

61. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.

Datum/Ort:
25.–28. März 2020, Leipzig

Kongresspräsident:
Prof. Dr. med. Gernot Rohde

- | | |
|---|--|
| <p>S5 Freie Vorträge (FV01) – Sektion Arbeitsmedizin, Epidemiologie, Umwelt- und Sozialmedizin
Titel: Aspekte der Arbeitsmedizin und Epidemiologie</p> <p>S7 Freie Vorträge (FV02) – Sektion Infektiologie und Tuberkulose
Titel: Neue praxisrelevante Forschungsergebnisse zu Bronchiektasen und pneumologischen Infektionen</p> <p>S9 Freie Vorträge (FV03) – Sektion Allergologie und Immunologie
Titel: Freie Vorträge der Sektion Allergologie und Immunologie</p> <p>S11 Freie Vorträge (FV04) – Sektion Schlafmedizin
Titel: Freie Vorträge der Sektion Schlafmedizin</p> <p>S13 Freie Vorträge (FV05) – Sektion Pathophysiologie und Aerosolmedizin
Titel: Freie Vorträge der Sektion Pathophysiologie und Aerosolmedizin</p> <p>S14 Posterbegehung (PO01) – Sektion Pneumologische Onkologie
Titel: Lungenkarzinom, Chemotherapie und andere Aspekte</p> <p>S18 Posterbegehung (PO02) – Sektion Zellbiologie
Titel: Neue Innovationen in der Zellbiologie</p> <p>S22 Posterbegehung (PO03) – Sektion Klinische Pneumologie
Titel: Neues zum Asthma bronchiale – Schwerpunkt schweres Asthma</p> <p>S30 Posterbegehung (PO05) – Sektion Endoskopie
Titel: EBUS & Emphysem</p> <p>S32 Posterbegehung (PO06) – Sektion Intensiv- und Beatmungsmedizin
Titel: Posterbegehung der Sektion Intensiv- und Beatmungsmedizin</p> <p>S36 Posterbegehung (PO07) – Sektion Pneumologische Onkologie
Titel: Immunonkologische Therapie beim Lungenkarzinom</p> <p>S43 Posterbegehung (PO08) – Sektion Klinische Pneumologie
Titel: Klinische Studien bei COPD und Asthma</p> <p>S51 Posterbegehung (PO09) – Sektion Pneumologische Onkologie
Titel: Seltene thorakale Tumore und diagnostische Aspekte beim Lungenkarzinom</p> | <p>S55 Posterbegehung (PO10) – Sektion Klinische Pneumologie
Titel: Therapiefortschritte bei Kollagenose-assoziierten ILDs & pulmonaler Hypertonie</p> <p>S64 Posterbegehung (PO11) – Sektion Klinische Pneumologie
Titel: Klinische Aspekte der COPD</p> <p>S70 Posterbegehung (PO12) – Sektion Atmungstherapeuten und Gesundheitsfachberufe
Titel: Posterbegehung der Sektion Atmungstherapeuten und Gesundheitsfachberufe</p> <p>S72 Freie Vorträge (FV07) – Sektion Zellbiologie
Titel: From bench to bedside</p> <p>S74 Freie Vorträge (FV08) – Sektion Thoraxchirurgie
Titel: Freie Vorträge der Sektion Thoraxchirurgie</p> <p>S76 Freie Vorträge (FV09) – Sektion Intensiv- und Beatmungsmedizin
Titel: Freie Vorträge der Sektion Intensiv- und Beatmungsmedizin</p> <p>S78 Freie Vorträge (FV10) – Sektion Rehabilitation, Prävention und Tabakkontrolle
Titel: Highlights aus der Rehabilitation und Tabakkontrolle</p> <p>S80 Freie Vorträge (FV11) – Sektion Endoskopie
Titel: Interventionelle Pneumologie – Aus der Forschung für die Praxis</p> <p>S83 Freie Vorträge (FV12) – Sektion Klinische Pneumologie
Titel: Hot Topics der klinischen Pneumologie</p> <p>S86 Posterbegehung (PO13) – Sektion Klinische Pneumologie
Titel: Mukoviszidose & mehr</p> <p>S89 Posterbegehung (PO17) – Sektion Allergologie und Immunologie
Titel: Posterbegehung der Sektion Allergologie und Immunologie</p> <p>S92 Posterbegehung (PO18) – Sektion Endoskopie
Titel: Fortschritte in der Interventionellen Pneumologie</p> <p>S95 Posterbegehung (PO19) – Sektion Kardiorespiratorische Interaktion
Titel: Posterbegehung der Sektion Kardiorespiratorische Interaktion</p> |
|---|--|

- S98 **Posterbegehung (PO20) – Sektion Klinische Pneumologie**
Titel: Fortschritte bei Lungenfibrosen 2020
- S107 **Posterbegehung (PO21) – Sektion Infektiologie und Tuberkulose**
Titel: Pneumologische Infektiologie
- S113 **Posterbegehung (PO22) – Sektion Rehabilitation, Prävention und Tabakkontrolle**
Titel: Neues aus der Rehabilitation und Tabakkontrolle
- S119 **Posterbegehung (PO23) – Sektion Klinische Pneumologie**
Titel: Die spannende Welt der Pneumologie – Kasuistiken I
- S123 **Freie Vorträge (FV13) – Sektion Kardiorespiratorische Interaktion**
Titel: Freie Vorträge der Sektion Kardiorespiratorische Interaktion
- S126 **Freie Vorträge (FV14) – Sektion Pneumologische Onkologie**
Titel: Aktuelle Systemtherapie des Lungenkarzinoms
- S129 **Posterbegehung (PO25) – Sektion Pneumologische Onkologie**
Titel: NSCLC: Systemtherapie bei molekularem Treiber
- S135 **Posterbegehung (PO26) – Sektion Klinische Pneumologie**
Titel: Die spannende Welt der Pneumologie – Kasuistiken II & mehr
- S141 **Namenverzeichnis**
- S147 **Impressum**

Freie Vorträge (FV01) – Sektion Arbeitsmedizin, Epidemiologie, Umwelt- und Sozialmedizin Aspekte der Arbeitsmedizin und Epidemiologie

FV10 Zeitliche Trends und räumliche Variationen der Diagnoseprävalenz der COPD in Deutschland

Autoren Akmatov M¹, Steffen A¹, Holstiege J¹, Bätzing J¹
Institut 1 Zentralinstitut für Die Kassenärztliche Versorgung
DOI 10.1055/s-0039-3403059

Zielsetzung: Ziele der Studie waren die Untersuchung der zeitlichen Entwicklung und der kleinräumigen Variationen der COPD-Diagnoseprävalenz anhand einer Vollerfassung der vertragsärztlichen Abrechnungsdaten in Deutschland. **Methodik:** Datengrundlage waren die bundesweiten vertragsärztlichen Abrechnungsdaten aus den Jahren 2009 bis 2017. Die Studienpopulation bildeten Erwachsene ab dem Alter von 40 Jahren (über 40 Millionen GKV-Versicherte). Für die Auswertung wurden Versicherte berücksichtigt, bei denen die ICD-10-Diagnose J44.- „Sonstige chronische obstruktive Lungenerkrankung“ mit Zusatzbezeichnung „gesichert“ in mindestens zwei Quartalen eines Kalenderjahres codiert wurde. Kleinräumige Variationen der Diagnoseprävalenz wurden auf Ebene der Landkreise und der kreisfreien Städte mittels *Global* und *Local Moran's I* untersucht.

Ergebnisse: Die geschlechts- und alterstandardisierte Diagnoseprävalenz für das Jahr 2009 lag bei 5,1%. Über den Beobachtungszeitraum von 9 Jahren stieg die Diagnoseprävalenz konstant und weitgehend linear bis auf 6,4% im Jahr 2016 an. Im Jahr 2017 lag die Diagnoseprävalenz auf einem vergleichbaren Niveau (ca. 6,4%). Auf Ebene der KV-Bereiche variierten die Diagnoseprävalenzen nahezu um den Faktor 2 zwischen 4,6% in Baden-Württemberg und 8,4% in Berlin. Das *Global Moran's I* lag im Jahr 2017 bei 0,57 ($P < 0,0001$) und deutete auf eine Tendenz zur Cluster-Bildung in einigen Regionen hin. Das *Local Moran's I* identifizierte mehrere lokal begrenzte Cluster mit relativ hohen Diagnoseprävalenzen in einigen Bundesländern, darunter in Niedersachsen, Sachsen-Anhalt, Thüringen, Nordrhein-Westfalen und Rheinland-Pfalz. Dagegen lag ein großes Cluster von Kreisen mit niedrigen Diagnoseprävalenzen länderübergreifend in nahezu ganz Baden-Württemberg und im südlichen Teil Bayerns.

Schlussfolgerungen: COPD stellt mit ca. 2,6 Millionen betroffenen GKV-Patienten im Jahr 2017 ein bedeutsames Krankheitsbild in der ambulanten Versorgung dar. Die Diagnoseprävalenz stieg zwischen 2009 und 2016 an. Ab dem Jahr 2016 scheint sich die Prävalenz stabilisiert zu haben, wobei die weitere Entwicklung abzuwarten bleibt. Anzunehmen ist jedoch eine weitere Zunahme der Erkrankungszahlen, nicht zuletzt wegen der immer älter werdenden Bevölkerung in Deutschland.

FV69 Krebs in der Glasindustrie – eine systematische Übersicht und Meta-Analyse

Autoren Lehnert M¹, Behrens T¹, Guldner K², Brüning T¹, Taeger D¹
Institute 1 Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung, Institut der Ruhr-Universität Bochum (Ipa); 2 Verwaltungs-Berufsgenossenschaft (Vbg), Würzburg
DOI 10.1055/s-0039-3403060

Hintergrund: Die Internationale Krebsagentur (IARC) klassifizierte im Jahr 1993 die Beschäftigung in der Kunstglas-, Hohlglas und Pressglasherstellung bei begrenzter Evidenz als wahrscheinlich krebserregend (Gruppe 2A) und begründete dies mit einer möglichen Exposition gegenüber verschiedenen beruflichen Karzinogenen, wie z.B. Quarz, Asbest, PAK oder verschiedenen Schwermetallen. Nach systematischem Review der zwischen 1993 und 2018 publizierten Literatur wurde eine Metaanalyse der Risikoschätzer ausgewählter Studien vorgenommen.

Methode: Geeignete Risikoschätzer wurden in einer Meta-Analyse bestimmt. Zuvor wurden Studien mit nicht ausschließlicher Exposition in der Glasherstellung (z. B. Keramikindustrie) ausgeschlossen.

Ergebnisse: Das gepoolte standardisierte Inzidenz-Ratio (mSIR) bzw. standardisierte Mortalitäts-Ratio (mSMR) aus den Kohortenstudien betragen für Lungenkrebs mSIR = 1,25; 95% Konfidenzintervall (KI) 0,97–1,59 (2 Studien) und SMR = 1,41; 95% KI 1,11–1,77 (3 Studien). Die gepoolte Odds Ratio (mOR) aus fünf Fallkontrollstudien betrug 1,25; 95% KI 0,90–1,73. Für das Larynxkarzinom ergab sich ein mOR von 1,35; 95% KI 0,73–2,52 (4 Studien). Fünf gepoolte Fallkontrollstudien ergaben für das Harnblasenkarzinom ein mOR von 2,09; 95% KI 0,79–5,53.

Schlussfolgerungen: Nur in wenigen publizierte Studien wurde das Krebsrisiken speziell in der Glasindustrie untersucht. Bei weiterhin heterogener Studienlage weisen die gepoolten Risikoschätzer nach wie vor auf ein tendenziell erhöhtes Risiko für Krebserkrankungen der Atemwege hin. Insbesondere bei Lungenkrebs kann eine Beschäftigung in der Glasindustrie als Ursache nicht ausgeschlossen werden. Fehlende Informationen zu individuellen Expositionen am Arbeitsplatz und zu Lebensstilfaktoren, insbesondere Tabakkonsum, limitieren die Aussagekraft zahlreicher Studien.

FV219 Kumulative Gefahrstoffexpositionen beim Schweißen und dessen Auswirkungen auf das Lungenkrebsrisiko

Autoren Kendzia B¹, Pesch B¹, Pohlabein H², Ahrens W², Wichmann H³, Taeger D¹, Zschiesche W¹, Behrens T¹, Jöckel KH⁴, Brüning T¹
Institute 1 Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung, Institut der Ruhr-Universität Bochum (Ipa); 2 Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – Bips, Bremen; 3 Helmholtzzentrum München, Institut für Epidemiologie I, Neuherberg; 4 Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (Imibe), Universitätsklinikum Essen, Essen
DOI 10.1055/s-0039-3403061

Zielsetzung: Die Internationale Agentur für Krebsforschung (IARC) hat Schweißrauch, hexavalentes Chrom (Cr(VI)) und bestimmte Verbindungen von Nickel (Ni) als krebserzeugend eingestuft (Group 1). Bisher wurden diese Expositionen bei Schweißern nicht gemeinsam anhand von Messwerten quantifiziert und untersucht. Wir ermittelten das Lungenkrebsrisiko von männlichen Schweißern in Abhängigkeit von der kumulativen Exposition gegenüber Schweißrauch, Cr(VI) und Ni.

Methoden: Der Datensatz umfasste 3418 Lungenkrebsfälle und 3488 Kontrollen aus zwei deutschen Fall-Kontroll-Studien. Informationen zu den Schweißarbeitsplätzen wurden mittels Zusatzfragebögen erhoben. Wir entwickelten eine *welding exposure matrix* (WEM) basierend auf Messwerten aus der MEGA-Datenbank und eigenen Studien. Die WEM wurde mit den Berufsbiographien verknüpft, um die lebenslange Belastung zu berechnen. Odds Ratios (OR) und 95% Konfidenzintervalle (KI) wurden mittels logistischer Regression geschätzt, adjustiert für Alter, Rauchverhalten und einer Beschäftigung in anderen Berufen mit bekanntem Lungenkrebsrisiko. Das Risiko eines Gefahrstoffs wurde zusätzlich nach den beiden anderen Gefahrstoffen adjustiert.

Ergebnisse: Insgesamt waren 800 Lungenkrebsfälle und 645 Kontrollen gelegentlich (OR 1,19 KI 1,00–1,42) oder regelmäßig (OR 1,37 KI 1,14–1,65) exponiert. Gegenüber Männern, die nie geschweißt hatten, war das Lungenkrebsrisiko bei kumulativer Exposition oberhalb des Medians der Kontrollen erhöht: Schweißrauch $\geq 1,8 \text{ mg/m}^3\text{-Jahre}$: OR 1,55 KI 1,17–2,05; Cr(VI) $\geq 1,4 \mu\text{g/m}^3\text{-Jahre}$: OR 1,85 KI 1,35–2,54; Ni $\geq 9 \mu\text{g/m}^3\text{-Jahre}$: OR 1,60 KI 1,21–2,12. Belastungen unterhalb des Medians führten zu geringeren Risikoerhöhungen. Im Vergleich zu nicht-exponierten Rauchern waren die Risiken bei leichten Rauchern (1–10 Packungsjahre (Pj); OR 2,79 KI 1,27–6,13) durch Schweißrauchexpositionen oberhalb des Medians relativ höher als bei starken Rauchern (≥ 35 Pj; OR 1,30 KI 0,77–2,19).

Schlussfolgerungen: Mit zunehmender kumulativer Exposition gegenüber Schweißrauch, Cr(VI) und Ni konnten höhere Lungenkrebsrisiken beobachtet werden. Schweißen erhöht das relative Risiko unter leichten Rauchern vergleichsweise stärker als bei starken Rauchern. Die Ergebnisse unterstützen die Einstufung der IARC für Schweißer.

FV405 Cluster of Beryllium-sensitized individuals may be related to beryllium-containing concrete dust

Autoren Frye BC¹, Quartucci C², Rakete S², Gieré R³, Müller-Quernheim J¹, Zissel G¹

Institute 1 Department of Pneumology, Medical Center – University of Freiburg, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Germany; 2 Institute and Outpatient Clinic for Occupational, Social and Environmental Medicine, Clinical Centre of the Ludwig Maximilian University Munich, Germany; 3 Institute of Earth and Environmental Sciences, Division of Mineralogy and Petrology, University of Freiburg, Germany

DOI 10.1055/s-0039-3403062

Chronic beryllium disease (CBD) is a granulomatous disease with significant clinical, radiological and histological similarities to sarcoidosis. The disease can arise in individuals exposed to beryllium-containing dusts. Inhaled Beryllium induces a T-cell-dominated alveolitis and the development of non-necrotizing granulomata. CBD can be distinguished from sarcoidosis by demonstrating Beryllium sensitization that can be tested *ex-vivo* in a lymphocyte proliferation test (BE-LPT). For this test, peripheral blood mononuclear cells or cells obtained by bronchoalveolar lavage can be cultured with Beryllium. In Beryllium-sensitized individuals cells demonstrate an increased proliferation rate when stimulated *ex-vivo* with Beryllium. Typically individuals were occupationally exposed to Beryllium, when workers are exposed to dust of Beryllium containing alloys released by e.g. grinding, polishing, drilling or other dust producing activities.

Here we describe a cluster of Beryllium-sensitized workers from a non-Beryllium-related industry who were sensitized due to environmental exposure to beryllium-containing concrete dust. Initially a patient with diagnosed sarcoidosis demonstrated beryllium-sensitization, leading to the reclassification of his diagnosis as CBD. Thorough assessment of his working place did not identify a source of Beryllium. However, BeLPTs were also performed for his colleagues demonstrating Beryllium-sensitization in 5 out of 20 individuals tested.

Therefore we hypothesized an environmental factor inducing Beryllium sensitization. Further analysis revealed concrete dust used for construction works near the working place as potential source. Notably the concrete factory is located near the working place of the affected persons.

This concrete dust contained sevenfold as much Beryllium as “control” dust from a northern region of Germany (Hamburg), which supports the role of concrete dust as a potential trigger for Beryllium sensitization.

FV469 Lungenkrebs, Rauchen und berufliche Indikatoren für sozio-ökonomischen Status und Prestige in der SYNERGY-Studie

Autoren Hovanec J¹, Siemiątycki J², Conway DI³, Jöckel KH⁴, Olsson A⁵, Straif K⁵, Schüz J⁵, Kromhout H⁶, Kendzia B¹, Pesch B¹, Brüning T¹, Behrens T¹

Institute 1 Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung, Institut der Ruhr-Universität Bochum (Ipa); 2 Hospital Research Center (Crchum) and School of Public Health, University of Montreal; 3 School of Medicine, Dentistry, and Nursing, University of Glasgow; 4 Institut für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Universitätsklinikum Essen; 5 International Agency for Research on Cancer; 6 Environmental Epidemiology Division, Institute for Risk Assessment Sciences, Utrecht University

DOI 10.1055/s-0039-3403063

Hintergrund: Wir untersuchten die Assoziation von Lungenkrebs und beruflichem sozio-ökonomischen Status (SES) sowie Prestige unter Einbeziehung detaillierter Angaben zum Rauchverhalten im Rahmen des SYNERGY-Projektes.

Methoden: Zwölf Fall-Kontrollstudien aus Europa und Kanada wurden ausgewertet. Berufliche Indikatoren waren der International Socio-Economic Index of Occupational Status (ISEI) für SES, sowie die Standard International Occupational Prestige Scale (SIOPS) für Prestige. ISEI (Wertebereich geviertelt, niedrig bis hoch) wurde dem längsten Beruf zugewiesen. Für SIOPS wurde ein zeitlich gewichteter Durchschnittswert für die Berufsbiographie ermittelt und anhand der Verteilung der Kontrollen in Tertile (niedrig bis hoch) unter-

teilt. Zudem wurden Trajektorien der SIOPS-Tertile zwischen erstem und letztem Beruf abgebildet (abwärts, unverändert oder aufwärts). Wir berechneten Odds Ratios (OR) und 95% Konfidenzintervalle (KI) mithilfe logistischer Regressionsmodelle, adjustiert für Alter, Studie, Rauchverhalten, sowie zusätzlich für Risikoberufe und Bildung. SES wurde stratifiziert nach Geschlecht ausgewertet, Prestige beschränkt auf Männer. Weitere Analysen verwendeten alternative SES-Indikatoren und Berufsphasen und untersuchten Assoziationen in Subgruppen.

Ergebnisse: Die Analyse umfasste 17021 Lungenkrebsfälle (11433 Männer) und 20885 Kontrollen (14147 Männer). Beim Zusammenhang von SES und Lungenkrebs wurde auch nach Adjustierung für das Rauchverhalten ein sozialer Gradient deutlich, mit höchsten Risiken für den niedrigsten SES. Für Männer zeigten sich höhere Risiken als für Frauen (ISEI niedrig vs. hoch: Männer OR 1,84 KI 1,61–2,09, Frauen OR 1,54 KI 1,20–1,98). Bei der Analyse des Prestige bei Männern nahm das OR mit sinkendem SIOPS zu, auch nach Adjustierung für Risikoberufe und Bildung (niedrig vs. hoch: OR 1,44 KI 1,32–1,57). Die OR für den Verlust von beruflichem Prestige (vs. unverändert hohes Prestige) waren teilweise erhöht (z. B. von mittlerem zu niedrigem SIOPS: OR 1,24 KI 1,08–1,41).

Schlussfolgerung: Der Zusammenhang von Lungenkrebs und beruflichem SES sowie Prestige konnte nur teilweise durch das Rauchverhalten erklärt werden. Eine weitergehende Klärung erfordert insbesondere die weitere Untersuchung beruflicher Krebsrisiken.

FV550 Verdacht auf exogen allergische Alveolitis durch Kühlschmierstoffe: Was kann serologisch getestet werden?

Autoren Kesphol S¹, Warfolomeow I², Schneider G³, Maryska S¹, Meurer U¹, Brüning T¹, Merget R¹, Raulf M¹

Institute 1 Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung, Institut der Ruhr-Universität Bochum (Ipa); 2 Berufsgenossenschaft Holz und Metall (Bghm), Mainz; 3 Institut für Arbeitsschutz und Arbeitssicherheit der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (Ifa), St. Augustin

DOI 10.1055/s-0039-3403064

Eine berufliche Exposition gegen wassergemischte Kühlschmierstoffe (KSS) kann eine exogen allergische Alveolitis (Typ III und IV Immunreaktion, Berufskrankheit (BK) Nr. 4201) bei Beschäftigten verursachen. Da die Krankheitsinzidenz insgesamt sehr niedrig ist (eine aktuelle Querschnittstudie aus Großbritannien beschrieb 36 EAA-Fälle durch KSS von 2002–2017), stehen kaum serologische Testverfahren zur Abklärung einer klinisch relevanten KSS-Antigenexposition zur Verfügung.

Im Rahmen einer BK4201 Verdachtsanzeige durch KSS wurden in Arbeitsplatzproben des Beschäftigten bakterielle Kontaminationen identifiziert und Proteinantigene sowohl aus den KSS-Proben direkt als auch den identifizierten Bakterienisolaten extrahiert, im SDS-Silbergel und IgG-Immunoblot analysiert und zur serologischen Quantifizierung des spezifischen (s)IgGs an ImmunoCAPs gekoppelt. Insgesamt wurden 4 KSS-Arbeitsplatz-Antigene und 5 Bakterien-Antigene (*Pseudomonas oleovorans*, *P. spec.*, *P. alcaliphila*, *Paenibacillus glucanolyticus* und *Corynebacterium amycolatum*) hergestellt, charakterisiert und getestet. Zur Bewertung der serologischen sIgG-Konzentrationen wurden Seren von 20 gesunden, nicht KSS-exponierten Probanden (Referenzkollektiv) getestet. In dem Serum des BK-Verdachtsfalls wurden sowohl qualitativ im Immunoblot als auch quantitativ in der sIgG-Serologie erhöhte Reaktionen (im Vergleich zu den Referenzen) auf alle getesteten KSS-Arbeitsplatz-Antigene und alle Pseudomonaden-Antigene gemessen. Serologische Testungen dieser KSS- und Bakterien-Antigene in 10 weiteren Seren von Patienten mit beruflicher KSS-Exposition und klinischen Symptomen einer EAA aus anderen Metall-verarbeitenden Betrieben wurden ebenfalls serologisch auf die KSS- und Bakterien-Antigene getestet. Auch hier waren in 9 von 10 Fällen erhöhte sIgG-Konzentrationen gegen KSS-Antigene, sowie in 7 von 10 Fällen erhöhte sIgG-Werte auf Pseudomonaden-Antigene messbar. Pseudomonaden sind demnach relevante Antigene in wassergemischten Kühlschmierstoffen mit mikrobiellen Kontaminationen. Bei Verdacht auf eine KSS-induzierte EAA stehen jetzt zur Ergänzung der serologischen Diagnostik geeignete Antigene zur Verfügung.

Freie Vorträge (FV02) – Sektion Infektiologie und Tuberkulose

Neue praxisrelevante Forschungsergebnisse zu Bronchiektasen und pneumologischen Infektionen

FV460 Nutzung der elektronischen Arzneimittelverordnung zur Optimierung der Therapiedauer bei Pneumonie und COPD-Exazerbation

Autoren Leo F¹, Bannehr M¹, Semper H¹, Grohé C¹
Institut 1 Klinik für Pneumologie, Evangelische Lungenklinik Berlin
DOI 10.1055/s-0039-3403065

Hintergrund: Im klinischen Alltag ist die Behandlungsdauer bei ambulant und nosokomial erworbenen Pneumonien (CAP und HAP) und COPD-Exazerbation (AECOPD) oft länger als in den nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen. Antibiotic-Stewardship-(ABS-)Interventionen können dazu beitragen, die Leitlinienadhärenz zu erhöhen. Durch Vermeidung unnötig langer Therapien können unerwünschte Wirkungen reduziert sowie Krankenhausliegedauer und Antibiotikaverbrauch gesenkt werden.

Methoden: Im Rahmen eines ABS-Pilotprojektes an der Klinik für Pneumologie der Evangelischen Lungenklinik Berlin wurde ein ABS-Interventionstool, bestehend aus einer „Automatic Stop Order“ mit „Clinical Decision Support“, in das elektronische Arzneimittelverordnungssystem implementiert. Die Dauer der Antinfektivtherapie bei Patienten mit CAP, HAP und AECOPD in den 24 Wochen vor der Intervention und in den 24 Wochen nach Intervention wurde retrospektiv ausgewertet. Die mittlere Therapiedauer vor und nach Intervention wurde mit dem t-Test für unverbundene Stichproben verglichen, mit dem Chi-Quadrat-Test wurde der Anteil der leitliniengerecht behandelten Patienten vor und nach Intervention verglichen.

Ergebnisse: Ausgewertet wurde die Dauer der antiinfektiven Therapie bei 210 Patienten (109 Patienten vor vs. 101 Patienten nach Intervention). Die mittlere Therapiedauer vor vs. nach Intervention lag indikationsübergreifend bei 9,59 vs. 7,25 Tagen ($p < 0,001$), bei CAP 9,93 vs. 7,21 Tage ($p < 0,001$), bei HAP 10,21 vs. 7,81 Tage ($p = 0,05$) und bei AECOPD 8,41 vs. 6,83 Tage ($p = 0,14$). Der Anteil der leitliniengerechten Therapiedauern lag vor Intervention bei 35,8% (39/109 Patienten und nach Intervention bei 69,3% (70/101 Patienten).

Schlussfolgerung: „Automatic Stop Order“ und „Clinical Decision Support“ bei der elektronischen Arzneimittelverordnung sind effektive ABS-Tools zur Optimierung der Therapiedauer und Verbesserung der Leitlinienadhärenz bei der antiinfektiven Behandlung der Pneumonie.

FV51 Evaluation der prognostischen Prädiktion der CRB- und qSOFA-Kriterien bei Patienten mit Pneumonie und schwerer Immunsuppression

Autoren Frantz S¹, Schulte-Hubbert B², Kolditz M³
Institute 1 Uniklinikum Dresden, Medizinische Klinik 1, Pneumologie; 2 Medizinische Klinik und Poliklinik I; Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden Universitätsmukoviszidosezentrum „Christiane Herzog“ (Umc); 3 Universitätsklinikum Dresden; Bereich Pneumologie
DOI 10.1055/s-0039-3403066

Hintergrund: Ein erheblicher Anteil von Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie (CAP) leidet an einer schweren Immunsuppression. Empfohlene Scores zur Risikoprädiktion sind bei dieser Patientengruppe bisher nicht validiert.

Methoden: Es handelt sich um eine retrospektive Kohortenstudie am Uniklinikum Dresden zwischen 2014 und 2017 mit Einschluss konsekutiver Patienten mit CAP und schwerer Immunsuppression (u. a. Neutropenie, hämatologische Neoplasie, Z. n. allogener Stammzell- oder Organtransplantation, HIV-Infektion mit CD4-Zellen $< 200/\mu\text{l}$, zytostatische oder rheumatologische immunsuppressive Therapie innerhalb der letzten 3 Monate, Prednisolon-Äquivalent $> 10 \text{ mg/d} > 3$ Monate). Patienten mit dokumentierter Therapielimitation oder direkter Aufnahme auf die Intensivstation wurden ausgeschlossen. Die

CRB-65- und qSOFA-Kriterien wurden bei Erstvorstellung dokumentiert. Der primäre Endpunkt war definiert als Notwendigkeit mechanischer Beatmung oder von Vasopressoren (MVVS) und/oder Krankenhausletalität.

Ergebnisse: Von 198 eingeschlossenen Patienten erfüllten 41 (21%) den primären Endpunkt, 19 (10%) verstarben. Das Alter war kein unabhängiger Prädiktor, dagegen waren sowohl der CRB- als auch der qSOFA-Score in der Kaplan-Meier-Analyse sowie in der multivariaten Analyse unabhängig von anderen Prädiktoren mit dem primären Endpunkt assoziiert (jeweils $p < 0,001$). In der ROC-Analyse erreichten beide Scores eine moderate Prädiktion (AUC 0,70 bzw. 0,69), bei 0 vorliegenden Kriterien zeigte sich ein NPV von jeweils 89% (13/120 bzw. 12/105 Patienten „übersehen“). Bei ≥ 2 Kriterien resultierten PPVs von 44 bzw. 58%.

Diskussion: Sowohl die CRB- als auch die qSOFA-Kriterien zeigen eine moderate prognostische Aussagekraft. Ihr NPV ist nicht ausreichend zum sicheren Ausschluss von Komplikationen. Bei > 1 positivem Score-Kriterium besteht ein hohes Risiko eines Organversagens.

FV225 Anti-IL5 und anti-IL5R-alpha Therapie bei Patienten mit klinisch signifikanten Bronchiektasen und einem eosinophilen Endotyp: eine retrospektive Fallserie

Autoren Rademacher J¹, Konwert S¹, Fuge J¹, Dettmer S², Welte T¹, Ringshausen FC¹
Institute 1 Klinik für Pneumologie, Medizinische Hochschule Hannover; 2 Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Institut für Radiologie, Medizinische Hochschule Hannover
DOI 10.1055/s-0039-3403067

Bronchiektasen stellen eine ätiologisch heterogene Erkrankung und dementsprechend häufig eine diagnostische und therapeutische Herausforderung dar. Die Therapie mit Mepolizumab oder Benralizumab hat bei Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma zu einer Reduktion der Exazerbationsrate geführt. Es gibt wenige Hinweise auf einen eosinophilen Endotyp bei Bronchiektasen.

Das Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung des Effektes einer antieosinophilen Therapie bei ausgewählten Patienten mit der primären Diagnose von Bronchiektasen und reproduzierbar erhöhten Eosinophilenzahlen im Blut.

Insgesamt wurden in der Zeit von Januar 2016 bis Oktober 2018 450 Patienten regelmäßig in der Bronchiektasen-Ambulanz der Medizinischen Hochschule Hannover betreut. Davon hatten 17% eine wiederholte Bluteosinophilenzahl ≥ 300 Zellen/ μL während klinischer Stabilität. In 21 Patienten haben wir uns aufgrund einer refraktären Erkrankung trotz intensivierter Therapie für eine antieosinophile Therapie entschieden. 12 Patienten haben Mepolizumab und 9 Patienten Benralizumab erhalten und es wurde eine Verlaufskontrolle nach 3 und 6 Monaten (inklusive Exazerbationsrate, Sputummenge, modifizierter Medical Research Council [mMRC] als Dyspnoeskala, Lebensqualität als Visuelle Analogskala [VAS]) durchgeführt.

In der Patientengruppe waren 48% weiblich und das mediane Alter lag bei 55 (IQR 51–58) Jahren. Nach 6 Monaten Therapie zeigte sich eine Verbesserung der FEV1 von 53 (40–69) auf 68 (38–94) %/Soll ($p = 0,033$). Die Exazerbationsrate konnte von 3 (1–6) auf 1 (0–3) reduziert werden ($p = 0,059$). Ähnliche Ergebnisse erbrachten die mMRC von 2 (1–3) auf 0 (0–1) ($p = 0,008$), die Lebensqualität (VAS) von 4 (3–6) auf 7 (5–8) ($p = 0,002$), die Eosinophilenzahl von 800 (550–1240) auf 100 (0–100) Zellen/ μL ($p < 0,001$) und das Sputumvolumen von 10 (8–25) ml auf 8 (0–14) ml ($p = 0,009$). Bei allen Patienten mit oraler Steroidtherapie (14) konnte diese reduziert (6) oder beendet (8) werden.

Unsere Fallserie deutet darauf hin, dass eine Anti-IL5 und anti-IL5R α Therapie eine Option für Patienten mit schwerer Bronchiektasen-Erkrankung und einer begleitenden Eosinophilie darstellen könnte.

FV85 Der Einfluss von Gastroösophagealem Reflux und Protonenpumpeninhibitoren auf Exazerbationen bei Bronchiectasen: Daten aus dem Deutschen Bronchiectasenregister PROGNOSIS

Autoren Pink I¹, Rademacher J¹, Konwert S¹, de Roux A², Barten-Neiner C³, Zurawski A⁴, Welte T⁵, Ringshausen FC⁵

Institute 1 Medizinische Hochschule Hannover; 2 Pneumologische Praxis am Schloss Charlottenburg – Berlin; 3 Capnetz – Community Acquired Pneumonia Network; 4 Breath – Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease Hannover; Dzl – Deutsches Zentrum für Lungenforschung; 5 Medizinische Hochschule Hannover; Dzl – Deutsches Zentrum für Lungenforschung

DOI 10.1055/s-0039-3403068

Hintergrund: Bei Bronchiectasen sind viele Faktoren bekannt, die Einfluss auf die Exazerbationsfrequenz haben. Einer ist Gastroösophagealer Reflux (gastroesophageal reflux disease, GERD). Seit 2015 wurden 1304 Patienten mit Bronchiectasen in das Deutsche Bronchiectasenregister PROGNOSIS eingeschlossen. 1000 Patientendaten wurde bezüglich des Einflusses von GERD und einer Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) analysiert.

Methoden: 191 von 1000 Bronchiectasenpatienten hatten GERD als Ätiologie/Komorbidity/anamnestisch (GERD-Gruppe), 145 eine Therapie mit PPI (PPI-Gruppe), die Kontrollgruppe umfasste 664 Patienten. Für signifikante Unterschiede erfolgte der exakte Test nach Fisher oder Mann-Whitney-U-Test, um Störfaktoren auszuschließen eine multivariate Analyse.

Ergebnisse: Medianes Alter der GERD-Gruppe war 63 Jahre, 60 J. der Kontroll- und 73 J. der PPI-Gruppe. Die FEV1%/Soll lag bei 57 in der PPI- vs. 73 in der GERD- und 72 in der Kontrollgruppe, damit in der PPI-Gruppe signifikant niedriger ($p < 0.001$). Die GERD- und PPI-Gruppen zeigten signifikant mehr Patienten mit Body-mass-index (BMI) $> 25 \text{ kg/m}^2$ im Vergleich zur PPI-Gruppe ($p < 0.001$). Die mediane Exazerbationsrate der Kontroll- war 1 (IQR 0–3) vs. 2 in PPI- und GERD-Gruppe (IQR 0–3 and 1–4), mit signifikantem Unterschied zwischen GERD- und Kontrollgruppe ($p = 0.001$). Nach Adjustieren, signifikant höheres Risiko für ≥ 3 Exazerbationen (OR 2.1; 95% confidence interval (CI) 1.4, 3.0; $p < 0.001$) und mind. 1 Hospitalisation (OR 1.8; 95% CI 1.1, 2.3; $p < 0.001$) bei GERD. Kein erhöhtes Risiko für ≥ 3 Exazerbationen in der PPI-Gruppe, jedoch 1.6-fach höheres Risiko für 1 Hospitalisation (OR 1.6; 95% CI 1.1, 2.3, $p = 0.019$), bei allerdings signifikant mehr kardiovaskulären Neben-erkrankungen in dieser Gruppe ($p < 0.001$, $p = 0.001$).

Zusammenfassung: GERD bei Bronchiectasen ist mit einem 2,1-fach erhöhten Risiko für ≥ 3 Exazerbationen und 1,8-fach für mind. 1 Hospitalisation assoziiert. Ob eine PPI-Therapie zur Reduktion von Exazerbationen führt, ist weiterhin unklar. Weitere wissenschaftliche Untersuchungen und klinische Studien sind notwendig, um den Pathomechanismus des Exazerbationstriggers besser zu verstehen.

FV289 Pulmonale Infektionen durch nicht-tuberkulöse Mykobakterien-Erfahrungen im klinischen Alltag

Autoren Throne T¹, Junghanß S¹, Peschke A¹, Höffken G², Kolditz M³, Koschel D²

Institute 1 Abteilung Innere Medizin und Pneumologie, Fachkrankenhaus Coswig; 2 Abteilung Innere Medizin und Pneumologie, Fachkrankenhaus Coswig; Medizinische Klinik 1, Bereich Pneumologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden; 3 Medizinische Klinik 1, Bereich Pneumologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden

DOI 10.1055/s-0039-3403069

Hintergrund: Die Bedeutung von pulmonalen Infektionen durch nicht-tuberkulöse Mykobakterien (NTM) hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen. Dabei ist es wichtig Kolonisierungen von behandlungsbedürftigen Infektionen zu unterscheiden, insbesondere unter der Berücksichtigung einer langwierigen und häufig mit Nebenwirkungen behafteten und nicht immer erfolgreichen medikamentösen Therapie.

Methodik: Es erfolgte eine retrospektive Analyse von Patienten mit bakteriologischem Nachweis von NTM im respiratorischen Sekret die im Zeitraum vom 01.01.2008 bis 31.12.2017 im Fachkrankenhaus Coswig diagnostiziert und ggf. behandelt wurden.

Ergebnisse: Insgesamt erfolgte bei 315 Patienten der Nachweis von NTM in respiratorischen Sekreten (72% Männer, Durchschnittsalter 68,3 Jahre, Altersspanne 31 bis 90 Jahre). 74% der Patienten waren (Ex-)Raucher. Relevante Komorbiditäten waren COPD (48%) und Bronchiectasie (16%). Zum Diagnosezeitpunkt hatten die Patienten in der Medikation inhalative (48%) oder orale (5%) Kortikosteroide. Nachgewiesen wurden u. a. folgende Mykobakterienspezies: *Mycobacterium avium intracellulare Complex* (MAC) (49%), *M. goodii* (13,3%), *M. kansasii* (7,9%) und *M. fortuitum* (7,3%), *M. chelonae/immuno-genium* (4,8%), *M. xenopi* (4,1%) und *M. malmoense* (2,8%). Eine Infektion durch NTM nach ATS-Kriterien lag bei 95 Patienten (30%) vor, davon erhielten 88 Patienten (93%) eine antimykobakterielle Therapie, die bei 84 Patienten (88%) nach publizierten Empfehlungen erfolgte. Bei zwei Patienten (2,3%) erfolgte zusätzlich, bzw. alleinig eine operative Therapie.

Zusammenfassung: Der Nachweis von NTM in Atemwegsekreten bei Patienten ist nicht selten, insbesondere bei Komorbiditäten (COPD und Bronchiectasien) und Vormedikation mit inhalativen Kortikosteroiden. Allerdings liegt bei nur ca. einem Drittel eine eigentliche Infektion durch NTM vor. In der Regel kann bei Indikation eine anti-mykobakterielle Therapie nach publizierten Empfehlungen erfolgen.

FV526 Erstnachweis von nichttuberkulösen Mykobakterien bei Patienten mit Bronchiectasen-Erkrankung – Daten aus dem europäischen Bronchiectasen-Register EMBARC

Autoren Ewen R¹, Loebinger M², Aliberti S³, Chalmers JD⁴, Haworth C⁵, Polverino E⁶, Welte T¹, Ringshausen FC¹

Institute 1 Klinik für Pneumologie, Medizinische Hochschule Hannover; 2 Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust; Host Defence Unit; Imperial College London; 3 Pathophysiology and Transplantation; Pad. Litta, 1° Piano; Irccs Fondazione Policlinico; 4 College of Life Sciences; Lecturer in Respiratory Medicine, University of Dundee; 5 Royal Papworth Hospital NHS Foundation Trust; Cambridge Centre for Lung Infection; 6 Vall D' Hebron University Hospital – Vhir, Ciber; Respiratory Disease Department

DOI 10.1055/s-0039-3403070

Einleitung: Die Infektion mit nichttuberkulösen Mykobakterien (NTM) ist eine potenzielle Komplikation bei Patienten mit Bronchiectasen-Erkrankungen. Die Inzidenz der NTM-Infektion und die Risikofaktoren sind in diesem Kollektiv bislang weitgehend unbekannt.

Methoden: Das europäische Bronchiectasen-Register EMBARC ist eine prospektive Beobachtungsstudie, die Patienten mit CT-gesicherten Bronchiectasen aus 30 Ländern einschließt. Für die aktuelle Analyse wurden 4085 Patienten, bei denen zu Studienbeginn keine klinische Diagnose einer NTM-Infektion bekannt war und negative Sputumkulturen für Mykobakterien in den letzten 12 Monaten vorlagen, über 4 Jahre beobachtet. Risikofaktoren für eine NTM-Infektion während des Beobachtungszeitraums wurden in Anlehnung an die Kriterien der ATS/IDSA mit Hilfe einer logistischen Regressionsanalyse analysiert.

Ergebnisse: Während der Verlaufsbeobachtung konnten bei 1905 der 4085 Patienten wenigstens einmal Mykobakterien in der Sputumkultur nachgewiesen werden. Das mittlere Alter dieser Kohorte lag bei 68 Jahren, 58,5% waren Frauen. Davon entwickelten im Beobachtungszeitraum 87 Patienten (4,6%) eine aktive NTM-Infektion mit Nachweis von *M. avium Complex* ($n = 58$), *M. abscessus Complex* ($n = 19$), *M. fortuitum* ($n = 5$), *M. simiae* ($n = 2$), *M. kansasii* ($n = 2$) und *M. malmoense* ($n = 1$). In der logistischen Regressionsanalyse konnten höheres Lebensalter (Odd Ratio [OR] 1,04; 95% KI 1,02–1,07; $p = 0,002$), weibliches Geschlecht (OR 1,87; 95% KI 1,07–3,29; $p = 0,03$), ICS-Therapie (OR 2,00; 95% KI 1,22–3,30; $p = 0,006$), niedriger BMI (OR 0,93; 95% KI 0,89–0,98; $p = 0,003$) und eine ABPA (OR 3,06; 95% KI 1,01–9,24; $p = 0,04$) als Risikofaktoren identifiziert werden. Der Schweregrad der Bronchiectasen-Erkrankung, definiert durch die CT-Morphologie oder etablierte Scoring-Systeme identifiziert, korrelierte hingegen nicht mit dem Auftreten einer NTM-Infektion.

Schlussfolgerung: Die aktuelle Analyse bestätigt, dass sich die klassischen Risikofaktoren für NTM-Infektionen wie höheres Lebensalter, weibliches Geschlecht und niedriger BMI auch bei Bronchiectasen-Patienten finden. Die starke Assoziation mit einer ABPA legt nahe, diese Patienten hinsichtlich NTM zu screenen. Der Zusammenhang mit einer ICS-Therapie erfordert weitere Untersuchungen.

Freie Vorträge (FV03) – Sektion Allergologie und Immunologie

Freie Vorträge der Sektion Allergologie und Immunologie

FV138 Asthmaphänotypen in der ALL Age Asthma Kohorte „ALLIANCE“ des DZL – Aktueller Stand, Ergebnisse, Ausblick

Autoren Bahmer T¹, Weckmann M², Dittrich AM³, Schaub B⁴, Happle C⁵, Fuchs O⁶, Grychtol R⁷, Ricklefs I⁸, Maison N⁹, Thiele D¹⁰, Skevaki C¹¹, Nikolaizik W¹², Rietschel E¹³, König I¹⁴, Hansen G¹⁵, Kopp M¹⁶, Rabe KF¹⁷, von Mutius E¹⁸

Institute 1 Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Universitätsklinik Schleswig-Holstein, Campus Kiel; 2 Päd. Pneumologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck; Airway Research Center North (Arcn), Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (Dzl); 3 Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Medizinische Hochschule Hannover; 4 Dr. von Haunersches Kinderspital; 5 Klinik für Pneumologie, Medizinische Hochschule Hannover; 6 Paediatric Pulmonology, Universitätsklinik für Kinderheilkunde; 7 Department of Pediatrics, Allergology and Neonatology, Hannover Medical School; German Center for Lung Research, Biomedical Research in End Stage and Obstructive Lung Disease/Breath Hannover; Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Medizinische Hochschule Hannover; 8 Sektion für Pädiatrische Pneumologie, UKSH Lübeck; 9 Dr. von Haunersches Kinderspital, Klinikum der LMU München, Allergologie; Deutsches Zentrum für Lungenforschung, Comprehensive Pneumology Center Munich (Cpc-M); 10 Institut für Medizinische Biometrie und Statistik, Lübeck; 11 Chrysanthi Skevaki, Institute of Laboratory Medicine and Pathobiochemistry, University Hospital of Giessen and Marburg; 12 Sektionsleitung Kinderpneumologie, UK Gießen-Marburg, Standort Marburg; 13 University Children's Hospital, University of Cologne, Cologne, Germany; Mukoviszidose-Zentrum Köln, Pädiatrische Pneumologie und Allergologie, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Uniklinik Köln; 14 Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Campus Lübeck; 15 Pädiatrische Pneumologie und Neonatologie, Medizinische Hochschule Hannover; 16 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck; 17 Lungenclinic Grosshansdorf GmbH, Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie, Airway Research Center North (Arcn), Deutsches Zentrum für Lungenforschung (Dzl); 18 Dr. von Haunersches Kinderspital, Klinikum Innenstadt; Deutsches Zentrum für Lungenforschung, Comprehensive Pneumology Center Munich (Cpc-M)
DOI 10.1055/s-0039-3403071

Hintergrund: Die Abgrenzung unterschiedlicher Asthmaphänotypen ist im Kindes- wie im Erwachsenenalter mit therapeutischen Konsequenzen verbunden und es existierten jeweils Zeit- und Entwicklungsfenster von besonderer klinischer Bedeutung. Eine Phänotypisierung kann anhand des Triggers (allergisch vs. nicht-allergisch), der altersabhängigen klinischen Präsentation (Exazerbations-prädominant vs. fixierte Atemwegsobstruktion vs. viral oder multiple Trigger Wheeze), oder der Inflammationscharakteristika erfolgen (T2-Hi vs. T2-Lo).

Fragestellung: Querschnittsvergleich der demographischen, funktionellen und inflammatorischen Charakteristika von Patienten mit neuer Asthmasymptomatik und bestehender Asthmasymptomatik (ED < vs. ≥ 12 Mon.) in unterschiedlichen Altersstufen (6 Mon.–6 Lj./6 Lj.–12 Lj./12 Lj.–18 Lj./18 Lj.–40 Lj./> 40 Lj.) bei Studieneinschluss.

Methoden: In der ALLIANCE-Studie wurden seit Beginn der Rekrutierung in 2013 insgesamt 525 Kinder und 218 Erwachsene mit Wheeze oder Asthma (WA), sowie 350 gesunde Kontrollen (GK) eingeschlossen (Stand 08/2019). In jährlichen Abständen werden klinische Angaben, Lungenfunktion, und Symptome strukturiert erfasst, sowie Blut- und Biomaterial zur inflammatorischen, allergologischen, molekularen und genetischen Diagnostik abgenommen.

Ergebnisse: Über die Altersgruppen hinweg zeigte sich ein heterogenes Bild bezüglich der prädominanten Phänotypen. Die höchste absolute Zahl an eosinophilen Granulozyten im Blut (MW ± SD) wurde bei WA im 6–12 Lj. gemessen (540 ± 370/µl) während GK im 18–40 Lj. die niedrigsten Werte aufwiesen

(170 ± 100/µl; p < 0,001). Der Gesamt IgE-Wert lag über alle Gruppen hinweg zwischen min. 41 ± 52 (GK 18–40 Lj.) und max. 801 ± 2690 kU/L (WA 18–40 Lj.). Für die erwachsenen Studienteilnehmer lagen die Werte für FeNO zwischen 15 ± 6 (GK 18–40 Lj.) und 39 ± 41 ppb (WA > 40 Lj.).

Schlussfolgerung: Die ALLIANCE-Kohorte bildet das Spektrum unterschiedlicher Asthmaphänotypen über die gesamte Lebenszeit ab. Die Rekrutierungskriterien und die longitudinale Struktur der Kohorte erlauben es Mechanismen der Krankheitsentstehung, Erkrankungs persistenz, aber auch der Symptomremission in unterschiedlichen Zeitfenstern auf molekularer, zellulärer, genetischer und Transkriptionsebene zu untersuchen.

FV551 Benralizumab reduziert Blut-Basophile bei Patienten mit schwerem Asthma

Autoren Marchewski H¹, Schwefel G¹, Bratke K¹, Virchow JC¹, Lommatzsch M¹

Institut 1 Uni Rostock

DOI 10.1055/s-0039-3403072

Hintergrund: Benralizumab führt zur Depletion von Blut-Eosinophilen bei Patienten mit schwerem Asthma, über Wirkungen auf Blut-Basophile ist wenig bekannt.

Methoden: In dieser Studie (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03652376) wurden Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma mit 3 Dosen Benralizumab (je 30 mg) behandelt: bei Studieneinschluss, und 1 und 2 Monate nach Studieneinschluss. Untersuchungen erfolgten bei Studieneinschluss, und 3 (Zeitpunkt 2) und 5 Monate (Zeitpunkt 3) nach Studieneinschluss. Blut-Basophilie wurden mit 2 unterschiedlichen Methoden bestimmt: Durchflusszytometrie unter Einsatz eines Fluoreszenz-Farbstoffs, welcher Nukleinsäuren anfärbt (Sysmex XE5000)(Methode 1), und 4-Farben-Durchflusszytometrie, welche Basophile als Lineage-negative, HLA-DR-negative und CD123-positive Zellen identifiziert (Methode 2).

Ergebnisse: Zwanzig Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma (medianes Alter: 56,5 Jahre; 11 Männer, 9 Frauen) wurden in diese Studie eingeschlossen. Die Benralizumab-Therapie führte zum Zeitpunkt 2 zu einer Depletion der Blut-Eosinophilen (0 Zellen/µl Blut) und einer deutlichen Verbesserung der Asthma-Kontrolle (Anstieg des medianen ACT-Wertes von 11 auf 21 Punkte). Die Blut-Basophilen (Medianwert, Minimum-Maximum) fielen von 40 Zellen/µl (20–100) bei Studieneinschluss auf 10 Zellen/µl (0–30) zum Zeitpunkt 2 (Methode 1) bzw. von 53 Zellen/µl (13–98) auf 6 Zellen/µl (0–18) (Methode 2).

Schlussfolgerung: Eine Benralizumab-Therapie führt zu einer deutlichen Reduktion der Blut-Basophilen bei Patienten mit schwerem Asthma. Klinische Effekte von Benralizumab bei schwerem Asthma könnten daher teilweise auch durch die Blut-Basophilen-Reduktion bedingt sein.

Unterstützung: Diese Studie wurde durch AstraZeneca (ESR-16-124 73) finanziell unterstützt.

FV241 Umstellung der Antikörpertherapie bei schwerem eosinophilem Asthma bronchiale von anti-IL5- auf anti-IL5-Rezeptor Antikörper

Autoren Drick N¹, Milger K², Korn S³, Buhl R³, Schuhmann M⁴, Herth FJF⁵, Kendziora B⁶, Bergmann KC⁶, Taube C⁷, Welte T¹, Suhling H¹

Institute 1 Klinik für Pneumologie, Medizinische Hochschule Hannover; 2 Medizinische Klinik V, Comprehensive Pneumology Center (Cpc-M), Mitglied des Dzl, Klinikum der Universität München; Department of Internal Medicine V, Ludwig-Maximilians-University of Munich, Munich; Comprehensive Pneumology Center (Cpc-M), Member of the German Center for Lung Research (Dzl), Munich, Germany; 3 III. Medizinische Klinik, Schwerpunkt Pneumologie, Universitätsmedizin Mainz, Deutschland; 4 Pneumologie und Beatmungsmedizin, Universitätsklinikum, Thoraxklinik Heidelberg; 5 Institute of Internal Medicine III – Pneumology, Thoraxklinik, University Hospital Heidelberg; 6 Allergie-Centrum-Charité, Charite-Universitätsmedizin; 7 Klinik für Pneumologie, Universitätsklinikum Essen – Ruhrlandklinik
DOI 10.1055/s-0039-3403073

Hintergrund: Bei einem Teil der Patienten mit schwerem eosinophilem Asthma bronchiale zeigt eine IL5-Antikörpertherapie unzureichende Effekte. Ob

die Umstellung auf eine IL5-Rezeptor-Antikörpertherapie erfolgreich ist, soll die aktuelle Studie klären.

Methoden: Retrospektive, multizentrische Auswertung von Patienten, die von einer IL5 Antikörpertherapie auf eine IL5-Rezeptor Antikörpertherapie umgestellt wurden. Es erfolgte ein Vergleich von Asthmakontrolle (ACT), Lungenfunktion, Begleittherapie und Exazerbationen vor Therapiebeginn (T1), unter Therapie mit einem IL5-Antikörper (T2) und 4 Monate nach Umstellung auf einen IL5-Rezeptor Antikörper (T3).

Ergebnisse: 60 Patienten wurden ausgewertet, die häufigsten Gründe für eine Umstellung waren fehlendes subjektives Ansprechen, Exazerbationen und oraler Steroidbedarf. Der Vergleich zwischen den Therapien zeigte eine signifikante Verbesserung der Asthmakontrolle (Median des ACT von 10 (T1) auf 16 (T2) bzw. 19 (T3); $p < 0,001$) und der Lungenfunktion (von 61%pred. (T1 und 2) auf 68% pred. (T3) ($p = 0,001$)). Der orale Steroidbedarf nahm ab. Nach 4 Monaten unter IL5-Rezeptor Antikörpertherapie wurde diese bei 10 Patienten beendet.

Schlussfolgerung: Ein Wechsel einer IL-5- auf eine IL-5-Rezeptor Antikörpertherapie kann zu einer Verbesserung der Asthmakontrolle führen. Offen bleibt, welche Patienten von einer Umstellung profitieren.

FV269 The impact of intranasal staphylococcal enterotoxin B treatment on the inflammatory and functional phenotype of allergic asthma

Autoren Jorde I¹, Hildebrand C¹, Schreiber J¹, Stegemann-Koniszewski S¹
Institut 1 University Hospital for Pneumology, Otto-von-Guericke University Magdeburg
 DOI 10.1055/s-0039-3403074

Allergic asthma is a particularly heterogeneous chronic inflammatory condition of the airways that affects an increasing number of patients. Correlations between colonization with *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) and the development of allergic asthma have been recognized but remain incompletely understood. Interestingly, a substantial number of patients with severe asthma not reacting to common allergens show IgE specific for *S. aureus* enterotoxins. Based on this and other findings, *S. aureus* enterotoxin B (SEB) has been proposed to display a central player in the interplay between *S. aureus* carriage and allergic asthma.

We are seeking further mechanistic insights into the effects of SEB on the development and the phenotype of allergic asthma using a mouse model (C57Bl/6) for allergic asthma which is based on a local antigen challenge following peripheral sensitization with the model antigen ovalbumin (OVA). Here, we are analyzing the effects of intranasal treatment with SEB. We are assessing the recruitment of immune cells to the respiratory tract and the production of cytokines and OVA specific IgE.

Naïve mice, without additional treatment, react to intranasal treatment with SEB in a dose dependent manner. This reaction is mainly comprised of the recruitment of immune cells to the respiratory tract. Interestingly, the recruited cells include eosinophils, which are typically also increased in allergic airway inflammation. Following sensitization and challenge with OVA, mice show immune cell infiltration and Th-2 cytokine production in the respiratory tract as well as presence of specific IgE. The additional treatment with SEB during the challenge phase leads to distinct dose dependent changes in cell recruitment to the respiratory tract but does not exacerbate the asthmatic phenotype. Effects SEB-treatment on Th2 cytokine production in the respiratory tract as well as the production of specific IgE are currently analyzed.

The detailed analysis of the immunological effects of SEB at on allergic asthma in the mouse model will significantly increase our mechanistic understanding of the correlations between *S. aureus* carriage, SEB-specific Ig-responses and allergic asthma.

FV417 Klinische Nutzbarkeit eines mit Serum KL-6 modifizierten GAP-Indexes bei Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD)

Autoren Bonella F¹, Hegedüs B², Gottstein E², Börner E¹, Theegarten D³, Costabel U¹

Institute 1 Zentrum für Interstitielle und Seltene Lungenerkrankungen, Klinik für Pneumologie, Ruhrlandklinik, Universitätsmedizin Essen; 2 Klinik für Thoraxchirurgie und Thorakale Endoskopie, Ruhrlandklinik, Universitätsmedizin Essen; 3 Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Essen
 DOI 10.1055/s-0039-3403075

Hintergrund: Der GAP-Index (Geschlecht, Alter, Lungenfunktion [FVC und DLCO]) ist ein validierter Index zur Vorhersage des Sterblichkeitsrisikos in Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD). KL-6, ein Mucin der Klasse 1, wird bei mehreren ILD als klinischer Biomarker zur Beurteilung der Krankheitsaktivität benutzt.

Ziel der Studie: Die KL-6-Serumlevel in einer Kohorte von ILD-Patienten zu messen und in einem modifizierten GAP-K-Index (Alter, Geschlecht, Physiologie mit Serum KL-6) bei ILD-Patienten zu untersuchen.

Patienten und Methoden: 254 konsekutive Patienten mit ILD (129 IPF, 125 NSIP) und 40 Gesundheitskontrollen wurden retrospektiv untersucht. Die KL-6-Serumkonzentrationen wurden mittels Lumipulse® G KL-6-Chemilumineszenz-Immunoassays (Fujirebio Europe, Belgien) gemessen. Der GAP-Index wurde bei 67 Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten (111 TZP) ermittelt und für den modifizierten GAP-K Index um KL-6 um folgende Punkte erweitert: KL-6 Level < 500 U/ml = 0, KL-6 500–1000 U/ml = 1, KL-6 > 1000 U/ml = 2.

Ergebnisse: KL-6-Level im Serum waren bei ILD-Patienten signifikant höher als bei den Kontrollen (1801 ± 103 U/ml vs. 253 ± 2; $p < 0,0001$; $N < 435$ U/ml). Es konnte eine signifikante negative Korrelation zwischen KL-6 und FVC% ($p = 0,0014$) bzw. KL-6 und DLCO% ($p < 0,0001$) ermittelt werden.

Der GAP-Index zeigte folgende Verteilung bei Baseline (im Verlauf): Stage 1: 12 (21), Stage 2: 46 (77), Stage 3: 9 (13). Die Modifikation durch KL-6 führte zu einer Verschiebung in 10,5% der Fälle at Baseline (9% im Verlauf). Die Verteilung des GAP-K im Detail war wie folgt: Stage 1: 8 (15); Stage 2: 53 (86). Stage 3: 6 (10). Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen NSIP und IPF hinsichtlich der Verteilung des GAP-K-Indexes.

Schlussfolgerungen: Serum KL-6 ist ein versprechender Biomarker für die Einschätzung der Krankheitsaktivität bei ILD-Patienten. Eine Modifikation des GAP-Indexes durch Serum KL-6 kann zu einer Verschiebung des GAP-Indexes führen.

FV371 The cytokine response of circulating immune cells to rhinovirus is reduced in severe asthma

Autoren Jamal Jameel K¹, Yanik S², Bühlhoff E¹, Yusuf F¹, Struck B¹, Rohde S¹, Pfeifer K¹, Kronsbein J², Koch A³, Tenbusch M⁴, Knobloch J²

Institute 1 Medical Clinic III, Bergmannsheil University Hospital; 2 Klinik III für Pneumologie, Allergologie, Schlaf- und Beatmungsmedizin, Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum Bergmannsheil Bochum; 3 Clinic Davos, Zürcher Reha-Zentren; 4 Department of Molecular and Medical Virology, Ruhr-University Bochum; Department of Clinical and Molecular Virology, University Hospital Erlangen
 DOI 10.1055/s-0039-3403076

Background: Exacerbations trigger the progression of severe asthma and are often caused by airway infections with human rhinovirus (HRV). Asthma subjects are more susceptible to viral infections than healthy subjects. This suggests defects in the immune response to HRV. In response to HRV infections, circulating immune cells become recruited to and activated in the infected lung tissue and in the draining lymph nodes.

Hypothesis: The activation of circulating immune cells in response to HRV is impaired in severe asthma and is influenced by Typ2 inflammation.

Methods: Peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) were isolated from 34 non-smokers with severe asthma (SA) and 19 healthy never-smokers (NS), cultivated and infected with HRV (strain 16) at MOI 0.1 and 1.0. After 24 h and 7 d, cytokines (activity markers) were measured by ELISA. Baseline-normalized data were compared between NS and SA and were analyzed for spearman correlation with total IgE ($n = 31$ SA) and with markers for Typ2 inflammation:

blood eosinophils (n = 32 SA), serum-periostin (n = 29 SA), and FeNO (n = 25 SA).

Results: Baseline IL1 β was increased and baseline IFN γ , IL6, IL8 and TNF α were reduced in SA vs. NS. HRV induced CCL2, CCL5, IFN α , IL1 β , IL6 and TNF α after 24 h and 7 d and IFN γ and IL8 after 7 d in NS. The HRV-induced responses of all these cytokines except IFN γ were reduced in SA vs. NS. The IL6 response was lower in SA with < 300 than in SA with \geq 300 eosinophils/ μ l blood. In SA, HRV-induced IFN α or IL1 β or CCL2 correlated negatively to FeNO or periostin or both, respectively.

Conclusion: The cytokine response to HRV is reduced in PBMCs of severe asthma. This suggests systemic immune defects resulting in an impaired activation of circulating immune cells after recruitment to the infected tissue. This molecular pathology might be influenced by the intensity of Typ2 inflammation. The data can explain the impaired infection defense and the increased susceptibility to viral infections in asthma.

Freie Vorträge (FV04) – Sektion Schlafmedizin Freie Vorträge der Sektion Schlafmedizin

FV19 Nocturnal adaptive servoventilation therapy does not decrease sympathetic drive in patients with systolic heart failure: differing effects of PAP and ASV therapy on sympathovagal balance in patients with CSA with and without heart failure

Autoren Spießhöfer J¹, Gorbachevski M¹, Boentert M², Giannoni A³

Institute 1 Respiratory Physiology Laboratory, Department of Neurology with Institute for Translational Neurology, University Hospital Muenster, Germany; 2 Department für Neurologie, Klinik für Schlafmedizin und Neuromuskuläre Erkrankungen, Universitätsklinikum Münster; 3 Institute of Life Sciences, Scuola Superiore Sant'anna, Pisa, Italy
DOI 10.1055/s-0039-3403077

Background: The SERVE-HF trial has generated the hypothesis that positive airway pressure (PAP) (adaptive servo-ventilation in particular; ASV) therapy does not exert favourable effects on sympathovagal balance (SVB) in patients with systolic heart failure (HF) and central sleep apnoea (CSA). The present study, therefore, investigated the differential impact of PAP and ASV on SVB in patients with and without HF.

Methods: SVB (spectral analysis of heart rate and diastolic blood pressure variability) and haemodynamics were non-invasively evaluated in 37 sleeping patients with ongoing mask based therapy for (pre-described) CSA (17 patients with systolic HF with a left ventricular ejection fraction below 50% and 20 patients in the absence of HF) through a monitor system (TaskForce MonitorTM, CNSystems, Graz) connected to the patient in addition to full attended overnight polysomnography (PSG). The night was split into equal parts with no treatment (NT) and (randomized in order), with positive airway pressure therapy (PAP) and ASV. In depth analysis of SVB and hemodynamics was conducted for 10 minutes of stable Non-Rem II sleep taken from each part of the split night.

Results: In sleeping patients with CSA due to systolic HF neither PAP nor ASV elicited any favourable effect on SVB. In contrast, in CSA patients with normal cardiac function (ICSA) similar pressure levels of PAP, but not ASV, favourably altered SVB: the low frequency component of heart rate variability (reflecting sympathetic drive) decreased significantly under PAP (63 \pm 20% with NT vs. 53 \pm 6% under PAP, p = 0.03) while the high frequency component of heart rate variability increased (reflecting parasympathetic drive; 38 \pm 20% with NT vs. 47 \pm 26% under PAP, p = 0.03). Likewise, in ICSA patients the very low frequency component of diastolic blood pressure variability was reduced under PAP therapy (6.7 \pm 5.1 vs. 4.4 \pm 3.5 mmHg², p < 0.01). Haemodynamic effects were neutral in both groups and under both interventions.

Conclusions: Effects of mask based therapy of (central sleep apnoea) on sympathetic drive at night are highly dependent on the mode of ventilation used and underlying cardiac function. PAP (with lower pressure levels) but not ASV favourably decreases sympathetic drive in patients without systolic HF but not in patients with systolic HF.

FV21 Daytime respiratory muscle function correlates of nocturnal ventilatory failure and dyspnoea in patients with slowly progressive neuromuscular disorders

Autoren Spießhöfer J¹, Kabitz HJ², Randerath WJ³, Herkenrath SD⁴, Boentert M⁵

Institute 1 Respiratory Physiology Laboratory, Department of Neurology with Institute for Translational Neurology, University Hospital Muenster, Germany; 2 Medizinische Klinik II, Department of Pneumology, Cardiology and Intensive Care Medicine, Klinikum Konstanz, Germany; 3 Klinik für Pneumologie und Allergologie, Zentrum für Schlaf- und Beatmungsmedizin, Krankenhaus Bethanien GmbH; 4 Institut für Pneumologie an der Universität zu Köln; Klinik für Lungen- und Bronchialerkrankungen, Krankenhaus Bethanien gGmbH; 5 Department für Neurologie, Klinik für Schlafmedizin und Neuromuskuläre Erkrankungen, Universitätsklinikum Münster
DOI 10.1055/s-0039-3403078

Background and objective: Little is known about the pathophysiology of nocturnal ventilatory failure and dyspnoea in slowly progressive neuromuscular disorders (NMD). Therefore, this study explored daytime respiratory muscle function correlates of nocturnal ventilatory failure and dyspnoea in patients with slowly progressive NMD.

Methods: 45 patients with genetically proven slowly progressive NMD (21 myotonic dystrophy type I or II, 14 late-onset pompe disease, 10 facioscapulohumeral dystrophy; 25 men, 20 women; 50 \pm 15 years) underwent clinical examination, spirometric lung function testing, manometry (maximal inspiratory -MIP- and expiratory pressure -MEP-), and diaphragm ultrasound. Overnight transcutaneous capnometry (tcCO₂) was performed for determination of nocturnal ventilatory failure while dyspnoea was quantified by MRC breathlessness scale.

Results: 7 patients showed nocturnal ventilatory failure (peak tcCO₂ \geq 49 mmHg) at night. Daytime respiratory muscle function correlates of this comprised clinical arm involvement (2.7 \pm 1.5 vs. 1.6 \pm 1.0 on the functional grading scale for arms, p = 0.01), a trend towards reduced forced vital capacity (FVC, %predicted) (53.2 \pm 28.9 vs. 64.9 \pm 21.2%, p = 0.084) and a trend towards reduced diaphragm velocity during Voluntary sniff (VS) (3.6 \pm 1.8 vs. 5.8 \pm 2.5 cm/sec, p = 0.106). ROC analysis revealed that specificity of clinical arm involvement was 69.4% at a value of 1.5. 11 patients complained significant dyspnoea (MRC \geq 3). Correlates of this comprised a trend towards reduced MIP (37.9 \pm 14.4 vs. 52.5 \pm 25.7, p = 0.099), reduced diaphragm velocity during VS (4.2 \pm 2.3 vs. 6.3 \pm 2.3 cm/sec, p = 0.034), reduced maximum diaphragm excursion amplitude (3.8 \pm 1.3 vs. 5.5 \pm 2.0 cm, p = 0.032) and a trend towards reduced diaphragm thickening ratio (1.70 \pm 0.22 vs. 2.00 \pm 0.50, p = 0.062).

Conclusions: In slowly progressive NMD nocturnal hypoventilation (NH) is linked to diaphragm dysfunction with restrictive lung function impairment and functional arm disability is a clinical characteristic that identifies patients with NMD at increased risk for NH. The sensation of dyspnoea is closely related to diaphragm function in these patients.

FV108 Obstructive Sleep Apnoea and Hypoxia in Precapillary Pulmonary Hypertension: Prevalence, Determinants and Daytime Clinical, Respiratory and Cardiac MRI Correlates

Autoren Spießhöfer J¹, Herkenrath SD², Florian A³, Yilmaz A⁴, Mohr M⁵, Diller G⁶, Randerath WJ⁷, Emdin M⁸, Boentert M⁹, Giannoni A⁸

Institute 1 Respiratory Physiology Laboratory, Department of Neurology with Institute for Translational Neurology, University Hospital Muenster, Germany; 2 Institut für Pneumologie an der Universität zu Köln, Krankenhaus Bethanien gGmbH, Klinik für Lungen- und Bronchialerkrankungen; 3 Klinik für Kardiologie I, Ukm; 4 University Hospital Münster, Interventional Cardiology, Cardiac Imaging, Cardiology, Mri; 5 Medizinische Klinik A, Uniklinik Münster, Department of Medicine A, Hematology, Oncology and Pulmonary Medicine, University Hospital Muenster, Germany; 6 Klinik für Kardiologie III, Ukm; 7 Krankenhaus Bethanien GmbH, Klinik für Pneumologie und Allergologie, Zentrum für Schlaf- und Beatmungsmedizin; 8 Institute of Life Sciences, Scuola Superiore Sant'anna, Pisa, Italy; 9 Universitätsklinikum Münster, Department für Neurologie, Klinik für Schlafmedizin und Neuromuskuläre Erkrankungen

DOI 10.1055/s-0039-3403079

Background and objective: In patients with precapillary pulmonary hypertension (PH) (pulmonary arterial hypertension and/or chronic thromboembolic pulmonary hypertension) obstructive sleep apnoea (OSA) may be highly prevalent and may be associated with worse daytime functional status, respiratory and cardiac abnormalities. However, in PH OSA pathophysiological determinants and clinical associations have not yet been investigated in a multimodal manner.

Methods: 71 patients with PH (age 63 ± 15 years, 41% male) and age, gender and BMI matched (2:1) controls prospectively underwent polygraphic sleep study, clinical examination, capillary blood gas analysis and lung function testing. Assay of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) levels, and cardiac magnetic resonance imaging (subset of 34 PH patients) were performed to evaluate cardiac function and structure. Exercise capacity was determined using the 6-minute walk distance (6MWD).

Results: OSA and nocturnal hypoxia were significantly more prevalent in PH patients than in controls: 48 of 71 patients showed OSA (68%) half of which was mild (AHI 5–15/h) while the remainder half was moderate to severe (AHI > 15/h). PH patients with OSA did not differ from patients without OSA in exercise intolerance, sleep complaints, lung function and cardiac function with the only exceptions being increased end-expiratory CO₂ and a higher proportion of left atrial enlargement in patients with PH and OSA. ~ 50% of all PH patients were hypoxic at night and nocturnal mean oxygen saturation correlated inversely with daytime right ventricular end-diastolic ($r = -0.39$, $p = 0.03$) and end-systolic ($r = -0.36$, $p = 0.04$) volume. Other than this none of the daytime measures of functional, clinical, heart and lung status differed between hypoxic and normoxic patients.

Conclusions: In patients with PH there is an increased prevalence of OSA, but not of CSA. However, in PH OSA per se is not associated with significant alterations in sleep complaints, daytime functional status, respiratory and cardiac function or structure or prognostic significance. On the contrary nocturnal hypoxia does relate to structural right heart abnormalities in PH patients.

FV268 Prospektive Evaluation funktioneller Unterschiede bei Patienten mit adipositasassoziierten Atmungsstörungen

Autoren Herkenrath SD¹, Tremel M², Anduleit N³, Randerath WJ⁴

Institute 1 Institut für Pneumologie an der Universität zu Köln, Krankenhaus Bethanien gGmbH, Klinik für Lungen- und Bronchialerkrankungen; 2 Institut für Pneumologie an der Universität zu Köln; 3 Krankenhaus Bethanien gGmbH Solingen; 4 Krankenhaus Bethanien GmbH, Klinik für Pneumologie und Allergologie, Zentrum für Schlaf- und Beatmungsmedizin

DOI 10.1055/s-0039-3403080

Einleitung: Die adipositasassoziierten Atmungsstörungen umfassen die obstruktive Schlafapnoe (OSA), die OSA mit schlafbezogener Hyperkapnie und das Vollbild des Obesitas-Hypoventilationssyndroms (OHS) mit Tageshyper-

kapnie. In der klinischen Routine werden adipöse Patienten nicht regelhaft auf das Vorliegen einer schlafbezogenen Hyperkapnie untersucht. Wir konzipierten diese Studie, um funktionelle Parameter sowie die hypoxische Last bei Patienten mit OSA (A), schlafbezogener Hyperkapnie (B) und OHS (C) zu untersuchen.

Methodik: Prospektiv wurden 80 konsekutive Patienten mit adipositasassoziierten Atmungsstörungen unterschiedlichen Ausmaßes rekrutiert, die sich elektiv zur schlafmedizinischen Diagnostik vorstellten. Alle Patienten erhielten eine Polysomnographie, transkutane Langzeitkapnometrie, Bodyplethysmographie, Messung der hyperkapnischen Atmungsantwort, Blutgasanalysen am Tage sowie im Schlaf und eine Spiroergometrie und wurden einer der drei o. g. Gruppen zugeordnet (A, B, C). Ergebnisse sind als Median [Quartil1;Quartil3] angegeben.

Ergebnisse: Neben offensichtlichen Unterschieden im Kohlendioxid-Partialdruck (pCO₂) zeigen sich signifikante Unterschiede hinsichtlich BMI (A: 37 [35;42], 42 [35;48], 43 [40;51] kg/m², $p = 0.032$), maximaler Sauerstoff-Aufnahme unter Belastung (A: 102 [94;119], B: 93 [84;102], C: 79 [72;91] %Soll, $p = 0.007$), forcierter Vitalkapazität (A: 98 [89;106], B: 88 [82;96], C: 80 [72;93], $p = 0.005$), pCO₂ unter Belastung (A: 39 [38;41], B: 40 [38;43], C: 44 [40;51], $p = 0.015$) und der nächtlichen Sauerstoffsättigung, z. B. mittlere SpO₂ (A: 92 [92;94], B: 90 [87;93], C: 84 [80;90] %, $p = 0.001$). OHS-Patienten zeigen zudem eine erniedrigte CO₂-Sensitivität (A: 1.4 [1.1;2.4], B: 1.6 [1.0;2.1], C: 0.9 [0.7;1.2] L/min/mmHg, $p = 0.049$).

Diskussion: Die CO₂-Sensitivität stellt einen essenziellen pathophysiologischen Faktor für die Hypoventilation dar, wofür verschieden Ursachen wie genetische Prädisposition, Korrelation mit dem Schweregrad der Erkrankung und erhöhte CO₂-Produktion aufgrund eines erhöhten Metabolismus diskutiert werden können. Kardiovaskuläre Konsequenzen bei OHS deuten sich durch eine gesteigerte hypoxische Last sowie eine eingeschränkte O₂-Aufnahme als möglicher Hinweis einer Herzinsuffizienz an.

FV303 Untersuchung der Übereinstimmung der Ereigniserkennung von CPAP Geräten mit der Polysomnographie

Autoren Richter M¹, Schröder M¹, Domanski U¹, Grimm A², Alshut R³, Nilius G⁴

Institute 1 Kem | Evang. Kliniken Essen-Mitte; 2 Löwenstein Medical Technology, Karlsruhe, Germany; 3 Löwenstein Medical Technology; 4 Kem | Evang. Kliniken Essen-Mitte; Klinik für Lungenheilkunde, Allergologie, Schlaf- & Beatmungsmedizin; Evang. Krankenhaus Essen-Steele

DOI 10.1055/s-0039-3403081

Hintergrund: Positiv Druck-Therapiegeräte (CPAP) werten kontinuierlich das Flowsignal aus und ziehen hieraus Rückschlüsse auf die verbleibenden Atmungsstörungen. Diese Ergebnisse werden bei Therapiekontrollen sowohl in der ärztlichen Sprechstunde aber auch zunehmend telemetrisch bewertet, um über den Therapieerfolg und eventuell notwendige weitere Interventionen entscheiden zu können. Es fehlen ausreichende Vergleichsmessungen zwischen diesen Auswertungen und Polysomnographie (PSG), um die Validität und Messgenauigkeit beurteilen zu können.

Methode: Prospektiv soll bei insgesamt 50 Patienten mit schwergradigem OSA und erstmaliger Einstellung auf CPAP eine aufsteigende Drucktitration von 4 bis 12 cmH₂O mit dem Gerät prismaLAB (Löwenstein Medical Technology, CPAP-Modus identisch zu prisma20A/20C) im Schlaflabor erfolgen. Bislang wurden 13 Patienten untersucht (weiblich: 2; Alter: $51,8 \pm 14,2$ Jahre; BMI: $31,4 \pm 4,9$ kg/m²; baseline AHI: $58,7 \pm 26,9$). Die Daten aus dem Therapiegerät und der PSG werden aufgezeichnet und zeitlich synchronisiert.

Ergebnisse: Bei dem Vergleich der PSG-Indices mit den Geräte-Indices auf Basis der in der PSG ermittelten Gesamtschlafzeit (TST) ergab die Auswertung der PSG einen residual-AHI von $8,3 \pm 7,0$ (nach AASM Kriterium 1A) und von $4,8 \pm 4,7$ (nach 1B), versus einen Geräteindex von $6,8 \pm 4,8$ (Korrelationskoeffizient AHI Gerät zu PSG: 0,904 (1A) und 0,845 (1B)). Die mittlere absolute AHI Abweichung vom Gerät zu PSG betrug $2,7 \pm 2,4$ (1A) respektive $2,5 \pm 2,1$ (1B).

Bei einem Vergleich der Ereignisse ohne Einschränkung des Geräts auf die in der PSG ermittelte TST ergab sich ein mittlerer Geräte-AHI von $6,4 \pm 4,1$ (Korrelationskoeffizient Gerät zu PSG: 0,786 (1A); 0,735 (1B)). Die mittlere abso-

lute AHI Abweichung vom Gerät zu PSG betrug $3,4 \pm 3,5$ (1A), respektive $2,9 \pm 2,2$ (1B).

Schlussfolgerung: Die ersten Ergebnisse zeigen, dass die vom Gerät ermittelten AHIs trotz fehlender Information über Schlaf/Wach, SpO₂ oder Arousal nur geringfügig von den Indices der PSG abweichen. Zur weiteren Differenzierung der unterschiedlichen Apnoeklassen und statistischen Berechnung werden jedoch größere Patientenzahlen benötigt.

FV474 Evaluation der Prävalenz schlafbezogener Atmungsstörungen, obstruktiver Ventilationsstörungen und des Overlap-Syndroms bei Erwachsenen mit angeborenem Herzfehler (EMAH)

Autoren Momcilovic D¹, Reznakova B¹, Schreiber T¹, Springmann K¹, Skowasch D¹, Nickenig C¹, Pizarro C¹

Institut 1 Medizinische Klinik 2, Universitätsklinikum Bonn

DOI 10.1055/s-0039-3403082

Hintergrund: Heutzutage erreichen >90% der Kinder mit angeborenem Herzfehler das Erwachsenenalter. Neben den typischen Komplikationen, mit denen ihr angeborener Herzfehler vergesellschaftet ist, besteht die Notwendigkeit der Früherkennung von weiteren Komorbiditäten, welche ihr kardiovaskuläres Risiko erhöhen.

Methoden: 70 EMAH-Patienten mit Herzfehlern niedriger, mittlerer und hoher Komplexität wurden mittels 6-Kanal-Polygraphie und Epworth Sleepiness Scale auf das Vorliegen einer schlafbezogenen Atemstörung untersucht. Lungenfunktionsanalysen wurden durchgeführt, um Ventilations- und Diffusionsstörungen zu diagnostizieren. Der Begriff Overlap-Syndrom kennzeichnete das gleichzeitige Auftreten von obstruktiver Schlafapnoe (OSA) und chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD).

Ergebnisse: Das EMAH-Kollektiv war überwiegend männlich (63% der Patienten), $42,4 \pm 15,7$ Jahre alt mit einem Body-Mass-Index von $26,1 \pm 5,7$ kg/m² auf. Trotz erhöhten NT-proBNPs (1422 ± 5927 pg/ml) bestand eine geringe Symptomatik (NYHA I 50%, NYHA II 37%, NYHA III 13%). Polygraphisch ließ sich bei 38,3% eine schlafbezogene Atmungsstörung nachweisen, von denen 65% eine führend zentrale und 35% eine führend obstruktive Schlafapnoe aufwiesen. Der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) bzw. Oxygen-Desaturations-Index (ODI) lag bei $7,7 \pm 14,1$ /h bzw. $8,2 \pm 14,4$ /h. Eine leicht-, mittel- und schwergradige Schlafapnoe lag bei 25%, 5% bzw. 8,3% des Kollektivs vor. 40% der Fallot-Patienten und 80% der Patienten mit Aortenisthmusstenose wiesen eine Schlafapnoe auf. Mittels Lungenfunktionsanalyse konnte bei 2% eine COPD diagnostiziert werden. Ein Overlap-Syndrom war bei keinem Patienten nachweisbar.

Zusammenfassung: Bei 38,3% der EMAH-Patienten war eine vorher nicht bekannte Schlafapnoe nachweisbar. Insbesondere Patienten mit Fallot'scher Tetralogie und Aortenisthmusstenose sollten diesbezüglich evaluiert werden. Die COPD-Prävalenz betrug 2%, ein gleichzeitiges Overlap-Syndrom konnte nicht nachgewiesen werden.

Freie Vorträge (FV05) – Sektion Pathophysiologie und Aerosolmedizin

Freie Vorträge der Sektion Pathophysiologie und Aerosolmedizin

FV20 The nature of respiratory muscle weakness in patients with late-onset-pompe disease

Autoren Spießhöfer J¹, Kabitz HJ², Herkenrath SD³, Randerath WJ⁴, Young P⁵, Boentert M⁶

Institute 1 Respiratory Physiology Laboratory, Department of Neurology with Institute for Translational Neurology, University Hospital Muenster, Germany; 2 Medizinische Klinik II, Department of Pneumology, Cardiology and Intensive Care Medicine, Klinikum Konstanz, Germany; 3 Institut für Pneumologie an der Universität zu Köln; Klinik für Lungen- und Bronchialerkrankungen, Krankenhaus Bethanien gGmbH; 4 Klinik für Pneumologie und Allergologie, Zentrum für Schlaf- und Beatmungsmedizin, Krankenhaus Bethanien GmbH; 5 Medical Park Klinik Reithofpark, Bad Feinbach, Germany; 6 Department für Neurologie, Klinik für Schlafmedizin und Neuromuskuläre Erkrankungen, Universitätsklinikum Münster

DOI 10.1055/s-0039-3403083

Background: Late-onset Pompe disease (LOPD) causes myopathy of skeletal and respiratory muscles, and phrenic nerve pathology putatively contributes to diaphragm weakness. The aim of this study was to investigate neural contributions to diaphragm dysfunction, usefulness of diaphragm ultrasound, and involvement of expiratory abdominal muscles in LOPD.

Methods: Thirteen patients with LOPD (7 male, 51 ± 17 years) and 13 age- and gender-matched controls underwent respiratory muscle strength testing, ultrasound evaluation of diaphragm excursion and thickness, cortical and cervical magnetic stimulation (MS) of the diaphragm with simultaneous recording of surface electromyogram and twitch transdiaphragmatic pressure (twPdi; n = 6), and MS of the abdominal muscles with recording of twitch gastric pressure (twPgas; n = 6).

Results: The following parameters were significantly reduced in LOPD patients versus controls: forced vital capacity ($p < 0.01$), maximum inspiratory and expiratory pressure (both $p < 0.001$), diaphragm excursion velocity ($p < 0.05$), diaphragm thickening ratio (1.8 ± 0.4 vs. 2.6 ± 0.6 , $p < 0.01$), twPdi following cervical MS (12.0 ± 6.2 vs. 19.4 ± 4.8 cmH₂O, $p < 0.05$), and twPgas following abdominal muscle stimulation (8.8 ± 8.1 vs. 34.6 ± 17.1 cmH₂O, $p < 0.01$). Diaphragm motor evoked potentials and compound muscle action potentials showed no between-group differences.

Conclusion: In conclusion, phrenic nerve involvement in LOPD could not be electrophysiologically confirmed. Ultrasound supports assessment of diaphragm function. Abdominal expiratory muscles are functionally involved in LOPD.

FV23 Respiratory muscle and lung function in lung allograft recipients: relation to tumor necrosis factor alpha and association with exercise intolerance

Autoren Spießhöfer J¹, Mohr M², Schmidt LH³, Boentert M⁴

Institute 1 Respiratory Physiology Laboratory, Department of Neurology with Institute for Translational Neurology, University Hospital Muenster, Germany; 2 Department of Medicine A, Hematology, Oncology and Pulmonary Medicine, University Hospital Muenster, Germany; 3 Medizinische Klinik A, Schwerpunkt Pneumologie, Universitätsklinik Münster; 4 Department für Neurologie, Klinik für Schlafmedizin und Neuromuskuläre Erkrankungen, Universitätsklinikum Münster

DOI 10.1055/s-0039-3403084

Background: In lung transplant recipients (LTRs) restrictive lung function impairment and respiratory muscle dysfunction may reduce exercise capacity. Pro-inflammatory cytokines such as tumor necrosis factor α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) might mediate this. Therefore, we investigated lung respiratory muscle function as well as circulating pro-inflammatory cytokines and exercise capacity in LTRs.

Methods: 15 LTRs (6 female, 56 ± 14 years, 63 ± 45 months post-transplantation) and 15 healthy controls matched for age, gender and BMI underwent spirometry, measurement of mouth occlusion pressures, diaphragm ultrasound, and recording of transdiaphragmatic (twPdi) and gastric pressures (twPgas) following magnetic stimulation of the phrenic nerves and the lower thoracic nerve roots. Exercise capacity was quantified using the 6-minute walking distance (6MWD). Plasma IL-6 and TNF- α were measured using enzyme-linked immunosorbent assays.

Results: Patients had lower values compared with controls for forced vital capacity (FVC; 81 ± 30 vs. 109 ± 18% predicted, $p=0.01$), maximum expiratory pressure (PEmax; 100 ± 21 vs. 127 ± 17 cmH₂O, $p=0.04$), diaphragm thickening ratio (2.2 ± 0.4 vs. 3.0 ± 1.1, $p=0.01$) and twPdi (10.4 ± 3.5 vs. 17.6 ± 6.7 cmH₂O, $p=0.01$). In LTRs, elevation of TNF- α was related to lung function (13 ± 3 vs. 11 ± 2 pg/ml in patients with FVC < 80 vs. > 80% predicted) (all $p < 0.05$) and lung function (forced expiratory volume after 1 second) was closely associated with diaphragm thickening ratio ($r=0.81$; $p < 0.01$) and 6 MWD ($r=0.63$; $p=0.02$).

Conclusion: In LTRs, there is marked restrictive lung function impairment and respiratory muscle weakness. This applies to inspiratory muscle weakness with diaphragm dysfunction in particular. Lung function impairment relates to elevated levels of circulating TNF- α and diaphragm dysfunction and is associated with exercise intolerance.

FV235 Test der Benutzerfreundlichkeit einer digitalen Hilfe, um Patienten in ihrer Inhalationstechnik zu schulen

Autoren Kroneberg P¹, Holzner D¹, Häußermann S¹, Sivirs A¹

Institut 1 Visionhealth GmbH

DOI 10.1055/s-0039-3403085

Studien haben gezeigt, dass falsche Anwendung der Inhalatoren die Dosis verringert, oder auf null setzt [1–3]. Einmaliges Training ist oft ungenügend, besser ist Training an mehreren Tagen mit turnusmäßiger Wiederholung [4]. Kata ist eine digitale Hilfe für Patienten, die schulen soll, ihre Dosieraerosole effektive zu benutzen. Ein intelligenter Algorithmus gibt automatisches Feedback, so dass Patienten ihre Inhalationstechnik selbst verbessern können.

In dieser Studie haben wir Benutzerfreundlichkeit und Verständlichkeit des Feedbacks von Kata getestet.

Eingeschlossen: Patienten mit chronischen Atemwegserkrankungen, die ihre Dauertherapie via Dosieraerosol inhalieren. Patienten beantworteten einen Fragebogen vor und nach der Studie und benutzen Kata zwischen 2–4 Wochen. Die Fragen bezogen sich auf die Nützlichkeit der App & Feedback.

32 Patienten (13 m, 19 w) eingeschlossen: 12 COPD, 15 Asthma, 5 A1AT. 17 Patienten (16–76 Jahren) füllten den 2. Fragebogen nach der Studie aus und wurden in die Auswertung einbezogen.

Die Patienten konnten gut mit Kata umzugehen und achteten mehr auf ihre Inhalation. Die Handling Fehler waren nach der Studie um 50% reduziert. Das Feedback, um Handling und Inhalation zu verbessern, wurde verstanden. Die Kritik war konstruktiv: Schulung von mehr Inhalatoren und unterschiedliche Tagebücher für Asthma und COPD.

Kata war für Patienten aller Altersgruppen bedienbar und verständlich. Verbesserungspotential wurde aufgezeigt.

Literatur [1] Levy ML, Dekhuijzen PN, Barnes PJ et al. Inhaler technique: facts and fantasies. A view from the Aerosol Drug Management Improvement Team (ADMIT). NPJ Prim Care Respir Med. 2016; 26: 16017.

[2] Chrystyn H, van der Palen J, Sharma R, et al. Device errors in asthma and COPD: systematic literature review and meta-analysis. NPJ Primary Care Respir Med. 2017; 27(1): 22.

[3] Braido F, Chrystyn H, Baiardi I, et al. Trying, but failing – the role of inhaler technique and mode of delivery in respiratory medication adherence. J Allergy Clin Immunol Pract 2016; 4: 823–832

[4] Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, et al. Gruppo Educazionale Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. Respir Med. 2011; 105(6): 930–938

FV407 Durchführbarkeit und Anwendungsgebiete des multiple breath washout-Verfahrens (MBW) bei erwachsenen Patienten mit Asthma bronchiale

Autoren Trinkmann F¹, Lenz S¹, Schäfer J¹, Gawlitza J², Schroeter M¹, Gradinger T³, Dieker W¹, Akin I¹, Borggreffe M¹, Ganslandt T³, Saur J¹

Institute 1 I. Medizinische Klinik, Universitätsmedizin Mannheim; 2 Institut für Klinische Radiologie und Nuklearmedizin, Universitätsmedizin Mannheim; 3 Abteilung für Biomedizinische Informatik am Heinrich-Lanz-Zentrum, Universitätsmedizin Mannheim

DOI 10.1055/s-0039-3403086

Hintergrund: Ventilationsinhomogenitäten sind bei Patienten mit obstruktiven Lungenerkrankungen häufig und können mittels multiple breath washout-Verfahren (MBW) beurteilt werden. Bei Patienten mit Asthma bronchiale wurden die meisten Daten in pädiatrischen Kollektiven und unter Verwendung von Stickstoff als Tracer gas erhoben, was mit zahlreichen technischen Problemen behaftet ist. Ziel unserer Arbeit war es daher die Durchführbarkeit eines auf Schwefelhexafluorid (SF₆) basierenden MBW-Systems bei erwachsenen Asthmatikern zu evaluieren.

Methoden: Parameter der globalen (lung clearance index, LCI), azinären (S_{acin}) und konduktiven (S_{cond}) Ventilationsinhomogenität wurden mittels SF₆-MBW bei 91 Asthmatikern (66%) und 47 Kontrollen (34%) bestimmt.

Ergebnisse: Der LCI war bei Asthmapatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen ($p < 0,001$) ebenso erhöht wie S_{acin} und S_{cond} ($p < 0,001$ und $p < 0,01$). Der Variationskoeffizient lag bei den Asthmapatienten bei 3,4% und war vergleichbar mit den Kontrollen (3,0%, $p=0,28$). Bei 41 Asthmatikern (45%) lag eine normale Spirometrie vor. Unter Einschluss der MBW-Parameter konnten diese Patienten mittels eines regularisierten linearen Modells von gesunden Kontrollen differenziert werden (AUC 0,886). Dies übertraf sowohl die diagnostische Performance der Einzelparameter als auch die eines Modells, das auf Parametern der konventionellen Lungenfunktion basierte (AUC = 0,819, $p < 0,05$)

Schlussfolgerung: Das auf SF₆-basierende MBW-Verfahren kann bei erwachsenen Asthmapatienten angewendet werden und ist reproduzierbar. Im Vergleich zu gesunden Kontrollen sind sowohl die globale als auch lokale Ventilationsinhomogenität erhöht. Diese Unterschiede bleiben auch bei Asthmatikern mit normaler Spirometrie bestehen, so dass MBW-Parameter zusätzliche Informationen beinhalten. Diese könnten potentiell zur Identifikation und Phänotypisierung von Patienten verwendet werden, die durch die bisherige Standarddiagnostik nicht erfasst werden.

Posterbegehung (PO01) – Sektion Pneumologische Onkologie Lungenkarzinom, Chemotherapie und andere Aspekte

P377 Adjuvante Chemotherapie bei kurativ operierten Patienten mit NSCLC Stadium II–IIIa – Auswertung von Registerdaten der Evangelischen Lungenklinik Berlin

Autoren Kurz S¹, Leschber G¹, Lüders H¹, Frost N², Olive E¹, Grohé C¹

Institute 1 Evangelische Lungenklinik Berlin; 2 Charité Campus Virchow Klinikum

DOI 10.1055/s-0039-3403087

Hintergrund: Obwohl die Operation in Frühstadien eines NSCLC in kurativer Intention erfolgt, erleiden viele Patienten ein Tumorrezidiv.

In diversen randomisierten Studien konnte ein signifikanter 5-Jahres-Überlebensvorteil für die Durchführung einer Adjuvanz mit 4 Zyklen platinhaltiger Kombinationstherapie für die postoperativen Tumorstadien II–IIIa gezeigt werden. Die Identifizierung von prädiktiven Markern für Subgruppen von Patienten, die außer dem Tumorstadium ein hohes Rezidivrisiko aufweisen, ist bis jetzt nicht gelungen.

Patienten und Methoden: Es erfolgte die retrospektive Auswertung der Tumorregisterdaten aller in der ELK Berlin von 2008–2018 kurativ operierten Patienten mit NSCLC der Tumorstadien II–IIIa.

Insgesamt wurden 449 Patienten in die Analyse eingeschlossen. 255 Patienten erhielten eine platinbasierte adjuvante Chemotherapie. Die Stratifizierung erfolgte nach Art der Chemotherapie (Cis- oder Carboplatin), dem Tumorstadium und der Histologie.

Ergebnisse: Die Auswertung der Daten zeigt für die jeweils untersuchten Tumorstadien II–IIIa einen Überlebensvorteil zugunsten aller adjuvant therapierten Patienten, wobei eine Signifikanz für Cisplatin nachweisbar ist. Differenziert man in histologische Subgruppen und Art der Chemotherapie, ergibt sich für Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom ($n = 183$) und Cisplatin-Kombination ein hoch signifikanter Überlebensvorteil. Patienten mit einem Adenokarzinom ($n = 229$) profitieren von beiden Therapiekombinationen mit einem Vorteil für Cisplatin.

Schlussfolgerung: Die retrospektive Analyse bestätigt den Überlebensvorteil einer adjuvanten Chemotherapie bei Patienten im postoperativen Tumorstadium II–IIIa, wobei offensichtlich ein Zusammenhang zwischen Histologie und Art der Therapie besteht. Während Patienten mit Adenokarzinom von cis- und carboplatinhaltiger Chemotherapie profitieren, ergeben sich hochsignifikante Unterschiede für Patienten mit plattenepithelialer Histologie und cisplatinhaltiger Kombinationstherapie. Ein Vorteil für Carboplatin kann nicht gezeigt werden.

Neben neuen adjuvanten Therapieansätzen (IO, targeted Therapie) ist die Suche nach weiteren prädiktiven Markern sinnvoll um das Langzeitüberleben der Patienten zu verbessern.

P226 Predictors and Effects of Reduced Chemotherapy Dosing in Patients with Non-small Cell Lung Cancer IIIB

Autoren Thiesing LC¹, Karg N¹, Brückl W², Würflin D², Ficker JH², Parsch W²
Institute 1 Paracelsus Medizinische Privatuniversität Nürnberg; 2 Klinik für Innere Medizin 3, Schwerpunkt Pneumologie, Universitätsklinik der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität, Klinikum Nürnberg
DOI 10.1055/s-0039-3403088

Einleitung: Eine Reduktion der Chemotherapeutikadosis wird aus verschiedensten Gründen regelmäßig vorgenommen. Die weitverbreitete Meinung ist, dass Dosisreduktionen ein negatives Outcome begünstigen. Es gibt jedoch nur vereinzelt Studien, die dies anhand von Lungenkrebspatienten überprüfen. Ziel dieser retrospektiven Single-center-Studie ist es, die häufigsten Prädiktoren von Dosisreduktionen bei NSCLC IIIB Patienten zu identifizieren sowie deren Auswirkungen zu evaluieren.

Methoden: Die Studie umschließt 132 Patienten, die zwischen 2008–2015 im Klinikum Nürnberg behandelt wurden. Prädiktoren für Dosisreduktionen wurden mittels uni- und multivariater Methoden und die Überlebensstatistiken mittels Kaplan-Meier- und Logrank-Methode ausgewertet.

Resultate: Eine Dosisreduktion erfolgte bei 48% der Patienten ($n = 63$). Männliches Geschlecht ($p = 0.029$), Alter ($p = 0.042$), Komorbiditäten (CCI) ($p = 0.00$) sowie palliative Intention ($p = 0.021$) wurden als Prädiktoren für initiale Dosisreduktionen identifiziert. Initiale Dosisreduktionen waren unabhängig von ECOG Status und initialen Laborwerten. Dosisreduktionen später im Verlauf der Chemotherapie waren mit hämatologischen Toxizitäten assoziiert. Am häufigsten traten Leukopenie (45%) und Bi-/Panzytopenie (23%) auf. Bei 59% der Patienten mit Leukopenie und bei 33% der Patienten mit Bi-/Panzytopenie wurde die Dosis konsekutiv reduziert.

Der Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Dosisreduktion zeigte keinen signifikanten Unterschied bezüglich Overall Survival (OS) ($p = 0.598$) und Progress-free Survival (PFS) ($p = 0.340$). Patienten mit Dosisreduktion hatten eine OS von 18,86 (± 18.65) vs. 17,51 (± 16.61) Monaten und eine PFS von 15,03 (± 18.14) vs. 12,71 (± 17.60) Monaten.

Fazit: Diese Studie unterstützt die Auffassung, dass Hämatotoxizität als schwerwiegendste Nebenwirkung eingeschätzt wird. Insbesondere Leukopenie ging mit häufigen Dosisreduzierungen einher. Entgegen der Erwartung scheint eine Reduktion der Chemotherapiedosis nicht mit einer schlechteren Prognose assoziiert zu sein. Eine mögliche Erklärung ist, dass im Gros der Literatur der Fokus auf chemotherapie-sensiblen Tumorentitäten liegt. Zudem be-

einflussen einzelne Dosisreduktionen bei mehreren Chemotherapiezyklen die kumulative Dosis nur gering.

P205 Ein mathematisches Modell zur Kontrolle von Wachstum und Größen pulmonaler Metastasen unter Chemo- und Immuntherapie

Autoren Schlicke P¹, Kuttler C¹, Schumann C²

Institute 1 Technische Universität München; 2 Klinikverbund Kempten-Oberallgäu

DOI 10.1055/s-0039-3403089

Die Identifizierung und Verlaufsbeurteilung von Metastasen ist bei vielen Krebserkrankungen von entscheidender Bedeutung. Größe, Anzahl und Eigenschaften dieser Läsionen korrelieren mit Behandlungsansprechen und -erfolg. Mathematische Modelle, die die Streuung und Entwicklung der Metastasen beschreiben können, sind daher von großem klinischem Nutzen, um individuelle Therapiesequenzen zu beurteilen und zu optimieren.

Die von Iwata, Kawasaki und Shigesada (J. Theor. Biol. 2000) zur Beschreibung von Metastasierungsstrukturen genutzte McKendrick-von-Foerster-Gleichung wurde zu diesem Zweck auf allgemeine Metastasenstreuung zu einer sog. Wachstumsfragmentierungsgleichung erweitert, um auch sekundäre Metastasierung und Metastasierung von ganzen Zellpaketen in Betracht zu ziehen. Da das Modell als kontinuierliches Populationsmodell definiert ist, kann es ebenfalls dazu verwendet werden, den Übergang einer T1N0M0-Erkrankung zu einer metastasierenden Krankheit zu modellieren.

Die Therapiemodellierung beinhaltet Vergleichsmöglichkeiten von Chemo- und Immuntherapie, die entsprechenden Modelleingangsgrößen wurden durch Patientendaten ermittelt.

Die daraus resultierenden Prognosemöglichkeiten konnten genutzt werden, um insbesondere zum Zeitpunkt der individuellen Primärdiagnose die mit medizinischen Bildgebungsverfahren noch nicht sichtbare Metastasenlast zu quantifizieren und deren Wachstum über den weiteren Zeitverlauf zu beobachten. Die Größen konnten für in der Patientenhistorie sichtbaren Metastasen korrekt (respektiv) vorhergesagt werden. Weiterhin konnten die Effekte von abweichenden und personalisierbaren Therapieabläufen in silico erörtert werden.

P144 Patients with metastatic non-small cell lung cancer without molecular alterations or PD-L1 expression in Germany. Treatment and first outcome from the prospective German Registry Platform CRISP (AIO-TRK-0315)

Autoren Griesinger F¹, Eberhardt WEE², Bruch HR³, Rauh J⁴, von der Heyde E⁵, Marschner N⁶, Jaenicke M⁷, Fleitz A⁷, Spring L⁷, Sahlmann J⁷, Karatas A⁸, Hipper A⁸, Weichert W⁹, Sadjadian P¹⁰, Metzzenmacher M¹¹, Gleiber W¹², Sebastian M¹², Thomas M¹³

Institute 1 Pius-Hospital Oldenburg, University of Oldenburg; 2 Department of Medical Oncology, West German Cancer Center, University Hospital Essen, Ruhrländische Klinik, University Duisburg-Essen; 3 Praxiskooperation Bonn-Euskirchen; 4 Gim – Gemeinschaftspraxis Innere Medizin; 5 Onkologische Schwerpunktpraxis; 6 Praxis für Interdisziplinäre Onkologie und Hämatologie; 7 Iomedico; 8 Aio-Studien-gGmbH; 9 Technical University of Munich, Institute of Pathology; 10 Johannes Wesling Klinikum Minden; 11 Universitätsklinikum Essen (AöR); 12 University Hospital Frankfurt; 13 Internistische Onkologie der Thoraxtumoren, Thoraxklinik Im Universitätsklinikum Heidelberg, Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC-H), Member of the German Center for Lung Research (Dzl)

DOI 10.1055/s-0039-3403090

Purpose: Guidelines for stage IV NSCLC recommend stratified treatment by biomarker test results. We used CRISP to evaluate treatment and outcome of patients (pts) in whom neither targetable molecular alterations nor any PD-L1 expression were detected.

Methods: Currently 163 sites in Germany have recruited > 4255 pts at start of 1st-line who will be followed until death or end of project. Data from 2204 pts recruited by 133 sites from 12/2015 to 06/2018 was analyzed. These pts started treatment prior approval of immune checkpoint inhibitors (ICI) for this

group of pts. Progression-free survival (PFS) was determined in pts ≥ 1 year under observation (recruited until 06/2017 (n = 906), outcome sample (ous)). **Results:** 6% of pts with non-squamous (nsq) and 35% with squamous (sq) tumors received no type of biomarker testing prior to start of 1st-line, and in 49% and 36% no targetable alterations or any PD-L1 expression were detected. Thus, 55% and 71% of pts (nsq/sq) were eligible for chemotherapy (ctx) but no type of targeted therapy at start of 1st-line.

In 1st-line, pts received carboplatin- (55%) or cisplatin-based ctx (24%), 13% targeted therapy (e.g. ICI in trial, switch to TKI but test result not yet documented).

At database cut, 33% of all pts had started 2nd-line, 24% had died prior to a 2nd-line and remaining pts were still in 1st-line. In the ous, median PFS was 5.0 months (66% events, 95%-CI 4.5–5.5 months, n = 457) for nsq tumors and 4.5 months (66% events, 95%-CI 3.4–5.3 months, n = 154) for sq tumors. In total 55% of pts with nsq and 53% of pts with sq tumors had died.

Conclusions: Despite break-throughs with targeted therapies and high test rates in routine care, the majority of pts do not qualify for targeted therapy. First outcome results indicate that prognosis is poor in these pts. Outcome will hopefully improve in the cohort now treated with ctx-ICI combination. Disclosure Statement: None of the authors has declared a conflict of interest regarding the subject of this work.

Acknowledgements: CRISP supported by AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Celgene, Lilly Deutschland, MSD Sharp & Dohme, Novartis Pharma, Pfizer Pharma, Roche Pharma and Takeda Pharma Vertrieb.

P37 Bevacizumab (Avastin) in Combination with Platinum-Based Chemotherapy as First-Line Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in Different Age Groups in Germany

Autoren Wirtz H¹, Lang S², Geßner C³, Krüger S⁴, Zortel M⁵, Heinzmann S⁵, Schütte W⁶

Institute 1 Medizinische Klinik und Poliklinik I, Abteilung für Pneumologie, Universitätsklinikum Leipzig; 2 Klinik für Innere Medizin II, Srh Wald-Klinikum Gera GmbH; 3 Pois (Pneumologisch/Onkologisch/Internistisches Studienzentrum); 4 Klinik für Pneumologie, Kardiologie und Internistische Intensivmedizin, Florence-Nightingale-Krankenhaus; 5 Roche Pharma AG; 6 Klinik für Innere Medizin II, Martha-Maria Krankenhaus Halle-Dölau
DOI 10.1055/s-0039-3403091

Introduction: The non-interventional study AVAdeno (ML28306, NCT01827852) investigated the therapy with bevacizumab (Avastin®) in combination with platinum-based chemotherapy in daily clinical practice in Germany as a treatment for advanced non-squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). The study had a particular focus on age-related differences.

Methods: The study analyzed 1015 patients treated with bevacizumab according to the EU label between 2013 and 2017 at 135 sites.

Objectives included treatment effectiveness and safety in the four predefined age groups (< 60, 60–69, 70–79, and ≥ 80 years), therapeutic decision details, bevacizumab application, and therapy evaluation by the treating investigators.

Results: Patient characteristics were fairly balanced in the four age groups at baseline with considerably fewer patients in the age group ≥ 80 years.

The median dose of bevacizumab during the first 15 cycles was 7.5 mg/kg across all age groups. Younger age groups were associated with higher cumulative doses of bevacizumab.

Therapeutic decisions were predominantly tumor board decisions and followed guidelines in all age groups.

Patients up to 79 years of age had a similar therapy benefit with regard to median PFS [99% CI] (age < 60: 6.28 months [5.32, 7.13], 60–69: 6.34 months [5.52, 7.39], 70–79: 6.90 months [5.72, 7.85]) and median OS [99% CI] (age < 60 years: 12.90 months [9.95, 15.50], 60–69: 12.50 months [10.40, 14.60], 70–79: 11.70 months [9.95, 14.50]). For patients ≥ 80 years, the median PFS [99% CI] (4.60 months [1.22, 9.36]) and median OS [99% CI] (10.30 months [3.61, 15.50]) were lower.

The study revealed no new toxicities or safety signals. The frequency of bevacizumab-related Adverse Events (AEs) and of Adverse Events of Special Interest (AESIs) were similar across age groups.

Disease progression was the most frequent cause of treatment discontinuation in all age groups. Patient compliance, tolerability and effectiveness of the therapy were rated good to very good by treating physicians.

Conclusions: These results confirm that guideline-orientated treatment with bevacizumab plus platinum-based chemotherapy followed by bevacizumab maintenance is a suitable treatment option for patients with advanced non-squamous NSCLC, irrespective of age.

P143 Canopy-2: Phase 3 Study of Canakinumab plus Docetaxel as Second/Third Line Therapy in Locally Advanced/Metastatic NSCLC

Autoren Reck M¹, Paz-Ares L², Goto Y³, Lim D⁴, Papadimitrakopoulou VA⁵, Mookerjee B⁶, Malet I⁷, Zewen Z⁶

Institute 1 Lungenclinic, Airway Research Center North (Arcn), German Center for Lung Research (Dzl); 2 Hospital Universitario 12 Octubre; 3 National Cancer Center Hospital; 4 National Cancer Centre; 5 Ut/MD Anderson Cancer Center; 6 Novartis Pharmaceuticals Corporation; 7 Novartis Pharma AG

DOI 10.1055/s-0039-3403092

Background: Pembrolizumab, a PD-1 inhibitor combined with platinum-based chemotherapy is standard first-line therapy for eligible patients without a targetable mutation, stage IIIB/IV NSCLC. Currently, there is no data to guide treatment following progression on sequential/concomitant use of platinum-based chemotherapy and PD-1 inhibitors. Activation of inflammation and elevated baseline C-reactive protein (CRP) levels are associated with lower response/resistance to immunotherapies. Canakinumab is a high-affinity anti-IL-1 β monoclonal antibody that demonstrated a significant reduction in incidence of fatal and nonfatal lung cancer in patients with increased CRP levels (CANTOS study).

Method: CANOPY-2 (NCT03626545) is a multicenter, phase 3 study evaluating safety and efficacy of docetaxel \pm canakinumab in patients with squamous/non-squamous, stage IIIB-IV NSCLC. This study includes a safety run-in part (part 1 – open label) to confirm recommended phase 3 regimen (RP3R) to be used in randomized phase 3 part (part 2 – double blind, placebo-controlled). Key inclusion criteria: adult patients pretreated with one prior platinum-based chemotherapy and one prior PD-(L)1 inhibitor therapy for locally advanced/metastatic disease, either together/sequentially and then progressed; ECOG PS0–1. In part 1, ~ 9 patients will be enrolled to have at least 6 evaluable patients and ~ 226 patients will be randomized (1 : 1, stratified by number of prior lines of therapy and histology) in part 2 to docetaxel \pm canakinumab.

Primary objectives: to confirm RP3R of canakinumab + docetaxel, as determined by incidence of DLTs in first 42 days of administration (part 1) and overall survival (part 2). Secondary objectives are to assess efficacy (overall response rate, disease control rate, duration of response, time to response, progression-free survival by investigator per RECIST v1.1), safety, pharmacokinetics, immunogenicity of canakinumab, and patient reported outcomes. Enrollment is ongoing.

P145 Canopy-1: Phase 3 Study of Canakinumab/ Placebo + Pembrolizumab + Platinum-chemotherapy in Untreated Stage III b-IV NSCLC pts

Autoren Felip E¹, Castro Jr G², Greystoke A³, Solomon B⁴, Tan DSW⁵, Grohe C⁶, Passos VQ⁷, Deudon S⁸, Louveau AL⁹, Articus K¹⁰, Johnson B¹¹

Institute 1 Vall D'hebron Institute of Oncology; 2 Instituto Do Câncer Do Estado de São Paulo; 3 Newcastle University; 4 Peter MacCallum Cancer Center Melbourne; 5 National Cancer Centre Singapore; 6 Evangelische Lungenklinik Johannesstift Diakonie; 7 Novartis Pharmaceuticals Corporation; 8 Novartis Pharma AG; 9 Novartis Pharma Sas; 10 Novartis Pharma GmbH; 11 Dana-Farber Cancer Institute Boston

DOI 10.1055/s-0039-3403093

Background: Interleukin-1 β (IL-1 β) inhibition with canakinumab reduced the incidence of and mortality due to lung cancer among patients with atherosclerosis in CANTOS trial. Inhibition of IL-1 β driven inflammation may lead to a tumor microenvironment more susceptible to anti-PD-(L)1 therapies. Re-

cent studies have shown that low levels of CRP at baseline or decreased levels over time correlated with improved responses to anti-PD-(L)1 agents, providing rationale for combination of canakinumab and Pembrolizumab (PEM).

Method: CANOPY-1 (NCT03631199) is a double-blind, randomized, placebo (Pb)-controlled, phase III trial to determine efficacy and safety of PEM + platinum-based chemotherapy (Ctx) ± canakinumab in untreated stage IIIB/IIIC-IV squamous and non-squamous NSCLC pts. It is a 2 part study-In Part 1 [open-label safety run-in with 3 cohorts of ~ 9 pts each to confirm recommended phase 3 canakinumab regimen], pts will receive canakinumab 200 mg s.c. (Q3W) + PEM 200 mg i.v (Q3W) + platinum-based Ctx [Cohort A (non-squamous), carboplatin (CBCDA) + pemetrexed (PTX); Cohort B (non-squamous), cisplatin + PTX; Cohort C (squamous or non-squamous), CBCDA + paclitaxel]. In Part 2 [with ~ 600 pts] to evaluate efficacy and safety of canakinumab combination], pts will be randomized to receive canakinumab/Pb + PEM + platinum-based Ctx (non-squamous, CBCDA or cisplatin + PTX; squamous, CBCDA + paclitaxel or nab-paclitaxel). PEM and platinum-based Ctx will be administered at their approved doses. Randomization (1:1) will be stratified by PD-L1 status, region and histology. In both parts, pts will receive 4 cycles of induction therapy (canakinumab/Pb + PEM + Ctx) followed by maintenance therapy (PEM + canakinumab/Pb ± PTX) until progressive disease.

Primary objectives: confirm recommended phase 3 regimen for canakinumab combination (Part 1), compare PFS and OS between treatment arms (Part 2). Secondary objectives (Part 1 and 2): ORR, DCR, safety, PK and DOR.

P364 Die Wirksamkeit von nicht-medikamentösen Zusatzinterventionen während der First-Line-Therapie beim fortgeschrittenen Lungenkarzinom

Autoren Schibel S¹, Wüstefeld H², Eichberger A³, Kurzeja A⁴, Stenzel NM⁵, Grah C⁶

Institute 1 Psychologische Hochschule Berlin, Forschungsinstitut Havelhöhe; 2 Krankenhaus Havelhöhe, Lungenkrebszentrum Havelhöhe; 3 Pneumologie Krankenhaus Havelhöhe, Lungenkrebszentrum Havelhöhe; 4 Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe GmbH; 5 Clinical Psychology and Psychotherapy, Berlin Psychological University, Psychologische Hochschule Berlin; 6 Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe, Abteilung für Pneumologie und Lungenkrebszentrum, Forschungsinstitut Havelhöhe, Le-Register e. V.

DOI 10.1055/s-0039-3403094

Additiv zu standardonkologischer Therapie (SOT) können nicht-medikamentöse Therapien (NPI) beim fortgeschrittenen Lungenkarzinom die krankheits-spezifische Lebensqualität (QoL) und das Gesamtüberleben (OS) verbessern (2–9). Obwohl NPI in Leitlinien (1) empfohlen werden, liegt bislang noch kein validiertes NPI-Programm vor. Im Lungenkrebszentrum Havelhöhe wurde 2016 ein trimodales Behandlungskonzept (ACCEPT-Protokoll [AP]) entwickelt (12) und wird aktuell in einer kontrollierten, offenen, nicht-randomisierten (ACCEPT-2-)Studie untersucht. Methode: Die ersten n = 40 Patienten wurden in einer Zwischenanalyse ausgewertet. Eine Interventionsgruppe (IG; n = 19) erhielt direkt nach Diagnosestellung für 3 Monate das AP (Eduktion (E), Psychoonkologie (P), ARTs (A)-Therapie), zusätzlich zur SOT. Eine weitere Gruppe (K2; n = 9) erhielt E und P, jedoch kein A. Verglichen wurde gegen ein Kollektiv mit SOT (n = 12). Die Behandlungseffekte auf QoL (FACT-L), Trial Outcome Index (TOI), psychisches Befinden (HADS) und Überlebensraten (PFS, OS) werden zu den Zeitpunkten T0 (Prä), T2 (6 Wochen [Wo.]), T3 (Post; 12 Wo.) und T4 (Follow-up; 24 Wo.) evaluiert. Ergebnisse: Die SOT-Gruppe zeigte nach 12 Wo. keine signifikanten Veränderungen von QoL, TOI und Angst. Bei K2 zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Effekte auf QoL und TOI, während Angst signifikant (p < 0.05) reduziert wurden. Die Interventionsgruppe wies bei T0 (in der Baseline) gegenüber der K1 geringere Werte für QoL und TOI sowie höhere Werte für Angst und Depression auf. Nach 12 Wo. waren in der IG QoL und TOI signifikant verbessert (beide p < 0.001) und Angst sowie Depression signifikant reduziert (beide p < 0.001). Weitere Ergebnisse zu Outcomeparametern werden vorgestellt. Diskussion: Die Zwischenergebnisse deuten an, dass eine frühzeitige psychoonkologische Intervention in Verbindung mit ARTs Therapie QoL und subsyndromale psychische Symptome von Lungenkrebspatienten verbessern könnte.

P42 Diagnostik psychosozialer Belastungen bei Patienten mit Lungenkarzinom im klinischen Alltag – Zusammenhänge zwischen dem Hornheider-Screening Instrument und dem EORTC QLQ-C30/-LC29

Autoren Koch M¹, Gräfenstein L², Koller M³, Schulz C¹

Institute 1 Med. Klinik und Poliklinik II, Klinikum der Universität Regensburg; 2 Kreisklinik Wörth a. d. Donau; 3 Zentrum für Klinische Studien, Universitätsklinikum Regensburg

DOI 10.1055/s-0039-3403095

Hintergrund: Patienten, die an Lungenkrebs erkranken, sind häufig psychosozial belastet. Das Hornheider-Screening Instrument (HSI) ist ein validierter Fragebogen zur Evaluation von psychosozialen Belastungsfaktoren bei Tumorpatienten.

Mit den Fragebögen der EORTC (Kernfragebogen QLQ-C30 und aktualisiertes Lungenkrebs-Modul LC29) gibt es ein Instrument, das neben der psychosozialen Belastung weitere Aspekte der Lebensqualität abbildet, wie z. B. funktionale Einschränkungen.

Ziel der vorliegenden Studie war es, HSI und die EORTC-Fragebögen gleichzeitig einzusetzen und deren Gemeinsamkeiten und Unterschiede zu untersuchen.

Methodik: Es handelt sich um eine Teilstudie einer prospektiven klinischen Multicenterstudie. Eingeschlossen wurden 81 Patienten mit Lungenkrebs, die sich in Behandlung am Universitätsklinikum Regensburg oder im Krankenhaus Barmherzige-Brüder Regensburg befanden und den HSI und die EORTC-Bögen ausfüllten.

Ergebnis: 39 Patienten (48,1%) galten laut HSI als betreuungsbedürftig bzw. als psychosozial belastet. Die höchste Korrelation der beiden Messinstrumente ergab sich zwischen HSI und den EORTC-Skalen emotionale Funktion (r = 0,59) und globale Lebensqualität (r = 0,495, p < 0,001).

Verwendet man die EORTC-Bögen als Screening Instrument mit 50 als Cut-off, so ergibt sich über alle 24 untersuchten EORTC-Skalen bei durchschnittlich 29,5% der Patienten ein Betreuungsbedarf. Der höchste Betreuungsbedarf wurde in Bezug auf die Aspekte existenzielle Ängste (66,7%) und Müdigkeit (63,0%) ermittelt.

Beim Abgleich des ermittelten Betreuungsbedarfs durch HSI bzw. EORTC ergeben sich die größten Übereinstimmungen hinsichtlich der Aspekte Müdigkeit und existenzielle Ängste (jeweils 38,3%) sowie der emotionalen Funktion und globalen Lebensqualität (jeweils 27,2%).

Schlussfolgerung: Psychoonkologischer Betreuungsbedarf ist mit einer schlechteren Lebensqualität assoziiert. Das HSI liefert einen ersten Anhaltspunkt über das Vorliegen psychosozialer Belastungsfaktoren von Tumorpatienten, erfasst jedoch nicht zuverlässig spezifischere Inhalte der Lebensqualität. Die EORTC-Instrumente vermögen Problembereiche noch besser zu konkretisieren und können dazu beitragen, die Anzahl betreuungsbedürftiger Tumorpatienten weiter einzugrenzen.

P424 Vom Dampfen und Rauchen: Risikobewertung neuer tabak- oder nikotinfreisetzender Systeme

Autor Hohenadel I¹

Institut 1 St. Josefkrankenhaus

DOI 10.1055/s-0039-3403096

In Deutschland ist der Umsatz von elektronischen (E) Zigaretten von 5 Millionen Euro im Jahr 2010 auf 400 Millionen Euro in 2018 ansteigend. In 2018 nutzen 21% der US-Zwölfklässler nikotinhaltige E-Zigaretten. Die Werbung verspricht keine gesundheitsschädliche Auswirkungen. Anhand der aktuellen Datenlage werden E-Zigaretten, Verdampfer, Wasserpfeifen und Dampfsteine in Bezug auf gesundheitliche Beeinträchtigungen beurteilt.

Bei den E-Zigaretten werden Liquids bis 120 Grad erhitzt versus 800 Grad bei Tabakzigaretten. Beim Erhitzen der Liquids entstehen krebserregendes Formaldehyd und Acetaldehyd, die Zusatzstoffe werden nicht getestet. In den USA werden schwere unklare Lungenerkrankungen bei über 190 Patienten nach nikotin- oder cannabishaltigen E-Zigarettenkonsum beobachtet, bei denen eine allergische oder toxische Wirkung des Dampfes diskutiert wird.

Die neuen nikotinfreisetzenden Verdampfer als „Zwischending“ zwischen Tabak-Zigarette und E-Zigarette werden auf 350 Grad erhitzt wie bei der E-Ziga-

rette, enthalten aber Tabak mit dem gewünschter Tabakgeschmack und haben sie ein entsprechendes Suchtpotential. Durch Hinzufügen süßlicher Fruchtaromen mit Überlagerung des bitteren Tabakgeschmacks sprechen sie vor allem auch Nichtraucher und Jugendliche als neue Zielgruppe an. Auch beim Tabakerhitzen entstehen krebserregende Stoffe, so wird im Dampf das krebserregende Acenaphthen 295% einer Tabakzigarette nachgewiesen.

Bei Wasserpeifen werden durch den kälteren Rauch Chrom, Nickel und Blei tiefer in die Lunge gezogen mit erhöhtem Krebsrisiko der Lippe, Harnblase und Lunge. Der Kohlenmonoxyd-Gehalt ist durch unvollständigem Verbrennen der Kohle 10-mal höher als bei Zigaretten. Bei Nutzung von nikotinfreien Shiao-Dampfsteinen besteht neben dem erhöhten Kohlenmonoxydgehalt die Bildung des krebserregendes Acrolein aus dem Feuchthaltemittel Glycerin.

Die European Respiratory Society kann in 2018 erhitze Tabakprodukte nicht empfehlen, da diese auch bei möglicherweise weniger schädigenden Wirkung trotzdem schädigend und hochgradig süchtigmachend sind. 75% aller Studien werden von der Tabakindustrie finanziert, daher sind unabhängige Langzeitstudien in diese Frage notwendig.

Posterbegehung (PO02) – Sektion Zellbiologie Neue Innovationen in der Zellbiologie

P507 Association between BMPR2 mutations and iron metabolism in pulmonary arterial hypertension patients

Autoren Theobald V¹, Benjamin N¹, Egenlauf B¹, Gall H², Grünig E¹, Halank M³, Harutyunova S¹, Hoepfer MM⁴, Jonigk D⁵, Seyfahrt H⁶, Xanthouli P¹, Muckenthaler M⁷, Eichstaedt C⁸

Institute 1 Center for Pulmonary Hypertension, Thoraxklinik at Heidelberg University Hospital; Translational Lung Research Center Heidelberg (TLrc), German Center for Lung Research (Dzl), Heidelberg; 2 Medizinische Klinik II, Abteilung Pneumologie, Ukgm, Standort Gießen; 3 Medizinische Klinik und Poliklinik I, Uniklinik Dresden, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden; 4 Zentrum für Innere Medizin; Klinik für Pneumologie, Medizinische Hochschule Hannover; 5 Institute for Pathology, Hannover Medical School, Biomedical Research in End-Stage and Obstructive Lung Disease Hannover (Breath), German Center for Lung Research (Dzl), Hannover; 6 Department of Pneumology, Medical Clinic II, University Hospital of Leipzig, Leipzig; 7 Department of Pediatric Oncology, Hematology, Immunology and Pulmonology, Molecular; Translational Lung Research Center Heidelberg (TLrc), German Center for Lung Research (Dzl), Heidelberg; 8 Zentrum für Pulmonale Hypertonie, Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg; Translational Lung Research Centre Heidelberg (TLrc), German Centre for Lung Research (Dzl); Institut für Humangenetik, Universität Heidelberg

DOI 10.1055/s-0039-3403097

Background: Iron deficiency is common in pulmonary arterial hypertension (PAH) patients and leads to a significantly reduced 6-minute walking distance (6MWD), a higher WHO functional class and greater mortality. Iron metabolism is regulated via the hormone hepcidin, which is upregulated by the binding of bone morphogenetic proteins, to the bone morphogenetic protein receptor 2 (BMPR2). Hepcidin is increased in iron deficient idiopathic and hereditary PAH (I/HPAH) patients falsely signaling iron abundance. At the same time, 25% of I/HPAH and 85% of HPAH patients carry pathogenic variants in the BMPR2 gene.

Objective: We aim to investigate the effect of an unbalanced BMPR2 pathway on iron metabolism and clinical parameters in BMPR2 mutation carriers and non-carriers.

Methods: In this explorative cross-sectional study BMPR2 expression of 20 HPAH, 40 I/HPAH patients and 20 healthy controls will be measured by quantitative polymerase chain reaction (qPCR) and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The primary endpoint will be the relationship between hepcidin and BMPR2 expression in mutation carriers and non-carriers. Secondary endpoints include iron related parameters, expression level of BMP6, as well as clinical parameters including 6MWD, echocardiographic and haemodynamic

values. Additionally, iron staining of lung tissue from HPAH, I/HPAH patients and controls will reveal information about intracellular iron concentrations.

Current status: So far 53 study participants have been successfully enrolled. The expression levels remain to be analysed jointly once recruitment has terminated.

Hypothesis: We hypothesize that BMPR2 mutation carriers with lower mRNA expression of BMPR2 show higher hepcidin levels and will suffer from more severe iron deficiency than non-BMPR2 mutation carriers and healthy controls with slightly reduced or normal expression rates, respectively.

P174 The physiological function of the purinergic receptor P2Y2 in pulmonary arterial endothelial cells and its role in pulmonary hypertension

Autoren Stockburger J¹, Shihan M¹, Offermanns S², Ghofrani HA¹, Grimminger F¹, Weissmann N¹, Seeger W¹, Schemuly R¹

Institute 1 Universities of Giessen and Marburg Lung Center (Ugmlc), Member of the German Center for Lung Research (Dzl), Justus-Liebig University; 2 Max Planck Institute for Heart and Lung Research Bad Nauheim
DOI 10.1055/s-0039-3403098

Objective: Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a result of pathological processes that involve the G protein-coupled receptors (GPCRs). Crucial mediators of vasodilation, e.g. nitric oxide (NO) or prostacyclin are released from endothelial cells to control the vascular tone. Hence, endothelial dysfunction is defined as a decreased secretion of vasodilators that contributes with other factors to the onset of vasoconstriction. Recent studies have demonstrated the participation of the purinergic receptor P2Y2, a GPCR in NO secretion. The aim of our investigations is to examine the function of P2Y2 in human pulmonary arterial endothelial cells (HPAECs) as well as a possible involvement in the molecular pathogenesis of PAH.

Results: The treatment of HPAECs with MRS2768 (a selective agonist of P2Y2) was associated with increased concentrations of the inositol 1,4,5-triphosphate (IP3), indicating a signaling event via Gα_{q/11}. Furthermore, the treatment with MRS2768 led to activation of p-Akt and p-eNOS in time- and concentration-dependent manners and increased the secretion of NO by HPAECs. HPAECs cultured under hypoxic conditions (1% O₂) showed altered regulation of P2Y2 on mRNA levels compared to the normoxic controls (21% O₂). Immunohistochemistry-staining showed an increased expression of P2Y2 in pulmonary arteries from PAH-lung specimens.

Conclusion: In this study, we demonstrate the capability of the P2Y2 agonist MRS2768 to increase the endothelial NO secretion in vitro. These findings indicate a vasodilatory role of P2Y2 in pulmonary arteries and identify P2Y2 as a potential target in pharmacological treatment of PAH. The significance of P2Y2 in PAH lungs and hemodynamic relevance must further be examined in HPAEC from PAH patients as well as in vivo experiments.

P374 Maternal asthma is associated with persistent changes in allergic offspring antibody glycosylation

Autoren Sodemann E¹, Dähling S², Boiarina E¹, Cataldo D³, Alhasan M¹, Klopffleisch R⁴, Yildirim A⁵, Witzelrath M⁶, Tabeling C¹, Conrad M⁷

Institute 1 Charité Universitätsmedizin; 2 University of Würzburg; 3 University of Liège; 4 Freie Universität Berlin; 5 Helmholtz Zentrum München; 6 Charité Universitätsmedizin; 7 Institute for Microbiology, Infectious Diseases and Immunology, Charité Universitätsmedizin
DOI 10.1055/s-0039-3403099

Background: Maternal asthma during pregnancy is considered an environmental risk factor for asthma development in children. Immunoglobulin G (IgG) antibodies that are transferred from the mother to the fetus are known to act in a pro- or anti-inflammatory manner depending on their glycosylation status.

Objective: Using a mouse model, this study examined how maternal allergic airway inflammation during pregnancy influenced offspring IgG antibody glycosylation and experimental asthma severity. The effects of mothers/offspring having different allergies i.e. casein (CAS)/ovalbumin (OVA) or the same allergy (OVA/OVA) were tested.

Methods: Female mice were either sham sensitized, or sensitized to CAS or OVA before mating. Then, allergic lung inflammation was induced in pregnant dams via aerosol allergen challenge. After weaning, pups were subjected to an experimental asthma protocol using OVA. IgG glycosylation was analyzed in both maternal and allergic offspring serum.

Results: When mothers/offspring were sensitized to the same allergen (OVA), several aspects of offspring experimental asthma were more severe when compared to allergic offspring from sham treated mothers. This was evidenced by altered antibody concentrations, increased BAL inflammatory cell influx and decreased lung tissue and lymph node FoxP3 cell numbers. When mothers/offspring were sensitized to different allergens (CAS-OVA) this phenotype was no longer observed. Maternal serum from allergic mothers had significantly higher levels of pro-inflammatory IgG1, evidenced by decreased galactosylation and sialylation at the Asn-297 glycosylation site. These same patterns were reflected in the serum of adult allergic offspring.

Conclusions: IgG glycosylation patterns in offspring depend on maternal allergic airway inflammation and may contribute substantially to the establishment of the asthma phenotype.

P272 Fevipiprant inhibits eosinophil activation induced by multiple metabolites of prostaglandin D2

Autoren Carstensen S¹, Müller M¹, Erpenbeck V², Kazani S³, Sandham DA³
Institute 1 Fraunhofer Institute for Toxicology and Experimental Medicine (Item); 2 Novartis Pharma AG; 3 Novartis Institutes for Biomedical Research
 DOI 10.1055/s-0039-3403100

Introduction: Fevipiprant is a selective prostaglandin D2 receptor 2 (DP2) antagonist which reduces eosinophilic airway inflammation in patients with persistent asthma and raised sputum eosinophil counts. The DP2 receptor is activated by prostaglandin D2 (PGD2), together with multiple PGD2 metabolites which persist longer in vivo than the parent, thereby prolonging DP2 mediated duration of inflammation.

Aims: To characterize the inhibitory effect of fevipiprant on DP2 pathway-mediated eosinophil activation as measured by shape change induced by a panel of PGD2 metabolites.

Methods: Eosinophils were isolated from peripheral blood of allergic donors (n = 8) with a range of asthma severities up to GINA 4. The shape change responses to PGD2 and a panel of the reported major PGD2 metabolites (including Δ^{12} PGJ2) were determined by flow cytometry. Using the agonist EC70 concentrations, the inhibitory potencies of fevipiprant were measured for each metabolite.

Results: Shape change stimulatory responses were confirmed for each metabolite, and fevipiprant showed similar sub-nM inhibitory potencies (► **Table 1**) against PGD2 and six metabolites.

Conclusions: Fevipiprant inhibits eosinophil shape change induced by the major metabolites of PGD₂, which are known to be associated with the extended duration of DP2-mediated inflammation. The findings align with the demonstrated benefit of reduced sputum and tissue eosinophilia and support the mechanism of action of fevipiprant in patients with asthma.

P346 Function of the olfactory receptor OR2AT4 in alveolar macrophages

Autoren Weidinger D¹, Alisch D¹, Jamal Jameel K¹, Ruhe M¹, Yusuf F¹, Rohde S¹, Schalk J¹, Kaufmann P¹, Kronsbein J², Peters M³, Giannakis N⁴, Hatt H⁵, Knobloch J⁶

Institute 1 Medical Clinic III, Bergmannsheil University Hospital; 2 Klinik III für Pneumologie, Allergologie, Schlaf- und Beatmungsmedizin; Berufsgenossenschaftliches Uniklinikum Bochum-Bergmannsheil; 3 Department of Experimental Pneumology, Ruhr-University Bochum; 4 Pneumologie, Allergologie und Schlafmedizin – Medizinische Klinik III; 5 Department of Cell Physiology, Ruhr-University Bochum; 6 Medizinische Klinik III für Pneumologie, Allergologie, Schlaf- und Beatmungsmedizin; Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum Bergmannsheil

DOI 10.1055/s-0039-3403101

New therapeutic options are required to stop the disease progression of COPD and severe asthma, particularly in phenotypes with neutrophilic inflammation. Alveolar macrophages (AMs) might be a suitable target cell as they play a central role in these obstructive lung disease phenotypes. The understanding of olfactory receptors (ORs), G-protein-coupled receptors that are expressed on many cell types beyond the olfactory epithelium is still in its infancy. Recent research has suggested them as molecular therapeutic targets in several diseases including NSCLC. Moreover, Ca-dependent signaling and phagocytosis in AM are dysregulated in obstructive lung diseases.

In this project we investigate human primary AM for expression of ORs and try to understand if OR activity might be linked to the molecular pathology of obstructive lung diseases. This would enable us to decipher its possible role as therapeutic targets.

AM were isolated from the broncho-alveolar lavage of patients. In this early phase of the project, patients were not classified by disease. The receptor OR2AT4 was detected on AM by western blot. Immunocytochemical staining revealed OR2AT4 localization in the plasma membrane. OR2AT4 mRNA was not detected by RT-PCR. Stimulation of AM with the OR2AT4 ligand Sandalore increased intracellular calcium levels in a concentration-dependent manner. Oxyphenylon, a competitive antagonist of OR2AT4, blocked the Sandalore-induced increase in intracellular calcium concentration. Sandalore partially blocked the phagocytosis activity of AM at high concentrations.

AM carry functional OR2AT4 but do not perform OR2AT4 de-novo synthesis. OR2AT4 is linked directly to Ca-dependent signaling pathways. OR2AT4 activity interferes with the phagocytosis activity of AM. These data provide first indication for OR2AT4 as a molecular therapeutic target in obstructive lung diseases.

► **Table 1**

	PGD ₂	13,14-dihydro-15-keto-PGD ₂	PGJ ₂	Δ^{12} PGJ ₂	Δ^{12} PGD ₂	15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ PGD ₂	9 α ,11 β -PGF ₂
IC ₅₀ (nM)	0.87	0.10	0.53	0.56	0.08	0.45	0.87

P191 Antibacterial activity of a *Tribolium castaneum* defensin in an in vitro infection model of *Moraxella Catarrhalis*

Autoren Bertrams W¹, Rieke C¹, Lindhauer NS¹, Paas A², Herkt C¹, Wesener A¹, Hoffmann K¹, Vilcinskas A³, Seidel K¹, Schmeck B¹

Institute 1 Institute for Lung Research, Universities of Giessen and Marburg Lung Center, German Center for Lung Research (Dzl), Marburg, Germany; 2 Department of Bioresources, Fraunhofer Institute for Molecular Biology and Applied Ecology, Giessen, Germany; 3 Institut für Insektenbiotechnologie, Justus-Liebig-Universität Giessen; Department of Bioresources, Fraunhofer Institute for Molecular Biology and Applied Ecology, Giessen, Germany
DOI 10.1055/s-0039-3403102

Introduction: Bacterial multidrug-resistance is a growing global health problem. This includes pathogens that cause severe lung disease, such as *Moraxella Catarrhalis* (M. c.).

M. c. is a gram-negative, human-restricted diplococcus that colonizes the respiratory tract. It is the predominant cause of Otitis Media in children and also causes exacerbations in COPD and chronic bronchitis. Gram-negative bacteria secrete outer membrane vesicles (OMVs), which might be involved in the process of bacterial infection. In this study we investigated three insect-derived antimicrobial peptides (AMP) of known antibacterial properties as an alternative for antibiotics against M. c. infection in an in vitro model with blood-derived macrophages (BDM). We also confirmed the secretion of M. c. OMVs and tested their immunologic properties.

Methods: The effect of AMPs on M. c. replication was tested by Colony-Forming-Unit (CFU) Assays. BDMs were infected with M. c. for 24 h, with onset of treatment with AMPs at 1 h or 5 h post infection. Direct cytotoxicity of AMPs on BDMs was tested by Lactate Dehydrogenase Assay (LDH). M. c. OMVs were isolated by ultracentrifugation and used in an in vitro 24 h BDM stimulation model in comparison to M. c. infection. Results were analysed by qPCR.

Results: No cytotoxicity of AMPs on BDMs could be detected. M. c. CFU data show that especially the AMP Defensin TCA1 strongly reduced bacterial growth, hinting at a bacteriostatic or bactericidal effect. Furthermore, infected cells produced less IL-8 transcript when treated with AMPs in comparison to untreated cells.

Stimulation of MEF-cells with M. c.-derived OMVs showed that IL-6 induction was comparable to the induction observed upon M. c. infection.

Conclusion: The chosen AMPs, especially TCA1, might be potential antibacterial agents, as they cause a significant decrease in bacterial growth and a decreased immune response. As M. c. OMVs also induce proinflammatory cytokines, the effect of AMPs on OMV secretion might also be worth investigating.

P112 Surface proteome of plasma extracellular vesicles as biomarkers for pneumonia and acute exacerbation of COPD

Autoren Jung A¹, Møller Jørgensen M², Bæk R², Griss K³, Han M⁴, auf dem Brinke K¹, Timmesfeld N⁵, Bertrams W¹, Greulich T⁶, Koczulla AR⁶, Hippenstiel S⁷, Suttorp N⁷, Schmeck B⁸

Institute 1 Institute for Lung Research, Universities of Giessen and Marburg Lung Center, Philipps-University Marburg, Member of the German Center for Lung Research (Dzl); 2 Department of Clinical Immunology, Aalborg University Hospital; 3 Institute for Lung Research, Universities of Giessen and Marburg Lung Center, Philipps-University Marburg, Member of the German Center for Lung Research (Dzl); Medizinische Klinik M. S. Infektiologie und Pneumologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin; 4 Institute for Lung Research, Universities of Giessen and Marburg Lung Center, Philipps-University Marburg, Member of the German Center for Lung Research (Dzl); Medizinische Klinik M. S. Hämatologie und Onkologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin; 5 Abteilung für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Ruhr-Universität Bochum; 6 Department of Medicine, Pulmonary and Critical Care Medicine, University Medical Center Giessen and Marburg, Philipps-University, Member of the German Center for Lung Research (Dzl); 7 Medizinische Klinik M. S. Infektiologie und Pneumologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin; 8 Institute for Lung Research, Universities of Giessen and Marburg Lung

Center, Philipps-University Marburg, Member of the German Center for Lung Research (Dzl); Department of Medicine, Pulmonary and Critical Care Medicine, University Medical Center Giessen and Marburg, Philipps-University, Member of the German Center for Lung Research (Dzl)

DOI 10.1055/s-0039-3403103

Community-acquired pneumonia (CAP) and acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) represent a major burden of morbidity and mortality and their differential diagnosis is critical. A potential source of relevant accessible biomarkers are blood-borne small extracellular vesicles (sEVs).

We performed an EV Array to find proteins on plasma sEVs that are differentially expressed and possibly allow the differential diagnosis between CAP and AECOPD. Plasma samples from 21 healthy subjects, 24 CAP and 10 AECOPD patients were analyzed. The EV Array contained 40 antibodies to capture sEVs, which were then visualized with a cocktail of biotin-conjugated CD9, CD63 and CD81 antibodies.

We detected significant differences in the protein decoration of sEVs between healthy subjects and CAP or AECOPD patients. We found CD45 and CD28 to be the best discrimination markers between CAP and AECOPD in ROC analyses with an area under the curve of > 0.92. Additional ensemble feature selection revealed the possibility to distinguish between CAP and AECOPD even if the CAP patient had COPD, with a panel of CD45, CD28, CTLA4, TNF-R-II.

The discrimination of sEV-associated proteins is a minimally-invasive method with potential to discriminate between CAP and AECOPD patients.

P187 Transcriptional analysis identifies potential biomarkers and molecular regulators in pneumonia and COPD exacerbation

Autoren Bertrams W¹, Griss K², Han M², Eberhardt M³, Seidel K¹, Klemmer A¹, Sittka-Stark A¹, Hippenstiel S⁴, Suttorp N⁵, Finkernagel F⁶, Wilhelm J⁷, Greulich T¹, Vogelmeier C¹, Vera-Gonzalez J³, Schmeck B¹

Institute 1 Institute for Lung Research, Universities of Giessen and Marburg Lung Center, German Center for Lung Research (Dzl), Marburg, Germany; 2 Department of Internal Medicine/Infectious Diseases and Respiratory Medicine, Charité – University Medicine Berlin, Germany; 3 Laboratory of Systems Tumor Immunology, Department of Dermatology, Universitätsklinikum Erlangen and Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Germany; 4 Med. Klinik, Sp Infektiologie, Charité Universitätsmedizin, Campus Virchow Klinikum; 5 Med. Klinik m. S. Infektiologie und Pneumologie, Charité-Universitätsmedizin, Capnetz Stiftung, Hannover, Deutschland; 6 Institute of Molecular Biology and Tumor Research (Imt), Genomics Core Facility, Philipps-University of Marburg, Germany; 7 Justus-Liebig-University, Universities Giessen & Marburg Lung Center, German Center for Lung Research (Dzl)
DOI 10.1055/s-0039-3403104

Acute infections of the lower respiratory tract like community-acquired pneumonia (CAP) and acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) constitute the third most frequent cause of death worldwide. Urgent medical needs are early diagnosis and differential diagnosis as well as profound pathophysiological insights. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a poorly reversible condition characterized by airflow limitation and decrease of lung function. Community acquired pneumonia (CAP) is clinically defined by a sudden onset of severe illness that is accompanied by signs of lower respiratory tract infection, fever, cough and dyspnoea. We investigated the PBMC RNA profile of 5 healthy donors, 6 pneumonia patients and 6 COPD patients with acute exacerbations. From a total of 1,621 differentially expressed genes between CAP and AECOPD, we used Weighted Gene Co-expression Network Analysis (WGCNA) to extract a cluster of 120 genes (the module I) that exhibited the highest potency of disease type discrimination. We combined differentially regulated microRNAs and mRNAs into a regulatory network that functionally integrates the major distinctive factors between CAP and AECOPD. We identified the main hub molecule of this network, the transcription factor hepatocyte nuclear factor 4 alpha (HNF4A). Furthermore, other members of this network, such as MCC and MUC1, were found to be good discriminators between AECOPD and CAP. Likewise, we gathered several microRNAs, e.g. miR-545-3p and miR-519c-3p, which

proved to be capable of separating AECOPD and CAP. The described RNA molecules may serve as accessible markers of disease in peripheral blood.

P190 Transcriptional Analysis identifies long non-coding RNAs as potential biomarkers in pneumonia and COPD exacerbation

Autoren Bertrams W¹, Griss K², Han M², Seidel K¹, Klemmer A¹, Sittka-Stark A¹, Hippenstiel S³, Suttorp N⁴, Finkernagel F⁵, Wilhelm J⁶, Greulich T¹, Vogelmeier C¹, Vera-Gonzalez J⁷, Schmeck B¹

Institute 1 Institute for Lung Research, Universities of Giessen and Marburg Lung Center, German Center for Lung Research (Dzl), Marburg, Germany; 2 Department of Internal Medicine/Infectious Diseases and Respiratory Medicine, Charité – University Medicine Berlin, Germany; 3 Med. Klinik Sp Infektiologie, Charité Universitätsmedizin, Campus Virchow Klinikum; 4 Med. Klinik m. S. Infektiologie und Pneumologie, Charité – Universitätsmedizin; Capnetz Stiftung, Hannover, Deutschland; 5 Institute of Molecular Biology and Tumor Research (Imt), Genomics Core Facility, Philipps-University of Marburg, Germany; 6 Justus-Liebig-University, Universities Giessen & Marburg Lung Center, German Center for Lung Research (Dzl); 7 Laboratory of Systems Tumor Immunology, Department of Dermatology, Universitätsklinikum Erlangen and Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Germany

DOI 10.1055/s-0039-3403105

Acute infections of the lower respiratory tract like community-acquired pneumonia (CAP) and acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) constitute the third most frequent cause of death worldwide. Urgent medical needs are early diagnosis and differential diagnosis as well as profound pathophysiological insights. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a poorly reversible condition characterized by airflow limitation and decrease of lung function. Community acquired pneumonia (CAP) is clinically defined by a sudden onset of severe illness that is accompanied by signs of lower respiratory tract infection, fever, cough and dyspnoea. We investigated the PBMC RNA profile of 5 healthy donors, 6 pneumonia patients and 6 COPD patients with acute exacerbations. Long non-coding RNAs (lncRNAs) and long non-coding intergenic RNAs (lincRNAs) are a newly emerging class of regulatory RNAs in the cell that can be involved in a multitude of processes e.g. epigenetic regulation and transcriptional regulation. In this regard, they are potential regulators of gene expression. From a total of 540 differentially expressed linc and lincRNAs between CAP, AECOPD and healthy donors, we investigated which coding transcript expression patterns correlate with the expression of a given linc- or lincRNA across all three conditions. We found RNAs that were down-regulated with disease, such as LOC100996286. The pool of transcript that correlated strongly with LOC100996286 included e.g. LRRC14 and TRAF5, and showed a strong pathway enrichment with GO terms T cell activation ($p = 3.03 \times 10^{-12}$), T cell differentiation ($p = 2.46 \times 10^{-11}$) and lymphocyte differentiation ($p = 4.92 \times 10^{-12}$). Up-regulated non-coding RNAs included ENSG00000237326, which strongly correlated with genes such as ANKRD33 and CEP104. The GO term that was most strongly enriched among the genes correlating with ENSG00000237326 was myeloid cell homeostasis ($p = 1.31 \times 10^{-6}$). Correlation of coding and non-coding RNAs might indicate co-regulation, which might yield to the establishment of interdependent biomarker networks.

P478 Lung Tissue Dissociation and Viable Single Cell Preparation for Single-Cell RNA-Seq – First Steps towards a Murine Pneumonia Atlas

Autoren Pennitz P¹, Goekeri C¹, Behrendt U¹, Gutbier B¹, Wienhold SM¹, Witzentrath M¹, Nouailles G¹

Institut 1 Division of Pulmonary Inflammation, Department of Infectious Diseases and Respiratory Medicine, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health

DOI 10.1055/s-0039-3403106

In pneumonia, lungs harbor a variety of resident and recruited cells participating in immune responses as well as maintaining organ functionality and phys-

iology under stress. Quality and completeness of a potential murine pneumonia atlas depend on the quality and diversity of the single cell suspension input later subjected to single cell RNA sequencing (scRNAseq). We aimed to isolate as many different cell types with the highest viability and lowest stress response possible. Herewith, we adapted available protocols initially established to isolate fragile alveolar epithelial cells, to allow simultaneous isolation of endothelial cells and leukocytes. Dissociation of lung cells from their matrix into a single cell suspension was achieved by enzymatic digestion and mechanical processing, followed by dead cell removal via magnetic cell sorting. The obtained single cell suspensions were analyzed by flow cytometry for presence of doublets and dead cells in the following cellular populations: Alveolar macrophages, neutrophils, inflammatory macrophages/monocytes, eosinophils, vascular and lymphatic endothelial cells, type 1 and type 2 alveolar epithelial cells, and bronchial epithelial cells. The viability of all cellular populations analyzed were above the mandatory 80% required for single cell partitioning and barcoding, while doublet rates were in the expected range for the individual cell populations. Single cell suspension quality allowed for Gel beads in Emulsion (GEM) generation and barcoding, followed by cDNA amplification and library generation. Final conclusions with regards to the matrix dissociation steps – necessary to isolate single endothelial and epithelial cells – inducing stress responses that ultimately overwrite the cells' pneumonia signature will be drawn following attentive analyses of sequences libraries.

P388 Impact of phage morphologies on titer reduction due to nebulization – a blueprint for clinical application

Autoren Wienhold SM¹, Brack MC¹, Groenewald W¹, Nouailles G¹, Korf I², Rohde M³, Seitz C⁴, Dannheim A⁴, Wienecke S⁴, Ziehr H⁴, Rohde C², Witzentrath M¹

Institute 1 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Department of Infectious Diseases and Respiratory Medicine and Division of Pulmonary Inflammation, Berlin; 2 Leibniz Institute DSMZ – German Collection of Microorganisms and Cell Cultures, Braunschweig; 3 Helmholtz Centre for Infection Research, Central Facility for Microscopy, Braunschweig; 4 Fraunhofer Institute for Toxicology and Experimental Medicine (ITEM), Department of Pharmaceutical Biotechnology, Braunschweig
DOI 10.1055/s-0039-3403107

Introduction: Antimicrobial resistance constitutes one of the major public health concerns. *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) causes mainly respiratory infections and is one of the most prevalent multidrug resistant bacteria. Bacteriophages are viruses, which are natural predators of bacteria and are highly specific for their host strain without affecting other bacterial species. However, local application is preferred to ensure contact with bacterial cells. Nebulization is a very effective way to transport pharmaceuticals into the lung and is a favourable method for treatment of airway infections. Therefore, the impact of different aerosolization systems on phage morphologies and their ability to reduce bacterial counts was tested. This investigation is embedded in Phage4Cure, a BMBF funded study aiming to use phages against *P. aeruginosa* lung infections.

Methods: Twelve phages from the order Caudovirales with different tail lengths were aerosolized with JET-nebulizer. Titers before and after aerosolization were compared using double-agar overlay method. Three highly potent phages were then chosen and purified according to GLP standards and aerosolized via Mesh-nebulizer. In addition to determination of titers before and after aerosolization, the effects of phage purification on titer loss was assessed.

Results: JET nebulization resulted in highly significant titer reduction for long-tailed phages (Siphoviridae) whereas short-tailed phages (Podoviridae) showed no significant titer loss. Phages with medium long tails (Myoviridae) displayed variable titer loss. Nebulization of phages with a vibrating mesh system resulted in loss of titer in all three phages irrespective of the purification degree. Only one purified phage (Myoviridae) showed a significantly higher titer loss compared to nebulization of crude lysate.

Conclusion: Morphologies of phages as well as the degree of purification can influence titer loss due to nebulization and should be considered when selecting phages for inhaled application.

P299 Flagellin modulates the differentiation of 3D bronchospheres

Autoren Sprott R¹, Ritzmann F¹, Langer F², Herr C¹, Bals R¹, Beisswenger C¹
Institute 1 Department of Medicine V – Pneumology, Allergology and Critical Care Medicine, Saarland University, Homburg/Saar, Germany; 2 Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Saarland University, Homburg/Saar, Germany
 DOI 10.1055/s-0039-3403108

Aim: Chronic respiratory diseases, such as cystic fibrosis, are associated with bacterial infections. Toll-like receptor (TLR) ligands recognize bacterial factors, such as flagellin which is expressed by the cystic fibrosis pathogen *Pseudomonas aeruginosa*. Here, we aimed to investigate the effect of flagellin on the differentiation of human 3D bronchospheres.

Methods: Human primary epithelial cells were differentiated to bronchospheres in Matrigel. Cells were incubated with control media or media containing TLR ligands (100 ng/ml of flagellin, polyI:C, or Pam3CSK4) during the differentiation period. The appearance of lumina and the presence of cilia were determined.

Results: Differentiation of bronchospheres associated with the formation of lumina and cilia within 30 days after seeding. Incubation with flagellin resulted in a delayed formation of lumina and decreased ciliation compared to control bronchospheres. Incubation with polyI:C did not affect these parameters whereas Pam3CSK4 slightly accelerated the differentiation of bronchospheres.

Conclusion: Our results indicate that activation of TLR-signaling cascades modifies the differentiation of bronchospheres. Additional analysis will show whether exposure to flagellin induces the expression of mucus and goblet cell metaplasia in bronchospheres. These data show that 3D bronchospheres can be used for mechanistic studies replacing animal experiments.

P517 Genetic findings in patients with different forms of pulmonary hypertension

Autoren Eichstaedt C¹, Saßmannshausen Z², Gall H³, Seyfarth HJ⁴, Lerche M⁵, Halank M⁶, Xanthouli P⁷, Harutyunova S⁷, Egenlauf B⁷, Milger K⁸, Rosenkranz S⁹, Ewert R¹⁰, Lankeit M¹¹, Lange TJ¹², Hinderhofer K¹³, Grünig E⁷
Institute 1 Zentrum für Pulmonale Hypertonie, Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg; Translational Lung Research Centre Heidelberg (TLrc), German Centre for Lung Research (Dzl); Institut für Humangenetik, Universität Heidelberg; 2 Laboratory for Molecular Diagnostics, Institute of Human Genetics, Heidelberg University; 3 Medizinische Klinik II, Abteilung Pneumologie, Ukgm, Standort Gießen; 4 Medizinische Klinik I, Pneumologie, Universitätsklinikum Leipzig; 5 Abteilung für Pneumologie, Universitätsklinikum Leipzig; 6 Medizinische Klinik und Poliklinik I, Univeritätsklinikum Dresden; Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden; 7 Centre for Pulmonary Hypertension at Thoraxklinik at University Hospital; Translational Lung Research Centre Heidelberg (TLrc), German Centre for Lung Research (Dzl); 8 Medizinische Klinik V, Comprehensive Pneumology Center (Cpc-M), Mitglied des Dzl, Klinikum der Universität München; Department of Internal Medicine V, Ludwig-Maximilians-University of Munich, Munich, Germany; Comprehensive Pneumology Center (Cpc-M), Member of the German Center for Lung Research (Dzl), Munich, Germany; 9 Department of Cardiology, University of Cologne; Department III of Internal Medicine and Cologne Cardiovascular Research Center (Ccrc), Cologne University Heart Center, Cologne; 10 Zentrum für Innere Medizin, Klinik für Innere B, Bereich Pneumologie, Universitätsmedizin Greifswald Körperschaft des Öffentlichen Rechts; 11 Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie, Campus Virchow Klinikum, Charité; Universitätsmedizin Berlin; 12 Innere Medizin II, Pneumologie, Uniklinik Regensburg; 13 Institut für Humangenetik, Universität Heidelberg; Laboratory for Molecular Diagnostics, Institute of Human Genetics, Heidelberg University
 DOI 10.1055/s-0039-3403109

Background: A genetic predisposition has been identified in different forms of pulmonary arterial hypertension (PAH). Most pathogenic variants have been identified in BMPR2 in hereditary PAH. However, many further PAH genes have been described.

Objective: The aim of this study was to screen for all known PAH genes in a large cohort of patients with PAH and other forms of PH who have been referred for genetic testing.

Methods: DNA from 244 patients was extracted and sequenced using a PAH specific gene diagnostics panel for the genes: ACVRL1, BMPR1B, BMPR2, CAV1, EIF2AK4, ENG, GDF2, KCNA5, KCNK3, KLF2, SMAD4, SMAD9 and TBX4. Of these, 180 samples were also sequenced for ATP13A3, AQP1 and SOX17.

Results: Of the 244 patients 48% were classified as IPAH, 17% as HPAH, 11% as congenital heart disease associated PAH, 6% as connective tissue disease associated PAH and 8% as pulmonary veno-occlusive disease (PVOD). Included were also patients with sarcoidosis associated PH (n = 7), patients with Osler-Weber-Rendu syndrome (HHT, n = 6), portal hypertension (n = 3), persistent PH of the newborn (n = 3) and drug induced PAH (n = 3). A total of 60 pathogenic variants were identified, of which 53% were located in the gene BMPR2 but the others were found in the genes EIF2AK4, SOX17, KCNK3, ACVRL1, ENG, TBX4, GDF2, AQP1, ATP13A3, KCNA5 and SMAD9. Most HPAH patients had pathogenic variants in BMPR2 but also in AQP1, EIF2AK4, KCNK3, SMAD9 and SOX17. Patients with PVOD and HHT showed pathogenic variants in EIF2AK4, ENG and ACVRL1. Two sarcoidosis associated PH patients carried pathogenic variants in the genes GDF2 and SOX17.

Conclusion: Pathogenic variants were located in BMPR2 and in further PAH genes. Genetic predisposition was not restricted to HPAH, IPAH and PVOD but could also be identified in PH with sarcoidosis and other forms of associated PAH. Thus, genetic diagnostics might be useful in a larger patient cohort than currently recommended in the guidelines.

Posterbegehung (PO03) – Sektion Klinische Pneumologie

Neues zum Asthma bronchiale – Schwerpunkt schweres Asthma

P343 Efficacy and safety of once-daily IND-MF in symptomatic adult and adolescent patients with inadequately controlled asthma: findings from the Phase III randomized QUARTZ study

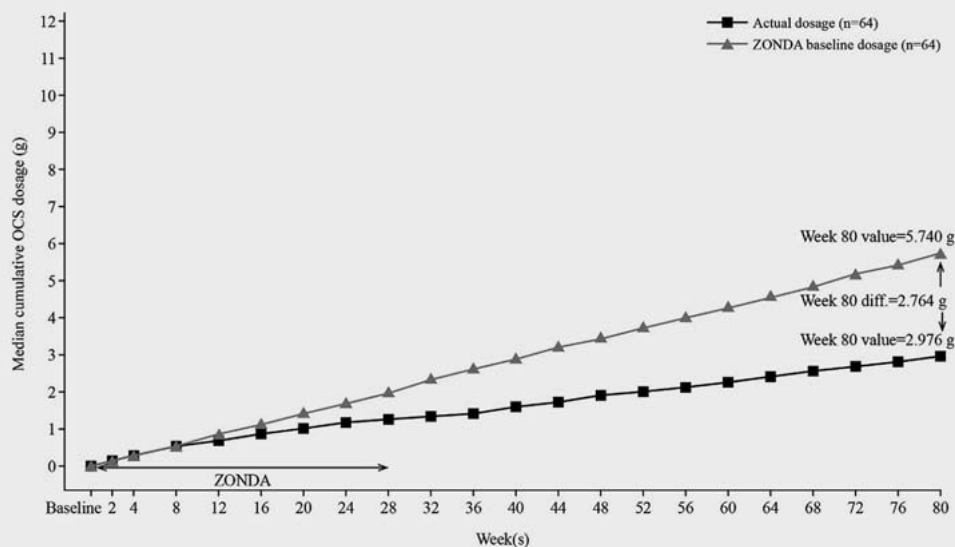
Autoren D’Andrea P¹, Kornmann O², Mucsi J³, Kato M⁴, Bandelli L¹
Institute 1 Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2 Ikf Pneumologie Frankfurt; 3 Erzsébet Gondozóház; 4 Kishiwada City Hospital
 DOI 10.1055/s-0039-3403110

Introduction: GINA recommends ICS/LABA as initial controller therapy in inadequately controlled asthma patients (pts) on low-dose ICS. We evaluated efficacy and safety of low-dose indacaterol acetate/mometasone furoate (IND/MF) 150/80 µg once daily (o.d.) via Breezhaler[®] versus MF 200 µg o.d. via Twisthaler[®] in symptomatic asthma pts.

Methods: This Phase III, 12-week, double-blind study randomized (1:1) asthma pts (≥ 12 yrs) receiving lowdose ICS prior to study, to IND/MF or MF. Pts were symptomatic (ACQ-7 ≥ 1.5) prior to randomization. Primary endpoint: trough FEV1 at Week 12. Key secondary endpoint: change in ACQ-7 score. Other secondary endpoints: ACQ-7 responders, AM and PM peak expiratory flow (PEF), rescue medication use, AQLQ and daily symptom score. We also assessed safety.

Results: Of 802 pts randomized, 768 completed study. IND/MF significantly improved trough FEV1 (least squares mean treatment difference [LSMTD]: 0.182 L; P < 0.001) and ACQ-7 (LSMTD: -0.218; P < 0.001) versus MF at Week 12. ACQ-7 responder rate, rescue medication use, PEF and AQLQ favored IND/MF. Safety was comparable.

Conclusion: In symptomatic asthma pts, IND/MF significantly improved lung function and asthma control versus MF. This supports IND/MF as efficacious maintenance therapy for asthma.



► **Fig. 1** Median cumulative OCS exposure over 1.5 years for Benralizumab-treated patients compared with patients continuing on study-entry OCS dosages.

P362 Reduced Long-term Cumulative OCS Exposure for Benralizumab-Treated Patients with Severe Asthma

Autoren Gil EG¹, Shaw D², Menzies-Gow A³, Bourdin A⁴, Barker P¹
 Institute 1 AstraZeneca; 2 Nottingham City Hospital; 3 Royal Brompton Hospital; 4 Hôpital Arnaud de Villeneuve
 DOI 10.1055/s-0039-3403111

Introduction: Cumulative systemic corticosteroid exposure is associated with adverse health-related outcomes [1]. In the 28-week ZONDA trial of patients with severe asthma, benralizumab treatment resulted in a 75% reduction from baseline in maintenance oral corticosteroid (OCS) dosage, compared with 25% for placebo [2]. We examined the impact this OCS dosage reduction might have on OCS exposure over 1.5 years for patients with severe asthma.

Methods: OCS maintenance dosage data were collected for patients treated with benralizumab 30 mg (every 8 weeks; first three doses every 4 weeks) in ZONDA (baseline, n = 73; Week 28, n = 68) and followed for up to another 52 weeks (Week 40, n = 64; Week 52, n = 58; Week 80, n = 30). For patients with incomplete data, OCS exposure was projected based on last recorded dosage. Exposure from rescue OCS use was not included in this analysis. We compared estimated median cumulative OCS exposure over 1.5 years for benralizumab-treated patients with estimated exposure if those patients had remained on their ZONDA baseline OCS dosages. In ZONDA, only patients receiving baseline OCS ≤ 12.5 mg/day could eliminate OCS use. Therefore, we also estimated median cumulative OCS exposure for patients with baseline OCS ≤ 12.5 and > 12.5 mg/day.

Results: Median cumulative OCS exposure was estimated at 2.976 g for patients receiving benralizumab and 5.740 g if those patients had remained on their baseline OCS dosages, leading to an estimated median cumulative OCS exposure reduction of 2.764 g over 1.5 years (► **Fig. 1**). For patients receiving baseline OCS ≤ 12.5 and > 12.5 mg/day, the median cumulative OCS exposure associated with benralizumab at 1.5 years was 0.865 g and 5.114 g, respectively, with a corresponding reduction compared with remaining on baseline OCS dosages of 4.740 g and 6.116 g, respectively.

Conclusions: Benralizumab treatment enables patients with severe asthma to reduce long-term OCS exposure. Cumulative systemic corticosteroid dose-response for most treatment-associated adverse outcomes is reported to begin at cumulative exposures of 1.0–< 2.5 g.¹ Therefore, the estimated

cumulative OCS exposure reduction achieved with benralizumab is likely to result in significant reduction in adverse outcome risk for patients.

Literature [1] J Asthma Allergy 2018; 11: 193–204
 [2] NEJM 2017; 376: 2448–2458

P361 Baseline Predictors of Being Exacerbation-Free During 2 Years of Benralizumab Treatment

Autoren Cook W¹, Upham JW², Jackson DJ³, Barker P¹, Newbold P⁴
 Institute 1 AstraZeneca; 2 The University of Queensland Diamantina Institute; 3 Asthma UK Centre, King's College London; 4 Medimmune LLC
 DOI 10.1055/s-0039-3403112

Introduction: Integrated analyses of Phase III trials are important in characterizing patients who have the greatest long-term benefits with benralizumab. We aimed to examine the relationship between exacerbation frequency during 2 years of benralizumab treatment, baseline characteristics, and efficacy.

Methods: We performed post-hoc subgroup integrated analysis of the 48-week SIROCCO (Lancet 2016;388:2115–27) and 56-week CALIMA (Lancet 2016;388:2128–41) studies with the 56-week BORA extension study (Lancet Respir Med 2019;7:46–59). Patients receiving benralizumab 30 mg subcutaneously every 8 weeks who had baseline blood eosinophil counts ≥ 300 cells/μL were assessed. Patients were evaluated based on number of exacerbations experienced during the 2-year treatment period (0, 1, ≥ 2).

Results: Baseline pre-bronchodilator forced expiratory volume in 1 second (FEV₁%), pre-bronchodilator FEV₁/forced vital capacity (FVC), and prior requirement for mechanical ventilation were significantly different for patients with 0 vs. 1 exacerbations, with additional significant differences for patients with 0 vs. ≥ 2 exacerbations (► **Table 1**). Greater improvements in Asthma Control Questionnaire-6 (ACQ-6) and Standardized Asthma Quality of Life Questionnaire for patients 12 years and older (AQLQ(S)+12) scores were observed for patients with 0 vs. 1/≥ 2 exacerbations, while lesser improvement in FEV₁ and ACQ-6 and AQLQ(S)+12 scores was observed for the ≥ 2 exacerbation group vs. the other groups by 16 weeks and was sustained for 2 years.

Conclusions: Patients who remained exacerbation-free during 2 years of benralizumab treatment were older at asthma onset, had better lung function, smaller intensive care unit asthma admission rate and body mass index, and less gastroesophageal reflux.

► **Table 1** Association of exacerbation frequency during the 2-year benralizumab Q8W treatment with baseline characteristics^a.

	Exacerbations in 2-year period			P-values	
	0 (n = 161)	1 (n = 80)	≥ 2 (n = 77)	0 vs. 1	0 vs. ≥ 2
Pre-BD FEV ₁ PN [%] ^b	60 (15)	56 (14)	53 (14)	0.030	<0.001
Body mass index [kg/m ²] ^b	27 (5)	27 (5)	30 (8)	0.508	0.001
ACQ-6 score ^b	2.6 (0.9)	2.7 (0.7)	3.0 (1.0)	0.328	0.001
Age at asthma diagnosis [years] ^b	32 (17)	29 (20)	25 (17)	0.235	0.002
≥ 1 exacerbations in the past 12 months leading to ED visit ^c	16 (10)	10 (13)	18 (23)	0.240	0.002
Post-BD FEV ₁ PN [%] ^{b,d}	73 (18)	70 (19)	66 (19)	0.290	0.006
Time since asthma diagnosis [years] ^b	17 (13)	20 (14)	22 (14)	0.071	0.006
Previous admission to ICU for asthma ^c	8 (5)	8 (10)	13 (17)	0.171	0.006
Pre-BD FEV ₁ (L) ^b	1.84 (0.65)	1.68 (0.55)	1.61 (0.60)	0.057	0.009
Time since first asthma symptoms started [years] ^b	20 (14)	22 (15)	25 (14)	0.132	0.010
Post-BD FEV ₁ /FVC [%] ^{b,d}	66 (13)	63 (14)	62 (12)	0.081	0.013
Number of exacerbations in the previous 12 months ^c					
▪ 2	111 (69)	49 (61)	40 (52)	0.249	0.014
▪ ≥ 3	50 (31)	31 (39)	37 (48)		
Pre-BD FEV ₁ /FVC [%] ^b	63 (12)	59 (13)	58 (12)	0.020	0.015
Gastroesophageal reflux ^c	27 (17)	10 (13)	24 (31)	0.451	0.017
Post-BD FEV ₁ (L) ^{b,d}	2.23 (0.81)	2.10 (0.77)	1.98 (0.79)	0.212	0.027
Previously requiring mechanical ventilation ^c	2 (1)	5 (6)	5 (6)	0.042	0.038
Reversibility [%] ^{b,d}	22 (19)	27 (29)	25 (20)	0.153	0.321
≥ 1 exacerbations in the past 12 months leading to hospitalization ^c	29 (18)	13 (16)	22 (29)	0.581	0.135

ACQ-6, Asthma Control Questionnaire 6; BD, bronchodilator; ED, emergency department; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; FVC, forced vital capacity; ICU, intensive care unit; PN, predicted normal; Q8W, every 8 weeks (first three doses every 4 weeks); SD, standard deviation.

^a Pts also received high-dosage inhaled corticosteroids/long-acting β₂-agonists.

^b Means (SD).

^c n (%).

^d Missing data.

P385 Long-term safety and durability of mepolizumab in life-threatening/seriously debilitating severe eosinophilic asthma (SEA): COSMEX

Autoren Albers FC¹, Khurana S², Bradford E³, Gilson M⁴, Price R⁵, Brusselle G⁶, Bel E⁷, FitzGerald JM⁸, Masoli M⁹, Korn S¹⁰, Humbert M¹¹

Institute 1 Respiratory Medical Franchise, Gsk, Research Triangle Park, Nc, USA; 2 Department of Medicine/Pulmonary, University of Rochester Medical Center, Rochester, Ny, USA; 3 Respiratory Therapeutic Area, Gsk, Research Triangle Park, Nc, USA; 4 Respiratory Research and Development, Gsk, Stockley Park, Uxbridge, Middlesex, UK; 5 Clinical Statistics, Gsk, Stevenage, Hertfordshire, UK; 6 Department of Respiratory Medicine, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium; 7 Department of Respiratory Medicine, Academic Medical Centre, University of Amsterdam, Amsterdam, Netherlands; 8 Department of Medicine, University of British Columbia, Vancouver, Bc, Canada; 9 Department of Respiratory Medicine, Plymouth Hospital's NHS Trust, Plymouth, UK; 10 Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Germany; 11 Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Service de Pneumologie, Hôpital Bicêtre, Université Paris-Sud, and Inserm U 999, Le Kremlin-Bicêtre, France
DOI 10.1055/s-0039-3403113

This abstract was previously presented at ERS 2018 in Paris, Eur Respir J 2018; 52(Suppl 62): OA3566. Mariola Bednorz is presenting this Encore on behalf of all authors with their permissions.

Background: Safety & durability of mepolizumab were limited in pts with the most severe form of SEA.

Objective: To assess the long-term safety & durability of mepolizumab in these SEA pts.

Methods: COSMEX was an open-label extension of COSMOS (a 52-wk extension of mepolizumab Ph3 trials)*. Pts had life-threatening/seriously debilitating asthma prior to Ph3 trials (≥ 1 intubation [lifetime]; ≥ 1 hospitalisation or ≥ 3 exacerbations [12 m prior]; OCS dose ≥ 10 mg [randomisation]; %pred-FEV₁ ≤ 50% + ACQ-5 score ≥ 3 or SGRQ score ≥ 60) & improved on mepolizumab (≥ 50% reduction in exacerbations/OCS dose & investigator-confirmed improvement) during the previous studies. Coprimary endpoints: frequency of AEs & exacerbation rate; other endpoint: OCS reduction.

Results: 339 pts entered COSMEX. Total mepolizumab exposure over COSMEX was 718 pt-yr (mean 25 m [range 2–39 m] & over COSMEX & previous studies was 1202 pt-yr [mean 43 m (range 14–57 m)]). See table for coprimary endpoint results; no new safety signals seen. Exacerbation & OCS reductions achieved in the previous studies were sustained over COSMEX (median OCS dose maintained at 0–5 mg/day).

Conclusions: In these SEA pts, the safety profile of mepolizumab was similar to previous shorter-term trials, with no new safety signals; long-term treatment provided sustained & consistent exacerbation & OCS reductions for up to 4.5 yrs.

Funding: GSK [201312/NCT02135692]

P386 Effectiveness and safety of mepolizumab in real-world clinical practice: The REALITI-A study

Autoren Harrison T¹, Canonica G², Gemzoe K³, Maxwell A⁴, Yang S⁵, Joksaite S⁶, O'Reilly R⁴, Van Dyke M⁷, Albers FC⁸, Kwon N⁹

Institute 1 Nottingham Nihl Biomedical Research Centre, Nottingham City Hospital, University of Nottingham, Nottingham, UK; 2 Department of Bio-medical Sciences, Humanitas University, Milan, Italy; 3 Personalized Medicine, Asthma and Allergy Clinic, Humanitas Research Hospital, Milan, Italy; 4 Real World Study Delivery, Value Evidence and Outcomes, Global Medical, Gsk, Stockley Park, Uxbridge, Middlesex, UK; 5 Value Evidence and Outcomes, Global Medical, Gsk, Stevenage, Hertfordshire, UK; 6 Value Evidence & Outcomes, Gsk, Collegeville, Pa, USA; 7 Clinical Statistics, R&D Projects Clinical Platforms and Sciences, Gsk, Stockley Park West, Uxbridge, Middlesex, UK; 8 Epidemiology, Gsk, Upper Providence, Pa, USA; 9 Respiratory Medical Franchise, Gsk, Research Triangle Park, Nc, USA; 10 Respiratory Medical Franchise, Gsk, Gsk House, Brentford, Middlesex, UK
DOI 10.1055/s-0039-3403114

This abstract will be presented at ERS 2019 in Madrid, Spain.

Dr. Christina Hermsen is presenting this Encore on behalf of all authors with their permissions.

Background: Real-world evidence of mepolizumab use for severe eosinophilic asthma (SEA) in routine clinical practice will aid clinical decision making.

Aims: To assess mepolizumab effectiveness in patients (pts) with SEA in the real world.

Methods: REALITI-A is a 2y, global, prospective, single-arm, observational cohort study enrolling pts with SEA and newly prescribed mepolizumab 100 mg SC at physician's discretion (no pre-defined eligibility criteria). Data were collected at routine healthcare visits; 1y pre-exposure data were collected retrospectively at enrolment. Primary endpoint was rate of clinically significant exacerbations (CSEs; requiring OCS and/or emergency room [ER] visit/hospitalisation). Exacerbations requiring ER visit/hospitalisation and maintenance OCS use were key secondary endpoints; treatment-related AEs were reported. This interim analysis includes pts with 1y post-exposure data.

Results: 368 treated pts were included (mean age, 53y; 62% female; geometric mean blood eosinophil count, 370 cells/ μ L; smoker: former/current 39%, never 61%; 70% on OCS). The rate ratio (RR) of CSEs was 0.31 (95%CI 0.27,0.35; 4.63 [pre-] reduced to 1.43 [post exposure] events/y); RR of exacerbations requiring hospitalisation/ER visits was 0.23 (0.18,0.30; 1.14 reduced to 0.27 events/y). OCS data were available for 159 (baseline) and 143

(Wk 53–56) pts. Median OCS dose reduced from 10 to 5 mg/day at Wk 53–56; 34% (49/143) stopped OCS. 53 (14%) pts had on-treatment AEs and 2 (< 1%) had serious AEs; there were no fatal AEs.

Conclusions: This study shows that significant reductions in exacerbations and OCS use with mepolizumab in clinical trials translate to a real-world setting.

Funding: GSK [204710]

P395 Mepolizumab self-administration via auto-injector and prefilled syringe: the qualitative patient experience

Autoren Evitt LA¹, Follows R², Williams W³, Shalhoub H⁴, Celone M⁴, Yang S⁵, von Maltzahn R¹

Institute 1 Value Evidence and Outcomes, GlaxoSmithKline, Brentford, United Kingdom; 2 R&d, GlaxoSmithKline, Stockley Park, Uxbridge, United Kingdom; 3 R&d, GlaxoSmithKline, Collegeville, Pa, USA; 4 Evidera, Bethesda, MD, USA; 5 Value Evidence and Outcomes, GlaxoSmithKline, Collegeville, Pa, USA
DOI 10.1055/s-0039-3403115

This abstract will be presented at ERS 2019 in Madrid, Spain.

Helena Messerich is presenting this Encore on behalf of all authors with their permissions.

Background: Mepolizumab (Nucala[®]) is licensed for severe eosinophilic asthma (SEA). Autoinjector (AI) and prefilled syringe (PFS) have been developed to enable in-clinic and at-home, self-administration which may improve patient treatment experience.

Objectives: To summarise qualitative interview responses to understand the PTE with mepolizumab AI and PFS.

Methods: Two studies (NCT03099096 & NCT03021304) in SEA patients evaluated the real-world use of mepolizumab (100 mg SC) self-administered via AI and PFS. To capture the PTE of self-administering, qualitative exit interviews were completed in a subset of patients enrolled [AI (n = 25) and PFS (n = 7)].

Results: ► **Table 1** summarises general experience responses and the most liked aspects of the mepolizumab AI and PFS.

Conclusions: Ease of use and convenience were the most dominant responses describing the patients' general experience and most liked aspects of the mepolizumab AI. Ease of use and needle retractability were reported for the mepolizumab PFS.

Funding: GSK [204959 (NCT03099096) and 205667 (NCT03021304)]

► **Table 1** Qualitative PTE interview responses*.

Question	AI (N = 25)		PFS (N = 7)	
	Response	n	Response	n
General experience with the device	Easy to use/convenient	24	Easy to use	5
	Comfortable	10	A little cumbersome	1
	Safe to use	9		
	Not painful	3		
	Difficult	1		
	Process was a bit cumbersome	1		
Like best about the device	Convenience/can inject at home	15	Retractability of the needle	4
	Easy to use	10	Pre-packaged	1
	Quick to use/ready to inject	3	Small needle size	1
	Portability	1	Liquid is visible	1
	Frequency of injection	1	Date visible on syringe	1
	Safety	1	Convenient design	1
	You can tell when the pen is empty	1		

* Not mutually exclusive

P396 Self-administration of mepolizumab via an autoinjector: the patient experience

Autoren Evitt LA¹, Follows R², Bentley JH², Williams W³, von Maltzahn R¹
Institute 1 Value Evidence and Outcomes, GlaxoSmithKline, Brentford, United Kingdom; 2 R&d, GlaxoSmithKline, Stockley Park, Uxbridge, United Kingdom; 3 R&d, GlaxoSmithKline, Collegeville, Pa, USA.
 DOI 10.1055/s-0039-3403116

This abstract will be presented at ERS 2019 in Madrid, Spain.

Dr. Marie Gienger, is presenting this Encore on behalf of all authors with their permissions.

Introduction/Background: Mepolizumab (Nucala®) is licensed for severe eosinophilic asthma (SEA). A prefilled autoinjector (AI) has been developed to enable in-clinic and at-home, self-administration which may improve the patient treatment experience (PTE).

Objectives: Summarise mepolizumab AI PTE.

Methods: A single-arm, Phase IIIa study in SEA evaluated the real-world use of the mepolizumab AI (N = 159). Quantitative questionnaires (QQ) were administered to capture the PTE of self-administration.

Results:

- ≥ 98 % patients were able to successfully inject their 3rd dose of mepolizumab using the AI
- 96 % were satisfied/very satisfied with self-administration via the AI at home
- 96 % preferred self-injection at home, compared to in-clinic by a health care professional (HCP) (only patients who previously received mepolizumab administered by a HCP were asked)

Conclusions: Nearly all patients successfully self-administered mepolizumab via the AI at week 8 and patient satisfaction using the device at home was high.

Funding: GSK [GSK204959, NCT03099096]

► **Table 1** Successful injections and PTE QQ results summary.

	AI IFU+P* (N = 104)	AI IFU* (N = 55)
Attempted injections (week 8), n	103	54
▪ Successful injections (week 8)	102 (99%)	53 (98%)
Satisfaction using device at home ¹ , n	102	51
▪ Neither satisfied/dissatisfied	4 (4%)	2 (4%)
▪ Satisfied	15 (15%)	15 (29%)
▪ Very satisfied	83 (81%)	34 (67%)
Setting preference, n	47 [^]	25 [^]
▪ AI at home	45 (96%)	24 (96%)
▪ Injection administered by HCP	2 (4%)	1 (4%)

Two device IFU packages were tested: 'standard IFU + pictogram' (i.e. Quick Reference Guide) (IFU+P), and 'standard IFU' (IFU).

¹ There were no subjects/caregivers in the 'Very dissatisfied' and 'Dissatisfied' categories.

[^] Only subjects who previously received HCP-administered mepolizumab asked

P353 Association of Baseline Blood Eosinophil Counts and Serum IgE Concentrations on Exacerbations and Benralizumab Efficacy for Patients with Severe, Uncontrolled Asthma

Autoren Gil EG¹, Jackson DJ², Humbert M³, Hirsch I¹, Newbold P¹
Institute 1 Astrazeneca; 2 Asthma UK Centre, King's College London; 3 Service de Pneumologie, Hôpital Bicêtre
 DOI 10.1055/s-0039-3403117

Introduction: Understanding the key drivers of exacerbations for patients with overlapping eosinophilic and allergic severe asthma is important for identifying the optimal treatment strategy. Benralizumab every 8 weeks (Q8W; first three doses every 4 weeks) decreases the annual asthma exacerbation rate (AAER) for patients with severe, uncontrolled asthma with baseline blood eosinophil counts (BBEC) ≥ 300 cells/μL and serum IgE concentrations ≥ 150 or < 150 kU/L by 42 % and 43 %, respectively, vs. placebo (Ann Allergy Asthma Immunol 2018; 120: 504–511). Our objectives were: 1) to determine the predictive value of serum IgE concentrations vs. BBEC on exacerbation risk for patients with overlapping eosinophilic and allergic asthma and 2) to evaluate benralizumab treatment effect for patients with eosinophilic asthma by baseline quartiles of serum IgE concentrations.

Methods: For the first objective, pooled analyses of 1,937 patients who received placebo in the benralizumab (Phase III SIROCCO and CALIMA and Phase IIb), tralokinumab (Phase III STRATOS1 and 2 and Phase IIb), and tezepelumab (Phase II PATHWAY) exacerbation studies of approximately 1-year duration were performed. Crude AAER by BBEC and serum IgE concentrations were estimated for all patients and by atopy status. For the second objective, pooled analyses of SIROCCO and CALIMA patients receiving benralizumab 30 mg Q8W or placebo were performed. AAER was evaluated for overlapping BBEC and serum IgE concentrations via a negative binomial regression approach.

Results: For the pooled placebo analysis, AAER increased with increasing BBEC but did not increase with increasing serum IgE concentrations (► Fig. 1), which was also regardless of atopy status. For the pooled SIROCCO/CALIMA analysis population with BBEC ≥ 300 cells/μL, benralizumab resulted in similar improvements in AAER vs. placebo across all baseline serum IgE concentration quartile groups (► Fig. 1). Similar results were observed for patients with BBEC ≥ 150 cells/μL.

Conclusions: BBEC are important predictors of exacerbation risk. However, this was not observed with serum IgE concentrations. Patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab had consistent reductions in the risk of exacerbations compared with placebo, regardless of serum IgE concentrations.

P104 „Rheinland-Pfalz atmet durch – Telemedizin für eine gesunde Lunge“ – Telemedizin wird von Asthmatikern angenommen und verbessert deren Lebensqualität

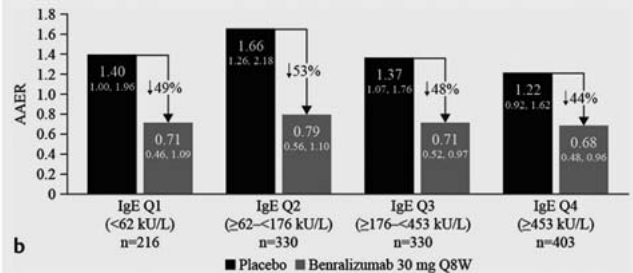
Autoren Schmidt O¹, Hanrath V¹
Institut 1 Kppk GmbH, Pneumologische Facharztpraxis, Koblenz
 DOI 10.1055/s-0039-3403118

Hintergrund: Es wird vermutet, dass neue Versorgungsformen und telemedizinische Lösungen die Behandlung und die Lebensqualität von Asthmatikern verbessern und vereinfachen kann.

Ziele und Vorgaben: In der Studie „Rheinland-Pfalz atmet durch – Telemedizin für eine gesunde Lunge“ wurde die Machbarkeit und Akzeptanz sowie die Auswirkung auf die Lebensqualität durch ein Telemonitoring evaluiert.

Methode: 120 Asthmatiker verwendeten in der zweiarmligen, randomisierten, monozentrischen Studie für die Dauer von drei Monaten die Gesundheits-App „SaniQ-Asthma“ und führten darin ihr digitales Gesundheitstagebuch. Mithilfe von Bluetooth-fähigen Peakflow Metern wurden Lungenfunktionsdaten ermittelt. In der App können auch Symptome dokumentiert werden. Diese und weitere Daten werden in Echtzeit an den behandelnden Facharzt übermittelt, der sie in einer eigenen Software analysiert und evtl. notwendige Maßnahmen ergreifen kann. Es sollte die Akzeptanz der Applikation und die

AAER by:		BBEC (cells/ μ L)			
		<150	≥ 150 –<300	≥ 300 –<450	≥ 450
IgE concentration quartiles (kU/L)	Q1 (<61)	0.69 n=178	0.67 n=172	1.04 n=68	1.21 n=72
	Q2 (≥ 61 –<170)	0.81 n=135	0.81 n=146	0.84 n=88	1.48 n=100
	Q3 (≥ 170 –<456)	0.81 n=104	1.03 n=142	1.25 n=115	1.06 n=121
	Q4 (≥ 456)	0.60 n=79	0.75 n=161	0.77 n=91	0.99 n=165



► **Fig. 1** Effects of baseline blood eosinophil counts and serum IgE concentrations on annual asthma exacerbation rate and Benralizumab efficacy.

Veränderung der Lebensqualität gemessen werden. Ziel war eine Adhärenz von mindestens 50% in der Telemedizin-Gruppe und Verbesserungen im ACT/AQLQ Test zu erreichen.

Ergebnisse: Die durchschnittliche Adhärenz in der Telemedizin-Gruppe lag bei 80,14% ($\pm 19,39$). Der Zielwert (50%) wurde mehr als erreicht und mit einem Einstichproben t-Test abgesichert ($p < .0001$). Bei zuvor unkontrollierten Asthmatikern konnte die Asthma-bezogene Lebensqualität – (AQLQ) – um 0,519 Punkte signifikant gesteigert werden ($p = 0.0185$), ebenso verbesserte sich der ACT bei dieser Patientengruppe signifikant um 2,8 Punkte ($p = 0.0055$). Mehr als 80% der Patienten gab an, die App habe ihnen bei der Krankheitskontrolle (sehr) geholfen.

Schlussfolgerung: Die Adhärenz unserer Telemedizinischen App war sehr gut und besser als erwartet. Patienten die zu Beginn unter unkontrolliertem oder nur teilweise kontrolliertem Asthma litten, profitierten besonders.

P348 Short-term and Maintenance Oral Corticosteroid Use for German Patients with Asthma

Autoren Schmidt O¹, Nan C², Lindner R³, Ilgin Y³, Schultz T⁴, Gylvin L², Bleecker ER⁵

Institute 1 Kppk GmbH; 2 AstraZeneca; 3 Iqvia, Frankfurt am Main; 4 Pneumologen Lichterfelde; 5 University of Arizona College of Medicine
DOI 10.1055/s-0039-3403129

Introduction: Characterization of regional variation in asthma treatment across Germany will improve understanding of real-world therapy and inform physician education. We aimed to describe regional variation in asthma prevalence and oral corticosteroid (OCS) use in Germany.

Methods: We developed a machine learning gradient boosted tree model, with 91% accuracy in predicting the presence of asthma and chronic obstructive pulmonary disease, using IMS[®] Disease Analyzer electronic medical records, which cover 3% of German patients. This model was applied to the IMS Longitudinal Prescription database, with 75% national coverage, to classify patients receiving airflow obstruction treatment from Oct 2017 to Sept 2018 in 63 regions.

Results: Of 2.4 million patients predicted to have asthma, 13.7%, 18.7%, 36.5%, 29.4%, and 1.7% were categorized as Global Initiative for Asthma (GINA) stages 1, 2, 3, 4, and 5, respectively. At least one short-term OCS prescription was received by 7–15% of patients in GINA stages 1–4 and 35% of patients in stage 5. At least one maintenance OCS prescription was received by 1–3% of patients in GINA stages 1–4 and 86% in stage 5. Cumulative OCS dosage and percentage of OCS-treated patients differed substantially across regions (► **Fig. 1**). Regions with less maintenance OCS use had greater biological use.

Conclusions: Maintenance and short-term OCS use varied across Germany and were greater than recommended by guidelines across the spectrum of asthma severity.

P332 Change in measured Patient-Reported Outcomes in severe eosinophilic asthma patients treated with benralizumab under real life conditions in Germany (imPROve asthma study) – Study Design

Autoren Lommatzsch M¹, Shavit A², Grund T², Watz H³, Korn S⁴

Institute 1 University Medical Center, Rostock, Germany; 2 AstraZeneca, Abteilung Medizin; 3 Pneumology Research Institute at Lungclinic Grosshansdorf, Airway Research Center North (Arcn), German Center for Lung Research (Dzl), Grosshansdorf, Germany; 4 Pulmonary Department, Mainz University Hospital, Mainz, Germany
DOI 10.1055/s-0039-3403120

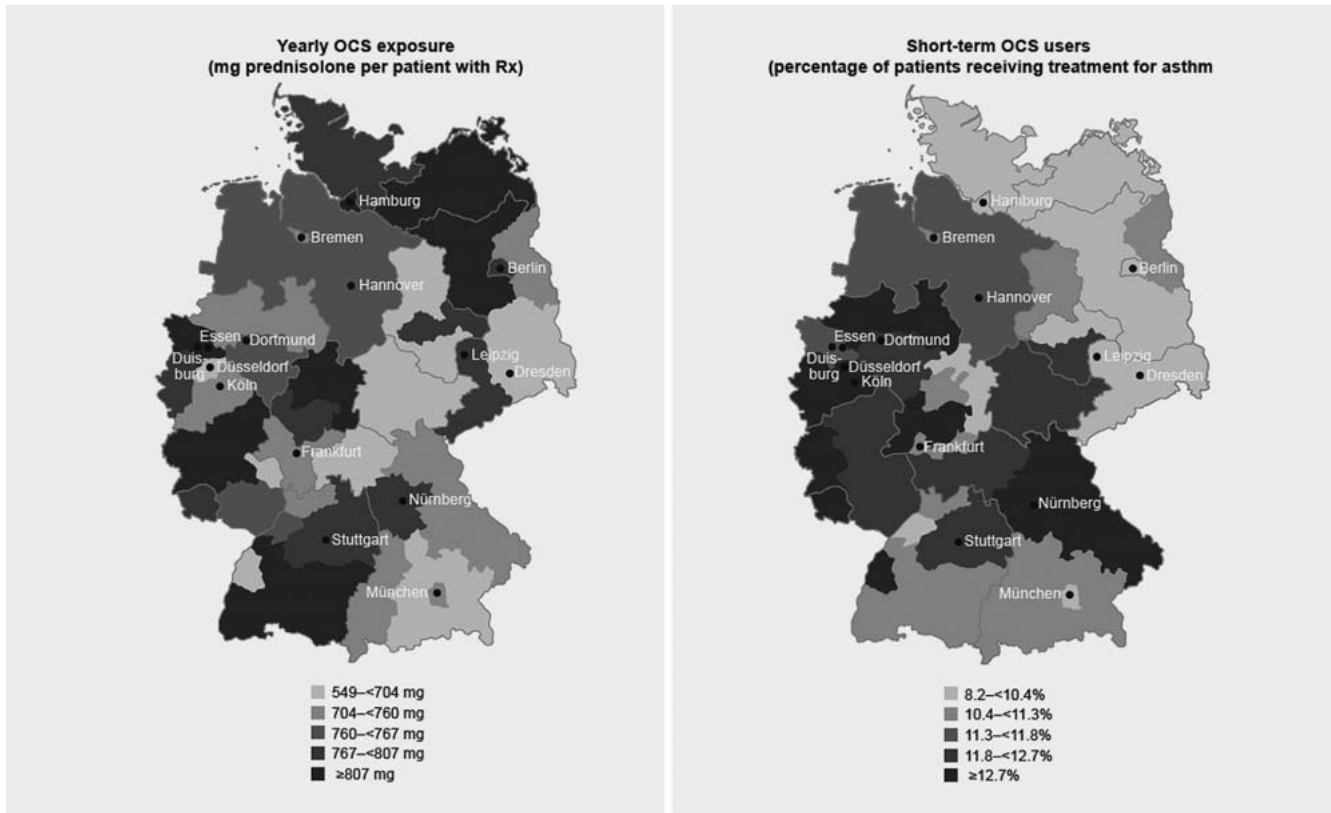
Rationale: Patients with severe eosinophilic asthma (SEA) often have poor disease control with recurrent exacerbations leading to impaired health-related quality of life. Benralizumab is approved in the EU as an add-on maintenance treatment in adult patients with severe eosinophilic asthma inadequately controlled despite high-dosage inhaled corticosteroids plus long-acting β -agonists. Data on the therapeutic effects of benralizumab in real-world settings are limited. Here we describe the design of imPROve asthma, a real-world study that aims to capture data that is patient-relevant for both endpoints and time points.

Methods: The imPROve asthma study is a prospective, observational, multi-centre, 12-month study in patients treated with benralizumab therapy in pulmonary care settings in Germany. Patients will be initiated on benralizumab treatment according to routine care as provided by their physician and study visits will occur in line with clinic visits, approximately every month (visits 1–3), then every 2 months (visits 4 and 5), then at 12 months (follow-up visit) (► **Fig. 1**).

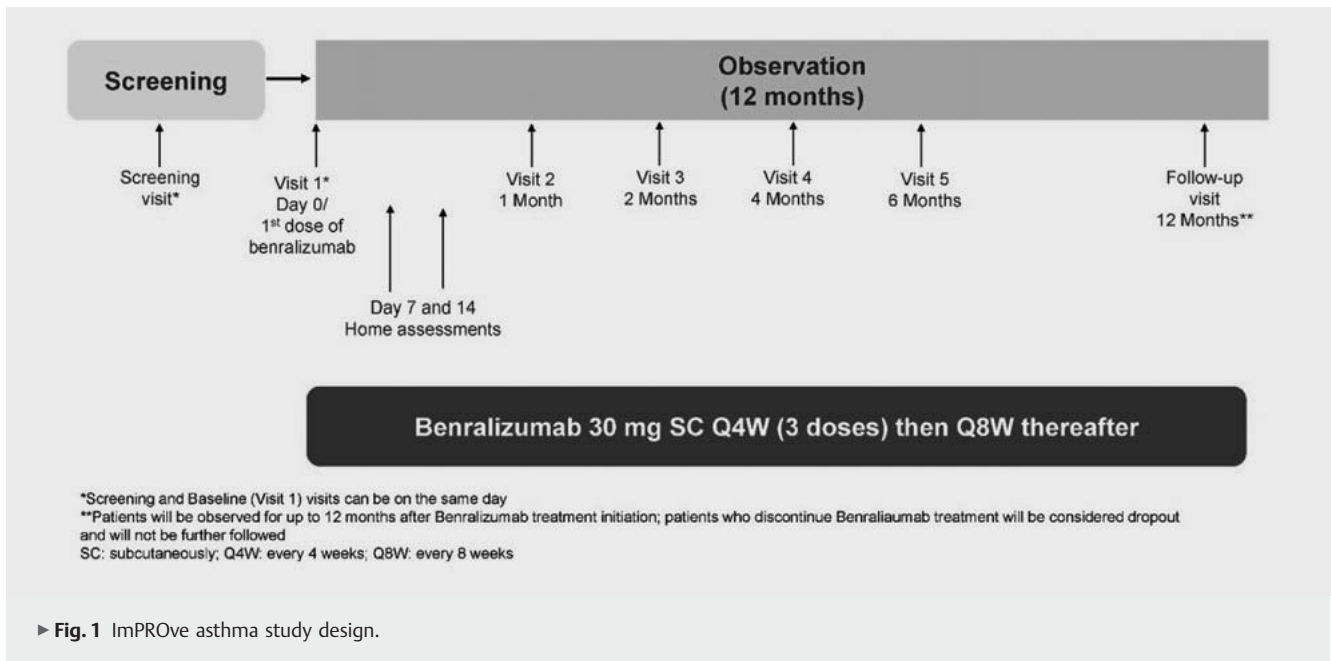
Results: Approximately 250 anti-interleukin-5 (IL5)/anti-IL5 α treatment naïve adult patients and up to 250 biologic-experienced patients will be enrolled at approximately 40 sites in clinics and by field-based pulmonologists. The study is due to commence by the end of 2019. Validated questionnaires (Asthma Control Test (ACT), Asthma Control Questionnaire-6, St George's Respiratory Questionnaire) and exploratory Visual Analogue Scale assessments will be used, as well as an objective measure of physical activity (step counts per day by activity tracker). In addition to results captured at clinic visits, outcomes will be also measured at home during the first 2 weeks (to assess early treatment response). The primary endpoint is change in ACT score after 6 months treatment.

Conclusions: The imPROve asthma study will provide patient-relevant outcome data in patients with SEA and will be the first study to measure real-life physical activity throughout the study. These results should aid physician decisions about disease management in this asthma population.

Sponsor: AstraZeneca



► **Fig. 1** Cumulative Annual OCS Dosage (mg Prednisolone per Patient with Prescription) for OCS-Treated Patients with Asthma. OCS, oral corticosteroids; Rx, prescription.



► **Fig. 1** ImPROve asthma study design.

P257 Retrospektive Analyse zum Einsatz kurz-wirksamer Beta-2-Sympathomimetika (SABA) bei Patienten mit Asthma in Deutschland

Autoren Worth H¹, Criée CP², Schneider A³, Vogelmeier C⁴, Kardos P⁵, Becker E⁶, Kostev K⁷, Mokros I³

Institute 1 Facharztforum Fürth; Pneumologische Praxis Dr. Kellermann; 2 Pneumologie, Beatmungsmedizin/Schlaf Labor; Evangelisches Krankenhaus Göttingen-Weende; Department of Sleep and Respiratory Medicine, Evangelical Hospital Goettingen-Weende, Bovenden, Germany; 3 Astrazeneca GmbH Wedel; 4 Universitätsklinikum Gießen U. Marburg, Standort Marburg; Innere Medizin; Sp Pneumologie; 5 Lungenpraxis Maingau; 6 Iqvia Frankfurt/Main; 7 Iqvia.; Iqvia Frankfurt/Main; Epidemiology
DOI 10.1055/s-0039-3403121

Hintergrund: In dieser Studie wurde die Häufigkeit des Einsatzes von SABA bei ambulanten Asthma-Patienten in unterschiedlichen GINA-Stufen untersucht.

Methodik: Die retrospektive Studie verwendet Daten der bundesweiten repräsentativen IMS[®] Disease Analyzer-Datenbank (IQVIA), die demografische und klinische Variablen aus einer Stichprobe allgemeinärztlicher und spezialisierter Praxen umfasst. Die Studienpopulation besteht aus Patienten im Alter von mindestens 12 Jahren mit dokumentierter Asthma-Diagnose im Zeitraum Juli 2017-Juni 2018, mindestens einer SABA-Verordnung der 924 Hausärzte (HA) und 22 Pneumologen (PN) und mindestens zweimal jährlicher Arztkonsultation. Der Inhalt eines verordneten SABA-Inhalators wurde auf 200 Hübe standardisiert. Ein Verbrauch von ≥ 3 Inhalatoren pro Jahr wurde als übermäßiger SABA-Gebrauch definiert.

Ergebnisse: 15640 Patienten erhielten mindestens eine SABA-Verordnung (HA: 13030; PN: 2610). 21% der HA- und 49% der PN-Patienten wurden in die GINA Stufen 4/5 eingeteilt. Bei HA erhielten 36% ≥ 3 und 7% ≥ 12 SABA-Inhalatoren, bei PN erhielten 38% ≥ 3 und 3% ≥ 12 SABA Inhalatoren. Patienten mit Teilnahme am Disease Management Programm „Asthma bronchiale“ hatten einen höheren durchschnittlichen SABA Gebrauch als Nicht-Teilnehmer (HA: 4,0 vs. 3,5 Inhalatoren; PN: 3,4 vs. 3,1 Inhalatoren). Patienten in höheren GINA-Stufen wiesen einen höheren SABA-Gebrauch auf als Patienten in niedrigen GINA-Stufen. Es bestand kein Unterschied im SABA-Gebrauch zwischen Patienten, die mit Formoterol-haltiger Bedarfsmedikation behandelt wurden, und Patienten unter einer anderen ICS/LABA-Therapie. Weiterhin wurde beobachtet, dass 93% der Patienten in GINA 2 eine gegenüber der Empfehlung der Fachinformation geringere Anzahl an ICS-Hüben einsetzten.

Schlussfolgerungen: In dieser retrospektiven Analyse wurde bei Asthma-Patienten aller GINA-Stufen in Behandlung bei Hausärzten und Pneumologen ein höherer SABA-Gebrauch beobachtet, als GINA empfiehlt. Für Patienten in GINA 4 und 5 bedeutet dies, dass diese nicht kontrolliert waren, für GINA 2 hingegen deutet der geringe ICS-Gebrauch darauf hin, dass die ärztliche Therapieempfehlung möglicherweise nur unzureichend befolgt wird. Weitere Studien sind notwendig, um Gründe für den erhöhten SABA-Gebrauch besser zu verstehen.

P471 Systemic corticosteroid use in relation to development of corticosteroid-associated co-morbidities: a 2 year analysis of real world data in Germany

Autoren Lommatzsch M¹, Wilmer C², Schwab Sauerbeck I²

Institute 1 Universität Rostock; 2 Novartis Pharma GmbH
DOI 10.1055/s-0039-3403122

Background: Long-term treatment with oral corticosteroids (OCS) for severe asthma (SA) is still focus of debate, especially due to the variety of potential side effects. The prevalence of cumulative OCS use for > 30 days/year (d/y) is still relatively high. There is an need to investigate the impact of OCS use in SA patients related to the development of OCS-associated co-morbidities in real life.

Methods: We studied percentage of SA patients (2 diagnoses/year; classified by prescriptions to GINA treatment steps 4/5) in Germany (m/f, $> 18y$) identified from IMS[®] database which is an electronic medical records database covering panels of 1289 general practitioners (GPs) and 28 respiratory physicians (RPs). Longitudinal observable patient data (GP/RP consultation 12 months

before and following index date) in 2015 (Y1) and 2016 (Y2) were descriptively analyzed in respect to documented co-morbidities and stratified by age and speciality (GP/RP). Historical and newly documented co-morbidities of patients with OCS use > 30 d/y were compared with those of a control cohort (GINA 4/5).

Results: The greatest deviation at GPs between patients with and without continuous OCS medication is visible for the co-morbidity osteoporosis with a 14,5% (Y1) and 15,9% (Y2) higher percentage of patients with continuous OCS therapy, followed by diabetes with 8,2% (Y1) and 7,4% (Y2). At RPs the greatest deviation between patients with continuous OCS medication and patients classified as GINA 4/5 is visible for the previous co-morbidities infections with a 16,5% (Y1) and 19,4% (Y2) higher percentage. As the chance of co-morbidities increases with higher patient-age and the cohorts were not matched by patient-age, the different patient-age structure should be kept in mind while comparing distributions of co-morbidities.

Conclusion: Our descriptive analysis reveals that the percentage of patients with co-morbidities is higher for patients with continuous OCS use compared to patients with severe asthma (GINA 4/5) without continuous OCS use.

P309 Mometasone furoate delivered via Breezhaler[®] and Twisthaler[®] in patients with asthma

Autoren Buhl R¹, Tanase AM², Hosoe M², Cao W³, Demin I², Bartels C², Jauernig J², Ziegler D², Patalano F², Hederer B⁴, Kannies F⁵, Tillmann HC⁴

Institute 1 Johannes Gutenberg University of Mainz; 2 Novartis Pharma AG; 3 Novartis Pharmaceuticals Corporation; 4 Novartis Institutes for Biomedical Research; 5 Gemeinschaftspraxis Reinfeld
DOI 10.1055/s-0039-3403123

Introduction: Mometasone furoate (MF), an inhaled corticosteroid (ICS), is approved for the treatment of asthma. Previous studies suggest that MF Twisthaler[®] doses of 800 and 200 μ g and MF Breezhaler[®] doses of 320 and 80 μ g would elicit similar lung function effects, respectively. These MF doses are also used in an indacaterol/MF combination in development for asthma. Since sensitivity to ICS is variable, individual patients' ICS sensitivity (as measured by FEV1 decline on ICS weaning) was used to build a robust analysis model for the study data.

Methods: This was a randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group, non-inferiority study of 739 adolescents and adults with asthma. MF was delivered with Breezhaler[®] at daily doses of 80 and 320 μ g and corresponding Twisthaler[®] doses of 200 and 800 μ g. The primary endpoint was trough FEV1 on Day 29 (non-inferiority margin: -90 mL). Models with and without ICS sensitivity at baseline were used to analyze the data.

Results: In the model with ICS sensitivity the least squares (LS) mean difference (Δ) in trough FEV1 between MF 80 μ g Breezhaler[®] and MF 200 μ g Twisthaler[®] was 27 mL (95% CI $-34, 89$); for MF 320 μ g Breezhaler[®] and MF 800 μ g Twisthaler[®] Δ was 0 mL (95% CI $-60, 61$). In the model without ICS sensitivity Δ between MF 80 μ g Breezhaler[®] and MF 200 μ g Twisthaler[®] patients was 68 mL (0, 137) and 25 mL ($-43, 92$) between MF 320 μ g Breezhaler[®] and MF 800 μ g Twisthaler[®]. Model diagnostics showed that using ICS sensitivity as a covariate improved the model.

Conclusion: MF 80 and 320 μ g, delivered via Breezhaler[®], is non-inferior to MF at 200 and 800 μ g, delivered via Twisthaler[®]. Including ICS sensitivity in the model improves model robustness.

Posterbegehung (PO05) – Sektion Endoskopie EBUS & Emphysem

P454 Baselinedaten von Patienten mit Lungen- volumenreduktion bei fortgeschrittenem Lungen- emphysem: Ergebnisse der prospektiv multizentri- schen Studie des Lungenemphysemregister e.V.

Autoren Lenga P¹, Hübner RH², Pfannschmidt J³, Eggeling S⁴, Gläser S⁵, Kurz S⁶, Leschber G⁷, Rückert JC⁸, Schmidt B⁹, Schneider P¹⁰, Gebhardt A¹¹, Becke B¹², Schega O¹³, Borchardt J¹⁴, Grah C¹⁵

Institute 1 Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Infektiologie und Pneumologie; Forschungsinstitut Havelhoeh, Charité Universitätsmedizin; 2 Med. Klinik mit Schwerpunkt Infektiologie und Pneumologie, Le-Register e.V., Charité Universitätsmedizin; 3 Klinik für Thoraxchirurgie, Helios Klinikum Emil von Behring; Lungenklinik Heckeshorn; 4 Klinik für Thoraxchirurgie; Lungenzentrum Neukölln, Vivantes Klinikum Neukölln; 5 Vivantes – Klinikum Spandau; Netzwerk für Gesundheit GmbH; Le-Register e.V.; 6 Pneumologie, Evangelische Lungenklinik Berlin; Le-Register e.V.; 7 Abteilung für Thoraxchirurgie, Thoraxchirurgische Klinik, Evangelische Lungenklinik Berlin – Krankenhausbetriebs gGmbH; 8 Klinik f. Allgem., Visceral-, Gefäß- u. Thoraxchirurgie, Campus Charité Mitte; Le-Register e.V.; 9 Pneumologie, Drk Kliniken Berlin | Mitte; Le-Register e.V.; 10 Klinik für Chirurgie und Thoraxchirurgie, Drk Kliniken Berlin | Mitte; Lungenkrebszentrum; 11 Helios Klinikum Emil von Behring GmbH; Le-Register e.V.; 12 Klinik für Pneumologie und Thoraxchirurgie, Johanniter Krankenhaus im Fläming GmbH; Le-Register e.V.; 13 Abteilung für Thoraxchirurgie, Krankenhaus Treuenbrietzen; Le-Register e.V.; 14 Klinik für Pneumologie, Vivantes Klinikum im Friedrichshain; Le-Register e.V.; 15 Abteilung für Pneumologie und Lungenkrebszentrum, Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe; Forschungsinstitut Havelhoeh; Le-Register e.V.

DOI 10.1055/s-0039-3403124

Einführung: Die COPD mit Lungenemphysem geht in den Stadien III/IV mit hoher Symptomlast, niedriger krankheitsbezogener Lebensqualität sowie hohen Mortalitätsraten einher. Das Lungenemphysem Register e.V. erfasst Baselineuntersuchungen, die Behandlungsentscheidung, Komplikationen und Follow-up-Daten bei Patienten nach endoskopischer (ELVR) und chirurgischer Lungenvolumenreduktion (LVRS).

Methode: Das Lungenemphysemregister ist eine aktive multizentrische prospektive Beobachtungsstudie von Emphysemzentren, welche interdisziplinär (Thoraxchirurgen, Pneumologen und Radiologen) die Emphysemtherapie steuern. Die Teilnahmebedingung an der Datenbank ist die Mitgliedschaft im Verein sowie die Anerkennung als aktives Emphysemzentrum des Registers unter Einhaltung gemeinsamer Qualitätsstrukturen.

Ergebnisse: Zwischen 2017 und 2019 wurden mit linearem Anstieg 281 Patienten (64.7 ± 7.8 Jahre, 61% Männer, 39% Frauen, BMI 23.2 ± 6.5 kg/m²) eingeschlossen. Die Baseline-Daten sind in ► **Tab. 1** aufgeführt.

Schlussfolgerung: Das Lungenemphysemregister ist die erste herstellerunabhängige prospektive klinische Datenbank, die Baseline- und Verlaufsdaten für die LVRS und ELVR zusammenfasst. Bisher gibt es in der Literatur keine Studien, welche verschiedenen Emphysemtherapien miteinander vergleicht. In weiteren Analysen sollen die Baseline-Daten der jeweiligen Verfahren verglichen werden.

► **Tab. 1**

Komorbiditäten	%
▪ Alpha1-Antithrypsin-Mangel	2,8
▪ KHK	24,6
▪ pulmonale Hypertonie	7,1
▪ Vorhofflimmern	7,1
▪ Art. Hypertonie	58,4
▪ Osteoporose	5,3
▪ DM Typ II	4,6
▪ Lungenkrebs	0,7
▪ Aktives anderes Tumorleiden	1,8
Dokumentierter Nikotinstop > 3 Monate	85,8
Empfehlung eines Bewegungs- konzeptes	67,3
Teilnahme an Lungensport	14,9
Vorherige LVR	6,8
Behandlungen	
▪ Coils	11,5
▪ BTVA	9,6
▪ Ventile	53,7
– Pulmonx-Ventile	84,4
– Olympus-Ventile	15,6
▪ LVRS	25,2
Lungenfunktion, median	
▪ FEV1, % Soll	30,0 ± 10,3
▪ VC IN, % Soll	66,0 ± 20,7
▪ RV, % Soll	239,0 ± 64,6
▪ DLCO SB, % Soll	26,9 ± 17,0
6-MGT in m, mean	270,0 ± 167,3
CAT Score, mean	24,4 ± 6,8
MMRC, mean	3,0 ± 0,9

P185 Endoskopische Lungenvolumenreduktion mit- tels kombinierter Implantation von endobronchialen (EBV) und intrabronchialen (IBV) Ventilen

Autoren de Rossi S¹, Kontogianni K¹, Gompelmann D¹, Heußel C¹, Herth FJF¹, Eberhardt R¹

Institut 1 Thoraxklinik Heidelberg

DOI 10.1055/s-0039-3403125

Hintergrund: Endoskopische Lungenvolumenreduktion (ELVR) mittels Implantation von Ventilen ist ein etabliertes Verfahren zur Therapie des schweren Lungenemphysems. Es stehen 2 verschiedene Ventiltypen zur Verfügung, endobronchiale Ventile (EBV) und intrabronchiale Ventile (IBV). Mehrere randomisierte kontrollierte Studien belegen den Nutzen und die Sicherheit von EBVs sowie auch von IBVs. Ziel war es, Daten zur Sicherheit und Nutzen einer primär kombinierten IBV und EBV Implantation zu erheben.

Methoden: Alle Patienten in der Thoraxklinik Heidelberg mit primär kombinierter ELVR mittels IBV und EBV Implantation aufgrund anatomischer Gegebenheiten zwischen 2013 und 2018 wurden eingeschlossen (N = 44). Alle Patienten hatten komplette Fissuren bzw. eine negative Chartis-Messung. Lungenfunktionsparameter (FEV1, RV, TLC), Belastungstest (6-MWT) und Fragebögen zur Lebensqualität (MMRC) wurden vor Ventilimplantation, im

30-Tage-Follow-up sowie auch 90 Tage, 180 Tage und 365 Tage nach Ventilimplantation erhoben.

Ergebnisse: Patienten mit ELVR mittels kombinierter EBV und IBV Implantation zeigen eine Zunahme der FEV1, Abnahme des RV sowie eine Verbesserung der Gehstrecke im 6-MWT und der Lebensqualität in allen Follow-up-Untersuchungen bis 365 Tage nach Ventilimplantation. Die Pneumothorax-Rate lag bei 9% (4 von 44). Bei 42 Patienten wurden die Ventile in den Unterlappen implantiert (20 rechter Unterlappen, 22 linker Unterlappen), bei jeweils einem Patienten erfolgte die ELVR im linken bzw. rechten Oberlappen. Durchschnittlich wurden 1,8 EBV implantiert und 1,1 IBV. Die Emphysemverteilung war bei 38 Patienten heterogen (86,3%) und bei 6 Patienten homogen (13,6%). Das Target Lobe Volume reduzierte sich durchschnittlich um 687 cm³.

Schlussfolgerung: Eine kombinierte ELVR mittels IBVs und EBVs ist eine sichere Therapieoption bei Patienten mit fortgeschrittenem Lungenemphysem. Die Pneumothorax-Rate lag mit 9% relativ niedrig bei gleichzeitiger Verbesserung der lungenfunktionellen Parameter sowie auch der körperlichen Belastbarkeit und Lebensqualität.

P435 Der Stellenwert des EBUS bei Patienten mit reaktivem Interferon Gamma Release Assay (IGRA)

Autoren Gebhardt A¹, Barker M², Polsfuß S³, Otto-Knapp R⁴, Rüssmann H³, Bauer TT¹

Institute 1 Klinik für Pneumologie, Helios Klinikum Emil von Behring, Lungenklinik Heckeshorn; 2 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Lungenklinik Heckeshorn, Helios Klinikum Emil von Behring; 3 Institut für Mikrobiologie, Immunologie und Laboratoriumsmedizin, Medizinisches Versorgungszentrum am Helios Klinikum Emil von Behring; 4 Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose – DZk e.V., MVZ Infektiologie und Pneumologie, Pneumocare, Berlin

DOI 10.1055/s-0039-3403126

In weiten Teilen Asiens und Afrikas gibt es eine erhöhte Prävalenz an Lymphknotentuberkulosen (LKT). Bei den seit 2015 verstärkt zugewanderten Menschen aus diesen Gebieten werden häufig latente Tuberkulosen diagnostiziert, ohne dass die konsekutiv durchgeführten Röntgen-Thorax-Untersuchung eine aktive Lungenerkrankung wahrscheinlich macht. So stellt sich die Frage, ob bei reaktivem IGRA in dieser Population eine konservative Röntgenaufnahme alleine ausreichend ist, um eine behandlungspflichtige Infektion mit *M. tuberculosis* auszuschließen. Eine endobronchiale Ultraschalluntersuchung (EBUS) könnte hier eine sinnvolle Ergänzung darstellen. Nach interessanten Ergebnissen einer Zwischenauswertung im Rahmen der letztjährigen Jahrestagung der DGP wurde die Fallzahl der retrospektiven Fallserienanalyse zum einen auf mehr als 2500 EBUS-Bronchoskopien der Lungenklinik Heckeshorn seit 2015 und zum anderen analysierten wir bei allen Patienten mit therapierter LKT die Häufigkeit der Diagnosestellung mittels EBUS.

Bei > 100 Patienten erfolgte zur Tuberkulosedagnostik eine EBUS-Lymphknotenpunktion und mykobakteriologische Diagnostik aus Bronchialsekret (BS) oder bronchoalveolärer Lavage (BAL) bei Verdacht auf eine LKT.

Der Nachweis von *M. tuberculosis* gelang bei circa 40% der Patienten aus den Lymphknoten-Punktaten und war bei der Mehrzahl der Fälle das Medium, das zuerst (durchschnittlich nach 14 Tagen) positiv wurde und die Möglichkeit einer kulturellen Resistenztestung zuließ.

Diese kulturelle Nachweisrate in unserem Krankengut unterstreicht den Stellenwert der EBUS-Technik zum Nachweis einer aktiven LKT. Besonders hervorzuheben ist der hohe Anteil von kulturellen Nachweisen aus Lymphknoten, deren Durchmesser unter 10 mm im EBUS betrug.

Die Daten aus unserer Kohorte stellen einen interessanten Beitrag zur Diskussion um die notwendige Diagnostik zur aktiven Fallfindung in der Tuberkulosedagnostik dar. Angesichts von guten Sicherheitsdaten der Technik der EBUS-Punktion und der geschilderten hohen Sensitivität scheint in Einzelfällen die bioptische Sicherung auch bei grenzwertigen oder kleinen Lymphknotenbefunden sinnvoll und sicher.

P468 Histologische Sicherung einer peripheren pulmonalen Läsion mittels ultraschlanken Bronchoskops und radiären endobronchialen Ultraschalls bei einem Patienten mit schwerem Lungenemphysem als Kontraindikation für chirurgische oder computertomographiegesteuerte Verfahren

Autoren Hügel C¹, Grünewaldt A¹, Gleiber W¹, Rohde G¹

Institut 1 Zentrum für Innere Medizin, Schwerpunkt Pneumologie/Allergologie, Universitätsklinikum Frankfurt

DOI 10.1055/s-0039-3403127

Die histologische Sicherung peripherer pulmonaler Läsionen (PPL) kann chirurgisch, transthorakal computertomographie-(CT-)gesteuert (transthorakale Nadelaspiration (TTNA) oder Trucut Biopsie) und mittels bronchoskopischer Verfahren erfolgen. Zuletzt wurden die endoskopischen Verfahren stark weiterentwickelt. Früher kaum erreichbare PPL sind heute mit ultraschlanker Bronchoskopie (UTB) oder in Kombination mit r-EBUS, elektromagnetischer oder virtueller Navigation zugänglich. Chirurgische und CT-gesteuerte Verfahren weisen zur Zeit eine höhere diagnostische Sensitivität auf als bronchoskopische Verfahren. Die diagnostische Sensitivität der herkömmlichen Bronchoskopie in Verbindung mit radiärem endobronchialen Ultraschall (r-EBUS) hängt dabei von verschiedenen Faktoren ab, wie Ätiologie (benigne versus maligne), Größe (≤ 2 cm versus ≥ 2 cm), Assoziation mit einem Bronchuszeichen in der Computertomographie (CT) und Lage des r-EBUS in Bezug zur PPL (innerhalb versus angrenzend). Mittels UTB können mehr PPL direkt visualisiert werden, wobei die Effektivität von UTB r-EBUS versus r-EBUS mit konventioneller Bronchoskopie in dieser Untersuchung vergleichbar war. Die bronchoskopischen Verfahren sind jedoch sicherer als chirurgische und CT-gesteuerte Verfahren. So ist beispielsweise das Risiko eines Pneumothorax bei CT-gesteuerten Verfahren höher als bei der Bronchoskopie in Verbindung mit radiärem endobronchialen Ultraschall (r-EBUS). Dies gilt besonders für Patienten mit Lungenemphysem.

Kasuistik: Wir berichten über einen 57-jährigen Patienten mit einer PPL im linken Oberlappen, bei dem aufgrund einer schweren chronisch obstruktiven Lungenerkrankung mit schwerem Lungenemphysem weder chirurgische noch CT-gesteuerte Verfahren zur histologischen Sicherung möglich waren. Mittels UTB r-EBUS konnte die Diagnose eines nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms gestellt werden.

Fazit: Bei Patienten mit schwerem Lungenemphysem als Kontraindikation für chirurgische und CT-gesteuerte Verfahren kann die histologische Sicherung mit einer Kombination von UTB und r-EBUS möglich sein. Weitere prospektive Untersuchungen werden zeigen müssen, ob die Kombination von UTB und r-EBUS die diagnostische Sicherheit im Vergleich zu konventioneller Bronchoskopie und r-EBUS erhöht.

P522 EBUS-Angiographie (EBUS-A): Darstellung der Anatomie und pathologischen Befunde am Mediastinum und Hilus

Autoren Aumiller J¹, Meyer-Aumiller C²

Institute 1 Marienkrankenhaus; 2 Lungenclinic Großhansdorf

DOI 10.1055/s-0039-3403128

Einführung: Da das Mediastinum u. die hilären Gefäße in einem Abstand von < 5 mm neben der Trachea u. den zentralen Bronchien liegen – ohne Luft dazwischen –, ist die EBUS-A eine Methode zum Nachweis von pathologischen Befunden an den Pulmonalarterien (PA) u. -venen, Aorta, V. cava sup., V. azygos, Herz mit Perikard u. Pleuraraum.

Methode: Mit Hilfe der EBUS-A kann man über die LK- u. Tumordiagnostik (EBUS) hinaus zahlreiche pathologische Befunde am Mediastinum u. Hilus darstellen:

- Frische Lungenembolien (LE) flottieren zwischen den Arterienwänden, ausführlich in [1].
- CTEPH u. chron. thromboembolic disease (CTED) zeigen in die Gefäßwand eingebaute oder an dieser breit anhaftende Thromben.
- Fibrinfäden u. -netze sind ein sicherer Nachweis zumeist älterer inkomplett aufgelöster LE.

- Die Dilatation der Pulmonalarterien > 20 mm ist häufig ein erster Hinweis auf eine pulmonale Hypertonie.
- Einengungen der PA durch Tumorkompression u. -invasion erklären Totraumventilation oder resultieren in frustrierender Atemwegsrekanalisation.
- Schlierenbildung bds. im Fluss der PA treten auf bei low output des re. Herzens oder bei rechtsseitigen Vorhof- u. Ventrikeltromben, einseitige Schlieren treten bei peripherem Verschluss der PA durch LE oder Tumor oder bei großem Pleuraerguss auf.
- Mit der EBUS-A lässt sich nahezu der gesamte Aortenbogen darstellen, somit Aneurysmen, Dissektion, Einengung des Abgangs der li. A. subclavia u. auch eine thromboembolische Erkrankung der Aorta bei Ulcera, Plaques u. adhärenz Thromben.
- Ferner erkennt man dilatierte Bronchialarterien am Aortenbogen bei Bronchiektasen, Aspergillomen, Tumoren u. CTEPH, ebenso Perikard- u. Pleuraergüsse u. die Ausbildung einer Carcinose.
- Beim Untersuchen der PA passiert man die oberen u. unteren Lungenvenen, die mit Thromben gefüllt sein können bei Tumoringression oder nach Vorhofablation.
- Beim Verfolgen der Lungenvenen können Vorhofthromben, bei Darstellung der V. azygos u. der V. cava sup. an SM- oder Portsystemen anhaftende Thromben entdeckt werden.

Schlussfolgerung: Mit Hilfe der EBUS-Angiographie, d. h. durch Achten auf Befunde neben den LK u. Tumoren können bei der EBUS Routineuntersuchung ernsthafte pathologische Befunde entdeckt werden, allein durch Erweiterung der Untersuchungszeit um 2 Minuten.

Posterbegehung (PO06) – Sektion Intensiv- und Beatmungsmedizin

Posterbegehung der Sektion Intensiv- und Beatmungsmedizin

P26 Der chronische Intensivpatient: Demografie und Outcome

Autoren Amann D¹, de Heer G¹, Fuhrmann V¹, Nierhaus A¹, Roedel K¹, Müller J¹, Kluge S¹

Institut 1 Klinik für Intensivmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

DOI 10.1055/s-0039-3403129

Fragestellung: Patienten, die nach einer akuten schweren Erkrankung unter einem protrahierten Organversagen leiden, werden als chronisch kritisch krank bezeichnet. Eine konsentrierte Definition dieses Zustandes besteht bisher nicht.

Wir haben in dieser Studie Patienten mit einer prolongierten Intensivtherapie untersucht und Patientencharakteristika, Therapieverläufe und das Überleben betrachtet.

Methodik: Es wurden die Daten aller Intensivpatienten retrospektiv ausgewertet, die 90 Tage oder länger in der Klinik für Intensivmedizin von 2008–2017 behandelt wurden. Neben demografischen Daten, wurden Vorerkrankungen, Aufnahmegründe, Therapieverläufe und der Status ein Jahr nach der intensivmedizinischen Behandlung erhoben, statistisch berechnet und Überlebenszeitanalysen durchgeführt.

Ergebnisse: Es wurden 96 Patienten mit einem Intensivaufenthalt von ≥ 90 Tagen identifiziert. Diese waren zu 69% männlich, im Median 61 Jahre (18–82 Jahre) alt und zu 74% mit einer chirurgischen Diagnose aufgenommen. Die mediane Liegedauer betrug 110 Tage (90–349 Tage), die Beatmungsdauer 74 Tage (7–224 Tage). Am Aufnahmetag wurden der SOFA- und SAPS II-Score erhoben (Median: SAPS II-Score 42 (9–82), SOFA-Score 10 (0–20) Punkte). 77% wurden zumindest phasenweise dialysepflichtig und 70% isolierungspflichtig.

66% der Patienten überlebten den Intensivaufenthalt, die Krankenhaussterblichkeit betrug 43%. Im Follow-up 1 Jahr danach waren noch 25% der Patienten am Leben, wobei nur acht Patienten weitestgehend selbständig leben konnten. Von diesen Überlebenden waren 20 chirurgisch behandelt worden

und im Median signifikant jünger als die Verstorbenen (51 versus 64 Jahre; $p = 0,031$).

Schlussfolgerung: Die in dieser Studie untersuchten Langzeit-Intensivpatienten überlebten zu 75% das erste Jahr nach einer langen Intensivtherapie nicht. Als Überlebensvorteil zeigten sich ein jüngerer Alter und die chirurgische Aufnahme. Ein zufriedenstellendes funktionelles Outcome erreichten lediglich 8% der Patienten.

P75 Komplikationen der Tracheotomie bei Patienten während und nach venovenöser extrakorporaler Membranoxygenierung: eine 10-Jahres Analyse

Autoren Fisser C¹, Lüdtko A¹, Lubnow M¹, Malferttheiner MV¹, Philipp A², Foltan M², Lunz D³, Müller T¹

Institute 1 Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Regensburg; 2 Klinik und Poliklinik für Herz-, Thorax- und Herznahe Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Regensburg; 3 Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Regensburg

DOI 10.1055/s-0039-3403130

Einleitung: Eine Tracheotomie (TT) wird häufig bei Langzeitbeatmung durchgeführt. Wenig ist über die Komplikationen der TT während im Vergleich zu nach venovenöser extrakorporaler Membranoxygenierung (V-V ECMO) bekannt.

Methoden: Wir analysierten 619 konsekutive Patienten mit schwerem respiratorischem Versagen an V-V ECMO von 2008 bis 2017. Die TT wurde entweder während oder nach ECMO-Therapie durchgeführt. Die kumulativen Komplikationen wurden am Tag der TT und für 2 Tage nach TT evaluiert. Majorblutungen wurden definiert als Abfall des Hämoglobinwertes ≥ 2 g/dl/Tag und/oder bei Transfusion von ≥ 2 Erythrozytenkonzentrate/Tag (EK) am Tag der TT bzw. Tag 1/2 nach TT; Minorblutungen < 2 g/dl/Tag und/oder < 2 EK/Tag. Akute Hypoxie oder Hypotension (Abfall der $SpO_2 \leq 85\%$ bzw. $RR_{sys} \leq 85$ mmHg innerhalb 30 Minuten nach TT) und Pneumothoraces wurden dokumentiert.

Ergebnisse: Eine TT erfolgte während ECMO bei 25,3% (156/616 Fälle) und bei 13,6% (84/616 Fälle) nach V-V ECMO. Die TT wurde an Tag $10,0 \pm 8,1$ während ECMO (Tag $13,7 \pm 8,6$ der Beatmung) oder $6,7 \pm 5,6$ Tage nach ECMO-Therapie (Tag $18,0 \pm 8,1$ der Beatmung) durchgeführt. Die Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht, BMI) waren gleich, mit der Ausnahme der Gesamttage an ECMO und des SOFA-Scores ($19,4 \pm 13,9$ vs. $8,7 \pm 4,7$, $p < 0,001$; $11,7 \pm 3,4$ vs. $12,8 \pm 4,2$, $p = 0,020$). Major- und Minorblutungen (29% vs. 7%, $p < 0,001$; 17% vs. 6% $p = 0,015$) und Transfusionen ≥ 2 EK innerhalb 48 Stunden nach TT waren höher während als nach ECMO-Therapie (25% vs. 2%, $p < 0,001$). Akute Hypoxie (8% vs. 5%, $p = 0,385$), Hypotension (26% vs. 31%, $p = 0,379$) und Pneumothorax (1% vs. 1%, $p = 1,000$) waren gleich verteilt. In der multivariaten Analyse zeigte sich eine höhere Rate an Majorblutungen unter ECMO-Therapie im Vergleich zu nach ECMO (OR 4,374 [1,309; 14,621], $p = 0,017$), während andere Komplikationen nicht unterschiedlich waren (► Tab. 1).

► **Tab. 1** Komplikationen der Tracheotomie während und nach V-V ECMO; multivariate logistische Regression.

Variablen	OR (95%-CI)	p-Wert
Majorblutung	4,374 (1,309; 14,621)	0,017*
Minorblutung	1,694 (0,461; 6,225)	0,427
Akute Hypoxie	1,290 (0,284; 5,858)	0,742
Akute Hypotension	0,483 (0,206; 1,130)	0,093
Pneumothorax	0,182 (0,002; 18,091)	0,468

OR: odds ratio; CI: confidence interval; korrigiert für sequential organ failure assessment; Tage an ECMO und Thrombozyten. * zeigt Signifikanz ($p < 0,05$).

► Tab. 1

Variablen (n = 156)	Vor Tracheotomie ^a	Zwei Tage nach Tracheotomie	p-Wert
Richmond agitation sedation scale	- 2,93 ± 1,1	- 2,52 ± 1,4	< 0,001*
Mittlerer arterieller Blutdruck (mmHg)	76,5 ± 11,4	78,0 ± 14,6	0,244
Tidalvolumen (ml/kg)	338,2 ± 158,2	376,9 ± 196,5	0,013*
Atemminutenvolumen (l/min)	5,9 ± 3,2	7,3 ± 4,0	< 0,001*
Atemfrequenz (/min)	19 ± 12	22 ± 16	0,032*
Spitzendruck (cm H ₂ O)	24,4 ± 5,2	23,9 ± 5,2	0,199
Mittlerer Atemwegsdruck (cm H ₂ O)	16,4 ± 4,4	15,7 ± 4,4	0,019*
PEEP (cm H ₂ O)	11,9 ± 4,3	11,1 ± 4,1	0,002*
Noradrenalin (mg/h)	0,31 ± 0,5	0,25 ± 0,4	0,127
Propofol (mg/h)	114,4 ± 93,8	98,1 ± 93,1	0,022*
Midazolam (mg/h)	6,4 ± 8,8	5,2 ± 8,1	0,008*
Sufentanyl (µg/h)	54,1 ± 33,5	47,5 ± 34,1	0,013*
Blutfluss ECMO (l/min)	2,4 ± 0,7	2,3 ± 0,7	0,004*
Gasfluss ECMO (l/min)	5,7 ± 2,5	5,0 ± 2,8	0,001*
O ₂ Transferrate (ml/min)	137,3 ± 84,9	122,9 ± 41,3	0,097
CO ₂ Transferrate (ml/min)	158,7 ± 60,7	149,8 ± 59,9	0,095

^a Parameter analysiert am Tag der Tracheotomie; * zeigt Signifikanz (p < 0,05).

Zusammenfassung: Die Blutungsrate bei Tracheotomien war größer unter ECMO-Therapie als nach ECMO-Therapie, während andere Komplikationen (akute Hypoxie, akute Hypotension, Pneumothorax) gleich verteilt waren. Die Daten suggerieren, dass eine TT auf den Zeitpunkt nach ECMO-Therapie verschoben werden sollte, falls möglich.

P78 Effekt der Tracheotomie auf Sedierung, Ventilation und ECMO-Parameter bei Patienten unter veno-venöser extrakorporaler Membranoxygenierung: eine 10-Jahres-Analyse

Autoren Fisser C¹, Lüdtke P¹, Lubnow M¹, Malferteiner MV¹, Philipp A², Foltan M², Lenz D³, Müller T¹

Institute 1 Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Regensburg; 2 Klinik und Poliklinik für Herz-, Thorax- und Herznahe Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Regensburg; 3 Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Regensburg
DOI 10.1055/s-0039-3403131

Einleitung: Patienten mit veno-venöser extrakorporaler Membranoxygenierung (V-V ECMO) benötigen unter Langzeitbeatmung gelegentlich eine Tracheotomie (TT). Der Effekt der TT bei Patienten an V-V ECMO in Hinblick auf Sedierung, Ventilation und ECMO-Einstellungen ist nicht bekannt.

Methoden: Wir analysierten 619 konsekutive Patienten mit schwerem respiratorischem Versagen an V-V ECMO von 2008 bis 2017. Es wurde entweder dilatativ oder chirurgisch tracheotomiert. Das Sedierungslevel wurde mittels RASS-Score und indirekt über die Medikamentendosierungen (Propofol, Midazolam, Sufentanyl) am Tag der Tracheotomie und für die 2 nachfolgenden Tage bestimmt. Zusätzlich wurden die Beatmungsparameter und die ECMO-Einstellungen analysiert. Das Überleben wurde als erfolgreiche Entlassung aus dem Krankenhaus definiert.

Ergebnisse: 156/616 (25%) der Patienten erhielten eine Tracheotomie (Alter: 51,1 ± 14,7; Tage an ECMO 19 ± 13,8, BMI in kg/m² 30,9 ± 9,5; SOFA: 11,7 ± 3,4). Das Level der Sedierung (RASS) und die sedierenden Medikamente (Propofol, Sufentanyl, Midazolam) waren nach TT rückläufig. Der mittlere Atemwegsdruck und der PEEP konnten reduziert werden. Die Katecholamindosen zeigten sich tendenziell rückläufig. Der ECMO-Blutfluss und der Gas-

Fluss konnten nach TT reduziert werden, währenddessen das Atemminutenvolumen, das Tidalvolumen und die Atemfrequenz gesteigert wurden (► Tab. 1).

Das Überleben der Patienten mit und ohne Tracheotomie (64,7% vs. 56,9%; p = 0,094) war gleich.

Zusammenfassung: Eine TT an V-V ECMO führte zu einer Reduktion der Sedierung, gezeigt durch die Reduktion des RASS-Levels und der sedierenden Medikamente (Propofol, Sufentanyl, Midazolam). Der mittlere Atemwegsdruck, der PEEP, der ECMO-Blut- und Gasfluss konnten reduziert werden, währenddessen sich das Atemminutenvolumen steigerte. Dies ist am ehesten auf die Reduktion der Sedierung und vermehrte Spontanatmung zurückzuführen.

P92 Notfallextraktion eines Ausgussthrombus unter laufender Reanimation

Autoren Parsch W¹, Erdin P¹, Welker J¹, Geise A¹, Ficker JH¹

Institut 1 Medizinische Klinik 3, Pneumologie, Klinikum Nürnberg; Universitätsklinik der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität
DOI 10.1055/s-0039-3403132

Ein 80-jähriger Mann mit Morbus Parkinson wurde mit dem Meldebild „Hämatemesis“ aus einer peripheren Klinik auf unsere Intensivstation verlegt. Ein Eintreffen präsentierte sich ein orientierter Patient mit stabilen Vitalparametern. Der Patient wurde beim Umlagern auf das Intensivbett reanimationspflichtig.

Bei Inspektion imponierte im Pharynx Gemenge aus Sekret und Blutkoageln. Ein initialer Absaugversuch scheiterte, bevor das größte Koagel mit einer Magillzange gefasst und vorsichtig extrahiert werden konnte. Dieses Koagel stellte sich als ein fast vollständiger Ausgussthrombus des zentralen Tracheobronchialsystems heraus. Bilder des Thrombus und der Prozedur sind verfügbar. Die anschließende Intubation und Reanimation verlief komplikationslos (Time to ROSC 10 Minuten).

Endoskopisch (Gastroskopie, Bronchoskopie, HNO-ärztliche Untersuchung) und CT-graphisch fand sich keine thorakale Blutungsquelle, eine wesentliche Gerinnungs- oder Thrombozytenfunktionsstörung konnte u. a. mittels Thromboelastometrie ausgeschlossen werden (INR 1,32; apTT 24 sec). Lediglich eine prophylaktische Enoxaparindosis am Vorabend konnte eruiert werden.

Retrospektiv konnte die Lokalisation der primären Blutung nicht gefunden werden. Zu vermuten ist eine spontan sistierende Blutung im Bereich der oberen Atemwege, die bei schwerer Schluckstörung durch den Morbus Parkinson und ausgeprägter Hustenschwäche mit fortlaufender Aspiration zu einer allmählichen Ausbildung dieses Ausgussthrombus durch positionelles Wachstum führen konnte. Die Herausforderung lag in diesem Fall bei der Extraktion des Thrombus und dem damit verbundenen Atemwegsmanagement. Beeindruckend war die Stabilität des Ausgussthrombus, sodass dieser tatsächlich am Stück geborgen werden konnte.

P286 Weaning am RKK-Stuttgart 2018

Autor Willems P¹

Institut 1 Krankenhaus vom Roten Kreuz Stuttgart

DOI 10.1055/s-0039-3403133

Hintergrund: DGP-zertifizierte Weaningzentren erfüllen bestimmte Struktur- und Prozesskriterien für die Sicherstellung der Qualität bei Patienten mit prolongiertem Weaning. Prolongiertes Weaning liegt vor, wenn mindestens 3 erfolglose Spontanatmungsversuche erfolgt sind oder die Beatmung länger als 7 Tage nach dem ersten Spontanatmungsversuch dauert. Die pneumologisch geleitete Weaningstation am Krankenhaus vom Roten Kreuz wurde 2010 als Weaningzentrum erstmalig zertifiziert. Behandlungsverläufe werden seit dieser Zeit im Institut für Lungenforschung (ILF) dokumentiert. Dargestellt werden im Folgenden die Ursachen für das prolongierte Weaning, die Weaningdauer und Behandlungsergebnisse.

Methoden: Erfasst wurden für das Jahr 2018 die Ursachen, die zum prolongierten Weaning führten, die Weaningdauer und das Ergebnis.

Ergebnisse: Im Jahr 2018 wurden insgesamt 88 Patienten zum Weaning im Weaningzentrum im Krankenhaus vom Roten Kreuz aufgenommen. Ursachen für die Langzeitbeatmung waren: Pneumonie 44, postoperative ARI 17, COPD 22, Sepsis 1, neuromuskuläre Erkrankung 1, Sonstige 3. Die durchschnittliche Weaningdauer bei erfolgreich entwöhnten Patienten und teilerfolgreich entwöhnten Patienten betrug 35 Tage. Das durchschnittliche Alter betrug im Jahr 2018 67,6 Jahre. Insgesamt 52 Patienten konnten erfolgreich geweanet werden, 10 Patienten wurden mit intermittierender nichtinvasiver Beatmung und 14 Patienten mit invasiver Beatmung entlassen. 12 Patienten sind verstorben.

Schlussfolgerung: Die Behandlung von Patienten mit prolongiertem Weaning in zertifizierten Weaningzentren führt bei einem großen Anteil älterer und multimorbider Patienten zu erfolgreicher Beatmungsentwöhnung.

P383 Atmungsentlastung oder Lungenprotektion – welches Beatmungsziel?

Autoren Othman F¹, Laier-Groeneveld G¹, Brinkmann K¹, Toukmaxsi S¹

Institut 1 Medizinische Klinik II, Bronchial- und Lungenerkrankungen, Evangelisches Klinikum Niederrhein

DOI 10.1055/s-0039-3403134

Vor jeder Beatmung muss das Beatmungsziel festgelegt werden. Atmungsentlastung erfordert ein hohes Volumen, einen hohen Druck und keinen PEEP. Lungenprotektion das Gegenteil, nämlich niedrige Volumina und niedrige Drücke aber hohen PEEP. Einen direkten Vergleich beider Ziele gibt es nicht.

Methode: Da alle Beatmeten eine hohe atemungsmuskuläre Beanspruchung haben, aber nur ein Teil ein Risiko für Lungenschaden, wurden alle Patienten mit allen Erkrankungen primär atmungsentlastend beatmet. Röntgenverlauf und Gasaustausch wurden engmaschig monitorisiert, um einen Lungenschaden frühzeitig zu erkennen. Die Beatmung wurde individuell eingestellt mit dem Ziel, einen pCO₂ von 35 mmHg zu erreichen und die Atmungsmuskeln komplett zu entlasten. Diese Beatmung wurde so viele Stunden pro Tag durchgeführt, bis auch der pCO₂ unter Spontanatmung im Normbereich verblieb. Die Behandlung der Grunderkrankung und die negative Flüssigkeitsbilanzierung waren weitere wesentliche Ziele.

Ergebnisse: Von 1/2015 bis 6/2019 wurden insgesamt 1480 Patienten atmungsentlastend beatmet. Sie hatten ein lebensbedrohliches Atemversagen. 49% hatten eine COPD, 11% eine neuromuskuläre Erkrankung, 15% kamen zum Weaning und 27% andere, einschließlich eines hypoxischen Versagens. Sedativa waren nicht erforderlich. Bei 87% wurden die normokapnischen Ziele unter Beatmung und unter Spontanatmung vollständig erreicht, mit einem

Atemzugvolumen von 890 ml, einer Frequenz von 19 pro Minute, einem Beatmungsdruck von 33 mbar und nahezu 0 PEEP. Mit deutlicher Negativbilanzierung verbesserten sich der Röntgenbefund, der Gasaustausch und die Sättigung bei allen Patienten, ohne die Notwendigkeit einer lungenprotektiven Beatmung. Die Sterblichkeit lag bei 22% einschließlich der Patienten mit Therapiebegrenzung. Sie war stark abhängig von der Grunderkrankung und am niedrigsten bei den neuromuskulären Erkrankungen.

Wir schließen hieraus, dass die atmungsentlastende maschinelle Beatmung mit hohem Atemzugvolumen und Normokapnie das Beatmungsziel der ersten Wahl sein sollte.

P399 Verbesserung des Weaningpotentials durch begleitende therapeutische Maßnahmen in einer spezialisierten Wohngemeinschaft für invasiv beatmete Patienten

Autoren Nafe M¹, Witt A², Wiesner B¹, Groh C¹

Institute 1 Klinik für Pneumologie, Evangelische Lungenklinik Berlin;

2 Team Außenklinische Beatmung, Ambulante Lungenzentren, Johannesstift Diakonie

DOI 10.1055/s-0039-3403135

Etwa ein Drittel der Patienten eines Weaningzentrums werden nach Ausschöpfung aller medizinischen Maßnahmen mit der Notwendigkeit der Fortführung einer invasiven Beatmung in die außerklinische Versorgung entlassen (Weaningkategorie 3c). Studien zeigen allerdings, dass durch frührehabilitative Maßnahmen mit intensiverer physio- und ergotherapeutischer sowie logopädischer Betreuung 2/3 dieser initial „nicht-weanbaren“ Patienten im weiteren Verlauf von der invasiven Beatmung entwöhnt werden konnten.

Aufgrund dieser Erfahrungen eröffnete 2016 die „Team-Außenklinische-Beatmung-Wohngemeinschaft“ mit der Hauptaufgabe, durch intensivierte, spezialisierte fachpflegerische und therapeutische Betreuung mögliches Weaningpotential zu erkennen, zu fördern und umzusetzen. Das Therapiekonzept sieht eine wöchentlich stattfindende Betreuung durch ein multidisziplinäres Team (spezialisierte Beatmungspflegekräfte, Physio-/Ergotherapie, Logopädie, beatmungserfahrener Arzt) vor.

Von 2016–2017 wurden 20 Patienten mit invasiver Beatmung aufgenommen (9 Frauen, 11 Männer, Durchschnittsalter: 70,6 Jahre). 10 Patienten (50%) wurden aufgrund ihrer fortgeschrittenen COPD beatmungspflichtig, 13 Patienten (65%) litten zusätzlich an mindestens 3 weiteren Erkrankungen und waren somit multimorbide. Innerhalb der zwei Jahre verstarben 8 Patienten (40%).

10 der 20 initialen „Weaningversager“ (50%) konnten in der Beatmungs-WG so aufgebaut und gefördert werden, dass nach 4 bis 6 Monaten eine erfolgreiche Entwöhnung von der Beatmung im Weaningzentrum der Ev. Lungenklinik Berlin gelang und sie in die Häuslichkeit entlassen werden konnten. 2 Patienten (10%) blieben weiter langzeitbeatmet.

Diese Ergebnisse unterstreichen die immense Wichtigkeit einer regelmäßigen Re-Evaluation des Weaningpotentials bei Weaningversagern. Hierzu ist neben der Anbindung an ein Weaningzentrum die weitere außerklinische Versorgung mit intensiverer fachpflegerischer und therapeutischer Betreuung sowie regelmäßigen ärztlichen Visiten zwingend notwendig. So gelingt eine Reduktion der invasiv beatmeten Patientenzahlen, die ebenso für die Lebensqualität der Patienten als auch aus ökonomischer Sicht für das Gesundheitssystem anzustreben ist.

P406 DIGIVENT – Digital, individualized support system for the ambulatory check of indication, initiation and control of non-invasive ventilation in COPD patients

Autoren Cornelissen CG¹, Spicher N², Vollmer T³, Winter S³, Stephan C⁴, Saygi T⁴, Boeckmann B², Müller T³, Dreher M⁶

Institute 1 Medizinische Klinik V, Pneumologie und Internistische Intensivmedizin; Department of Biohybrid & Medical Textiles (Biotex), Ame – Institute of Applied Medical Engineering, Helmholtz Institute; RWTH Aachen University; 2 Fh Dortmund; 3 Philips GmbH; 4 Kairos GmbH; 5 Medizinische Klinik I, Klinikum der RWTH Aachen; Klinik für Pneumologie und Internistische Intensivmedizin, Medizinische Klinik V, Uniklinik RWTH Aachen; 6 Universitätsklinikum Aachen; Sektion Pneumologie, Medizinische Klinik I, Medizinische Fakultät der RWTH Aachen; Klinik für Pneumologie und Internistische Intensivmedizin, Medizinische Klinik V, Uniklinik RWTH Aachen

DOI 10.1055/s-0039-3403136

Introduction: Today, initiation and control of non-invasive ventilation (NIV) remains resource intensive even in an ambulatory setting and demands a highly specialized medical team. Digital algorithms might support decisions in an ambulatory setting, making the process of NIV initiation and control accessible for less specialized staff. The aim of the current study was to establish and implement digital algorithms for patients with chronic hypercapnic respiratory failure due to COPD by a predefined process for starting and controlling NIV with the help of experienced respiratory physicians by creating a detailed descriptions of the current clinical practice.

Methods: The DIGIVENT project establishes and implements such algorithms for patients with chronic hypercapnic respiratory failure due to COPD. Hereby, experienced respiratory physicians from different clinics created detailed descriptions of the current clinical practice in order with the current national guideline. These descriptions led to clear workflows enabling us to use Business Process Model and Notation (BPMN) as a tool to formalize these workflows. The BPMN data made a digital implementation of these workflows possible, reflecting clinical decision making in digital algorithms. A user-friendly interface allowed us to test the algorithms with virtual patient cases to assess their safety and efficacy.

Results: The predefined test procedure for the DIGIVENT system included 5 virtual patient cases and a list of safety rules the system is expected to abide by. In all patient cases, the indication for NIV was correctly stated. Initiation and control of NIV were performed in safe and effective ways as judged by two respiratory physicians. All specified safety rules were successfully tested. Also, the user interface of the system allowed the respiratory physicians to interact with the system without external aid.

Conclusion: We report the first implementation and successful virtual test of a digital algorithm for the initiation and control of NIV. Still, only clinical studies will reveal the pitfalls and potentials of the system which follows as the next step in the DIGIVENT project.

P425 Prolongiertes Weaning von COPD-GOLD-D-Patienten mit und ohne PEEP

Autoren Lavae-Mokhtari M¹, May G¹, Fichter J¹, Dickgreber N¹

Institut 1 Klinik für Pneumologie, Thoraxonkologie und Beatmungsmedizin, Klinikum Ibbenbüren

DOI 10.1055/s-0039-3403137

Einleitung: 2018 präsentierten wir beim ERS in Paris unsere Daten aus einer retrospektiven monozentrischen Studie über das prolongierte Weaning von 26 Patienten aus dem Jahr 2014 (18 davon mit COPD D nach GOLD). Dabei zeigte sich bei 12 Patienten mit invasiver Beatmung mit PEEP und 14 ohne PEEP kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Weaningdauers und des Weaningerfolges. Bei der aktuellen Studie wurde der Einfluss vom PEEP auf den Weaningsverlauf und Weaningerfolg bei einer homogenen Gruppe von nur COPD GOLD D Patienten retrospektiv untersucht.

Methode: Von 2017 bis 2018 analysierten wir den Verlauf des prolongierten Weanings von 22 Patienten mit COPD GOLD D hinsichtlich Weaningdauer und Weaningerfolges bei einer Beatmung mit und ohne PEEP.

Ergebnis: Von den 22 Patienten erhielten 14 tracheotomierte Patienten eine Beatmung mit PEEP und 8 ohne PEEP. Es bestand kein signifikanter Unterschied hinsichtlich Weaningdauer bei den beatmeten Patienten mit PEEP (1,36 Monate) und ohne PEEP (1,4 Monate). Auch hinsichtlich des Weaningerfolges bestand bei 9 Patienten mit einer Beatmung mit PEEP und 4 Patienten ohne PEEP kein signifikanter Unterschied.

Diskussion: Die beiden Weaningkonzepte mit PEEP und ohne PEEP zeigten retrospektiv keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Weaningdauers und des Weaningerfolges. Die Mortalität war in der Gruppe von Patienten mit einer Beatmung mit PEEP höher. Weitere Studien sollten daher den Einfluss von Komorbiditäten auf den Weaningverlauf untersuchen.

P427 Das Multiorganversagen unter Beatmung könnte therapiebedingt sein

Autoren Laier-Groeneveld G¹, Othman F¹, Toukmaksi S¹, Wiemann J¹

Institut 1 Medizinische Klinik II, Bronchial- und Lungenerkrankungen, Evangelisches Klinikum Niederrhein

DOI 10.1055/s-0039-3403138

Unter dem Verdacht auf eine Sepsis oder auf ein akutes Lungenversagen wird auf der Intensivstation bei fast allen Patienten eine lungenprotektive Beatmung durchgeführt. Häufig kommt es zu einem fortschreitenden Organversagen an Lunge, Herz, Leber und Niere mit hoher Mortalität, das auf die Sepsis zurückgeführt wird. Es mehren sich jedoch die Hinweise, dass das Organversagen nicht der Sepsis, sondern der Therapiestrategie zuzuordnen sein kann. So ist das Nierenversagen eher zum ZVD und damit zur Flüssigkeitstherapie als zum Blutdruck korreliert.

Kasuistik: Ein 65-jähriger Patient mit den Grunderkrankungen COPD, KHK und lymphatischer Leukämie kam mit pulmonalen Infiltraten und schwerer Hypoxie zur Aufnahme. Die pulmonale Diagnostik ergab eine lymphatische Infiltration, aber keine Infektion.

Er wurde zunächst 3 Tage nichtinvasiv atmungsentlastend beatmet mit einem Atemzugvolumen von 0,9 l und einer Atemfrequenz von 30/min und benötigte einen Beatmungsdruck von 37 mbar. Hierunter lag der pCO₂ im Normbereich, der pO₂ wechselnd niedrig, der pH normal, die Organfunktion aber regelrecht. Er besserte sich klinisch, wurde dennoch akut intubiert. Mit der Diagnose Sepsis wurde danach eine 2-fach-Antibiose eingeleitet und eine lungenprotektive Beatmung durchgeführt. Darunter fiel der pH auf 7,2. Der pCO₂ stieg auf 80 mmHg. SaO₂ und pO₂ waren normal. Es war eine tiefe Sedation notwendig sowie Katecholamine und Flüssigkeit wegen Hypotonie. Darunter kam es zu einem Multiorganversagen mit Anstieg von Kreatinin, Harnstoff, Leberwerte und Abfall des Quick, woran er verstarb.

Diskussion: Auch bei einer lungenprotektiven Beatmung bei einem Patienten mit Hypoxie und leukämischen Infiltraten ohne Infekt oder Sepsis kommt es zum Multiorganversagen im Gegensatz zu einer atmungsentlastenden nicht-invasiven Beatmung. Wir interpretieren den Leberwertanstieg und Abfall des Quick als Rechtsherzversagen bei Überwässerung und den Kreatininanstieg als renales interstitielles Ödem durch die Flüssigkeitszufuhr und somit als Folge der Therapie. Eine Infektion als mögliche Ursache lag nicht vor.

Wir folgern, dass das Multiorganversagen, welches unter lungenprotektiver invasiver Beatmung in Narkose eintritt, nicht aber unter nichtinvasiver atmungsentlastender Beatmung wacher Patienten therapiebedingt sein kann.

P458 Vergleich von runden (Medos Hilite) und quadratischen (Geringe Quadrox) Membranen im In-vitro-ECCO2R-Modell

Autoren Schmoll N¹, Jungmann A², Schwärzel L², Dinh QT³, Schenk J⁴, Seiler F², Bals R², Lepper PM², Omlor A²

Institute 1 Krankenhaus St. Marienwörth; 2 Klinik für Innere Medizin V, Pneumologie, Allergologie, Intensivmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, Germany; 3 Innere Medizin V, Pneumologie, Allergologie, Beatmungs- und Umweltmedizin, Experimentelle Pneumologie und Allergologie, Universitätsklinikum des Saarlandes; 4 Institut für Klinische Hämostaseologie und Transfusionsmedizin, Universitätskliniken des Saarlandes
DOI 10.1055/s-0039-3403139

Hintergrund: Aktuell existieren im Grunde zwei grundsätzliche Konstruktionsdesigns für ECCO2R- und ECMO-Membranen. In runden ECCO2R-Membranen wie der Medos Hilite verlaufen die Gasfasern in Längsrichtung des Blutflusses, während quadratische Membranen wie der Quadrox-i pediatric quer zum Blutfluss ausgerichtete Gasfasern aufweisen. In dieser Arbeit wird unser bereits vorgestelltes „in-vitro mock circulation“ Modell angewendet, um Unterschiede in der CO₂-Auswaschung von runden und quadratischen ECCO2R-Membranen mit gleicher Austauschfläche zu untersuchen.

Methoden: Das Modell besteht aus zwei miteinander verbundenen und mit frischem Schweineblut gefüllten Kreisläufen. Im Hauptkreislauf wird über eine mit Rotaflow betriebene Quadrox PLS Membran mit einem Spülgas aus N₂ und CO₂ ein venöses Milieu erzeugt. Im Testkreislauf wird dieses venöse Blut über eine zweite Rotaflow-Pumpe durch die zu testende pädiatrische Membran gepumpt. Als zu testende Membran wird abwechselnd eine runde und eine quadratische Membran bei gleichen Spülgas und Blutflüssen getestet. Aus dem Fluss und CO₂-Gehalt im abgehenden Spülgas kann die CO₂-Auswaschrate der zu testenden Membran bestimmt werden.

Ergebnisse: Die quadratische Quadrox-i pediatric Membran zeigt insbesondere bei höheren Spülgasflüssen signifikant höhere CO₂-Auswaschungen als die runde Medos Hilite Membran. Außerdem werden niedrigere RPM-Zahlen für den gleichen Blutfluss benötigt.

P498 NIV-Notfallfunk als Pendant zum Reanimationsfunk

Autoren Stieglitz S¹, Reffke C¹

Institut 1 Klinik für Innere Medizin I, Pneumologie, Allergologie, Schlaf- und Intensivmedizin, Wuppertaler Lungenzentrum am Petrus Krankenhaus
DOI 10.1055/s-0039-3403140

Einleitung: Der akute Beginn von nicht-invasiver Beatmung (NIV) im Krankenhaus ist lebensrettend. Die Miniaturisierung turbinengetriebener Beatmungsgeräte hat dabei dazu geführt, dass Beatmung in Form von NIV nicht mehr länger auf die Intensivstation begrenzt ist. Während die Intensivstation jedoch ein räumlich eng umgrenzter Ort mit hochqualifiziertem Personal ist, stellt sich die räumliche Situation im Krankenhaus sehr heterogen dar bei ärztlich- und pflegerischerseits nicht idealer NIV-Qualifikation.

Methodik: Vorstellung des Konzepts „NIV-Notfallfunk Wuppertaler Lungenzentrum“.

Ergebnis: Zur Lösung der oben beschriebenen Probleme haben wir ein NIV-Expertenteam geschaffen. Das NIV-Expertenteam besteht aus einem pneumologischen Oberarzt und einem Atmungstherapeuten (AT). An zentraler Stelle werden für das Gesamtkrankenhaus zur Nutzung vorbereitete NIV-Geräte vorgehalten. Analog zum Reanimationsfunk haben wir dann einen „NIV-Notfallfunk“ etabliert: bei NIV-Notfällen wird eine zentrale Notfunknummer betätigt, die zeitgleich beim Arzt und AT eingeht. Im klinischen Alltag wird die Nummer zumeist täglich genutzt. Der NIV-Notfallfunk wird am häufigsten in der zentralen Notaufnahme, auf nicht-pneumologischer Normalstation und im Aufwachraum betätigt. Ideal ist die Übernahme von Patienten mit respiratorischer Insuffizienz vom Notarzt zur weiteren NIV-Versorgung. Der häufigste Grund zur Betätigung des NIV-Notfallfunks sind Patienten mit respiratorischer Insuffizienz. Hyperkapnie alleine ist selten ein Grund zur Betätigung des Notfallfunks.

Schlussfolgerung: NIV ist lebensrettend, der qualifizierte Einsatz erfordert jedoch professionelle Strukturen. Die Komplexität der NIV im Akuteinsatz

macht die Methodik gewissermaßen zum „Linksherzkatheter des Pneumologen“. Die Etablierung eines NIV-Notfallfunks ist vom ersten Tag an in den anderen Abteilungen und Bereichen des Krankenhauses sehr gut akzeptiert worden.

P558 Versorgungsstrukturen zur außerklinischen Beatmung im Großraum Köln: ein Vergleich zwischen 2016 und 2018

Autoren Bayarassou AH¹, Rosenberg S²

Institute 1 Kölner Arbeitskreis für Außerklinische Beatmung; 2 Krankenhaus der Augustinerinnen Köln
DOI 10.1055/s-0039-3403141

Hintergrund: Die Versorgung von außerklinisch beatmeten Patienten erwartet sehr individuelle und im starken Maße vom Wohnort abhängige Versorgungsstrukturen. 2012 gründeten Vertreter der 2 zertifizierten Weaningzentren, der drei größten Leistungsträger, des medizinischen Dienstes sowie Vertreter von Pflegediensten den Kölner Arbeitskreis für Außerklinische Beatmung (KAAB) mit dem Ziel, die praktische Umsetzung in der Versorgung von außerklinisch beatmeten Patienten zu organisieren und zu strukturieren. **Zielsetzung:** Die zwischen dem 01.10.2014 und 31.03.2016 im Großraum Köln tätigen Intensivpflegedienste wurden identifiziert und erhielten einen Fragebogen. Im wesentlichen wurden 5 Themen adressiert: 1) Indikation zur Intensivpflege – 2) Überleitung in die Außerklinik – 3) außerklinische ärztliche Versorgung – 4) Reevaluation Weaningpotential – 5) Notfallmanagement. Zum Vergleich wurde die Befragung 2 Jahre später wiederholt. Die Rücklaufquote betrug in beiden Umfragen mindestens 66%.

Ergebnisse: Die Anzahl der Pflegedienste hat sich innerhalb von 2 Jahren mehr als verdoppelt (von 28 auf 59 Pflegedienste). Die Anzahl der intensivpflegebedürftigen Patienten ist von 277 auf knapp 500 angestiegen. 2016 erhielten 55% eine invasive Beatmung. 2018 nur noch knapp 40%, dafür ist mehr als die Hälfte der Patienten tracheotomiert, nicht beatmet (54%). Die Überleitung erfolgte zu 29% aus Rehakliniken, zu 20% aus Akutkliniken und zu 12% aus Weaningzentren. Unter den Fachärzten befanden sich Anästhesisten, Pneumologen, HNO-Ärzte, Urologen, Palliativmediziner und Neurologen. Nur knapp 1/3 der Patienten erhielten mehr als 2x/Woche therapeutische Übungen (Physio/Ergo/Logo). In nur ¼ der Fälle erfolgte eine Reevaluation eines Weaningpotentials. Im Notfall erfolgte in nur 17% der Fälle die Wieder-einweisung in ein zertifiziertes Weaningzentrum.

Diskussion: Die Studie identifiziert erstmalig für Köln die Versorgungsstrukturen zur außerklinischen Beatmung. Es bedarf neuer, interdisziplinärer, intersektoraler und visionärer Konzepte, auch in Anbetracht der aktuellen politischen Diskussion, zur Verbesserung der Versorgung von intensivpflegebedürftigen Patienten.

Posterbegehung (PO07) – Sektion Pneumologische Onkologie Immunonkologische Therapie beim Lungenkarzinom

P278 ADRIATIC: Eine Phase-III-Studie mit Durvalumab ± Tremelimumab nach gleichzeitiger Radiochemotherapie für Patienten mit SCLC im Stadium Limited Disease

Autoren Griesinger F¹, Senan S², Shire N³, Mak G³, Yao W³, Jiang H³, Thomas M⁴

Institute 1 Pius-Hospital Oldenburg, Oldenburg; 2 Department of Radiation Oncology, Vrije Universiteit Amsterdam, Cancer Center Amsterdam, Netherlands; 3 Astrazeneca, Gaithersburg, MD, USA; 4 Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg
DOI 10.1055/s-0039-3403142

Hintergrund: Kleinzelliger Lungenkrebs im Stadium Limited Disease (LS-SCLC) umfasst ca. 30% der neu diagnostizierten SCLC und ist ein Bereich mit hohem medizinischem Bedarf. Der Therapiestandard ist seit mehreren Jahrzehnten unverändert und besteht aus einer kurativ intendierten, platinbasier-

ten Chemotherapie parallel zu einer Strahlentherapie (cCRT), gefolgt von einer prophylaktischen Hirnbestrahlung (PCI) und anschließender Beobachtung. Trotz des guten Ansprechens auf die cCRT sind die Resultate nach wie vor schlecht, mit einem medianen progressionsfreien Überleben (PFS) von 15 Monaten und einem Gesamtüberleben (OS) von 25 Monaten. Durvalumab (D) ist ein selektiver, hochaffiner, humaner monoklonaler IgG1-Antikörper (mAb), der die Bindung von PD-L1 an PD-1 und CD80 blockiert. Tremelimumab (T) ist ein selektiver humaner IgG2 mAb gegen CTLA-4. D zeigte einen PFS- und OS-Vorteil gegenüber Placebo bei lokal fortgeschrittenem NSCLC nach cCRT. D und D + T zeigten ein verträgliches Sicherheitsprofil und eine antitumorale Aktivität bei vorbehandeltem SCLC im Stadium Extensive Disease. Die ADRIATIC-Studie (NCT03703297) untersucht, ob die Behandlung mit D + T bei Patienten mit LS-SCLC, die nach der cCRT nicht progredient waren, gegenüber Placebo vorteilhaft ist.

Studiendesign: ADRIATIC ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, Placebo-kontrollierte internationale Phase-3-Studie. Die Patienten (N = 600) werden 1 : 1 : 1 randomisiert, um D + Placebo T, D + T oder Dual-Placebo zu erhalten, stratifiziert nach Stadium (I/II vs. III) und Erhalt von PCI nach Ermessen des Prüfarztes (ja vs. nein). Eingeschlossen werden Patienten mit einem inoperablen LS-SCLC im Stadium I–III und einem bestätigten WHO/ECOG PS0/1. Die Patienten müssen 4 Zyklen cCRT erhalten haben und ein Ansprechen in Form einer stabilen Erkrankung oder besser innerhalb von 1–42 Tagen vor der Randomisierung erreicht haben. Die Patienten erhalten die entsprechende Therapie bis zum klinischen Progress (RECIST v1.1) nichttolerierbarer Toxizität oder für maximal 24 Monate, je nachdem, was zuerst eintritt. Primäre Endpunkte sind PFS und OS für D + T vs. Placebo. Sekundäre Endpunkte sind die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie die Sicherheit und Verträglichkeit. Die Rekrutierung ist im Gange.

Finanziert von AstraZeneca

P449 Wandel eines KRAS-mutierten Adeno-Ca in ein SCLC als Resistenzmechanismus unter Immuntherapie

Autoren Kambartel K¹, Liebisch P², Mattonet C², Engers R³, Voshaar T⁴

Institute 1 Lungenzentrum, Pneumologie und Thorakale Onkologie, Krankenhaus Bethanien Moers; 2 Onkologische Praxis Moers; 3 Zentrum für Pathologie, Zytologie und Molekularpathologie; 4 Lungenzentrum, KH Bethanien
DOI 10.1055/s-0039-3403143

Über die Resistenzmechanismen unter einer PD-1/PD-L1 – Therapie gibt es erst wenige Daten. Wir berichten in diesem Case-Report über die Transformation eines KRAS-mutierten Adeno-Ca in ein SCLC unter einer primär erfolgreichen Immuntherapie.

Bei einem 66-jährigen Patienten diagnostizierten wir im Juli 2018 ein pulmonal metastasiertes Adeno-Ca. Der Patient war Raucher mit 45py. In der molekularpathologischen Diagnostik fand sich eine KRAS-Mutation (TP53 wt). Der PD-L1-TPS betrug 80%. Wir begannen mit einer palliativen Immuntherapie mit Pembrolizumab. Hierunter ergab sich eine bestätigte stable disease. Nach 4 Monaten fand sich ein isolierter Progress des Primärtumors bei anhaltender Stabilisierung der Lymphknoten- und Lungenmetastasen. Unter dem Konzept einer oligoprogressiven Erkrankung führten wir eine hypofraktionierte Radiotherapie des oligoprogressiven Tumors durch, die Immuntherapie mit Pembrolizumab wurde fortgesetzt.

Im Juli 2019, nach 11 Monaten Immuntherapie, fand sich ein rascher, generalisierter Tumorprogress.

Es erfolgte eine Rebiopsie, hier zeigte sich jetzt ein Wandel in kleinzelliges Lungenkarzinom. Korrespondierend fand sich in der molekularpathologischen Aufarbeitung eine das typische Bild eines SCLC mit einer TP53- und RB1-Mutation. Eine KRAS-Mutation war nicht mehr nachweisbar.

Als Konsequenz der Rebiopsie erfolgte eine SCLC-adaptierte Therapie mit Carboplatin Etoposid. Die Immuntherapie wurde beendet.

In der Literatur sind 3 weitere Fälle eines Wandels eines KRAS-Mutierten Adeno-Ca in ein SCLC unter Nivolumab beschrieben [1,2]. Dieser Fall ist nach unserem Wissen der erste Bericht unter Pembrolizumab und einer primären Immuntherapie.

Der Wandel eines EGFR-mutierten Adeno-Ca in ein SCLC stellt eine seltene, aber gut dokumentierte erworbene Resistenz dar. Als Konsequenz wird bei einem EGFR-mutierten Adeno-Ca bei einer Progression regelhaft eine Rebiopsie gefordert.

Unser Fall zeigt die Sinnhaftigkeit einer Rebiopsie auch bei einer sekundären Resistenz unter einer Immuntherapie.

Literatur [1] JAMA 2019; 321(12): e45–e48

[2] Imakita T. Respir Med Case Rep 2017; 21: 52–55

P255 PACIFIC-6: Eine Phase-II-Studie zu Durvalumab nach sequentieller Radiochemotherapie bei Patienten mit nicht resezierbarem NSCLC im Stadium III

Autoren Reck M¹, Garassino M², Faivre-Finn C³, Mazieres J⁴, Emeribe U⁵, Franks A⁵, Trunova N⁵, Wehler T⁶

Institute 1 Onkologischer Schwerpunkt, Airway Research Center North (Arcn), Deutsches Zentrum für Lungenforschung, Lungenclinic, Grosshansdorf; 2 Fondazione Irccs Istituto Nazionale Dei Tumori, Milan/Italy; 3 The University of Manchester and The Christie NHS Foundation Trust, Manchester/United Kingdom; 4 Institut Universitaire du Cancer de Toulouse, France; 5 AstraZeneca, Gaithersburg, MD/United States of America; 6 Evangelisches Krankenhaus Hamm

DOI 10.1055/s-0039-3403144

Hintergrund: NSCLC macht 85% aller Lungenkrebsfälle aus, wobei sich ~ 30% der Patienten (Pt) im Stadium III der Erkrankung befinden. Die platinbasierte Chemoradiotherapie (CRT) war in diesem Umfeld in der Vergangenheit der SoC, dies jedoch mit schlechten Langzeitergebnissen. Durvalumab ist ein selektiver monoklonaler IgG1-Antikörper, der mit hoher Affinität die PD-L1-Bindung an PD-1 und CD80 blockiert. In der Phase-III-PACIFIC-Studie wurde Durvalumab gegenüber Placebo bei Pt mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem NSCLC im Stadium III untersucht, die nach ≥ 2 überlappenden Zyklen einer gleichzeitigen CRT (cCRT) nicht progredient waren. Mit Durvalumab wurden signifikante Verbesserungen des PFS und des OS beobachtet (HR für PFS 0,52; HR für OS 0,68). Diese Daten, sowie das vergleichbare Sicherheitsprofil von Durvalumab und Placebo, definieren das PACIFIC-Regime (Durvalumab nach cCRT) als neuen SoC in diesem Setting. Ein Teil der Patienten ist aus verschiedenen Gründen nicht für eine cCRT geeignet und erhält stattdessen eine sequentielle CRT (sCRT). PACIFIC-6 (NCT03693300) untersucht die Sicherheit, Wirksamkeit und Lebensqualität von Durvalumab bei NSCLC-Patienten, die auf eine platinbasierte sCRT angesprochen haben.

Methode: PACIFIC-6 ist eine offene, multizentrische Phase-II-Studie, die in Europa und in Nordamerika durchgeführt wird. Pt mit nicht resezierbarem NSCLC im Alter von ≥ 18 Jahren mit histologisch oder zytologisch dokumentiertem Stadium III, die auf eine platinbasierte sCRT angesprochen haben und ECOG-PS ≤ 2 sind, können eingeschlossen werden. Der Einschluss ist unabhängig von Biomarkern und auf keine definierte Population beschränkt. 150 Pt erhalten 24 Mon. lang oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung alle 4 Wo. Durvalumab (1500 mg iv). Die Pt werden nach PS-Status in 2 Kohorten unterteilt und alle 12 Wo. bewertet. Primäres Ziel ist die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Durvalumab. Zu den sekundären Zielen zählen Wirksamkeitsparameter wie PFS, ORR, DoR sowie OS, Lungenkrebs-Mortalität und weitere Sicherheitsbewertungen. Exploratorische Ziele schließen die Bewertung von Symptomen und Lebensqualität sowie die Beurteilung des Zusammenhangs von tumorbasierten Biomarkern mit der Wirksamkeit ein. Die Rekrutierung ist noch nicht abgeschlossen.

P25 Abscopal effect in lung cancer: three case reports and a concise review

Autoren Rittmeyer A¹, Garelli E², Putora PM³, Glatzer M³, Dressel R⁴, Bloch E⁵, Andreas S⁶

Institute 1 Pulmonology, University Medical Center Göttingen; 2 Department of Pneumology and Cardiology, Universitätsmedizin Göttingen; 3 Department of Radiation Oncology, Kantonsspital St. Gallen; 4 Institute of Cellular and Molecular Immunology, Universitätsmedizin Göttingen; 5 Strahlentherapiepraxis Kassel; 6 Lungenfachklinik Immenhausen, Krs. Kassel; Pneumologische Lehrklinik, Univ. Göttingen

DOI 10.1055/s-0039-3403145

The abscopal effect describes the ability of locally administered radiotherapy to induce systemic antitumor effects. The mechanism responsible for this effect is immune mediated: irradiated tumor cells stimulate antitumor adaptive

immunity by inducing the release of tumor antigens and their cross-presentation to CD8⁺ T-cells.

We present three case reports of the abscopal effect in patients with metastatic lung cancer treated with radiotherapy and immunotherapy observed at the Lungenfachklinik Immenhausen.

The first patient presented an abscopal remission of adrenal metastases following thoracic radiotherapy and nivolumab. The second one showed an abscopal response to lung cancer and mediastinal lymph nodes after whole brain radiotherapy and atezolizumab. The third patient, treated with pembrolizumab, presented an abscopal regression of thoracic (lung and pleural) disease following whole brain radiotherapy.

Over the past 40 years, reports on the abscopal effect following conventional radiation have been relatively rare, in particular in less immunogenic tumors such as lung cancer. However, with the continued development and use of immunotherapy, reports on the abscopal effect have become increasingly frequent during the last decade. Performing a systematic literature search for case reports of the abscopal effect following radiotherapy in patients with non-small cell lung cancer, we identified 11 cases. Reports about the abscopal effect in lung cancer have appeared regularly since 2013, next to a potential awareness among clinicians that introduction of immunotherapy seems to play a role in this phenomenon.

With the development of immune checkpoints inhibitors, the abscopal effect of radiotherapy might become more frequent. Immunotherapy can potentiate the in situ vaccination effect of radiotherapy.

Many challenges remain for this combined treatment as the optimal dose/fractionation schemes for radiotherapy, the optimal time of administration of immunotherapy and the prediction of treatment efficacy are still unclear. These questions need to be addressed in future clinical studies with the aim of developing evidence-based guidelines for radiotherapy and immunotherapy.

P221 ENLARGE-Lung: Two-Year Follow-up of Real-World Patients with Locally Advanced or Metastatic (Stage IIIB/IV) Squamous and Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) from a National, Prospective, Non-Interventional Study (NIS ENLARGE) of Nivolumab after Prior Chemotherapy in Germany

Autoren Gütz S¹, Schumann C², Gröschel M³, Schulte C⁴, Schulz H⁵, Müller-Huesmann H⁶, Liersch R⁴, von der Heyde E⁷, Wünsch V⁸, Sebastian M⁹

Institute 1 Zentrum für Innere Medizin, Ev. Diakonissenkrankenhaus GmbH; 2 Pneumologie, Thoraxonkologie, Schlaf- und Beatmungsmedizin, Klinikum Kempten; 3 Klinik für Innere Medizin II, Pneumologie und Beatmungsmedizin, Clemenshospital; 4 Gemeinschaftspraxis für Hämatologie und Onkologie; 5 Praxis Internistischer Onkologie und Hämatologie; 6 Klinik für Hämatologie und Onkologie, Brüderkrankenhaus St. Josef; 7 Studienzentrum am Raschplatz; 8 Bristol-Myers Squibb GmbH & Co Kg Aa; 9 Medizinische Klinik II, Abteilung Hämatologie, Medizinische Onkologie, Universitätsklinikum Frankfurt

DOI 10.1055/s-0039-3403146

Purpose: In two registrational trials, nivolumab showed overall survival (OS) benefit versus docetaxel in pretreated locally advanced or metastatic NSCLC. These results have been confirmed by initial data disclosure of the German NIS ENLARGE. Here we report mature OS data from the first 300 patients enrolled in the trial.

Methods: 882 patients with pretreated, locally advanced or metastatic NSCLC recruited from 79 cancer care facilities in Germany will be followed for a period of 5 years from initiation of nivolumab until death, withdrawal of consent, loss of follow-up/record or end of study. The primary endpoint is OS. Baseline characteristics are reported using descriptive statistics. OS from the time of first nivolumab dose is estimated using the Kaplan-Meier method. Study was initiated in July 2016.

Results: With the data cut off on July 31st 2019, interim data of the first 300 patients from the ENLARGE study describe baseline characteristics and OS of patients with a minimum follow-up of 25 months. We report OS and response rates for the total population, by histology and other subgroups of interest (biomarker, ECOG Performance Status, elderly, metastases).

Conclusions: Real world data provide complementary information about special patient populations underrepresented in interventional clinical trials (elderly, poor performance status, comorbidities) and outcomes of treatment with nivolumab in accordance with the market authorization approval in Germany.

P254 Pembrolizumab als palliative Erstlinientherapie beim NSCLC mit einer PD-L1-Expression von mindestens 50%: Ergebnisse aus dem klinischen Alltag

Autoren Frost N¹, Kollmeier J², Pultermann D¹, Tessmer A³, Schmitt A⁴, Schmidt B⁵, Grah C⁶, de Wit M⁷, Misch D², Blum TG², Suttorp N¹, Witznath M¹, Grohé C³

Institute 1 Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Infektiologie und Pneumologie, Charité Universitätsmedizin Berlin; 2 Helios Klinikum Emil von Behring, Lungenklinik Heckeshorn; 3 Klinik für Pneumologie, Evangelische Lungenklinik Berlin Buch; 4 Onkologie Seestraße; 5 Klinik für Pneumologie, Drk Klinikum Berlin-Mitte; 6 Klinik für Pneumologie, Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe; 7 Klinik für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie, Vivantes Krankenhaus Neukölln

DOI 10.1055/s-0039-3403147

Einleitung: Eine Monotherapie mit Pembrolizumab kommt beim NSCLC mit palliativer Therapieintention und PD-L1-Expression von $\geq 50\%$ zur Anwendung. Klinische Daten zu Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand, unbehandelten Hirnmetastasen oder einer dauerhaften Steroidtherapie fehlen jedoch weitgehend.

Patienten und Methoden: In diese retrospektive Studie wurden Patienten aus sechs zertifizierten Lungenkrebszentren in Berlin mit einem NSCLC im Stadium III (nicht lokal behandelbar) und IV, mit einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ und Diagnosestellung, bzw. Therapiebeginn vom 01.01.–31.12.17 eingeschlossen. Progressionsfreies (PFS) und Gesamtüberleben (OS) wurden mit der Kaplan-Meier-Methode, prognostische Faktoren per Cox-Regressionsanalyse ermittelt. Die Ergebnisse sind als Median (Spannbreite) angegeben.

Ergebnisse: 128 Patienten wurden eingeschlossen, 76 waren männlich (59.4%). Das mediane Alter lag bei 68.6 Jahren (39–85). Der überwiegende Anteil hatte ein Adenokarzinom (68.8%), 31 Patienten wiesen einen initialen ECOG-PS von ≥ 2 auf (24.2%). 34 Patienten (26.6%) erhielten eine dauerhafte Steroidtherapie mit > 10 mg Prednisolon/Tag für ≥ 2 Wochen. 24 Patienten hatten zu Behandlungsbeginn unbehandelte Hirnmetastasen (18.8%). Es wurden im Median 9 (1–38) Zyklen Pembrolizumab entsprechend einer Behandlungszeit von 6.9 Monaten verabreicht. 30 Patienten waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch in Behandlung (23.4%). Das progressionsfreie Überleben lag bei 9.4 Monaten (95% KI, 4.8–14.1), die Dauer des klinischen Ansprechens bei 11.9 Monaten (95% KI, 8.4–15.4). Das Gesamtüberleben belief sich auf 18.9 Monate (95% KI nicht schätzbar). Der einzige prognostische Faktor war ein initial guter Allgemeinzustand (ECOG-PS 0–1 vs. ≥ 2 : HR 0.43, $p = 0.003$), während Hirnmetastasen und eine dauerhafte Steroidbehandlung keinen Einfluss hatten.

Schlussfolgerungen: Diese dem klinischen Alltag entnommenen Daten bestätigen die Effektivität einer Monotherapie mit Pembrolizumab. Trotz eines verminderten Überlebens bei reduziertem Allgemeinzustand liegt das OS mit 8.0 Monaten deutlich über dem historischer Kohorten mit zytotoxischer Chemotherapie.

P44 IMpower150: analysis of efficacy in patients (pts) with liver metastases (mets)

Autoren Reck M¹, Jotte R², Cappuzzo F³, Mok T⁴, West H⁵, Nishio M⁶, Papadimitrakopoulou VA⁷, Orlandi F⁸, Stroyakovskii D⁹, Thomas C¹⁰, Nogami N¹¹, Barlesi F¹², Lee A¹³, Shankar G¹³, Yu W¹³, Ballinger M¹³, Bara I¹³, Sandler A¹³, Socinski M¹⁴

Institute 1 Airway Research Center North (Arcn), Member of the German Center for Lung Research (Dzl); Onkologischer Schwerpunkt, Lungenclinic Grosshansdorf; 2 Rocky Mountain Cancer Centers; 3 Azienda Unità Sanitaria Locale Della Romagna; 4 Chinese University of Hong Kong; 5 Swedish Cancer Institute; 6 The Cancer Institute Hospital, Japanese Foundation for Cancer Research; 7 The University of Texas MD Anderson Cancer Center; 8 Instituto Nacional del Torax; 9 Moscow City Oncology Hospital; 10 New England Cancer Specialists; 11 National Hospital Organization Shikoku Cancer Center; 12 Aix Marseille University, Assistance Publique Hôpitaux de Marseille; 13 Genentech, Inc.; 14 Adventhealth Cancer Institute

DOI 10.1055/s-0039-3403148

Background: Atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) + chemo (carboplatin + paclitaxel [CP]; ABCP) showed improved PFS and OS vs. bev + CP (BCP) in pts with chemo-naïve NSCLC (IMpower150). Benefit with ABCP vs. BCP extended to key subgroups, including pts with baseline (BL) liver mets, which is a poor prognostic factor in metastatic NSCLC. Similar outcomes were not seen with atezo + chemo (IMpower150 [atezo + CP; ACP]; IMpower130; IMpower132), suggesting that the addition of bev to atezo + chemo is important for conferring clinical benefit in these pts. Here we further explore characteristics and responses of pts with BL liver mets in IMpower150.

Methods: 1202 ITT pts were randomized 1:1:1 to receive ABCP, ACP or BCP. Doses were: A, 1200 mg; B, 15 mg/kg; C, AUC 6 mg/mL/min; P, 200 mg/m². Coprimary endpoints were OS and investigator-assessed PFS in ITT-wild-type pts. Exploratory analyses included efficacy and safety in pts with liver mets.

Results: The data capture ≥20-mo follow-up in ITT pts (data cutoff: Jan 22, 2018). 162 pts had BL liver mets (ABCP, n = 52; ACP; n = 53; BCP, n = 57), with a median of 3 metastatic sites and median BL tumor SLD of 109 mm (range, 10–249). BL characteristics in these pts were generally balanced across study arms. PFS and OS were improved with ABCP vs. BCP (► **Table 1**). Gr 3–4 treatment-related AEs occurred in 52.1%, 36.5% and 54.5% of pts with liver mets in the ABCP, ACP and BCP arms, respectively.

Conclusions: ABCP reduced the risk of death in pts with liver mets by 48% vs. BCP and may represent an important new treatment option for this population.

NCT02366143

Reference [1] Socinski MA et al. ASCO 2019

P296 Mutationen sind assoziiert mit einer Sensitivität oder Resistenz gegenüber einer Immuntherapie beim metastasierten NSCLC: eine Analyse aus der MYSTIC-Studie

Autoren Rittmeyer A¹, Rizvi N², Cho B³, Lee K⁴, Luft A⁵, Ahn M⁶, Papadimitrakopoulou VA⁷, Heymach J⁷, Peters S⁸, Scheuring U⁹, Si H⁹, Ye J⁹, Kuziora M⁹, Wu S⁹, Liu F⁹, Higgs B⁹, Reinmuth N¹⁰

Institute 1 Lungenfachklinik Immenhausen; 2 Columbia University Medical Center; 3 Yonsei Cancer Center, Yonsei University College of Medicine; 4 Chungbuk National University Hospital, Chungbuk National University College of Medicine; 5 Leningrad Regional Clinical Hospital; 6 Samsung Medical Center; 7 The University of Texas MD Anderson Cancer Center; 8 Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne University; 9 Astrazeneca; 10 Asklepios Lung Clinic, München-Gauting

DOI 10.1055/s-0039-3403149

Hintergrund: Tumormutationslast (TMB) ist assoziiert mit einem verbesserten Gesamtüberleben (OS) unter einer Immuntherapie bei Patienten mit einem metastasierten NSCLC (mNSCLC).

MYSTIC ist eine Phase 3 Studie, die in der Erstlinientherapie Durvalumab (anti-PD-L1) ± Tremelimumab (anti-CTLA-4) gegen eine Platin-basierte-kombinierte Chemotherapie in Patienten mit einem mNSCLC ohne EGFR Mutationen oder ALK Translocationen testet. In der MYSTIC Studie, obgleich nicht statistisch signifikant, konnte eine klinisch bedeutungsvolle Verbesserung des Gesamtüberleben mit einer Erstlinientherapie Durvalumab (anti-PD-L1) gegen eine Platin-basierte-kombinierte Chemotherapie in Patienten mit einem mNSCLC und einer PD-L1 Expression von ≥25% der Tumorzellen (TC ≥25%) gezeigt werden. Durvalumab + Tremelimumab zeigte keinen Gesamtüberlebensvorteil gegenüber der Chemotherapie in Patienten mit einer PD-L1 Expression ≥25%; allerdings konnte eine hoffnungsvolle Verbesserung im OS und PFS in einer explorativen Analyse in Patienten mit einer blutbasierten TMB (bTMB) ≥20 mut/Mb gezeigt werden. Verbindungen zwischen bestimmten Genmutationen und Outcome dem OS und PFS werden in der MYSTIC-Studie analysiert.

Methoden: Freizirkulierende Tumor-DNA von Baseline-Blutproben wurden mit der GuardantOMNI Plattform analysiert. Proben waren von 1003 Patienten (89,7% der ITT-Populationen) verfügbar und hier von konnten 943 Proben sequenziert werden. Gesamtüberleben und Ansprechraten werden von Patienten mit oder ohne nichtsynonyme somatische Mutationen in KRAS, STK11 (LBK1), KEAP1 oder ARID1A und in Verbindung zum bTMB-Status analysiert.

Ergebnisse: Die Ergebnisse werden nach der Frequenz der Genmutationen in der Gesamtpopulation gezeigt. OS und objektive Ansprechraten werden basierend auf der Anwesenheit von Genmutationen sowohl für die Gesamtpopulation

► Tab. 1

Presence of liver mets	mPFS, mo			HR (95% CI)	
	ABCP	ACP	BCP	ABCP vs. BCP	ACP vs. BCP
Yes	8.2 (n = 52)	5.4 (n = 53)	5.4 (n = 57)	0.41 (0.26, 0.62)	0.81 (0.55, 1.21)
No	8.4 (n = 348)	6.9 (n = 349)	7.0 (n = 343)	0.61 (0.52, 0.73)	0.90 (0.77, 1.06)
	mOS, mo			HR (95% CI)	
Yes	13.3 (n = 52)	8.9 (n = 53)	9.4 (n = 57)	0.52 (0.33, 0.82)	0.87 (0.57, 1.32)
No	20.4 (n = 348)	21.0 (n = 349)	17.0 (n = 343)	0.82 (0.66, 1.02)	0.84 (0.68, 1.04)
	ORR, % ^a			Difference (95% CI), %	
Yes	60.8 (n = 51)	26.9 (n = 52)	41.1 (n = 56)	19.7 (-0.75, 40.18)	-14.2 (-33.65, 5.35)
no	55.8 (n = 346)	42.7 (n = 349)	40.1 (n = 337)	15.7 (8.03, 23.4)	2.6 (-5.03, 10.29)
	mDOR, mo			HR (95% CI)	
Yes	10.7 (n = 31)	5.6 (n = 15)	4.6 (n = 23)	0.39 (0.21, 0.73)	0.59 (0.29, 1.23)
No	11.5 (n = 193)	9.2 (n = 149)	6.5 (n = 138)	0.43 (0.33, 0.55)	0.52 (0.40, 0.69)

^a Pts with measurable disease at BL.

lation als auch für Patienten mit bTMB über und unter einem bestimmten Grenzwert berichtet.

Diskussion: Die Diskussion basiert auf den berichteten Ergebnissen.
Funding: AstraZeneca

P248 PD-L1-Expression im Primärtumor vs. Metastase in Proben der Phase-III-Studie MYSTIC bei 1st-Line metastasiertem NSCLC

Autoren Wehler T¹, Reinmuth N², Boothman AM³, Cho BC⁴, Lee KH⁵, Luft A⁶, Ahn JC⁷, Scott M⁸, Whiteley J⁸, Walker J⁹, Karwe V¹⁰, Mukhopadhyay P¹¹, Thiagarajah P¹¹, Scheuring U¹¹, Rizvi N¹², de Wit M¹³

Institute 1 Evangelisches Krankenhaus Hamm, Germany; 2 Thoracic Oncology Department, Asklepios Lung Clinic, Munich-Gauting, Germany; 3 Oncology Companion Diagnostics Unit, Precision Medicine and Genomics, Imed Biotech Unit, AstraZeneca, Cambridge, United Kingdom; 4 Division of Medical Oncology, Yonsei Cancer Center, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea, Republic of; 5 Medical Oncology, Chungbuk National University Hospital, Cheongju, Korea, Republic of; 6 Oncology Department, Leningrad Regional Clinical Hospital, Lunacharskogo Prospect, Russian Federation; 7 Hematology-Oncology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University, Seoul, Korea, Republic of; 8 Diagnostic Development Unit, Precision Medicine, R&D Oncology, AstraZeneca, Cambridge, United Kingdom; 9 Oncology Companion Diagnostics Unit, Precision Medicine and Genomics, Imed Biotech Unit, AstraZeneca, Cambridge, United Kingdom; 10 Biostatistics, AstraZeneca, Gaithersburg, MD, United States of America; 11 Global Medicines Development, AstraZeneca, Cambridge, United Kingdom; 12 Medical Oncology, Columbia University Medical Center, New York, United States of America; 13 Vivantes Netzwerk für Gesundheit GmbH, Berlin, Germany
DOI 10.1055/s-0039-3403150

Hintergrund: Die durch Immunhistochemie (IHC) bestimmte PD-L1-Expression kann ein nützlicher Biomarker sein, um die Wahrscheinlichkeit des Nutzens von Anti-PD-1/PD-L1-Therapien bei Patienten mit mNSCLC zu beurteilen. Das Verständnis, welchen Einflusses der Ursprung der Probe (Primärtumor vs. Metastase) auf die Vorhersage des Nutzens hat, bringt Erkenntnisse zur Eignung solcher Proben für die klinischen Testung.

MYSTIC (NCT02453282) ist eine offene Phase-III-Studie zu Durvalumab (D) ± Tremelimumab vs. Chemotherapie (CT) als Erstlinientherapie bei mNSCLC. Die PD-L1-Expression ($\geq 25\%$ vs. $< 25\%$) von Tumorzellen (TC) war ein Stratifikationsfaktor für die Randomisierung. Durvalumab zeigte bei Patienten mit PD-L1-TC $\geq 25\%$ eine klinisch bedeutsame Verbesserung des OS im Vergleich zur CT (HR 0,76 [97,54% CI 0,56–1,02], $p = 0,036$), wenn auch nicht statistisch signifikant. Wir haben untersucht, ob die Bestimmung des PD-L1-Status aus einer Probe des Primärtumors oder einer Metastase die Prävalenz von TC $\geq 25\%$ oder den klinischen Nutzen beeinflusst.

Methoden: Von allen in MYSTIC eingeschlossenen Patienten wurden Gewebeproben, die < 3 Monate vor der Randomisierung am Primärtumor oder einer Fernmetastase entnommen worden waren, zentral auf PD-L1-TC-Färbung untersucht. Die Testung erfolgte mit dem VENTANA PD-L1 IHC-Test (SP263). Post-hoc wurden Prävalenz, OS, ORR und Ansprechdauer (DoR) bei Patienten mit PD-L1-TC $\geq 25\%$ anhand Proben des Primärtumors oder einer Fernmetastase analysiert.

Ergebnisse: Von 1118 randomisierten Patienten stammten 716 Tumorproben (64,0%) aus dem Primärtumor und 402 Tumorproben (36,0%) aus einer Metastase. Die Prävalenz von PD-L1-TC $\geq 25\%$ Primärtumor vs. Metastase lag bei 43,0% vs. 44,8% ($p = 0,569$). Das mediane OS für D vs. CT betrug 15,8 vs. 13,0 mo. (HR 0,81 [95% CI 0,59–1,11]) für den Primärtumor und 20,5 vs. 12,6 mo. (HR 0,65 [95% CI 0,41–1,01]) die Metastasen.

Schlussfolgerungen: Proben aus Primärtumoren und Metastasen zeigten in MYSTIC eine ähnliche PD-L1-TC-Prävalenz $\geq 25\%$. Das OS von D vs. CT zeigte vorteilhafte HRs bei Patienten mit einer TC $\geq 25\%$ -Expression im Primärtumor oder einer Metastase.

Die Ergebnisse sind angesichts des retrospektiven Charakters der Analyse mit Vorsicht zu interpretieren.

Identifizierung der klinischen Studie: NCT02453282

Finanziert von AstraZeneca

P301 Sensitivität einer PD-L1-Analyse bei nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Pleuraerguss

Autoren Hagmeyer L¹, Tremel M², Richter K², Hekmat K³, Heldwein M³, Schäfer S⁴, Büttner R⁴, Randerath WJ¹

Institute 1 Klinik für Pneumologie, und Allergologie, Zentrum für Schlaf- und Beatmungsmedizin, Krankenhaus Bethanien; 2 Institut für Pneumologie an der Universität zu Köln; 3 Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie, Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie, Universitätsklinik Köln; 4 Institut für Pathologie, Universität Köln

DOI 10.1055/s-0039-3403151

Fragestellung: Der Nachweis von PD-L1 bei NSCLC ist für die individualisierte Therapie von hoher Relevanz und erfolgt bislang anhand immunhistologischer Untersuchungen (IHC). Bei Fällen mit begleitendem Pleuraerguss könnte das in der Regel einfach zu gewinnende Pleurapunktat eine alternative Quelle für diese Untersuchung darstellen.

Methoden: Es wurden 46 Patienten (17 Frauen, 71 ± 11 Jahre, 26 ± 4 kg/m²) mit Pleuraerguss bei hochgradigem Verdacht auf NSCLC untersucht. Bei unzuverlässigem positivem Tumornachweis in thorakoskopisch gewonnenen Pleurabiopsaten wurden sowohl diese als auch Pleurapunktat mit dem PD-L1 IHC22C3 pharmDx Kit (Dako) untersucht. Die IHC der Gewebeproben diente als Referenz zur Bestimmung der Sensitivität und Spezifität des PD-L1-Nachweises im Pleurapunktat.

Ergebnisse: ► **Tabelle 1** zeigt die Ergebnisse für den Nachweis von Tumorzellen im Vergleich zwischen thorakoskopisch gewonnenen Proben und Pleurapunktat.

► **Tab. 1**

Tumorzellen-Nachweis	Thorakoskopie		Σ
	(+)	(-)	
Pleurapkt. (+)	31	2	33
Pleurapkt. (-)	6	7	13
Σ	37	9	46

Dies entspricht einer Sensitivität von 84% (95%-Konfidenzintervall: 67–93%) und einer Spezifität von 78% (40–96%) für die Detektion von Tumorzellen im Pleuraerguss.

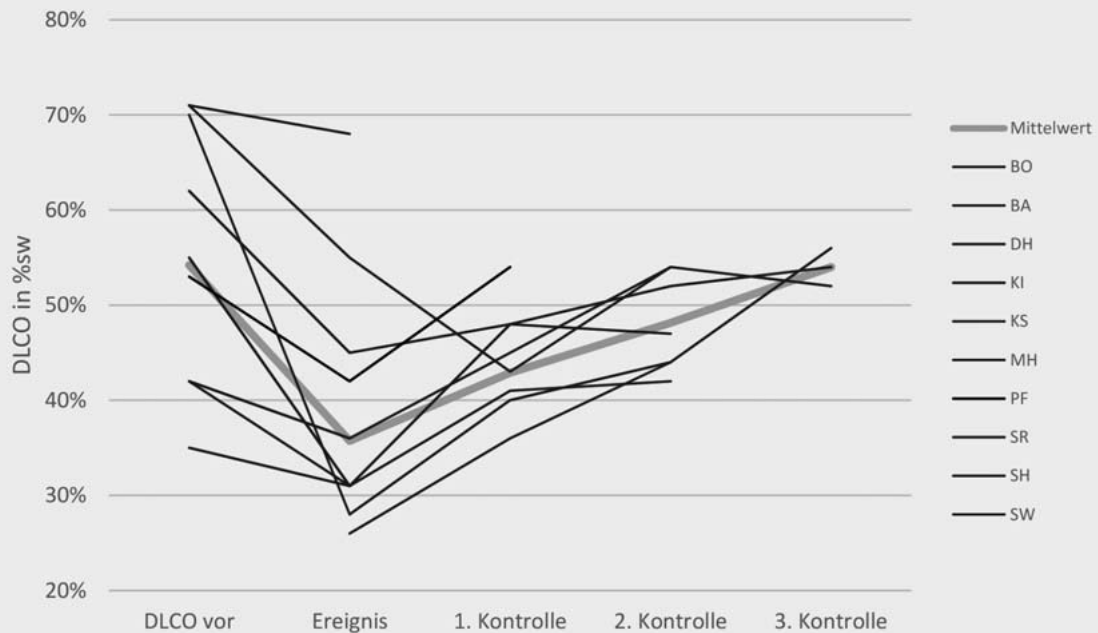
► **Tabelle 2** zeigt die entsprechenden Ergebnisse des PD-L1-Nachweises.

► **Tab. 2**

PD-L1-Nachweis	Thorakoskopie		Σ
	(+)	(-)	
Pleurapkt. (+)	11	8	19
Pleurapkt. (-)	9	18	27
Σ	20	26	46

Hieraus ergibt sich eine Sensitivität von 55% (32–76%) und eine Spezifität von 69% (48–85%) für die Detektion von PD-L1 im Pleuraerguss. Bei Betrachtung nur jener Patienten mit positivem Tumornachweis im Pleurapunktat ($n = 33$) liegen diese Werte bei 69% (41–88%) bzw. 59% (33–81%).

Schlussfolgerung: Der Nachweis von Tumorzellen im Pleurapunktat gelingt mit guter Sensitivität. Für den entsprechenden PD-L1-Nachweis ergibt sich – beeinflusst durch die Detektionsrate von Tumorzellen per se – eine mäßige



► **Abb. 1** Individuelle Verläufe der DLCO und Mittelwert.

Sensitivität bei ausreichender Spezifität an. Bei Berücksichtigung nur tumorpositiver Pleuraergüsse stellt sich der PD-L1-Nachweis als etwas sensitiver dar.

P401 Management von leichtgradigen Pneumonitiden unter Immuntherapie. Nutzen von BAL und CO-Diffusionsmessung

Autoren Kambartel K¹, Liebisch P², Mattonet C², Stark R³, Stais P³, Voshaar T¹

Institute 1 Lungenzentrum, Pneumologie und Thorakale Onkologie, Krankenhaus Bethanien Moers; 2 Onkologische Praxis Moers; 3 Medizinische Klinik III, Pneumologie, Allergologie, Schlaf- und Beatmungsmedizin, Krankenhaus Bethanien Moers

DOI 10.1055/s-0039-3403152

Mit dem verbreiteten Einsatz der Immuntherapie sehen wir im klinischen Alltag vermehrt Pneumonitiden. Während für schwere Verläufe klare Therapieempfehlungen bestehen, ist das Vorgehen für einfache Fälle nicht standardisiert. Auch die Abgrenzung zu Pneumonien ist oft schwierig, hier hat sich die BAL bewährt.

In unserem Lungenkrebszentrum hat sich folgendes Vorgehen etabliert:

- Frühzeitig BAL, Thorax-CT und Lungenfunktionsdiagnostik beim Pneumonitisverdacht.
- Bei Pneumonitis-Muster und Abfall der DLCO oder VC um 10%-Punkte Stopp der Immuntherapie und Steroidtherapie.
- Stat. Aufnahme bei SO₂-Abfall > 4% bzw. SO₂ < 92% oder Sprechdyspnoe.
- Im ambulanten Bereich wöchentliche Kontrolle der DLCO bis zur Befundbesserung. Danach werden die Kontrollintervalle im Abstand verdoppelt, bis das Ausgangsniveau erreicht ist und die Steroidtherapie beendet.
- Über die Wiederaufnahme der Immuntherapie wird im Tumorboard individuell entschieden. In der Regel wird die Therapie bis zur Progression pausiert.

In den entsprechend behandelten Fällen fand sich in der BAL eine Lymphozytose (59%; norm < 13%), ein normaler T_H/T_S-Quotient (2,0; norm 1,1–3,5) und vermehrt NK-Zellen (20%; norm 2–14). Lungenfunktionell zeigte sich ein

Abfall der DLCO um 19% und der VC um 13%. Komplizierte Verläufe traten unter diesem Management nicht auf.

Die Bestimmung von VC und DLCO sowie die BAL sind eine einfache diagnostische Maßnahme, die beim Management von Pneumonitiden und bei der Entscheidung zur Unterbrechung der Immuntherapie hilfreich sind. Wir empfehlen eine quartalsweise Messung von DLCO/VC sowie eine BAL beim Auftreten einer Pneumonitis.

P462 Grad-V-Pneumonitis unter Chemoimmuntherapie bei nichtkleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und vorbestehender interstitieller Lungenerkrankung – ein Fallbericht

Autor Voigt S¹, Krüer T², Sauer O³, Hünermann C⁴, Hoffknecht P¹

Institute 1 Sektion Thoraxonkologie, Niels-Stensen-Kliniken Franziskus Hospital Harderberg, Georgsmarienhütte; 2 Pathologisches Institut, Prof. Dr. Krech und Dr. Christians, Osnabrück; 3 Klinik für Radiologie, Niels-Stensen-Kliniken Franziskus Hospital Harderberg, Georgsmarienhütte; 4 Klinik für Pneumologie, Niels-Stensen-Kliniken Krhs. St. Raphael Ostercappeln

DOI 10.1055/s-0039-3403153

Hintergrund: In der klinischen Praxis hat die Anwendung von Immuncheckpointinhibitoren beim NSCLC sowohl als Mono- wie auch als Kombinationstherapie Einzug gehalten. Bei Patienten mit einer koinzidenten interstitiellen Lungenerkrankung ist die Datenlage bezüglich der Therapiesicherheit gering. Wir berichten den Fall eines Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung vereinbar mit IPF und letalem Verlauf einer Pneumonitis unter Therapie mit Pembrolizumab.

Fallbeschreibung: Wir berichten über einen 74-jährigen männlichen Patienten mit Adenocarcinom der Lunge ausgehend vom rechten Unterlappen im Stadium IVA (PUL) mit begleitendem gering ausgeprägtem UIP-Muster im Ausgangs CT des Thorax (ED 09/2018) ohne eine diesbezügliche Symptomatik. Der Patient erhielt eine Kombinationstherapie mit Carboplatin, Pemetrexed und Pembrolizumab über 4 Zyklen (von 11/18 bis 01/19) mit Erreichen einer partiellen Remission, nachfolgend 2 Zyklen Erhaltungstherapie mit Pemetrexed und Pembrolizumab. 03/2019 verstarb der Patient trotz Hoch-

dosissteroidtherapie binnen weniger Tage. Autoptisch zeigte sich histologisch das Bild einer UIP sowie eines diffusen Alveolarschaden.

Diskussion: Die Sicherheit von Immuncheckpointinhibitoren bei vorbekannten interstitiellen Lungenerkrankungen ist nicht systematisch untersucht. Empfehlungen zur funktionellen und bildgebenden Kontrolle sind wünschenswert. Die Indikation zur Immuntherapie sollte zurückhaltend als Einzelfallentscheidung und nach kritischer Abwägung getroffen werden.

P320 Immune-Checkpoint-Inhibitor induzierte fatale Myositis bei einem Patienten mit einem pulmonalen Plattenepithelkarzinom und einer Vorgeschichte eines Thymuskarzinoms

Autoren Lücke E¹, Ganzert C¹, Vielhaber S², Haybäck J³, Jechorek D³, Mawrin C⁴, Schreiber J¹

Institute 1 Universitätsklinik für Pneumologie, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg; 2 Universitätsklinik für Neurologie, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg; 3 Institut für Pathologie, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg; 4 Institut für Neuropathologie, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

DOI 10.1055/s-0039-3403154

Ein 67-jähriger Patient wurde bei NSCLC (Plattenepithel-Ca, PD-L1 90%+) mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor (ICI) Pembrolizumab behandelt. Vor 12 Jahren wurde ein Thymuskarzinom kurativ multimodal therapiert ohne einen Anhalt für ein Rezidiv. Anamnestisch sind keine neuromuskulären Erkrankungen bekannt.

Zwei Wochen nach der Gabe des ICI kam es zu Dyspnoe, muskulärer Erschöpfung, Myalgien, Sprachstörungen und Dysphagie. Trotz Therapie mit Glukokortikosteroiden verschlechterte sich sein Zustand mit proximaler Tetraparese, allgemeiner Schwäche und Areflexie.

Labor: massiv erhöhte CK und Myoglobin, sowie Acetylcholin-Rezeptor-AK 31 nmol/ml [NW <0,45 nmol/ml], Anti-Muskelzell-IgG-AK 1:40 [NW <20] und Herzmuskelzell-IgG-AK 1:100 [NW <20]. Im EMG zeigte sich eine myogene Schädigung. Die Muskelbiopsie präsentierte eine schwere destruktive Myositis mit Nekrosen.

Die Behandlung mit Glukokortikosteroiden, Plasmapherese und Pyridostigmin führte nicht zu einer klinischen Besserung. Trotz Intubation und Beatmung verstarb der Patient.

ICI haben die Onkologie revolutioniert. Sie haben ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil. Die Mortalität von immune related adverse events (irAEs) liegt auch bei frühzeitiger Diagnose und adäquater Behandlung bei <1–2%. Das Auftreten einer ICI-induzierten Myositis wird mit 1–1,9% beschrieben. Allerdings hatten mit ICI behandelte Thymuskarzinompatienten häufig eine schwere ICI-induzierte Myokarditis oder Polymyositis, so dass Thymuskarzinome als ein Risikofaktor für diese Komplikation gesehen werden. Dies ist möglicherweise auf gemeinsame Epitope zwischen Lymphozyten und Thymuskarzinomzellen zurückzuführen.

Der Fall zeigt, dass auch Patienten mit einem Thymuskarzinom in der Anamnese ein erhöhtes Risiko für lebensbedrohliche irAEs haben könnten. Diese sind möglicherweise durch persistierende T-Zell-Klone verursacht.

P387 Wirksamkeit von Docetaxel/Nintedanib beim metastasierten Adeno-NSCLC nach vorheriger Immuntherapie

Autoren Kambartel K¹, Mattonet C², Winke S¹, Liebisch P², Voshaar T¹

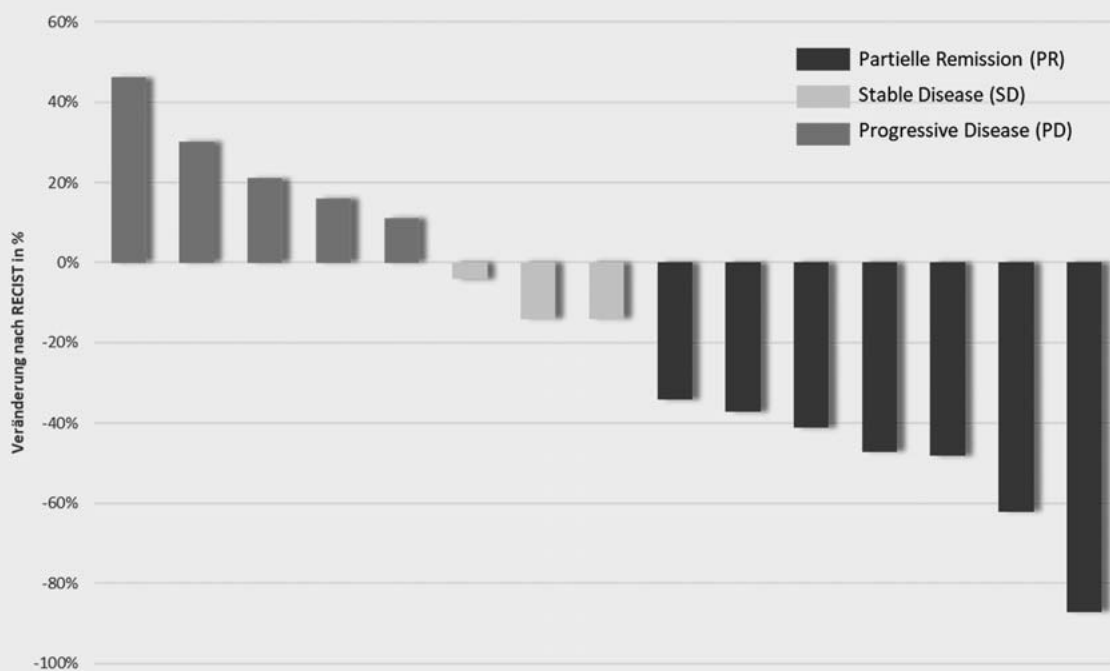
Institute 1 Lungenzentrum, Pneumologie und Thorakale Onkologie, Krankenhaus Bethanien Moers; 2 Onkologische Praxis Moers

DOI 10.1055/s-0039-3403155

Die Einführung der Immuntherapie hat die Behandlung des NSCLC nachhaltig verändert. Allerdings gibt es kaum Daten über die Effektivität weiterer Therapielinien nach dem Einsatz von PD-1/PD-L1-Inhibitoren.

Wir haben die Effektivität der Kombinationstherapie von Docetaxel/Nintedanib als nachfolgende Therapielinie nach einer Immuntherapie retrospektiv analysiert. Die Auswertung erfolgte nach RECIST 1.1. Von 19 Patienten initial behandelten Patienten konnte wegen eines Therapieabbruchs bei 4 Patienten keine Effektivitätsanalyse erfolgen. Bei den auswertbaren 15 Patienten ergab sich bei 47% eine PR, bei 20% eine SD und bei 33% eine PD.

Die Ergebnisse sind vergleichbar mit den Daten der Vargado-Studie (n = 9) [1] und des spanischen CUP (n = 11) [2], die jeweils geringere Fallzahlen aufwei-



► **Abb. 1** Docetaxel/Nintedanib nach IO – RECIST-Auswertung.

sen. Die Responderate nach vorheriger Immuntherapie erscheint deutlich besser als in Studien vor Einsatz der Immuntherapie. So wurde in der Phase-3-Studie Lume-Lung 1 [3] nur folgende Effektivitätsdaten erreicht PR: 5%; SD 56%; PD 27%. Daher werden auch synergistische Effekte zwischen Immuntherapie und Nintedanib diskutiert. Somit stellt die Kombination Docetaxel/Nintedanib eine wirksame Therapieoption nach Immuntherapie bzw. Chemoimmuntherapie dar.

Literatur [1] Grohé et al. Ann Oncol 2018

[2] Corral J et al. J Thorac Oncol 2017

[3] Reck M Lancet Oncol 2014

Posterbegehung (PO08) – Sektion Klinische Pneumologie

Klinische Studien bei COPD und Asthma

P316 TriOptimize II: The Use of Blood Eosinophil Count in the Care of Patients with COPD Prescribed Single Inhaler Therapy: A Real-World View from Germany

Autoren Hövelmann R¹, Bahari Javan S¹, Melchior K¹, Pfeffermann A¹, Geßner C²

Institute 1 Chiesi GmbH; Medical Affairs, Hamburg, Germany; 2 Pneumologisch/Onkologisch/Internistisches Studienzentrum, Pois Leipzig Gbr, Praxis, Germany

DOI 10.1055/s-0039-3403156

Introduction: TriOptimize is an ongoing multicenter observational trial, focusing on patients with COPD treated with single inhaler triple therapy (SITT) consisting of extrafine beclomethasone dipropionate, formoterol fumarate, and glycopyrronium bromide (BDP/FF/GB). Here, we present data from an interim analysis of the first 1003 enrolled patients. Special attention is given to the alignment of SITT with recommendations of the 2018 GOLD Report as well as current discussions on the role of blood eosinophil count in the treatment decision for inhaled corticosteroids (ICS) in COPD in daily clinical practice.

Methods: This non-interventional study follows patients with COPD for 6 months and collects demographic, anamnestic and clinical data from the patients' medical files. By the time of this interim analysis, 164 centers across Germany, specialized in respiratory care, have participated in the study. We report descriptive baseline characteristics on the first 1003 patients.

Results: The study population is 53.5% males, has an average age of 65.3 years, and an average BMI of 27.3, with 60.5% being former smokers and 39.5% current smokers with an average of 37.5 and 40.6 pack years respectively. The vast majority (98%) of patients are treated by office-based pulmonologists, and 2% treated at hospital ambulatory care clinics. Mean time from initial diagnosis to the first prescription of SITT was 7.1 years. At study entry, GOLD grade distribution was 5.3%, 38.7%, 20.9%, 35.1% for A, B, C, D, respectively. Blood eosinophil (EOS) levels were measured prior to initiating SITT in 21.6% of the cohort as part of clinical practice. Thirty percent (30%) of these patients had an EOS count of less than 100/ μ l, 28.6% between 101 and 200/ μ l, 23.5% between 201 and 300/ μ l and 18% above 300/ μ l.

Conclusion: These real-world results indicate that the majority of patients with COPD prescribed SITT with extrafine BDP/FF/GB by pulmonologists across Germany were GOLD grade B or D, reflecting a higher level of symptoms and a higher risk of exacerbation, respectively. EOS count did not seem to be used to guide SITT, probably due to the lack of consensus on cut-off values, and availability of published data showing efficacy of SITT across a wide range of EOS count in patients with COPD.

P298 TriOptimize III: Extrafine single inhaler Triple Therapy in COPD improves health-related quality of life in a real-world setting in Germany

Autoren Hövelmann R¹, Georges C², Bahari Javan S¹, Melchior K¹, Criée CP³, Geßner C⁴

Institute 1 Chiesi GmbH, Medical Affairs, Hamburg, Germany; 2 Chiesi USA, Inc., Global Clinical Development, Cary, Nc, United States; 3 Department of Sleep and Respiratory Medicine, Evangelical Hospital Goettingen-Weende, Bovenden, Germany; 4 Pneumologisch/Onkologisch/Internistisches Studienzentrum, Pois Leipzig Gbr, Praxis, Leipzig, Germany

DOI 10.1055/s-0039-3403157

Background: Recently, randomized, controlled clinical trials demonstrated beneficial therapeutic effects of single inhaler triple therapy (SITT) consisting of extrafine beclomethasone dipropionate (BDP), formoterol fumarate (FF) and glycopyrronium (G) in the treatment of patients with severe to very severe COPD at risk of exacerbations. SITT with BDP/FF/G significantly reduced exacerbation rates compared to a therapy with a LAMA, an ICS/LABA combination or a LAMA/LABA combination. TriOptimize is the first prospective observational non-interventional study, aiming to evaluate the changes in health-related quality of life (HRQoL) as measured by the COPD assessment Test (CAT) in patients with moderate-severe COPD and a history of ≥ 1 exacerbation in the previous 12 months, after treatment with extrafine BDP/FF/G therapy for 6 months in a real-world setting in Germany. Here, we present the improvement of HRQoL in the first 1017 patients who completed the study.

Results: At study entry, the average age was 66 years, the BMI was 27.3, and 55% were males. 61.3% of patients were former smokers (average number of pack years: 41.4) and 38.7% were current smokers (average number of pack years: 44.8). The average time since COPD diagnosis was 7.4 years. Before switching to SITT, most patients (70.4%) received a multi-inhaler triple therapy (MTT) consisting of ICS+LABA+LAMA, whilst 27.3% were on ICS/LABA treatment. The average CAT score at baseline in the overall patient population was 21.0 which improved significantly after 6 months of treatment with extrafine SITT to 19.0 ($p < 0.0001$), meeting the MCID of -2 points. The CAT score improvement was more pronounced in the group of patients on prior ICS/LABA, with an improvement of -2.8 ($p < 0.0001$). A total of 197 adverse drug reactions were reported with no unexpected, new or fatal drug related events identified.

Summary: These results indicate that in a real-world setting, extrafine SITT with BDP/FF/G is effective in improving HRQoL measured by CAT in a population of patients with moderate to severe COPD, on prior ICS/LABA or MTT, confirming the positive results of the pivotal trials. Further analysis of this study will include patients on prior LAMA/LABA therapy and factors such as adherence and lung function.

P294 12-Hour Lung Function Assessment of Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol Fumarate Metered Dose Inhaler (BGF MDI) Delivered by Co-suspension Delivery Technology in Patients with COPD

Autoren Ferguson GT¹, Rabe KF², Bourne E³, Ballal S³, DeAngelis K³, Aurivillius M⁴, Reisner C⁴, Dorinsky P³

Institute 1 Pulmonary Research Institute of Southeast Michigan; 2 Zentrum für Pneumologie Und Thoraxchirurgie, Lungenclinic Grosshansdorf GmbH; Airway Research Center North (Arcn), Deutsches Zentrum für Lungenforschung (Dzl); 3 Pearl Astrazeneca; 4 Astrazeneca

DOI 10.1055/s-0039-3403158

Rationale: In the Phase 3 KRONOS study (NCT02497001; Ferguson et al., Lancet Respir Med 2018) BGF MDI, formulated using co-suspension delivery technology, improved lung function and symptoms and reduced exacerbations versus the corresponding dual therapies in symptomatic patients with moderate-to-very severe COPD. Here we report the KRONOS12-hour pulmonary function test (PFT) sub-study, which assessed lung function over the entire 12-hour dosing interval for BGF MDI, budesonide/formoterol fumarate (BFF) MDI, glycopyrrolate/formoterol fumarate (GFF) MDI, and budesonide/formoterol fumarate dry powder inhaler (DPI).

Methods: KRONOS was a randomized, double-blind, parallel-group study with patients receiving BGF MDI 320/18/9.6 µg, GFF MDI 18/9.6 µg, BFF MDI 320/9.6 µg, or open-label budesonide/formoterol DPI 400/12 µg 2 ×/d for 24 weeks. Only patients from a subset of US sites participated in the 12-hour PFT sub-study. The primary endpoint of the PFT sub-study was FEV₁ area under the curve between 0–12 hours (FEV₁ AUC_{0–12}) at Week 24.

Results: A subset of 687 patients (mean age 63.4 years; 51.4% male) was included in the 12-hour PFT sub-study. Adjusted mean changes from baseline in FEV₁ at Week 24 rapidly improved in all treatment groups, peaked at 2 hours post dose, and gradually declined from 2 to 12 hours post dose. BGF MDI improved FEV₁ AUC_{0–12} versus BFF MDI and budesonide/formoterol fumarate DPI (least squares mean [LSM] differences 95 mL [p = 0.0006] and 65 mL [p = 0.0150], respectively), and had a similar effect to GFF MDI (LSM difference = –23 mL; p = 0.2920). GFF MDI improved FEV₁ AUC_{0–12} versus BFF MDI (LSM difference 119 mL; p < 0.0001) and budesonide/formoterol DPI (LSM difference 88 mL; p = 0.0011). Improvements in the change from baseline in FEV₁ AUC with all treatments were sustained throughout the 12-hour dosing period, with greater improvements in the first 6 hours post dose (FEV₁ AUC_{0–6}) than in the second 6 hours (FEV₁ AUC_{6–12}). FEV₁ AUC_{0–4} results for patients in this sub-study were consistent with the results for the overall KRONOS population.

Conclusion: In patients with moderate-to-very severe COPD, lung function benefits of BGF MDI relative to BFF MDI and budesonide/formoterol DPI were maintained over the whole 12-hour dosing interval, with similar improvements observed for BGF MDI and GFF MDI.

P484 Budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate metered dose inhaler, formulated using co-suspension delivery technology, improves lung function and exacerbation outcomes in patients with COPD without a recent history of exacerbations: subgroup analysis of KRONOS study

Autoren Martinez FJ¹, Ferguson GT², Bourne E³, Ballal S³, Darken P³, DeAngelis K³, Aurivillius M³, Dorinsky P³, Reisner C³

Institute 1 Joan and Sanford I. Weill Department of Medicine, Weill Cornell Medicine; 2 Pulmonary Research Institute of Southeast Michigan; 3 AstraZeneca

DOI 10.1055/s-0039-3403159

Purpose: In the KRONOS study (NCT02497001; Ferguson et al Lancet Respir Med 2018), the triple fixed-dose combination budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate metered-dose-inhaler (BGF MDI) improved lung function and exacerbations vs. dual therapies in patients with COPD who were not required to have had prior exacerbations. We conducted a post-hoc subgroup analysis in patients without exacerbations in the previous year.

Methods: Patients with moderate-to-very severe COPD and CAT-score ≥ 10 were randomized 2:2:1:1 to BGF MDI 320/18/9.6 µg, glycopyrrolate/formoterol fumarate (GFF) MDI 18/9.6 µg, budesonide/formoterol fumarate (BFF) MDI 320/9.6 µg, or open-label budesonide/formoterol fumarate dihydrate dry-powder-inhaler (BUD/FORM DPI) 400/12 µg (2 inhal. 2 ×/d for 24 weeks). Post-hoc-analysis included co-primary endpoints (morning pre-dose trough FEV₁ and FEV₁ AUC_{0–4}), and the annualized moderate/severe (m/s) COPD exacerbations rate. All p-values are nominal.

Results: In total, 74.4% (1411/1896) of patients in the KRONOS modified intent-to-treat population had no recent exacerbation history (mean age 65.5 years; 72.8% male; 69.9% used inhaled corticosteroids at screening). At Week 24, change from baseline in morning pre-dose trough FEV₁ was significantly improved with BGF MDI vs. BFF MDI (LSM difference 83 mL [52–115]; p < 0.0001) and BUD/FORM DPI (46 mL [15–78]; p = 0.0043) but not vs. GFF MDI (5 mL [–21–31]; p = 0.6876). BGF MDI significantly improved FEV₁ AUC_{0–4} at Week 24 vs. BFF MDI (LSM difference [95% CI] 133 mL [91–175]; p < 0.0001) and BUD/FORM DPI (86 mL [44–128]; p < 0.0001) but not vs. GFF MDI (–2 mL [–36–32]; p = 0.9011). Adjusted annualized rates of m/s exacerbations were 0.41, 0.80, 0.42, and 0.47 for BGF MDI, GFF MDI, BFF MDI and BUD/FORM DPI, respectively. BGF MDI significantly reduced the rate of m/s exacerbations vs. GFF MDI (treatment incidence rate ratio 0.52 [0.37–0.72]; p = 0.0001) but not vs. BFF MDI and BUD/FORM DPI.

Conclusion: In this KRONOS subgroup analysis of patients without m/s exacerbations in the previous year, BGF MDI improved lung function vs. BFF MDI and reduced the COPD exacerbation rate vs. GFF MDI. Results were consistent with findings in the overall KRONOS population demonstrating that exacerbation benefits were not driven by patients with a recent exacerbation history.

P488 Seasonal Variation in COPD Exacerbations: a Post-Hoc Analysis from the KRONOS Phase III Study of Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol Fumarate Metered Dose Inhaler (BGF MDI)

Autoren Rabe KF¹, Fabbri LM², Martinez FJ³, Ferguson GT⁴, Bourne E⁵, Darken P⁵, DeAngelis K⁵, Aurivillius M⁶, Reisner C⁶, Dorinsky P⁵

Institute 1 Zentrum Für Pneumologie und Thoraxchirurgie, Lungenclinic Grosshansdorf GmbH; Airway Research Center North (Arcn), Deutsches Zentrum für Lungenforschung (Dzl); 2 Sahlgrenska University Hospital; 3 Joan and Sanford I. Weill Department of Medicine; 4 Pulmonary Research Institute of Southeast Michigan; 5 Pearl Astrazeneca; 6 AstraZeneca

DOI 10.1055/s-0039-3403160

Rationale: In the Phase 3 KRONOS study, budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate metered dose inhaler (BGF MDI), a fixed-dose combination triple therapy, significantly reduced the moderate/severe chronic COPD exacerbation rate vs. glycopyrrolate/formoterol fumarate (GFF) MDI, with numerical improvements vs. budesonide/formoterol fumarate (BFF) MDI. We conducted a post-hoc analysis for seasonal variation of exacerbation rates.

Methods: KRONOS was a randomized, double-blind, multicenter, 24-week study (NCT02497001) including patients with symptomatic moderate-to-very severe COPD (CAT-score ≥ 10) despite ≥ 2 inhaled maintenance therapies. We analyzed data from the modified intent-to-treat population receiving BGF MDI 320/18/9.6 µg (n = 639), GFF MDI 18/9.6 µg (n = 625), BFF MDI 320/9.6 µg (n = 314), or open-label budesonide/formoterol dry powder inhaler 400/12 µg (BUD/FORM DPI; n = 318). Of these patients, 74% had not experienced an exacerbation in the previous year. Annualized rate of moderate/severe COPD exacerbations was analyzed using negative binomial regression, adjusting for baseline post-bronchodilator % predicted FEV₁, baseline eosinophil count, treatment, season, treatment by season interaction, baseline COPD exacerbation history, country, and ICS use at screening. Seasons were defined as: winter, December–February; spring, March–May; summer, June–August; fall, September–November.

Results: Adjusted annualized rates of moderate/severe COPD exacerbations were highest in winter (0.83, 1.60, 0.89, 0.94 for BGF MDI, GFF MDI, BFF MDI, and BUD/FORM DPI, respectively) and lowest in summer (0.25, 0.60, 0.38, 0.44). BGF MDI reduced exacerbations rates vs. GFF MDI regardless of season (treatment incidence rate ratios 0.52, 0.51, 0.42, 0.45 for winter, spring, summer, and fall, respectively; all p < 0.01).

Conclusion: In this population of patients with moderate-to-very severe COPD without a requirement for an exacerbation history in the previous year, seasonal variation in exacerbation rates occurred within each treatment group. The significant reduction in annualized exacerbation rates with BGF MDI vs. GFF MDI was consistently observed across all four seasons, indicating that the 6-month study duration provided a robust assessment of COPD exacerbation rates.

P411 In-vitro product performance of fluticasone furoate (FF)/umeclidinium (UMEC)/vilanterol (VI) delivered from a dry powder inhaler (DPI) using the Electronic Lung (EL) to replicate patient inhalation profiles

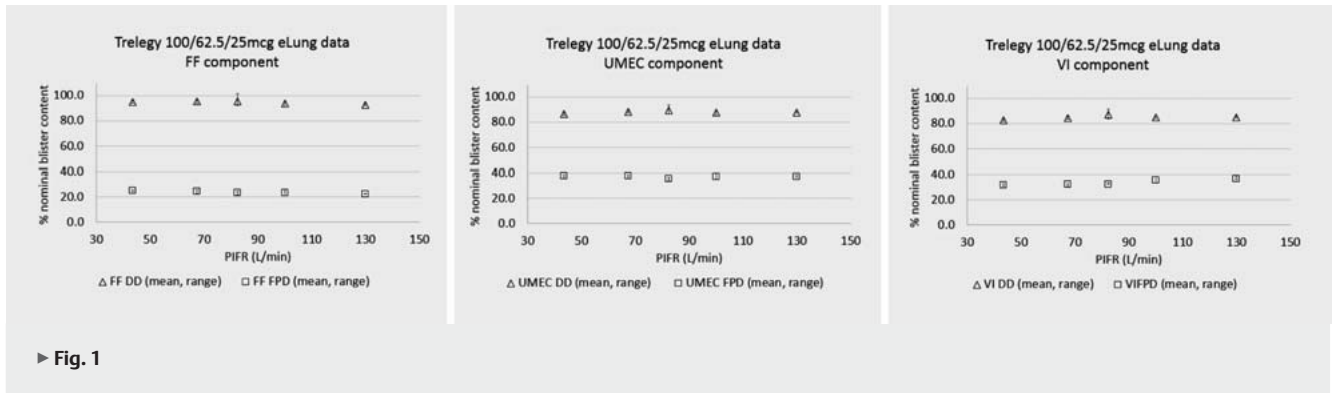
Autoren Prime D¹, Hamilton M¹, Taylor E¹

Institut 1 GlaxoSmithKline Plc., R&D, Drug Product Design and Development, Ware, Hertfordshire, Sg12 0dp United Kingdom

DOI 10.1055/s-0039-3403161

This abstract will be presented at ERS 2019 in Madrid, Spain.

Thorsten Aldekamp is presenting this Encore on behalf of all authors with their permissions.



► Fig. 1

Introduction: When using a DPI, critical patient inhalation characteristics such as inspiratory flow rate and inhaled volume vary widely between individuals, disease state and severity.

Aim: This study aimed to evaluate the dose delivery performance of a triple combination DPI (Trelegy ELLIPTA) containing FF/UMEC/VI 100/62.5/25 µg, across the full range of inhalation characteristics relevant to patients with all severities of chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Method: Five representative pre-recorded patient inhalation profiles encompassing the full range of peak inspiratory flow rates (PIFRs) for patients of all COPD severities (Prime D, et al. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2015), were replicated using the EL breathing simulator with a coated anatomical throat model and Next Generation Impactor (Hamilton M, et al. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2015). Dose deposited within the throat and impactor stages were analysed to determine the delivered dose (DD) and fine particle dose (FPD, mass < 5 µm).

Results: Mean DD and FPD were consistent for FF, UMEC and VI (► Fig. 1) across the full range of patient-relevant inhalation characteristics, including PIFR 43.5 to 129.9 L/min.

Conclusion: COPD patients, including those with very severe COPD, can achieve the inspiratory effort required for consistent dose delivery.

Conflicts of interest: DP, MH, ET are employees of, and hold shares in GlaxoSmithKline plc.

Funding: This study was funded by GlaxoSmithKline plc. Trademarks are the property of their respective owners.

P422 Changes in health and functional status in patients with COPD during therapy with Spiolto® RespiMat®

Autoren Schmorell B¹, Ingerl H², Gams W³, Mattiucci-Gühlke M⁴, Marseille A⁴, Ritz J⁵, Gillissen A⁶

Institute 1 Praxis Dr. Schmorell; 2 Praxis Hermann Ingerl; 3 Praxis Dr. Med. Werner Gams; 4 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. Kg; 5 Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc; 6 Med. Klinik III, Kreiskliniken Reutlingen/Ernstalklinik Reutlingen-Bad Urach
DOI 10.1055/s-0039-3403162

Aim: This non interventional study aimed to investigate health and functional status, satisfaction and willingness to continue treatment after study end in COPD patients treated with Spiolto® RespiMat® in routine clinical practice.

Method: This was an open-label observational study with COPD patients (GOLD group B–D) from mainly non-hospital sites in Germany treated with Spiolto® RespiMat® for approximately 6 weeks. Health and functional status were assessed with the Clinical COPD Questionnaire (CCQ) with its subdomains symptoms, functional status (CCQ-4) and mental status. The primary endpoint was the proportion of patients achieving “therapeutic success”, defined as a 0.4 point decrease in the total CCQ score between baseline (visit 1) and visit 2 after approximately six weeks. Secondary endpoints were changes in total CCQ and CCQ-4 from visit 1 to visit 2, the patient’s general condition at both visits assessed by Physician’s Global Evaluation (PGE) as well as willingness to continue Spiolto® RespiMat® at visit 2 and patient satisfaction with the therapy.

Results: 1351 patients were enrolled in 114 sites in Germany, the full analysis set consisted of 1140 GOLD group B–D patients. The total CCQ score decreased from visit 1 to visit 2 with a median absolute change of 0.7 points, “therapeutic success” was achieved in 66.3% of the patients. Regarding the CCQ subdomains the largest improvements were observed in the domains symptoms and functional status both with median absolute decreases of 0.75 points. The general condition of the patients also improved from visit 1 to visit 2. Most of the patients (> 85%) were satisfied or very satisfied with the treatment with Spiolto® RespiMat® as well as with inhaling from and handling of the RespiMat® device. Nearly all patients (95.2%) at visit 2 declared a willingness to continue the treatment after study end.

Conclusion: COPD patients treated with Spiolto® RespiMat® in routine clinical practice had clinically relevant improvements of their health and functional status (compared to baseline) with the majority being satisfied/very satisfied with the drug treatment and the device itself.

P404 Factors associated with prolonged duration of acute exacerbation of COPD (AECOPD): Analysis of ECLIPSE cohort

Autoren Fahey M¹, Meeraus W², El Baou C³, Müllerová H², Hessel EM⁴, Fahy W⁴

Institute 1 Division of Health and Social Care Research, Faculty of Life Sciences and Medicine, King’s College London, United Kingdom; 2 Respiratory Epidemiology, Gsk, Uxbridge, UK; 3 Gsk, Middlesex, Stockley Park, Uxbridge, UK; 4 Gsk, Stevenage, UK
DOI 10.1055/s-0039-3403163

This abstract will be presented at ERS 2019 in Madrid, Spain.

Leonhard Stadler is presenting this Encore on behalf of all authors with their permissions.

Background: Prolonged duration of AECOPD is assumed to be associated with poorer outcomes. We evaluated factors associated with duration of AECOPD in the ECLIPSE cohort.

Methods: The ECLIPSE observational cohort study included patients with COPD (GOLD grades II–IV). We analysed data from patients who experienced ≥ 1 moderate/severe AECOPD during the 3-year study. Exacerbations were classified as moderate (treated with OCS and/or antibiotics) or severe (requiring hospitalisation). Only the first exacerbation was considered in the analysis. Duration (days) of AECOPD was calculated as the end (resolution) date minus the start date for each exacerbation plus one, with start and end dates obtained directly from the patient/physician report. We used explanatory, logistic regression modelling to identify factors (e.g. AECOPD, patient demographic and risk factors) associated with prolonged exacerbation duration, defined as > 22 days (75th percentile) in this analytical cohort.

Results: Overall, 1554 patients experienced ≥ 1 exacerbations. The first exacerbation event had median duration of 14 days (IQR 8–22); 23% of these were prolonged exacerbations. Severity of exacerbation was the only factor statistically significant at the p < 0.05 threshold associated with prolonged duration. Fat free mass index, winter season and severity of index exacerbation were independently associated with increased odds of a prolonged exacerbation events at a threshold of p < 0.1 (► Table 1).

► **Table 1** Multivariate analysis (complete case analysis).

		Odds ratio (95% CI)	p-value
Fat free mass index (kg/m ²)* (N = 1530)		0.932 (0.858, 1.012)	0.0929
Severity of index exacerbation* (N = 1554)	Severe vs. moderate	1.917 (1.269, 2.896)	0.0020
Season of index exacerbation** (N = 1521)	Autumn vs. winter	0.680 (0.449, 1.029)	0.0677
	Spring vs. winter	0.578 (0.368, 0.906)	0.0169
	Summer vs. winter	0.638 (0.382, 1.067)	0.0867

* Indicates biological or clinical plausibility for association with prolonged exacerbation, as previously reported in the literature to be predictive of recurrent exacerbations. ** Variables with $p < 0.1$ in univariate or multivariate analysis. Variables are included based on stepwise selection of variables with clinical/biological plausibility selected by clinician, plus additional variables which had $p < 0.1$ in univariate analysis.

Conclusions: Prolonged duration occurs in nearly one quarter of exacerbations. Severity of exacerbation likely influences the outcome rather than explain it. However, prolonged duration may be influenced by season and fat free mass index. These factors should be taken into consideration and suggest that closer post-discharge monitoring of patients who experience severe AECOPD may be warranted.

Funding: GSK (study ID 210008)

P397 The IMPACT Trail: Single Inhaler Triple Therapy vs. dual therapies: Consistent benefit across multiple exacerbation endpoints

Autoren Han M¹, Criner C², Dransfield M³, Halpin D⁴, Jones C⁵, Kilbride S⁶, Lange P⁷, Lomas D⁸, Martinez FJ⁹, Quasny H⁵, Singh D¹⁰, Wise R¹¹, Lipson D¹²

Institute 1 University of Michigan, Pulmonary & Critical Care, Ann Arbor, MI, USA; 2 Lewis Katz School of Medicine at Temple University, Philadelphia, Pa, USA; 3 Division of Pulmonary, Allergy, and Critical Care Medicine, Lung Health Center, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, USA; 4 Department of Respiratory Medicine, Royal Devon and Exeter Hospital, Exeter, UK; 5 GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, Nc, USA; 6 Glaxo-SmithKline, Stockley Park, UK; 7 Department of Public Health, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; 8 Ucl Respiratory, University College London, London, UK; 9 Weill Cornell Medicine, New York, Ny, USA; 10 Centre for Respiratory Medicine and Allergy, Institute of Inflammation and Repair, Manchester Academic Health Science Centre, University of Manchester, Manchester University NHS Foundation Trust, Manchester, UK; 11 Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA; 12 GlaxoSmithKline, Collegeville, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Pa, USA

DOI 10.1055/s-0039-3403164

This abstract will be presented at ERS 2019 in Madrid, Spain.

Dr. Benjamin Keller is presenting this Encore on behalf of all authors with their permissions.

Background: IMPACT is a randomized, multicenter study (52 weeks) comparing the efficacy and safety of fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol (FF/UMEC/VI) vs. FF/VI and UMEC/VI in patients ≥ 40 years of age with symptomatic COPD and a history of exacerbations (N = 10,355). For the primary endpoint, FF/UMEC/VI demonstrated a significant reduction in moderate (mod)/severe (sev) exacerbations vs. FF/VI and UMEC/VI (NEJM 2018; 378: 18).

Objectives: Evaluate the overall exacerbation benefit of FF/UMEC/VI

Methods: Sensitivity analyses were examined for the primary endpoint of annual rate mod/severe exacerbations and time-to-first mod/severe exacerbation (► **Table 1**). All exacerbation endpoints analyzed (ITT population) are listed in ► **Table 2**.

Results: Results of the sensitivity analyses are consistent with the primary analysis (► **Table 1**). FF/UMEC/VI vs. FF/VI and UMEC/VI showed statistically significant reduction in rate and risk of exacerbations across the majority of endpoints including steroid and antibiotic-treated events (► **Table 2**).

Conclusions: FF/UMEC/VI showed significant benefit across a range of exacerbation endpoints vs. FF/VI and UMEC/VI. This underscores the robust effi-

cacy profile of FF/UMEC/VI and supports its role in the treatment of symptomatic patients with a history of exacerbations.

Funding: GSK (Study CTT116855; NCT02164513).

P304 Lung function normalization with indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate in patients with asthma

Autoren Chapman K¹, Watz H², Beier J³, Singh D⁴, Hohlfeld J⁵, Diamant Z⁶, Scholz V⁷, Sarkar A⁸, Jones I⁹, Li R¹⁰, Pinot P¹⁰, Tillmann HC¹⁰

Institute 1 University of Toronto; 2 Pulmonary Research Institute at Lungclinic Grosshansdorf; 3 Insaf Respiratory Research Institute; 4 University of Manchester; 5 Frauenhofer Institute Hannover Medical School; 6 Skane University Hospital Lund University; 7 Charité Research Organisation; 8 Sanofi Biopharmaceuticals; 9 Novartis Pharma AG; 10 Novartis Institutes for Biomedical Research

DOI 10.1055/s-0039-3403165

Introduction: Indacaterol (IND, LABA), glycopyrronium (GLY, LAMA) and mometasone furoate (MF, ICS) have been formulated as a once-daily (o.d.) fixed-dose combination therapy (IND/GLY/MF) delivered via the Breezhaler® device for the treatment of asthma. We report data from two Phase II studies (B2208 and B2209).

Methods: Both studies had a randomized, double-blind, 3-period crossover design.

B2208 included 116 adult patients with moderate-to-severe asthma (on LABA/ICS, FEV1%predicted $< 80\%$), comparing IND/GLY/MF o.d. 150/50/160 µg (high-dose ICS) and 150/50/80 µg (medium-dose ICS) with twice-daily high-dose salmeterol/fluticasone (S/F [LABA/ICS], 50/500 µg) over 21 days.

B2209 included 37 adult patients with mild-to-moderate asthma (on low- or medium-dose ICS, FEV1%predicted ≥ 60 – $< 100\%$), comparing medium-dose IND/GLY/MF with placebo over 14 days.

Results: In B2208, 44.6% and 47.3% of patients on high- or medium-dose IND/GLY/MF, respectively, achieved near-normal lung function (FEV1 [AUC 0–24h] $\geq 80\%$ of predicted normal) compared with 34.4% with S/F ($p < 0.05$ for both comparisons). In B2209, 48.4% of patients on medium-dose IND/GLY/MF achieved normal lung function (FEV1 [AUC 0–24h] $\geq 90\%$ of predicted normal) vs. 6.7% on placebo. The odds ratio (OR) (95% CI) of being rescue medication free was 1.87 (1.03, 3.41) and 1.44 (0.80, 2.59) when treated with high- or medium-dose IND/GLY/MF, respectively, compared with S/F (B2208). The OR (95% CI) was 11.51 (3.77, 35.14) for medium-dose IND/GLY/MF vs. placebo (B2209).

Conclusion: Patients with asthma are more likely to achieve normal or near-normal lung function and to remain rescue medication free with IND/GLY/MF compared with high-dose S/F or placebo.

► **Table 1** Sensitivity analyses.

	On-treatment (primary analysis)		Poisson model on-treatment (supportive)		On/off treatment (sensitivity)	
	FF/UMEC/VI vs. FF/VI	FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI	FF/UMEC/VI vs. FF/VI	FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI	FF/UMEC/VI vs. FF/VI	FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI
Annual rate mod/severe exacerbations Rate ratio (95% CI)	0.85 (0.80, 0.90)	0.75 (0.70, 0.81)	0.86 (0.82, 0.90)	0.80 (0.75, 0.84)	0.89 (0.84, 0.94)	0.80 (0.74, 0.86)
	On-treatment mod/severe exacerbation (primary analysis)		On-treatment mod/severe exacerbation or premature study treatment DC (sensitivity)		On/off treatment mod/severe exacerbation (sensitivity)	
	FF/UMEC/VI vs. FF/VI	FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI	FF/UMEC/VI vs. FF/VI	FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI	FF/UMEC/VI vs. FF/VI	FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI
TTF Rate ratio (95% CI)	0.85 (0.80, 0.91)	0.84 (0.78, 0.91)	0.81 (0.77, 0.86)	0.82 (0.77, 0.88)	0.87 (0.82, 0.93)	0.86 (0.79, 0.92)

bold = $p < 0.001$; DC = discontinuation; TTF = time-to-first

► **Table 2** On-treatment COPD exacerbation endpoints (ITT).

	Treatment difference (95% CI)	
	FF/UMEC/VI vs. FF/VI	FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI
Annual Rate Sev	13% (-1, 24)	34% (22, 44)
Time to 1st Mod/Sev	14.8% (9.3, 19.9)	16.0% (9.4, 22.1)
Annual Rate Mild/Mod/Sev	16% (11, 21)	25% (19, 30)
Annual Rate Mod (week 52)	16% (10, 21)	23% (16, 29)
Annual Rate Corticosteroids trt*	17% (11, 23)	33% (27, 38)
Annual Rate Abx trt**	13% (7, 8)	13% (6, 20)
Time to Each Mod/Sev***	13.7% (8.2, 18.8)	20.5% (14, 26.6)
Time to Each Sev***	12.0% (-1.0, 23.4)	25.2% (12.0, 36.3)
Time to 1st Sev	11.2% (-1.1, 22.1)	25.1% (12.9, 35.6)
Time to 1st Mild/Mod/Sev	15.3% (10.0, 20.2)	15.5% (9.1, 21.5)
Time to 1st Mod	14.9% (9.1, 20.4)	13.5% (6.1, 20.2)
Time to 1st Corticosteroid trt*	16.0% (10.2, 21.5)	21.4% (14.8, 27.5)
Time to 1st Abx trt**	12.3% (6.3, 18.0)	7.6% (-0.3, 14.9)

bold = $p < 0.05$; Abx = antibiotic; CI = confidence interval; trt = treatment; (95% Confidence Interval); * with or without antibiotics; ** with or without corticosteroids; *** risk of the first and each subsequent exacerbation. The annual rate of exac was analyzed using a generalized linear model and TTF exac was analyzed using Cox's proportional hazards model. Both models were adjusted for the following: treatment group, gender, exac history, smoking status, baseline % predicted FEV₁ and geographical region.

P402 Dose responses for topical efficacy and systemic activity, dose equivalence and relative therapeutic index for fluticasone furoate (FF), fluticasone propionate (FP) and budesonide (BUD) in asthmatic subjects

Autoren Daley-Yates P¹, Brealey N¹, Kumar B², Thomas S², Austin D¹, Shabbir S³, Harrison T⁴, Singh D⁵, Barnes N⁶

Institute 1 Clinical Pharmacology & Experimental Medicine, GlaxoSmithKline, Uxbridge, UK; 2 Biostatistics and Programming, GlaxoSmithKline, Bangalore, India; 3 Medicines Research Centre, GlaxoSmithKline, Stevenage, UK; 4 Nottingham Respiratory Research Unit, University of Nottingham, UK; 5 Medicines Evaluation Unit, University of Manchester, UK; 6 Global Medical Franchise, GlaxoSmithKline, Brentford, UK

DOI 10.1055/s-0039-3403166

This abstract will be presented at ERS 2019 in Madrid, Spain.

Maximilian Stadler is presenting this Encore on behalf of all authors with their permissions.

FF is an inhaled corticosteroid (ICS) with higher glucocorticoid receptor affinity, tissue permeability and lung retention than other ICS. We investigated whether these attributes improve the therapeutic index (TI), defined as topical efficacy to systemic activity ratio.

In this escalating dose, randomised, incomplete-block, 2-period cross-over study (GSK study 203 162, NCT02991859), 54 asthmatic subjects were randomised to one or two of four treatment periods. Each period comprised five dose escalations ($\mu\text{g}/\text{d}$) of 7-days duration: FF (25,100, 200, 400, 800), FP (50, 200, 500,1000, 2000), BUD (100, 400, 800,1600, 3200) or placebo, with a ≥ 25 -day washout between periods. At the end of each escalation, 12 h adenosine-5'-monophosphate (AMP) challenge PC_{20} and 24 h plasma cortisol were assessed. Both endpoints showed a dose response (► Fig. 1).

The ED_{50} $\mu\text{g}/\text{d}$ (95% CI) values were: 49 (18,129), 1081 (448,2610), and 1467 (547,3940) for AMP PC_{20} and 900 (698,1102), 1986 (1575,2397) and 1927 (1699,2156) for 24 h plasma cortisol and TI values (ED_{50} 24 h cortisol/ ED_{50} AMP PC_{20}) were 18.6, 1.84 and 1.31 for FF, FP and BUD respectively. No on treatment SAEs were reported.

Within the approved dose ranges for asthma, FF gave more protection against airway hyperresponsiveness with less systemic activity compared to FP or BUD.

Funding: GSK [203162, NCT02991859]

P410 A connected inhaler system improves adherence to fluticasone furoate/vilanterol in asthma

Autoren Moore A¹, Preece A¹, Sharma R², Heaney LG³, Costello RW⁴, Wise R⁵, Ludwig-Sengpiel A⁶, Mosnaim G⁷, Rees J¹, Tomlinson R⁸, Tal-Singer R⁸, Barnes N⁹

Institute 1 GlaxoSmithKline Plc., Stockley Park, UK; 2 GlaxoSmithKline Plc., Brentford, UK; 3 Queen's University Belfast, Northern Ireland; 4 Rcsi, Dublin, Ireland; 5 Johns Hopkins, Baltimore, United States; 6 KfB Gesundheitsforschung Lübeck Germany; 7 Northshore University, Healthsystem, Evanston, Illinois, USA; 8 GlaxoSmithKline Plc., Upper Providence, Colleagueville, Pennsylvania, USA; 9 GlaxoSmithKline Plc., Brentford, UK; St Bartholomew's Hospital, London

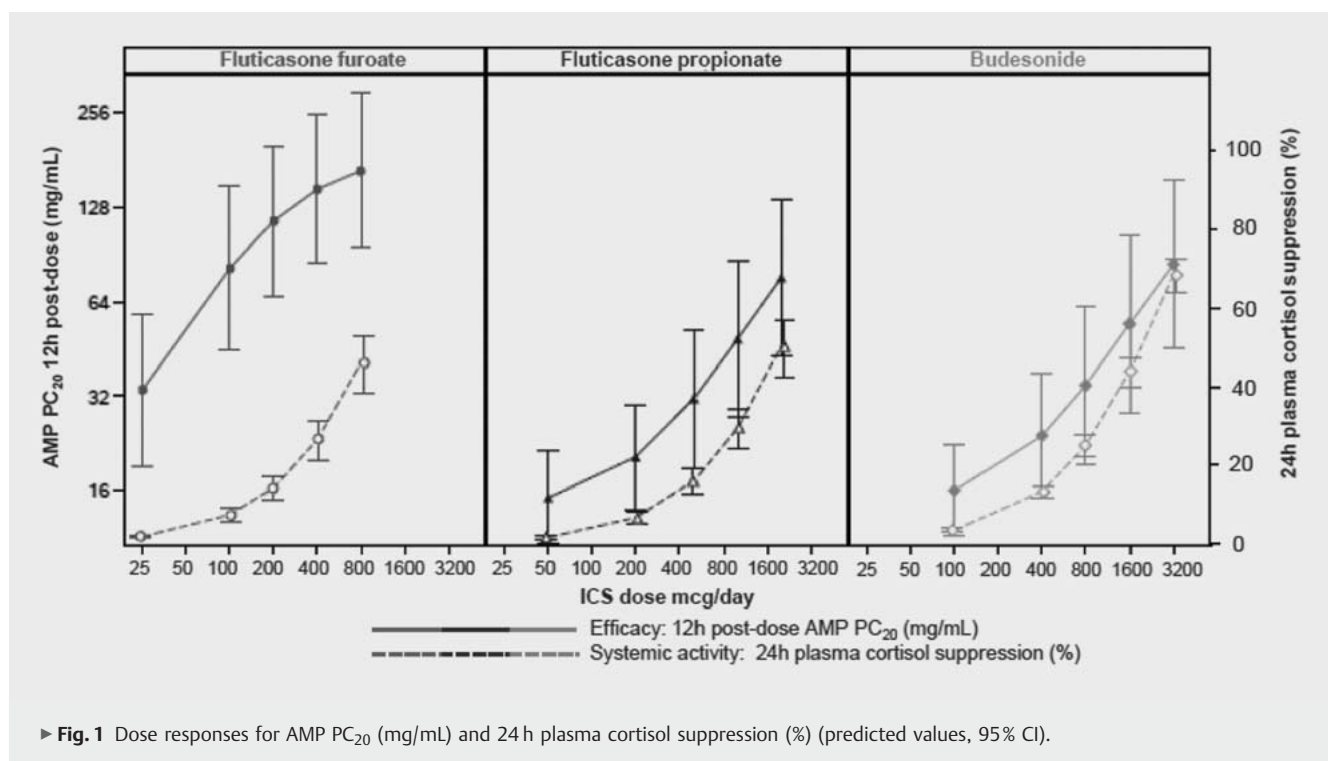
DOI 10.1055/s-0039-3403167

This abstract will be presented at ERS 2019 in Madrid, Spain.

Dr. Carina Klaußen is presenting this Encore on behalf of all authors with their permissions.

Background: Poor adherence is a key factor in poor asthma control. A connected inhaler system (CIS) comprising sensors on inhalers, a patient-facing app, and a Healthcare Professional (HCP) dashboard could improve asthma management by improving adherence.

Methods: Study 207 040 (NCT033800429) is one of the first to investigate the different elements of a CIS in improving adherence. The study had a 24-week, open-label, randomised, multi-centre, parallel group design with 5 treatment arms, in uncontrolled asthmatic patients [Asthma Control Test (ACT) < 20] on fixed dose ICS/LABA maintenance therapy. All participants ($n = 437$) received fluticasone furoate/vilanterol Ellipta DPI maintenance therapy, and salbutamol MDI rescue therapy with Propeller Health[®] sensors attached. Participants were randomised to one of 5 treatment arms: data on (1) maintenance use to participant and HCP; (2) maintenance use to participant; (3) maintenance and rescue use to participant and HCP; (4) maintenance use to participant and HCP; (5) maintenance use to participant and HCP.



nance and rescue use to participant; or (5) no data to participant or HCP (control arm).

Results: The primary endpoint was the effect of 6 months' use of a CIS on adherence to maintenance therapy assessed over months 4–6, with the absolute adjusted mean adherence difference in arm 1 (data on maintenance to participant and HCP; 82.0%) being 13.2% (95% CI [6.3%, 20.0%]; $p < 0.001$) greater than arm 5 (control; 68.8%). For arms 2, 3 and 4 the adjusted mean differences were 9.0%, 9.8% and 8.9% respectively versus arm 5 (all statistically significant at the 5% level).

Conclusion: The study demonstrates that a CIS can improve adherence to maintenance medication for patients with uncontrolled asthma.

Funding: GlaxoSmithKline plc. (207040)

P363 Improvements in SGRQ Total and Domain Scores with Benralizumab Treatment for Patients with Asthma

Autoren Cook W¹, O'Quinn S¹, Hirsch I¹, Martin UJ¹

Institut 1 AstraZeneca

DOI 10.1055/s-0039-3403168

Introduction: SOLANA (NCT02869438), a 12-week, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase IIIb onset-of-effect characterization study, was the first benralizumab study for patients with asthma to include the St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). The SGRQ is a 50-item health status assessment tool developed for respiratory conditions involving chronic airflow limitation. Total and domain (symptom, activity, and psychosocial impact) scores are weighted and expressed as percentages (0–100), with larger values indicating greater impairment. The objective of this analysis was to evaluate effect onset and maintenance as measured by SGRQ total and domain scores for patients enrolled in SOLANA receiving benralizumab vs. placebo.

Methods: We conducted a post-hoc analysis of SGRQ total and domain scores for patients in SOLANA with baseline blood eosinophil counts ≥ 300 cells/ μ L.

Results: Improvements in SGRQ total and domain scores were greater for patients who received benralizumab compared with placebo as early as 4 weeks after treatment initiation (► Fig. 1). At Week 4, least squares mean differences (95% confidence intervals) in change from baseline with benralizumab vs. placebo for total, symptom, activity, and psychosocial impact scores were -7.23 ($-10.83, -3.63$), -7.87 ($-13.06, -2.69$), -8.52 ($-13.40, -3.63$), and -6.05 ($-9.73, -2.38$), respectively (all $p \leq 0.005$). Improvements with benralizumab compared with placebo were consistently observed for all domains at all post-baseline time points.

Conclusions: Benralizumab is associated with substantial improvement in SGRQ total score, with similar improvements observed in all domains. Improvements were observed by Week 4 for total, symptom, activity, and psychosocial impact scores and remained consistent across all post-baseline time points.

P342 Indacaterol-glycopyrronium-mometasone furoate combination consistently shows lung function benefits in patients with asthma

Autoren Chapman K¹, Watz H², Beier J³, Singh D⁴, Hohlfeld J⁵, Diamant Z⁶, Scholz V⁷, Sarkar A⁸, Jones I⁹, Li R¹⁰, Pinot P¹⁰, Tillmann HC¹⁰

Institute 1 University of Toronto; 2 Pulmonary Research Institute at Lungclinik Grosshansdorf; 3 Insaf Respiratory Research Institute; 4 University of Manchester; 5 Fraunhofer Institute Hannover Medical School; 6 Skane University Hospital Lund University; 7 Charité Research Organisation; 8 Sanofi Biopharmaceuticals; 9 Novartis Pharma AG; 10 Novartis Institutes for Biomedical Research

DOI 10.1055/s-0039-3403169

Introduction: Indacaterol (IND, LABA), glycopyrronium (GLY, LAMA) and mometasone furoate (MF, ICS) have been formulated as a once-daily (o.d.) fixed-dose combination therapy (IND/GLY/MF) delivered via the Breezhaler® device for treatment of asthma. We report data from an active-comparator-controlled (B2208) and a placebo-controlled (B2209) study.

Methods: Both studies had a randomized, double-blind, 3-period crossover design. B2208 included 116 adult patients with moderate-to-severe asthma (on LABA and medium- or high-dose ICS, FEV1%predicted $< 80\%$), comparing IND/GLY/MF o.d. 150/50/160 μ g (high-dose ICS) and 150/50/80 μ g (medium-dose ICS) with twice-daily (b.i.d.) high-dose salmeterol/fluticasone (S/F [LABA/ICS], 50/500 μ g) over 21 days. B2209 included 37 adult patients with mild-to-moderate asthma (on low- or medium-dose ICS, FEV1%predicted ≥ 60 – $< 100\%$), comparing medium-dose IND/GLY/MF with placebo over 14 days.

Results: In B2208, both high- and medium-dose IND/GLY/MF showed superior treatment effect (mean difference) vs. S/F on trough FEV1 (124 mL [95%CI: 86, 161] and 105 mL [95% CI: 67, 143], respectively) and FVC (AUC 0–24h) (104 mL [95%CI: 66, 142] and 86 mL [95% CI: 48, 125], respectively [all $p < 0.0001$]). In B2209, mean improvement in trough FEV1 by IND/GLY/MF was 544 mL vs. placebo (95% CI: 460, 628 mL; $p < 0.0001$), with a mean increase of 304 mL in FVC (AUC 0–24 h) vs. placebo (95% CI: 243, 364 mL; $p < 0.0001$).

Conclusion: IND/GLY/MF o.d. consistently demonstrates clinically and statistically significant improvements in lung function compared with high-dose S/F b.i.d. and placebo in patients with mild, moderate and severe asthma in two separate Phase II studies.

P341 Lung deposition of two different ICS/LABA combinations with Dry Powder Inhaler (DPI) in asthmatic patients using Functional Respiratory Imaging (FRI)

Autoren Mignot B¹, Belmans D², Poli G³, Mongelli V³, Cocconi D³, Guastalla D³

Institute 1 Fluida nv; 2 Fluida nv, Kontich, Belgium; 3 Chiesi Farmaceutici, Parma, Italy

DOI 10.1055/s-0039-3403170

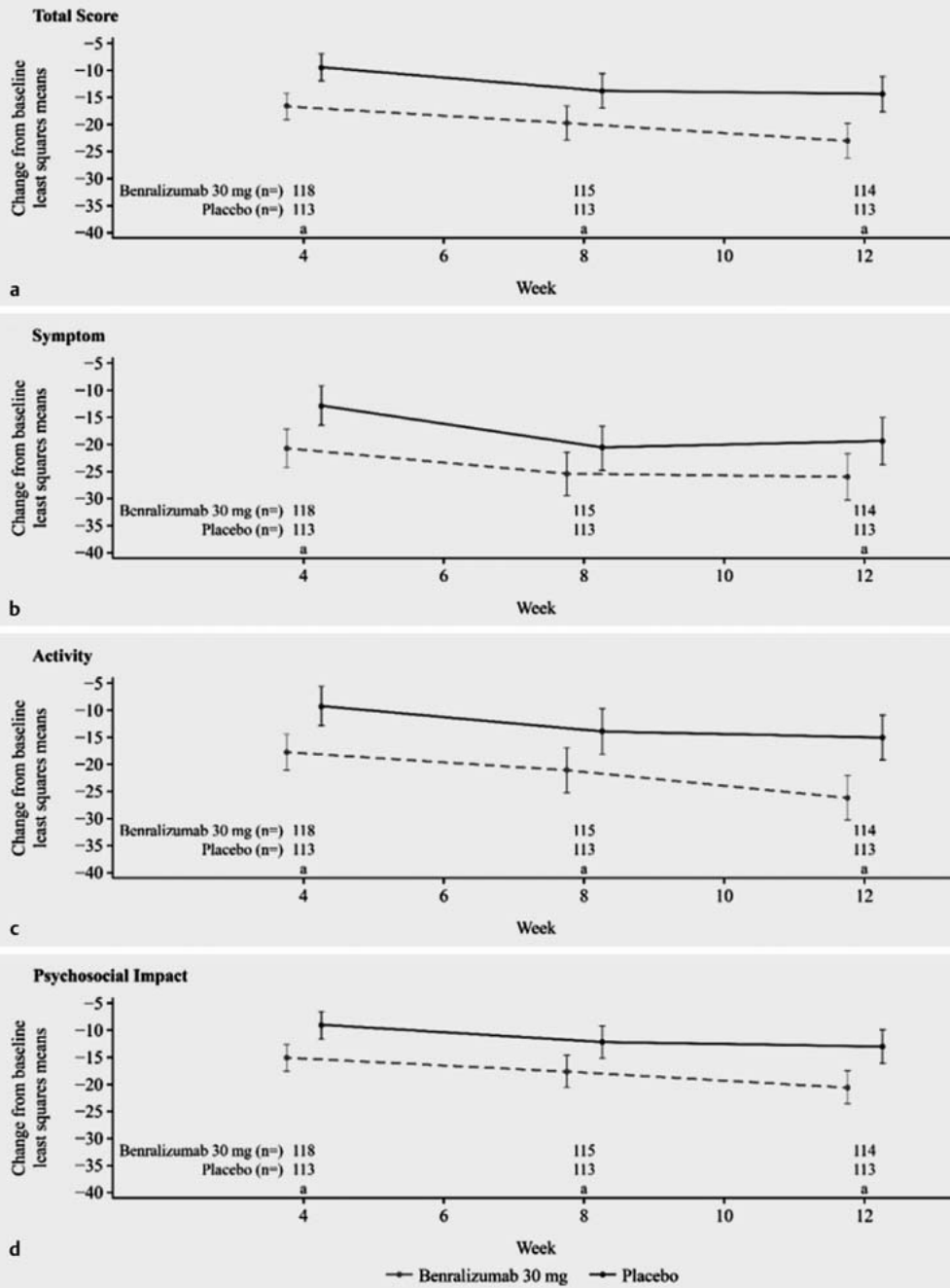
Introduction: FRI is a novel computational fluid dynamics-based technique using in vitro formulation characteristics and patient's lung CT scan to simulate aerosol deposition.

Aim: to compare the lung deposition patterns of extrafine beclometasone/formoterol combination (Foster), administered through NEXThaler, with fluticasone furoate/vilanterol (Relvar), administered through Ellipta.

Methods: in vitro drug delivery parameters from optimal profiles with a DPI, as defined by ERS/ISAM Task Force, were incorporated by FRI into lung CT scan images of 20 asthmatic patients to calculate aerosol airway deposition patterns.

Results: Intrathoracic deposition with NEXThaler was higher compared with Ellipta both for ICS (40.09 \pm 5.53% vs. 12.91 \pm 5.05%) and LABA (36.49 \pm 5.70% vs. 25.82 \pm 6.15%). The difference in peripheral deposition was even greater both for ICS (24.69 \pm 3.38% vs. 4.97 \pm 1.96%) and LABA (21.94 \pm 3.42% vs. 13.02 \pm 3.02%), reflecting the lower MMAD of Foster NEXThaler. Consequently, central to peripheral (C/P) ratio with NEXThaler was lower than with Ellipta both for ICS (0.63 \pm 0.15 vs. 1.63 \pm 0.54) and LABA (0.67 \pm 0.17 vs. 0.99 \pm 0.25). Notably, the two components of BDP/FF showed a similar C/P distribution pattern, while this was not observed with FluF/Vil.

Conclusions: FRI deposition data show a much higher lung deposition, with a lower central to peripheral ratio, with extrafine BDP/FF NEXThaler than with non-extrafine FluF/Vil Ellipta, suggesting that the extrafine formulation is superior to larger particle formulations in delivering both ICS and LABA consistently to both the large and small airways.



SGRQ, St. George's Respiratory Questionnaire.
 Estimates are least squares mean differences in change from baseline presented at each visit via repeated measures analyses adjusted for treatment, baseline SGRQ score, region, visit, and treatment*visit. Error bars represent 95% confidence intervals.
 *Denotes nominal $p < 0.05$ for benralizumab 30 mg vs. placebo.

► Fig. 1 Change from baseline in SGRQ total, symptom, activity, and psychosocial impact scores.

Posterbegehung (PO09) – Sektion Pneumologische Onkologie

Seltene thorakale Tumore und diagnostische Aspekte beim Lungenkarzinom

P564 Identifikation klinischer Risikofaktoren mit bronchopulmonalen Atypischen Karzinoiden im Re- gister für bronchopulmonale neuroendokrine Tumore (PneuNET)

Autoren Martinelli M¹, Gogoll C², Kurz S², Maasberg S³, Pape UF³, Grohé C²
Institute 1 St. Hedwig Kliniken, Berlin; 2 Ev. Lungenklinik Berlin; 3 Askle-
piosklinik St. Georg, Hamburg
DOI 10.1055/s-0039-3403171

Bronchopulmonale neuroendokrine Tumore der Lunge bilden eine kleine heterogene Gruppe eher seltener Tumore der Lunge, die sich von den enterochromaffinen Zellen herleiten. Leitlinien zu ihrer Diagnostik, Therapie und Nachsorge bestehen bislang nicht.

Während für die typischen Karzinoide, die großzellig neuroendokrinen Karzinome sowie die kleinzelligen Lungenkarzinome epidemiologische Daten vorhanden sind, fehlen solche für die atypischen Karzinoide (AC). Auch liegen hinsichtlich der Prognose für die letztgenannten kaum Daten über die Relevanz vorhandener Biomarker vor.

Im nationalen Register für bronchopulmonale neuroendokrine Tumore (PneuNET) wurden seit 2014 prospektiv Daten zu Ausbreitung, Histologie und Therapie aus 21 Zentren von insgesamt 295 Patienten der Entität erfasst, denen 377 Tumore zugeordnet werden konnten. Wir untersuchten den Einfluss definierter klinischer Parameter bei AC auf den Verlauf.

In der Kohorte finden sich entsprechend der WHO-2004-Definition 56 Patienten mit der Diagnose eines atypischen Karzinoids (bzw. nach WHO 2000 (PDEC) 4; WHO 2010 (NET-G2) 16; Ki-67 Grading 44 Fälle).

In der Analyse der Kohorte finden sich weder für Geschlecht, Alter bei Erstdiagnose, Tumorgröße, Lokalisation, Proliferationsindex (Ki-67 resp. Mitoserate) noch der Raucherstatus ein signifikantes Signal hinsichtlich des Überlebens.

P514 Das primäre maligne Melanom der Bronchial- schleimhaut – ein Fallbericht eines sehr seltenen Lun- gentumors

Autoren Näher F¹, Blum TG², Kollmeier J², Misch D², Förster G³, Griff S⁴,
Goldmann U⁵, Uporov A⁶, Tönnies M⁶, Bauer TT⁷

Institute 1 Lungenklinik Heckeshorn, Helios Klinikum Emil von Behring; 2 Klinik für Pneumologie, Lungenklinik Heckeshorn, Helios Klinikum Emil von Behring; 3 Institut für Nuklearmedizin und Molekulare Bildgebung; Helios Klinikum Emil von Behring; 4 Mvz Gewebediagnostik/Pathologie, Helios Klinikum Emil von Behring, Institut für Gewebediagnostik/Pathologie, Helios Klinikum Emil von Behring; 5 Institut für Gewebediagnostik/Pathologie, Helios Klinikum Emil von Behring; 6 Klinik für Thoraxchirurgie; Lungenklinik Heckeshorn; Helios Klinikum Emil von Behring; 7 Klinik für Pneumologie, Lungenklinik Heckeshorn, Helios Klinikum Emil von Behring, Deutsches Zentralkomitee Zur Bekämpfung der Tuberkulose (Dkz e. V.)
DOI 10.1055/s-0039-3403172

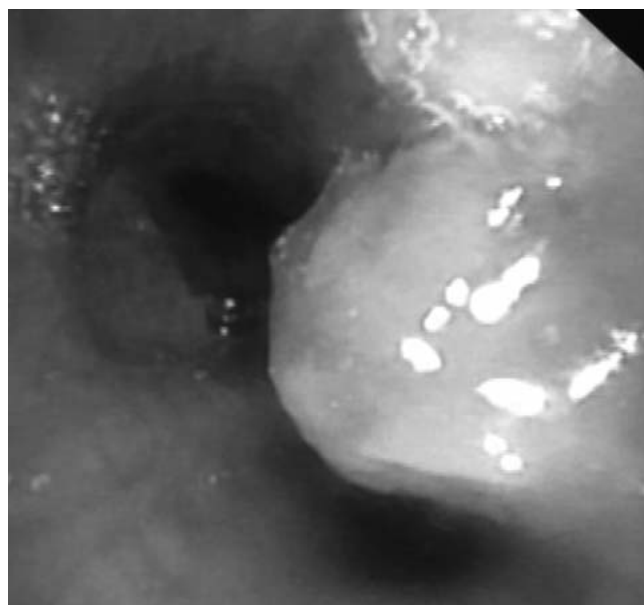
Fallbericht: Wir berichten über einen 62-jährigen Patienten, der sich in 08/2018 in unserer Klinik zur Abklärung einer malignomsuspekten pulmonalen Raumforderung vorstellte. Im Vorfeld waren dem Patienten eine Leistungsminderung sowie eine ausgeprägte B-Symptomatik aufgefallen. Anamnestisch war bei dem ansonsten bislang stets gesunden Pat. nur ein früherer Nikotinabus (kumulativ 10 Packungsjahre) sowie eine Asbestexposition im privaten Umfeld eruiert. Im Rahmen der weiteren Diagnostik zeigte sich in der externen CT im linken Oberlappen eine solide, zentral gelegene Raumforderung

In unserer Klinik zeigte sich in der Bronchoskopie makroskopisch exophytisches Tumorwachstum im Bereich des linken Oberlappenbronchus. Die histologische Biopsie wies Tumorzellen mit atypischen, hyperchromatischen

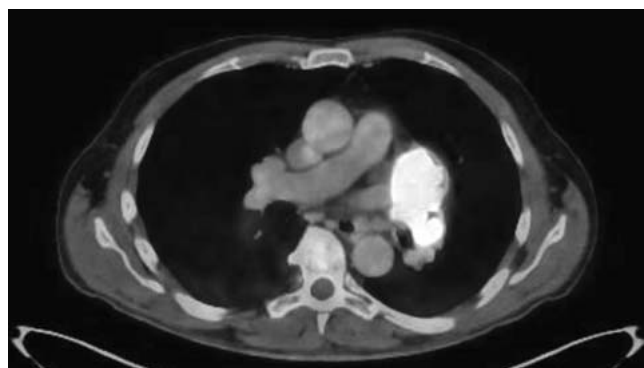
Kernen und eosinophile, PAS-positive Zytoplasmen aus. Immunhistochemisch waren die Oberflächen-Antigene Melan A, S100 und HMB45 nachweisbar, bei einer Ki 67-Wachstumsfraktion von 40%. MCK, TTF-1 und p63 waren negativ. PD-L1 war nur vereinzelt detektierbar (< 1%). Molekulargenetisch zeigte sich eine aktivierende NRAS-Mutation (Q61L), hingegen war in den BRAF, KIT und KRAS Genen keine Mutation nachweisbar. In der PET CT kam eine links zentrale Raumforderung mit einem Durchmesser von 7 cm und ein subaortaler Lymphknoten (LK 5), beide mit extrem intensiver FDG-Anreicherung (maximale SUV 58,0), weitere suspekten Befunde ergaben sich nicht. In der klinischen dermato-onkologischen Untersuchung ergab sich kein Anhalt für eine kutane Melanom-Manifestation.

Wir stellten daraufhin die Diagnose eines primären mukosalen Melanoms im Bereich der Bronchialschleimhaut. Auf Grund der Befundkonstellation wählten wir einen kurativen Ansatz mittels Pneumonektomie und systematischer Lymphknotenresektion. Das mukosale Melanom konnte in 09/2019 komplikationslos in toto (R0) reseziert werden. Eine adjuvante Immuntherapie mit Nivolumab ist geplant.

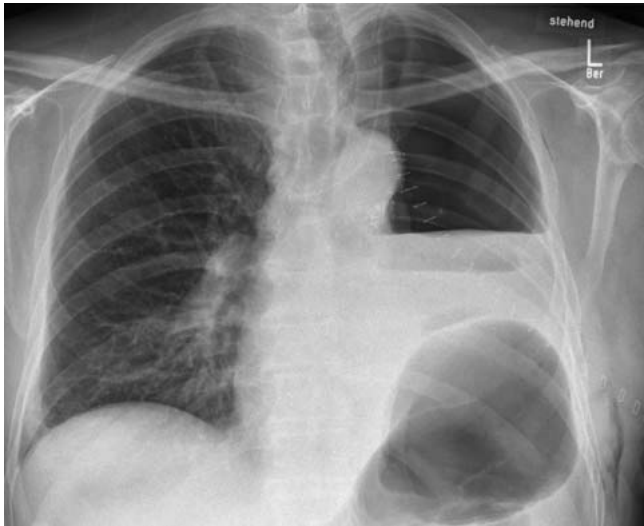
Fazit: Das primäre Melanom in der Bronchialschleimhaut ist ein ausgesprochen seltener Lungentumor. Ein kurativer Ansatz sollte erwogen werden.



► Abb. 1



► Abb. 2



► Abb. 3

P520 Mukoepidermoidkarzinome der Lunge und ihr Ansprechen auf Immuntherapie – aktuelle Fälle aus dem Klinikum der LMU München

Autoren Syunyaeva Z¹, Kahnert K², Kauffmann-Guerrero D³, Mertsch P⁴, Behr J⁵, Tufman A⁶

Institute 1 Medizinische Klinik und Poliklinik V, Klinikum der Universität München, Sektion Pneumologie und Thorakale Onkologie und Lungentumorzentrum München; 2 Department of Internal Medicine V, Respiratory Medicine and Thoracic Oncology, Thoracic Oncology Centre Munich, Ludwig-Maximilians-Universität München, Member of the German Center for Lung Research (Dzl Cpc-M); 3 Department of Internal Medicine V, University of Munich (Lmu), Comprehensive Pneumology Center, Member of the German Center for Lung Research (Dzl), Munich, Germany; 4 Mukoviszidose-Zentrum für Erwachsene, Medizinische Klinik und Poliklinik V, Klinikum der Universität München; 5 Medizinische Klinik und Poliklinik V, Comprehensive Pneumology Center, Klinikum der LMU München; 6 Ludwig Maximilian University of Munich and Thoracic Oncology Centre, Division of Respiratory Medicine and Thoracic Oncology, Department of Internal Medicine V

DOI 10.1055/s-0039-3403173

Mukoepidermoidkarzinome (MEC) der Lunge stellen eine äußerst seltene Entität der Lungenkarzinome dar. Sie werden in low grade und high grade Tumore gegliedert und unterscheiden sich bezüglich des schleimbildenden und plattenepithelialen Anteils. Sie werden oft frühzeitig durch Husten und Atembeschwerden symptomatisch und können so in lokal begrenztem Stadium kurativ reseziert werden. In fortgeschrittenem Stadium werden Mukoepidermoidkarzinome der Lunge mit palliativer Chemotherapie nach NSCLC-Protokoll behandelt. Daten und Empfehlungen bezüglich der Systemtherapie und insbesondere Immuntherapie gibt es auf Grund des seltenen Auftretens nicht. Wir beschreiben aktuelle Fälle mit MEC der Lunge und ihr Ansprechen auf Checkpoint-Inhibition als Zweitlinientherapie nach platinhaltiger Chemotherapie aus dem Klinikum der Universität München.

Auf Grund der seltenen Entität können wir nur von wenigen Patienten unter Immuntherapie bei MEC der Lunge berichten. Bei einem Patienten ohne PDL1-Expression zeigte sich ein Progress der Erkrankung nach 3 Monaten Therapie mit Nivolumab. Ein Patient mit 50% PDL1-Expression wies nach einer initialen partial Response unter Pembrolizumab einen Progress nach 9 Monaten Immuntherapie auf. In unserem begrenzten Patientenkollektiv zeigt sich somit kein langanhaltender Effekt der Immuntherapie bei Mukoepidermoidkarzinomen der Lunge. Allerdings bedarf es auf Grund der sehr geringen Fallzahl weiterer Untersuchungen und höherer Patientenzahlen, um eine Aussage zur Immuntherapie bei MEC treffen zu können.

P475 Pulmonale Manifestation eines Morbus Hodgkin

Autoren Müllerová E¹, Wetzer K¹, Müller J², Dietrich F³, Niedobitek G⁴, Schlichting U⁴, Wetzer K¹

Institute 1 Klinik für Pneumologie und Schlafmedizin, Lausitzer Seenland-Klinikum; 2 Klinik für Viszeral-, Thorax-, Gefäß- und Kinderchirurgie, Lausitzer Seenlandklinikum; 3 Institut für Pathologie, Lausitzer Seenlandklinikum; 4 Institut für Pathologie, Sana Klinikum Lichtenberg

DOI 10.1055/s-0039-3403174

Primäre extranodale, klassische Hodgkin-Lymphome (PEHL) zeigen bei der Erstdiagnose einen Organbefall ohne Nachweis befallener Lymphknoten. Ein PEHL mit Befall des Lungenparenchyms wurde beim M. Hodgkin bisher in der Literatur nur vereinzelt beschrieben. Mit der Fallvorstellung soll der diagnostische Weg und die Therapie aufgezeigt werden.

Es handelt sich um einen 83-jährigen Patienten, der mit einer pulmonalen Raumforderung 03/2019 unter den Verdacht eines Bronchialtumors eingewiesen wurde. Klinisch bestand ein Reizhusten, keine B-Symptomatik. In der transbronchialen Biopsie wurden lymphozytäre Infiltrate aus B- und T-Lymphozyten nachgewiesen, keine eindeutige Malignität. Als Differenzialdiagnose wurde eine LIP (Lymphozytäre interstitielle Pneumonie) diskutiert. Es bestand ein mäßiger Pleuraerguss, zytologisch keine Malignität. Wir entschlossen uns zur Thorakoskopie mit dem Ziel der Histologiesicherung aus der Pleura und Lunge und gleichzeitiger Pleurodesse. Intraoperativ bestand eine Pleurakarzinose.

In der Pleurabiopsie zeigten sich Plasmazellen, histiozytäre Zellen, Lymphozyten meistens mit chromatinreichen kleinen unregelmäßig geformten Kernen, atypische blastäre Zellen, zytomorphologische Merkmale von Hodgkin- oder Reed-Strenberg-Zellen. Die blastäre Zellpopulation erbrachte eine deutliche Expression des CD30 Antigens, keine eindeutige Expression von CD15. In der EVER-in-situ-Hybridisierung konnte ein Nachweis von seltenen latenten Epstein-Barr-Viren erbracht werden.

Im Verlauf kam es zu abdominalen Lymphomen und somit ergab sich ein Stadium IV A.

In Anbetracht des Alters, 80 Jahre, therapierten wir nach dem modifizierten ABVD-Schema mit 2 Zyklen ohne Bleomycin bei Lungenbeteiligung, dieses wurde sehr gut vertragen vom Patienten. Nach zwei Zyklen erfolgte ein PET-MR. Im Schwächungs-MRT bekannte pulmonale Infarktrestiduen, in der PET mit gering bis mäßigem Hypermetabolismus, a. e. Im Rahmen einer Abraumreaktion. Somit erfolgt die Gabe von vier weiteren Zyklen, um dann erneut zu klären, ob dann eine additive Strahlentherapie notwendig ist und auch funktionell möglich bei pulmonalen Befall.

Der Fall zeigt, dass auch bei älteren Patienten eine umfangreiche Diagnostik und eine dem Alter angemessene Therapie erfolgreich vorgenommen werden kann.

P429 Assoziation von Humanen Papillomviren und primären Lungenkarzinomen – eine Meta-Analyse und Pilotstudie

Autoren Karnosky J¹, Koll F¹, Knüttel H¹, Zeman F¹, Schulz C¹

Institut 1 Uniklinik Regensburg

DOI 10.1055/s-0039-3403175

Hintergrund: Über einen möglichen Zusammenhang zwischen einer HPV-Infektion und der Entwicklung von Lungenkarzinomen wird seit vielen Jahren spekuliert.

Methoden: Es wurde eine strukturierte Literatursuche (EMBASE, MEDLINE, Cochrane Library; Science Citation Index Expanded, Google Scholar, WHO's International Clinical Trials Registry Platform, ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register) inklusive Metaanalyse zur Berechnung der HPV DNA-Prävalenz durchgeführt. Ergänzend wurden aus der Gewebekbank des Instituts für Pathologie der Universität Regensburg 16 Proben von Plattenepithelkarzinomen der Lunge mittels nested PCR auf das Vorhandensein von HPV DNA untersucht.

Ergebnisse: 3884 Publikationen wurden identifiziert und abschließend 73 für die Metaanalyse berücksichtigt, davon 18 Fall-Kontroll-Studien. Die 73 Studien enthalten 8953 Lungenkrebspatienten und 754 Kontrollpatienten. Die HPV-

Prävalenz lag bei 13.6% für alle HPV-Arten kombiniert. Die HPV-16-Prävalenz war höher als die HPV 18 Prävalenz (6.0% gegenüber 3.2%). Studien aus Europa, Asien und Amerika erfüllten die Einschlusskriterien. Auf allen Kontinenten war die HPV 16 Prävalenz höher als die HPV 18 Prävalenz. Dieser Unterschied war jedoch nur in Europa statistisch signifikant (3.9% gegenüber 0.8%, $p = 0.03$).

Die HPV-Prävalenz in Plattenepithelkarzinomen (18.6%) war höher als in Adenokarzinomen (9.6%). Dieser Unterschied war nicht statistisch signifikant. Die höchste HPV-Prävalenz zeigte sich in Plattenepithelkarzinomen bei asiatischen Patienten (29.5%).

Die HPV-Prävalenz in den Lungenkrebsproben war signifikant höher als in der Kontrollgruppe (31.3% gegenüber 5.4%, $p < 0.01$).

Bei allen von uns analysierten Patientenproben wurden primäre Plattenepithelkarzinome der Lunge diagnostiziert. Die mittels nested PCR bestimmte HPV-Prävalenz war 0%.

Schlussfolgerung: In vielen Studien konnte HPV DNA in Lungenkrebsgewebe nachgewiesen werden. Ein kausaler Zusammenhang kann bisher nicht belegt werden. Prävalenzunterschiede in Fall-Kontroll-Studien deuten jedoch auf einen potentiellen Zusammenhang hin. Um dies kausal belegen zu können, sind jedoch weitere Studien notwendig, welche ergänzend die Expression der HPV-Onkogene und eine mögliche Integration von HPV in das Hostgenom untersuchen.

P562 Die Sensitivität des PET-CT zum N-Staging ist beim Lungenkarzinom abhängig von der Lymphknotenposition

Autoren Prasadov G¹, Blume-Vulin A², Scharpenberg M³, Franzius C⁴, Welcker K¹, Linder A⁵

Institute 1 Klinik für Thoraxchirurgie, Kliniken Maria Hilf; 2 Lungenkrebszentrum, Klinikum Bremen Ost; 3 Kompetenzzentrum für Klinische Studien, Universität Bremen; 4 Zentrum für Moderne Diagnostik, Klinikum Bremen Mitte; 5 Thoraxchirurgie, Klinik St. Anna

DOI 10.1055/s-0039-3403176

Einleitung: Charakteristisch für das Lungenkarzinom ist die frühe lymphogene Metastasierung. Der Tumorbefall der Lymphknoten ist ein sehr wichtiger Faktor für die weitere Therapieentscheidung und prognosebestimmend. Das PET-CT dient der Weichenstellung für die weitere invasive LK-Diagnostik und ist Teil der S3-Leitlinie des Lungenkarzinoms.

Fragestellung: Ist die Lymphknotenposition bzw. Lymphknotenstation ein Einflussfaktor für die PET-Sensitivität bei der Lymphknotenstaging?

Material und Methoden: Eingeschlossen wurden 245 Patienten mit Lungenkarzinom, die an einem nach DKG zertifizierten Lungenkrebszentrum onkologisch radikal von einem Chirurgeteam nach in standardisierter Technik der Lymphadenektomie operiert wurden. (Histologie: 114 Adenokarzinome, 116 Plattenepithelkarzinome und 5 Sonstige) Bei allen Patienten wurde präoperativ zum Staging eine PET-CT Untersuchung durchgeführt. Als Referenz zu den Daten der PET-CT-Untersuchungen wurden die postoperativen histologischen Ergebnisse aller Lymphknoten herangezogen. Hierdurch konnte analysiert werden, wie präzise das PET-CT die N-Stadiierung vorhersagt.

Ergebnisse: Die PET-Einstufung der Lymphknoten war in 54,9% aller Fälle korrekt. In 12,7% war die Klassifikation durch das PET zu hoch und in 32,4% zu niedrig. Es zeigen sich deutliche Unterschiede in der Sensitivität für die verschiedenen LK-Stationen: 2/4 rechts – 66,67%, 5/6–50%, 7/8–26,92%, 10/12 rechts – 30,43%, 10/12 links – 30,43%.

Schlussfolgerung: Die Genauigkeit des PET-CT ist von der Lymphknotenposition abhängig und ist für das sichere Staging der mediastinalen Lymphknoten nicht ausreichend. Bei Verdacht auf Metastasen empfehlen wir somit immer eine präoperative invasive histologische Abklärung durch EBUS oder Mediastinoskopie.

P418 Sensitivität und Spezifität EBUS/PET-Ct/ Operation bei N2-Status – retrospektive 1-Jahres-Single-Center-Analyse

Autoren Schlesinger A¹, Meisen A², Müller-Hübenthal J³, Büttner R⁴, Angenendt S⁵, Beckers F⁵

Institute 1 Abtl. Innere Medizin/Pneumologie, St. Marien Hospital, Lungenklinik Köln-Nord; 2 Klinik für Innere Medizin/Pneumologie, Lungenklinik Köln-Nord; 3 Praxis Im Köln Triangle; Praxis für Nuklearmedizin; 4 Institut für Pathologie, Uniklinik Köln; 5 Klinik für Thoraxchirurgie, St. Vinzenz Hospital Köln, Lungenklinik Köln-Nord

DOI 10.1055/s-0039-3403177

Einleitung: Der EBUS ist ein sensibles und bewährtes Instrumentarium zum mediastinalen Staging bei malignen thorakalen Erkrankungen. Wir analysierten eine eigene Datenlage in Hinblick auf Sensitivität und Spezifität im Vergleich mit der bekannten Studienlage.

Analyse: Innerhalb des Untersuchungszeitraum 1.8.2018 bis 1.8.2019 wurden in unserem Lungenkrebszentrum 238 Patienten mit einem Bronchialcarcinom diagnostiziert. Davon wurden 84 Patienten anatomisch reseziert. Von den übrigen 144 Patienten waren 1/3 der Patienten in einem seitens des EBUS detektierten N2-Status. Dieser histologische Status zeigte sich zu 93% im PET ebenfalls positiv. Auffallend war ein falsch negativer Befund (EBUS/PET), der in der anschließenden Operation einen N2-Status aufzeigte. Ferner waren 3 Patienten im Kollektiv seitens des EBUS falsch negativ, wobei diese im operativen Präparat die Diagnose eines NHL aufzeigten. Zudem zeigte sich ein falsch positiver Befund im EBUS (N1) bei N0-Status im operierten Areal.

Zusammenfassung: Die eigene Datenanalyse zeigt eine hohe Sensitivität und Spezifität des EBUS. Die Qualität der Untersuchung ist auch in einem kleinen Lungenkrebszentrum mit der aktuellen Datenlage vergleichbar gut.

P367 Bronchoskopische Rebiopsie bei Patienten mit Lungenkarzinom

Autoren Gompelmann D¹, Christopoulos P², Lasitschka F³, Eberhardt R⁴, Thomas M⁵, Herth FJF⁶

Institute 1 Thoraxklinik Universitätsklinik Heidelberg; 2 Department of Thoracic Oncology, Thoraxklinik, University Hospital Heidelberg; 3 Institute of Pathology, Universität Heidelberg, Universitätsklinik Heidelberg; 4 Thoraxklinik Heidelberg gGmbH, Pneumologie und Beatmungsmedizin, Translational Lung Research Center (TLRC) Heidelberg, Member of the German Center for Lung Research (Dzl), Germany; 5 Department of Thoracic Oncology, Thoraxklinik at Heidelberg, University Hospital Heidelberg; 6 Institute of Internal Medicine III, Pneumologie, Thoraxklinik, University Hospital Heidelberg

DOI 10.1055/s-0039-3403178

Hintergrund: Bei Patienten mit einer Progression des Lungenkarzinoms, insbesondere bei bekannter Mutation, wird eine Rebiopsie gefordert, um erwerbbare therapeutisch angehbare Resistenzmechanismen zu detektieren. Die Bedeutung der Rebiopsie bei Lungenkarzinompatienten ohne Mutation ist noch unklar, wobei in Kasuistiken über eine geänderte Histologie in einer weiteren Biopsie berichtet wird. Diese Studie evaluiert die Bedeutung der bronchoskopischen Rebiopsie bei Patienten mit progredientem nicht-kleinzelligen (NSCLC) und kleinzelligem (SCLC) Lungenkarzinom.

Methode: In dieser retrospektiven Studie wurden radiologische, bronchoskopische sowie pathologische Befunde der Patienten, bei denen eine bronchoskopische Rebiopsie aufgrund einer Tumorprogression durchgeführt wurde, erhoben.

Ergebnisse: Von 01/2017 bis 06/2018 wurde bei 85 Patienten (Ø 64 Jahre, 54% männlich) mit progredientem pulmonalen Adenokarzinom (n = 41), Plattenepithelkarzinom (n = 15), SCLC (n = 24) und SNCLC, NOS (n = 5) eine bronchoskopische Rebiopsie durchgeführt. Mutationen bzw. der PDL1-Status waren initial bei 47% (40/85) bzw. bei 37% (31/85) der Patienten erhoben worden, wobei eine Mutation bei 16 und ein positive PDL1-Expression (> 50%) bei 8 Patienten nachgewiesen worden war. Die primären Therapien umfassten thoraxchirurgische Resektionen (n = 5), Radiotherapie (n = 36), Chemotherapie (n = 73), zielgerichtete Therapien (n = 10) und Immuntherapien (n = 6). Bei 69% (59/85) der Rebiopsien (endobronchiale Biopsie [n = 60], EBUS-TBNA [n = 11], transbronchiale Biopsie [n = 22]) konnte die Malignität bestätigt wer-

den, wobei bei 7% (4/59) der Patienten eine zur primären Diagnose differente Histologie gefunden werden konnte. Mutationen und eine PDL-Expression waren bei 22% (13/59) bzw. bei 31% (18/59) untersucht worden, wobei neue Mutationen oder eine signifikante PDL1-Expression bei 6 bzw. 2 Patienten nachgewiesen werden konnte. Es gab keine schwerwiegenden Komplikationen peri- oder postprozedural.

Schlussfolgerung: Die bronchoskopische Rebiopsie bei progredientem Lungenkarzinom ist durchführbar und sicher. Eine zur primären Diagnose differente Histologie konnte bei einer beachtlichen Anzahl von Patienten nachgewiesen werden, welches eine wertvolle Information zur Steuerung der Therapie liefert.

P215 Veränderung der Lungenfunktion während Platin-haltiger Chemotherapie bei Lungenkarzinom

Autoren Götschke J¹, von Wachter C², Sellmer L³, Mertsch P⁴, Kauffmann-Guerrero D⁵, Syunyaeva Z⁶, Alpay N², Tufman A⁷

Institute 1 Medizinische Klinik V, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, Comprehensive Pneumology Center (Cpc-M), Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung; 2 Medizinische Klinik V, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, Germany; 3 Medizinische Klinik V, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, Germany, Comprehensive Pneumology Center (Cpc-M), Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung, München, Germany; 4 Mukoviszidose-Zentrum für Erwachsene, Medizinische Klinik und Poliklinik V, Klinikum der Universität München; 5 Department of Internal Medicine V, University of Munich (Lmu), Comprehensive Pneumology Center, Member of the German Center for Lung Research (Dzl), Munich, Germany; 6 Medizinische Klinik und Poliklinik V, Klinikum der Universität München, Sektion Pneumologie und Thorakale Onkologie und Lungentumorzentrum München; 7 Division of Respiratory Medicine and Thoracic Oncology, Department of Internal Medicine V, Ludwig Maximilians University of Munich and Thoracic Oncology Centre
DOI 10.1055/s-0039-3403179

Hintergrund: Multimodale und kombinierte Therapien beim Lungenkarzinom bergen ein potentiell Risiko für pulmonale Toxizität. Zusätzlich kann die zytostatische Chemotherapie selbst auch die Lungenfunktion beeinträchtigen. Klinische Studien verlangen meist keinen konsequenten Lungenfunktionsverlauf, sodass wenig über die pulmonale Funktion im Verlauf einer Chemotherapie bekannt ist. Mit dieser Studie soll der Einfluss unterschiedlicher Chemotherapien auf die Lungenfunktion untersucht werden.

Methoden: Retrospektiv wurden alle Patienten zwischen 2010 und 2019 analysiert, die eine Platin-haltige Chemotherapie in Kombination mit Pemetrexed, Etoposid, Vinorelbin, Taxan oder Gemcitabin in unserer Klinik erhielten. Patienten mit einer Lungenfunktionsprüfung vor und während bzw. nach Chemotherapie wurden eingeschlossen. Patienten mit Radiotherapie wurden ausgeschlossen. Die Lungenfunktionsänderungen wurden mit dem dazwischenliegenden Zeitintervall korrigiert. Die Chemotherapie-Subgruppen wurden auf Unterschiede analysiert.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 829 Patienten identifiziert, 134 Patienten wurden eingeschlossen. Die Gesamtpopulation wies insgesamt einen Abfall aller Lungenfunktionsparameter auf. Zwischen den Chemotherapie-Subgruppen gab es jedoch Unterschiede, allerdings nicht signifikant. Patienten, die mit einer Platin/Taxan-Kombination behandelt wurden, zeigten einen Zuegang an Diffusionskapazität, während sie in den anderen Gruppen sank. Die Vitalkapazität der Platin/Vinorelbin-Kombination besserte sich im Verlauf der Chemotherapie, während diese in den anderen Gruppen abfiel. Patienten, die auf die Chemotherapie ansprachen, gewannen signifikant an Vitalkapazität. Interessanterweise zeigten Patienten mit einer zwischenzeitlichen Pneumonie einen Zuegang der totalen Lungenkapazität. Rauchen, ECOG oder Tumorklassifikation ergaben keinen signifikanten Einfluss auf den Lungenfunktionsverlauf.

Fazit: Es lassen sich Unterschiede zwischen den Chemotherapie-Subgruppen feststellen, jedoch nicht signifikant. Bei großer Varianz sind hierfür größere Fallzahlen mit gut dokumentiertem Lungenfunktionsverlauf notwendig.

P451 Tumorsuspekte Lungenherde bei Kandidaten zur endoskopischen Lungenvolumenreduktion

Autoren Malehsa D¹, Engelke C¹, Burfeind C¹, Körber W¹

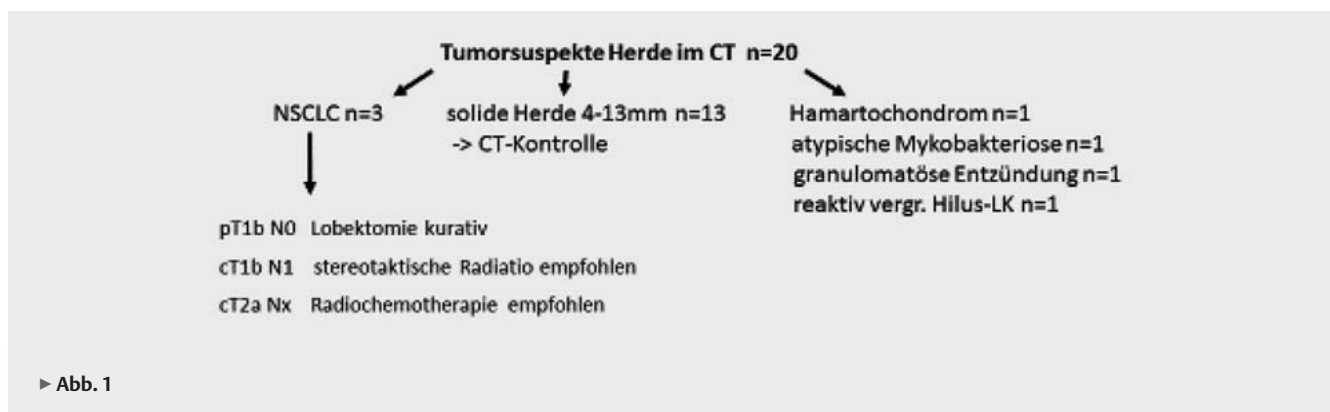
Institut 1 Abteilung Pneumologie, Beatmungsmedizin und Schlaflabor, Evangelisches Krankenhaus Göttingen-Weende
DOI 10.1055/s-0039-3403180

Hintergrund: Bei Patienten mit Lungenemphysem besteht ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko. Als Beitrag zur Diskussion über Empfehlungen zum Lungenkrebs-Screening werden Befunde von Patienten mit schwerem Lungenemphysem präsentiert, die im Rahmen der Evaluation zur endoskopischen Lungenvolumenreduktion (ELVR) mittels Dünnschicht-Computertomographie (CT) untersucht wurden.

Ergebnisse: Zwischen Januar 2017 und Juli 2019 wurden 63 Patienten (41 Männer, 22 Frauen, Alter 55–84 Jahre) zur ELVR evaluiert. Bei 20 Patienten (32%) wurden im CT tumorsuspekte Herde als Zufallsbefunde detektiert. Bei 3 Patienten wurden nichtkleinzellige Lungenkarzinome (NSCLC) gesichert, jeweils mit kurativem Therapieansatz. Bei 13 Patienten mit soliden Herden wurden CT-Kontrollen gemäß den Fleischner-Kriterien empfohlen, bei 2/13 waren die Herde bei der Kontrolle nicht mehr nachweisbar. 4 suspekte CT-Befunde erwiesen sich als gutartig.

Eine ELVR mittels Coil- oder Ventilimplantation erfolgte bei 6/20 Patienten. Bei 2 Patienten wurde eine chirurgische Lungenvolumenreduktion in Kombination mit Resektion des suspekten Herdes durchgeführt. Bei 12 Patienten erfolgte keine ELVR aus verschiedenen Gründen.

Folgerungen: Trotz eingeschränkter funktioneller Reserve kann in dieser Zielgruppe bei Tumornachweis in einem frühen Stadium ein kurativer Therapieansatz bestehen. Patienten können trotz Nachweis eines kontrollbedürftigen Lungenherdes von einer Lungenvolumenreduktion profitieren.



► Abb. 1

Posterbegehung (PO10) – Sektion Klinische Pneumologie

Therapiefortschritte bei Kollagenose-assoziierten ILDs & pulmonaler Hypertonie

P62 Does anti-acid treatment influence disease progression in SSc-ILD? Data from the German SSc-network

Autoren Kreuter M¹, Bonella F², Blank N³, Siegert E⁴, Henes J⁵, Worm M⁶, Sunderkoetter C⁷, Schmalzing M⁸, Kreuter A⁹, Guenther C¹⁰, Susok L¹¹, Zeidler G¹², Koetter J¹³, Mueller-Ladner U¹⁴, Krieg T¹⁵, Juche A¹⁶, Schmeiser T¹⁷, Riemekasten G¹⁸, Aberer E¹⁹, Gaebele-Wissing N²⁰, Distler JHW²¹, Sárdy M²², Pfeiffer C²³, Kuhr K²⁴, Lorenz HM³, Moinzadeh P¹⁵, Hunzelmann N¹⁵

Institute 1 Zentrum für Interstitielle und Seltene Lungenerkrankungen, Pneumologie und Beatmungsmedizin, Thoraxklinik; Universitätsklinikum Heidelberg und Translationales Zentrum für Lungenforschung Heidelberg (Tlrc); Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (Dzl); 2 Unit for Interstitial Lung Diseases, Ruhrlandklinik University Hospital Essen; 3 Rheumatology, University Hospital Heidelberg; 4 Rheumatology, Charité Universitätsmedizin Berlin; 5 Rheumatology, University Hospital Tuebingen; 6 Dermatology, Charité Universitätsmedizin Berlin; 7 Dermatology, University Hospital Muenster; 8 Rheumatology, University Hospital Wuerzburg; 9 Dermatology, Helios St. Elisabeth Klinik Oberhausen; 10 Dermatology, University Hospital Carl Gustav Carus, Dresden; 11 Dermatology, St. Josef Hospital Bochum; 12 Rheumatology, Johanniter-Krankenhaus Im Fläming Treuenbrietzen; 13 Rheumatology, Asklepios Klinik Altona, Hamburg; 14 Rheumatology, Kerckhoff Clinic Bad Nauheim; 15 Dermatology, University Hospital Cologne; 16 Immanuel Krankenhaus Berlin-Buch; 17 Rheumatology, Krankenhaus St. Josef, Wuppertal; 18 Rheumatology, University Medical Center-UKSH, Luebeck; 19 Dermatology, University Hospital Graz, Austria; 20 Dermatology, Helios University Hospital Wuppertal; 21 Rheumatology, University Hospital Erlangen; 22 Dermatology, Ludwig Maximilians University Hospital, Munich; 23 Dermatology, University Medical Center Ulm; 24 Imsb, University of Cologne

DOI 10.1055/s-0039-3403182

Background: Gastroesophageal reflux (GER) is common in SSc and thus treatment with anti-acid therapy (AAT) is frequent. An association between GER and SSc-ILD progression has been hypothesized. However, outcomes of AAT on disease progression in SSc-ILD has only sparsely been studied.

Methods: The German Network for Systemic Scleroderma (DNSS), which includes SSc pts. prospectively, was analyzed for SSc-ILD. Those without SSc progression at ILD 1st diagnosis were categorized in AAT vs. no-AAT users and outcome was assessed.

Results: SSc-ILD was reported in 1886 out of 4306 pts. 929 of SSc-ILD pts had no disease progression at ILD 1st diagnosis. 514 used AAT while 415 did not. Baseline characteristics were similar with regards to age, gender, BMI, time since SSc diagnosis, mRSS, esophageal involvement and steroid use. Significant differences in no-AAT vs. AAT were found for lung function (PFT: DLCO 63% vs. 58%, $p < 0.001$; FVC85% vs. 78%, $p = 0.003$) and immunosuppressant use (43% vs. 50%, $p = 0.005$). Disease progression (defined as either death or decline of FVC $\geq 10\%$ or DLCO $\geq 15\%$) was significantly higher in AAT vs. no-AAT (31% vs. 25%, $p = 0.006$). Yet, mortality was lower in AAT (11% vs. no-AAT 18.5%, $p < 0.001$), while there was a significant higher rate of FVC $\geq 10\%$ decline with 32% in the AAT compared to 18% in no-AAT ($p = 0.024$) while no difference for a decline in DLCO $\geq 15\%$ was found ($p = 0.136$).

Conclusions: This current analysis suggests, that AAT use may be correlated with ILD progression in SSc. Yet, results may have been biased by differences in baseline PFT and favorable survival effects have to be respected. Prospective trials are needed to assess the impact of AAT in SSc-ILD.

P63 Long term outcomes of immunomodulatory drugs in SSc-ILD – data from the German SSc network

Autoren Kreuter M¹, Bonella F², Blank N³, Siegert E⁴, Henes J⁵, Worm M⁶, Sunderkoetter C⁷, Schmalzing M⁸, Kreuter A⁹, Guenther C¹⁰, Susok L¹¹, Zeidler G¹², Koetter J¹³, Mueller-Ladner U¹⁴, Krieg T¹⁵, Juche A¹⁶, Schmeiser T¹⁷, Riemekasten G¹⁸, Aberer E¹⁹, Gaebele-Wissing N²⁰, Distler JHW²¹, Sárdy M²², Pfeiffer C²³, Kuhr K²⁴, Lorenz HM³, Moinzadeh P¹⁵, Hunzelmann N¹⁵

Institute 1 Zentrum für Interstitielle und Seltene Lungenerkrankungen, Pneumologie und Beatmungsmedizin, Thoraxklinik; Universitätsklinikum Heidelberg und Translationales Zentrum für Lungenforschung Heidelberg (Tlrc); Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (Dzl); 2 Unit for Interstitial Lung Diseases, Ruhrlandklinik University Hospital Essen; 3 Rheumatology, University Hospital Heidelberg; 4 Rheumatology, Charité Universitätsmedizin Berlin; 5 Rheumatology, University Hospital Tuebingen; 6 Dermatology, Charité Universitätsmedizin Berlin; 7 Dermatology, University Hospital Muenster; 8 Rheumatology, University Hospital Wuerzburg; 9 Dermatology, Helios St. Elisabeth Klinik Oberhausen; 10 Dermatology, University Hospital Carl Gustav Carus, Dresden; 11 Dermatology, St. Josef Hospital Bochum; 12 Rheumatology, Johanniter-Krankenhaus Im Fläming Treuenbrietzen; 13 Rheumatology, Asklepios Klinik Altona, Hamburg; 14 Rheumatology, Kerckhoff Clinic Bad Nauheim; 15 Dermatology, University Hospital Cologne; 16 Immanuel Krankenhaus Berlin-Buch; 17 Rheumatology, Krankenhaus St. Josef, Wuppertal; 18 Rheumatology, University Medical Center-UKSH, Luebeck; 19 Dermatology, University Hospital Graz, Austria; 20 Dermatology, Helios University Hospital Wuppertal; 21 Rheumatology, University Hospital Erlangen; 22 Dermatology, Ludwig Maximilians University Hospital, Munich; 23 Dermatology, University Medical Center Ulm; 24 Imsb, University of Cologne

DOI 10.1055/s-0039-3403182

Background: Data from prospective clinical trials support the use of immunomodulatory therapies (IT) for treatment of SSc-ILD. However, outcomes for SSc-ILD in respect to IT use in large real-life cohorts has only sparsely been reported.

Methods: The German Network for Systemic Scleroderma (DNSS), which includes SSc pts. prospectively, was analyzed for SSc-ILD. Patients were categorized in IT vs. no-IT users and outcome was assessed.

Results: SSc-ILD was reported in 1886 out of 4306 pts. 1109 used IT while 777 did not. Baseline characteristics at ILD diagnosis were similar with regards to gender, FVC (no IT 82% vs. IT 78%, $p = 0.117$) and use of PH drugs. Significant differences in no-IT vs. IT were found for age, time since SSc diagnosis (10 vs. 7 years $p < 0.001$), SSc subtype ($p < 0.001$, diffuse 45% vs. 53%), DLCO (62% vs. 58%, $p < 0.001$), mRSS (10.8 vs. 12.3, $p = 0.005$), specific organ involvements (e.g. esophagus $p = 0.002$, kidneys $p = 0.002$), auto-antibody profile, and steroid use (33% vs. 56%, $p < 0.001$). Disease progression (defined as either death or decline of FVC $\geq 10\%$ or DLCO $\geq 15\%$) did not differ between groups (27.8% vs. 28.6%, $p = 0.712$). All-cause mortality was similar with 14.6% for no-IT and 13.9% for IT. Also decline of FVC $\geq 10\%$ with 34% in the no-IT and 28% in the IT group ($p = 0.24$) and of DLCO $\geq 15\%$ (35.5% vs. 30%, $p = 0.088$) were comparable. A multinomial logistic regression model revealed an increased risk for the development of SSc-ILD by factor 1.16 if IT was applied ($p = 0.065$).

Conclusions: In this large real-life cohort of SSc-patients, the use of immunomodulatory therapies had no significant impact on outcomes in SSc-ILD. Yet, differences in baseline characteristics have to be taken into account.

P151 Dose adjustments in the SENSICIS Trial of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated ILD (SSc-ILD)*

Autoren Kreuter M¹, Highland KB², Kuwana M³, Azuma A⁴, Maher T⁵, Mayes MD⁶, Raghu G⁷, Girard M⁸, Kohlbrenner V⁹, Clerisme-Beaty E¹⁰, Alves M¹⁰, Distler O¹¹

Institute 1 Center for Interstitial and Rare Lung Diseases, Pneumology and Respiratory Care Medicine, Thoraxklinik, University of Heidelberg, Member of the German Center for Lung Research Germany; 2 Respiratory Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, USA; 3 Dept of Allergy and Rheumatology,

Nippon Medical School Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan; 4 Dept of Pulmonary Medicine and Oncology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School, Tokyo, Japan; 5 National Heart and Lung Institute, Imperial College London, UK and National Institute for Health Research Clinical Research Facility, Royal Brompton Hospital, London, UK; 6 Division of Rheumatology and Clinical Immunogenetics, University of Texas McGovern Medical School, Houston, Texas, USA; 7 University of Washington, Seattle, USA; 8 Boehringer Ingelheim France S.A.S., Reims, France; 9 Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., Ridgefield, Ct, USA; 10 Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Germany; 11 Department of Rheumatology, University Hospital Zurich, Switzerland
DOI 10.1055/s-0039-3403183

Background: In the SENSIS trial, nintedanib reduced the progression of SSc-ILD vs. placebo, with an adverse event (AE) profile comparable to IPF.

Aim: To evaluate dose adjustments used in the SENSIS trial to manage AEs.
Methods: Patients with SSc-ILD were randomised to receive nintedanib 150 mg bid or placebo. Dose reductions to 100 mg bid and treatment interruptions were allowed.

Results: 576 patients were treated (288 per group). Over 52 weeks, the proportion of patients with dose intensity (amount of drug administered divided by amount that would have been received had 150 mg bid been administered over 52 weeks) > 90% was 63.5% with nintedanib and 96.2% with placebo. The proportions of patients with ≥ 1 dose reduction were 40.6% and 4.5%, and the proportions with ≥ 1 dose reduction and/or treatment interruption were 48.3% and 12.2%, in the nintedanib and placebo groups, respectively. Mean \pm SD durations of treatment interruption were 23.1 \pm 17.4 and 19.7 \pm 19.8 days with nintedanib and placebo, respectively. Diarrhoea was the reason for 59.2% of dose reductions and 41.2% of treatment interruptions in the nintedanib group, and for 30.8% and 19.4% of these dose adjustments in the placebo group, respectively.

Treatment was permanently discontinued before week 52 due to AEs in 13.9% and 7.3% of patients in the nintedanib and placebo groups, respectively.

Conclusion: Over 52 weeks of treatment in the SENSIS trial, most patients remained on therapy, suggesting that the dose adjustments used to manage AEs were effective at minimising treatment discontinuations.

* presented at ERS 2019; † presenting on behalf of the authors

P154 Changes in FVC in the SENSIS Trial of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated ILD (SSc-ILD)*

Autoren Kreuter M¹, Highland KB², Azuma A³, Kuwana M⁴, Maher TM⁵, Mayes MD⁶, Raghu G⁷, Girard M⁸, Alves M⁹, Gahlemann M¹⁰, Distler O¹¹

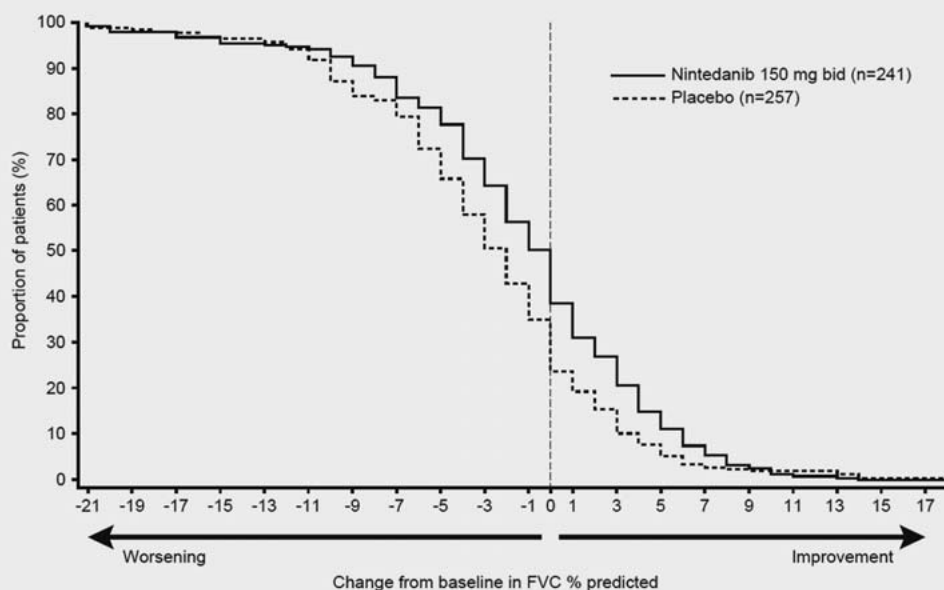
Institute 1 Center for Interstitial and Rare Lung Diseases, Pneumology and Respiratory Care Medicine, Thoraxklinik, University of Heidelberg, Member of the German Center for Lung Research, Germany; 2 Respiratory Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, USA; 3 Department of Pulmonary Medicine and Oncology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School, Tokyo, Japan; 4 Department of Allergy and Rheumatology, Nippon Medical School Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan; 5 National Heart and Lung Institute, Imperial College London, UK and National Institute for Health Research Clinical Research Facility, Royal Brompton Hospital, London, UK; 6 Division of Rheumatology and Clinical Immunogenetics, University of Texas McGovern Medical School, Houston, Texas, USA; 7 University of Washington, Seattle, USA; 8 Boehringer Ingelheim France S.A.S., Reims, France; 9 Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Germany; 10 Boehringer Ingelheim (Schweiz) GmbH, Basel, Switzerland; 11 Department of Rheumatology, University Hospital Zurich, Switzerland
DOI 10.1055/s-0039-3403184

Background: In the SENSIS trial in patients with SSc-ILD, nintedanib reduced the rate of decline in FVC (mL/year) over 52 weeks vs. placebo (primary endpoint).

Aims: To assess effects of nintedanib on changes in FVC.

Methods: We assessed the cumulative distribution of subjects by change in FVC % predicted at week 52 in the SENSIS trial (based on subjects with a week 52 value). The proportions of subjects with absolute declines in FVC > 5% and > 10% predicted and relative declines in FVC (mL) > 5% and > 10% at week 52 were analysed using a worst observation carried forward approach.

Results: At baseline, mean (SD) FVC was 72.4 (16.8) % predicted in the nintedanib group (n = 288) and 72.7 (16.6) % predicted in the placebo group (n = 288). In the nintedanib and placebo groups, respectively, absolute declines in FVC > 5% predicted were seen in 20.6% and 28.5% (OR 0.65 [95% CI 0.44, 0.96]; p = 0.03) and absolute declines in FVC > 10% predicted in 7.0%



► **Fig. 1** Cumulative distribution of subjects by change from baseline in FVC % predicted at week 52 in the SENSIS trial.

► **Table 1**

	Baseline FVC < 80% predicted		Baseline FVC ≥ 80% predicted	
	Nintedanib (n = 201)	Placebo (n = 196)	Nintedanib (n = 87)	Placebo (n = 92)
Annual rate (SE) of decline in FVC (mL/year)*	-79.1 (17.2)	-103.7 (16.8)	4.5 (25.8)	-68.9 (25.4)
Adjusted difference vs. placebo (95% CI)	24.6 (-21.4, 70.6)		73.4 (6.6, 140.2)	
Treatment-by-time-by-subgroup interaction	p = 0.24			
Absolute change from baseline in mRSS at week 52, mean (SE)**	-2.4 (0.3)	-1.8 (0.3)	-1.7 (0.5)	-2.2 (0.5)
Adjusted difference vs. placebo (95% CI)	-0.6 (-1.5, 0.3)		0.5 (-0.8, 1.8)	
Treatment-by-visit-by-subgroup interaction	p = 0.18			
Absolute change from baseline in SGRQ total score at week 52, mean (SE)**	0.8 (1.1)	-0.6 (1.1)	0.9 (1.6)	-1.5 (1.5)
Adjusted difference vs. placebo (95% CI)	1.4 (-1.6, 4.4)		2.4 (-1.9, 6.7)	
Treatment-by-visit-by-subgroup interaction	p = 0.70			

Not all patients provided data for all endpoints. * Analyzed using a random coefficient regression model (with random slopes and intercepts) including anti-topoisomerase I antibody (ATA) status, age, height, gender and baseline FVC as covariates, and baseline-by-time, treatment-by-subgroup and treatment-by-subgroup-by-time interaction terms. ** Analyzed using a mixed model repeated measures approach with terms for ATA status, visit, baseline FVC and treatment-by-subgroup-by-visit interaction.

and 8.3% of subjects (OR 0.82 [0.44, 1.52]; p = 0.53). Relative declines in FVC (mL) > 5% were seen in 33.1% and 43.4% (OR 0.65 [0.46, 0.91]; p = 0.01) and relative declines in FVC (mL) > 10% in 16.7% and 18.1% (OR 0.91 [0.59, 1.41]; p = 0.68) of subjects, respectively.

Conclusions: In patients with SSc-ILD, treatment with nintedanib is associated with a lower probability of a > 5% decline in FVC (mL or % predicted) over 52 weeks compared to placebo.

* presented at ERS 2019; † presenting on behalf of the authors

P155 Effects of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated ILD (SSc-ILD) and differing FVC at baseline: the SENSICIS Trial*

Autoren Prasse A¹, Maher TM², Distler O³, Azuma A⁴, Highland KB⁵, Kuwana M⁶, Mayes MD⁷, Wachtlin D⁸, Alves M⁹, Gahlemann M¹⁰, Stowasser S⁹, Raghu G¹¹

Institute 1 Department of Respiratory Medicine, Mhh Hannover Medical School, Hannover, Germany; 2 National Heart and Lung Institute, Imperial College London, UK and National Institute for Health Research Clinical Research Facility, Royal Brompton Hospital, London, UK; 3 Department of Rheumatology, University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland; 4 Department of Pulmonary Medicine and Oncology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School, Tokyo, Japan; 5 Respiratory Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, USA; 6 Department of Allergy and Rheumatology, Nippon Medical School Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan; 7 Division of Rheumatology and Clinical Immunogenetics, University of Texas Mcgovern Medical School, Houston, Texas, USA; 8 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. Kg, Ingelheim am Rhein, Germany; 9 Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Germany; 10 Boehringer Ingelheim (Schweiz) GmbH, Basel, Switzerland; 11 University of Washington, Seattle, USA
DOI 10.1055/s-0039-3403185

Background: In the SENSICIS trial in patients with SSc-ILD, nintedanib reduced the annual rate of decline in FVC (mL/year) vs. placebo (primary endpoint). There was no significant difference between treatment groups in change from baseline in modified Rodnan skin score (mRSS) or St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) total score (key secondary endpoints) at week 52.

Aim: To assess the efficacy of nintedanib in subgroups by FVC % predicted at baseline.

Methods: Subjects with SSc-ILD with ≥ 10% fibrosis of the lungs on HRCT and FVC ≥ 40% predicted were randomised to receive nintedanib 150 mg bid or

placebo. We analysed the primary and key secondary endpoints in subgroups by baseline FVC < 80% vs. ≥ 80% predicted.

Results: 201 (69.8%) subjects in the nintedanib group and 196 (68.1%) in the placebo group had FVC < 80% predicted at baseline. The treatment effect of nintedanib vs. placebo on rate of FVC decline was numerically more pronounced in patients with more preserved lung volume, but the treatment-by-time-by-subgroup interaction did not reach statistical significance (► **Table 1**). There were no meaningful effects of nintedanib vs. placebo on change from baseline in mRSS and SGRQ total score in either subgroup.

Conclusion: In patients with SSc-ILD, nintedanib was observed to reduce ILD progression irrespective of FVC % predicted at baseline.

* presented at ERS 2019; † presenting on behalf of the authors

P156 Nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease (SSc-ILD): the SENSICIS trial*

Autoren Prasse A¹, Distler O², Highland KB³, Gahlemann M⁴, Azuma A⁵, Mayes MD⁶, Raghu G⁷, Sauter W⁸, Girard M⁹, Alves M¹⁰, Clerisme-Beaty E¹¹, Kuwana M¹², Maher TM¹³

Institute 1 Department of Respiratory Medicine, Mhh Hannover Medical School, Hannover, Germany; 2 Department of Rheumatology, University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland; 3 Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, USA; 4 Boehringer Ingelheim (Schweiz) GmbH, Basel, Switzerland; 5 Department of Pulmonary Medicine and Oncology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School, Tokyo, Japan; 6 Division of Rheumatology and Clinical Immunogenetics, University of Texas Mcgovern Medical School, Houston, Texas, USA; 7 University of Washington, Seattle, USA; 8 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. Kg, Biberach an der Riss, Germany; 9 Boehringer Ingelheim France S.A.S., Reims, France; 10 Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Germany; 11 Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., Ridgefield, Ct, USA; 12 Department of Allergy and Rheumatology, Nippon Medical School Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan; 13 National Institute for Health Research Respiratory Biomedical Research Unit, Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust; National Heart and Lung Institute, Imperial College, London, UK; Fibrosis Research Group, National Heart and Lung Institute, Imperial College, London, UK
DOI 10.1055/s-0039-3403186

Rationale: Systemic sclerosis (SSc) is a rare and heterogeneous autoimmune disease characterised by progressive fibrosis of the skin and internal organs.

► **Table 1** Baseline characteristics of patients in the SENSCLIS trial (n = 576).

Female	433 (75.2)
Age, years	54.0 ± 12.2
BMI, kg/m ²	25.8 ± 4.9
Race*	
▪ White	387 (67.2)
▪ Asian	143 (24.7)
▪ Black/African American	37 (6.4)
▪ American Indian/Alaska Native/Native Hawaiian/other Pacific islander	6 (1.1)
Type of SSc	
▪ Diffuse cutaneous	298 (51.7)
▪ Limited cutaneous	278 (48.3)
Time since onset of first non-Raynaud symptom, years, median (minimum, maximum)	3.4 (0.1, 7.8)
Time since diagnosis of SSc-ILD, years, median (minimum, maximum)	2.6 (0.1, 21.2)
Extent of fibrosis on HRCT, %	36.0 ± 21.3
Reticulation on HRCT	538 (93.4)
Ground glass opacities on HRCT	487 (84.5)
Honeycombing on HRCT	89 (15.5)
FVC, mL	2500 ± 776
FVC, % predicted	72.6 ± 16.7
DL _{CO} , % predicted**	53.0 ± 15.1
Anti-topoisomerase antibody positive	342 (59.4)
Taking mycophenolate	280 (48.6)
Taking methotrexate	37 (6.4)

Data are mean ± standard deviation or n (%) of patients treated with ≥ 1 dose of trial drug unless otherwise indicated. *Data from patients who selected one race. Three patients ticked two boxes. **Corrected for hemoglobin.

Interstitial lung disease (ILD) is a common manifestation of SSc, for which there are no approved treatments. Nintedanib is an intracellular inhibitor of tyrosine kinases that reduces disease progression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Nintedanib has demonstrated antifibrotic effects in the skin and lungs of animal models of SSc. This provides a rationale for the investigation of nintedanib as a potential treatment for SSc-ILD.

Methods: The SENSCLIS trial was designed to investigate the efficacy and safety of nintedanib in patients with SSc-ILD. Eligible patients had SSc with onset of first non-Raynaud symptom ≤ 7 years from screening, ILD (≥ 10% fibrosis of the lungs, confirmed by central assessment of chest HRCT), FVC ≥ 40% predicted and DL_{CO} 30–89% predicted. Patients were randomized to receive nintedanib or placebo, stratified by the presence of anti-topoisomerase I antibody. Patients on stable therapy with mycophenolate or methotrexate for ≥ 6 months prior to randomization and/or taking prednisone ≤ 10 mg/day were allowed to participate. The primary endpoint is the annual rate of decline in FVC (mL/year) assessed over 52 weeks. Key secondary endpoints are absolute changes from baseline in the modified Rodnan skin score and St George's Respiratory Questionnaire total score at week 52.

Results: A total of 576 patients were randomized and received ≥ 1 dose of trial medication. Baseline characteristics are shown in ► **Table 1**. Three-quarters of patients are female. Approximately half (51.7%) have diffuse cutaneous SSc. At baseline, mean (±SD) age was 54.0 ± 12.2 years, FVC was

72.6 ± 16.7% predicted and DL_{CO} was 53.0 ± 15.1% predicted. Median time since onset of first non-Raynaud symptom was 3.4 years and median time since diagnosis of SSc-ILD was 2.6 years. Approximately half (48.6%) of patients were taking mycophenolate at baseline.

Conclusion: The SENSCLIS trial, the largest randomized controlled trial to be conducted in patients with SSc-ILD, will provide insights into the effects of nintedanib on a number of clinically relevant outcomes. The results of this trial will be presented in 2019.

* presented at ATS 2019; † presenting on behalf of the authors

P157 Effects of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated ILD (SSc-ILD) and differing extents of lung fibrosis: the SENSCLIS trial*

Autoren Wiewrodt R¹, Raghu G², Distler O³, Azuma A⁴, Highland KB⁵, Kuwana M⁶, Mayes MD⁷, Wachtlin D⁸, Stowasser S⁹, Alves M⁹, Gahlemann M¹⁰, Maher TM¹¹

Institute 1 Pulmonary Division, Dpt. of Medicine A, University Hospital Muenster, Muenster, Germany; 2 University of Washington, Seattle, USA; 3 Department of Rheumatology, University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland; 4 Department of Pulmonary Medicine and Oncology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School, Tokyo, Japan; 5 Respiratory Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, USA; 6 Department of Allergy and Rheumatology, Nippon Medical School Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan; 7 Division of Rheumatology and Clinical Immunogenetics, University of Texas Mcgovern Medical School, Houston, Texas, USA; 8 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. Kg, Ingelheim am Rhein, Germany; 9 Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Germany; 10 Boehringer Ingelheim (Schweiz) GmbH, Basel, Switzerland; 11 National Heart and Lung Institute, Imperial College London, UK; National Institute for Health Research Clinical Research Facility, Royal Brompton Hospital, London, UK
DOI 10.1055/s-0039-3403187

Background: In the SENSCLIS trial in patients with SSc-ILD, nintedanib reduced the annual rate of FVC decline (mL/year) vs. placebo (primary endpoint). There was no significant difference between groups in change in modified Rodnan skin score (mRSS) or St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) total score (key secondary endpoints) at week 52.

Aim: Assess whether extent of lung fibrosis influenced the efficacy of nintedanib.

Methods: Subjects with SSc-ILD, ≥ 10% fibrosis of the lungs on HRCT and FVC ≥ 40% predicted were randomized to nintedanib 150 mg bid or placebo. We analysed primary and key secondary endpoints in subgroups with extent of lung fibrosis < 20% vs. ≥ 20% at baseline.

Results: Mean ± SD extent of fibrosis at baseline was 36.8 ± 21.8% in the nintedanib group (n = 288) and 35.2 ± 20.7% in the placebo group (n = 288); 80.2% and 74.3% of subjects in these groups, respectively, had ≥ 20% fibrosis. The effect of nintedanib on FVC decline was numerically more pronounced in subjects with ≥ 20% fibrosis, but the treatment-by-time-by-subgroup interaction did not reach statistical significance. A more pronounced increase in SGRQ total score with nintedanib vs. placebo was observed in patients with < 20% fibrosis. Changes in mRSS were similar in both subgroups.

Conclusion: Nintedanib reduced ILD progression in patients with SSc-ILD irrespective of extent of lung fibrosis at baseline.

* presented at ERS 2019; † presenting on behalf of the authors

► **Table 1**

	Extent of lung fibrosis < 20% at baseline		Extent of lung fibrosis ≥ 20% at baseline	
	Nintedanib (n = 57)	Placebo (n = 74)	Nintedanib (n = 231)	Placebo (n = 214)
Annual rate (SE) of decline in FVC (mL/year)*	- 69.3 (31.2)	- 85.5 (26.7)	- 48.2 (15.5)	- 96.1 (15.8)
▪ Adjusted difference vs. placebo (95% CI)	16.2 (- 64.1, 96.5)		47.9 (4.5, 91.3)	
▪ Treatment-by-time-by-subgroup interaction	p = 0.50			
Absolute change from baseline in mRSS at week 52, mean (SE)**	- 0.9 (0.6)	- 1.7 (0.5)	- 2.5 (0.3)	- 2.0 (0.3)
▪ Adjusted difference vs. placebo (95% CI)	0.8 (- 0.7, 2.4)		- 0.5 (- 1.3, 0.4)	
▪ Treatment-by-visit-by-subgroup interaction	p = 0.15			
Absolute change from baseline in SGRQ total score at week 52, mean (SE)**	3.4 (2.0)	- 3.2 (1.7)	0.2 (1.0)	- 0.1 (1.0)
▪ Adjusted difference vs. placebo (95% CI)	6.6 (1.4, 11.7)		0.3 (- 2.5, 3.0)	
▪ Treatment-by-visit-by-subgroup interaction	p = 0.04			

Not all patients provided data for all endpoints. * Analyzed using a random coefficient regression model (with random slopes and intercepts) including anti-topoisomerase I antibody (ATA) status, age, height, gender and baseline FVC as covariates, and baseline-by-time, treatment-by-subgroup and treatment-by-subgroup-by-time interaction terms. ** Analyzed using a mixed model repeated measures approach with terms for ATA status, visit, baseline FVC and treatment-by-subgroup-by-visit interaction.

P158 Efficacy and Safety of Nintedanib in Patients with Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease: Subgroup Analysis of the SENSISC Trial by Corticosteroid Use*

Autoren Wiewrodt R¹, Vonk M², Distler O³, Furst D⁴, Hachulla E⁵, Johnson S⁶, Assassi S⁷, Meng L⁸, Quaresma M⁹, Alves M⁹, Clerisme-Beaty E⁹, Wuyts WA¹⁰
Institute 1 Pulmonary Division, Dpt. of Medicine A, University Hospital Muenster, Muenster, Germany; 2 Department of Rheumatology, Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands; 3 Department of Rheumatology, University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland; 4 Department of Medicine, David Geffen School of Medicine at University of California, Los Angeles, California, USA; 5 Department of Internal Medicine and Clinical Immunology, Hôpital Claude Huriez, University of Lille, Lille, France; 6 Toronto Scleroderma Program, Department of Medicine, Toronto Western and Mount Sinai Hospitals, University of Toronto, Toronto, Canada; 7 Department of Rheumatology and Clinical Immunogenetics, McGovern Medical School, University of Texas, Houston, Texas, USA; 8 Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., Ridgefield, Connecticut, USA; 9 Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Germany; 10 Unit for Interstitial Lung Diseases, Department of Respiratory Medicine, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium

DOI 10.1055/s-0039-3403188

Background/purpose: Nintedanib reduced the rate of decline in FVC over 52 weeks compared with placebo (- 52.4 versus - 93.3 mL/year; difference 41.0 mL/year [95% CI 2.9, 79.0]; p = 0.04) in the SENSISC trial in SSC-ILD, with manageable adverse events (AEs). Corticosteroids (CS) are commonly used in SSC-ILD, despite a lack of evidence of efficacy. We assessed the efficacy and safety of nintedanib in patients who did/did not use CS in the SENSISC trial.

Methods: Patients with SSC-ILD with ≥ 10% fibrosis of the lungs on HRCT were randomized to nintedanib 150 mg bid or placebo (prednisone ≤ 10 mg/day or

equivalent were allowed). Lung function outcomes and AEs (irrespective of causality) were analyzed.

Results: Of 576 patients who received trial drug, 206 (71.5%) and 191 (66.3%) with nintedanib and placebo, respectively, used CS. Mean (SD) FVC (mL) at baseline was 2499 (814) in patients who used CS, 2501 (691) in patients who did not, and FVC % predicted was 71.9 (17.0) and 73.8 (15.9). With placebo, the mean (SE) rate of decline in FVC over 52 weeks was numerically greater in patients who used CS than in those who did not [- 103.9 (16.7) versus - 72.5 (23.3) mL/year]. Nintedanib reduced the annual rate of decline in FVC (mL/year) versus placebo in both groups (treatment-by-time-by-subgroup interaction p = 0.82) (► **Fig. 1**). In the nintedanib and placebo groups, respectively, absolute declines in FVC > 5% predicted were seen in 22.4% and 27.2% of patients who used CS (OR 0.78 [95% CI: 0.49, 1.23]) and 15.9% and 30.9% of patients who did not (OR 0.42 [95% CI: 0.20, 0.87]) (treatment-by-subgroup interaction p = 0.16). The AE profile of nintedanib was similar between the subgroups by CS use, but the proportions of patients with nausea or vomiting AEs were lower, and the proportion with upper respiratory tract infection was higher, in those who used CS (► **Table 1**). The proportion of patients treated with nintedanib who had AEs leading to discontinuation of study drug was similar in patients who did and did not use CS (limitation of the analyses: no adjustment for differences in CS use at baseline).

Conclusion: In the SENSISC trial in patients with SSC-ILD, over two-thirds of patients used CS. Nintedanib reduced the annual rate of decline in FVC irrespective of use of CS. The AE profile of nintedanib was similar in patients who did and did not use CS.

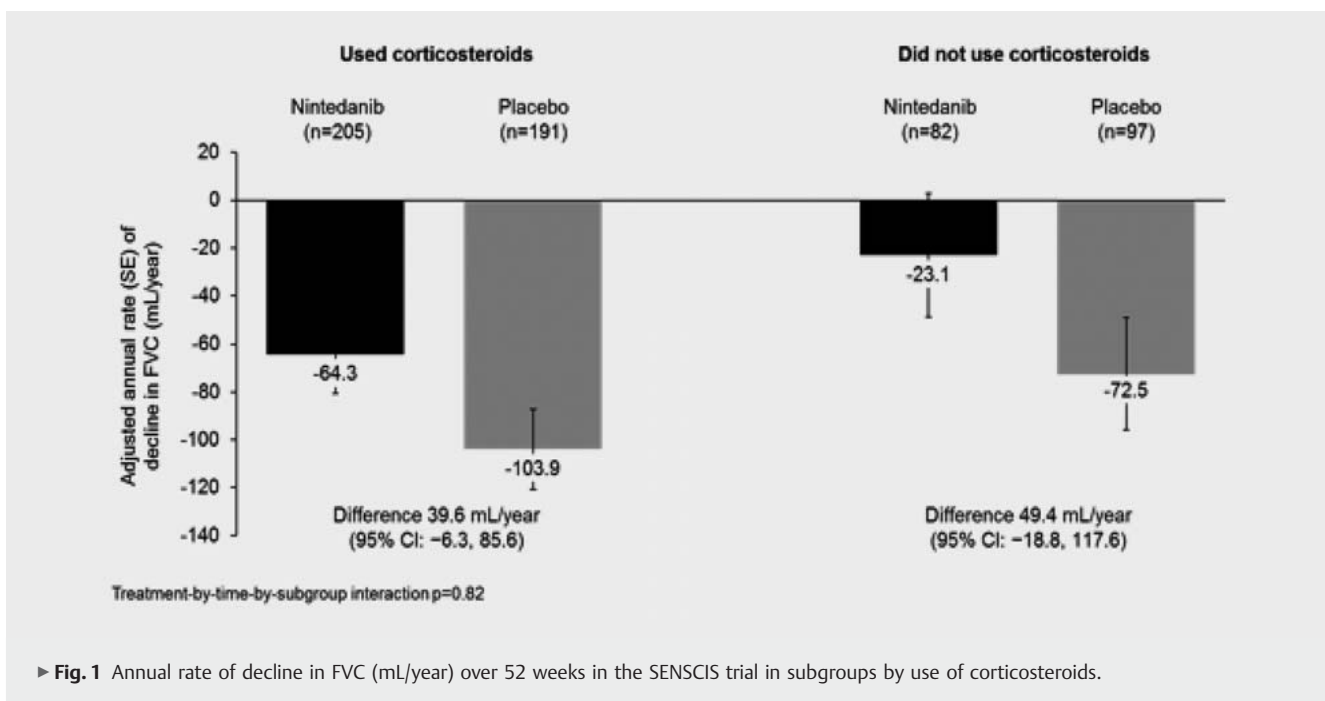
* presented at ACR 2019

► **Table 1** Adverse events by corticosteroid use in the SENSICIS trial.

	Used corticosteroids		Did not use corticosteroids	
	Nintedanib (n = 206)	Placebo (n = 191)	Nintedanib (n = 82)	Placebo (n = 97)
Most frequent adverse events*				
▪ Diarrhea	159 (77.2)	64 (33.5)	59 (72.0)	27 (27.8)
▪ Nausea	59 (28.6)	27 (14.1)	32 (39.0)	12 (12.4)
▪ Vomiting	45 (21.8)	21 (11.0)	26 (31.7)	9 (9.3)
▪ Skin ulcer	42 (20.4)	38 (19.9)	11 (13.4)	12 (12.4)
▪ Nasopharyngitis	27 (13.1)	33 (17.3)	9 (11.0)	16 (16.5)
▪ Cough	27 (13.1)	35 (18.3)	7 (8.5)	17 (17.5)
▪ Weight decreased	23 (11.2)	9 (4.7)	11 (13.4)	3 (3.1)
▪ Upper respiratory tract infection	28 (13.6)	27 (14.1)	5 (6.1)	8 (8.2)
▪ Abdominal pain	26 (12.6)	13 (6.8)	7 (8.5)	8 (8.2)
▪ Fatigue	23 (11.2)	16 (8.4)	8 (9.8)	4 (4.1)
▪ Decreased appetite	18 (8.7)	8 (4.2)	9 (11.0)	4 (4.1)
Adverse events leading to treatment discontinuation	31 (15.0)	15 (7.9)	15 (18.3)	10 (10.3)

Adverse events reported over 52 weeks (or until 28 days after last trial drug intake for patients who discontinued trial drug before week 52). Data are n (%) of patients with ≥ 1 such adverse event. Adverse events were coded according to preferred terms in the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA).

*Adverse events reported in $> 10\%$ of patients in any of the subgroups shown.

► **Fig. 1** Annual rate of decline in FVC (mL/year) over 52 weeks in the SENSICIS trial in subgroups by use of corticosteroids.

► **Table 1** Baseline characteristics of patients with autoimmune disease-related ILDs in the INBUILD trial.

Characteristics	All autoimmune ILDs (n = 171)	Rheumatoid arthritis-associated ILD (n = 88)	Systemic sclerosis-associated ILD (n = 40)	Mixed connective tissue disease ILD (n = 20)	Other fibrosing autoimmune ILDs (n = 23)
Female	91 (53.2)	34 (38.6)	31 (77.5)	16 (80.0)	10 (43.5)
Age, years	64.3 ± 10.6	66.9 ± 9.7	58.6 ± 10.0	64.4 ± 9.3	63.9 ± 12.5
Weight, kg	72.9 ± 16.9	76.8 ± 16.8	64.5 ± 14.6	73.0 ± 18.1	72.5 ± 15.8
Race					
▪ White	114 (66.7)	63 (71.6)	24 (60.0)	16 (80.0)	11 (47.8)
▪ Asian	51 (29.8)	23 (26.1)	14 (35.0)	2 (10.0)	12 (52.2)
▪ Other/missing	6 (3.5)	2 (2.3)	2 (5.0)	2 (10.0)	0
Criteria for ILD progression met in 24 months before screening*					
Relative decline in FVC ≥ 10% predicted	88 (51.5)	48 (54.5)	20 (50.0)	9 (45.0)	11 (47.8)
Relative decline in FVC ≥ 5–< 10% predicted and increased extent of fibrotic changes on HRCT	49 (28.7)	22 (25.0)	13 (32.5)	8 (40.0)	6 (26.1)
Relative decline in FVC ≥ 5–< 10% predicted and worsened respiratory symptoms	27 (15.8)	11 (12.5)	5 (12.5)	7 (35.0)	4 (17.4)
Worsened respiratory symptoms and increased extent of fibrotic changes on HRCT	57 (33.3)	34 (38.6)	13 (32.5)	5 (25.0)	5 (21.7)
FVC % predicted	70.8 ± 14.8	71.4 ± 16.2	69.5 ± 12.6	71.3 ± 12.2	70.4 ± 15.5
DL _{CO} , % predicted	49.1 ± 19.0	47.5 ± 15.6	53.2 ± 26.4	50.7 ± 19.8	46.7 ± 14.1
Usual interstitial pneumonia (UIP)-like fibrotic pattern only** on HRCT	127 (74.3)	77 (87.5)	24 (60.0)	12 (60.0)	14 (60.9)

Mean ± SD or n (%) of patients treated with ≥ 1 dose of trial drug. * ≥ 1 category could be ticked. ** Based on criteria used to identify UIP in the INPULSIS trials (N Engl J Med 2014; 370: 2071–2082).

P159 The INBUILD Trial of Nintedanib in Patients with Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases: Subgroup with Autoimmune Diseases*

Autoren Bonella F¹, Matteson E², Kelly C³, Distler JHW⁴, Hoffmann-Vold A⁵, Seibold JR⁶, Mittoo S⁷, Distler O⁸, Goeldner RG⁹, Schlenker-Herceg R¹⁰, Stowasser S¹¹, Quaresma M¹¹, Flaherty KR¹²

Institute 1 Interstitial and Rare Lung Disease Unit, Ruhrlandklinik, University Hospital, Duisburg-Essen University, Essen, Germany; 2 Mayo Clinic College of Medicine and Science, Rochester, Minnesota, USA; 3 Institute of Cellular Medicine, Newcastle University, Newcastle Upon Tyne, UK; 4 University of Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Germany; 5 Oslo University Hospital, Rikshospitalet, Oslo, Norway; 6 Scleroderma Research Consultants LLC, Aiken, South Carolina, USA; 7 University Health Network, Toronto, Ontario, Canada; 8 University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland; 9 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. Kg, Biberach, Germany; 10 Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., Ridgefield, Ct, USA; 11 Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Germany; 12 University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA

DOI 10.1055/s-0039-3403189

Background/Purpose: Some patients with autoimmune disease develop progressive fibrosing interstitial lung disease (ILD) characterized by increasing

fibrosis on HRCT, decline in lung function, worsening symptoms and high mortality. Nintedanib, a tyrosine kinase inhibitor, has established efficacy and safety in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and is an approved treatment for IPF. Nintedanib was shown to reduce the rate of decline in lung function in patients with systemic sclerosis-associated ILD. The efficacy and safety of nintedanib in patients with chronic fibrosing ILDs with a progressive phenotype are being investigated in the INBUILD trial. Here we describe the subgroup of patients with autoimmune disease-related ILDs in this trial.

Methods: Patients with a physician-diagnosed ILD other than IPF were eligible to participate in INBUILD if they had features of diffuse fibrosing lung disease of > 10% on HRCT, FVC ≥ 45% predicted, DL_{CO} ≥ 30–<80% predicted, and met ≥ 1 of 4 criteria for ILD progression (► **Table 1**) in the 24 months before screening, despite treatment of ILDs in clinical practice as applicable. Patients were randomized to receive nintedanib 150 mg bid or placebo double-blind stratified by HRCT pattern (usual interstitial pneumonia [UIP]-like fibrotic pattern only or other fibrotic patterns). The primary endpoint is the annual rate of decline in FVC (mL/year) assessed over 52 weeks.

Results: Of 663 patients in the trial, 171 (25.8%) had autoimmune disease-related ILDs, of which the most common were rheumatoid arthritis-associated ILD (RA-ILD) (n = 88), systemic sclerosis-associated ILD (n = 40), and mixed connective tissue disease ILD (n = 20) (► **Table 1**). At baseline, the mean ± SD age of patients with autoimmune ILDs was 64.3 ± 10.6 years, FVC

was $70.8 \pm 14.8\%$ and DLco $49.1 \pm 19.0\%$ predicted; about half had a relative decline in FVC $\geq 10\%$ predicted in the 24 months before screening. 74.3% of patients with autoimmune ILDs had a UIP-like fibrotic pattern only on HRCT. This pattern was most common in patients with RA-ILD (87.5%). The trial is ongoing.

Conclusion: The INBUILD trial will provide insights into the efficacy and safety of nintedanib in patients with progressive fibrosing ILDs, including those with autoimmune diseases. The results will be presented at the conference.

* presented at ACR 2019

P443 Rheuma im pneumologischen Gewand – eine retrospektive Analyse von 212 ILD-Verdachtsfällen

Autoren Kuczkowski A¹, Oermann M¹, Zeglam S², Scheel A³, Buhr M⁴, Schlesinger A⁵

Institute 1 St. Marien Krankenhaus Köln; Lungenklinik am St. Marien-Hospital; 2 Rheumatologische Abteilung, St. Marien Krankenhaus Köln; 3 Institut für Pathologie, Uniklinik Köln; 4 Institut für Radiologie, St. Marien Hospital; 5 St. Marien Krankenhaus Köln; Lungenklinik am St. Marien-Hospital, Köln
DOI 10.1055/s-0039-3403190

Einleitung: Die Diagnose und Therapie interstitieller Lungenerkrankungen (ILD) stellt in vielerlei Hinsicht eine Herausforderung dar. Zur Steigerung der Qualität unserer pneumologischen Abteilung, etablierten wir ein interdisziplinäres ILD-Board. Hier besprachen wir im Zeitraum vom 01.08.2016 bis zum 01.08.2019 insgesamt 212 Fälle mit dem Verdacht auf das Vorliegen einer ILD. **Methodik:** Wir analysierten retrospektiv insgesamt 212 im ILD-Board vorgestellte Fälle in Hinblick auf die Korrelation zwischen dem initialen radiologischen Verdacht und dem tatsächlichen Nachweis des Vorliegens einer ILD respektive UIP. Diese musste unter Berücksichtigung der erhobenen Befunde, wie BAL, Kryobiopsie und rheumatologischer Expertise in signifikanten Anteil in eine andere Diagnose geändert werden.

Ferner analysierten wir das Patientenkollektiv auf das Vorliegen einer rheumatologischen Grunderkrankung, insbesondere wie häufig sich ein NSIP-Verdacht als Ausdruck einer rheumatischen Kollagenose herausstellte. Auffallend war hierbei die hohe Korrelation zwischen der NSIP und im Vorfeld noch nicht detektierter Kollagenosen.

Fazit: Die interdisziplinäre Besprechung in einem ILD-Board kann eine schnelle und zielführende Behandlung der Patienten gewährleisten. Insbesondere die Einbindung einer rheumatologischen Expertise zeigte sich in der retrospektiven Analyse als zielführend.

P334 Supervised exercise training in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) as early follow-up treatment after pulmonary endarterectomy (PEA) – a prospective cohort study

Autoren Nagel C¹, Nasereddin M², Benjamin N², Egenlauf B², Harutyunova S², Eichstaedt C², Xanthouli P², Mayer E³, Grünig E², Guth S³

Institute 1 Zentrum für Pulmonale Hypertonie, Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg; Klinik für Pneumologie und Thoraxchirurgie, Klinikum Mittelbaden, Baden-Baden Bühl; 2 Center for Pulmonary Hypertension Thoraxklinik, Heidelberg University Hospital; Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC), Member of the German Center for Lung Research (DZL), Heidelberg, Germany; 3 Department of Thoracic Surgery, Kerckhoff Clinic, Bad Nauheim, Germany
DOI 10.1055/s-0039-3403191

Background: Safety, feasibility and effect of combined supervised inpatient rehabilitation as early follow-up treatment after pulmonary endarterectomy (PEA) has not yet been prospectively investigated in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH).

Methods: Forty-five patients with CTEPH (49% female, 57.6 ± 12.4 years, 60% WHO functional class III pre-PEA) started a 19 weeks rehabilitation program (3-weeks inpatient and continued at home for another 16 weeks) with supervised exercise training as follow-up treatment shortly after PEA. Haemodynamics were assessed by right heart catheterization before PEA and 22 weeks post PEA. Non-invasive assessments as transthoracic echocardiography and

6-minute walking test (6MWD) were performed before PEA and after 3 (= beginning of rehabilitation), 6- and 22-weeks post PEA.

Results: Rehabilitation was started 3.3 ± 0.9 weeks after PEA. Exercise training was well tolerated in all patients without severe side effects. Haemodynamics measured by right heart catheterization significantly improved from pre PEA to 22 weeks post PEA in cardiac output ($+1.2 \pm 1.5$ l/min, equals 33.4%, $p=0.001$) and mean pulmonary arterial pressure (-19 ± 13 mmHg, equals -39.6% , $p<0.0001$). Right heart size measured by echocardiography, 6MWD, quality of life and oxygen saturation significantly improved not only within the first 3 weeks after PEA but also during the following 19 weeks during exercise training.

Conclusions: Supervised exercise training was feasible and safe as early follow-up treatment after PEA. It seemed to help patients to recover more quickly from operation and further improved exercise capacity and right heart size. Further controlled studies are needed to discriminate the effects of PEA and early follow-up rehabilitation.

Trial Registration: The study was registered at clinicaltrials.gov (NCT01393327) on July 13, 2011. Study start date was January 2010, completion date December 2015.

P555 Efficacy and safety of selexipag in pulmonary arterial hypertension (PAH) patients with and without significant cardiovascular (CV) comorbidities

Autoren Rosenkranz S¹, Channick R², Chin K³, Jenner B⁴, Gaine S⁵, Galie N⁶, Ghofrani HA⁷, Hoepfer MM⁸, McLaughlin V⁹, Preiss R⁴, Rubin L¹⁰, Simonneau G¹¹, Sitbon O¹², Tapson V¹³, Lang I¹⁴

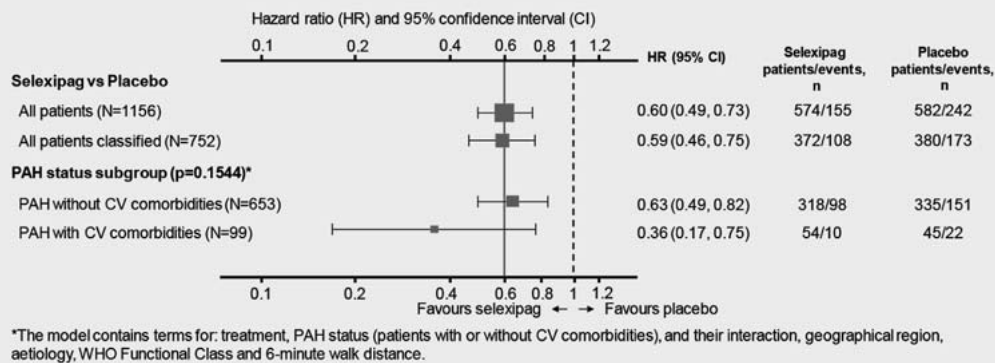
Institute 1 Department of Cardiology, University of Cologne; Department III of Internal Medicine and Cologne Cardiovascular Research Center (Cccr), Cologne University Heart Center; 2 Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School; 3 Ut Southwestern Medical Center; 4 Actelion Pharmaceuticals Ltd; 5 Mater Misericordiae Hospital; National Pulmonary Hypertension Unit; Mater Misericordiae University Hospital, Dublin; 6 Istituto Di Malattie Dell'apparato Cardiovascolare, Università Di Bologna; 7 Med. Klinik II/V, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen; 8 Zentrum für Innere Medizin, Klinik für Pneumologie, Medizinische Hochschule Hannover; 9 University of Michigan Health System Division of Cardiovascular Medicine; 10 Division of Pulmonary and Critical Care Medicine University of California, San Diego Medical School; 11 Hôpital Universitaire de Bicêtre, Université Paris-Sud; 12 Service de Pneumologie, Hôpital Bicêtre – Univ. Paris-Sud; 13 Cedars-Sinai Medical Center; 14 Klinische Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universität Wien
DOI 10.1055/s-0039-3403192

Many PAH patients today have a number of CV comorbidities, yet data on the efficacy and safety of therapies in such patients remain scarce.

Purpose: to assess the long-term efficacy and safety of the oral, selective IP prostacyclin receptor agonist, selexipag, in PAH patients with and without significant CV comorbidities using post hoc analysis of GRIPHON data.

GRIPHON enrolled 1156 PAH patients randomised to placebo:selexipag (1:1). Patients with right heart catheterisation within 1 year of randomisation were categorised as with or without CV comorbidities. Patients with CV comorbidities were defined as having ≥ 3 of the following: BMI >30 kg/m², history of essential hypertension, diabetes mellitus, or historical evidence of significant coronary artery disease; if PAWP/LVEDP was >12 but <15 mmHg, pulmonary vascular resistance (PVR) had to be >500 dyn.sec/cm⁵; if PAWP/LVEDP was <12 , PVR had to be >300 dyn.sec/cm⁵. Selexipag effect on time to first morbidity/mortality (M/M) event up to end of treatment was assessed for both subgroups. Baseline (BL) adjusted treatment hazard ratios with 95% CIs were calculated using Cox models.

752 patients were categorised (99 with CV comorbidities, 653 without). At BL, patients with CV comorbidities were older (median [range] 60 [28–80] vs. 46 [18–78] yrs), had higher BMI (mean [SD] 33.3 [7.23] vs. 26.0 [5.64] kg/m²) and lower 6-minute walk distance (mean [SD] 319 [95.7] vs. 354 [79.3] m) vs. those without. A greater proportion were from Western Europe/Australia/North America (60.6 vs. 38.9%) and in WHO functional class III (69.7 vs. 49.9%). At BL, 82.8% of patients with CV comorbidities were receiving PAH therapies vs. 75.7% of those without. As expected, at BL a higher proportion of patients with CV comorbidities (vs without) had previous/concomitant dis-



► Fig. 1

eases. Selexipag reduced the risk of M/M events vs. placebo in both subgroups (► Fig. 1), with no evidence of an inconsistent treatment effect (interaction p-value = 0.1544). AEs leading to treatment discontinuation were reported in 35.4% (25.9% selexipag, 46.7% placebo) of patients with CV comorbidities and 35.0% (32.0% selexipag, 38.0% placebo) of those without. Selexipag had a beneficial effect on long-term outcome in PAH patients both with and without CV comorbidities. Safety in both groups was consistent with the known profile of selexipag.

Reference [1] Schultz et al. BMC Pulm Med 2017; 17(1): 49

P535 The impact of time from diagnosis at baseline on long-term outcome in the GRIPHON Study: Selexipag in pulmonary arterial hypertension (PAH)

Autoren Gaine S¹, Sitbon O², Channick R³, Chin K⁴, Di Scala L⁵, Galie N⁶, Hoepfer MM⁷, McLaughlin V⁸, Preiss R⁵, Rubin L⁹, Simonneau G¹⁰, Tapson V¹¹, Ghofrani HA¹², Lang I¹³

Institute 1 Mater Misericordiae Hospital; National Pulmonary Hypertension Unit; Mater Misericordiae University Hospital, Dublin; 2 Hôpital Bicêtre – Univ. Paris-Sud; Service de Pneumologie; 3 Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School; 4 Ut Southwestern Medical Center; 5 Actelion Pharmaceuticals Ltd; 6 Istituto DI Malattie Dell'apparato Cardiovascolare, Università DI Bologna; 7 Medizinische Hochschule Hannover; Zentrum für Innere Medizin; Klinik für Pneumologie; 8 University of Michigan Health System Division of Cardiovascular Medicine; 9 Division of Pulmonary and Critical Care Medicine University of California; San Diego Medical School; 10 Hôpital Universitaire de Bicêtre, Université Paris-Sud; 11 Cedars-Sinai Medical Center; 12 Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH; Standort Gießen; Med. Klinik II/V; 13 Medizinische Universität Wien; Akh, Wien; Klinische Abteilung für Kardiologie

DOI 10.1055/s-0039-3403194

Newly diagnosed PAH patients have a poor prognosis. In the randomised, event-driven, long-term GRIPHON trial, the oral IP prostacyclin receptor agonist selexipag significantly reduced the risk of morbidity/mortality events compared with placebo in PAH patients. This post-hoc analysis explores whether early initiation of selexipag, with regards to time from diagnosis, improves outcomes for PAH patients.

The treatment effect of selexipag versus placebo on the primary endpoint (composite morbidity/mortality) was evaluated for patients categorized based on their time from diagnosis at baseline using a 6-month threshold to define the newly diagnosed patients: patients treated earlier (time from diagnosis ≤ 6 months) and later (time from diagnosis > 6 months). Kaplan-Meier estimates by treatment arm and subgroup were calculated. Hazard ratios (HRs) with 95% confidence intervals (CIs) were calculated using Cox proportional-hazard models and consistency of treatment effect across subgroups was assessed using an interaction test. When patients were categorized by time from diagnosis, patients treated with selexipag earlier (time from diag-

nosis ≤ 6 months; N = 404) were younger and more likely to be in WHO FC II, treatment-naïve and from Asia/Eastern Europe than those treated later (time from diagnosis > 6 months; N = 752). Selexipag reduced the risk of morbidity/mortality in patients treated earlier (HR 0.45 [95% CI: 0.33–0.63]) and later (HR 0.70 [95% CI: 0.54–0.91]), with a more pronounced treatment effect in those treated earlier (interaction p-value 0.0391). Consistent results were observed in subgroup analyses by background PAH therapy.

Consistent with other studies suggesting that earlier initiation of treatment for PAH results in a more pronounced treatment effect, this analysis shows that outcome was better in patients who were treated with selexipag closer to the time of diagnosis. This pattern was observed in all background PAH therapy subgroups.

P510 Effektivität und Verträglichkeit von Riociguat in Abhängigkeit von Alter und Komorbiditäten bei Patienten mit CTEPH

Autoren Barnikel M¹, Waelde A², Kneidinger N¹, Behr J¹, Milger K¹

Institute 1 Klinikum der Universität München, Medizinische Klinik und Poliklinik V; Deutsches Zentrum für Lungenforschung (Dzl); Comprehensive Pneumology Center (Cpc-M); 2 Medizinische Klinik und Poliklinik V, Klinikum der Universität München

DOI 10.1055/s-0039-3403195

Riociguat wird in der Therapie der Pulmonal Arteriellen Hypertonie (PAH) und der Chronisch Thrombembolischen Hypertonie (CTEPH) eingesetzt. Bei PAH-Patienten mit kardiopulmonalen Komorbiditäten oder hohem Alter wird häufig wegen Bedenken bezüglich erhöhten Nebenwirkungen auf Riociguat verzichtet und stattdessen eine Monotherapie mit Phosphodiesterase (PDE5-) Inhibitoren bevorzugt. Bei CTEPH-Patienten hingegen wird immer Riociguat eingesetzt, da es sich um die einzige zugelassene medikamentöse Therapie handelt.

Ziel dieser retrospektiven Studie ist es, Effektivität und Verträglichkeit von Riociguat bei CTEPH – Patienten mit und ohne Komorbiditäten sowie nach den Altersgruppen < 65 Jahren, 65–79 Jahren und ≥ 80 Jahren zu vergleichen. Wir analysierten alle Patienten, die in der Medizinischen Klinik und Poliklinik V des Klinikums der Universität München unter der Diagnose einer CTEPH mit Riociguat behandelt wurden. Gemäß der Risikostratifizierung für Pulmonale Hypertonie wurden nicht-invasive und invasive Parameter zur Baseline und zum Follow-up (FU) erhoben, ebenso wie Daten zur Medikamentenverträglichkeit. Die Analysen erfolgten in Abhängigkeit vom Patientenalter und Komorbiditäten.

Es wurden n = 55 eingeschlossen, für n = 44 lag ein FU vor – aufgeteilt in Altersgruppen wie folgt: < 65 Jahre: n = 12 (27%), 65–79 Jahre: n = 23 (52%), ≥ 80 Jahre: n = 9 (21%). Die Patientenzahl mit mindestens einer Komorbidität lag bei n = 34 (77%). Bei n = 37 (84%) war Riociguat die initiale Monotherapie, eine Anzahl von n = 39 (91%) befand sich zur Baseline in WHO-Funktionsklasse II oder III. Während 29% des Gesamtkollektivs (16/55) mindestens eine Ne-

benwirkung angab, lag die Nebenwirkungsrate bei den ≥ 80 -Jährigen bei 40% (4/10). Dennoch führte dies bei Letzteren nur bei $n = 1/4$ (25%) zur Dosisreduktion, während dieser Prozentsatz im Gesamtkollektiv bei 56% (9/16) lag. In unserer Kohorte ergaben sich keine Hinweise, dass alte Patienten oder Patienten mit kardiopulmonalen Komorbidität bezüglich der Effektivität oder Verträglichkeit von Riociguat Nachteile haben.

Posterbegehung (PO11) – Sektion Klinische Pneumologie

Klinische Aspekte der COPD

P328 Inhalationssysteme in einer geriatrischen Patientenpopulation: Limitationen für die korrekte Anwendung und Patientenpräferenzen

Autoren Rüssel K¹, Lücke E¹, Schreiber J²

Institute 1 Universitätsklinik für Neurologie, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg; 2 Universitätsklinik für Pneumologie, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

DOI 10.1055/s-0039-3403196

Einleitung: Auf Grund von funktionellen und/oder kognitiven Einschränkungen kann eine adäquate Inhalationstherapie bei geriatrischen Patienten nur eingeschränkt möglich sein. Die Praktikabilität der Devices ist essentiell. Deshalb wurden 9 unterschiedliche Inhalationssysteme hinsichtlich potenzieller Anwendungsfehler und der Patientenpräferenzen sowie deren Abhängigkeit von den gesundheitlichen Einschränkungen der betagten Patienten untersucht.

Methoden: In dieser industrieunabhängigen Studie wurde bei 106 geriatrischen Patienten (40 m; 66 w, mittl. Alter 80,7 J.) ein vollständiges geriatrisches Assessment durchgeführt, einschließlich kognitiver Funktionalität (MMSE), Visus, motorischer Fähigkeiten, Kraft und Koordination (Fingerkraftmessung, Nine-Hole Peg Test), da diese Fähigkeiten essentiell für eine korrekte Inhalationstherapie sind. Die folgenden Devices wurden in einer randomisierten Reihenfolge untersucht: Breezhaler®, Diskus®, Dosieraerosol, Elpenhaler®, Genuair®, Nexthaler®, Respimat®, Spiromax® und Turbohaler®. Es wurden die Anzahl der Versuche bis zur fehlerfreien Anwendung, die Dauer der fehlerfreien Anwendung, die Art von Anwendungsfehlern, der Einfluss von motorischen und/oder kognitiven Einschränkungen und die Patientenpräferenzen erfasst.

Ergebnisse: Nexthaler®, mit deutlichem Abstand Spiromax® and Genuair® waren allen anderen Devices hinsichtlich der Häufigkeit von Anwendungsfehlern signifikant überlegen ($p < 0.001$). Weiterhin wurde der Nexthaler® als am einfachsten anwendbares Device eingeschätzt und von den meisten Patienten präferiert ($p < 0.001$). Die Präferenzen durch die Patienten und Limitationen in der Anwendung zeigten keine Abhängigkeit von mentaler und/oder physischer Kompromittierung. Die bevorzugten Devices stimmten in allen Patientengruppen überein.

Schlussfolgerungen: Nexthaler®, Spiromax® und Genuair® zeigten in einer geriatrischen Patientenpopulation die beste und fehlerärmste Anwendbarkeit und wurden von den meisten Patienten für den täglichen Gebrauch favorisiert. Dies war unabhängig von einer möglichen physischen und/oder kognitiven Einschränkung der Patienten.

P416 Eiweißmarker im Atemkondensat für Differentialdiagnose bei COPD und Asthma

Autoren Anaev E¹, Fedorchenko K², Ryabokon A³, Kushaeva M¹, Kononikhin A³, Nikolaev E³, Varfolomeev S², Chuchalin A¹

Institute 1 Russische Nationale Forschung Medizinische Pirogov-Universität; 2 Moskauer Staatliche Lomonossov-Universität, Emanuel-Institut für Biochemische Physik der Radw; 3 Emanuel-Institut für Biochemische Physik der Radw

DOI 10.1055/s-0039-3403197

Die Untersuchung von Atemkondensat (AKO) ist eine nichtinvasive Methode zur Diagnostik von Lungenerkrankungen. In den letzten Jahren zieht die Auf-

merksamkeit vieler Forscher der AKO-Proteom-Analyse für die Diagnostik und Differentialdiagnostik, die bei Atemwegserkrankungen verwendet wird.

Ziel der Studie war es, die vergleichende Untersuchung von Eiweißspektrum des AKO bei Patienten mit COPD und Asthma nachzuweisen sowie identifizierte Verbindungen als Proteom-Biomarker für diese Lungenerkrankungen zu verwenden.

Methodik: Wir untersuchten 31 Patienten mit COPD, 32 mit Asthma und 35 lungengesunde Nichtraucher. Das AKO wurde mittels ECoScreen (E. Jaeger) gewonnen. Die AKO-Proben waren lyophilisiert, sie sind laut dem Protokoll mit Trypsin behandelt und mittels der nanofließbandmäßigen hocheffektiven Flüssigkeit Chromatographie und Tandemmassenspektrometrie analysiert.

Ergebnisse: Die AKO-Proteom-Analyse hat bei Patienten mit COPD, Asthma und gesunden Probanden über 300 Eiweißstoffe nachgewiesen. Die zytoskelett-Keratine Typ II (1, 2, 5, 6) und Typ I (9, 10, 14, 16), und Dermcidin waren für alle Proben unvariante. Mit der gleichen Häufigkeit wurden in allen untersuchten Gruppen die Immunglobulin α , cytoplasmatisches Actin, Zink- α -2-Glykoprotein und Kininogen identifiziert, die als Hintergrund-Eiweißspektrum von AKO zu betrachten sind. Bei Patienten mit Asthma waren die entzündlichen Eiweißstoffe (Annexin A1, Proto-Oncogene Tyrosine-Protein Kinase FYN, Sarcolectin) und Human Growth Hormone nachgewiesen. Der erhöhte Gehalt an Proto-Oncogene Tyrosine-Protein Kinase FYN im AKO bei Asthma-Patienten ist mit der Aktivierung von Mastzellen verbunden. Im AKO bei COPD-Patienten wurden die Peroxyredoxin, Hornerin und SHROOM3 identifiziert. Der hohe Peroxyredoxin-Gehalt im AKO von Patienten mit COPD weist auf einen ausgeprägten oxidativen Stress hin.

Schlussfolgerungen: Wir haben gefunden, dass die Proteom-Analyse des AKO die Aufteilung aller Patientengruppen untereinander ermöglicht. Für jede dieser Gruppe kann ein spezifisches Eiweißspektrum des AKO markiert werden, das für diese Erkrankung der Atemwege charakteristisch ist. Die Bestimmung von Eiweißstoffen im AKO ist eine perspektivische Methode zur Diagnostik der Erkrankungen der Atemwege.

P477 Klinische Merkmale von Patienten mit moderater bis schwerer COPD mit und ohne Bluteosinophilie

Autoren Polke M¹, Sarmand N¹, Rötting M¹, Gerovasili V², Eberhardt R³, Herth FJF³, Gompelmann D³

Institute 1 Pneumologie und Beatmungsmedizin, Thoraxklinik, Universität Heidelberg; 2 Respiratory and Transplant Medicine Department, Harefield Hospital, Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust; 3 Pneumologie und Beatmungsmedizin, Thoraxklinik, Universität Heidelberg, Translatinales Lungenforschungszentrum (Tlrch), Deutsches Zentrum für Lungenforschung (Dzl)

DOI 10.1055/s-0039-3403198

Hintergrund: Einige Patienten mit COPD weisen eine erhöhte Bluteosinophilie auf. Diese sollen von einer inhalativen Cortisontherapie profitieren. Auch Antikörpertherapien stehen diesbezüglich bei nicht eindeutiger Studienlage in Diskussion. Weiterführende Analysen klinischer Merkmale des eosinophilen Phänotyps stehen bislang noch aus.

Methode: Es erfolgte eine retrospektive Analyse aus einem Patientenkollektiv mit moderater bis schwerer COPD, die sich in unserem Zentrum zur Evaluation einer interventionellen Therapie bei Lungenemphysem vorstellten. Ausgeschlossen wurden alle Patienten mit oraler Steroidtherapie. Patienten mit Eosinophilie ($> 300/\mu\text{l}$) wurden mit Patienten ohne Eosinophilie ($< 300/\mu\text{l}$) hinsichtlich ihrer klinischen und radiologischen Merkmale verglichen.

Ergebnisse: In dieser retrospektive Studie wurden 156 COPD-Patienten (56% männlich, Ø 64 Jahre, Ø FEV1 32%, Ø RV 253%) eingeschlossen. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den COPD-Patienten mit ($n = 47$) und ohne Eosinophilie ($n = 109$) in Bezug auf Alter, BMI, Raucherstatus, Emphysemindex, Allergien, Lungenfunktion (VC, FEV1, RV, TLC; DLCOsb, DLCOva, Pimax), 6-min Gehstest und Blutgasanalysewerte (pO₂, pCO₂, pH, SO₂, BE, COHb) festgestellt werden (alle $p > 0,05$). In beiden Gruppen wurde zudem kein Unterschied in der Anwendung von inhalativen Steroiden gesehen.

Schlussfolgerung: Aufgrund fehlender unterschiedlicher klinischer Merkmale bleibt eine weitere Charakterisierung des eosinophilen Phänotyps bei COPD schwierig. Weitere Untersuchungen müssen folgen, damit den Patienten weitere alternative Therapien angeboten werden können.

P482 Deventilationssyndrom bei COPD – eine bisher unterschätzte Komplikation der nicht-invasiven Beatmung (NIV)

Autoren Schellenberg M¹, Imach S¹
Institut 1 Thoraxklinik Heidelberg
DOI 10.1055/s-0039-3403199

Einleitung: Im klinischen Alltag beklagen viele Nutzer einer NIV vermehrte Dyspnoe nach Maskenabgang – das Deventilationssyndrom (DVS). Die Beschwerden treten in unterschiedlich hoher Intensität auf und können die Therapiecompliance negativ beeinflussen sowie einen hohen Leidensdruck erzeugen. Eine strukturierte Erhebung zur Häufigkeit dieses Syndroms gab es bisher nicht.

Ziel dieser Forschung: Die qualitative und quantitative Beschreibung des DVS.

Methodik: Es wurden die Daten von 70 Probanden mit COPD und etablierter NIV in einer prospektiven Studie erhoben. Während der stationären Kontrolle der NIV wurden demographische Baselinedaten, Lungenfunktion, Vitalparameter, kapilläre Blutgase (BGA) und die Beweglichkeit des Zwerchfells sonographisch erfasst. Weiterhin wurden die subjektive Dyspnoe und ein Screening zu Depression dokumentiert.

Während der nächtlichen Beatmung erfolgte ein Monitoring (inkl. tCO₂) sowie anschließend in der ersten Stunde nach Maskenabgang eine zusätzliche Dokumentation der subjektiven Dyspnoe mittels BORG Skala, zwei BGAs und eine zweite Zwerchfellsonographie.

Ergebnisse: Insgesamt konnte bei 57,5% der untersuchten Patienten das DVS festgestellt werden. Dies wurde definiert durch eine subjektive Verschlechterung der Dyspnoe um ≥ 2 BORG-Punkte innerhalb der ersten 30 Minuten nach Maskenabgang.

Diese Patienten wiesen signifikant niedrigere Werte der FEV₁ (p-Wert = 0,009) sowie ein höheres Residualvolumen (p-Wert = 0,03) auf. Auch konnte eine höhere Hyperkapnie (p-Wert = 0,005) nach Maskenabgang sowie eine höhere Atemfrequenz (p-Wert = 0,034) festgestellt werden.

Bei allen Patienten (m/o DVS) fiel eine Abnahme der Zwerchfellbeweglichkeit nach Maskenabgang auf.

Fazit: Das DVS ist eine häufig auftretende Komplikation der NIV bei COPD. Es konnte hier erstmals neben der Häufigkeit des Symptoms auch beschreibend gezeigt werden, welche Konsequenzen das DVS für die Luftnot und Lebensqualität der Patienten hat. Auch wurden Parameter zur Erstellung möglicher Ursachenmodelle erfasst. In einem zweiten Projekt ist ein Interventionsprogramm geplant.

P538 Test-Retest-Reliabilität von SF6-LCI

Autor Stieglitz S¹
Institut 1 Klinik für Pneumologie, Allergologie, Schlaf- und Intensivmedizin, Petrus Krankenhaus Wuppertal
DOI 10.1055/s-0039-3403200

Einführung: Die Bestimmung des Lung Clearance Index als weitere Methode der Lungendiagnostik ist im klinischen Alltag bislang nur bei cystischer Fibrose etabliert, obwohl die Grundsätze der Methodik bereits lange bekannt sind.

Hauptgrund dafür, dass sich die Methode nicht auch klinisch durchsetzen konnte, ist der Zeitaufwand herkömmlicher Verfahren: mittels Einatmen von 100% Sauerstoff wurde das N₂ aus der Lunge ausgewaschen („multiple breath method“), was bei Lungenerkrankungen 10–20 min in Anspruch nehmen kann. Hinzukommt, dass die Reproduzierbarkeit schlecht ist, weil das N₂ als gut lösliches Gas wieder rückgeatmet wird, die O₂-Gabe den Atemantrieb ändert und Atelektasen verursachen kann. Daher wurde von der Taskforce der ERS (Robinson, Eur Respir J 2013) die Messung des LCI mittels SF₆ (Schwefelhexafluorid) und Massenspektrometer als Goldstandard der LCI Messung festgesetzt. Da die Messung mittels dieser Methode nur noch 1–2 min in Anspruch nimmt, wird LCI jetzt auch für den klinischen Alltag interessant.

Methodik: Prospektive nicht-kommerzielle Beobachtungsstudie (IIS) mit dem Ziel, die Reproduzierbarkeit von SF₆-LCI bei Lungengesunden und bei verschiedenen obstruktiven und restriktiven Lungenerkrankungen zu messen. Hierzu wurde bei Patienten mit COPD (n = 40), Restriktion (n = 10) und gesun-

der Vergleichsgruppe die Test-Retest-Reliabilität im Abstand von 30 min wiederholt gemessen.

Ergebnis: SF₆ kann in kurzzeitiger Wiederholung reproduzierbar gemessen werden, so dass sich die Methodik sowohl für Studien als auch klinische Messungen gut eignet. Abgeleitete Größen wie Scond und Sacin (Steigung der Exhalatkurven) sind deutlich anfälliger und eignen sich mehr für Messungen im Kollektiv (Studien) als für klinische Messungen am einzelnen Patienten.

Schlussfolgerung: Mit LCI steht ein interessantes Tool zur Verfügung, welches die Lungenfunktion über die Ruheatmung misst.

P537 Assessment of Patient Satisfaction and Preference with the Respimat®

Autoren Forster A¹, Sauer R², Mattiucci-Gühlke M³, Berneburg J³
Institute 1 Lungenzentrum Darmstadt; 2 Lungenzentrum Ulm; 3 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. Kg
DOI 10.1055/s-0039-3403201

Aim: Respimat® reusable is an enhanced version of the Respimat® soft-mist inhaler, retaining the aerosol characteristics while adding new features such as reusability, an enlarged dose counter and improved handling. This study, conducted according to the ESOMAR (European Society for Opinion and Marketing Research) code of conduct, aimed to assess patient satisfaction and preference for Respimat® reusable, among current Respimat® or DPI (dry powder inhaler) users.

Method: Standardized face-to-face interviews were conducted by Respimat® reusable certified staff with 100 COPD and/or asthma patients aged 40+ yrs on maintenance inhalation therapy enrolled in 5 German cities. Preparation, daily use and cartridge exchange were demonstrated by the interviewers using Respimat® reusable placebo, and all steps were repeated by the patients. Inhalation with the Respimat® reusable placebo was simulated (interviewers/patients did not inhale). Patients completed the PASAPQ (Patient Satisfaction and Preference Questionnaire). For the satisfaction questions, patients rated the Respimat® reusable according to a 7-point Likert scale ranging from 1 (very dissatisfied) to 7 (very satisfied).

Results: A total of 100 patients were interviewed: 50 current Respimat® users, 50 current DPI users. Regarding patient satisfaction, overall, total PASAPQ scores and domain scores indicated high satisfaction with Respimat® reusable. One of the reasons for being highly satisfied was device sustainability due to the reusability and improved CO₂ footprint of the new Respimat®. PASAPQ scores from Respimat® reusable were in line with published PASAPQ results obtained from previous Respimat® studies. Most patients indicated willingness to continue using Respimat® reusable compared with their current inhaler. More than two thirds of patients preferred Respimat® reusable to their current inhaler.

Conclusion: Overall, the high level of satisfaction with Respimat® reusable perceived by patients on maintenance bronchodilators with chronic obstructive disease (reflected by preference for and willingness to continue with the new device) is considered as an important factor for compliance and may therefore contribute to more effective bronchodilation therapy.

P534 Validierung einer automatischen Hustendetektion

Autoren Fischer P¹, Gross V², Hildebrandt O³, Weissflog A⁴, Koehler U⁵, Sohrabi K⁶
Institute 1 Institut für Medizinische Informatik, Fachbereich Medizin, Justus-Liebig-Universität Gießen; 2 Technische Hochschule Mittelhessen; 3 Philipps-Universität Marburg; 4 Thoratec GmbH; 5 Klinik für Innere Medizin, Sp Pneumologie, Intensiv- und Schlafmedizin, Philipps-Universität Marburg; Schlafmedizinisches Zentrum Marburg; 6 Technische Hochschule Mittelhessen University of Applied Sciences, Faculty of Health Science
DOI 10.1055/s-0039-3403202

Husten gehört zu den häufigsten Symptomen bei pneumologischen Erkrankungen. Besonders die beiden pneumologischen Volkskrankheiten Asthma bronchiale und die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) sind durch Husten gekennzeichnet. Forschungen zu Husten basieren bis heute vorwiegend auf standardisierten Fragebögen, die vor allem die subjektive Einschätzung des Patienten und die Lebensqualität abbilden. Um belastbare Da-

ten sowohl für das Krankheitsmonitoring als auch für die Validierung neuer Therapiemöglichkeiten zu erhalten, ist eine automatische, robuste Hustendetektion unabdingbar.

Basierend auf einem Kollektiv aus 48 stabilen COPD Patienten, war es das Ziel dieser Arbeit, die automatische Hustendetektion des LEOSound Lungen-Sound-Monitors (Löwenstein Medical GmbH & Co. KG, Bad Ems) zu validieren. Die zur Verfügung stehenden Messungen stammen aus ambulanten Aufzeichnungen von stabilen COPD-Patienten (GOLD II–IV) und haben eine Länge von mind. acht Stunden. Zur Validierung wurden die Detektionsergebnisse von medizinischen Experten begutachtet und einer der Kategorien der Vierfeldertafel (richtig positiv, richtig negativ, falsch positiv und falsch negativ) zugewiesen.

Die Ergebnisse zeigen eine Gesamtgenauigkeit der Hustendetektion von 87,3% mit einer Sensitivität von 98,7% und einer Spezifität von 80,2%. Der positive Vorhersagewert des Algorithmus liegt bei 75,6%, während der negative Vorhersagewert 99,0% beträgt. Falsch positive Resultate wurden vor allem durch Räuspfern, Schnarchen oder Bewegungsartefakte in den Aufzeichnungen hervorgerufen.

Zusammenfassend zeigt sich, dass der LEOSound mit einer sehr hohen Sensitivität und einer etwas niedrigeren Spezifität eine robuste, automatische Hustendetektion bietet. Die falsch positiven Ergebnisse können aufgrund ihrer Morphologie, bei manueller Durchsicht der Aufzeichnung, schnell verworfen werden.

P536 Klassifikationsmodelle zur Detektion und Lokalisation von Husten mit Hilfe akustischer Eigenschaften

Autoren Tabatabaei A¹, Fischer P¹, Schneider H¹, Koehler U², Gross V³, Sohrabi K⁴

Institute 1 Institut für Medizinische Informatik, Fachbereich Medizin, Justus-Liebig-Universität Gießen; 2 Klinik für Innere Medizin, Sp Pneumologie, Intensiv- und Schlafmedizin, Philipps-Universität Marburg; Schlafmedizinisches Zentrum Marburg; 3 Technische Hochschule Mittelhessen; 4 Technische Hochschule Mittelhessen University of Applied Sciences, Faculty of Health Science

DOI 10.1055/s-0039-3403203

Methoden zur Detektion und Klassifikation von Lungengeräuschen können in der Diagnose, Überwachung und Behandlung von Patienten mit Lungenerkrankungen eine wichtige Ergänzung sein. Diese Methoden sind nicht-invasiv, kostengünstig und in der Regel mobil anwendbar. Ziel dieser Arbeit ist die Präsentation eines Algorithmus zur Detektion und Lokalisation von Hustengeräuschen mit Hilfe von Entscheidungsbäumen und Extreme Gradient Boosting. Die verwendeten Auskultationsdaten wurden mit dem LEOSound Lungen-Sound-Monitor (Löwenstein Medical GmbH & Co. KG, Bad Ems) bei stabilen COPD-Patienten im häuslichen Umfeld aufgezeichnet. Die Abstrakte der Audiodaten beträgt 5512 Hz. Zum Training der Modelle wurde 756 Segmente mit einer Länge von 30 Sekunden ausgewählt. Die Validierung erfolgte an 180 Segmenten. Zur Detektion und Lokalisation wurden verschiedene Eigenschaften wie Mel Frequency Cepstral Coefficients (MFCC) und weitere statistische Parameter dieser MFCC verwendet. Ein Modell zur Identifikation von Segmenten mit Husten erzielt, basierend auf einem Entscheidungsbaum, eine Genauigkeit von 95%, eine Sensitivität von 98% und eine Spezifität von 90%. Ein ähnliches Modell, basierend auf Extreme Gradient Boosting, erzielte eine Genauigkeit von 98% (Sensitivität: 98%, Spezifität: 97%). Die anschließende Lokalisation der Ereignisse erzielt unter Verwendung von Entscheidungsbäumen eine Genauigkeit von 92% (Sensitivität: 91%, Spezifität: 92%). Wird der Entscheidungsbaum durch Extreme Gradient Boosting ersetzt, verbessert sich die Genauigkeit auf 95% (Sensitivität: 95%, Spezifität: 95%). Die ersten Resultate zeigen eine Überlegenheit von Extreme Gradient Boosting gegenüber Entscheidungsbäumen. Beide Ansätze erzielen eine hohe Genauigkeit. Zukünftig soll das Modell noch um eine Klassifikation der Hustenqualität (produktiv, nicht produktiv) erweitert werden. Des Weiteren sind weitere Trainingszyklen mit verrauschten Daten geplant, um so das Modell robuster zu gestalten.

P70 Evaluation des MEP-Fragebogens (Monitoring of Exacerbations Probability) zur einfachen Detektion von COPD-Exazerbationen in der pneumologischen Praxis

Autoren Hering T¹, Häckl D², Kossack N³, Krinner A³, Bulenda D⁴, Horst M⁴

Institute 1 Facharzt für Innere Medizin, Lungen- & Bronchialheilkunde; Lungenarztpraxis Tegel; 2 Wig2 Institut; 3 Wig2; 4 Med Wiss GmbH

DOI 10.1055/s-0039-3403204

Hintergrund: COPD ist die dritthäufigste Todesursache und stellt mit rund 6,8 Mio. Patienten eine hohe Morbiditätslast dar. Exazerbationen (EBs) verschlechtern die Lebensqualität, den Krankheitsverlauf und sind der häufigste Grund für Hospitalisierung und Tod der Patienten. Das Erreichen einer stabilisierten Lungenfunktion kann die Lebensqualität verbessern und Sterblichkeit reduzieren. Die Identifizierung von EBs ist daher unerlässlich für die Therapie-Strategie. Die etablierten CAT- und EXACT-PRO-Fragebögen eignen sich jedoch nicht zur Erfassung von EBs. Der neue MEP-Fragebogen könnte als einfaches Tool der Detektion von EBs dienen. In 5 Ja/Nein-Fragen können Infos zu vergangenen EBs ermittelt werden (Pneumologie 2016; 70: 98–102).

Studiendesign: Der MEP-Fragebogen wird in dieser prospektiven, nicht-interventionellen Beobachtungsstudie in 20 pneumologischen Praxen bei 1000 Patienten über 2 Jahre im Vergleich zu EXACT-PRO evaluiert.

Studienziel: Darstellung der Sensitivität und Spezifität des MEP-Tools in der Erfassung von EBs im Vergleich zu EXACT-PRO.

Ergebnisse: Darstellung der Ergebnisse einer Zwischenauswertung auf Basis der bis zum Dez. 2019 verfügbaren Patientendaten. Diese Zwischenergebnisse werden voraussichtlich die Daten von 600 COPD-Patienten darstellen. Neben einer Analyse der behandelten COPD-Patienten werden erste Erkenntnisse zur Güte der Detektion von Exazerbationen anhand des MEP-Fragebogens vorgestellt.

Ausblick: Die Studie soll zeigen, dass die Verwendung des MEP-Fragebogens im pneumologischen Praxisalltag geeignet ist, um auf einfache Art und Weise COPD-Patienten mit häufigen EBs besser zu erfassen, damit diese zukünftig besser versorgt werden können.

P307 Multidimensionale Erfassung des Phänomens Dyspnoe bei COPD während einer Exazerbation und in stabilem Zustand

Autoren Stump A¹, Schröder M¹, Domanski U¹, Jansen V², Nilius G³

Institute 1 Kem | Evang. Kliniken Essen-Mitte; 2 Praxis; 3 Klinik für Lungenheilkunde, Allergologie, Schlaf- & Beatmungsmedizin, Kem | Evang. Kliniken Essen-Mitte, Evang. Krankenhaus Essen-Steele

DOI 10.1055/s-0039-3403205

Hintergrund: Das Multidimensionale Dyspnoe Profil (MDP) ist ein Fragebogen zur multidimensionalen Erfassung des Symptoms Dyspnoe. Dyspnoe gilt als eigenständiger Prädiktor für Mortalität bei älteren Patienten, Herz-erkrankungen oder chronisch obstruktiver Bronchitis. Subjektiven Parametern kommt in der Einteilung der Schwere der COPD eine hohe Bedeutung zu.

Methode: In dieser multizentrischen, prospektiven Kohortenstudie werden COPD Patienten bei schwergradiger Exazerbation bei Krankenhauseinweisung und kurz vor Entlassung mit dem MDP befragt. Eine weitere Patientengruppe wird im Rahmen der Kontrollvisiten beim niedergelassenen Pneumologen einmalig mit dem MDP untersucht.

Ergebnisse: Bislang wurden 12 Patienten bei Klinikeinweisung und Entlassung mit dem MDP untersucht (weiblich: 3; Alter: 61,5 ± 14,2; BMI: 25,9 ± 6,9; FEV1: 1,3L ± 0,9; COPD Gold II–IV), sowie 17 Patienten während Kontrollvisiten in der fachärztlichen Praxis (weiblich: 4; Alter: 66,1 ± 8,7; BMI: 25,6 ± 5,6; FEV1: 1,3L ± 0,4, COPD Gold II–IV).

Die Ergebnisse der MDP Skalen im Überblick siehe ► **Tab. 1**.

Schlussfolgerung: Die ersten Ergebnisse legen nahe, dass der Grad der Luftnot im Laufe einer akuten Exazerbation abfällt, aber zum Zeitpunkt der Entlassung noch höher liegt als in einer stabilen Phase der Erkrankung. Möglicherweise ist der MDP ein geeignetes Instrument, um das Ausmaß des Phänomens Luftnot bei COPD Patienten besser erfassen zu können. Hierfür sind jedoch Untersuchungen an größeren Kollektiven notwendig.

► Tab. 1

MDP Skalen:	COPD Exazerbation						COPD Stabil		
	Aufnahme			Entlassung			Kontroll-Visite		
	N	MW	SD	N	MW	SD	N	MW	SD
A1 Skala: Unannehmlichkeit des Atemgefühls (0–10)	12	4,5	2,1	12	3,3	2,0	17	2,5	1,6
SQ Skala: Muskularbeit/Kraftaufwand	12	4,6	3,5	12	3,3	2,3	17	1,5	1,9
SQ Skala: Erstickungsgefühl/Lufthunger	12	4,5	2,8	12	2,7	2,0	17	2,2	2,7
SQ Skala: Enge Lungen/Brustkorb	12	4,5	2,7	12	3,3	2,6	17	2,1	2,2
SQ Skala: Konzentration auf die Atmung	12	4,1	3,1	12	3,3	2,7	17	1,8	2,6
SQ Skala: Viel atmen	12	4,8	3,0	12	4,3	2,8	17	2,8	3,1
A2 Skala: Deprimiert	12	4,4	3,1	12	3,3	3,7	17	1,6	2,2
A2 Skala: Besorgt	12	4,9	3,5	11	3,1	2,9	17	2,9	2,7
A2 Skala: Frustriert	12	3,9	3,1	11	3,2	3,1	17	1,9	2,9
A2 Skala: Verärgert	12	4,6	3,5	11	2,7	3,0	17	2,3	3,3
A2 Skala: Ängstlich	12	4,8	3,8	12	3,8	4,1	17	2,8	3,3

P161 The impact of COPD on polyneuropathy: results from the German COPD cohort COSYCONET

Autoren Kahnert K¹, Foehrenbach M², Lucke T³, Alter P⁴, Trudzinski FC⁵, Bals R⁶, Lutter J⁷, Timmermann H⁸, Söhler S⁹, Förderreuther S¹⁰, Nowak D¹¹, Watz H¹², Waschki B¹³, Behr J¹⁴, Welte T¹⁵, Vogelmeier C¹⁶, Jörres R¹⁷

Institute 1 Department of Internal Medicine V, Respiratory Medicine and Thoracic Oncology, Thoracic Oncology Centre Munich, Ludwig-Maximilians-Universität München, Member of the German Center for Lung Research (Dzl Cpc-M); 2 Institute and Clinic for Occupational, Social and Environmental Medicine, LMU Munich; 3 Klinikum der Universität München; 4 Department of Medicine, Pulmonary and Critical Care Medicine, University Medical Center Giessen and Marburg, Philipps University of Marburg (Umr); 5 Innere Medizin V, Pneumologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg; 6 Innere Medizin V, Pneumologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg; 7 Helmholtz Zentrum München, Institut für Gesundheitsökonomie und Management Im Gesundheitswesen; Comprehensive Pneumology Center Munich (Cpc-M), Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (Dzl); 8 Schwerpunktpraxis Colonaden Hamburg; 9 Philipps-Universität Marburg; 10 Ludwig-Maximilians-Universität München; Innenstadtambulanz; Neurologischer Konsildienst der LMU; 11 Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin; Klinikum der LMU München; Comprehensive Pneumology Center; 12 Pneumologisches Forschungsinstitut an der Lungenclinik Grosshansdorf; 13 Department of General and Interventional Cardiology, University Heart Center Hamburg; 14 Medizinische Klinik und Poliklinik V, Klinikum der LMU München, Comprehensive Pneumology Center; 15 Klinik für Pneumologie, Medizinische Hochschule Hannover; 16 Innere Medizin, Sp Pneumologie, Universitätsklinikum Gießen u. Marburg, Standort Marburg; 17 Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Klinikum der Universität München
DOI 10.1055/s-0039-3403206

Background: Peripheral neuropathy is a common comorbidity in COPD, for which various associations with COPD characteristics have been reported. We aimed to identify effects of changes associated with COPD on neuropathy, distinguishing between direct and indirect associations.

Methods: We used visit 4 data of the COPD cohort COSYCONET, which included indicators of polyneuropathy (repeated tuning fork, monofilament testing), excluding patients with diabetes a/o increased HbA1c. These indicators were analysed for the association with COPD characteristics, including lung function, blood gases, 6-minute walk distance (6-MWD), the timed-up-

and-go-test (TUG), exacerbation risk according to GOLD, C-reactive protein (CRP), and ankle-brachial index (ABI). Based on the results of conventional regression analyses adjusted for age, BMI, packyears and gender, we utilized structural equation modelling (SEM) to quantify the network of direct and indirect relationships between parameters.

Results: 606 patients were eligible for analysis. The indices of polyneuropathy were highly correlated with each other and related to base excess (BE), ABI and TUG. ABI depended on neuropathy and 6-MWD, exacerbations depended on FEV₁, 6-MWD and CRP. The associations could be summarized into a SEM comprising polyneuropathy as a latent variable (PNP) with three measured indicator variables. Importantly, PNP was directly dependent on BE and ABI. When also including patients with diabetes and/or elevated values of HbA1c (n = 742) the SEM remained virtually the same.

Conclusion: We identified BE and ABI as major determinants of peripheral neuropathy in patients with COPD. All other associations, particularly those with lung function and physical capacity, were indirect. These findings underline the importance of alterations of the micromilieu associated with COPD, in particular vascular status and the degree of metabolic compensation.

P287 Genderspezifische Aspekte in der Emphysem-diagnostik

Autoren Kühne S¹, Hoffmann P¹, Hoffmann C¹, Rott C², Witt C¹, Liebers U¹
Institute 1 Arbeitsbereich Ambulante Pneumologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin; 2 University Heidelberg, Fakultät Mannheim
DOI 10.1055/s-0039-3403207

Einleitung: Die COPD-Leitlinie empfiehlt eine endoskopische Lungenvolumenreduktion ab einem RV $\geq 175\%$ und einer FEV₁ $\leq 45\%$ /Soll. Im Rahmen der Evaluation für die Lungenvolumenreduktion fielen diskrepante Korrelationen zwischen Lungenfunktion und Computertomogramm hinsichtlich des Emphysemgrades auf. Folglich könnte eine kombinierte quantitative Analyse der bildgebenden und lungenfunktionellen Diagnostik die Selektion der Patienten zur Lungenvolumenreduktion optimieren.

Ziele: Ziel der Studie war es, den Zusammenhang zwischen CT-morphologischen Kriterien des Emphysems und der Lungenfunktion besser zu verstehen und verbesserte Parameter und Cut-off-Werte für ein höhergradiges Emphysem zu finden.

Methoden: In dieser Studie wurden retrospektiv die CT-Daten von 112 Patienten (COPD II–IV, 29% weiblich, 71% männlich) mittels des Programmes MeVisPULMO 3D (Fraunhofer MEVIS) analysiert und das LAV (low attenuation volume) mit der Lungenfunktion verglichen. Das Vorhandensein von einem

LAV $\geq 20\%$ wurde als Destruktionsniveau für ein höhergradiges Lungenemphysem definiert. Es wurden die Korrelationskoeffizienten berechnet und eine ROC-Analyse zur Berechnung von verbesserten Cut-off-Werten durchgeführt.

Ergebnisse: Bei männlichen Patienten wurde eine signifikante Korrelation zwischen RV (Spearman-Rho $\rho = 0,377$, $P = 0,001$) und FEV₁ ($\rho = -0,344$, $P = 0,002$) mit dem LAV nachgewiesen, bei den Frauen jedoch nicht (RV: $P = 0,146$, FEV₁: $P = 0,150$). Vielmehr wies bei den Frauen die DLCOcSB die stärkste Korrelation mit dem LAV auf ($\rho = -0,731$, $P < 0,001$). Mit den Kriterien der Leitlinie (RV $\geq 175\%$ und FEV₁ $\leq 45\%$) konnte für die Gesamtkohorte eine Sensitivität von 91,2% und eine Spezifität von 47,7% für das Vorhandensein eines LAV $\geq 20\%$ erreicht werden. Durch Berechnung eines Cut-off für DLCOcSB in der weiblichen Kohorte konnte die Sensitivität auf 92,3% und die Spezifität auf 87,5% erhöht werden. Diese Schärfung der diagnostischen Aussage zeigte sich bei männlichen Patienten nicht.

Schlussfolgerungen: Unsere Ergebnisse zeigen, dass in der kombinierten funktionellen und bildgebenden Emphysemdiagnostik die geschlechterspezifischen Unterschiede bei einem personalisierten Therapieansatz mitberücksichtigt werden sollten.

P262 Patients in clinical trials on COPD triple therapy compared to real world populations

Autoren Kardos P¹, Buhl R², Crieé CP³, Obermoser V⁴, Berschneider K⁵, Vogelmeier C⁶, Worth H⁷

Institute 1 Lungenpraxis Maingau; 2 Universitätsmedizin Mainz; Med. Klinik; Schwerpunkt Pneumologie, III.; 3 Pneumologie, Beatmungsmedizin/Schlaflabor; Evangelisches Krankenhaus Göttingen-Weende; Department of Sleep and Respiratory Medicine, Evangelical Hospital Goettingen-Weende, Bovenden, Germany; 4 Novartis Pharma GmbH; 5 Noivartis Pharma GmbH; 6 Department of Medicine, Pulmonary and Critical Care Medicine, University Medical Centre Giessen and Marburg, Phillips-University Marburg, Germany, Member of the German Centre for Lung Research (Dzl); Universitätsklinikum Giessen and Marburg; 7 Facharztforum Fürth; Pneumologische Praxis Dr. Kellermann

DOI 10.1055/s-0039-3403208

Introduction: Randomized clinical trials (RCTs) regularly include populations defined by narrow inclusion/exclusion criteria. To guide general treatment decisions it is therefore crucial to understand the validity of a specific trial in the general COPD population. Recently, large RCTs on the effectiveness of triple vs. dual therapies in COPD have been published. Here we report the frequency of patients matching inclusion criteria of TRIBUTE, IMPACT and KRONOS in the real-life DACCORD cohort.

Methods: DACCORD is a prospective, non-interventional, 'real-life' study conducted in Germany. Patients were required to fulfill criteria for the German COPD disease management program (DMP) including spirometry and to either initiate or change COPD maintenance medication prior to study entry. Criterion for exclusion was participation in the Asthma DMP and participation in a RCT.

CAT total score and spirometry were evaluated annually and exacerbations were captured every 3 months during follow-up. To allow for a high quality of prospectively assessed data in DACCORD, inclusion criteria of the 3 RCTs were evaluated at the end of the 2 year follow-up period. ► **Table 1** shows the selection of inclusion criteria evaluated.

Results: All of the 6611 analyzed patients were > 40 years. 19.4% of patients were non-smokers and 17.5% had a CAT score < 10 . 20.4% of patients had an exacerbation in the prior year, of whom 13.8% had 1 exacerbation, 6.6% had ≥ 2 exacerbations and 2.9% had severe exacerbations. Mean FEV₁ predicted was 63.2%. In summary 1.8%, 5.4% and 24.0% of patients in DACCORD would qualify for TRIBUTE, IMPACT or KRONOS, respectively.

Conclusion: A high proportion of patients in the DACCORD real-life study would not meet the selective inclusion criteria for the above RCTs. Hence, it is questionable whether results of these RCTs can be extrapolated to the DACCORD cohort. While the selection of the right population is crucial for RCTs to generate valid answers to specific research questions, our results strongly support the need to understand how RCT findings apply in more pragmatic settings.

P253 CAT score single item analysis in patients with COPD: results from COSYCONET

Autoren von Siemens M¹, Alter P², Lutter J³, Kauczor HU⁴, Jobst BJ⁵, Bals R⁶, Trudzinski FC⁷, Söhler S⁸, Behr J⁹, Watz H¹⁰, Waschki B¹¹, Bewig B¹², Jones P¹³, Welte T¹⁴, Vogelmeier C¹⁵, Jörres R¹⁶, Kahnert K¹⁷

Institute 1 Institute and Outpatient Clinic for Occupational, Social and Environmental Medicine; 2 Department of Medicine, Pulmonary and Critical Care Medicine, University Medical Center Giessen and Marburg, Philipps University of Marburg (Umr); 3 Helmholtz Zentrum München, Institut für Gesundheitsökonomie und Management im Gesundheitswesen; Comprehensive Pneumology Center Munich (Cpc-M), Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (Dzl); 4 Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie; 5 Department of Diagnostic & Interventional Radiology with Nuclear Medicine, Thoraxklinik at the Radiologische Klinik; 6 Innere Medizin V, Pneumologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg; 7 Innere Medizin V, Pneumologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg; 8 Philipps-Universität Marburg; 9 Medizinische Klinik und Poliklinik V, Klinikum der LMU München, Comprehensive Pneumology Center; 10 Pneumologisches Forschungsinstitut an der Lungenclinic Grosshansdorf; 11 Department of General and Interventional Cardiology, University Heart Center Hamburg; 12 University Hospital of Schleswig-Holstein, Campus Kiel; 13 Glaxosmithkline GmbH & Cokg; 14 Klinik für Pneumologie, Medizinische Hochschule Hannover; 15 Department of Medicine, Pulmonary and Critical Care Medicine, University Medical Centre Giessen and Marburg, Phillips-University Marburg, Germany, Member of the German Centre for Lung Research (Dzl), Department of Medicine, Pulmonary and Critical Care Medicine, University Medical Center Giessen and Marburg, German Center for Lung Research (Dzl), Marburg, Germany; 16 Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Klinikum der Universität München; LMU München; 17 Department of Internal Medicine V, Respiratory Medicine and Thoracic Oncology, Thoracic Oncology Centre Munich, Ludwig-Maximilians-Universität München, Member of the German Center for Lung Research (Dzl Cpc-M) DOI 10.1055/s-0039-3403209

The COPD Assessment Test (CAT) is in widespread use for the evaluation of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). We assessed whether the CAT items carry additional information beyond the sum score regarding COPD characteristics including emphysema.

Patients of GOLD grades 1 to 4 from the COPD cohort COSYCONET (German COPD and Systemic Consequences – Comorbidities Network) with complete CAT data were included (n = 2270), of whom 493 had chest CT evaluated for the presence of emphysema. Comorbidities and lung function were assessed following standardised procedures. Cross-sectional data analysis was based on multiple regression analysis of the single CAT items against a panel of comorbidities, lung function, or CT characteristics (qualitative score, 15th percentile of mean lung density), with age, BMI and gender as covariates. This was supported by exploratory factor analysis.

Regarding the relationship to comorbidities and emphysema, there were marked differences between CAT items, especially items 1 and 2 versus 3 to 8. This grouping was basically confirmed by factor analysis. Items 4 and 5, and to a lower degree 1, 2 and 6, appeared to be informative regarding the presence of emphysema, whereas the total score was not or less informative. Regarding comorbidities, similar findings as for the total CAT score were obtained for the modified Medical Research Council scale (mMRC) which was also informative regarding emphysema.

Our findings suggest that the usefulness of the CAT can be increased if evaluated on the basis of single items which may be indicating the presence of comorbidities and emphysema.

► **Table 1** Inclusion criteria for TRIBUTE, IMPACT and KRONOS.

	TRIBUTE	IMPACT	KRONOS
FEV ₁ /FVC	< 0.7	< 0.7	< 0.7
Lung function	Post-bronchodilator FEV ₁ < 50% pred.	≥ 1 moderate or severe exacerbation if post-bronchodilator FEV ₁ < 50% pred.	Post-bronchodilator FEV ₁ < 80% and ≥ 25 pred.
Exacerbation history	≥ 1 moderate or severe exacerbation in previous 12 months	or ≥ 2 moderate or ≥ 1 severe COPD exacerbation if post-bronchodilator FEV ₁ 50–80% pred. in the prior year	Patients were not required to have an exacerbation history
Medication prior to screening	LAMA or dual therapy (i.e. ICS+LABA, ICS+LABA or LABA+LABA) for ≥ 2 months prior to screening	Existing COPD maintenance treatment for ≥ 3 months prior to screening	LABA/LAMA, LABA/ICS, LAMA/ICS or LABA/LAMA/ICS prior to baseline
Age	≥ 40	≥ 40	≥ 40 and ≤ 80
Smoking history	Smokers or ex-smokers ≥ 10 pack-years	Smokers or ex-smokers ≥ 10 pack-years	Smokers or ex-smokers ≥ 10 pack-years
CAT	≥ 10	≥ 10	≥ 10

P236 Pulmonary Hypertension in COPD: Is it worth looking for?

Autoren Matthes S¹, Priegnitz C², Tremml M³, Anduleit N³, Richter K³, Kietzmann I³, Herkenrath SD⁴, Hagemeyer L⁵, Milger K⁶, Randerath WJ⁷

Institute 1 Institute of Pneumology and Allergology, Center of Sleep Medicine and Respiratory Care, Bethanien Hospital; 2 Praxis Dr. Nothofer; 3 Institut für Pneumologie an der Universität zu Köln; 4 Institut für Pneumologie an der Universität zu Köln, Krankenhaus Bethanien gGmbH, Klinik für Lungen- und Bronchialerkrankungen; 5 Klinik für Pneumologie und Allergologie, Krankenhaus Bethanien gGmbH; 6 Medizinische Klinik V, Comprehensive Pneumology Center (Cpc-M), Mitglied des Dzl, Klinikum der Universität München; Department of Internal Medicine V, Ludwig-Maximilians-University of Munich, Germany; Comprehensive Pneumology Center (Cpc-M), Member of the German Center for Lung Research (Dzl), Munich, Germany; 7 Klinik für Pneumologie und Allergologie, Zentrum für Schlaf- und Beatmungsmedizin, Krankenhaus Bethanien GmbH, Solingen
DOI 10.1055/s-0039-3403210

Background and Aim: Pulmonary hypertension (PH) is a known complication of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) but is it worth screening for in the average hospitalized COPD patient? We examined prevalence, quality of life (QoL) and 5-year survival.

Methods: We conducted a prospective, observational study of patients admitted with COPD at a university-affiliated respiratory hospital from September 2011 to September 2013. Lung function tests, NT-proBNP, echocardiography and right-heart catheter (RHC) were recorded. Patients completed 3 QoL questionnaires (SGRQ, CAMPHOR, SF-12). Patients were followed up in August 2019 for survival analysis.

Results: 151 patients with COPD (FEV₁ 0.54 L ± 1.08) and 15 PH patients were recruited (90 female, age 65.6 ± 9.9). 4 groups were formed: COPD alone, COPD with echocardiographic suspicion of PH, COPD with confirmed PH (mean pulmonary artery pressure, mPAP, ≥ 25 mmHg at RHC), PH alone (control group). The prevalence of PH at echocardiography was 17.9% (27/151) and 7.9% (12/151) via RHC. The average mPAP was 37.67 ± 11.13 mmHg. Lower FEV₁ did not predispose to PH (mean FEV₁ in COPD without PH = 42.72 ± 18.79 Vs. 51.46 ± 20.91 in COPD with PH, p = 0.13), although severe hypoxemia did (p < 0.05). QoL was reduced equally in all groups. Follow-up analysis of 110/161 patients (COPD n = 83, COPD with suspected PH n = 10, COPD with confirmed PH n = 9, PH alone n = 8) showed 60% overall survival at 5 years. There was no difference in the Kaplan-Meier 5-year survival curves between COPD patients with and without PH (p = 0.7).

Conclusion: The presence of concomitant PH did not worsen the quality of life or negatively impact upon 5-year survival in this cohort of COPD patients.

This data does not support the systematic screening of patients with COPD in order to identify the presence of PH.

P279 Benefits of tiotropium/olodaterol compared with tiotropium in patients receiving COPD LAMA at baseline: pooled analysis of 4 clinical trials

Autoren Buhl R¹, Singh D², de la Hoz A³, Voß F³, Ferguson GT⁴

Institute 1 Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz; 2 Manchester University Hospital NHS; 3 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. Kg; 4 Pulmonary Research Institute of Southeast Michigan
DOI 10.1055/s-0039-3403211

Background: TONADO and OTEMTO were large, randomised, double-blind, Phase III trials that demonstrated the efficacy of tiotropium/olodaterol (T/O) compared with tiotropium (tio) in COPD.

Aim: We pooled data from TONADO and OTEMTO to investigate the effect on symptoms and lung function of stepping up treatment from tio to T/O in patients who received only tio at baseline.

Methods: TONADO 1+2 (NCT01431274/NCT01431287) were 52-week studies and OTEMTO 1+2 (NCT01964352/NCT02006732) were 12-week studies in patients with COPD with FEV₁ < 80% predicted in TONADO and ≥ 30% and < 80% predicted in OTEMTO. In this post hoc analysis, we examined the treatment differences between T/O 5/5 µg and tio 5 µg at 12 weeks in patients who received LAMA monotherapy at baseline. 98% of patients treated with LAMA received tio.

Results: At Week 12, T/O increased trough FEV₁ from baseline compared with tio (0.074 L; 95% CI 0.033, 0.115; ► **Table 1**). Improvements with T/O versus tio were seen in SGRQ total score (-2.68; 95% CI -5.06, -0.29) and TDI score (1.15; 95% CI 0.56, 1.73). There was a greater likelihood of being a TDI responder and a trend towards a greater likelihood of being an SGRQ responder with T/O compared with tio.

Conclusions: In patients with COPD, optimising lung function by stepping up to T/O from tio led to significant improvements in lung function, health status and breathlessness.

► **Tab. 1** Pooled data from TONADO and OTEMTO showing treatment differences in trough FEV₁, SGRQ total score, TDI score and responder analyses after 12 weeks.

	n, T/O / tio	T/O vs. tio mean difference (95% CI)	P value	% responders, T/O/tio	T/O vs. tio, responder analysis odds ratio (95% CI)	p value
Trough FEV ₁ , L	144/147	0.074 (0.033, 0.115)	0.0004		NA	
SGRQ total score	141/142	-2.68 (-5.06, -0.29)	0.0280	57.4/47.9	1.49 (0.93, 2.40)	0.0980
TDI score	140/143	1.15 (0.56, 1.73)	0.0001	57.1/31.5	2.81 (1.71, 4.60)	<0.0001

An SGRQ responder is defined as ≥ 4 -unit improvement of SGRQ total score from baseline; a TDI responder is defined as ≥ 1 -unit improvement of TDI score from baseline.

Abbreviations: CI, confidence interval; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; NA, not applicable; SGRQ, St. George's Respiratory Questionnaire; T/O, tiotropium/olodaterol; TDI, Transition Dyspnoea Index; tio, tiotropium.

P283 Efficacy of tiotropium/olodaterol compared with tiotropium in patients naive to LAMA, LABA and ICS: Pooled analysis of four clinical trials

Autoren Buhl R¹, de la Hoz A², Voß F², Singh D³, Ferguson GT⁴

Institute 1 Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz; 2 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. Kg; 3 Manchester University Hospital NHS; 4 Pulmonary Research Institute of Southeast Michigan
DOI 10.1055/s-0039-3403212

Rationale: The efficacy of tiotropium/olodaterol (T/O) compared with tiotropium (Tio) has been demonstrated in a large Phase III clinical program. We investigated the treatment effect in patients who were not receiving maintenance treatment with long-acting muscarinic antagonists (LAMAs), long-acting β_2 -agonists (LABAs) or inhaled corticosteroids (ICS) at study entry.

Methods: TONADO 1 and 2 (NCT01431274, NCT01431287) and OTEMTO 1 and 2 (NCT01964352, NCT02006732) were randomized, double-blind, parallel-group, Phase III trials in patients with COPD. TONADO 1 and 2 were 52-week studies including patients with post-bronchodilator FEV₁ <80% predicted; OTEMTO 1 and 2 were 12-week studies including patients with post-bronchodilator FEV₁ $\geq 30\%$ and <80% predicted. In this post hoc analysis, we examined the treatment differences between T/O 5/5 μg and Tio 5 μg in trough FEV₁ response, St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) total score change from baseline and Transition Dyspnea Index (TDI) score at 12 weeks in patients who were not receiving LAMA, LABA or ICS, as monotherapy or combination therapy, at baseline in all four studies.

Results: The four trials included 1,078 patients in the T/O and Tio arms who were not receiving LAMA, LABA or ICS at trial enrollment. The pooled analysis shows a significantly greater increase in trough FEV₁ from baseline with T/O compared with Tio at Week 12 (0.056 L; 95% confidence interval [CI] 0.033–0.079; $P < 0.0001$) (► **Table 1**). There were significant improvements with T/O versus Tio in SGRQ total score (-1.780; 95% CI -3.126 to -0.434; $P = 0.0096$) and TDI score (0.409; 95% CI 0.077–0.741; $P = 0.0158$) at Week 12. There was a greater chance of being an SGRQ responder (≥ 4 unit improvement) with T/O treatment (59.6% of patients) than Tio (48.8% of patients; odds ratio 1.5443; 95% CI 1.2014–1.9851; $P = 0.0007$), and a TDI responder (≥ 1 -unit improvement) with T/O (63.3% of patients) than with Tio (55.0% of patients; odds ratio 1.4327; 95% CI 1.1101–1.8489; $P = 0.0057$).

Conclusions: There were greater improvements in lung function, health status and breathlessness with T/O compared with Tio in patients who were not receiving LAMA, LABA or ICS at baseline, suggesting that T/O may be an effective first-line option for treatment-naïve patients with COPD who have poor lung function and/or a high symptom burden.

Posterbegehung (PO12) – Sektion Atmungs-therapeuten und Gesundheitsfachberufe Posterbegehung der Sektion Atemtherapeuten und Gesundheitsfachberufe

P188 Patient centric optimization of a successful soft mist inhaler

Autoren Meisenheimer M¹, Kattenbeck S², Frank M¹, Gardev A¹, Krampe R³, Leiner S¹, Weiland F³

Institute 1 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. Kg; 2 Boehringer Ingelheim International GmbH; 3 Boehringer Ingelheim Microparts GmbH
DOI 10.1055/s-0039-3403213

Introduction: The Respimat Soft Mist™ inhaler, a propellant-free, pocket-sized device generating an inhalable aerosol, was designed to enhance drug delivery to the lungs, reduce the requirements for patient coordination and inspiratory effort, and improve patients' experience and ease of use. Recent updates to the device have focused on making the Respimat more patient-friendly in terms of handling and ease of use, while maintaining the aerosol performance of the original inhaler. These changes have also led to the Respimat being a reusable device, with the potential for reduced environmental impact.

Aims: The aims of the studies presented here were to evaluate general handling and instructions for use (IFU) of the new reusable Respimat and to compare the reusable inhaler with the marketed disposable device.

Methods: A comprehensive human factors engineering process was carried out: two formative usability studies were conducted to evaluate general handling, IFU and to compare the reusable inhaler with the marketed disposable device. Findings were considered in the design process. The usability confirmatory study of the final inhaler design, carried out in 3 countries, was a human factor study to confirm safe use.

Results: In the first formative study, successful assembly and dose administration were observed for all participants. As removal of the lower casing was evaluated to be difficult, the design was improved to enable easy removal. In addition, changes regarding the dose counter design and IFU were implemented, focusing on cartridge replacement. In the second formative study, the reusable inhaler was compared with the current inhaler and rated to be easier to assemble, particularly regarding removal of the lower part of the case and insertion of the drug cartridge. The new dose- and cartridge-counters, indicating remaining number of actuations and inhaler life span, respectively, were appreciated by participants. The final 3-country usability confirmatory study showed that the reusable inhaler can be used safely and effectively with no harmful use errors.

► **Tab. 1** Treatment differences in trough FEV₁, SGRQ total score and TDI score after 12 weeks in TONADO and OTEMTO.

	n T/O / Tio	T/O vs. Tio, mean difference (95% CI)	P value
Trough FEV₁, L			
TONADO	347/375	0.071 (0.042–0.099)	<0.0001
OTEMTO	163/173	0.023 (–0.018 to 0.064)	0.2672
Combined	510/548	0.056 (0.033–0.079)	<0.0001
SGRQ total score			
TONADO	328/353	–1.588 (–3.343 to 0.167)	0.0762
OTEMTO	160/168	–2.203 (–4.336 to –0.070)	0.0429
Combined	488/521	–1.780 (–3.126 to –0.434)	0.0096
TDI score			
TONADO	334/357	0.323 (–0.090 to 0.736)	0.1251
OTEMTO	160/168	0.604 (0.053–1.156)	0.0317
Combined	494/525	0.409 (0.077–0.741)	0.0158

Mixed effect model repeated measures including fixed effects of treatment, study (combined analysis only), planned test day, treatment-by-test day interaction, baseline and baseline-by-test day interaction; patient as a random effect (trough FEV₁ analysis only); spatial power covariance structure for within-patient errors and Kenward–Roger approximation for denominator degrees of freedom.

CI, confidence interval; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; SGRQ, St. George’s Respiratory Questionnaire; T/O, tiotropium/olodaterol; TDI, Transition Dyspnea Index; Tio, tiotropium.

Conclusion: Implementing human factor engineering in the design process led to the development of a reusable soft mist inhaler with improved usability.

P290 Evaluation Atemphysiotherapie in Deutschland

Autoren Hoppe D¹, Becher T²

Institute 1 Zentrum für Physiotherapie M. Lehneis; 2 Robert-Bosch Krankenhaus, Standort Klinik Schillerhöhe; Mukoviszidose Landesverband Baden-Württemberg

DOI 10.1055/s-0039-3403214

Hintergrund: Die Atemphysiotherapie (APT) umfasst eine komplexe Kombination an Behandlungsmaßnahmen, die befund- und patientenorientiert bei pneumologischen Erkrankungen und Mukoviszidose eingesetzt werden. Es existiert weder eine Standardisierung noch eine Zertifizierung der APT. Grundlagen der APT sind in Deutschland Bestandteil der berufsfachschulischen Ausbildung und des grundständigen Studiengangs Physiotherapie. Für eine qualitativ angemessene Betreuung dieser Patienten reichen diese Grundkenntnisse nicht aus. Inhalte und Anforderungen variieren in den Weiterbildungsangeboten erheblich. Von den Leistungserbringern werden zunehmend Qualitätsentwicklung, -sicherung und Evidenznachweise gefordert. Um Konzepte und wissenschaftliche Fragestellungen zu entwickeln, sowie potentielle Versorgungslücken zu erfassen, und Rahmenbedingungen zu optimieren, bedarf es einer Bestandsaufnahme. Mit dieser Studie wurde erstmalig die aktuell praktizierte Atemphysiotherapie in Deutschland erfasst.

Methode: Mittels eines nicht validierten Fragebogens, wurden ca. 600 Zusatzqualifizierte AtemphysiotherapeutInnen, die in den Datenbanken des Mukoviszidose e. V. und der Atemwegsliga registriert sind im Zeitraum 06/07–2019 um Teilnahme an der Onlineumfrage gebeten. Die Umfrage umfasste 30 Fragen, in denen neben demografischen Daten, Qualifikation, Tätigkeitsbereich, Arbeitsmittel und Patientenschulung erhoben wurden.

Ergebnisse: Es ergab sich ein Rücklauf von 123 Fragebögen. Die Ergebnisse zeigen eine nicht homogene physiotherapeutische Versorgung in Deutschland, eine überwiegende Betreuung in niedergelassenen Praxen, unterschiedliche Qualifikationen der TherapeutInnen, fehlende spezifische Hygienepläne und uneinheitliche Vorgehensweisen bei Vorliegen der unterschiedlichen Keimbefunde.

Diskussion: Die klinische Erfahrung zeigt, dass Patienten mit pneumologischen Erkrankungen und CF häufig nicht optimal physiotherapeutisch versorgt sind. Die Ergebnisse können hilfreich sein, die physiotherapeutische Versorgungssituation einzuschätzen und Konzepte zur Standardisierung, Verbesserung und flächendeckenden Versorgung zu entwickeln.

P351 Assessment of Patient Experiences with Respimat in Everyday Clinical Practice

Autoren Taube C¹, Valipour A², Bayer V³, Kondla A⁴, Medvedchikov A⁵, Haakma-Herczegh M⁵, Zehendner C⁴

Institute 1 Department of Pulmonary Medicine, Essen University Hospital; 2 Ludwig Boltzmann Institute for Copd and Respiratory Epidemiology; 3 Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.; 4 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG; 5 Boehringer Ingelheim Rcv GmbH & Co. KG
DOI 10.1055/s-0039-3403215

Rationale: In patients with COPD, inhaler experience may affect compliance and therefore therapeutic success. Two large non-interventional studies (NIS SPIRIT and OTIVACTO), including more than 9,000 patients in total, investigated therapeutic success (primary endpoint, surrogate for physical functioning) and patient satisfaction (secondary endpoints) with tiotropium/olodaterol (T/O) delivered via Respimat. This analysis assessed patient satisfaction with inhalation and handling of the Respimat inhaler.

Methods: Between 2016 and 2017, 9,180 patients received T/O 5/5 µg via Respimat in two non-interventional trials in routine clinical practice in Europe. Each trial encompassed about 6 weeks of an open-label observational period in general and pulmonologist practices. Patient satisfaction with the inhalation delivered via Respimat, satisfaction with regular use and continuation of therapy, were analyzed by Patient Satisfaction Questionnaire at study end.

Results: Most patients were classed as GOLD A or GOLD B patients according to GOLD 2017, and approximately one-fifth of the study population were GOLD D patients (GOLD A 25.59%; GOLD B 46.12%; GOLD C 6.72%; GOLD D 21.56%). The most commonly used COPD therapies prior to the start of study treatment were long-acting muscarinic antagonists (26.96%), long-acting β₂-agonists (LABAs; 14.44%) and LABA/inhaled corticosteroids (11.06%). More than 95% of patients were rather satisfied to very satisfied with inhalation from the Respimat device and with its handling (inhalation: very satisfied

42.04%, satisfied 43.74%, rather satisfied 9.38%; handling: very satisfied 41.02%, satisfied 43.32%, rather satisfied 10.79%). Importantly, patient compliance with dual bronchodilation was high over the observational period, with 98.57% of patients regularly using T/O delivered via Respimat. Patient satisfaction was also reflected by a high proportion of patients continuing T/O via Respimat after completion of the observational period (95.45%).

Conclusion: Our real-world evidence from more than 9,000 patients indicates a high level of satisfaction for inhalation of T/O delivered via Respimat and with handling of the device. A large majority of the study population used the therapy regularly, underlining the importance of the device for COPD patients.

P492 Wie beeinflusst eine pneumologische Rehabilitation (PR) dysfunktionale Atemmuster (DAM) bei Asthmatikern?

Autoren Ebert F¹, Schuler M², Nowak D³, Schwarzkopf L⁴, Szentes B⁴, Limbach M¹, Schultz K¹

Institute 1 Zentrum für Rehabilitation, Pneumologie und Orthopädie, Klinik Bad Reichenhall der Drv Bayern Süd; 2 Abteilung für Medizinische Psychologie, Medizinische Soziologie und Rehabilitationswissenschaften, Universität Würzburg; 3 Institut und Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität; 4 Helmholtz Zentrum München, Img: Institut für Gesundheitsökonomie und Management im Gesundheitswesen
DOI 10.1055/s-0039-3403216

Hintergrund: DAM sind bei Asthmatikern häufig und gehen häufig mit fehlender Asthmakontrolle einher. Der Nijmegen-Questionnaire (NQ [0 ⊖–64 ⊕]) hilft das Ausmaß der DAM zu quantifizieren, Scores >24 Pkt. zeigen ein relevantes DAM an. Die Analyse sollte die Wirkung einer PR auf DAM untersuchen sowie mögliche Korrelationen des NQ mit Asthmakontrolle, Lebensqualität sowie Angst und Depression prüfen.

Methode: Wir analysierten Daten der EPRA-RCT (3-wöchige PR, Wartegruppendesign). Erhoben wurden Asthmakontrolle (ACT [5 ⊖–25 ⊕]), Depression (PHQ-9 [0 ⊖–27 ⊕]), Angst (GAD-7 [0 ⊖–21 ⊕]) und Lebensqualität ([AQLQ 1 ⊖–7 ⊕]) zu T0 (1 Monat vor PR der IG), T2 (Reha-Ende der IG) und T3 (3 Monate nach PR der IG). Die noch nicht rehabilitierte KG wartete zu diesen Zeitpunkten noch auf die PR. Ausgewertet wurden die NQ-Scores beider Gruppen zu T0, T2 und T3, zudem wurden Pearson-Korrelationen zu T0 gerechnet.

Ergebnisse: Eingeschlossen wurden n=412 Patienten (m=57,5%, w=42,5%) mit nicht kontrolliertem Asthma (ACT 13,0 ± 3,7). Mittleres FEV1: 81,2 ± 21,5%pred.), mittleres Alter 51,1 ± 8,8 Jahre. Es fanden sich mittelhohe bis hohe, jeweils signifikante (p<0.0001) Pearson-Korrelationen für ACT, AQLQ, GAD, PHQ (0,43, 0,63, 0,79 und 0,63). Direkt nach PR und auch 3 Monate später fanden sich in der IG signifikant gebesserte NQ-Scores im Vergleich zur noch nicht rehabilitierten KG (s. ► **Abb. 1**).

Diskussion: Der NQ als Parameter einer DAM korreliert signifikant mit den Scores von LQ, Angst, Depression sowie der ACT. 3 Monate nach PR findet sich eine signifikante Verbesserung der NQ-Scores. Die Verringerung von DAM dürfte zu den starken Effekten der PR auf die ACT, die LQ sowie Angst und Depression beitragen.

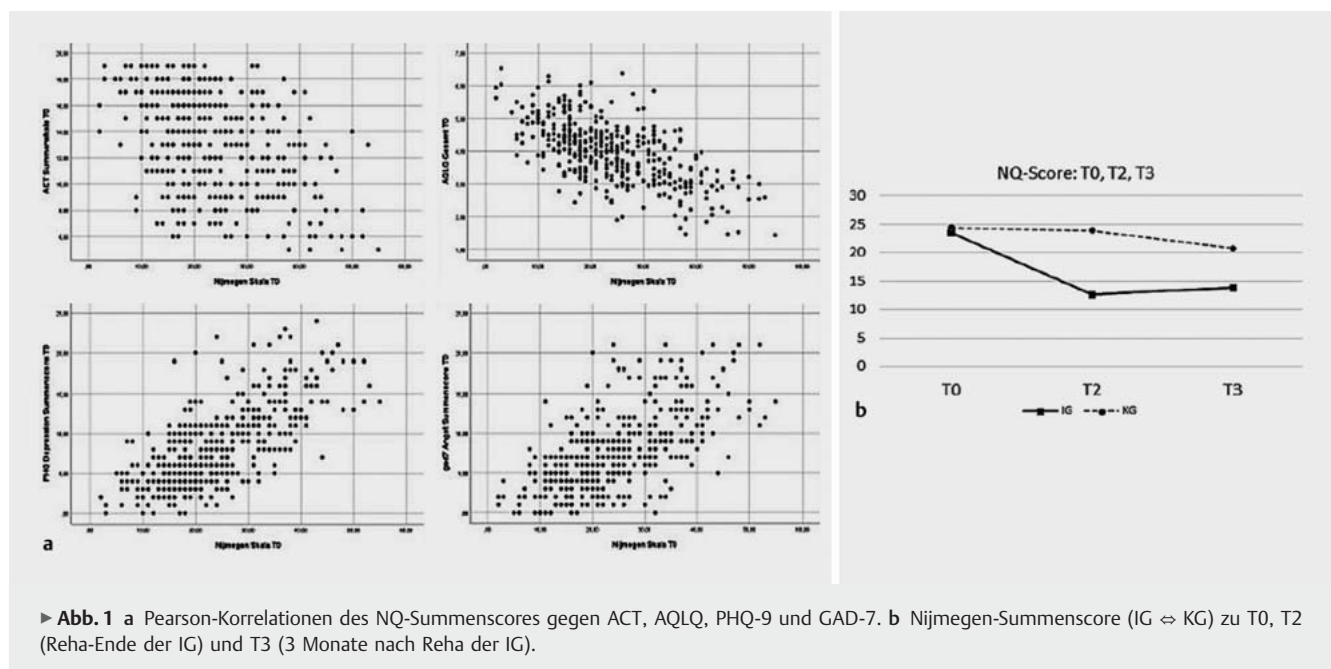
Freie Vorträge (FV07) – Sektion Zellbiologie From bench to bedside

FV464 Loss of the classical transient receptor potential 3 partially protects from hypoxia-induced pulmonary hypertension in mouse

Autoren Mayer C¹, Erb A¹, Kraut S¹, Birnbaumer L², Seeger W³, Dietrich A⁴, Weißmann N¹, Brosien M¹

Institute 1 Cardio-Pulmonary Institute (Cpi), Universities of Giessen and Marburg Lung Center (Ugmlc), Member of the German Center for Lung Research (Dzl), Justus-Liebig-University, Giessen, Germany; 2 Neurobiology Laboratory, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, North Carolina; Faculty of Medical Sciences, Institute of Biomedical Research, Catholic University of Argentina, Buenos Aires, Argentina; 3 Cardio-Pulmonary Institute (Cpi), Universities of Giessen and Marburg Lung Center (Ugmlc), Member of the German Center for Lung Research (Dzl), Justus-Liebig-University, Giessen, Germany; Max-Planck Institute for Heart and Lung Research, Member of the Dzl, Bad Nauheim, Germany; 4 Walther-Straub-Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Member of the Dzl, Ludwig-Maximilian University Munich, Munich, Germany
DOI 10.1055/s-0039-3403217

Chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension (CHPH) is a severe disease where patients suffer from exertional dyspnoea, chest pain, fatigue and dizziness.



ness. The raise in right ventricular systolic pressure (RVSP) causes a dilatation of the right ventricle, which can result in right heart insufficiency and malignant cardiac arrhythmia. CHPH is caused by the remodelling of the pulmonary arteries in hypoxic conditions at high altitude or due to lung diseases. It leads to increased pulmonary arterial pressure (PAP) and pulmonary vascular resistance (PVR). In acute hypoxia the physiological mechanism of hypoxic pulmonary vasoconstriction (HPV) leads to a better perfusion of the superior ventilated areas. This process is physiological and fully reversible. The pathomechanism of the remodelling in CHPH is largely unknown. There is evidence that the increased proliferation of pulmonary arterial smooth muscle cells (PASMCs) result in reduced vessel diameter and increased contractility. Both are driven by intracellular calcium concentration. Classical transient receptor potential (TRPC) channels which belong to voltage-independent calcium channels consist of seven types with a largely unknown role in CHPH. They can form homo- and heterotetrameric cation channels which are selective for calcium and sodium. It was already shown that TRPC6 deficient mice lack HPV in response to acute hypoxia. Furthermore, TRPC1 deficient mice were characterized by a lower increase in RVSP, less remodelling and reduced PASMC proliferation after exposure to chronic hypoxia. This work focuses on the possible role of TRPC3 in HPV and CHPH. Acute and sustained hypoxic response was not altered by TRPC3 loss. However, TRPC3 deficient mice developed a milder increase of RVSP and a reduced remodelling of small pulmonary vessel after three weeks of hypoxia. In addition, gender specific differences were analysed but no correlation between gender, condition and genotype was observed.

In conclusion TRPC3 influences the development of CHPH and might be a potent target in CHPH therapy.

FV300 Role for the PD-1/PD-L1 axis in the development of COPD

Autoren Ritzmann F¹, Vella G¹, Angenendt A², Lis A², Herr C¹, Bals R¹, Beisswenger C¹

Institute 1 Department of Internal Medicine V, University of Saarland Medical Center, Germany; 2 Biophysics, Center for Integrative Physiology and Molecular Medicine, School of Medicine, Saarland University, Homburg, Germany

DOI 10.1055/s-0039-3403218

Background: Smoking is the main cause for the development of the chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Bacterial pathogens (e.g. Nontypeable *Haemophilus influenzae* (NTHi)) are frequently found in lungs of stable COPD patients. Antibodies that specifically block the receptor programmed death 1 (PD-1) have demonstrated efficacy as therapeutic agents for non-small cell lung cancer.

Methods: Mice were chronically exposed to CS or NTHi and treated with an antibody targeting PD-1 or an isotype antibody. Concentrations of PD-1 and PD-L1 were measured in serum collected from stable COPD patients and during acute exacerbations (AECOPD) and in BAL fluids of stable patients.

Results: Chronic exposure of mice to CS or NTHi associated with an increased expression of PD-1 and PD-L1 in lung tissue. Anti-PD-1 treatment decreased lung damage and neutrophilic inflammation. PD-L1 concentrations correlated positively with PD-1 concentrations in serum and BAL fluids. The ratio of PD-1 to PD-L1 in BAL fluids correlated with disease severity (FEV1 predicted, GOLD III/IV).

Conclusions: The PD-1/PD-L1 axis is involved in the development of inflammation and tissue destruction in COPD. Inflammation-induced activation of the PD-1 pathway may contribute to disease progression.

FV448 Administering antibiotics during pregnancy increases offspring asthma severity in a dose-dependent manner

Autoren Alhasan M¹, Cait A², Heimesaat M³, Blaut M⁴, Klopffleisch R⁵, Conlon TM⁶, Yildirim A⁶, Sodemann EB⁷, Bereswill S³, Conrad M¹

Institute 1 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institute for Microbiology, Infectious Diseases and Immunology; 2 Department of Microbiology and Immunology, University of British Columbia; 3 Institute of Microbiology, Infectious Diseases and Immunology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Free University of Berlin, Humboldt University of Berlin and Berlin Institute of Health; 4 Department of Gastrointestinal Microbiology, German Institute of Human Nutrition Potsdam-Rehbruecke, Germany; 5 Department of Veterinary Medicine, Free University of Berlin; 6 Comprehensive Pneumology Center (Cpc), Institute of Lung Biology and Disease, Helmholtz Zentrum München, Member of the German Center for Lung Research (Dzl); 7 Charité – Universitätsmedizin Berlin

DOI 10.1055/s-0039-3403219

Introduction: Many retrospective studies have linked asthma, the leading chronic disease in children worldwide, with antibiotic use during pregnancy or in early life. However, neither the causal relationship nor the possible mechanisms have been clearly defined. Additionally, existing mouse models treat both mothers and offspring with antibiotic, making it difficult to investigate the maternal/prenatal contribution to offspring asthma susceptibility. To deal with these issues, we designed a model where treatment of mothers with antibiotic only during pregnancy results in increased offspring asthma severity.

Methods: BALB/c mice were mated and treated orally from gestation day 8 to 17 with vancomycin; three different vancomycin concentrations were tested and control mothers were treated with water. At weaning offspring were sensitized and challenged with OVA using an experimental asthma protocol. To assess the asthma phenotype, serum antibodies, bronchoalveolar lavage cell counts, airway reactivity, lung tissue inflammation and lung tissue goblet cells were analysed. Gut microbiota analysis was performed using both maternal and offspring faeces. Offspring caecum content was taken for short chain fatty acid analysis.

Results: Allergic offspring from vancomycin treated mothers showed increased allergic airway inflammation compared to allergic offspring from control mothers. This was evidenced by, increased: airway reactivity, BAL cell counts, lung tissue inflammation and goblet cells, however, no significant differences were found in serum antibodies. Analysis of the intestinal microbiota revealed microbial dysbiosis in the mothers that was mirrored in the offspring at weaning and after allergy induction. This microbial dysbiosis was associated with significantly reduced caecal SCFA concentrations in allergic offspring.

Conclusion: There is a dose-dependent correlation between the administration of antibiotics during pregnancy and increased asthma severity in offspring transgenerational microbial dysbiosis and subsequent reduction in offspring SCFA levels appear to play a key role in antibiotic use during pregnancy and increased offspring asthma severity.

FV473 Vollständig synthetische *S. pneumoniae* Serotyp 3 Tetrasaccharid-Konjugatimpfstoffe schützen Mäuse vor Pneumonie

Autoren Stössel V¹, Reppe K¹, Monnanda B², Nouailles G¹, Parameswarappa S², Pereira C², von Bonin A², Seeberger P³, Witznath M⁴

Institute 1 Arbeitsbereich Pulmonale Inflammation, Charité – Universitätsmedizin Berlin; 2 Vaxxilon AG; 3 Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung, Potsdam; Institut für Chemie und Biochemie, Freie Universität Berlin; 4 Arbeitsbereich Pulmonale Inflammation, Charité – Universitätsmedizin Berlin; Deutsches Zentrum für Lungenforschung; Med. Klinik mit Schwerpunkt Infektiologie und Pneumologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin

DOI 10.1055/s-0039-3403220

Einleitung: Die Pneumokokken-Vakzinierung gilt weltweit als die wichtigste Präventionsmaßnahme gegen invasive Pneumokokkenkrankungen. Der aktuell eingesetzte Kapselpolysaccharidimpfstoff Prevenar13[®] ist jedoch nur be-

grenzt gegen den Serotyp 3 (ST3) wirksam und das Herstellungsverfahren ist aufwendig und kostenintensiv. Potente synthetische Impfstoffe auf Kohlenhydratbasis könnten eine Alternative darstellen. In der vorliegenden Studie wurde *in vivo* die Immunogenität und Protektivität zweier vollsynthetischer ST3-Tetrasaccharidantigene, die an ein Glykosphingolipid (GSL) konjugiert sind, evaluiert.

Methoden: Weibliche C57BL/6NCrl Mäuse wurden an Versuchstag 0 und 35 mit einem der beiden ST3[tetra]-Impfstoffkandidaten subkutan vakzinieren. Als Positiv- und Negativkontrolle fungierte eine Prevenar13®-Impfgruppe und eine mit einer GSL-Suspension behandelte Versuchsgruppe. An Tag 49 erfolgte die transnasale Infektion mit *S. pneumoniae*. Die abschließenden Analysen wurden 48 h nach Infektion durchgeführt.

Ergebnisse: Eine der synthetischen anti-ST3-Vakzinen und auch Prevenar13® induzierten eine signifikante adaptive Immunantwort mit Produktion spezifischer Antikörper, wohingegen der zweite synthetische Impfstoffkandidat eine nur moderate Antikörperantwort stimulierte. Alle geimpften Tiere zeigten eine mildere klinische Symptomatik ohne Hypothermie. Obwohl in allen Impfgruppen ein Trend zur Verbesserung der pulmonalen Erregereliminierung festgestellt werden konnte, schützten die jeweilig verwendeten Vakzinen vor der Entstehung einer Bakteriämie. Trotz unveränderter Erreger-induzierter Entzündungsreaktion in den Atemwegen, reduzierte die präventive Vakzinierung mit den vollsynthetischen ST3-Impfstoffen das Ausmaß der endo-epithelialen Barriestörung in den Mäuslungen.

Schlussfolgerung: Die Daten zeigen einen deutlichen protektiven Effekt der synthetischen Impfstoffe gegenüber der Entstehung einer progredienten murinen Serotyp 3-Pneumokokkenpneumonie.

FV506 *Pseudomonas aeruginosa* alters inflammatorische response of primary bronchial epithelial cells to Rhinovirus infection *in vitro*

Autoren Endres A¹, Bellinghausen C¹, Braubach P², Jonigk D², Hogardt M³, Rohde G¹

Institute 1 Medizinische Klinik 1, Pneumologie/Allergologie, Universitätsklinikum Frankfurt; 2 Hannover Medical School, Institute for Pathology, Member of the German Center for Lung Research (Dzl), Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease Hannover (Breath); 3 Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Universitätsklinikum Frankfurt

DOI 10.1055/s-0039-3403221

The effects of chronic bacterial infections on susceptibility to and course of viral infections in the lung is still insufficiently understood. Here we investigated whether a co-infection with *Pseudomonas aeruginosa* (PA) changes the inflammatory response of primary bronchial epithelial cells (pBECs) to rhinovirus infection.

Therefore, pBECs were isolated from explanted lung tissue of lung emphysema patients and cultured in Air-liquid-Interface cell culture for 30 days to obtain a mucociliary differentiated epithelial cell layer. Differentiation was verified by ciliary movement, mucus production and transepithelial electrical resistance measurement. Afterwards a chronic bacterial infection with different clinical strains of PA was emulated during 20 days through repeated addition of PA every four days. Bacterial growth was inhibited by addition of tobramycin (25 µg/ml) to the apical side of the cell cultures. Subsequently, cells were infected with Human Rhinovirus (HRV)-16 or -1B. Interleukin-6 (IL-6) and Interleukin-8 (IL-8) were measured by ELISA, viral RNA was quantified using qPCR.

IL-6 and IL-8 levels were markedly increased in cells infected with HRV-16 (IL6: median 1083 pg/ml, range 660–2365 pg/ml; IL8: 141 ng/ml, 120–164 ng/ml) as well as HRV-1B (IL6: 1290 pg/ml, 517–2492 pg/ml; IL8: 169 ng/ml, 124–185 ng/ml).

Concentrations of both cytokines were comparable in cells co-infected with a mucoid PA isolate. Infection with a clinical non-mucoid PA isolate however, completely abrogated IL-6 (HRV-16/-1B: <6,25 pg/ml), but not IL-8 release (coinfection with HRV-16: 105 ng/ml, 87–232 ng/ml; HRV-1B: 115 ng/ml, 61–195 ng/ml).

Although the viral load was unaltered there was an increased cytopathic effect visible in the co-infection with the non-mucoid PA strain.

While IL-8 is a potent neutrophil chemoattractant and activator, IL-6 is known to be crucial for orchestrating anti-viral immunity and promoting lung repair after viral-induced lung injury. Thus, our data suggests a potential mechanism through which HRV airway infections could be aggravated in PA-colonized airways.

Freie Vorträge (FV08) – Sektion Thoraxchirurgie

Freie Vorträge der Sektion Thoraxchirurgie

FV136 Einfluss des PET/CT auf das klinische Management von Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC)

Autoren Gökce-Gün D¹, Wiest GH¹, Meierling S¹, Gross-Fengels W¹

Institut 1 Asklepios Klinikum Harburg

DOI 10.1055/s-0039-3403222

Einleitung: PET/CT-Untersuchungen sind im Staging von Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinomen etabliert.

Hypothese/Fragestellung: Untersucht werden soll, ob und wenn ja, in welcher Form das PET/CT die Behandlung der Patienten verändert hat.

Methodisches Vorgehen: In die Studie wurden 345 Patienten aufgenommen, bei denen der Verdacht auf ein nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom bestand oder diese Diagnose bereits histologisch gesichert werden konnte. 142 von diesen wurden nach einem PET/CT operativ therapiert, 203 wurden nach einem PET/CT nicht operiert. Es wurden Protokolle der Tumorkonferenzen aus den Jahren 2014 bis 2016 ausgewertet.

Ergebnisse: Es soll aufgezeigt werden, inwieweit durch die Durchführung der PET/CT-Untersuchung sich das klinische Management der Patienten ändert. Insbesondere stellt sich die Frage, inwieweit aufgrund der PET/CT-Untersuchung eine operative Therapie zurückgestellt oder modifiziert wurde.

Ferner soll ermittelt werden, inwieweit es zu einer OP-Indikation aufgrund der PET/CT-Untersuchung gekommen ist, z. B. weil sich aufgrund des PET/CTs ein Downstaging ergab. Das Stadium nach konventionellem Staging wird mit dem Stadium nach dem PET und dieses ggf. noch mit dem postoperativen verglichen. Weiter wird die Sensitivität und Spezifität für pulmonale Rundherde und mediastinale Lymphknoten ausgewertet.

Darüber hinaus soll geprüft werden, wie viele Tumoren, die histologisch später (bis zu 1 Monat post PET/CT) gesichert wurden, dem Nachweis des PET/CTs entgangen sind.

FV330 Neoadjuvante Immuntherapie beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom

Autoren Lücke E¹, Ganzert C¹, Wäsche A¹, Walles T², Schreiber J¹

Institute 1 Universitätsklinik für Pneumologie; Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg; 2 Abteilung für Thoraxchirurgie; Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

DOI 10.1055/s-0039-3403223

Einleitung: Eine Blockade von Immun-Escape-Mechanismen (z. B. PD1/PD-L1) mit Immun-Checkpoint-Inhibition (ICI) kann das Überleben von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC wesentlich verlängern und ausgeprägte Remissionen induzieren. Eine neoadjuvante ICI bei Patienten mit resektablem (UICC Stadium III) oder oligometastasiertem (UICC Stadium IVA) NSCLC wurde bisher kaum untersucht.

Methoden: Retrospektive monozentrische Analyse. Gewebsbiopsien von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder monometastasiertem NSCLC wurden auf die PD-L1-Expression untersucht. Bei einer PD-L1-Expression > 50% und gutem ECOG-Status erfolgte die ICI-Applikation und nach ca. 4 Wochen die thoraxchirurgische OP. Alle Patienten erhielten ein komplettes Staging einschließlich PET-CT, cMRT und EBUS. Es wurden die Verträglichkeit, das radiologische und histologische Tumorsprechen und das chirurgische Outcome analysiert.

Ergebnisse: Vier Patienten (2 M, 2 F Alter 56–78 J., 3 × Adeno-Ca, 1 × PE-Ca) erhielten präoperativ einen ICI. Alle Patienten hatten lokal fortgeschrittene

Tumore (T3 oder T4). Die mediastinalen LK waren positiv in 3 Fällen. Bei einem Patienten lag eine isolierte Hirnmetastase vor, welche radiotherapiert wurde. Alle Patienten erhielten präoperativ komplikationslos 2 Zyklen ICI (3 × Pembrolizumab; 1 × Atezolizumab). Dies führte nicht zu einer Verzögerung der OP. Nach iRECIST zeigten 3 Tumore eine PR, ein Patient SD. Alle Tumore wurden komplett reseziert und die OP erwies sich trotz inflammatorischer Veränderungen als technisch unproblematisch. Es gab keine behandlungsbezogene Mortalität und keine perioperativen Komplikationen. In den Resektaten waren 2 × ein komplettes pathologisches Ansprechen (CPR) und 2 × ein partielles pathologisches Ansprechen nachweisbar (PPR). Das mittlere Follow-up betrug 12 (1–24) Monate. Die PPR-Patienten entwickelten entweder Fernmetastasen nach 6 Monaten oder ein Lokalrezidiv nach 4 Monaten. Die CPR-Patienten sind bisher rezidivfrei.

Schlussfolgerungen: Eine neoadjuvante Therapie mit ICI ist gut verträglich und kann bei ausgewählten Patienten eine komplette Tumorremission induzieren. Die Behandlung hat keinen negativen Einfluss auf den chirurgischen Eingriff. Die Prognose ist vielversprechend bei CPR und eingeschränkt bei PPR.

FV495 Beitrag der intraoperativen Zytologie zur Schnell-Diagnostik thoraxchirurgisch gewonnener Proben

Autoren van der Linde LIS¹, Shuaib H², Stellmacher F³, Rabe KF⁴, Welker L⁵
Institute 1 Lungenclinic Großhansdorf, Deutsches Zentrum für Lungenforschung; 2 Lungenclinic Großhansdorf; 3 Forschungszentrum Borstel, Pathologie; 4 Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie, Lungenclinic Großhansdorf GmbH; Airway Research Center North (Arcn), Deutsches Zentrum für Lungenforschung (Dzl); 5 Zytologisches Labor, Krankenhaus Großhansdorf; Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie; Lungenclinic Großhansdorf, Airway Research Center North (Arcn), Member of the German Center for Lung Research (Dzl)

DOI 10.1055/s-0039-3403224

Einleitung: Die intraoperative Schnell-Diagnostik thoraxchirurgisch gewonnener Proben erlaubt rasche Rückschlüsse auf die Dignität und Ätiologie thorakaler Läsionen und kann so Einfluss auf den weiteren operativen Verlauf nehmen. Praktikabilität, Effizienz und Zeitbedarf der zytologischen Schnell-Diagnostik bedürfen der Klärung.

Methodik: In der LungenClinic Großhansdorf wurden zwischen 08/2016 und 08/2017 prospektiv 532 intraoperativ gewonnene Proben (474 Imprint-Präparate, 58 Feinnadelaspirationen) von 360 Patienten (203 m, 157 w, durchschnittlich 64,2 Jahre) schnellzytologisch untersucht und mit den histologisch gesicherten Enddiagnosen verglichen.

Ergebnisse: Zwischen intraoperativer Probenentnahme und Eintreffen im Labor bzw. Eintreffen der Probe und telefonische Befundübermittlung vergingen im Mittel 2,23 bzw. 3,50 min. Die schnell-zytologische Analyse ergab 218 (41%) maligne, 291 (55%) benigne und 23 (4%) unklare Befunde. In 55 Fällen kamen neben malignen Tumoren benigne Herdbefunde vor. Die histologische Enddiagnose der resezierten Proben ergab 267 maligne und 265 benigne Fälle. Insgesamt erreicht die zytologische Schnell-Diagnostik eine Sensitivität von 82% und eine Spezifität von 99% bei einem negativen bzw. positiven prädiagnostischen Wert von 86% bzw. 99%. In keinem Fall kam es zu therapierelevanten Fehlentscheidungen.

Diskussion: Aussagen über Dignität und ggf. Zuordnung zu einem Primärtumor präoperativ nicht gesicherter thorakaler Läsionen sind intraoperativ für den Thoraxchirurgen mindestens ebenso unverzichtbar wie die histologische Resektionsrandbeurteilung. Mit durchschnittlich 3,50 min kommt bei vergleichbarer Verlässlichkeit die zytologische Schnell-Diagnostik in der Praxis zu einem schnelleren Ergebnis als die Histologie mit rund 20 min [1].

Fazit: Hinsichtlich Zeitbedarf, Kosten und Sicherheit eignet sich die intraoperative zytologische Schnell-Diagnostik nicht nur für die Klärung biopsisch unzugänglicher Läsionen und multipler Herde, sondern ermöglicht eine operativs begleitende morphologische Diagnostik.

Literatur [1] Novis DA, Zarbo RJ. Interinstitutional comparison of frozen section turnaround time. A College of American Pathologists Q-Probes study of 32868 frozen sections in 700 hospitals. Arch Pathol Lab Med 1997; 121(6): 559–567

FV547 Frühe postoperative Reduktion des systolischen pulmonal arteriellen Druckes nach chirurgischer Lungenvolumenreduktion bei Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie

Autoren Akil A¹, Ziegeler S², Reichelt J¹, Rehers S², Schulte S¹, Semik M¹, Dickgreber N³, Ernst E⁴, Fischer S¹

Institute 1 Klinik für Thoraxchirurgie und Lungenunterstützung, Klinikum Ibbenbüren GmbH; 2 Klinik für Anästhesie, Operative Intensivmedizin und Notfallmedizin, Klinikum Ibbenbüren GmbH; 3 Klinik für Pneumologie und Thoraxonkologie und Beatmungsmedizin, Mathias-Spital Rheine; 4 Klinik für Pneumologische Frühreha, Intensiv- und Weaningstation, Karl-Hansen Klinik Bad Lippspringe

DOI 10.1055/s-0039-3403225

Hintergrund: Die LVRS gilt heutzutage als Standardverfahren bei Patienten mit endgradigem Lungenemphysem. Die Durchführung einer LVRS bei vorbestehender pulmonal arterieller Hypertonie (PAH) wird kontrovers diskutiert. Ziel dieser Studie ist, den postoperativen Verlauf des pulmonal-arteriellen Druckes (PAP) nach LVRS bei Pat. mit PAH zu untersuchen.

Methoden: Von 01/2014 bis 01/2019 wurde bei n = 412 Pat. mit endgradigem Lungenemphysem eine LVRS durchgeführt. Davon wurden n = 43 Pat. (n = 19 weiblich) im Durchschnittsalter von 66 Jahren (49–82) mit präoperativem Nachweis einer PAH in diese Studie eingeschlossen. Alle Pat. erhielten eine VATS-LVRS. Der systolische PAP (sysPAP) wurde präoperativ und am Entlassungstag mittels transthorakaler Echokardiographie ermittelt. Primäre Endpunkte waren die Veränderungen des sysPAP prä- und postop sowie die Mortalität. Prä- und postop. Blutgasanalyse (BGA), 6 Minuten-Gehtest (6-MWT), Dyspnoe (Borg-Skala) und Belastbarkeit (Stufen) wurden dokumentiert.

Ergebnisse: Postop. wurde eine signifikante Reduktion des sysPAP beobachtet (sysPAP postop. 38 ± 2 mmHg vs. sysPAP präop. 54 ± 3 mmHg, $p = 0,01$). Bei n = 13 Pat. war postop. keine Trikuspidalklappenregurgitation mehr nachweisbar. Bei n = 2 Pat. war eine v-v-ECMO bei hyperkapnischem Atemversagen bereits präop. implementiert worden. In n = 23 Pat. mit präop. Hyperkapnie wurde eine v-v-ECMO intraoperativ eingesetzt und postop. fortgeführt. Die ECMO konnte im Durchschnitt nach 3 Tage (1–20 Tage) explantiert werden. Die Belastbarkeit (5 ± 1 vs. 16 ± 4 Stufen, $p = 0,04$) und 6 MWT (120 ± 21 m vs. 212 ± 26 m, $p = 0,04$) waren postoperativ noch während des Krankenhausaufenthalts signifikant verbessert. Der durchschnittliche postop. Krankenhausaufenthalt betrug 16 Tage (4–53). N = 4 Pat. sind postoperativ aufgrund eines akuten Rechtsherzversagens verstorben.

Schlussfolgerung: Im Gegensatz zu früheren Studien, die das Vorliegen einer PAH als Kontraindikation für eine LVRS betrachteten, konnte hier eine signifikante Verbesserung des sysPAP nach LVRS beobachtet werden. Dieses kann zur Stabilisierung der rechtsventrikulären Funktion und der körperlichen Belastbarkeit beitragen

FV565 15 Jahre Tracheachirurgie im Thoraxzentrum Treuenbrietzen

Autoren Schega O¹, Spielhagen M²

Institute 1 Abteilung für Thoraxchirurgie, Krankenhaus Treuenbrietzen; Le-Register e. V.; 2 Anästhesie/Intensivmedizin, Johannerkrankenhaus Treuenbrietzen

DOI 10.1055/s-0039-3403226

Wir berichten über Indikationen, operativen Techniken, Komplikationen, Komplikationsmanagement und Ergebnisse. Differenziert werden nicht tumoröse erworbene Stenosen wie auch seltene Tumoren der Trachea. Betrachtet werden moderne Anästhesieverfahren zur Aufrechterhaltung der intraoperativen Ventilation.

Freie Vorträge (FV09) – Sektion Intensiv- und Beatmungsmedizin

Freie Vorträge der Sektion Intensiv- und Beatmungsmedizin

FV74 Vergleich der Komplikationen von dilatativer und chirurgischer Tracheotomie bei Patienten an venovenöser extrakorporaler Membranoxygenierung: eine 10-Jahres-Analyse

Autoren Fisser C¹, Lüdtke P¹, Lubnow M¹, Malfertheiner MV¹, Philipp A², Foltan M², Lunz D³, Müller T¹

Institute 1 Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Regensburg; 2 Klinik und Poliklinik für Herz-, Thorax- und Herznahe Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Regensburg; 3 Klinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Regensburg
DOI 10.1055/s-0039-3403227

Einleitung: Patienten an venovenöser extrakorporaler Membranoxygenierung (V-V ECMO) benötigen gelegentlich eine Tracheotomie (TT), entweder chirurgisch (cTT) oder dilatativ (dTT). Wenig ist über die Komplikationsraten bekannt.

Methoden: Wir analysierten 619 konsekutive Patienten an V-V ECMO von 2008 bis 2017. Die TT wurde entweder dilatativ oder chirurgisch durchgeführt. Die kumulativen Komplikationen wurden am Tag der TT und für 2 Tage nach TT evaluiert. Majorblutungen wurden definiert als Abfall des Hämoglobinwertes ≥ 2 g/dl/Tag und/oder bei Transfusion von ≥ 2 Erythrozytenkonzentrate/Tag (EK) am Tag der TT bzw. Tag 1/2 nach TT; Minorblutungen < 2 g/dl/Tag und/oder < 2 EK/Tag. Akute Hypoxie oder Hypotension (Abfall der $SpO_2 \leq 85\%$ bzw. $RR_{sys} \leq 85$ mmHg innerhalb 30 Minuten nach TT) und Pneumothoraces wurden dokumentiert.

Ergebnisse: Der SOFA-Score und das Alter waren ähnlich zwischen dTT und cTT $11,3 \pm 3,4$ vs. $12,1 \pm 3,4$, $p = 0,154$; $51,0 \pm 14,6$ vs. $51,1 \pm 14,9$, $p = 0,982$. Die Patienten mit dTT hatten einen geringeren BMI ($28,2 \pm 6,7$ vs. $34,3 \pm 11,4$, $p < 0,001$), waren länger an ECMO ($22,3 \pm 13,6$ Tage vs. $15,8 \pm 13,3$, $p = 0,004$), wurden später tracheotomiert ($11,3 \pm 9,5$ Tage nach Beginn ECMO vs. $8,3 \pm 5,6$, $p = 0,015$) und erhielten eine kleinere Trachealkanüle ($8,2 \pm 0,4$ vs. $8,4 \pm 0,6$, $p = 0,030$). Die Rate an dTT des Gesamtkollektivs betrug 14% ($87/619$) und der cTT 11% ($69/619$). Die akuten Komplikationen (cTT vs. dTT) wie Hypoxie (6,9% vs. 8,7%, $p = 0,675$) und Hypotonie (27,6% vs. 23,2%, $p = 0,532$), Pneumothorax (0% vs. 2,9%, $p = 0,194$) und Major-/Minorblutungen (31,4% vs. 25,0%, $p = 0,383$; 21,8% vs. 11,6%, $p = 0,093$) waren gleich verteilt. In der multivariaten Analyse (korrigiert für Alter, BMI, SOFA und Tage an ECMO) zeigten sich keine Unterschiede (► **Tab. 1**).

► **Tab. 1** Komplikationen nach dilatativer Tracheotomie (Referenz) im Vergleich zu chirurgischer Tracheotomie; multivariable Analyse.

Variablen	OR (95%-CI)	p-Wert
Akute Hypoxie	1,591 (0,362; 6,993)	0,539
Akute Hypotension	1,583 (0,672; 3,731)	0,293
Pneumothorax	0,000 (0,000)	0,999
Majorblutung	1,722 (0,756; 3,921)	0,196
Minorblutung	1,680 (0,605; 4,666)	0,319

OR: odds ratio; CI: confidence interval; korrigiert für Alter, BMI, Tage an ECMO und sequential organ failure assessment.

Die Rate an Krankenhausentlassungen war ähnlich zwischen den Gruppen (62% vs. 68%, $p = 0,432$).

Zusammenfassung: Patienten an V-V ECMO mit cTT hatten einen höheren BMI, erhielten früher eine TT und waren kürzer an ECMO als Patienten mit dTT.

Die Häufigkeit der Komplikationen war beträchtlich. Zwischen cTT und dTT war die Komplikationsrate gleich verteilt.

FV204 Hohe Letalität bei schwerer respiratorischer Insuffizienz trotz extrakorporalem Lungenersatz (ECMO) bei Patienten mit zystischer Fibrose

Autoren Grünewaldt A¹, Hügel C¹, Rohde G¹

Institut 1 Zentrum für Innere Medizin, Schwerpunkt Pneumologie/Allergologie, Universitätsklinikum Frankfurt
DOI 10.1055/s-0039-3403228

Hintergrund: Die Lungenerkrankung bei zystischer Fibrose (CF) kann im Rahmen rezidivierender pulmonaler Infekte zu einer schweren akuten bzw. akut auf chronischen respiratorischen Insuffizienz führen.

Dessen Therapie erfordert meist nicht-invasive oder invasive Beatmungsverfahren. Dennoch lässt sich hiermit nicht immer die notwendige Besserung des respiratorischen Versagens erreichen, so dass dann der Einsatz extrakorporaler Lungenersatzverfahren notwendig wird.

Hypothese: Durch ECMO-Einsatz kann eine schwere respiratorische Insuffizienz im Rahmen von CF-Exazerbationen behandelt und das Überleben dieser Patienten verbessert werden.

Methodik: Im Rahmen einer monozentrischen retrospektiven Kohortenstudie erfassten wir die CF-Patientenfälle, bei denen in den Jahren 2012–2019 (1. Halbjahr) eine ECMO-Therapie angewendet wurde.

Ergebnis: Bei acht CF-Patienten wurde eine ECMO eingesetzt. Sieben Patienten sind während der ECMO-Therapie verstorben (87,5%). Die Krankenhausverweildauer betrug im Median 23,5 Tage (6–49), die Beatmungszeit 450 Stunden (112–776).

Bei sieben Fällen wurde eine venovenöse Highflow-ECMO eingesetzt, in einem Fall wurde ein Lowflow-System verwendet. Bei einem Patienten wurde im Verlauf das System auf eine veno-arterielle ECMO gewechselt.

Zwei Patienten wurden mit ECMO in ein Transplantationszentrum verlegt, wovon ein Patient verstorben ist. Eine Transplantation erfolgte in beiden Fällen nicht.

Bei den verstorbenen Patienten wurde in Bronchialsekreten *Pseudomonas aeruginosa* nachgewiesen, nicht hingegen beim Patienten mit überlebtem ECMO-Einsatz.

Schlussfolgerung: Der Einsatz von extrakorporalem Lungenersatz bei Patienten mit schwerer struktureller Lungenerkrankung bleibt umstritten.

Unsere Untersuchung zeigte mit 87,5% eine hohe Krankenhausletalität bei CF-Patienten mit schwerer respiratorischer Insuffizienz und ECMO-Therapie. Die mikrobiologischen Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Prognose dieser Patienten durch Besiedlung mit *Pseudomonas aeruginosa* negativ beeinflusst wird.

FV439 Berechnung von pCO₂-Verlaufswerten aus Pulsoximetriem unter nichtinvasiver Beatmung

Autoren Kerl J¹, Gruchow N², Heyse D¹, Dellweg D¹

Institute 1 Fachkrankenhaus Kloster Grafenschaft GmbH; 2 Philipps Universität Marburg
DOI 10.1055/s-0039-3403229

Hintergrund: Für die Steuerung der Atmung sind pCO₂ und pO₂ des Blutes wichtige Einflussfaktoren zur Regulation der Atemarbeit. In einer retrospektiven Analyse an transcutanen pCO₂-Messungen konnten systematische Zusammenhänge von SpO₂-Verlauf und pCO₂-Verlauf sowie zwischen Pulsfrequenzverlauf (PF) und pCO₂-Verlauf dargestellt werden. Ein SpO₂-Abfall geht einher mit einem Anstieg des pCO₂-Wertes und eine PF-Steigerung führt zum Abfall des pCO₂-Wertes. Die vorliegende Studie befasst sich mit der Berechnung des pCO₂-Verlaufs aus Pulsoximetriem unter nichtinvasiver Beatmung (NIV).

Methoden: Mit TOSCA 500 Geräten (Radiometer) wurde der transcutane pCO₂-Verlauf (tCO₂) zusammen mit SpO₂ und PF bei 20 Patienten unter NIV aufgezeichnet, davon in 10 Fällen mit zusätzlicher Sauerstoffgabe. Im Zeitraum der tCO₂-Messung wurde zum Abgleich mit dem pCO₂ eine Blutgasanalyse (BGA) durchgeführt. Mit Hilfe eines aus Vorstudien entwickelten Berechnungsverfahrens wurde der pCO₂-Verlauf aus den Werten von SpO₂ und PF

berechnet, mit dem BGA-Wert kalibriert (Offset-Ausgleich) und bzgl. Übereinstimmung mit dem tCO₂-Verlaufswert geprüft.

Ergebnis:

► **Tab. 1** Patientencharakteristik in beiden NIV-Gruppen.

	Alter	BMI	p-Wert
NIV ohne O ₂ (n = 10)	62,1 ± 14,2	30,3 ± 7,6	0,07
NIV mit O ₂ (n = 10)	70,0 ± 6,8	29,5 ± 6,6	0,42

In der Gruppe NIV ohne O₂ konnte der pCO₂-Verlauf aus den Werten von SpO₂ und PF mit einer Genauigkeit von ± 2,48 mmHg Abweichung vom Verlauf des tCO₂-Wertes berechnet werden. In der Gruppe NIV mit O₂ betrug die Abweichung ± 2,25 mmHg.

Diskussion: Das Ansprechen von SpO₂ und PF bildet so genau die physiologischen Vorgänge der Atemregulation ab, dass nach ein-Punkt-Kalibrierung mit einem BGA pCO₂-Wert der pCO₂-Verlauf unter NIV mit sehr hoher Zuverlässigkeit daraus berechnet werden kann. Dieses Verfahren erscheint daher geeignet, die Beatmungsqualität unter NIV anhand einer methodisch sehr einfachen und zugleich preiswerten Pulsoximetrie durchzuführen.

FV476 Anwendung eines „in-vitro-mock-circuit“ ECCO₂R-Modells als Alternative zu Tierversuchen

Autoren Jungmann A¹, Schwärzel L¹, Schmolli N², Seiler F¹, Schenk J⁴, Dinh QT¹, Bals R¹, Lepper PM¹, Omlor A¹

Institute 1 Klinik für Innere Medizin V, Pneumologie, Allergologie, Intensivmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, Germany; 2 Krankenhaus St. Marienwörth; 4 Institut für Klinische Hämostaseologie und Transfusionsmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, Germany DOI 10.1055/s-0039-3403230

Hintergrund: ECCO₂R ist eine vielversprechende, aber wenig untersuchte Therapie für hyperkapnisches respiratorisches Versagen. In dieser Arbeit beschreiben wir ein neues mock circuit Modell, welches experimentelle ECCO₂R Forschung ohne Tiermodelle ermöglicht.

Methoden: Das Modell besteht aus zwei miteinander verbundenen und mit frischem Schweineblut gefüllten Kreisläufen. Im Hauptkreislauf, dem simulierten Organismus, wird durch eine Rotaflow-Pumpe ein Blutfluss von 5 lpm generiert und über eine Quadrox PLS Membran mit einem Spülgas aus N₂ und CO₂ ein venöses Milieu erzeugt. Im Testkreislauf, der simulierten ECCO₂R, wird dieses venöse Blut über eine zweite Rotaflow-Pumpe mit typischen Kanülenflüssen durch die zu testende pädiatrische Membran gepumpt. In dieser Arbeit wird das Modell verwendet, um I) den Einfluss des verwendeten Spülgases (O₂ vs. Air), II) den Einfluss des Membranalters, III) den Einfluss des Hämoglobinwerts, IV) den Einfluss von Rezirkulationsschleifen sowie V) den Einfluss lokaler Ansäuerung auf die Decarboxylierungsleistung zu untersuchen.

Ergebnisse: Mit dem vorgestellten ECCO₂R-Modell konnten plausible, den Herstellerdaten entsprechende CO₂-Transfer-Raten bestimmt werden. Zusätzlich konnte in den 5 Anwendungsszenarien gezeigt werden, dass die Verwendung von I) Air als Sweepgas, II) längere Zeit benutzter Membranen und III) Blut mit niedrigem Hb zu schlechteren Decarboxylierungsleistungen führt. IV) Es konnte auch gezeigt werden, dass Rezirkulationsschleifen (werden in der Kardiotechnik eingesetzt, um Membranen mit größeren Blutflüssen zu betreiben, als es die Kanülen erlauben würden) zu einer leichten Verschlechterung der CO₂-Auswaschung führen. V) Wird das rezirkulierende Blut durch Säurezufuhr angesäuert, kann durch Regeneration von CO₂ aus HCO₃⁻ die Effizienz des Systems wieder angehoben werden, sogar über das Niveau ohne eine Rezirkulationsschleife hinaus.

Schlussfolgerung: In dieser Arbeit wird ein einfaches, aber nützliches „in-vitro“ ECCO₂R-Modell vorgestellt. Die vorgestellten Ergebnisse könnten hilfreich sein, um mobilere und effizientere zukünftige ECCO₂R-Geräte zu entwickeln.

FV515 Nasal high-flow versus nicht-invasive Beatmung bei Patienten mit stabil chronisch hyperkapnischer COPD

Autoren Bräunlich J¹, Dellweg D², Bastian A³, Blum TG⁴, Budweiser S⁵, Randerath WJ⁶, Triché D⁷, Bachmann M⁸, Kähler C⁹, Bayarassou AH¹⁰, Mäder I¹¹, Geiseler J¹², Köhler N¹³, Petroff D¹⁴, Wirtz H¹⁵

Institute 1 Medizinische Klinik Emden; 2 Pneumologie, Fachkrankenhaus Kloster Grafschaft GmbH; 3 Innere Medizin, Marienkrankenhaus Kassel; 4 Klinik für Pneumologie, Lungenklinik Heckeshorn, Helios Klinikum Emil von Behring; 5 Department Of Internal Medicine III, Klinikum Rosenheim; Pneumologie, Romed Klinikum Rosenheim; 6 Klinik für Pneumologie und Allergologie, Zentrum für Schlaf- und Beatmungsmedizin, Krankenhaus Bethanien GmbH; 7 Klinikum Nürnberg; 8 Asklepios Klinikum Harburg; 9 Sanatorium Kettenbrücke der Barmherzigen Schwestern GmbH; 10 Ambulantes Zentrum für Außerklinische Beatmung (Zab); 11 Zentralklinik Bad Berka; 12 Klinik für Pneumologie, Beatmungs- und Schlafmedizin, Klinikum Vest; 13 Universität Leipzig, Medizinische Fakultät Zentrum für Klinische Studien Leipzig – Kks; 14 Clinical Trial Centre; 15 Abteilung für Pneumologie, Universitätsklinikum Leipzig DOI 10.1055/s-0039-3403231

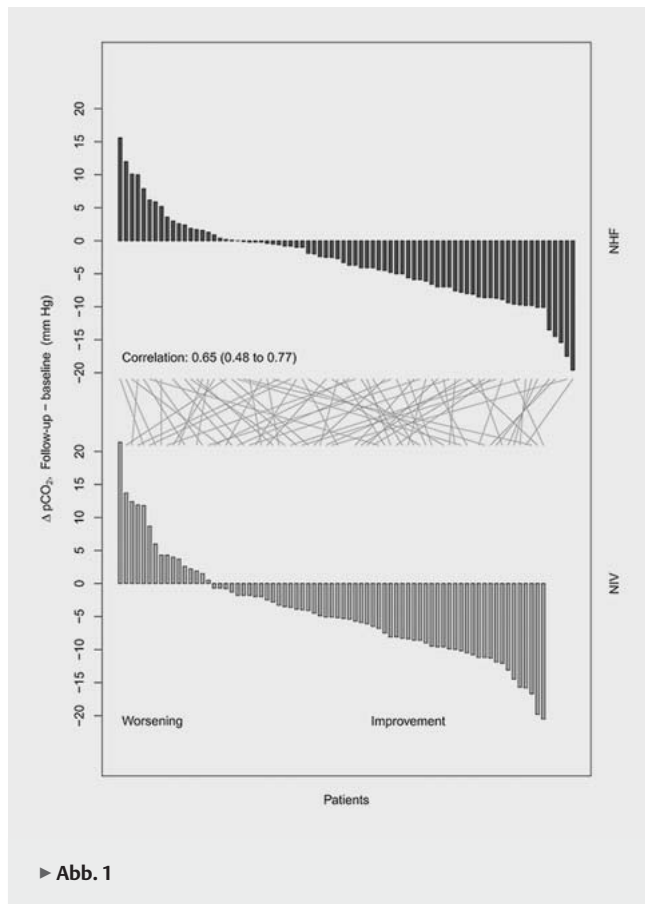
Background: Despite the encouraging results of non-invasive ventilation (NIV) in chronic hypercapnic COPD patients, it is also evident that some patients do not tolerate NIV or do not benefit from it. We conducted a study in which COPD patients with stable, chronic hypercapnia were treated with NIV and NHF to compare effectiveness.

Methods: In a multi-centered, randomized, controlled, cross-over design, patients received six weeks of NHF ventilation followed by six weeks of NIV ventilation or vice-versa (TIBICO) between 2011 and 2016. COPD patients with stable daytime hypercapnia (pCO₂ ≥ 50 mmHg) were recruited from 13 German centers. The primary endpoint was pCO₂ changes from baseline Blood gas, lung function, quality of life, the 6 minute walking test, and duration of device use were secondary endpoints.

Results: 102 patients (mean±SD) age 65.3 ± 9.3 years, 61% females, BMI 23.1 ± 4.8 kg/m², 90% GOLD D, pCO₂ 56.5 ± 5.4 mmHg were randomized. PCO₂ levels decreased by 4.7% (n = 94; full analysis set; 95% CI 1.8 to 7.5, p = 0.002) using NHF and 7.1% (95% CI 4.1 to 10.1, p < 0.001) from baseline using NIV (indistinguishable to intention-to-treat analysis). The difference of pCO₂ changes between the two devices was -1.4 mmHg (95% CI -3.1 to 0.4, p = 0.12). Both devices had positive impact on blood gases and respiratory scores (SGRQ, SRI).

Conclusions: NHF may constitute an alternative to NIV in COPD patients with stable chronic hypercapnia, e.g. those not tolerating or rejecting NIV with respect to pCO₂ reduction and improvement in quality of life.

Registration: www.clinicaltrials.gov NCT02007772



► Abb. 1

FV554 Versorgungsstrukturen zur außerklinischen Beatmung im Großraum Köln: ein Vergleich zwischen 2016 und 2018

Autoren Bayarassou AH¹, Rosenberg S²

Institute 1 Kölner Arbeitskreis für Außerklinische Beatmung; 2 Krankenhaus der Augustinerinnen Köln
DOI 10.1055/s-0039-3403232

Hintergrund: Die Versorgung von außerklinisch beatmeten Patienten erwartet sehr individuelle und im starken Maße vom Wohnort abhängige Versorgungsstrukturen. 2012 gründeten Vertreter der 2 zertifizierten Weaningzentren, der drei größten Leistungsträger, des medizinischen Dienstes sowie Vertreter von Pflegediensten den Kölner Arbeitskreis für Außerklinischer Beatmung (KAAB) mit dem Ziel, die praktische Umsetzung in der Versorgung von außerklinisch beatmeten Patienten zu organisieren und zu strukturieren.

Zielsetzung: Die zwischen dem 01.10.2014 und 31.03.2016 im Großraum Köln tätigen Intensivpflegedienste wurden identifiziert und erhielten einen Fragebogen. Im wesentlichen wurden 5 Themen adressiert: 1) Indikation zur Intensivpflege – 2) Überleitung in die Außerklinik – 3) außerklinische ärztliche Versorgung – 4) Reevaluation Weaningpotential – 5) Notfallmanagement. Zum Vergleich wurde die Befragung 2 Jahre später wiederholt. Die Rücklaufquote betrug in beiden Umfragen mindestens 66%.

Ergebnisse: Die Anzahl der Pflegedienste hat sich innerhalb von 2 Jahren mehr als verdoppelt (von 28 auf 59 Pflegedienste). Die Anzahl der intensivpflegebedürftigen Patienten ist von 277 auf knapp 500 angestiegen. 2016 erhielten 55% eine invasive Beatmung. 2018 nur noch knapp 40%, dafür ist mehr als die Hälfte der Patienten tracheotomiert, nicht beatmet (54%). Die Überleitung erfolgte zu 29% aus Rehakliniken, zu 20% aus Akutkliniken und zu 12% aus Weaningzentren. Unter den Fachärzten befanden sich Anästhesisten, Pneumologen, HNO-Ärzte, Urologen, Palliativmediziner und Neurologen. Nur knapp 1/3 der Patienten erhielten mehr als 2x/Woche therapeutische Übungen (Physio/Ergo/Logo). In nur 1/4 der Fälle erfolgte eine Reevaluation

eines Weaningpotentials. Im Notfall erfolgte in nur 17% der Fälle die Wieder-einweisung in ein zertifiziertes Weaningzentrum.

Diskussion: Die Studie identifiziert erstmalig für Köln die Versorgungsstrukturen zur außerklinischen Beatmung. Es bedarf neuer, interdisziplinärer, intersektoraler und visionärer Konzepte, auch in Anbetracht der aktuellen politischen Diskussion, zur Verbesserung der Versorgung von intensivpflegebedürftigen Patienten.

Freie Vorträge (FV10) – Sektion Rehabilitation, Prävention und Tabakkontrolle

Highlights aus der Rehabilitation und Tabakkontrolle

FV94 Effekte einer selbstregulierenden vs. konstanten Sauerstoff-(O₂-)Substitution während des Gehens bei hypoxämischen Patienten mit schwerer COPD – eine randomisiert-kontrollierte, doppelt-verblindete Cross-over-Studie

Autoren Schneeberger T¹, Jarosch I², Glöckl R², Geyer T³, Leitl D², Hitzl W⁴, Koczulla AR¹, Kenn K¹

Institute 1 Pneumologische Rehabilitation, Philipps-Universität Marburg; Forschungsinstitut für Pneumologische Rehabilitation, Schön Klinik Berchtesgadener Land; 2 Forschungsinstitut für Pneumologische Rehabilitation, Schön Klinik Berchtesgadener Land; 3 Pneumologische Rehabilitation, Philipps-Universität Marburg; 4 Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg

DOI 10.1055/s-0039-3403233

Hintergrund: Starre O₂-Flussraten können bei körperlicher Aktivität zu inadäquater Oxygenierung führen. Das FreeO₂ (OxyNov) passt die O₂-Flussrate anhand der kontinuierlich gemessenen O₂-Sättigung (SpO₂) automatisch dem aktuellen O₂-Bedarf des Patienten an. Es ist bislang noch unbekannt, ob das FreeO₂ im Vergleich zu individuell verordneten, meist konstanten O₂-Flussraten einen Vorteil hinsichtlich der körperlichen Leistungsfähigkeit hat. Zudem sind mögliche Effekte der teils hohen O₂-Flussraten bei der Verwendung des FreeO₂ unter Belastung auf den Kohlenstoffdioxidpartialdruck (PCO₂) noch unklar.

Methodik: Bislang nahmen 44 von 55 COPD-Patienten (PO₂ < 55 mmHg Ruhe-/Belastung) an dieser prospektiven Studie teil. Jeder Patient führte 2 Endurance Shuttle Walk Tests (ESWT) bei 85% der max. Gehgeschwindigkeit im Abstand von 24 h durch: (A) mit verordneter, konstanter Flussrate (ESWT_{fix}) und (B) mit selbstregulierendem O₂-Flusssystem (Ziel-SpO₂ = 92%) (ESWT_{free}). Primäres Outcome ist die Gehdauer. Sekundäre Endpunkte (SpO₂, PCO₂-transkutan [TcPCO₂], Atem-/[AF], Herzfrequenz [HF]) wurden zum Zeitpunkt „Isotime“ verglichen, an dem der kürzere der 2 ESWTs endete. Sowohl vor als auch direkt nach dem Test erfolgte eine Blutgasanalyse und eine Abfrage der Atemnot.

Ergebnisse: Die Probanden (65 ± 8 Jahre, FEV₁ 32 ± 7% Soll, PO₂ 54.6 ± 6 mmHg, PCO₂ 43.2 ± 6 mmHg, Belastungs-O₂-Flussrate 3.6 l/min 95%-KI [3.2–3.9]) zeigten während des ESWT_{free} im Vergleich zum ESWT_{fix} eine signifikant längere Gehdauer (696 ± 413 Sek vs. 490 ± 334 Sek, p < 0.001). Die SpO₂150 war während des ESWT_{free} signifikant höher (91 ± 4% vs. 88 ± 4%, p < 0.001), während TcPCO₂150, AF₁₅₀ und HF₁₅₀ vergleichbar waren. Bei Testende unterschieden sich PO₂ (ESWT_{free} 71 ± 8 mmHg vs. ESWT_{fix} 61 ± 8 mmHg) und Atemnot signifikant (je p < 0.001), bei vergleichbarem PCO₂, zugunsten der selbstregulierenden O₂-Gabe. Die mittlere O₂-Flussrate während des ESWT_{free} betrug 5.4 l/min 95%-KI [4.5–6.3].

Fazit: Bei hypoxämischen COPD-Patienten zeigt die Verwendung einer selbstregulierenden O₂-Substitution im Vergleich zu einer konstanten Flussrate signifikante und klinisch relevante Verbesserungen von Gehdauer, SpO₂, PO₂ und Dyspnoe. Trotz der im Mittel um 1.9 l/min höheren Flussrate scheint die variable O₂-Gabe keinen Einfluss auf PCO₂-Level zu haben.

FV106 Vergleich der kurzfristigen Effekte einer Sauerstoffgabe auf die körperliche Leistungsfähigkeit vor und nach pneumologischer Rehabilitation bei COPD

Autoren Jarosch I¹, Glöckl R¹, Schneeberger T², Jerrentrup A³, Koczulla AR², Kenn K²

Institute 1 Forschungsinstitut für Pneumologische Rehabilitation, Schön Klinik Berchtesgadener Land; 2 Schön Klinik Berchtesgadener Land; 3 Universitätsklinikum Marburg und Gießen

DOI 10.1055/s-0039-3403234

Hintergrund: Eine kurzfristige Gabe von Sauerstoff während des 6-Minuten-Gehtests (6MWT) verbessert die körperliche Leistungsfähigkeit, die Sauerstoffsättigung und die Dyspnoe bei hypoxämischen COPD-Patienten. Weniger als die Hälfte der Patienten zeigt jedoch klinisch relevante Verbesserungen (Jarosch et al. CHEST 2017; 151(4): 795–803). Probanden mit einer Verbesserung der 6MWT-Strecke (6MWD) durch die Sauerstoffgabe von ≥ 30 m sind durch eine geringere körperliche Leistungsfähigkeit gekennzeichnet. Da die Leistungsfähigkeit durch eine pneumologische Rehabilitation (PR) verbessert wird, war das primäre Ziel der Studie, die Effekte einer kurzfristigen Sauerstoffgabe unter Belastung vor und nach einer PR zu untersuchen.

Methodik: In einer randomisierten, placebokontrollierten, einfach-verblindeten Studie führten 124 COPD-Patienten einen 6MWT mit Sauerstoff (6 MWT_{O2}) und einen mit komprimierter Raumluft (6 MWT_{MA}) jeweils zu Beginn und am Ende einer 3-wöchigen, stationären PR durch. Beide Gase wurden über Nasenbrillen verabreicht (2 l/min). Zur Analyse wurden die Patienten anhand ihrer Baseline PaO₂-Werte stratifiziert: (1) 31 Patienten mit Normoxämie (NOX), (2) 43 Patienten mit belastungsinduzierter Hypoxämie (EIH), (3) 34 Patienten mit Ruhe-Hypoxämie (HYX).

Ergebnisse: Die Sauerstoffgabe verbesserte die 6 MWD_{MA} prä (post) PR um 15 ± 43 m (8 ± 29 m, $p = n.s.$) [NOX], 28 ± 44 m (17 ± 37 m, $p < 0.01$) [EIH] und 37 ± 40 m (34 ± 35 m, $p < 0.001$) [HYX]. 23% der NOX-, 33% der EIH- und 53% der HYX-Probanden zeigten nach PR eine klinisch relevante Response auf Sauerstoff ($\Delta 6MWD \geq 30$ m), die mit der Response prä PR vergleichbar war. Durch die PR verbesserte sich die 6 MWD_{MA} in allen Subgruppen (NOX: $+36$ m (95%CI [20–52 m], $p < 0.001$), EIH: $+27$ m (95%CI [16–39 m], $p < 0.001$) und HYX: $+39$ m (95%CI [21–57 m], $p < 0.001$)). Die PR-induzierte Veränderung der 6 MWD_{MA} korrelierte negativ mit der Veränderung der Sauerstoffresponse (NOX: $r = -.564$, $p < 0.001$, EIH: $r = -.409$, $p < 0.01$, HYX: $r = -.609$, $p < 0.001$).

Fazit: Nach PR erreichen nur hypoxämische COPD-Patienten einen klinisch relevanten Zuwachs an Gehstrecke durch die Verwendung von Sauerstoff. Der leistungssteigernde Effekt durch Sauerstoff scheint bei verbesserter körperlicher Leistungsfähigkeit nach PR abzunehmen.

FV265 Effekt einer Schrittzähler-basierten Verhaltensintervention auf das Bewegungsverhalten von Personen mit COPD 6 Wochen und 6 Monate nach einer pneumologischen Rehabilitation. Ergebnisse der randomisiert-kontrollierten STAR-Studie

Autoren Geidl W¹, Carl J¹, Schuler M², Leibert N⁴, Mino E¹, Wittmann M³, Pfeifer K¹, Schultz K³

Institute 1 Department für Sportwissenschaft und Sport, Lehrstuhl Bewegung und Gesundheit, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg; 2 Abteilung für Medizinische Psychologie und Psychotherapie, Medizinische Soziologie und Rehabilitationswissenschaften, Universität Würzburg; 3 Klinik Bad Reichenhall der Dfv Bayern Süd

DOI 10.1055/s-0039-3403235

Hintergrund/Ziel: Dieser Beitrag zielt auf die Überprüfung der Effektivität einer schrittzählerbasierten Verhaltensintervention im Rahmen der stationären pneumologischen Rehabilitation auf das Bewegungsverhalten von Menschen mit COPD 6 Wochen und 6 Monate nach der Rehabilitation.

Methodik: Im Rahmen der STAR-Studie [1] trugen 354 Personen mit COPD 2 Wochen vor (T0) sowie 6 Wochen (T3) und 6 Monate (T4) nach der pneumologischen Rehabilitation 7 Tage lang einen triaxialen Beschleunigungsmesser (Actigraph wGT3X). Zusätzlich zur stationären Rehabilitation erhielt die Inter-

ventionsgruppe (IG) eine schrittzählerbasierte Verhaltensintervention (Selbstbeobachtung mittels Schrittzähler und Bewegungstagebuch, Zielsetzungstraining; 2×45 min) und die Kontrollgruppe (KG) eine Wiederholung bewegungsbezogener Schulselemente. Sitz- und Aktivitätsunterschiede zwischen IG und KG wurden mittels Baseline-kontrollierter Varianzanalyse mit Messwiederholung analysiert.

Ergebnisse: Von 339 Personen mit COPD liegen vollständige Daten vor. IG und KG steigern sowohl ihre Schritte (Zeiteffekt: $F(1.85, 623.0) = 8.17$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.024$) als auch ihre moderat-intensive Aktivität (Zeiteffekt: $F(1.90, 639.1) = 17.9$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.050$) zu T3 und T4, es konnten jedoch keine signifikanten Zeit-Gruppen-Interaktionen festgestellt werden (Schritte: $F(1.85, 623.0) = 0.14$, $p = 0.855$; Moderat-intensive Aktivität: $F(1.90, 639.1) = 1.03$, $p = 0.355$). Beide Gruppen reduzieren ihre Sitzzeiten zu T3 und T4; es besteht aber kein Gruppenunterschied (Zeiteffekt: $F(1.85, 623.0) = 8.17$, $p < 0.001$, $\eta^2 = 0.024$; Zeit-Gruppen-Interaktion: $F(1.85, 623.0) = 0.14$, $p = 0.855$).

Diskussion und Ausblick: Die Ergebnisse belegen einen positiven Effekt der Rehabilitation auf das Sitz- und Aktivitätsverhalten von Menschen mit COPD 6 Wochen und 6 Monate nach der Rehabilitation. Die zusätzliche schrittzählerbasierte Verhaltensintervention war jedoch nicht in der Lage, diesen Effekt auf das Bewegungsverhalten zusätzlich zu verstärken.

Literatur [1] Geidl W et al. Effects of a brief, pedometer-based behavioral intervention on 6-week and 6-month objectively measured physical activity. *Trials* 2017; 18: 396

FV28 Verbesserte Lebensqualität durch Rauchfreiheit nach Lobektomie bei NSCLC

Autoren Dörr F¹, Heldwein M¹, Wahlers T¹, Hekmat K¹

Institut 1 Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie, Universitätsklinik Köln

DOI 10.1055/s-0039-3403236

Hintergrund: In dieser Studie soll untersucht werden, ob eine postoperative Rauchabstinenz die Lungenkapazität und Lebensqualität positiv beeinflusst. Dazu nahmen unsere Patienten freiwillig an einem „Rauchfreiprogramm“ teil.

Material und Methode: Im Zeitraum von Januar 2013 bis Dezember 2016 wurde bei 464 Patienten eine Lobektomie zur Therapie eines NSCLC durchgeführt. 70,3% der Patienten waren zum Zeitpunkt der Operation aktive Raucher. Wir führten eine pair-match Analyse durch und bildeten zwei Gruppen unseres Patientenkollektivs. Gruppe A ($n = 42$): Rauchfreiprogramm. Gruppe B ($n = 21$): fortgesetzter Nikotinkonsum. Ein Jahr nach der Operation wurden die delta-FEV1- (in L) und delta-DLCO- (in mmol/(min * kPa)) Werte im Vergleich zu den präoperativen Parametern ermittelt. Zusätzlich wurde die Lebensqualität (SF-36) und die Schmerzfähigkeit analysiert.

Ergebnis: Das mittlere Alter der Patienten lag bei $63,6 \pm 11,0$ Jahren; 64% der Patienten waren Männer. Die Verteilung der Tumorstadien (UICC) war in den beiden Gruppen identisch. Beide Gruppen berichteten von identischem präoperativem Rauchverhalten (mittlere „Packyears“: Gruppe A = 49 ± 31 ; Gruppe B = 47 ± 26 ; $p = 0,61$) und postoperativem Schmerzempfinden (mittlerer Schmerz (1–10): Gruppe A = $1,4 \pm 0,8$; Gruppe B = $1,3 \pm 0,6$; $p = 0,74$). Ein Jahr nach der Operation erzielten beide Gruppen eine im Vergleich zum präoperativen Kontrollwert geringere FEV1. Die Verringerung der FEV1 war jedoch in der rauchfreien Gruppe signifikant geringer als bei der Kontrollgruppe (Gruppe A: $90 \pm 23\%$; Gruppe B: $75 \pm 12\%$; $p = 0,03$). Während sich die DLCO der rauchfreien Patienten signifikant zu den präoperativen Werten verbesserte, mussten wir eine signifikante Verschlechterung bei Patienten feststellen, die postoperativ das Rauchen fortsetzten (Gruppe A: $117 \pm 11\%$; Gruppe B: $80 \pm 14\%$; $p < 0,001$). Die Lebensqualität war in Gruppe A bezüglich der SF-36-Parameter „Vitalität“, „körperliche Funktionsfähigkeit“ und „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ signifikant besser als die der Patienten in Gruppe B (jeweils $p < 0,001$).

Schlussfolgerung: Die Lebensqualität ist nach Lungenresektion beim NSCLC insbesondere vom Raucherstatus abhängig. Eine postoperative Rauchentwöhnung führt zur signifikanten Besserung der Lungenfunktion und Lebensqualität.

FV497 Telemonitoring of patients with COPD reduces mortality with neutral effect on total costs: evidence from a real world data analysis over three years

Autoren Hofer F¹, Franz WM², Schreyögg J¹, Stargardt T¹

Institute 1 Universität Hamburg, Hamburg Center for Health Economics; 2 Shl Telemedizin GmbH

DOI 10.1055/s-0039-3403237

Introduction: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) affects more than 6 million people in Germany. The remote monitoring of vital parameters of COPD patients via telemonitoring (TM) is expected to prevent or contain acute deterioration of the patient's health and thus to improve the provision of health care while saving costs for sickness funds.

Objective: To evaluate the effects of a structured home TM program implemented by a German sickness fund for up to 3 years.

Methods: We conducted a retrospective cohort study using administrative data. After building a synthetic control group using entropy balancing, difference-in-difference estimators were calculated to account for time-invariant heterogeneity. Differences in mortality rates were estimated using Cox regression. Subgroup and sensitivity analyses were performed to check the robustness of the base case results.

Results: We observed a significant increase in outpatient contacts in the first two years (0.875, $p < 0.01$; 0.738, $p < 0.05$) and a higher number of drug prescriptions in all three years of the TM program for the TM cohort (2.050, $p < 0.05$; 2.726, $p < 0.03$; 3.317, $p < 0.05$). While we found virtually no differences in health care expenditure across patients, we found significantly improved survival rates for participants of the TM program (HR 0.68, $p < 0.001$). If analysed by GOLD status, there was a tendency for savings in GOLD 1 and GOLD 2 TM patients while GOLD 3 – the majority of the cohort – and GOLD 4 TM patient tended to incur higher costs.

Conclusion: We found no statistically significant differences regarding costs between the TM and the weighted control groups, but an increase of outpatient contacts and drug subscriptions for individuals participating in the monitoring program. Furthermore, we found the TM program to be accompanied by a survival benefit which might be related to higher adherence rates, a more intense treatment or a better understanding of COPD by patients.

FV524 Inanspruchnahme von Tabakentwöhnung in pneumologischen Facharztpraxen – Erfahrungen aus der ATEMM-Studie

Autoren Loth FG¹, Bickhardt J², Heindl T³, Mühlig S¹

Institute 1 Klinische Psychologie und Psychotherapie, TU Chemnitz; 2 Facharzt für Innere Medizin, Berufsverband der Pneumologen in Sachsen e. V.; 3 Praxis Leipzig, Berufsverband der Pneumologen in Sachsen e. V.

DOI 10.1055/s-0039-3403238

Tabakrauchen stellt den ätiologischen Hauptfaktor für die Entstehung einer COPD und eine entscheidende Bedingung für deren Prognose im weiteren Krankheitsverlauf dar. Obwohl die Effektivität verhaltenstherapeutischer und medikamentöser Maßnahmen zur Tabakentwöhnung bei Rauchern mit COPD mit hoher Evidenz belegt ist, sieht die deutsche Gesetzgebung keine Kostenübernahme für Tabakentwöhnungsmaßnahmen als heilkundliche Kassenleistung vor. Im Rahmen eines Modellprojekts erhielten 550 Patienten mit drohender oder bestehender COPD eine leitliniengerechte Tabakentwöhnung unter Realbedingungen durch pneumologische Facharztpraxen und psychologische Psychotherapeuten in Sachsen und Thüringen (ATEMM-Studie). In der Maximalintervention erfolgte eine vollständige Kostenübernahme inkl. medikamentöser Unterstützung im Rahmen der GKV. Patienten des parallelen Studienarms ($n = 257$) erhielten als Minimalintervention eine ärztliche Kurzberatung, evtl. medikamentöse Therapien waren vom Patienten selbst zu finanzieren. Berichtet werden die Inanspruchnahme der Behandlungsangebote, Compliance und Abstinenz nach 12 Monaten. Neben lungenärztlich erhobenen Daten wurden auch Teilnehmerbefragungen sowie Abrechnungsdaten der Krankenkasse ausgewertet. Nach 12 Monaten war die Hälfte der Teilnehmer (47%) der Maximalintervention nach strengen Kriterien (CO-Messung) rauchfrei (Intention-to-treat: 38%), aber nur 8% in der Minimalinterven-

tion (Intention-to-treat 6%). Die überwiegende Mehrheit (90%) der Patienten der Maximalintervention machte von der optionalen medikamentösen Therapie Gebrauch (Vareniclin, Nikotinersatzprodukte). Pro Patient wurden im Durchschnitt drei Verordnungen mit Bruttokosten von 293 € abgerechnet. Ein Großteil der Patienten der Minimalintervention unternahm innerhalb des Studienjahres eigenständige Rauchstoppversuche, jedoch nutzen nur 9% medikamentöse Unterstützung. Das Modellprojekt zeigt, dass Patienten der Maximalintervention das komplexe Tabakentwöhnungsangebot mit hoher Akzeptanz in Anspruch nehmen, wenn ihnen es vollfinanziert angeboten wird. Die damit erzielten hohen Abstinenzraten unterstützen die Forderung nach einer vollfinanzierten Tabakentwöhnung als heilkundliche GKV-Leistung in Deutschland.

Freie Vorträge (FV11) – Sektion Endoskopie Interventionelle Pneumologie – Aus der Forschung für die Praxis

FV489 3- und 6-Monats-Follow-up der Gesamtkohorte nach Lungenvolumenreduktion bei Patienten mit fortgeschrittenem Lungenemphysem: Ergebnisse der prospektiv multizentrischen Studie des Lungenemphysemregister e.V.

Autoren Lenga P¹, Grah C², Pfannschmidt J³, Eggeling S⁴, Gläser S⁵, Kurz S⁶, Leschber G⁷, Rückert JC⁸, Schmidt B⁹, Schneider P¹⁰, Gebhardt A¹¹, Becke B¹², Schega O¹³, Borchardt J¹⁴, Hübner RH¹⁵

Institute 1 Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Infektiologie und Pneumologie, Charité; Forschungsinstitut Havelhoehe; 2 Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe; 3 Klinik für Thoraxchirurgie, Lungenklinik Heckeshorn, Helios Klinikum Emil von Behring, Berlin; 4 Klinik für Thoraxchirurgie, Vivantes Klinikum Neukölln; Lungenzentrum Neukölln; 5 Vivantes Klinikum Spandau; Netzwerk für Gesundheit GmbH; Le-Register e. V.; 6 Pneumologie, Evangelische Lungenklinik Berlin; Le-Register e. V.; 7 Abteilung für Thoraxchirurgie, Evangelische Lungenklinik Berlin; 8 Klinik f. Allgem., Visceral-, Gefäß- und Thoraxchirurgie, Campus Charité Mitte; Le-Register e. V.; 9 Pneumologie, Drk Kliniken Berlin | Mitte; Le-Register e. V.; 10 Klinik für Chirurgie und Thoraxchirurgie, Lungenkrebszentrum, Drk Kliniken Berlin | Mitte; 11 Helios Klinikum Emil von Behring GmbH; Le-Register e. V.; 12 Klinik für Pneumologie und Thoraxchirurgie, Johanniter Krankenhaus im Fläming GmbH; Le-Register e. V.; 13 Klinik für Thoraxchirurgie, Johanniter-Krankenhaus; 14 Klinik für Pneumologie, Vivantes Klinikum im Friedrichshain; Le-Register e. V.; 15 Med. Klinik M. S. Pneumologie und Infektiologie, Charité Universitätsmedizin; Le-Register e. V.

DOI 10.1055/s-0039-3403239

Einführung: Die endoskopische Lungenvolumenreduktion (ELVR) hat sich in den letzten Jahren aus der chirurgischen Lungenvolumenreduktion (LVRS) entwickelt und wird zunehmend bei hoch selektierten Patienten mit einem fortgeschrittenen Lungenemphysem eingesetzt. Als Verfahren der ELVR werden die lappenokkludierende endobronchiale Ventileinlage, die bilaterale Implantation von Coils und die bilaterale segmentale bronchoskopische Vaportherapie eingesetzt. Mit der Gründung des Lungenemphysem Register können erstmals herstellerunabhängig alle Verfahren über einen längeren Zeitraum miteinander verglichen werden.

Methode: Das Lungenemphysem Register ist eine multizentrische prospektive Beobachtungsstudie mit mehreren Emphysemzentren, welche die Emphysemtherapie in der interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen Pneumologie, Radiologie und Thoraxchirurgie geregelt haben. Zwischen Juli 2017 und August 2019 wurden 281 Patienten in das Register eingeschlossen (Baseline). Ein Follow-up (FU) der Lungenfunktion (FEV1, VC, RV, DLCO), der Belastbarkeit (6MGT) und der Lebensqualität (MMRC, CAT) wurde nach 3 und 6 Monaten durchgeführt und mit den Baseline-Daten mittels Wilcoxon-Rank Test und Chi-square Test verglichen.

Ergebnisse: Es stehen die Baseline-Daten von 261 (64.7 ± 7.8 Jahre, m/f 61.3%/38.7%), 3-Monats-FU von 189 und 6-Monats-FU von 118 Patienten zur Verfügung. Die Ergebnisse sind in ► **Tab. 1** dargestellt.

► Tab. 1

	Baseline	3-Mo FU	6-MoFU	p*-Wert	p**-Wert
FEV1, L	0.85 ± 0.3	0.88 ± 0.5	0.91 ± 0.4	0.04	0.26
FEV1, % Soll, median	30 ± 10.3	35.1 ± 13	35 ± 15.5	< 0.01	0.09
VC IN, % Soll, median	66 ± 20.7	67.5 ± 24.5	69.5 ± 23.1	0.66	0.43
RV, L, median	5.6 ± 1.9	4.9 ± 1.9	4.9 ± 1.8	< 0.01	< 0.01
RV, % Soll, median	239 ± 64.6	210.5 ± 65.6	213 ± 83.5	< 0.01	< 0.01
DLCO SB, % Soll, median	26.9 ± 17	29.5 ± 16.9	29.0 ± 67.7	0.37	0.75
6-MGT in m, median	270 ± 167.3	304.5 ± 166	309.0 ± 173	0.02	0.19
CAT Score, mean	24.4 ± 6.8	22.1 ± 7.0	21.6 ± 8.0	0.48	0.02
MMRC, mean	3.0 ± 0.9	2.8 ± 1.1	2.7 ± 1.0	0.61	0.33

* Vergleich zwischen Baseline und 3-Mo-FU

** Vergleich zwischen Baseline und 6-Mo-FU

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse zeigen im Gesamtkollektiv signifikante Verbesserungen der FEV1 und RV, Lebensqualität und Belastbarkeit. In Zukunft werden Vergleiche der unterschiedlichen Verfahren erfolgen.

FV414 Vergleich der Chartismessung unter Spontanatmung und Hochfrequenz-Jet-Ventilation zur Evaluation einer Kollateralventilation vor endoskopischer Lungenvolumenreduktion

Autoren Saccomanno J¹, Hübner RH¹, Lenga P², Ruwwe-Glösenkamp C³, Suttrop N⁴, Witzernath M⁵

Institute 1 Med. Klinik m. S. Pneumologie und Infektiologie, Charité Universitätsmedizin; Le-Register e. V.; 2 Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Infektiologie und Pneumologie, Charité; Forschungsinstitut Havelhoehe; 3 Medizinische Klinik für Pneumologie und Infektiologie; 4 Med. Klinik m. S. Infektiologie und Pneumologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin; Capnetz Stiftung, Hannover, Deutschland; 5 Med. Klinik mit Schwerpunkt Infektiologie und Pneumologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin; Division of Pulmonary Inflammation, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health

DOI 10.1055/s-0039-3403240

Einleitung: Für ausgewählte Patienten mit einem schweren Lungenemphysem steht die endoskopische Lungenvolumenreduktion mit einer endobronchialen Ventilimplantation zur Verfügung. Dabei ist der Ausschluss der kollateralen Ventilation (CV) zwischen Behandlungs- und Nachbarlappen ein wichtiges Kriterium für ein Ansprechen. Die Beurteilung der CV erfolgt entweder anhand einer Computertomographie oder bronchoskopisch durch eine Chartisuntersuchung (Pulmonx, USA). Dabei gibt es noch keinen eindeutigen Standard, in welcher (Be-)atmungsform die Chartisuntersuchung durchgeführt werden sollte. Wir führten deswegen zur Bestimmung der Kollateralventilation Messungen, sowohl in Spontanatmung (SP) als auch unter Hochfrequenz-Jetventilation (HF-JV), durch und analysierten, ob sich dabei Unterschiede im CV-Status ergeben.

Methode: Es wurden konsekutiv alle Patienten eingeschlossen, die seit Oktober 2017 zur Evaluation einer Ventilimplantation gemäß den Qualitätskriterien des Lungenemphysem Registers e. V. eine Bronchoskopie mit Chartismessung erhielten. Alle Patienten wurden mit Propofol und Midazolam sediert. Die Chartisuntersuchung wurde zuerst in SP und anschließend in HF-JV (150 Atemfrequenz, 20 mbar Arbeitsdruck, FiO₂ 50% (Monsoon, Acutronic) durchgeführt. Die Phänotypisierung des Chartisbefundes erfolgte visuell durch Beurteilung des Expirationsflusses und Resistanceindex.

Ergebnisse: Es wurden insgesamt 42 Patienten (65 ± 7 Jahre, 23 Frauen, 19 Männer) eingeschlossen, die 81 Chartismessungen (32 re OL, 23 re UL, 36 li OL) in SP und HF-JV erhielten. In beiden Beatmungsmodi wurden die Phäno-

typen CVpos (Vorhandensein einer CV), CVneg (Ausschluss einer CV), Low Flow (CV nicht beurteilbar (NB)) und Low plateau (NB) gefunden. In 13/81 Fällen (3% re OL, 22% re UL und 17% li OL) fand sich ein diskrepanter Befund, wobei sich am häufigsten CVneg oder NB unter SP (7/13) als CVpos unter HF-JV darstellte, während nur 1/13 unter HF-JV CVneg transformierte, der in SP NB war.

Schlussfolgerungen: Chartisuntersuchungen unter SP und HF-JV zeigen in der Mehrheit übereinstimmende Befunde. Unter den diskordanten Befunden fand sich am häufigsten die Transformation in einen CVpos-Phänotyp unter HF-JV. Aufgrund dieser Beobachtung empfehlen wir Chartisuntersuchungen unter HF-JV und SP.

FV447 Zentrumserfahrungen zur bronchoskopisch thermischen Vapor Ablation BTVA bei Lungenemphysem

Autoren Funke F¹, Winantea J¹, Karpf-Wissel R¹, Darwiche K¹

Institut 1 Klinik für Pneumologie, Sektion für Interventionelle Bronchologie, Universitätsmedizin Essen, Ruhrlandklinik, Westdeutsches Lungenzentrum, Universität Duisburg-Essen

DOI 10.1055/s-0039-3403241

Hintergrund: In der Therapie des fortgeschrittenen Lungenemphysems hat sich die bronchoskopische Lungenvolumenreduktion etabliert. Hierzu gehört die Behandlung mit der bronchoskopisch thermischen Vapor Ablation (BTVA). Sie steht als Option für selektionierte Patienten mit einem Oberlappen-betonnten Emphysem zur Verfügung und ist unabhängig von einer Kollateralventilation.

Fallbericht: Die Auswertung beinhaltet bis jetzt 10 Patienten, die einer BTVA in unserem Zentrum zugeführt wurden. Es handelt sich um 6 Frauen und 4 Männer mit einem mittleren Alter von 63 Jahren. Der mittlere FEV1-Wert bei Evaluation zur Behandlungsmethode betrug 0,8 l, entsprechend 27,9% des Soll, das Residualvolumen (RV) 5,8 l, entsprechend 268% des Soll, die Diffusionskapazität 25% des Soll und die mittlere Gehstrecke im 6-Minuten-Gehstest lag bei 256 m. Die Behandlung erfolgte in 5 Fällen im rechten Lungenoberlappen und in 5 Fällen im linken Lungenoberlappen. Zum Zeitpunkt der ersten Kontrolle nach einem Monat zeigte sich ein Anstieg der FEV1 um 2,8% und ein Abfall des RV um 33%. Die Gehstrecke verbesserte sich um 4 m. Nach 3 Monaten konnte keine weitere Verbesserung der FEV1, allerdings ein weiterer Abfall des Überblähungsmaßes um 42% und ein Anstieg der Gehstrecke um 32 m auf 288 m verzeichnet werden. Im St. George Respiratory Questionnaire verbesserte sich der Wert um 3,48 Punkte. Als unerwünschte Ereignisse traten zum frühen Zeitpunkt (< 4 Wochen nach Behandlung) in zwei Fällen eine Pneumonie und in einem Fall Fieber auf, zum späteren Zeitpunkt (> 4 Wochen nach Behandlung) in vier Fällen eine Exazerbation der COPD-Grunderkrankung.

Schlussfolgerung: Die bronchoskopisch thermische Vapor-Ablation (BTVA) ist eine kollateralventilations-unabhängige Behandlungsoption bei Patienten mit einem Oberlappen-betontem Emphysem. Verbesserungen zeigen sich in der Reduktion der Überblähung, Besserung der Lebensqualität und der Gehstrecke.

FV200 Inzidenz eines Re-Pneumothorax bei erneuter Ventilimplantation nach Explantation aufgrund einer persistierenden Parenchymfistel nach endoskopischer Lungenvolumenreduktion

Autoren de Rossi S¹, Kontogianni K¹, Gompelmann D¹, Herth FJF¹, Hoffmann H², Eberhardt R¹

Institute 1 Thoraxklinik Heidelberg; 2 TU München

DOI 10.1055/s-0039-3403242

Hintergrund: Die häufigste Komplikation nach Ventilimplantation zur endoskopischen Lungenvolumenreduktion (ELVR) ist ein postinterventioneller Pneumothorax (PTx), das Risiko liegt nach aktueller Datenlage zwischen 20 und 25%. Im Falle einer persistierenden Parenchymfistel muss bei manchen Patienten ein Ventil entfernt werden, um einen pleuralen Kontakt wiederherzustellen. Im Verlauf ist dann eine erneute Ventilimplantation möglich. Ziel der Analyse war es, das Risiko eines erneuten PTx zu evaluieren.

Methoden: Alle Patienten mit einem PTx und Thoraxdrainage nach ELVR zwischen 2010 und 2018 in der Thoraxklinik Heidelberg wurden retrospektiv ausgewertet (N = 117). Die Rate einer notwendigen Ventilexplantation (N = 60) und Re-Implantation (N = 31) im Verlauf wurden evaluiert. Des Weiteren auch Lungenfunktionsparameter (FEV1, RV, TLC), 6-MWT und MMRC-Fragebogen vor und 90 Tage nach Intervention. Das Outcome von Patienten mit (N = 31) und ohne (N = 29) Ventil-Reimplantation wurde verglichen sowie auch das Outcome von Patienten mit erneutem PTx (N = 9) und ohne erneuten PTx (N = 22).

Ergebnisse: Bei 51,3% (60 von 117) der Patienten mit PTx nach ELVR und Thoraxdrainage musste ein Ventil aufgrund einer persistierenden Parenchymfistel entfernt werden. Bei 51,6% (31 von 60) wurde das fehlende Ventil im Verlauf wieder eingesetzt, und bei 29% dieser Patienten trat ein zweiter PTx auf (9 von 31). Trotzdem zeigt sich eine signifikante Verbesserung der FEV1 und des MMRC bei Patienten mit Reimplantation im 90-Tage-Follow-up verglichen mit den Werten vor Implantation. Auch das RV, TLC und 6-MWT verbesserte sich, jedoch nicht statistisch signifikant. Bei Patienten ohne erneuten PTx zeigt sich eine signifikante Verbesserung der FEV1 im Vergleich zu Patienten mit zweitem PTx.

Schlussfolgerung: Patienten profitieren von einer Ventil-Reimplantation lungenfunktionell und im Fragebogen zur Lebensqualität signifikant, das Risiko für einen erneuten PTx nach ELVR liegt dabei bei 29%. Eine sorgfältige individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung ist daher notwendig.

FV370 Hyperkapnie und Hypoxämie während flexiblen EBUS bei Patienten mit und ohne COPD

Autoren Strohleit D¹, Galetin T², Magnet F², Stoelben E²

Institute 1 Departement für Humanmedizin, Universität Witten/Herdecke;

2 Lungenklinik Köln-Merheim, Universität Witten/Herdecke

DOI 10.1055/s-0039-3403243

Hintergrund: Interventionelle Bronchoskopien wie der endobronchiale Ultraschall mit transbronchialer Nadelaspiration (EBUS-TBNA) erfordern aufgrund der Invasivität und Untersuchungsdauer eine profunde Sedierung. Das Standardmonitoring mittels Pulsoxymetrie und Blutdruckmessung erfasst relevante Hypoxämien bzw. Hyperkapnien nur ungenau und verzögert bzw. gar nicht. Dies kann insbesondere bei Patienten mit COPD kritisch werden. Ziel dieser Studie ist die Quantifizierung respiratorischer Störungen während EBUS-TBNA, insbesondere der Hyperkapnie, im Vergleich von Patienten mit und ohne COPD.

Methoden: In einer prospektiven Studie (DRKS00015748) wurden 44 Pat. mit mäßiger bis schwerer und 44 ohne COPD mit Indikation zur flexiblen Bronchoskopie mit EBUS-TBNA eingeschlossen. Die Analgosedierung erfolgte gewichtsadaptiert mit Alfentanil und Midazolam. Das Monitoring umfasste Pulsoxymetrie, Blutdruckmessung, EKG, kontinuierliche transkutane CO₂-Messung (p_tcCO₂) und kapilläre Blutgasanalysen (BGA) vor, während und nach der Bronchoskopie. Primärer Endpunkt war die maximale Hyperkapnie während EBUS (peak-p_tcCO₂).

Ergebnisse: Pat. mit und ohne COPD hatten ein vergleichbares Alter (66,1 vs. 62,1 Jahre, p = 0,51) und BMI (26,5 vs. 26,5 kg/m², p = 0,98). Pat. mit COPD hatten mehr geraucht (49 vs. 36,7 packyears, p = 0,025) und eine schlechtere Lungenfunktion (FEV₁ 54,8 ± 18,3 vs. 81,8 ± 16,7, p < 0,001; Kco 57,0 ± 44,1 vs. 80,1 ± 67,4, p = 0,002) als die Lungengesunden.

Pat. mit COPD hatten während EBUS einen höheren peak-p_tcCO₂ (53,7 ± 7,1 vs. 46,8 ± 4,8, p < 0,001) und mittleren p_tcCO₂ (50,3 ± 6,9 vs. 43,9 ± 4,3, p < 0,001). Im Aufwachraum nach EBUS zeigten sich ebenfalls höhere Mittel-p_tcCO₂ (45,6 ± 6,3 vs. 40,4 ± 3,5, p < 0,001) und peak-p_tcCO₂ (53,1 ± 7,9 vs. 47,1 ± 5,4, p < 0,001) in der COPD-Gruppe. In der BGA 30 min nach Ende der Untersuchung zeigte sich ein relevanter Unterschied im pO₂ (71,8 ± 14,6 vs. 88,4 ± 24 p = 0,025) und im pCO₂ (47,2 ± 7,3 vs. 41,2 ± 3,2, p = 0,011). Es waren keine intermittierenden Beatmungsmanöver nötig.

Schlussfolgerung: Patienten mit COPD hatten während Sedierung bei EBUS-TBNA eine signifikante Hyperkapnie sowie eine verzögerte Hypoxämie im Aufwachraum im Vergleich zu Patienten ohne COPD. Sie sollten eine Kapnometrie während der Untersuchung und eine ausreichende Nachüberwachung erhalten.

FV233 Thoraxsonographie zum Ausschluss eines Pneumothorax direkt nach interventioneller Bronchoskopie

Autoren Eisenmann S¹, Karpf-Wissel R², Stenzel E³, Funke F², Winantea J², Wessendorf T², Darwiche K²

Institute 1 Klinik für Innere Medizin I, Universitätsklinik Halle; 2 Abteilung Interventionelle Pneumologie – Ruhrländklinik, Westdeutsches Lungenzentrum, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen; 3 Institute for Diagnostic and Interventional Radiology and Neuroradiology, University Hospital Essen

DOI 10.1055/s-0039-3403244

Einleitung: Nach invasiven bronchoskopischen Prozeduren ist ein sicherer Ausschluss eines Pneumothorax häufig essentiell. Neben dem weit verbreiteten Röntgen-Thorax ist die Sonographie eine mögliche Alternative. Unklar ist der dafür erforderliche Untersuchungszeitpunkt.

Methodik: Es erfolgte eine prospektive monozentrische Untersuchung bei Prozeduren mit erhöhtem Risiko mit Vergleich des postinterventionellen Röntgen-Thorax nach 2 Stunden gegenüber der Thoraxsonographie, die unter Spontanatmung direkt postinterventionell sowie nach 2 Stunden zum Zeitpunkt der Röntgenaufnahme durchgeführt wurde. Die Sonographie erfolgte vor Verlassen der Endoskopie, das Röntgen im Aufwachraum als Betaaufnahme. Die Befundung der Röntgenaufnahme erfolgte durch einen unabhängigen Radiologen ohne Kenntnis über die Prozedur und das Ergebnis der Ultraschalluntersuchung.

Ergebnisse: Bei 115 Eingriffen traten 4 Pneumothoraces auf (3 nach peripherer Biopsie mit Zange oder Kryosonde, 1 ex vacuo nach ELVR). Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV und Genauigkeit für die sofortige Sonographie betragen 75%, 100%, 100%, 99%, 99% und für das Röntgen nach 2 h 75%, 90%, 21%, 99% und 89%. In 2 Fällen war eine Drainage erforderlich, diese wurden durch beide Methoden sicher erkannt.

Schlussfolgerung: Die sofortige Sonographie ist geeignet zum sicheren Pneumothorax-Ausschluss nach interventioneller Bronchoskopie und kann die Röntgenaufnahme ersetzen. Ein vital bedrohlicher Pneumothorax ist durch beide Methoden nachweisbar.

Freie Vorträge (FV12) – Sektion Klinische Pneumologie

Hot Topics der klinischen Pneumologie

FV267 Prevalence of the use of oral corticosteroids in asthma – a 3 year analysis in Germany

Autoren Lommatzsch M¹, Wilmer C², Schwab Sauerbeck I²
Institute 1 Universität Rostock; 2 Novartis Pharma GmbH
DOI 10.1055/s-0039-3403245

Background: Long-term treatment with oral corticosteroids (OCS) in severe asthma is currently debated due to a variety of potential severe side effects and alternative treatment options such as biologics. However, the current prevalence of frequent OCS use in Germany is incompletely understood.

Methods: We studied the percentage of asthma patients in Germany (> 18 y) treated with OCS in 2015 (Y1), 2016 (Y2), 2017 (Y3). Patients with 2 confirmed asthma diagnoses/year (Y1–3) were identified from German IMS[®] database which is an electronic medical records database covering 1289 general practitioners (GPs) and 28 respiratory physicians (RPs). Asthma medication, corresponding treatment steps (according to German disease management guideline 2018) and cumulative use of OCS > 30 days/year (d/y) were examined.

Results: Records of 30310 (Y1), 29478 (Y2), 28466 (Y3) patients identified at GPs and 11642 (Y1), 11580 (Y2), 11439 (Y3) patients identified at RPs were analysed. Based on prescribed inhaled therapies, 31% (Y1), 31.2% (Y2), 31.6% (Y3) (GP) and 38.6% (Y1), 40.1% (Y2), 39.0% (Y3) (RP) of patients were assignable to treatment step 4, and 3.1% (Y1), 3% (Y2), 2.7% (Y3) (GP) and 3.3% (Y1), 3.5% (Y2), 3.4% (Y3) (RP) to step 5. Irrespective of treatment step (1–5), GPs treated 9.2% (Y1), 9.5% (Y2) and 8.8% (Y3) and RPs 6.3% (Y1), 6.4% (Y2) and 6.2% (Y3) of patients with OCS > 30 d/y.

Conclusion: Despite new treatment options for severe asthma in Germany, the prevalence of OCS > 30 d/y is still relatively high. Of note, OCS use was not confined to patients with maximal inhalation therapy, suggesting that treatment escalation according to current guidelines was not performed in a substantial proportion of patients.

FV261 COPD characteristics and progression of patients with high vs. low health status: an analysis of the observational DACCORD study

Autoren Worth H¹, Crieé CP², Kardos P³, Obermoser V⁴, Berschneider K⁴, Buhl R⁵, Vogelmeier C⁶

Institute 1 Facharztforum Fürth; Pneumologische Praxis Dr. Kellermann; 2 Pneumologie, Beatmungsmedizin/Schlaf Labor, Evangelisches Krankenhaus Göttingen-Weende; Department of Sleep and Respiratory Medicine, Evangelical Hospital Goettingen-Weende, Bovenden, Germany; 3 Lungenpraxis Maingau; 4 Novartis Pharma GmbH; 5 Med. Klinik III, Schwerpunkt Pneumologie, Universitätsmedizin Mainz; 6 Department of Medicine, Pulmonary and Critical Care Medicine, University Medical Centre Giessen and Marburg, Phillips-University Marburg, Germany, Member of the German Centre for Lung Research (Dzl)
DOI 10.1055/s-0039-3403246

Introduction: The COPD assessment test (CAT) total score is frequently used to quantify the symptom load of COPD patients. In the German non-interventional, prospective DACCORD study, COPD patients were followed over 2 years. Here, we compare the subgroups with a low (CAT < 10) vs. a high (CAT > 30) symptom burden at baseline.

Methods: DACCORD recruited COPD patients who either initiated or changed COPD maintenance medication prior to study entry. During the follow-up period, CAT score and spirometry were evaluated annually with exacerbations and COPD medication captured every 3 months.

Results: Out of 6611 patients with valid follow-up documentation, 735 patients had a CAT < 10 and 496 patients a CAT > 30 at baseline. Patients in the CAT > 30 group were more likely to be female (49.8% vs. 38.8%) and to have comorbidities (74.6% vs. 61.2% with at least one comorbidity). Patients with

CAT > 30 had worse lung function at inclusion (FEV₁% predicted: 53.8% vs. 66.0%) and had exacerbated more frequently in the 6 months before study entry (46.4% vs. 12.4%). During follow-up, exacerbation frequency remained low in the CAT < 10 group and decreased in the CAT > 30 group to 30.8% exacerbating patients in year 2. This is in accordance with changes in CAT score, which remained rather stable in patients with low CAT score while 80% of patients with CAT > 30 experienced a clinically meaningful improvement.

Conclusion: In DACCORD, patients with a low CAT score remained relatively stable over a course of 2 years. Patients with a CAT > 30, however, showed an improvement in CAT total score and a reduction in the exacerbation rate during follow up, suggesting that this improvement is driven by the optimization of therapy going along with the initiation or change of medication at baseline.

FV97 The association of cognitive functioning as measured by the DemTect with clinical and functional characteristics of COPD

Autoren von Siemens M¹, Perneckzy R², Vogelmeier C³, Behr J⁴, Kauffmann-Guerrero D⁵, Alter P⁶, Trudzinski FC⁷, Bals R⁸, Grohé C⁹, Söhler S¹⁰, Waschki B¹¹, Lutter J¹², Welte T¹³, Jörres R¹⁴, Kahnert K¹⁵

Institute 1 Institute and Outpatient Clinic for Occupational, Social and Environmental Medicine; 2 Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Sektion für Psychische Gesundheit Im Alter, Klinikum der Universität München; 3 Department of Medicine, Pulmonary and Critical Care Medicine, University Medical Centre Giessen and Marburg, Phillips-University Marburg, Germany, Member of the German Centre for Lung Research (Dzl); 4 Medizinische Klinik und Poliklinik V, Comprehensive Pneumology Center, Klinikum der LMU München; 5 Klinikum der Universität München LMU; 6 Innere Medizin, Sp Pneumologie, Universitätsklinikum Gießen u. Marburg, Standort Marburg; 7 Innere Medizin V, Pneumologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg; 8 Innere Medizin V, Pneumologie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg; 9 Klinik für Pneumologie, Evangelische Lungenklinik Berlin, Krankenhausbetriebs gGmbH; 10 Philipps-Universität Marburg; 11 Department of General and Interventional Cardiology, University Heart Center Hamburg; 12 Helmholtz Zentrum München, Institut für Gesundheitsökonomie und Management Im Gesundheitswesen; Comprehensive Pneumology Center Munich (Cpc-M), Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (Dzl); 13 Klinik für Pneumologie, Medizinische Hochschule Hannover; 14 Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Klinikum der Universität München, LMU München; 15 Department of Internal Medicine V, Respiratory Medicine and Thoracic Oncology, Thoracic Oncology Centre Munich, Ludwig-Maximilians-Universität München, Member of the German Centre for Lung Research (Dzl Cpc-M)

DOI 10.1055/s-0039-3403247

Alterations of cognitive functions have been described in COPD. Our study aimed to disentangle the relationship between the degree of cognitive function and COPD characteristics including quality of life (QoL).

Data from 1969 COPD patients of the COSYCONET cohort (GOLD grades 1–4; 1216 male/753 female; mean (SD) age 64.9 ± 8.4 years) were analysed using regression and path analysis. The DemTect screening tool was used to measure cognitive function, and the St. George's respiratory questionnaire (SGRQ) to assess disease-specific QoL.

DemTect scores were < 9 points in 1.6% of patients and < 13 points in 12% when using the original evaluation algorithm distinguishing between < 60 or ≥ 60 years of age. For statistical reasons, we used the average of both algorithms independent of age in all subsequent analyses. The DemTect scores were associated with oxygen content, 6-minute-walking distance (6-MWD), C-reactive protein (CRP), modified Medical Research Council dyspnoea scale (mMRC) and the SGRQ impact score. Conversely, the SGRQ impact score was independently associated with 6-MWD, FVC, mMRC and DemTect. These results were combined into a path analysis model to account for direct and indirect effects. The DemTect score had a small, but independent impact on QoL, irrespective of the inclusion of COPD-specific influencing factors or a diagnosis of cognitive impairment.

We conclude that in patients with stable COPD lower oxygen content of blood as a measure of peripheral oxygen supply, lower exercise capacity in terms of 6-MWD, and higher CRP levels were associated with reduced cognitive capacity. Furthermore, a reduction in cognitive capacity was associated with re-

duced disease-specific quality of life. As a potential clinical implication of this work, we suggest to screen especially patients with low oxygen content and low 6-MWD for cognitive impairment.

FV302 determinants of health-related quality of life deterioration in interstitial lung disease patients

Autoren Maqhuza P¹, Szentes B², Kreuter M³, bahmer T⁴, Claussen M⁵, Schwarzkopf L⁶

Institute 1 Institute of Health Economics and Healthcare Management, Helmholtz Centre Munich GmbH, German Research Centre for Environmental Health, Member of the German Centre for Lung Research (Dzl), Comprehensive Pneumology Centre Munich (Cpc-M); 2 Helmholtz Zentrum München-Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Helmholtz Zentrum München, Neuherberg; 3 Zentrum für Interstitielle und Seltene Lungenerkrankungen, Pneumologie und Beatmungsmedizin, Thoraxklinik, Universitätsklinikum Heidelberg und Translationales Zentrum für Lungenforschung Heidelberg (Tlrc); Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (Dzl); 4 Lungenclinic Grosshansdorf GmbH Pneumology; Member of the Airway Research Center North (Arcn), German Center for Lung Research (Dzl); 5 Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie, Lungenclinic Grosshansdorf; 6 Helmholtz Tenrtum München GmbH, Institut für Gesundheitsökonomie und Management Im Gesundheitswesen, Neuherberg, Comprehensive Pneumology Center Munich (Cpc-M), Deutsches Zentrum für Lungenforschung

DOI 10.1055/s-0039-3403248

Background: Health-related quality of life (HRQL) in patients with interstitial lung disease (ILD) is known to be poor, however, predictors for HRQL decline over time are sparsely investigated. We aimed to identify predictors for HRQL decline in ILD-patients within a 12-month observation period.

Methods: We used longitudinal data of 194 ILD patients recruited at two large German ILD centers in the observational HILDA study. We used the generic HRQL measure, EQ-5D Visual Analog Scale (VAS), and the disease-specific King's Brief Interstitial Lung Disease questionnaire (KBILD) with the subdomains 'psychological impact', 'chest symptoms' and 'breathlessness and activities'. Scores for both measures range between zero (worst HRQL) and 100 (best HRQL). We used the minimal clinically important differences (MCID) of VAS (6.9) and K-BILD (8) to analyze the proportion of patients who experienced a clinically meaningful decline in HRQL. Subsequently we investigated sociodemographic factors, lung function, baseline HRQL and medical history, as potential predictors of HRQL deterioration.

Results: Within the study population (34.0% male, Ø age 61.7) mean HRQL scores hardly changed between baseline and 12-months follow up (K-BILD: 52.8 vs. 52.5 | VAS: 60.0 vs. 57.3). On the intra-individual level according to prespecified MCIDs, 35.1% of patients experienced a clinically relevant deterioration in 'breathlessness and activities', 30.7% in 'chest symptoms', 28.4% in 'psychological impact', 29.9% in KBILD total score and 29.4% in VAS. Baseline DLCO% pred. was associated with deterioration in 'breathlessness and activities' (β -coef. -0.04, $p = 0.003$) and 'chest symptoms' (β -coef. -0.04, $p = 0.002$) and baseline FVC% pred. with deterioration in 'psychological impact' (β -coef. -0.02, $p = 0.021$), KBILD total score (β -coef. -0.02, $p = 0.007$) and VAS (β -coef. -0.04, $p < 0.0001$). On the contrary, increasing age positively influenced 'psychological impact' (β -coef. 0.06, $p < 0.0001$). Other factors had no significant impact.

Conclusion: Around a third of ILD patients experienced a clinically relevant HRQL deterioration in a 12-months period, which is mainly predicted by lung function baseline value. Thus, measures of lung function are important clinical assessment tools to predict the consequences of the disease for everyday life.

FV393 Hemodynamic phenotypes in patients with systemic sclerosis screened for pulmonary hypertension (PH) – the impact of the new definition of PH

Autoren Xanthouli P¹, Jordan S², Milde N³, Marra AM⁴, Blank N⁵, Egenlauf B¹, Gorenflo M⁵, Harutyunova S¹, Lorenz HM⁵, Nagel C⁷, Theobald V¹, Ulrich S⁸, Grünig E¹, Benjamin N¹, Distler O²

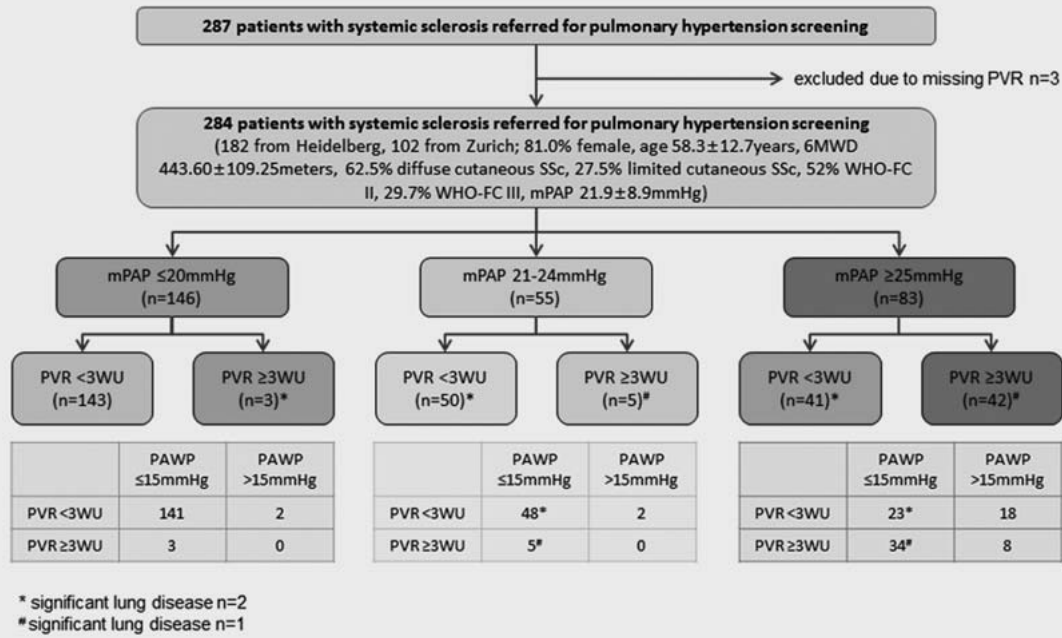
Institute 1 Centre for Pulmonary Hypertension, Thoraxklinik at Heidelberg University Hospital; Translational Lung Research Center Heidelberg (Tlrc), Member of the German Center for Lung Research (Dzl), Heidelberg, Germany; 2 Department of Rheumatology, University Hospital Zurich; 3 Centre for Pulmonary Hypertension, Thoraxklinik at Heidelberg University Hospital; Translational Lung Research Center Heidelberg (Tlrc), Member of the German Center for Lung Research (Dzl), Heidelberg; 4 Irccs Sdn, Naples, Italy; 5 Department of Internal Medicine V, Hematology, Oncology and Rheumatology, University Hospital Heidelberg; 6 Department of Pediatric Cardiology, University Hospital Heidelberg; 7 Centre for Pulmonary Hypertension, Thoraxklinik at Heidelberg University Hospital, Translational Lung Research Center Heidelberg (Tlrc), Member of the German Center for Lung Research (Dzl), Heidelberg, Germany; Lung Centre, Klinikum Mittelbaden, Baden-Baden Balg, Germany; 8 Department of Pulmonology, University Hospital Zurich
DOI 10.1055/s-0039-3403249

Background: In this study we investigated the impact of the new hemodynamic definition of pulmonary hypertension (PH) with mean pulmonary arterial pressure (mPAP) > 20 mmHg, pulmonary arterial wedge pressure ≤ 15 mmHg and pulmonary vascular resistance (PVR) ≥ 3 WU, as proposed by the 6th PH World Symposium in patients with systemic sclerosis (SSc).

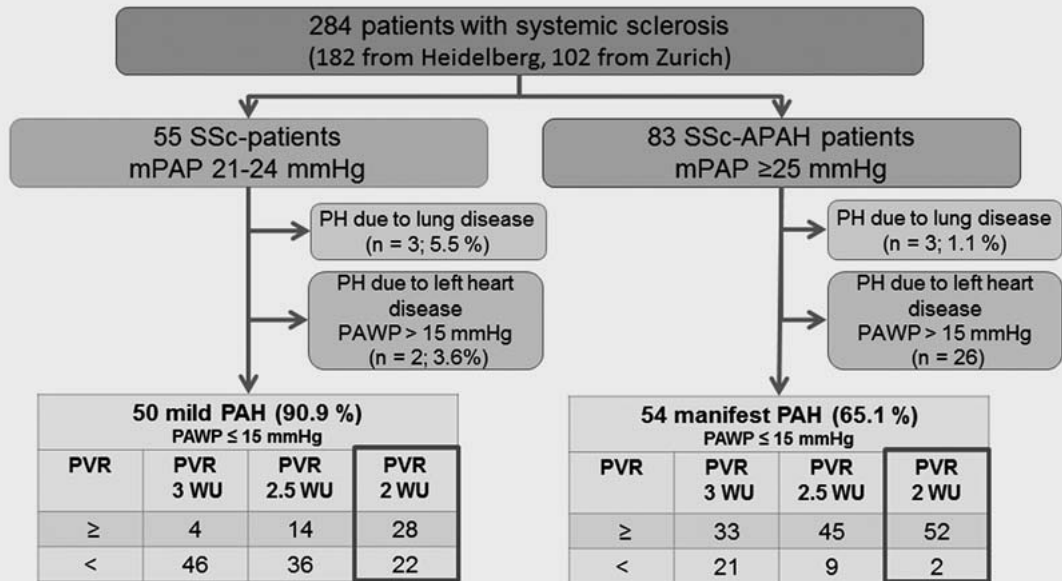
Methods: In consecutive SSc-patients who were prospectively screened for PH including right heart catheterization in 2 PAH/SSc centers (Heidelberg and Zurich) hemodynamic and clinical variables have been reassessed according to the new PAH-definition. Long-term follow-up and survival analysis have been performed. Patients with significant lung or left heart disease were excluded from comparative analyses.

Results: The final dataset included 284 SSc-patients who have been followed for 3.7 ± 3.7 (median 3.4) years, 146 patients (49.2%) had mPAP ≤ 20 mmHg, 19.3% had mildly elevated mPAP (21–24 mmHg) and 29.4% had mPAP ≥ 25 mmHg (► Fig. 1). In the group of mildly elevated mPAP, only four patients (1.4% of the whole SSc-cohort) had PVR-values ≥ 3 WU and could be reclassified as manifest SSc-APAH according to the new definition. If a threshold for PVR ≥ 2 WU would be used, 28 (9.85%) patients would have been newly diagnosed with PAH (► Fig. 2). These patients (mPAP 21–24 mmHg, PVR ≥ 2 WU) had already an early pulmonary vascular disease with reduced 6-minute walking distance ($p < 0.001$), tricuspid annular plane systolic excursion ($p = 0.004$), pulmonary arterial compliance ($p < 0.001$) and long-term survival ($p = 0.002$) (► Fig. 3) compared to those with normal hemodynamic values.

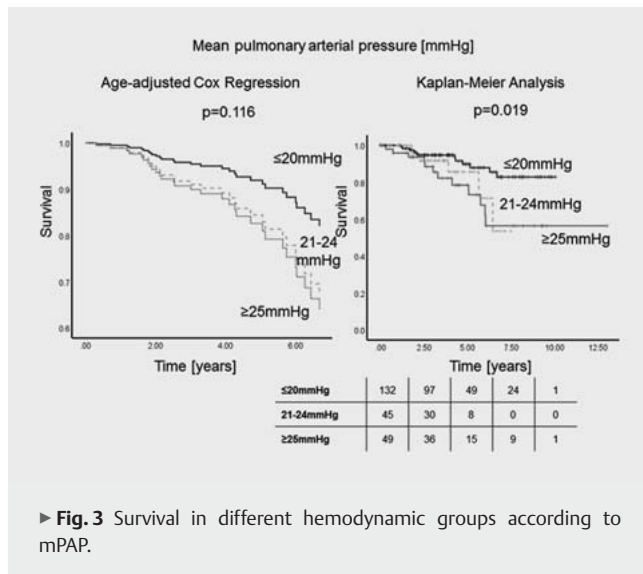
Conclusions: The new hemodynamic PAH definition did not have a significant impact on the diagnosis of PH. The data of this study suggest, that a PVR threshold > 3 WU may be too high and significantly impairs the possibility of an early diagnosis with significant impact on survival (► Fig. 3).



► **Abb. 1** Study flow chart.



► **Fig. 2** Different PVR thresholds in patients with mPAP 21–24 mmHg and ≥ 25 mmHg.



► Fig. 3 Survival in different hemodynamic groups according to mPAP.

Posterbegehung (PO13) – Sektion Klinische Pneumologie Mukoviszidose & mehr

P505 Patient Science – Patienten schaffen Wissen. Eine bürgerwissenschaftliche Studie am Beispiel der Mukoviszidose

Autoren Gardecki J¹, Eickmeier O¹, Smaczny C¹, Rohde G², Wagner TOF²
Institute 1 Universitätsklinikum Frankfurt, Christiane Herzog CF-Zentrum Frankfurt a. M., Goethe-Universität Frankfurt A. M.; 2 Pneumologie/Allergologie, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt, Klinikum der J. W. Goethe Universität Frankfurt
 DOI 10.1055/s-0039-3403250

Die theoretischen Möglichkeiten, die durch die Entwicklung im Bereich der medizinischen Forschung entstanden sind, müssen aufgrund begrenzter Ressourcen zielgerichtet eingesetzt werden. Das Expertenwissen der Patienten in Bezug auf ihre seltene Erkrankung wird dazu bisher nicht ausreichend abgefragt. Insbesondere bei Themen der Alltagsbewältigung mit einer chronischen Erkrankung ist es wichtig, die Betroffenen während des Forschungsprozesses nicht nur bei den Antworten, sondern vor allem auch bei den Fragen zu beteiligen. Bei einer chronischen Erkrankung wie der Mukoviszidose ist der Patient selbst Experte für seine Lebenswirklichkeit mit dieser Erkrankung. Arzt und Patient spiegeln zwei Experten wider, die jeweils mit ihrem Fachgebiet ins Gespräch kommen. Das „Patient Science Projekt“ ist ein Projekt mit Bürgerbeteiligung (Citizen Science), das die wesentlichen Alltagsprobleme im Leben mit Mukoviszidose erforscht. In bisherigen Citizen-Science (Bürgerwissenschaft)-Projekten in Deutschland liegt der Schwerpunkt der Bürgerbeteiligung häufig in der Zuarbeit. Inhaltlich finden die meisten Citizen-Science-Aktivitäten im Bereich der Ökosystemforschung statt, während sie in der Gesundheitsforschung bisher kaum vorkommen. Patienten dienen hier in der Regel als Probanden, also als reine „Datenquelle“. In die Definition von Forschungsfragen bzw. -prioritäten werden sie i. d. R. nicht eingebunden. Das Patient Science Projekt adressiert beide Lücken: Es sieht nicht nur eine bürgerwissenschaftliche Studie im Gesundheitsbereich vor, sondern ermöglicht den Bürgern ein höchstes Maß an Beteiligung. 12 Patientenforscher, darunter neben CF-Betroffenen auch Eltern erkrankter Kinder, forschen gemeinsam mit Fachärzten und Psychologen des Universitätsklinikums Frankfurt a. M. sowie weiteren Wissenschaftlern und gestalten dabei den Forschungsprozess auf Augenhöhe. Dabei arbeiten die Patientenforscher von der Wahl des Forschungsthemas bis zur Durchführung und Auswertung der Forschungsergebnisse aktiv mit. In der geplanten Untersuchung werden die typischen und wichtigsten Alltagsprobleme und -konflikte von CF-Betroffenen systematisch erfasst und im Hinblick

auf ihre Bedeutung und den daraus entstehenden Unterstützungs- und Orientierungsbedarf analysiert.

P467 Transition von erwachsenen Patienten mit Mukoviszidose

Autoren Naehrig S¹, Mertsch P¹, Breuling M¹, Vogl-Voswinckel E², Behr J¹
Institute 1 Medizinische Klinik und Poliklinik V, Campus Innenstadt; 2 Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Klinikum Schwabing, Städtisches Klinikum München GmbH und Klinikum rechts der Isar (AöR) der Technischen Universität München
 DOI 10.1055/s-0039-3403251

Mit Transition wird in der Regel der Übergang von Patienten mit chronischen Erkrankungen von der Pädiatrie in die Erwachsenenmedizin beschrieben. Für die Altersgruppe um das 18. Lebensjahr herum gibt es eine Vielzahl an Publikationen. Wenig bekannt ist jedoch über die Transition von erwachsenen Patienten, die als Erwachsene von einer pädiatrisch geführten Ambulanz in eine internistisch geführte Ambulanz wechseln müssen.

Auf Grund personeller Veränderungen an der CF-Ambulanz in der Kinderklinik Schwabing müssen bis Ende 2019 45 erwachsene Patienten zwischen 24 und 52 Jahren in eine Erwachsenenambulanz wechseln. Allen 38 Patienten, die in die CF-Ambulanz für Erwachsene der LMU wechseln, werden beim ersten Ambulanzbesuch Fragebögen zur Lebensqualität (CFQ-R), zum Depressions-Screening (GAD-7 und PHQ-9), zum Wissensstand bezüglich der Erkrankung (CF Knowledge questionnaire) sowie frei formulierte Fragen (z. B. „was ist für Sie der wichtigste Punkt in der neuen Ambulanz“) ausgehändigt. Am Kongress werden die demographischen Parameter der Patienten sowie die Auswertungen der Fragebögen präsentiert.

Nicht geklärt ist bisher, wie die Erwachsenenambulanz personell aufgestockt werden kann, entsprechende Stellen wurden bisher nicht bewilligt (Stand 09/2019).

P466 Im Spannungsfeld zwischen Anspruch und Wirklichkeit: intravenöse antibiotische Suppressionstherapien bei erwachsenen CF-Patienten an einem großen deutschen CF-Zentrum

Autoren Hügel C¹, Smaczny C¹, Rohde G¹
Institut 1 Zentrum für Innere Medizin, Schwerpunkt Pneumologie/Allergologie, Universitätsklinikum Frankfurt
 DOI 10.1055/s-0039-3403252

Hintergrund: Die Hauptursache für die Morbidität und Mortalität bei Zystischer Fibrose (CF) ist weiterhin die CF-Lungenerkrankung. Zu Beginn der Erkrankung ändert sich die bakterielle Kolonisation. Bei milder Lungenerkrankung ist *Staphylococcus aureus* der am häufigsten nachgewiesene Erreger. Mit voranschreitender Lungenerkrankung steht die chronische Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* PA im Vordergrund. Bei der chronischen PA-Infektion wird die intravenöse antibiotische Therapie (i. v.-Therapie) neben der anlassbezogenen Exazerbationstherapie auch als anlassunabhängige Suppressionstherapie eingesetzt. Intravenöse Suppressionstherapien senken die Exazerbationsrate. Es gibt keine eindeutige Empfehlung für Zeitpunkt und Frequenz einer intravenösen Suppressionstherapie.

Ziel: Wir untersuchen alle ambulanten und stationären i. v.-Therapien bei erwachsenen Patienten am Christiane Herzog CF-Zentrum (CHCFZ) des Universitätsklinikums Frankfurt am Main (UKF) im Zeitraum 07/2018 bis 06/2019 und adressieren dabei folgende Fragen:

- Wie viele i. v.-Therapien erfolgen als Suppressionstherapie vs. als Exazerbationstherapie?
- Erhalten alle PA-positiven Patienten mindestens eine i. v.-Therapie/Jahr?
- Wie stark korreliert die Anzahl der i. v.-Therapien mit dem Schweregrad der Erkrankung?
- Wie viele PA-negative Patienten erhalten PA-wirksame i. v.-Therapien?

Ergebnisse: Die Untersuchungen sind noch nicht abgeschlossen. Die bisherigen Ergebnisse zeigen, dass auch PA-negative Patienten bei Infektexazerbationen von einer PA-wirksamen Therapie profitieren. Die Indikation für eine i. v.-Therapie ist in unserem CHCFZ in der Regel die Exazerbationstherapie.

Die Anzahl der Therapien korreliert mit dem Schweregrad der Erkrankung. Die Bedeutung der Suppressionstherapie wird noch ausgearbeitet und ein Vergleich mit einem zweiten CF-Zentrum steht an.

P563 An Open-Label Extension (OLE) study of Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA) in patients (PTS) ≥ 12 years with cystic fibrosis (CF) Homozygous for F508DEL-CFTR (F/F) or Heterozygous for F508DEL-CFTR and a residual function mutation (F/RF)

Autoren Flume P¹, Fischer Biner R², Downey DG³, Brown C⁴, Jain M⁵, Fischer R⁶, de Boeck C⁷, Campbell D⁸, Wang X⁸, Ahluwalia N⁸, Owen CA⁸, Wainwright C⁹

Institute 1 Medical Univ of S Carolina, Charleston, Sc, US; 2 Quartier Bleu, Lindenhospital, Bern, Ch; 3 Queen's Univ Belfast, UK; 4 Indiana Univ School of Med, IN, US; 5 Northwestern Univ, Il, US; 6 Pneumologische Praxis München-Pasing, Munich, DE; 7 Univ Hosp Leuven, Be; 8 Vertex Pharmaceuticals Incorporated, Boston, MA, US; 9 Univ of Queensland, Brisbane, Qld, Au DOI 10.1055/s-0039-3403253

Objectives: TEZ/IVA was efficacious and generally safe and well tolerated in pts ≥ 12 y with F/F or F/RF mutations in pivotal Phase 3 studies. EXTEND, a 96-wk OLE study, assessed the long-term safety, tolerability, and efficacy of TEZ/IVA in pts ≥ 12 y with F/F or F/RF genotypes who completed TEZ/IVA parent studies.

Methods: Pts received TEZ 100 mg qd/IVA 150 mg q12h. The primary endpoint was safety and tolerability. Pts from studies 107 (F/minimal function) and 109 (F/gating or F/R117H) were discontinued (d/c) from EXTEND by the sponsor (N = 253 pts) because these studies did not meet their primary endpoints; these pts contributed to the safety set prior to d/c. Secondary endpoints were change from baseline in ppFEV₁, number of pulmonary exacerbations (PEX), change from baseline in BMI (z score in pts < 20 y), CFQ-R respira-

tory domain score, weight (z score in pts < 20 y), height z score in pts < 20 y, time to first PEX, and PK. Safety set: all pts who received ≥ 1 dose of TEZ/IVA in EXTEND (N = 1042). Efficacy sets: pts who received ≥ 1 dose of TEZ/IVA and had F/F (N = 459) or F/RF (N = 226) mutations.

Results: Of 1042 pts in the safety set, 253 pts from studies 107 and 109 were d/c by sponsor, 24 of the remaining pts d/c due to adverse events (AEs), 83 of the remaining pts d/c for other reasons, and 682 completed treatment in EXTEND. There were 995 pts (95.5%) who had ≥ 1 treatment-emergent AE (TEAE); most TEAEs were mild or moderate in severity and consistent with manifestations of CF or the known safety profile of TEZ/IVA. Serious TEAEs occurred in 351 pts (33.7%; infective PEX [23.3%], all others in < 3% of pts). There were 22 pts (2.1%) who had TEAEs leading to TEZ/IVA d/c (those in > 2 pts included transaminase [ALT and/or AST] increased [5 pts, 0.5%] and creatine phosphokinase increased [4 pts, 0.4%]). Placebo pts who began TEZ/IVA in EXTEND had improvements in efficacy endpoints consistent with those seen in the parent studies, and improvements seen in TEZ/IVA pts in parent studies were generally maintained in EXTEND.

Conclusions: TEZ/IVA was generally safe and well tolerated for up to 96 wks; no new safety concerns were identified. Improvements across efficacy endpoints were consistent with Phase 3 outcomes and maintained in F/F and F/RF pts.

► **Table 1** Efficacy Results in F508del/F508del (F/F) Pts and F508del/Residual Function (F/RF) Pts at Wk 96 in EXTEND^{a,b}

	F/F Pts at Wk 96 (EXTEND) ^c		F/RF Pts at Wk 96 (EXTEND) ^c		
	Placebo → TEZ/IVA (calculated from EXTEND baseline)	TEZ/IVA → TEZ/IVA (calculated from parent study baseline)	Placebo → TEZ/IVA (calculated from parent study baseline)	IVA → TEZ/IVA (calculated from parent study baseline)	TEZ/IVA → TEZ/IVA (calculated from parent study baseline)
Absolute change in ppFEV ₁ (95% CI), percentage points ^d	2.1 (0.8, 3.3) n = 187	2.0 (0.7, 3.2) n = 194	4.1 (2.2, 6.0) n = 68	6.7 (4.7, 8.7) n = 61	7.5 (5.6, 9.4) n = 67
Absolute change in CFQ-R respiratory domain score (95% CI), points	1.7 (-0.6, 4.0) n = 196	3.0 (0.7, 5.3) n = 208	10.3 (7.0, 13.6) n = 74	11.2 (7.7, 14.7) n = 65	13.8 (10.3, 17.2) n = 68
Absolute change in BMI (95% CI), kg/m ²	0.47 (0.30, 0.65) n = 195	0.38 (0.20, 0.55) n = 208	1.07 (0.59, 1.55) n = 75	0.96 (0.45, 1.47) n = 65	1.05 (0.56, 1.55) n = 68
Estimated PEX event rate per year (95% CI) ^e	0.68 (0.55, 0.83) n = 231	0.76 (0.63, 0.92) n = 248	0.44 (0.29, 0.66) n = 81	0.28 (0.18, 0.44) n = 74	0.22 (0.14, 0.35) n = 78

CFQ-R: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised.

^a Mean nutritional and growth parameters (BMI; weight; and BMI, weight, and height z scores) were maintained over 96 wks.

^b PK exposures (AUC) of tezacaftor, ivacaftor, and their major metabolites were within the target ranges of those observed in the pivotal studies.

^c The efficacy sets included pts who rolled over from EVOLVE (F/F, N = 459) or EXPAND (F/RF, N = 226).

^d Relative change from baseline in ppFEV₁ showed similar trends in F/F and F/RF pts.

^e Pulmonary exacerbation analysis period includes the time that a pt is on active treatment, and begins either in EVOLVE, EXPAND Period 2, or EXTEND, depending on parent study treatment assignment; PEX estimated event rate per year in pts receiving placebo in EVOLVE was 0.99 and in EXPAND was 0.63.

P491 Lung deposition of extrafine vs. non-extrafine triple therapies in patients with COPD using Functional Respiratory Imaging (FRI)

Autoren Usmani OS¹, Mignot B², Belmans D³, Van Holsbeke C³, De Backer J⁴, Osello R⁵, Cuoghi E⁵, Georges C⁶, Scichilone N⁷

Institute 1 Nhli, Imperial College London and Royal Brompton Hospital; 2 Fluida nv; 3 Fluida nv, Kontich, Belgium; 4 Fluida; 5 Chiesi Farmaceutici, Parma, Italy; 6 Chiesi USA, Inc., Global Clinical Development, Cary, Nc, United States; 7 Dibimis; Università DI Palermo

DOI 10.1055/s-0039-3403254

Introduction: FRI is a validated computational fluid dynamics (CFD)-based technique using aerosol delivery performance profile, patients' high-resolution lung CT scans and patient-derived inhalation profiles to simulate aerosol lung deposition.

Aims and Objectives: To evaluate lung deposition patterns of extrafine beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate/glycopyrronium [BDP/FF/G; TRIMBOW®] pressurized metered dose inhaler (pMDI) and non-extrafine fluticasone furoate/vilanterol/umeclidinium [FluF/VI/UMEC; TRELEGY® ELLIPTA®] dry powder inhaler (DPI) in patients with stable COPD and moderate to very severe airflow obstruction.

Methods: Intrathoracic depositions of the inhaled corticosteroid (ICS), long-acting β_2 receptor agonist (LABA), and long-acting muscarinic antagonist (LAMA) components were calculated for each inhaler in 20 patients. Inhalation was simulated in silico using a per-patient profile derived from real life measurement.

Results: Pulmonary deposition [% delivered dose] was higher for extrafine BDP than FluF (35.9 ± 6.7% vs. 23.3 ± 4.6%) and comparable between FF and VI and between G and UMEC. Central to peripheral ratios were markedly lower for BDP, FF, and G compared to FluF, VI and UMEC, respectively (► **Table 1**).

Conclusions: FRI data indicate a higher peripheral lung (small airways) deposition with extrafine BDP/FF/G than with FluF/VI/UMEC. This may be attributed to the lower Mass Median Aerodynamic Diameter (MMAD) of BDP/FF/G.

► **Tab. 1** Central to peripheral deposition ratios (all flow rates):

Component	Extrafine BDP/FF/G pMDI	FluF/VI/UMEC DPI
ICS	0.48 ± 0.13	1.96 ± 0.84
LABA	0.48 ± 0.13	0.97 ± 0.34
LAMA	0.49 ± 0.13	1.20 ± 0.48

P561 Einfluss von Atemanhaltezeit und Inspirationsvolumen auf DLCO und DLNO; Vergleich an verschiedenen Patientenkollektiven

Autoren Diener L¹, Herold R¹, Harth V¹, Preisser A¹

Institut 1 Zentralinstitut für Arbeitsmedizin, Klinische Arbeitsmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

DOI 10.1055/s-0039-3403255

Hintergrund: Die Kohlenstoffmonoxid (CO)-Diffusionsmessung (D_{LCO}) kann durch die simultane Messung der Stickstoffmonoxid (NO)-Diffusionsmessung (D_{LNO}) ergänzt werden, wodurch sich pulmonaler Gasaustausch und Lungendurchblutung separat beurteilen lassen, bedingt durch die höhere Bindungsaffinität des NO zu dem pulmonal-kapillären Hämoglobin.

Methode: Bei 359 Probanden (Ø 57,3 Jahre, SD 16,6) der arbeitsmedizinischen Poliklinik erfolgte kombiniert die Bestimmung von D_{LCO} und D_{LNO} (single-breath), von denen 258 (Ø 57,9 Jahre, SD 16,4) die Qualitätskriterien (QK) der D_{LCO} erreichten (inspiratorisches Volumen (VIN) > 85% der individuellen Vitalkapazität (VC) und Atemanhaltezeit ≥ 8 sec). Entsprechend Spirometrie und Bodyplethysmographie wurde das, die QK erfüllende, Kollektiv 5 Gruppen zugeteilt: Lungengesunde (n = 160), obstruktive Atemwegs(AW)-Erkrankung (n = 32), restriktive AW-Erkrankung (n = 15), obstr./restr.-gemischte AW-Erkrankung (n = 6) und Lungenemphysem (n = 45). Die Abhän-

gigkeit von D_{LCO} und D_{LNO} von den QK VIN und Atemanhaltezeit sowie das Verhältnis D_{LNO}/D_{LCO} wurden untersucht.

Ergebnisse: Patienten mit einer VIN > 85% erreichten höhere Mittelwerte jeweils in D_{LCO} und D_{LNO} als Patienten mit einer VIN ≤ 85% (n. s.). Der Quotient D_{LNO}/D_{LCO} wurde beeinflusst und betrug 4,07 bei einer VIN ≤ 85% und 4,30 bei einer VIN > 85% (p < 0,05). Die Werte der D_{LCO}/VA lagen bei den Probanden, die das QK Atemanhaltezeit nicht erfüllten, höher als bei denen mit einer Atemanhaltezeit ≥ 8 s (1,52 bzw. 1,38 mmol/min/kPa/l, p < 0,01); D_{LNO}/VA zeigte hingegen keine signifikante Beeinflussung durch die Atemanhaltezeit. D_{LNO}/D_{LCO} betrug für Lungengesunde im Mittel 4,25 (SD 0,37), für die obstruktive Gruppe 4,48 (SD 0,53), für die restriktive Gruppe 4,07 (SD 0,58), für die gemischte Patientengruppe 4,28 (SD 0,09) und für die Patienten mit Lungenemphysem 4,43 (SD 0,45) (p = 0,005).

Schlussfolgerungen: Das QK Atemanhaltezeit wirkt sich auf D_{LCO} und D_{LCO}/VA besonders stark aus, während VIN auf D_{LNO} und D_{LCO} einen signifikanten Einfluss hat. Im Vergleich zu Lungengesunden zeigten die Gruppen mit Lungenerkrankungen signifikant verschiedene Quotienten der Diffusionskapazitäten, die den Einfluss der verschiedenen Krankheitsentitäten auf die pulmonale Perfusion widerspiegeln.

P403 Vergleich der Surrogatmarker (BMI, FEV1, Notwendigkeit einer i. v. Antibiotikatherapie) von CF-Patienten mit und ohne P.-aeruginosa-Infektion in Frankfurt und Moskau zwischen 1990 und 2015

Autoren Varescon JP¹, Babadjanova G², Smaczny C³, Philippova Y², Amelina E², Krasovsky S², Rohde G³, Wagner TOF³

Institute 1 Christiane Herzog Cf-Zentrum am Universitätsklinikum Frankfurt; 2 Pulmonology Scientific Research Institute – Lomonosov State University Moscow; 3 Christiane Herzog Cf-Zentrum, Pneumologie – Klinikum der Goethe-Universität Frankfurt am Main

DOI 10.1055/s-0039-3403256

Hintergrund: Frühere Studien haben gezeigt, dass die CF-Prognose von drei Hauptparametern abhängt: die FEV1, der BMI und die Notwendigkeit einer intravenösen Antibiotikatherapie. Das Universitätsklinikum Frankfurt und die Lomonosov State University Moskau beherbergen CF-Zentren, die Mukoviszidosepatienten betreuen. Es wurden die drei wichtigsten CF-Prognoseparameter von 1990 bis 2015 erhoben und deskriptiv analysiert.

Methoden: Die Daten des Frankfurter CF-Zentrums wurden aus der Plattform Muko.web gesammelt. Die fehlenden Werte wurden mit dem System „Orbis“ ergänzt, dem medizinischen Erfassungsinstrument des Frankfurter Universitätsklinikums. Russische Daten wurden direkt aus den medizinischen Unterlagen in Moskau entnommen und nach Zusammenfügung übermittelt. Anschließend wurden sie mit den deutschen Daten in einer Tabelle zusammengestellt. In einer deskriptiven statistischen Analyse mit Bias und R Studio wurden die Werte verglichen.

Ergebnisse: 428 Patienten aus Moskau (217 männlich, 211 weiblich; 348 mit P.-aeruginosa-Infektion) und 159 Patienten aus Frankfurt (92 männlich, 67 weiblich, 137 mit P.-aeruginosa-Infektion) wurden angesichts ihres BMI, ihrer FEV1 und ihrem Bedürfnis einer intravenösen Antibiotika-Therapie in Folge der CF-Erkrankung verglichen. Es stellte sich ein signifikanter Unterschied der beiden prognostischen Parameter FEV1 und BMI für 2015 heraus. Nach Altersgruppen geschichtete CF-Patienten in Moskau hatten einen niedrigeren BMI als CF-Patienten in Frankfurt im Jahr 2015 (Alter 16–18: p = 0,003; Alter 19–22: p = 0,004; Alter 23–29: p < 0,001; Alter 30–35: p < 0,001; Alter 36–66: p = 0,024). Die FEV1 war im Jahr 2015 in Moskau ebenso signifikant niedriger als in Frankfurt (p < 0,001).

Schlussfolgerungen: Diese Studie zeigte einen signifikanten Unterschied in den prognostischen Parametern zwischen Frankfurt und Moskau für 2015. Eine noch durchzuführende Studie wird sich damit beschäftigen, den Unterschied über einen längeren Zeitraum zu beweisen. Diese wird sich auch damit beschäftigen Gründe für die Unterschiede bei den Prognoseparametern zwischen Patienten in Moskau und Frankfurt herauszufinden. Diskutiert werden aktuell epidemiologische, sozioökonomische, genetische, pflegerische, therapeutische und medikamentöse Ansätze.

Posterbegehung (PO17) – Sektion Allergologie und Immunologie

Posterbegehung der Sektion Allergologie und Immunologie

P99 Dupilumab Efficacy in Patients With Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma and Serologic Evidence of Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis

Autoren Corren J¹, Sher L², Zhu X³, Rice MS⁴, Deniz Y³, Rowe P⁴, Staudinger HW⁴, Ruddy M³, Patel N⁴, Graham NMH³, Teper A⁴, Amin N³

Institute 1 David Geffen School of Medicine at UCLA; 2 Peninsula Research Associates; 3 Regeneron Pharmaceuticals, Inc.; 4 Sanofi

DOI 10.1055/s-0039-3403257

Background: Dupilumab, a fully human VelocImmune[®]-derived monoclonal antibody, blocks the shared receptor component for interleukin (IL)-4/IL-13, key drivers of type 2 inflammation in multiple diseases. In the phase 3 LIBERTY ASTHMA QUEST study (NCT02414854), add-on dupilumab 200/300 mg every 2 weeks (q2w) vs. placebo reduced severe exacerbations and improved pre-bronchodilator forced expiratory volume in 1 s (FEV₁) in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma. Treatment effects were greater in patients with elevated baseline type 2 biomarkers. Allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) is characterized by *Aspergillus fumigatus* hypersensitivity and robust type 2 inflammatory responses leading to poor asthma control and airway fibrosis. This post hoc analysis assessed dupilumab's efficacy in patients with serologic evidence of ABPA (baseline serum total IgE > 1,000 IU/mL, serum IgE-A. *fumigatus* > 0.35 IU/mL, blood eosinophils > 500 cells/μL).

Methods: Annualized severe exacerbation rates during the 52-week treatment period were analyzed using negative binomial regression models; least squares mean change in FEV₁ from baseline to Weeks 24 and 52 using mixed-effect models with repeated measures; and total IgE, IgE-A. *fumigatus*, and fractional exhaled nitric oxide (FeNO) at Week 52 using Wilcoxon rank-sum test.

Results: Dupilumab 200/300 mg combined q2w vs. placebo reduced annualized severe exacerbation rates by 81% (P = 0.01) and improved pre-bronchodilator FEV₁ by 0.26 L (P = 0.09) and 0.33 L (P = 0.07) at Weeks 24 and 52, respectively. Dupilumab significantly reduced total IgE (median % change: -75.65% vs. -19.65%; P < 0.01), IgE-A. *fumigatus* (-74.85% vs. -40.44%; P = 0.01), and FeNO (-60.00% vs. -24.29%; P = 0.03). In the overall population, the most frequent dupilumab vs. placebo adverse event was injection-site reaction (15%/18% vs. 5%/10%).

Conclusion: Dupilumab reduced severe exacerbations, improved lung function, and reduced type 2 inflammatory biomarkers in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma and serologic evidence of ABPA.

P100 Dupilumab Effect on Lung Function in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma with an Allergic Phenotype

Autoren Castro M¹, Corren J², Casale TB³, Quirce S⁴, Rice MS⁵, Deniz Y⁶, Rowe P⁵, Amin N⁶, Teper A⁵

Institute 1 Washington University School of Medicine; 2 David Geffen School of Medicine at UCLA; 3 University of South Florida; 4 Hospital La Paz Institute for Health Research (Ildipaz); 5 Sanofi; 6 Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

DOI 10.1055/s-0039-3403258

Background: Dupilumab, a fully human VelocImmune[®]-derived monoclonal antibody, blocks the shared receptor component for interleukin (IL)-4/IL-13, key drivers of type 2 inflammation in multiple diseases. In the phase 3 LIBERTY ASTHMA QUEST study (NCT02414854), add-on dupilumab every 2 weeks (q2w) versus placebo reduced severe exacerbations and improved pre-bronchodilator (BD) forced expiratory flow in 1 s (FEV₁) in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma. Treatment effects were greater in patients with elevated baseline type 2 biomarkers, which includes the overlapping phenotypes allergic asthma and eosinophilic asthma. This post hoc anal-

ysis assessed the effect of dupilumab on lung function parameters in uncontrolled, moderate-to-severe asthma patients with an allergic phenotype.

Methods: Change from baseline at Weeks 12 and 52 in pre- and post-BD FEV₁ and pre-BD forced vital capacity (FVC), forced expiratory flow 25–75% (FEF_{25–75}), and FEV₁/FVC ratio were assessed in patients with an allergic asthma phenotype (serum total IgE ≥ 30 IU/mL and ≥ 1 perennial aeroallergen-specific IgE value ≥ 0.35 kU/L at baseline).

Results: Dupilumab 200/300 mg q2w vs. placebo improved lung function parameters at Week 12, with significant changes from baseline in pre-BD FEV₁ (least squares mean difference vs. placebo: 0.13/0.16 L; P = 0.0006/ < 0.0001), post-BD FEV₁ (0.13/0.11 L; P < 0.0001/ = 0.0008), FEF_{25–75} (0.14/ 0.22 L/s; P = 0.0028/ < 0.0001), and FVC (0.15/0.11 L; P = 0.0002/0.0059). The FEV₁/FVC ratio improved by 0.56/2.78% (P = 0.3513/ < 0.0001); however, this was not significant for dupilumab 200 mg. Sustained or better improvements in lung function parameters were observed at Week 52 (all P < 0.05). In the overall population, the most frequent adverse event in the dupilumab groups vs. placebo was injection-site reaction (15%/18% vs. 5%/10%).

Conclusion: Dupilumab improved lung function parameters in uncontrolled, moderate-to-severe asthma patients with an allergic phenotype.

P240 Long-term effects of influenza A virus infection on the phenotype of allergic asthma in a mouse model

Autoren Wu Q¹, Jorde I¹, Kershaw O², Bruder D³, Schreiber J¹, Stegemann-Koniszewski S¹

Institute 1 Universitätsklinik für Pneumologie, Medizinische Fakultät/Universitätsklinikum, Otto-von-Guericke Universität; 2 Freie Universität Berlin; 3 Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Medizinische Fakultät/Universitätsklinikum, Otto-von-Guericke Universität/otto von Guericke Universität, Medizinische Fakultät; Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung

DOI 10.1055/s-0039-3403259

Infections with influenza A virus (IAV) have strong impact on the local micro-environment, thereby also affecting inflammatory mechanisms in chronic respiratory diseases such as allergic asthma. Up to now, these interactions are however poorly understood.

We are addressing how a preceding IAV infection affects the phenotype of allergic asthma. We use mouse (C57Bl/6) models of IAV infection and allergic asthma. Mice are first intranasally infected with IAV PR8 (H1N1) and 14 days later sensitized intraperitoneally against the model antigen ovalbumin (OVA). Following sensitization, mice are challenged intranasally with OVA to induce allergic airway inflammation. Histological changes, immune cell recruitment, cytokine responses and OVA-specific IgE levels are analyzed and compared between controls, IAV-infected mice and mice with allergic airway inflammation with and without previous IAV infection.

OVA-sensitized and challenged mice exhibited allergic airway inflammation characterized by cell-recruitment to the airways and lungs, eosinophilic inflammation and the production of inflammatory as well as Th2-cytokines. Eosinophilic inflammation was clearly evident in histology. Significant levels of OVA-specific IgE antibodies as well bronchial hyperreactivity were detectable. Sublethal IAV infection is characterized by a transient loss in body weight and mice have typically cleared the virus and recovered by day 14 post infection. Strikingly, mice analyzed more than five weeks after infection (day 39) histologically still showed ongoing inflammation. Analysis of mice that were sensitized and challenged with OVA from day 14 post IAV infection showed significant changes in the phenotype of the allergic airway inflammation and histology, suggesting a long-lasting potential of IAV infections to alter local allergic inflammatory processes.

The interactions between viral pathogens and mechanisms of allergic asthma are manifold and in many aspects are still not understood. We show that apart from exacerbation during acute infection, IAV infection has long lasting impact on the respiratory immune system affecting chronic respiratory diseases such as allergic asthma.

P243 Retrospektiver 1-Jahres-Vergleich von IL5- und IL5-Rezeptor-Antikörpern in der Behandlung von Patienten mit schwerem Asthma bronchiale

Autoren Kayser M¹, Fuge J¹, Welte T¹, Drick N¹, Suhling H¹
Institut 1 Klinik für Pneumologie, Medizinische Hochschule Hannover
 DOI 10.1055/s-0039-3403260

Hintergrund: Seit Anfang 2018 stehen zwei anti-IL5 Antikörper Mepolizumab und Reslizumab, als auch ein anti-IL5-Rezeptor-Antikörper Benralizumab zur Behandlung des schweren eosinophilen Asthma bronchiale zur Verfügung. Indirekte Vergleiche von Studiendaten zeigten widersprüchliche Ergebnisse.

Methoden: Retrospektiver Vergleich von Lebensqualität (VAS, ACT), kapilläre Blutgasanalyse (pO₂) und Lungenfunktion (FEV₁, RV, FVC) von 49 Mepolizumab- und 18 Benralizumab-Patienten mit schwerem Asthma bronchiale über ein Jahr. Es wurde ein Vergleich der Differenz der Werte zwischen den Gruppen vorgenommen (Δ).

Ergebnisse: Es zeigten sich sehr positive Effekte auf die Symptomatik der Patienten. Der Vergleich der Δ von FEV₁, RV, FVC, ACT und VAS vor und nach einem Jahr der Therapie erbrachte keine Unterschiede zwischen den Therapiegruppen. Es zeigte sich eine signifikant geringere absolute Anzahl an Eosinophilen unter Therapie mit Benralizumab.

Schlussfolgerung: Anti-IL-5 und anti-IL-5-Rezeptor Antikörper verbessern Lungenfunktion und Lebensqualität bei Patienten mit schwerem Asthma. Ein Unterschied in der Wirksamkeit konnte nicht gezeigt werden, hierzu wären weitere Studien mit größeren Patientenkollektiven notwendig.

P329 Charakteristische Lungenbeteiligung im Rahmen einer Polymyositis. Das Antisynthetase-Syndrom als Kolibri der rheumatologisch-pneumologischen Kooperation

Autoren Orbach D¹, Schlesinger D¹, Zeglam S¹
Institut 1 St. Marien Hospital Köln
 DOI 10.1055/s-0039-3403261

Da pulmonale Manifestationen von Erkrankungen des rheumatoiden Formenkreises häufig sind müssen sie differentialdiagnostisch bei Patienten mit rheumatoider Grunderkrankung und dem Leitsymptom Dyspnoe in Betracht gezogen werden. Die Notwendigkeit der engen Zusammenarbeit von Rheumatologen und Pneumologen möchte ich anhand des folgenden Falls darlegen.

Die Vorstellung eines 46-jährigen Mannes erfolgte bei zunehmender Belastungsdyspnoe seit kurzem aus völliger Gesundheit heraus. Bei laborchemisch erhöhter CK, Troponin-T sowie D-Dimeren erfolgte der invasive Ausschluss einer KHK. In der genaueren Anamnese klagte der Patient ebenfalls über zunehmende Schmerzen beider Handgelenke sowie allgemeine Muskelschwäche.

In der HR-CT des Thorax zeigte sich ein streng dorsal betontes UIP-Muster mit zusätzlich angedeuteter Milchglastrübung in den basalen Abschnitten. In der EBUS konnte eine mediastinale Lymphadenopathie diagnostiziert und biopsiert werden. Weiter wurden Kryo-Biopsien rechts sowie eine BAL entnommen. Histologisch imponierte eine reaktive Alveolitis ohne Hinweise auf einer Fibrosierungskomponente. In der BAL zeigte sich eine lymphozytäre Alveolitis, ein erhöhter Anteil neutrophiler Granulozyten sowie ein erniedrigter CD4/CD8-Quotient. In der weiterführenden Serologie konnten Jo-1-Antikörper und pathologische ANA-Titer nachgewiesen werden. In der Muskelbiopsie konnten wir klar eine Myositis nachweisen. Somit konnten wir ein Antisynthetase-Syndroms als Ursache der Lungengerüsterkrankung diagnostizieren. Unter immunosuppressiver Therapie kam es zügig zur Remission.

Zusammenfassend muss die Polymyositis als Ursache einer interstitiellen Lungengerüsterkrankung, bei fortschreitender Dyspnoe mit polyarthritischen Beschwerden sowie Muskelschwäche differentialdiagnostisch erwogen werden. Dieser Fall verdeutlicht, dass die rheumatologische Expertise die Qualität und Schnelligkeit der Diagnosefindung im Kontext der interstitiellen Lungengerüsterkrankungen erheblich steigert.

P331 Bronchopulmonale Manifestationen bei Patienten mit eosinophiler Ösophagitis

Autoren Lücke E¹, von Arnim U², Malferteiner P², Schreiber J¹
Institute 1 Universitätsklinik für Pneumologie, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg; 2 Universitätsklinik für Gastroenterologie, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
 DOI 10.1055/s-0039-3403262

Einleitung: Die eosinophile Ösophagitis (eÖ) ist eine chronische, immunologisch vermittelte Erkrankung, die auf den Ösophagus beschränkt ist. Allerdings haben viele Patienten begleitende atopische Erkrankungen, da die Pathomechanismen ähnlich sind. Es ist noch unklar, ob es sich dabei um eine Koinzidenz handelt, oder ob diese Krankheiten pathogenetisch verbunden sind. Deshalb wurden Patienten mit eÖ prospektiv hinsichtlich koexistenter bronchopulmonaler Erkrankungen untersucht.

Methoden: Bei Patienten mit bioptisch gesicherter eÖ (n = 23, 16 M, 7 W; mittl. Alter 41,9 J. (Median 43, (20–68))) wurden neben demographischen Daten, allergischen, broncho-pulmonalen und gastrointestinalen Symptomen, das Differenzialblutbild, das Gesamt-IgE, spezifisches IgE, eosinophil cationic protein (ECP) und Tryptase (TRY) erfasst. Weiterhin erfolgten lungenfunktionelle Untersuchungen, einschließlich einer unspezifischen inhalativen Provokationstestung, NO in der Ausatemluft (FeNO) und eine kutane Prick Testung. Bei 13 Patienten erfolgte eine Bronchoskopie mit BAL und Schleimhautbiopsie.

Ergebnisse: Bei 5 Patienten (22%) war ein Asthma bekannt, bei 10 (43%) weiteren wurde diese Diagnose neu gestellt. 2 Patienten (9%) wiesen eine unspezifische asymptomatische bronchiale Hyperreaktivität auf. Bei 22 (96%) der Patienten war eine IgE-vermittelte Sensibilisierung gegen Inhalations- und Nahrungsmittelallergene nachweisbar. Lediglich bei einem Patienten (4%) fanden sich keine Anhaltspunkte für bronchopulmonale Veränderungen. Bei 13 (57%) Patienten erfolgte eine Bronchoskopie mit Schleimhautbiopsien. Bei 11 Patienten lag eine chronische Bronchitis, lediglich bei 5 eine Eosinophilie vor.

Schlussfolgerungen: Koexistente bronchopulmonale Erkrankungen lagen bei nahezu allen Patienten mit einer eÖ vor, was die Notwendigkeit einer interdisziplinären Betreuung impliziert. Bei den meisten Patienten handelt es sich um eine komplexe Multiorgenerkrankung.

P372 Cytokines, chemokines and growth factors concentration in BAL fluid from patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and nonspecific interstitial pneumonia (NSIP)

Autoren Bonella F¹, Lamb D², Börner E³, Costabel U³, Theegarten D⁴, Thomas M², Uddin MS², Wollin L², Kaestle M²
Institute 1 Zentrum für Interstitielle und Seltene Lungenerkrankungen, Klinik für Pneumologie, Ruhrlandklinik, Universitätsmedizin Essen; 2 Immunology and Respiratory, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co Kg; 3 Center for Interstitial and Rare Lung Diseases, Department of Pneumology, Ruhrlandklinik University Hospital, University of Duisburg-Essen; 4 Institute of Pathology, University Hospital Essen, University of Duisburg-Essen
 DOI 10.1055/s-0039-3403263

Introduction: Aberrant wound healing in respiratory epithelium and excessive extracellular matrix deposition in interstitium are the main pathogenic mechanisms leading to lung fibrosis. Protein mediators driving these phenomena are poorly characterized. A number of serum and bronchoalveolar lavage (BAL) transcriptomic data is emerging, but it is uncertain whether changes in mRNA reflect those of the protein mediators.

Aim: To investigate cytokines, chemokines and growth factors concentration in BAL fluid from subjects with ILD.

Methods: We measured the concentrations of 54 chemokines, cytokines and growth factors in BAL fluid from 24 IPF and 24 NSIP patients and 14 non-ILD controls, by using a 54-V-PLEX Human Biomarker Kit (Mesoscale Discovery).

Results: Concentration of GM-CSF, MIP-1α, MIP-1β, MCP-1, MDC, IL-7, IL-16 in BAL fluid from both IPF and NSIP patients tended to be higher compared to controls. In IPF patients, the two growth factors PlGF and Flt-1 were significantly higher than in controls. In NSIP patients, VEGF concentration was sig-

nificantly reduced and inflammatory mediators ICAM-1, VCAM-1, eotaxin and IL-12/23p40 were significantly higher than in controls. No significant differences in mediators concentration between IPF and NSIP patients were seen.

Conclusion: A different mediators profile in BAL fluid from IPF and NSIP patients in comparison to non ILD controls has been found. The mediators profile in IPF and NSIP seems to overlap.

P384 Septische Granulomatose als seltene Differenzialdiagnose rezidivierender pulmonaler Infektionen bei Erwachsenen

Autoren Kleymann J¹, Schütz C², Körholz J², Taube F³, Geberzahn L², Vogler M⁴, Halank M⁵, Kolditz M¹, Koschel D⁶

Institute 1 Medizinische Klinik und Poliklinik I, Fachbereich Pneumologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus; 2 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden; 3 Medizinische Klinik 1, Bereich Hämatologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden; 4 Abteilung Innere Medizin und Pneumologie, Fachkrankenhaus Coswig; 5 Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Dresden, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden; 6 Medizinische Klinik 1, Bereich Pneumologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden; Fachkrankenhaus Coswig, Zentrum für Pneumologie, Allergologie, Beatmungsmedizin und Thoraxchirurgie, Coswig
DOI 10.1055/s-0039-3403264

Hintergrund: Die Septische Granulomatose ist eine heterogene genetische Erkrankung mit autosomal-rezessivem oder x-chromosomalem Erbgang. Klassischerweise präsentiert sie sich in der Kindheit mit wiederholten Infektionen durch Bakterien und Pilze. Eine späte Manifestation im Erwachsenenalter ist für bestimmte genetische Mechanismen typisch, insbesondere wenn Mutationen eine Restfunktion des betroffenen Genprodukts erlauben.

Methodik: Es wird eine retrospektive Fallbeschreibung dargestellt.

Ergebnisse: Eine 64-jährige Patientin klagt seit 2 Jahren über rezidivierende akute febrile Erkrankungen mit pulmonalen Infiltraten mit schwerer respiratorischer Insuffizienz. In der Vorgeschichte waren pulmonale Infektionen mit seltenen Erregern (*M. avium* und *Burkholderia cepacia*) und Autoimmunphänomene (Immuntrombozytopenie, diskoider Lupus) auffällig. Mittels bronchoskopischer Lungenbiopsie wurde histologisch eine teils granulomatöse, teils organisierende Pneumonie nachgewiesen. Auf eine systemische Prednisolontherapie kam es klinisch und bildmorphologisch immer zu einer raschen Befundbesserung, unter Dosisreduktion von Prednisolon mehrfach zu rezidivierenden Verschlechterungen, teils mit Beatmungspflicht. Erst im Verlauf wurden seit dem 20. Lebensjahr häufige bronchopulmonale Infekte und Sinusitiden angegeben, bis auf ein infektfreies Intervall während immunsuppressiver Behandlung des kutanen Lupus mit Azathioprin über 3 Jahre. Unter dem Verdacht auf eine septische Granulomatose wurde durch einen DHR-Test und eine genetische Untersuchung mit Nachweis einer NCF1-Mutation (c.75-76del GT) die Diagnose gesichert. Daraufhin erfolgte die Erweiterung der Immunsuppression mit Mycophenolat Mofetil und die Initiierung antibakterieller und antimykotischer Prophylaxen. Darunter zeigt sich eine anhaltende klinische Stabilisierung.

Zusammenfassung: Bei rezidivierenden bronchopulmonalen Infektionen ist auch bei Erwachsenen an einen primären Immundefekt zu denken. Die septische Granulomatose ist ein sehr seltener angeborener Immundefekt, der sich bei bestimmter genetischer Konstellation erst bei Erwachsenen manifestiert und mit Lungenparenchymerkrankungen und Autoimmunphänomenen assoziiert sein kann.

P459 Alters- und geschlechtsabhängige Unterschiede von Patienten mit schwerem Asthma bronchiale im German Asthma Net

Autoren Milger K¹, Korn S², Buhl R², Hamelmann E³, Herth FJF⁴, Gappa M⁵, Drick N⁶, Suhling H⁶

Institute 1 Medizinische Klinik V, Comprehensive Pneumology Center (Cpc-M), Mitglied des Dzl, Klinikum der Universität München; Department of Internal Medicine V, Ludwig-Maximilians-University of Munich; 2 III. Medizinische Klinik, Schwerpunkt Pneumologie, Universitätsmedizin Mainz; 3 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Bielefeld; 4 Institute of Internal Medicine III, Pneumology, Thoraxklinik, University Hospital Heidelberg; 5 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Evangelisches Krankenhaus Düsseldorf; 6 Klinik für Pneumologie, Medizinische Hochschule Hannover
DOI 10.1055/s-0039-3403265

Hintergrund: Schweres Asthma betrifft einen kleinen Teil der Patienten mit Asthma, verursacht jedoch erhebliche Kosten und ist verbunden mit einer erhöhten Mortalität. Ziel dieser Studie war die Auswertung alters- und geschlechtsabhängiger Unterschiede bei dieser Patientengruppe.

Methodik: Retrospektive Auswertung der Daten von 1317 Patienten mit schwerem Asthma, die im Register Schweres Asthma des German Asthma Nets erfasst sind, in Bezug auf alters- und geschlechtsabhängige Unterschiede bei Lebensqualität, Lungenfunktion und Therapie.

Ergebnisse: Das mediane Alter war (Bereich) bei 52 (0–90) Jahre. 135/1317 waren Kinder und Jugendliche < 18 Jahre. Abgesehen von den unter 18-jährigen waren mehr Frauen (57%) als Männer in der Datenbank erfasst. Kinder und Jugendliche hatten einen niedrigeren BMI, eine bessere Lungenfunktion, höheres IgE und Eosinophile als Erwachsene. Nach dem 18. Lebensjahr zeigte sich eine Altersabhängigkeit für BMI, Lebensqualität, FEV1 und der MEF 25 Werte (Verschlechterung im Alter), sowie für die Anwendung von oralen Steroiden (Zunahme im Alter). Eine anti-eosinophile Therapie wird am häufigsten bei älteren Patienten > 50 Jahre durchgeführt, während die Anti-IgE-Therapie in allen Altersklassen zum Einsatz kommt. Geschlechtsspezifische Unterschiede mit niedrigeren Werten bei Männern konnten für die FEV1, FVC, MEF 25 Werte gezeigt werden, dabei waren weniger Männer als Frauen arbeitsunfähig.

Schlussfolgerung: Bei Patienten mit schwerem Asthma bronchiale zeigen sich deutliche Unterschiede im Hinblick auf Altersgruppen und Geschlecht.

P470 Horse allergy: Not only Curly Horses offer a chance for horse allergic riders. An observational study with 103 equine allergic riders and a genetic and immunological study on Curly Horses and non Curly Horses

Autoren Mitlehner W¹, Beyer K², Reißmann M³

Institute 1 Praxis Dr. Mitlehner; 2 Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt, Pneumologie und Immunologie, Charité Universitätsmedizin Berlin; 3 Humboldt-Universität zu Berlin Lebenswissenschaftliche Fakultät Albrecht Daniel Thaer-Institut für Agrar- und Gartenbauwissenschaften Molekularbiologisches Zentrum
DOI 10.1055/s-0039-3403266

The aim of the first study was to observe clinical horse-allergic riders during contact to Curly Horses, to detect the reason for the curliness and to determine the supposed hypoallergenicity. 103 horse allergic riders, who had given up riding because of allergic symptoms during contact to horses, have been investigated for allergic reactions to Curly Horses during contact. We measured lung function as well as peak nasal inspiratory flow before, during and after 1312 riding hours and 300 horse grooming units. To examine the differences between Curly Horses and non Curly horses, we determined genetic and allergological characteristics of the used Curly Horses and Non Curly horses. Regarding the results of allergen liberation investigation we tested horse allergic riders on non Curly Horses with similar allergen release as found in Curly Horses. – The results of 4918 spirometric and 4689 measurements of nose function, never showed a relevant reaction of the lung function or nasal flow in 92 out of the 103 patients due to riding or grooming the Curly Horses.

For the remaining 11 patients an initial significant decrease of FEV1 was observed in first riding hours or first grooming units. A regular contact with these horses removed the mild allergic reactions of the start period of contact. The used Curly Horses were tested positive for curliness by KRT25 or SP6 mutation, the non-Curly horses were negative. In immunoblots no differences between Curly and non-Curly horses were found. The allergen content of the measurable allergens in Curly fur did not differ significantly from non-Curly Horses. During riding, the allergen release of Equ c1 and Equ c4 of the tested Curly Horses was mainly low or equal compared with two non-Curly horses while two further non-Curly horses had significantly higher scores. However, riding on two non-Curly horses with similar Equ c1 release results as in Curly horses indicated borderline lung function reactions in some tested riders, in contrast to no allergic reaction in riding Curly Horses on the same day. Long term use of Curly horses induced a loss of allergic reactions to them. It seems possible that other horses with lower allergen release can be used also in this way. Compared to the other horses tested, the Curly Horses tested were not exclusively hypoallergenic.

P480 Zusammenfügen, was zusammengehört – eine seltene Erkrankung mit ungeahnter Tragweite

Autoren Kamp JC¹, Suhling H¹, Ramthor M², Welte T¹, Ringshausen FC¹
Institute 1 Klinik für Pneumologie, Medizinische Hochschule Hannover, Deutsches Zentrum für Lungenforschung (Dzl) Standort Breath; 2 Klinik für Kardiologie und Konservative Intensivmedizin, Vivantes Humboldt-Klinikum
 DOI 10.1055/s-0039-3403267

Fallbericht: Ein 62-jähriger Patient mit Asthma bronchiale und chron. Sinusitis unterzog sich einer Leistenhernien-OP. Im Rahmen der Narkose-Ausleitung kam es plötzlich zu einem reanimationspflichtigen Kreislaufstillstand. In der Koronarangiographie zeigte sich eine reversible 99%ige proximale RCA-Stenose bei ansonsten unauffälligen, glattwandigen Koronarien. Im Verlauf kam es wiederholt zu ähnlichen Ereignissen, jetzt ohne Korrelat in der Koronarangiographie. Echokardiographisch zeigte sich eine leicht reduzierte LV-Funktion von 45%. Es bestanden bipulmonale Infiltrate im Röntgen-Thorax und eine periphere Eosinophilie bis max. 33%. Der Patient klagte über ausgeprägte Belastungsdispnoe. Ein Methylprednisolon-Puls mit 250 mg/Tag über 3 Tage hatte keinen wesentlichen Effekt. Bei Übernahme in unsere Klinik war der Patient in deutlich reduziertem AZ. In der BAL zeigte sich eine schwere eosinophile Alveolitis (37%). Das Autoimmunlabor inkl. c-/p-ANCA war unauffällig. Es zeigten sich massiv erhöhte Herzenzyme (NT-proBNP 16779 ng/l, Troponin-T 739 ng/l, CK normwertig). Eine interdisziplinäre Falldiskussion zwischen Kardiologen und Pneumologen war schließlich der Schlüssel zur Diagnose einer ANCA-negativen eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA; ehem. Churg-Strauss-Syndrom) mit kardialer und pulmonaler Beteiligung. In Anbetracht einer dramatisch verschlechterten LVEF von 16% führten wir einen erneuten Methylprednisolon-Puls mit 1000 mg/Tag über 3 Tage, gefolgt von einer Cyclophosphamidtherapie, durch. Nach initialer intensivmedizinischer Überwachung gestaltete sich der Verlauf nach 4 von 6 geplanten Cyclophosphamid-Zyklen erfreulich mit nahezu vollständiger Regredienz der pulmonalen Infiltrationen und deutlicher Erholung der kardialen Pumpfunktion (LVEF 52%, NT-proBNP 1449 ng/l).

Diskussion: ANCA-Positivität ist zur Diagnosestellung einer EGPA nicht erforderlich. Diese weisen nur 30–60% der EGPA-Patienten auf, v. a. bei neurologischer und renaler, seltener bei kardialer und/oder pulmonaler Beteiligung, was einen Fallstrick bei der Diagnosestellung darstellen kann. Die Induktionstherapie mit Cyclophosphamid stellt bei steroidrefraktärem Verlauf mit vital bedrohlicher Organbeteiligung die Therapie der Wahl dar.

P556 Benralizumab reduziert den hochaffinen IgE-Rezeptor auf plasmazytoiden dendritischen Zellen von Patienten mit schwerem Asthma

Autoren Schwefel G¹, Marchewski H¹, Bratke K¹, Virchow JC¹, Lommatzsch M¹
Institut 1 Uni Rostock
 DOI 10.1055/s-0039-3403268

Hintergrund: Einige Omalizumab-Therapie-Effekte bei schwerem Asthma werden der Reduktion des hochaffinen IgE-Rezeptors auf plasmazytoiden

dendritischen Zellen (pDCs) zugeschrieben. Effekte von Benralizumab auf DCs sind unbekannt. Methoden: In dieser Studie (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03652376) wurden Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma mit 3 Dosen Benralizumab (je 30 mg) subkutan behandelt: bei Studieneinschluss, und 1 und 2 Monate nach Studieneinschluss. Untersuchungen erfolgten bei Studieneinschluss, und 3 (Zeitpunkt 2) und 5 Monate (Zeitpunkt 3) nach Studieneinschluss. Blut-DCs wurden mittels 4-Farben-Durchflusszytometrie bestimmt.

Ergebnisse: Zwanzig Patienten mit schwerem eosinophilen Asthma (medianes Alter: 56,5 Jahre; 11 Männer, 9 Frauen) wurden eingeschlossen. Die Benralizumab-Therapie führte zum Zeitpunkt 2 zu einer Depletion der Blut-Eosinophilen (0 Zellen/ μ l Blut) und einer deutlichen Verbesserung der Asthma-Kontrolle (Anstieg des medianen ACT-Wertes von 11 auf 21 Punkte). Die Benralizumab-Behandlung hatte keinen Einfluss auf die DC-Konzentrationen im Blut und die Expression bestimmter Oberflächenmarker auf myeloiden DCs zum Zeitpunkt 2. Hingegen verminderte die Benralizumab-Therapie den hochaffinen IgE-Rezeptor (Fc epsilon R1; mediane Expression von 85.2% auf 72.6%, $p = 0.017$) und den hochaffinen IgG-Rezeptor (CD64; mediane Expression von 11.7% auf 5.5%, $p = 0.002$) auf Blut-pDCs zum Zeitpunkt 2.

Schlussfolgerung: Benralizumab reduziert die IgE-Rezeptor-Expression auf Blut-pDCs von Patienten mit schwerem Asthma. Dies könnte auf überlappende Effekte von Omalizumab und Benralizumab bei schwerem Asthma hinweisen. Unterstützung: Diese Studie wurde durch AstraZeneca (ESR-16-124 73) finanziell unterstützt.

Posterbegehung (PO18) – Sektion Endoskopie Fortschritte in der Interventionellen Pneumologie

P56 Vergleich eines selbst konstruierten mit einem kommerziellen Verneblersystem für die Applikation von Lokalanästhetika während flexibler Bronchoskopien

Autoren Müller T¹, Dreher M¹, Cornelissen CG²
Institute 1 Medizinische Klinik I, Klinikum der RWTH Aachen; Klinik für Pneumologie und Internistische Intensivmedizin, Medizinische Klinik V, Uniklinik RWTH Aachen; 2 Medizinische Klinik V, Pneumologie und Internistische Intensivmedizin; Department of Biohybrid & Medical Textiles (Biotex), Ame – Institute of Applied Medical Engineering, Helmholtz Institute; RWTH Aachen University
 DOI 10.1055/s-0039-3403269

Zur Verbesserung von Patientenkomfort und Untersuchungsbedingungen während flexibler Bronchoskopien werden Lokalanästhetika auf die Schleimhaut der Atemwege appliziert. In Vorarbeiten wurde nachgewiesen, dass ein spezielles Verneblersystems (ENK Fiberoptic Atomizer, Fa. Cook) hierfür Vorteile im Vergleich zur Gabe über den Arbeitskanal mittels Spritze bietet. Da der ENK Atomizer inzwischen nicht mehr lieferbar ist, stellt sich die Frage nach Alternativen. Ein ähnliches System lässt sich unter Verwendung eines Sauerstoffschlauchs, einer Perfusorleitung, eines Dreivegehahns und einer 14 G-Venenverweilkannüle einfach selbst herstellen. In der aktuellen Arbeit wurde nun untersucht, ob dieses System mit dem ENK Fiberoptic Atomizer vergleichbar ist.

Hierbei wurde zunächst das Sprühverhalten beider Systeme mittels einer Hochgeschwindigkeitskamera verglichen, wobei sich keine relevanten Unterschiede ergaben. Zusätzlich wurden Daten von $n = 63$ Bronchoskopien mit dem selbst konstruierten Vernebler (DIY) aus einem klinischen Register mit Daten von $n = 30$ Bronchoskopien mit dem ENK-System (ENK) aus einer randomisierten Studie (Müller et al., Respiratory Research 2018) verglichen. Von Interesse waren insbesondere die verabreichten Medikamente, Patientenkomfort und Komplikationen. Die Dosis von Midazolam und Propofol unterschied sich nicht zwischen den Gruppen ($p > 0,05$). Patienten in der ENK-Gruppe erhielten weniger Fentanyl ($0,022 \pm 0,04$ vs. $0,065 \pm 0,05$ mg; $p < 0,0001$), wohingegen die endobronchiale Lidocain-Dosis in der DIY-Gruppe niedriger war ($164,7 \pm 20,8$ vs. $143,8 \pm 43,4$; $p = 0,0023$). Die Patiententoleranz auf einer visuellen Analogskala von 0 bis 100, wobei höhere Werte schlechtere Toleranz bedeuten, war in der ENK-Gruppe besser ($5 \pm 7,94$ vs. $9,3 \pm 9,97$; $p = 0,0069$),

wobei die Unterschiede gering und nur von fraglicher klinischer Relevanz waren. Leichte Komplikationen traten in der DIY-Gruppe häufiger als in der ENK-Gruppe auf (20 vs. 57%; $p = 0,0008$), bedingt durch eine erhöhte Anzahl an kurzzeitigen Sättigungsabfällen unter 90%. Schwere Komplikationen waren selten ohne Unterschiede zwischen den Gruppen ($p > 0,9999$). Zusammenfassend ermöglicht das selbst konstruierte System eine effektive und sichere Verneblung von Lidocain während flexibler Bronchoskopien.

P232 Fibrinolytische Therapie komplizierter Pleuraergüsse – eine monozentrische Fallsammlung

Autoren Böhm S¹, Nunez-Quiroga T¹, Wollschläger B¹, Lambrecht N¹, Vogt IK¹, Eisenmann S¹

Institut 1 Klinik Innere Medizin I, Pneumologie, Uniklinik Halle
DOI 10.1055/s-0039-3403270

Zielsetzung: Der Goldstandard in der Behandlung eines komplizierten parapneumonischen Ergusses bzw. eines Pleuraempyems ist die chirurgische Therapie. Allerdings bestehen häufig Vorbehalte oder infolge Multimorbidität ein sehr hohes perioperatives Risiko. Die fibrinolytische intrapleurale Therapie nach dem Protokoll der MIST-2-Studie ist eine vielversprechende Alternative.

Methode: Wir berichten über die an unserem Haus behandelten Patienten mit sonographischem Nachweis eines septierten parapneumonischen Pleuraergusses trotz Thorakozentese oder konventioneller Drainagetherapie.

Ergebnis: Die intrapleurale Medikation erfolgte analog der MIST-2-Studie: Alteplase (10 mg) und DNase (5 mg), in Verbindung mit einer NaCl-Spülung über 3 Tage. Die Drainageanlage (PerkuCess[®] ST, 8 Fr) sowie Verlaufskontrollen erfolgten ultraschallgesteuert. Bei allen Patienten gelang die Ergussmobilisation suffizient. Es konnte sonographisch eine Auflösung der Septierungen, eine Regredienz der Ergussmengen und eine verbesserte pulmonale Motilität nachgewiesen werden. Die systemischen Entzündungsparameter waren unter Spültherapie jeweils zügig rückläufig. Die Therapie wurde unter analgetischer Therapie gut toleriert. Das Aspirat imponiert blutig tingiert, führt in der Regel aber nicht zu Hb-relevanter Blutung. Lediglich einmal, nach akzidenteller therapeutischer NMH-Gabe am dritten Behandlungstag, kam es zu einer pleuralen Blutung mit nachfolgend erforderlicher chirurgischer Sanierung. Intraoperativ bestand keine lokalisierte Blutungsquelle. Verlaufskontrollen mittels Sonographie zeigten ein sehr gutes Langzeitergebnis.

Schlussfolgerung: Die intrapleurale Fibrinolyse ist eine gute Therapiealternative. Eine größere Patientenzahl ist notwendig, um die positiven Effekte im klinischen Alltag zu bestätigen. Die Thoraxsonographie in Indikationsstellung und Verlaufsbeobachtung gilt es zu etablieren.

P277 Profitability of high risk bronchoscopes with non-invasive ventilatory support

Autoren Soto Hurtado EJ¹, Lobera ES¹, López MA¹

Institut 1 Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Respiratorias, Hospital Regional Universitario Malaga
DOI 10.1055/s-0039-3403271

Introduction: Respiratory complications are very frequent in immunosuppressed patients, being one of its main causes of morbimortality. For the diagnosis, it is very useful to take samples by Fiberoptic bronchoscopy (FB), but in many cases the severe respiratory compromise implies a very high vital risk. Some studies in this area have been carried out although they are still low.

Material and methods: Descriptive and observational study of 20 immunocompromised patients with severe respiratory compromise. It was performed a FB in the presence of opportunistic infection. The ventilatory support was made with the Philips Respiroic V60 Ventilator. Clinical, radiological and ventilatory data, complications and results were collected.

Results: Of the 20 patients (13 women). Mean age 57 years. 6 cases had a solid neoplasm, 5 hematologic (4 hematopoietic transplant), 3 solid organ transplant, 2 HIV and 4 other immunosuppression. Radiologically 18 had diffuse pulmonary infiltrates. The estimated mean PaFi ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) was 137 (77–238), in 2 cases there was hypercapnia. Before beginning the bronchoscopy, the respiratory situation was optimized with non invasive mechanical ventilation (NIMV): IPAP 16 cmH_2O (10–22), EPAP 8 cmH_2O (5–10), mean FiO_2 0.62 (0.5 to 1), and mean SatO_2 95% (94–99). Sedation was performed with intravenous midazolam (2–4 mg) and in one case, in addition, fentanyl.

BAS and BAL samples were taken in all cases, and occasionally brushing and bronchial biopsy. The ventilatory parameters were modified during the procedure to maintain an adequate tidal volume and oxygen saturation. Gasometry after the FB was pH 7.38 (7.28–7.45), pCO_2 42 (28–62), HCO_3 24 (19–29).

In 17 cases there were no complications; 1 patient suffered a pneumothorax; 2 had severe deterioration, one immediately, another 48 hours later, both needed admission in the Intensive Unit Care.

Microbiologically, the overall profitability was 80% (16 positive results): 1 Acinetobacter, 2 Aspergillus, 4 Cytomegalovirus, 3 P. jirovecii, 4 CMV + PCP, 1 Aspergillus + CMV, 1 alveolar hemorrhage.

Conclusions: The NIMV is useful to be able to carry out a diagnostic fiber-bronchoscopy in very high risk patients quite safely, which together with its high profitability make the combination of both techniques an option to take into account in this type of patients.

P314 Utility of respiratory function tests in esophageal neoplasm

Autoren Soto Hurtado EJ¹, Lobera ES¹, López MA¹

Institut 1 Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Respiratorias, Hospital Regional Universitario Malaga
DOI 10.1055/s-0039-3403272

Introduction and objectives: Complications are numerous in esophageal surgery, especially pulmonary, being the main cause of postoperative morbidity and mortality, therefore a good respiratory functional assessment is essential to reduce them but there are little literature on how to perform preoperative functional assessment.

Material and methods: Two-year prospective and observational study, with a cohort of 46 patients with early diagnosis of esophageal neoplasm, who were referred to our Unit for functional tests (preoperative assessment). Clinical data, respiratory function tests and cardiopulmonary exercise stress test on bicycle ergometer were taken into account. In the absence of defined criteria to calculate the postoperative values for this type of surgery, a risk similar to that corresponding to a mean lobectomy was considered using the Alessandro Brunelli et al scheme of the American College of Chest Physicians (ACCP).

► Table 1

	Half	Typical deviation
Age	64.34	9.31
Weight (kg)	71.24	12.36
Size (cm)	165.58	9.01
Actual FEV ₁ (ml)	2545	881
FEV ₁ (%)	81.38	19.06
Actual DL _{CO} (ml CO/min/mmHg)	6.36	2.26
DL _{CO} (%)	80.15	26.53
VO _{2max} (ml/min)	941.92	273.85
VO _{2max} (%)	54.78	16.53
FEV ₁ ppo (ml)	2226.87	788.27
FEV ₁ ppo (%)	71.75	17.33
DL _{CO} ppo (ml CO/min/mmHg)	5.60	1.84
DL _{CO} ppo (%)	71.80	20.07
VO _{2max} ppo (ml/min)	828.89	241.09
VO _{2max} ppo (%)	48.92	12.85
VO _{2max} ppo (ml/min/kg)	9.39	0.55

► Table 2

	Intervened		Not intervened	
	Half	Typical deviation	Half	Typical deviation
Age	61.74	8.15	73.00	6.81
Weight (kg)	72.18	11.32	67.38	12.64
Size (cm)	165.59	8.65	165.08	11.07
Actual FEV ₁ (ml)	2750	852.38	2020	875.76
FEV ₁ (%)	86.95	16.72	66.90	20.62
Actual DL _{CO} (ml CO/min/mmHg)	6.62	1.93	5.67	1.91
DL _{CO} (%)	77.59	26.77	72.66	21.22
VO _{2max} (ml/min)	985.48	311.42	858.75	217.74
VO _{2max} (%)	54.35	18.58	60.13	17.82
FEV ₁ ppo (ml)	2460.65	758	1777	770.67
FEV ₁ ppo (%)	77.48	15.14	58.80	18.25
DL _{CO} ppo (ml CO/min/mmHg)	5.92	1.74	4.91	1.62
DL _{CO} ppo (%)	72.38	17.02	58.80	18.25
VO _{2max} ppo (ml/min)	867.24	274.23	755.75	191.58
VO _{2max} ppo (%)	49.05	13.25	53.13	15.74
VO _{2max} ppo (ml/min/kg)	10.90	0.51	8.25	0.62
Survived	15.83	11.20	15.00	11.04

Results: Forty-six cases were evaluated with an accumulated average tobacco consumption of 43.2 ± 17.5 pack/year. 78.3% were males. The average age of the intervened patients was 61.7 ± 8.1 years and the non-intervened patients 73 ± 6.8 years, ($p < 0.05$). Operated patients present better functional tests ($p < 0.05$). There were 13 patients with moderate risk and 10 with low risk, no case of high risk. The survival was 15 ± 11.4 months in both groups without statistical significance.

Conclusion: Operated patients had a better clinical and respiratory situation. Functional evaluation can reduce postoperative complications thanks to an adequate selection of patients at high surgical risk. A study with a larger number of patients will allow us to perform an algorithm with specific functional criteria for patients that are subsidiary to this type of surgery.

P523 Kardialer PFO Occluder zum Verschluss einer trachealen Fistel

Autoren Dr. Stieglitz S¹, Habermehl D², Hasse M³, Kemala E³, Reifart N³
Institute 1 Klinik für Innere Medizin I, Pneumologie, Allergologie, Schlaf- und Intensivmedizin, Wuppertaler Lungenzentrum am Petrus Krankenhaus; 2 Radprax Wuppertal am Petrus Krankenhaus; 3 Klinik für Kardiologie, Petrus Krankenhaus
 DOI 10.1055/s-0039-3403273

Einleitung: Die Ausbildung einer tracheoösophagealen Fistel bei Ösophaguskarzinomen ist eine folgenreiche Komplikation, die zur Aspiration und schweren Infekten führt. Während weiter distal in den Hauptbronchien oder in der Nähe der Hauptkarina gelegene Fisteln sich für einen Verschluss mit endobronchialen Stent eignen, stellt der Fistelverschluss in der mittleren und oberen Trachea eine Herausforderung dar.

Methodik: Wir berichten von einem erfolgreichen Verschluss einer tracheoösophagealen Fistel mit dem Lifetech CeraFlex PFO Occluder, der in-label in der Kardiologie für den Verschluss eines offenen Foramen ovale vorgesehen ist.

Ergebnis: Beim dem 64-jährigen Patienten war 7 Monate zuvor ein Ösophaguskarzinom cTx, cN1-2, cM1 (LYM), G2 diagnostiziert worden (Plattenepithelkarzinom). Zur definitiven Therapie wurde eine Therapie mit Carboplatin/Paclitaxel in Kombination mit Radiatio gewählt. Bei pneumologischer Erstvor-

stellung bestand seit 4 Wochen eine Schluckstörung sowie 2 Wochen zuvor eine Pneumonie. Morphologisches Korrelat der Schluckstörung war eine 6 mm messende Fistel etwa 5 cm unterhalb der Stimmbandebene sowie etwa 2 cm unterhalb des oberen Ösophagusphincters. Das initiale Ansprechen auf die Tumorthherapie war zufriedenstellend (partial response). Klinisch stand für den Patienten die Schluckstörung im Vordergrund mit dem drängenden Wunsch, ein Glas Wasser zu trinken ohne husten zu müssen. Nach Diskussion möglicher Therapiealternativen wurde mit dem Patienten besprochen, die Fistel off-label mit einem PFO Occluder zu verschließen. Die Implantation erfolgte gemeinsam mit den Kollegen der Kardiologie in einer 36-minütigen starren Bronchoskopie. Bronchoskopisch und ösophagoskopisch lag der Occluder optimal an, während die Waist des Occluders die Fistel CT-morphologisch in toto verschlossen hat. Der Patient kann wieder trinken ohne zu husten.

Schlussfolgerung: Wir beschreiben erstmals den Verschluss einer trachealen Fistel mit dem Lifetech CeraFlex PFO Occluder. Solch eine Prozedur erfordert die Kooperation mit interventionell versierten Kardiologen, kann dann aber in einem bronchologischen Expertenzentrum sicher und schnell durchgeführt werden.

P293 Profitability of cryobiopsy in the diagnosis of diffuse interstitial lung disease

Autoren Soto Hurtado EJ¹, Lobera ES¹, Páez Codeso F¹
Institut 1 Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Respiratorias, Hospital Regional Universitario Malaga
 DOI 10.1055/s-0039-3403274

Introduction: Diffuse interstitial lung disease constitutes a very heterogeneous group of conditions that are histologically characterized by varying degrees of inflammation and fibrosis in the lung parenchyma. Cryobiopsy is a less invasive technique than surgical biopsy that could play a relevant role in the diagnosis of interstitial lung disease (ILD).

Material and methods: This is a descriptive and observational one-year study with 21 patients who were referred to our Bronchoscopic Unit for cryobiopsy after the decision of a multidisciplinary committee.

Clinical and radiological data, location of samples, complications of the technique and results of the technique were collected.

Results: Of 21 patients 57.2% were men with a mean age of 64.6 ± 9.6 ; 47.6% had never smoked, 66.7% had no contact with birds and 42.9% had no exposure to asbestos, 47.6% had dyspnea grade 1 mMRC (Modified Medical Research Council).

Lung function test were: FVC $2284.6 \text{ ml} \pm 622.86$ (63.5% \pm 12.1%); FEV1 $1923.3 \text{ ml} \pm 529.1$ (68.6% \pm 12.2%); FEV1/FVC $83, 3\% \pm 6.1$; DLCO 2.7 ± 2.1 (67.1% \pm 21.9%).

The radiological patterns were: in 38.1% of cases subjective findings of non-specific interstitial pneumonia (NSIP), in 38.1% subjective findings of usual interstitial pneumonia (UIP); and 23.8% were other types of findings.

Three samples were obtained in 62% of the cases. The most frequent locations: 38.1% in the left pyramid, 28.6% in the middle lobe, 23.8% in the right pyramid and 9.5% in other locations.

In 16 patients (76.2%) the biopsy samples were considered diagnostic: 9 cases NSIP (the most frequent finding), 6 cases of UIP and one case of poorly differentiated adenocarcinoma. In 5 of them (23.8%) the samples were considered non-diagnostic. In addition, in 12 patients (57%) there was agreement between the radiological and pathological findings.

66.7% of the cases did not suffer complications (33.3% suffered), being mild bleeding the most common in 28.6% of the cases.

Conclusions: The cryobiopsy in patients with clinical suspicion of ILD has allowed us to obtain a relevant number of pulmonary parenchyma samples with few complications, avoiding more invasive procedures. This endoscopic procedure can be a cost-effective and safe technique for the diagnosis of ILD if performed by expert personnel.

Posterbegehung (PO19) – Sektion Kardiorespiratorische Interaktion

Posterbegehung der Sektion Kardiorespiratorische Interaktion

P29 Echokardiographische Beurteilung des rechten Atriums bei der pulmonalen Hypertonie: Relevanz der Reservoir Funktion

Autoren Wiegand MA¹, Sommer N¹, Richter M¹, Gall H¹, Ghofrani HA², Seeger W¹, Tello K¹

Institute 1 Medizinische Klinik II, Abteilung Pneumologie, Universitätsklinikum Gießen Marburg, Standort Gießen; 2 Medizinische Klinik II, Abteilung Pneumologie, Universitätsklinikum Gießen Marburg, Standort Gießen; Abteilung für Allgemeine Pneumologie, Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim, Bad Nauheim

DOI 10.1055/s-0039-3403275

Einleitung: Die echokardiographische Evaluation der rechtsatrialen Funktion rückt bei der pulmonalen Hypertonie (PH) zunehmend in den Vordergrund. Grundsätzlich wird diese in eine Reservoir-, Überleitungs- und aktive Kontraktionsphase unterteilt. Die pathophysiologische Bedeutung der Reservoirphase gemessen mittels 2D-Speckle Tracking Echokardiographie ist bei der PH bislang nur unzureichend verstanden.

Methodik: Von 1/2016 bis 4/2019 wurden die Daten des Rechtsherzkatheters inklusive Conductance-Messungen (Druck-Volumen-Katheter), der Echokardiographie und Laborchemie von 51 Patienten mit PH prospektiv analysiert (davon 47 Patienten mit pulmonal-arterieller Hypertonie der Gruppe 1). Die rechtsatriale Reservoirfunktion wurde durch Messung des rechtsatrialen Peak Longitudinal Strain (PLS%) 1 Tag vor der Katheteruntersuchung im rechtsfokussierten Vierkammerblick bestimmt. Eingeschlossen wurden 28 Frauen und 23 Männer mit einem durchschnittlichen Alter von 54 ± 13 Jahre, einem PLS von $26,9 \pm 8,9\%$, einem mittlerem pulmonal arteriellen Druck (mPAP) von 46 ± 13 mmHg, einem pulmonal vaskulären Widerstand (PVR) von $7,91 \pm 3,7$ WU, einem Tau Index von $36,5 \pm 9,4$ ms und einem Brain Natriuretic Peptide (BNP) von 194 ± 224 pg/ml.

Ergebnisse: Ein erhöhter mPAP ($\rho = -0,336$; $p = 0,0016$) und rechtsventrikulärer enddiastolischer Druck (RVEDP) ($\rho = -0,489$; $p < 0,001$) korrelierte

mit eingeschränktem RA PLS%. Ferner zeigte sich eine signifikante Korrelation des RA PLS% mit BNP ($\rho = -0,486$; $p < 0,001$), PVR ($\rho = -0,313$; $p = 0,025$), und TAU ($\rho = -0,421$; $p = 0,002$).

Schlussfolgerungen: Die chronisch erhöhte Druck- und Volumenbelastung bei PH-Patienten ist mit einer Einschränkung der rechtsatrialen Reservoirfunktion vergesellschaftet. Daher bietet sich die echokardiographische Beurteilung über den RA PLS als zusätzlicher Biomarker bei der PH an.

P493 Determinanten der QTc-Zeit bei Patienten mit einer stabilen oder exazerbierten chronisch obstruktiven Lungenerkrankung

Autoren Keymel S¹, Krüger S²

Institute 1 Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf; 2 Klinik für Pneumologie, Allergologie, Schlaf- und Beatmungsmedizin, Florence Nightingale Krankenhaus

DOI 10.1055/s-0039-3403276

Hintergrund: Kardiale Komorbiditäten bzw. kardiovaskuläre Mortalität bestimmen wesentlich den Erkrankungsverlauf von Patienten mit einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD). Die QTc-Zeit kann als Risikomarker für ein erhöhtes Risiko eines plötzlichen Herztods angesehen werden. Ziel der Untersuchung ist, den Einfluss kardialer und pulmonaler Charakteristika auf die QTc-Zeit zu prüfen.

Material und Methoden: Es wurden gepoolte Daten von 172 Patienten mit einer stabilen oder exazerbierten COPD GOLD I-IV untersucht. Epidemiologische Daten, Vitalwerte, Schwere der COPD, kardiale Komorbiditäten, NTproBNP und EKG-Charakteristika wurden in Bezug auf die QTc-Zeit analysiert.

Ergebnisse: Das mittlere Alter der Patienten betrug $68 \pm 8,4$ Jahre, 53% waren männlich. Die Verteilung nach der GOLD-Klassifikation GOLD I-IV war 6/48/63/55 Patienten. 32% wiesen eine stabile COPD auf, 68% eine akute Exazerbation der COPD. Es zeigten sich moderate signifikante Korrelationen zwischen QTc und Alter ($r = 0,17$; $p = 0,02$), Kalium ($r = -0,22$; $p \leq 0,01$), FEV1 ($r = -0,18$; $p = 0,02$), logNTproBNP ($r = 0,34$; $p \leq 0,01$) und der QRS-Breite ($r = 0,31$; $p \leq 0,01$). In einer multivariaten Analyse unter Einschluss der beschriebenen 5 Parameter wurden FEV1, logNTproBNP und QRS-Breite als unabhängige Prädiktoren der QTc Zeit identifiziert (korrigiertes $R^2 0,21$; $p \leq 0,01$). Der Vergleich verschiedener klinischer Bedingungen wies signifikant höhere QTc-Werte bei Patienten mit exazerbierter COPD (445 ± 29 vs. 433 ± 31 ms; $p = 0,04$), bei Patienten mit Vorhofflimmern (449 ± 28 vs. 439 ± 30 ms; $p = 0,03$), Medikation mit einem inhalativen Steroid (446 ± 32 vs. 436 ± 27 ms; $p = 0,03$), einem Renin-Angiotensin-Blocker (447 ± 33 vs. 436 ± 25 ms; $p = 0,03$) oder einem Diuretikum (448 ± 30 vs. 435 ± 28 ms; $p \leq 0,01$), jeweils im Vergleich ohne das Vorliegen des Merkmals.

Schlussfolgerung: Bei Patienten mit COPD ist eine verlängerte QTc-Zeit als Risikomarker für kardiale Ereignisse sowohl mit pulmonalen als auch mit kardialen Charakteristika assoziiert. Prospektive klinische Studien sind erforderlich, ob 1. die QTc-Zeit mit einer erhöhten Mortalität bei Patienten mit COPD verbunden ist und 2. therapeutische Maßnahmen zu einer Reduktion der QTc-Zeit führen.

P256 Effect of indacaterol/glycopyrronium on ventilation/perfusion match and ventilation dynamics in hyperinflated COPD patients: The CLAIM study

Autoren Voskrebenez A¹, Kaireit TF¹, Klimes F¹, Poehler G¹, Behrendt L¹, Berschneider K², Wacker FK¹, Welte T³, Hohlfeld J⁴, Vogel-Claussen J¹

Institute 1 Institute for Diagnostic and Interventional Radiology, Medizinische Hochschule Hannover; 2 Novartis Pharma GmbH; 3 Klinik für Pneumologie, Medizinische Hochschule Hannover; 4 Fraunhofer IteM, Klinische Atemwegsforschung

DOI 10.1055/s-0039-3403277

Background: Reduction of hyperinflation and improvement of heart function, regional lung ventilation and pulmonary microvascular blood flow after indacaterol/glycopyrronium (IND/GLY) treatment was demonstrated in COPD.

Objectives: The objective of this analysis was to analyze treatment effects of indacaterol/glycopyrronium (IND/GLY) on pulmonary ventilation/perfusion match (VQM) and regional ventilation dynamics.

Methods: CLAIM was a randomized, double-blind, single-center, placebo-controlled, 2 period cross-over trial. 62 hyperinflated COPD patients were enrolled to receive IND/GLY (110/50 µg q. d.) for 14 days followed by placebo or vice versa. Regional lung ventilation dynamics and perfusion was measured in three coronal slices using phase-resolved functional lung (PREFUL)-MRI. The regional MRI flow-volume curves during continuous tidal volume breathing were rated from 0% to 100% by a correlation metric (CM) based on an intra-subject healthy reference. A threshold of 20 ml/min/100 ml (perfusion) and 90% (CM) were used to calculate VQM.

Results: Treatment with IND/GLY increased CM in the lung by a relative LS Mean difference vs. placebo of 6.2% ($p < 0.0001$) at day 14. Furthermore, the treatment was associated with an increase of perfusion by 8.2% ($p = 0.0489$) and an increase in VQM by 9.7% ($p < 0.0001$) vs. placebo. VQM changes correlate with the changes of LV EDV ($p = 0.015$), FEV1 ($p < 0.0001$) and FVC ($p = 0.004$).

Conclusion: IND/GLY leads to improved VQM and regional ventilation dynamics in hyperinflated COPD patients. This in turn likely leads to better oxygenation resulting in improved microvascular function, which results in improved ventricular filling.

P457 Effect of supervised exercise training in severe PAH and inoperable or persistent CTEPH on pulmonary arterial compliance and stroke volume; a post hoc analysis

Autoren Nagel C¹, Egenlauf B², Benjamin N³, Fischer C⁴, Harutyunova S³, Xanthouli P⁵, Eichstaedt C⁶, Grünig E³

Institute 1 Zentrum für Pulmonale Hypertonie, Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg; Klinikum Mittelbaden, Baden-Baden Bühl; 2 Pneumologie und Beatmungsmedizin, Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg; Zentrum für Pulmonale Hypertonie, Thoraxklinik Universitätsklinikum Heidelberg; 3 Zentrum für Pulmonale Hypertonie, Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg; 4 Institut für Humangenetik, Universität Heidelberg; 5 Centre for Pulmonary Hypertension at Thoraxklinik at University Hospital; Translational Lung Research Centre Heidelberg (Tlrc), German Centre for Lung Research (Dzl); 6 Zentrum für Pulmonale Hypertonie, Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg; Translational Lung Research Centre Heidelberg (Tlrc), German Centre for Lung Research (Dzl); Institut für Humangenetik, Universität Heidelberg

DOI 10.1055/s-0039-3403278

Introduction: This post hoc analysis aimed to evaluate the effect of training therapy on pulmonary arterial compliance (PAC) and stroke volume (SV) at baseline and after 15 weeks on patients with severe pulmonary arterial hypertension (PAH) and inoperable or recurrent chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH).

Methods: Forty-three patients with severe PAH and inoperable or persistent CTEPH (53% female, 47% male, 79% World Health Organization functional class III/IV, 58% combination therapy, 42% on supplemental oxygen therapy) on stable disease and stable targeted medication who were randomly assigned to a control and training group and who had a complete haemodynamic evaluation at baseline and after 15 weeks were analyzed. Medication remained unchanged for all patients. Non-invasive assessments and right heart catheterization at rest and during exercise were performed at baseline and after 15 weeks.

Results: Low-dose exercise training at 4–7 days/week significantly improved pulmonary arterial compliance ($p = 0.004$) and stroke volume ($p < 0.001$). mPAP at rest changed in the training group after 15 weeks by -4 ± 11 mmHg vs. 4 ± 7 mmHg in the control group (mean difference training vs. control -8.9 mmHg; lower 95% confidence limit of the mean (LCI) -14.3 ; upper 95% confidence limit of the mean (UCI) -3.6). CO at rest changed in the training group by 0.6 ± 0.9 l/min. vs. -0.2 ± 0.8 l/min. in the control group (mean difference training vs. control 0.77 l/min.; LCI 0.26 ; UCI 1.3). PVR at rest changed in the training group after 15 weeks by -94 ± 170 dynes·s·cm⁻⁵ vs. 66 ± 90 dynes·s·cm⁻⁵ in the control group (mean difference training vs. con-

trol -160 dynes·s·cm⁻⁵; LCI -244 ; UCI -77). Peak VO₂ in the training group increased by 216 ± 123 ml/min. vs. 13.5 ± 157.2 ml/min. in the control group (mean difference training vs. control 203 ml/min.; LCI 112 ; UCI 293).

Conclusion: These findings suggest that supervised exercise training may improve right ventricular function and pulmonary arterial stiffness at the same time in patients with severe PAH and inoperable or recurrent CTEPH.

P122 Schlaf-Apnoescreening bei Patienten mit Mitralsuffizienz und deren Veränderungen durch einen MitraClip

Autoren Daher A¹, Reith S², Dreher M¹

Institute 1 Klinik für Pneumologie und Internistische Intensivmedizin, Medizinische Klinik V, Uniklinik RWTH Aachen; 2 Klinik für Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin; Uniklinik RWTH Aachen

DOI 10.1055/s-0039-3403279

Hintergrund: Schlafapnoe ist ein häufiges Krankheitsbild bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz. Während Daten zum Einfluss der operativen Therapie der Mitralklappeninsuffizienz auf die Schlafapnoe bereits vorliegen, sind Daten für das katheterinterventionelle MitraClip-Verfahren rar.

Ziele: Die vorliegende Studie untersuchte die Prävalenz von mittelschwerer Schlafapnoe (AHI > 15/h) bei Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz die sich einem MitraClip-Verfahren unterziehen, sowie die Auswirkungen des MitraClipping auf die Schlafapnoe und die Lebensqualität.

Methoden: Patienten mit MitraClipping wurden prospektiv eingeschlossen. Echokardiographie, Polygraphie und Erfassung von Lebensqualität wurden vor MitraClipping und im Rahmen von Nachuntersuchungen durchgeführt. Patientenuntergruppen mit und ohne Schlafapnoe wurden verglichen.

Ergebnisse: 89 Patienten (Alter 77,0 ± 7,3 Jahre) wurden eingeschlossen. 41 Patienten (59%) hatten einen AHI > 15/h. 15 Patienten (17%) hatten obstruktive Schlafapnoe. Bei 5 Patienten wurde zuvor Schlafapnoe diagnostiziert, und zwei dieser Patienten wurden behandelt. Patienten mit einem AHI > 15/h hatten höhere NT-proBNP-Werte (Median: 4322 pg/mL, 1.–3. Quartil: 2801–7357 pg/mL) als Patienten mit einem AHI < 15/h (Median: 1562 pg/mL) 1.–3. Quartil: 502–3096 pg/mL, $p = 0,004$). 37 Patienten wurden nachuntersucht (mediane Nachuntersuchung 103 Tage, 1.–3. Quartil: 92–125). Die mittlere Abnahme des AHI betrug $5,1 \pm 14,9$ pro Stunde ($p = 0,08$). Diese Veränderung korrelierte mit einer Verbesserung der Lebensqualität ($r = -0,41$; $p = 0,017$).

Zusammenfassung: Mehr als 50% der Patienten, die einen MitraClip erhalten haben, litten an einer bislang unerkannten Schlafapnoe. Der AHI verbesserte sich nach MitraClipping tendenziell. Diese Veränderung scheint mit der mit MitraClip erzielbaren Verbesserung der Lebensqualität zu korrelieren.

P431 Intravenöse Prostanoidtherapie der PAH – Zwischenfälle im Rahmen der Befüllung von implantierten Medikamentenpumpen – zwei Fallberichte

Autoren Bollmann T¹, Knaak C¹, Abel P¹, Friesecke S¹, Heine A¹, Desole S¹, Ewert R¹

Institut 1 Klinik für Innere Medizin B, Universitätsmedizin Greifswald

DOI 10.1055/s-0039-3403280

Im Rahmen der Therapieeskalation von Patienten mit progredienter pulmonalerarterieller Hypertonie ist die zusätzliche intravenöse bzw. subcutane Therapie mit Prostanolytika bzw. deren Analoga fest etabliert. Die Applikation erfolgte kontinuierlich intravenös über einen implantierten Katheter bzw. subcutan über eine externe Medikamentenpumpe. Mit der Entwicklung einer implantierbaren Medikamentenpumpe (Tricumed, Kiel) besteht eine neue Möglichkeit chemisch stabile Prostanole (z. B. Treprostinil) zur Therapie einzusetzen. Die Befüllung erfolgt durch eine transkutane Punktion eines Ports der Pumpe alle zehn (20-ml-Pumpe) bzw. 20 (40-ml-Pumpe) Tage unter ambulanten Bedingungen durch geschultes Personal. Als potentielle Komplikationen dieser Therapie gelten Infektionen im Rahmen der rezidivierenden Punktionen, Perforation der Pumpentasche, Dislokation bzw. Dekonnection der Katheter, welche insgesamt jedoch selten auftreten [1].

Berichte über eine unter Umständen lebensbedrohliche subcutane Fehlapplikation im Rahmen der Pumpenbefüllung sind rar [2].

Nach über zehn Jahren Erfahrung überblicken wir in Deutschland weit mehr als 5000 Befüllungen. Wir berichten über zwei weitere Fälle mit schwerwiegenden Komplikationen im Rahmen von einer akzidentellen subkutanen Applikation der Medikation.

Literatur [1] Richter MJ et al. Long-term safety and outcome of intravenous treprostinil via an implanted pump in pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2018; 37: 1235–1244

[2] Zarogoulidis P et al. Successful management of an inadvertent excessive treprostinil overdose. *DDDT* 2013; 7: 161–165

P560 Eine seltene Ursache für das Platypnoe-Orthodeoxie-Syndrom

Autoren Atug E¹, Schwarz S¹, Petermann C¹, Wollner T², Goldmann B², Wiest GH¹

Institute 1 Klinik für Atemwegs-Lungen- und Thoraxmedizin, Asklepios Klinik Harburg; 2 Klinik für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie, Asklepios Klinik Harburg

DOI 10.1055/s-0039-3403281

Einleitung: Das Platypnoe-Orthodeoxie-Syndrom beschreibt das Auftreten von Luftnot und Desaturation beim Lagewechsel vom Liegen zum Sitzen/Stehten und tritt selten auf. Neben intrakardialen Ursachen wie ein offenes Foramen ovale (PFO) mit lageabhängiger Zunahme eines Rechts-Links-Shunts kommen intrapulmonale Rechts-Links-Shunts (z. B. AV-Shunts, hepatopulmonales Syndrom) ursächlich in Frage. Bei Nachweis eines intrakardialen Shunts besteht die Indikation zum Verschluss.

Fallvorstellung: Eine 58-jährige Patientin stellt sich mit progredienter Luftnot in unserer Klinik vor, zuvor wurde eine hypertensive Herzerkrankung und eine Aortenektasie mit leichter Aorteninsuffizienz diagnostiziert. Auf Nachfrage gab die Patientin eine verstärkte Luftnot beim Übergang vom Liegen zum Sitzen an, die Messung der Sauerstoffsättigung konnte dies objektivieren (SO₂ in Liegen: 96%; SO₂ in Sitzen: 88%), die kapillären Blutgase konnten einen relevanten pO₂-Abfall um 15 mmHg beim Aufsetzen nachweisen. Mittels transösophagealer Echokardiographie konnte im Liegen ein PFO mit minimalem Shuntvolumen dargestellt werden, welches in aufrechter Position stark zunahm. Aufgrund des erheblichen Rechts-Links-Shunts in aufrechter Position stellten wir die Indikation zum interventionellen PFO Verschluss mittels Amplatz Occluder, welches problemlos erfolgte. Am Folgetag des Eingriffs sahen wir normale Sauerstoffsättigungen und Blutgase im Liegen und im Sitzen, die Platypnoe verschwand. Im Verlauf konnte echokardiographisch kein Shunt auf Vorhofebene nachgewiesen werden.

Zusammenfassung: Das Platypnoe-Orthodeoxie-Syndrom ist sehr selten und sollte bei lageabhängiger Luftnot weiter abgeklärt werden. Die Anamnese mit Angabe von Luftnot beim Aufsetzen/Hinstellen erbringt einen sehr wichtigen Hinweis in der Diagnosestellung und sollte durch die Messung der Sauerstoffsättigung und der Blutgase beim Lagewechsel objektiviert werden. In unserem Fall kam es durch das Vorhandensein der Aortenektasie zur Deformierung des Vorhofseptums, wodurch ein zuvor klinisch inapparenter Rechts-Links-Shunt beim Aufsetzen resultiert. Die Therapie der Wahl bei intrakardialen Shunts ist der Verschluss z. B. mittels Occluder. Differentialdiagnostisch müssen intrapulmonale Shunts ausgeschlossen werden.

P179 Ambulanter Lungensport bei chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie (CTEPH) – Effekte eines 18-monatigen strukturierten Trainings bei einer Patientin mit residueller postoperativer CTEPH

Autoren Mühle A¹, Köhnlein T¹, Seyfarth HJ²

Institute 1 Pneumologisches Facharztzentrum Teuchern; 2 Department für Innere Medizin, Neurologie und Dermatologie, Universität Leipzig
DOI 10.1055/s-0039-3403282

Einleitung: Positive Effekte eines körperlichen Trainings bei CTEPH-Patienten sind durch mehrere Studien belegt. Validierte Trainingsempfehlungen existieren für diese seltene Erkrankung noch nicht. Wir stellen einen unerwartet günstigen Verlauf einer bislang 18-monatigen ambulanten Trainingsbehand-

lung bei einer Patientin mit residueller CTEPH nach pulmonaler Endarteriektomie (PEA) vor.

Patientin: 54-jährige Frau mit persistierender stabiler CTEPH nach PEA 06/2016. WHO-FC II–III. Kein Riociguat. Keine manifeste Rechtsherzbelastung im Echokardiogramm.

Methoden: 02/2018 Einschluss in eine ambulante Lungensportgruppe. Wöchentliches 60-minütiges Training unter ärztlicher Aufsicht, HR- und SaO₂-Monitoring. Trainingsphasen und -inhalte analog zum COPD-Programm mit VT1- und peak $\dot{V}O_2$ -adaptierter Intensität (60–80% der HR an peak $\dot{V}O_2$). Ergänzendes regelmäßiges aerobes Heimtraining. Spiroergometrische und echokardiographische Untersuchungen 02/2018, 01/2019 und 07/2019.

Ergebnisse: Anstieg der maximalen Sauerstoffaufnahme (peak $\dot{V}O_2$) von 6,91 ml/kg/min (02/2018) auf 12,79 ml/kg/min (07/2019) bei unveränderter Konstellation der pulmonalen Perfusionsstörung. Anstieg des Sauerstoffpulses von 6,3 ml/beat (02/2018) auf 11,59 ml/beat (07/2019) bei identischer maximaler Herzfrequenz. Seit 01/2019 nicht mehr nachweisbares frühzeitiges Sauerstoffpulsplateau. Normalisierung der aeroben Kapazität. Echokardiographisch weiterhin keine manifeste Rechtsherzbelastung.

Diskussion: Nach 18-monatiger Trainingsbehandlung ist eine anhaltend einflussvolle Steigerung der maximalen- und Dauerleistungsfähigkeit der Patientin zu verzeichnen, wobei der peak $\dot{V}O_2$ -Anstieg von 36 auf 71 Soll% als prognostisch relevant einzustufen ist. Neben einer verbesserten oxidativen Muskelkapazität finden sich spiroergometrisch Hinweise auf bedeutsame kardiozirkulatorische Trainingseffekte.

Die Nutzung eines bei der Rehabilitation von COPD-Patienten etablierten strukturierten Trainingsprogrammes mit spiroergometrischer Trainingssteuerung erwies sich als effektiv und sicher und erscheint uns als praktikable Option im ambulanten Setting, solange noch keine spezifischen Rehabilitationsprogramme für (CTE)PH-Patienten zur Verfügung stehen.

P394 Pulmonale Hypertonie und Polycythämia vera

Autoren Westhoff M¹, Litterst P², Kreppein U²

Institute 1 Abteilung Pneumologie, Lungenklinik Hemer; 2 Lungenklinik Hemer

DOI 10.1055/s-0039-3403283

Einleitung: Chronisch myeloproliferative Erkrankungen sind seltene Ursachen einer PH (Klasse 5 nach Nizza- 2018). Die vorliegenden Kasuistiken zeigen unterschiedliche Verläufe, zum einen mit primärer PH und sekundärer Manifestation einer PV, zum anderen mit sekundärer Manifestation einer PH im Rahmen einer PV.

Kasuistiken

1: ♀ 1938. 12/2013 Abklärung einer Dyspnoe. Im RHK latente PH. Unter Therapie mit Bosentan progrediente Dyspnoe bei dann manifestester PH. Ab 3/2015 Therapie mit Macitentan und Tadalafil. 4/2016 systolischer PA-Druck 70 mmHg. Auswärtig Diagnose einer CTEPH. Frustrane Ballonangioplastie. 1/2018 ED Polycythämia vera und Hydroxycarbamid-Therapie. 3/2018 Umstellung von Tadalafil auf Riociguat. 9/2018 bei Intoleranz von Riociguat erneut Tadalafil. Zusätzliche Aderlässe.

2: ♀ 30.11.1942. 2006 chronisch megakaryozytäre-granulozytäre Myelose, 2013 Polycythämia vera (V617F-Mutation im JAK2-Gen), monoklonale Gammopathie mit 13 Q-Deletion ohne Plasmazellvermehrung, Niereninsuffizienz Stadium 3 b nach KDIGO und Proteinurie. 2013 Milzbestrahlung. 11/2014 Therapie mit Ruxolitinib. 2016 zunehmend Dyspnoe. Im RHK PA-mean 43 mmHg, PVR 4.5 WE. V. a. CTEPH. Antikoagulation und Therapie mit Riociguat. Erst gebesserte Belastbarkeit und Rückgang der PA-Drucke. Ab 6/2017 zunehmend restriktive Ventilationsstörung, Hypoxämie, reduzierte LV-Funktion (EF 45%), Rechtsherzdekompensation und kardiorenales Syndrom. Dialysepflichtigkeit und Versterben 1/2018.

Diskussion: Die Kasuistiken zeichnen sich durch eine Kombination aus PV und PH, bei unterschiedlicher zeitlicher Sequenz, sowie eine nur geringe passagere Beeinflussbarkeit durch Endothelinrezeptorantagonisten/NO-Syntheshemmer mit nachfolgend progredienter kardialer Dekompensation aus. Diese geringe Beeinflussbarkeit der PH bei PV ist in der spärlichen Literatur beschrieben. Unklar ist, inwieweit bzw. ob die PV über eine CTEPH bzw. autochthone Thrombosierungen die PH initiiert bzw. aggraviert, wie auch eine PVOD als ursächlich für die PH diskutiert wird.

Schlussfolgerung: Patienten mit myeloproliferativen Erkrankungen bedürfen eines Screenings auf eine PH. Im Verlauf einer PH kann sich eine myeloproliferative Erkrankung demaskieren/entwickeln. Die therapeutische Beeinflussbarkeit ist eingeschränkt.

Posterbegehung (PO20) – Sektion Klinische Pneumologie

Fortschritte bei Lungenfibrosen 2020

P214 Hospitalisierung im Kontext der Diagnose Interstitieller Lungenerkrankungen – Häufigkeit und Einflussfaktoren auf Basis bundesweiter Kassendaten

Autoren Schwarzkopf L¹, Kotulla R², Kreuter M³

Institute 1 Helmholtz Zentrum München GmbH, Institut für Gesundheitsökonomie und Management im Gesundheitswesen, Neuherberg, Comprehensive Pneumology Center Munich (Cpc-M); Deutsches Zentrum für Lungenforschung; 2 Helmholtz Zentrum München; 3 Zentrum für Interstitielle und Seltene Lungenerkrankungen, Pneumologie und Beatmungsmedizin, Thoraxklinik; Universitätsklinikum Heidelberg und Translationales Zentrum für Lungenforschung Heidelberg (Tlrc); Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (Dzl)

DOI 10.1055/s-0039-3403284

Hintergrund: Der Diagnoseprozess bei Interstitiellen Lungenerkrankungen (ILDs) ist komplex und meist langwierig. Annahmegemäß beeinflussen demographische und morbiditätsbezogene Patientencharakteristika sowie der Zugang zu spezialisierter Versorgung die Dauer und das Setting der Diagnosestellung. Unsere Studie setzte sich das Ziel, Faktoren zu identifizieren, die den Erstverdacht bzw. die Diagnosesicherung im stationären Umfeld begünstigen.

Methoden: Anhand bundesweiter Kassendaten von 26 326 ILD-Patienten mit Erstdiagnose zwischen 2010 und 2013 wurde deskriptiv ermittelt, welcher Anteil a) eine Verdachts- bzw. b) eine gesicherte ILD-Diagnose im Krankenhaus erhält. Dann wurden mittels logistischer Regressionsmodelle über LASSO-Selektion für beide Situation relevante Einflussfaktoren ermittelt. Hierbei wurden Alter, Geschlecht, Komorbiditätslast, ILD-Subtyp und Leistungsanspruchnahme im Vorjahr (Arztbesuche, Krankenhausaufenthalte, diagnostische Maßnahmen) als mögliche Einflussgrößen berücksichtigt.

Ergebnisse: 14 272 (54,2%) Patienten erhielten eine stationäre Verdachts- und 16 158 (62,7%) eine stationäre Absicherungsdiagnose. Bei 9678 (36,8%) Patienten erfolgte die Diagnostik ausschließlich ambulant. Höheres Alter und erhöhte Komorbiditätslast begünstigten eine stationäre Verdachtsdiagnose bei zugleich geringerer Chance auf eine stationäre Diagnosesicherung. Lungenfunktionstests, HR(CTs), Bronchoskopien und Lungenbiopsien waren positiv sowohl mit stationärer Verdachts als auch Absicherungsdiagnose assoziiert, wohingegen die Kontakthäufigkeit mit Pulmonologen/Internisten jeweils negativ assoziiert war.

Schlussfolgerungen: Die stationäre Abklärung spielt in der Diagnostik von ILDs eine zentrale Rolle, v. a. in der Endoskopie. Eine ambulante Diagnosestellung ist oft möglich und sollte ggf. in Zusammenarbeit mit spezialisierten Zentren erfolgen, auch in Hinblick auf eine Kryo-Biopsie. Eine bessere Sensibilisierung der Hausärzte für ILD als mögliche Diagnose sowie die frühzeitige Einbindung fachärztlicher Spezialisten könnte hierbei zu einer vermehrt ambulanten Diagnostik beitragen.

P317 Multidisziplinäre Fallbesprechung von Patienten mit diffusen parenchymatösen Lungenerkrankungen am RKK Stuttgart 2014 bis 2019

Autoren van den Dool W¹, Zenner M¹, Ubl B¹, Würth H², Hetzel K³, Hetzel M¹

Institute 1 Klinik für Pneumologie, Internistische Intensivmedizin, Beatmungsmedizin und Allgemeine Innere Medizin; 2 Abt. Radiologie, Krankenhaus vom Roten Kreuz; 3 Abt. für Radiologie, Klinik für Pneumologie, Internistische Intensivmedizin, Beatmungsmedizin und Allgemeine Innere Medizin, Krankenhaus vom Roten Kreuz

DOI 10.1055/s-0039-3403285

Einleitung: Monatliche multidisziplinäre Fallbesprechung (MDF) von 515 Patienten (P.) mit diffusen parenchymatösen Lungenerkrankungen (DPLE) mit Pneumologen, Pathologen, Radiologen und Rheumatologen. Jeder Patient (P.) erhielt Fragebögen zur Diagnostik von Kollagenosen und exogen allergischen Alveolitiden (EAA), Autoimmunserologie und Präzipitindiagnostik, hochauflösendes Computertomogramm in 1 mm Schichten, Echokardiographie, Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage (BAL). Kryobiopsie nach morphologischem Befund und in Abhängigkeit von pulmonaler Hypertonie (PH).

Ergebnisse:

► Tab. 1

Diagnosen (D.) nach MDF	Anzahl	Prozent
unklassifizierbare DPLE	126	24,5
chronische Verlaufsform EAA (cVEAA)	86	16,7
keine DPLE	84	16,3
idiopathische Lungenfibrose (IPF)	83	16,1
Kollagenose/Rheuma (K/R)	51	9,9
sonstige Erkrankungen	47	9,1
medikamentös induzierte DPLE	21	4,1
idiopathische nicht spezifische interstitielle Pneumonitis (NSIP)	11	2,1
berufsbedingte DPLE	4	0,8
interstitial pneumonia with autoimmune features	2	0,4

Von den 101 P. mit usual interstitial pneumonia (UIP) Muster diagnostizierte die MDF bei 69,3% eine IPF, bei 16,8% eine cVEAA und bei 13,9% eine K/R. Von den 77 P. mit einem NSIP Muster wurde bei 10,4% eine idiopathische NSIP, bei 59,7% eine cVEAA und bei 29,9% eine K/R diagnostiziert. Wir fanden weder bei den P. mit UIP Muster und den D. IPF, cVEAA und K/R, noch bei den Patienten mit NSIP Muster und den D. idiopathische NSIP, cVEAA und Kollagenose statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich Alter, Geschlecht, Rauchen, Komorbidität und PH. Unter den P. mit UIP Muster und IPF gab es die meisten Todesfälle bei stat. Aufenthalten, bei den P. mit NSIP Muster die idiopathische NSIP.

Diskussion: Die häufigsten D. sind cVEAA, IPF und R/K. Bei fast 25% der in der MDF besprochenen P. wurde keine DPLE diagnostiziert, meist handelte es sich um unspezifische fibrosierende Veränderungen bei älteren P. 25% der P. waren unklassifizierbar. Die meisten Todesfälle während stationärer Behandlung waren aufgrund IPF. Wir fanden keine Unterschiede hinsichtlich demographischer Daten wie z. B. Rauchen, Geschlecht, PH und Komorbidität zwischen IPF, EAA, K/R und idiop. NSIP.

P312 Non-interventional study AER plus: Clinical course of mild to moderate IPF during therapy with pirfenidone

Autoren Grohé C¹, Schütte W², Koerber W³, Seese B⁴, Koschel D⁵, Neuland K⁶, Schreiber J⁷

Institute 1 Evang. Lungenklinik Berlin; 2 Hospital Martha-Maria Halle-Doelau; 3 Ev. Krankenhaus Göttingen-Weende gGmbH; 4 Abt. Pneumologie, Thoraxzentrum; 5 Fachkrankenhaus Coswig; 6 Roche Pharma AG; 7 Universitätsklinikum Magdeburg

DOI 10.1055/s-0039-3403286

Background: Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is characterized by chronic, progressive scarring of the lungs and if left untreated associated with high morbidity, mortality and severe symptoms. Pirfenidone was the first anti-fibrotic drug to be approved 2011 in Europe for the treatment of mild to moderate IPF.

Objective: To investigate the clinical course of mild to moderate IPF in pirfenidone-treated patients in a real-world setting.

Methods: Adult patients with mild to moderate IPF were treated with pirfenidone (escalated from 3x1 to 3x3 capsules Esbriet®/day within 3 weeks) for 12 months. At baseline (BL) and visits 1–4 (V1–4, month 3, 6, 9 and 12), disease progression (defined as decrease of 10% in VC or 15% in DL_{CO} and/or ≥ 50 m in 6-minute walking distance vs. previous assessment), pulmonary function (e.g. VC, FVC, DL_{CO}), physical resilience (6-MWT), Leicester Cough Questionnaire (LCQ) and Shortness of Breath Questionnaire (SOBQ) scores and safety were assessed.

Results: 51 patients (80.4% male, mean age 70.6 years) were included in the full analysis set. Comorbidities were documented in 15 patients (29.4%), 5 patients (9.8%) took IPF-related concomitant medication (NAC, glucocorticoids). A declining trend in pulmonary function was observed, with a mean VC, FVC and DL_{CO} of 68.4%, 70.2% and 45.2% at BL and 67.8%, 70.7% and 44.9% at V4, respectively. Consistently, the percentage of patients with disease progression increased from 44.1% at V1 to 50.0% at V4. Only minor fluctuations were observed in LCQ and SOBQ scores. In total, 29 patients (56.9%) experienced at least one adverse drug reaction (ADR) (21.6% discontinued due to ADRs). The most common non-serious ADRs were nausea (9.8%), decreased appetite (9.8%), dizziness (9.8%), and pruritus (7.8%).

Conclusion: The results of this study are in line with the established effectiveness and safety profile of pirfenidone. Therefore, pirfenidone can be considered a valuable treatment option for mild to moderate IPF.

P276 Klinische Erfahrungen mit antifibrotischer Therapie bei Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose (IPF) unter besonderer Berücksichtigung des Therapiewechsels an einem tertiären Lungenzentrum

Autoren Piotraschke L¹, Bigl H¹, Vogler M¹, Koschel D¹

Institut 1 Abteilung Innere Medizin und Pneumologie, Fachkrankenhaus Coswig

DOI 10.1055/s-0039-3403287

Hintergrund: Für die medikamentöse Therapie der idiopathischen Lungenfibrose (IPF) stehen seit wenigen Jahren zwei antifibrotisch wirksame Medikamente zur Verfügung (Pirfenidon Esbriet® seit 2011 und Nintedanib OFEV® seit 2015). Die Therapie ist in der Regel gut verträglich, kann aber aufgrund von Nebenwirkungen zur Dosisreduktion, Therapiepause und auch zum Therapieabbruch, bzw. Therapiewechsel führen. Bezüglich des Therapiewechsels zwischen den beiden antifibrotisch wirksamen Medikamenten liegen wenige klinische Daten vor.

Methodik: Es erfolgte eine retrospektive Analyse von Patienten mit diagnostizierter IPF (ICD-10-CM Code J84.1), die zwischen 02/2013 und 07/2019 im Fachkrankenhaus Coswig therapiert wurden. Die Daten der Kohorte wurden strukturiert tabellarisch erfasst, anschließend erfolgte eine statistische Auswertung mittels des Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Programmes.

Ergebnisse: In dem genannten Zeitraum wurden 284 Patienten mit der Diagnose IPF erfasst (83% Männer, Durchschnittsalter 71,6 Jahre, Altersspanne 44 bis 89 Jahre). Eine antifibrotische Therapie mit Pirfenidon oder Nintedanib erhielten 234 (82,4%), eine andere Therapie 16 (5,6%) und keine Therapie 34 (12%) Patienten. Als relevant wurden 209 (73,6%) Patienten mit antifibrotischer Medikation und mindestens einer Follow-up-Visite eingestuft, davon erhielten primär 125 (60%) Pirfenidon und 84 (40%) Nintedanib. Eine vorübergehende Dosisreduktion erfolgte bei 17% der ausschließlich mit Pirfenidon behandelten Patienten und bei 33,8% der mit Nintedanib therapierten Patienten. Bei 35 (12,3%) erfolgte ein Wechsel der antifibrotischen Medikation, 30 (24%) von Pirfenidon zu Nintedanib und 5 (6%) von Nintedanib zu Pirfenidon. Ein vollständiger Therapieabbruch erfolgte bei 18,2%, wegen Therapieebenenwirkungen bei 15,3% der relevanten Patienten.

Zusammenfassung: Eine antifibrotische Therapie mit Pirfenidon und Nintedanib bei Patienten mit IPF ist nach evidenzbasierten Kriterien empfohlen und klinisch mittlerweile etabliert. Bei Therapieunverträglichkeiten kann eine Dosisreduktion, Therapiepause oder auch selten ein Therapieabbruch notwendig sein. Ein Therapiewechsel auf die andere antifibrotische Medikation ist dann meist gut möglich und sollte empfohlen werden.

P166 Consistent effect of nintedanib in patients with IPF and degrees of impairment in gas exchange*

Autoren Behr J¹, Richeldi L², Kolb M³, Jouneau S⁴, Wuyts W⁵, Tschöepe I⁶, Stowasser S⁷, Quaresma M⁷, Raghu G⁸

Institute 1 Medizinische Klinik und Poliklinik V, University of Munich (Lmu) and Asklepios Klinik München-Gauting, Member of the German Center for Lung Research, Germany; 2 Fondazione Policlinico A. Gemelli Ircs, Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Italy; 3 McMaster University and St. Joseph's Healthcare, Hamilton, Ontario, Canada; 4 Hôpital Pontchaillou – Chu de Rennes, Irset Umr 1085, Université de Rennes 1, Rennes, France; 5 Unit for Interstitial Lung Diseases, Department of Respiratory Medicine, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium; 6 Elderbrook Solutions, Langenargen, Germany; 7 Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim, Germany; 8 University of Washington, Seattle, USA

DOI 10.1055/s-0039-3403288

Rationale: The efficacy and safety of nintedanib versus placebo in patients with IPF, FVC ≥ 50% predicted and DL_{CO} 30–79% predicted were investigated in the 52-week INPULSIS trials. In the 24-week INSTAGE trial, the efficacy and safety of nintedanib plus sildenafil versus nintedanib alone were evaluated in patients with IPF and DL_{CO} ≤ 35% predicted. We compared the effects of nintedanib in patients with more advanced (INSTAGE) and less advanced impairment in gas exchange (INPULSIS).

Methods: Change from baseline in FVC (mL) at weeks 12 and 24; the rate of decline in FVC over 24 weeks; and the proportions of patients who had an adjudicated confirmed or suspected idiopathic acute exacerbation, had an absolute decline in FVC ≥ 5% predicted or died, or who died from any cause over 24 weeks were analyzed in patients who received nintedanib alone in the INSTAGE and in patients who received nintedanib or placebo in INPULSIS. Safety was assessed based on adverse events over 24 weeks. Analyses were descriptive.

Results: A total of 136 patients received nintedanib alone in INSTAGE, and 638 and 423 patients received nintedanib and placebo, respectively, in the INPULSIS trials. Absolute changes in FVC in patients treated with nintedanib alone in the INSTAGE trial were consistent with changes in FVC in the INPULSIS trials (► **Table 1**). Mean (SE) changes from baseline in FVC at week 24 were –58.2 (19.6) mL in patients treated with nintedanib in INSTAGE, and –52.8 (9.8) and –106.4 (11.4) mL in patients with nintedanib and placebo, respectively, in INPULSIS. Over 24 weeks, adjudicated confirmed or suspected idiopathic acute exacerbations occurred in 3.7% of patients with nintedanib in INSTAGE, and 0.6% and 2.1% of patients with nintedanib and placebo, respectively, in INPULSIS. Over 24 weeks, diarrhea adverse events were reported in 48.5% of patients treated with nintedanib in INSTAGE, and 52.5% and 16.1% of patients treated with nintedanib and placebo, respectively, in INPULSIS, and led to premature treatment discontinuation in 2.2%, 3.8% and 0% of patients, respectively.

► Table 1

	INSTAGE	INPULSIS	
	Nintedanib (n = 136)	Nintedanib (n = 638)	Placebo (n = 423)
Mean (SE) change from baseline in FVC (mL)			
▪ Week 12	– 25.5 (15.7)	– 25.4 (9.8)	– 78.8 (11.3)
▪ Week 24	– 58.2 (19.6)	– 52.8 (9.8)	– 106.4 (11.4)
Rate of decline in FVC, mL/24 weeks	– 66.7	– 52.4	– 103.2
Adjudicated confirmed or suspected idiopathic acute exacerbation over 24 weeks, n (%)	5 (3.7)*	4 (0.6)	9 (2.1)
Absolute decline in FVC ≥ 5% predicted or death over 24 weeks, n (%)	69 (50.7)	190 (29.8)	174 (41.1)
Death over 24 weeks, n (%)	15 (11.0)	13 (2.0)	8 (1.9)

* In addition, 5 (3.7%) of patients in INSTAGE had an adjudicated confirmed or suspected acute exacerbation over 24 weeks that was categorized as having a specific trigger rather than being idiopathic. In the INSTAGE trial, acute exacerbations could be classified by an independent adjudication committee as idiopathic or triggered based on the criteria described in Collard et al., *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 263–275. In the INPULSIS trials, acute exacerbations were required to be idiopathic by definition, based on criteria similar to those described in Collard et al., *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 636–643, and were reviewed by an independent adjudication committee.

Conclusions: Based on data from the INSTAGE and INPULSIS trials, nintedanib appeared to have a similar effect on FVC decline over 24 weeks, and a similar safety and tolerability profile, in patients with IPF and more or less impairment in gas exchange.

* presented at ATS 2019

P167 Efficacy and safety of nintedanib in the elderly patient with IPF*

Autoren Bonella F¹, Bendstrup E², Bargagli E³, Stansen W⁴, Quaresma M⁵, Orsatti L⁵, Glaspole I⁶

Institute 1 Interstitial and Rare Lung Disease Unit, Ruhrländklinik, University Hospital, Duisburg-Essen University, Germany; 2 Department of Respiratory Diseases and Allergy, Aarhus University Hospital, Denmark; 3 Section of Respiratory Diseases and Lung Transplantation, Department of Clinical Medicine and Neurosciences, Siena University Hospital, Siena, Italy; 4 Boehringer Ingelheim GmbH & Co. Kg, Ingelheim am Rhein, Germany; 5 Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Germany; 6 Department of Allergy, Immunology and Respiratory Medicine, Alfred Health, and Department of Medicine, Monash University, Melbourne, Victoria, Australia
DOI 10.1055/s-0039-3403289

Introduction: Elderly patients with IPF are more likely to be frail, have comorbidities, and experience side-effects from medications. Older age may be a barrier to initiating antifibrotic therapy.

Aim: To investigate the efficacy and safety of nintedanib 150 mg bid in elderly patients with IPF.

Methods: Data were pooled from the periods of the TOMORROW trial (NCT00514683) (52 weeks), INPULSIS trials (NCT01335464, NCT01335477) (52 weeks), INMARK trial (NCT0278847) (12 weeks) and a Phase IIIb trial (NCT01979952) (~ 6 months) in which patients were randomised to nintedanib or placebo. Subgroup analyses were conducted in patients aged < 75 vs. ≥ 75 years at baseline.

Results: At baseline, mean FVC was 82.2% and 87.7% predicted in patients aged < 75 years (n = 1364) and ≥ 75 years (n = 326), respectively. Nintedanib reduced the annual rate of decline in FVC by > 50% in both age subgroups, with no difference observed between subgroups (► Fig. 1). The adverse event profile of nintedanib was similar in both subgroups, but a greater proportion of patients aged ≥ 75 years discontinued treatment due to adverse events (26.4% with nintedanib, 12.2% with placebo) than patients aged < 75 years (16.0% with nintedanib, 10.8% with placebo).

Conclusions: Nintedanib has the same benefit on reducing the progression of IPF in patients aged ≥ 75 years as in younger patients. Proactive management of adverse events is important to help maintain patients on antifibrotic therapy.

* presented at ERS 2019, † presenting on behalf of the authors

P168 Association between weight loss and decline in FVC in patients with IPF*

Autoren Costabel U¹, Crestani B², Cottin V³, Thibault R⁴, Lederlin M⁵, Vernhet L⁶, Stansen W⁷, Quaresma M⁸, Jouneau S⁹

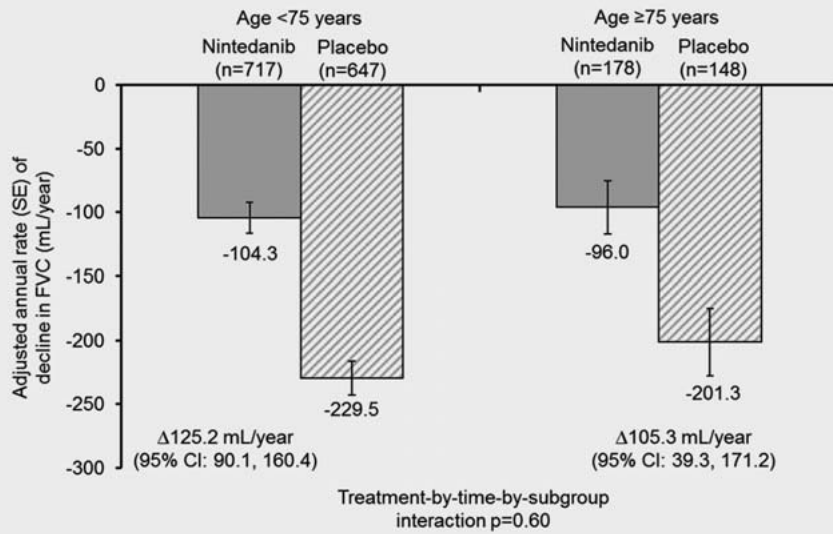
Institute 1 Ruhrländklinik, University Hospital, University of Duisburg-Essen, Germany; 2 Hôpital Bichat, Pneumologie, Paris, France; 3 National Reference Centre for Rare Pulmonary Diseases, Louis Pradel Hospital, Hospices Civils de Lyon, Claude Bernard University Lyon 1, Lyon, France; 4 Numecan Institute, Inra, Inserm, Univ Rennes, Nutrition Unit, Chu Rennes, Rennes, France; 5 Department of Radiology, Pontchaillou Hospital, Rennes 1 University, Rennes, France; 6 Univ Rennes, Chu Rennes, Inserm, Ehesp, Irset (Institut de Recherche En Santé, Environnement et Travail), Rennes, France; 7 Boehringer Ingelheim GmbH & Co. Kg, Ingelheim am Rhein, Germany; 8 Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Germany; 9 Hôpital Pontchaillou – Chu de Rennes, Irset Umr 1085, Université de Rennes 1, Rennes, France
DOI 10.1055/s-0039-3403290

Introduction: Weight loss has been associated with worse survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF).

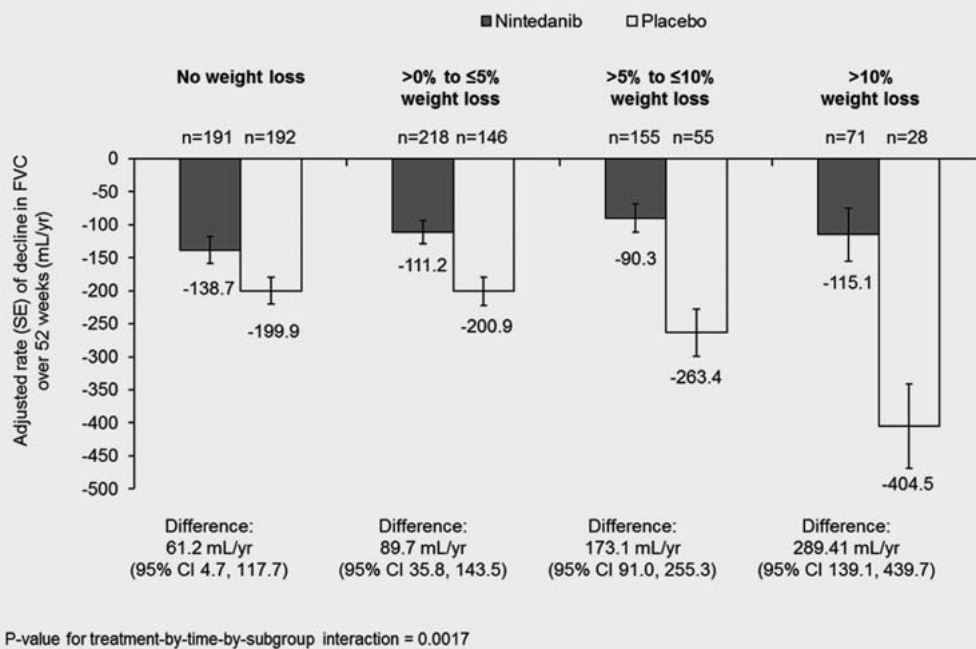
Aim: To assess the association between weight loss and disease progression measured as decline in forced vital capacity (FVC) in patients with IPF in the INPULSIS trials.

Methods: In post-hoc analyses, we assessed the rate of decline in FVC (mL/yr) over 52 weeks in subgroups by weight loss from baseline over 52 weeks (weight gain/no weight loss; 0 to ≤ 5% weight loss; > 5 to ≤ 10% weight loss; > 10% weight loss) using random coefficient regression.

Results: Among 421 patients in the placebo group, the proportions with no, 0 to ≤ 5%, > 5 to ≤ 10% and > 10% weight loss over 52 weeks were 45.6%, 34.7%, 13.1% and 6.7%, respectively. At baseline, subgroups with greater weight loss over 52 weeks had a higher mean age, lower proportion of males, lower mean DLco % predicted and lower mean FVC % predicted. In the placebo group, the mean rate of decline in FVC over 52 weeks increased with increasing weight loss (► Fig. 1). In contrast, similar rates of decline in FVC were observed in nintedanib-treated patients (n = 635) irrespective of weight loss.



► Fig. 1



► Fig. 1 Rate of decline in FVC (mL/yr) over 52 weeks in the INPULSIS trials in subgroups by weight loss over 52 weeks.

Conclusion: In the INPULSIS trials, patients with greater weight loss showed faster disease progression when treated with placebo, and a more pronounced treatment effect of nintedanib.

* presented at ERS 2019, † presenting on behalf of the authors

P169 Relationship between body mass index (BMI) and decline in FVC in patients with IPF*

Autoren Gläser S¹, Jouneau S², Crestani B³, Thibault R⁴, Lederlin M⁵, Vernhet L⁶, Stansen W⁷, Quaresma M⁸, Cottin V⁹

Institute 1 Klinik für Innere Medizin, Pneumologie und Infektiologie, Vivantes Klinikum, Berlin, Germany; 2 Hôpital Pontchaillou – Chu de Rennes, Irset Umr 1085, Université de Rennes 1, Rennes, France; 3 Hôpital Bichat, Pneumologie, Paris, France; 4 Numecan Institute, Inra, Inserm, Univ Rennes, Nutrition Unit, Chu Rennes, France; 5 Department of Radiology, Pontchaillou Hospital, Rennes 1 University, Rennes, France; 6 Univ Rennes, Chu Rennes, Inserm, Ehesp, Irset (Institut de Recherche En Santé, Environnement et Travail), Rennes, France; 7 Boehringer Ingelheim GmbH & Co. Kg, Ingelheim am Rhein, Germany; 8 Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Germany; 9 National Reference Centre for Rare Pulmonary Diseases, Louis Pradel Hospital, Hospices Civils de Lyon, Claude Bernard University Lyon 1, Lyon, France

DOI 10.1055/s-0039-3403291

Introduction: Lower BMI may be associated with worse prognosis in patients with IPF.

Aim: To assess the association between BMI at baseline and decline in FVC in patients with IPF in the INPULSIS trials.

Methods: In post-hoc analyses, we assessed the rate of decline in FVC (mL/yr) over 52 weeks in subgroups of patients by BMI below and above the median of the trial population at baseline (27 kg/m²) using random coefficient regression.

Results: At baseline, mean FVC was similar between patients with BMI < 27 kg/m² (n = 486; mean BMI: 24.1) and ≥ 27 kg/m² (n = 575; mean BMI: 31.1) (2696 and 2739 mL, respectively). Compared with patients with BMI ≥ 27 kg/m², those with BMI < 27 kg/m² had lower mean DLco (45.8% vs. 48.5% predicted), and greater proportions were of Asian race (51% vs. 13%), had never smoked (31% vs. 26%) and had emphysema (44% vs. 35%). In the placebo group, the mean [SE] rate of decline in FVC over 52 weeks was greater in patients with BMI < vs. ≥ 27 kg/m² (-266.24 [18.68] vs. -183.06 [19.11] mL/yr). In the nintedanib group, the mean [SE] rate of decline in FVC was similar in patients with BMI < vs. ≥ 27 kg/m² (-108.48 [16.24] vs. -117.69 [14.82] mL/yr, respectively).

Conclusion: In the INPULSIS trials, patients with BMI below the median at baseline showed faster disease progression when treated with placebo, and a more pronounced treatment effect of nintedanib, compared to patients with BMI above the median at baseline.

* presented at ERS 2019, † presenting on behalf of the authors

P170 Correlation between home and clinic spirometry in subjects with IPF: results from the INMARK trial*

Autoren Koschel D¹, Maher TM², Cottin V³, Russell AM⁴, Corte T⁵, Hammerl P⁶, Michael A⁷, Rohr KB⁸, Quaresma M⁸, Stowasser S⁸, Noth I⁹

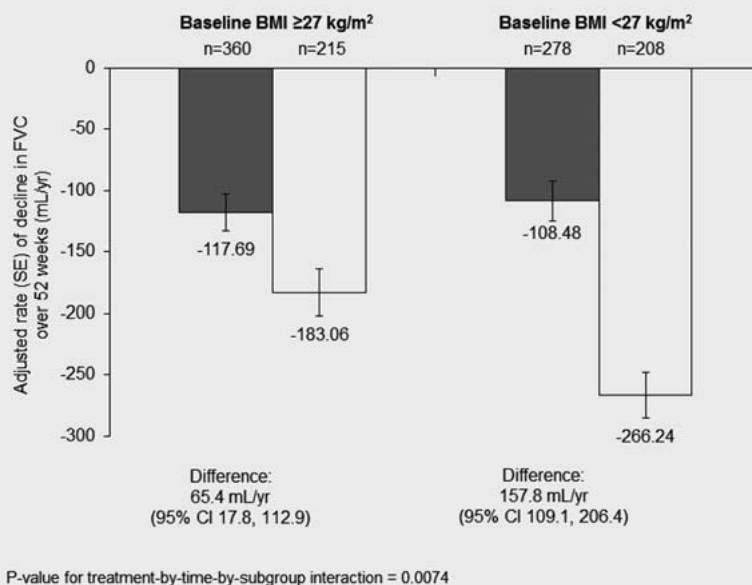
Institute 1 Department of Respiratory Medicine, Fachkrankenhaus Coswig; 2 National Heart and Lung Institute, Imperial College London, UK and National Institute for Health Research Clinical Research Facility, Royal Brompton Hospital, London, UK; 3 National Reference Center for Rare Pulmonary Diseases, Louis Pradel Hospital, Hospices Civils de Lyon, Claude Bernard University Lyon 1, Lyon, France; 4 Division of Respiratory Medicine, Imperial College Healthcare NHS Trust, London, UK; 5 Royal Prince Alfred Hospital, Camperdown, New South Wales, Australia and University of Sydney, New South Wales, Australia; 6 Lungenfachklinik Immenhausen, Immenhausen, Germany; 7 Syneos Health, Farnborough, UK; 8 Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Germany; 9 Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Virginia, Charlottesville, Virginia, USA

DOI 10.1055/s-0039-3403292

Introduction: Frequent home-based spirometry may provide more accurate estimates of lung function in patients with IPF than intermittent spirometry performed at clinic visits.

Aim: To assess the relationship between home and clinic spirometry in the INMARK trial.

Methods: Subjects with IPF and FVC ≥ 80% predicted were randomised to receive nintedanib or placebo for 12 weeks, followed by open-label nintedanib for 40 weeks. Subjects were asked to perform home spirometry at least once a week and ideally daily. Clinic spirometry was conducted at baseline and weeks 4, 8, 12, 16, 20, 24, 36 and 52. Correlations between home and clinic measurements of FVC (mL) and FEV₆ (mL) at each time point, and between home-



► **Fig. 1** Rate of decline in FVC (mL/yr) over 52 weeks in the INPULSIS trials by BMI below and above the median of the trial population at baseline.

and clinic-measured rates of FVC decline at each time point, were assessed using Pearson correlation coefficients (*r*).

Results: Among all treated subjects (*n* = 346), strong correlations were observed between home and clinic measurements of FVC (*r* = 0.72 to 0.84) and FEV₆ (*r* = 0.71 to 0.85) at all time points. In the 116 subjects treated with nintedanib for 52 weeks, home- and clinic-measured rates of FVC decline were – 127 and – 89 mL/52 weeks, respectively, and the home-measured rate of FEV₆ decline was – 113 mL/52 weeks. Correlations between rates of FVC decline based on home versus clinic spirometry were weak but increased over 52 weeks (*r* = 0.00 and *r* = 0.26 for the rate of decline over 4 and 52 weeks, respectively).

Conclusions: In subjects with IPF and preserved FVC, home and clinic measurements of FVC and FEV₆ at visits over 52 weeks were strongly correlated. These data suggest that home-based spirometry might be a feasible way to monitor lung function in patients with IPF over 52 weeks.

* presented at ERS 2019, † presenting on behalf of the authors

P171 Effect of nintedanib on biomarkers of extracellular matrix (ECM) turnover and FVC decline in patients with IPF: results from the INMARK study*

Autoren Pfeifer M¹, Maher TM², Stowasser S³, Nishioka Y⁴, White ES⁵, Cottin V⁶, Noth I⁷, Selman M⁸, Rohr KB³, Wachtlin D⁹, Ittrich C¹⁰, Diefenbach C¹⁰, Jenkins RG¹¹

Institute 1 Center for Pulmonology, Clinic Donaustauf, University of Regensburg; 2 National Institute for Health Research Respiratory Biomedical Research Unit, Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust; National Heart and Lung Institute, Imperial College, London, UK; Fibrosis Research Group, National Heart and Lung Institute, Imperial College, London, UK; 3 Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Germany; 4 Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima University, Tokushima, Japan; 5 University of Michigan, Division of Pulmonary & Critical Care Medicine, Ann Arbor, Michigan, USA; 6 National Reference Center for Rare Pulmonary Diseases, Louis Pradel Hospital, Hospices Civils de Lyon, Claude Bernard University Lyon 1, Lyon, France; 7 Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Virginia, Charlottesville, Virginia, USA; 8 Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias „Ismael Cosío Villegas“, Mexico City, Mexico; 9 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. Kg, Ingelheim am Rhein, Germany; 10 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. Kg, Biberach an der Riss, Germany; 11 National Institute for Health Research Respiratory Biomedical Research Centre, City Campus, Nottingham University Hospital, Nottingham, UK

DOI 10.1055/s-0039-3403293

Rationale: The pathogenesis of IPF involves excess accumulation of ECM in the lungs. Degradation of ECM generates free-circulating protein fragments called neoepitopes. In the PROFILE study, a higher rate of increase in certain neoepitopes, including CRPM, over 3 months was predictive of mortality. The INMARK trial investigated changes in neoepitopes as predictors of IPF disease progression and the effect of nintedanib on these biomarkers.

Methods: Subjects with IPF and FVC ≥ 80% predicted were randomized 1:2 to nintedanib or placebo for 12 weeks followed by open-label nintedanib for 40 weeks. The primary endpoint was the rate of change in CRPM from baseline to week 12. The key secondary endpoint was the proportion of subjects with disease progression (absolute decline in FVC ≥ 10% predicted or death) over 52 weeks.

Results: In the randomized treatment period, 116 and 230 subjects were treated with nintedanib and placebo, respectively. The majority were male (75.7%), white (61.8%) and ex-smokers (68.8%); at baseline, mean (SD) FVC was 97.5 (13.5) % predicted and DLco was 64.0 (19.8) % predicted. The adjusted rate (SE) of change in log₁₀ transformed serum CRPM values from baseline to week 12 was – 0.00257 (0.00232) with nintedanib and – 0.00190 (0.00165) with placebo (difference – 0.00066 [95% CI: – 0.00621, 0.00488]; *p* = 0.81). Less subjects who initially received nintedanib had disease progression over 52 weeks (► **Table 1**). In subjects who initially received placebo, 36.0% with rising versus 26.4% with stable/falling CRPM over 12 weeks (*n* = 89 and *n* = 140, respectively) had disease progression at week 52

(*p* = 0.0428). The adjusted rate (SE) of change in FVC was + 5.9 (18.5) mL/12 weeks in the nintedanib group and – 70.2 (13.1) mL/12 weeks in the placebo group (difference 76.1 mL/12 weeks [95% CI: 31.7, 120.4]; *p* = 0.0008).

► **Table 1**

Initial 12-week period	Nintedanib (n = 116)	Placebo (n = 230)
Mean (SD) change from baseline in FVC at week 12, mL	– 1.4 (172.9)	– 72.6 (227.5)
Adjusted rate (SE) of change in FVC (mL/12 weeks)	5.9 (18.5)	– 70.2 (13.1)
▪ Difference (95% CI) in adjusted rate of change in FVC	76.1 (31.7, 120.4)	
▪ p-value for difference in adjusted rate of change in FVC	0.0008	
Overall 52-week period	Nintedanib (n = 116)	Placebo/Nintedanib (n = 230)
FVC decline ≥ 10% predicted or death over 52 weeks, n (%)	29 (25.0)	70 (30.4)
▪ Odds ratio (95% CI)*	0.77 (0.46, 1.27)	
▪ p-value	0.3116	
Mean (SD) change from baseline in FVC at week 52, mL	– 105.0 (243.7)	– 111.1 (250.8)
Adjusted annual rate (SE) of change in FVC (mL/year)	– 88.8 (23.9)	– 104.1 (17.0)
▪ Difference (95% CI) in adjusted rate of change in FVC	15.3 (– 42.5, 73.0)	
▪ p-value for difference in adjusted rate of change in FVC	0.6027	

Not all patients provided data for all analyses.

* Based on logistic regression with terms log₁₀ transformed baseline serum CRPM and treatment.

Conclusions: In the INMARK trial, treatment of subjects with nintedanib did not result in a different rate of change in serum CRPM over 12 weeks compared with placebo. In subjects who initially received placebo, rising CRPM over 12 weeks was associated with disease progression over 52 weeks, consistent with the PROFILE study. The rate of decline in FVC was lower in subjects treated with nintedanib versus placebo over 12 weeks and similar to that observed in the INPULSIS trials in both groups over 52 weeks.

* presented at ATS 2019

P172 Blood biomarkers predicting disease progression in patients with IPF: data from the INMARK trial*

Autoren Prasse A¹, Maher TM², Jenkins RG³, Cottin V⁴, Nishioka Y⁵, Noth I⁶, Selman M⁷, Song JW⁸, Ittrich C⁹, Diefenbach C⁹, Rohr KB¹⁰, Stowasser S¹⁰, White ES¹¹

Institute 1 Department of Respiratory Medicine, MHH Hannover Medical School; 2 National Heart and Lung Institute, Imperial College London, UK; National Institute for Health Research Clinical Research Facility, Royal Brompton Hospital, London, UK; 3 National Institute for Health Research Respiratory Biomedical Research Centre, City Campus, Nottingham University Hospital, Nottingham, UK; 4 Respiratory Diseases Department, National Reference Center for Rare Pulmonary Diseases, Respiratory Diseases Department, Louis Pradel Hospital, Claude Bernard Lyon 1 University, Lyon, France; 5 Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima University, Tokushima, Japan; 6 Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Virginia, Charlottesville, Virginia, USA; 7 Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Mexico City, Mexico; 8 Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Asan Medical Centre, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, South Korea; 9 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. Kg, Biberach an der Riss, Germany; 10 Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Germany; 11 University of Michigan, Division of Pulmonary and

Critical Care Medicine, Ann Arbor, Michigan, USA

DOI 10.1055/s-0039-3403294

Introduction: The INMARK trial investigated biomarkers as predictors of disease progression in patients with IPF and preserved lung volume.

Aim: To assess the association between baseline values of biomarkers of extracellular matrix turnover, inflammation and epithelial dysfunction and disease progression in the INMARK trial.

Methods: Subjects with IPF and FVC \geq 80% predicted were randomised 1:2 to receive nintedanib 150 mg bid or placebo for 12 weeks followed by open-label nintedanib for 40 weeks. The association between baseline levels of biomarkers and the proportion of subjects with disease progression (absolute decline in FVC \geq 10% predicted or death) over 52 weeks was assessed in the placebo group using a logistic regression analysis with the baseline value of the biomarker as a linear covariate.

Results: A total of 230 subjects (mean [SD] baseline FVC 98.0 [12.6] % predicted) received placebo for 12 weeks followed by open-label nintedanib for 40 weeks, of whom 70 (30.4%) had disease progression over 52 weeks. Baseline C-reactive protein degraded by MMP-1/8 (CRPM), collagen 3 degraded by MMP-9 (C3M), C-reactive protein (CRP), Krebs von den Lungen-6 (KL-6) and surfactant protein D (SP-D) were significantly associated with disease progression over 52 weeks (► **Table 1**).

Conclusions: Levels of CRPM, C3M, CRP, KL-6 and SP-D may be predictors of disease progression in patients with IPF and limited FVC impairment.

* presented at ERS 2019, † presenting on behalf of the authors

► **Table 1** Association between baseline levels of biomarkers and the proportion of patients with disease progression (absolute decline in FVC \geq 10% predicted or death) over 52 weeks in patients randomised to receive placebo for 12 weeks followed by open-label nintedanib for 40 weeks.

Biomarker	Odds ratio (95% CI)
Collagen 1 degraded by MMP-2/9/13 (C1M) (ng/mL)	18.19 (0.09, 5943.18)
Collagen 3 degraded by MMP-9 (C3M) (ng/mL)	10.62 (1.27, 102.51)*
C-reactive protein degraded by MMP-1/8 (CRPM) (ng/mL)	7.6 (1.26, 56.83)*
Intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) (ng/mL)	4.13 (0.37, 48.42)
Surfactant protein D (SP-D) (ng/mL)	3.36 (1.25, 9.58)*
Krebs von den Lungen-6 (KL-6) (U/mL)	3.27 (1.19, 9.3)*
C-reactive protein (CRP) (mg/L)	1.89 (1.05, 3.46)*
Biglycan degraded by MMP (BGM) (ng/mL)	1.86 (0.67, 5.58)
Collagen 3 degraded by ADAMTS-1/4/8 (C3A) (ng/mL)	1.85 (0.38, 15.64)
Collagen 6 degraded by MMP-2/9 (C6M) (ng/mL)	1.48 (0.47, 4.76)
Lysyl oxidase-like 2 (LXOL2) (ng/mL)	1.41 (0.49, 4.22)
N-terminal propeptide of type III collagen (Pro-C3) (ng/mL)	1.17 (0.19, 7.1)
N-terminal propeptide of type VI collagen (Pro-C6)	0.58 (0.13, 2.48)
Neutrophil-specific elastin fragments (NE-EL) (ng/mL)	0.68 (0.29, 1.58)
Collagen 5 degraded by MMP-2/9 (C5M) (ng/mL)	0.68 (0.17, 2.97)
Citrullinated vimentin degraded by MMP-2/8 (VICM)	0.94 (0.42, 2.05)

Analyses in subjects who were randomised to placebo and received \geq 1 dose of study drug. Data were log₁₀ transformed (or negative reciprocal root transformed for C1M) before analysis. Odds ratios relate to the effect of a ten-fold increase in the variable (except C1M). ADAMTS, a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs; MMP: matrix metalloproteinase. *p < 0.05.

P165 Nintedanib plus sildenafil versus nintedanib alone in patients with IPF and severely impaired gas exchange: subgroup analysis by right heart dysfunction*

Autoren Behr J¹, Kolb M², Song JW³, Luppi F⁴, Schinzel B⁵, Stowasser S⁵, Quaresma M⁵, Martinez FJ⁶

Institute 1 Medizinische Klinik und Poliklinik V, University of Munich, LMU and Asklepios Klinik München-Gauting, Member of the German Center for Lung Research, Germany; 2 McMaster University and St. Joseph's Healthcare, Hamilton, Ontario, Canada; 3 Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, South Korea; 4 University Hospital of Modena, Modena, Italy; 5 Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim, Germany; 6 Weill Cornell Medicine, New York, USA

DOI 10.1055/s-0039-3403295

Rationale: Data from STEP-IPF in patients with IPF and DLco < 35% predicted suggested that sildenafil may be associated with benefits on exercise capacity and health-related quality of life (HRQL) versus placebo in patients with right ventricular systolic dysfunction (RVSD) or right ventricular hypertrophy (RVH). In the INSTAGE trial, patients with IPF and DLco ≤ 35% predicted received nintedanib plus sildenafil or nintedanib alone for 24 weeks, stratified by the presence of echocardiographic signs of right heart dysfunction (RHD) (defined as ≥ 1 of RVSD, RVH, right ventricular dilatation, paradoxical septum motion, right atrium enlargement). Nintedanib plus sildenafil was not associated with significant benefits on HRQL versus nintedanib alone; however, in an exploratory analysis associated with stabilisation in brain natriuretic peptide (BNP) and reduced FVC decline. We assessed whether the presence of RHD at baseline influenced the effects.

Methods: Changes from baseline in St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) total score, FVC at weeks 12 and 24, BNP at week 24; time to absolute FVC ≥ 5% predicted or death; and time to relative FVC decline ≥ 10% predicted or death were assessed in patients with and without signs of RHD at baseline.

Results: In total, 117 patients (nintedanib plus sildenafil 61; nintedanib 56) had signs of RHD and 156 (76; 80) did not. In both subgroups, nintedanib plus sildenafil had a numerically greater effect on change in SGRQ at week 24 and all endpoints related to FVC versus nintedanib alone. There was a significant treatment-by-subgroup-by-time (TST) interaction for change in BNP at week 24, indicating a significantly greater effect of nintedanib plus sildenafil versus nintedanib alone in patients with RHD at baseline (► **Table 1**). Significant TST interactions were also observed for change in BNP at week 24 in patients with versus without RVSD (n = 44 and n = 229), respectively) and with versus without RVH (n = 53 and n = 219), respectively).

Conclusions: In patients with IPF and severely impaired gas exchange, nintedanib plus sildenafil had a numerically greater effect on FVC decline than nintedanib alone in patients with and without signs of RHD at baseline and the benefit on reducing BNP was more pronounced in patients with RHD, or specifically with RVSD or RVH, at baseline.

* presented at ATS 2019

► **Table 1**

	Echocardiographic signs of right heart dysfunction			No echocardiographic signs of right heart dysfunction			Treatment-by-subgroup-by-time interaction p-value
	Nintedanib + sildenafil	Nintedanib alone		Nintedanib + sildenafil	Nintedanib alone		
	Mean (SE) change from baseline	Mean (SE) change from baseline	Difference (95% CI)	Mean (SE) change from baseline	Mean (SE) change from baseline	Difference (95% CI)	
SGRQ total score							
week 12	-0.45 (1.54)	-0.45 (1.63)	-0.01 (-4.41, 4.40)	-1.91 (1.35)	-0.95 (1.30)	-0.96 (-4.65, 2.72)	0.7435
week 24	0.76 (1.79)	3.28 (1.91)	-2.52 (-7.67, 2.63)	-0.16 (1.50)	1.93 (1.47)	-2.10 (-6.23, 2.04)	0.8999
BNP, ng/L, week 24	-18.3 (18.3)	101.6 (18.9)	-119.9 (-171.3, -68.5)	-6.6 (15.9)	-3.0 (15.5)	-3.6 (-47.2, 40.0)	0.0009
FVC, mL							
week 12	35.4 (24.0)	-12.3 (24.8)	47.7 (-20.3, 115.6)	-13.1 (21.2)	-35.4 (20.3)	22.4 (-35.5, 80.2)	0.5772
week 24	6.5 (29.9)	-51.5 (31.4)	58.0 (-27.5, 143.5)	-39.9 (26.1)	-64.4 (25.2)	24.5 (-47.0, 96.0)	0.5541
Rate of FVC decline, mL/24 weeks*	22.9 (30.9)	-63.3 (32.1)	86.2 (-2.7, 175.0)	-50.9 (25.5)	-69.8 (24.4)	19.0 (-51.0, 88.9)	0.2918
Absolute FVC decline ≥ 5% predicted or death**	22 (36.1)	27 (48.2)	0.72 (0.41, 1.27)	21 (27.6)	42 (52.5)	0.46 (0.27, 0.78)	0.2798
Relative FVC decline ≥ 10% predicted or death	17 (27.9)	22 (39.3)	0.71 (0.38, 1.34)	18 (23.7)	28 (35.0)	0.66 (0.36, 1.19)	0.8996

* Rate of decline (slope) in FVC over the 24-week period. ** Data are n (%) of patients with an event with between-group differences expressed as hazard ratios.

P164 Does brain natriuretic peptide (BNP) at baseline influence the effects of nintedanib plus sildenafil in patients with IPF?

Autoren Behr J¹, Kolb M², Olschewski H³, Song JW⁴, Luppi F⁵, Schinzel B⁶, Stowasser S⁶, Quaresma M⁶, Martinez FJ⁷

Institute 1 Medizinische Klinik und Poliklinik V, University of Munich and Asklepios Klinik München-Gauting, Member of the German Centre for Lung Research, Germany; 2 McMaster University and St. Joseph's Healthcare, Hamilton, Ontario, Canada; 3 Ludwig Boltzmann Institute for Lung Vascular Research, Graz, Austria and Division of Pulmonology, Medical University of Graz, Graz, Austria; 4 Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, South Korea; 5 University of Milan Bicocca, San Gerardo Hospital, Asst Monza, Italy; 6 Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Germany; 7 Weill Cornell Medicine, New York, USA

DOI 10.1055/s-0039-3403296

Introduction: In the INSTAGE trial in patients with IPF and DLco \leq 35% predicted, nintedanib plus sildenafil was not associated with a significant benefit on SGRQ total score (primary endpoint) vs. nintedanib alone. However, nintedanib plus sildenafil was associated with stabilisation in BNP, a marker of right ventricular strain, and reduced decline in FVC vs. nintedanib alone.

Aim: To assess whether baseline BNP influenced the effects of nintedanib plus sildenafil vs. nintedanib alone.

Methods: In post-hoc analyses, patients with baseline BNP \leq vs. $>$ median were compared on changes from baseline in BNP at week 24 and in SGRQ total score and FVC at weeks 12 and 24; time to absolute FVC \geq 5% predicted or death; and time to relative FVC decline \geq 10% predicted or death.

Results: At baseline, median BNP was 52 ng/L; 140 patients had BNP \leq 52 ng/L and 133 had BNP $>$ 52 ng/L. All endpoints showed numerical benefits of nin-

tedanib plus sildenafil vs. nintedanib alone in both subgroups. Compared with patients with baseline BNP below the median, the combination provided a significantly greater benefit on BNP levels and a numerical benefit on FVC in patients with higher baseline BNP.

Conclusions: In patients with IPF and severely impaired gas exchange, the benefit of nintedanib plus sildenafil vs. nintedanib alone on changes in BNP and FVC seemed more pronounced in patients with baseline BNP above the median.

* presented at ERS 2019, † presenting on behalf of the authors

P160 Nintedanib in patients with chronic fibrosing Interstitial lung diseases with progressive phenotype: the INBUILD trial*

Autoren Koschel D¹, Flaherty KR², Wells AU³, Cottin V⁴, Devaraj A⁵, Inoue Y⁶, Richeldi L⁷, Walsh S⁸, Stowasser S⁹, Coeck C¹⁰, Goeldner RG¹¹, Clerisme-Beaty E⁹, Schlenker-Herzog R¹², Brown KK¹³

Institute 1 Department of Respiratory Medicine, Fachkrankenhaus Coswig, Germany; 2 Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA; 3 National Institute for Health Research Respiratory Biomedical Research Unit, Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust; National Heart and Lung Institute, Imperial College, London, UK; 4 Respiratory Diseases Department, National Reference Center for Rare Pulmonary Diseases, Respiratory Diseases Department, Louis Pradel Hospital, Claude Bernard Lyon 1 University, Lyon, France; 5 Department of Radiology, Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust, London, UK; 6 Clinical Research Center, National Hospital Organization, Kinki-Chuo Chest Medical Center, Sakai City, Osaka, Japan; 7 Fondazione Policlinico A. Gemelli Ircs, Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Italy; 8 National Heart and Lung Institute, Imperial College, London, UK; 9 Boehringer Ingelheim International

► Table 1

	Baseline BNP \leq 52 ng/L			Baseline BNP $>$ 52 ng/L			Treatment-by-subgroup-by-time interaction p-value
	Nintedanib + sildenafil	Nintedanib alone	Difference (95% CI)	Nintedanib + sildenafil	Nintedanib alone	Difference (95% CI)	
Mean (SE) change in BNP at week 24, ng/L	-5.44 (15.83)	-0.72 (17.95)	-4.72 (-50.92, 41.48)	-20.41 (19.34)	72.97 (16.33)	-93.38 (-142.11, -44.65)	0.0101
SGRQ total score							
Mean (SE) change at week 12	-1.05 (1.32)	-0.54 (1.53)	-0.50 (-4.48, 3.47)	-1.62 (1.61)	-0.93 (1.37)	-0.69 (-4.84, 3.46)	0.9501
Mean (SE) change at week 24	0.32 (1.47)	3.18 (1.71)	-2.86 (-7.31, 1.59)	0.14 (1.87)	1.77 (1.60)	-1.64 (-6.47, 3.19)	0.7146
FVC, mL							
Mean (SE) change at week 12	-18.6 (20.6)	-41.8 (23.6)	23.2 (-38.5, 84.8)	46.3 (25.0)	-13.7 (21.2)	60.0 (-4.3, 124.3)	0.4157
Mean (SE) change at week 24	-68.5 (24.8)	-75.8 (28.6)	7.3 (-67.2, 81.8)	55.3 (30.8)	-45.6 (26.3)	100.9 (21.4, 180.5)	0.0917
Rate of change in FVC, mL/24 weeks	-65.7 (23.3)	-83.1 (26.5)	17.4 (-52.7, 87.4)	46.7 (32.7)	-51.6 (27.9)	98.3 (12.9, 183.8)	0.1450
n (%) with absolute FVC decline \geq 5% predicted or death	26 (32.9)	36 (59.0)	0.48 (0.29, 0.80)*	17 (29.3)	33 (44.0)	0.65 (0.35, 1.18)*	0.3843
n (%) with relative FVC decline \geq 10% predicted or death	22 (27.8)	22 (36.1)	0.72 (0.39, 1.30)*	13 (22.4)	28 (37.3)	0.63 (0.32, 1.21)*	0.8018

* These between-group comparisons are expressed as hazard ratios.

GmbH, Ingelheim am Rhein, Germany; 10 Scs Boehringer Ingelheim Comm. V., Brussels, Belgium; 11 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Biberach, Germany; 12 Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., Ridgefield, Ct, USA; 13 Department of Medicine, National Jewish Health, Denver, Co, USA DOI 10.1055/s-0039-3403297

Introduction: Nintedanib is an approved treatment for idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). Pre-clinical data suggest that nintedanib inhibits processes fundamental to progression of lung fibrosis irrespective of the aetiology.

Aim: The INBUILD trial was designed to investigate the efficacy and safety of nintedanib in patients with various non-IPF chronic fibrosing ILDs with progressive phenotype.

Methods: Eligible patients had diffuse fibrosing lung disease of > 10% extent on HRCT, FVC \geq 45% predicted, DL_{CO} \geq 30–<80% predicted, and met \geq 1 of 4 criteria for ILD progression (► **Table 1**) in the 24 months before screening, despite treatment of ILDs in clinical practice. Patients with IPF were excluded. Subjects were randomised to receive nintedanib 150 mg bid or placebo. The primary endpoint is the annual rate of decline in FVC (mL/yr) assessed over 52 weeks. There will be two co-primary analysis populations: all subjects and subjects with a UIP-like fibrotic pattern only on HRCT.

Results: 663 patients were randomised and treated (► **Table 1**). Mean (\pm SD) age was 65.8 \pm 9.8 years, FVC was 69.0 \pm 15.7% predicted, DLco was 47.6 \pm 32.2% predicted.

Conclusions: The INBUILD trial will provide insights into the natural history and role of nintedanib in treating patients with various progressive fibrosing ILDs. Results will be presented at the congress.

* presented at ERS 2019; † presenting on behalf of the authors

Posterbegehung (PO21) – Sektion Infektiologie und Tuberkulose Pneumologische Infektiologie

P472 Impact of chronic liver disease on mortality and severity in community-acquired pneumonia (CAP) – Results from the German Competence Network CAPNETZ

Autoren Bellinghausen C¹, Pletz M², Rupp J³, Witzernath M⁴, Welsch C⁵, Zeuzem S⁵, Trebicka J⁶, Rohde G⁷

Institute 1 Medical Clinic I, Department of Respiratory Medicine, University Hospital Frankfurt; 2 Institute for Infectious Diseases and Infection Control, Jena University Hospital; Capnetz Foundation, Hannover; 3 Department of Infectious Diseases and Microbiology, University Hospital Schleswig Holstein, Lübeck; Capnetz Foundation, Hannover; 4 Department of Infectious Diseases and Pulmonary Medicine, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Berlin; Capnetz Foundation, Hannover; 5 Medical Clinic I, Department of Hepatology, University Hospital Frankfurt; 6 Medical Clinic I, Department of Hepatology, University Hospital Frankfurt; European Foundation for Study of Chronic Liver Failure, Eflclif, Barcelona, Spain; 7 Medical Clinic I, Department of Respiratory Medicine, University Hospital Frankfurt; Capnetz Foundation, Hannover; Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease Hannover (Breath), Member of the German Center for Lung Research (Dzl)

DOI 10.1055/s-0039-3403298

Community-acquired pneumonia (CAP) is a leading cause of morbidity and mortality, and the most frequent reason for hospital admission due to respiratory disease. The course of CAP can be aggravated by chronic underlying disease. Aim of this study was to analyse the impact of chronic liver disease on the severity and outcome of CAP.

We conducted a secondary analysis of the CAPNETZ study, which collected clinical and laboratory data from patients with CAP between 2001 and 2017. All cases in which the presence/absence of chronic liver disease was documented (n = 6169) were included in this analysis. Mortality rates were analysed using univariate and multivariate binary logistic regression.

Chronic liver disease was documented in 351 (5.7%) of cases. Despite significantly younger age (median 63 years, interquartile range (IQR) 49–73 vs. 72 years, IQR 63–80, $p < 0.001$) and a lower prevalence of other major comorbidities, 30-day mortality was higher in CAP patients with chronic liver disease (9.2% vs. 6.3%, odds ratio (OR) 1.55, 95% confidence interval (CI) 1.02–2.33). This difference was particularly pronounced in hospitalised patients (11.2% vs. 7.1%, OR 1.61, 95%CI 1.11–2.48). Adjusted for age, BMI, and the presence of heart failure and diabetes mellitus in multivariate analysis, the OR of 30-day mortality was 2.75 (1.73–4.37) in CAP-patients with chronic liver disease compared to those without. CURB or CRB-65 scores, were similar or even less severe in patients with chronic liver disease, and did thus not adequately reflect the increased mortality risk in chronic liver disease. The most commonly detected pathogens in both groups were *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* and *Legionella* spp. Positive blood cultures were more frequent in patients with chronic liver disease than in those without (17.5% vs. 8.6%, OR 2.26, 95%CI 1.40–3.66). Of patients with chronic liver disease, 16.3% fulfilled two or more qSOFA criteria, together with their suspected infection indicating a high risk for sepsis (vs. 11.7% in patients without chronic liver disease, OR 1.48, 95%CI 1.08–2.01).

These data show that chronic liver disease is associated with increased mortality and a more severe course in CAP, which is not adequately reflected by commonly used risk assessments for CAP.

P50 Prognostische Bedeutung eines Blutdruckabfalls innerhalb von 24 Stunden nach Krankenhausaufnahme für die Risikostratifizierung der ambulant erworbenen Pneumonie

Autoren Meiswinkel N¹, Schulte-Hubbert B², Kutschan U¹, Kolditz M¹
Institute 1 Medizinische Klinik 1, Bereich Pneumologie, Uniklinikum Dresden; 2 Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden Universitätsmukoviszidosezentrum „Christiane Herzog“ (Umc)
DOI 10.1055/s-0039-3403299

Einleitung: Daten Verlaufs der Vitalparameter innerhalb der ersten 24 h der Prädiktion des CRB-65 bei CAP existieren bisher nicht. Ziel dieser Studie war eine Evaluation des CRB-65 unter Verwendung des niedrigsten Blutdruckwertes (RR) innerhalb der ersten 24 Stunden nach Krankenhausaufnahme.

Methoden: Retrospektive Kohortenstudie aller Patienten mit CAP am Uniklinikum Dresden 2013–2014. Patienten mit Therapielimitation oder mechanischer Beatmung/Vasopressoren (MVVS) bzw. Tod innerhalb der ersten 24 h wurden ausgeschlossen. Die CRB-65-Kriterien wurden bei Erstvorstellung sowie unter Einbeziehung des niedrigsten RR innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme (als CRB-65[RR24]) ermittelt. Der primäre Endpunkt war die Notwendigkeit von MVVS während des Krankenhausaufenthaltes.

Ergebnisse: Von 294 eingeschlossenen Patienten erfüllten 28 (9.5%) den primären Endpunkt. Nur 3 (11%) dieser Patienten zeigten initial einen erniedrigten RR, wohingegen weitere 21 (75%) einen RR-Abfall innerhalb von 24 h aufwiesen. 24/178 (13%) der Patienten mit, aber nur 4/116 (3%) der Patienten ohne niedrigen RR während der ersten 24 h benötigten MVVS im Verlauf ($p = 0.004$). Der RR-Abfall war auch in der multivariaten Analyse unabhängig von den anderen Score-Parametern und evaluierten Biomarkern prädiktiv (p alle < 0.01). In der ROC-Analyse zeigte der neue CRB-65(RR24)-Score eine verbesserte Prädiktion im Vergleich zum CRB-65 (AUC 0.69 versus 0.62, $p = 0.04$). Dabei wurden 4/5 (80%) der „übersehenen“ Patienten mit MVVS, aber initialem CRB-65 Score von 0 durch die Evaluation des RR-Abfalls identifiziert (kombinierter NPV 98%).

Diskussion: Ein RR-Abfall innerhalb von 24 h nach Krankenhausaufnahme ist signifikant mit der Prognose bei CAP assoziiert, seine Berücksichtigung verbessert die Prädiktion des CRB-65. Eine wiederholte RR-Messung ist daher zur Optimierung der Sensitivität empfohlen. Patienten mit RR-Abfall sollten bis zur klinischen Stabilität stationär betreut werden.

► **Table 1** Baseline characteristics of patients in the INBUILD trial (n = 663).

Male	356 (53.7)
Age, years	65.8 ± 9.8
BMI, kg/m ²	28.3 ± 5.3
Race	
▪ White	487 (73.5)
▪ Asian	163 (24.6)
▪ Other/missing	13 (2.0)
Tobacco use	
▪ Never	329 (49.6)
▪ Former	321 (48.4)
▪ Current	13 (2.0)
Time since ILD diagnosis, years, median (25th percentile, 75th percentile)	2.5 (1.2, 5.0)
ILD diagnosis*	
▪ Hypersensitivity pneumonitis	172 (25.9)
▪ Idiopathic NSIP	125 (18.9)
▪ Unclassifiable IIP	115 (17.3)
▪ Rheumatoid arthritis-associated ILD	88 (13.3)
▪ Exposure-related ILD	39 (5.9)
▪ Systemic sclerosis-associated ILD	39 (5.9)
▪ Mixed connective tissue disease ILD	20 (3.0)
▪ Sarcoidosis	12 (1.8)
▪ Other fibrosing ILDs	53 (8.0)
Criteria for ILD progression in 24 months before screening**	
▪ Relative decline in FVC ≥ 10% predicted	337 (50.8)
▪ Relative decline in FVC ≥ 5–< 10% predicted and increased extent of fibrotic changes on imaging	194 (29.3)
▪ Relative decline in FVC ≥ 5–< 10% predicted and worsened respiratory symptoms	97 (14.6)
▪ Worsened respiratory symptoms and increased extent of fibrotic changes on imaging	241 (36.3)
▪ Missing	2 (0.3)
FVC, mL	2327 ± 737
FVC, % predicted	69.0 ± 15.7
▪ < 80% predicted	498 (75.1)
▪ ≥ 80% predicted	161 (24.3)
▪ Missing	4 (0.6)
DL _{CO} , % predicted	47.6 ± 32.2
K-BILD total score	51.2 ± 10.1
UIP-like fibrotic pattern only on HRCT***	411 (62.0)

Data are mean ± standard deviation or n (%) of randomised patients treated with ≥ 1 dose of trial drug.

* Categories shown are those provided as options on the case report form.

** As reported by the investigator on case report form: ≥ 1 category could be ticked.

*** Meeting criteria A, B and C; A and C; or B and C as follows: (A) Definite honeycomb lung destruction with basal and peripheral predominance. (B) Presence of reticular abnormality and traction bronchiectasis consistent with fibrosis with basal and peripheral predominance. (C) Atypical features are absent, specifically nodules and consolidation: ground glass opacity, if present, is less extensive than reticular opacity pattern. It was planned to randomise ≥ 400 patients with UIP-like fibrotic pattern only on HRCT and ~ 200 patients with other fibrotic patterns on HRCT.

P428 Einsatz von Ceftazidim/Avibactam (C/A) bei *Pseudomonas aeruginosa* PA-4MRGN im Bronchialsekret

Autoren Vocht F¹, Klima K², Sommerwerck U¹, Cucuz J³, Oette M¹
Institute 1 Krankenhaus der Augustinerinnen Köln; 2 Kronen-Apotheke;
3 Mvz Dr. Stein + Kollegen Mönchengladbach
DOI 10.1055/s-0039-3403300

Immer häufiger ist der Einsatz von Reserveantibiotika bei lebensbedrohlichen Infektionen durch multiresistente gramnegative Keime notwendig. Die Indikationsstellung wurde in 10 Fällen des Einsatzes von C/A bei Nachweis von PA-4MRGN im Bronchialsekret analysiert. Als objektivierbare Faktoren wurden bildgebende Verfahren, Procalcitonin und C-reaktives Protein, Bronchoskopie, Durchführung einer BAL und Neutrophilie-Nachweis vor Indikationsstellung betrachtet. In 10 von 10 Fällen lagen Röntgenaufnahmen oder Computertomographien des Thorax vor. Davon zeigten sich in 6 Fällen progrediente Infiltrate, in 4 Fällen keine bedeutende Befundänderung oder Pathologie. In 10 von 10 Fällen wurde am Tag der Anordnung CRP bestimmt, in 7 Fällen konnte eine Progredienz, in 3 Fällen ein Abfall oder gleichbleibendes Ergebnis verzeichnet werden. PCT wurde in 8 von 10 Fällen bestimmt, davon war eine Zunahme in 3 Fällen, in 1 Fall ein Abfall und in 4 Fällen keine relevante PCT-Erhöpfung nachgewiesen worden. Bronchoskopische Befunde lagen in 10 von 10 Fällen vor, in nur 3 Fällen war eine BAL erfolgt. Eine Neutrophilie lag in nur einem der drei BAL-Befunde vor. Bei 9 von 10 Patienten bestand eine ausgedehnte antibiotische Vortherapie von mindestens 4 Substanzen, bei 10 von 10 Patienten u. a. durch Meropenem. Unter C/A war in 7 von 10 Fällen ein CRP-Abfall zu verzeichnen, in 3 Fällen eine konstante Erhöhung oder Zunahme. Im radiologischen Verlauf war in 3 der 6 pathologischen Initialbefunde eine Verbesserung ersichtlich, in 2 Fällen kam es zu keiner Befundbesserung, ein Patient verstarb. In 9 von 10 Fällen erfolgte eine Rücksprache zwischen Arzt und Apotheker. Im Krankenhaus wurde in der Zwischenzeit eine infektiologische Visite (Arzt, Apotheker, Mikrobiologe) etabliert. Die Indikationsstellung von Reservetherapeutika bei PA-4MRGN sollte durch die infektiologische Visite mithilfe von Behandlungsstandards festgelegt werden.

P259 IMS Analysen von Volatilen Krankheitsmarkern aus nasaler Luft oder Ausatemluft

Autoren Becher G¹, Gerber R², Purkhart R³, Junghans T⁴, Graupner R²
Institute 1 Becherconsult und Graupner Medical Solutions; 2 Graupner Medical Solutions; 3 Ifu Institut; 4 Helios-Kliniken Aue
DOI 10.1055/s-0039-3403301

Einführung: Die Möglichkeit einer Erkennung von spezifischen volatilen Markern aus dem Headspace von Bakterienkulturen in vitro oder der Atemluft ist sicher nachgewiesen. Die Frage bleibt, inwiefern die gemessenen Marker vom Bakterium stammen, vom Wirt oder aus der Wirts-Erreger-Wechselwirkung. Die Studie war angelegt zu prüfen, inwiefern die Probenahme direkt aus der vermuteten Lokalisation der Infektion oder auch allgemein am Erkrankten möglich ist.

Methoden: Patienten in einer Notfallaufnahme wurden unabhängig von ihrer Erkrankung zu einer Atemluftprobe am GC-IMS gebeten, sowohl nasale Absaugung als auch Single Breath Test. Die im Spektrogramm der IMS gefundenen Peaks wurden mit einer Software nach dem Prinzip der Support Vector Machine in Cluster zusammengefasst und auf statistischen Unterschied zwischen den Gruppen getestet. Der tatsächliche bakterielle Befall wurde mittels Nasen-Rachen-Abstrich überprüft. Die Klassifikation wurde überprüft mit Kreuzvalidierung nach der leave-one-out Methode.

Das Augenmerk der Studie zielte darauf, Unterschiede im Auftreten der Cluster zwischen nasaler Absaugung und aktivem Atemmanöver zu prüfen.

Ergebnisse: In Auswertung der nasalen und oral-bronchialen Luftproben wurden die Spektrogramme auf Vorhandensein der spezifischen Cluster für MRSA, VRE und *E. coli* überprüft. Es zeigte sich, dass sowohl die Herkunft der Probe differenziert werden konnte als auch das Auftreten identischer Keimspezifischer Cluster, mit mindestens drei identischen Markern.

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse der oralen Probenahme nach aktiver Expiration als auch passiver nasaler Absaugung sind gleichartig empfindlich

für eine infektiöse Erkrankung. Es besteht die Annahme, dass für einen Screeningtest eine allgemeine Probe aus Nasenluft auch bei einer Lokalisation außerhalb des Respirationstraktes spezifisch genug ist. Eine solche Methode ist mit arbeitsunabhängig.

P311 Nichttuberkulöse Mykobakteriosen durch *M. xenopi* – eine Übersicht behandelter Erkrankungen aus dem RKK Stuttgart

Autoren Ubl B¹, Zenner M¹, Klemm T², Ewers T¹, Damm M¹, Hetzel M¹
Institute 1 Klinik für Pneumologie, Internistische Intensivmedizin, Beatmungsmedizin und Allgemeine Innere Medizin, Krankenhaus vom Roten Kreuz Stuttgart; 2 Labor. Prof. Enders. und Kollegen Mvz, Stuttgart
DOI 10.1055/s-0039-3403302

Einleitung: Nichttuberkulöse Mykobakteriosen sind ubiquitär verbreitet, weisen in ihrem Vorkommen jedoch große regionale Unterschiede auf. Wir berichten von 16 Fällen mit einer *Mycobacterium xenopi*-Erkrankung aus dem Stuttgarter Raum.

Ergebnisse: *M. xenopi* fanden wir im Bronchialsekret oder Biopsiematerial von 29 Patienten. 16 P. erfüllten die Diagnosekriterien nach ATS/ERS. Die P. mit NTM waren im Durchschnitt 67 Jahre alt, überwiegend männlich (81%), und alle waren Raucher oder Ex-Raucher. 90% der P. hatten eine COPD 2–3 nach GOLD. Die FEV1 lag im Durchschnitt bei 1,67 ± 0,88 Liter. Bei 5 dieser P. wurde keine Indikation zur Therapie gestellt. Bei 2 P. wurde eine Therapie begonnen, sie starben wegen exazerbierter COPD. Bei einem P. wurde die Therapie wegen Unverträglichkeit abgebrochen. Bei 2 P. ist die Behandlung noch nicht abgeschlossen. 2 P. waren „lost to follow up“. Nur bei 4 P. wurde die Behandlung abgeschlossen mit einer „microbiological cure“, ein weiterer P. ohne Nachweis negativer Kulturen wurde als „clinical cure“ klassifiziert und die Behandlung nach 292 Tagen abgebrochen. Bei den 4 P. mit „microbiological cure“ wurden nach durchschnittlich 320 Tagen (95%-Konfidenzintervall 312–327 T.) keine Mykobakterien mehr nachgewiesen. Die mittlere Therapiedauer der 4 P. lag bei 424 Tagen (95% Konfidenzintervall 411–436 T.). In 82% der Fälle mit Resistenzogramm gab es bei 36% der Fälle eine ETB-Resistenz, bei 9% eine INH-Res. und bei 18% der Fälle eine PZA-Res. In 36% der Fälle wurde die Therapie im Verlauf umgestellt. 82% der Patienten erhielten eine 3-fach-Therapie nach der Deutschen Leitlinie, 18% eine 4-fach-Therapie nach der aktuelleren BTS Leitlinie.

Diskussion: Die P. waren überwiegend männlich mit schwerer COPD und kavernöser Erkrankung. Wir konnten nur bei 4 unseren 11 in den letzten 7 Jahren behandelten Patienten eine „microbiological cure“ dokumentieren, bei einem weiteren Patienten stellten wir eine „clinical cure“ fest. Wir haben bei etwa 69% der Patienten eine Therapie begonnen, die nur von 45% der Patienten leitliniengerecht abgeschlossen wurde. Ein Wechsel des Therapieregimes war häufig notwendig. Behandlungsbedürftige P. mit *M. xenopi* sind schwer zu behandeln und haben eine ungünstige Prognose.

P358 Pulmonale Infektion mit *Mycobacterium simiae* als unerwünschte Arzneimittelwirkung durch Pembrolizumab – eine Fallstudie

Autoren Wintermantel T¹, Blank S¹, Sommerwerck U¹
Institut 1 Krankenhaus der Augustinerinnen Köln
DOI 10.1055/s-0039-3403303

Das *Mycobacterium simiae* (*M. simiae*) ist eines von mehr als 150 bekannten nicht-tuberkulösen Mykobakterien (NTM). *M. simiae* ist eine seltene NTM-Spezies und konnte erstmalig 1965 bei Rhesusaffen isoliert werden. In der Literatur finden sich wenige beschriebene Fälle einer symptomatischen, atypischen pulmonalen Mykobakteriose mit *M. simiae*.

Pembrolizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, welcher seit 2017 in Deutschland zur Monotherapie für die Erstlinientherapie des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (Non Small Cell Lung Cancer, NSCLC) mit hoher Tumor-PD-L1-Expression zugelassen ist. Pembrolizumab ist ein Immun-Checkpoint-Inhibitor, speziell PD-1-Inhibitor, welcher mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt wird.

Berichtet wird in dieser Fallstudie von einer 78-jährigen Patientin, welche unter der Therapie mit Pembrolizumab eine pulmonale Infektion mit *M. simiae*

entwickelte. Zum Zeitpunkt des erstmaligen Nachweises von *M. simiae* bestand die Therapie mit Pembrolizumab für 12 Monate als Zweitlinientherapie bei einem Adenokarzinom des linken Lungenoberlappens (Stadium IVa).

Die Patientin stellte sich aufgrund einer progredienten Dyspnoe seit mehreren Monaten verbunden mit produktivem Husten mit grünlichem Auswurf stationär in unserem Haus vor.

In zwei konsekutiven bronchoalveolären Lavagen gelangen der Nachweis von *M. simiae*. CT-morphologisch fanden sich beidseitige progrediente Konsolidierungen der Oberlappen bei gleichzeitiger totaler Regredienz des Tumors. Wir leiteten nach intensiver infektiologischer Rücksprache eine (antibiotische) Dreifach-Therapie mit Moxifloxacin, Cotrimoxazol und Clofazimine ein. Die Immuntherapie wurde pausiert.

Die vorliegende Fallstudie zeigt die Gefahr für das Auftreten von atypischen Mykobakterien mit *M. simiae* unter einer Therapie mittels PD-1-Inhibitoren. Vor diesem Hintergrund stellt sich auch die Frage nach der Notwendigkeit eines regelhaften und regelmäßigen entsprechenden Screenings von Patienten unter PD-1-Inhibitor-Therapie.

P313 Asymptomatische Manifestationen einer TBC (inzipiente und subklinische Tuberkulosen) – häufiger als gedacht?

Autoren Sörensen A¹, Zenner M¹, Klemm T², Schwaderer P¹, Ewers T¹, Hetzel M¹

Institute 1 Klinik für Pneumologie, Internistische Intensivmedizin, Beatmungsmedizin und Allgemeine Innere Medizin; Krankenhaus vom Roten Kreuz; 2 Labor. Prof. Enders. und Kollegen Mvz, Stuttgart
DOI 10.1055/s-0039-3403304

Einleitung: Bisher lag der Fokus bei der Tbc-Infektion vor allem auf dem Erscheinungsbild der latenten sowie der aktiven Tbc. In den letzten Jahren wird die Infektion zunehmend als ein kontinuierliches Spektrum erfasst. Hier haben sich die Begriffe der inzipienten und subklinischen Tbc etabliert. Entsprechend der Definition von Drain et al. sind die Patienten asymptomatisch. Inzipiente Fälle sind ohne, subklinische Fälle hingegen mit einem radiologischen oder mikrobiologischen Befund, der zu einer Tbc passt.

Wir haben in unserer Klinik in den letzten 3,5 Jahren fast 170 Patienten mit einer Tbc-Infektion behandelt. Hiervon entsprechen 6 der Definition einer inzipienten und 9 dem Bild einer subklinischen Tbc. Exemplarisch beschreiben wir 2 Fälle.

Falberichte

(1) Eine 35-jährige, beschwerdefreie Patientin wurde wegen eines seit Monaten persistierenden Infiltrats im linken Unterlappen aufgenommen. Die initiale Diagnostik erbrachte keinen Nachweis von *M. tuberculosis*. 3 Monate später erfolgte eine erneute Vorstellung wegen Progredienz des Infiltrates. In der histologischen Beurteilung zeigten sich Epitheloidzell-Granulome, später fanden sich kulturell im Bronchialsekret und im Punktatmaterial *M. tub.* Dieser Verlauf spricht für den Übergang einer inzipienten Tbc in eine subklinische Tbc.

(2) Eine 28-jährige, beschwerdefreie Patientin stellte sich zur Abklärung einer mediastinalen Lymphadenopathie vor. Sputum, Bronchialsplüfung und LK-Punktat waren zunächst ohne mikroskopischen oder kulturellen Nachweis von *M. tub.* In der zytologischen Untersuchung eines LK-Punktats fiel eine verkäsene Nekrose auf. In einem anderen LK-Punktat konnte kulturell *M. tub.* nachgewiesen werden. Hiermit lag eine subklinische TBC vor.

Zusammenfassung: Retrospektiv waren fast 10% der Tbc-Fälle unserer Klinik als inzipiente oder subklinische Tbc zu klassifizieren. Es ist unbekannt, ob durch eine frühe Intervention die Progression in eine aktive Form verhindert werden kann und ob kürzere Therapieschemata zur Behandlung dieser frühen Formen ausreichend wären. Hierzu gibt es, ebenso wie zur Entwicklung eines Labortestes zur Diagnostik der inzipienten Tbc, großen Forschungsbedarf.

P432 Therapeutic drug monitoring in the treatment of M/XDR TB

Autoren Köhler N¹, Waldow F², Grobbel HP¹, Karaköse H², Lange C¹, Hoffmann H³, Sacher Carballo PM¹, Schwudke D²

Institute 1 Research Center Borstel, Clinical Infectious Diseases, Borstel; German Center for Infection Research (Dzif) Tuberculosis Unit, Borstel, Germany; International Health/Infectious Diseases, University of Lübeck, Lübeck, Germany; 2 Research Center Borstel, Bioanalytical Chemistry, Borstel, Germany; German Center for Infection Research (Dzif) Tuberculosis Unit, Borstel, Germany; 3 Institute of Microbiology and Laboratory Medicine, WHO Supranational Reference Laboratory of Tb, Gauting, Bavaria; Institute of Microbiology and Laboratory Medicine, Synlab Mvz Gauting, Bavaria, Germany
DOI 10.1055/s-0039-3403305

Introduction: With more than 1.6 million deaths in 2017, tuberculosis (TB) is currently the leading cause of death by a single pathogen. The WHO's plans to drastically reduce TB incidence and mortality by 2035 is hampered by emerging drug resistance: The management of patients with multidrug-resistant TB (MDR-TB) and especially extensively drug-resistant TB (XDR-TB) it is costly and the drug regimens often lead to adverse drug events. Acquired drug resistance (ADR) on inadequate treatment regimens is regularly observed. Therapeutic drug monitoring (TDM) can individually optimise the dosages of drugs thus reducing the risk for ADR and adverse events. We present the effect of individualised drug dosages based on TDM for a patient with advanced XDR-TB.

Methods: In a 34 y/o male patient from Ukraine with phenotypic resistance against all 2nd-line anti-TB drugs (SLDs) except for delamanid, we evaluated minimal inhibitory concentrations (MIC) of the causative *M. tuberculosis* strain against all SLDs by TREK plate analysis and SLD-plasma-blood-levels by HPLC-MS². Drug levels were adjusted according to the results of the analysis.

Results: We identified intermediate level resistance against bedaquiline, moxifloxacin and cycloserine based on the MIC determination. Following the analysis of plasma concentrations of 2nd-line anti-TB agents by HPLC-MS², drug dosages were adjusted to bedaquiline 300 mg once daily 3x/week, moxifloxacin 1.6 g once daily, meropenem/amoxicillin/clavulanate 2 g/875 mg/125 mg trice daily, PAS13 g once daily, delamanid 100 mg twice daily, ethambutol 2.5 g once daily and terizidone 1 g once daily under careful clinical monitoring for adverse drug events. Time to culture positivity increased from 25 days to >40 days on modified anti-TB treatment within 24 weeks.

Conclusion: Therapeutic drug monitoring could become a useful clinical tool to individualise treatment regimens for patients with M/XDR-TB where therapeutic options are limited.

P199 Fibrosierende Mediastinitis als tödlich verlaufende Spät-Komplikation einer Lymphknoten-MDR-Tuberkulose

Autoren Tiedje T¹, Fischer P¹, Kalsdorf B², Hoppert T³, Lemke U⁴, Junker K⁵, Ukena D⁶

Institute 1 Klinik für Pneumologie und Beatmungsmedizin; 2 Forschungszentrum Borstel; 3 Klinik für Thoraxchirurgie; 4 Institut für Radiologie; 5 Institut für Pathologie; 6 Klinik für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Klinikum Bremen-Ost gGmbH
DOI 10.1055/s-0039-3403306

Einleitung: Die fibrosierende oder sklerosierende Mediastinitis ist eine selten auftretende Bindegewebsproliferation im Mediastinum. Man unterscheidet eine idiopathische Form (assoziiert mit anderen fibro-inflammatorischen Erkrankungen oder Autoimmunerkrankungen wie ANCA-Vaskulitis) von sekundären Formen. Bei diesen werden vor allem granulomatöse Infektionen wie Histoplasma, Tuberkulose, Nocardiose, Aspergillose, Kryptokokkose, ubiquitäre Mykobakteriose als Triggerfaktoren angesehen [Rossi GM et al., Clin Rev Allerg Immunol 2017, 52: 446–59].

Kasuistik: Bei dem 1991 geb. männlichen Patienten wurde extern in 11/2013 mittels MESK aus mediastinalen LK eine MDR-TB gesichert. Es erfolgte eine Resistenz-gerechte antituberkulöse Chemotherapie im Jahre 2014. Zusätzlich trat bei dem Patienten in 11/2018 eine Ösophagus-Varizenblutung auf.

In 11/2018 Vorstellung in unserer Klinik bei progredienter mediastinaler Lymphadenopathie. Zusätzlich klinisches Bild eines VCS-Syndroms. Im CT hochgradige Stenosierung der li Pulmonalarterie. Die umfangreiche pneumologische Diagnostik erbrachte keinen Nachweis einer TB-Infektion. Deshalb VATS mit intraoperativem Nachweis einer ausgedehnten Narbenplatte im Mediastinum mit Beteiligung aller Gefäßstrukturen. Pathologisch kein Anhalt für TB. Postoperativ komplikativer Verlauf infolge Einflusstauung, Infektionen und respir. Insuffizienz mit schließlich letalem Ausgang.

Schlussfolgerung: Die fibrosierende Mediastinitis ist eine seltene Folgeerscheinung granulomatöser Infektionen mit nicht eindeutiger Ätiologie [Goodwin RA et al., *Medicine (Baltimore)* 1972, 51: 227–46]. Kalzifikationen erleichtern differenzialdiagnostische Überlegungen. Pneumologische Diagnostik teilweise anspruchsvoll. Die klin. Probleme entstehen durch die Obstruktion lokaler Strukturen. Teilweise sind aufwändige plastische Gefäßrekonstruktionen möglich [Ojeifo et al., *Ann Thorac Surg* 2015, 100: e-49-50]. Die Prognose ist häufig schlecht.

P508 Therapie einer Isoniazid-resistenten M.-tuberculosis-Infektion während des zweiten und dritten Trimenons der Schwangerschaft

Autoren Tschausovsky D¹, Sellier A¹, Türkyilmaz M¹, Iordache I², Rentz K¹, Dinh QT¹, Papan C³, Becker S³, Bals R¹, Lensch C¹

Institute 1 Innere Medizin V, Pneumologie, Allergologie, Beatmungs- und Umweltmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes; 2 Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Reproduktionsmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes; 3 Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universitätsklinikum des Saarlandes

DOI 10.1055/s-0039-3403307

Hintergrund: M. tuberculosis war lange Zeit in Deutschland eher als eine Krankheit der Armen und geopolitisch nur noch in Entwicklungsländern anzutreffen. Doch neueste Zahlen des Robert Koch Instituts zeigen einen Anstieg um 26% in 2018 (5429 Fälle) im Vergleich zu 2010 (4302 Fälle) [1]. Darüber hinaus ist in der letzten Zeit immer wieder über multiresistente Stämme berichtet worden, die mit der klassischen Therapie (Isoniazid, Rifampizin, Ethambutol & Pyrazinamid) nicht mehr kontrollierbar sind [2].

Fallbericht: In unsere Klinik wurde eine 27-jährige Patientin aus der Abteilung für Gynäkologie in der 28. Schwangerschaftswoche (SSW) verlegt, bei welcher eine M. Tuberculosis Infektion vermutet wurde. Eine Untersuchung der bronchoalveolären Lavage sicherte den PCR Nachweis einer Besiedlung. Anamnestisch war bei den Kindern der Frau bereits M. Tuberculosis festgestellt worden und die Patientin erhielt zuvor die übliche Chemoprophylaxe. Die Therapie der Kinder war bereits erschwert, da eine Isoniazid-Resistenz vorlag. Da anzunehmen war, dass bei der Patientin ebenfalls eine Resistenz besteht und eine Kultur mehr als 8 Wochen benötigt, um ein aussagekräftiges Ergebnis zu liefern, wurde mit einer Dreifachtherapie unter Verzicht von Isoniazid begonnen.

Angesichts der hohen Mortalität einer konnatalen/perinatalen Tuberkulose erfolgte eine engmaschige interdisziplinäre pneumologische, infektiologische und gynäkologische Betreuung. Die Datenlage bezüglich der Fetotoxizität ist eingeschränkt, aber bei eindeutiger Indikation wurde mit der Dreifachtherapie gewichtsadaptiert fortgeführt. Die Patientin konnte im Verlauf komplikationslos entbinden.

Schlussfolgerung: Eine Dreifachtherapie ist in der Schwangerschaft möglich, sofern eine engmaschige Kontrolle und interdisziplinäre Zusammenarbeit besteht. Trotz bekannter Gefahr der Fetotoxizität ist auch eine Therapie einer INH-resistenten Tuberkulose im 2. und 3. Trimenon möglich.

Literatur [1] Robert Koch Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch 2010 & 2018

[2] Walker TM et al. A cluster of multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis among patients arriving in Europe from the Horn of Africa: a molecular epidemiological study. *Lancet Infect Dis* 2018; 4: 431–440. doi:10.1016/S1473-3099(18)30004-5

P114 Fallbericht: Primäre zerebrale Nokardiose bei einem Patienten mit autoimmuner pulmonaler Alveolarproteinose (AP)

Autoren Pietruschka WJ¹, Kimmel V¹, Borchardt J¹

Institut 1 Klinik für Pneumologie und Infektiologie, Vivantes Klinikum

Im Friedrichshain Berlin

DOI 10.1055/s-0039-3403308

Ein 26-jähriger starker Raucher stellte sich mit chronischem Husten und Belastungsdyspnoe in unserer Klinik vor. Bei der Lungenauskultation war ein Knistern beidseits basal auffällig. Das Labor war bis auf eine leichte CRP-Erhöhung unauffällig. Lungenfunktionell war die CO-Diffusionskapazität mittelgradig eingeschränkt. Im CT-Thorax zeigten sich bilaterale großfleckige Milchglastrübungen. In der BAL konnten PAS-positive Korpuskel nachgewiesen werden, was den Verdacht auf eine AP lenkte. Histopathologisch bestätigte sich der Verdacht in Kryobiopsien aus der linken Lunge. Bei ebenfalls nachgewiesenen GM-CSF-Ak konnte die Diagnose einer autoimmunen Form der AP gestellt werden. Im Abstand von 2 Wochen wurde sequentiell eine Ganzlungenlavage links und dann rechts durchgeführt. In den bei der Lavage gewonnenen Proben wurde kein Erreger nachgewiesen. 2 Wochen nach der zweiten Lavage erlitt der Patient einen generalisierten Krampfanfall. Bildgebend bestand der v. a. Hirnabszesse rechts frontal und links postzentral, die neurochirurgisch versorgt und in toto operativ entfernt wurden. Im intraoperativ gewonnenen Material wurden Nocardia abscessus und Propionibacterium acnes nachgewiesen. Für 6 Wochen wurde eine antibiotische Therapie mit Imipenem und Amikacin i. v. durchgeführt und anschließend auf eine orale Sequenztherapie mit Amoxicillin/Clavulansäure und Cotrimoxazol für 12 Monate umgestellt. In den Verlaufskontrollen bestand bisher kein Anhalt für ein Abszessrezidiv.

Infektionen mit Nokardien sind selten. Bei Nachweis von GM-CSF-Ak besteht jedoch wie in diesem Fall eine erhöhte Anfälligkeit dafür [1]. Bei der AP ist die pulmonale Nokardiose am häufigsten. In der Literatur sind aber auch Fälle einer primären intrazerebralen Nokardiose bei AP beschrieben [2].

Literatur [1] Rosen LB et al. Nocardia-Induced Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor Is Neutralized by Autoantibodies in Disseminated/Extrapulmonary Nocardiosis. *Clinical Infectious Diseases* 2014; 60(7): 1017–1025

[2] Punatar AD et al. Opportunistic infections in patients with pulmonary alveolar proteinosis. *Journal of Infection* 2012; 65(2): 173–179

P326 Pulmonale Infektion mit Nocardia farcinia als seltene Ursache für Pneumonien bei Patienten mit chronisch obstruktiven Lungenkrankheiten

Autoren Damm M¹, Zenner M¹, Schäfer P², Willems P¹, Philipp A¹, Schwaderer P¹, Ewers T¹, Hetzel M¹

Institute 1 Klinik für Pneumologie, Internistische Intensivmedizin, Beatmungsmedizin und Allgemeine Innere Medizin, Krankenhaus vom Roten Kreuz; 2 Labor Prof. Dr. G. Enders Mvz, Stuttgart

DOI 10.1055/s-0039-3403309

Einleitung: Die Nokardiose ist eine Infektion mit gram-positiven, stäbchenförmigen Bakterien, die als opportunistische Infektion betrachtet wird. Neben Organ- und Stammzelltransplantation zählen auch eine Kortikosteroidtherapie, eine HIV-Infektion, maligne Erkrankungen und ein Diabetes mellitus als Risikofaktoren. Chronische Lungenkrankheiten, sowie ein chronischer Alkoholkonsum erhöhen das Risiko für eine pulmonale Nokardiose.

Kasuistik: Eine 65-jährige Patientin mit bekannter chronisch obstruktiver Lungenkrankheit (COPD) stellte sich 05/2019 mit progredienter Dyspnoe, Orthopnoe und spastischen Atemgeräuschen vor. Laborchemisch zeigten sich erhöhte Infektparameter. Im CT-Thorax wurden im linken Unterlappen dichte Infiltrate mit vorgeschalteter Sekretverlegung der linken Unterlappenbronchien beschrieben. Eine ambulant begonnene antibiotische Therapie mit Amoxicillin wurde bei vorliegender nosokomialer Pneumonie und fehlendem Ansprechen auf Piperacillin/Tazobactam und schließlich auf Meropenem eskaliert. Unter diesen Therapiemaßnahmen kam es zur langsamen Besserung. Kurz vor Entlassung aus der stationären Behandlung lagen die Ergebnisse der mikrobiologischen Aufarbeitung der Bronchialsekrete mit mehrfachem Nach-

weis von *Nocardia farcinia* vor, so dass die Umstellung der antibiotischen Therapie auf Cotrimoxazol bei noch vorhandenen Infiltraten erfolgte und eine klinische, sowie bildgebende Verlaufskontrolle vier Wochen später zur Festlegung der Gesamttherapiedauer empfohlen wurde. Eine Umfelddiagnostik war ohne Anhalt für eine maligne Erkrankung, noch für eine immunologische Defizienz. In der Verlaufskontrolle zeigte sich eine deutliche radiologische Besserung. Mikrobiologisch wurde *Nocardia farcinia* nicht mehr nachgewiesen. Da die Patientin ohnehin unter der Cotrimoxazol-Therapie ein juckendes Exanthem entwickelt hatte, wurde die Therapie nicht fortgeführt.

Schlussfolgerung: Die pulmonale Nokardiose ist eine seltene Ursache für eine Pneumonie, an die bei Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen trotz fehlender Immundefizienzen gedacht werden sollte. Als Therapie der Wahl ist Cotrimoxazol beschrieben, allerdings gibt es eine deutliche Varianz in den Empfehlungen zur Therapiedauer.

P360 Systemische, kutane, pulmonale und zerebrale Nokardiose

Autoren Toukmaxsi S¹, Laier-Groeneveld G¹, Tarkashwand S¹, Wiemann J¹

Institut 1 Med. Klinik II, Klinikum Niederrhein

DOI 10.1055/s-0039-3403310

Einleitung: Die Nokardiose ist eine seltene Erkrankung, die durch opportunistische Pathogene der Gattung *Nocardia* verursacht wird. Es sind hauptsächlich Patienten mit einer Immundefizienz, die sich mit Nokardien infizieren. Es werden pulmonale, extra-pulmonale und kutane Formen der Erkrankung differenziert.

Wir berichten über einen Patienten mit einer systemischen Nokardiose ohne Lungenerkrankung, Immunschwäche oder Organtransplantation.

Kasuistik: 80-jähriger Patient mit Hämoptysen, Dyspnoe, Husten, Fieber. Im CT-Thorax: Abziedierende infiltrative Herdsetzung im li OL. Externe Therapie mit Tazobactam-Piperacillin ohne Verbesserung. Der Patient wird zur weiteren Abklärung zu uns verlegt. Bronchoskopie zytologisch negativ mit Nachweis einer floriden Entzündung, ohne Erregernachweis und Ausschluss einer TBC. Im Labor erhöhte Entzündungsparameter und eine ausgeprägte Leukozytose. Eine HIV-Infektion und eine Endokarditis wurden ausgeschlossen. Der Patient klagte ebenfalls über Schmerzen am Rippenbogen li mit klinischem Bild eines 5x4 cm grossen Abszesses am Oberbauch, sowie weiteren Abszesse. Es erfolgte die chirurgische Exzision mit Nachweis von *Nocardia* spp. aus dem Abszess der Bauchwand und darauffolgend die Einleitung einer antiinfektiver Behandlung antibiogrammgerecht mit Co-Trim i.v. für drei Wochen und danach oral. Für die Suche nach weiteren Manifestation der Nokardien wurde ein MRT-Schädel durchgeführt. Es zeigte sich im linken Occipitalpol ein Abszess von 25 mm. Gabe für eine Woche Dexamethason. Der AGZ des Patienten verbesserte sich deutlich. Radiologisch zeigte sich ein rückläufiges Infiltrat. Die zerebrale Abszesse wurden kleiner. Die Therapie wurde für insgesamt 6 Monate oral eingenommen.

Schlussfolgerung: Die Systemische Nokardiose ist eine seltene Erkrankung. Die Häufigkeit der Nokardiose wird in Deutschland auf 100 Fälle pro Jahr geschätzt. In den USA auf 500–1000 pro Jahr. Typisch ist eine Abszessbildung, die jedes Organ befallen kann. In unserem Fall handelt es sich um eine Nokardiose ohne vorher existierende Erkrankungen, was in weniger als die Hälfte der Patienten der Fall ist.

P321 Pulmonale Aktinomykose anstatt maligner Tumor – ein Fallbericht aus dem RKK Stuttgart

Autoren Darlington P¹, Zenner M¹, Schäfer P², Ewers T¹, Philipp A¹, Hetzel M¹

Institute 1 Klinik für Pneumologie, Internistische Intensivmedizin, Beatmungsmedizin und Allgemeine Innere Medizin, Krankenhaus vom Roten Kreuz; 2 Labor Prof. Dr. G. Enders Mvz, Stuttgart

DOI 10.1055/s-0039-3403311

Ein 65-jähriger ehemaliger Raucher wurde zur Abklärung einer pulmonalen Raumforderung stationär aufgenommen. Er klagte über Husten und Dyspnoe seit mehreren Monaten. Computertomographisch waren eine Raumforderung im rechten Hauptbronchus sowie eine verkalkte Läsion im linken Unterlappenbronchus nachweisbar, welche endoskopisch als exophytischen Tumor im rechten Hauptbronchus sowie als hochgradige Stenose in Segmentes 6

links darzustellen waren. Es erfolgte beidseits eine Kryorekanalisation. Histologisch zeigten sich rechts ein benigner fibroepithelialer Polyp und links ein verkalkter Abszess mit reichlichem Nachweis von fadenförmigen Bakterienhaufen, am ehesten *Actinomyces* entsprechend. Mikrobiologisch konnten keine Actinomyceten nachgewiesen werden. Der Patient erhielt vier Monate lang Amoxicillin und eine weitere endoskopische Kryosondenabtragung, wonach er beschwerdefrei war und die Veränderungen weder computertomographisch noch endoskopisch nachweisbar waren.

Actinomyceten sind fadenförmige, grampositive Bakterien, die normale Bestandteile der menschlichen oralen Flora sind. Infektionen mit *Actinomyces* sind selten und treten in 50% der Fälle in den zervikofacialen Weichteilen als Abszesse oder Fisteln auf, meist bei immunkompromittierten Patienten. Pulmonale Manifestationen können vielfältige Formen annehmen, dazu gehören noduläre oder abszedierende Veränderungen, welche die Lappenspalten nicht respektieren und die Thoraxwand infiltrieren können. Zur Therapie können Penicillin, Amoxicillin oder Ceftriaxon gegeben werden, wobei eine Therapiedauer zwischen 2 und 12 Monaten empfohlen wird und durch die Schwere der Infektion und den klinischen Verlauf bestimmt wird. Differenzialdiagnostisch kommen Infektionen mit Mykobakterien oder Nokardien infrage, welche in der Ziehl-Neelsen Färbung im Unterschied zu Actinomyceten säurefest sind. Auch Pilzinfektionen und maligne Erkrankungen können ein ähnliches klinisches Bild zeigen. Im vorliegenden Fall sprechen der histologische Befund und das gute Ansprechen auf eine Therapie mit Amoxicillin für eine seltene pulmonale Actinomykose.

P501 Anwendung von Tezacaftor/Ivacaftor am Mukoviszidose-Zentrum für Erwachsene der LMU München

Autoren Mertsch P¹, Schnell M¹, Breuling M¹, Behr J², Nährig S¹

Institute 1 Mukoviszidose-Zentrum für Erwachsene, Medizinische Klinik und Poliklinik V, Klinikum der Universität München; 2 Medizinische Klinik und Poliklinik V, Klinikum der LMU München, Comprehensive Pneumology Center

DOI 10.1055/s-0039-3403312

Seit November 2018 ist in Deutschland der CFTR-Modulator Tezacaftor/Ivacaftor (TEZ/IVA) für Patienten mit Mukoviszidose und dem Mutationsstatus Phe508del homozygot bzw. Phe508del und 14 definierte Mutationen zugelassen. Wir berichten über die retrospektive Auswertung aller für die Therapie mit TEZ/IVA berechtigten Patienten (n = 112) an unserem Mukoviszidose-Zentrum für Erwachsene. Hierzu wurden klinische, laborchemische, mikrobiologische und lungenfunktionelle Werte vom Besuch vor Beginn der Therapie und bei den Folgebesuchen bis 6 Monate nach Therapiebeginn erhoben. Gründe für eine Ablehnung der Therapie wurden dokumentiert.

23 Patienten, die eine Lungentransplantation erhalten hatten oder die Therapie bereits im Rahmen von klinischen Studien begonnen hatten, wurden von der Analyse ausgeschlossen.

54 von 89 berechtigten Patienten begannen eine Therapie mit TEZ/IVA. Von diesen 54 Patienten waren 19 (35,2%) Modulator-naiv, 14 (25,9%) wechselten direkt von Lumacaftor/Ivacaftor (LUM/IVA) auf TEZ/IVA. 18 Patienten (33,3%) starteten die Therapie mit TEZ/IVA, nachdem sie zuvor eine Therapie mit LUM/IVA wegen Nebenwirkungen abgebrochen hatten, das therapiefreie Intervall betrug 1–34 Monate. 3 Patienten (5,6%) wechselten von anderen Therapien. 35 Patienten (39,3%) lehnten eine Therapie mit TEZ/IVA ab, als häufigster Gründe wurden die Sorge vor möglichen Nebenwirkungen (14,3%) und ein zunächst abwartendes Beobachten der Effekte bei anderen Patienten (11,3%) angegeben.

Die Patienten, die eine Therapie mit TEZ/IVA begannen, hatten eine mittlere FEV1 von 55,7% (22–107,3%) (FEV1 Gruppen: 31,5% FEV1 < 40%, 57,4% FEV1 40–90%, 11,1% FEV1 > 90%). Der mittlere BMI lag bei 21,04 kg/m², 76,9% hatten eine chronische Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa*, 48,1% hatten einen CF-bedingten Diabetes mellitus. 42,6% der Patienten hatten eine FEV1 außerhalb des in den Zulassungsstudien zugelassenen Bereiches (FEV1 40–90% vom Soll). Die Ergebnisse der Real-Life Anwendung werden auf dem Kongress präsentiert.

P450 Invasive mediastinal aspergillosis with tracheal perforation in a patient with acute myeloid leukemia

Autoren Hoyah J¹, Meierling S¹, Mahlmann J¹, Lohrenz C¹

Institut 1 Asklepios Klinikum Harburg

DOI 10.1055/s-0039-3403313

Pulmonary aspergillosis is a life-threatening complication in immunocompromised patients. It is an opportunistic disease, which predominantly occurs in the lungs, although dissemination to virtually any organ is possible.

We report a case of a 35 year old male with newly diagnosed acute myeloid leukemia who presented with a right lateral perforation of the trachea due to invasive aspergillosis infection. Initially bronchoscopic stenting was performed with initiation of an antimycotic therapy which consisted of liposomal Amphotericin B and Caspofungin. Due to a rather large tracheal mycotic perforation the indication for surgical treatment was given in order to allow the start of a timely highdose chemotherapy.

Posterbegehung (PO22) – Sektion Rehabilitation, Prävention und Tabakkontrolle

Neues aus der Rehabilitation und Tabakkontrolle

P529 Nicht-invasive Beatmung (NIV) bei Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen – eine Machbarkeitsstudie

Autoren Stegemann A¹, Glöckl R², Jarosch I³, Schneeberger T³, Schönheit-Kenn U⁴, Koczulla AR³, Kenn K³

Institute 1 Schön Klinik Berchtesgadener Land; 2 Abteilung Pneumologie, Schön Klinik Berchtesgadener Land, Schönau am Königssee; Abteilung für Prävention, Rehabilitation und Sport Medizin, Technische Universität München (TUM); Pneumologische Rehabilitation, Philipps – Universität Marburg, Deutsches Zentrum für Lungenforschung (Dzl); 3 Abteilung Pneumologie, Schön Klinik Berchtesgadener Land, Schönau am Königssee; Pneumologische Rehabilitation, Philipps – Universität Marburg, Deutsches Zentrum für Lungenforschung (Dzl); 4 Abteilung Pneumologie, Schön Klinik Berchtesgadener Land, Schönau am Königssee

DOI 10.1055/s-0039-3403314

Hintergrund: Die NIV-Effizienz bei hyperkapnischen COPD-Patienten ist belegt. Bei fortgeschrittener interstitieller Lungenerkrankung (ILD) gibt es nur wenige Therapieoptionen. Ob eine NIV bei hyperkapnischen ILD-Patienten angewandt und i. R. einer stationären pneumologischen Rehabilitation (PR) integriert werden kann, wird kontrovers diskutiert. Ziel dieser Untersuchung war es, prospektiv Machbarkeit und Sicherheit einer NIV bei hyperkapnischen ILD-Patienten i. R. einer PR zu untersuchen.

Methodik: In einer prospektiven Beobachtungsstudie wurden alle ILD-Patienten, die zwischen 2014 und 2019 eine 3-wöchige PR durchliefen, anfangs auf eine bestehende Hyperkapnie (Blutgasanalyse + transkutane TcPCO₂ (SenTec)) untersucht. Bei pCO₂ ≥ 45 mmHg in Ruhe (Raumluft) wurde eine Polygraphie durchgeführt (Ausschluss schlafbezogene Atmungsstörung/Obesitas-Hypoventilations-Syndrom). Bei Einverständnis erfolgte die Einleitung nächtlicher NIV mit engmaschigen Kontrollen und Optimierung durch Atemtherapeutin.

Ergebnisse: Von 38 hyperkapnischen ILD-Patienten (n = 28 IPF, n = 10 Alveolitis, Alter: 59 ± 11 J., IVC: 42 ± 12% Soll, pO₂: 63 ± 18 mmHg, pCO₂: 47 ± 6 mmHg, TcCO₂ max. nachts 60 ± 7 mmHg) wurden 15 ausgeschlossen (n = 6 Non-Compliance, n = 2 OSAS n = 2 LTx-Abruf, n = 1 verstorben, n = 4 Verlegung), so dass 23 Patienten in die Auswertung eingingen. Die NIV (meist aPCV-Modus) wurde mit 2.8 ± 1.4 lO₂/l, IPAP 23 ± 2 cmH₂O, EPAP 5 ± 0 cmH₂O, Atemfrequenz 21 ± 4/Minute, Triggersperrzeit 1.6 ± 0.2 Sek durchgeführt. Die Zeit bis zum Erreichen einer Toleranz nächtlicher NIV (≥ 6 h), betrug 5 ± 5 Nächte (61% erreichten die Eingewöhnung in 1. Nacht). Häufigste Nebenwirkung: Meteorismus (30%). Ohne NIV nächtlicher TcPCO₂-Anstieg bei 100%, mit NIV bei 39% auf ≥ 50 mmHg (p < 0.001). Der mittlere TcPCO₂ nachts reduzierte sich unter NIV von 52 ± 5 auf 45 ± 6 mmHg

(p < 0.001). Die Patienten konnten i. R. der PR ihre 6-Minuten-Gehteststrecke von 278 ± 126 m klinisch relevant um 56 m (p < 0.001) steigern.

Fazit: Die signifikante Reduktion nächtlicher TcPCO₂ unter NIV zeigen bei guter Compliance und meist schneller NIV-Toleranz, dass NIV bei hyperkapnischen ILD-Patienten machbar ist. Eine engmaschige Überwachung und Anpassung der NIV durch erfahrenes Fachpersonal ist für eine erfolgreiche Initiierung dieser Therapie unabdingbar.

P111 Effekte eines pneumologischen Rehabilitationsprogrammes auf die Asthmakontrolle bei Patienten mit überwiegend moderatem bis schwerem Asthma – eine retrospektive Analyse

Autoren Schneeberger T¹, Jarosch I¹, Glöckl R², Moll J³, Hitzl W⁴, Idzko M⁵, Taube C⁶, Kenn K¹, Koczulla AR¹

Institute 1 Pneumologische Rehabilitation, Philipps-Universität Marburg; Forschungsinstitut für Pneumologische Rehabilitation, Schön Klinik Berchtesgadener Land; 2 Forschungsinstitut für Pneumologische Rehabilitation, Schön Klinik Berchtesgadener Land; Pneumologische Rehabilitation, Philipps-Universität Marburg; Technische Universität München; 3 Pneumologische Rehabilitation, Philipps-Universität Marburg; 4 Paracelsus Medizinische Privatuniversität; 5 Medizinische Universität Wien; 6 Universitätsmedizin Essen, Ruhrlandklinik

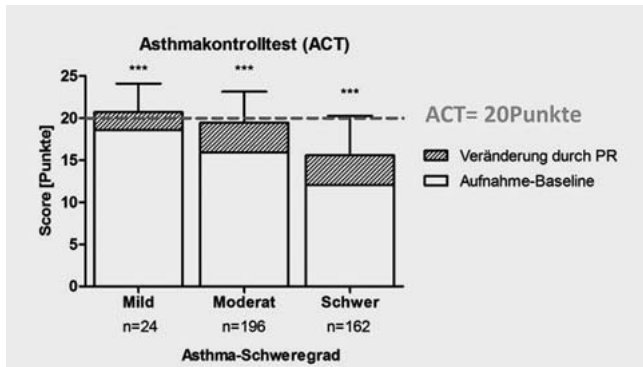
DOI 10.1055/s-0039-3403315

Hintergrund: Trotz limitierter Evidenz für pneumologische Rehabilitation (PR) zählt Asthma bronchiale in Deutschland zu den häufigsten PR-Indikationen. Ziel dieser Studie war es, die Effekte einer PR auf die Asthmakontrolle bei Patienten mit überwiegend moderatem bis schwerem Asthma zu untersuchen.

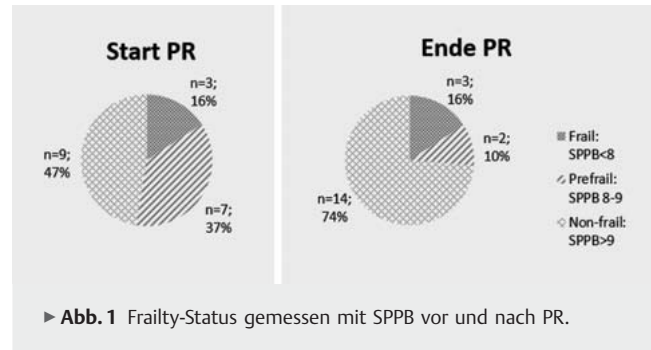
Methodik: Für diese retrospektive Analyse wurden die Daten von Patienten, die im Zeitraum von 06/2014 bis 08/2018 an einem 3-wöchigen PR-Programm teilgenommen haben, untersucht. Einschlusskriterien waren neben diagnostiziertem Asthma ein vollständig ausgefüllter Asthma-Kontrolltest (ACT) bei PR-Aufnahme und -Entlassung. Neben dem ACT (primäres Outcome) wurden Daten bezüglich Lebensqualität (QoL, SF-36), Komorbiditäten und Komplikationen während der PR untersucht.

Ergebnisse: In die finale Analyse konnten 382 Patienten eingeschlossen werden (59 ± 14 Jahre, FEV₁: 80 ± 24%/Soll, ACT-Total bei PR-Aufnahme: 14.5 ± 5.3 Pkt.). Die meisten Patienten hatten moderates Asthma (51,3%), gefolgt von schwerer (42,4%) und milder (6,3%) Ausprägung. Die Asthma Phänotypen waren: nicht-allergisch (40,8%), allergisch (28,8%), gemischt (20,4%) und schweres, eosinophiles Asthma (6,3%). Am Ende des PR-Programmes wurde ein signifikant höherer ACT-Wert (Δ + 3.4 Pkt. (95%KI [3.0–3.9] Pkt., p < 0.05) gemessen. Die erzielte Verbesserung war dabei unabhängig vom Asthma-Schweregrad (siehe ► **Abb. 1**) und Phänotyp. Vor allem der Anteil der Patienten mit „teilweise kontrolliertem Asthma“ (ACT-Score ≥ 20 Pkt.) war signifikant (p < 0.05) gestiegen (PR-Aufnahme 22,5% vs. PR-Entlassung 43,7%). Die Anzahl der Komorbiditäten korrelierte negativ (p < 0.05) mit dem ACT zum Zeitpunkt der Aufnahme (r = -0.35) und Entlassung (r = -0.30), jedoch nicht mit der Veränderung des ACTs durch PR (p = n. s.). Neben der Verbesserung im ACT konnte eine signifikante Steigerung der QoL beobachtet werden. Symptome einer akuten Exazerbation wurden bei 2,35% (n = 9) Patienten registriert.

Fazit: Die Ergebnisse zeigen, dass Patienten mit Asthma schweregradunabhängig von einem multimodalen PR-Programm profitieren und einen signifikanten Anstieg der Asthma-Kontrolle erzielen können.



► **Abb. 1** Asthma-Kontrolltest Score vor/nach PR, unterteilt nach dem Asthma-Schweregrad. Rote, gestrichelte Linie bei 20 Punkten.



► **Abb. 1** Frailty-Status gemessen mit SPPB vor und nach PR.

P93 Effekt eines dreiwöchigen, stationären, pneumologischen Rehabilitationsprogrammes (PR) auf den Frailty-Status bei Patienten vor Lungentransplantation (LTx) – eine prospektive Beobachtungsstudie

Autoren Wiederhold J¹, Schneeberger T², Jarosch I³, Glöckl R⁴, Koczulla AR², Kenn K²

Institute 1 Pneumologische Rehabilitation, Philipps-Universität Marburg; 2 Pneumologische Rehabilitation, Philipps-Universität Marburg; Forschungsinstitut für Pneumologische Rehabilitation, Schön Klinik Berchtesgadener Land; 3 Forschungsinstitut für Pneumologische Rehabilitation, Schön Klinik Berchtesgadener Land; 4 Forschungsinstitut für Pneumologische Rehabilitation, Schön Klinik Berchtesgadener Land; LMU München
DOI 10.1055/s-0039-3403316

Hintergrund: Präoperative Frailty (dt.: Gebrechlichkeit) ist ein Risikofaktor für das Ausscheiden von der LTx-Warteliste und mit einer höheren Ein-Jahres-Mortalitätsrate nach LTx assoziiert, welche mit einem höheren Grad an Frailty ansteigt. Die Reduktion von Frailty bei LTx-Kandidaten kann daher eine neue Möglichkeit bieten, den LTx-Gesamterfolg zu optimieren. Bisher existieren noch keine Daten darüber, ob eine stationäre, pneumologische PR (3 Wochen) den Frailty-Status von LTx-Kandidaten verbessert.

Methoden: In einer prospektiven Beobachtungsstudie wird der Frailty-Status jeweils zu Beginn und zum Ende der PR erhoben. Als primäres Outcome wird die Short-Physical-Performance-Battery (SPPB, Range 0–12 Pkt.; frail < 8, prefrail: 8–9, non-frail > 9) [1], als sekundäres Outcome der Fried Frailty Phänotyp (FFP, Range 0–5 Pkt.; frail > 2, prefrail: 1–2, non-frail: 0) verwendet. Die SPPB besteht aus Balancetest, 4 m-Gehtest und Sit-To-Stand-Test. Der FFP berücksichtigt Gewichtsverlust, Erschöpfung, Alltagsaktivität, Gehgeschwindigkeit und Handkraft.

Ergebnisse: Bisher wurden die Daten für 23 von 32 Probanden ausgewertet (60,9 ± 4 J; 39% weiblich; 30% COPD, 57% ILD, 13% mixed; FEV₁: 53,6 ± 26,5%; VC_{in}: 54,4 ± 18,9%). 19 Probanden mit einem SPPB < 12 Pkt. wurden weiter untersucht. Im Verlauf der PR konnte eine signifikante Verbesserung des Frailty-Scores von SPPB_{Start} = 8,74 ± 2,6 Pkt. um 1,26 ± 1,15 Pkt. und von FFP_{Start} = 1,84 ± 1,5 Pkt. um 0,74 ± 0,73 Pkt. gemessen werden (jeweils p < 0,001). 71,4% der zu PR-Start als prefrail Eingestufteten konnten zum PR-Ende den SPPB-Status nonfrail erreichen (p < 0,001, s. ► **Abb. 1**).

Schlussfolgerung: Der Frailty-Status (SPPB und FFP) kann bei LTx-Kandidaten durch eine dreiwöchige stationäre PR signifikant verbessert werden.

Literatur [1] Singer JP, Diamond JM, Anderson MR. Frailty Phenotypes and Mortality after lung transplantation: A prospective cohort study. Am J Transplant 2018; 18: 1995–2004

P117 Effekte eines Vibrationstrainings versus eines konventionellen Balancetrainings bei Patienten mit schwerer COPD

Autoren Glöckl R¹, Schneeberger T¹, Jarosch I¹, Leitl D¹, Reinold T², Kenn K¹, Koczulla AR¹

Institute 1 Forschungszentrum für Pneumologische Rehabilitation, Schön Klinik Berchtesgadener Land; 2 Zentrum für Prävention, Rehabilitation und Sportmedizin, Technische Universität München
DOI 10.1055/s-0039-3403317

Hintergrund: Vibrationstraining kann die körperliche Leistungsfähigkeit bei COPD Patienten signifikant verbessern. Es wurde vermutet, dass ein wichtiger Mechanismus dieser Leistungssteigerung auf einer Verbesserung der Balancefähigkeit beruht [1]. In dieser Studie sollte untersucht werden, inwiefern sich ein Vibrationstraining (VT) auf einer Vibrationsplattform von den Effekten eines konventionellen Balancetrainings (BT) unterscheidet.

Methodik: Im Rahmen einer 3-wöchigen stationären Rehabilitation wurden 48 Patienten mit schwerer COPD (FEV₁: 37 ± 7%/Soll) und deutlicher Leistungseinschränkung (6-Minuten Gehstrecke (6MWD): 55 ± 10%/Soll) in eine randomisiert, kontrollierte Studie eingeschlossen. Alle Patienten absolvierten ein standardisiertes Ausdauer- und Krafttrainingsprogramm. Zusätzlich führten die Patienten 3 ×/Woche für je 2 × 1 Minute 4 verschiedene Balancetübungen durch. Eine Gruppe führte die Übungen auf einer Vibrationsplatte (Galileo®) bei variierenden Frequenzen (5–26 Hz) durch (VT), die andere (BT) auf einem konventionellen Therapiekreis. Die Schwierigkeit der Übungen wurde individuell angepasst, so dass die Patienten ein intensives Balancetraining absolvierten.

Ergebnisse: Die 6MWD verbesserte sich signifikant in beiden Gruppen (VT: 48 ± 46 m, p < 0,001 vs. BT: 39 ± 32 m; p < 0,001) ohne signifikanten Unterschied. Die muskuläre Leistungsfähigkeit im Beidbeinsprung steigerte sich in der VT Gruppe signifikant mehr (+ 2,3 ± 2,5 W/kg vs. – 0,1 ± 2,0 W/kg, p = 0,001). Die statische Balancefähigkeit verbesserte sich ebenso nach Vibrationstraining signifikant mehr (Pfadlänge im Rombergstand: – 38 mm vs. + 41 mm, Tandemstand: – 168 mm vs. + 1 mm, 1-Beinstand: – 150 mm vs. + 2 mm; alle Gruppenunterschiede p < 0,05). Die Geschwindigkeit im 4-Meter Gait Speed Test verbesserte sich ebenfalls signifikant nur innerhalb der VT-Gruppe (0,08 ± 0,14 m/s², p = 0,012 vs. 0,01 ± 0,11 m/s², p = 0,71).

Fazit: Balancetraining auf einer Vibrationsplatte kann die muskuläre Leistungsfähigkeit und Balancefähigkeit signifikant mehr verbessern als ein konventionelles Balancetraining.

Literatur [1] Gloeckl R et al. What's the secret behind the benefits of whole-body vibration training in patients with COPD? A randomized, controlled trial. Respiratory Medicine 2017; 126: 17–24

P327 Smoking among medical staff in a Hospital: inviting to prevention through Analysis of consumer habits

Autoren Soto Hurtado EJ¹, Ramos Carrera T², Vegas Viñas A²

Institute 1 Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Respiratorias, Hospital Regional Universitario; 2 Servicio de Neumología, Hospital Serrania de Ronda

DOI 10.1055/s-0039-3403318

Introduction and objectives: Smoking is a chronic disease that constitutes one of the main public health problems worldwide. An important element in the fight against tobacco is the attitude that health workers take to combating this disease.

For this reason, we have analyzed the pattern of tobacco consumption among doctors in our hospital and the predisposition that active smokers have to stop smoking.

Material and methods: Descriptive observational study through anonymous surveys not validated to physicians of different medical specialties. It includes socio-occupational data, smoking history and knowledge about their health status.

Results: Of the 120 doctors of the hospital who have been part of the study, 53% (64) are men and 46% (55) women, with an average age of 43.5 ± 13 years. The majority (82%) affirm having a good health status and 77% do not have cardiovascular risk factors. 68% (82) have never been smokers, 22% (26) are ex-smokers, and only 10% (12) are active smokers. Of these, half (50%) have had previous attempts to stop smoking and 75% have considered it. The average age of onset is 18 ± 3.7 years and 67% have been smoking for more than 11 years.

Among ex-smokers, half (50%) have not smoked for more than 11 years and needed between 1 to 4 attempts to achieve it. The motivation of the majority (88%) was personal decision and did not require substitution treatment or other non-pharmacological therapy (89%). Regarding to anti-tobacco advice to patients, 86% of the physicians ask them about tobacco consumption, but only 37% perform an anti-smoking intervention, which is usually carried out through verbal information (69%).

Conclusions: The prevalence of smoking among doctors of the hospital is low (10%). The average age of onset is about 18 years and the duration of the habit exceeds 11 years. The greatest motivation for the abandonment is related to the knowledge of the impact that the habit supposes for the health condition, without specifying in the majority of cases the use of pharmacological therapies. We must intensify anti-smoking messages to our patients.

P263 Prädiktoren der körperlichen Aktivität bei Patienten mit pneumologischen Berufskrankheiten

Autoren Müller K¹, Gimpel C², König S³, Kotschy-Lang N⁴, Wagner P²

Institute 1 TU Chemnitz, Fakultät für Human- und Sozialwissenschaften, Institut für Angewandte Bewegungswissenschaften, Professur Sportpsychologie; Universität Leipzig, Sportwissenschaftliche Fakultät, Institut für Gesundheitssport und Public Health; Bg Klinik Falkenstein; 2 Universität Leipzig, Sportwissenschaftliche Fakultät, Institut für Gesundheitssport und Public Health; 3 Bg Klinik Falkenstein; 4 Auerbach

DOI 10.1055/s-0039-3403319

Einleitung: Die Aufrechterhaltung der körperlichen Aktivität (PA) bei Patienten mit chronischen Lungen- und Atemwegserkrankungen ist ein bedeutendes Ziel im langfristigen Krankheitsmanagement (Gimeno-Santos et al., 2014). Um in diesem Zusammenhang zukünftig zielgerichtet Interventionen zu entwickeln, ist es notwendig, potentielle Einflussfaktoren der PA zu identifizieren.

Die vorliegende Untersuchung überprüft, ob das Ausmaß der PA von Patienten mit pneumologischen Berufskrankheiten (BK) mit der körperlichen Leistungsfähigkeit und dem Vorhandensein psychischer Symptome zusammenhängt.

Die Daten wurden im Rahmen des von der DGUV (Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung) geförderten Forschungsprojektes erhoben (Projekt Nr. FB-FB0227).

Methodik: In der randomisierten, kontrollierten Studie wurden 194 Patienten (Alter: $M = 69.1$, $SD = 7.7$) mit pneumologischen BK (Silikose: $n = 52$, Asbestose: $n = 61$ COPD: $n = 57$, Asthma: $n = 24$) eingeschlossen. Vier Wochen vor Beginn einer stationären Rehabilitation in der BG Klinik für Berufskrankheiten in Falkenstein wurden objektive Daten zur körperlichen Aktivität mittels des Aktivitätsmonitors ActiGraphGT3x+[®] an sieben Tagen erfasst (SED = Sedentaryness, MVPA = moderate-to-vigorous-intensity PA, Steps = Steps per day). Zusätzlich wurden Daten zur Lungenfunktion, körperlichen Leistungsfähigkeit (6-Minuten-Gehtest, 6MGT) sowie Angst und Depressivität (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS-D) erhoben.

Ergebnisse: Die Patienten bewegen sich am Tag im Bereich der MVPA mit $M = 13.9$ min sowie der SED mit $M = 507.8$ min. Es werden im Mittel 5151.1 Schritte am Tag zurückgelegt. Multiple Regressionsanalysen (adjusted $R^2 = .269$, $F(5,170) = 13.853$, $p = .000$) zeigen, dass die 6MGT ($\beta = .268$, $p = .001$) sowie Angstsymptome ($\beta = .227$, $p = .007$) das Ausmaß der MVPA beeinflussen (kontrolliert für Alter und FEV₁). Ähnliche Ergebnisse ergeben sich für die SED (adjusted $R^2 = .129$, $F(5,170) = 6.176$, $p = .000$) und die Steps (adjusted $R^2 = .431$, $F(5,170) = 27.545$, $p = .000$). Die Depressivität scheint sich nicht als Prädiktor zu bestätigen.

Diskussion: Der Zusammenhang zwischen körperlicher Leistungsfähigkeit und Angst mit dem Ausmaß an körperlicher Aktivität sollte bei der Entwicklung zielgerichteter Interventionen zur Aktivitätsförderung berücksichtigt werden.

P391 Erstellung des häuslichen Übungsprogramms „10 Minuten Durchatmen“ für Patienten mit einer chronischen Lungenerkrankung

Autoren Huhn A¹, Bromba J²

Institute 1 Zwanzig-Neun-Fünf (Reha Vital GmbH); 2 Reha Vital GmbH

DOI 10.1055/s-0039-3403320

Hintergrund: Die nichtmedikamentöse Therapie einer chronischen Lungenerkrankung hängt maßgeblich von der Mitarbeit des Patienten ab. Physiotherapeutische Atemtherapie wird häufig 1–2-mal die Woche durchgeführt und ist damit als alleinige Therapie unzureichend. Bewegungs- und Atemübungen sollten möglichst täglich eigenständig durchgeführt werden, um Therapieziele zu erreichen. Ein prägnantes 10-Minuten Programm soll die Hemmschwelle zur Durchführung herabsetzen.

Ziel: Patienten sollen mithilfe der Broschüre „10 Minuten Durchatmen“ in der Umsetzung täglicher Übungen unterstützt und ermutigt werden. Inhalte dabei die für chronisch Lungenerkrankte wichtige Thoraxmobilisation und -Aufrechterhaltung, die Kräftigung relevanter Muskelgruppen sowie spezifische Atemtechniken. In Ergänzung zur Therapie soll „10 Minuten Durchatmen“ zu einem besseren und nachhaltigeren outcome für Patienten führen.

Methoden: Das Programm „10 Minuten Durchatmen“ ist in 5 Bereiche mit den Überschriften Atemtechniken, Kräftigung mit dem Theraband, Wasserflaschen und Mobilisation gegliedert. Jedes Kapitel besteht aus 5 Übungen und soll etwa 10 Minuten in der Umsetzung umfassen. Patienten können so ihren individuellen Schwerpunkt des Tages legen. Mithilfe von Bildern und kurzer Kommentierung soll eine anschauliche und einfache Darstellung gewährleistet werden. Es werden wenige Hilfsmittel benötigt, über welche Patienten häufig bereits verfügen. Das Programm wird dem Patienten im Rahmen der physiotherapeutischen Behandlung vorgestellt und kann ggf. durch individuelle Modifikationen ergänzt werden. Ein Bewegungstagebuch soll dazu motivieren, die Übungen regelmäßig durchzuführen.

Ergebnisse: Ein prototypisches Programm, bestehend aus 5 Übungen, wurde bereits von Patienten gut angenommen und wird daher erweitert und angepasst.

P409 Untersuchung der Effektivität der Therapie mit RC Cornet PLUS bei Patienten mit Bronchiektasen und deformierender Bronchitis

Autoren Huhn A¹, Teschler S¹, Taube C², Dohm M¹

Institute 1 Zwanzig-Neun-Fünf (Reha Vital GmbH); 2 Universitätsmedizin Essen, Ruhrlandklinik, Westdeutsches Lungenzentrum am Universitätsklinikum Essen gGmbH

DOI 10.1055/s-0039-3403321

Hintergrund: Der Einsatz des RC Cornet PLUS[®] als oszillierendes PEP-System, sowie der Einsatz von ACC Mykolytikum ist eine etablierte Therapie für Patienten mit Bronchiektasen oder deformierender Bronchitis. Sekretretention stellt bei diesem Krankheitsbild und der Behandlung ein Hauptproblem dar, welches Einfluss auf die Lebensqualität und Leistungsfähigkeit von Patienten hat. Der Einsatz eines Mykolytikums zur verminderten Sekretretention ist bisher nicht eindeutig belegt. Daher soll das RC Cornet PLUS auf seine Wirksamkeit bei der Behandlung von Patienten mit Bronchiektasen oder einer deformierenden Bronchitis zu untersuchen.

Fragestellung und Ziel: Ziel dieser Studie ist es, den Mehrwert für Patienten herauszufinden, wenn sie neben einer leitliniengerechten Physiotherapie und medikamentösen Behandlung das RC Cornet PLUS[®] anwenden. Es soll objektiv beurteilt werden, ob das RC Cornet PLUS[®] eine Veränderung des Sekretstatus und als Folge der funktionellen Leistungsfähigkeit und subjektiven Lebensqualität erreicht.

Methoden: Patienten mit Bronchiektasen oder einer deformierenden Bronchitis werden in der Studie im randomisierten cross-over Design untersucht. Die Anwendung des RC-Cornet PLUS wird täglich häuslich durchgeführt und dokumentiert. Die Untersuchungen erfolgen 6-mal über einen Zeitraum von 6 Wochen. Es werden Daten zur Lungenfunktion, Blutgasen, funktionellen Belastungskapazität (6MGT), Lebensqualität (SF-12, CAT), sowie zum Sekretstatus und Hustenstatus (BCS-Scale) erhoben.

Ergebnisse: Die Studie befindet sich in der Rekrutierungsphase. Die Machbarkeit konnte mit 2 Probanden bereits bestätigt werden.

P379 Einfluss psychischer Faktoren auf das Behandlungsergebnis einer stationären pneumologischen Rehabilitation bei Patient*innen mit IPF im Vergleich zu Patient*innen mit COPD

Autoren Piel N¹, Schneeberger T², Jarosch I², Glöckl R², Laferton J¹, Merleker J¹, Koczulla AR³, Kenn K³, Stenzel NM¹

Institute 1 Psychologische Hochschule Berlin; 2 Schön Klinik Berchtesgadener Land; 3 Schön Klinik Berchtesgadener Land; Philipps-Universität Marburg

DOI 10.1055/s-0039-3403322

Einleitung: Die idiopathische pulmonale Fibrose (IPF) führt nicht nur zu schweren körperlichen Einschränkungen, sondern geht auch mit Beeinträchtigungen der gesundheitsbezogenen körperlichen und psychischen Lebensqualität (HRQL) einher. Studien zeigen, dass Patient*innen mit IPF ähnlich wie Patient*innen mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) von einer pneumologischen Rehabilitation (PR) v. a. im Hinblick auf die körperliche Belastbarkeit profitieren können (Kenn et al., 2013; Schneeberger et al., 2016). Dabei variiert die Ausprägung der HRQL jedoch signifikant zwischen Patient*innen mit COPD und Patient*innen mit IPF (Huppmann et al., 2012). Es wurde vermutet, dass die Veränderungen psychischer Faktoren der Lebensqualität maßgeblich den Erfolg einer PR mitbestimmen.

Methode: Untersucht wurde der Einfluss psychischer Faktoren auf das Ergebnis eines stationären PR-Programms über die Dauer von durchschnittlich 27 Tagen bei n = 291 IPF-Patient*innen. Diese Ergebnisse wurden mit den Effekten in einer Substichprobe von n = 291 mithilfe des Nearest Neighbor Matching nach Alter und Geschlecht zugeordneten COPD-Patient*innen verglichen. Erhoben wurde die körperliche Belastbarkeit, gemessen als zurückgelegte Gehstrecke (6-MGT) und die HRQL (SF-36). Die Erhebungen fanden zu zwei Messzeitpunkten, zu Beginn der PR-Behandlung und bei Entlassung statt.

Ergebnisse: Im Rahmen von Cross-Lagged Panel Analysen ließen sich signifikante psychische Prädiktoren der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für

eine erfolgreiche PR bei IPF-Patient*innen identifizieren. Subanalysen ergaben signifikante Unterschiede in den SF-36-Skalen hinsichtlich körperlicher und psychischer gesundheitsbezogener Lebensqualität zwischen IPF- und COPD-Patient*innen.

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse zeigen, dass die PR in der Lage ist die körperliche Belastbarkeit bei IPF-Patient*innen zu verbessern und ferner, dass diese Verbesserungen von psychischen Faktoren beeinflusst werden. Angesichts der Unterschiede zwischen beiden Gruppen kann für die Zukunft hilfreich sein, dass IPF-krankheitsspezifische PR-Programme entwickelt werden, die insbesondere auch IPF-relevante psychische Faktoren wie Lebensqualität und motivationale Aspekte berücksichtigen.

P525 Psychologische Ressourcen als Einflussfaktoren auf die Lebensqualität bei COPD: Welche Rolle spielen Resilienz, soziale Unterstützung und Depressivität?

Autoren Merleker J¹, Keil D², Laferton J¹, Piel N¹, Kenn K³, Stenzel NM⁴

Institute 1 Psychologische Hochschule Berlin; 2 Abteilung Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Asklepios Fachklinik Fürstenhof; 3 Schön Klinik Berchtesgadener Land; Philipps-Universität Marburg; 4 Clinical Psychology and Psychotherapy, Berlin Psychological University; Psychologische Hochschule Berlin

DOI 10.1055/s-0039-3403323

Einführung: COPD-Patienten leiden häufig unter einer Beeinträchtigung der Lebensqualität. Studien zeigen, dass dafür neben der tatsächlichen körperlichen Symptomatik auch psychische Faktoren eine Rolle spielen können. Im Kontext ressourcenorientierter Ansätze wird speziell die Relevanz protektiver Faktoren (Resilienz, soziale Unterstützung) diskutiert. Die vorliegende Arbeit entwirft ein integratives Modell, das beschreibt, inwiefern sich psychologische Ressourcen, Lebensqualität und Depressivität bei COPD gegenseitig beeinflussen.

Methode: Im Rahmen einer Online-Untersuchung wurden N = 540 Patienten rekrutiert. Anhand des GOLD Stadiums wurde die körperliche Symptomatik erfasst. Darüber hinaus wurden Depressionssymptomatik (PHQ-9) und Lebensqualität erhoben (COPD Disability Index, CDI). Protektive Faktoren wurden mit der Resilience Scale (RS-13) und dem Fragebogen zur sozialen Unterstützung (FSozU-k7) erfasst. Es wurden mehrere konkurrierende Moderations- und Mediationsmodelle berechnet.

Ergebnisse: Die Berechnungen ergaben ein moderiertes Mediationsmodell. Depressivität fungierte als Mediator ($\beta = .15$) zwischen dem GOLD Stadium der Patienten und der Lebensqualität (CDI). Resilienz wirkte moderierend auf den direkten Effekt zwischen GOLD Stadium und CDI ($\beta = .13$); je geringer die Resilienz, desto größer die Auswirkung der Krankheitsschwere auf die Lebensqualität. Soziale Unterstützung wirkte moderierend auf den Zusammenhang zwischen Depressivität und Lebensqualität: Je geringer die soziale Unterstützung, desto größer die Auswirkung der Depressivität auf die Lebensqualität ($\beta = .03$).

Diskussion: Um das Wohlbefinden der Betroffenen trotz ihrer Erkrankung langfristig zu erhalten, könnten Trainings des dyadischen Copings und der Einbezug der Partner im Rahmen psychotherapeutischer Interventionen sinnvoll sein. Zusätzlich sollten psychotherapeutische Interventionen eingesetzt werden, die auf protektive Faktoren wie die Resilienz der Betroffenen fokussieren.

P504 Einfluss krankheitsspezifischer Ängste auf die Lebensqualität bei IPF: Entwicklung und Validierung eines neuartigen Fragebogens

Autoren Stenzel NM¹, Kreuter M², Kenn K³

Institute 1 Clinical Psychology and Psychotherapy, Berlin Psychological University; Psychologische Hochschule Berlin; 2 Zentrum für Interstitielle und Seltene Lungenerkrankungen, Pneumologie und Beatmungsmedizin, Thoraxklinik; Universitätsklinikum Heidelberg und Translationales Zentrum für Lungenforschung Heidelberg (Tlrc); Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (Dzl); 3 Schön Klinik Berchtesgadener Land; Philipps-Universität Marburg

DOI 10.1055/s-0039-3403324

Einführung: Untersuchungen haben gezeigt, dass die Lebensqualität von Menschen mit chronischen Lungenerkrankungen auch von krankheitsspezifischen Ängsten beeinflusst werden kann. Bei IPF wurden diese jedoch bislang nicht untersucht und es stand kein Messinstrument zur Verfügung, um das Konzept reliabel und valide zu erfassen. Ziel der Studie war es, zu untersuchen welche krankheitsspezifischen Ängste sich bei IPF differenzieren lassen. Zudem sollte ein neuer Fragebogen („ILD Anxiety Questionnaire“ [IAQ]) auf seine psychometrischen Kennwerte hin untersucht werden.

Methode: N = 120 IPF-Patienten nahmen an der Untersuchung teil. Neben dem IQ wurde die Lebensqualität mit dem King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire (K-BILD) erfasst. Zusätzlich wurden weitere demographische und psychische Variablen erfasst. Der IQ wurde faktorenanalytisch untersucht, zur Validierung wurden Korrelationen mit etablierten Messinstrumenten berechnet. Auswirkungen krankheitsspezifischer Ängste auf die Lebensqualität wurden regressionsanalytisch geprüft.

Ergebnisse: Die Faktorenstruktur des IQ konnte bestätigt werden (Skalen: Angst vor sozialer Ausgrenzung, -Dyspnoe, -körperlicher Aktivität, -Progredienz, Schlafbeschwerden). Es ergaben sich gute Reliabilitäten ($\alpha = .72-.88$) sowie eine gute Validität. Die krankheitsspezifischen Ängste erwiesen sich als differentielle Prädiktoren für die verschiedenen Skalen des K-BILD ($\beta = -.16 - .52$, alle $ps < .05$).

Diskussion: Mit dem IQ steht nun ein ökonomisches und valides Messinstrument zur Erfassung krankheitsspezifischer Ängste bei IPF Verfügung. Diese unterscheiden sich in ihrem Ausmaß und den Auswirkungen auf verschiedene Aspekte der Lebensqualität bei IPF. Möglicherweise können Interventionen, die auf krankheitsspezifische Ängste fokussieren, zu einer Verbesserung der Lebensqualität der Betroffenen beitragen. Es bedarf jedoch weiterer längsschnittlicher Studien zur Klärung spezifischer Wirkzusammenhänge zwischen den einzelnen Faktoren.

P496 Körperliche Aktivität nach der pneumologischen Rehabilitation – Zur Rolle der Bewegungsbezogenen Gesundheitskompetenz (BGK)

Autoren Carl J¹, Geidl W¹, Leibert N², Wittmann M³, Pfeifer K¹, Schultz K²

Institute 1 Institut für Sportwissenschaft und Sport, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg; 2 Klinik Bad Reichenhall der Drv Bayern Süd; Klinik Bad Reichenhall; 3 Klinik Bad Reichenhall der Drv Bayern Süd

DOI 10.1055/s-0039-3403325

Hintergrund/Ziel: Ein zentrales Anliegen der pneumologischen Rehabilitation ist es, Personen mit COPD nachhaltig an einen aktiven Lebensstil zu binden. Aufgabe des stationären Aufenthalts muss es daher sein, Patienten mit dafür notwendigen Kompetenzen auszustatten. Der Ansatz der bewegungsbezogenen Gesundheitskompetenz (BGK) nimmt an, dass der Schlüssel in der Förderung von Bewegungs-, Steuerungs- und Selbststeuerungskompetenz liegt. Ziel der Studie war es, die Vorhersagekraft von BGK-Facetten zu Reha-Ende (T2) auf das körperliche Aktivitätsniveau und die Lebensqualität 6 Wochen (T3) und 6 Monate (T4) nach dem Reha-Aufenthalt zu untersuchen und dabei die Rolle der Krankheitsschwere zu beurteilen.

Methodik: Im Rahmen der STAR-Studie [1] trugen 354 Patienten mit COPD vor und nach ihrer Rehabilitation einen triaxialen Beschleunigungsmesser (Actigraph wGT3X). Die Erfassung der Bewegungskompetenz (BGK) erfolgte über einen 6-Minuten-Gehtest. Zur Erfassung der Steuerungs- und Selbstregulationkompetenz wurde auf ein validiertes Fragebogeninstrument zu-

rückgegriffen. Die Lebensqualität wurde mit dem SGRQ erhoben. Die Auswertung erfolgte über hierarchische Regressionsmodelle.

Ergebnisse: Die Daten von 303 Personen gingen in die finale Analyse ein. Die Facetten der BGK klärten prospektiv 31,5% (T3) bzw. 28,6% (T4) der Varianz in den Schrittzahlen nach der Reha auf. Die Prädiktionsgüte für das Outcome Lebensqualität lag bei 32,0% (T3) bzw. 26,3% (T4). Ein Einschluss der Krankheitschwere (über Lungenfunktionswert FEV1) führte zwar in drei der vier Modelle zu einer verbesserten Vorhersageleistung (0,9–2,6%), der Zuwachs entspricht jedoch nur einem kleinen Effekt.

Diskussion und Ausblick: Die Ergebnisse unterstreichen, beinahe losgelöst von der Krankheitsschwere, die Relevanz eines positiven BGK-Niveaus für einen gesundheitsorientierten, aktiven Lebensstil nach der stationären Rehabilitation. Die Bewegungstherapie sollte daher einem kompetenzorientierten Ansatz folgen.

Literatur [1] Geidl W et al. Effects of a brief, pedometer-based behavioral intervention on 6-week and 6-month objectively measured physical activity. *Trials* 2017; 18: 396

P486 Pneumologische Rehabilitation bei COPD: Einfluss von Komorbiditäten auf die körperliche Aktivität

Autoren Limbach M¹, Wittmann M¹, Leibert N¹, Geidl W², Carl J², Pfeifer K², Schultz K¹

Institute 1 Klinik Bad Reichenhall, Zentrum für Pneumologie und Orthopädie, Bad Reichenhall; 2 Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg, Department für Sport und Sportwissenschaft

DOI 10.1055/s-0039-3403326

Hintergrund: Die COPD ist fast regelhaft mit Komorbiditäten (KM) assoziiert. Bisher liegen nur wenige Daten aus der pneumologischen Rehabilitation (PR) vor, wie die körperliche Aktivität (PA) von KM beeinflusst wird. Ziel der vorliegenden Analyse ist es, den Einfluss von KM auf die PA bei COPD-Rehabilitanden zu untersuchen.

Methoden: Im Rahmen der STAR-Studie (Stay Active after Rehabilitation) wurde zur Bestimmung der PA die Schrittzahl pro Tag mittels Akzelerometrie (Actigraph wGT3X) bei 354 COPD-Patienten 2 Wochen vor (T0), sowie 6 Wochen (T3) und 6 Monate (T4) nach PR ermittelt. Neben einer deskriptiven Darstellung der KM wurde für die Identifizierung des Einflusses der KM auf die PA eine multiple Regressionsanalyse angewendet. Als abhängige Variable wurde die Schrittzahl zu T0 sowie deren Veränderung T0-T3, T0-T4 und T3-T4 bestimmt. Die KM wurden standardisiert erfasst und bilden die unabhängigen Variablen: Alter, Geschlecht, Adipositas, Kachexie, Hypertonie, Linksherzinsuffizienz, Depression, Asthma und degenerative Wirbelsäulensyndrome. Zur Berechnung von Mittelwertunterschieden wurden t-Tests angewendet.

Resultate: 205 COPD Patienten (mittleres Alter 57,7 \pm 4,7; männlich = 71,2%; FEV1pred 60,3% \pm 19,4; GOLD 1,2,3,4 = 10,8%, 45,3%, 36,0% 7,6%) wurden analysiert.

Im Gesamtkollektiv fand sich eine signifikante Zunahme der PA von T0-T3 und T0-T4. Bei T3-T4 zeigt sich eine signifikante Abnahme. Daten der KM sind in **► Tab. 1** dargestellt. Am häufigsten waren kardiovaskuläre KM (64,4%), gefolgt von orthopädischen (63,5%), psychischen (20,0%) und anderen pulmonale KM (24,4%). Adipositas lag bei 36,1% und Kachexie bei 9,3% der Patienten vor. Die PA zu T0 ist signifikant beeinflusst ($p < .05$) von Asthma ($\beta = .231$) und einer Linksherzinsuffizienz ($\beta = -.176$), wohingegen bezüglich der Differenz T0-T3, T0-T4 und T3-T4 keine signifikante Analyse vorliegt.

Diskussion: Es bestätigt sich der erwartete hohe Anteil an COPD-Patienten mit KM auch bei vergleichsweise jungen COPD-Patienten (Kostenträger gesetzlicher Rentenversicherung). Die KM müssen diagnostisch erfasst und auch im Rahmen der PR therapeutisch berücksichtigt werden. Sie stellen keine Kontraindikation für eine erfolgreiche Reha dar. Zahlenmäßig sind insbesondere kardiale und orthopädische KM sowie Adipositas von praktischer Relevanz.

► Tab. 1

Komorbidität	Schritte T0 MW±	Schritte T3 MW±	Schritte T4 MW±	Schritte MW- Differenz± T0-T3	Schritte MW- Differenz± T0-T4	Schritte MW- Differenz± T3-T4
Hypertonie	5911 ± 2867	7271 ± 3368	6563 ± 3426	1201 ± 2184*	652 ± 2661*	- 540 ± 2286*
Asthma	7402 ± 3324	8284 ± 3017	7084 ± 2808	698 ± 2016*	- 318 ± 2828	1076 ± 2645*
Degenerative Wirbel- säulensyndrom	6151 ± 2793	7529 ± 3253	7048 ± 3341	1295 ± 2394*	897 ± 2854*	- 299 ± 2408
Depression	5895 ± 2481	7138 ± 2965	6653 ± 2784	888 ± 3175	758 ± 2600	- 428 ± 2438
Adipositas	6133 ± 3071	7481 ± 3180	6892 ± 3254	1215 ± 2248*	760 ± 2962	- 497 ± 2128*
Gesamtkollektiv	6205 ± 2855	7358 ± 3133	6807 ± 3265	1016 ± 2345*	601 ± 2747*	- 385 ± 2388*

*p < 0.05

P333 Faktorielle und konkurrente Validität der deutschen Version des Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test (CARAT10) – Sekundärauswertung der EPRA-RCT [1]

Autoren Hayden M¹, Nowak D², Schuler M³, de Jong C⁴, Schultz K¹
Institute 1 Klinik Bad Reichenhall; 2 Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Klinikum der LMU München; 3 Julius-Maximilians-Universität Würzburg; 4 University of Groningen
 DOI 10.1055/s-0039-3403327

Hintergrund: Strukturierte Fragebögen zur Erfassung der Asthmakontrolle sind weit verbreitet, weniger jedoch Verfahren, die zusätzlich die Kontrolle weiterer Belastungsfaktoren erheben. Der Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test (CARAT10) erfasst sowohl die Asthmakontrolle als auch die Kontrolle von allergischer Rhinitis. Diverse Studien verdeutlichen die Erfüllung der Gütekriterien des portugiesischen Originals sowie anderssprachiger Varianten. Für die deutsche Version sind unseres Wissens nach hingegen nur Daten aus der 2018 veröffentlichten Validierungsstudie [2] verfügbar.

Methode: Die vorliegende Arbeit erweitert die Überprüfung der Konstruktvalidität der deutschen Version an einer Stichprobe von N = 367 PatientInnen im Rahmen der EPRA-Studie (Effektivität der Pneumologischen Rehabilitation bei Asthma) [1] zur stationären pneumologischen Rehabilitation. Zur Validierung wurden unterschiedliche medizinische (ACT, GINA, AQLQ) und psychologische (PHQ-D, GDA-7) Instrumentarien sowie Selbsteinschätzungen der PatientInnen herangezogen.

Ergebnisse: Kennzahlen für die konvergente ($r = 0.30$, $p < 0.001$ bis $r = 0.66$, $p < 0.001$) und diskriminante Validität ($r = 0.02$, n.s. bis $r = 0.07$ n.s.) legen die Gültigkeit des Verfahrens nahe. Ebenso bestätigt eine exploratorische Faktorenanalyse auf Basis des Kaiser-Kriteriums und eines Scree-Tests zur Extraktion der Faktoren, die propagierte 2-Faktoren-Struktur ($R^2 = 0.61$).

Diskussion: In Übereinstimmung mit der ursprünglichen Validierungsstudie [2] bekräftigen unsere Ergebnisse die Konstruktvalidität des CARAT10. Dies spricht für eine Verwendung des Instruments zur Erhebung der Asthmakontrolle sowie der Kontrolle von allergischer Rhinitis.

Mit Unterstützung der Deutschen Rentenversicherung (DRV) Bayern Süd

Literatur [1] Schultz et al. BMC Pulm Med 2017; 17: 49

[2] Werner et al. npj Prim Care Respir Med 2018; 28: 1–7

P357 Biologika und Rehabilitation bei nicht-kontrolliertem Asthma bronchiale

Autoren Schultz K¹, Wagner R², Wittmann M²
Institute 1 Klinik Bad Reichenhall der Drv Bayern Süd, Klinik Bad Reichenhall; 2 Klinik Bad Reichenhall der Drv Bayern Süd
 DOI 10.1055/s-0039-3403328

Hintergrund: Biologika sind hocheffektive Medikamente zur Verbesserung der Asthmakontrolle (AK) bei Patienten mit schwerem, nicht-kontrolliertem Asthma. Die EPRA-RCT [1] belegt, dass auch eine Pneumologische Rehabilitation (PR) die AK bei nicht-kontrolliertem Asthma signifikant und mit hoher Effektstärke verbessert. Bisher liegen jedoch keine Daten darüber vor, ob und wie die Kombination von Biologika und Rehabilitation wirkt.

Methode: Im Rahmen der EPRA-RCT (2016–2017) hatten von 333 Asthma-Rehabilitanden bei Reha-Beginn 13 (3,9%) eine vorbestehende Biologika-Therapie.

6/2018–5/2019 wurden bei 13 Rehabilitanden mit trotz Reha anhaltend fehlender AK in der letzten Woche der Reha eine Biologika-Therapie begonnen (1,9% aller Asthma-Rehabilitanden in diesem Zeitraum).

Der Grad der Asthmakontrolle wurde mit dem Asthma Control Test (ACT) ermittelt [5 ☺ – 25 Pkt.]. Scores ≥ 20 zeigen eine gute Asthmakontrolle.

Ergebnisse:

► Tab. 1

Ø-ACT zu	Reha- Beginn	Reha- Ende	3 Monate nach Reha
Vorbestehende Biologika-Therapie (EPRA-RCT)	13,9	22,6	20,7
Biologika-Therapie-Beginn erst während der Reha	11,8	16,2	18,8

Diskussion: Unter der Einschränkung der geringen Fallzahlen zeigt sich deskriptiv die Tendenz, dass auch Patienten mit nicht-kontrolliertem Asthma trotz bereits eingeleiteter Biologika-Therapie deutlich und anhaltend von einer zusätzlichen pneumologischen Rehabilitation profitieren. Umgekehrt scheint auch die Einleitung einer Biologika-Therapie sinnvoll, wenn trotz Reha keine Asthmakontrolle erreicht werden kann. Reha und Biologika sind offenbar sich gut ergänzende Therapieoptionen.

Die EPRA-RCT wurde von der DRV Bayern Süd finanziell gefördert.

Literatur [1] Schultz K et al. Effectiveness of pulmonary rehabilitation for patients with asthma: study protocol of a randomized controlled trial (EPRA). *BMC Pulm Med* 2017; 17(1): 49

Posterbegehung (PO23) – Sektion

Klinische Pneumologie

Die spannende Welt der Pneumologie – Kasuistiken I

P543 Bronchozentrische Granulomatose: eine histologische, keine klinische Diagnose

Autoren Becke B¹, Krügel R², Griff S³, Mairinger T³

Institute 1 Klinik für Pneumologie und Thoraxchirurgie, Johanniter Krankenhaus Im Fläming GmbH; Le-Register e.V.; 2 Krankenhaus Treuenbrietzen; 3 Mvz für Gewebediagnostik Berlin Helios Kliniken

DOI 10.1055/s-0039-3403329

Einleitung: Es handelt sich um eine seltene Erkrankung. Gesichert wird sie durch einen histologischen Befund. Es gibt kein einheitliches klinisches Krankheitsbild.

Kasuistik: Ein 57-jähriger männlicher Patient wurde uns unter Verdacht auf ein Lungenkarzinom stationär eingewiesen. Klinisch gab er starken Husten und Hämoptysen an. Zusätzlich klagte er über zunehmende Belastungsdyspnoe NYHA II bis III, Gewichtsabnahme von 3 kg. An relevanten Begleiterkrankungen bestand ein kontrolliertes Asthma bronchiale. Paraklinisch zeigten sich eine leichte Leukozytose und eine deutliche CRP Erhöhung. Mikrobiologisch konnten keine pathogenen Erreger nachgewiesen werden. Radiologisch wurden ein raumfordernder Prozess linker Unterlappen, noduläre Verdichtungen beidseits und Raumforderungen beidseits hilär mit Ummauerung beschrieben. Die Befunde wurden als fortgeschrittenes Lungenkarzinom interpretiert. Endoskopisch imponierten weißliche Granulationen in der Schleimhaut. Histologisch wurde eine chronische und schwere floride, eitrig-Entzündung und benachbart riesenzell- und epitheloidzellige Granulome beschrieben mit Zerstörung der Bronchuswand und auch hier Nachweis von Granulomen. Aufgrund des histologischen Befundes einer bronchozentrischen Granulomatose erfolgte eine Steroidtherapie, die zu einer anhaltenden Remission führte.

Diskussion: Die bronchozentrische Granulomatose ist letztlich eine histologische Diagnose. Häufig wird sie erst durch eine offene chirurgische Lungenbiopsie gestellt, in unserem Fall reichten endoskopische Biopsien. Eine klinische nosologische Entität ist nicht zu erkennen. In unserem Fall wurde initial ein Lungenkarzinom vermutet.

P502 Ungewöhnlicher Fall einer isolierten pulmonalen Kryptokokkose bei einem immunkompetenten Patienten

Autoren Becke B¹, Krügel R², Rancso C³, Mairinger T³, Rickerts V⁴

Institute 1 Klinik für Pneumologie und Thoraxchirurgie, Johanniter Krankenhaus Im Fläming GmbH; Le-Register e.V.; 2 Johanniter Krankenhaus Treuenbrietzen; 3 Mvz Gewebediagnostik Berlin Helios Kliniken; 4 Rki Berlin

DOI 10.1055/s-0039-3403330

Einleitung: Kryptokokken sind hefeartige ubiquitär weltweit verbreitete Pilze, deren Sporen per inhalationem aufgenommen werden. Zu Krankheitserscheinungen kommt es fast ausschliesslich bei Patienten mit Immundefizienz, überwiegend bei Patienten mit AIDS.

Kasuistik: Im Juli 2018 erfolgte die stationäre Aufnahme eines 64-jährigen Patienten mit einem ausgedehnten Infiltrat der rechten Lunge mit Pleurakontakt und mediastinaler Lymphadenopathie. Er berichtet über Husten seit Anfang des Jahres, mäßiges Krankheitsgefühl, kein Fieber. Es bestehen keine Komorbiditäten, beendeter mäßiger Nikotinabusus. Im Labor bestand eine leichte CRP-Erhöhung, keine Leukozytose. Nach der Bronchoskopie mit transbronchialer Biopsie kam es zu einer deutlichen Verschlechterung mit Zunahme des Infiltrates und Auftreten eines grossen, drainagepflichtigen Pleuraergusses. Nach histologischer und serologischer Diagnose einer Kryptokokkose und Einleitung einer Therapie mit Amphotericin B, 5 – Flucytosin und später Flucon-

azol kam es zur Besserung aller Krankheitserscheinungen und radiologischen Rückbildung der Pleuropneumonie.

Diskussion: Trotz umfangreicher Diagnostik konnte keine Immunkompetenz nachgewiesen werden. Auch bei immunkompetenten Patienten muss eine mögliche Pilzinfektion in Betracht gezogen werden.

P319 Akute fibrinöse organisierende Pneumonie – eine Fallserie mit vier Patienten

Autoren Sadik M¹, Ewers T¹, Philipp A¹, Schwaderer P¹, Damm M¹, Hetzel M¹

Institut 1 Klinik für Pneumologie, Internistische Intensivmedizin, Beatmungsmedizin und Allgemeine Innere Medizin, Krankenhaus vom Roten Kreuz

DOI 10.1055/s-0039-3403331

Einleitung: Bei der AFOP handelt es sich um ein spezifisches histologisches Reaktionsmuster der Lunge unklarer Genese. Radiologisch und klinisch zeigt sich ein variables Erkrankungsbild, welches häufig nicht von anderen interstitiellen Lungenerkrankungen zu unterscheiden ist. Die Diagnose der AFOP basiert lediglich auf der Histologie, welche durch Fibrin-Ablagerungen in Alveolen und begleitender organisierender Pneumonie gekennzeichnet ist.

Grundsätzlich kann die AFOP postinfektiös, idopathisch und in Assoziation mit Kollagenosen und Tumorerkrankungen auftreten.

Ergebnisse: Bei den 4 Patienten handelt es sich um 3 Frauen und 1 Mann im Alter zwischen 56 und 75 Jahren. Die histologische Diagnose wurde jeweils bei 2 Patienten durch transbronchiale Kryobiopsie und bei 2 durch CT-gesteuerte Punktion gestellt. Alle beklagten Dyspnoe und trockenen Husten. Ein Patient hatte zudem einen akuten Verlauf mit der Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Behandlung. Die radiologischen Befunde waren mit dichten Infiltraten, Milchglasknötchen und einem einschmelzenden Herd sehr unterschiedlich.

Auffallend ist, dass 2 Patienten eine AFOP ca. 6 Monate nach einer Strahlentherapie entwickelten (wegen Mamma-Karzinom bds. und Spindelzellkarzinom der Haut). Die Infiltrate entwickelten sich aber nicht im Strahlenfeld. Die beiden anderen Patienten hatten höchstwahrscheinlich eine infektiöse Genese.

3 von 4 Patienten wurden mit Kortikosteroiden behandelt, der Patient mit dem einschmelzenden Herd wurde nur antibiotisch behandelt. Alle Patienten zeigten nach der Therapie eine deutliche Besserung des radiologischen und klinischen Bildes.

Diskussion: Die AFOP zeigt ein heterogenes klinisches und radiologisches Bild. Die Behandlung erfolgt überwiegend mit Kortikosteroiden. Eine Assoziation mit Tumorerkrankungen ist bekannt, eine Assoziation mit einer Strahlentherapie wurde dagegen noch nicht beschrieben.

P324 Fieber bei einem 78jährigen Patienten mit metastasiertem Melanom unter Therapie mit Dabrafenib und Trametinib

Autoren Fekecs L¹, Zenner M¹, Willems P¹, Damm M¹, Schwaderer P¹, Hetzel M¹

Institut 1 Klinik für Pneumologie, Internistische Intensivmedizin, Beatmungsmedizin und Allgemeine Innere Medizin, Krankenhaus vom Roten Kreuz

DOI 10.1055/s-0039-3403332

Einleitung: Mit der Einführung zielgerichteter Therapien sind nicht nur diese, sondern auch die Nebenwirkungen immer komplexer geworden. Die Kombination Dabrafenib/Trametinib ist seit 2014 in fortgeschrittenen Stadien beim Melanom (M.) mit Nachweis einer BRAF-V600-Mutation zugelassen. Diese Mutation tritt bei etwa der Hälfte der M. auf. Beim NSCLC ist die BRAF-V600-Mutation selten (1–2%), daher gibt es in der Pneumologie wenig Erfahrung mit diesen Substanzen.

Kasuistik: Bei einem 78-jährigen Patienten (P.) wurde 2013 ein M. exzidiert. 2017 haben wir eine pulmonale Metastase des M. im rechten Oberlappen histologisch gesichert. Die in der Tumorkonferenz empfohlene Resektion der singulären Metastase wurde vom P. abgelehnt. Ein Jahr später war die Metastase 9 × 8 cm groß, nicht mehr resektabel und in den rechten Hauptbronchus ein-

gebrochen. Nach Rekanalisation mit der Krysonde wurde eine Therapie mit Dabrafenib und Trametinib (BRAF- und MEK-Inhibitoren) begonnen.

Drei Wochen später wurde der P. hochfieberhaft mit 39,8°C stationär eingewiesen. Er hatte weder Husten noch Auswurf, die Auskultation war unauffällig, im CT keine Infiltrate, im Labor CRP Erhöhung (88 mg/l, Norm < 5 mg/l). Ohne klinische Hinweise auf eine Infektion war ein durch Medikamente verursachtes Fieber (F.) wahrscheinlich. Dies ist bei einer Therapie mit Dabrafenib in der Literatur beschrieben. Zur Behandlung wird eine Stufentherapie mit NSAR und Steroiden empfohlen. Nach Therapie mit Paracetamol und Prednisolon entfiel die Patientin und wurde beschwerdefrei. Die Behandlung mit Dabrafenib wurde fortgesetzt. 5 Monate später traten die Beschwerden erneut auf.

Diskussion: Pyrexie definiert als grippale Symptome mit und ohne F. tritt bei der Behandlung des M. mit Dabrafenib und Trametinib bei etwa 2/3 der Patienten auf, meist innerhalb des ersten Behandlungsmonats. Die Ursache ist nicht geklärt. Je nach Schweregrad wird die Behandlung mit Dabrafenib unterbrochen und NSAR oder Steroide empfohlen. Nach Abklingen der Beschwerden sollte die Therapie mit Dabrafenib bedarfsorientiert mit NSAR oder Steroiden als Prophylaxe fortgesetzt werden. Wiederholungen nach erneuter Aufnahme der Therapie treten bei > 50% der P. auf. Bei wiederholten schweren Verläufen (CTC-Grad > 2) wird eine Dosisreduktion oder Beenden der Therapie empfohlen.

P325 Pulmonale Langerhans-Zell-Histiozytose bei einer 45-jährigen Patientin

Autoren Gurabi Z¹, Schwaderer P², Ewers T², Würth H², Philipp A², Hetzel M²
Institut 1 Klinik für Pneumologie, Internistische Intensivmedizin, Beatmungsmedizin und Allgemeine Innere Medizin, Krankenhaus vom Roten Kreuz

DOI 10.1055/s-0039-3403333

Kasuistik: Vorstellung einer 45-jährigen Patientin zur Abklärung ausgeprägter bipulmonaler kaverner Veränderungen mit seit 2 Monaten anhaltendem Reizhusten. Die Patientin ist langjährige Raucherin, anamnestisch 25 Packungsjahre. Computertomographisch Nachweis beidseitiger multipler, teils bizarr konfigurierter dickwandiger Lungenzysten. In der Lungenfunktionsdiagnostik leichte Resistance-Erhöhung und leichte Diffusionsstörung. Bronchoskopisch kein Hinweis für eine infektiöse Genese, keine Nachweis einer TBC. In der BAL Nachweis von Raucher Makrophagen, CD1a negativ (< 1,0%). Eine CT-gesteuerte transthorakale Punktion eines subpleural gelegenen Herdes bestätigte histologisch den initialen Verdacht einer pulmonalen Langerhans-Zell-Histiozytose (PLCH). Die Patientin wurde einer spezialisierten Raucherentwöhnung als kausale Therapie der PLCH zugeführt unter regelmäßiger fachpneumologischer Betreuung.

Hintergrund: Die PLCH ist eine seltene Lungenerkrankung mit einem Altersgipfel im 3.–4. Lebensjahrzeit. Die Erkrankung tritt fast ausschließlich bei Rauchern auf. Zigarettenrauch stimuliert u. a. eine abnorme Proliferation präformierter Gewebs-Langerhans-Zellen. Unproduktiver Husten und Atemnot stellen führende Symptome dar. Als Komplikation werden gehäuft Pneumothoraces gesehen. Die Raucherentwöhnung hat als kausale Therapie oberste Priorität. Ergänzend werden, je nach klinischem Verlauf, individuell Kortikosteroide oder auch andere Immunsuppressiva eingesetzt. Die Prognose ist nach Raucherentwöhnung gut. Bei fortschreitender Erkrankung trotz Raucherentwöhnung mit irreversibler Lungenschädigung, pulmonaler Hypertonie bzw. chronisch respiratorischer Insuffizienz kann eine Lungentransplantation in Betracht gezogen werden.

P274 Wiederauftreten einer desquamativen interstitiellen Pneumonie (DIP) nach unilateraler Lungentransplantation (LTx)

Autoren Weingard B¹, Gawlitz J², Bohle RM³, Langer F⁴, Bals R¹, Schäfers HJ⁴, Wilkens H¹, Trudzinski FC¹

Institute 1 Klinik für Innere Medizin V, Pneumologie, Allergologie, Beatmungs- und Umweltmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes; 2 Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum des Saarlandes; 3 Institut für Allgemeine und Spezielle Pathologie, Universitätsklinikum des Saarlandes; 4 Klinik für Thorax- und Herz-Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum des Saarlandes

DOI 10.1055/s-0039-3403334

Einleitung: Die DIP ist eine sehr seltene, diffuse Lung parenchym Erkrankung. In über 90% der Fälle ist die Erkrankung tabakrauchassoziiert, ferner wurde eine Assoziation mit anderen exogenen Noxen, Medikamenten, Infektionen und Autoimmunerkrankungen beschrieben. Wir berichten im Folgenden den seltenen Fall des Rezidivs einer DIP nach unilateraler LTx.

Falldarstellung: Der 55-jährige Patient wurde aufgrund einer ILD im März 2016 an unserem Zentrum unilateral linksseitig lungentransplantiert. Ein Nikotinabusus von kumulativ 35 PY wurde bereits 2009 beendet und auch im Anschluss an die Transplantation nicht wieder aufgenommen. Der frühpostoperative Verlauf gestaltete sich komplikationslos, neben einer Induktionstherapie mit Basiliximab, erhielt der Patient eine Immunsuppression mit Cyclosporin, Azathioprin und Prednisolon. In der histologischen Beurteilung des Lungentransplantates konnte eine DIP als Grunderkrankung gesichert werden. Ab 08/2016 fielen in der Bildgebung im Allograft unterlappenbetont alveoläre Infiltrate auf, klinisch zeigte sich damals keine wesentliche Kompromittierung. Ab 02/2019 berichtete der Patient erneut über trockenen Husten und eine zunehmende Belastungsdyspnoe, mMRC II–III bei einer FEV₁ von 2.73 l, 88% Soll, 85% des gemittelten Bestwertes nach LTx, FEV₁/FVC 0.8. Ferner fiel eine Verschlechterung der KCO mit Abfall von 74,4% auf 49% auf. 03/2019 erfolgte eine transbronchiale Biopsie, histologisch zeigten sich intraalveolar erneut dichte Makrophagenaggregate sowie ein parabranchiales Lung parenchym mit florider Desquamativ-Pneumonie, sodass ein Rezidiv der DIP im Transplantat gesichert werden konnte.

Schlussfolgerung: Ein Rezidiv der Grunderkrankung im Allograft kann bei verschiedenen Lungenerkrankungen nach LTx auftreten. Für die DIP wurde dies bislang nur in zwei weiteren Fällen beschrieben, bei beiden Fällen handelte es sich interessanterweise ebenfalls um eine einseitige Transplantationen. Ob es sich hierbei um eine Komplikation der unilateralen Transplantation bei dieser Entität oder Ausdruck einer systemischen Grunderkrankung handelt, ist derzeit nicht geklärt.

P175 Non-Hodgkin-Lymphom der Lunge – eine seltene Entität mit verzögerter Diagnosestellung

Autoren Hendrix H¹, Prisadov G¹, Kamlak V¹, Reich L¹, Welcker K¹

Institut 1 Klinik für Thoraxchirurgie, Kliniken Maria Hilf GmbH

DOI 10.1055/s-0039-3403335

Ein primär pulmonales Non-Hodgkin-Lymphom der Lunge ist selten und wird häufig fehldiagnostiziert, da die Symptome und klinischen Befunde unspezifisch sind. Die Diagnose wird daher verzögert gestellt und die adäquate Therapie verspätet eingeleitet.

Wir präsentieren eine 45-jährige Patientin, bei der 06/18 in einem externen Krankenhaus der Verdacht auf eine kryptogen organisierende Pneumonie gestellt und eine Kortisontherapie eingeleitet wurde. Die Kortisontherapie wurde von der Patientin eigenständig abgesetzt, da die Dyspnoe, trotz Therapie, zugenommen habe. 11/18 stellte sich die Patientin mit Husten, Schüttelfrost, gelblichem Auswurf und seit 3–4 Tagen bestehendem Fieber in unserer Notaufnahme vor.

In der bildgebenden Diagnostik wurden CT-morphologisch neben einem Pleuraerguss rechts ausgeprägte infiltrative/atelektatische Veränderungen in allen drei Lungenlappen rechts und weniger ausgeprägt auch links nachgewiesen. Trotz Kortisonstoßtherapie kam es zu keiner Besserung der klinischen Symptomatik und der Befunde, so dass, nachdem die weitergehenden Untersuchungen nicht zielführend waren, die Indikation zur operativen

histologischen Klärung gestellt und eine videoassistierte Thorakoskopie rechts mit Keilresektion aus Mittel- und Unterlappen sowie eine partielle Pleurektomie durchgeführt wurde. Histopathologisch wurde eine Infiltration der Lunge durch ein niedrig malignes, plasmazytisch differenziertes B-Zell-Lymphom, vereinbar mit einem extranodalen Marginalzonenlymphom mit plasmazytischer Differenzierung diagnostiziert (Stadium IV E B nach Ann Arbor). Eine Knochenmarkinfiltration wurde ausgeschlossen. Es erfolgte eine Therapie nach dem R-CHOP Protokoll (12/18–05/19), worunter es zu einem guten Therapieansprechen mit deutlicher Regredienz der Befunde kam. Aktuell erhält die Patientin eine Erhaltungstherapie mit Rituximab.

Ein primär pulmonales Non-Hodgkin-Lymphom ist selten und daher häufig schwer zu diagnostizieren. Entscheidend für die Diagnostik ist eine ausreichende Gewebeprobe, die häufig durch eine endobronchiale oder eine CT-gesteuerte Biopsie möglich ist. Sind diese Untersuchungen nicht zielführend, sollte möglichst rasch eine operative histologische Klärung zur Diagnoseklärung erfolgen.

P177 Erstdiagnose einer Lymphangioliomyomatose als Zufallsbefund bei einer postmenopausalen Patientin

Autoren Hendrix H¹, Kamlak V¹, Prasadov G¹, Reich L¹, Welcker K¹
Institut 1 Klinik für Thoraxchirurgie, Kliniken Maria Hilf GmbH
DOI 10.1055/s-0039-3403336

Eine Lymphangioliomyomatose (LAM) ist eine seltene Lungenerkrankung, die fast ausschließlich junge Frauen betrifft. Noch seltener sind Fälle, in denen ältere, postmenopausale Frauen betroffen sind. In diesen Fällen handelt es sich dann zumeist um einen Zufallsbefund.

Wir präsentieren eine postmenopausale 59-jährige Patientin, die sich mit seit einem Tag anhaltenden mittigen Unterbauchschmerzen mit diskreter Übelkeit in der Notaufnahme vorstellte. Klinisch war ein deutlicher Druckschmerz im linken bis mittleren Unterbauch mit beginnender Abwehrspannung und schwacher Peristaltik nachweisbar. Sonographisch, laborchemisch und im Abdomen-CT erhärtete sich der Verdacht auf den ersten Schub einer Sigmadivertikulitis, der dann erfolgreich konservativ antibiotisch behandelt wurde. In den basalen thorakalen Anschnitten des Abdomen-CT's waren zystische pulmonale Veränderungen aufgefallen, so dass der Verdacht auf eine LAM der Lunge geäußert wurde. Eine CT-Thoraxuntersuchung erhärtete diesen Verdacht. Lungenfunktionell waren die FVC und die FEV1 mit 97% und 91% jeweils normal, die Diffusion mit 69% des Sollwertes beginnend eingeschränkt. Subjektiv war die Patientin respiratorisch unbeeinträchtigt. Ein langjähriger Nikotinkonsum war 2 Monate vor Krankenhausaufnahme beendet worden. Aufgrund dieser Befunde wurde, auch unter Berücksichtigung des Wunsches der Patientin, die selbst medizinisch ausgebildet ist, die Indikation zur operativen histologischen Klärung gestellt. Es wurde eine videoassistierte Thorakoskopie links mit Keilresektionen aus dem linken Lungenober- und -unterlappen durchgeführt. Histopathologisch wurde die Diagnose einer pulmonalen Lymphangioliomyomatose mit zystischer Transformation des Lungenparenchyms bestätigt. Die übrigen Organuntersuchungen waren unauffällig.

Bei der Diagnose einer LAM in der Menopause besteht die Chance, dass die Erkrankung nur noch gering fortschreitet und möglicherweise nicht spezifisch therapiert werden muss. Entscheidend sind dabei die klinische Beurteilung der Patientin und der weitere Verlauf. Eine histologische Sicherung, sollte daher frühzeitig in die Diagnostik auch seltener Lungenerkrankungen einbezogen werden.

P186 Ungewöhnliche Ursache eines Löfgren-Syndroms

Autoren Ploss V¹, Sterlacci W², Steppert C¹
Institute 1 Klinik für Pneumologie, Thoraxonkologie, Schlaf- und Beatmungsmedizin, Klinikum Bayreuth; 2 Institut für Pathologie, Klinikum Bayreuth
DOI 10.1055/s-0039-3403337

Lange Zeit galt bei den Symptomen eines akuten Löfgren-Syndroms die Diagnose einer Sarkoidose gesichert; im vorliegenden Fall zeigte sich jedoch eine ungewöhnliche Ursache hierfür.

Eine 56-jährige Frau stellte sich wegen Sehstörungen, Atembeschwerden und Gelenkschmerzen in den unteren Extremitäten vor. Die Thorax-Computertomographie zeigte eine bilaterale Adenopathie und ein miliäres Muster in beiden Lungen. Lungenfunktionsanalytisch leichtgradige restriktive Ventilationsstörung ohne Bronchialobstruktion mit ebenfalls leichtgradig vermindertem Transferfaktor für CO in der Einatemzugmethode; Blutgase bei Hyperventilation untergrenzwertig.

Die Bronchoskopie erbrachte makroskopisch im linken Hauptbronchus einen auffälligen Schleimhautbefund, der mit einer Schleimhautsarkoidose vereinbar wäre. In der BAL gemischtes Zellbild mit 10% Lymphozyten, 15% Eosinophilen und 40% atypischen Zellen, die als Zellen eines Adenocarcinoms interpretiert werden.

In der endosonographischen Biopsie der hilären Lymphknoten beidseits zeigten sich Formationen eines Adenocarcinoms mit Positivität für TTF-1, Napsin und fehlender Expression für Thyreoglobulin. Immunhistologisch starke ALK-Expression, die auch mittels FISH bestätigt werden kann. Dementsprechend erfolgte eine Therapie mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Alectinib mit der Folge einer Vollremission nach nur einem Monat.

Zusammenfassung: Auch bei typischen klinischen, radiologischen und funktionsanalytischen Zeichen einer Sarkoidose sollte unbedingt eine histologische/zytologische Diagnose erzwungen werden, um andere Erkrankungen auszuschließen.

Bei der Bewertung der BAL ist eine FACS-Analyse nicht ausreichend; die BAL muss in jedem Fall von einem erfahrenden Pathologen/Zytologen analysiert werden, um mögliche maligne Zellen nicht zu übersehen. Bei vergrößerten Lymphknoten ist ebenfalls eine Biopsie dringend geboten.

P192 Exogen-allergische Alveolitis – nekrotisierende Vaskulitis – Pilz-Infektion mit Schwärzepilz (*Epicoccum nigrum*) – EBV-assoziierte lymphomatoide Granulomatose (Liebow-Typ): komplexe Diagnostik von pulmonalen Infiltrationen bis zum bitteren Ende

Autoren Görlitz S¹, Tiedje T², Suhling H³, Lemke U⁴, Gröticke J⁵, Junker K⁶, Zardo P⁷, Welte T³, Ukena D⁸

Institute 1 Klinik für Pneumologie und Beatmungsmedizin; 2 Klinikum für Pneumologie und Beatmungsmedizin; 3 Klinik für Pneumologie, Medizinische Hochschule Hannover; 4 Institut für Radiologie, Klinikum Bremen-Ost; 5 Klinik für Innere Medizin I, Klinikum Bremen-Mitte; 6 Institut für Pathologie, Klinikum Bremen-Mitte; 7 Klinik für Thoraxchirurgie, Medizinische Hochschule Hannover; 8 Klinik für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Klinikum Bremen-Ost gGmbH
DOI 10.1055/s-0039-3403338

Einleitung: Im Folgenden beschreiben wir die komplexe Diagnostik bei pulmonalen Infiltrationen unter Verwendung modernster Untersuchungsmethoden mit Darstellung aller Irrwege bis zur endgültigen Diagnose.

Episode 1

ein sportlicher 53-jähriger Patient wird bei progredienter Dyspnoe mit pulm. Infiltrationen im Röntgen Thorax in 08/2017 stationär aufgenommen. Deutliche arterielle Hypoxämie (pO₂ 59 mmHg). In der BAL lymphozytäre Alveolitis, Patho der TBB: vereinbar mit EAA. Diagnose: EAA; Antigen: Asp. amstelodami, *Sporothrix schenckii*. Einleitung einer Prednisolon-Therapie, darunter rasche klin. Befundbesserung. Anschl. 1-jährige Prednisolon-Therapie (keine Heilung).

Episode 2

in 07/2018 erneute stationäre Aufnahme bei ausgeprägter klin. Symptomatik, flächenhaften pulm. Verdichtungen (incl. nekrotischen Arealen) und persistierendem Pneumothorax. Erneute umfangreiche pneumolog. Diagnostik, BAL 33% Lymphozyten; keine konklusive Diagnose => Verlegung in die MHH

Episode 3

in der MHH Diagnosestellung einer nekrotisierenden Vaskulitis; Malignom ausgeschlossen. Eine hochdosierte Methylprednisolon-Therapie bleibt ohne Erfolg. Pneumothorax persistiert.

Episode 4

im Nachgang der Diagnostik in der MHH in den Gewebeproben der Lunge PCR-Nachweis von *Epicoccum nigrum*. Ab 21. 08. 2018 Therapie mit Posaconazol.

Episode 5

nach 6-wöchiger Posaconazol-Therapie eher Zunahme der pulm. Infiltrationen, Pneumothorax persistiert. In 10/2018 Verlegung in die Thoraxchirurgie der MHH. Am 05. 10. 2018 VATS mit Lungenbiopsie und Pneumothorax-Verorgung. Abschl. patholog. Diagnose: EBV-assoziierte lymphomatoide Granulomatose vom Liebow-Typ.

Episode 6

ab 10/2018 zunächst Behandlung nach R-CHOP-Protokoll, ab 02/2019 Rezi-div-Therapie nach R-DHAP-Protokoll. Exitus letalis in 05/2019 bei Pneumonie und Sepsis.

Schlussfolgerung: Die Schwierigkeiten einer Lymphom-Diagnostik werden ausführlich dargestellt. Retrospektiv wäre eine zeitnahe VATS bei Befundverschlechterung in 07/2018 indiziert gewesen.

P211 Regorafenib-induzierte Interstitielle Lungen-erkrankung

Autor Kovacs Z¹

Institut 1 Ruhrländklinik

DOI 10.1055/s-0039-3403339

Regorafenib ist ein oraler Tumordeaktivator, der multiple Proteinkinase blockiert.

Bei Patienten mit HCC wurde die klinische Sicherheit in einer Phase-III-Studie (RESORCE) untersucht. Besondere Warnhinweise bezüglich der Sicherheit wurden für abweichende Leberwerte, gehäufte Infektionen, Hämorrhagien, Darmperforation und -fistel, kardiale Ischämie und Infarkt gegeben.

Anamnese: Der 67-jährige Patient stellte sich mit hypoxisch-respiratorischer Insuffizienz vor.

Bei einem HCC auf dem Boden einer chronischen Hepatitis-B-Infektion wurde 09/2016 eine explorative Laparotomie durchgeführt. 11/2017 wurde bei Tumorrezidiv ohne Nachweis von extrahepatischer Filia eine SIRT-Evaluation beschlossen. Bei Progress wurde eine Therapie initial mit Sorafenib, dann 09/2018 mit Regorafenib beschlossen.

Untersuchungsbefund: Der Patient wurde 01/2019 an der RLK vorgestellt. Der aktuelle FVC betrug bei der Aufnahme 1.58 L, 42%, TLCO 25% vom Soll-Wert, eine schweren Diffusionsstörung und Restriktion. CT-morphologisch zeigten sich bipulmonal, peribronchial, sterilig, bis flächigen Konsolidierungen.

In der Bronchoalveolären Lavage zeigte sich eine massiv erhöhte Gesamtzellzahl. Die Lymphozytose mit leichter Neutrophilenvermehrung war mit einer medikamentinduzierten Alveolitis vereinbar.

Die Therapie mit Regorafenib wurde pausiert, eine systemische Prednison haben wir eingeleitet.

Verlauf: Die Wiedervorstellung des Patienten erfolgte in 8 Wochen. Lungenfunktionell konnte eine erhebliche Besserung der Parameter dokumentiert werden. Der FVC betrug 2.94 l, die VC 3.1 l.

Konklusion: Es liegt eine medikamentinduzierte Alveolitis unter Regorafenib-Therapie vor. Pulmonale Toxizität ist bereits unter mind. 16 zugelassenen TKI-Inhibitoren bekannt. Das Auftreten variiert je nach Inhibitor, und Patienteneigenschaft. Die Inzidenz ist zwischen 1.6–4.3%. Die Mortalität beträgt 20–50%. Die prognostischen Faktoren für das Auftreten scheinen das männliche Geschlecht, ex-Nikotin-Konsum und vorangegangene ILD zu sein. Obwohl der genaue Mechanismus nicht bekannt sei, es werden immunologische Faktoren vermutet. Pulmonale Nebenwirkung wurde von Regorafenib noch nicht gemeldet.

P41 Das Birt-Hogg-Dubé-Syndrom – eine potentielle „Blick“-Diagnose

Autoren Koch M¹, Klein M², Artmann M², Zitzler N², Pfeifer M²

Institute 1 Med. Klinik und Poliklinik II, Klinikum der Universität Regensburg; 2 Zentrum für Pneumologie, Klinik Donaustauf

DOI 10.1055/s-0039-3403340

Einleitung: Charakteristisch für das nach Birt, Hogg und Dubé benannte Syndrom (BHD) ist die Kombination aus benignen Hautläsionen, pulmonalen Zysten, konsekutiven Spontan-Pneumothoraces und einer Prädisposition für Nieren-Tumoren. Die seltene Erkrankung (zwischen 1977 und 2017 wurden BHD-Fälle in mehr als 600 Familien beschrieben) wird autosomal dominant vererbt. Auslöser sind Keimbahn-Mutationen im Folliculin (FLCN) Gen.

Kasuistik: Eine 67-jährige Patientin wurde nach akuter respiratorischer Insuffizienz infolge einer Pneumonie sowie eines beidseitigen Pneumothorax zum Weaning in unsere Klinik verlegt. Aufgrund rezidivierender rechtsseitiger Pneumothoraces war bereits in den frühen Neunziger eine Eigenblut-Pleurodese erfolgt. Die in der Computertomographie des Thorax zur Abbildung kommenden pulmonalen Zysten ließen bereits frühzeitig an eine zystische Lungenerkrankung denken. Zusammen mit den papulösen Hautveränderungen im Gesicht der Patientin drängte sich der Verdacht auf ein Birt-Hogg-Dubé-Syndrom auf. Aus den angeforderten Vorbefunden ging dann hervor: der histologische Nachweis fozialer Fibrofollikulome war bereits vor etwa zwanzig Jahren gelungen. Hierdurch konnte – wenngleich mit einiger zeitlicher Verzögerung – ohne neuerliche Biopsie oder Mutations-Analyse die korrekte Diagnose gestellt werden. Ein Nierenzell-Karzinom lässt sich bei der Patientin aktuell nicht nachweisen.

Schlussfolgerung: Das Wissen um mögliche Differentialdiagnosen pulmonaler Zysten macht aus dem seltenen Birt-Hogg-Dubé-Syndrom eine „Blick“-Diagnose. Zum Management der Erkrankung zählen neben einer Schulung der Patienten eine genetische Beratung der Betroffenen und ihrer Familien sowie eine dauerhafte Überwachung der Patienten zur frühzeitigen Detektion von Nierenzell-Karzinomen.

P57 Berufliche bedingte EAA und die problematische Suche nach dem Auslöser

Autoren Knoop H¹, Knoop U¹, Bonella F²

Institute 1 Gemeinschaftspraxis; Dr. Med. Umut Knoop; Dr. Med. Heiko Knoop; 2 Klinik für Pneumologie, Zentrum für Interstitielle und Seltene Lungenkrankheiten, Ruhrländklinik, Westdeutsches Lungenzentrum, Universitätsklinikum der Universität Duisburg-Essen

DOI 10.1055/s-0039-3403341

Einleitung: Eine berufsbedingte exogen-allergische Alveolitis wird meist durch Belastung mit Staub oder Aerosole am Arbeitsplatz ausgelöst. Die Identifikation des Antigens kann – trotz positiver Expositionsanamnese – problematisch sein.

Fallbeispiel: Ein 53-jähriger Patient arbeitet als Elektriker im untertägigen Bergbau, passager im Jahr 2012 Tätigkeit im Gotthard-Tunnel. Kurz nach Beginn des Schweiz-Aufenthalts Entwicklung von Dyspnoe, letztlich zurückgeführt auf eine EAA. Eine Berufskrankheitsanzeige wurde gestellt, nach Gutachten aber nicht anerkannt. Bei schwacher Positivität gegen Saccharopolyspora, Thermoactinomyces vulgaris, Aspergillus fumigatus und Aureobasidium pullulans in der Serologie wurde unter dem Verdacht einer Befeuchterlunge die Abschaffung des Aquariums im Wohnumfeld angeraten. Nachfolgend weitere Zunahme der Dyspnoe. Im Jahr 2017 Erstvorstellung in unserer Praxis mit Dokumentation einer im zeitlichen Verlauf zunehmenden Restriktion, Oxygenierungsstörung unter Belastung und CT-grafisch mit chronischer EAA vereinbarer fibrotischer Veränderungen. Die erneute serologische Diagnostik ergab den stark positiven Nachweis von Präzipitinen gegen Taubenserum. Die vertiefende Anamnese leitete den Verdacht auf eine EAA durch Taubenexposition in den Lüftungsschächten am Arbeitsplatz. Nach erneuter Begutachtung und Placet durch den Beratungsarzt der Berufsgenossenschaft erfolgte die Anerkennung als Berufskrankheit. Eine genetische Komponente wurde im Gutachten erfragt. Die Schwester des Patienten ist an einer IPF erkrankt.

Zusammenfassung: In diesem Fall konnte der Auslöser einer beruflich bedingten EAA nur sehr zeitverzögert identifiziert werden. Die Erkrankung ist unter immunsuppressiver Therapie bis dato stabil.

Fallbeispiel: Ein 53-jähriger Patient arbeitet als Elektriker im untertägigen Bergbau, passager im Jahr 2012 Tätigkeit im Gotthard-Tunnel. Kurz nach Beginn des Schweiz-Aufenthalts Entwicklung von Dyspnoe, letztlich zurückgeführt auf eine EAA. Eine Berufskrankheitsanzeige wurde gestellt, nach Gutachten aber nicht anerkannt. Bei schwacher Positivität gegen Saccharopolyspora, Thermoactinomyces vulgaris, Aspergillus fumigatus und Aureobasidium pullulans in der Serologie wurde unter dem Verdacht einer Befeuchterlunge die Abschaffung des Aquariums im Wohnumfeld angeraten. Nachfolgend weitere Zunahme der Dyspnoe. Im Jahr 2017 Erstvorstellung in unserer Praxis mit Dokumentation einer im zeitlichen Verlauf zunehmenden Restriktion, Oxygenierungsstörung unter Belastung und CT-grafisch mit chronischer EAA vereinbarer fibrotischer Veränderungen. Die erneute serologische Diagnostik ergab den stark positiven Nachweis von Präzipitinen gegen Taubenserum. Die vertiefende Anamnese leitete den Verdacht auf eine EAA durch Taubenexposition in den Lüftungsschächten am Arbeitsplatz. Nach erneuter Begutachtung und Placet durch den Beratungsarzt der Berufsgenossenschaft erfolgte die Anerkennung als Berufskrankheit. Eine genetische Komponente wurde im Gutachten erfragt. Die Schwester des Patienten ist an einer IPF erkrankt.

Zusammenfassung: In diesem Fall konnte der Auslöser einer beruflich bedingten EAA nur sehr zeitverzögert identifiziert werden. Die Erkrankung ist unter immunsuppressiver Therapie bis dato stabil.

P553 Rituximab for therapy-refractory cardiac sarcoidosis

Autoren Soriano D¹, Köhler T², Fährndrich S¹, Müller-Quernheim J¹, Frye BC¹

Institut 1 Klinik für Pneumologie, Universitätsklinik Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Deutschland

DOI 10.1055/s-0039-3403342

In 2017 a caucasian 34 years old male presented to our outpatient clinic with generalized lymphadenopathy and mild restrictive lung defect and reduction in diffusion capacity. Diagnosis of sarcoidosis was made based on clinical pre-

sentation, radiological findings and histological examination of the lung parenchyma.

Two years before a cardioverter was implanted because of ventricular tachycardia after exclusion of coronary artery disease. Cardiological work-up revealed a mildly reduced ejection fraction of the left ventricle and increased metabolism of the myocardium in Cardio-PET-CT. Myocardial biopsy demonstrated an inflammatory myocarditis compatible with sarcoidosis. Corticosteroid therapy was started and escalated with azathioprine because of lacking clinical response. However, arrhythmia persisted and the patients complained palpitations and exertional dyspnoea despite of antiarrhythmic and heart insufficiency therapy. A new Cardio-PET-CT scan demonstrated ongoing inflammation of the myocardium. Therefore, therapy was escalated to rituximab (two times 1 g within 14 days). Infliximab was avoided due to reduced ejection fraction and concerns of further deterioration of left ventricular function. Steroid dose was tapered during the following months without clinical complaints of the patients. At follow-up arrhythmia was reduced and a novel cardio-PET-CT showed markedly reduced inflammatory activity of the myocardium in line with a good response of sarcoidosis to rituximab treatment.

Immunosuppressive therapy in sarcoidosis is required in steroid-refractory sarcoidosis, however choice of the immunosuppressive drug relies mainly on trial and error and case severity. This case report emphasizes that rituximab may be an option for cardiac sarcoidosis, if other immunosuppressive drugs fail to induce remission or have to be avoided because of side effects.

P542 Bronchoskopischer Verschluss einer Bronchusstumpfsuffizienz mit autologem Fibrinkleber

Autoren Jehn LB¹, Darwiche K²

Institute 1 Ruhrlandklinik, Westdeutsches Lungenzentrum am Universitätsklinikum Essen; 2 Abteilung für Interventionelle Bronchologie, Ruhrlandklinik, Westdeutsches Lungenzentrum am Universitätsklinikum Essen
DOI 10.1055/s-0039-3403343

Hintergrund: Das Auftreten einer Bronchusstumpfsuffizienz (BSI) nach thoraxchirurgischen Eingriffen ist mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden. Bei Patienten mit einer BSI ist die bronchoskopische Abdichtung von Leckagen mittels Anwendung von heterologem Fibrin aus gepoolten Seren eine mögliche therapeutische Option. Immunologische Reaktionen oder die Übertragung von Krankheitserregern sind seltene, aber schwerwiegende Komplikationen und könnten durch die Anwendung von autologem Fibrin vermieden werden.

Fallbeschreibung: Wir beschreiben den erfolgreichen Verschluss einer BSI nach rechtsseitiger Unterlappenresektion auf Grund eines nicht-kleinzelligen-Lungenkarzinoms vom histologischen Typ eines Adenokarzinoms mittels Applikation von autologem Fibrinkleber bei einem 75-jährigen Patienten. Mittels eines Ballonkatheters sowie Methyleneblau-Instillation wurde eine Unterhaltung der Fistel über ein Parenchymleck über die verbliebenen Mittel- und Oberlappen ausgeschlossen. Bei unserem Patienten konnte ein kleiner Porus im Bereich des lateralen Bronchusstumpfes identifiziert werden. Dieser war bis 1,5 cm Tiefe sondierbar und eine Blockade führte zum Stop des an der Medela-Pumpe gemessenen Fistelvolumens. Nach Konditionierung mittels Zytobürste wurde der Porus am Folgetag im Rahmen einer starren Bronchoskopie erneut mit einer Bürste angefrischt und dann mit 1,2 mL autologen Fibrins aufgefüllt. Im weiteren postinterventionellen Verlauf zeigte sich ein vollständiger Verschluss des Porus ohne persistierenden Fistelfluss. Beide Thoraxdrainagen konnten im Verlauf entfernt werden.

Schlussfolgerung: Die endobronchiale Anwendung von autologem Fibrin kann bei Patienten mit kleiner postoperativer Bronchusstumpfsuffizienz eine wirksame und sichere Strategie zum Verschluss der Fistel darstellen. Das Risiko der Übertragung von Krankheitserregern oder immunologischen Reaktionen kann durch den Einsatz von autologem Fibrinkleber minimiert werden.

Freie Vorträge (FV13) – Sektion Kardiorespiratorische Interaktion

Freie Vorträge der Sektion Kardiorespiratorische Interaktion

FV559 Risk stratification and prognostic factors in pulmonary arterial Hypertension and pulmonary arterial Hypertension with comorbidities

Autoren Xanthouli P¹, Koegler M¹, Benjamin N¹, Fischer L¹, Egenlauf B¹, Eichstaedt C¹, Harutyunova S¹, Marra AM², Nagel C³, Theobald V¹, Grünig E¹
Institute 1 Centre for Pulmonary Hypertension at Thoraxklinik at University Hospital; Translational Lung Research Centre Heidelberg (TLrc), German Centre for Lung Research (Dzl); 2 Centre for Pulmonary Hypertension at Thoraxklinik at University Hospital, Heidelberg; Irccs Sdn, Naples, Italy; 3 Centre for Pulmonary Hypertension at Thoraxklinik at University Hospital, Heidelberg; Translational Lung Research Centre Heidelberg (TLrc), German Centre for Lung Research (Dzl); Lung Centre, Klinikum Mittelbaden, Baden-Baden Balg
DOI 10.1055/s-0039-3403344

Background: The current guidelines for pulmonary arterial hypertension (PAH) propose risk stratification into three groups using clinical parameters and the estimated one-year survival. This study sought to analyse whether this risk stratification is also useful in patients with PAH and comorbidities.

Methods: In this study patients with invasively diagnosed PAH with or without comorbidities were included. Uni- and multivariate analysis were employed for identification of factors predicting survival and time to first clinical worsening (TTCW) in both groups. Risk stratification parameters included 6-minute walking distance (6MWD), right atrial (RA) area, WHO-functional class (FC) and NTproBNP.

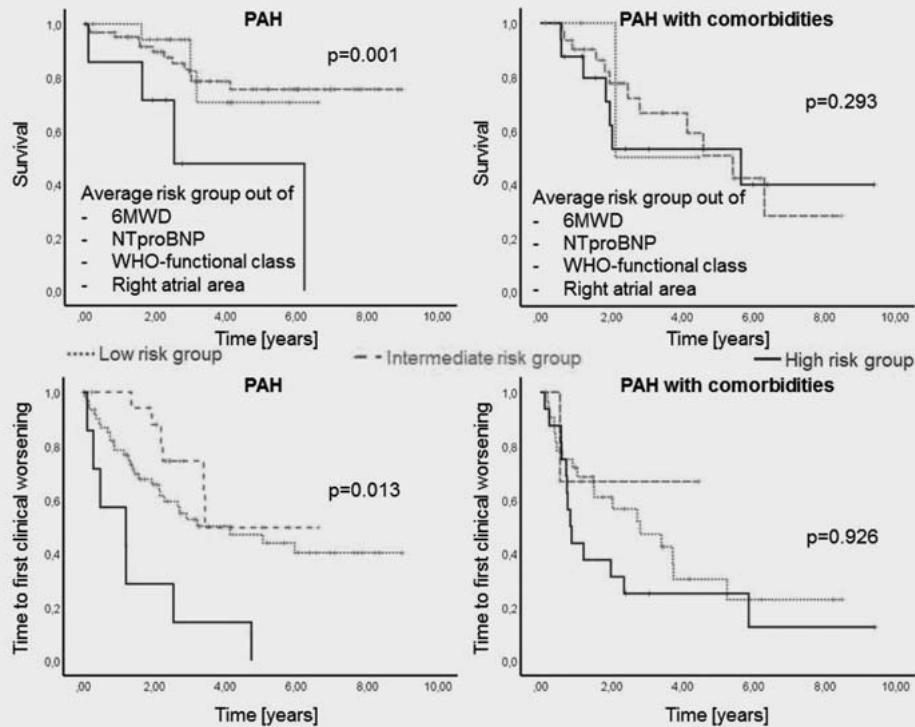
Results: In total 150 patients were enrolled into the study, 8 were excluded due to missing values. Of the remaining 142 patients 90 were diagnosed as PAH without and 52 with comorbidities. All patients received targeted PAH therapy and were followed for 3.3 ± 2.4 years. According to the ESC/ERS risk stratification survival and TTCW were significantly associated with reduced 6MWD ($p = 0.019$; $p = 0.031$), elevated NTproBNP ($p = 0.032$; $p = 0.002$), WHO-FC ($p = 0.016$; $p = 0.079$) and RA area ($p = 0.013$; $p = 0.034$) in the univariate Cox Regression analysis in PAH without comorbidities. In the multivariate analysis, 6MWD was an independent predictor for survival ($p = 0.002$) and WHO-FC for TTCW ($p = 0.001$). These parameters had no significant association with survival and TTCW in PAH with comorbidities. Average risk score was significantly associated with survival ($p = 0.001$) and TTCW ($p = 0.013$) in PAH but not in PAH with comorbidities (both $p > 0.05$; ► **Fig. 1**).

Conclusion: Risk stratification based on ESC/ERS-guidelines could only be confirmed in patients without comorbidities but not in patients with PAH and comorbidities. The data of this study suggest, that a different risk stratification needs to be applied to PAH patients with comorbidities. Further studies are needed to confirm these results.

FV22 Inspiratory muscle dysfunction with restrictive lung disease in heart failure: association with exercise intolerance and relation to IL-6 and TNF-alpha

Autoren Spießhöfer J¹, Kabitz HJ², Tuleta I³, Fröb E³, Boentert M⁴
Institute 1 Respiratory Physiology Laboratory, Department of Neurology with Institute for Translational Neurology, University Hospital Muenster, Germany; 2 Medizinische Klinik II, Department of Pneumology, Cardiology and Intensive Care Medicine, Klinikum Konstanz, Germany; 3 Department of Cardiology I, University Hospital Muenster, Germany; 4 Department für Neurologie, Klinik für Schlafmedizin und Neuromuskuläre Erkrankungen, Universitätsklinikum Münster
DOI 10.1055/s-0039-3403345

Background: In patients with heart failure with reduced (HFREF) and with preserved (HFpEF) ejection fraction the characteristics of respiratory muscle dysfunction and its association with clinical symptoms and circulating pro-inflammatory cytokines are incompletely understood. Therefore, the present study used a multimodal approach to evaluate the characteristics of inspiratory and



► Fig. 1

expiratory muscle dysfunction in HFrEF and HFpEF while exploring its association with exercise intolerance and circulating pro-inflammatory cytokines.

Methods: 22 HFrEF (19 men and 3 women, 61 ± 14 years) and 8 HFpEF (7 men and 1 woman, 68 ± 8 years) patients as well as healthy controls matched for age, gender and body mass index underwent spirometry, diaphragm ultrasound, and recording of transdiaphragmatic and gastric pressures (twPdi and twPgas) following magnetic stimulation of the phrenic nerves (inspiratory muscle strength) and the lower thoracic nerve roots (expiratory muscle strength), respectively. 6 minute walking distance (6 MWD) test and NYHA class were used to quantify exercise intolerance. Levels of circulating IL-6 and TNF α were measured using enzyme-linked immunosorbent assays.

Results: Both HFrEF and HFpEF patients showed the following respiratory abnormalities compared to controls: forced vital capacity (FVC), maximum inspiratory (PIMax) and expiratory (PEMax) pressures were reduced; diaphragm thickening ratio (HFrEF 2.0 ± 0.5 vs. 2.8 ± 0.8 , $p < 0.01$ and HFpEF $1.8 [1.4-2.0]$ vs. $3.1 [2.1-3.3]$, $p = 0.01$) and diaphragm strength were reduced (twPdi: HFrEF 11.8 ± 7.4 vs. 18.7 ± 6.3 cmH₂O, $p = 0.05$ and HFpEF 9.8 ± 3.4 vs. 23.8 ± 4.4 cmH₂O, $p = 0.01$). In HFrEF patients NYHA class showed a moderate-strong inverse correlation with FVC ($r = -0.60$, $p < 0.01$), PIMax ($r = -0.61$, $p = 0.03$) and PEmax ($r = -0.56$, $p < 0.01$). In HFpEF patients NT-proBNP levels correlated inversely with FVC ($r = -0.77$, $p = 0.04$). In HFrEF and HFpEF, reduced FVC was systematically associated with higher levels of IL-6 and TNF α .

Conclusions: We conclude that in HF there is relevant inspiratory muscle dysfunction with restrictive lung disease independently from left ventricular ejection fraction.

In HFrEF the extents of restrictive lung disease is associated with exercise intolerance and is linked to increased levels of circulating IL-6 and TNF α .

VF110 Inspiratory muscle dysfunction with restrictive lung disease in congenital heart disease: linked to IL-6 and associated with exercise intolerance

Autoren Spießhöfer J¹, Orwat S², Kabitz HJ³, Baumgartner H², Spieker M⁴, Bengel P⁵, Boentert M⁶, Diller G²

Institute 1 Respiratory Physiology Laboratory, Department of Neurology with Institute for Translational Neurology, University Hospital Muenster, Germany; 2 Klinik für Kardiologie III, Ulm; 3 Medizinische Klinik II, Department of Pneumology, Cardiology and Intensive Care Medicine, Klinikum Konstanz, Germany; 4 Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf; 5 Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie, Universitätsmedizin Göttingen; 6 Department für Neurologie, Klinik für Schlafmedizin und Neuromuskuläre Erkrankungen, Universitätsklinikum Münster

DOI 10.1055/s-0039-3403346

Background: In adult patients with congenital heart disease (ACHD) inspiratory muscle dysfunction may underlie restrictive lung function impairment and may be linked to increased levels of IL-6 and TNF α and associated with exercise intolerance. The present study used a multimodal approach to evaluate the characteristics of inspiratory muscle function in ACHD patients while exploring its link to IL6 and TNF- α and association with exercise intolerance.

Methods: 30 ACHD (21 men, 35 ± 12 years) and 30 controls healthy controls matched for age, gender and body mass index underwent spirometry and diaphragm ultrasound. 6 minute walking distance (6 MWD) test and NYHA functional class were used to quantify exercise intolerance. IL6 and TNF α were measured using enzyme-linked immunosorbent assays.

Results: ACHD patients showed reductions in forced vital capacity (FVC), maximum inspiratory (PIMax) and expiratory (PEMax) pressures compared with controls. On ultrasound, ACHD patients showed a reduced diaphragm thickening ratio (2.3 ± 0.5 vs. 2.8 ± 0.9 , $p < 0.01$) and reduced diaphragm ex-

cursion velocity during a voluntary sniff maneuver (5.7 ± 2.2 vs. -7.6 ± 2.0 cm/sec, $p < 0.01$). Not only indices of heart function (systemic ventricular function and NT-pro-BNP -0.52 ; $p < 0.01$) but also FVC ($r = 0.53$; $p < 0.01$) and PI Max ($r = 0.43$; $p = 0.02$) correlated with exercise intolerance. Lung and inspiratory muscle function were interrelated with heart function such that NT-pro-BNP correlated inversely with FVC ($r = -0.54$; $p < 0.01$) and PIMax ($r = -0.37$; $p = 0.06$). Circulating pro-inflammatory cytokines were markedly increased and IL-6 correlated inversely and strongest ($r = 0.76$; $p < 0.0001$) with exercise intolerance and with dyspnoea, heart function and lung and inspiratory muscle function.

Conclusions: Our findings suggest that in ACHD patients, there is relevant diaphragm dysfunction and that this is associated with restrictive lung function impairment and exercise intolerance and may be mediated in part, by increased levels of IL-6.

FV318 Ein pulmonalarterieller Wedgedruck von 21 mmHg unter Belastung trennt prä- und postkapilläre pulmonale Hypertonie unter Belastung

Autoren Herkenrath SD¹, Tremel M², Kietzmann I², Anduleit N³, Sofianos G⁴, Matthes S³, Hagemeyer L⁵, Rosenkranz S⁶, Randerath WJ⁷

Institute 1 Institut für Pneumologie an der Universität zu Köln, Krankenhaus Bethanien gGmbH; Klinik für Lungen- und Bronchialerkrankungen; 2 Institut für Pneumologie an der Universität zu Köln; 3 Krankenhaus Bethanien gGmbH Solingen; 4 Krankenhaus Bethanien; 5 Klinik für Pneumologie, und Allergologie, Krankenhaus Bethanien gGmbH; 6 Department of Cardiology, Department III of Internal Medicine and Cologne Cardiovascular Research Center (Ccr), Cologne University Heart Center, University of Cologne; 7 Klinik für Pneumologie und Allergologie, Zentrum für Schlaf- und Beatmungsmedizin, Krankenhaus Bethanien GmbH

DOI 10.1055/s-0039-3403347

Hintergrund: Die pulmonale Hypertonie unter Belastung (Belastungs-PH) ist definiert als mittlerer pulmonalarterieller Druck > 30 mmHg und totaler pulmonaler Widerstand > 3 Wood-Einheiten (WU). Diese Definition ermöglicht jedoch keine Differenzierung von Linksherzkrankung (LHD) und beginnender pulmonalvaskulärer Erkrankung (PVD). Diese Studie dient der Bestimmung eines Grenzwertes für den pulmonalarteriellen Wedge-Druck (PAWP) unter Belastung, welcher die Unterscheidung zwischen prä- und postkapillärer Belastungs-PH erlaubt.

Methodik: Wir analysierten retrospektiv hämodynamische Daten von 153 Patienten, bei denen in Ruhe und unter Belastung ein Rechtsherzkatheter durchgeführt wurde. 114 Patienten zeigten verlässliche PAWP-Kurven sowohl in Ruhe als auch unter Belastung und wurden gemäß ihres hämodynamischen Profils klassifiziert. Gruppe A umfasst 27 Patienten ohne PH, Gruppe B 45 Patienten mit Belastungs-PH, Gruppe C 25 Patienten mit präkapillärer PH und Gruppe D 17 Patienten mit postkapillärer oder kombinierter prä-/postkapillärer PH. Eine ROC-Kurvenanalyse auf Basis der PAWP-Werte unter Belastung der Gruppen A+C einerseits (keine Hinweise auf hämodynamisch relevante LHD) und D andererseits (manifeste hämodynamische LHD in Ruhe) ermöglichte die Bestimmung eines Belastungs-PAWP-Grenzwertes zur Unterscheidung von prä- und postkapillärer Belastungs-PH. Patienten mit Belastungs-PH (Gruppe B) wurden für eine weitere hämodynamische Charakterisierung in prä- und postkapilläre Belastungs-PH unterteilt.

Ergebnisse: Der PAWP-Grenzwert zur schärfsten Trennung von prä- und postkapillärer Belastungs-PH war 21 mmHg mit einer Sensitivität von 75% und 81% Spezifität (AUC 0,832). Patienten mit präkapillärer Belastungs-PH ($n = 21/45$) zeigten einen signifikant höheren pulmonalvaskulären Widerstand und diastolischen Druckgradienten im Vergleich zu Patienten mit postkapillärer Belastungs-PH ($3,0 [2,0;3,4]$ vs. $1,8 [1,3;2,1]$ WU, $p < 0.001$ bzw. $9 [5;17]$ vs. $2 [-3;9]$ mmHg, $p < 0.01$).

Schlussfolgerung: Ein PAWP-Grenzwert unter Belastung von 21 mmHg unterscheidet die zwei Phänotypen einer prä- bzw. postkapillären Belastungs-PH. Diese weitergehende Differenzierung der Belastungs-PH ermöglicht die frühe Erkennung einer PVD bzw. die Demaskierung einer LHD.

FV412 Long-term safety and outcome of subcutaneous and intravenous treprostinil treatment in patients with severe chronic pulmonary hypertension

Autoren Harutyunova S¹, Benjamin N¹, Eichstaedt C², Marra AM³, Xanthouli P¹, Egenlauf B⁴, Grünig E¹

Institute 1 Centre for Pulmonary Hypertension, Thoraxklinik at University Hospital, Translational Lung Research Center Heidelberg (TLrc), Member of German Center of Lung Research (Dzl), Heidelberg Germany; 2 Zentrum für Pulmonale Hypertonie, Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg, Translational Lung Research Centre Heidelberg (TLrc), German Centre for Lung Research (Dzl), Institut für Humangenetik, Universität Heidelberg; 3 Centre for Pulmonary Hypertension at the Thoraxclinic, University Hospital Heidelberg, Translational Lung Research Center Heidelberg (TLrc), Member of the German Center for Lung Research (Dzl), Heidelberg, Germany; Irccs Sdn, Naples Italy; 4 Pneumologie und Beatmungsmedizin, Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg; Zentrum für Pulmonale Hypertonie, Thoraxklinik Universitätsklinik Heidelberg

DOI 10.1055/s-0039-3403348

Background: The objective of this study was to analyse safety, clinical effects and long-term outcomes of s. c. and/or i. v. treprostinil administered via Crono and implantable LENUS Pro pump in consecutive patients with severe PAH.

Methods: Thirty-seven PAH patients (20 females, mean age 51 ± 15 years, mean pulmonary arterial pressure at diagnosis 62.3 ± 14.4 mmHg, cardiac index 2.4 ± 0.7 L/min/m², pulmonary vascular resistance 938 ± 351.7 dyn \times sec \times cm⁻⁵, WHO functional class 6 II, 26 III, 5 IV) who were on triple PAH medication (ERA, PDE5 inhibitors and treprostinil s. c./i. v.) were clinically assessed every 3 months (► Fig. 1). Survival rate was analysed using Kaplan Meier estimation.

Results: Patients showed a significant improvement of 6-minute walking distance after 3 ($p = 0.021$), 6 ($p = 0.033$) and 12 months ($p = 0.042$) of s. c. treprostinil treatment. Furthermore, tricuspid annular plane systolic excursion, right atrial and right ventricular area improved after 3 and 6 months s. c. treatment compared to baseline (all $p < 0.05$). After a mean therapy with treprostinil s. c. of 6 ± 0.9 months, in 24 patients a Lenus Pro pump was implanted for i. v. administration of treprostinil. Two pumps required surgical revision after 1.5 ± 1 months, four further pumps had to be explanted after 11 ± 12 months (due to infection $n = 2$, catheter occlusion $n = 1$, tear off of catheter $n = 1$). During a mean follow-up of 2.82 ± 1.95 years in all patients, 12 patients died, three patients received lung transplantation. Transplant-free survival after 1 year was 85.7%, after 2 years 69.2% and after 3 years 65.3%.

Conclusion: S. c. treprostinil as add-on to double combination treatment significantly improved right heart size and function in PAH. In most patients treprostinil could be continued via implanted Lenus Pro pump and showed in view of the severe disease a reasonable overall-survival.

FV530 CTEPH und Chronic Thromboembolic Disease (CTED): Primärdiagnose mit EBUS-Angiographie (EBUS-A)

Autoren Aumiller J¹, Meyer-Aumiller C²

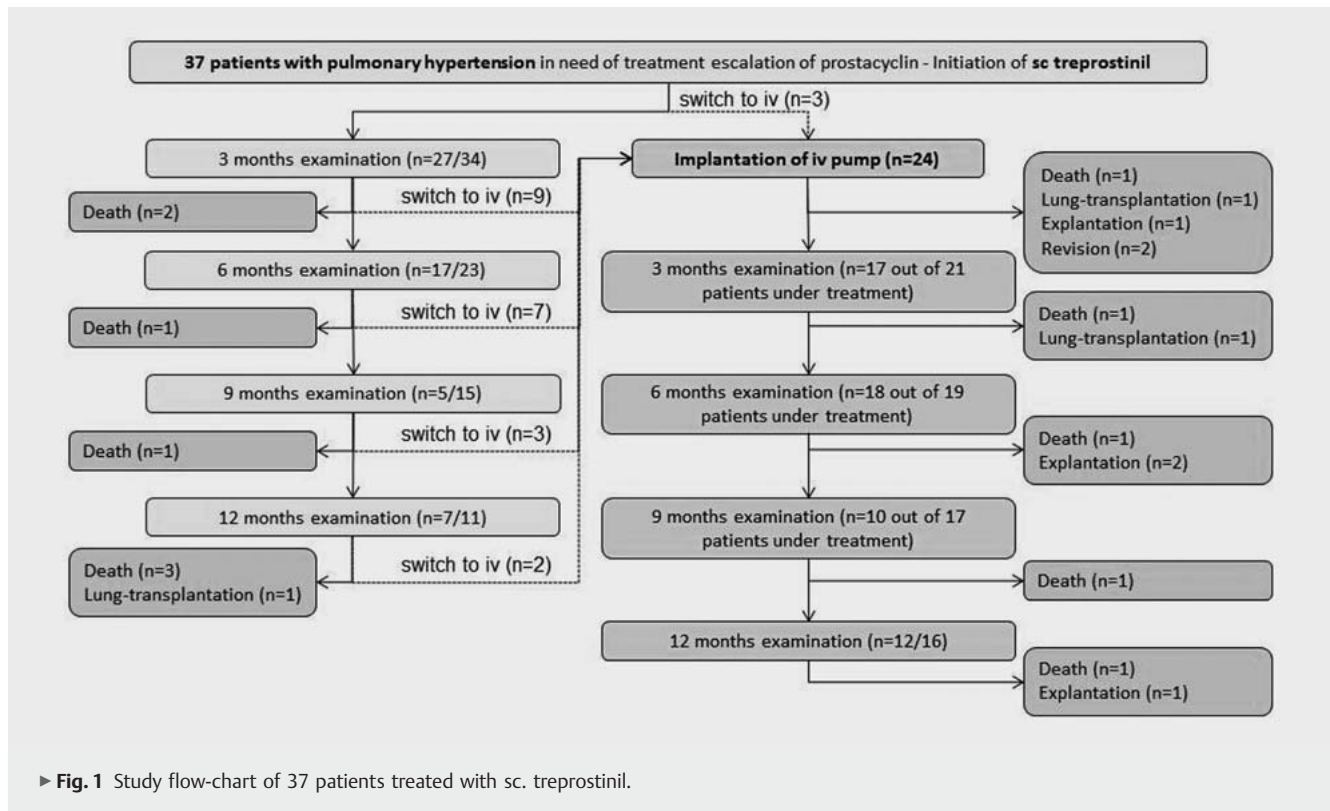
Institute 1 Marienkrankenhaus; 2 Lungenclinic Großshandorf

DOI 10.1055/s-0039-3403349

Hintergrund: Da die zentralen Pulmonalarterien (PA), das sind Pulmonalisstamm, re u. li A. pulm., OL- u. ML-Art. sowie bd. UL-Art. incl. der Segm.-Art.-abgänge, direkt der Trachea, bd. Hauptbronchien, dem Br. interm. u. den UL-Bronchien im Abstand von < 5 mm anliegen, ist der endobronchiale Ultraschall dieser Gefäße (EBUS-A) eine Alternative zum Nachweis von Lungenembolien (LE). [1]

Im Gegensatz zu frischen LE, die zwischen den Arterienwänden flottieren, sind Thromben bei CTEPH u. CTED strikt wandadhärent.

Methode: Wir überprüfen routinemäßig bei allen Patienten, die zum EBUS geschickt werden, ob die PA im einseharen Bereich unauffällig sind – Zeitaufwand ca. 60 sec.



Besonders wichtig ist eine differenzierte Untersuchung, falls im Angio-CT eine Tumorinvasion o. -verdrängung der PA beschrieben wird oder aus der Anamnese LE bekannt sind.

Ergebnisse: Mit EBUS-A entdeckten wir im letzten Jahr 4 Patienten mit CTEPH u. 2 Patienten mit CTED.

Der 1. Patient wurde unter dem V.a. eine abszedierende Pneumonie bei gleichzeitiger Niereninsuffizienz eingewiesen. Die EBUS-A zeigte eine 80% Verlegung der OL-, UL-bds u. ML-Art., der sPAP betrug 103 mmHg.

Die 2. Patientin, zugewiesen unter dem V.a. ein submuköses Bronchialkarzinom an der OL-Karina bei „pathologischen Gefäßen“, zeigte in der EBUS-A einen kompletten Verschluss der re OL- u. ML Art. u. eine Lumeneinengung der A. interm. auf 4 mm.

Beim 3. Patienten fanden wir als Ursache von 2 „Nekrosehöhlen“ im OL re eine 90% Stenose der re OL-Art. u. eine 60% – der A. interm.

Beim 4. Patienten, aufgenommen wegen unklarer Dyspnoe bei sPAP von 45 mmHg im Echo, fanden wir eine Einengung der re OL-, der A. interm. u. der re UL-Art auf 30–80%. Der Rechtsherzkatheter zeigte eine präkapilläre PAH von 48/30/19 mmHg.

Die bd. Patienten mit CTED wurden wegen Belastungsdyspnoe mittels EBUS-A kontrolliert, da bei ihnen anamnestisch LE bekannt waren. Mittels EBUS-A konnte bei bd. Patienten eine Einengung der UL- u. OL-Art. von 20–40% mit alten wandständigen Thromben nachgewiesen werden.

Schlussfolgerung: Die EBUS-A ist eine hilfreiche, neue zusätzliche Methode zum Nachweis von CTEPH u. CTED. Möglicherweise kann in Zukunft die EBUS-A die Entscheidung zur operativen oder medikamentösen Therapie beeinflussen.

Freie Vorträge (FV14) – Sektion Pneumologische Onkologie

Aktuelle Systemtherapie des Lungenkarzinoms

FV184 CASPIAN: OS results from a randomised Phase III study of first-line Durvalumab ± Tremelimumab plus chemotherapy in ED-SCLC: OS-Ergebnisse von CASPIAN, einer randomisierten Phase-III-Studie zur Erstlinientherapie von Durvalumab ± Tremelimumab + Chemotherapie beim Extensive Stage kleinzelligen Lungenkarzinom (ES-SCLC)

Autoren Reinmuth N¹, Paz-Ares L², Chen Y³, Hotta K⁴, Trukhin D⁵, Statsenko G⁶, Hochmair MJ⁷, Özgüroğlu M⁸, Ho Li J⁹, Voitko O¹⁰, Poltoratskiy A¹¹, Ponce S¹², Verderame F¹³, Havel L¹⁴, Bondarenko I¹⁵, Kazarnowicz A¹⁶, Losonczy G¹⁷, Conev NV¹⁸, Armstrong J¹⁹, Byrne N¹⁹, Shire N¹⁹, Jiang H¹⁹, Goldman J²⁰, Alt J²¹

Institute 1 Asklepios Fachkliniken München-Gauting; 2 Hospital Universitario 12 de Octubre; 3 Cancer and Hematology Centers of Western Michigan – Muskegon, Norton Shores, United States; 4 Okayama University Hospital, Center for Innovative Clinical Medicine, Okayama, Japan; 5 Municipal Institution Odessa Regional Oncology Dispensary, Unit of Dispensary-Poly-clinic Department, Odesa, Odes'ka Oblast, Ukraine; 6 1st Hospital City Clinical, Novosibirsk, Russland; 7 Otto-Wagner-Spital, Wien, Österreich; 8 University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa School of Medicine, Fatih/Istanbul, Turkey; 9 Changwon Samsung Medical Center, Division of Hemato-Oncology, Department of Internal Medicine, Changwon, Südkorea; 10 Kyiv City Oncology Hospital, Kyiv, Ukraine; 11 N. N. Petrov Institute of Oncology, St Petersburg, Russland; 12 Hospital Universitario 12 de Octubre, Medical Oncology, Madrid, Spanien; 13 Humanitas Catanese Center of Oncology, Catania, Italien; 14 Homayer's Hospital, 1st Faculty of Medicine of Charles University, Prague, Tschechien; 15 Dnepropetrovsk State Medical Academy, Dnepropetrovsk, Ukraine; 16 Tuberculosis and Lung Disease Hospital, Olsztyn, Poland;

17 Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, Coruno, Spanien; 18 Medical University of Varna, Varna, Bulgarien; 19 AstraZeneca, Gaithersburg, United States; 20 University of California, Los Angeles, United States; 21 III. Medizinische Klinik und Poliklinik, Niversitätsklinikum Mainz

DOI 10.1055/s-0039-3403350

Hintergrund: Die Immuncheckpointblockade von PD-1/PD-L1 zeigte in Kombination mit einer platin-basierten Chemotherapie (CT) verbesserte klinische Ergebnisse für Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im Stadium Extensive Disease (ES-SCLC). Die Therapie mit Durvalumab (D), einem selektiven, hoch-affinen, humanen IgG1 monoklonalen Antikörper, der die Bindung von PD-L1 an PD-1 und CD80 blockiert sowie Tremelimumab (T), einem selektiven humanen IgG2 monoklonalen Antikörper gegen CTLA4, könnte additive oder synergistische Effekte bieten. Durvalumab zeigte in frühe Phase Studien eine andauernde klinische Aktivität mit einem handhabbaren Sicherheitsprofil als Monotherapie als auch in Kombination mit Tremelimumab bei vorbehandelten ES-SCLC Patienten (NCT01693562; NCT02261220; NCT02937818). CASPIAN (NCT03043872) ist eine randomisierte, multizentrische, offene, Sponsor-verblindete Phase 3 Studie mit Durvalumab ± Tremelimumab in Kombination mit Etoposid und platin-basierter Chemotherapie (EP) als Erstlinientherapie für ES-SCLC Patienten.

Methoden: 804 Patienten wurden 1:1:1 randomisiert in D 1500 mg + T 75 mg + EP q3w für 4 Zyklen, gefolgt von D 1500 mg q4w bis zur Krankheitsprogression mit einer zusätzlichen Gabe T nach EP (Arm 1); D 1500 mg + EP q3w für 4 Zyklen, gefolgt von D 1500 mg q4w bis zur Progression (Arm 2); oder EP q3w für 4–6 Zyklen mit prophylaktischer Ganzhirnbestrahlung, falls notwendig (Arm 3). Die Randomisierung wurde nach CT im Zyklus 1 stratifiziert (Carboplatin vs. Cisplatin). Die Patienten mussten ein histologisch oder zytologisch dokumentiertes ES-SCLC sowie einen WHO/ECOG PS0 oder 1 haben und für eine Erstlinientherapie mit platin-basierter Chemotherapie geeignet sein. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS) bei D ± T + EP versus EP. Sekundäre Endpunkte waren progressionsfreies Überleben (PFS), objektive Ansprechraten (ORR), OS/PFS Raten zu festgelegten Zeitpunkten, Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik, Immunogenität und Lebensqualität.

Ergebnisse: Die Ergebnisse werden auf dem WCLC2019 präsentiert und beinhalten OS, wichtige sekundäre Endpunkte sowie Sicherheit und Verträglichkeit.

Fazit: Nicht zutreffend.

Sponsor: AstraZeneca

FV133 Patients with metastatic non-small cell lung cancer and PD-L1 expression in Germany. Treatment and first outcome from the prospective German Registry Platform CRISP (AIO-TRK-0315)

Autoren Sebastian M¹, Eberhardt WEE², Losem C³, Bernhardt C⁴, Maintz C⁵, Marschner N⁶, Jaenicke M⁷, Fleitz A⁷, Spring L⁷, Sahlmann J⁷, Karatas A⁸, Hipper A⁸, Weichert W⁹, Hoffknecht P¹⁰, Grah C¹¹, Rittmeyer A¹², Griesinger F¹³, Thomas M¹⁴

Institute 1 University Hospital Frankfurt; 2 Department of Medical Oncology, West German Cancer Center, University Hospital Essen, Ruhrlandklinik, University Duisburg-Essen; 3 Mvz für Onkologie und Hämatologie Im Rhein-Kreis Neuss; 4 Gemeinschaftspraxis für Hämatologie und Onkologie; 5 Mvz West GmbH Würselen Hämatologie-Onkologie; 6 Praxis für Interdisziplinäre Onkologie und Hämatologie; 7 Iomedico; 8 Aio-Studien-gGmbH; 9 Technical University of Munich, Institute of Pathology; 10 Niels-Stensen-Kliniken Franziskus-Hospital Harderberg; 11 Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe gGmbH; 12 Lungenfachklinik Immenhausen; 13 Pius-Hospital Oldenburg, University of Oldenburg; 14 Internistische Onkologie der Thoraxtumoren, Thoraxklinik Im Universitätsklinikum Heidelberg, Translational Lung Research Center Heidelberg (Tlrc-H), Member of the German Center for Lung Research (Dzl)

DOI 10.1055/s-0039-3403351

Purpose: Treatment guidelines for stage IV NSCLC recommend stratified treatment according to biomarker testing results. We used CRISP to evaluate treatment and outcome of patients (pts) with PD-L1-expressing tumors.

Methods: Currently 163 centers in Germany have recruited over 4255 pts at start of 1st-line who will be followed until death or end of project. Data from 2204 pts recruited by 133 centers between 12/2015 and 06/2018 was analyzed regarding PD-L1 testing, treatment and outcome. Progression-free survival (PFS) was determined in patients being ≥ 1 year under observation (recruited until June 30th 2017 (n = 906), outcome sample, (ous).

Results: Test rates for PD-L1 increased from 25% (2016) to 75% (2018) in pts with non-squamous tumors (n = 1732), and from 20% (2016) to 62% (2018) in pts with squamous tumors (n = 472). PD-L1 TPS was ≥ 50% in 16% of pts, 1–49% in 18% of pts, and < 1% in 7% of pts, while 3%/12% of pts were classified by pathologists as PD-L1 positive/negative with TPS not specified. In 9% and 4% an EGFR or ALK alteration was also detected, respectively.

Of all pts with PD-L1 TPS ≥ 50% 70% received pembrolizumab-based 1st-line treatment, 21% chemotherapy and 9% another/targeted therapy. At database cut, 20% had started 2nd-line, 19% had died prior to a 2nd-line and remaining pts were still in 1st-line. In the ous, median PFS of all pts with PD-L1 positive tumors was 4.4 months (62% events, 95%-CI 3.5–5.5 months, n = 185), in pts with PD-L1 TPS ≥ 50% (n = 83) so far 53% had a progression after 1st-line. In total, 49% of pts with PD-L1 positive tumors and 41% of pts with PD-L1 TPS ≥ 50% had died (ous).

Conclusions: Testing for PD-L1 has been quickly integrated into routine care diagnostics. The majority of pts with PD-L1 positive tumors and a TPS ≥ 50% receive an immune-oncology therapy. The impact of these novel targeted treatment approaches on the outcome of pts will be subject of future analyses.

Disclosure Statement: None of the authors has declared a conflict of interest regarding this work. Acknowledgements: CRISP supported by AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Celgene, Lilly Deutschland, MSD Sharp & Dohme, Novartis Pharma, Pfizer Pharma, Roche Pharma and Takeda Pharma Vertrieb.

FV242 Evaluation of combined biomarkers for tumor response to immunotherapy (I/O) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)

Autoren Ramdani H¹, Falk M², Schatz S², Heukamp LC², Tiemann M², Schuurung E³, Groen H³, Griesinger F⁴

Institute 1 Carl von Ossietzky University Oldenburg, Pius Hospital, University of Groningen – University Medical Center Groningen; 2 Lung Cancer Network Nowel, Institut für Hematopathologie Hamburg; 3 University of Groningen – University Medical Center Groningen; 4 Carl von Ossietzky University of Oldenburg, Pius Hospital Oldenburg, Lung Cancer Network Nowel

DOI 10.1055/s-0039-3403352

Background: Immune checkpoint inhibitors have revolutionized NSCLC treatment. At present, the only established predictive biomarker for I/O-therapy stratification are PD-L1 expression and MSI status. However, the expression of PD-L1 is limited by heterogeneous expression and even high expressors not always respond to I/O therapy. The aim of the study is to evaluate the value of combinations of positive (Tumor Mutational Burden, PD-L1) and negative (a.o. CD73 expression and inactivating STK11 mutations) predictive markers in patients (pts) with advanced NSCLC on I/O therapy.

Methods: A retrospective study was performed on a cohort of 54 pts with advanced NSCLC that have been treated with I/O between 2015 and 2018. Pts were selected by the availability of tumor tissue and based on tumor response evaluated by RECIST v1.1 criteria: only patients with durable tumor response (CR, PR ≥ 6 months) and patients with no tumor response (PD as best response) were analyzed for biomarkers: hybrid capture NGS assay for TMB (New Oncology) including STK11 mutations and IHC tests for PD-L1, CD73 and VISTA. Adjusted Cox regression and ROC analysis will be performed to evaluate the predictive value of the different biomarkers.

Results: 43/54 pts received nivolumab, 11/54 pembrolizumab in different therapy lines (from 1st to 5th). 24 pts were defined as having a durable tumor response (median PFS44 months, median OS53 months; p < 0.0001) 30 pts as primary progressors (median PFS2 months, median OS12 months; p < 0.0001). In 30/54 pts enough material was available for TMB testing. In 13 durable responders median TMB-value was 13.28 mutations/Mb versus 11.00 mutations/Mb in 17 primary non-responders. STK11 mutations were observed in 3/17 primary non-responders (10%) vs. 0/13 in durable respond-

ers (0%). Additional analyses of the biomarkers will be presented at the meeting as well as correlative data of the parameters analyzed.

Conclusion: Our results suggest that integrating several biomarkers including positive and negative predictive markers may correlate better with responses to I/O than PD-L1 and TMB alone.

EV336 Osimertinib vs. Vergleichs-EGFR-TKI als Erstlinientherapie bei EGFRm fortgeschrittenem NSCLC (FLAURA): Finale Overall Survival Analyse

Autoren Bohnet S¹, Meyer zu Büschenfelde C², Bischoff H³, Reinmuth N⁴, Rückert A⁵, Hodge R⁶, Rukazenkova Y⁶, Ramalingam SS⁷

Institute 1 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck; 2 St. Vincentius-Kliniken Karlsruhe; 3 Thoraxklinik Heidelberg gGmbH; 4 Asklepios Fachkliniken München-Gauting; 5 Schwarzwald-baar Klinikum Villingen-schwenningen GmbH; 6 AstraZeneca, Cambridge, United Kingdom; 7 Emory University, Winship Cancer Institute, Atlanta, Ga, USA
DOI 10.1055/s-0039-3403353

Hintergrund: Osimertinib ist ein irreversibler, oraler EGFR-TKI der 3. Generation, der sowohl EGFRm als auch EGFR T790M stark und selektiv hemmt und seine Wirksamkeit beim cerebralen metastasierten NSCLC nachgewiesen hat. Die Phase-III-FLAURA-Studie (NCT02296125) verglich Osimertinib als Erstlinientherapie mit einem Vergleichs-EGFR-TKI bei Patienten mit fortgeschrittenem EGFRm NSCLC. Das mediane PFS war mit Osimertinib signifikant länger als mit einem Vergleichs-EGFR-TKI (18,9 Monate vs. 10,2 Monate; $p < 0,001$). Die Daten zum Gesamtüberleben (OS) waren zum Zeitpunkt der Erstveröffentlichung noch unreif (25% Reife).

Methoden: Die Patienten ($n = 556$ weltweit) wurden 1:1 auf 80 mg Osimertinib oder Vergleichs-EGFR-TKI (Gefitinib 250 mg qd oder Erlotinib 150 mg) randomisiert und nach Ethnizität (asiatisch/nicht asiatisch) und Mutationsstatus (Ex19del/L858R) stratifiziert. Einschlusskriterien: ≥ 18 Jahre (Japan: ≥ 20); unbehandeltes fortgeschrittenes NSCLC mit Ex19del/L858R EGFRm; WHO-PS 0-1; neurologisch stabile Pat. mit ZNS-Metastasen waren erlaubt, sofern die definitive Behandlung/Steroide für ≥ 2 Wochen abgeschlossen war. Eine Behandlung über den Progress hinaus nach Beurteilung durch den Studienarzt war zulässig, wenn der klinische Nutzen fortbestand. Die in den Vergleichsarm random. Patienten konnten zu Osimertinib wechseln, wenn bei Progress die T790M Mutation nachgewiesen wurde. OS ist ein sekundärer Endpunkt der Studie. Als weitere Zielvorgaben wurden Sicherheit und Verträglichkeit im Hinblick auf unerwünschte Ereignisse untersucht.

Ergebnisse: Die protokollierbare Datenreife für die finale OS-Analyse wird bis August 2019 erwartet. Mediane OS- und 2- und 3-jährige Überlebensraten werden für jeden Behandlungsarm angegeben. Das OS wird über vordefinierte Untergruppen hinweg gezeigt, einschließlich Subgruppen, die auf dem Ethnizitäts- und EGFR-Mutationstyp basieren. Aktualisierte Sicherheitsdaten werden berichtet.

Schlussfolgerungen: Wir gehen davon aus, dass die Daten des Vergleichsarms mit früheren Berichten übereinstimmen werden, und dass die Pat., die in den Osimertinib-Arm randomisiert wurden, ein verlängertes OS zeigen werden, was sich in einem verlängerten PFS und dem in der Interimsanalyse beobachteten OS widerspiegelt.

Finanziert von AstraZeneca

EV323 Real World Molecular Testing in Patients with EGFR Mutation-Positive Locally Advanced or Metastatic NSCLC in routine practice in Germany – Interim Results of the clinical registry PANORAMA

Autoren Griesinger F¹, Büttner R², Deppermann KM³, Reinmuth N⁴, Schütte W⁵, Thomas M⁶, Wroblewski M⁷, Schumann C⁸

Institute 1 Klinik für Hämatologie und Onkologie, Pius-Hospital Oldenburg; 2 Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Köln; 3 Klinik für Pneumologie, Sana Kliniken Düsseldorf GmbH, Krankenhaus Gerresheim; 4 Asklepios Fachkliniken München-Gauting; 5 Klinik für Innere Medizin II, Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dörlau; 6 Internistische Onkologie der Thoraxtumoren, Thoraxklinik im Universitätsklinikum Heidelberg; 7 AstraZeneca, Onkologie; 8 Pneumologie, Thoraxonkologie, Schlaf- und Beatmungsmedizin, Klinikum Kempten

DOI 10.1055/s-0039-3403354

Introduction: Epidermal Growth Factor Receptor mutations (EGFRm) are among the most common in patients (pts) with non-small cell lung cancer (NSCLC) and can be targeted with EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs). Appr. 50% of the pts will acquire resistance by the T790M mutation (T790M). Osimertinib (OSI) is a 3rd generation TKI and standard of care for pts who developed the acquired resistance by T790M during the prior TKI treatments, while other strategies, such as chemotherapy is used in T790M negative pts. Increasing evidence from both, clinical studies and registry data suggests that only the minority of patients can benefit from sequential TKI treatment with OSI.

Methods: PANORAMA (NCT02777658) is a prospective, clinical registry for pts with EGFR mutation-positive (EGFRm+) locally advanced or metastatic NSCLC, who progressed after prior TKI therapy. Besides others the 2nd interim analysis (cut-off: 1APR2019) reflects data on routine clinical, molecular testing using descriptive statistics.

Results: This analysis will provide data of 148 evaluable pts: At diagnosis median age was 67.5 yrs (min-max 38.4–84.5 yrs), 49 (33%) pts were male and 98 (66%) were diagnosed with NSCLC Stage IV. 124 pts (84%) were tested for EGFRm at diagnosis, the remaining pts at later time points. At time of progression on/after TKI 74/148 pts (50%) were tested again, overall re-test rate after progression at any time was 76% (113 pts). 107 (95%) out of these 113 re-tested pts were tested for T790M thereof 73 pts (64%) were T790M pos (14 pts not yet documented). 55 (75%) pts who were tested T790M pos after progression ($n = 73$) were treated with OSI. No difference in T790M positivity in the EGFRm subgroups (Ex19Del, L858R) was apparent. Further details on molecular testing will be shown.

Conclusions: The results will help to understand evolving Real World pts management, treatment patterns and associated outcomes among pts with EGFRm locally advanced or advanced NSCLC who have progressed on/after TKI therapy. These data help validating the growing number of data sets suggesting that only a minority of EGFRm NSCLC pts benefit from sequential TKI-treatment with OSI after TKI-progression.

Sponsor: AstraZeneca

EV359 Entrectinib in neurotrophic receptor tyrosine kinase fusion-positive (NTRK- fp) non-small cell lung cancer (NSCLC): integrated analysis of patients enrolled in STARTRK-2, STARTRK-1 and ALKA-372-001

Autoren Paz-Ares L¹, Doebel RC², Farago AF³, Liu S⁴, Chawla SP⁵, Tosi D⁶, Blakely CM⁷, Krauss JC⁸, Sigal D⁹, Bazhenova L¹⁰, John T¹¹, Besse B¹², Wolf J¹³, Seto T¹⁴, Chow-Maneval E¹⁵, Ye C¹⁶, Simmons B¹⁶, Demetri GD¹⁷

Institute 1 Hospital Universitario 12 de Octubre; 2 University of Colorado; 3 Massachusetts General Hospital.; 4 Georgetown University; 5 Sarcoma Oncology Research Center; 6 Medical Oncology Department.; Institut du Cancer de Montpellier Inserm U1194, Montpellier University; 7 University of California San Francisco; 8 University of Michigan; 9 Scripps Clinic; 10 University of California; 11 Olivia Newton-John Cancer Research Institute.; Austin Health; 12 Gustave Roussy Cancer Campus; 13 Universitätsklinikum Köln; 14 National Hospital Organization Kyushu Cancer Center; 15 Ignyta, Inc.;

Background: *NTRK* gene fusions lead to the expression of chimeric TRK proteins with constitutively activated kinase function, conferring oncogenic potential across several tumour types. Entrectinib is a central nervous system (CNS)-active, potent inhibitor of TRKA/B/C and ROS1. We present integrated efficacy and safety data for entrectinib in *NTRK*-fp solid tumours, focusing on patients with NSCLC.

Methods: Patients with locally advanced/metastatic *NTRK*-fp tumours (with or without baseline CNS disease) confirmed by nucleic acid-based methods, enrolled in global (> 150 sites, 15 countries) phase I/II entrectinib trials (ALKA-372-001 [EudraCT 2012-000148-88], STARTRK-1 [NCT02097810], STARTRK-2 [NCT02568267]) were included. Disease burden was assessed per blinded independent central review (BICR) using RECIST v1.1, after cycle 1 (4 weeks) then every 8 weeks. Primary endpoints: objective response rate (ORR), duration of response (DOR) by BICR. Secondary endpoints: progression-free survival (PFS), overall survival (OS) and safety.

Results: Outcomes in the total efficacy-evaluable population (n = 54; 10 tumour types, > 19 histopathologies) are shown in ► **Table 1**; responses were seen in all tumour types, median PFS 11.2 months. In the cohort of patients with *NTRK*-fp NSCLC (n = 10), BICR ORR was 70% (7/10). In patients with NSCLC and CNS disease per investigator at baseline (n = 6), four had an intracranial response (two complete, two partial); one had stable disease and one was not evaluable. In the safety population (68 patients with *NTRK*-fp solid tumours who received at least one dose of entrectinib), most treatment-related adverse events (TRAEs) were grade 1–2; grade 3: 32.4%, grade 4: 2.9%; no grade 5 TRAEs. TRAEs resulted in discontinuation in 4.4% and dose reduction in 39.7% of patients.

Conclusion: In this integrated analysis of global multicentre clinical trials, entrectinib was well tolerated and induced clinically meaningful, durable systemic and intracranial responses in patients with *NTRK*-fp solid tumours, including those with NSCLC.

► **Table 1**

Baseline characteristics	Patients with advanced/ metastatic <i>NTRK</i> -fp solid tumours (n = 54)
Median age	57.5 years
▪ Range	21–83 years
Gender	
▪ Male	40.7%
▪ Female	59.3%
CNS disease at baseline	22.2%
Efficacy outcomes	
ORR (BICR)	57.4% (95% CI 43.2, 70.8) 4 CR (7.4%)
Median DOR (BICR)	10.4 months (95% CI 7.1–NR)
Median PFS (BICR)	11.2 months (95% CI 8.0–14.9)
Median OS	20.9 months (95% CI 14.9–NR)

BICR, blinded independent central review; CI, confidence interval; CNS, central nervous system; CR, complete response; DOR, duration of response; NR, not reached; *NTRK*-fp, *NTRK* fusion-positive; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

Posterbegehung (PO25) – Sektion Pneumologische Onkologie

NSCLC: Systemtherapie bei molekularem Treiber

P509 Molekularpathologische Analyse bei zentralem Lungenkarzinom – Endobronchial-Ultraschall-gesteuerte transbronchiale Nadelaspiration und Analyse zirkulierender Tumor-DNA im Vergleich zur endobronchialen Zangenbiopsie

Autoren Hagmeyer L¹, Schäfer S², Fassunke J², Pietzke-Calcagnile A³, Tremli M³, Herkenrath SD⁴, Büttner R², Randerath WJ⁵

Institute 1 Klinik für Pneumologie, und Allergologie, Krankenhaus Bethanien gGmbH; 2 Institut für Pathologie, Universität Köln; 3 Institut für Pneumologie an der Universität zu Köln; 4 Institut für Pneumologie an der Universität zu Köln; Klinik für Lungen- und Bronchialerkrankungen, Krankenhaus Bethanien gGmbH; 5 Klinik für Pneumologie und Allergologie, Zentrum für Schlaf- und Beatmungsmedizin, Krankenhaus Bethanien GmbH

DOI 10.1055/s-0039-3403356

Hintergrund: Die Next-Generation-Sequenzierung (NGS) zirkulierender (ctDNA) oder aus Gewebe extrahierter Tumor-DNA sowie der immunologische PD-L1-Nachweis sind zur Analyse von Lungenkarzinomen essenziell. Wir untersuchten den diagnostischen Stellenwert von Endobronchial-Ultraschall-gesteuerter transbronchialer Nadelaspiration (EBUS-TBNA) aus Tumor und Lymphknoten (LK) sowie der ctDNA-Analyse im Vergleich zur endobronchialen Zangenbiopsie (ZB).

Methodik: Es wurden 30 konsekutive Patienten (10 Frauen, medianes Alter 66, 29 aktuelle oder Ex-Raucher) mit Verdacht auf Lungenkarzinom und Indikation zur Bronchoskopie eingeschlossen. Die Reihenfolge von ZB und EBUS-TBNA zur Gewebeprobe-Entnahme war randomisiert. Zusätzlich wurde Gewebe aus mediastinalen LK und Blutplasma gewonnen. Die PD-L1-Expression wurde als Prozentsatz entsprechend positiver Tumorzellen angegeben. Die Mutationsanalyse von ctDNA und Gewebe-DNA erfolgte mittels massiver Parallelsequenzierung, Library-Generierung durch Adapter-Ligation und „Target Enrichment“. Die Ergebnisse wurden deskriptiv analysiert.

Ergebnisse: NGS-Daten konnten bei 21/23 Patienten (91%) generiert werden, 7 Fälle wurden aufgrund eines kleinzelligen Lungenkarzinoms keiner NGS unterzogen. Der Vergleich der Mutationsanalyse von ZB und EBUS-TBNA-Proben des Primärtumors auf Exon-Ebene ergab eine Übereinstimmung von 99% (1371/1380). Im Vergleich zur alleinigen ZB stieg durch Kombination der Biopsie-Methoden die durchschnittliche Detektionsrate von 1,45 auf 1,65 pro Patient und der Anteil PD-L1-positiver Fälle von 52% auf 64%. Im Vergleich zu den Primärtumor-Ergebnissen führte die NGS-Analyse von LK-Proben und ctDNA nur in 6% bzw. 0% der Fälle zur Detektion weiterer Mutationen.

Schlussfolgerung: Die Kombination von ZB und EBUS-TBNA zur Gewebeprobe-entnahme bei Patienten mit zentralem Lungenkarzinom verbessert die Detektionsrate von onkogenen Mutationen und PD-L1-Expression. Eine routinemäßige NGS-Analyse von LK-Proben und ctDNA ergibt in dieser Patientenpopulation keinen zusätzlichen Nutzen.

P229 ALINA: a phase III study of alectinib versus chemotherapy as adjuvant therapy in patients with stage IB-IIIa anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK +) non-small cell cancer (NSCLC)

Autoren Rittmeyer A¹, Solomon B², Ahn JS³, Barlesi F⁴, Dziadziuszko R⁵, Nishio M⁶, Shaw A⁷, Bordogna W⁸, Meyenberg C⁸, Wu YL⁹

Institute 1 Pulmonology, University Medical Center Göttingen; 2 Peter MacCallum Cancer Centre; 3 Samsung Medical Center; 4 Aix-Marseille University; Aix-Marseille University, Marseille, France; Assistance Publique-Hopitaux Marseille (Aphm); 5 Medical University of Gdansk; 6 The Cancer Institute Hospital, Japanese Foundation for Cancer Research; The Cancer Institute Hospital, Tokyo, Japan; 7 Massachusetts General Hospital; 8 F. Hoffmann-La Roche Ltd; 9 Guangdong Provincial People's Hospital & Guangdong Academy

of Medical Sciences

DOI 10.1055/s-0039-3403357

Background: Patients with early stage NSCLC (stage IA-IIIa) account for ~40% of cases at diagnosis; despite surgery, 5-year survival rates are low. Platinum-based adjuvant chemotherapy is the standard of care for stage IA-IIIa disease. Although patients with stage IA NSCLC do not benefit from adjuvant chemotherapy, patients with stage IB disease and large tumours (≥ 4 cm) do. Adjuvant chemotherapy produces a 4–5% increase in 5-year survival rates, leaving a significant unmet need for improved treatments. Approximately 5% of patients with NSCLC harbour an oncogenic fusion of the *ALK* gene. Treatment of advanced *ALK+* NSCLC with *ALK* inhibitors improves efficacy and safety compared with chemotherapy. Alectinib, a potent *ALK* inhibitor, is the standard of care first-line treatment for advanced *ALK+* NSCLC. The ongoing ALINA trial will compare alectinib versus chemotherapy as adjuvant treatment for patients with stage IB-IIIa *ALK+* NSCLC.

Methods: ALINA (ClinicalTrials.gov: NCT03456076) is a randomised, multi-centre, open-label phase III study investigating the efficacy and safety of adjuvant alectinib versus chemotherapy in *ALK+* NSCLC (confirmed by an FDA-approved and CE-marked test). Adult patients (≥ 18 years) with completely resected stage IB (tumours ≥ 4 cm) to IIIa disease and Eastern Cooperative Oncology Group performance status 0–1 are eligible for inclusion. Patients ($N = 255$) from ~170 centres across ~30 countries will be randomised 1:1 to receive twice-daily alectinib 600 mg for 24 months or four 21-day cycles of platinum-based chemotherapy (cisplatin 75 mg/m² [day 1] plus vinorelbine 25 mg/m² [days 1 and 8] or gemcitabine 1250 mg/m² [days 1 and 8] or pemetrexed 500 mg/m² [day 1]) according to local prescribing information. Stratification factors are disease stage (stage IB [≥ 4 cm] versus stage II versus stage IIIa) and race (Asian versus non-Asian). Treatment will continue until planned completion, disease recurrence, unacceptable toxicity, withdrawal of consent, or death; whichever occurs first. The primary endpoint is disease-free survival per investigator; secondary endpoints are overall survival, safety and pharmacokinetics.

P209 Bedeutung der Sequenzierung in der Diagnostik der *ALK*-Translokation

Autoren Steppert C¹, Schneider-Fuchs A², Sterlacci W²

Institute 1 Klinik für Pneumologie, Thoraxonkologie, Schlaf- und Beatmungsmedizin, Klinikum Bayreuth; 2 Institut für Pathologie, Klinikum Bayreuth

DOI 10.1055/s-0039-3403358

In etwa 2% der metastasierten bronchogenen Adenocarcinomen ist eine *EML4-ALK*-Translokation die ursächliche Treibermutation, die auf Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) anspricht. Deshalb ist die Bestimmung der *ALK*-Translokation vor Therapiebeginn bei diesen Patienten obligat. Standard der Testung ist weiterhin die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH). Diese ist jedoch nicht in der Lage, die Varianten oder aber Resistenzmutationen nachzuweisen.

Bei einer 57-jährigen Patientin war im Vorjahr ein beidseits pulmonal und mediastinal metastasiertes bronchogenes Adenocarcinom mit einer *ALK*-Translokation, sowohl in Immunhistochemie als auch FISH, diagnostiziert worden. Auf Therapie mit Alectinib entwickelte die Patientin innerhalb von 3 Monaten eine weitgehende Vollremission.

Bei einer Kontrolle nach einem Jahr fand sich eine neu aufgetretene Lebermetastase. Histologisch handelte es sich um eine Metastase des bronchogenen Adenocarcinoms mit erneutem Nachweis der *ALK*-Translokation. Im Gegensatz zur Erstdiagnose erfolgte diesmal die Sequenzierung mittels Next Generation Sequencing (NGS). Hier fand sich einerseits die prognostisch ungünstigere Variante 3 als auch eine Mutation G1202R, die die Resistenz auf Alectinib erklärt. Nachdem bei dieser Resistenzmutation auch Brigatinib nach In-vitro-Daten wenig wirksam ist, erfolgte die Umstellung auf Lorlatinib mit erneuter Remission.

In der retrospektiven Aufarbeitung der Histologie zum Zeitpunkt der Erstdiagnose fand sich die selbe Variante (V3), die G1202R-Mutation war jedoch noch nicht nachweisbar.

Die hervorragende Prognose der TKI-Therapie bei *ALK*-Translokationen beruht im Wesentlichen auf der prognostisch günstigen Variante 1. Die anderen Varianten, insbesondere V5, ist prognostisch sehr viel schlechter.

Neben der prognostischen Wertigkeit empfehlen wir in Anbetracht der unterschiedlichen Wirksamkeit der verschiedenen *ALK*-Inhibitoren bezüglich der Translokationsvarianten als auch der Resistenzmutationen die Umstellung der *ALK*-Diagnostik auf NGS.

P481 Erfolgreiche Alectinib-Reinduktion unter Prednisolon nach Alectinib-induzierter Pneumonitis bei einem NSCLC-Patienten mit *EML-ALK*-Fusion

Autoren Misch D¹, Kollmeier J¹, Blum TG¹, Thiel S¹, Streubel A², Lips C¹, Stephan-Falkenau S², Mairinger T², Bauer TT¹

Institute 1 Klinik für Pneumologie, Lungenklinik Heckeshorn; Helios Klinikum Emil von Behring; 2 Institut für Gewebediagnostik/Pathologie, Helios Klinikum Emil von Behring

DOI 10.1055/s-0039-3403359

Hintergrund: Eine zielgerichtete Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren ist bei NSCLC mit *ALK*-Fusionen Standard und von großer prognostischer Relevanz. Mittlerweile stehen mehrere *ALK*-TKI-Generationen in der Routineversorgung zur Verfügung. Eine potentiell schwere Nebenwirkung aller *ALK*-TKI ist die Pneumonitis. Die onkologische Weiterbehandlung dieser Pat. ist wegen eines potentiellen Klasseneffektes herausfordernd, auch weil diese Pat. in den Studien ausgeschlossen waren.

Fallbericht: Bei einem 62-jähr. Pat. wurde 07/2018 die Erstdiagnose eines NSCLC (Adenokarzinom) im rechten Unterlappen mit primär links adrener Fernmetastasierung gestellt (PET CT: cT4N3M1b). Molekularpathologisch zeigte sich eine *EML-ALK*-Fusion. Es wurde eine *ALK*-TKI-Therapie mit Alectinib eingeleitet. 6 Wochen später stellte sich der Patient mit Dyspnoe und Hypoxämie vor. Die CT zeigte zwar eine partielle Remission, jedoch neu ausgedehnte bilaterale Milchglasinfiltrate. Die Diffusionskapazität war schwer eingeschränkt (KCO 47% v. S.). Die Bronchoskopie mit BAL blieb ohne Erregernachweis. Unter einer 4-wöchigen systemischen Prednisolon-Therapie der Alectinib-induzierten Pneumonitis kam es zu einer raschen Besserung. Der CT-Verlauf zeigte eine Regredienz der Infiltrate bei anhaltender Remission. Ein daraufhin erfolgter Alectinib-Reinduktionsversuch musste bei erneut einsetzender Dyspnoe gestoppt werden. 6 Wochen später erfolgte ein zweiter Versuch mit reduzierter Alectinib-Dosis (600 mg/d), jetzt aber unter Prednisolon (40 mg/d). Die Dosis von Alectinib wurde im Verlauf langsam bis auf 900 mg/d gesteigert. Parallel wurde die Prednisolontherapie über 6 Monate ausgeschlichen. Alectinib wurde in unveränderter Dosis fortgeführt. Klinisch und lungenfunktionell wurde dies von dem Pat. gut toleriert. Die letzte CT 8 Monate nach Reinduktionsbeginn zeigte eine anhaltende Remission und vollständige Regredienz der Infiltrate.

Fazit: Die Weiterbehandlung von Patienten mit einer Pneumonitis unter Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren ist schwierig, eine Reinduktion unter Prednisolon sollte jedoch im Einzelfall erwogen werden.

P224 First-Line Therapy Using Brigatinib vs. Crizotinib in Patients With Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Results From a Phase 3 Trial

Autoren Hochmair MJ¹, Camidge DR², Kim HR³, Ahn MJ⁴, Yang JCH⁵, Youn Han J⁶, Lee KH⁷, Delmonte A⁸, Garcia Campelo MR⁹, Kim DW¹⁰, Griesinger F¹¹, Felip E¹², Califano R¹³, Spira A¹⁴, Gettinger S¹⁵, Tiseo M¹⁶, Ni Q¹⁷, Zhang P¹⁷, Popat S¹⁸

Institute 1 Otto Wagner Hospital, Vienna, Austria; Cois: None.; Karl Landsteiner Institute of Lung Research and Pulmonary Oncology, Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Krankenhaus Nord; 2 University of Colorado; University of Colorado Cancer Center; Aurora; 3 Yonsei University Severance Hospital; 4 Samsung Medical Center; 5 National Taiwan University Hospital and National Taiwan University, Taipei, Taiwan; Cois: Advisory Board Participation for, and Honoraria From, Astrazeneca, Roche/Genentech, Boehringer Ingelheim, Msd, Merck Serono, Novartis, Clovis Oncology, Eli Lilly, Bayer, Celgene, Astellas, Innopharma and Ono Pharmaceutical.; National Taiwan University Hospital; 6 National Cancer Center Korea; National Cancer Center; 7 Chungbuk National University Hospital; 8 Scientific Institute of Romagna for the Study and Treatment of Cancer; 9 Complejo Hospitalario Universitario A Coruna Hospital Teresa Herrera-Materno Infantil; 10 Seoul National University Hospital; 11 Pius-Hospital Oldenburg, University of Oldenburg; 12 Hospital Universitari Vall D'hebron; Medical Oncology; Vall D'hebron Institute of Oncology (Vhio); 13 The Christie NHS Foundation Trust; 14 Virginia Cancer Specialists, Pc; Virginia Cancer Specialists; 15 Yale Cancer Center; Yale Cancer Center; 16 University Hospital of Parma; 17 Millennium Pharmaceuticals, Inc., A Wholly Owned Subsidiary of Takeda Pharmaceutical Company Limited; 18 Royal Marsden Hospital

DOI 10.1055/s-0039-3403360

Background: We report results from the first interim analysis of brigatinib vs. crizotinib in ALK TKI-naive, ALK+ NSCLC from ALTA-1L (NCT02737501).

Methods: This open-label, multicenter study enrolled patients with advanced ALK+ NSCLC who had ≤ 1 prior systemic therapy; asymptomatic CNS metastases were allowed. Patients were randomized 1:1 to brigatinib 180 mg QD with 7-day lead-in at 90 mg or crizotinib 250 mg BID. Primary endpoint: blinded independent review committee (BIRC)-assessed PFS (RECIST v1.1). Secondary efficacy endpoints included BIRC-assessed ORR, intracranial (i) ORR (iORR), and PFS (iPFS). Interim analyses were planned at 50% and 75% of 198 expected PFS events.

Results: 275 patients were randomized (brigatinib/crizotinib, n = 137/138); median age: 58/60 y. 26%/27% received prior chemotherapy for advanced disease; 29%/30% had baseline brain metastases. At data cutoff (19 Feb 2018) for the first interim analysis, median follow-up of brigatinib/crizotinib was 11.0/9.25 mo. With 99 PFS events, brigatinib met the prespecified threshold for statistical superiority vs. crizotinib in the primary endpoint, BIRC-assessed PFS (HR 0.49, 95% CI 0.33–0.74; log-rank P = 0.0007); brigatinib median PFS (95% CI) was not reached (NR; NR) vs. crizotinib 9.8 months (9.0–12.9). Investigator-assessed PFS HR 0.45 (95% CI 0.30–0.68); log-rank P = 0.0001. Confirmed ORR for brigatinib was 71% (62–78) vs. crizotinib 60% (51–68). In patients with any iCNS disease (brigatinib/crizotinib, n = 43/47), confirmed iORR was 67% (51–81) vs. 17% (8–31); P < 0.0001. Brigatinib median iPFS was NR (11 mo-NR) vs. crizotinib 6 mo (4–9); HR 0.27 (95% CI 0.13–0.54); log-rank P < 0.0001. In patients with measurable iCNS disease (brigatinib/crizotinib, n = 18/21), confirmed iORR was 78% (52–94) vs. 29% (11–52); P = 0.0028. Most common grade ≥ 3 TEAEs for brigatinib: increased CPK (16.2%) and lipase (13.2%), hypertension (9.6%); for crizotinib, increased ALT (9.5%), AST (5.8%), and lipase (5.1%). Any grade ILD/pneumonitis (brigatinib/crizotinib): 3.7%/2.2%. Discontinuations due to AE (brigatinib/crizotinib): 11.8%/8.8%. Updated data from the second interim analysis will be presented.

Conclusions: Brigatinib showed a statistically and clinically significant improvement in PFS vs. crizotinib in patients with ALK inhibitor-naive ALK+ NSCLC.

P295 Frequenz von EGFR (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)-Mutationen im Stadium IB-IIIa NSCLC nach kompletter Tumorresektion

Autoren Rittmeyer A¹, Tsuboi M², Herbst RS³, John T⁴, Majem M⁵, Goldman J⁶, Kim SW⁷, Yu CJ⁸, Miziara JEA⁹, Novello S¹⁰, Urban D¹¹, Akewanlop C¹², Öztürk A¹³, Quang BV¹⁴, Kowalski D¹⁵, Marmol D¹⁶, Marotti M¹⁶, Laus G¹⁶, Wu YL¹⁷, Engel-Riedel W¹⁸

Institute 1 Lungenfachklinik Immenhausen; 2 Department of Thoracic Surgery and Oncology, National Cancer Center Hospital East; 3 Medical Oncology, Yale School of Medicine and Yale Cancer Center; 4 Department of Medical Oncology, Austin Health; 5 Medical Oncology Services, Hospital de la Santa Creu I Sant Pau; 6 David Geffen School of Medicine, University of California Los Angeles; 7 Asan Medical Center; 8 Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital and National Taiwan University College of Medicine; 9 Department of Thoracic Surgery; 10 Oncology Department, University of Turin, Aou San Luigi; 11 Department of Medical Oncology, Institute of Oncology, Chaim Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Affiliated to Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University; 12 Division of Medical Oncology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University; 13 Department of Medical Oncology, Süreyyapaşa Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital; 14 Hanoi Oncology Hospital; 15 Department of Lung Cancer and Chest Tumours, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Centre and Institute of Oncology; 16 AstraZeneca; 17 Guangdong Lung Cancer Institute, Guangdong Provincial People's Hospital and Guangdong Academy of Medical Sciences; 18 Klinikum der Stadt Köln gGmbH

DOI 10.1055/s-0039-3403361

Hintergrund: Daten über die Häufigkeit von EGFR-Mutationen (EGFR-Mut) in Patienten (Pat) mit einem NSCLC, die potentiell für eine adjuvante Therapie in Frage kommen, sind begrenzt. Osimertinib ist ein oraler Drittgenerations-EGFR-Thyrosinkinaseinhibitor (TKI), der irreversibel bindet und wirksam und selektiv sowohl EGFR-TKI sensitive Mut als auch die EGFR T790M Mut inhibiert. Die ADAURA Studie (NCT02511106) wird Osimertinib als adjuvante Therapie in frühen Stadien des NSCLC nach vollständiger Resektion untersuchen. Wir berichten über die Häufigkeit der häufigsten EGFR-aktivierenden Mut von Pat, die in ADAURA getestet wurden.

Methoden: ADAURA ist eine Phase III doppelblinde, randomisierte und Placebo-kontrollierte Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Osimertinib vs. Placebo in Pat mit hauptsächlich Adenokarzinom-Histologie im Stadium IB-IIIa bei EGFRm NSCLC nach einer vollständigen Tumorresektion \pm eine adj. Chemotherapie untersucht. Für das Screening wurden EGFR-Mut, die EGFR-TKI sensitiv (Ex19del + L858R) sind alleine oder in Kombination mit Ex20 Insertion, G719X, S768I, T790M oder L861Q zentral von resizierten Tumoren mit dem cobas® EGFR Mut Test (Roche) bestimmt. Einige Pat wurden möglicherweise mit lokalen Tests auf EGFR-Mut mit lokalen Tests vorab gescreent.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 2447 Pat untersucht. Das mediane Alter betrug 63 Jahre (Spanne 23–88), 54% waren Frauen und 61% waren Nicht-Asiaten. Im Screening waren 1087 Pat (44%) positive für eine EGFR-Mut; 110 von 2447 (4%) der Pat hatten ein unbekanntes oder unauswertbares Testresultat. Unter den positiven EGFR-Mut waren Ex19del (572; 53%) und L858R (458; 42%) am häufigsten vertreten. Andere Mut: Ex20 Insertionen (28; 3%), G719X (24; 2%), T790M (19; 2%), S768I (11; 1%) und L861Q (8; 1%). Ein höherer Anteil der positiven EGFR-Mut konnte in Asiaten (681; 63%) vs. Nicht-Asiaten (402; 37%) und in Frauen (755; 69%) vs. Männern (331; 30%) nachgewiesen werden.

Schlussfolgerungen: Diese Analyse zeigt eine höhere Prävalenz für EGFR-Mut in asiatischen und weiblichen Pat mit einem Stadium IB-IIIa NSCLC nach vollständiger Tumorresektion, was konsistent mit der fortgeschrittenen Situation ist.

Funding: AstraZeneca

P354 Clinical and molecular profile of de novo vs. secondary EGFR mutated metastatic non-small-cell lung cancer

Autoren Christopoulos P¹, Bozorgmehr F², Volckmar AL³, Kirchner M⁴, Magios N⁵, Kuon J⁶, Kazdal D⁴, Budczies J⁴, Endris V⁴, Bochtler T⁵, Herth FJF⁷, Heussel CP⁸, Winter H⁹, Muley T¹⁰, Meister M¹⁰, Rieken S¹¹, Faehling M¹², Bischoff H¹⁰, Stenzinger A⁴, Thomas M¹⁰

Institute 1 Thoraxklinik Heidelberg; Translational Research Center Heidelberg, German Center for Lung Research (Dzl); 2 University Hospital Heidelberg; Thoraxklinik; Department of Thoracic Oncology; 3 Pathologisches Institut; 4 Institute of Pathology, Heidelberg University Hospital; 5 Thoraxklinik Heidelberg; 6 Internistische Onkologie der Thoraxtumoren, Thoraxklinik Im Universitätsklinikum Heidelberg; 7 Institute of Internal Medicine III, Pneumology, Thoraxklinik University Hospital Heidelberg; 8 Diagnostische und Interventionelle Radiologie mit Nuklearmedizin, Thoraxklinik, Universitätsklinikum Heidelberg.; 9 Abteilung für Thoraxchirurgie, Thoraxklinik Heidelberg gGmbH, Universitätsklinikum Heidelberg; 10 Thoraxklinik, Translational Research Unit, University Hospital Heidelberg; 11 Department of Diagnostic and Interventional Radiology, University Hospital Heidelberg; 12 Klinik für Kardiologie, Angiologie Und Pneumologie, Klinikum Esslingen
DOI 10.1055/s-0039-3403362

Purpose: Epidermal growth factor receptor mutated (EGFR)⁺ non-small-cell lung cancer (NSCLC) is a model disease for the effectiveness of tyrosine kinase inhibitors (TKI) in thoracic oncology. The majority of patients present directly with metastatic tumors, however some show relapse of previous nonmetastatic disease after varying treatments including surgery, chemotherapy and/or radiotherapy. Potential clinical and biologic differences between these two patient subsets are unclear at present.

Methods: We retrospectively analyzed the baseline characteristics and clinical course of EGFR⁺ NSCLC patients treated with TKI at our institutions.

Results: Overall, 406 cases were identified, with *de novo* stage IV disease in 322 (79%) and initially nonmetastatic disease in 86 (21%). No differences were noted between the two groups regarding median age at initial diagnosis (66 vs. 67 years), sex (35% males in both), smoking history (68% vs. 62% never/light-smokers, i.e. with tobacco exposure < 10 pack-years) and histology (>95% adenocarcinoma), but presentation with nonmetastatic disease was linked to a better ECOG performance status (68% and 31% vs. 45% and 52% with 0 and 1, $p = 0.002$). At development of stage IV disease, initially nonmetastatic cases featured more limited metastatic spread (mean 1.4 vs. 2.0 sites, $p < 0.001$, and 37% vs. 45% of cases with brain metastases, $p < 0.001$), but only slight, non-significant differences were noted regarding benefit from TKI (median progression-free survival [PFS] 17 vs. 12 months, $p = 0.26$), chemotherapy (median PFS 5 vs. 5 months, $p = 0.84$) and overall survival (OS) from the start of palliative systemic treatment (25 vs. 21 months, $p = 0.31$). In a bivariable Cox regression, only presence of brain metastases at the time of stage IV diagnosis (hazard ratio = 1.6, $p = 0.002$), but not initial stage (M0 vs. IV, $p = 0.52$) was a significant predictor for inferior OS. The profile of EGFR alterations (e.g. 54% vs. 60% exon 19 deletions), frequency of TP53 mutations at the time of stage IV diagnosis (44% vs. 39%, $n = 297$ tested cases) and rate of T790M positivity at the time of TKI failure were also similar (53% vs. 57%, $n = 181$ tested cases).

Conclusions: Clinical and molecular features of EGFR⁺ metastatic NSCLC appear to be largely independent of preceding nonmetastatic disease in about one-fifth of cases.

P142 Patients with metastatic non-small cell lung cancer and targetable molecular alterations in Germany. Treatment and first outcome data from the prospective German Registry Platform CRISP (AIO-TRK-0315)

Autoren Griesinger F¹, Eberhardt WEE², Nusch A³, Reiser M⁴, Zahn MO⁵, Marschner N⁶, Jaenicke M⁷, Fleitz A⁷, Spring L⁷, Sahlmann J⁷, Karatas A⁸, Hipper A⁸, Weichert W⁹, Waller C¹⁰, Reck M¹¹, Christopoulos P¹², Sebastian M¹³, Thomas M¹²

Institute 1 Pius-Hospital Oldenburg, University of Oldenburg; 2 Department of Medical Oncology, West German Cancer Center, University Hospital Essen, Ruhrlandklinik, University Duisburg-Essen; 3 Praxis für Hämatologie und Internistische Onkologie; 4 Pioh – Praxis Internistischer Onkologie und Hämatologie; 5 Überörtliche Berufsgemeinschaft Mvz Onkologische Kooperation Harz; 6 Praxis für Interdisziplinäre Onkologie und Hämatologie; 7 Iomedico; 8 Aio-Studien-gGmbH; 9 Institute of Pathology, Technical University of Munich; 10 Innere Medizin I, Universitätsklinikum Freiburg; 11 Lungclinic, Airway Research Center North (Arcn), German Center for Lung Research (Dzl); 12 Internistische Onkologie der Thoraxtumoren, Thoraxklinik Im Universitätsklinikum Heidelberg, Translational Lung Research Center Heidelberg (Tlrc-H), Member of the German Center for Lung Research (Dzl); 13 University Hospital Frankfurt
DOI 10.1055/s-0039-3403363

Purpose: Guidelines for stage IV NSCLC recommend stratified treatment by biomarker test results. We used CRISP to evaluate treatment and outcome of patients (pts) with targetable molecular alterations. Methods: Currently 163 sites in Germany have recruited >4255 pts at start of 1st-line who will be followed until death or end of project. Data from 2204 pts recruited by 133 sites from 12/2015 to 06/2018 was analyzed. Progression-free survival (PFS) was determined in pts observed ≥ 1 year (recruited <06/2017 ($n = 906$), outcome sample (ous)).

Results: 94%/65% of 1732/472 pts with non-squamous/squamous tumors were tested for any biomarker. In 2018 test rate was 96%/75% and 49%/33% were tested for all biomarkers (EGFR, ALK, ROS1, BRAF) with approved targeted therapies (aTT). An alteration in EGFR, ALK, ROS1 or BRAF was detected in 9%, 3%, 2%, and 2% of pts, respectively. Of pts with druggable EGFR mutation (EGFR+ pts, $n = 149$) 78% received EGFR-aTT in 1st-line. In 2nd-line, 20% received EGFR-aTT, 15% something else, 11% died prior to 2nd-line, 54% were still in 1st-line. Median PFS of EGFR+ pts was 7.1 months ($n = 67$, 61% events, 95%-CI 5.2–10.1), in total 46% ($n = 31$) of pts had died (ous). Of pts with druggable ALK alteration ($n = 55$), 47% received ALK-aTT in 1st-line. In 2nd-line, 22% received ALK-aTT, 11% something else, 13% died prior to 2nd-line, 54% were still in 1st-line. In the ous ($n = 29$), 55% ($n = 16$) of tumors had already progressed, in total 24% ($n = 7$) of pts had died. All 6 pts with druggable ROS1 alteration received chemotherapy, while 6 of the 9 pts with druggable BRAF mutation and start of treatment in 2017/18 received a BRAF-ATT in 1st-line. Conclusions: Pts are frequently tested for molecular alterations. While EGFR-aTT is well established as 1st-line and first data are promising for BRAF-aTT, pts with ALK/ROS alteration are not routinely treated with 1st-line aTT, reasons are not yet clear.

Disclosure Statement: None of the authors has declared a conflict of interest regarding the subject of this work.

Acknowledgements: CRISP supported by AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Celgene, Lilly Deutschland, MSD Sharp & Dohme, Novartis Pharma, Pfizer Pharma, Roche Pharma and Takeda Pharma Vertrieb.

P260 Treatment patterns of EGFR mt+ NSCLC IV patients: Real world data of the NOWEL network

Autoren Roeper J¹, Wedeken K², Stropiep U², Falk M³, Tiemann M⁴, Heukamp LC⁵, Wesseler C⁶, Sackmann S⁷, Griesinger F⁸

Institute 1 Carl von Ossietzky Universität Oldenburg; Pius Hospital; Universitätsklinik Innere Medizin – Onkologie; 2 Pius Hospital Oldenburg; 3 Molekularpathologie, Institut für Hämatopathologie Hamburg; 4 Dres Tiemann & Schulte Partnerschaft; Institut für Hematopathologie Hamburg; 5 Institut für Hämatopathologie Hamburg; Hematopathologie Institut Hamburg; Lung

Cancer Network Nowel; 6 Lungenheilkunde (Pneumologie) im Thoraxzentrum, Asklepios Klinik Harburg; 7 Pneumologie, Klinikum Bremen-Ost gGmbH; 8 Department of Hematology and Oncology, Pius-Hospital Oldenburg, University Hospital
DOI 10.1055/s-0039-3403364

Introduction: The percentage of pts switching from 1st gen TKI in 1st line to 3rd gen TKI in 2nd line seems to be low with 30% and it is questionable whether these data represent real world treatments. Therefore, we investigated the treatment pattern and especially the attrition rate between 1st and 2nd line therapy in EGFR mt+ pts from the NOWEL network.

Methods: A retrospective study of 1539 pts with non-squamous NSCLC IV was accomplished. 965/1536 (63%) pts were tested for EGFR mt+ between 2009–2018. 148/965 (15%) pts with an EGFR mt+ were identified. To calculate PFS and OS we used Kaplan Meier methods and the log rank test for p-values.

Results: Baseline characteristics of 148 EGFR mt+ pts: median age 65 yrs; 64% female (n = 95/148); 64% never/light smoker (n = 94/148). 135/148 pts (91%) carried an EGFR mt+ either del19 (n = 81) or L858R (n = 55). 144/148 pts were treated with TKI on 1st or 2nd line (after chemotherapy) and 4 pts received no therapy at all. 14/144 pts are still on 1st line, 9 pts were lost to follow-up and 3 pts died while on 1st line therapy. We identified 118/144 candidates for 2nd line therapy (because of progression on 1st line TKI) and only 84/118 (70%) pts received a 2nd line therapy. 30% (36/118) of pts did not receive a 2nd line therapy because of bad PS (n = 26), pts refusal (n = 2), fast progression (n = 6) and death (n = 2). After accessibility of 3rd gen TKI 72 pts were candidates for 2nd line treatment and 51/71 pts (71%) received a 2nd line therapy. MOS of pts receiving 2nd line therapy after access to 3rd gen TKI was 35 mo for pts with 2nd line therapy vs. 10 mo without 2nd line (p < 0.000). 32/51 pts (63%) were tested for T790M and 20/32 (62%) were T790M+. Highest T790M test-rate in one center was 22/28 (79%). 16/20 (80%) T790M+ pts received 3rd gen TKI for 2nd line therapy. MOS of pts receiving 3rd gen TKI (n = 31) was 51 mo vs. 25 mo for pts without 3rd gen TKI (p < 0.002).

Conclusion: In real world, a significant number of pts treated with 1st or 2nd gen TKI do not reach 2nd line therapy even with broad accessibility of 3rd gen TKI. Reasons for not receiving 2nd line therapy are in most cases deterioration of PS, death and no testing for T790M in a minority of cases. These data are important for the interpretation of the OS data of the FLAURA study as they reflect real world treatment algorithms in dedicated German lung cancer centers.

P527 Simultane Strahlentherapie unter Fortführung von Osimertinib bei EGFR-mutierten Adenokarzinomen der Lunge

Autoren Syunyaeva Z¹, Kauffmann-Guerrero D², Kahnert K³, Behr J⁴, Tufman A⁵

Institute 1 Medizinische Klinik und Poliklinik V, Klinikum der Universität München, Sektion Pneumologie und Thorakale Onkologie und Lungentumorzentrum München; 2 Department of Internal Medicine V, University of Munich (Lmu), Comprehensive Pneumology Center, Member of the German Center for Lung Research (Dzl), Munich, Germany; 3 Department of Internal Medicine V, Respiratory Medicine and Thoracic Oncology, Thoracic Oncology Centre Munich, Ludwig-Maximilians-Universität München, Member of the German Center for Lung Research (Dzl Cpc-M); 4 Klinikum der LMU München; Medizinische Klinik und Poliklinik V; Comprehensive Pneumology Center; 5 Ludwig Maximilian University of Munich and Thoracic Oncology Centre; Division of Respiratory Medicine and Thoracic Oncology; Department of Internal Medicine V

DOI 10.1055/s-0039-3403365

Der Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) Osimertinib wird bei EGFR-mutiertem NSCLC in der Erstlinie oder nach vorausgegangener TKI-Behandlung und Nachweis einer T790M-Resistenzmutation in den Folgelinien eingesetzt. Osimertinib ist ein TKI der dritten Generation und in der Regel sehr gut verträglich.

Unter TKI-Therapie entsteht bei EGFR-mutierten Adenokarzinomen der Lunge oft ein lokaler Progress bei weiterhin guter systemischer Krankheitskontrolle. Eine stereotaktische Bestrahlung bietet hier einen erfolgsversprechenden Ansatz. Der gleichzeitige Einsatz von Strahlentherapie und TKI ist jedoch mit einem erhöhten Risiko für Strahlenreaktionen und -nebenwirkungen verbunden.

den. Wir berichten von aktuellen Fällen aus dem Klinikum der Universität München mit EGFR-mutierten Adenokarzinomen und simultaner Bestrahlung unter fortgeführter Osimertinib-Therapie bei lokalem Progress. In unserem Patientenkollektiv zeigt die stereotaktische Bestrahlung eine gute Verträglichkeit, sodass die TKI-Therapie aus unserer Sicht bei lokaler Bestrahlung fortgeführt werden kann. Durch die Fortführung der TKI-Therapie lässt sich insbesondere ein flare up der Tumorerkrankung verhindern, jedoch muss der Patient engmaschig auf Nebenwirkungen untersucht werden.

P273 Frühe Clearance von Plasma-EGFR-Mutationen als Prädiktor für das Ansprechen auf Osimertinib und Vergleichs-EGFR-TKIs in der FLAURA-Studie

Autoren Bohnet S¹, Zhou C², Imamura F³, Cheng Y⁴, Okamoto I⁵, Cho BC⁶, Lin MC⁷, Majem M⁸, Gautschi O⁹, Gray JE¹⁰, Boyer MJ¹¹, Chmielecki J¹², Hartmaier R¹³, Bulusu K¹³, Barrett JC¹³, Hodge R¹³, Saggese M¹³, McKeown A¹³, Ramalingam SS¹⁴, Bischoff H¹⁵

Institute 1 Universitätsklinikum Schleswig-holstein, Campus Lübeck; 2 Shanghai Pulmonary Hospital, Tongji University; 3 Department of Thoracic Oncology, Osaka International Cancer Institute; 4 Department of Oncology, Jilin Province Cancer Hospital; 5 Research Institute for Diseases of the Chest, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University; 6 Division of Medical Oncology, Department of Internal Medicine, Yonsei Cancer Center, Yonsei University College of Medicine; 7 Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital, Chang Gung University; 8 Department of Medical Oncology, Hospital de la Santa Creu I Sant Pau; 9 University of Berne and Cantonal Hospital of Lucerne; 10 Department of Thoracic Oncology, Moffitt Cancer Center and Research Institute; 11 Department of Medical Oncology, Chris O'Brien Lifehouse; 12 Translational Sciences, Imed Biotech Unit, AstraZeneca; 13 AstraZeneca; 14 Emory University, Winship Cancer Institute; 15 Thoraxklinik Heidelberg gGmbH
DOI 10.1055/s-0039-3403366

Hintergrund: In der FLAURA-Studie zeigte Osimertinib in der Erstlinientherapie des EGFR-mutationspositiven (EGFRm) fortgeschrittenen NSCLC eine überlegene Wirksamkeit gegenüber Vergleichs-EGFR-TKIs. In einer explorativen Analyse untersuchten wir die klinischen Ergebnisse im Zusammenhang mit dem Nachweis von Plasma-EGFRm 3 oder 6 Wochen nach Beginn der Behandlung.

Methoden: Therapienaive Patienten (pts) mit EGFRm lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC wurden 1:1 randomisiert auf Osimertinib 80 mg oder EGFR-TKIs (Gefitinib 250 mg QD oder Erlotinib 150 mg QD). Die Plasma-EGFR-Mutationsanalyse wurde zu Beginn, zu Woche 3 und 6, mittels digitaler Droplet-PCR durchgeführt. Die Clearance wurde als nicht nachweisbarer EGFRm-Spiegel in der ctDNA bei Wochen 3/6 definiert, wenn sie bei Baseline nachweisbar waren. Das PFS wurde auf der Grundlage der frühen Clearance von EGFRm untersucht.

Ergebnisse: Insgesamt 489/556 (88%) Patienten (Osimertinib: 244/279; Vergleichstherapie: 245/277) wiesen eine auswertbare ctDNA bei Baseline und Woche 3/6 auf. Von diesen hatten 342/489 (70%; Osimertinib: 168/244; Vergleichstherapie: 174/245) nachweisbare Baseline EGFRm und wurden in diese Analyse einbezogen. Siehe ► **Tab. 1**.

Schlussfolgerungen: Die Clearance von Plasma-EGFRm nach 3/6 Wochen EGFR-TKI-Therapie war mit einer numerischen Verbesserung des PFS assoziiert. Die Wirksamkeit von Osimertinib war den EGFR-TKI-Vergleichstherapien unabhängig vom Clearance-Status überlegen.

Funding: AstraZeneca

► Tab. 1

	Woche 3		Woche 6	
	D EGFRm (n = 126)	ND EGFRm (n = 208)	D EGFRm (n = 69)	ND EGFRm (n = 258)
mPFS, mo (95% CI)	9,5 (7,0, 10,9)	13,5 (11,1, 15,2)	8,3 (6,8, 10,9)	13,5 (11,1, 15,2)
D EGFRm	Osimertinib (n = 56)	Komparator (n = 70)	Osimertinib (n = 30)	Komparator (n = 39)
mPFS, mo (95% CI)	11,3 (9,5, 16,5)	7,0 (5,6, 8,3)	11,1 (6,8, 13,8)	8,2 (5,5, 9,9)
HR (95% CI); p value	0,5 (0,3, 0,8); p = 0,001		0,70 (0,4, 1,2); p = 0,191	
ND EGFRm	Osimertinib (n = 106)	Komparator (n = 102)	Osimertinib (n = 134)	Komparator (n = 124)
mPFS, mo (95% CI)	19,8 (15,1, NC)	10,8 (9,7, 11,1)	19,8 (15,1, NC)	10,2 (9,5, 11,1)
HR (95% CI); p value	0,41 (0,3, 0,6); p < 0,0001		0,40 (0,3, 0,6); p < 0,0001	

D, detektierbar; NC, nicht kalkulierbar; ND, nicht detektierbar

P436 Capmatinib (INC280) in patients (pts) with METex14-mutated advanced NSCLC: an update from phase 2 GEOMETRY mono-1 study

Autoren Wolf J¹, Seto T², Han JY³, Reguart N⁴, Garon EB⁵, Groen HJ⁶, Tan DSW⁷, Hida T⁸, de Jonge M⁹, Orlov SV¹⁰, Smit EF¹¹, Souquet P¹², Vansteenkiste J¹³, Le Mouhaer S¹⁴, Robeva A¹⁵, Waldron-Lynch M¹⁶, Balbin A¹⁷, Fairchild L¹⁷, Giovannini M¹⁵, Heist RS¹⁸

Institute 1 Center for Integrated Oncology, University Hospital Cologne; 2 National Hospital Organization Kyushu Cancer Center; 3 National Cancer Center; 4 University Hospital Clinic of Barcelona; 5 University of California; 6 University of Groningen and University Medical Center Groningen; 7 National Cancer Centre Singapore; 8 Aichi Cancer Center; 9 Erasmus MC Cancer Institute; 10 St Petersburg Pavlov State Medical University; 11 Netherlands Cancer Institute; 12 University Hospital of Lyon-Sud; 13 Gasthuisberg University Hospital; 14 Novartis Pharma S.A.S.; 15 Novartis Pharmaceuticals Corporation; 16 Novartis Pharma AG; 17 Novartis Institutes for Biomedical Research; 18 Massachusetts General Hospital

DOI 10.1055/s-0039-3403367

Background: Capmatinib is a highly potent and selective MET inhibitor. Previous analysis of GEOMETRY mono-1 study demonstrated a clinically meaningful response rate and manageable toxicity profile in pts with METΔex14-mutated NSCLC who received either 1–2 prior lines of treatment (tx) (Cohort 4) or were tx-naïve (Cohort 5b). Here we report the updated results in METΔex14-mutated NSCLC including preliminary data on DOR and PFS.

Methods: GEOMETRY mono-1 is a phase 2, multi-cohort, multicenter study evaluating capmatinib in pts with METΔex14-mutated or MET-amplified advanced NSCLC across 7 cohorts. Pts (≥ 18 years) with ECOG PS 0–1, ALK and EGFR wt, and stage IIIB/IV NSCLC were eligible. Pts with METΔex14 mutation (centrally confirmed) were assigned (regardless of MET amplification status/gene copy number) to Cohorts 4 and 5b and received capmatinib tablets 400 mg BID. Primary endpoint was overall response rate (ORR) by BIRC per RECIST v1.1. Key secondary endpoint was DOR by BIRC.

Results: As of Apr 15, 2019, 97 pts with METΔex14-mutated NSCLC (Cohort 4: 69 pts; Cohort 5b: 28 pts) were evaluable for efficacy. ORR by BIRC was 40.6%

in Cohort 4 and 67.9% in Cohort 5b. While still immature at the time of this analysis, data on durability are very promising: median DOR by BIRC was 9.72 and 11.14 mo for Cohorts 4 and 5b, respectively; median PFS by BIRC was 5.42 and 9.69 mo for Cohorts 4 and 5b, respectively. High concordance with investigator assessment was observed (► Table 1). Safety profile remains favourable and unchanged. Most common AEs (≥ 25% all grades) across all cohorts (n = 334), were peripheral edema (41.6%) and nausea (33.2%); majority of the AEs were grade 1/2.

Conclusion: With this update capmatinib continues to demonstrate clinically meaningful efficacy in pts with METΔex14-mutated NSCLC with a manageable toxicity profile.

P541 Das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) mit BRAF-Mutationen – eine monozentrische Beobachtungsstudie

Autoren Lips C¹, Rafflenbeul G¹, Blum TG¹, Kollmeier J¹, Misch D¹, Schäfer M¹, Stephan-Falkenau S², Streubel A², Thiel S¹, Mairinger T², Bauer TT¹

Institute 1 Klinik für Pneumologie; Lungenklinik Heckeshorn; Helios Klinikum Emil von Behring; 2 Mvz Gewebediagnostik/Pathologie, Helios Klinikum Emil von Behring

DOI 10.1055/s-0039-3403368

Hintergrund: BRAF-Mutationen finden sich bei 2–4% aller nicht-kleinzelligen Lungenkarzinome. Mit Dabrafenib und Trametinib existiert eine zugelassene zielgerichtete Therapie. Die klinischen Erfahrungen mit diesen Patienten sind jedoch weiterhin limitiert.

Ziel: Identifikation der in der Lungenklinik Heckeshorn diagnostizierten NSCLC mit einer BRAF-Mutation ab 10/2017 und Analyse der demographischen Daten, Verläufe und klinischen Besonderheiten.

Methoden: Mittels Datenbankanalyse wurden Patienten identifiziert, bei denen in unserer Klinik ab 10/2017 ein NSCLC diagnostiziert wurde. Die Tumore wurden gemäß WHO-Klassifikation eingeteilt, die PDL1-Expression wurde immunhistochemisch ermittelt und mittels Next Generation Sequencing (NGS) Treibermutationen detektiert. Klinische Parameter wurden retrospektiv ausgewertet.

► Table 1

	Cohort 4 (2/3 L) (n = 69)		Cohort 5b (1 L) (n = 28)	
	BIRC	Investigator	BIRC	Investigator
ORR, % (95% CI)	40.6 (28.9–53.1)	42 (30.2–54.5)	67.9 (47.6–84.1)	60.7 (40.6–78.5)
Median DOR (95% CI), mo	9.72 (4.27–11.14)	8.31 (4.34–12.06)	11.14 (5.55-NE)	13.96 (4.27-NE)
Median PFS (95% CI), mo	5.42 (4.17–6.97)	4.80 (4.11–7.75)	9.69 (5.52–13.86)	11.14 (5.52–15.24)

Ergebnisse: Im Zeitraum von 10/2017- 08/2019 wurden 745 non-squamöse NSCLC erstdiagnostiziert. 30 Tumore (4%) wiesen eine BRAF-Mutation auf, 14/30 (46,7%) eine V600E-Mutation und 16/30 (53,3%) eine sogenannte non-V600E-Mutation (aktivierend: D954H, G464L, 3 x G469A, 3 x K601E, V600G; vermutlich aktivierend: A594G, G464V, 3 x G466V, G469V, G596A). 16/30 (53,3%) waren PDL1 positiv (> 1% TPS), 5/30 (16,6%) zeigten eine Überexpression (> 50% TPS), alle Überexpresser hatten eine V600E-Mutation. Das mediane Alter lag bei 68,6 Jahren (V600E: 71,2 Jahre), wir sahen 16/30 (53,3%) Frauen und 14/30 (46,7%) Männer. 50% der Patienten wurden im Stadium I–III diagnostiziert, 50% im Stadium IV (V600E-Patienten: 3/14 (21,4%) Stadium I–II, 4/14 (28,6%) Stadium III, 7/14 (50%) Stadium IV). Die Pat. im St. I–III erhielten eine kurativ intendierte stadiengerechte Therapie. Von den V600E-Patienten in palliativer Situation erhielten bisher 10 eine zielgerichtete TKI-Therapie. Zu beobachten war eine klare Häufung maligner Perikard- und Pleuraergüsse bei Erstdiagnose.

Schlussfolgerung: Aktivierende BRAF-Mutationen beim NSCLC sind selten, die klinischen und therapeutischen Erfahrungen noch begrenzt. Die Erfahrungen unseres Lungenkrebszentrums mit diesem besonderen Kollektiv soll demonstriert und diskutiert werden.

P345 Analyse der BRAF-Varianten des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms auf den Therapieverlauf und das Gesamtüberleben

Autoren Olive E¹, Grohé C¹, Frost N², Kurz S¹, Lüders H¹

Institute 1 Evangelische Lungenklinik Berlin Buch; 2 Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Infektiologie und Pneumologie; Charité Universitätsmedizin Berlin

DOI 10.1055/s-0039-3403369

Hintergrund: Nicht-kleinzellige Lungenkarzinome (NSCLC) weisen in ca. 1–4% eine aktivierende BRAF-Mutation auf. Die Hälfte entfällt auf die V600E-Punktmutation, die mittlerweile zielgerichtet dual mit dem BRAF-Inhibitor Dabrafenib und MEK-Inhibitor Trametinib behandelt werden kann. Weitere aktivierende BRAF-Varianten sind die G469A (~ 35%) und D594G (~ 10%) Mutation.

Patientencharakteristika, Therapieansprechen und Outcome insbesondere für die non-V600E-Mutationen sind bislang unzureichend charakterisiert.

Patienten und Methoden: Patienten mit zwischen 2014 und 2019 diagnostizierter aktivierender BRAF-Mutation in der Evangelischen Lungenklinik Berlin-Buch und der Charité Berlin wurden eingeschlossen. Die Mutationsanalyse erfolgte mittels Next Generation Sequencing (NGS) (Charité: Colon Lung Panel, Evangelische Lungenklinik: Lung Panel). Es erfolgte eine phänotypische Charakterisierung anhand von patienteneigenen (Alter, Geschlecht, ECOG-PS, Rauchverhalten) und tumorspezifischen Faktoren (Histologie, BRAF-Mutationsart, PD-L1-Status). Das Gesamtüberleben (OS) wurde mittels Kaplan-Meier-Methode analysiert. Die Ergebnisse beziehen sich auf den Median.

Ergebnisse: Bei 61 Patienten konnte eine aktivierende BRAF-Mutation identifiziert werden, 17 (27,9%) wiesen eine V600E-Mutation auf. Die Patienten waren überwiegend männlich (62,3%), in 86,9% lag eine Adenokarzinomhistologie vor. Das mediane OS in der palliativen Therapiesituation belief sich auf 22,3 Monate (95% KI, 7,6–37,0) Die 2-Jahres-Überlebensrate lag bei 48,9%. Signifikante Unterschiede zwischen V600E und non-V600E-Mutationen lagen in unserem Kollektiv nicht vor (18,7 vs. 22,5 Monate, p = 0,64).

Schlussfolgerungen: Insgesamt zeigt sich, verglichen mit den bekannten Überlebenszeiten im Stadium IV, eine eher günstige Prognose bei Vorliegen einer aktivierenden BRAF-Mutation. Der in unserem Kollektiv nicht nachweisbare Überlebensvorteil der (behandelbaren) V600E-Mutation beruht möglicherweise auf Patienten vor Zulassung der zielgerichteten Therapie.

Ziel wäre eine Therapieanalyse und eine bessere Therapieoption auch für nonV600E-Mutationen.

Posterbegehung (PO26) – Sektion Klinische Pneumologie

Die spannende Welt der Pneumologie – Kasuistiken II & mehr

P544 Durch Streckmittel verunreinigtes Cannabis als Ursache für eine diffuse granulomatöse Entzündung der Lunge – ein Fallbericht

Autoren Krieger D¹, Blum TG¹, Schönfeld N¹, Griff S², Großwendt C³, Bauer TT¹

Institute 1 Klinik für Pneumologie, Lungenklinik Heckeshorn, Helios Klinikum Emil von Behring, Berlin; 2 Institut für Gewebediagnostik/Pathologie, Helios Klinikum Emil von Behring, Berlin; 3 Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Helios Klinikum Emil von Behring, Berlin

DOI 10.1055/s-0039-3403370

Hintergrund: Diffuse parenchymale Lungenerkrankungen können in seltenen Fällen durch die Inhalation kleinster Fremdkörperpartikel verursacht werden. Pneumokoniosen durch Streckmittel-veränderte inhalierbare Drogen sind in der Literatur bereits beschrieben worden.

Kasuistik: Wir berichten von einem 50-jährigen Patienten, der über eine progrediente Belastungsdyspnoe klagte. Andere Vorerkrankungen waren nicht bekannt. Beruflich bestand keine Exposition zu inhalativen Noxen.

In einer Computertomographie des Thorax zeigten sich subpleural kleine bullöse emphysematöse Veränderungen/Bronchiektasen sowie diskrete Fibrosierung. Das Lungenparenchym insgesamt zeigte kleine fokale noduläre flau infiltrative Befunde, sowohl peripher als auch zentral zu finden.

Bei unauffälliger immunserologischer sowie immunzytologischer Befunde strebten wir eine offene Lungenbiopsie an.

Histologisch fanden sich im Keilresektat verschieden große, scharf umschriebene epitheloidzellige Granulome, ohne zentrale Nekrose. In diesen Granulomen fanden sich zahlreiche Riesenzellen, teils vom Langhanstyp, überwiegend jedoch Fremdkörperriesenzellen. Diese zeigten an einer Stelle deutlich doppeltbrechendes Fremdmaterial intrazytoplasmatisch. Eine nennenswerte lymphozytäre Begleitinfiltration fand sich nicht. Die Granulome sind diffus in der Lunge verteilt ohne nennenswerte bronchoalveoläre Beziehung.

An inhalativen Noxen war ausschließlich ein langjähriger Cannabiskonsum zu eruieren. Der Patient wies bei genauer Anamnese selber auf die Möglichkeit durch Streckmittelverunreinigungen hin. An gängigen Marihuana-Streckmitteln finden sich heutzutage z. B. Brix, Sand, Talkum, Glas, Gewürze, Blei, Phosphor/Kaliumdünger, Schimmel.

Diskussion: Wir gehen davon aus, dass die beschriebenen Lungenveränderungen Folge eines regelmäßigen Konsums von mit partikelhaltigen Streckmitteln verunreinigtem Cannabis sind. Gängige Streckmittel, wie u. a. Talkum und Sand, sind in der Lage Fremdkörperreaktionen, wie die Ausbildung einer granulomatösen Entzündung, hervorzurufen.

Auf Grund des wachsenden Cannabiskonsums in der Gesellschaft, insbesondere bei jungen Erwachsenen, lohnt ein Hinweis auf diese seltene Ursache interstitieller Lungenparenchymveränderungen.

P513 Idiopathische Pulmonale Hämosiderose (Morbus Ceelen): seltene Ursache einer idiopathischen diffusen alveolären Hämorrhagie

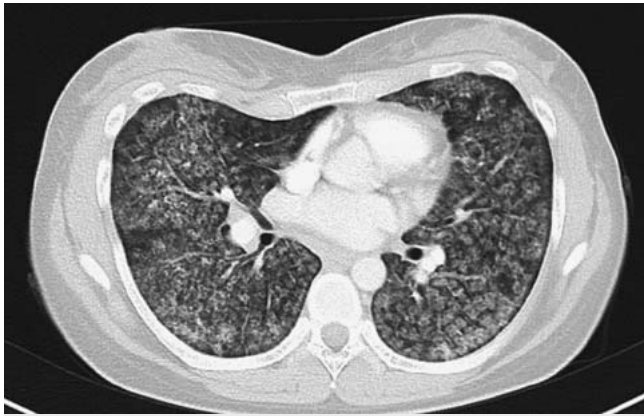
Autoren Khattab K¹, Ehab A¹, Histov Popov H¹, Ryskus L¹, Kempa A²

Institute 1 Lungenklinik Löwenstein; 2 Klinik Löwenstein

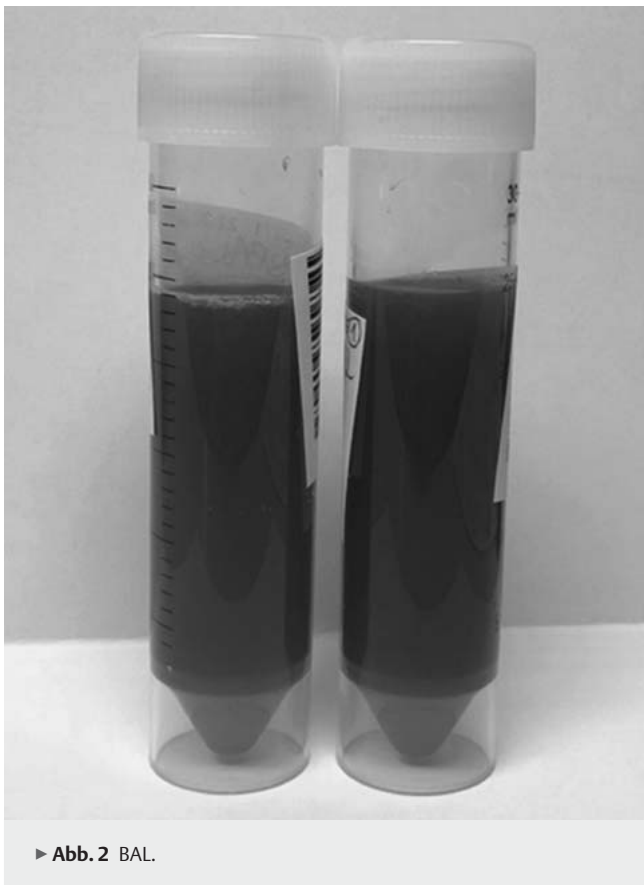
DOI 10.1055/s-0039-3403371

Einleitung: Das Diffuse alveoläre Hämorrhagie-Syndrom resultiert aus einer schweren Schädigung der alveolokapillären Membran der Lungen. Dies ist eine seltene Erkrankung. Auslöser können immunologische, toxische, infektiöse, hämodynamische, neoplastische, physikalische oder idiopathische Ursachen sein [1].

Fallbeschreibung: Eine 35-jährige Patientin wurde wegen Hämoptyse stationär aufgenommen. Anamnestisch unklare rezidivierende Hämoptysen mit ARDS Syndrom und invasiver Beatmung und 1malige ECMO. Keine Dauer-



► **Abb. 1** CT Thorax: Disseminierte klein- mittelfleckig Verdichtungen.



► **Abb. 2** BAL.

medikation oder berufliche chemische Stoffen Kontakt. Leicht erhöhte Entzündungsparametern sowie eine normochrome Anämie.

Die CT-Thorax zeigte sich ausgeprägte disseminierte klein-mittelfleckige Verdichtungen. Die BAL war hämorrhagisch. Endobronchial sahen wir ödematöse Schleimhaut mit Blut und Koagel belegt. Im Verlauf wurde die Patientin wegen ARDS und massive Blutung 9 Tage invasiv beatmet und antibiotisch sowie mit Steroiden (Methylprednisolon 1 g/d) behandelt. Vaskulitis, Kollagenosen und anderen Ursachen einer pulmonalen Hämorrhagie wurden ausgeschlossen. Aktuell ist die Patientin in gutem AZ ohne Lebensqualitätseinschränkungen.

Diskussion: Die Befunde zeigen das Bild einer idiopathischen pulmonalen Hämösiderose, dies nach Ausschluss anderer Ursachen der diff. alveolären Hämorrhagie. Morbus Ceelen wurde als Ausschlussdiagnose gestellt mit einer sehr niedrigen Inzidenz (seltene Erkrankung) [2]. Betroffen sind vorwiegend Kinder und Erwachsene <30 Jahre [2]. Der Verlauf ist charakterisiert durch

leichte intermittierende Blutungen mit spontaner Remission bis zum ARDS. Die Erkrankung hat eine hohe Letalität. Eine hochdosierte Steroidtherapie gilt als Standard. In der Akutphasen eine immunsuppressive Therapie sowie ggf. der Lungentransplantation sind Therapieoptionen [2].

Literatur [1] Schreiber J, Knolle J, Kache, R, Schück R. Differenzialdiagnostik der diffusen alveolären Hämorrhagie. *Pneumologie* 2006; 60(06): 347–354 [2] Chen XY, Jin-Ming S, Xiao-Jun H. Idiopathic pulmonary hemosiderosis in adults: review of cases reported in the latest 15 years. *The Clinical Respiratory Journal* 2017; 11(6): 677–681

P494 Die akzidentelle Bronchographie

Autoren Meschede W¹, Köhler TC¹, Frye BC¹, Fährndrich S¹, Müller-Quernheim J¹

Institut 1 Pneumologie, Uniklinik Freiburg

DOI 10.1055/s-0039-3403372

Einleitung: Aspirationsereignisse können zu schwerwiegenden Folgen führen. Dies betrifft auch eigentlich inerte Substanzen wie Barium, das beim Breischluck in der Ösophagusdiagnostik zum Einsatz kommt. Meist beobachtet man klinisch irrelevante Mikroaspirationen. Makroaspirationen hingegen kommen selten vor und können zu respiratorischer Insuffizienz und zu einem ARDS führen.

Fall: Wir berichten von einem 68-jährigen Patienten, der sich 02/2019 bei Z.n. Operation und Bestrahlung eines Plattenepithelkarzinoms der Tonsille links aufgrund einer progredienten Schluckstörung in der HNO-Klinik vorstellte. Im Rahmen der Abklärung erfolgte eine Ösophagusdiagnostik mittels Bariumbreischluck. Hierbei kam es zu einer stillen Makroaspiration des Bariumbreis.

Diagnostik: Radiologisch zeigte sich in einer Röntgenaufnahme des Thorax eine Bronchographie durch das Aspirat. Eine schwere Oxygenierungsstörung wurde nicht beobachtet.

Therapie: In einer umgehend durchgeführten Bronchoskopie konnte das Barium nahezu komplett entfernt werden. Während der Bronchoskopie erfolgten Durchleuchtungskontrollen, um den Erfolg der Untersuchung zu kontrollieren. Das Absaugen war durch die Konsistenz des Bariums erschwert. Es erfolgte eine prophylaktische antibiotische Therapie sowie eine intensive Atemtherapie.

Verlauf: Postinterventionell zeigte sich radiologisch ein nahezu komplett freies Tracheobronchialsystem. Eine respiratorische Einschränkung oder Pneumonie trat nicht auf.

Diskussion: Frühzeitige Bronchoskopien nach Aspirationsereignissen können Folgeschäden verhindern. Bei Aspiration von Barium existiert kein einheitlich empfohlenes Vorgehen. Im gezeigten Fall ist aufgrund der Menge des Aspirats von einem Nutzen der Bronchoskopie auszugehen. Die Notwendigkeit einer antibiotischen Therapie steht zur Diskussion. Bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Aspiration sollte eine Evaluation des Schluckaktes vor der Ösophagusdiagnostik erfolgen.

P483 Nokardiose – wann sollte ich daran denken

Autoren Vogt IK¹, Böhm S¹, Lambrecht N¹, Noack F¹, Wollschläger B¹, Eisenmann S¹

Institut 1 Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Pneumologie, Universitätsklinikum Halle (Saale)

DOI 10.1055/s-0039-3403373

Einleitung: Nokardien sind gram-positive, aerobe Bakterien, welche ubiquitär im Boden verbreitet sind. Ursprünglich hauptsächlich als Ursache opportunistische Infektionen bei Immunsupprimierten beschrieben, mehren sich die Fallbeschreibungen bei Immunkompetenten, insbesondere bei Vorliegen von strukturellen Lungenerkrankungen. Die pulmonale Nokardiose ist die häufigste klinische Manifestation. Es wurden auch primäre kutane Erkrankungen beschrieben. Die disseminierte Erkrankung geht häufig mit einem cerebralen Befall einher.

Kasusitiken: Wir stellen 2 Pat. mit der Diagnose einer Nokardiose vor. Bei einer Patientin mit Mukoviszidose konnte eine Nokardieninfektion als Ursache von rezidivierenden Exazerbationen identifiziert werden. Sie konnte erfolgreich mit einer Induktionstherapie mit Imipenem und Amikacin, sowie eine konsolidierende Therapie mit Cotrimoxazol über mehr als ein Jahr behandelt werden. Ein zweiter Patient mit einem cerebral metastasierten Lungenkarzi-

nom, welcher infolge einer Dexamethason-Therapie und antineoplastischer Therapie immunsupprimiert war, erkrankte an einer disseminierten Nokardiose mit pulmonalem, cerebralem und cutanem Befall. Trotz Einleitung einer antibiotischen Therapie mit Imipenem und Amikacin verstarb der Patient an der Infektion.

Diskussion: Die Nokardiose ist eine seltene Erkrankung. Die Inzidenz in Europa ist nicht bekannt. Bei Patienten mit Risikofaktoren sollte im Rahmen einer erweiterten infektiologischen Diagnostik auch eine kulturelle Untersuchung auf Nokardien angestrebt werden. Dabei ist zu beachten, dass diese spezielle Fragestellung dem mikrobiologischen Labor mitgeteilt wird, da die Bebrütung auf speziellen Platten im CO₂-Brutschrank erfolgt. Insbesondere die disseminierte Nokardiose geht mit einer hohen Mortalität einher. Bisher ist die Relevanz eines Nokardien-Nachweises im Sputum von CF-Patienten nicht abschließend geklärt. Es gibt nur wenige beschriebene Fälle in der Literatur.

P453 Zufallbefund bei einer Patientin mit Belastungsdyspnoe und chronischem Husten bei COPD

Autoren Ortiz Sucre JG¹, Wessendorf TE¹, Taube C¹
Institut 1 Universitätsmedizin Essen Ruhrlandklinik
DOI 10.1055/s-0039-3403374

Eine 55-jährige Raucherin mit Belastungsdyspnoe und chronischem Husten bei diagnostizierter COPD fiel akzidentell bronchoskopisch eine polypöse Struktur im Mittellappen auf.

Bei Verdacht auf Malignität wurde der endobronchiale Tumor schließlich mittels Kryoextraktion entfernt. Die Histologie erbrachte ein submuköses Lipom. Nach der Behandlung trat eine klinische und lungenfunktionelle Verbesserung auf.

P426 Lageabhängiger Husten – Alles nur Asthma bronchiale?

Autoren Dohrn W¹, Gieseking E¹, Schmitthenner J¹
Institut 1 Klinik für Pneumologie, Schlaf- und Beatmungsmedizin, Klinikum Halle (Westf.)
DOI 10.1055/s-0039-3403375

Einleitung: Chronischer Husten ist klinisch und pathophysiologisch eine pneumologische Herausforderung insbesondere im Hinblick auf die zahlreichen Differentialdiagnosen. Bei dem hier vorliegenden mukoepidemoiden Karzinom handelt es sich um eine sehr seltene Tumorentität der Speichel- und Bronchialwanddrüsen, die 0,1–0,2% aller Lungenkarzinome ausmacht und in 50% der Fälle bei unter 30-jährigen auftritt. Sie werden nach der World Health Organisation in high-grade und die weitaus häufigeren low-grade Neoplasien mit exzellenter Prognose eingeteilt. Ätiologisch und pathophysiologisch ist aufgrund der Seltenheit des mukoepidemoiden Karzinoms die Entstehung weitgehend unbekannt.

Fallberichte: Wir berichten über eine 24-jährige Patientin, die sich initial 2016 ambulant mit Husten besonders in Rechtsseitenlage und Belastungsdyspnoe mit begleitendem Giemen vorstellte. Bodyplethysmographisch zeigte sich eine leichte zentrale Obstruktion mit mittelschwerer relativer Überblähung und negativer Bronchospasmyse. Klinisch wurde die Diagnose eines Asthma bronchiale gestellt und eine inhalative Kombinationstherapie verordnet, wodurch jedoch keine hinreichende Verbesserung erzielt werden konnte. Bei neu aufgetretener Infektsymptomatik 2018 hatte sich in einer nativradiologischen Aufnahme rechts hilär ein auffälliger Befund ergeben, welcher sich im CT-Thorax als scharf begrenzte, teils zystische Raumforderung im Bereich des Unterlappenbronchus mit poststenotischer Pneumonie darstellte. Hier zeigte sich bronchoskopisch eine polypöse Tumorförmigkeit, welche histologisch ein low-grade mukoepidermoides Karzinom ergab. Es erfolgte eine Bilobektomie mit Lymphadenektomie (pT3, pN0, L0, V0, Pn0, R0, maximale Tumorausdehnung 5,3 cm). Eine adjuvante Therapie wurde nicht durchgeführt, in regelmäßigen Nachsorgen ergab sich bislang kein Rezidiv.

Diskussion: Aufgrund der zahlreichen Differentialdiagnosen stellt der chronische Husten insbesondere auch im Hinblick auf den Leidensdruck sowie das diagnostische Spektrum eine pneumologische Herausforderung dar. Auch bei jungen Patienten sollte bei fehlender diagnostischer Sicherheit nicht auf eine Bildgebung und gegebenenfalls Bronchoskopie verzichtet werden.

P434 Diagnose und Heimselbsttherapie eines Patienten mit schwerem A1AT-Mangel mit homozygotem Genotyp MNichinan

Autoren Kaa A¹, Wencker M²
Institute 1 Gemeinschaftspraxis für Pneumologie Nürnberg/Roth/Weißenburg; 2 Conresp
DOI 10.1055/s-0039-3403376

Einleitung: Anhand des Fallberichts eines Patienten mit schwerem A1AT-Mangel bei seltenem Genotyp ohne Z-Allel, wird der Diagnosealgorithmus sowie die Option der Heimselbsttherapie dargestellt.

Anamnese: Bei Erstvorstellung 2013 39-jähriger Patient türkischer Abstammung mit Belastungsdyspnoe seit 1–2 Jahren (Raucher, 10 PY). Von Beruf Informatiker im internat. Außendienst.

Diagnostik: Nach der Befunderhebung einer Obstruktion und Überblähung in der Ganzkörperplethysmographie (FEV₁ 1,25 l (38%), TLC 132%, RV 298%) wurde der A1AT-Serumspiegel bestimmt, der mit 8 mg/dl stark erniedrigt war. Im dann veranlassten CT Thorax zeigte sich das Bild eines basal betonten panacinarärem Emphysems. Anschließend war in Geno- (PCR) und Phänotypisierung (IEF) jedoch weder S- noch Z-Allel, noch eine eindeutige M-Bande nachweisbar. Bei diskrepanten Befunden erfolgte eine Sequenzierung, die die Diagnose des sehr seltenen Genotyps Pi*^M_{Nichinan}M^{Nichinan} ergab.

Therapie: Bei Erstvorstellung direkt Rauchstopp und zunächst Einleitung einer sympt. Therapie mit kombinierten LABA/ICS. Hierunter deutliche Besserung der Belastungsdyspnoe und Obstruktion (FEV₁ 56%). Nach Erhalt des Sequenzierungsergebnisses zudem Beginn einer Therapie mit A1AT. Auf Grund häufiger beruflicher Reisen war eine wöchentliche Infusionstherapie nicht zu gewährleisten. Nach Prüfung der Eignung für eine intravenöse Heimselbsttherapie mit A1AT erfolgte die Schulung des Patienten sowie der zulassungskonforme Wechsel auf Respreeza. Seit nun gut 3 Jahren führt der Patient die Heimselbsttherapie durch, der Krankheitsverlauf ist stabil (FEV₁ 1,96 l (64%)). Die Umstellung der sympt. Therapie auf LAMA/LABA-Präparat wurde abgelehnt.

Diskussion: Ein schwerer A1AT-Mangel kann bereits bei Patienten unter < 40 J. zu einem Emphysem führen. Zur Diagnostik ist es essenziell, den in mehreren Leitlinien skizzierten Laboralgorithmus einzuhalten, um seltene defiziente Genotypen ohne Z-Allel nicht zu übersehen. Seit 2016 erfolgt im A1AT-Labor in Marburg im primären Verfahren eine Testung auf insges. 14 seltene Mutationen, so dass in den meisten Fällen ohne Sequenzierung eine sichere Diagnose ohne Zeitverzug gestellt werden kann. Eine ärztlich kontrollierte Heimselbsttherapie kann die Vereinbarkeit von A1AT-Therapie und Beruf ermöglichen.

P440 Cough meets Colic – eine seltene Ursache eines progredienten Hustens – eine Falldarstellung

Autoren Engelmann E¹, Scheel A², Buhr M³, Krus W⁴, Schlesinger A⁵
Institute 1 St. Marien Hospital, Lungenklinik Köln-Nord; 2 Institut für Pathologie der Uniklinik Köln; 3 St. Marien – Hospital; 4 Evangelisches Krankenhaus Kalk; 5 St. Marien Krankenhaus Köln, Lungenklinik am St. Marien Hospital
DOI 10.1055/s-0039-3403377

Die Ursachen des Hustens sind vielfältig. Im Rahmen der detaillierten Anamneseerhebung können auch weniger bekannte Ursachen bei bestimmter Risikokonstellation gefunden werden.

Ein 62-jähriger Patient stellte sich bei seit 3 Monaten beklagtem produktivem Husten ambulant vor. Bekannt waren eine Eosinophilie, Z. n. Nikotinkonsum, Z. n. kompletter Kolektomie bei Colitis ulcerosa vor über 10 Jahren und Z. n. Pouchitis mit Restitutio. Seit dem Stop der systemisch-immunologisch aktiven Medikation im Rahmen der CED berichtet der Patient über zunehmende Luftnot und Husten über Jahre. In der Bodyplethysmographie waren aktuell Zeichen schwerer Obstruktion mit Überblähung ohne relevante Restriktion mit Progredienz zum Vorbefund vor 6 Jahren zu sehen. In der HRCT des Thorax zeigten sich Bronchiektasen mit Betonung der Segmente 9 und 10 des UL bds. In der BAL zeigte sich Neutrophilie bei leichter Eosinophilie und Lymphozytose. Die Lymphozytenverteilung war bis auf eine Dominanz der CD3+T-Lymphozyten unauffällig. Histologisch bestand bei Eosinophilie, Zeichen der Bron-

chiolitis mit peribronchiolärer Granulombildung der eindeutige Hinweis einer Lungenbeteiligung bei stattgehabter CED.

Eine Lungenbeteiligung bei CED-Patienten ist insgesamt selten. Eine klassische Affektion großer Atemwege sind Bronchiektasen, die häufig binnen eines Jahres nach Kolektomie festgestellt werden. Dieses Beispiel ist wichtig für die interdisziplinäre Zusammenarbeit, die über ein klassisches ILD-Board hinausgeht.

P375 Der fatale Verlauf bei einer 45-jährigen Patientin mit benignem Lungentumor und multiplen Begleiterkrankungen, die eine gemeinsame Ursache vermuten lassen – was haben wir übersehen?

Autoren Wollschläger B¹, Böhm S¹, Lambrecht N¹, Ludwig C¹, Noack F¹, Vogt IK¹, Eisenmann S¹

Institut 1 Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Pneumologie, Universitätsklinikum Halle (Saale)

DOI 10.1055/s-0039-3403378

Die Pat. befand sich zur Therapie einer depressiven Episode in der Psychiatrie und wurde uns zur Abklärung pulmonaler Rundherde überwiesen. Anamnestisch bekannt waren eine Hypothyreose bei Riedel-Struma, ein Asthma bronchiale, eine dilatative Kardiomyopathie, eine chronische Nierenerkrankung und eine Kontaktdermatitis. Extern war eine CT-gestützte Punktion erfolgt ohne Malignitätsnachweis und ohne Befundregredienz unter einer Cortisontherapie.

Die nochmalige Herdpunktion erbrachte den Befund eines solitär fibrösen Tumors (SFT), DD einer Desmoidtyp-Fibromatose. In der Bronchiallavage fand sich eine Lymphozytose mit erniedrigter CD4/CD8-Ratio. Ein PET-CT zeigte mittel- bis hochgradige Aktivität im Lungenherd und dem rechtshilären Lymphknoten, der Schilddrüse, im Kolon und am rechten oberen Nierenpol. Im Rahmen der definitiven Abklärung des pulmonalen Herdes durch Lobektomie wurde die Diagnose eines Pulmoblastoms gestellt.

Anlässlich einer ambulanten Wiedervorstellung wurden die z. T. histologischen Befunde aus weiteren Untersuchungen gesichtet:

- Nephrektomie: Inflammatorischer Pseudotumor mit zum Nierenparenchym unscharf begrenzter, hochgradig chronisch-sklerosierender und fibrosierender Entzündungsreaktion. Innerhalb der Sklerose zellreichere prominente lymphoplasmazytoide Zellpopulation ohne Hinweis auf eine lymphoproliferative Systemerkrankung.
- Koloskopie: lymphozytäre Kolitis, Besserung unter Cortison
- Kopf- MRT: hyperintense Läsionen im supratentoriellen Marklager und vereinzelt in den Stammganglien. Neurologischer Kommentar: white matter lesions sind bei entzündlichen bzw. autoimmunologischen Systemerkrankungen möglich

Eine derartige Befundkonstellation erschien uns am ehesten im Rahmen einer IgG4-assoziierten Grunderkrankung möglich, jedoch lag der IgG4-Serumspiegel im Normbereich, auch histologisch ließen sich keine IgG4-positiven Plasmazellen nachweisen und eine probatorische Cortisontherapie konnte keine objektivierbare Verbesserung erzielen.

P366 Entwicklung einer medikamenteninduzierten Alveolitis durch Regorafenib

Autoren Kovacs Z¹, Taube C¹, Wessendorf TE¹

Institut 1 Klinik für Pneumologie, Ruhrlandklinik, Westdeutsches Lungenzentrum, Universitätsklinikum der Universität Duisburg-Essen

DOI 10.1055/s-0039-3403379

Regorafenib ist ein oraler Tyrosinkinaseinhibitor, der zur Behandlung von unterschiedlichen Tumorarten evaluiert wird. Bei Patienten mit HCC wurde die klinische Sicherheit in einer Phase-III-Studie (RESORCE) untersucht. Besondere Warnhinweise bezüglich der Sicherheit wurden für abweichende Leberwerten, gehäufte Infektionen, Hämorrhagien, Darmperforation und -fistel, kardi-ale Ischämie und Infarkt gegeben.

Anamnese: Bei einem HCC auf dem Boden einer chronischen Hepatitis-B-Infektion wurde 09/2016 eine explorative Laparotomie durchgeführt. 11/2017 wurde bei Tumorrezidiv ohne Nachweis von extrahepatischer Filia eine SIRT-

Evaluation beschlossen. Bei Progress wurde eine Therapie initial mit Sorafenib dann 09/2018 mit Regorafenib beschlossen.

Untersuchungsbefund: Der Patient wurde 01/2019 mit hypoxisch-respiratorischer Insuffizienz in die RLK aufgenommen. Die aktuelle FVC betrug bei der Aufnahme 1,58 L, 42% v. Soll mit einer deutlichen Einschränkung der Diffusionskapazität bei 25% v. Soll. CT-morphologisch zeigten sich bipulmonal, peribronchial, streifig, bis flächigen Konsolidierungen. In der Bronchoalveolären Lavage zeigte sich eine massiv erhöhte Gesamtzellzahl mit einer führenden Lymphozytose (30%) und leicht erhöhten Anzahl der Neutrophilen. Dieser Befund passt zu einer medikamenteninduzierten Alveolitis. Die Therapie mit Regorafenib wurde pausiert, systemische Prednison-Therapie wurde eingeleitet.

Verlauf: Die Wiedervorstellung des Patienten erfolgte nach acht Wochen. Es konnte eine erhebliche Besserung der Symptome und der Lungenfunktionsparameter dokumentiert werden (FVC = 2,94 L, 78% v. Soll).

Zusammenfassung: Es liegt eine medikamenteninduzierte Alveolitis unter Regorafenib-Therapie vor. Pulmonale Toxizität ist bereits unter mind. 16 zugelassenen TKI-Inhibitoren bekannt. Das Auftreten variiert je nach Inhibitor, und Patienteneigenschaft. Die Inzidenz ist zwischen 1,6–4,3%. Die Mortalität durch diese pulmonalen Nebenwirkungen wird auf 20–50% der Patienten geschätzt. Die prognostischen Faktoren scheinen das männliche Geschlecht, Ex-Nikotin-Konsum und vorangegangene ILD zu sein. Obwohl der genaue Mechanismus nicht bekannt sei, es werden immunologische Faktoren vermutet. Pulmonale Nebenwirkung wurde von Regorafenib noch nicht gemeldet.

P356 Sarkoidose versus epitheloidzellreiches Hodgkin-Lymphom: eine schwierige Differenzialdiagnose

Autoren Ingenwerth M¹, Hegerfeldt Y², Wessendorf TE³, Theegarten D⁴

Institute 1 Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Essen; 2 Abteilung für Intensivmedizin, Ruhrlandklinik-Universitätsmedizin Essen; 3 Klinik für Pneumologie, Ruhrlandklinik-Universitätsmedizin Essen; 4 Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Essen

DOI 10.1055/s-0039-3403380

Hintergrund: Epitheloidzellige Reaktionen können verschiedene Ursache haben. Die Sarkoidose ist in diesem Kontext die häufigste Diagnose, jedoch nicht die einzige Möglichkeit.

Fallbericht: Bei einer 67 Jahre alten Patientin wurden auswärts 14 Monate vor dem Tod eine polyklonale Gammopathie mit Lymphadenopathie und vor 8 Monaten in einem supraklavikulären Lymphknoten eine Sarkoidose diagnostiziert. Weiterhin war eine COPD IV bekannt. Eine Therapie mit Prednisolon und später auch Azathioprin wurde eingeleitet. 2 Monate vor dem Tod wurde eine Aspergillus-Infektion festgestellt. Die Patientin verstarb unter den klinischen Zeichen einer Multiorganversagens bei septischem Schocke ohne Erregernachweis. Bei der Obduktion fanden sich vergrößerte Lymphknoten retroperitoneal, abdominal und mediastinal sowie Zeichen einer Hypertonie und einer fortgeschrittenen COPD. Histologisch konnte ein epitheloidzellreiches klassisches Hodgkin-Lymphom vom Mischtyp mit zusätzlichen Organmanifestationen (Leber, Milz, Lunge, Niere, Knochenmark) nachgewiesen werden (Stadium IVB). Todesursache war eine kardiorespiratorische Insuffizienz bei fortgeschrittenem Tumorleiden.

Schlussfolgerung: Zur Differenzialdiagnose bei Granulomatosen gehört auch das epitheloidzellreiche Hodgkin-Lymphom, welches bei kleinen Biopsien durchaus mit einer Sarkoidose verwechselt werden kann.

P368 Qualitative Anforderungen an pneumologische Arztbriefe

Autoren Siemen L¹, Unnewehr M², Friederichs H³, Schaaf B⁴

Institute 1 Klinikum Dortmund; Universität zu Lübeck; 2 Med. Klinik V, Pneumologie, Infektiologie, Schlafmedizin, Allergologie, St. Barbara-Klinik Hamm; Klinikum Dortmund; Universität Witten/Herdecke, Fakultät für Gesundheit/Department für Humanmedizin; 3 Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Studienhospital; 4 Medizinische Klinik Nord; Klinikum Dortmund gGmbH

DOI 10.1055/s-0039-3403381

Hintergrund: Es gibt keine validen Daten über qualitative Anforderungen an Arztbriefe (AB) aus Sicht der Rezipienten. AB als Berichte über ambulante und stationäre Behandlungen werden täglich millionenfach von Fachärzten erstellt. Ob und inwieweit sich Pneumologen hier von anderen (Fach-)Ärzten unterscheiden, ist nicht bekannt.

Methode: 43 relevante qualitative Anforderungen an AB wurden durch Literaturrecherche ermittelt. 106 ambulant tätige Ärzte (29 Pneumologen, 48 Hausärzte, 29 andere Fachärzte) wurden 2018 telefonisch zu ihren Anforderungen an AB interviewt. Die Relevanz wurde per Likert-Skala von 1 bis 5 (1 = kaum wichtig, 5 = extrem wichtig) erfragt und die Daten statistisch analysiert.

Ergebnisse: Wichtigste Anforderungen

- für Pneumologen: Diagnosen (Mittelwert 4,79), nachvollziehbare Argumentation (4,69), zeitiges Eintreffen (4,66), endgültiger AB nach Versand eines vorläufigen (4,48), Nachtrag ausstehender Ergebnisse (4,41), Therapie- und Diagnostikplanung (4,41).
- für Hausärzte: Diagnosen (4,79), Therapie- und Diagnostikplanung (4,62), zeitiges Eintreffen (4,5), Änderung der Medikation (4,44), Allergien und Reaktionen (4,38), nachvollziehbare Argumentation (4,29).

Am wenigsten wichtige Anforderungen

- für alle Ärzte (MW < 2, gruppenübergreifend, ohne wesentliche Differenzen): Newsletter-Elemente, Siegel, Auszeichnungen, Logos der Abteilung, Mail und Telefonnummer, Ethnie, Teilnahme des Pat an Studien.

Diskussion: Pneumologen und Hausärzte sehen Diagnosen und zeitiges Eintreffen des AB als relevant an, unterscheiden sich aber in der Priorisierung weiterer Anforderungen (u. a. nachvollziehbare Argumentation, Therapie- und Diagnostikplanung, Änderung der Medikation). Werbe- und PR-Elemente in AB werden als wenig wichtig betrachtet. Die Daten helfen Fachärzten als Erstellern von AB bei der Optimierung von Inhalten und Prozessen zur Qualitätsverbesserung.

P102 Klinische Erfahrungen mit pleuralem getunnelten Dauerkatheter (IPC = indwelling pleural catheter) bei symptomatischen rezidivierenden benignen (BPE) und malignen (MPE) Pleuraergüssen

Autoren Langner S¹, Koschel D², Kleymann J¹, Tausche K¹, Karl S¹, Frenzen F¹, Heberling M¹, Schulte-Hubbert B¹, Halank M¹, Kolditz M¹

Institute 1 Medizinische Klinik 1, Bereich Pneumologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus; 2 Medizinische Klinik 1, Bereich Pneumologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden; Fachkrankenhaus Coswig, Zentrum für Pneumologie, Allergologie, Beatmungsmedizin und Thoraxchirurgie, Coswig

DOI 10.1055/s-0039-3403382

Einleitung: Der IPC stellt bei symptomatischen rezidivierenden BPE/MPE neben einer Pleurodese eine weitere etablierte Therapiemethode dar.

Zur Effizienz/Sicherheit des IPC, u. a. zur Katheterinfektion, existierten wenige Studien.

Uns interessierte die Komplikationshäufigkeit der IPC-Anlage und deren prädispositive Faktoren bei Patienten mit BPE vs. MPE.

Methodik: Retrospektive Analyse aller IPC-Implantationen im Bereich Pneumologie am Universitätsklinikum Dresden im Zeitraum von 2015–2018.

Ergebnisse: Bei 86 Patienten (je 43 m/f; Alter 66,9 ± 13,3 Jahre) wurde bei symptomatischem BPE/MPE ein IPC implantiert. Bei 9,3% (8/86) bzw. 12,8% (11/86) der Patienten lag eine benigne Grunderkrankung bzw. ein BPE vor. Eine maligne Grunderkrankung (19,8% Lungenkarzinom = LCA) bzw. ein MPE bestand bei 78 bzw. 75 Patienten.

Als Sofortkomplikation nach IPC-Anlage war bei 43/86 Patienten ein meist kleiner, asymptomatischer Pneumothorax nachweisbar. 34/43 Patienten bedurften diesbezüglich keiner spezifischen Therapie. Bei 9/43 war ein IPC-Sog im Median (Mdn) über 3 Tage erforderlich. 8/43 Patienten wiesen einen großen Pneumothorax (> 4 cm) mit partieller/kompletter Regredienz im Mdn nach 2 Tage auf. Bei Lungenkarzinom war der große Pneumothorax doppelt so häufig wie in der Gesamtgruppe (17,6% vs. 9,3%).

Bei 15,1% (13/86) der Gesamtgruppe und 36,4% (4/11) der BPE vs. 12% (9/75) der MPE kam es im Mdn nach 87 (BPE/MPE 116/87) Tagen zu einer Katheterinfektion. Diese war bei BPE (p = 0,035), großem Pneumothorax (4/8 Patienten; p = 0,015) und längerer Katheterverweildauer (124 ± 112 vs. 71 ± 112 Tage; p = 0,07) häufiger. Kein Einfluss auf das Infektionsauftreten hatten das Homecaresystem (Vakuum/Schwerkraft), der Operateur und die Grunderkrankung.

Schlussfolgerungen: Kleine Pneumothoraces sind häufig nach IPC-Implantation, bedürfen aber meist keiner spezifischen Therapie. Bei 15,1% aller Patienten war im Median nach 87 Tagen eine Katheterinfektion nachweisbar. Diese trat häufiger bei BPE, längerer Katheterverweildauer und großen Pneumothorax auf.

P222 Leitliniengerechte Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie in internistischen Abteilungen mit unterschiedlichen Subspezialisierungen

Autoren Martensen J¹, Müller-Ehmsen J¹, Hauber H¹

Institut 1 Abteilung für Kardiologie, Pneumologie und Internistische Intensivmedizin, Asklepios Klinik Altona

DOI 10.1055/s-0039-3403383

Es wurde retrospektiv die Therapie der ambulant erworbenen Pneumonie in 4 unterschiedlich subspezialisierten internistischen Abteilungen (Kardiologie/Pneumologie, Gastroenterologie, Hämato-Onkologie, Rheumatologie/Nephrologie) einer Klinik der Maximalversorgung bzgl. der Leitlinienadhärenz mit Fokus auf der initialen Antibiotikawahl und Therapiedauer untersucht. Hierfür wurde alle Fälle des 4. Quartals 2017 mit einer DRG „Pneumonie“ ausgewertet.

119 von 162 Patienten mit der Diagnose „Pneumonie“ hatten nach Definition eine „ambulant erworbene Pneumonie“. Insgesamt erhielten 66% der Patienten Ampicillin/Sulbactam, 15% Ceftriaxon 15%, 15% (entsprechend der Krankheitsschwere oder Begleiterkrankungen) Piperacillin/Tazobactam, 3% andere Antibiotika. 43% der Patienten erhielten zusätzlich Clarithromycin. Die Wahl des Antibiotikums war in Kardiologie/Pneumologie, Hämato-Onkologie und Gastroenterologie ähnlich. Die Rheumatologie/Nephrologie unterschied sich hiervon mit einem niedrigeren Anteil von Ampicillin/Sulbactam (50%) und höheren Anteil von Ceftriaxon (33%).

Die Therapiedauer der Antibiotikagabe war mit bis zu 7 Tagen in 70% der Fälle leitlinienkonform. In der Aufschlüsselung nach Abteilungen zeigte sich eine größere Leitlinienadhärenz in der Abteilung für Kardiologie/Pneumologie im Vergleich zu anderen internistischen Subspezialisierungen (79% vs. 51% korrekte Dauer der Antibiotikagabe, 36% vs. 6% korrekte Dauer von Clarithromycin). Die anderen, nicht pneumologischen Abteilungen differierten nicht in der Dauer der Antibiotikagabe.

Zusammenfassend war die Wahl des initialen Antibiotikums durchgehend leitliniengerecht. Die häufigere Ceftriaxon-Gabe in der Rheumatologie/Nephrologie ist vermutlich durch den erhöhten Anteil von Patienten mit differentialdiagnostisch Harnwegsinfekt erklärt. Die Therapiedauer der ambulant erworbenen Pneumonie war in der pneumologischen Fachabteilung häufiger leitliniengerecht als in anderen internistischen Abteilungen. Ein möglicher Grund hierfür könnte in dem unterschiedlichen Patientenkontext liegen.

P137 Letermovir for difficult to treat cytomegalovirus infection in lung transplant recipients

Autoren Veit T¹, Munker D¹, Kauke T², Zoller M³, Michel S⁴, Ceelen F⁵, Barton J⁵, Arnold P⁵, Milger K⁵, Behr J⁵, Kneidinger N⁵

Institute 1 Medizinische Klinik und Poliklinik V, Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (Dzl), Klinikum der Universität München; 2 Department of Thoracic Surgery, University of Munich; 3 Department of Anaesthesiology, University of Munich; 4 Clinic of Cardiac Surgery, University of Munich; 5 Department of Internal Medicine V, Comprehensive Pneumology Center (Cpc-M), Member of the German Center for Lung Research (Dzl), University of Munich

DOI 10.1055/s-0039-3403384

Background: Cytomegalovirus (CMV)-infection remains a major cause of morbidity and mortality after lung transplantation. Treatment with currently available drugs poses treatment difficulties in some patients due to drug resistance or intolerability.

Methods: We report a series of eight lung transplant recipients with high or intermediate risk for CMV-infection and treatment failure upon standard care due to antiviral drug resistance and treatment limiting side effects. Genotypic testing for ganciclovir (GCV)- and foscarnet (FOS)-resistance using sequencing of sections of UL97-gene and UL54-gene revealed a GCV-associated resistance in 7 cases. One patient developed an allergic reaction after initiation of ganciclovir. As rescue therapy letermovir, recently approved for the prophylaxis of CMV-infection in patients after hematopoietic stem cell transplantation was initiated. Patients received 480 mg per day for a follow up of 35.1 ± 22.5 weeks. Efficacy and tolerability was assessed retrospectively. CMV-specific immunity was measured by use of T-Track[®] CMV (Lophius Biosciences GmbH, Regensburg, Germany). Immunity and resistance testing was performed on request of the treating physician.

Results: Mild nausea, vomiting and diarrhea were the only side effects of letermovir reported by a single patient. None of the patients developed atrial fibrillation or flutter. Myelotoxic and nephrotoxic events did not occur or were not aggravated, respectively. Organ biopsies revealed CMV gastritis in 2 cases, CMV gastritis/pneumonia in 1 case and CMV pneumonia/colitis in 1 case. A small adjustment of the tacrolimus dose was mandatory upon treatment initiation with letermovir. In four cases immunosuppression was switched to quadruple immunosuppression regimen. CMV-viral load could be decreased and cleared subsequently in all patients. CMV clearance was observed after 12.9 ± 12.8 weeks despite lack of CMV-immunity.

Conclusion: CMV-infection and -disease were successfully managed with letermovir. Letermovir was well tolerated and effective in treating CMV-infections in lung transplant recipients failing on currently available antiviral agents.

Namenverzeichnis

A

Abel P S96
Aberer E S55
Ahluwalia N S87
Ahn JC S40
Ahn JS S129
Ahn M S39
Ahn MJ S131
Ahrens W S5
Akewanlop C S131
Akil A S75
Akin I S14
Akmatov M S5
Albers FC S24–S25
Alhasan M S18, S73
Aliberti S S8
Alisch D S19
Alpay N S54
Alshut R S12
Alt J S126
Alter P S67–S68, S83
Alves M S55–S59
Amann D S32
Amelina E S88
Amin N S89
Anaev E S64
Andreas S S37
Anduleit N S12, S69, S125
Angenendt A S73
Angenendt S S53
Armstrong J S126
Arnold P S140
Articus K S16
Artmann M S122
Assassi S S59
Atug E S97
auf dem Brinke K S20
Aumiller J S31, S125
Aurivillius M S43–S44
Austin D S48
Azuma A S55–S58

B

Babadjanova G S88
Bachmann M S77
Bahari Javan S S43
Bahmer T S9, S84
Bæk R S20
Balbin A S134
Ballal S S43–S44
Ballinger M S39
Bals R S22, S36, S67–S68, S73, S77, S83, S111, S120
Bandelli L S22
Bannehr M S7
Bara I S39
Bargagli E S100
Barker M S31
Barker P S23
Barlesi F S39, S129
Barnes N S48
Barnikel M S63
Barrett JC S133
Bartels C S29
Barten-Neiner G S8

Barton J S140
Bastian A S77
Bätzing J S5
Bauer TT S31, S51, S130, S134–S135
Baumgartner H S124
Bayarassou AH S36, S77–S78
Bayer V S71
Bazhenova L S128
Becher G S109
Becher T S71
Becke B S30, S80, S119
Becker E S29
Becker S S111
Beckers F S53
Behr J S52, S63, S67–S68, S83, S86, S99, S105–S106, S112, S133, S140
Behrendt L S95
Behrendt U S21
Behrens T S5–S6
Beier J S46, S49
Beisswenger C S22, S73
Bel E S24
Bellinghausen C S74, S107
Belmans D S49, S88
Bendstrup E S100
Bengel P S124
Benjamin N S18, S62, S84, S96, S123, S125
Bentley JH S26
Bereswill S S73
Bergmann KC S9
Berneburg J S65
Bernhardt C S127
Berschneider K S68, S83, S95
Bertrams W S20–S21
Besse B S128
Bewig B S68
Beyer K S91
Bickhardt J S80
Bigl H S99
Birnbaumer L S72
Bischoff H S128, S132–S133
Blakely CM S128
Blank N S55, S84
Blank S S109
Blaut M S73
Bleecker ER S27
Bloch E S37
Blum TG S38, S51, S77, S130, S134–S135
Blume-Vulin A S53
Bochtler T S132
Boeckmann B S35
Boentert M S11–S13, S123–S124
Bohle RM S120
Böhm S S93, S136, S138
Bohnet S S128, S133
Boiarina E S18
Bollmann T S96
Bondarenko I S126
Bonella F S10, S55, S61, S90, S100, S122
Boothman AM S40
Borchardt J S30, S80, S111

Bordogna W S129
Borggreffe M S14
Börner E S10, S90
Bourdin A S23
Bourne E S43–S44
Boyer MJ S133
Bozorgmehr F S132
Brack MC S21
Bradford E S24
Bratke K S9, S92
Braubach P S74
Bräunlich J S77
Brealey N S48
Breuling M S86, S112
Brinkmann K S34
Bromba J S115
Brosien M S72
Brown C S87
Brown KK S106
Bruch HR S15
Brückl W S15
Bruder D S89
Brüning T S5–S6
Brusselle G S24
Budczies J S132
Budweiser S S77
Buhl R S9, S29, S68–S70, S83, S91
Buhr M S62, S137
Bulenda D S66
Bülthoff E S10
Bulusu K S133
Burfeind C S54
Büttner R S40, S53, S128–S129
Byrne N S126

C

Cait A S73
Califano R S131
Camidge DR S131
Campbell D S87
Canonica G S25
Cao W S29
Cappuzzo F S39
Carl J S79, S117
Carstensen S S19
Casale TB S89
Castro Jr G S16
Castro M S89
Cataldo D S18
Ceelen F S140
Celone M S25
Chalmers JD S8
Channick R S62–S63
Chapman K S46, S49
Chawla SP S128
Chen Y S126
Cheng Y S133
Chin K S62–S63
Chmielecki J S133
Cho B S39
Cho BC S40, S133
Chow-Maneval E S128
Christopoulos P S53, S132
Chuchalin A S64
Claussen M S84

Clerisme-Beaty E S55, S57, S59, S106
Cocconi D S49
Coeck C S106
Conev NV S126
Conlon TM S73
Conrad M S18, S73
Conway DI S6
Cook W S23, S49
Cornelissen CG S35, S92
Corren J S89
Corte T S102
Costabel U S10, S90, S100
Costello RW S48
Cottin V S100, S102–S104, S106
Crestani B S100, S102
Criée CP S29, S43, S68, S83
Criner G S46
Cucuz J S109
Cuoghi E S88

D

Daher A S96
Dähling S S18
Daley-Yates P S48
Damm M S109, S111, S119
Dannheim A S21
Darken P S44
Darlington P S112
Darwiche K S81–S82, S123
De Backer J S88
de Boeck C S87
de Heer G S32
de Jong C S118
de Jonge M S134
de la Hoz A S69–S70
de Rossi S S30, S82
de Roux A S8
de Wit M S38, S40
DeAngelis K S43–S44
Dellweg D S76–S77
Delmonte A S131
Demetri GD S128
Demin I S29
Deniz Y S89
Deppermann KM S128
Desole S S96
Dettmer S S7
Deudon S S16
Devaraj A S106
Di Scala L S63
Diamant Z S46, S49
Dickgreber N S35, S75
Diefenbach C S103–S104
Dieker W S14
Diener L S88
Dietrich A S72
Dietrich F S52
Diller G S12, S124
Dinh QT S36, S77, S111
Distler JHW S55, S61
Distler O S55–S59, S61, S84
Dittrich AM S9
Doebel RC S128
Dohm M S116

- Dohrn W S137
Domanski U S12, S66
Dorinsky P S43–S44
Dörr F S79
Downey DG S87
Dr. Stieglitz S S94
Dransfield M S46
Dreher M S35, S92, S96
Dressel R S37
Drick N S9, S90–S91
Dziadziszko R S129
D’Andrea P S22
- E**
Eberhardt M S20
Eberhardt R S30, S53, S64, S82
Eberhardt WEE S15, S127, S132
Ebert F S72
Egenlauf B S18, S22, S62, S84, S96, S123, S125
Eggeling S S30, S80
Ehab A S135
Eichberger A S17
Eichstaedt C S18, S22, S62, S96, S123, S125
Eickmeier O S86
Eisenmann S S82, S93, S136, S138
El Baou C S45
Emdin M S12
Emeribe U S37
Endres A S74
Endris V S132
Engel-Riedel W S131
Engelke C S54
Engelmann E S137
Engers R S37
Erb A S72
Erdir P S33
Ernst E S75
Erpenbeck V S19
Evitt LA S25–S26
Ewen R S8
Ewers T S109–S112, S119–S120
Ewert R S22, S96
- F**
Fabbri LM S44
Faehling M S132
Fahey M S45
Fähndrich S S122, S136
Fahy W S45
Fairchild L S134
Favre-Finn C S37
Falk M S127, S132
Farago AF S128
Fassunke J S129
Fedorchenko K S64
Fekecs L S119
Felip E S16, S131
Ferguson GT S43–S44, S69–S70
Fichter J S35
Ficker JH S15, S33
Finkernagel F S20–S21
Fischer Biner R S87
Fischer C S96
Fischer L S123
Fischer P S65–S66, S110
- Fischer R S87
Fischer S S75
Fisser C S32–S33, S76
FitzGerald JM S24
Flaherty KR S61, S106
Fleitz A S15, S127, S132
Florian A S12
Flume P S87
Foehrenbach M S67
Follows R S25–S26
Foltan M S32–S33, S76
Förderreuther S S67
Forster A S65
Förster G S51
Frank M S70
Franks A S37
Frantz S S7
Franz WM S80
Franzius C S53
Frenzen F S139
Friederichs H S139
Frießecke S S96
Fröb E S123
Frost N S14, S38, S135
Frye BC S6, S122, S136
Fuchs O S9
Fuge J S7, S90
Fuhrmann V S32
Funke F S81–S82
Furst D S59
- G**
Gaebelein-Wissing N S55
Gahlemann M S56–S58
Gaine S S62–S63
Galetin T S82
Galie N S62–S63
Gall H S18, S22, S95
Gams W S45
Ganslandt T S14
Ganzert C S42, S74
Gappa M S91
Garassino M S37
Garcia Campelo MR S131
Gardecki J S86
Gardev A S70
Garelli E S37
Garon EB S134
Gautschi O S133
Gawlitza J S14, S120
Geberzahn L S91
Gebhardt A S30–S31, S80
Geidl W S79, S117
Geise A S33
Geiseler J S77
Gemzoe K S25
Georges G S43, S88
Gerber R S109
Gerovasili V S64
Geßner C S16, S43
Gettinger S S131
Geyer T S78
Ghofrani HA S18, S62–S63, S95
Giannakis N S19
Giannoni A S11–S12
Gieré R S6
Gieseking E S137
- Gil EG S23, S26
Gillissen A S45
Gilson M S24
Gimpel C S115
Giovannini M S134
Girard M S55–S57
Gläser S S30, S80, S102
Glaspole I S100
Glatzer M S37
Gleiber W S15, S31
Glöckl R S78–S79, S113–S114, S116
Goekeri C S21
Goeldner RG S61, S106
Gogoll C S51
Gökce-Gün D S74
Goldman J S126, S131
Goldmann B S97
Goldmann U S51
Gompelmann D S30, S53, S64, S82
Gorbachevski M S11
Gorenflo M S84
Görlitz S S121
Goto Y S16
Götschke J S54
Gottstein E S10
Gradinger T S14
Gräfenstein L S17
Grah C S17, S30, S38, S80, S127
Graham NMH S89
Graupner R S109
Gray JE S133
Greulich T S20–S21
Greystoke A S16
Griesinger F S15, S36, S127–S128, S131–S132
Griff S S51, S119, S135
Grimm A S12
Grimminger F S18
Griss K S20–S21
Grobbe HP S110
Groen H S127
Groen HJ S134
Groenewald W S21
Grohé C S7, S14, S16, S34, S38, S51, S83, S99, S135
Gröschel M S38
Gross V S65–S66
Gross-Fengels W S74
Großwendt C S135
Gröticke J S121
Gruchow N S76
Grund T S27
Grünewaldt A S31, S76
Grünig E S18, S22, S62, S84, S96, S123, S125
Grychtol R S9
Guastalla D S49
Guenther C S55
Guldner K S5
Gurabi Z S120
Gutbier B S21
Guth S S62
Gütz S S38
Gylvin L S27
- H**
Haaksma-Herczegh M S71
Habermehl D S94
Hachulla E S59
Häckl D S66
Hagmeyer L S40, S69, S125, S129
Halank M S18, S22, S91, S139
Halpin D S46
Hamelmann E S91
Hamilton M S44
Hammerl P S102
Han JY S134
Han M S20–S21, S46
Hanrath V S26
Hansen G S9
Happle C S9
Harrison T S25, S48
Harth V S88
Hartmaier R S133
Harutyunova S S18, S22, S62, S84, S96, S123, S125
Hasse M S94
Hatt H S19
Hauber H S139
Häußermann S S14
Havel L S126
Haworth C S8
Haybäck J S42
Hayden M S118
Heaney LG S48
Heberling M S139
Hederer B S29
Hegedüs B S10
Hegerfeldt Y S138
Heimesaat M S73
Heindl T S80
Heine A S96
Heinzmann S S16
Heist RS S134
Hekmat K S40, S79
Heldwein M S40, S79
Hendrix H S120–S121
Henes J S55
Herbst RS S131
Hering T S66
Herkenrath SD S11–S13, S69, S125, S129
Herkt C S20
Herold R S88
Herr C S22, S73
Herth FJF S9, S30, S53, S64, S82, S91, S132
Hessel EM S45
Hetzel K S98
Hetzel M S98, S109–S112, S119–S120
Heukamp LC S127, S132
Heußel C S30
Heussel CP S132
Heymach J S39
Heyse D S76
Hida T S134
Higgs B S39
Highland KB S55–S58
Hildebrand C S10
Hildebrandt O S65
Hinderhofer K S22

- Hippenstiel S S20–S21
 Hipper A S15, S127, S132
 Hirsch I S26, S49
 Histov Popov H S135
 Hitzl W S78, S113
 Ho Li J S126
 Hochmair MJ S126, S131
 Hodge R S128, S133
 Hoepfer MM S18, S62–S63
 Hofer F S80
 Höffken G S8
 Hoffknecht P S41, S127
 Hoffmann C S67
 Hoffmann H S82, S110
 Hoffmann K S20
 Hoffmann P S67
 Hoffmann-Vold A S61
 Hogardt M S74
 Hohenadel I S17
 Hohlfeld J S46, S49, S95
 Holstiege J S5
 Holzner D S14
 Hoppe D S71
 Hoppert T S110
 Horst M S66
 Hosoe M S29
 Hotta K S126
 Hovanec J S6
 Hövelmann R S43
 Hoyah J S113
 Hübner RH S30, S80–S81
 Hügel C S31, S76, S86
 Huhn A S115–S116
 Humbert M S24, S26
 Hünermann C S41
 Hunzelmann N S55
- I
- Idzko M S113
 Ilgin Y S27
 Imach S S65
 Imamura F S133
 Ingenwerth M S138
 Ingerl H S45
 Inoue Y S106
 Iordache I S111
 Ittrich C S103–S104
- J
- Jackson DJ S23, S26
 Jaenicke M S15, S127, S132
 Jain M S87
 Jamal Jameel K S10, S19
 Jansen V S66
 Jarosch I S78–S79, S113–S114, S116
 Jaurnig J S29
 Jechorek D S42
 Jehn LB S123
 Jenkins RG S103–S104
 Jenner B S62
 Jerrentrup A S79
 Jiang H S36, S126
 Jobst BJ S68
 Jöckel KH S5–S6
 John T S128, S131
 Johnson B S16
 Johnson S S59
- Joksaite S S25
 Jones C S46
 Jones I S46, S49
 Jones P S68
 Jonigk D S18, S74
 Jordan S S84
 Jorde I S10, S89
 Jörres R S67–S68, S83
 Jotte R S39
 Jouneau S S99–S100, S102
 Juche A S55
 Jung A S20
 Junghans T S109
 Junghanß S S8
 Jungmann A S36, S77
 Junker K S110, S121
- K
- Kaa A S137
 Kabitz HJ S11, S13, S123–S124
 Kaestle M S90
 Kähler C S77
 Kahnert K S52, S67–S68, S83, S133
 Kaireit TF S95
 Kalsdorf B S110
 Kambartel K S37, S41–S42
 Kamlak V S120–S121
 Kamp JC S92
 Kannies F S29
 Karaköse H S110
 Karatas A S15, S127, S132
 Kardos P S29, S68, S83
 Karg N S15
 Karl S S139
 Karnosky J S52
 Karpf-Wissel R S81–S82
 Karwe V S40
 Kato M S22
 Kattenbeck S S70
 Kauczor HU S68
 Kauffmann-Guerrero D S52, S54, S83, S133
 Kaufmann P S19
 Kauke T S140
 Kayser M S90
 Kazani S S19
 Kazarnowicz A S126
 Kazdal D S132
 Keil D S116
 Kelly C S61
 Kemala E S94
 Kempa A S135
 Kendzia B S5–S6
 Kendziora B S9
 Kenn K S78–S79, S113–S114, S116–S117
 Kerl J S76
 Kershaw O S89
 Kespohl S S6
 Keymel S S95
 Khattab K S135
 Khurana S S24
 Kietzmann I S69, S125
 Kilbride S S46
 Kim DW S131
 Kim HR S131
 Kim SW S131
- Kimmel V S111
 Kirchner M S132
 Klein M S122
 Klemm T S109–S110
 Klemmer A S20–S21
 Kleymann J S91, S139
 Klima K S109
 Klimes F S95
 Klopfleisch R S18, S73
 Kluge S S32
 Knaak C S96
 Kneidinger N S63, S140
 Knobloch J S10, S19
 Knoop H S122
 Knoop U S122
 Knüttel H S52
 Koch A S10
 Koch M S17, S122
 Koczulla AR S20, S78–S79, S113–S114, S116
 Koepler M S123
 Koehler U S65–S66
 Koerber W S99
 Koetter I S55
 Kohlbrenner V S55
 Köhler N S77, S110
 Köhler T S122
 Köhler TC S136
 Köhnlein T S97
 Kolb M S99, S105–S106
 Kolditz M S7–S8, S91, S107, S139
 Koll F S52
 Koller M S17
 Kollmeier J S38, S51, S130, S134
 Kondla A S71
 König I S9
 König S S115
 Kononikhin A S64
 Kontogianni K S30, S82
 Konwert S S7–S8
 Kopp M S9
 Körber W S54
 Korf I S21
 Körholz J S91
 Korn S S9, S24, S27, S91
 Kornmann O S22
 Koschel D S8, S91, S99, S102, S106, S139
 Kossack N S66
 Kostev K S29
 Kotschy-Lang N S115
 Kotulla R S98
 Kovacs Z S122, S138
 Kowalski D S131
 Krampe R S70
 Krasovskiy S S88
 Krauss JC S128
 Kraut S S72
 Kreppein U S97
 Kreuter A S55
 Kreuter M S55–S56, S84, S98, S117
 Krieg T S55
 Krieger D S135
 Krinner A S66
 Kromhout H S6
 Kroneberg P S14
 Kronsbein J S10, S19
- Krüer T S41
 Krügel R S119
 Krüger S S16, S95
 Kruis W S137
 Kuczkowski A S62
 Kühne S S67
 Kuhr K S55
 Kumar B S48
 Kuon J S132
 Kurz S S14, S30, S51, S80, S135
 Kurzeja A S17
 Kushaeva M S64
 Kutschan U S107
 Kuttler C S15
 Kuwana M S55–S58
 Kuziora M S39
 Kwon N S25
- L
- Laferton J S116
 Laier-Groeneveld G S34–S35, S112
 Lamb D S90
 Lambrecht N S93, S136, S138
 Lang I S62–S63
 Lang S S16
 Lange C S110
 Lange P S46
 Lange TJ S22
 Langer F S22, S120
 Langner S S139
 Lankeit M S22
 Lasitschka F S53
 Laus G S131
 Lavae-Mokhtari M S35
 Le Mouhaer S S134
 Lederlin M S100, S102
 Lee A S39
 Lee K S39
 Lee KH S40, S131
 Lehnert N S79, S117
 Lehnert M S5
 Leiner S S70
 Leitl D S78, S114
 Lemke U S110, S121
 Lenga P S30, S80–S81
 Lensch C S111
 Lenz S S14
 Leo F S7
 Lepper PM S36, S77
 Lerche M S22
 Leschber G S14, S30, S80
 Li R S46, S49
 Liebers U S67
 Liebisch P S37, S41–S42
 Liersch R S38
 Lim D S16
 Limbach M S72, S117
 Lin MC S133
 Linder A S53
 Lindhauer NS S20
 Lindner R S27
 Lips C S130, S134
 Lipson D S46
 Lis A S73
 Litterst P S97
 Liu F S39
 Liu S S128

- Lobera ES S93–S94
 Loebinger M S8
 Lohrenz C S113
 Lomas D S46
 Lommatzsch M S9, S27, S29, S83, S92
 López MA S93
 Lorenz HM S55, S84
 Losem C S127
 Losonczy G S126
 Loth FG S80
 Louveau AL S16
 Lubnow M S32–S33, S76
 Lücke E S42, S64, S74, S90
 Lucke T S67
 Lüders H S14, S135
 Lüdtke A S32
 Lüdtke P S33, S76
 Ludwig C S138
 Ludwig-Sengpiel A S48
 Luft A S39–S40
 Lunz D S32–S33, S76
 Luppi F S105–S106
 Lutter J S67–S68, S83
- M**
- Maasberg S S51
 Mäder I S77
 Magios N S132
 Magnet F S82
 Maher T S55
 Maher TM S56–S58, S102–S104
 Mahlmann J S113
 Maintz C S127
 Mairinger T S119, S130, S134
 Maison N S9
 Majem M S131, S133
 Mak G S36
 Malehsa D S54
 Malet I S16
 Malfertheiner MV S32–S33, S76
 Malfertheiner P S90
 Maqhuza P S84
 Marchewski H S9, S92
 Marmol D S131
 Marotti M S131
 Marra AM S84, S123, S125
 Marschner N S15, S127, S132
 Marseille A S45
 Martensen J S139
 Martin UJ S49
 Martinelli M S51
 Martinez FJ S44, S46, S105–S106
 Maryska S S6
 Masoli M S24
 Matteson E S61
 Matthes S S69, S125
 Mattiucci-Gühlke M S45, S65
 Mattonet C S37, S41–S42
 Mawrin C S42
 Maxwell A S25
 May G S35
 Mayer E S62
 Mayes MD S55–S58
 Mayser C S72
 Mazieres J S37
 McKeown A S133
 McLaughlin V S62–S63
- Medvedchikov A S71
 Meeraus W S45
 Meierling S S74, S113
 Meisen A S53
 Meisenheimer M S70
 Meister M S132
 Meiswinkel N S107
 Melchior K S43
 Meng L S59
 Menzies-Gow A S23
 Merget R S6
 Merleker J S116
 Mertsch P S52, S54, S86, S112
 Meschede W S136
 Metznermacher M S15
 Meurer U S6
 Meyenberg C S129
 Meyer zu Büschenfelde C S128
 Meyer-Aumiller C S31, S125
 Michael A S102
 Michel S S140
 Mignot B S49, S88
 Milde N S84
 Milger K S9, S22, S63, S69, S91, S140
 Mino E S79
 Misch D S38, S51, S130, S134
 Mittlehner W S91
 Mittoo S S61
 Miziara JEA S131
 Mohr M S12–S13
 Moinzadeh P S55
 Mok T S39
 Mokros I S29
 Moll J S113
 Møller Jørgensen M S20
 Momcilovic D S13
 Mongelli V S49
 Monnanda B S73
 Mookerjee B S16
 Moore A S48
 Mosnaim G S48
 Muckenthaler M S18
 Mucsi J S22
 Mueller-Ladner U S55
 Mühle A S97
 Mühlig S S80
 Mukhopadhyay P S40
 Muley T S132
 Müller J S32, S52
 Müller K S115
 Müller M S19
 Müller T S32–S33, S35, S76, S92
 Müller-Ehmsen J S139
 Müller-Hübenthal J S53
 Müller-Huesmann H S38
 Müller-Quernheim J S6, S122, S136
 Müllerová E S52
 Müllerová H S45
 Munker D S140
- N**
- Naehrig S S86
 Nafe M S34
 Nagel C S62, S84, S96, S123
 Näher F S51
 Nährig S S112
- Nan C S27
 Nasereddin M S62
 Neuland K S99
 Newbold P S23, S26
 Ni Q S131
 Nickenig G S13
 Niedobitek G S52
 Nierhaus A S32
 Nikolaev E S64
 Nikolaizik W S9
 Nilius G S12, S66
 Nishio M S39, S129
 Nishioka Y S103–S104
 Noack F S136, S138
 Nogami N S39
 Noth I S102–S104
 Nouailles G S21, S73
 Novello S S131
 Nowak D S67, S72, S118
 Nunez-Quiroga T S93
 Nusch A S132
- O**
- Obermoser V S68, S83
 Oermann M S62
 Oette M S109
 Offermanns S S18
 Okamoto I S133
 Olive E S14, S135
 Olschewski H S106
 Olsson A S6
 Omlor A S36, S77
 Orbach D S90
 Orlandi F S39
 Orlov SV S134
 Orsatti L S100
 Ortiz Sucre JG S137
 Orwat S S124
 Osello R S88
 Othman F S34–S35
 Otto-Knapp R S31
 Owen CA S87
 Özgüroğlu M S126
 Öztürk A S131
 O'Quinn S S49
 O'Reilly R S25
- P**
- Paas A S20
 Páez Codeso F S94
 Papadimitrakopoulou VA S16, S39
 Papan C S111
 Pape UF S51
 Parameswarappa S S73
 Parsch W S15, S33
 Passos VQ S16
 Patalano F S29
 Patel N S89
 Paz-Ares L S16, S126, S128
 Pennitz P S21
 Pereira C S73
 Pernecky R S83
 Pesch B S5–S6
 Peschke A S8
 Petermann C S97
 Peters M S19
 Peters S S39
 Petroff D S77
- Pfannschmidt J S30, S80
 Pfeiffermann A S43
 Pfeifer K S10, S79, S117
 Pfeiz M S103, S122
 Pfeiffer C S55
 Philipp A S32–S33, S76, S111–S112, S119–S120
 Philippova Y S88
 Piel N S116
 Pietruschka WJ S111
 Pietzke-Calcagnile A S129
 Pink I S8
 Pinot P S46, S49
 Piotraschke L S99
 Pizarro C S13
 Pletz M S107
 Ploss V S121
 Poehler G S95
 Pohlabeled H S5
 Poli G S49
 Polke M S64
 Polsfuß S S31
 Poltoratskiy A S126
 Polverino E S8
 Ponce S S126
 Popat S S131
 Prasse A S57, S104
 Preece A S48
 Preiss R S62–S63
 Preisser A S88
 Price R S24
 Priegnitz C S69
 Prime D S44
 Prasadov G S53, S120–S121
 Pultermann D S38
 Purkhart R S109
 Putora PM S37
- Q**
- Quang BV S131
 Quaresma M S59, S61, S99–S100, S102, S105–S106
 Quartucci C S6
 Quasny H S46
 Quirce S S89
- R**
- Rabe KF S9, S43–S44, S75
 Rademacher J S7–S8
 Rafflenbeul G S134
 Raghu G S55–S58, S99
 Rakete S S6
 Ramalingam SS S128, S133
 Ramdani H S127
 Ramos Carrera T S115
 Ramthor M S92
 Rancso C S119
 Randerath WJ S11–S13, S40, S69, S77, S125, S129
 Rauh J S15
 Raulf M S6
 Reck M S16, S37, S39, S132
 Rees J S48
 Reffke C S36
 Reguart N S134
 Rehers S S75
 Reich L S120–S121
 Reichelt J S75

- Reifart N S94
Reinmuth N S39–S40, S126, S128
Reinold T S114
Reiser M S132
Reißmann M S91
Reisner C S43–S44
Reith S S96
Rentz K S111
Reppe K S73
Reznakova B S13
Rice MS S89
Richeldi L S99, S106
Richter K S40, S69
Richter M S12, S95
Rickerts V S119
Ricklefs I S9
Rieke C S20
Rieken S S132
Riemekasten G S55
Rietschel E S9
Ringshausen FC S7–S8, S92
Rittmeyer A S37, S39, S127, S129, S131
Ritz J S45
Ritzmann F S22, S73
Rizvi N S39–S40
Robeva A S134
Roedl K S32
Roeper J S132
Rohde C S21
Rohde G S31, S74, S76, S86, S88, S107
Rohde M S21
Rohde S S10, S19
Rohr KB S102–S104
Rosenberg S S36, S78
Rosenkranz S S22, S62, S125
Rott C S67
Rötting M S64
Rowe P S89
Rubin L S62–S63
Rückert A S128
Rückert JC S30, S80
Ruddy M S89
Ruhe M S19
Rukazenzov Y S128
Rupp J S107
Rüssel K S64
Russell AM S102
Rüssmann H S31
Ruwe-Glösenkamp C S81
Ryabokon A S64
Ryskus L S135
- S
- Saccomanno J S81
Sachez Carballo PM S110
Sackmann S S132
Sadik M S119
Sadjadian P S15
Saggese M S133
Sahlmann J S15, S127, S132
Sandham DA S19
Sandler A S39
Sárdy M S55
Sarkar A S46, S49
Sarmand N S64
Saßmannshausen Z S22
- Sauer O S41
Sauer R S65
Saur J S14
Sauter W S57
Saygi T S35
Schaaf B S139
Schäfer J S14
Schäfer M S134
Schäfer P S111–S112
Schäfer S S40, S129
Schäfers HJ S120
Schalk J S19
Scharpenberg M S53
Schatz S S127
Schaub B S9
Scheel A S62, S137
Schega O S30, S75, S80
Schellenberg M S65
Schenk J S36, S77
Schermyly R S18
Scheuring U S39–S40
Schibel S S17
Schinzel B S105–S106
Schlenker-Herceg R S61, S106
Schlesinger A S53, S62, S137
Schlesinger D S90
Schlichting U S52
Schlicke P S15
Schmalzing M S55
Schmeck B S20–S21
Schmeiser T S55
Schmidt B S30, S38, S80
Schmidt LH S13
Schmidt O S26–S27
Schmittel A S38
Schmitthenner J S137
Schmoll N S36, S77
Schmorell B S45
Schneeberger T S78–S79, S113–S114, S116
Schneider A S29
Schneider G S6
Schneider H S66
Schneider P S30, S80
Schneider-Fuchs A S130
Schnell M S112
Scholz V S46, S49
Schönfeld N S135
Schönheit-Kenn U S113
Schreiber J S10, S42, S64, S74, S89–S90, S99
Schreiber T S13
Schreyögg J S80
Schröder M S12, S66
Schroeter M S14
Schuhmann M S9
Schuler M S72, S79, S118
Schulte C S38
Schulte S S75
Schulte-Hubbert B S7, S107, S139
Schultz K S72, S79, S117–S118
Schultz T S27
Schulz C S17, S52
Schulz H S38
Schumann C S15, S38, S128
Schütte W S16, S99, S128
Schütz C S91
Schuurig E S127
- Schüz J S6
Schwab Sauerbeck I S29, S83
Schwaderer P S110–S111, S119–S120
Schwarz S S97
Schwärzel L S36, S77
Schwarzkopf L S72, S84, S98
Schwefel G S9, S92
Schwudke D S110
Scichilone N S88
Scott M S40
Sebastian M S15, S38, S127, S132
Seeberger P S73
Seeger W S18, S72, S95
Seese B S99
Seibold JR S61
Seidel K S20–S21
Seiler F S36, S77
Seitz C S21
Sellier A S111
Sellmer L S54
Selman M S103–S104
Semik M S75
Semper H S7
Senan S S36
Seto T S128, S134
Seyfahrt H S18
Seyfarth HJ S22, S97
Shabbir S S48
Shalhoub H S25
Shankar G S39
Sharma R S48
Shavit A S27
Shaw A S129
Shaw D S23
Sher L S89
Shihan M S18
Shire N S36, S126
Shuaib H S75
Si H S39
Siegert E S55
Siemen L S139
Siemietycki J S6
Sigal D S128
Simmons B S128
Simonneau G S62–S63
Singh D S46, S48–S49, S69–S70
Sitbon O S62–S63
Sittka-Stark A S20–S21
Sivirs A S14
Skevaki C S9
Skowasch D S13
Smaczny C S86, S88
Smit EF S134
Socinski M S39
Sodemann E S18
Sodemann EB S73
Sofianos G S125
Söhler S S67–S68, S83
Sohrabi K S65–S66
Solomon B S16, S129
Sommer N S95
Sommerwerck U S109
Song JW S104–S106
Sörensen A S110
Soriano D S122
Soto Hurtado EJ S93–S94, S115
Souquet P S134
- Spicher N S35
Spieker M S124
Spielhagen M S75
Spießhöfer J S11–S13, S123–S124
Spira A S131
Spring L S15, S127, S132
Springmann K S13
Sprott R S22
Stais P S41
Stansen W S100, S102
Stargardt T S80
Stark R S41
Statsenko G S126
Staudinger HW S89
Stauff A S5
Stegemann A S113
Stegemann-Koniszewski S S10, S89
Stellmacher F S75
Stenzel E S82
Stenzel NM S17, S116–S117
Stenzinger A S132
Stephan C S35
Stephan-Falkenau S S130, S134
Steppert C S121, S130
Sterlacci W S121, S130
Stieglitz S S36, S65
Stockburger J S18
Stoelben E S82
Stössel V S73
Stowasser S S57–S58, S61, S99, S102–S106
Straif K S6
Streubel A S130, S134
Strohleit D S82
Stropiep U S132
Stroyakovskii D S39
Struck B S10
Stump A S66
Suhling H S9, S90–S92, S121
Sunderkoetter C S55
Susok L S55
Suttorp N S20–S21, S38, S81
Syunyaeva Z S52, S54, S133
Szentos B S72, S84
- T
- Tabatabaei A S66
Tabeling C S18
Taeger D S5
Tal-Singer R S48
Tan DSW S16, S134
Tanase AM S29
Tapson V S62–S63
Tarkashwand S S112
Taube C S9, S71, S113, S116, S137–S138
Taube F S91
Tausche K S139
Taylor E S44
Tello K S95
Tenbusch M S10
Teper A S89
Teschler S S116
Tessmer A S38
Theegarten D S10, S90, S138
Theobald V S18, S84, S123

- Thibault R S100, S102
 Thiel S S130, S134
 Thiele D S9
 Thiesing LC S15
 Thiyyagarajah P S40
 Thomas C S39
 Thomas M S15, S36, S53, S90, S127–S128, S132
 Thomas S S48
 Throne T S8
 Tiedje T S110, S121
 Tiemann M S127, S132
 Tillmann HC S29, S46, S49
 Timmermann H S67
 Timmesfeld N S20
 Tiseo M S131
 Tomlinson R S48
 Tönnies M S51
 Tosi D S128
 Toukmaaksi S S34–S35, S112
 Trebicka J S107
 Tremi M S12, S40, S69, S125, S129
 Triché D S77
 Trinkmann F S14
 Trudzinski FC S67–S68, S83, S120
 Trukhin D S126
 Trunova N S37
 Tschausovsky D S111
 Tschoepe I S99
 Tsuboi M S131
 Tufman A S52, S54, S133
 Tuleta I S123
 Türkylmaz M S111
- U
- Ubl B S98, S109
 Uddin MS S90
 Ukena D S110, S121
 Ulrich S S84
 Unnewehr M S139
 Upham JW S23
 Uporov A S51
 Urban D S131
 Usmani OS S88
- V
- Valipour A S71
 van den Dool W S98
 van der Linde LIS S75
 Van Dyke M S25
 Van Holsbeke C S88
 Vansteenkiste J S134
 Varescon JP S88
 Varfolomeev S S64
 Vegas Viñas A S115
- Veit T S140
 Vella G S73
 Vera-Gonzalez J S20–S21
 Verderame F S126
 Vernhet L S100, S102
 Vielhaber S S42
 Vilcinskas A S20
 Virchow JC S9, S92
 Vocht F S109
 Vogel-Claussen J S95
 Vogelmeier C S20–S21, S29, S67–S68, S83
 Vogl-Voswinckel E S86
 Vogler M S91, S99
 Vogt IK S93, S136, S138
 Voigt S S41
 Voitko O S126
 Volckmar AL S132
 Vollmer T S35
 von Arnim U S90
 von Bonin A S73
 von der Heyde E S15, S38
 von Maltzahn R S25–S26
 von Mutius E S9
 von Siemens M S68, S83
 von Wachter C S54
 Vonk M S59
 Voß F S69–S70
 Voshhaar T S37, S41–S42
 Voskrebenezv A S95
- W
- Wachtlin D S57–S58, S103
 Wacker FK S95
 Waelde A S63
 Wagner P S115
 Wagner R S118
 Wagner TOF S86, S88
 Wahlers T S79
 Wainwright C S87
 Waldow F S110
 Waldron-Lynch M S134
 Walker J S40
 Waller C S132
 Walles T S74
 Walsh S S106
 Wang X S87
 Warfolomeow I S6
 Wäsche A S74
 Waschki B S67–S68, S83
 Watz H S27, S46, S49, S67–S68
 Weckmann M S9
 Wedeken K S132
 Wehler T S37, S40
 Weichert W S15, S127, S132
- Weidinger D S19
 Weiland F S70
 Weingard B S120
 Weißmann N S72
 Weissflog A S65
 Weissmann N S18
 Welcker K S53, S120–S121
 Welker J S33
 Welker L S75
 Wells AU S106
 Welsch C S107
 Welte T S7–S9, S67–S68, S83, S90, S92, S95, S121
 Wencker M S137
 Wesener A S20
 Wesseler C S132
 Wessendorf TE S82, S137–S138
 West H S39
 Westhoff M S97
 Wetzler K S52
 White ES S103–S104
 Whiteley J S40
 Wichmann H S5
 Wiederhold J S114
 Wiegand MA S95
 Wiemann J S35, S112
 Wienecke S S21
 Wienhold SM S21
 Wiesner B S34
 Wiest GH S74, S97
 Wiewrodt R S58–S59
 Wilhelm J S20–S21
 Wilkens H S120
 Willems P S34, S111, S119
 Williams W S25–S26
 Wilmer C S29, S83
 Winantea J S81–S82
 Winke S S42
 Winter H S132
 Winter S S35
 Wintermantel T S109
 Wirtz H S16, S77
 Wise R S46, S48
 Witt A S34
 Witt C S67
 Wittmann M S79, S117–S118
 Witznath M S18, S21, S38, S73, S81, S107
 Wolf J S128, S134
 Wollin L S90
 Wollner T S97
 Wollschläger B S93, S136, S138
 Worm M S55
 Worth H S29, S68, S83
 Wroblewski M S128
- Wu Q S89
 Wu S S39
 Wu YL S129, S131
 Wünsch V S38
 Würflein D S15
 Würth H S98, S120
 Wüstefeld H S17
 Wuyts W S99
 Wuyts WA S59
- X
- Xanthouli P S18, S22, S62, S84, S96, S123, S125
- Y
- Yang JCH S131
 Yang S S25
 Yanik S S10
 Yao W S36
 Ye C S128
 Ye J S39
 Yıldırım A S18, S73
 Yilmaz A S12
 Youn Han J S131
 Young P S13
 Yu CJ S131
 Yu W S39
 Yusuf F S10, S19
- Z
- Zahn MO S132
 Zardo P S121
 Zeglam S S62, S90
 Zehendner C S71
 Zeidler G S55
 Zeman F S52
 Zenner M S98, S109–S112, S119
 Zeuzem S S107
 Zewen Z S16
 Zhang P S131
 Zhou C S133
 Zhu X S89
 Ziegeler S S75
 Ziegler D S29
 Ziehr H S21
 Zissel G S6
 Zitzler N S122
 Zoller M S140
 Zortel M S16
 Zschesche W S5
 Zurawski A S8