE Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:445–53.
- 4 Ashraf H, Tonnesen P, Pedersen JH, Dirksen A, Thorsen H, Dossing M. Effect of CT screening on smoking habits at 1-year follow-up in the Danish Lung Cancer Screening Trial (DLCST). *Thorax.* 2009;64:388–92.
- 5 Andries K, Verhasselt P, Guillemont J, et al. A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of *Mycobacterium tuberculosis*. *Science.* 2005;307:223–7.
- 6 Koul A, Vranckx L, Dendouga N, et al. Diarylquinolines are bactericidal for dormant mycobacteria as result of disturbed ATP homeostasis. *J Biol Chem.* 2008;283:25273–80.
- 7 Diacon AH, Pym A, Brobusch M, et al. The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med.* 2009;360:2397–405.
- 8 Zhou Y, Wang C, Yao W, et al. COPD in Chinese nonsmokers. *Eur Resp J.* 2009;33:509–18.