Atemwegs- und Lungenkrankheiten

Pädiatrische Pneumologie – mehr als nur Asthma

Gastedition: T. Spindler

Personalisierte Pneumologie

Quo vadis bezahlbare Medizin?

Einführung des Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose in Deutschland

Lungentransplantation bei Kindern und Jugendlichen: Wo stehen wir?

Highlights der neuen Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Tuberkulose im Kindes- und Jugendalter

Dysfunktionelle respiratorische Symptome im Kindes- und Jugendalter – eine Herausforderung

Chronische Atemwegserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen – Rehabilitation Reloaded 2017

April 2018

44/4

Dustri

http://www.dustri.de

ISSN 0341-3055 – Postvertriebsstück – Entgelt bezahlt – B 1025 E – Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle – Bajuwarenring 4 – D-82041 Deisenhofen – Oberhaching

Jahrgang 44
Nummer 4 – 2018
April

Volume 44
Number 4 – 2018
April

Atemwegs- und Lungenkrankheiten

Organ der Bad Reichenhaller Forschungsanstalt für Krankheiten der Atmungsorgane

Pädiatrische Pneumologie – mehr als nur Asthma

Gastedition: T. Spindler

Pediatric pulmonology – more than just asthma

Edited by T. Spindler

Editorial — 163
T. Spindler

Personalisierte Pneumologie — 164
M. Kabesch

Quo vadis bezahlbare Medizin? — 171
J. Barben

Einführung des Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose in Deutschland — 183
O. Sommerburg

Lungentransplantation bei Kindern und Jugendlichen: Wo stehen wir? — 194
N. Schwerk, J. Carlens, A.-M. Dittrich und C. Müller

Highlights der neuen Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Tuberkulose im Kindes- und Jugendalter — 202
F. Brinkmann und C. Feiterna-Sperling

Dysfunktionelle respiratorische Symptome im Kindes- und Jugendalter – eine Herausforderung — 212
C. Koerner-Rettberg

Chronische Atemwegserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen – Rehabilitation Reloaded 2017 — 221
T. Spindler

Buchbesprechung — 226

Industrienachrichten — 227

Editorial — 163
T. Spindler

Personalized pneumology — 164
M. Kabesch

Quo vadis affordable medicine? — 171
J. Barben

Implementation of newborn screening for cystic fibrosis in Germany — 183
O. Sommerburg

Lung transplantation in children and adolescents: Where are we now? — 194
N. Schwerk, J. Carlens, A.-M. Dittrich, and C. Müller

Highlights of the new guideline on diagnosis and therapy of tuberculosis in childhood — 202
F. Brinkmann and C. Feiterna-Sperling

Dysfunctional respiratory symptoms in childhood and adolescents – a persisting challenge — 212
C. Koerner-Rettberg

Chronic airway disease in children and adolescents – rehabilitation reloaded 2017 — 221
T. Spindler

Book review — 226

Pharmaceutical news — 227

Titelbild: Aus: J.-O. Steiß: Ambulante pädiatrische Pneumologie. Dustri-Verlag; 2018. ISBN 978-3-87185-528-3.

Hauptschriftleitung
C. Taube, Essen

Schriftleitung
A. Gillissen, Bad Urach
R.W. Hauck, Altötting
D. Heigener, Großhansdorf
C.M. Kähler, Wangen/Allgäu
M. Kneußl, Wien
M. Kreuter, Heidelberg
M. Lommatzsch, Rostock
M. Orth, Mannheim
K. Rasche, Wuppertal
K. Schultz, Bad Reichenhall
J.-O. Steiß, Gießen
W. Windisch, Köln
M. Witzenrath, Berlin

Ehrenmitglieder der Schriftleitung
E. Krieger, Bad Reichenhall
K.-H. Rühle, Hagen
M. Schmidt, Würzburg

Regularly listed in Current Contents / Clinical Practice, EMBASE / Excerpta Medica, and SCOPUS

04
18

Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle
www.dustri.de

Hauptschriftleitung

C. Taube, Essen

Schriftleitung

A. Gillissen, Bad Urach
R.W. Hauck, Altötting
D. Heigener, Großhansdorf
C.M. Kähler, Wangen/Allgäu
M. Kneußl, Wien
M. Kreuter, Heidelberg
M. Lommatzsch, Rostock
M. Orth, Mannheim
K. Rasche, Wuppertal
K. Schultz, Bad Reichenhall
J.-O. Steiß, Gießen
W. Windisch, Köln
M. Witzenrath, Berlin

Ehrenmitglieder der Schriftleitung

E. Krieger, Bad Reichenhall
K.-H. Rühle, Hagen
M. Schmidt, Würzburg

Wissenschaftlicher Beirat

X. Baur, Berlin
J. Behr, München
J. Boltischek, Linz
S. Budweiser, Rosenheim
S. Canisius, Gemünden/Wohra
C.P. Criée, Bovenden/Lenglern
P. Dorow, Berlin
J.H. Ficker, Nürnberg
L. Freitag, Essen
W. Galetke, Köln
D. Groneberg, Frankfurt/Main
A. Günther, Gießen
M. Halank, Dresden
S. Hartl, Wien
M. Idzko, Freiburg
R.A. Jörres, München
St. Kluge, Hamburg
M. Kohlhäufl, Gerlingen
D. Koschel, Coswig
C. Kroegel, Jena
J. Lecheler, Berchtesgaden
R. Loddenkemper, Berlin
P. Markart, Gießen
H. Matthys, Freiburg
R. Merget, Bochum
F.J. Meyer, München-Harlaching
A.T. Nemat, Düsseldorf
G. Nilius, Hagen
D. Nowak, München
S. Ott, Bern
O. Pfaar, Wiesbaden
M. Pfeifer, Donaustauf
W.J. Randerath, Solingen
M. Raulf, Bochum
N. Reinmuth, Großhansdorf
H. Schäfer, Völklingen
M. Schmitz, Kaiserslautern
B. Schucher, Großhansdorf
H. Schweisfurth, Cottbus
M. Sebastian, Frankfurt/Main
J. Sennekamp, Bonn
R. Siekmeier, Bonn
Th. Spindler, Wangen/Allgäu
G. Stamatis, Essen
F. Stanzel, Gauting
D. Ukena, Bremen
J.Ch. Virchow, Rostock
Th. Voshaar, Moers
M. Wagner, Nürnberg
T.O.F. Wagner, Frankfurt/Main
M. Westhoff, Hemer
C. Witt, Berlin
H. Worth, Fürth
J. de Zeeuw, Wuppertal

Stand: Januar 2018

Atemwegs- und Lungenkrankheiten

Organ der Bad Reichenhaller Forschungsanstalt für Krankheiten der Atmungsorgane

Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle
www.dustri.de

»Atemwegs- und Lungenkrankheiten« veröffentlicht Übersichten, Originalarbeiten, Kasuistiken, aktuelle, kurze wissenschaftliche Mitteilungen, Fragen aus der Praxis, Briefe an die Herausgeber, Leseranfragen aus der Praxis mit Antworten, Berufspolitik, Standesfragen, Mitteilungen der Gesellschaften und außerdem Personalien, Kongreßankündigungen, Buchbesprechungen etc. aus allen Bereichen der klinischen und experimentellen Pneumologie.

Atemwegs- und Lungenkrankheiten

Organ der Bad Reichenhaller Forschungsanstalt für Krankheiten der Atmungsorgane

Prof. Dr. med. Ch. Taube, Ruhrlandklinik gGmbH, Westdeutsches Lungenzentrum am Universitätsklinikum Essen – Universitätsklinik, Tüschener Weg 40, 45239 Essen, Tel. (0201) 433-01, Fax (0201) 433-1969, E-Mail: christian.taube@rlk.uk-essen.de

Prof. Dr. med. A. Gillissen, Klinikum am Steinenberg/Ermstalklinik, Stuttgarter Straße 100, 72574 Bad Urach, Tel. (07125) 159-221, Fax (07125) 159-276, E-Mail: gillissen_a@klin-rt.de

Prof. Dr. med. R.W. Hauck, Klinikum Altötting, Medizinische Klinik – Pneumologie, Lungenzentrum SüdOst, Vinzenz-von-Paul-Straße 10, 84503 Altötting, Tel. (08671) 509-1236, E-Mail: r.hauck@krk-aoe.de

PD Dr. med. David Heigener, Onkologischer Schwerpunkt, LungenClinic Großhansdorf GmbH, Wöhrendamm 80, 22927 Großhansdorf, Tel. (04102) 601 2103, Fax (04102) 601 7101, E-Mail: d.heigener@lungenclinic.de

A.Univ.-Prof. Dr. med. C.M. Kähler, Fachkliniken Wangen, Am Vogelherd 14, 88239 Wangen/Allgäu, Tel. (07522) 797-1121, Fax (07522) 797-1120, E-Mail: christian.kaehler@wz-kliniken.de

Prim. Univ. Prof. Dr. M. Kneußl, Gloriettegasse 15, 1130 Wien, Österreich, Tel. (+43 1) 8773183, Fax (+43 1) 8773183-3, E-Mail: ordination@kneussl.at

Prof. Dr. med. M. Kreuter, MD, FCCP, Abteilung Pneumologie und Beatmungsmedizin, Thoraxklinik, Universitätsklinikum Heidelberg, Amalienstraße 5, 69126 Heidelberg, Tel.-Pforte: (06221) 3960, Fax (06221) 396-1202, E-Mail: kreuter@uni-heidelberg.de

Prof. Dr. med. M. Lommatzsch, Abteilung für Pneumologie und internistische Intensivmedizin, Zentrum für Innere Medizin, Universität Rostock, Ernst-Heydemann-Straße 6, 18057 Rostock, Tel. (0381) 494-7461, Fax (0381) 494-7393, E-Mail: marek.lommatzsch@med.uni-rostock.de

Prof. Dr. med. M. Orth, Pneumologie, Allergologie, Schlaf- und Beatmungsmedizin, Innere Medizin III, Theresienkrankenhaus und St. Hedwig Klinik GmbH, Bassermannstraße 1, 68165 Mannheim, Tel. (0621) 424-4541, Fax (0621) 424-4657, E-Mail: maritta.orth@rub.de

Prof. Dr. med. K. Rasche, Klinik für Pneumologie, Allergologie, Schlaf- und Beatmungsmedizin, Bergisches Lungenzentrum, Helios Klinikum Wuppertal, Heusnerstraße 40, 42283 Wuppertal, Tel. (0202) 896 3902, Fax (0202) 896 3901, E-Mail: kurt.rasche@helios-kliniken.de

Dr. med. K. Schultz, Klinik Bad Reichenhall, Zentrum für Rehabilitation, Pneumologie und Orthopädie, Salzburger Straße 8 – 11, 83435 Bad Reichenhall, Tel. (08651) 709 535, Fax (08651) 709 565, E-Mail: konrad.schultz@klinik-bad-reichenhall.de

Prof. Dr. med. J.-O. Steiß, Pädiatrische Pneumologie und Allergologie, Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Feulgenstraße 12, 35385 Gießen, Tel. (0641) 985-57621, Fax (0641) 985-57628, E-Mail: Jens-Oliver.Steiss@paediat.med.uni-giessen.de

Prof. Dr. med. W. Windisch, Abteilung Pneumologie, Lungenklinik, Kliniken der Stadt Köln gGmbH, Ostmerheimer Straße 200, 51109 Köln, Tel. (0221) 8907 18929, Fax (0221) 8907 8305, E-Mail: windischw@kliniken-koeln.de

Univ.-Prof. Dr. med. M. Witzenrath, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Infektiologie und Pneumologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Tel. (030) 450 553 122, Fax (030) 450 7553 876, E-Mail: martin.witzenrath@charite.de

Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle, Postfach 1351, 82034 München-Deisenhofen,
Tel. (089) 61 38 61-0, Fax (089) 61 35 412
E-Mail: info@dustri.de

© 2018 Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle GmbH & Co. KG
ISSN 0341-3055

Mit der Annahme des Manuskripts gehen alle Rechte auf den Verlag über. Ohne schriftliche Genehmigung des Verlags dürfen diese Publikationen oder Teile daraus nicht in andere Sprachen übersetzt oder in irgendeiner Form reproduziert oder auf Datenträger oder einem Computersystem gespeichert werden.
Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen wird vom Verlag keine Gewähr übernommen. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.

Regularly listed in Current Contents/Clinical Practice, EMBASE/Excerpta Medica, and SCOPUS

Verantwortlich für Anzeigen: Ch. Graßl
Gültige Anzeigenpreisliste Nr. 44

Herstellung: Bosch-Druck GmbH
Festplatzstraße 6
84030 Ergolding

Atemwegs- und Lungenkrankheiten erscheint monatlich.
Bezugspreis jährlich Euro 205,–; Preis des Einzelheftes Euro 20,– zusätzlich Versandgebühr (18,– Euro in Europa), inkl. Mehrwertsteuer. 20% ermäßigter Vorzugspreis für Mitglieder der DGAI und des ÄDA. Einbanddecken sind lieferbar. Bezug durch jede Buchhandlung oder direkt beim Verlag. Die Bezugsdauer verlängert sich jeweils um 1 Jahr, wenn nicht eine Abbestellung bis 4 Wochen vor Jahresende erfolgt.

Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle
www.dustri.de

Atemwegs- und Lungenkrankheiten

Hinweise für Autoren

Einführung

Atemwegs- und Lungenkrankheiten veröffentlicht Übersichten, Originalarbeiten, Kasuistiken, aktuelle, kurze wissenschaftliche Mitteilungen, Fragen aus der Praxis, Briefe an die Herausgeber, Leseranfragen aus der Praxis mit Antworten, Berufspolitik, Standesfragen, Mitteilungen der Gesellschaften und außerdem Personalien, Kongressankündigungen, Buchbesprechungen etc. aus allen Bereichen der klinischen und experimentellen Pneumologie.

Allgemeines

Copyright

Der einreichende Autor garantiert, dass der Artikel copyrightfähig ist und dass kein anderes Urheberrecht oder andere Rechte verletzt werden.
Mit der Annahme des Manuskripts gehen alle Verwertungsrechte auf den Verlag über. Ohne schriftliche Genehmigung des Verlags dürfen diese Publikationen oder Teile daraus nicht in andere Sprachen übersetzt oder in irgendeiner Form reproduziert oder auf Datenträger oder einem Computersystem gespeichert werden.
Für Abdruckgenehmigungen von Material aus anderen Veröffentlichungen ist der einreichende Autor verantwortlich. Bereits publiziertes Material (auch in modifizierter Form) aus Publikationen anderer Verlage kann nur berücksichtigt werden, wenn der Autor die zeitlich unbefristete Abdruckgenehmigung (auch für die Online-Version) des erstpublizierenden Verlags nachweist. Ein Formular in Deutsch und Englisch ist online erhältlich.

Peer Review

Sämtliche Manuskripte unterliegen der wissenschaftlichen und redaktionellen Begutachtung durch Schriftleitung bzw. Beirat (Peer-review-Verfahren). Die Herausgeber behalten sich das Recht auf notwendig werdende Änderungen und Kürzungen nach Rücksprache mit dem Autor vor.
Die Annahme erfolgt unter der Voraussetzung, dass es sich um eine Originalarbeit handelt, die von keiner anderen Redaktion angenommen wurde und keiner anderen Redaktion gleichzeitig angeboten wurde.

Manuskripte

Das Manuskript soll in elektronischer Form beim Verlag (Manuskripte@dustri.de) eingereicht werden. Folgende Hinweise sind zu beachten:

Format

– Formate für Texte: doc, docx, wpd, rtf.
– Formate für Abbildungen: als separate Dateien, Formate: jpg, tif, ppt, Mindestauflösung 300 dpi.

Sprache und Schreibweise

Die Manuskripte sollen leicht lesbar in deutscher Sprache verfasst sein, von englischsprachigen Autoren auch in englischer Sprache.
Für die Schreibweise sind die Richtlinien des „Duden“ (Rechtschreibung der Deutschen Sprache und Medizinische Fachausdrücke) maßgebend, d.h. unveränderte lateinische Termini mit „c“ (z.B. Ulcus duodeni), eingedeutschte Termini mit „k“ oder „z“ (z.B. Ulkus). Soweit es sich um Spezialnamen, Arzneibezeichnungen, Termini technici und Nomina anatomica handelt, werden diese nicht eingedeutscht.
Abkürzungen sollen möglichst vermieden werden und müssen in jedem Falle auf gesondertem Blatt aufgelistet und erklärt werden. Die Erklärungen werden als Fußnote der Arbeit vorangestellt.
Generell sind Wirkstoffbezeichnungen zu verwenden. Eingetragene Handelsnamen werden nicht als solche besonders kenntlich gemacht.

Umfang

Die Manuskripte sollen einen Umfang von 24.000 Zeichen inklusive Leerzeichen nicht überschreiten – Tabellen, Abbildungen und Literaturverzeichnis eingeschlossen. Darin ist auch eine Zusammenfassung/Abstract mit jeweils etwa 1.000 Zeichen inklusive Leerzeichen oder weniger enthalten.

Abbildungen und Tabellen

Abbildungen, Grafiken und Tabellen sind mit einem Hinweis an der entsprechenden Textstelle zu kennzeichnen. Bei Abbildungen und Tabellen aus anderen Publikationen ist die Quelle anzugeben. Beide sind mit Legenden in deutscher Sprache zu versehen, fortlaufend zu nummerieren und als separate Dateien abzuspeichern (Formate: jpg, tif, ppt). Hierbei sollen in den Legenden verwendete Abkürzungen und Zeichen erklärt werden. Auch farbige Abbildungen sind möglich. Die entstehenden Mehrkosten sind vom Autor zu tragen. Ein Kostenvoranschlag ist auf Wunsch vom Verlag erhältlich.

Zusammenfassung/Abstract

Zu jedem Manuskript gehört eine Zusammenfassung in deutscher und englischer Sprache einschließlich der Titelzeile (etwa 1.000 Zeichen inklusive Leerzeichen oder weniger). Bei deutschsprachigen Beiträgen ist eine ausführliche englische Zusammenfassung obligatorisch. Struktur von Zusammenfassung/Abstract s. unten.

Schlüsselwörter/Key words

Jede Arbeit sollte durch maximal 10 Schlüsselwörter (Key words) in deutscher bzw. englischer Sprache charakterisiert werden.

Struktur

Titelblatt: Titel, ggf. Untertitel, Autoren, Name und Ort der Institution, in welcher der Autor während der Erarbeitung der Untersuchungsergebnisse tätig war, vollständige Kontaktdaten inkl. Emailadresse des korrespondierenden Autors.
Zusammenfassung/Abstract inkl. Schlüsselwörter/Key words.
Strukturierung der Originalarbeit nach Möglichkeit in „Einleitung“, „Methodik“ oder „Patienten“, „Ergebnisse“, „Diskussion“ und „Schlußfolgerungen/Essential Sentence“, „Danksagung/Interessenkonflikt“ „Literatur“.
Die wesentliche Aussage einer Arbeit sollte in einem abschließenden Satz (Essential Sentence) zusammengefasst werden. Siehe auch Leitfaden für Übersichtsarbeiten auf der Homepage der Zeitschrift.

Literatur

Literaturangaben sollten maximal 20 grundlegende Werke und Übersichtsarbeiten nicht überschreiten. Im Text sollen die Literaturstellen fortlaufend mit arabischen Zahlen in eckigen Klammern benannt werden. Die erste Literaturstelle im Text ist [1]. Eine wiederholt genannte Literaturstelle behält die erstgenannte Nummer. Die Nummern in der Bibliographie am Ende des Textes müssen mit den Nummern im Text identisch sein. Abkürzungen von Zeitschriften erfolgen gemäß Index Medicus.
Für die Zitate der Zeitschriften gelten die internationalen Regeln in Anlehnung an „Medline“ in der aktuellsten Form.
Beispiele für die Zitierung von Literaturstellen sind im Internet, www.dustri.de, unter der Zeitschriften-Homepage, Hinweise für Autoren in der Checkliste für die Manuskripteinreichung zu finden.

Korrekturabzüge

Nach Anfertigung des Satzes erhält der korrespondierende Autor einen Fahnenabzug. Die Korrekturfahnen sind auf Druckfehler und sachliche Fehler durchzusehen, die Korrekturen sollen den üblichen Rahmen nicht überschreiten. Abbildungen sowie Tabellen sind auf richtige Nummerierung, Stellung und Legenden zu überprüfen. Die Rücksendung der Korrekturfahnen in der vom Verlag vorgegebenen Frist ist notwendig, ansonsten wird die Zustimmung des Autors zur Druckfreigabe vorausgesetzt.

Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle
www.dustri.de

Vorwort
Editorial

Pädiatrische Pneumologie – mehr als nur Asthma

Thomas Spindler

Asthma bronchiale ist sicherlich die häufigste Erkrankung, mit der es ein pädiatrischer Pneumologe im klinischen Alltag zu tun hat. Aber das Gebiet „ pädiatrische Pneumologie“ bietet weitaus mehr. Neben dem auch in der Pädiatrie zunehmenden Einsatz sogenannter „Biologicals“ gibt es eine Vielzahl von Herausforderungen, vor die der klinisch tätige spezialisierte, aber auch nicht spezialisierte Kollege gestellt wird.

Das vorliegende Heft soll hier einen beispielhaften Ausblick auf die Vielzahl möglicher Diagnosen, Therapieverfahren, aber auch auf möglicherweise resultierende ethische und ökonomische Probleme werfen.

Auch in der pädiatrischen Pneumologie geht der Trend hin zu einer sogenannten personalisierten Medizin. Die hieraus resultierenden Chancen haben auch Herausforderungen insbesondere in Bezug auf Gesundheitspolitik und Ökonomie, berichtet der Artikel von *Michael Kabesch* aus Regensburg.

Die durchaus auch ethische Diskussion, ob die neuen Therapieoptionen in Anbetracht der finanziellen und fachlichen Ressourcen von unserem Gesundheitssystem überhaupt zu stemmen sind, wird von *Jürg Barben* aus St. Gallen diskutiert.

Sicherlich erhebliche Auswirkungen auf die frühe Diagnose und frühe Therapie der Mukoviszidose wird das neu eingeführte Neugeborenen-Screening haben. Die verschiedenen Aspekte diesbezüglich werden von *Olaf Sommerburg* aus Heidelberg beleuchtet.

Nicolaus Schwerk und Mitarbeiter aus Hannover beschreiben den derzeitigen Stand der Lungentransplantation bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland als etablierte Therapieform für ausgewählte Patienten mit schwersten progredienten Lungenerkrankungen.

Im Rahmen der Migrationswelle 2015 ist eine fast vergessene Erkrankung wieder in den Fokus gerückt: die Tuberkulose. Eine Übersicht über die neue Leitlinie zur Therapie und Diagnostik zeigt der Artikel von *Folke Brinkmann* aus Bochum und *Cornelia Feiterna-Sperling* aus Berlin.

Cordula Körner-Rettberg aus Bochum weist auf eine wichtige Differenzialdiagnose von Atemnot bei Schulkindern und Jugendlichen hin: dysfunktionelle respiratorische Symptome. Die richtige Diagnose hier verhindert häufig teure und nebenwirkungsträchtige Therapien.

Gerade bei komplexen Diagnosen oder Problemen im sozialpädiatrisch-psychosomatischen Bereich kann der multiprofessionelle Ansatz der Rehabilitation zur Problemlösung beitragen. Neue Aspekte und Möglichkeiten wurden hier durch eine veränderte Gesetzeslage geschaffen, die ebenfalls beleuchtet werden.

Die Autoren hoffen, mit diesem Heft zum Wissenszuwachs beizutragen und zur Diskussion anzuregen.

Dr. Thomas Spindler,
Davos, Schweiz

© 2018
Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle
ISSN 0341-3055
DOI 10.5414/ATX02308

Übersicht
Review

Atemwegs- und Lungenkrankheiten, Jahrgang 44, Nr. 4/2018, S. 164-170

Personalisierte Pneumologie

M. Kabesch

Abteilung für pädiatrische Pneumologie und Allergologie, Kinderuniversitätsklinik Ostbayern (KUNO), Campus St. Hedwig, Regensburg

Schlüsselwörter
Präzisionsmedizin – stratifizierte Medizin – pädiatrische Pneumologie – öffentliches Gesundheitssystem – CRISPR/CAS9

Key words
precision medicine – stratified medicine – pediatric pneumology – public health – CRISPR/CAS9

Personalisierte Pneumologie

Personalisierte Medizin ist das Schlagwort der Stunde, individualisierte Therapie in aller Munde. Aber was ist wirklich damit gemeint und betrifft das auch die Pneumologie? Tatsächlich hat personalisierte Medizin, also eine auf die individuellen Charakteristika des Patienten und seine Erkrankung abgestimmte Medizin, in der Pneumologie gerade begonnen und wirft seine Schatten in die Zukunft. Diese neue Art der Präzisionsmedizin orientiert sich an einer systemmedizinischen Analyse, die molekulare Mechanismen definiert und diese für eine gezielte Therapie nutzt. Einige molekularmedizinische Therapieansätze sind bereits in der pädiatrischen Pneumologie im Einsatz – mit den größten Auswirkungen wohl bei der Behandlung der Mukoviszidose – wo sich die gesundheitspolitische Dimension der Methode deutlich zeigt. Gerade in Erwartung einer neuen Generation von revolutionären Behandlungsmöglichkeiten über die CRISPR/CAS9-Technologie müssen diese Herausforderung rasch gelöst werden.

Personalized pneumology

Personalized medicine is the current buzz-word and individualized therapy is the talk of the town. But what do these terms mean and do they have a place in pneumology? In fact, personalized medicine, focused on the individual characteristics of a patient and his/her disease, has just about reached pneumology but will shape its future. This new kind of precision medicine is oriented towards system medicine approaches that define molecular disease mechanisms and target them specifically for therapy. Few molecular therapeutics are already in use in pediatric medicine, and its application in cystic fibrosis seems to show best what public health dimension this novel method of medicine has. At the verge of a new generation of revolutionizing therapeutic options arising through the CRISPR/CAS9 technology, current challenges need to be solved timely.

Finanzierung
Diese Arbeit wurde aus Mitteln des 7. EU-Forschungsrahmenprogramms für Forschung, technologische Entwicklung und Demonstrationsprojekte im Rahmen der Finanzhilfevereinbarung Nr. 603946 (HEALS (Health and Environment-wide Associations Based on Large population Surveys)) finanziert.

© 2018
Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle
ISSN 0341-3055
DOI 10.5414/ATX02286

Einleitung und Begrifflichkeit

Personalisierte Medizin und individualisierte Therapie sind in den letzten Jahren zu Begriffen geworden, die durch die Presse gehen und Fachzeitschriften sowie Kongresse auf jedem Gebiet der Medizin dominieren. Dabei sind beide Begriffe eigentlich alt. Ihre Renaissance verdanken sie der modernen Genetik und einer neuen, genetisch-diagnostisch orientierten Medizin.

Individualisierte Medizin

Der Begriff der individualisierten Medizin und Therapie wurde primär schon von Hippokrates geprägt, der damit meinte, dass es keine Medizin gibt, die allen Kranken gleich hilft, sondern dass es die Kunst des Arztes ist, für den einzelnen Patienten die richtige Diagnose und die dafür passende Therapie zu finden. Es ist leicht zu erkennen, dass dieses Prinzip auch heute Anspruch für jeden Arzt sein muss, wenn der Patient wirklich im Fokus des ärztlichen Handelns stehen soll. „Wir behandeln Menschen, nicht Krankheiten“ ist der Kern dieses Gedankens. In der Pneumologie ist der Patient mit allergischem Asthma bronchiale ein sehr gutes Beispiel: Nur wenn das individuell problematische Allergen bekannt ist, kann für den einzelnen Patienten eine wirksame Prävention oder gezielte Hyposensibilisierung erfolgen, die Symptome vermeidet oder sogar heilen kann. Durch genaue Beobachtung des Patienten und seines Umfelds ist hier die individuelle Medizin möglich, eine molekularbiologische Charakterisierung des Patienten ist nicht notwendig. Aber auch bereits abhängig davon, ob es sich um einen Patienten oder eine Patientin handelt, ändern sich Pathomechanismen, Prognosen und Behandlungsstrategien. Dieser patientenzent-

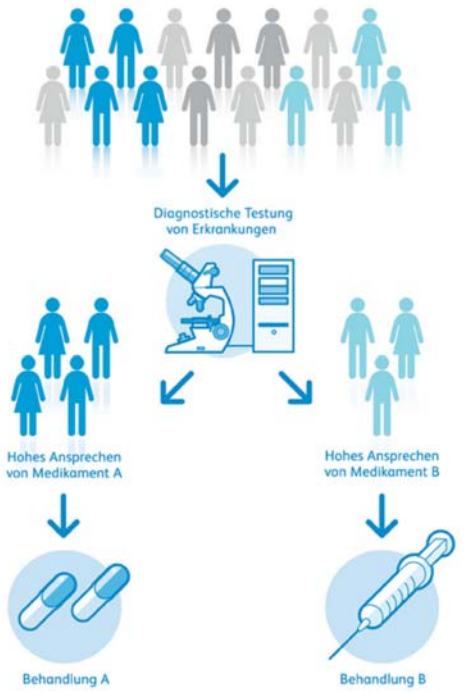

Abb. 1. Konzept der personalisierten Medizin. Krankheitsmechanismen werden bei einem Patienten individuell und systemmedizinisch (über unterschiedliche Ebenen kombiniert) analysiert, um die molekularen Ursachen der Erkrankung für diesen Patienten zu identifizieren. Copyright: ©Pfizer Deutschland GmbH.

rierte Ansatz ist also nicht neu, sondern eher eine Selbstverständlichkeit für „good clinical practice“.

Personalisierte Medizin und Präzisionsmedizin

Personalisierte Medizin scheint auf den ersten Blick ein Synonym für individualisierte Medizin zu sein, und tatsächlich werden beide Begriffe oft undifferenziert vermengt. Tatsächlich beschreibt die personalisierte Medizin aber eine revolutionäre Idee, auch wenn diese Idee nicht mehr ganz neu ist. Personalisierte Medizin versucht den individuellen Krankheitsmechanismus bei einem Patienten zu erkennen, um diesen dann gezielt zu behandeln oder durch gezielte Prävention zu vermeiden (Abb. 1). Als erster, der diesen Gedanken tatsächlich umsetzen konnte, gilt Sir Archibald Garrod, der für die Stoffwechselerkrankung Alkaptonurie erstmalig patientenspezifische chemische Messwerte mit der Erkrankung in Verbindung setzen konnte. Mit diesem Wissen um den Krankheitsmechanismus beim Patienten konnte diese Stoffwechselerkrankung gezielt behandelt werden.

Heute gibt es die zwei Hauptfelder für personalisierte Medizin:

1. Seltenen Erkrankungen (die zusammen genommen gar nicht so selten sind), bei denen genetische Variationen zu definierten Erkrankungen führen, und
2. Tumoren, die bestimmte molekularbiologische Charakteristika zeigen und die eine gezielte, molekularbiologische Therapie möglich erscheinen lassen.

Aber nicht nur genetische Faktoren werden hierbei analysiert, sondern auch persönliche gesundheitliche Umweltrisiken, wie dies gerade im Rahmen der Exposom-Forschung als Gesamtheit der Einflussfaktoren aus der Umwelt, die auf ein Individuum wirken, untersucht wird.

Stratifizierte Therapie

In manchen Bereichen hat die molekulare Medizin den Patienten bereits in Form von Biologika erreicht. Dabei handelt es sich um molekularbiologisch konzipierte Medikamente, die aus dem Verständnis um die Grundlagen einer Erkrankung und ihrer wichtigsten Mechanismen entwickelt wurden. So hat etwa erst die grundlegende Erkenntnis, dass IgE das Molekül ist, das Allergien vermittelt, die Entwicklung eines Anti-IgE-Antikörpers für die Therapie des allergischen Asthmas ermöglicht. Trotzdem handelt es sich nicht um eine personalisierte Therapie, denn der Einsatz dieses Biologikums ist nicht auf Patienten mit ganz spezifischen molekularen Charakteristika beschränkt, sondern zielt auf einen generellen und zentralen Krankheitsmechanismus, der bei einer substanziellen Untergruppe von Patienten vorliegt. Die Therapie ist für diese Patientengruppe „stratifiziert“.

Drei Voraussetzungen für stratifizierte und personalisierte Therapie in der Pneumologie

Erkenntnisse über grundlegende und persönliche molekulare Krankheitsmechanismen sind die erste Voraussetzung für die

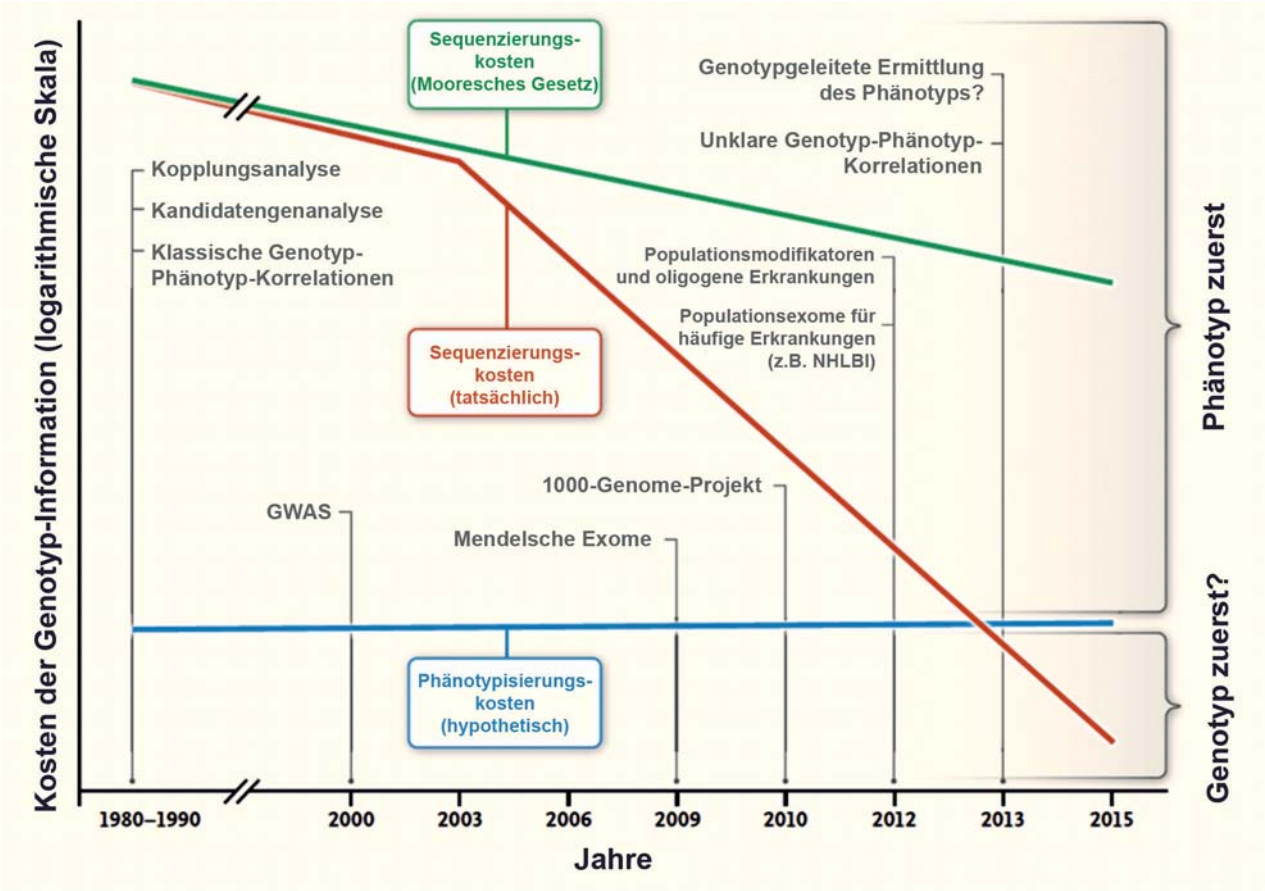

Abb. 2. Moor's Gesetz: Entwicklung der Sequenzierungskosten für klinische Diagnostik. Die Kosten für den Einsatz einer neuen Technologie reduzieren sich mit der Zeit nach dem Gesetzt von Moor. Im Fall der Sequenzierung war der Preisverfall noch schneller als erwartet. Die Schwelle, an der diese Technologie ein finanziell sinnvoller Ansatz zur Charakterisierung von Patienten ist, wurde bereits überschritten [2].

Durchführung einer solchen Therapie. Tatsächlich sind bereits zahlreiche pulmonale Erkrankungen soweit aufgeklärt, dass diese Voraussetzung erfüllt ist. Die inflammatorischen Grundmechanismen bei Asthma und zu einem Teil auch bei COPD sind identifiziert. Besonders trifft dies aber auf die genetisch determinierten Erkrankungen Mukoviszidose, den Alpha-1-Antitrypsinmangel, die primäre ziliäre Dyskinesie und eine Reihe noch seltener Lungenerkrankungen zu. Hier gilt generell, dass gerade Erkrankungen, die sich bereits bei Kindern manifestieren, eine deutlich stärkere genetische Prägung aufweisen und mit genetischen Analysen detektierbar sind. Sehr gut ist das bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ersichtlich: Etwa 30% von sehr frühen Fällen von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa können bei entsprechender Analyse einer spezifischen genetischen Mutation zugeordnet werden [1]. Bei Fällen von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, die erst im Erwachsenenalter manifest werden, ist der Anteil definierbarer genetischer Erkrankungen deutlich geringer.

Neben der Kenntnis dieser individuellen, krankheitsrelevanten Mutationen ist die Möglichkeit zu einer entsprechenden, finanziell vertretbaren Diagnostik Voraussetzung für eine personalisierte Therapie. Die genetische Analyse ist in den meisten Fällen die Methodik der Wahl, und in diesem Feld hat in den letzten Jahren eine methodische Revolution stattgefunden, die sich auch im Preis und damit auch in der Einsetzbarkeit dieser Analysen niederschlägt. Hat vor 10 Jahren eine Genom-Sequenzierung für wissenschaftliche Zwecke noch nahezu 100.000 $ gekostet, so ist dieser Wert nun auf ca. 1.000 $ gefallen und das 100 $-Genom in Reichweite. Der Preisverfall von neuen Technologien folgt dabei normalerweise einer mathematischen Gesetzmäßigkeit (Moors's Gesetz); im Fall

der Genom-Sequenzierung ist dieser Preissturz außergewöhnlich schnell und zeugt von dem großen Entwicklungsdruck, der in dieser Technologie steckt [2]. Damit ist es bereits jetzt zu einer Situation gekommen, dass die Genom-Sequenzierung im Vergleich zu anderen Phänotypisierungsmaßnahmen eine finanziell konkurrenzfähige Methode geworden ist (Abb. 2; nach [2]). Noch mehr trifft das natürlich auf die Exom-Sequenzierung mit einem Preis von wenigen hundert Euro zu, was mittlerweile als Teil des klinischen Standards bei unklaren Befunden und Verdacht auf eine genetische Ursache angesehen werden sollte.

Die dritte Voraussetzung für eine personalisierte Medizin ist der Zugriff auf eine personalisierte Therapieoption. Dazu ist es nicht nur notwendig, die ursächliche Störung zu kennen, die zu einer Erkrankung bei einem Individuum führt, sondern auch diese Störung präzise und gezielt beheben oder verhindern zu können. Derzeit besteht gerade hier der Flaschenhals. Während für viele Erkrankungen (siehe oben) bereits die molekularen Mechanismen bekannt sind und zumindest zum Teil auch auf persönlicher Ebene auflösbar sind, fehlt es in den meisten Fällen an präzisen Therapieoptionen. Das liegt vor allem an den aufwendigen Prozessen und den enormen Kosten, um neue Therapien auf den Markt zu bringen, egal ob man damit dann einen einzigen Menschen oder auch Millionen behandelt. Das wurde erkannt und zumindest einige Hürden über das Orphan-Drugs-Programm der EU verringert (www.ema.europa.eu).

Präzisionsmedizin heute

Einige wenige echte personalisierte und präzise Therapieoptionen liegen derzeit allerdings bereits vor. Dazu zählen die mutationsspezifische Therapie der Mukoviszidose und die Behandlung einiger Krebsarten bei Vorliegen bestimmter Tumor-Mutationen. Auch bei Stoffwechselerkrankungen und seltenen Erkrankungen gibt es bereits personalisierte Therapieansätze. In vielen Fällen wird aber aus der personalisierten Therapie eine stratifizierte Therapie: Wenn eine molekularbiologisch definierte Therapie auch bei ähnlichen Merkmalsträgern eingesetzt wird, so wie dies wiederum bei der mutationsspezifischen Therapie der Mukoviszidose passiert, wenn eben nicht nur die individuell am besten zur Therapie passenden Patienten (mit einer CFTR-G551D-Mutation), sondern alle Patienten mit ähnlichen Mutationen auch mit einem ähnlichen Medikament behandelt werden. Dann ist auch der Nutzen nur geringer ausgeprägt. Statt einer Verbesserung der FEV_1 um 10% (Ivacaftor) [3] können dann in Studien nur 3% (Lumacaftor + Ivacaftor) [4] erzielt werden.

Präzisionsmedizin morgen

Die Zukunft der individualisierten Therapie hat allerdings bereits begonnen. Die CRISPR/CAS9-Technologie ermöglicht es, bestimmte Bereiche der DNA gezielt mit einer sogenannten „Genschere“ anzusteuern und präzise zu verändern [5]. Diese Technologie ist extrem stabil und variierbar. Mit synthetisierten Sonden, die sehr einfach so gestaltet werden können, dass sie genau an die geplanten Bereiche des Erbguts andocken, können gezielt Gene oder Regulationsbereiche des Genoms angesteuert werden. Diese Primer-Technologie ist relativ alt und stammt aus den Anfängen der PCR-Technologie. Bei der CRISPR/CAS9-Technik wird diese Methode benutzt, um damit ein Enzym (CRISPR) an die ausgewählte Stelle des Genoms zu bringen. Dieses Enzym ist wiederum in der Lage, DNA punktgenau zu schneiden. Über weitere Enzyme (CAS9) ist es dann möglich, an diesem Schnittpunkt Veränderungen zu setzten und zum Beispiel eine Korrektur der DNA-Basenfolge durchzuführen, einen komplett neuen Inhalt einzufügen oder die Transkription eines Gens zu stoppen. Das Potenzial dieser Technologie ist (fast) unendlich, und der große Unterschied zu bisherigen Techniken der Gentherapie liegt in der Präzision und in der Erreichbarkeit des Genoms. Während frühere Versuche von Gentherapie nahezu ungezielt und unsteuerbar auf das Genom getroffen sind und unkontrollierte Wirkungen entfalteten (wie Tumorneubildungen), sind diese Probleme bei CRISPR/CAS9 nicht mehr existent. Damit ist die Technologie so bahnbrechend, dass sie nur wenige Jahre nach ihrer Entdeckung alle Bereiche der Biotechnologie

erreicht und revolutioniert hat. So hat sich zum Beispiel die Zeit, um ein Mausmodell einer Erkrankung zu etablieren, von mindestens 2 Jahren auf wenige Monate reduziert. Ende 2016 wurde diese Gen-Editierung sogar erstmalig an einem Patienten angewandt. Dabei setzten chinesische Wissenschaftler der Chengdu-Universität CRISPR/CAS9-modifizierte Patientenzellen bei einem Patienten mit einer besonders aggressiven Form von Lungenkrebs ein [6]. Auch in den USA haben 2017 erste Studien mit dieser Technologie an Tumorpatienten begonnen. Sind diese ersten Studien erfolgreich, ist es nur eine Frage der Zeit, bis diese Methode die Medizin, so wie wir sie derzeit kennen, völlig verändern wird.

Stratifizierte Medizin und Präzisionsmedizin in der Pneumologie

Das herausragendste Beispiel für stratifizierte Medizin in der Pneumologie ist derzeit der molekulare Therapieansatz der Mukoviszidose. Dabei wurden die bekannten Mutationen im CFTR-Gen nach ihrer Auswirkung auf die Funktion des Chlorid-Kanals gruppiert und entsprechende Substanzen, die zu einer Aktivierung der Restgenfunktion, zur Korrektur von Faltungsdefekten oder des Membraneinbaus oder zur verstärkten Synthese des CFTR-Gens führen, eingesetzt.

Als weiteres Beispiel für stratifizierte Pneumologie kann das Ansprechen von Patienten mit Asthma bronchiale auf unterschiedliche Bronchodilatatoren angeführt werden. Es ist allgemeines Wissen in der Patientenbetreuung, dass einzelne Patienten unterschiedlich gut auf Salbutamol und Ipratropiumbromid ansprechen. Vor langer Zeit wurde bereits gezeigt, dass genetische Unterschiede im ADRB2-Rezeptor dieses unterschiedliche Ansprechen auf Bronchodilatation beeinflussen [7]. Damit stünde ein einfacher Test zur Verfügung, um die für den Patienten richtige Therapie zu finden, ohne dass der Patient „Therapieversagen“ ausprobieren muss. Erst mithilfe der holländischen Lungfonds ist es gelungen, diese Frage im letzten Jahr als klinische Studie anzugehen, da aus der Pharmaindustrie bisher kein Interesse bestand, eine Therapiestratifizierung für bereits auf dem Markt befindliche Medikamente durchzuführen und/oder zu finanzieren.

Herausforderung der personalisierten Medizin

Die Kosten und regulatorischen Hürden für alle Bereiche der personalisierten Medizin sind noch immer extrem hoch. Das beginnt bereits bei der Diagnostik. Genetische Diagnostik hat in Deutschland einen schweren Stand, wie es sich gerade bei der Einführung des CF-Screenings gezeigt hat. Nachdem mit mehr als einem Jahrzehnt Verspätung endlich dieses Screening bei uns gestartet wurde, konnte man sich nicht durchringen, dem Vorgehen von Ländern zu folgen, die genetischen Tests erfolgreich und früh im Screening-Algorithmus einsetzen. Stattdessen wird in Deutschland eine Kombination von Methoden verwendet, die 75% falsch-positive Testergebnisse erzeugt und betroffene Eltern zu lange im Unklaren lässt. Datenschutz und Angst vor dem Missbrauch von genetischer Information scheinen wichtigere Prinzipien zu sein, als das Leid der Betroffenen und ihrer Familien zu minimieren. Gesellschaftliches Verständnis und die geführte Diskussion für diese Situation sind in ideologischen Gräben stecken geblieben, die mit der *de facto*-Realität der Patienten 2018 nicht übereinstimmen.

Ebenfalls ungelöst ist die Frage, wie diese Art der Medizin zu finanzieren ist und was das für unser Gesundheitssystem bedeutet. Die Behandlung eines CF-Patienten mit einer stratifizierten molekularen Therapie kostet fast 200.000 € pro Jahr, ein Leben lang. Bei 180 neu geborenen CF-Patienten pro Jahr und einer derzeitigen Lebenserwartung von ca. 50 Jahren bedeutet das zukünftig eine Summe von 1,8 Milliarden € pro Jahr in Deutschland, wenn alle Patienten so eine Therapie erhalten sollten. Auch für viele andere molekular definierte Medikamente werden Behandlungspreise in dieser oder ähnlicher Dimension verlangt, was mit der derzeitigen Gesetzeslage für Therapiepatente zusammenhängt (Tab. 1). In den ersten Jahren der Zulassung ermöglichen sie eine freie Preisgestaltung für diese Medikamente, obwohl diese oft zu einem nicht unerheblich Ausmaß auf öffentlich geförderter Grundla-

Tab. 1. Die Kosten für Medikamente steigen, vor allem bei seltenen Erkrankungen. Eine Auswahl der teuersten Medikamente (jährliche Kosten in den USA).

Medikament (Hersteller)	Erkrankung	Typische/jährliche Kosten	Zielgruppe (Anzahl Patienten)
Soliris (Alexion)	Bestimmte Bluterkrankung und Nierenerkrankung	440.000 US-Dollar	10.000 – 12.000 weltweit
Naglazyme (BioMarin)	Seltener Enzymdefekt	400.000 US-Dollar	1.100 in Industrienationen
Elaprase (Shire/Sanofi)	Seltener Enzymdefekt	375.000 US-Dollar	2.000 weltweit
Cinryze (Shire)	Hereditäres Angioödem	350.000 US-Dollar	6.000 in den USA
Gattex (NPS)	Kurzdarmsyndrom	295.000 US-Dollar	3.000 – 5.000 in den USA
Harvoni (Gilead)	Hepatitis C	94.500 US-Dollar	3,2 Millionen in den USA

Modifiziert nach: Sector & Sovereign Research (Preisveränderungen); Needham & Co. (Medikamente; Patientenpopulation); Centers for Disease Control and Prevention (Patientenpopulation). Aus: The Wall Street Journal.

genforschung beruhen. Wenn der Zugang zu modernen Medikamenten (a) nicht das bestehende Gesundheitssystem ruinieren soll oder (b) der Zugang zu modernen Medikamenten eine Frage des persönlichen Einkommens werden soll oder (c) die Welt nicht noch mehr in Länder mit und ohne Zugang zu moderner medizinischer Versorgung aufgespaltet werden soll, dann ist hier dringend eine internationale politische Entscheidung zur Preiskontrolle notwendig. Ob dies eine realistische Aussicht in der derzeitigen weltpolitischen Lage ist, bleibt mehr als zweifelhaft.

Präzisionsprävention

Darunter versteht man eine gezielte Prävention, basierend auf individuellen molekularbiologischen Erkenntnissen über einen Patienten: Nicht für alle Menschen sind alle Umweltschadstoffe gleich gefährlich, für manche Gefahrenstoffe bestehen je nach genetischer Prädisposition ganz unterschiedliche Empfindlichkeiten und Risiken, wie das für Passivrauch und genetischen Mangel an detoxifizierenden Enzymen wie Glutathion S-Transferasen gezeigt wurde [8]. Da aber Umweltschadstoffe meist nicht isoliert wirken, ist hier ein neues Verständnis für die Interaktion von unterschiedlichen Expositionen (Exposom genannt) und der persönlichen Prädisposition notwendig.

Daraus kann sich ergeben, dass Menschen mit einer bestimmten genetischen Disposition bestimmte Berufe nicht ausüben können, bestimmte Sportarten nicht durchführen können (oder mehr Sport machen müssen als andere) oder sich speziell ernähren müssen, um gesund zu bleiben. Wenn dieser Ansatz erfolgreich sein sollte, können eventuell viele Erkrankungen vermieden werden, ohne dass die dafür notwendigen Ressourcen des Gesundheitssystems besonders strapaziert werden. Bereits jetzt haben Versicherungen daran Interesse, diese Daten zu nutzen. Ob die vielleicht daraus resultierende, persönliche Verpflichtung zur individuellen Lifestyle-Optimierung eine wünschenswerte Zukunftsvision ist oder eher Orwell'sche Assoziationen des „big brothers" hervorruft, muss jeder für sich beantworten.

Zusammenfassung

Um personalisierte molekulare Medizin genauer zu bezeichnen, sollten die Begriffe stratifizierte Medizin und Präzisionsmedizin verwendet werden. In beiden Bereichen hat die Zukunft gerade begonnen und auch die Pneumologie erreicht. Die Identifizierung von angeborenen Erkrankungsmechanismen mithilfe von Genom-Sequenzierung hat große Fortschritte gemacht und ist bereits jetzt eine finanziell sinnvolle Ergänzung in der Phänotypisierung von Patienten. Erste molekular entwickelte Medikamente für eine stratifizierte Therapie sind bereits auf dem Markt. Die Kosten dieser Therapien sind

allerdings Sprengstoff für das weltweite Gesundheitssystem und ein ungelöstes gesellschaftliches Problem. Tatsächliche Präzisionsmedizin mithilfe der CRISPR/CAS9-Technologie wurde bereits angewendet und wird die Zukunft der Medizin verändern, wenn wir in der Lage sind, die Herausforderungen von Zugänglichkeit und Kosten der personalisierten Präzisionsmedizin auf internationaler Ebene zu lösen.

Univ. Prof. Dr. med. univ.
Michael Kabesch
Abteilung für pädiatrische Pneumologie und Allergologie
Kinderuniversitätsklinik Ostbayern (KUNO)
Klinik St. Hedwig
Steinmetzstraße 1 – 3
93049 Regensburg
michael.kabesch@ukr.de

Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Literatur

[1] *Kammermeier J, Dziubak R, Pescarin M, Drury S, Godwin H, Reeve K, Chadokufa S, Huggett B, Sider S, James C, Acton N, Cernat E, Gasparetto M, Noble-Jamieson G, Kiparissi F, Elawad M, Beales PL, Sebire NJ, Gilmour K, Uhlig HH, et al.* Phenotypic and genotypic characterisation of inflammatory bowel disease presenting before the age of 2 years. J Crohn's Colitis. 2017; *11:* 60-69.

[2] *Lu JT, Campeau PM, Lee BH.* Genotype-phenotype correlation – promiscuity in the era of next-generation sequencing. N Engl J Med. 2014; *371:* 593-596.

[3] *Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Dřevínek P, Griese M, McKone EF, Wainwright CE, Konstan MW, Moss R, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Rowe SM, Dong Q, Rodriguez S, Yen K, Ordoñez C, Elborn JS; VX08-770-102 Study Group.* A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. N Engl J Med. 2011; *365:* 1663-1672.

[4] *Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, Colombo C, Davies JC, De Boeck K, Flume PA, Konstan MW, McColley SA, McCoy K, McKone EF, Munck A, Ratjen F, Rowe SM, Waltz D, Boyle MP; TRAFFIC Study Group; TRANSPORT Study Group.* Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. N Engl J Med. 2015; *373:* 220-231.

[5] *Pennisi E.* The CRISPR craze. Science. 2013; *341:* 833-836.

[6] *Cyranoski D.* CRISPR gene-editing tested in a person for the first time. Nature. 2016; *539:* 479.

[7] *Martinez FD, Graves PE, Baldini M, Solomon S, Erickson R.* Association between genetic polymorphisms of the beta2-adrenoceptor and response to albuterol in children with and without a history of wheezing. J Clin Invest. 1997; *100:* 3184-3188.

[8] *Kabesch M, Hoefler C, Carr D, Leupold W, Weiland SK, von Mutius E.* Glutathione S transferase deficiency and passive smoking increase childhood asthma. Thorax. 2004; *59:* 569-573.

Übersicht
Review

Atemwegs- und Lungenkrankheiten, Jahrgang 44, Nr. 04/2018, S. 171-182

Quo vadis bezahlbare Medizin?

J. Barben

Leitender Arzt Pneumologie/Allergologie & CF-Zentrum, Ostschweizer Kinderspital, St. Gallen, Schweiz

Schlüsselwörter
Gesundheitskosten – Gesundheitsökonomie – personalisierte Medizin – eHealth – Digitalisierung der Medizin

Key words
health costs – health economics – personalized medicine – eHealth – digital medicine

Quo vadis bezahlbare Medizin?
Tageszeitungen sind voll von Schlagzeilen und Artikel über die steigenden Kosten im Gesundheitswesen. Was sind die Gründe für diese hohen Kosten? Kann ein freier Markt in einem Gesundheitswesen überhaupt funktionieren? Was braucht es, damit ein Gesundheitswesen gut funktioniert und für alle bezahlbar ist?

Quo vadis affordable medicine?
Daily newspapers are full of headlines and articles about increasing health care costs. Are these spiralling out of control? If yes: what are the reasons and what can we do? Is a well functioning health system possible on the current level of investment? And if not, what price is necessary?

Die Tageszeitungen sind voll von Schlagzeilen über die steigenden Kosten im Gesundheitswesen. Auch die renommierte Neue Zürcher Zeitung (NZZ) berichtet in regelmäßigen Abständen, dass keine Entlastung der Krankenkassenprämien in Sicht seien und die Kosten im Gesundheitswesen ungebremst weiter steigen [1, 2]. Sind die Kosten tatsächlich aus dem Ruder gelaufen? Und wenn ja: Was sind die Gründe dafür und was kann dagegen unternommen werden?

Gesundheitskosten im internationalen Vergleich

Schauen wir uns mal die Gesundheitskosten genauer an: Gemäß des deutschen Bundesamtes für Statistik beliefen sich die Gesundheitsausgaben in Deutschland im Jahr 2015 auf 344 Milliarden Euro für 82 Mio. Einwohner oder rund 4.200 Euro je Einwohner [3]. Dies entspricht einem Anteil von 11,3% des Bruttoinlandprodukts (BIP), oder anders ausgedrückt: Mehr als jeder 9. Euro wurde somit für Gesundheit ausgegeben. Im Vergleich zu 2014 stiegen die Gesundheitsausgaben um 15 Milliarden Euro oder 4,5%. Gemäß der privaten, international tätigen Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) bezahlte Österreich (8,7 Mio. Einwohner) im gleichen Jahr rund 37 Milliarden Euro für seine Gesundheitskosten, was 10,4% des BIP oder rund 3.790 Euro je Einwohner beträgt [4]. Die Schweiz (8,3 Mio. Einwohner) gab 2015 in Europa mit 72 Milliarden Franken – nach Luxenburg – am meisten Geld für die Gesundheit seiner Bürger aus, was gemäß OECD einem BIP von 11,5% oder 5.350 Euro je Einwohner entspricht (Abb. 1, 2) [4]. Gemäß OECD werden in Deutschland 85% der Gesundheitskosten vom Staat getragen, in Österreich sind es 75%, in der Schweiz 68%. Im internationalen Vergleich gibt einzig die USA noch mehr Geld für die Gesundheit aus, was im Jahre 2015 16,6% des BIP ausmachte [4]. In allen Ländern sind die Gesundheitskosten linear (und nicht exponentiell) gestiegen, wobei auch hier die USA eine Spitzenreiterposition einnimmt (Abb. 2, 3) [4, 5].

Man könnte nun annehmen, dass derjenige Staat, der am meisten Geld für das Gesundheitswesen ausgibt, auch das beste Gesundheitswesen für seine Bürger zur Verfügung stellt. Offenbar macht es aber nicht (nur) die ökonomische Situation eines Staates bzw. das in die Gesundheitsversorgung investierte Geld aus, ob ein Gesundheitswesen optimal funktioniert und die Menschen auch Vertrauen in die erhaltene Behandlung im Gesundheitswesen bzw. Ärzte haben. Gemäß einer internationalen Studie nimmt nicht die USA, wo weitaus am meisten Geld im Gesundheitswesen ausgegeben wird, sondern die Schweiz den Spitzenplatz ein, Deutschland liegt gemäß dieser Erhebung auf Rang 19, die USA auf Rang 24 [6].

Vortrag auf der 39. Jahrestagung der deutschsprachigen Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP), Essen, 30.03. – 01.04.2017

© 2018
Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle
ISSN 0341-3055
DOI 10.5414/ATX02275

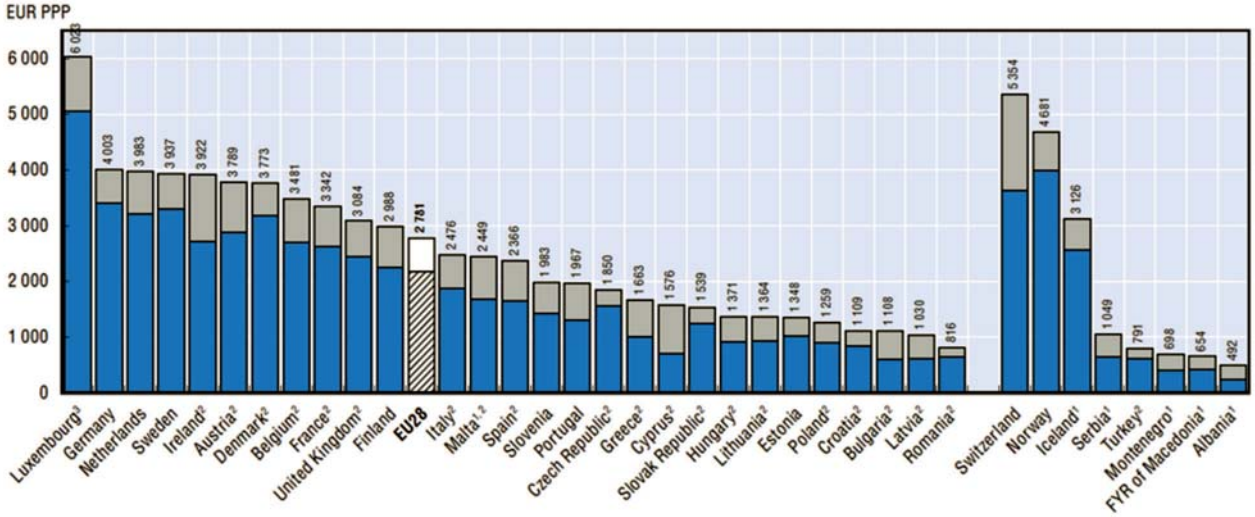

Abb. 1. Gesundheitsausgaben in Europa 2015. Angaben in Euro pro Kopf (EUR PPP). Quelle: OECD Health Data 2016.

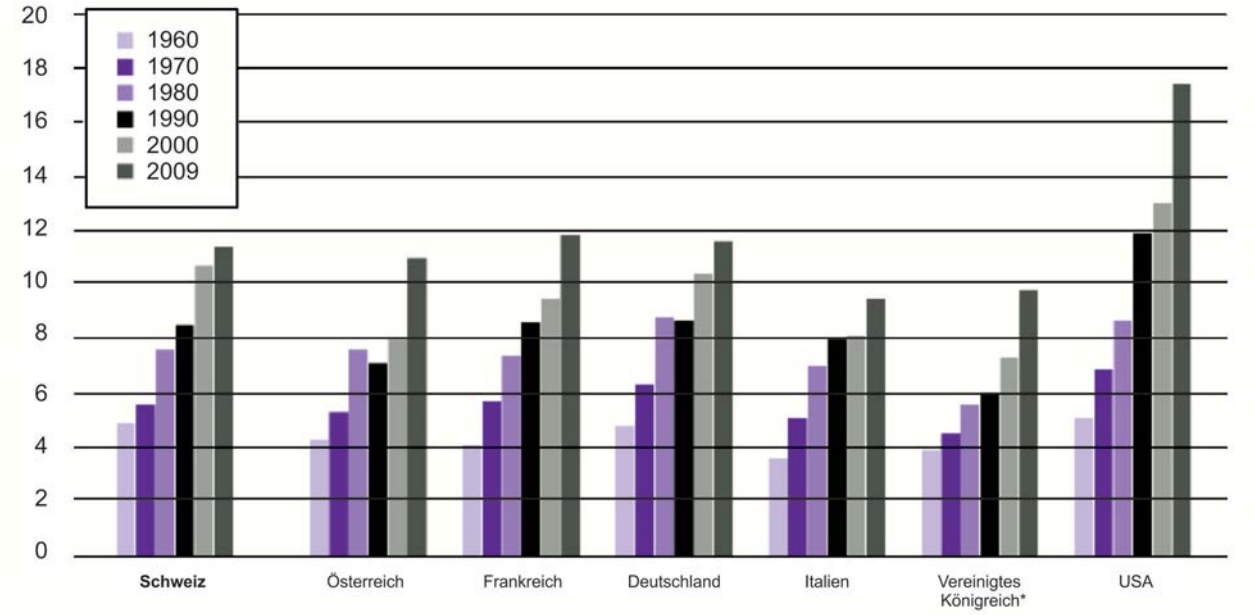

Abb. 2. Gesundheitsausgaben in ausgewählten OECD-Ländern 1960 – 2009. Angaben in Prozent des Bruttoinlandprodukts (BIP). Quelle: Mascha Madörin 2014/OECD Health Data 2011/Bundesamt für Statistik (BSF).

Ökonomie und Medizin

Seit vielen Jahrzehnten geht es im Gesundheitswesen um sehr viel Geld. Nur diskutieren Ökonominnen und Ökonomen immer wieder mit den unterschiedlichen Argumenten, was notwendig sei, damit ein Gesundheitswesen gut funktioniert und für alle bezahlbar sei: Mascha Madörin [5], eine Schweizer Gesundheitsökonomin, hat dies sehr treffend formuliert: „Die Ökonomie des Gesundheitswesens befasst sich schon lange mit diesem Thema. Aber die ökonomische Begründung, wieso ein Gesundheitswesen in einer bestimmten Art und Weise reguliert werden soll, hat sich in den letzten Jahrzehnten stark verändert. Das ist am sichtbarsten bei der Frage, was denn eigentlich unter „Wirtschaftlichkeit“ respektive „wirtschaftlicher Effizienz“ zu verstehen und wie sie zu verwirklichen sei“. Immer wieder hört man Aussagen, dass die Kosten zu schnell wachsen würden, weil das Gesundheitswesen wegen einer ungenügenden Steuerung

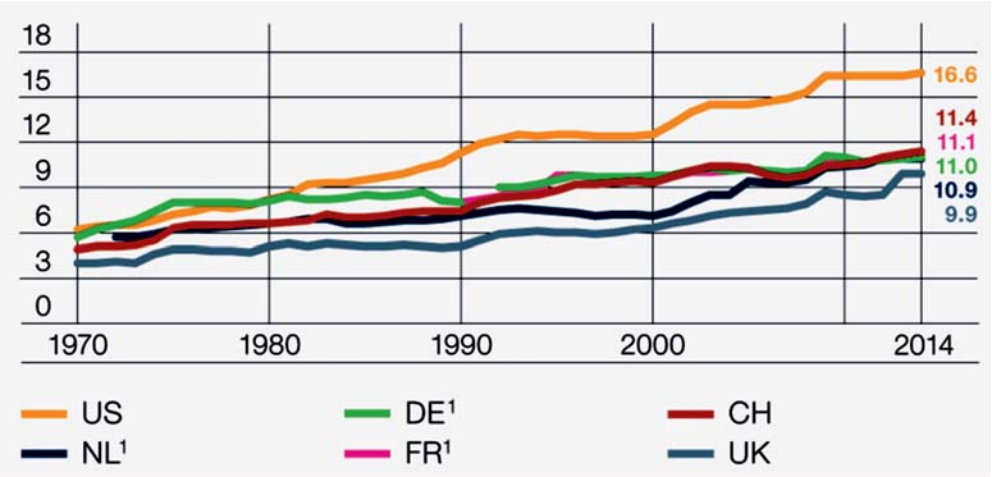

Abb. 3. Gesundheitsausgaben in ausgewählten OECD-Ländern 1975 – 2015. Angaben in Prozent des Bruttoinlandprodukts (BIP). Quelle: OECD Health Data 2016/Interpharma Schweiz.

der Leistungsmenge zu wenig wirtschaftlich sei und dass neue Regulierungen notwendig seien, um die Leistungen zu optimieren. Nun stellt die Frage sich tatsächlich: Was braucht es eigentlich, damit ein Gesundheitswesen gut funktioniert und für alle bezahlbar ist?

Ökonomisierung der Medizin

Schauen wir uns anhand des Beispiels der Schweiz an, wie die Medizin zunehmend ökonomisiert wurde. Am 1. Januar 1996 wurde in der Schweiz ein neues Krankenversicherungsgesetz (KVG) eingeführt, das mit dem Wechsel von der direkten Finanzierung der Betriebskosten zur Finanzierung von Leistungen und damit zu einer Steuerung der Finanzierung von Krankenhäusern mittels Fallpauschalen umstellte. Analog wurde für den ambulanten Bereich eine einheitliche Tarifordnung (Tarmed) eingeführt. Damit wurde das Wirtschaftlichkeitsprinzip eingeführt, und man erhoffte sich dadurch einen Kostenwettbewerb, auch um ein weiteres Ansteigen der Gesundheitskosten zu bremsen bzw. zu verhindern. Es stellt sich jedoch die Frage, ob ein freier Markt in einem Gesundheitswesen überhaupt funktionieren kann, handelt es sich doch nicht um eine Ware Gesundheit, die da verkauft wird, sondern um Menschen, die in Not bzw. mit einem Gesundheitsproblem einen Arzt oder ein Krankenhaus aufsuchen und eine Linderung ihrer Symptome bzw. Beschwerden erhoffen.

Gleichzeitig mit der Einführung des Kostenwettbewerbs hat sich der Staat aber auch aus der Finanzierung der ambulanten Versorgung (mittels Steuern) verabschiedet und diese Kosten den Krankenkassen bzw. den Prämienzahlern aufgebürdet, deren Prämien unweigerlich angestiegen sind. Dies ist letztlich auch der Grund für die vom einzelnen Beitragszahler stark empfundene „Explosion der Gesundheitskosten“. In der Realität sind aber die Gesundheitskosten in der Schweiz über die letzten Jahre linear angestiegen (Abb. 2, 3) [5]. Eine aktuelle Neuberechnung der Gesundheitskosten durch das Bundesamt für Statistik schätzt die gesamten Ausgaben für Gesundheit im Jahre 2015 auf 77,5 Milliarden Franken, wovon 35% der Ausgaben auf die Krankenhäuser entfallen, 16% für Arztpraxen und ambulante Zentren, 13% auf Zahnärzte und andere Leistungserbringer sowie 9% auf Gesundheitsgüter und 6% auf Prävention und Verwaltung [7]. Im Jahre 2016 haben die 30 größten Publikumsgesellschaften der Schweiz (darunter Novartis, Roche und Nestle) einen Gewinn von 50 Milliarden Schweizer Franken erzielt und insgesamt 39 Milliarden als Dividenden ausbezahlt, was etwa den Gesundheitskosten der Krankenhäuser und Arztpraxen entspricht [8].

In einem Gutachten für das Schweizer Staatssekretariat für Wirtschaft SECO hat Gebhard Kirchgässner, Professor für Volkswirtschaftslehre an der Universität St. Gallen, die Leistungsfähigkeit und Effizienz von

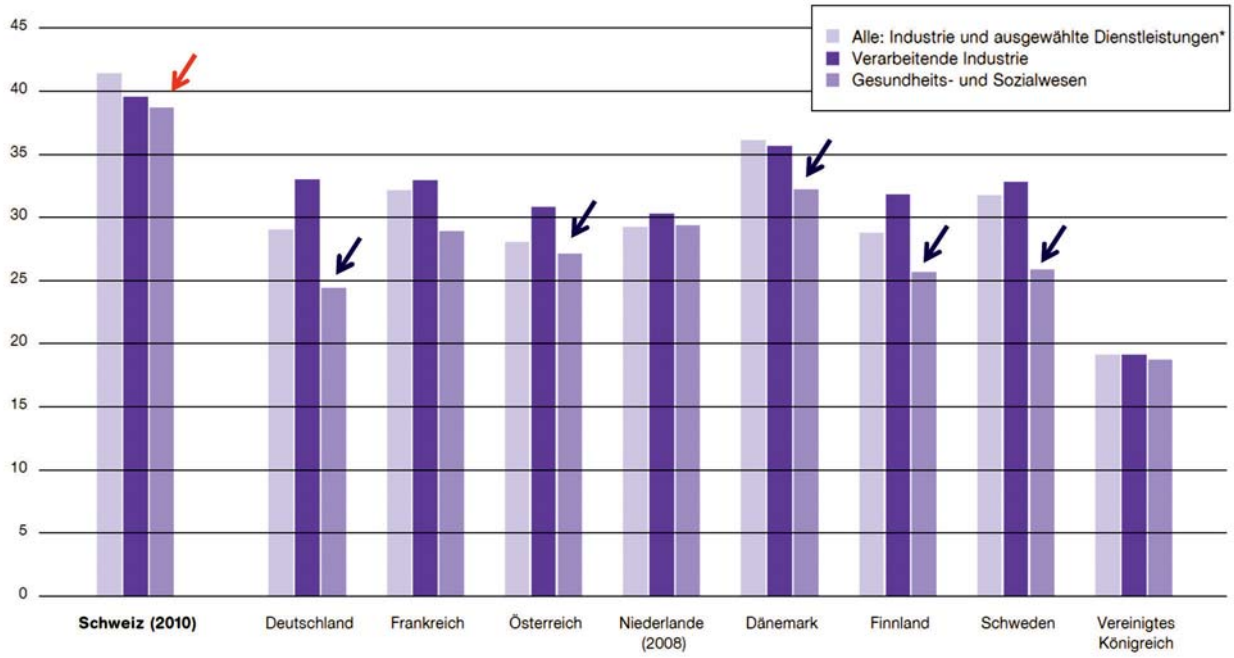

Abb. 4. Arbeitskosten pro Stunde: Industrie vs. Gesundheitswesen 2009. Angaben in Euro pro Kopf (Euro PPP). Quelle: Mascha Madörin 2014/Bundesamt für Statistik (BSF).

Gesundheitssystemen untersucht und festgestellt: „Nun, welches Maß man auch immer verwendet, die Schweiz befindet sich sowohl bei den Indikatoren für die Qualität als auch bei jenen für die Kosten dieses Systems im internationalen Vergleich in der Spitzengruppe“ [9]. Andererseits gebe es auch Länder wie zum Beispiel die skandinavischen, die ebenfalls eine sehr hohe Qualität liefern, jedoch zu deutlich geringeren Kosten. Der Grund dafür sei unter anderem, dass in der Schweiz im Gesundheitsbereich die höchsten Lohnkosten (insbesondere in der Pflege) bezahlt würden (Abb. 4) [5].

Gründe der Kostensteigerung im Gesundheitswesen

Gründe für einen schnelleren Kostenanstieg im Gesundheitswesen als die Steigerung des BIP sind sicher die Veränderung der Altersstruktur in der Bevölkerung, der wachsende Wohlstand (womit mehr für Gesundheit ausgegeben werden kann), der technische Fortschritt mit mehr Diagnosemöglichkeiten und neuen Behandlungsverfahren sowie die Tatsache, dass die Produktivität der Arbeit im Gesundheitswesen nicht im selben Maß erhöht werden kann wie in der Industrie [5, 10].

William Baumol [11], ein bekannter US-amerikanischer Wirtschaftswissenschaftler, hat in seinem Buch „The Cost Disease – Why computer get cheaper and health care doesn’t“ sehr klar beschrieben, wieso man immer schneller Computer oder Autos produzieren kann, aber nicht immer schneller pflegen oder Kinder zu betreuen vermag. In der Industrie erlaubt der technische Fortschritt, den Arbeitsaufwand durch den Einsatz von Maschinen massiv zu senken. Dadurch werden die Arbeitskosten stark gesenkt, auch wenn höhere Löhne bezahlt werden. Ebenso ist es möglich die Preise der Produkte zu senken – auch bei steigender Qualität. Wenn jedoch ein Spital beispielsweise ein MRI-Gerät anschafft, dann stellt dies zwar einen technischen Fortschritt für die Diagnose dar, aber damit wird der Aufwand der Behandlung von Kranken nicht oder kaum verkleinert. Im Gegenteil, zur Bedienung des MRI-Geräts braucht es (mehr) Personal [5, 11]. William Baumol prophezeite in seinen Thesen zur „Kostenkrankheit“ auch, dass „der Anteil der Gesundheitskosten am BIP weiterhin im gewohnten Rhythmus (stär-

ker als das BIP) steigen werde, es sei denn, es werden immer wieder Leistungen abgebaut und Löhne gekürzt“ – was als „erstes Gesetz in der Gesundheitsökonomie“ bezeichnet wurde [5, 11]. Mascha Madörin hält in ihrer Publikation „Ökonomisierung des Gesundheitswesens – Der Kostendruck auf das Gesundheitswesen und auf die Pflege“ treffend fest, dass sich die ärztliche und pflegerische Arbeit kaum standardisieren lässt – sie muss wie die Reparatur von Uhren „von Hand“ gemacht werden: „Kranke Menschen sind – im Unterschied zu Uhren – nicht standardisiert, weil sie eben sehr unterschiedlich sind. Die Behandlung und Pflege der Kranken ist noch weniger standardisierbar als die Uhrenreparatur“ [5].

Gemäß William Baumol liegt das Problem nicht daran, dass wir uns ein teurer werdendes Gesundheitswesen nicht leisten könnten, sondern darin, dass diese ökonomischen Mechanismen und die damit verbundenen Konsequenzen nicht Thema der öffentlichen Diskussion sind und damit die Illusion geschaffen wird, die Kosten ließen sich eindämmen [5, 11]. Und weiter: „Der Versuch, die Gesundheitsausgaben des Staates und der obligatorischen Krankenkassen dem Wachstum des BIP anzupassen, führt notwendigerweise zu einem Abbau der Leistungen im Gesundheitswesen oder der Verschlechterung der Arbeitsbedingungen in diesem Sektor.“ Dies bedeutet in erster Linie eine Einsparung von Arbeitskosten, weil diese einen großen Teil der Gesamtkosten ausmachen; in einem Krankenhaus sind dies über 70%. Man kann zum Beispiel die Löhne im Gesundheitswesen weniger anheben als in anderen Sektoren oder einen Teil der qualifizierten Arbeit als unqualifiziert einstufen und schlechter bezahlen, was gegenwärtig in Krankenhäusern im Bereich der Pflege geschieht. Eine weitere Variante ist es, Arbeit an Privatfirmen auszugliedern und sie von „rechtlosen“, aber genügend ausgebildeten Migrantinnen zu Niedriglöhnen verrichten zu lassen; eine Entwicklung, die zunehmend in der ambulanten Betreuung zu Hause (Spitex-Bereich) bzw. Hotelerie, Reinigung usw. anzutreffen ist.

Gesundheitswesen vs. Gesundheitsindustrie

Diese Ökonomisierung im Gesundheitswesen hat der Medizinethiker Giovanni Maio [12] treffend in seinem Buch „Geschäftsmodell Gesundheit – Wie der Markt die Heilkunst abschafft“ formuliert: „Ein Gesundheitswesen ist Teil des Sozialsystems unserer Gesellschaft. Ein Teil unseres Reichtums wird in das Gesundheitswesen investiert, zum Wohl aller. Eine Gesundheitsindustrie hingegen ist Teil des Wirtschaftssystems. Kapitaleigner investieren in diese Gesundheitsindustrie und sie erwarten eine Rendite, zum Wohle weniger. Beides kann man gleichzeitig nicht haben, denn die Ziele dieser beiden Systeme widersprechen sich fundamental“.

Privatisierung des Gesundheitswesens

Die zunehmende Ökonomisierung unseres ganzen Lebens hat ihren Ursprung im neoliberalen Gedankengut bzw. Wirtschaftsmodell, indem alle (gewinnbringenden) Bereiche privatisiert werden sollen mit dem Credo, dass der „freie Markt“ spielen soll und alle unsere drängenden Probleme am besten lösen könne. Die Schweizer Regierung hat 1995 – ohne Befragung des Schweizer Volkes – die Verträge der Welthandelsorganisation (WTO) bzw. die GATS-Verträge (General Agreement on Trade in Services) unterschrieben. Die WTO/GATS-Mitgliedsländer verpflichten sich, den Geldfluss der öffentlichen Gelder (Steuern) in den Service Publique zu reduzieren und die Liberalisierung bzw. Privatisierung von Dienstleistungen (Bildung, Gesundheitswesen, Krankenkassen, Post, öffentlicher Verkehr, Strom- und Wasserversorgung) zu fördern bzw. umzusetzen. Dabei geht es im Gesundheitsbereich um viel Geld, ja sehr viel Geld: Thomas Zeltner, früher Direktor des Schweizer Bundesamts für Gesundheit (BAG) und heute im privaten Gesundheitssektor tätig, hielt in seiner Rede an der International Conference on Challenges facing the 21st Century am College of Europe in Belgien am 25. Oktober 2011 unmissverständlich fest, dass die Gesundheit als Geschäftsbereich der zweitwichtigste Wirt-

schaftssektor der Welt sei. Und diese Geldquelle möchten sich viele gewinnorientierte Konzerne nicht entgehen lassen und setzen alles daran, die sehr lukrativen Geschäftsfelder im Bildungs- und Gesundheitsbereich zu besetzen. In Deutschland hat sich diesbezüglich vor allem die Bertelsmann-Stiftung mit seinem verzweigten Firmennetz (u.a. Röhn-Kliniken) einen Namen gemacht. Nachdem das Bertelsmann-Imperium verschiedenste defizitäre staatliche Kliniken aufgekauft und durch verschiedenste Maßnahmen in gewinnorientierte Betriebe umgewandelt hat, verkaufte es 2013 43 Röhn-Kliniken für 3 Milliarden Euro an die Helios/Fresenius-Gruppe und strich einen satten Gewinn ein.

In Deutschland ist diese Privatisierung im Gesundheitsbereich deutlich weiter fortgeschritten als in Österreich oder der Schweiz. In Deutschland gab es 2009 erstmals mehr private Krankenhäuser als öffentliche: 697 private versus 601 staatliche (https://de.statista.com/statistik/daten). Die Auswirkungen der Privatisierung sind hinlänglich bekannt: „Ausgelieferte Patienten und ausgebeutete Ärzte“, wie DER SPIEGEL in einem Artikel „In der Krankenfabrik“ die Innenansicht des Asklepios-Klinikkonzerns ausführlich beschrieb. Um den Gewinn zu steigern, wird die Zeit pro Patient gekürzt und damit der Umsatz erhöht bzw. am Personal gespart. In einem freien Markt ohne staatliche Unterstützung stehen die Krankenhäuser heute tatsächlich in einem Überlebenskampf, der nun zunehmend auch auf die Schweiz überschwappt. Gemäß NZZ am Sonntag „erwirtschaften die Schweizer Spitäler im Durchschnitt zu wenig Gewinn, um langfristige Investitionen finanzieren zu können. Eine wichtige Kennzahl, die Ebitda-Marge, liegt für die Branche bei 5,9%. Zu tief, um für Neubauten Geld am Kapitalmarkt zu erhalten“ [13]. Das Zürcher Stadtspital Triemli, das vor kurzem ein hochmodernes Bettenhaus für 300 Mio. CHF gebaut hat, hat im vergangenen Jahr ein Defizit von 36 Mio. CHF gemacht. Darauf hat die private Hirslandengruppe, die dem südafrikanischen Rupert-Clan gehört und mit Kliniken und Zigarettenverkauf Millionen verdient, der Stadt Zürich ein Angebot gemacht, das Stadtspital zu übernehmen, denn sie könne Krankenhäuser effizienter führen und damit „ließen sich gewaltige Steuermittel einsparen“ [14, 15].

Die Rolle der Pharmaindustrie

Auch die Pharmaindustrie spielt eine wesentliche Rolle im zunehmend zu einem Gesundheitsmarkt verkommenden Gesundheitswesen. Der globale Pharmamarkt ist seit Beginn der 1980er Jahre stetig gewachsen und hat bis heute einen Umfang von über 500 Milliarden US-Dollar/Jahr erreicht, wobei die Hälfte auf die USA entfällt. Allein die Top-10-Pharmafirmen haben im Jahre 2010 einen Umsatz von 337 Milliarden US-Dollar erzielt (https://www.pmlive.com/top_pharma_list/global_revenues). In seinem Artikel „Personalisierte Medizin und ihre Triebkräfte“ meinte Peter Möhr [16]: „Das Big Pharma-Geschäftsmodell (= Blockbuster-Modell) folgt seit der Reagan-Ära einer konsequenten Gewinnmaximierung innerhalb und außerhalb der legalen Leitplanken. Margen von 15 – 20% sind üblich. Der Pharma-Gewinn überstieg noch 2003 den kumulierten Gewinn aller von Forbes gelisteten Industrien (Margen im Schnitt ca. 4%). Blockbuster sind Medikamente mit Jahresumsätzen von 1 Milliarden US-Dollar und mehr. 1 – 3 solcher Blockbuster auf dem Markt bilden die Geschäftsbasis einer Firma; weitere, in der Pipeline gestaffelte sichern den langfristigen Erfolg“. Ein hohes Marktpotenzial haben chronische Krankheiten wie zum Beispiel Bluthochdruck, Diabetes, Asthma, Arthrosen, Depressionen sowie Tumorerkrankungen. So erzielte zum Beispiel die Firma GlaxoSmithKline mit dem Asthma-Medikament Seretide/Advair im Jahre 2010 einen Umsatz von 7,9 Milliarden US-Dollar. Diese goldenen Zeiten der Pharmaindustrie sind aber vorbei, denn die Preissetzungsmacht bröckelt. Gegen viele verbreitete Krankheiten wie Bluthochdruck oder Asthma existieren zahlreiche Mittel auf dem Markt. Zudem läuft der Patentschutz vieler Kassenschlager aus und Generika sind deutlicher billiger geworden. Die Entwicklung sogenannter Orphan-Drugs, also Medikamente gegen seltene Krankheiten, hat der Pharmaindustrie einen vielversprechenden Zukunftsmarkt angeboten [17]. Gesetzliche Anreize wie die Verlängerung des Patentschutzes haben die Forschung an den Orphan-Drugs attraktiv gemacht.

Personalisierte Medizin – das neue Geschäftsmodell

Das neue Zauberwort der Pharmaindustrie heißt heute Personalisierte Medizin. Das zukünftige Potenzial der Personalisierten Medizin schätzen die Triebkräfte dahinter, nämlich Big Pharma, Big Data und Big Biotechnology, als immens ein [16]. Dabei geht es darum, das individuelle Profil des Patienten bis hin zur genetischen bzw. molekularen Struktur kennenzulernen, um so gezielt behandeln oder auch künftigen Erkrankungen vorbeugen zu können [18]. Für den Hausarzt bedeutet der Begriff „personalisierte Medizin“ etwas ganz anderes. Personalisierte Medizin steht für eine auf den Patienten zentrierte Qualitätsmedizin. Sie gründet auf der Beziehung zum Patienten und Empathie. Beides lässt sich nicht quantifizieren. Für die maßgeschneiderten Medikamente aus dem Genlabor verlangt die Pharmaindustrie auch extrem teure Preise: Ein neues Mittel gegen ein erbliches Stoffwechselleiden kostet bis zu 300.000 US-Dollar im Jahr [19].

Ein Beispiel dazu ist das Medikament Ivacaftor (Kalydeco®), das bei CF-Patienten mit der seltenen Mutation G551D den Chloridkanal wieder zum Funktionieren bringen (CFTR-Potentiator) und damit den Schweißtest normalisieren kann, was eine deutlich verbesserte Lungenfunktion zur Folge hat [20]. Zudem lässt sich die Pharmaindustrie die in der Tat eindrückliche Verbesserung der Lebensqualität auch etwas kosten. Bei einem Tablettenpreis von 400 US-Dollar (800 pro Tag oder 300.000 pro Jahr) stellt sich aber die Frage, ob diese Kosten gerechtfertigt sind. Wie man einem SPIEGEL-Artikel entnehmen kann, seien diese Preise nicht erstaunlich, da „die Investoren jetzt, wo Vertex mit Kalydeco® und Orkambi® endlich zwei Produkte auf dem Markt hat, die Ernte einfahren wollen“, nachdem das Unternehmen jahrelang keinen Gewinn machte [19].

Das von der gleichen Firma Vertex neu entwickelte Kombinationsprodukt Lumacaftor-Ivacaftor (Orkambi®, ein Korrektor und Potentiator) hat demgegenüber bei Patienten mit der häufigen Mutation F508del keine so eindrückliche Wirkung gezeigt: Die Lungenfunktion (1-Sekunden-Kapazität, FEV_1) wird nur um 3% verbessert und es treten angeblich ein Drittel (30 – 39%) weniger Exazerbationen auf [21]. Aufgrund der bisher veröffentlichten Daten wird der Schweißtest nicht oder nur geringfügig verbessert, was eigentlich von einem Korrektor zu erwarten wäre. Angesichts des geringen Therapieeffekts wurden die geforderten Therapiekosten von 250.000 US-Dollar pro Jahr heftig debattiert [22, 23], zumal ein gleicher Therapieeffekt von DNAse (Pulmozyme®), das ebenfalls eine Verbesserung der Lungenfunktion um 3% und eine Reduktion der Exazerbationen von einem Drittel (34%) zeigt, nur mit 1.000 US-Dollar pro Monat vergütet wird [24]. Nach eingehender Kosten-Nutzen-Analyse haben Staaten wie Australien, Großbritannien und die Niederlande die Vergütung der Therapiekosten abgelehnt.

Sinnlose Wettbewerbe?

Wir leben in einer Zeit sinnloser Wettbewerbe, wie das Matthias Binswanger [33], Ökonomieprofessor an der Universität St. Gallen, treffend charakterisiert hat: „Moderne Universitäten sind einerseits Fundraising-Institutionen, die es darauf anlegen, möglichst viele Forschungsgelder für sich abzuzweigen. Und andererseits sind sie Publikationsfabriken, die versuchen, ihren Publikations-Output zu maximieren.“ (...) „Demzufolge ist der ideale Professor eine Mischung aus Fundraiser, Projektmanager und Vielpublizierer, bei dem nicht die Suche nach Erkenntnis, sondern der messbare Beitrag zur wissenschaftlichen Exzellenz im Vordergrund steht“. Viele Forschungsgelder könnten sinnvoller eingesetzt und für die drängenden Fragen in der Medizin benutzt werden [34].

In einigen Bereichen der Medizin ist das Geld sinnvoller in Präventionsmaßnahmen eingesetzt als dauernd die Folgen von Krankheiten zu behandeln und zu finanzieren. Als Beispiel dazu sei die Tabak-Epidemie erwähnt, die die Schweiz jährlich über 5 Milliarden Euro kostet, Deutschland über 50 Milliarden und die Weltwirtschaft über 500 Milliarden. Dabei könnte man mit einfachen und billigen Maßnahmen viel Leid und Kosten ersparen. Aber weder Deutschland, Österreich noch die Schweiz haben – nicht zuletzt wegen des großen Einflusses der Tabakindustrie – den unterzeichneten Vertrag

der Framework Convention on Tobacco Control (FCTC) noch nicht konsequent umgesetzt, wie es die Australier bereits erfolgreich gemacht haben (http://www.who.int/fctc/en/) [35, 36]. Mit Präventionsmaßnahmen im Bereich der Tabak-Epidemie lässt sich eben nicht so ein großer Gewinn erzielen wie beim Verkauf von Tabakprodukten.

Digitalisierung des Gesundheitswesens – eHealth

Im Gesundheitswesen spielen heute immer mehr Player mit, die nichts mit den Patienten direkt zu tun haben, aber sich auch noch ein Stück des großen Gesundheits-Geldkuchens abschneiden möchten. Darunter befinden sich unzählige Kommunikations- und Beratungsfirmen wie PricewaterhouseCoopers, McKinsey oder CompuGroupMedical, aber auch Computer-Hard- und -Software-Firmen, die ihre Dienste im Kommunikationsbereich bzw. e-Health anbieten und versuchen, ihr Geschäft zu machen. So investierten Google und Apple Milliarden in den eHealth-Bereich und lancierten neue Gadgets (z.B. smart watches, wearables), Siemens vernetzt seine CT- und Röntgengeräte weltweit für einen neuen riesigen Datenpool, IBM und SAP setzen ihre neuen, superschnellen Datenanalysensysteme „Watson“ und „Hana“ auf Klinikdaten und Krebsregister an, und weltweit stehen > 150.000 Gesundheits-Apps zum Download bereit, mit denen sich Nutzer versorgen, vermessen und verbessern können („Quantified Self-Bewegung“) [37]. Das Google-Vorstandsmitglied Eric Schmidt gründete 2008 Google Health, was sich 2014 in Google Fit unbenannt hatte. 2016 haben Google und GlaxoSmithKline eine neue Firma, Galvani Bioelectronics, gegründet, die Miniaturprodukte entwickeln soll, die Patienten eingesetzt werden, um elektrische Nervensignale zu modifizieren [38]. Der Chef von Google Health for Phenotype Collection (Serge Brin, einer der beiden Google-Gründer) ist verheiratet mit Anne Wojcicki, CEO von 23andME, das eine der drei führenden US-Firmen in Gentechnologie ist und durch aggressives direct-to-consumer-marketing (DTC) auffällt. Diese Firma bietet die Untersuchung von Speichelproben auf 200 genetische Krankheiten und 99 Veranlagungen an und teilt die Ergebnisse per Internet mit (Kosten heute 99, initial 999 US-Dollar). Damit konnte das Unternehmen eine Datenbank von > 1 Mio. Kunden aus 50 Ländern erstellen.

Persönliche Daten – Goldgrube der Zukunft?

IT-Giganten, Pharmakonzerne und Versicherer haben medizinische Daten als Goldgrube der Zukunft identifiziert. Im Gegenzug versprechen sie eine bessere Medizin, maßgeschneidert für jeden einzelnen [37]. Aber wie hoch ist der Preis, den die Menschen dafür bezahlen? Jedes iPhone und jede Apple-Uhr sollen künftig zu einem individuellen Diagnosegerät werden – die Daten könnten Nutzer dann mit Ärzten teilen oder der Forschung zur Verfügung stellen, so die Vision von Apple-Chef Tim Cook. Das Speichern der Körperdaten auf dem Smartphone ist nicht vorgesehen, sondern die Daten sollen per Internet in die jeweiligen Cloudspeicher der Konzerne übertragen werden, wo sie dann bequem von den Nutzern abgefragt, aber auch von Dritten (zum Beispiel Sportartikelhersteller, Pharmafirmen oder Versicherungen) analysiert werden können. Ein Beispiel dazu ist die Gesundheitsplattform dacadoo in Zürich und Boston, bei der mittels Computer-Algorithmen ein Health-Score von 1 – 1.000 (superwoman or -man) aufgrund der drei Bereiche Lifestyle (Bewegung, Ernährung, Stress und Schlaf), Körper (biometrische Eigenschaften) sowie Gefühle (mental wellbeing) berechnet wird (https://info.dacadoo.com/). Für AOK-Versicherte, die beim dacadoo-Programm „mobil vital“ mitmachen, zahlt die Kasse 1 Jahr lang die dacadoo-Abokosten von 4,99 Euro monatlich. Und damit ist die Idee des gläsernen Patienten Wirklichkeit geworden.

Es wird auch heute von vielen Akademikern hervorgehoben, dass mittels speziellen Algorithmen die Forscher und Konzerne in Zukunft Datenströme auswerten können, um Muster herauszufiltern, die Hinweise auf Krankheitsursachen oder die Wirksamkeit von Medikamenten geben [39]. Durch digitale Programme sollen chronisch Kranke zum Beispiel ihren Diabetes in den Griff bekommen, eben eine personalisierte Medizin

maßgeschneidert für jeden Patienten. Beratungsfirmen wie McKinsey sprachen gar von Einsparmöglichkeiten im Gesundheitswesen von 300 – 450 Milliarden Dollar, die dann vermutlich unter den Großkonzernen aufgeteilt werden.

Die Digitalisierung des Gesundheitswesens birgt aber auch Gefahren: Computer und medizinische Geräte von Ärzten und Kliniken sind schlecht geschützt, was die Krankenhäuser zur leichten Beute für Hacker – und erpressbar – macht [40]. Im Geschäft mit den Sicherheitslücken konkurrieren zunehmend IT-Firmen, Nachrichtendienste und Kriminelle um die Schwachstellen der Computerprogramme, wie das die Cyberattacke WannaCry gezeigt hat [41, 42]. In der Schweizer Ärztezeitung wurde bereits eindringlich auf gefährliche Verschlüsselungsprogramme (Ransomware) aufmerksam gemacht, die den Computer sperren oder darauf befindliche Daten verschlüsseln, und erst wieder freigegeben werden, wenn ein Lösegeld bezahlt wird [43]. Trotz großen Bedenken in der Datensicherheit, wird eHealth auch von akademischen Institutionen stark propagiert [39, 44]: So schreibt Antoine Geissbuhler [39] im Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW): „Durch die Auswertung von „Big Data“ können wir unsere wissenschaftlichen Kenntnisse erweitern, die Gesundheitsversorgung besser personalisieren und unsere Gesundheitssysteme genauer steuern“. (...) „Dank der Masse an digitalen Daten, die zum Verbessern der Algorithmen zur Verfügung stehen, und der exponentiellen Erhöhung der Rechenleistung der Computer erlebt die künstliche Intelligenz eine Renaissance“. (...) „Neue Software reproduziert oder übertrifft bestimmte menschliche Fähigkeiten, insbesondere im Zusammenhang mit der Informationsverarbeitung“.

Algorithmen und künstliche Intelligenz vs. „analoge“ Begegnung

Giovanni Maio [45] hält demgegenüber fest: „Die Behandlung des kranken Menschen folgt zunehmend den gedanklichen Vorgaben der industriellen Produktion“. (...) „Die Kernqualifikation eines Arztes liegt (jedoch) im gekonnten Umgang mit Komplexität, in der Bewältigung von Unsicherheit, in der professionellen Handhabung von Unwägbarkeiten und durch diese Qualifikationen hindurch letzten Endes in der sorgsamen Erkundung dessen, was für den konkreten Patienten das Beste ist“. (...) “Zu Ende gedacht liegt der Wert des Behandelns somit nicht – wie bei der Produktion – im perfekten Schema, sondern im behutsamen Herausfinden dessen, was dem Kranken dient“. Oder wie es die Ärztin Katharina Gross-Meier [46] ausgedrückt hat: „Ärztin/Arzt sein ist ein Beziehungsberuf, und keine noch so phantastische Technologie kann die direkte (analoge) Begegnung ersetzen. Gesundheit ist keine Ware, kein Konsumgut, welches bei Verlust online wieder eingekauft werden kann!“

Bernhard Lown [47], US-amerikanischer Kardiologe und Nobelpreisträger, meinte dazu in seinem Buch „Die verlorene Kunst des Heilens“: „Das gegenwärtige System der sogenannten „gemanagten“ Gesundheitsfürsorge beraubt nicht nur Ärzte ihrer beruflichen Zuständigkeit, sondern auch – und das ist noch viel schlimmer – die Patienten ihrer Persönlichkeit“. (...) „Während wir der Globalisierung entgegeneilen, leben viel zu viele Menschen auf der Welt in einer quälenden, erbarmungslosen Armut, die sie ihrer Menschenwürde beraubt und einem frühen Grab zutreibt“. Gemäß Weltbank lebten 2013 fast 800 Millionen Menschen unterhalb der Armutsgrenze (1,90 US-Dollar pro Tag, kaufkraftbereinigt) – das sind 11% der Weltbevölkerung, und Anfang März dieses Jahres wandte sich der UNO-Nothilfekoordinator Stephen O’Brien mit der eindringlichen Warnung an die Öffentlichkeit: „Die Welt steht vor der größten humanitären Katastrophe seit dem Zweiten Weltkrieg“ an die internationale Gemeinschaft [48]. Rund 20 Millionen Menschen in den vier Krisenstaaten Nigeria, Süd-Sudan, Jemen und Somalia drohe der Hungertod, meinte O’Brien. Die Vereinten Nationen würden bis Mitte dieses Jahres 4,4 Milliarden Dollar benötigen, um das Schlimmste zu verhindern. Ohne koordinierte globale Anstrengungen werden die Menschen einfach verhungern, sagte der Brite. Ein Pappenstiel, würde man denken, angesichts des geschätzten Reichtums der 10 reichsten Männer auf der Welt von

612 Milliarden US-Dollar (https://www.forbes.com/billionaires).

Das Geld ist vorhanden, aber ...

Zu seinem 30-jährigen Bestehen hat die renommierte amerikanische Wirtschaftszeitschrift Forbes in diesem Frühjahr die Milliardäre erneut gezählt und konnte insgesamt 2.043 Milliardäre mit einem Gesamtvermögen von 7,7 Billionen US-Dollar ausfindig machen – 233 mehr als vor einem Jahr [49]. Das Geld ist vorhanden, aber ungleich verteilt. Die Schere zwischen arm und reich geht immer weiter auseinander: Gemäß Oxfam, einem international tätigen unabhängigen Verbund von verschiedensten Entwicklungsorganisationen, besitzt das reichste Prozent der Weltbevölkerung mehr als 50% des Weltvermögens – mehr als die restlichen 99% zusammen. In Deutschland besitzen 36 Milliardäre so viel Vermögen (297 Milliarden US-Dollar) wie die ärmere Hälfte der Bevölkerung, das heißt das reichste Prozent besitzt ein Drittel des gesamten Vermögens [50].

Fazit

Eine gute Medizin ist sehr wohl bezahlbar, das Geld wäre vorhanden! Wir könnten vieles auch günstiger haben, wenn es denn nur gewollt wäre. Die Prävention, zum Beispiel bei der Tabak-Epidemie, kommt auf lange Sicht billiger als die Kosten der durch die Tabak-Epidemie verursachten Erkrankungen. Die Prüfung und Anwendung von neuen (aber auch „alten“) Medikamenten sollte neu überdacht werden, alle Prüfpläne und Studiendaten, aber auch finanziellen Verbindungen zwischen Pharmaindustrie und Ärzteschaft müssen offengelegt werden, schließlich werden die Gewinne der Pharmaindustrie durch die Gelder der Allgemeinheit wie Steuern und Krankenkassen bezahlt. Das Gesundheitssystem muss wieder sozialer ausgerichtet werden; der freie Markt funktioniert nicht im Gesundheitswesen, nicht zuletzt da sich der Mensch und seine Betreuung nicht standardisieren lassen. Wir betreuen keine Kunden, sondern Patienten, die in der Not bzw. wegen Symptomen die Arztpraxis oder ein Krankenhaus aufsuchen. Sie verdienen eine dem neuesten Stand der Forschung entsprechende Behandlung zu erträglichen Preisen sowie eine menschliche, sozialverträgliche Betreuung und Anteilnahme unabhängig von ihrem Einkommen. Das Gesundheitswesen darf nicht weiter zu einem Gesundheitsmarkt verkommen, wo sich Großkonzerne und Beratungsfirmen an kranken Menschen bereichern. Gesundheit ist eben keine Ware oder ein Konsumgut, welches bei Verlust online wieder eingekauft werden kann. Der Arztberuf ist ein Beziehungsberuf, und keine noch so phantastische Technologie oder Algorithmus kann die direkte „analoge“ Begegnung ersetzen.

Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Literatur

[1] *Enz W.* Gesundheitskosten steigen fast überall zügig. Neue Zürcher Zeitung. 2017; *22:* 25.

[2] *Hehli S.* Gesundheitskosten steigen ungebremst weiter. Neue Zürcher Zeitung. 2017; *13:* 15.

[3] *Statistisches Bundesamt.* Gesundheitsausgaben im Jahr 2015 um 4,5% gestiegen. https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2017/02/PD17_061_23611pdf.pdf?__blob=publicationFile, Pressemitteilung vom 21. Februar 2017 – 61/17. 2017.

[4] *OECD/EU.* Health at a glance: Europe 2016 – State of health in the EU cycle. Paris: OECD Publishing; 2016. http://dx.doi.org/.

[5] *Madörin M.* Ökonomisierung des Gesundheitswesens – Der Kostendruck auf das Gesundheitswesen und auf die Pflege. 1-26. Zürcher Hochschule für Angewandte Wissenschaften (ZHAW); 2014. p. 1-26.

[6] *Blendon RJ, Benson JM, Hero JO.* Public trust in physicians – U.S. medicine in international perspective. N Engl J Med. 2014; *371:* 1570-1572.

[7] *Bundesamt für Statistik.* Kosten und Finanzierung des Gesundheitswesens 2015. https://www.bfs.admin.ch/bfs/de/home/statistiken/gesundheit/kosten-finanzierung.assetdetail.2360359.html; 2017.

[8] *Zulauf D.* Aktionäre im Dividendenrausch. Ostschweiz am Sonntag; 26. März 2017. p. 9.

[9] *Kirchgässner G, Gerritzen B.* Leistungsfähigkeit und Effizienz von Gesundheitssystemen: Die Schweiz im internationalen Vergleich. Gutachten zuhanden des Staatssekretariats für Wirtschaft SECO. http://dievolkswirtschaft.ch/content/uploads/2011-04/16D_Gerritzen.pdf; 2011.

[10] *Schlup J, Wille N.* Den Nutzenzuwachs kennen, um den Kostenzuwachs zu bewerten. Schweiz Arzteztg. 2017; *98:* 984-985.

[11] *Baumol W.J.* The cost disease – why computer get cheaper and health care doesn't. New Haven – London: Yale Press; 2012.

[12] *Maio G.* Geschäftsmodell Gesundheit – Wie der Markt die Heilkunst abschafft. 4514 edition. Berlin: Suhrkamp Taschenbuch; 2014.

[13] *Voigt B.* Spitäler stecken im Überlebenskampf. NZZ am Sonntag. 5. März 2017. p. 29.

[14] *Neuhaus C.* Hirslanden offeriert Zürcher Stadtspitäler zu führen. NZZ am Sonntag. 26. März 2017. p. 13.

[15] *Honegger L.* Wie der südafrikanische Rupert-Clan in der Schweiz mit Zigaretten und Spitälern Millionen verdient. Aargauer Zeitung. 24. Mai 2016.

[16] *Möhr P.* Personalisierte Medizin und ihre Triebkräfte. Schweiz Arzteztg. 2016; *97:* 1018-1020.

[17] *Grundlehner W.* Stete Gewinne mit seltenen Krankheiten. Neue Zürcher Zeitung. 5. August 2013.

[18] *Stalder H.* Personalisierte Medizin vs. personalisierte Medizin. Schweiz Arzteztg. 2017; *98:* 508.

[19] *Grolle J.* Kampf gegen die Atemnot. Der Spiegel. 14. August. 2015.

[20] *Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Dřevínek P, Griese M, McKone EF, Wainwright CE, Konstan MW, Moss R, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Rowe SM, Dong Q, Rodriguez S, Yen K, Ordoñez C, Elborn JS; VX08-770-102 Study Group.* A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. N Engl J Med. 2011; *365:* 1663-1672.

[21] *Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, Colombo C, Davies JC, De Boeck K, Flume PA, Konstan MW, McColley SA, McCoy K, McKone EF, Munck A, Ratjen F, Rowe SM, Waltz D, Boyle MP; TRAFFIC Study Group; TRANSPORT Study Group.* Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. N Engl J Med. 2015; *373:* 220-231.

[22] *Mayer M.* Lumacaftor-ivacaftor (Orkambi) for cystic fibrosis: behind the "breakthrough". Evid Based Med. 2016; *21:* 83-86.

[23] *Jones AM, Barry PJ.* Lumacaftor/ivacaftor for patients homozygous for Phe508del-CFTR: should we curb our enthusiasm? Thorax. 2015; *70:* 615-616.

[24] *Quan JM, Tiddens HA, Sy JP, McKenzie SG, Montgomery MD, Robinson PJ, Wohl ME, Konstan MW; Pulmozyme Early Intervention Trial Study Group.* A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. J Pediatr. 2001; *139:* 813-820.

[25] *Boyle MP, Bell SC, Konstan MW, McColley SA, Rowe SM, Rietschel E, Huang X, Waltz D, Patel NR, Rodman D; VX09-809-102 Study Group.* A CFTR corrector (lumacaftor) and a CFTR potentiator (ivacaftor) for treatment of patients with cystic fibrosis who have a phe508del CFTR mutation: a phase 2 randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2014; *2:* 527-538.

[26] *Götzsche PC.* Tödliche Medizin und organisierte Kriminalität – Wie die Pharmaindustrie das Gesundheitswesen korrumpiert. München: RIVA-Verlag; 2015.

[27] *Barben J.* Brisante Enthüllungen aus der Pharmaindustrie. Kampf gegen „gefräßige" Ärzte. Schweiz Arzteztg. 2016; *97:* 564-568.

[28] *Angell M.* Der Pharma-Bluff. Wie innovativ die Pillenindustrie wirklich ist. Bonn/Bad Homburg: KomPart; 2005.

[29] *Kreiss C.* Gekaufte Forschung. Wissenschaft im Dienste der Konzerne. Berlin: Europa Verlag; 2017.

[30] *Weiss H.* Korrupte Medizin. Ärzte als Komplizen der Konzerne. Köln: Klepenheuer und Witsch; 2008.

[31] *Feldges D.* Pharmaunternehmen im Kreuzfeuer. Neue Zürcher Zeitung. 31. März 2016.

[32] *Feldges D.* Novartis unter dreifachem Verdacht. Neue Zürcher Zeitung. 31. März 2016;. p. 28.

[33] *Binswanger M.* Sinnlose Wettbewerbe. Warum wir immer mehr Unsinn produzieren. Freiburg im Breisgau: Herder; 2010.

[34] *Goldacre B.* Die Pharmalüge. Wie Arzneimittelkonzerne Ärzte irreführen und Patienten schädigen. Köln: Kiepenheuer und Witsch; 2013.

[35] *Barben J.* Tabaklobby und Kinderfänger – wie cool ist rauchen wirklich. Teil 1: Tabakepidemie, Werbung und Manipulation. Schweiz Med Forum. 2011; *11:* 370-375.

[36] *Barben J.* Tabaklobby und Kinderfänger – wie cool ist rauchen wirklich. Teil 2: Passivrauchen und Strategien der Tabakindustrie. Schweiz Med Forum. 2011; *11:* 389-393.

[37] *Rosenbach M, Schmergal C, Schmundt H.* Total Vermessen. Wir werden gläserne Patienten – und hoffen auf ewige Gesundheit. Der Spiegel. 5. Dezember 2017.

[38] *Schweizerische Depeschenagentur (SDA).* Google und Glaxo gründen Firma für Bioelektronik. Neue Zürcher Zeitung. 2. August 2017.

[39] *Geissbuhler A.* eHealth: Wohin führt uns die Digitalisierung des Gesundheitswesens. SAMW Bulletin No 1. Bern: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW); 2017.

[40] *Lindner M.* Hacker im Spital. NZZ am Sonntag. 5. Februar 2017. p. 53.

[41] *Langer M-A.* Das Geschäft mit Sicherheitslücken. Neue Zürcher Zeitung. 16. Mai 2017. p. 25.

[42] *Galye D, Topping A, Sample I, Marsh S, Dodd V.* NHS seeks to recover from global cyber-attack as security concerns resurface. https://www.theguardian.com/society/2017/may/12/hospitals-across-england-hit-by-large-scale-cyber-attack. The Guardian. 13 Mai. 2017.

[43] *Lamia P.* Ransomware auch im Gesundheitswesen. Schweiz Arzteztg. 2016; *97:* 1708-1709.

[44] *Fischer M, Hafen E, Jellito J, Kaiserwerth M, Kossmann D, Marchiori C, et al.* Big Data im Gesundheitswesen. Bern: Akademien der Wissenschaften Schweiz; 2015.

[45] *Maio G.* Den kranken Menschen verstehen. Für eine Medizin der Zuwendung. Freiburg im Breisgau: Herder; 2017.

[46] *Gross-Meier K.* Leserbrief. Neue Zürcher Zeitung. 21. März 2017.

[47] *Lown B.* Die verlorene Kunst des Heilens. Stuttgart: Suhrkamp; 2004.

[48] *Urech F.* Die hausgemachte Hungerkrise. Am Ursprung des Hungers in Afrika steht vorab das Ver-

sagen der politischen Eliten. Neue Zürcher Zeitung. 16. März 2017.

[49] *Dolan KA.* Forbes 2017 billionaires list: meet the richest people on the planet. https://www.forbes.com/sites/kerryadolan/2017/03/20/forbes-2017-billionaires-list-meet-the-richest-people-on-the-planet/#185b28462ff0; 20. März 2017.

[50] *Oxfam.* 8 Männer besitzen so viel wie die ärmere Hälfte der Weltbevölkerung. https://www.oxfam.de/ueber-uns/aktuelles/2017-01-16-8-maenner-besitzen-so-viel-aermere-haelfte-weltbevoelkerung; 16. Januar 2017.

Prof. Dr. med. Jürg Barben
Leitender Arzt Pneumologie/
Allergologie & CF-Zentrum
Ostschweizer Kinderspital
Claudiusstraße 6
9006 St. Gallen
Schweiz
juerg.barben@kispisg.ch

Übersicht
Review

Atemwegs- und Lungenkrankheiten, Jahrgang 44, Nr. 4/2018, S. 183-193

Einführung des Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose in Deutschland

O. Sommerburg[1,2]

[1]Sektion für Pädiatrische Pneumologie & Allergologie und Mukoviszidose-Zentrum, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Heidelberg, [2]Zentrum für Translationale Lungenforschung Heidelberg (TLRC), Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL), Heidelberg

Schlüsselwörter
Mukoviszidose – Neugeborenen-Screening – pankreatitisassoziiertes Protein – immunreaktives Trypsinogen – Tracking

Key words
cystic fibrosis – newborn screening – pancreatitis associated protein – immunoreactive trypsinogen – tracking

Einführung des Neugeborenen-Screenings auf Mukoviszidose in Deutschland

Vor mittlerweile mehr als einem Jahr wurde am 01.09.2016 das Neugeborenen-Screening (NGS) auf Mukoviszidose (Cystische Fibrose, CF) in Deutschland eingeführt. Die frühzeitige Diagnose kleiner CF-Patienten lässt erhebliche Verbesserungen für die Behandlung erwarten und eröffnet die Möglichkeit einer präsymptomatischen Therapie. Aufgrund klarer Vorgaben durch den Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) sind kaum Schwierigkeiten bei der Umsetzung aufgetreten. Für die Informationsschrift und die Einverständniserklärung bestehen aber durch das Gendiagnostikgesetz höhere Anforderungen als für das bisherige NGS. Auch die Befundübermittlung und die Initiierung der Konfirmationsdiagnostik werden, verglichen mit den bisherigen Zielerkrankungen, in anderer Weise umgesetzt und stellen deshalb Geburtshelfer, Hebammen, Pädiater und Hausärzte vor neue Aufgaben. Leider wurde in Deutschland mit Einführung des CFNGS kein einheitliches Tracking-System eingeführt, was aber unabdingbare Voraussetzung für jedes erfolgreiche NGS-Programm ist. Aus diesem Grund muss jeder Arzt bzw. jede Hebamme in der Informationskette vom Labor über den Einsender bis zu den CF-Zentren den Eltern nachgehen, die über ein positives CFNGS-Resultat informiert wurden, jedoch mit ihrem Kind nicht zur Konfirmationsdiagnostik erschienen sind, bis die Diagnose CF bestätigt oder ausgeschlossen wurde. Es ist deshalb wichtig, die Abläufe des CFNGS zu kennen und eigene Schlussfolgerungen für die tägliche Arbeit zu ziehen.

Implementation of newborn screening for cystic fibrosis in Germany

One year ago, on September 1, 2016, the newborn screening (NBS) program for cystic fibrosis (CF) was introduced in Germany. The early diagnosis will result in significant improvements in CF care of young patients and gives the opportunity for a pre-symptomatic treatment. The clear instructions given by the Federal Joint committee (G-BA) prevented initial difficulties after implementation. However, due to the German Gene Diagnostic Act there are higher requirements for the information of parents and for the informed consent for CFNBS when compared to other target diseases included in the German newborn screening program. Also the reporting of the CFNBS results and the initiation of confirmatory diagnostic will be different resulting in new challenges for obstetricians, midwives, pediatricians and family doctors. Unfortunately, no uniform tracking system was implemented in Germany when the CFNBS program was started. Therefore, each physician or midwife in the information chain from the lab over obstetric hospitals to the CF centers must be alert to follow up parents who did not appear for confirmatory diagnostics in spite of a positive CF screening result of their child until the diagnosis CF is confirmed or excluded. It is important for all professionals to know the procedures of the CFNBS and to draw conclusions for the daily work.

Am 01.09.2016 wurde das Neugeborenen-Screening (NGS) auf Mukoviszidose (Zystische Fibrose, Cystic Fibrosis, CF) auch in Deutschland eingeführt [1]. Die CF gilt als häufigste multisystemisch verlaufende, tödliche Erkrankung bei Kaukasiern. 90% der Morbidität und Mortalität werden durch die Lungenbeteiligung verursacht. Wie neuere Untersuchungen im Rahmen einer Pilotstudie zum CF-Neugeborenen-Screening (CFNGS) zeigen konnten, liegt derzeit die Anzahl von Neugeborenen mit CF in Deutschland bei etwa 1 : 4.500 [2]. Davon ausgehend ist mit einer Zahl gesunder

© 2018
Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle
ISSN 0341-3055
DOI 10.5414/ATX02283

Anlageträger von 2 – 3% der Bevölkerung zu rechnen. Die mittlere Lebenserwartung der etwa 8.500 in Deutschland lebenden CF-Patienten liegt heute bereits über 40 Jahre. Das hat in den letzten Jahren bereits dazu geführt, dass es mehr CF-Patienten im Erwachsenenalter als solche im Kindes- und Jugendalter gibt. Die sich durch das CFNGS eröffnende Möglichkeit einer präsymptomatischen Therapie wird die Lebenserwartung der CF-Patienten weiter steigen lassen. Zudem stehen heute mit den ersten zugelassenen mutationsspezifischen Therapien bereits kausale Behandlungsoptionen für eine Reihe von CF-Patienten zur Verfügung [3, 4].

Diagnose der CF

Die diagnostische Abklärung einer CF wurde bisher bei entsprechender klinischer Symptomatik oder positiver Familienanamnese (z.B. Geschwisterkind mit CF) veranlasst. Viele der klinisch diagnostizierten CF-Patienten (Median des Diagnosealters in Deutschland im ersten Lebensjahr) weisen zu diesem Zeitpunkt allerdings bereits Zeichen der Erkrankung, wie Untergewicht und Lungenschädigungen auf [5]. Die Diagnose wird aber letztlich durch den Nachweis einer CFTR-Funktionsstörung und zweier krankheitsverursachender *CFTR*-Mutationen gestellt (z.B. [6]). Für den Nachweis der CFTR-Funktionsstörung ist der Schweißtest die Standardmethode, welcher heute als Pilocarpin-Iontophorese mit Bestimmung der Chlorid-Konzentration im Schweiß durchgeführt wird. Das Chlorid im Schweiß ist bei CF-Patienten charakteristisch auf über 60 mmol/l erhöht. Gesunde weisen hingegen ein Schweiß-Chlorid von unter 30 mmol/l auf. Bei Patienten, deren Schweiß-Chlorid im Intermediärbereich von 30 – 60 mmol/l liegt, kann ebenfalls eine CFTR-Funktionsstörung bestehen, allerdings mit einer Restfunktion, bei der zum großen Teil noch eine Pankreassuffizienz bestehen kann und die oft auch einen milderen Verlauf bezüglich der Lungenerkrankung erwarten lässt. Weiterführende Untersuchungen der CFTR-Funktion mittels nasaler Potenzialdifferenz-Messung oder durch Messungen an Rektumschleimhautbiopsaten in der Ussing-Kammer können für unklare Fälle bzw. zum Nachweis einer CFTR-Restfunktion herangezogen werden, sind jedoch nur an Referenzzentren verfügbar [7]. Aufgrund der Entwicklung mutationsspezifischer Therapien [3, 4] sollte heute bei jedem Patienten eine vollständige Abklärung des *CFTR*-Genotyps angestrebt werden. Die exokrine Pankreasinsuffizienz wird durch Messung der Pankreaselastase im Stuhl nachgewiesen.

Allgemeines zum CF-Neugeborenen-Screening

Durch CFNGS-Programme in anderen Ländern konnte bereits vor 10 – 15 Jahren gezeigt werden, dass durch CFNGS diagnostizierte CF-Patienten im Vergleich zu klinisch diagnostizierten CF-Patienten ein besseres Gedeihen, eine bessere Lungenfunktion und auch eine verlängerte Überlebensrate aufweisen [8, 9, 10, 11, 12]. Auch die Belastung durch die Therapie scheint bei gescreenten im Vergleich zu nicht gescreenten CF-Patienten reduziert zu sein [9, 12]. In einer Publikation aus Großbritannien konnte zudem gezeigt werden, dass ein CFNGS-Programm für das Gesundheitssystem eines Landes auf lange Sicht sogar ökonomisch sinnvoll ist [13].

Für das CFNGS gibt es jedoch kein einheitliches Screening-Protokoll. Vielmehr wurden über die Jahre unterschiedliche CFNGS-Protokolle entwickelt, die den Anforderungen des jeweiligen Landes hinsichtlich Sensitivität, Spezifität, positivem Vorhersagewert (positive predictive value, PPV) sowie den ethischen und ethnischen Gegebenheiten entsprechen. Allen CFNGS-Protokollen gemeinsam ist jedoch die erste Screening-Stufe mit Bestimmung des immunreaktiven Trypsinogens (IRT) im Trockenblut [14]. Weil eine Bestimmung des IRT für die Detektion der CF aber zu unspezifisch ist, ist eine zweite Protokollstufe zur Erhöhung des PPV notwendig [15]. Als einfachste Lösung kann diese zweite Untersuchung in Form einer zweiten IRT-Bestimmung aus einer im Abstand von 3 – 4 Wochen nach Geburt abgenommenen Trockenblutkarte realisiert werden (IRT-IRT-Protokoll) (Abb. 1A) [15]. Dieses rein biochemische Protokoll wird heute noch immer in einigen Ländern, wie zum Beispiel Russland, angewendet. Ein IRT-IRT-Protokoll hat aber den Nachteil der

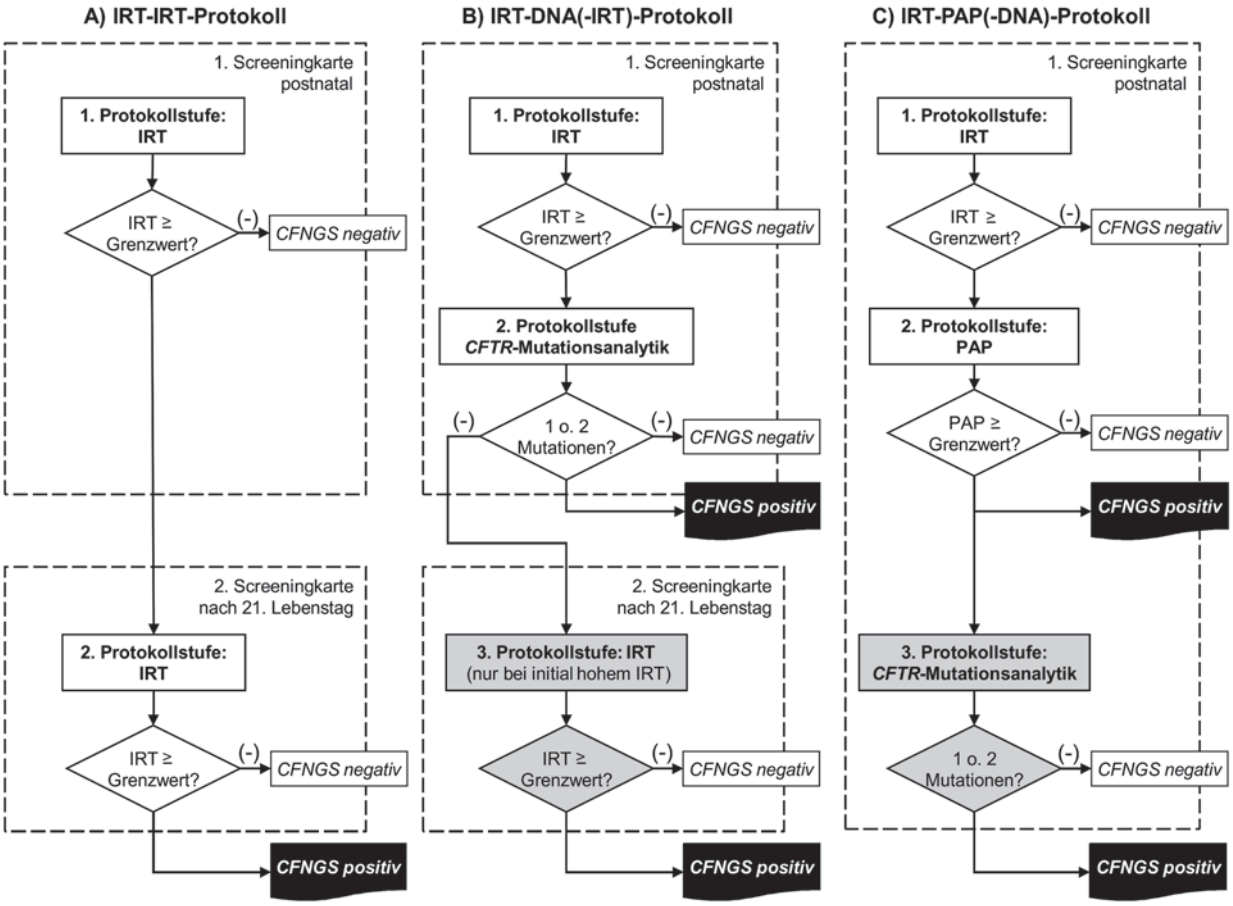

Abb. 1. CF-Screening-Protokolle: A: Rein biochemisches IRT-IRT-Protokoll. B: IRT(-DNA)-Protokoll, C: IRT-PAP-Protokoll. Die grau unterlegten Felder illustrieren modifizierte Varianten der jeweiligen Protokolle. Die gestrichelten Felder stellen dar, aus welcher Screening-Karte die jeweiligen Bestimmungen erfolgen. IRT = Immunreaktives Trypsinogen, PAP = pankreatitisassoziiertes Protein, *CFTR* = Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator, P. = Perzentile, CFNGS = CF-Neugeborenen-Screening.

Notwendigkeit einer zweiten Blutentnahme, was nicht in allen Ländern umsetzbar ist. Auch benötigt ein solches Protokoll ein gutes Tracking-System, welches dafür sorgt, dass nach positiver, erster IRT-Bestimmung auch die zweite IRT-Bestimmung ordnungsgemäß durchgeführt wird.

Seit den 1990er Jahren kann auch die Bestimmung von *CFTR*-Mutationen als zweite Stufe genutzt werden (IRT-DNA-Protokoll) (Abb. 1B) [16]. Dabei wurde anfangs zunächst nur auf die *CFTR*-Mutation F508del untersucht, was aber nur in den Ländern und Regionen mit einem relativ hohen Anteil an CF-Patienten mit dieser *CFTR*-Mutation sinnvoll ist. Mit den Jahren stieg die Anzahl der bekannten *CFTR*-Mutationen. Dadurch bestand wiederum die Möglichkeit, die Auswahl an *CFTR*-Mutationen für das CFNGS an die Population eines Landes oder einer Region anzupassen. Heute ist das IRT-DNA-Protokoll das weltweit am häufigsten eingesetzte CFNGS-Protokoll und gilt deshalb hinsichtlich Sensitivität, Spezifität und PPV als Maßstab [17]. Einer der Nachteile des IRT-DNA-Protokolls ist jedoch, dass damit auch die NG detektiert werden, die Anlageträger für eine der gesuchten *CFTR*-Mutationen sind, allerdings keine CF-Erkrankung aufweisen. In vielen Ländern wird die Detektion von diesen heterozygoten Anlageträgern jedoch als Vorteil gesehen, da Eltern das Wissen nach einer genetischen Beratung und oft auch nach einer eigenen Untersuchung auf *CFTR*-Mutationen in ihre Entscheidung, ein weiteres Kind zu bekommen, einfließen lassen können. In Deutschland ist jedoch ein NGS, bei dem heterozygote Anlageträger diagnostiziert werden können, nach dem Gendiagnostikgesetz verboten, sodass die

Tab. 1. Unterschiedliche CF-Screening-Protokolle mit methodenspezifischen Vor- und Nachteilen. Die Auswahl des Protokolls für ein CFNGS-Programm muss den populationsspezifischen Anforderungen, den gesetzlichen Regelungen sowie den ethischen und ethnischen Besonderheiten des Landes/der Region entsprechen, in der das Protokoll Anwendung finden soll. Graduierung: + ausreichend, ++ befriedigend, +++ gut, ++++ sehr gut, – ungenügend. CFSPID = „CF Screening Positive, Inconclusive Diagnosis“.

Protokoll	Sensitivität	PPV	Sensitivität in heterogenen Populationen	Vermeidung der Detektion von CFSPID	Vermeidung der Detektion von heterozygoten Anlageträgern
IRT/IRT	+	++	+++	+++	++++
IRT/DNA (limitiertes Mutationspanel)	++	++	+	++	+
IRT/DNA/IRT (limitiertes Mutationspanel)	+++	+++	++	++	+
IRT-DNA (erweitertes Mutationspanel)	+++	+++	++	–	–
IRT-DNA (maximale CFTR-Mutationsanalytik)	++++	++	+++	–	–
IRT-PAP	++	–	++	+++	++++
IRT-PAP-DNA	++	++++	++	+++	++

Verwendung eines CFNGS-Protokolls mit der Suche nach *CFTR*-Mutationen nur unter sehr strengen Bedingungen möglich ist [18]. Mit der immer größer werdenden Anzahl nachweisbarer *CFTR*-Mutationen und der entsprechenden Anpassung der *CFTR*-Mutations-Panel in den Protokollen einiger Länder nahm allerdings auch die Zahl der Fälle zu, in denen zwar *CFTR*-Mutationen nachgewiesen werden konnten, bei denen sich aber die klinische Diagnose der CF im Anschluss sehr schwierig gestaltet [17]. In vielen Fällen dieser positiv gescreenten NG handelt es sich um Kinder, die trotz des Nachweises zweier *CFTR*-Mutationen entweder gesund sind oder nur einen milden Verlauf der CF-Lungenerkrankung aufweisen und damit eigentlich nicht Ziel des CFNGS sind. In Europa wird für diese NG der Begriff CFSPID (CF screening positive, inconclusive diagnosis) verwendet [19]. In den USA bezeichnet man einen Teil dieser Kinder mit dem Begriff CRMS (CF related metabolic syndrome), wobei die Begriffe nur zum Teil synonym verwendet werden können [20]. Um die Detektion von CFSPID weitestgehend zu verhindern, wird in einigen Ländern (z.B. Schweiz, Großbritannien) die Zahl der *CFTR*-Mutationen, nach denen im CFNGS gesucht wird, bewusst begrenzt. Um die Sensitivität trotzdem auf einem hohen Niveau zu halten, werden solche IRT-DNA-Protokolle oft mit der Bestimmung eines zweiten IRT kombiniert (IRT-DNA-IRT, Variante) (Abb. 1B). Dabei bekommen meist die NG nach dem 21. Lebenstag eine zweite IRT-Bestimmung ähnlich dem IRT-IRT-Protokoll, bei denen keine *CFTR*-Mutationen nachgewiesen werden konnten, die initial aber ein besonders hohes IRT aufgewiesen hatten [21].

Im Jahre 2005 wurde durch Kollegen aus Frankreich ein weiteres, rein biochemisches CFNGS-Protokoll veröffentlicht, bei dem IRT in der ersten und pankreatitisassoziiertes Protein (PAP) in der zweiten Protokollstufe bestimmt werden (IRT-PAP-Protokoll) (Abb. 1C) [22]. Auch dieses Protokoll hat den Vorteil aller rein biochemischen CFNGS-Protokolle, dass keine gesunden Anlageträger von *CFTR*-Mutationen detektiert werden können. Ein spezifischer Vorteil des IRT-PAP-Protokolls liegt zudem in der wesentlich geringeren Detektion von NG mit CFSPID [23]. Der entscheidende Nachteil eines IRT-PAP- im Vergleich zu IRT-DNA-Protokollen ist jedoch ein deutlich schlechterer PPV. 2012 schlug deshalb eine niederländische Arbeitsgruppe vor, das IRT-PAP-Protokoll mit der Suche nach populationsspezifischen *CFTR*-Mutationen im dritten Schritt zu kombinieren, wodurch der Nachteil des niedrigen PPV behoben werden kann (IRT-PAP-DNA-Protokoll, Variante) (Abb. 1C) [23]. Allerdings werden dadurch dann doch wieder einige wenige NG detektiert, die heterozygot für *CFTR*-Mutationen, ansonsten jedoch gesund sind.

In Tabelle 1 sind die Vor- und Nachteile der drei CFNGS-Protokolltypen und ihrer

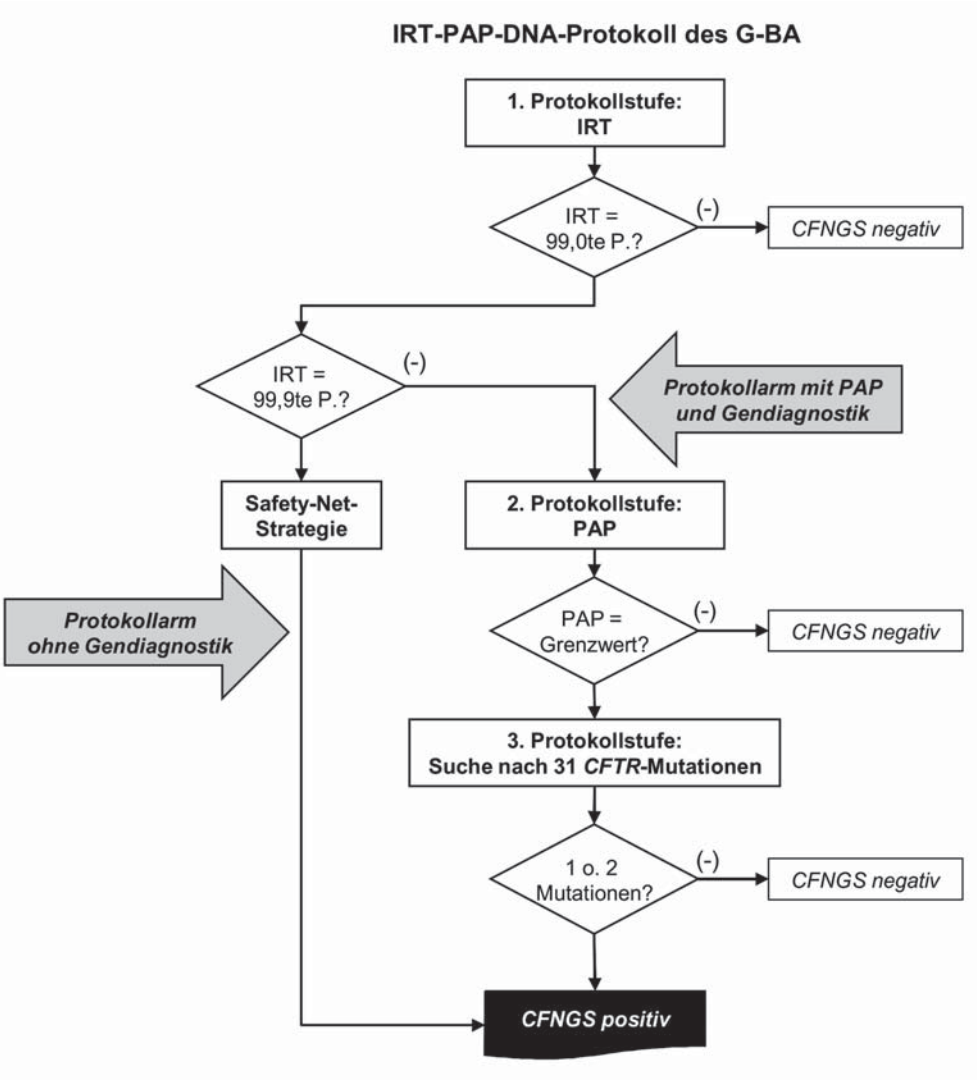

Abb. 2. Aktuelles, vom G-BA beschlossenes IRT-PAP/DNA-Protokoll für das Screening auf Mukoviszidose in Deutschland. Die grauen Pfeile illustrieren den Protokollarm mit und den ohne *CFTR*-Mutationsanalytik. IRT = Immunreaktives Trypsinogen, PAP = pankreatitisassoziiertes Protein, CFTR = Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator, P. = Perzentile, CFNGS = CF-Neugeborenen-Screening.

Varianten aufgeführt. Letztendlich bleibt festzuhalten, dass durch die Vielzahl der Möglichkeiten heute das CFNGS spezifisch an die Erfordernisse verschiedener Populationen angepasst werden kann.

Entwicklung des Screening-Protokolls für Deutschland

Die Entwicklung des deutschen CFNGS-Protokolls war in entscheidendem Maße durch die Diskussion geprägt, ob nach Inkrafttreten des Gendiagnostikgesetzes 2010 ein Screening nach populationsspezifischen *CFTR*-Mutationen mit den gesetzlichen Vorgaben in Deutschland vereinbar ist [18]. In den NGS-Zentren Dresden und Heidelberg wurde deshalb bereits im Jahre 2008 mit unabhängigen Studien begonnen, in denen das 2005 veröffentlichte IRT-PAP-Protokoll evaluiert und den Gegebenheiten in Deutschland angepasst werden sollte [2, 24, 25]. Zunächst war es von entscheidender Bedeutung zu zeigen, dass das IRT-PAP-Protokoll in der Lage ist, eine dem IRT-DNA-Protokoll vergleichbare Sensitivität zu erzielen [24, 25]. Da dies in der ursprünglich veröffentlichten Form nicht erreichbar war, wurde das IRT-PAP-Protokoll in Heidelberg dahingehend modifiziert, dass bei IRT-Werten über der 99,9. Perzentile auch bei negativem PAP das CFNGS als positiv gewertet wird (Safety Net). Dadurch konnte die Sensitivität

des IRT-PAP-Protokolls gesteigert werden, allerdings nur auf Kosten eines relativ niedrigen PPV [25]. Auch der PAP-Grenzwert wurde verändert: Statt der in der Originalstudie 2005 berichteten zwei IRT-abhängigen PAP-Grenzwerte wurde von diesen nur noch der niedrigere Grenzwert verwendet, was die Sensitivität erhöhte [22, 24, 25]. Bei der Festlegung des in Deutschland anzuwendenden CFNGS-Protokolls folgte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) diesem modifizierten Heidelberger IRT-PAP-Protokoll. Aufgrund des bereits erwähnten Problems eines niedrigen PPV bei rein biochemischen IRT-PAP-Protokollen nahm der G-BA jedoch auch den Vorschlag der niederländischen Kollegen auf und kombinierte das Heidelberger IRT-PAP-Protokoll mit einer dritten Protokollstufe, bei der das Trockenblut der IRT-PAP-positiven NG noch nach den 31 in Deutschland häufigsten pathogenen *CFTR*-Mutationen untersucht wird (Abb. 2). Nach Festlegung des G-BA sind aber NG, die in der ersten Protokollstufe bereits einen IRT-Wert über der 99,9. Perzentile hatten, schon als CFNGS-positiv zu werten und erhalten somit weder eine PAP-Bestimmung noch eine Analytik auf die 31 *CFTR*-Mutationen (Abb. 2). In den „Tragenden Gründen“ zu dieser Entscheidung gab der G-BA an, dass dadurch CF-Patienten mit seltenen *CFTR*-Mutationen, die nicht im Mutations-Panel des G-BA-Protokolls enthalten sind, nicht benachteiligt würden [26]. Man kann aber eher davon auszugehen, dass der G-BA damit vor allem dem Umstand entsprechen wollte, dass mit einem IRT-PAP-DNA-Protokoll auch heterozygote, gesunde NG detektiert werden. Mit dieser Variante des CFNGS-Protokolls erreichte der G-BA jedoch, dass durch den Safety-Net-Arm grundsätzlich zwei Möglichkeiten bestehen, dass ein NG positiv auf CF getestet werden kann und dass die Eltern durch Nichtmitteilung des detaillierten Befundes nicht erfahren, dass ihr Kind möglicherweise heterozygot für eine der 31 *CFTR*-Mutationen ist. Problematisch ist allerdings, dass durch diese Art der Verwendung des Safety-Net-Arms wieder mehr falsch-positive Befunde zu erwarten sind, die unter der Verdachtsdiagnose einer CF nach positivem CFNGS abgeklärt werden müssen [27]. Grundsätzlich zu hinterfragen ist auch die Tatsache, dass am Ende weniger als 30% der mit diesem CFNGS-Protokoll detektierten CF-Patienten eine *CFTR*-Mutationsanalytik im Rahmen des Screening-Prozesses erhalten [27].

Das deutsche CF-Neugeborenen-Screening 1 Jahr nach dessen Einführung

Aufklärung und Durchführung des CF-Neugeborenen-Screenings

Die CF ist die erste Zielerkrankung, welche als genetische Erkrankung im Sinne des Gendiagnostikgesetzes behandelt wird. Damit sind erhöhte Anforderungen bezüglich der Aufklärung verbunden, die für die bisherigen 14 Zielerkrankungen im NGS nach Inkrafttreten des Gesetzes nicht umgesetzt wurden, da diese Erkrankungen eine Art Bestandsschutz genießen. Für die CF gilt jedoch, dass nach den Vorgaben des Gendiagnostikgesetzes erstmals gesondert aufgeklärt werden muss, was bedeutet, dass es zu der zusammengefassten Aufklärung für die bisherigen 14 Zielerkrankungen einer zusätzlichen Elterninformation und Elterneinverständniserklärung auf einem gesonderten Blatt bedarf. In der Umsetzung zeigte sich, dass die Screening-Labore mit dieser Vorgabe verschieden umgegangen sind. Die meisten Labore legen weiterhin Wert auf einen einzelnen Bogen, der alle Elterninformationen und Einverständniserklärungen beinhaltet. Da man trotzdem die Vorgabe einer Extra-Aufklärung umsetzen wollte, hatten sich manche Labore damit beholfen, gefalzte und perforierte Versionen anzubieten, um die unterschiedlichen Schriftstücke im Bedarfsfall trennen zu können. Es gibt aber auch einzelne Labore, die der ursprünglichen Informationsschrift für das bisherige NGS einen kurzen Text für die CF als 15. Zielerkrankung hinzugefügt hatten. Es muss allerdings festgehalten werden, dass eine solche Version wahrscheinlich nicht gesetzes- und richtlinienkonform ist.

Die besonderen Anforderungen im Gendiagnostikgesetz schreiben auch vor, dass die Aufklärung durch einen Arzt erfolgen muss und nicht delegiert werden darf. Bei dem Arzt muss es sich allerdings nicht um einen Pädiater handeln, und der aufklären-

de Arzt benötigt auch nicht (wie vielfach fälschlicherweise gefordert) die Qualifikation zur fachgebundenen genetischen Beratung. Allerdings dürfen durch diese Vorgabe zum Beispiel Hebammen nicht über das CF-Screening aufklären, was in der praktischen Anwendung zu Problemen bei Geburten vor allem im ambulanten Bereich führt. Leider ist es auch aufgrund der Interpretation des Gendiagnostikgesetzes durch den G-BA noch nicht möglich, die Aufklärung für die CF nachträglich durch den Kinderarzt durchführen zu lassen und die Einverständniserklärung nachzureichen, um das Blut von der bereits für die anderen Zielerkrankungen abgenommenen Screening-Karte für das CFNGS zu verwenden. Wurde also vor der ersten Blutentnahme nicht über das CFNGS aufgeklärt, muss derzeit noch eine neue Blutentnahme erfolgen, wenn die Eltern ein CFNGS wünschen. Bisher existiert kein gesichertes Wissen darüber, ob sich dadurch Eltern gegen eine zweite Blutentnahme für das CFNGS entscheiden, es ist aber anzunehmen. Seitens der Screening-Kommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin und der Gendiagnostik-Kommission besteht jedoch Konsens darüber, dass hier eine andere Regelung notwendig ist. Es ist jedoch wichtig zu betonen, dass es in keinem Fall aufgrund eines fehlenden Elterneinverständnisses für das CFNGS zu einer Verschiebung des NGS auf die mittlerweile 15 Zielerkrankungen kommen sollte, um dadurch eine doppelte Blutentnahme zu vermeiden. Es muss dann nämlich befürchtet werden, dass Kinder mit metabolischen Erkrankungen, die sich früh und mit schweren Entgleisungen manifestieren (z.B. adrenogenitales Syndrom, Ahornsiruperkrankung), möglicherweise nicht rechtzeitig diagnostiziert werden. Grundsätzlich ist ein Nachholen des CFNGS noch bis zum 28. Lebenstag möglich. Gedacht war diese Ausweitung des Abnahmezeitpunkts sicherlich, um Kinderärzten die Möglichkeit zu geben, ein nicht durchgeführtes CFNGS bei der U3 (3. – 5. Lebenswoche) nachzuholen. Erfahrungsgemäß nimmt jedoch die Mehrzahl der Eltern das Angebot der U3 erst nach dem 28. Lebenstag wahr. Kritisch anzumerken ist an dieser Stelle auch, dass es derzeit keine dokumentierten Grenzwerte für den eingesetzten Parameter PAP für diesen Zeitraum gibt. Hierzu laufen allerdings in einigen NGS-Zentren bereits entsprechende Untersuchungen.

Informationsweitergabe bei positivem Screening-Befund auf Mukoviszidose

Nach Richtlinie des G-BA informiert bei positivem NGS-Befund das Labor den Einsender (Geburtsklinik oder Kinder- und Jugendarzt). Dieser steht dann in der Verantwortung, die Eltern des positiv auf CF gescreenten Kindes zu informieren (Abb. 3A). Die Mitteilung des Labors enthält keine Information darüber, in welchem Arm des CFNGS-Protokolls das Kind auffällig war. Auch die Messwerte für IRT und PAP werden nicht mitgeteilt, da bei Kenntnis des Protokolls auch hierüber auf die Durchführung einer Mutationsanalytik rückgeschlossen werden kann. Da bei einem positiven CFNGS-Befund im Vergleich zu den anderen Zielerkrankungen des NGS keine „Gefahr in Verzug“ besteht, ist beim CFNGS auch kein Abweichen von dem vorgegebenen Informationsweg möglich. Die Vorgabe, die Information ausschließlich dem Einsender zu übermitteln, ist kritisch zu sehen, weil die Erfahrungen der deutschen CFNGS-Pilotstudien gezeigt haben, dass die zu informierenden Eltern im Moment der Kontaktaufnahme nach positivem CFNGS-Befund einen erheblichen Informationsbedarf bezüglich der Erkrankung haben und bei der Organisation der Konfirmationsdiagnostik erheblicher Hilfe bedürfen. Es zeigt sich bereits jetzt, dass die mit der Befundübermittlung beauftragten Kollegen der einsendenden Kliniken die erforderliche Beratung nicht umfassend leisten können. Die Labore bieten zwar Listen an, aus denen CF-Zentren der Region entnommen werden können, an welche sich die Eltern zur Beratung und zur Konfirmationsdiagnostik ihres Kindes umgehend wenden können. Allerdings ist auch diese Maßnahme nicht ausreichend. Nicht zuletzt nach Einführung des CFNGS in der Schweiz konnte gezeigt werden, dass der Erstkontakt und das erste Gespräch mit den Eltern einen erheblichen Einfluss auf den Umgang mit der Erkrankung und mit dem kranken Kind hat [28]. Es wäre deshalb besser gewesen, wenn die vom G-BA vorgegebene Regelung ein Tracking

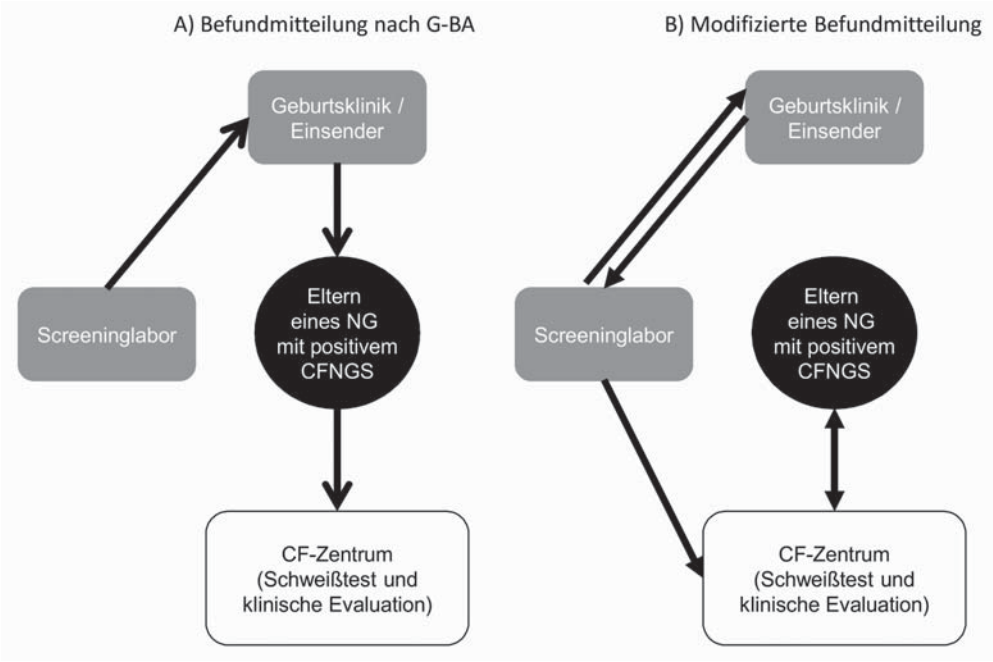

Abb. 3. Befundmitteilung beim CF-Screening. A: Befundmitteilung nach G-BA: Das Labor informiert im Falle eines positiven Screening-Befundes den Einsender, der dann die Eltern informiert. Die Eltern vereinbaren dann den Termin für die Konfirmationsdiagnostik im CF-Zentrum selbst. B: Modifizierte Befundmitteilung: Einige Labore geben den Eltern die Möglichkeit, sich vor Durchführung des CF-Screenings im Rahmen der Einverständniserklärung für eine direkte Form der Befundmitteilung durch einen CF-Arzt zu entscheiden. NG = Neugeborenes.

durch erfahrene CF-Ärzte vorgeschrieben hätte, die in der Lage sind, die Mitteilung des positiven CFNGS-Befundes und die Organisation der Konfirmationsdiagnostik von Anfang an kompetent und mit der entsprechenden Empathie durchzuführen. Einige Screening-Labore haben aus diesem Grund auf ihren Einverständniserklärungen für die Eltern die Möglichkeit geschaffen, ihre Zustimmung dazu zu geben, im Fall eines positiven CFNGS-Befundes durch einen Arzt des nächstgelegenen CF-Zentrums informiert zu werden. Praktisch sieht die Befundmitteilung dann allerdings so aus, dass zuerst wieder der Einsender durch das Labor informiert wird. Der Einsender kann dann aber dem Labor mitteilen, dass die Eltern eine direkte Information durch einen CF-Arzt wünschen, woraufhin das Labor dann das nächstgelegene CF-Zentrum informiert (Abb. 3B).

Konfirmationsdiagnostik nach positivem Neugeborenen-Screening auf Mukoviszidose

Die Konfirmationsdiagnostik nach positivem CFNGS sollte im Interesse der betroffenen Kinder und ihrer Eltern in einem CF-Zentrum durchgeführt werden. Unter dieser versteht man nämlich nicht nur den Schweißtest, der in einigen Kinderkliniken und Praxen von Kinderpneumologen zudem oft nur als Leitfähigkeitsmessung im Schweiß angeboten wird. Nach den Leitlinien zur Diagnose der CF erfordert die Konfirmationsdiagnostik eines positiv auf CF gescreenten Kindes eine Chlorid-Messung im Schweiß verbunden mit einer kompetenten klinischen Evaluation [6, 29, 30]. Die Durchführung des Schweißtests bei NG bedarf zudem einer erheblichen Expertise. Diese ist ausschließlich in den CF-Zentren sichergestellt, die eine ausreichende Zahl an Schweißtesten durchführen. Ohnehin gelingt der Schweißtest bei jungen Säuglingen oft erst nach der 3. Lebenswoche und wenn diese wenigstens 3.000 g wiegen. Aber auch trotz ausreichender Expertise und Beachtung der genannten Bedingungen müssen bei einigen jungen Säuglingen Schweißteste im zeitlichen Abstand wiederholt werden, weil nicht immer ausreichend Schweiß gewonnen werden kann. Gerade bei derartigen zeitlichen Verzögerungen bei der CF-Konfirmationsdiagnostik, aber auch bei grenzwertigen Befunden, ist die klinische Einschätzung des Kindes und die sen-

sible Führung der betroffenen Eltern durch einen erfahrenen CF-Arzt entscheidend, um allen Beteiligten traumatische Wochen durch eine verzögerte Diagnostik zu ersparen. Für den Fall, dass ein grenzwertiges Schweißtestergebnis vorliegt, können in Referenz-CF-Zentren weitere funktionelle Untersuchungen (z.B. Kurzschlussstrommessung an Rektumschleimhautbiopsat) veranlasst werden.

Wurde die CF-Erkrankung bei einem positiv gescreenten Kind bestätigt, so ist nach der Richtlinie des G-BA vorgesehen, dass das eventuell vorliegende Ergebnis der genetischen Untersuchung im Rahmen des CFNGS beim Labor erfragt werden kann. Allerdings steht diese, wie zuvor bereits erwähnt, nur bei weniger als 30% der durch das CFNGS diagnostizierten CF-Patienten zur Verfügung.

Trotz wiederholter Forderung der Screening-Kommission der DGKJ und anderer Gremien gelang es leider nicht, den G-BA davon zu überzeugen, mit Einführung des CFNGS auch ein verbindliches Tracking positiv gescreenter Kinder vorzuschreiben. Dieses hätte dafür sorgen können, dass allen positiven Screening-Befunden von einer zentralen Stelle so lange nachgegangen wird, bis die Konfirmationsdiagnostik abgeschlossen ist. Ein Jahr nach Beginn des CFNGS stellt sich dieses fehlende Tracking-System in einigen Regionen als großes Problem dar. Als einziges Bundesland kann Bayern auf ein organisiertes Tracking-System für das NGS verweisen. Aufgrund der vom G-BA festgelegten komplizierten Informationskette sowohl zu den Eltern als auch für die Rückmeldung der Ergebnisse der Konfirmationsdiagnostik an die Labore, fallen immer wieder positiv gescreente NG durch das Raster, die entweder gar keine oder keine vollständige Konfirmationsdiagnostik erhalten haben oder bei denen die Ergebnisse nicht rückgemeldet werden. So ist es nicht verwunderlich, dass in Bayern von fast 100% der positiv auf CF gescreenten NG ein Ergebnis der Konfirmationsdiagnostik und eine entsprechende Rückmeldung vorliegt, während das zum Beispiel im Einzugsgebiet des NGS-Zentrums Heidelberg nur bei etwa 50 – 60% dieser Kinder der Fall ist (unveröffentlichte Daten). Diese Zahlen konterkarieren jedoch das Ziel des CFNGS, weshalb hier dringender Nachbesserungsbedarf besteht.

Ist eine klinische Diagnose der Mukoviszidose noch notwendig?

Auch wenn eine fast vollständige Beteiligung am CFNGS erreicht wird, so ist damit zu rechnen, dass einige der positiv auf CF gescreenten Kinder keine Konfirmationsdiagnostik erhalten. Im Weiteren ist festzuhalten, dass ein NGS-Befund nicht mit einem Befund einer verlässlichen Diagnostik zu vergleichen ist. Zwar wird die Sensitivität des für Deutschland vorgesehenen CFNGS-Protokolls voraussichtlich bei sehr guten 96% liegen [2]; das heißt aber auch, dass es wie in jedem NGS einige falsch-negativ getestete NG geben kann. Zudem sind Lücken durch die zusätzliche Elterneinverständniserklärung und die Tatsache, dass diese nicht von Hebammen eingeholt werden darf, zu erwarten. Es ist somit weiter damit zu rechnen, dass es Kinder mit CF geben wird, die primär klinisch auffallen und bei denen die CF klinisch diagnostiziert werden muss. Solche CF-Patienten könnten dann (i) nicht gescreent sein, (ii) ein falsch-negatives Screening-Ergebnis gehabt haben oder aber (iii) positiv gescreent sein, jedoch ohne eine suffiziente Konfirmationsdiagnostik erhalten zu haben. Bei der CF gilt also noch mehr als bei jeder anderen Zielerkrankung aus dem NGS-Programm, dass man sich nicht auf die vollständige Durchführung und das negative Ergebnis des NGS verlassen darf, sondern die CF bei entsprechenden klinischen Symptomen weiterhin in die Differenzialdiagnose einbeziehen muss und die erforderliche Diagnostik einleiten sollte.

Interessenkonflikte

Der Autor gibt an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Literatur

[1] *Barben J, Castellani C, Dankert-Roelse J, Gartner S, Kashirskaya N, Linnane B, Mayell S, Munck A, Sands D, Sommerburg O, Pybus S, Winters V, Southern KW.* The expansion and performance of national newborn screening programmes for cystic fibrosis in Europe. J Cyst Fibros. 2017; *16:* 207-213.

[2] *Sommerburg O, Hammermann J, Lindner M, Stahl M, Muckenthaler M, Kohlmueller D, Happich M, Kulozik AE, Stopsack M, Gahr M, Hoffmann GF, Mall MA.* Five years of experience with biochemical cystic fibrosis newborn screening based on IRT/PAP in Germany. Pediatr Pulmonol. 2015; *50:* 655-664.

[3] *Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Dřevínek P, Griese M, McKone EF, Wainwright CE, Konstan MW, Moss R, Ratjen F, Sermet-Gaudelus I, Rowe SM, Dong Q, Rodriguez S, Yen K, Ordoñez C, Elborn JS, Group VXS; VX08-770-102 Study Group.* A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. N Engl J Med. 2011; *365:* 1663-1672.

[4] *Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, Colombo C, Davies JC, De Boeck K, Flume PA, Konstan MW, McColley SA, McCoy K, McKone EF, Munck A, Ratjen F, Rowe SM, Waltz D, Boyle MP, Group TS, et al.* Lumacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for phe508del cftr. N Engl J Med. 2015; *373:* 1783-1784.

[5] *Naehrlich L, Burkhart M, Wiese B.* Deutsches Mukoviszidose-Register – Berichtsband 2015, 2016. https://muko.info/fileadmin/redaktion/datei_gruppen/muko_institut/Register/Berichtsbaende/2016_12_12_MUKO_Berichtsband_2015_klein.pdf. Letzter Zugriff 09.10.2017.

[6] *Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, Durie PR, Legrys VA, Massie J, Parad RB, Rock MJ, Campbell PW III, Cystic Fibrosis F; Cystic Fibrosis Foundation.* Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. J Pediatr. 2008; *153:* S4-S14.

[7] *Mall MA.* Cftr-Funktionsdiagnostik. In: Von Mutius E, Gappa M, Eber E, Frey U (Hrsg). Pädiatrische Pneumologie. Heidelberg: Springer; 2014. p. 307-312.

[8] *Farrell PM, Kosorok MR, Rock MJ, Laxova A, Zeng L, Lai HC, Hoffman G, Laessig RH, Splaingard ML; Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group.* Early diagnosis of cystic fibrosis through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long-term growth. Pediatrics. 2001; *107:* 1-13.

[9] *Siret D, Bretaudeau G, Branger B, Dabadie A, Dagorne M, David V, de Braekeleer M, Moisan-Petit V, Picherot G, Rault G, Storni V, Roussey M.* Comparing the clinical evolution of cystic fibrosis screened neonatally to that of cystic fibrosis diagnosed from clinical symptoms: a 10-year retrospective study in a French region (Brittany). Pediatr Pulmonol. 2003; *35:* 342-349.

[10] *Dijk FN, McKay K, Barzi F, Gaskin KJ, Fitzgerald DA.* Improved survival in cystic fibrosis patients diagnosed by newborn screening compared to a historical cohort from the same centre. Arch Dis Child. 2011; *96:* 1118-1123.

[11] *Lai HJ, Cheng Y, Cho H, Kosorok MR, Farrell PM.* Association between initial disease presentation, lung disease outcomes, and survival in patients with cystic fibrosis. Am J Epidemiol. 2004; *159:* 537-546.

[12] *Accurso FJ, Sontag MK, Wagener JS.* Complications associated with symptomatic diagnosis in infants with cystic fibrosis. J Pediatr. 2005; *147 (Suppl):* S37-S41.

[13] *Sims EJ, Mugford M, Clark A, Aitken D, McCormick J, Mehta G, Mehta A; UK Cystic Fibrosis Database Steering Committee.* Economic implications of newborn screening for cystic fibrosis: a cost of illness retrospective cohort study. Lancet. 2007; *369:* 1187-1195.

[14] *Crossley JR, Smith PA, Edgar BW, Gluckman PD, Elliott RB.* Neonatal screening for cystic fibrosis, using immunoreactive trypsin assay in dried blood spots. Clin Chim Acta. 1981; *113:* 111-121.

[15] *Rock MJ, Mischler EH, Farrell PM, Bruns WT, Hassemer DJ, Laessig RH.* Immunoreactive trypsinogen screening for cystic fibrosis: characterization of infants with a false-positive screening test. Pediatr Pulmonol. 1989; *6:* 42-48.

[16] *Gregg RG, Wilfond BS, Farrell PM, Laxova A, Hassemer D, Mischler EH.* Application of DNA analysis in a population-screening program for neonatal diagnosis of cystic fibrosis (CF): comparison of screening protocols. Am J Hum Genet. 1993; *52:* 616-626.

[17] *Mehta A, Sommerburg O, Southern KW.* Newborn screening for cystic fibrosis: opportunities and remaining challanges. In: Mall MA, Elborn JS (eds). Cystic fibrosis. Sheffield: European Respiratory Society; 2014. p. 65-76.

[18] *BGBl (ed).* Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz – GenDG). 2009. p. 2529.

[19] *Munck A, Mayell SJ, Winters V, Shawcross A, Derichs N, Parad R, Barben J, Southern KW; ECFS Neonatal Screening Working Group.* Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID): a new designation and management recommendations for infants with an inconclusive diagnosis following newborn screening. J Cyst Fibros. 2015; *14:* 706-713.

[20] *Borowitz D, Parad RB, Sharp JK, Sabadosa KA, Robinson KA, Rock MJ, Farrell PM, Sontag MK, Rosenfeld M, Davis SD, Marshall BC, Accurso FJ, Accurso FJ; Cystic Fibrosis Foundation.* Cystic Fibrosis Foundation practice guidelines for the management of infants with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related metabolic syndrome during the first two years of life and beyond. J Pediatr. 2009; *155 (Suppl):* S106-S116.

[21] *Munck A, Dhondt JL, Sahler C, Roussey M.* Implementation of the French nationwide cystic fibrosis newborn screening program. J Pediatr. 2008; *153:* 228-233.

[22] *Sarles J, Berthézène P, Le Louarn C, Somma C, Perini JM, Catheline M, Mirallié S, Luzet K, Roussey M, Farriaux JP, Berthelot J, Dagorn JC.* Combining immunoreactive trypsinogen and pancreatitis-associated protein assays, a method of newborn screening for cystic fibrosis that avoids DNA analysis. J Pediatr. 2005; *147:* 302-305.

[23] *Vernooij-van Langen AM, Loeber JG, Elvers B, Triepels RH, Gille JJ, Van der Ploeg CP, Reijntjens S, Dompeling E, Dankert-Roelse JE, Group CS; CHOPIN Study Group.* Novel strategies in newborn screening for cystic fibrosis: a prospective controlled study. Thorax. 2012; *67:* 289-295.

[24] *Sommerburg O, Krulisova V, Hammermann J, Lindner M, Stahl M, Muckenthaler M, Kohlmueller D, Happich M, Kulozik AE, Votava F, Balascakova M, Skalicka V, Stopsack M, Gahr M, Macek M Jr, Mall MA, Hoffmann GF.* Comparison of different IRT-PAP protocols to screen newborns for cystic fibrosis in three central European populations. J Cyst Fibros. 2014; *13:* 15-23.

[25] *Sommerburg O, Lindner M, Muckenthaler M, Kohlmueller D, Leible S, Feneberg R, Kulozik AE, Mall MA, Hoffmann GF.* Initial evaluation of a biochemical cystic fibrosis newborn screening by sequential analysis of immunoreactive trypsinogen and pancreatitis-associated protein (IRT/PAP) as a strategy that does not involve DNA testing in a Northern European population. J Inherit Metab Dis. 2010; *33 (Suppl 2):* S263-S271.

[26] *Gemeinsamer Bundesausschuss.* Kinder-Richtlinie: Änderung des Beschlusses zur Neufassung – Screening auf Mukoviszidose (Zystische Fibrose) – Tragende Gründe zum Beschluss, 2015. https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2316/. Letzter Zugriff: 09.10.2017.

[27] *Sommerburg O, Stahl M, Hammermann J, Okun JG, Kulozik A, Hoffmann G, Mall M.* Neugeborenenscreening auf Mukoviszidose in Deutschland: Vergleich des neuen Screening-Protokolls mit einem Alternativprotokoll. Klin Padiatr. 2017; *229:* 59-66.

[28] *Rueegg CS, Barben J, Hafen GM, Moeller A, Jurca M, Fingerhut R, Kuehni CE; Swiss Cystic Fibrosis Screening Group.* Newborn screening for cystic fibrosis – the parent perspective. J Cyst Fibros. 2016; *15:* 443-451.

[29] *Nährlich L, Stuhrmann-Spangenberg M, Dehrichs N.* Handlungsempfehlung nach der Leitlinie „Diagnose der Mukoviszidose“. Monatsschr Kinderheilkd. 2014; *162:* 723-724.

[30] *De Boeck K, Derichs N, Fajac I, de Jonge HR, Bronsveld I, Sermet I, Vermeulen F, Sheppard DN, Cuppens H, Hug M, Melotti P, Middleton PG, Wilschanski M; ECFS Diagnostic Network Working Group; EuroCareCF WP3 Group on CF Diagnosis.* New clinical diagnostic procedures for cystic fibrosis in Europe. J Cyst Fibros. 2011; *10 (Suppl 2):* S53-S66.

PD Dr. med. Olaf Sommerburg
Sektion für Pädiatrische Pneumologie & Allergologie und Mukoviszidose-Zentrum
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 430
69120 Heidelberg
olaf.sommerburg@med.uni-heidelberg.de

Übersicht
Review

Atemwegs- und Lungenkrankheiten, Jahrgang 44, Nr. 4/2018, S. 194-201

Lungentransplantation bei Kindern und Jugendlichen: Wo stehen wir?

N. Schwerk, J. Carlens, A.-M. Dittrich und C. Müller

Abteilung Kinderheilkunde I, Pädiatrische Pneumologie und Neonatologie, Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Medizinische Hochschule Hannover

Schlüsselwörter
Lungentransplantation – Kinder – terminale Lungenerkrankung – zystische Fibrose

Key words
lung transplantation – children – end-stage lung disease – cystic fibrosis

Lungentransplantation bei Kindern und Jugendlichen: Wo stehen wir?

Die Lungentransplantation (Ltx) stellt heute auch in der Pädiatrie eine etablierte Therapieform für ausgewählte Patienten mit schwersten, therapierefraktären progredienten Lungenerkrankungen dar. Sie hat das Ziel, die Lebenszeit der Betroffenen zu verlängern und ihre Lebensqualität zu verbessern. Die zystische Fibrose (CF) stellt immer noch die häufigste Indikation für eine Ltx bei Kindern und Jugendlichen dar, gefolgt von der pulmonalen Hypertonie. Allerdings scheint die Zahl der CF-Patienten langsam abzunehmen, während andere Indikationen zunehmen. Die Gesamtzahl der durchgeführten Transplantationen ist in den letzten Jahren weitgehend konstant geblieben. Trotz deutlicher therapeutischer Fortschritte ist die Prognose nach Ltx weiterhin schlechter als nach anderen soliden Organtransplantationen. Haupt-Todesursachen sind Infektionen und die chronische Transplantatabstoßung. Der Erfolg einer Transplantation hängt ganz wesentlich von der Therapie-Adhärenz der Patienten ab, was insbesondere bei der Betreuung adoleszenter Patienten eine große Herausforderung darstellt. Aufgrund der geringen Zahl transplantierter pädiatrischer Patienten ist die Durchführung prospektiver, kontrollierter Studien erheblich erschwert. Diese sind aber zwingend notwendig, um langfristig eine Verbesserung der Lebenserwartung nach Ltx zu erreichen.

Lung transplantation in children and adolescents: Where are we now?

Lung transplantation (Ltx) is an established treatment option for children and adolescents suffering from end-stage lung diseases refractory to therapy. The primary aims, to prolong life and to improve quality of life, are reached in most cases. Cystic fibrosis is still the main indication for Ltx followed by pulmonary hypertension. It seems that the number of CF-patients who undergo Ltx decreased during the last years while other indications increased. Despite improvements in surgical techniques and perioperative care, long-term survival remains significantly lower compared to other solid organ transplant outcomes. Infections and chronic lung allograft dysfunction (CLAD) are still the leading causes of death. Although these entities have not yet been systematically studied in the pediatric population, CLAD is associated with poor adherence which is especially often observed in adolescent patients and thus is a particular challenge in pediatric care. Due to limited numbers of patients, prospective controlled studies in pediatric lung transplant recipients are still missing even if they are urgently needed to improve patient care and long-term outcome.

Einleitung

Nach der ersten Lungentransplantation (Ltx) bei einem erwachsenen Patienten im Jahr 1963 durch Dr. James Hardy (Jackson, Mississippi) wurden die ersten Transplantationen bei Kindern und Jugendlichen in den 80er Jahren des letzten Jahrhunderts durchgeführt [1, 2]. Die postoperativen Verläufe waren zunächst durch schwerwiegende Komplikationen mit daraus resultierenden schlechten Langzeitergebnissen geprägt. Durch die kontinuierliche Verbesserung der operativen Techniken, des perioperativen Managements sowie der Verfügbarkeit potenter immunsuppressiver Medikamente hat sich die Prognose aber im Laufe der Jahre kontinuierlich verbessert, sodass sich die Ltx auch bei Kindern und Jugendlichen zu einer anerkannten Therapieoption bei schweren, progredienten, therapierefraktären Lungenerkrankungen etabliert hat [3]. Die primären Ziele einer Ltx, nämlich die Lebenszeit zu verlängern und die Lebensqualität zu verbessern, werden heute in den meisten Fällen erreicht [2].

© 2018
Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle
ISSN 0341-3055
DOI 10.5414/ATX02274

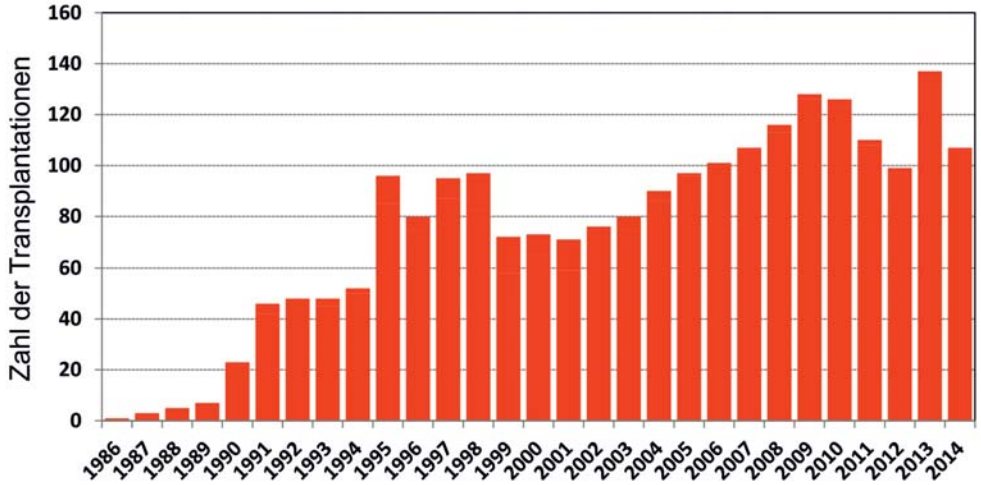

Abb. 1. ISHLT-Register: Anzahl registrierter Lungentransplantationen bei Kindern und Jugendlichen von 1986 bis 2014. Nach [2].

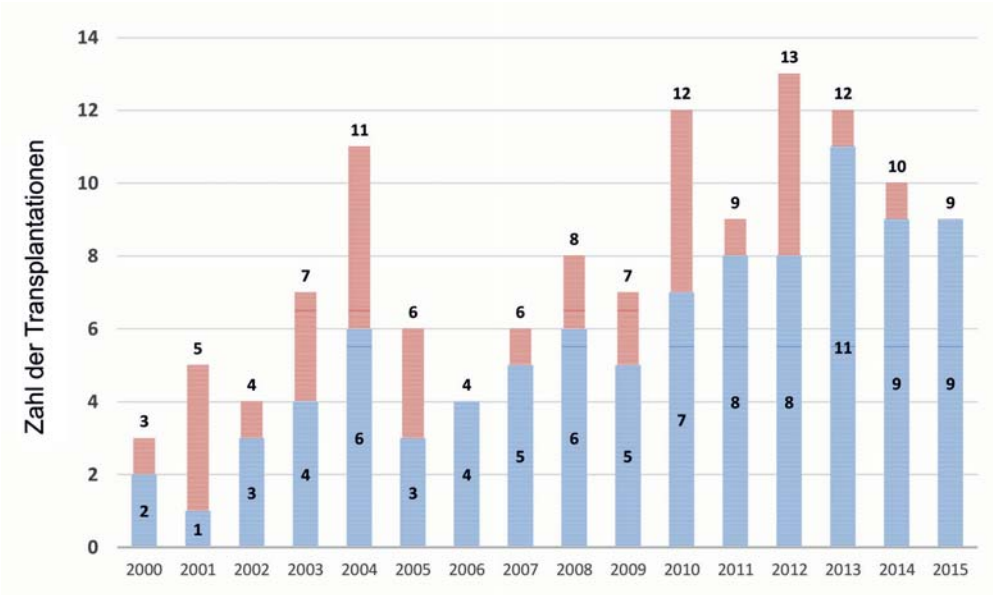

Abb. 2. Zahl der jährlich durchgeführten Lungentransplantationen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland insgesamt (rot schraffiert) und an der Medizinischen Hochschule Hannover (blau schraffiert) von 2000 bis 2015.

Transplantationen weltweit

Seit 1987 werden im Register der International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT, http://www.ishlt.org/) Lungentransplantationen bei Kindern und Jugendlichen weltweit erfasst [2]. Auch wenn die Meldung nicht verpflichtend ist und somit nicht alle Transplantationen registriert werden, so ist dieses Register als sehr repräsentativ anzusehen. Bis zum Jahr 2009 wurde weltweit eine kontinuierliche Zunahme von Transplantationen bei Kindern verzeichnet, die seitdem ein gewisses Plateau erreicht haben (Abb. 1). Im Jahr 2014 wurden von 41 Zentren 107 Lungentransplantationen bei Kindern und Jugendlichen gemeldet, 72% der Patienten waren zum Zeitpunkt der Transplantation zwischen 11 und 17 Jahre alt und lediglich 4 Patienten jünger als 12 Monate. 35 Kliniken führten bei Patienten unter 18 Jahren 1 – 4 Transplantationen durch, 5 Zentren transplantierten 5 – 9 Kinder und lediglich ein Zentrum führte mehr als 10 Transplantationen durch [2]. Verglichen mit 3.973 Lungentransplantationen bei Erwachsenen im Jahr 2014 ist die Zahl der pädiatrischen Patienten also auch heute noch sehr gering.

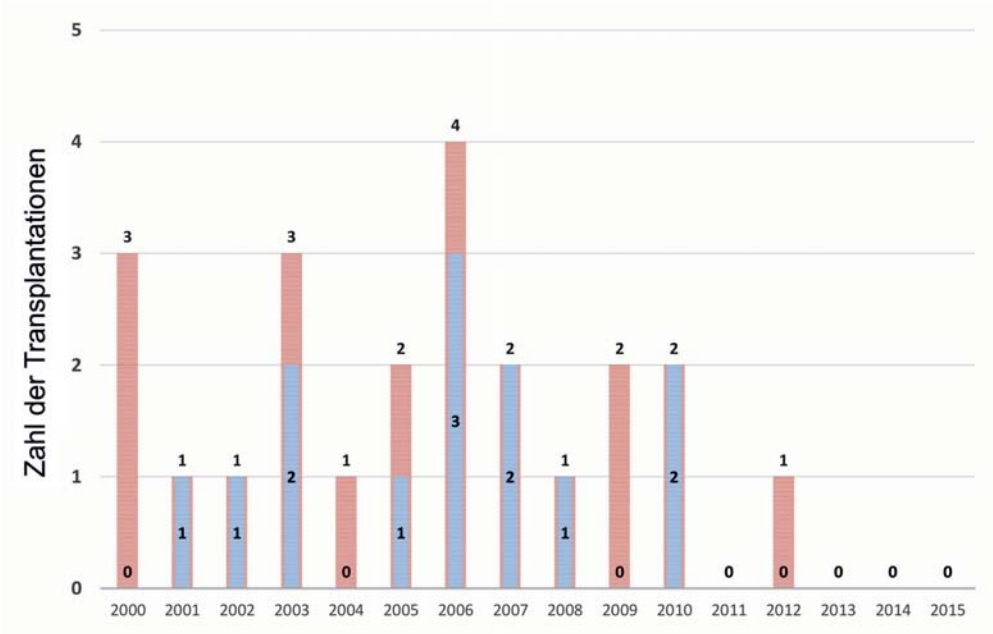

Abb. 3. Zahl der jährlich durchgeführten kombinierten Herz-Lungen-Transplantationen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland insgesamt (rot schraffiert) und an der Medizinischen Hochschule Hannover (blau schraffiert) von 2000 bis 2015.

Transplantationen in Deutschland

Laut Tätigkeitsbericht der Deutschen Stiftung für Organspende (DSO, https://www.dso.de/) haben im Jahr 2016 deutschlandweit 15 Transplantationszentren insgesamt 328 Lungentransplantationen durchgeführt, davon waren 10 Patienten jünger als 16 Jahre. Die Zahl der Kliniken, welche in Deutschland bei Kindern und Jugendlichen Lungentransplantationen durchführen, ist überschaubar. So erfolgen in Deutschland seit 2013 etwa 90% aller Transplantationen bei Patienten < 18 Jahren an einem einzelnen Zentrum (Abb. 2). Kombinierte Herz-Lungen-Transplantationen sind nur noch in absoluten Ausnahmefällen erforderlich und daher in den letzten Jahren kaum noch durchgeführt worden (Abb. 3).

Indikationen

Die zystische Fibrose (CF) stellt in der Pädiatrie auch heute noch mit über 50% die Hauptindikation für eine Ltx dar, gefolgt von der pulmonalen Hypertonie [2]. Allerdings scheint sich nach eigener Erfahrung eine zunehmende Verschiebung der Indikationen anzubahnen. So ist die Lebenserwartung von CF-Patienten aufgrund der enormen Therapiefortschritte in den letzten Jahren kontinuierlich gestiegen und es ist anzunehmen, dass durch die Einführung flächendeckender Neugeborenen-Screeningprogramme und der damit verbundenen frühzeitigen Detektion und spezifischen Therapie die Prognose weiter verbessert wird [4, 5]. Außerdem wird sich der Einsatz neuer Medikamente mit direktem Einfluss auf die CFTR-Funktion nochmals positiv auf den Krankheitsverlauf auswirken [6]. Auf der anderen Seite hat der medizinische Fortschritt zu Möglichkeiten geführt, kritisch kranke Kinder mit anderen Krankheitsbildern und infauster Prognose soweit zu stabilisieren, dass eine Ltx für sie prinzipiell realisierbar erscheint. Ein Beispiel dafür sind neue Therapiemöglichkeiten bei schwerer pulmonaler Hypertonie [7, 8]. Ein weiteres Beispiel sind neue Bridging-Verfahren bei terminaler respiratorischer Insuffizienz, wie das Wach-ECMO-Konzept. Aufgrund deutlicher Verbesserungen in der Technologie von ECMO-Pumpen sowie der Verfügbarkeit neuer Kanülen ist es möglich, auch pädiatrische Patienten mit diesem Verfahren wach und spontan atmend über längere Zeit zu stabilisieren und auch zu mobilisieren (Abb. 4). Dadurch entfallen viele Risikofaktoren einer invasiven Beatmung wie zum Beispiel Im-

Abb. 4. 16-jähriger Patient mit CF und terminaler respiratorischer Insuffizienz an der Wach-ECMO. Die Aufnahme wurde im Rahmen der täglich stattfindenden Physiotherapie durchgeführt.

mobilität, Infektionen, Inflammation, Barotrauma und Analgosedierung. Während noch vor wenigen Jahren das Outcome von beatmeten Patienten, welche mithilfe einer extrakorporalen Membranoxygenierung zur Lungentransplantation überbrückt wurden, sehr schlecht war, so hat sich die Prognose mit diesem Konzept erheblich verbessert [9, 10, 11, 12, 13, 14, 15]. Die Verschiebung der Indikationen in der Pädiatrie bringt aber auch neue Herausforderungen mit sich. Die zunehmende Diversität extrem seltener Indikationen, die zum Teil auch mit relevanten Komorbiditäten einhergehen, macht eine zuverlässige Aussage zum individuellen Krankheitsverlauf unmöglich und erschwert somit die Entscheidung ob bzw. wann ein Kind auf die Warteliste zur Lungentransplantation aufgenommen werden sollte.

Timing

Die späte Überweisung eines potenziellen Transplantationskandidaten an ein Zentrum stellt weiterhin ein relevantes Problem dar. Leider wird regelmäßig der richtige Zeitpunkt verpasst und die Anfrage zur Ltx-Evaluation oft erst dann gestellt, wenn das Kind in einem kritisch kranken Zustand ist. Da die Ltx ein extrem aufwendiges und invasives Verfahren darstellt, ist eine ausgiebige und zeitaufwendige Evaluation unabdingbar. Dazu gehören neben der prinzipiellen Indikationsstellung und möglichen Therapieoptimierung ausführliche Aufklärungsgespräche, die Prüfung von potenziellen Risikofaktoren und Kontraindikationen, eine psychosoziale Evaluation sowie die kritische Überprüfung der Therapie-Adhärenz. Das ist bei akut kranken Patienten nicht hinreichend möglich und es steht außer Frage, dass der Therapieerfolg dann in einem erheblichen Maße gefährdet ist. Dies muss insbesondere auch vor dem Kontext der Organknappheit gesehen werden. Aus diesem Grund ist es sehr wichtig, chronisch kranke Kinder mit progredientem Krankheitsverlauf frühzeitig in einem Zentrum vorzustellen.

Allokation und Listung

Für die Zuteilung von Spenderorganen in Deutschland (und sieben weiteren europäischen Ländern) ist die Stiftung Eurotransplant als Service-Organisation verantwortlich. Bis 2011 erfolgte die Vergabe von Spenderlungen nach Dringlichkeit und Wartezeit. Dieses System hat dazu geführt, dass mehr als zwei Drittel aller Patienten im dringlichen bzw. hochdringlichen Status transplantiert wurden und somit in diesen Fällen die Wartezeit der wesentliche Faktor für die Organvergabe war, unabhängig von den Erfolgsaussichten. Im Dezember 2011 wurde in Deutschland ein Allokationssystem eingeführt, welches in den USA bereits seit 2005 erfolgreich angewendet wurde [16]. Bei diesem als Lung Allocation Score (LAS) bezeichneten Verfahren wird die Wartezeit gar nicht mehr berücksichtigt. Anhand komplexer Algorithmen mit Einbeziehung von Diagnosen und klinischen Parametern gibt der LAS eine Vorhersage über die Überlebenswahrscheinlichkeit auf der Warteliste sowie die 1-Jahres-Überlebensrate im Falle einer Lungentransplantation. Patienten mit höheren LAS-Werten haben in einem solchen Verteilungssystem aufgrund des vorausgesagten höheren Überlebensvorteils Priorität. Kinder, die jünger als 12 Jahre alt sind, erhalten automatisch den maximalen LAS-Wert von 100. Im Vergleich zweier Zeiträume vor

und nach Einführung des LAS in Deutschland (2009 – 2011 vs. 2012 – 2014) zeigte sich – bei steigenden Transplantations- und sinkenden Spenderzahlen – eine Abnahme der Patienten auf der Warteliste um fast 30%, eine signifikante Abnahme verstorbener Patienten auf der Warteliste und eine Verbesserung der 1-Jahres-Überlebensrate von 76 auf 81% [17]. Außerdem verdreifachte sich die Zahl transplantierter Kinder unter 12 Jahren, während die Zahl von Kindern über 12 Jahren leicht abfiel [17]. Die durchschnittliche Wartezeit bei Kindern liegt weiterhin bei etwa 3,5 Monaten. Diese wird aber neben der Höhe des LAS-Scores durch viele weitere Faktoren wie zum Beispiel der Blutgruppe, dem Vorhandensein donorspezifischer Antikörper, dem Alter sowie der Körpergröße beeinflusst. Wartezeiten von über einem Jahr sind daher weiterhin möglich. Das sollte unbedingt bei der Entscheidung berücksichtigt werden, ob bzw. wann ein Kind zu einer Transplantationsevaluation an ein Zentrum überwiesen wird.

Immunsuppression

Die immunsuppressive Therapie nach Ltx hat sich in den letzten Jahren nicht geändert. Die meisten Patienten erhalten eine lebenslange Triple-Therapie bestehend aus einem Glukokortikosteroid, einem Zell-Zyklus-Inhibitor und einem Calcineurininhibitor. Die am häufigsten verwendeten Medikamente sind Prednison bzw. Prednisolon, Tacrolimus und Mycophenolat Mofetil. Des Weiteren führen mehr als die Hälfte aller Zentren eine Induktionstherapie durch [2]. Ob die Induktionstherapie (z.B. mit Antithymozytenglobulinen oder Interleukin-2-Rezeptor-Antagonisten) tatsächlich zu einer Verbesserung des Langzeitverlaufs beiträgt, konnte jedoch bis heute nicht nachgewiesen werden.

Outcome

Die Prognose nach Ltx hat sich in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert. Lag das mediane Überleben transplantierter pädiatrischer Patienten im Zeitraum von 1988 bis1999 bei 3,3 Jahren, so stieg es im Zeitraum von 2000 bis 2007 auf 5,8 Jahre an [2]. In der Kaplan-Meier-Analyse des ISHLT-Registers lag der Anteil überlebender pädiatrischer Patienten, die zwischen 2008 und 2014 transplantiert wurden, nach 6 Jahren über 50%, sodass ein medianes Überleben in dieser Gruppe nicht berechnet werden konnte (Abb. 5). Auch in publizierten Fallserien einzelner Zentren spiegelt sich dieser positive Trend wider [18, 19, 20]. Im Wesentlichen wird dieser auf verbesserte operative und perioperative Techniken mit Reduktion der 1-Jahres-Sterblichkeit zurückgeführt. Es gibt Hinweise dafür, dass die Größe eines Zentrums einen positiven Einfluss auf den Langzeitverlauf nach Lungentransplantation hat, was für eine Zentralisierung in Form von Lungentransplantationszentren spricht [21, 22]. Trotz dieser Fortschritte ist die Prognose nach Ltx schlechter als nach anderen soliden Organtransplantationen. Ein ganz wesentlicher Grund dafür ist die ständige Exposition der Lunge gegenüber der Umwelt und einer damit verbundenen kontinuierlichen Stimulierung des Immunsystems, was das Risiko für wiederholte akute Abstoßungen und/oder eine chronische Transplantatabstoßung erhöht. Aus diesem Grund ist eine intensivere immunsuppressive Therapie als nach anderen soliden Organtransplantationen erforderlich, was wiederum das Risiko für schwer verlaufende Infektionen erhöht. Diese stellen die Haupttodesursache im ersten Jahr nach Ltx dar. Ab dem zweiten Jahr nach Transplantation ist die chronische Organabstoßung die häufigste Todesursache [2]. Fast die Hälfte aller Patienten leiden 5 Jahre nach Transplantation an einer chronischen Transplantatabstoßung [2]. Diese wurde früher pauschal als Bronchiolitis-obliterans-Syndrom (BOS) bezeichnet (Abb. 6) und ist definiert durch einen irreversiblen Abfall der FEV_1 von mindestens 20% im Vergleich zum Basiswert nach Ausschluss anderer bekannter, potenziell reversibler Gründe [23]. Heute wird der Begriff Chronic Allograft Dysfunction (CLAD) verwendet und hier zwischen einem obstruktiven CLAD (= BOS) und einem restriktivem CLAD (= RAS = Restrictive Allograft Syndrome) unterschieden [24]. Eine weitere als ARAD (Azythromycin Responsive Allograft Dysfunction) bezeichnete Form der chronischen Abstoßung ist im Gegensatz zum BOS oder CLAD zumindest teilweise reversibel. Sie zeichnet sich durch

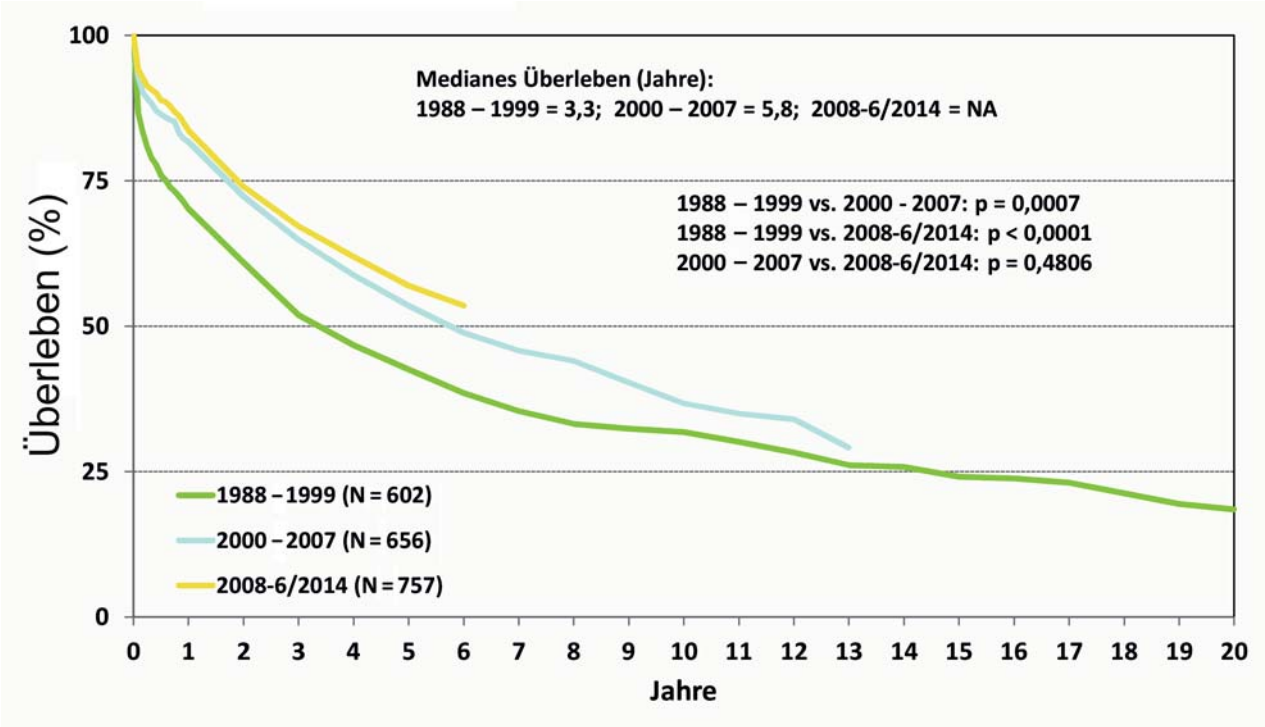

Abb. 5. ISHLT Register: Kaplan-Meier-Überlebenskurve aus unterschiedlichen Zeitintervallen von Januar 1988 bis Juni 2014. Nach [2].

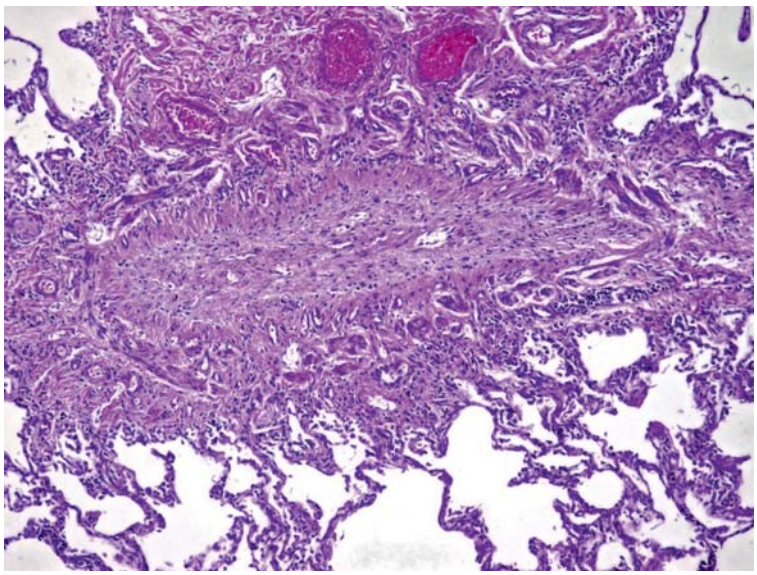

Abb. 6. Histologisches Bild einer Bronchiolitis obliterans nach Lungentransplantation mit fast vollständiger Obliteration des Bronchiallumens. Daneben erhaltene, zarte Alveolarsepten mit allenfalls diskreten lymphozytären Infiltraten.

einen Abfall der FEV_1 und/oder FVC, eine neurophile Entzündung in der bronchoalveolären Lavage und die Verbesserung der Lungenfunktion unter einer immunmodulierenden Therapie mit Azithromycin nach Ausschluss anderer Ursachen aus [24, 25]. Es gibt zahlreiche Risikofaktoren für die Entwicklung einer CLAD wie zum Beispiel rezidivierende akute Abstoßungen, Virusinfektionen, gastroösophagealer Reflux, chronische Besiedlung mit pathogenen Keimen und auch humorale Abstoßungen. Antikörpervermittelte Abstoßungen sind als Komplikation nach Nieren- und Herztransplantationen schon lange bekannt. Die Erkenntnisse zu humoralen Abstoßungen nach Lungentransplantation haben in den letzten Jahren erheblich zugenommen und ihre Relevanz ist unstrittig [26]. Eine klare bzw. eindeutige Unterscheidung zwischen einem klinisch irrelevanten Nachweis donorspezifischer Antikörper (DSA) und einer behandlungsbedürftigen humoralen Abstoßung ist oft sehr schwierig, evidenzbasierte Therapieempfehlungen fehlen. Es gibt aber Hinweise dafür, dass eine frühzeitige Therapie selbst bei asymptomatischen Patienten das Outcome verbessert [27, 28, 29].

Risikogruppe Adoleszenz

Ein relevanter Risikofaktor für eine CLAD ist die unzureichende bzw. fehlende Compliance. Dieses Problem wird insbesondere bei jugendlichen Patienten beobachtet und mag auch ein Grund dafür sein, dass

die Prognose in dieser Altersgruppe schlechter als in allen anderen Altersklassen ist [2, 30, 31]. Die Gründe für die schlechte Therapietreue, in manchen Fällen sogar Therapieverweigerung, sind sicher vielfältig, aber ganz wesentlich auf die Pubertät mit dem zunehmenden Bestreben nach Selbstautonomie und einer kritischen Einstellung gegenüber extern vorgegebene Verhaltensformen zurückzuführen. Dazu kommt, dass die meisten Patienten einen langen Leidensweg mit vielen Einschränkungen hinter sich haben, sich nach erfolgreicher Transplantation erstmals gesund und leistungsfähig fühlen und nun das Leben „genießen" wollen. Insofern benötigen diese Patienten eine ganz besonders intensive, verständnisvolle, aber auch konsequente Begleitung und Unterstützung. Das setzt aber große personelle Ressourcen voraus, für die, zumindest in Deutschland, keine finanziellen Mittel bereitgestellt werden. Ein großes Problem, welches dringend angegangen werden muss.

Ausblick

Die geringe Zahl transplantierter pädiatrischer Patienten sowie die Heterogenität der Krankheitsbilder erschwert die Durchführung von Studien, die dringend erforderlich sind, um letztendlich die Behandlung und somit die Prognose nachhaltig zu verbessern. Ein wichtiger Schritt ist eine multinationale Vernetzung unterschiedlicher Fachdisziplinen aus diesem Bereich und die Etablierung von Patienten-Registern. Ein Grundstein dafür wurde im Jahr 2017 durch die Initiierung des von der Europäischen Union geförderten Netzwerks TransplantChild, European Reference Network (http://www.transplantchild.com/) geschaffen.

Interessenkonflikte

Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Literatur

[1] *Hardy JD.* The first lung transplant in man (1963) and the first heart transplant in man (1964). Transplant Proc. 1999; *31:* 25-29.

[2] *Goldfarb SB, Levvey BJ, Edwards LB, Dipchand AI, Kucheryavaya AY, Lund LH, Meiser B, Rossano JW, Yusen RD, Stehlik J; International Society for Heart and Lung Transplantation.* The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Nineteenth Pediatric Lung and Heart-Lung Transplantation Report – 2016; Focus Theme: Primary diagnostic indications for transplant. J Heart Lung Transplant. 2016; *35:* 1196-1205.

[3] *Hayes D Jr, Benden C, Sweet SC, Conrad CK.* Current state of pediatric lung transplantation. Lung. 2015; *193:* 629-637.

[4] *Burgel PR, Bellis G, Olesen HV, Viviani L, Zolin A, Blasi F, Elborn JS; ERS/ECFS Task Force on Provision of Care for Adults with Cystic Fibrosis in Europe.* Future trends in cystic fibrosis demography in 34 European countries. Eur Respir J. 2015; *46:* 133-141.

[5] *Leung DH, Heltshe SL, Borowitz D, Gelfond D, Kloster M, Heubi JE, Stalvey M, Ramsey BW; Baby Observational and Nutrition Study (BONUS) Investigators of the Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics Development Network.* Effects of diagnosis by newborn screening for cystic fibrosis on weight and length in the first year of life. JAMA Pediatr. 2017; *171:* 546-554.

[6] *Guimbellot J, Sharma J, Rowe SM.* Toward inclusive therapy with CFTR modulators: progress and challenges. Pediatr Pulmonol. 2017 (Epub ahaed of print).

[7] *Baruteau AE, Belli E, Boudjemline Y, Laux D, Lévy M, Simonneau G, Carotti A, Humbert M, Bonnet D.* Palliative Potts shunt for the treatment of children with drug-refractory pulmonary arterial hypertension: updated data from the first 24 patients. Eur J Cardiothorac Surg. 2015; *47:* e105-e110.

[8] *Hansmann G, Apitz C.* Treatment of children with pulmonary hypertension. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. Heart. 2016; *102 (Suppl 2):* ii67-ii85.

[9] *Schmidt F, Jack T, Sasse M, Mueller C, Schwerk N, Bobylev D, Beerbaum P, Koeditz H.* Back to the roots? Dual cannulation strategy for ambulatory ECMO in adolescent lung transplant candidates: an alternative? Pediatr Transplant. 2017; *21:* e12907. .

[10] *Hayes D Jr, McConnell PI, Tobias JD, Whitson BA, Preston TJ, Yates AR, Galantowicz M.* Survival in children on extracorporeal membrane oxygenation at the time of lung transplantation. Pediatr Transplant. 2015; *19:* 87-93.

[11] *Bermudez CA, Rocha RV, Zaldonis D, Bhama JK, Crespo MM, Shigemura N, Pilewski JM, Sappington PL, Boujoukos AJ, Toyoda Y.* Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplant: midterm outcomes. Ann Thorac Surg. 2011; *92:* 1226-1231; discussion 1231-1232.

[12] *Elizur A, Sweet SC, Huddleston CB, Gandhi SK, Boslaugh SE, Kuklinski CA, Faro A.* Pre-transplant mechanical ventilation increases short-term morbidity and mortality in pediatric patients with cystic fibrosis. J Heart Lung Transplant. 2007; *26:* 127-131.

[13] *Fuehner T, Kuehn C, Hadem J, Wiesner O, Gottlieb J, Tudorache I, Olsson KM, Greer M, Sommer W, Welte T, Haverich A, Hoeper MM, Warnecke G.* Extracorporeal membrane oxygenation in awake patients as bridge to lung transplantation. Am J Respir Crit Care Med. 2012; *185:* 763-768.

[14] *Garcia JP, Iacono A, Kon ZN, Griffith BP.* Ambulatory extracorporeal membrane oxygenation: a new approach for bridge-to-lung transplantation. J Thorac Cardiovasc Surg. 2010; *139:* e137-e139.

[15] *Schmidt F, Sasse M, Boehne M, Mueller C, Bertram H, Kuehn C, Warnecke G, Ono M, Seidemann K, Jack T, Koeditz H.* Concept of "awake venovenous extracorporeal membrane oxygenation" in pediatric patients awaiting lung transplantation. Pediatr Transplant. 2013; *17:* 224-230.

[16] *Egan TM, Murray S, Bustami RT, Shearon TH, McCullough KP, Edwards LB, Coke MA, Garrity ER, Sweet SC, Heiney DA, Grover FL.* Development of the new lung allocation system in the United States. Am J Transplant. 2006; *6 (5 Pt 2):* 1212-1227.

[17] *Gottlieb J, Smits J, Schramm R, Langer F, Buhl R, Witt C, Strueber M, Reichenspurner H.* Lung transplantation in Germany since the introduction of the lung allocation score. Dtsch Arztebl Int. 2017; *114:* 179-185.

[18] *Görler H, Strüber M, Ballmann M, Müller C, Gottlieb J, Warnecke G, Gohrbandt B, Haverich A, Simon A.* Lung and heart-lung transplantation in children and adolescents: a long-term single-center experience. J Heart Lung Transplant. 2009; *28:* 243-248.

[19] *Gruber S, Eiwegger T, Nachbaur E, Tiringer K, Aigner C, Jaksch P, Keplinger M, Klepetko W, Lang G, Taghavi S, Graf A, Eichler I, Frischer T, Szépfalusi Z.* Lung transplantation in children and young adults: a 20-year single-centre experience. Eur Respir J. 2012; *40:* 462-469.

[20] *Schmid FA, Inci I, Bürgi U, Hillinger S, Schneiter D, Opitz I, Huber LC, Isenring BD, Jungraithmayr W, Schuurmans MM, Weder W, Benden C.* Favorable outcome of children and adolescents undergoing lung transplantation at a European adult center in the new era. Pediatr Pulmonol. 2016; *51:* 1222-1228.

[21] *Hayes D Jr, Hartwig MG, Tobias JD, Tumin D.* Lung transplant center volume ameliorates adverse influence of prolonged ischemic time on mortality. Am J Transplant. 2017; *17:* 218-226.

[22] *Khan MS, Zhang W, Taylor RA, Dean McKenzie E, Mallory GB, Schecter MG, Morales DL, Heinle JS, Adachi I.* Survival in pediatric lung transplantation: the effect of center volume and expertise. J Heart Lung Transplant. 2015; *34:* 1073-1081.

[23] *Meyer KC, Raghu G, Verleden GM, Corris PA, Aurora P, Wilson KC, Brozek J, Glanville AR; ISHLT/ATS/ERS BOS Task Force Committee; ISHLT/ATS/ERS BOS Task Force Committee.* An international ISHLT/ATS/ERS clinical practice guideline: diagnosis and management of bronchiolitis obliterans syndrome. Eur Respir J. 2014; *44:* 1479-1503.

[24] *Verleden GM, Raghu G, Meyer KC, Glanville AR, Corris P.* A new classification system for chronic lung allograft dysfunction. J Heart Lung Transplant. 2014; *33:* 127-133.

[25] *Gottlieb J, Szangolies J, Koehnlein T, Golpon H, Simon A, Welte T.* Long-term azithromycin for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. Transplantation. 2008; *85:* 36-41.

[26] *Levine DJ, Glanville AR, Aboyoun C, Belperio J, Benden C, Berry GJ, Hachem R, Hayes D Jr, Neil D, Reinsmoen NL, Snyder LD, Sweet S, Tyan D, Verleden G, Westall G, Yusen RD, Zamora M, Zeevi A.* Antibody-mediated rejection of the lung: a consensus report of the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant. 2016; *35:* 397-406.

[27] *Ius F, Sommer W, Tudorache I, Kühn C, Avsar M, Siemeni T, Salman J, Hallensleben M, Kieneke D, Greer M, Gottlieb J, Haverich A, Warnecke G.* Early donor-specific antibodies in lung transplantation: risk factors and impact on survival. J Heart Lung Transplant. 2014; *33:* 1255-1263.

[28] *Ius F, Sommer W, Tudorache I, Kühn C, Avsar M, Siemeni T, Salman J, Hallensleben M, Kieneke D, Greer M, Gottlieb J, Kielstein JT, Boethig D, Welte T, Haverich A, Warnecke G.* Preemptive treatment with therapeutic plasma exchange and rituximab for early donor-specific antibodies after lung transplantation. J Heart Lung Transplant. 2015; *34:* 50-58.

[29] *Ius F, Sommer W, Tudorache I, Avsar M, Siemeni T, Salman J, Molitoris U, Gras C, Juettner B, Puntigam J, Optenhoefel J, Greer M, Schwerk N, Gottlieb J, Welte T, Hoeper MM, Haverich A, Kuehn C, Warnecke G.* Five-year experience with intraoperative extracorporeal membrane oxygenation in lung transplantation: Indications and mid-term results. J Heart Lung Transplant. 2016; *35:* 49-58.

[30] *Paraskeva MA, Edwards LB, Levvey B, Stehlik J, Goldfarb S, Yusen RD, Westall GP, Snell GI.* Outcomes of adolescent recipients after lung transplantation: an analysis of the International Society for Heart and Lung Transplantation Registry. J Heart Lung Transplant. 2017 (Epub ahead of print).

[31] *Hayes D Jr, Glanville AR, McGiffin D, Tobias JD, Tumin D.* Age-related survival disparity associated with lung transplantation in cystic fibrosis: an analysis of the registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant. 2016; *35:* 1108-1115.

Dr. med. Nicolaus Schwerk
Abteilung Kinderheilkunde I
Pädiatrische Pneumologie und Neonatologie
Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover
schwerk.nicolaus@mh-hannover.de

Übersicht
Review

Atemwegs- und Lungenkrankheiten, Jahrgang 44, Nr. 4/2018, S. 202-211

Highlights der neuen Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Tuberkulose im Kindes- und Jugendalter

F. Brinkmann[1] und C. Feiterna-Sperling[2]

[1]Pädiatrische Pneumologie, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Ruhr-Universität Bochum, [2]Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie und Immunologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Schlüsselwörter
Kinder –
Tuberkulose –
LTBI –
Chemoprävention –
Chemoprophylaxe

Key words
children – tuberculosis –
LTBI – chemoprevention

Highlights der neuen Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Tuberkulose im Kindes- und Jugendalter

In den vergangenen Jahren erkrankten in Deutschland, Österreich und der Schweiz wieder mehr Kinder und Jugendliche an Tuberkulose. Internationale Leitlinien sind nur eingeschränkt a uf die Situation obiger Länder übertragbar, sodass 2017 erstmalig eine konsensusbasierte deutschsprachige Leitlinie unter Mitarbeit von 15 Fachgesellschaften erstellt wurde. Diese geht auf die Besonderheiten der Diagnostik, Prävention und Therapie der Tuberkulose im Kindes- und Jugendalter, unter anderem auch auf das Management der konnatalen Tuberkulose, neue Medikamentendosierungen und die Therapie der resistenten Tuberkulose ein.

Highlights of the new guideline on diagnosis and therapy of tuberculosis in childhood

Recently, tuberculosis incidence in children and adolescents in Germany, Austria, and Switzerland has been rising. International guidelines do not cover country specific requirements regarding diagnosis, prevention, and treatment of childhood tuberculosis, therefore the first consensus-based German guideline on this topic was completed in 2017. Special focus was put on the management of congenital tuberculosis, new drug dosages, and treatment of drug resistant tuberculosis.

Einleitung

Die Diagnostik und Behandlung von Tuberkulose (TB) im Kindesalter ist aufgrund steigender Erkrankungszahlen in den deutschsprachigen Ländern wieder mehr in den Fokus gerückt. Besonders bei Kindern mit Migrationshintergrund ist das Risiko, an einer Tuberkulose zu erkranken, um das 20-Fache erhöht. Neben neuen diagnostischen Methoden sind in der Therapie der latenten tuberkulösen Infektion (LTBI) und der TB auf Basis aktueller Studien neue Empfehlungen entstanden. Dies gilt insbesondere für die Behandlung der tuberkulösen Meningitis und der resistenten TB im Kindes- und Jugendalter.

Epidemiologie

Seit 2009 steigt die Inzidenz bei Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren in Deutschland an. 2016 setzte sich der Trend mit 233 gemeldeten Erkrankungen und einer Inzidenz von 2,1/100.000 fort [1]. Mit 2,9/100.000 (104 Fälle) war die Inzidenz bei Kindern unter 5 Jahren am höchsten. Die pulmonale Tuberkulose war mit 179 Fällen (79,9%) die häufigste Organmanifestation. Extrapulmonale Erkrankungen ohne pulmonale Beteiligung wurden in 45 Fällen (20,1%) gemeldet. Die 45 ausschließlich extrapulmonalen Tuberkulose-Fälle bei Kindern manifestierten sich hauptsächlich in den Lymphknoten (insgesamt 24 Fälle (10,7%)). Kinder mit ausländischer Staatsangehörigkeit erkrankten 2016 im Vergleich zu deutschen Kindern mehr als 20-mal so häufig an einer Tuberkulose (Inzidenz 14,2 vs. 0,7/100.000).

© 2018
Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle
ISSN 0341-3055
DOI 10.5414/ATX02297

Tab. 1. Symptome, die auf eine Tuberkulose hinweisen können.

Altersgruppe	Symptome
Neugeborene/Säuglinge	Pneumonie
	Unerklärter Gewichtsverlust (> 5%) oder Gedeihstörung (Perzentilenabweichung oder Gewicht < P 3)
	Persistierendes (> 1 Woche) und unerklärtes Fieber > 38 ºC
	Unklare Hepatosplenomegalie
	Sepsisartige Erkrankung ohne Ansprechen auf eine adäquate Therapie Meningitis (Krampfanfälle, Vigilanzminderung)
Kinder und Jugendliche	Persistierender Husten > 2 Wochen, Hämoptysen, Nachtschweiß
	Unerklärter Gewichtsverlust (> 5%) oder Gedeihstörung (Perzentilenabweichung oder Gewicht < P 3) im Verlauf der letzten 3 Monate
	Persistierendes (> 1 Woche) und unerklärtes Fieber > 38 ºC
	Abgeschlagenheit, Spielunlust, Appetitverlust
	Erythema nodosum

Diagnostik der Tuberkulose

Aufgrund der oft unspezifischen Symptomatik ist eine Abgrenzung zwischen einer Tuberkulose und anderen Erkrankungen im Kindesalter oft schwierig. Die Diagnostik einer Tuberkulose im Kindes- und Jugendalter ist anspruchsvoll und umfasst folgende Kriterien [2, 3]:

a. Mikrobiologischer oder molekularbiologischer Nachweis von Bakterien des *M. tb*-Komplexes.
b. Infektionsrelevanter Kontakt zu infektiöser Tuberkulose (Indexfall), das heißt Exposition gegenüber einer infektiösen TB, bei der aufgrund von Dauer und Intensität des Kontakts von einer möglichen Infektion ausgegangen werden muss.
c. Positiver Tuberkulin-Hauttest (THT) bzw. positiver Interferon Gamma Release Assay (IGRA) als Nachweis einer tuberkulösen Infektion.
d. Bildgebende Diagnostik und/oder klinische Symptomatik und/oder Verlauf sind hinweisend auf eine Tuberkulose.

Die Diagnose einer Tuberkulose gilt als gesichert, wenn der Erregernachweis erbracht wurde (a). Eine Diagnose kann angenommen werden, wenn Kombinationen von b, c und d oder c und d vorliegen.

Klinische Diagnose (Anamnese und klinische Untersuchung)

Eine gezielte Anamnese ist zur Diagnostik der Tuberkulose im Kindesalter entscheidend. Folgende Risikofaktoren sollten erfragt werden [4, 5, 11]:

1. Kontakt zu Personen mit einer infektiösen TB oder Personen mit hohem TB-Risiko.
2. Herkunft des Kindes oder eines Familienmitgliedes aus einem Land mit hoher TB-Prävalenz oder Aufenthalt in einem solchen Land.
3. Hinweise auf Immundefekte, angeboren oder erworben (z.B. durch eine HIV-Infektion), oder eine immunsuppressive Therapie.

Dieses einfache Screening mittels weniger Fragen ermöglicht eine gute Abgrenzung und hat einen sehr guten negativen prädikativen Wert (99%). Eine weitere Abklärung sollte erfolgen, wenn eine oder mehr Fragen positiv beantwortet werden.

Bei Verdacht auf eine Tuberkulose sollten die in Tabelle 1 aufgeführten Symptome erfragt bzw. auf klinische Zeichen geachtet werden.

Bei allen Kindern und Jugendlichen mit infektionsrelevantem Kontakt zu einer Person mit TB oder mit suspekter Klinik oder Anamnese soll eine TB-Diagnostik erfolgen.

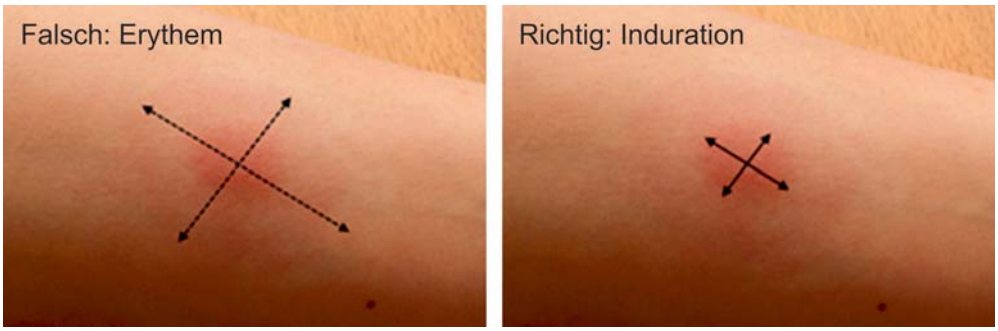

Abb. 1. Richtige Auswertung des Tuberkulinhauttests.

Immunologische Testung

Zur immunologischen Diagnostik der TB und LTBI im Kindesalter sind zwei Testverfahren in Verwendung, die jeweils 4 – 8 Wochen nach Kontakt mit *M. tuberculosis* erregerspezifische T-Memory-Lymphozyten nachweisen.

Tuberkulinhauttest (THT) (Abb. 1)

Der THT wird vor allem bei Kindern unter 5 Jahren nach aktueller Studienlage nach wie vor als primärer immunologischer Test empfohlen [16, 17].

Für den Test werden mit 0,1 ml (entspricht 2 TU PPD-RT 23 des Statens Serum Instituts Kopenhagen) oder eine äquivalente Dosis einer anderen Tuberkulin-Präparation mittels einer Tuberkulinspritze (1 ml-Spritze mit einer kurzen, schräg geschliffenen Nadel 25 – 27 G) an der Volarseite des linken Unterarmes nach der Mendel-Mantoux-Methode streng intrakutan appliziert. Das Ergebnis wird nach 48 – 72 Stunden als transversaler Indurationsdurchmesser (s.u.) angegeben. Als positive Reaktion für den THT gilt generell eine Induration von > 5 mm.

Die intrakutane Injektionstechnik und das Ablesen der Induration können eine beträchtliche interindividuelle Variabilität aufweisen. Außerdem ist zu beachten, dass der THT zum Beispiel auch nach einer BCG-Impfung oder nach Kontakt mit atypischen Mykobakterien falsch-positiv werden kann (niedrige Spezifität).

Interferon-Gamma-Release-Assays (IGRAs)

Bei beiden derzeit verwendeten IGRAs (QuantiFERON-TB Gold In-Tube und T-SPOT.TB) wird im Blut nach Inkubation mit 2 – 3 mykobakteriellen Antigenen die resultierende IFNγ-Produktion der Gedächtnis-T-Zellen gemessen. Bei Kindern ist die Sensitivität im Vergleich zum THT noch nicht endgültig geklärt. Insbesondere jüngere Kinder haben deutlich häufiger negative oder nicht verwertbare Testergebnisse. Eine simultane Testung mit THT und IGRA kann sinnvoll sein, wenn zum Beispiel ein hohes Risiko für eine TB oder eine rasche Krankheitsprogression besteht (Kinder < 2 Jahren, Kinder mit Immundefizienz) oder die TB-Diagnostik nach Kontakt zu einer resistenten TB erfolgt. Bei diskordanten Ergebnissen (THT+/IGRA– oder THT–/IGRA+) wird das Gesamtergebnis der Testung als positiv bewertet [14, 15, 19].

Sowohl die IGRAs als auch der THT können bei Kinder mit primären oder sekundären Immundefekten, unter immunsuppressiver Therapie, nach schweren oder akuten Virusinfekten und einige Wochen nach Lebendimpfungen falsch-negativ ausfallen.

Weder THT noch IGRA unterscheiden eine latente tuberkulöse Infektion von einer Tuberkulose. Nach pathologisch gewerteten Tests oder klinischem Verdacht soll eine weiterführende Tuberkulose-Diagnostik erfolgen [17, 18].

Bildgebung

Wenn ein klinischer Verdacht auf eine pulmonale TB besteht oder im Rahmen einer Umgebungsuntersuchung eine Bildgebung erforderlich ist, soll ein Thorax-Röntgenbild

Tab. 2. Gewinnung von Untersuchungsmaterial zur Diagnose einer pulmonalen Tuberkulose (TB).

Material	Menge, Gefäß	Bemerkung
Magensaft (MS)	20 ml MS morgens nüchtern per Magensonde aspirieren oder 20 ml Aqua dest. oder NaCl 0,9% instilieren und aspirieren	Aspirat wird neutralisiert (pH 7; z.B. mit pHydrion-Puffersatz in 20 ml Aqua dest. gelöst), bei gestillten Kindern vor der nächsten Mahlzeit. Mehrere Proben (2 – 3) zu unterschiedlichen Zeiten erhöhen die Sensitivität
Induziertes Sputum	Ggf. Inhalation mit Bronchodilatator (z.B. Salbutamol), dann Inhalation mit 3 ml NaCl (3 –) 5,85%	Material nativ ins Labor. Mehrere Proben (2 – 3) zu unterschiedlichen Zeitpunkten erhöhen Sensitivität
Bronchoalveoläre Lavage	Zusätzlich zu MS oder Sputum bei Indikation zur Bronchoskopie (z.B. Bronchuskompression), Lavage mit 3 × 1 ml/kg KG körperwarmer NaCl 0,9%	Materialgewinnung aus beiden Lungen, nativ ins Labor

als Diagnostik der ersten Wahl angefertigt werden. Eine seitliche Röntgenaufnahme der Lunge ist nicht routinemäßig indiziert, kann aber bei unklaren Befunden ergänzend durchgeführt werden. Im Kindesalter sind jedoch die Sensitivität und Spezifität des Röntgenbildes für eine Tuberkulose insgesamt eingeschränkt. Ein unauffälliges Röntgenbild schließt eine Tuberkulose nicht aus.

Mikrobiologische Diagnostik (Tab. 2)

Bei Kindern und Jugendlichen mit Verdacht auf TB soll in jedem Fall und in jeder Altersgruppe ein Erregernachweis angestrebt werden.

Ein kultureller Nachweis der Mykobakterien soll bei einem TB-Verdacht immer angestrebt werden, auch wenn ein molekularer Direktnachweis erfolgt.

Eine phänotypische Resistenzbestimmung soll immer bei erster positiver Kultur durchgeführt werden.

Eine molekulare Bestimmung von Mutationen zum Nachweis von Isoniazid (INH)- und Rifmapicin (RMP)-Resistenz soll bei Erregernachweis sofort vom Isolat erfolgen, um eventuell vorliegende Resistenzen frühzeitig zu diagnostizieren.

Screening bei Migranten und Flüchtlingen

Die Durchführung von Screening-Maßnahmen führt bei asylsuchenden Kindern zu einer erheblichen Anzahl von neu entdeckten TB-Fällen. So wurden zum Beispiel 2014 durch Screening bei Migranten (Asylbewerbern, Geflüchteten oder ähnliche) 10,5% (14 von 133 Fällen) der registrierten TB-Fälle entdeckt. Die Inzidenz der Herkunftsländer bestimmt maßgeblich diesen Anteil bei Kindern und Erwachsenen.

Bei Jugendlichen, die das 15. Lebensjahr vollendet haben (mit Ausnahme von Schwangeren), wird nach Infektionsschutzgesetz ein Röntgenbild des Thorax zum Ausschluss einer infektiösen TB gefordert.

Bei Kindern und Jugendlichen < 15 Jahre hat ein radiologisches Screening eine ungenügende Sensitivität. Besser geeignet sind immunologische Testverfahren wie der THT oder IGRAs. Bei Kindern < 5 Jahren sollte in erster Linie ein THT angewendet werden; bei eingeschränkter Verfügbarkeit kann auch ein IGRA bei Kindern < 5 Jahren verwendet werden. Bei Kindern und Jugendlichen ≥ 5 – 15 Jahren sollte ein THT oder IGRA verwendet werden.

Infektionsschutz (Isolierung und Prävention)

Die behandlungsbedürftige Erkrankung an und der Tod durch TB sowie Verweigerung und Abbruch der Behandlung sind meldepflichtig [13].

Grundsätzlich gilt jede pulmonale TB auch im Verdachtsfall als potenziell infektiös, Patienten sollen bis zum Ausschluss der Infektiosität isoliert werden. Eine Entisolierung von Patienten mit initial mikroskopisch positivem Sputum/Magensaft kann nach 21 Tagen antibiogrammgerechter bzw. adäquater Therapie und guter Adhärenz erfolgen. Außerdem spielen die Resistenz des

Erregers sowie das klinische Ansprechen bei der Dauer der Isolierung eine entscheidende Rolle. Bei Kindern mit initial mikroskopisch negativem Befund kann eine kürzere Isolierungszeit von 14 Tagen gewählt werden.

Management der Expositionsprophylaxe und der LTBI

Expositionsprophylaxe (Chemoprophylaxe)

Aufgrund des erhöhten Infektions- und Erkrankungsrisikos sollten Kinder unter 5 Jahren bei gesicherter TB-Exposition auch bei initial unauffälligen Testergebnissen eine Chemoprophylaxe mit INH erhalten, um die Infektion mit *M. tuberculosis* zu verhindern. Bei Kindern zwischen 5 und 15 Jahren kann eine Expositionsprophylaxe je nach Risikoprofil in Erwägung gezogen werden.

Bei initial negativen immunologischen Testergebnissen, die < 8 Wochen nach infektionsrelevantem Kontakt erhoben wurden, soll eine zweite Testung mindestens 8 Wochen nach letztem möglichem Kontakt erfolgen. Fallen diese negativ aus, so kann die INH-Gabe beendet werden. Sollten diese jedoch positiv sein (Konversion), ist die INH-Gabe nach Ausschluss einer TB entsprechend der Chemoprävention der LTBI für weitere 6 Monate fortzuführen oder eine 3-monatige Therapie mit INH/RMP anzuschließen (siehe Chemoprävention).

Tuberkulose-Infektion (LTBI) und Chemoprävention

Die LTBI beschreibt die Persistenz vitaler Erreger des *M. tb-Komplexes* im Organismus nach einer Infektion ohne Organmanifestation. Die infizierte Person ist klinisch gesund und nicht infektiös. Die LTBI ist durch ein positives Ergebnis eines immunologischen Tests (IGRA und/oder THT) mit gleichzeitigem Ausschluss einer TB definiert. Das Erkrankungsrisiko ist nach der Infektion in den ersten 2 Jahren am höchsten und beträgt altersabhängig bis zu 50% bei Kinder unter 12 Monaten, bei 1- bis 2-Jährigen bis zu 25%, danach 2,5 – 5% und im Jugendalter dann wieder bis zu 15%, wenn keine Therapie erfolgt [2]. Vor Beginn einer präventiven Chemotherapie aufgrund einer LTBI soll eine TB ausgeschlossen werden. Kinder und Jugendliche mit einer LTBI sollen eine präventive Therapie erhalten mit INH (ggf. mit Pyridoxin) und RMP p.o. für 3 Monate oder mit INH (ggf. mit Pyridoxin) p.o. für 9 Monate [20, 21, 22, 23]. Bei der Wahl des Therapieregimes der LTBI sollen mögliche Resistenzen des Indexfalls berücksichtigt werden. Unter chemopräventiver Therapie sollen in regelmäßigen Abständen klinische Verlaufskontrollen erfolgen und die Adhärenz überwacht werden. Nach Abschluss einer konsequent durchgeführten chemopräventiven Therapie sollte eine radiologische Verlaufskontrolle (z.B. Röntgen-Thorax in einer Ebene) durchgeführt werden. Diese kann ein Jahr nach Beendigung der Chemoprävention wiederholt werden.

Therapie der sensiblen pulmonalen Tuberkulose

Bei Kindern und Jugendlichen, bei denen aufgrund der klinischen oder radiologischen Befunde eine TB wahrscheinlich ist, soll auch bei fehlendem Erregernachweis eine empirische antituberkulotische Therapie begonnen werden. Die Therapie von Kindern und Jugendlichen mit pulmonaler TB soll über den gesamten Behandlungszeitraum täglich (Gabe 1 × täglich in einer morgendlichen Einzeldosis) erfolgen. Die Therapie der TB ist immer eine Kombinationstherapie. Die Standardtherapie von Kindern und Jugendlichen mit pansensibler, unkomplizierter pulmonaler TB soll mit 3 Medikamenten (INH, RMP und Pyrazinamid (PZA)) über 2 Monate und im Anschluss mit 2 Medikamenten (INH, RMP) für weitere 4 Monate durchgeführt werden [25]. Falls die Erregerresistenz unklar ist, soll auch bei Kindern und Jugendlichen mit unkomplizierter pulmonaler TB eine Vierfachinitialtherapie (INH, RMP, PZA und Ethambutol (EMB)) durchgeführt werden. Die Dosierungen wurden nach aktuellen WHO-Empfehlungen nach Körpergewicht, nicht mehr nach Körperoberfläche, evaluiert und angepasst (Tab. 3). Bei Kindern und Jugendlichen unter TB-Therapie sollen in regelmäßigen Abständen klinischer Verlauf und Adhärenz überprüft werden und in Abhängigkeit davon weitere laborchemische und radiologische

Tab. 3. Dosierungstabelle der Erstrang-Antituberkulotika nach WHO Empfehlung.

Medikament	Dosierung pro Tag	Erhältliche Dosierungen	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
Isoniazid (INH, H)	10 mg/kg KG (7 – 15 mg/kg KG) Maximum 300 mg	Tbl. à 50, 100, 200 mg Tbl. (mit Pyridoxin) à 100, 200, 300 mg	– Asymptomatische, transiente Leberwerterhöhung – Schwere Hepatitiden (sehr selten < 0,1%) – Periphere Neuropathie – Ataxie – Parästhesien – Haarausfall (reversibel) – Akne
Rifampicin (RMP, R) Alternativ ggf. Rifabutin (z.B. bei HIV-Koinfektion)	15 mg/kg KG (10 – 20 mg/kg KG) Maximum 600 mg 5 – 10 mg/kg KG) Maximum 300 mg	Filmtbl. à 150, 300, 450, 600 mg Saft 100 mg/5ml Kapseln à 150 mg	– Verfärbung von Körperflüssigkeiten – Leberenzymanstieg – Gastrointestinale Nebenwirkungen – Juckreiz – Hypersensitivität – Medikamenteninteraktionen durch Cytochrom-p450-Aktivierung
Pyrazinamid (PZA, Z)	35 mg/kg KG (30 – 40 mg/kg KG) Maximum 2.000 mg	Filmtbl./Tbl. à 500 mg	– Hepatotoxizität – Anstieg der Harnsäure – Arthralgie – Exanthem – Photosensitivität – Pruritus
Ethambutol (EMB, E)	20 mg/kg KG (15 – 25 mg/kg KG) Maximum 2.000 mg	Tbl. à 100 mg, Filmtbl. à 400, 500 mg	– Optikusneuritis (dosisabhängig, selten) – Exanthem, – Schwindel – Verwirrung

Untersuchungen stattfinden. Zum Ende einer TB-Therapie bei Kindern und Jugendlichen soll eine radiologische Verlaufskontrolle (z.B. Röntgen-Thorax in einer Ebene) durchgeführt werden. Die Therapie von Kindern und Jugendlichen mit komplizierter pulmonaler TB soll neben bronchologischem Management eine initiale Vierfachtherapie (INH, RMP, PZA und EMB) umfassen. Bei unzureichendem Therapieansprechen bzw. Therapieversagen sollen eine Reevaluation mit erneuter Erregergewinnung und Überprüfung der Adhärenz und der Medikamentenserumspiegel durchgeführt werden.

Management und Therapie extrapulmonaler und weiterer Tuberkulose-Formen

Extrapulmonale Manifestationen umfassen ca. 20 – 25% der TB bei Kindern und Jugendlichen. Die Therapieempfehlungen werden in Tabelle 4 zusammengefasst.

Periphere Lymphknotentuberkulose

Prädilektionsorte sind zervikale, submandibuläre und supraklavikuläre Lymphknoten. Die Diagnose bei isolierter Lymphknotentuberkulose erfolgt meist durch Exstirpation eines betroffenen Lymphknotens und histologische und bakteriologische Analyse (DD: nichttuberkulöse Mykobakteriose). Die Therapie entspricht der bei unkomplizierter pulmonaler Primär-TB.

Tuberkulöse Pleuritis

Sie tritt oft einseitig auf. Aus diagnostischen und therapeutischen Gründen sollte bei Pleuraerguss eine Punktion des Ergusses erfolgen. Bei einer tuberkulösen Pleuritis oder Perikarditis ist die Zusammensetzung des Ergusses oft pathognomonisch (lymphozytenreich, niedrige Glukosekonzentration, Laktaterhöhung, LDH-Erhöhung, Eiweißerhöhung und Vorliegen eines positiven THT und/oder IGRA).

Die Behandlung besteht aus einer Kombinationstherapie wie bei der komplizierten Primär-TB (s.o.). Studiendaten zur Steroidtherapie bei einer tuberkulösen Pleuritis sind

Tab. 4. Therapieregime und -dauer verschiedener Manifestationsformen der Tuberkulose.

Erkrankungsform	Therapiedauer (Monate)	Medikamente Initialphase (Monate)	Medikamente Erhaltungsphase (Monate)	Zusätzliche Therapie
Chemoprävention bei latenter tuberkulöser Infektion	3 bzw. 9	3 INH/RMP oder 9 INH		Ggf. Vitamin B6 (s.o.)
Unkomplizierte Primär-Tuberkulose	6	2 INH/RMP/PZA	4 INH/RMP	Bei unklarer Resistenzlage initial INH/RMP/PZA/EMB
Komplizierte Primär-Tuberkulose	6 – 9	2 INH/RMP/PZA alternativ (2 INH/RMP/PZA/EMB)	7 INH/RMP (4 INH/RMP)	Ggf. Prednisolon 2 mg/kg/d über 2 – 4 Wochen; bei tuberkulöser Perikarditis 4 – 6 Wochen, dann ausschleichend
Periphere Lymphknoten-Tuberkulose	6	2 INH/RMP/PZA	4 INH/RMP	
Extrapulmonale Tuberkulose Knochen und Gelenks-Tuberkulose	6 – 9	2 INH/RMP/PZA (2 INH/RMP/PZA/EMB)	7 INH/RMP 4 INH/RMP	Bei Abszessen ggf. chirurgische Drainage
Miliartuberkulose	9	2 INH/RMP/PZA/EMB	7 INH/RMP	
Tuberkulöse Meningitis	9 – 12	2 INH/RMP/PZA/PTH (bessere Liquorgängigkeit von Protionamid (PTH) gegenüber EMB)	7 – 9 INH/RMP	Dexamethason 0,6 mg/kg/d i.v., später Prednisolon 2 – 4 mg/kg/d über mindestens 4 – 6 Wochen. Bei Hydrocephalus: Therapieversuch mit Furosemid oder Acetoazolamid sinnvoll
Konnatale Tuberkulose	9 – 12	3 INH/RMP/PZA/EMB (statt EMB ist auch ein Aminoglykosid, z.B. Amikacin möglich)	7 – 9 INH/RMP	
Tuberkulose und Immunsuppression (z.B. HIV)	9	2 – 3 INH/(RMP) bzw. Rifabutin/PZA/EMB CAVE: Interaktion von RMP mit Nevirapin, Lopinavir/Ritonavir	6 – 7 INH/(RMP)	CAVE: Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) Ggf. Kortikosteroide

nicht eindeutig. Die Pericarditis tuberculosa sollte in jedem Falle mit Steroiden behandelt werden.

Miliartuberkulose

Die Diagnose wird meist klinisch und radiologisch gestellt [7]. Immunologische Tests können insbesondere bei schwerem Krankheitsverlauf negativ sein und sind nur bei positivem Ergebnis richtungsweisend. Es müssen alle verfügbaren Materialien (Urin, Stuhl, Blut, Liquor u.a.) zum Ausschluss oder Beweis weiterer Organbeteiligungen auf *M. tb*-Komplex-Bakterien untersucht werden.

Tuberkulöse Meningitis

Bei der tuberkulösen Meningitis ist ein frühzeitiger Therapiebeginn entscheidend. Daher sollte bereits bei klinischem Verdacht eine antituberkulotische Therapie begonnen werden. Auf eine tuberkulöse Meningitis hinweisend sind typische Liquorveränderungen (mittelgradige mononukleäre Pleozytose bei erniedrigtem Glukosegehalt und mäßiger Eiweißerhöhung). Ein Spinngewebsgerinnsel (Protein) bildet sich nur selten aus. Wegen der oft geringen Konzentration von Mykobakterien im Liquor können die Kultur und/oder der molekularbiologische Nachweis negativ bleiben [8]. Ein bakteriologischer bzw. molekulargenetischer Nachweis sollte dennoch immer angestrebt werden, wobei auf eine ausreichende Liquormenge (möglichst 6 ml) zu achten ist. Aufgrund der relativ häufig konsekutiv auftretenden Hyponatriämie sind Serumelektrolytbestimmungen sinnvoll. Das bildgebende Verfahren der Wahl ist die zerebrale Magnetresonanztomografie mit Kontrastmittel.

Therapeutisch wird für initial eine Therapie mit INH, RMP, PZA und wegen der besseren Liquorgängigkeit Protionamid (PTH) empfohlen. Alternativ kann auch Ethionamid, Ethambutol, EMB oder ein Aminoglykosid anstatt Protionamid eingesetzt werden [8]. Zusätzlich ist eine systemische Therapie mit Glukokortikoiden notwendig [9]. Bei Auftreten eines akuten Hydrozephalus sollte zusätzlich diuretisch behandelt werden. Zusätzlich wird eine neurochirurgische Mitbetreuung empfohlen. Eine passagere externe Liquorableitung kann bei persistierendem Hydrozephalus notwendig werden.

Tuberkulose der Knochen und Gelenke

Die häufigste ossäre tuberkulöse Manifestation ist die Spondylitis tuberculosa (Pott's disease), bevorzugt im Bereich der Lendenwirbelsäule. Die osteoartikuläre Tuberkulose kann sich als Osteomyelitis und Arthritis in jedem Knochen und Gelenk manifestieren.

Abdominal- und Nierentuberkulose

Bei der Abdominal-TB sind in der Regel sonographisch neben verdickten Darmwänden vergrößerte Lymphknoten nachzuweisen. Auch Aszites, Sub(-ileus), Milzvergrößerung mit sonographisch inhomogenem Reflexionsmuster, Bauchschmerzen, chronische Diarrhoe, blutige Stühle, Meteorismus, hypochrome Anämie und Peritonitis können vor allem bei Kindern mit Migrationshintergrund hinweisend auf eine Abdominal-TB sein. Die Diagnose kann durch Nachweis von Erregern des *M. tb*-Komplexes aus Stuhl, Urin, Aszites oder Gewebeproben gesichert werden.

Tuberkulose bei HIV-Infektion

Die Koinfektion mit HIV und *M. tb*-Komplex begünstigt die Entwicklung einer TB. Es besteht ein erhöhtes Risiko für komplizierte Verläufe mit schwerer Symptomatik. Daher sollen Kinder und Jugendliche mit einer TB bezüglich einer HIV-Infektion getestet werden und alle HIV-infizierten Kinder und Jugendliche sollen bei Erstdiagnose ein TB-Screening erhalten.

Die antituberkulotische Therapie HIV/TB-koinfizierter Kinder und Jugendlicher erfolgt nach den gleichen Prinzipien wie bei HIV-Negativen, allerdings immer in enger Kooperation mit einem erfahrenen HIV-Zentrum (http://www.shcs.ch/169-organisation-mochiv; http://www.kinder-aids.de), da medikamentöse Interaktionen und spezifische Risiken beachtet werden müssen.

Schwangere, TB-exponierte Neugeborenen und konnatale TB

Bei schwangeren Frauen mit gesicherter oder Verdacht auf eine TB soll eine klinische Untersuchung und weiterführende Diagnostik des Kindes zeitnah nach der Geburt veranlasst werden.

Asymptomatische Neugeborene ohne Hinweis auf eine TB, aber mit relevanter TB-Exposition, sollen eine Prophylaxe erhalten.

Bei bekannter MDR-TB der Mutter soll das Neugeborene nach Ausschluss einer TB nicht prophylaktisch behandelt, sondern engmaschig kontrolliert werden.

Konnatale Tuberkulose

Zur Diagnose der sehr seltenen konnatalen TB sollten bei klinischem Verdacht eine Abdomen-Sonographie (Frage nach Hepatosplenomegalie und intrahepatischen Läsionen), ein Röntgen-Thorax und zur Erregerdiagnostik Magensaftuntersuchungen an 3 Tagen (kultureller Erregernachweis in > 70% der Fälle), eine mykobakterielle Blutkultur, Liquorpunktion und Knochenmarkspunktion durchgeführt werden [10]. Zusätzlich soll möglichst eine Untersuchung der Plazenta mittels Histologie und Kultur veranlasst werden. Die immunologischen Tests (THT oder IGRA) können in den ersten Lebenswochen falsch-negativ ausfallen, negative Testresultate in den ersten 3 Lebensmonaten schließen eine konnatale Tuberkulose nicht sicher aus.

Aufgrund der hohen Letalität der konnatalen TB soll bereits im Verdachtsfall unverzüglich in Absprache mit einem erfahrenen Zentrum eine empirische Therapie mit INH (+ Pyridoxin), RMP, PZA sowie EMB oder einem Aminoglykosid begonnen werden.

Tab. 5. Therapieempfehlungen bei Mono-Resistenzen oder Unverträglichkeiten gegenüber einem Erstrang-Medikament.

Monoresistenz/ Unverträglichkeit gegen	Initialphase	Kontinuitätsphase	Therapiedauer
Isoniazid (INH, H)	2 Mo. RMP, PZA, EMB, Mfx*	4 – 7 Mo. RMP, Mfx*	6 – 9 Mo.
Pyrazinamid (PZA, Z)	2 Mo. INH, RMP, EMB	7 Mo. INH, RMP	9 Mo.
Ethambutol (EMB, E)	2 Mo. INH, RMP, PZA	4 Mo. INH, RMP	6 Mo.
Rifampicin (RMP, R)	2 Mo. INH, PZA, EMB, Mfx*	10 – 18 Mo. INH, EMB, Mfx*	12 – 20 Mo.

*Moxifloxacin (Mfx) Abkürzung nach WHO-Empfehlung.

Therapie der resistenten Tuberkulose

Expositionsprophylaxe und chemopräventive Therapie

Nach relevantem Kontakt zu einem Indexpatienten mit INH-monoresistenten Mykobakterien soll bei Kindern < 5 Jahren eine Chemoprophylaxe mit RMP begonnen werden, die bis zum Ausschluss einer Infektion 8 Wochen nach dem letzen Kontakt fortgesetzt werden sollte. Bei Nachweis einer LTBI soll eine Chemoprävention mit RMP über insgesamt 4 Monate erfolgen. Liegt beim Indexpatienten eine RMP-Monoresistenz vor, wird die Indikation zur Chemoprophylaxe bzw. Chemoprävention mit INH über 2 bzw. 9 Monate analog zur Situation bei sensibler TB gestellt.

Bei Exposition zur MDR-TB (Kontakt ohne Nachweis einer Infektion in der Immundiagnostik und unauffälliger Bildgebung) ist in der Regel eine engmaschige klinische Beobachtung ausreichend.

Kinder unter 5 Jahren mit einer LTBI nach Kontakt zu einem Patienten mit multiresistenter TB (MDR-TB) sollten eine Chemoprävention erhalten, die sich am Resistogramm des Indexfalls, dem individuellen Erkrankungsrisiko und eventuellen Risikofaktoren für unerwünschte Medikamentenwirkungen orientiert. In der Regel sollte diese Moxifloxacin (Mfx) und ein bis zwei weitere, als sensibel getestete Antituberkulotika enthalten und unter entsprechenden Kontrollen über 6 Monate durchgeführt werden. Bei älteren Kindern kann diese Behandlung individuell entsprechend begonnen werden.

Therapie bei monoresistenter oder multiresistenter Tuberkulose

Wenn bei einem Kind oder Jugendlichen mit pulmonaler TB (bzw. dem Indexpatienten) Mykobakterien mit Monoresistenz festgestellt werden oder eine Unverträglichkeit auftritt, müssen die Antituberkulotika umgestellt und die Therapiedauer gegebenenfalls verlängert werden. Entsprechende Empfehlungen sind in Tabelle 5 zusammengefasst [24].

Die Therapie von Kindern und Jugendlichen mit multiresistenter TB orientiert sich an nur wenigen Studien und Empfehlungen, daher sollen diese wenigen Patienten ausschließlich in oder in enger Absprache mit spezialisierten pädiatrischen TB-Zentren betreut werden.

Es sollte mit mindestens vier sensibel getesteten Medikamenten über mindestens 12 Monate nach letzter positiver Kultur für *M. tuberculosis* behandelt werden.

Interessenkonflikte

Die Autorinnen geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Literatur

[1] *Robert Koch Institut.* Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland 2016. Berlin; 2017. p. 36-39.

[2] *Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesseling AC, Obihara CC, Starke JJ, Enarson DA, Donald PR, Beyers N.* The natural history of childhood intrathoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. Int J Tuberc Lung Dis. 2004; *8:* 392-402.

[3] *Starke JR.* Childhood tuberculosis: ending the neglect. Int J Tuberc Lung Dis. 2002; *6:* 373-374.

[4] *Ritz N, Curtis N.* Novel concepts in the epidemiology, diagnosis and prevention of childhood tuberculosis. Swiss Med Wkly. 2014; *144:* w14000.

[5] *Marais BJ, Gie RP, Hesseling AC, Schaaf HS, Lombard C, Enarson DA, Beyers N.* A refined symptom-based approach to diagnose pulmonary tuberculosis in children. Pediatrics. 2006; *118:* e1350-e1359.

[6] *Frigati L, Maskew M, Workman L, Munro J, Andronikou S, Nicol MP, Zar HJ.* Clinical predictors of culture-confirmed pulmonary tuberculosis in children in a high tuberculosis and HIV prevalence area. Pediatr Infect Dis J. 2015; *34:* e206-e210.

[7] *Sharma SK, Mohan A, Sharma A, et al.* Miliary tuberculosis: new insights into an old disease. Lancet Infect Dis. 2005; *5:* 415-430.

[8] *Rock RB, Olin M, Baker CA, Molitor TW, Peterson PK.* Central nervous system tuberculosis: pathogenesis and clinical aspects. Clin Microbiol Rev. 2008; *21:* 243-261.

[9] *Dooley DP, Carpenter JL, Rademacher S.* Adjunctive corticosteroid therapy for tuberculosis: a critical reappraisal of the literature. Clin Infect Dis. 1997; *25:* 872-888.

[10] *Whittaker E, Kampmann B.* Perinatal tuberculosis: new challenges in the diagnosis and treatment of tuberculosis in infants and the newborn. Early Hum Dev. 2008; *84:* 795-799.

[11] *Ozuah PO, Ozuah TP, Stein RE, Burton W, Mulvihill M.* Evaluation of a risk assessment questionnaire used to target tuberculin skin testing in children. JAMA. 2001; *285:* 451-453.

[12] *Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN, Fujiwara P, Grzemska M, Hopewell PC, Iseman MD, Jasmer RM, Koppaka V, Menzies RI, O'Brien RJ, Reves RR, Reichman LB, Simone PM, Starke JR, Vernon AA; American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention and the Infectious Diseases Society.* Treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2003; *167:* 603-662.

[13] *Diel R, Loytved G, Nienhaus A, Castell S, Detjen A, Geerdes-Fenge H, Haas W, Hauer B, Königstein B, Maffei D, Magdorf K, Priwitzer M, Zellweger JP, Loddenkemper R.* Neue Empfehlungen für die Umgebungsuntersuchungen bei Tuberkulose. Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose. Pneumologie. 2011; *65:* 359-378.

[14] *Magdorf K, et al.* TB und nichttuberkulöse mykobakterielle Krankheiten. In: Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI) (Hrsg). DGPI Handbuch 2013: Infektionen bei Kindern und Jugendlichen. 6. vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2013.

[15] *Brinkmann F, Thee S, Magdorf K.* Update zur Tuberkulose im Kindesalter. Kinder- und Jugendmed. 2012, *12:* 87-94.

[16] *Mandalakas AM, Detjen AK, Hesseling AC, Benedetti A, Menzies D.* Interferon-gamma release assays and childhood tuberculosis: systematic review and meta-analysis. Int J Tuberc Lung Dis. 2011; *15:* 1018-1032.

[17] *Machingaidze S, Wiysonge CS, Gonzalez-Angulo Y, Hatherill M, Moyo S, Hanekom W, Mahomed H.* The utility of an interferon gamma release assay for diagnosis of latent tuberculosis infection and disease in children: a systematic review and meta-analysis. Pediatr Infect Dis J. 2011; *30:* 694-700.

[18] *Ling DI, Zwerling AA, Steingart KR, Pai M.* Immune-based diagnostics for TB in children: what is the evidence? Paediatr Respir Rev. 2011; *12:* 9-15.

[19] *Connell TG, Ritz N, Paxton GA, Buttery JP, Curtis N, Ranganathan SC.* A three-way comparison of tuberculin skin testing, QuantiFERON-TB gold and T-SPOT.TB in children. PLoS One. 2008; *3:* e2624.

[20] *Kampmann B, Tena-Coki G, Anderson S.* Blood tests for diagnosis of tuberculosis. Lancet. 2006; *368:* 282, author reply 282-283.

[21] *Connell TG, Tebruegge M, Ritz N, Bryant PA, Leslie D, Curtis N.* Indeterminate interferon-gamma release assay results in children. Pediatr Infect Dis J. 2010; *29:* 285-286.

[22] *Mulenga H, Moyo S, Workman L, Hawkridge T, Verver S, Tameris M, Geldenhuys H, Hanekom W, Mahomed H, Hussey G, Hatherill M.* Phenotypic variability in childhood TB: implications for diagnostic endpoints in tuberculosis vaccine trials. Vaccine. 2011; *29:* 4316-4321.

[23] *Mahomed H, Ehrlich R, Hawkridge T, Hatherill M, Geiter L, Kafaar F, Abrahams DA, Mulenga H, Tameris M, Geldenhuys H, Hanekom WA, Verver S, Hussey GD.* Screening for TB in high school adolescents in a high burden setting in South Africa. Tuberculosis (Edinb). 2013; *93:* 357-362.

[24] *Greiner C.* Verteilungsvolumen – Wie sich Substanzen im Körper verteilen. Neurotransmitter. 2011; *3:* 36-37.

[25] *Hsu KH.* Thirty years after isoniazid. Its impact on tuberculosis in children and adolescents. JAMA. 1984; *251:* 1283-1285.

[26] *Bright-Thomas R, Nandwani S, Smith J, Morris JA, Ormerod LP.* Effectiveness of 3 months of rifampicin and isoniazid chemoprophylaxis for the treatment of latent tuberculosis infection in children. Arch Dis Child. 2010; *95:* 600-602.

[27] *Gwee A, Coghlan B, Curtis N.* Question 1: what are the options for treating latent TB infection in children? Arch Dis Child. 2013; *98:* 468-474.

[28] *Schaberg T, Bauer T, Castell S, et al.* Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose (DZK) und Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP): Empfehlungen zur Therapie, Chemoprävention und Chemoprophylaxe der Tuberkulose im Erwachsenen- und Kindesalter. Pneumologie. 2017; *66:* 133-171.

[29] *Canadian Pediatric Society.* Short-course therapy for tuberculosis in infants and children. Infectious Diseases and Immunization Committee, Canadian Paediatric Society. CMAJ. 1994; *150:* 1233-1239.

Folke Brinkmann
Pädiatrische Pneumologie
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Ruhr-Universität Bochum
Alexandrinenstraße 5
44791 Bochum
f.brinkmann@klinikum-bochum.de

Übersicht
Review

Atemwegs- und Lungenkrankheiten, Jahrgang 44, Nr. 4/2018, S. 212-220

Dysfunktionelle respiratorische Symptome im Kindes- und Jugendalter – eine Herausforderung

C. Koerner-Rettberg

Kinder- und Jugendärztin, Kinderpneumologin, Allergologin, Universitätskinderklinik im St. Josef-Hospital, Klinikum der Ruhr-Universität Bochum

Schlüsselwörter
dysfunktionelle respiratorische Symptome – somatoforme Anpassungsstörung – habitueller Husten – Vocal Dord Dysfunction – Seufzer-Dyspnoe – Hyperventilation – dysfunktionelle Atmung vom thorakalen Typ

Key words
functional breathing disorders – somatoform dysfunction – habit cough – vocal cord dysfunction – sighing dyspnoe – hyperventilation – thoracic pattern disordered breathing

Dysfunktionelle respiratorische Symptome im Kindes- und Jugendalter – eine Herausforderung

Dysfunktionelle respiratorische Symptome (DRS) umfassen eine Gruppe respiratorischer Phänomene mit relevanter Prävalenz im Kindes- und Jugendalter. Oft stellen sie für Kinderärzte und Pneumologen eine große Herausforderung dar, da sich ihre Symptome mit denen häufiger somatischer Atemwegserkrankungen überschneiden. Zum anderen sind nicht alle Phänomene gleichermaßen bekannt. Dieses gilt insbesondere für das Phänomen DATIV („dysfunktionelle Atmung vom thorakalen Typ mit insuffizienter Ventilation“). Aufgrund des Einflusses auf die Bereitschaft zur Sportausübung und dem Vorhandensein effektiver Therapieansätze hat die Diagnosestellung DATIV weitreichende Konsequenzen für die Gesundheit junger Mitmenschen.

Dysfunctional respiratory symptoms in childhood and adolescents – a persisting challenge

Dysfunctional breathing encompasses a group of respiratory phenomena of considerable prevalence in childhood and adolescents. Frequently they challenge daily work of pediatricians and pneumologists because of an overlap in symptoms with well-known somatic respiratory disorders. Even more, some entities are less well established and therefore pose diagnostic problems. An example is “thoracic pattern disordered breathing” (T-pDB). Because of its impact on the attitude towards sports and the existence of effective therapy diagnosing this T-pDB is of far most importance.

Einleitung: Somatoforme Störungen – häufig und häufig verkannt

Unter somatoformen Störungen versteht man rezidivierende oder chronische körperliche Beschwerden, die sich nicht oder nicht hinreichend auf eine organische Erkrankung zurückführen lassen (ICD-10). Charakteristisch ist eine intensive Fixierung auf bestimmte körperliche (somatische) Symptome, die mit einem signifikanten Leidensdruck einhergehen und den Alltag beeinträchtigen (DSM-5).

Eine dysfunktionelle Symptomatik kann sich an nahezu jedem Organsystem äußern und ist ein häufiger Grund zur ärztlichen Vorstellung in allen Lebensaltern. Dysfunktionelle Symptome stellen dabei für den Arzt oft eine große Herausforderung dar, da sie in der medizinischen Ausbildung relativ unterrepräsentiert sind, Positivkriterien zur Diagnosestellung zum Teil nicht hinreichend definiert sind und das Störungskonzept einer somatoformen Störung vom Patienten oder den Eltern nicht leicht angenommen werden mag.

Dysfunktionelle respiratorische Symptome – nicht immer Vollform einer somatoformen Anpassungsstörung

Unter dysfunktionellen respiratorischen Symptomen versteht man Symptome, die sich nicht durch strukturelle Anomalien oder organische Erkrankungen der Atemwege erklären lassen. Das Spektrum reicht von Auffälligkeiten des Atemmusters (z.B. Hyperventilation, Seufzer-Dyspnoe), der Atemzüge (Vocal Cord Dysfunction (VCD)), der

© 2018
Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle
ISSN 0341-3055
DOI 10.5414/ATX02306

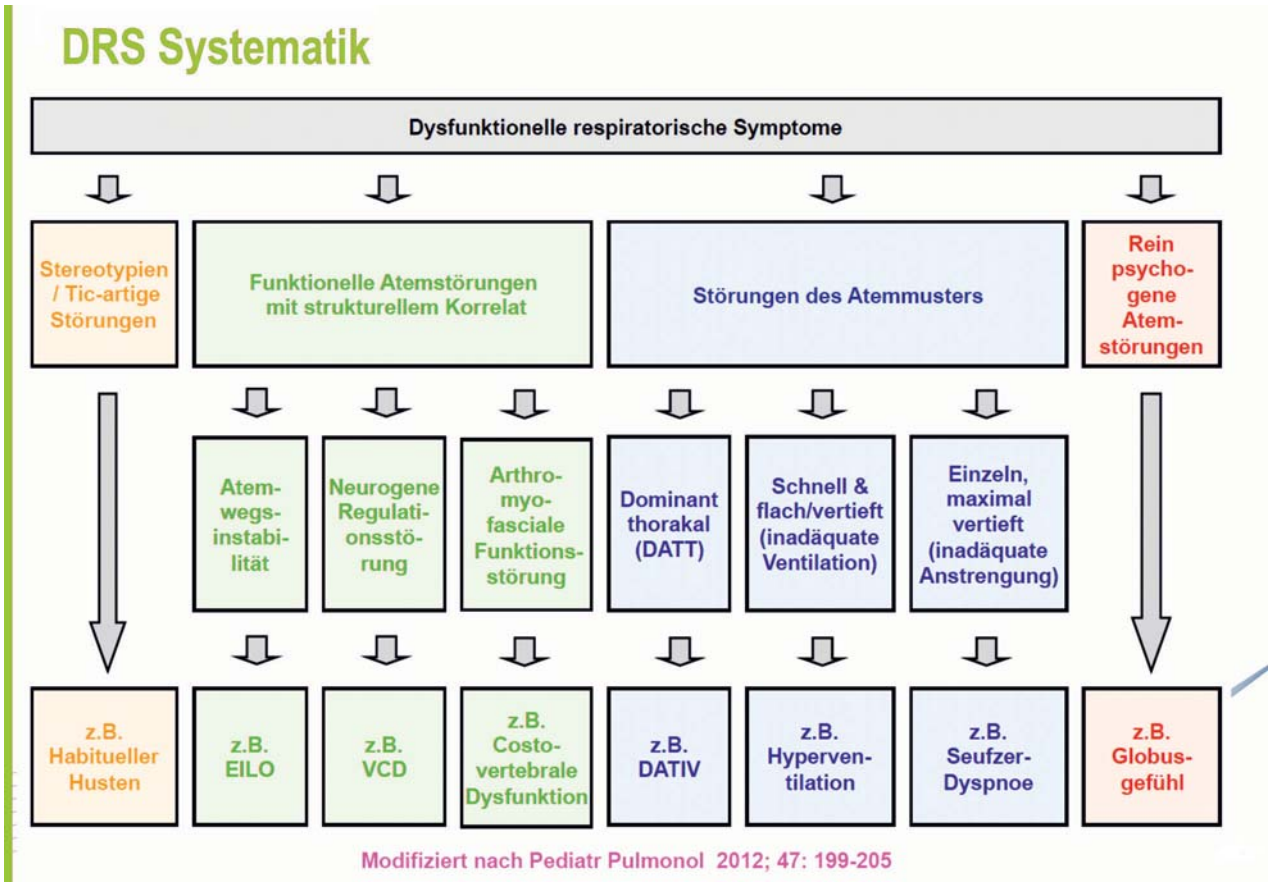

Abb. 1. Systematik der DRS-Störungen (dysfunktionelle respiratorische Symptome). Modifiziert nach [1].

Atmungsempfindung (psychogene Luftnot, Panikattacken) bis zu ticartigen Symptomen bzw. Stereotypien (habitueller Husten, Räusperneigung) (Abb. 1) [1, 2]. Das Auftreten dysfunktioneller Symptome an sich rechtfertigt noch nicht die Diagnose einer somatoformen Störung: Die Symptome können durchaus flüchtiger Natur und wenig belastend sein, wie zum Beispiel oft bei der Seufzer-Dyspnoe, und führen nicht immer zu einer ärztlichen Konsultation. Erst beim Wirken von Faktoren, die eine dysfunktionelle Anpassung begünstigen (z.B. Fixierung auf die Symptome durch ungünstigen, verstärkenden familiären Umgang mit der Symptomatik oder ärztliches Negieren der Symptome, exzessive Gesundheitsangst vor einer schweren Erkrankung, soziale Funktionsstörung (Schule, Beruf), negative emotionale, z.B. depressive Reaktionen), kommt es zum Bild einer somatoformen Anpassungsstörung an die dysfunktionelle Symptomatik.

Gesicherte Daten über die Häufigkeit dysfunktioneller respiratorischer Symptome (DRS) gibt es nicht, aber Arbeiten zur Prävalenz bestimmter DRS-Erscheinungsformen in definierten Patientenkollektiven somatischer Erkrankungen wie Asthma bronchiale lassen die Vermutung einer hohen Prävalenz zu, mit konsekutiv großer Bedeutung für die medizinische Versorgung und einer hohen Dunkelziffer.

Komplexe Ursachen und Interaktionen

Die Ätiopathogenese dysfunktioneller respiratorischer Beschwerden ist komplex, da sowohl psychologische als auch biologische (somatische) Faktoren für die Entstehung, als auch Triggerfaktoren für ihr Auftreten beschrieben sind. Darüber hinaus wirken bestimmte psychopathologische Komorbiditäten bei der Entwicklung einer somatoformen Anpassungsstörung (Konzept nach Noeker, 2008). Beispiele für diese komplexe Interaktion sind die Risikofaktoren Asthma bronchiale und gastroösophagealer Reflux für

das Auftreten einer Vocal Cord Dysfunction. Zum anderen wird vermutet, dass die individuelle Erfahrung somatischer Beschwerden an einem bestimmten Organ die Wahrscheinlichkeit der Manifestation psychosomatischer Beschwerden an eben demselben Organ heraufsetzt, quasi den Tropismus für psychosomatische Beschwerden beeinflusst. Die hohe Koinzidenz von Hyperventilation und VCD mit Asthma bronchiale ist hierfür ein Beispiel. Ein weiteres Beispiel für das Zusammenwirken somatischer und psychischer Faktoren ist der habituelle Husten, dem nicht selten ein respiratorischer Infekt vorausgeht (biologischer Vulnerabilitätsfaktor). Daneben sind bei diesem Störungsbild psychologische Vulnerabilitätsfaktoren wie „Overachiever-Typ“, Leistungsdenken und Introvertiertheit wirksam. Bestimmte situative Einflüsse können wiederum konkrete Auslöser einer etablierten dysfunktionellen Symptomatik sein oder deren Symptomstärke beeinflussen. Der Anteil psychologischer bzw. psychiatrischer gegenüber somatischen Ursachen an der Pathogenese der DRS mag dabei von Störungsbild zu Störungsbild durchaus unterschiedlich sein: Während Panikattacken eine führende psychiatrische Genese haben dürften, kann bei der Seufzer-Dyspnoe zwar eine psychologische prädisponierende Grundkonstellation vermutet werden, jedoch ist in der Regel keine psychiatrische Komorbidität vorhanden. Bei der VCD wiederum gibt es ein weites Spektrum von vorwiegend somatischer Prädisposition über eine situative/psychologische Vulnerabilität bis hin zu psychiatrischen Störungsbildern. Objektive Daten zur Existenz prädisponierender Persönlichkeitsstrukturen existieren für DRS noch nicht; eine aktuell laufende prospektive Multicenterstudie (Leitung Roland Burghardt, Kinder- und-Jugendpsychiatrie Frankfurt/Oder) soll zur Identifizierung solcher Faktoren beitragen.

Habitueller Husten – Diagnose schon im Wartezimmer

Anders als die Mehrheit der dysfunktionellen respiratorischen Beschwerden scheint der habituelle Husten eine reine Entität des Kindes- und Jugendalters zu sein und zeigt keine Geschlechtsdominanz [3, 4]. Untersuchungen über die Häufigkeit des habituellen Hustens im Kindesalter gibt es nicht. In einer Fallsammlung von DRS-Störungen [5] war er die häufigste Störung; gegebenenfalls wird seine Prävalenz jedoch von dem Phänomen eines dysfunktionellen anstrengungsabhängig zu beobachtenden Atemmusters übertroffen (s.u.). Der habituelle Husten ist durch seine typische klinische Präsentation gekennzeichnet und erlaubt aufgrund seines Charakters eine Positiv-Diagnose: Er hat einen trachealen, röhrenden, lauten, appellativen Charakter mit vereinzelten, sehr monomorphen Hustenstößen, die zum Teil von anderen gleichförmigen motorischen Begleiterscheinungen wie Vornüberbeugen, Blinzeln, Niesen oder anderen Stereotypien begleitet werden. Anstrengung hat – anders als beim Husten durch bronchiale Hyperreagibilität – keine induzierende Wirkung. Aufgrund der Lautstärke und des demonstrativen Charakters wird er von der Umgebung typischerweise als sehr störend empfunden und führt oft zu einem Ausschluss aus dem Schulalltag, was wiederum die Gefahr eines sekundären Krankheitsgewinns und einer somatoformen Anpassungsstörung stark erhöht. Im familiären Umfeld kommt es nicht selten aufgrund der massiven Symptomatik zu einer großen Sorge bezüglich einer ernsten unerkannten Erkrankung. Der Patient selbst wirkt durch den Husten in der Regel wenig beeinträchtigt; der Nachtschlaf ist nicht gestört, da der Husten regelhaft nicht aus dem Schlaf heraus auftritt. Diese Frage sollte auch diagnostisch genutzt werden, genauso wie die Frage nach der Reaktion der Lehrer. Trotz der an sich sehr charakteristischen Symptome ist immer wieder eine lange Odyssee der Patienten bis zur Diagnosestellung eines habituellen Hustens zu beobachten. Dieses dürfte an geringem ärztlichen Bewusstsein für und mangelnder Kenntnis über psychosomatische respiratorische Beschwerden liegen und führt nicht selten zu mehrfachen medikamentösen Therapien und einer Eskalation diagnostischer Prozeduren bis hin zur Bronchoskopie. Eine diagnostische Bronchoskopie kann die Diagnosestellung noch zusätzlich erschweren, da der offensichtlich pathologische Befund der durch den forcierten Husten mechanisch geschädigten Schleimhaut die Vermutung einer somatischen Diagnose weiter verfestigt.

Hinzu kommt, dass Eltern die Annahme der Diagnose einer dysfunktionellen Störung oft umso schwerer fällt, je länger die Liste ärztlicher Stationen mit rein somatischer Ursachensuche ist. Gerade in solchen Situationen ist eine sehr sorgfältige Gesprächsführung mit Herausarbeiten der Symptome, die die Grundlage einer Positiv-Diagnose sind, notwendig. Im Mittelpunkt der Therapie steht die ärztliche Gesprächsführung im Sinne einer „Reassurance“: Dem Patienten gegenüber sollte vermittelt werden, dass sein Husten ein beschriebenes, definiertes Krankheitsbild ist und Konzepte zu seinen Ursachen existieren. Es sollte empfohlen werden, alle vormals zur Kontrolle des Hustens angesetzten – bisher unwirksamen – Medikamente abzusetzen. Es muss die Zuversicht vermittelt werden, dass dieser Husten nach einer variablen Zeit in der Regel von selbst sistiert. Nicht selten führen diese Gesprächsinhalte zum recht kurzfristigen Sistieren der Symptome; dann fungierten sie als Brücke für den Patienten, seine Symptome aufgeben zu „dürfen“. In anderen Fällen führt der Wegfall verstärkender Faktoren wie Eltern-Aufmerksamkeit oder Schulabstinenz zu einem allmählichen Abklingen. Nur selten ist eine psychologische Intervention erforderlich.

Eine klassische psychiatrische Störung liegt häufig nicht vor, jedoch wird das Wirken psychogener Faktoren für einen habituellen Husten beobachtet, wie Trennung der Eltern, Schulwechsel, schulische Überforderung oder eine hohe eigene oder Fremd-Leistungserwartungshaltung. Ein weiterer Aufschluss über typische psychologische Konstellationen wird durch die laufende prospektive DRS-Studie (Leitung: Roland Burghardt, Frankfurt/Oder) erwartet. Ein kürzlich erschienenes Positionspapier aus der Arbeitsgruppe DRS der GPP fasst wesentliche Inhalte zur Symptomatik, Differenzialdiagnostik und Therapie des habituellen Hustens zusammen [4].

Seufzer-Dyspnoe

Zur Seufzer-Dyspnoe, die erstmals 1934 in der Literatur beschrieben wurde, existieren nur sehr wenig Veröffentlichungen, was vermutlich dem verhältnismäßig geringen mit ihr einhergehenden Leidensdruck geschuldet ist. Die Lebenszeit-Prävalenz dürfte durchaus hoch sein, jedoch führt längst nicht jede Seufzer-Dyspnoe zu einer ärztlichen Abklärung. Schlüssel zur Diagnosestellung der Seufzer-Dyspnoe – und somit der Unterscheidung von anderen häufigen Luftnot-Gründen – ist die Aufforderung an den Patienten, die Luftnot und die Situationen ihres Auftretens genau zu beschreiben. Es sollten dabei auch gezielte Fragen nach der Atemphase (Ein- versus Ausatmung), Vorhandensein eines Atemgeräusches, Auftreten in Ruhe versus bei Anstrengung, typische Situationen des Auftretens und solcher, in denen diese Dyspnoe nie auftritt, gestellt werden. Hilfreich ist bei aufkommendem Verdacht auf eine Seufzer-Dyspnoe das Demonstrieren einer Seufzer-Dyspnoe durch den Arzt, was relativ leicht gelingt. So kann man klären, über welches Symptom der Patient spricht und oft einen spontanen Wiedererkennungseffekt beim Patienten erreichen, was wiederum die Wahrscheinlichkeit der Akzeptanz der Diagnose durch die Betroffenen erhöht.

Die Seufzer-Dyspnoe ist charakterisiert durch meist repetitive, tiefe, langsame und als vom Patienten nicht ausreichend empfundene Einatmungszüge, ohne dass die Atemfrequenz erhöht ist und ohne dass eine Luftnot oder angestrengte Atmung im engen Wortsinn besteht. Die Patienten beschreiben oft ein in Attacken aus dem Nichts auftretendes Gefühl „nicht genug Luft zu bekommen“, „Lufthunger zu haben“, „nicht über ein bestimmtes Niveau hinweg einatmen zu können“, die Einatmung als „nicht befriedigend“ zu empfinden. Oft werden die Atemhilfsmuskeln bei dem Versuch, eine als hinreichend tief empfundene Inspiration zu bewerkstelligen, mitbenutzt. Manchmal wird ein Gähnen zum Beenden der Episode versucht. Zum Teil kann eine Seufzer-Dyspnoe-Episode mit dem Gefühl einer Erleichterung durch eine befriedigende Inspiration beendet werden, zum Teil gelingt ein Beenden aber auch erst durch Ablenkung. Typisch ist das Auftreten der Seufzer-Dyspnoe in Ruhesituationen, wohingegen körperliche Anstrengung diese nicht triggert. Oft berichten Asthma-Patienten mit komorbider Seufzer-Dyspnoe von „zwei unterschiedlichen Arten von Luftnot“, was aufhorchen lassen sollte. Nach Stellen der Diagnose (als Positiv-Dia-

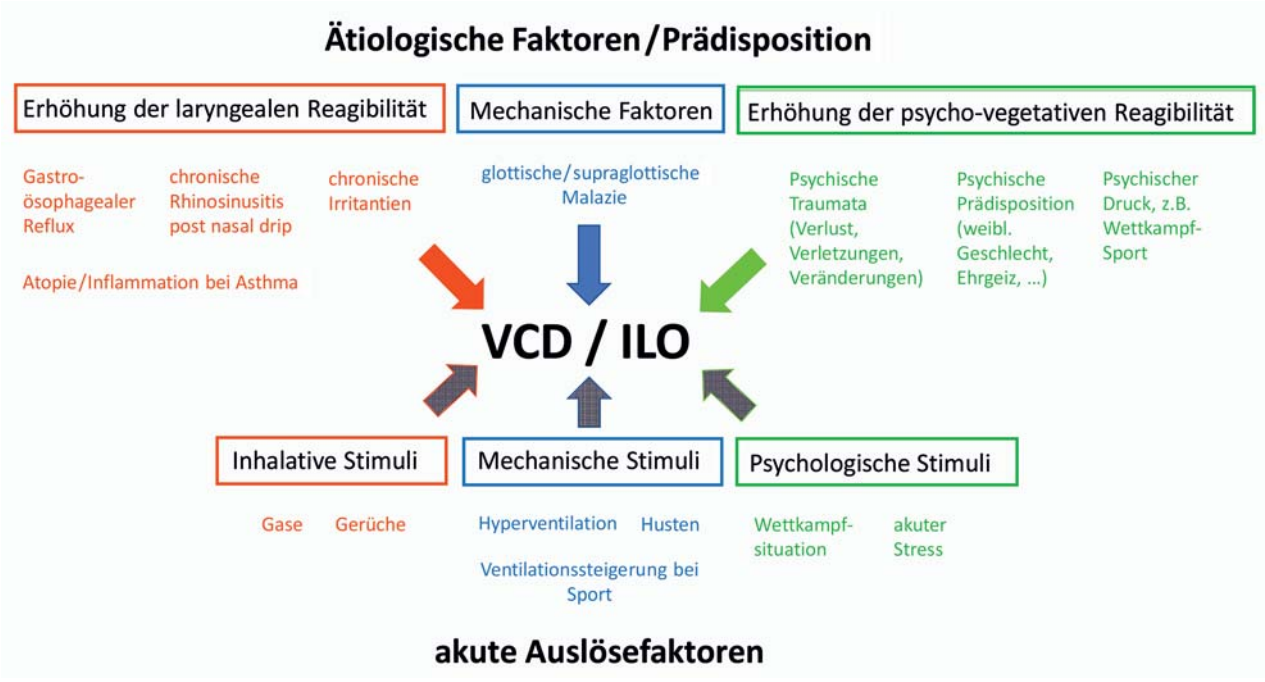

Abb. 2. Ursachen und Auslöser der Vocal Cord Dysfunktion (VCD)/Inducible Laryngeal Obstruction (ILO).

gnose möglich) sollte dem Patienten erklärt werden, dass tiefe Inspirationen im Rahmen von Seufzern physiologische Prozesse sind und es sich bei der Seufzer-Dyspnoe am ehesten um ein verändertes Zusammenspiel zwischen Dehnungsrezeptoren der Lunge und Atemantrieb handelt. Therapeutische Strategien sind neben diesem „Reassuring" bezüglich der Harmlosigkeit – und Bekanntheit – der Entität auch eine Empfehlung zur Reduktion von auslösenden Stressoren. Zur Unterbrechung der Attacken können Strategien wie Ablenkung und Verlassen der Auftretenssituation helfen. Psychiatrische Komorbiditäten bestehen meist nicht, und anders als im Erwachsenenalter, für das ein komorbides Auftreten ernster somatischer Erkrankungen wie KHK, Herzinsuffizienz und Sinusitis bei Seufzer-Dyspnoe beschrieben ist, scheinen somatische Komorbiditäten bei Kindern mit Seufzer-Dyspnoe in der Regel nicht vorzuliegen.

Vocal Cord Dysfunction (VCD) und Extrathoracic Inspiratory Laryngeal Obstruction (EILO) – massiver Leidensdruck und ungelöster diagnostischer und therapeutischer Bedarf

Erste Berichte über eine funktionelle Larynxstörung mit Leitsymptom Stridor stammen bereits aus dem 19. Jahrhundert, aber erst 1974 wurde von Patterson die laryngeale Funktionsstörung laryngoskopisch demonstriert. Damals bestand ein rein psychologisch-psychiatrisches Pathogenese-Konzept (hysterische Patientinnen nach Psychotraumata oder erheblichem Stress). Erst in den 1980er Jahren wurde der Begriff „Vocal Cord Dysfunction" (VCD) geprägt [6] und das Konzept um nichtpsychische, somatische Faktoren erweitert. Vor allem seit den 1990er Jahren existieren zahlreiche Arbeiten zur Rolle eines gastroösophagealen Refluxes und einer chronischen Rhinosinusitis für das Auftreten einer VCD (Abb. 2). In der Folge wurden zunehmend supraglottische Phänomene einer Kehlkopfinstabilität erkannt und der Oberbegriff „Inducible Laryngeal Obstruction" (ILO) empfohlen (ERS Consen-

sus Statement von 2017) [7]. Besonders bei der anstrengungsinduzierten Form der ILO („Exercise Induced Laryngeal Obstruction“ (EILO)), häufig bei Leistungssportlern zu beobachten, spielt die supraglottische Larynx-Instabilität eine große Rolle [8]. Da die Art der Funktionsstörung (Stimmbandadduktion versus supraglottischer Kollaps) neben der Art der individuellen Auslöser die Therapie steuert (z.B. Logopädie, Atemphysiotherapie, HNO- oder Reflux-Therapie, bis hin zur Supraglottoplastik), sollte eine Wach-Laryngoskopie unter Provokationsbedingungen („Continuous Laryngoscopy Exercise Test“ (CLE)) angestrebt werden, die den Goldstandard der ILO-Diagnostik darstellt. Leider sind die diagnostischen Kapazitäten hierzu nicht flächendeckend vorhanden, sodass die Diagnose einer VCD oft im Rahmen einer Provokationsuntersuchung ohne Laryngoskopie (sondern mit klinischer Beobachtung) stattfindet. Eine psychologische Hintergrundproblematik liegt oft vor und muss Inhalt psychodiagnostischer und -therapeutischer Maßnahmen sein. Im aktuellen ERS-Consensus-Statement [7] wird neben dem Hinweis auf die Rolle der supraglottischen Pathologien und somatischer Kausalfaktoren besonders die Notwendigkeit zum regelmäßigen Einbeziehen der VCD/ILO in die Differenzialdiagnostik von Patienten mit schwerem Asthma betont, um die immer noch häufig vorkommenden, zum Teil langjährigen Fehlbehandlungen mit hochdosierter Asthma-Medikation und sekundären Angststörungen und Lebensqualitäteinbußen durch unkontrollierte, als lebensbedrohlich empfundene VCD-Attacken zu vermeiden.

Hyperventilation – altes Phänomen mit neuen Einsichten

Hyperventilation ist ein im gesamten Lebensalter auftretendes Phänomen, charakterisiert durch eine die metabolischen Bedürfnisse der jeweiligen Situation übersteigende Atmung. Es resultiert eine hypokapnische Alkalose. Im Rahmen einer Hyperventilation können vielfältige Symptome auftreten, von neurologisch-neurovegetativen (Schwindel, Schwitzen, Kribbelparästhesien, Panikattacken, Sehstörung, Ermüdung, Thoraxschmerzen, Gefühl des Verlusts des Bezugs zur Realität) über kardiale (Herzrasen, Palpitationen) zu respiratorischen Beschwerden (Luftnot, Gähnen, Husten, Halskratzen). Dabei ist der Zusammenhang zwischen Hypokapnie und Symptomen komplex; die Hypokapnie an sich erklärt nicht das Beschwerdebild. Eine Hyperventilation kann als akute Episode oder aber als chronische Hyperventilation mit Verstellung der Hypokapnie-Sensitivität und chronisch erniedrigtem pCO_2 auftreten. Sie hat viele Berührungspunkte mit anderen DRS-Entitäten: So stellt sie einen Risikofaktor für das Auftreten einer VCD dar. Des Weiteren beobachten wir im Rahmen von DATIV-Episoden (s.u.) sekundäre Hyperventilationsereignisse. Wiederum begünstigt ein Asthma bronchiale das Auftreten von Hyperventilationen. Therapeutisch stehen atemtherapeutische Maßnahmen zur pCO_2-Sollwertverstellung und Einüben einer langsamen zwerchfellbetonten Atmung und Nasenatmung im Vordergrund sowie eine gegebenenfalls psychologische Intervention.

Belastungsabhängige Luftnot – breites Feld von Differenzialdiagnosen

Besondere Beachtung bedarf das Symptom „Luftnot“, wenn es als vorwiegend oder ausschließlich bei körperlicher Belastung auftretend geschildert wird. Die Differenzialdiagnosen sind hier besonders vielfältig, weil gleich mehrere Organsysteme (Muskuloskelettal-, Herz-Kreislauf-System und Atmung/Lunge) an ihre Funktionsgrenzen gebracht werden mögen und Störungen in jedem von ihnen Ursache einer körperlichen Leistungslimitierung mit dem Symptom Luftnot, exzessiver Atemlosigkeit oder inadäquat empfundener Erschöpfung sein können (Abb. 3). Die differenzialdiagnostische Abklärung muss daher sehr sorgfältig sein und sicherstellen, alle infrage kommenden somatischen Erkrankungen zu berücksichtigen. Ernste somatische Erkrankungen stellen jedoch – mit Ausnahme des Asthma bronchiale – nur in Ausnahmefällen die Ursache belastungsabhängiger Dyspnoe im Kindes- und Jugendalter dar. Eine anstrengungsinduzierte Bronchialobstruktion im Rahmen eines Asthma bronchiale gehört zu den häufige-

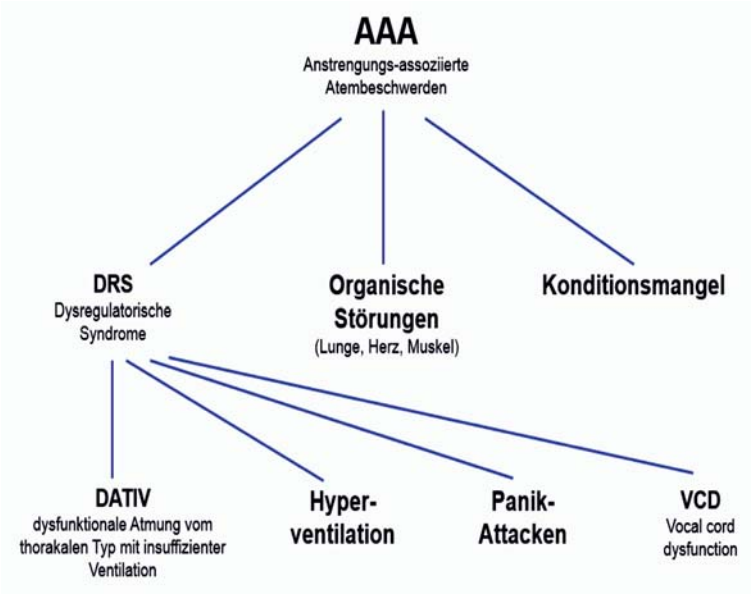

Abb. 3. Systematik antrengungsabhängiger Atemwegsbeschwerden (AAA).

ren Ursachen, jedoch wird diese Diagnose angesichts der hohen Asthma-Prävalenz oft allein auf dem Boden einer symptombasierten Anamnese gestellt und nicht objektiv geprüft. Mehrere Studien zur Identifizierung der Ursachen anstrengungsinduzierter Luftnot bei Kindern und Jugendlichen weisen auf einen unkritischen Umgang mit der Diagnose Anstrengungsasthma und konsekutiv deren Überdiagnose hin und identifizieren relevante alternative Diagnosen inklusive dysfunktioneller Atemstörungen [9, 10, 11, 12]. Insbesondere ein Auftreten von Luftnot sehr kurz (direkt oder wenige Minuten) nach Beginn anstrengender körperlicher Betätigung, eine Unwirksamkeit von Betamimetika zur Prävention der Symptome und das Fehlen asthmatischer Symptome außerhalb von körperlicher Anstrengung sollten Zweifel an der Diagnose Anstrengungsasthma wecken.

DATIV – ein neues Störungsbild mit ungeahnter klinischer und epidemiologischer Relevanz!

Für einen großen Teil der Kinder und Jugendlichen mit anstrengungsabhängiger Luftnot dürfte das Erreichen des individuellen physiologischen Leistungslimits oder aber eine dysfunktionelle Atmung die Ursache der Beschwerden sein. Für beide Ätiologien ist ihr Erkennen von großer Wichtigkeit, da sie eine besondere Beratung und – bei dysfunktioneller Atmung – auch eine effektive nichtmedikamentöse Therapie erhalten sollten. In den genannten Arbeiten wurden Formen dysfunktioneller Atmung als Ursachen durchaus identifiziert [9, 10, 11, 12], jedoch unterschieden sich ihre Prävalenzen stark, zum Teil wurde bei einem signifikanten Anteil der Kinder und Jugendlichen keine Ursache der anstrengungsinduzierten Dyspnoe identifiziert und es wurde zum Teil eine physiologische Reaktion auf Erreichen des Leistungslimits als Ursache der Dyspnoe postuliert, ohne dass die Diskrepanz aufgelöst wurde, warum Symptome in der Gruppe gut trainierter Sportler von ihnen als diagnostik- und behandlungsbedürftig empfunden wurden. So gaben diese Publikationen schon vor gut einem Jahrzehnt Raum zur Vermutung der Existenz weiterer bisher nicht berücksichtigter Differenzialdiagnosen. Während das Spektrum anstrengungsinduzierter funktioneller Atembeschwerden bis vor wenigen Jahren nur die Entitäten Hyperventilation, VCD und EILO beinhaltete [13, 14, 15, 16], rückte kürzlich eine weitere dysfunktionelle Atemstörung in den Fokus der Aufmerksamkeit, die in der englischsprachigen Literatur als „Thoracic Pattern Disordered Breathing“ bezeichnet wird [17, 18, 19] und von zahlreichen Kinderpneumologen inklusive der Autorin im klinischen Alltag beobachtet wird. Im deutschsprachigen Raum wurde der Begriff dysfunktionelle Atmung vom thorakalen Typ mit insuffizienter Ventilation (Akronym DATIV) geprägt.

Charakteristisch für dieses Störungsbild ist das Auftreten einer Luftnot oder Atemlosigkeit bereits während (kurz nach Beginn) der körperlichen Belastung (z.B. Laufbandtest), anders als bei der anstrengungsabhängigen Bronchialobstruktion (EIB), die oft erst 5 – 10 Minuten nach Ende der Laufbandbelastung ihr Maximum erreicht. Die EIB ist in konsekutiven Lungenfunktionen nach Belastung objektivierbar, während die Spirometrie bei DATIV normal bleibt. Die Betroffenen zeigen eine relativ zum gesteigerten Ventilationsbedarf ineffiziente Atemaktivität mit Nutzung der Atemhilfsmuskulatur des oberen Thorax [17, 18, 19], geringe abdominelle Atemexkursionen [18] und Steigerung der

Ventilation durch überwiegende Erhöhung der Atemfrequenz statt Atemtiefe. Ein typischerweise massiv erhöhtes Laktat (eigene Beobachtungen) spiegelt die Situation des unzureichenden Minutenvolumens relativ zur benötigten Ventilation wider und erklärt, dass diese Entität in früherer Literatur als „physiologische Reaktion auf Anstrengung" eingeordnet wurde. Ein fehlender Stridor lässt diese Symptomatik von einer VCD und EILO abgrenzen; eine fehlende Hypokapnie schließt eine anstrengungsinduzierte Hyperventilation aus (vielmehr besteht meist eine ausgeprägte Laktat-Azidose mit einem pH < 7,2). Die Laktatazidose ist als einer der stärksten Luftnot-Stimuli bekannt, sodass das initiale dysfunktionelle Atemmuster rasch zu einer massiven Luftnot mit Notwendigkeit des Belastungsabbruchs führt. Die Erfahrung einer Effektivität atemphysiotherapeutischer Interventionen mit dem Fokus auf diaphragmaler (abdomineller) Atmung unterstreicht den funktionellen Charakter und schließt einen reinen Trainingsmangel oder Dekonditionierung als Erklärung der Symptome aus. Die Auslöser und Ursachen von DATIV sind bisher unklar; zu vermuten sind pubertäre somatische Einflüsse, aber auch psychische Faktoren, da sich in einem Kollektiv von DATIV-Patienten der Autorin gehäuft psychologische Risikokonstellation und Erfolgsdruck bei Leistungssportlern fanden.

Fazit

Die Anerkennung von „Thoracic Pattern Disordered Breathing"/DATIV als neue und häufige Entität bei Jugendlichen mit anstrengungsabhängiger Luftnot dürfte von weitreichender Bedeutung sein, um betroffenen Jugendliche in einem Alter, in dem sich die lebenslange Einstellung zu Sport festigt, Freude am Sport zu erhalten, jugendlichen Leistungssportlern die Fortsetzung ihrer Sportkarriere zu ermöglichen und unwirksame, nichtindizierte medikamentöse Asthma-Therapien zu vermeiden.

Interessenkonflikte

Die Autorin gibt an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Literatur

[1] *Grüber C, Lehmann C, Weiss C, Niggemann B.* Somatoform respiratory disorders in children and adolescents-proposals for a practical approach to definition and classification. Pediatr Pulmonol. 2012; *47:* 199-205.

[2] *Niggemann B.* How to diagnose psychogenic and functional breathing disorders in children and adolescents. Pediatr Allergy Immunol. 2010; *21:* 895-899.

[3] *Butani L, O'Connell EJ.* Functional respiratory disorders. Ann Allergy Asthma Immunol. 1997; *79:* 91-99.

[4] *Niggemann B, Hinrichs B, Lehmann C, Koerner-Rettberg C, Köster H, Spindler T, Weiss C für die AG „DRS" der GPP.* Der habituelle Husten. Positionspapier der AG „Dysfunktionelle Respiratorische Symptome" (DRS) der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP). Monatsschr Kinderheilkd. 2017; *165:* 433-436.

[5] *Niggemann B, Evers M, Härtl M.* Psychogenic and functional disorders of the respiratory tract in children and adolescents – a pilot study. Pediatr Allergy Immunol. 2012; *23:* 605-606.

[6] *Christopher KL, Wood RP II, Eckert RC, Blager FB, Raney RA, Souhrada JF.* Vocal-cord dysfunction presenting as asthma. N Engl J Med. 1983; *308:* 1566-1570.

[7] *Halvorsen T, Walsted ES, Bucca C, Bush A, Cantarella G, Friedrich G, Herth FJF, Hull JH, Jung H, Maat R, Nordang L, Remacle M, Rasmussen N, Wilson JA, Heimdal JH.* Inducible laryngeal obstruction: an official joint European Respiratory Society and European Laryngological Society statement. Eur Respir J. 2017; *50:* 1602221.

[8] *Røksund OD, Heimdal JH, Clemm H, Vollsæter M, Halvorsen T.* Exercise inducible laryngeal obstruction: diagnostics and management. Paediatr Respir Rev. 2017; *21:* 86-94.

[9] *Seear M, Wensley D, West N.* How accurate is the diagnosis of exercise induced asthma among Vancouver schoolchildren? Arch Dis Child. 2005; *90:* 898-902.

[10] *Abu-Hasan M, Tannous B, Weinberger M.* Exercise-induced dyspnea in children and adolescents: if not asthma then what? Ann Allergy Asthma Immunol. 2005; *94:* 366-371.

[11] *De Baets F, Bodart E, Dramaix-Wilmet M, Van Daele S, de Bilderling G, Masset S, Vermeire P, Michel O.* Exercise-induced respiratory symptoms are poor predictors of bronchoconstriction. Pediatr Pulmonol. 2005; *39:* 301-305.

[12] *Mahut B, Fuchs-Climent D, Plantier L, Karila C, Refabert L, Chevalier-Bidaud B, Beydon N, Peiffer C, Delclaux C.* Cross-sectional assessment of exertional dyspnea in otherwise healthy children. Pediatr Pulmonol. 2014; *49:* 772-781.

[13] *de Groot EP, Duiverman EJ, Brand PLP.* Comorbidities of asthma during childhood: possibly important, yet poorly studied. Eur Respir J. 2010; *36:* 671-678.

[14] *de Groot EP.* Breathing abnormalities in children with breathlessness. Paediatr Respir Rev. 2011; *12:* 83-87.

[15] *Carlsen KH.* The breathless adolescent asthmatic athlete. Eur Respir J. 2011; *38:* 713-720.

[16] *Weinberger M, Abu-Hasan M.* Pseudo-asthma: when cough, wheezing, and dyspnea are not asthma. Pediatrics. 2007; *120:* 855-864.
[17] *Barker N, Everard ML.* Getting to grips with "dysfunctional breathing". Paediatr Respir Rev. 2015; *16:* 53-61.
[18] *Depiazzi J, Everard ML.* Dysfunctional breathing and reaching one's physiological limit as causes of exercise-induced dyspnoe. Breathe (Sheff). 2016; *12:* 120-129.
[19] *Boulding R, Stacey R, Niven R, Fowler SJ.* Dysfunctional breathing: a review of the literature and proposal for classification. Eur Respir Rev. 2016; *25:* 287-294.

Dr. Cordula Koerner-Rettberg
Kinder- und Jugendärztin,
Kinderpneumologin, Allergologin
Leiterin Abteilung Pädiatrische
Pneumologie
Universitätskinderklinik im
St. Josef-Hospital
Klinikum der Ruhr-Universität
Bochum
Alexandrinenstraße 5
44791 Bochum
Cordula.koerner-rettberg@rub.de

Übersicht
Review

Atemwegs- und Lungenkrankheiten, Jahrgang 44, Nr. 4/2018, S. 221-225

Chronische Atemwegserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen – Rehabilitation Reloaded 2017

T. Spindler

Pädiatrie, Hochgebirgsklinik Davos, Schweiz

Schlüsselwörter
Rehabilitation – Kinder und Jugendliche – Familien – Atemwegserkrankungen – bio-psycho-soziales Krankheitsmodell – schweres Asthma

Key words
rehabilitation – children – adolescents – families – pulmonary diseases – difficult asthma – bio-psychossocial model

Chronische Atemwegserkrankungen bei Kindern und Jugendlichen – Rehabilitation Reloaded 2017

Rehabilitation als integraler Bestandteil der Versorgung unserer chronisch kranken Kinder bietet gerade bei komplexen Fällen wie zum Beispiel dem schweren/schwierigen Asthma oder anderen schweren Atemwegserkrankungen eine einzigartige Möglichkeit der strukturierten Aufarbeitung der Problematik in einem geschützten und fachlich qualifizierten multiprofessionellen Umfeld. So können wir unseren schwer betroffenen Kindern, Jugendlichen und deren Familien neue Perspektiven geben – sowohl medizinisch als auch sozial, schulisch und psychisch.

Chronic airway disease in children and adolescents – rehabilitation reloaded 2017

Rehabilitation is an integral part of the pediatric health care in children and adolescents with chronic pulmonary diseases. Particularly in highly complex cases, such as "difficult asthma" or other severe pulmonary diseases, rehabilitation offers a unique option to solve problems in a well-structured, protected environment in a highly qualified and interdisciplinary team. That way we can give seriously affected children and adolescents as well as their families new perspectives – both from a medical and from a social, educational, and psychological point of view.

Einführung

Das im Dezember 2016 in Kraft getretene Flexirentengesetz eröffnet grundsätzlich neue Dimensionen der Vernetzung zwischen ambulanten, klinischen und rehabilitativen Versorgungsstrukturen in Deutschland. Es stellt einen Paradigmenwechsel im Bereich der pädiatrischen Rehabilitation dar. Insbesondere sind hier zu nennen:

- Kinder- und Jugend-Reha wird **Pflichtleistung** bei der DRV,
- Kinder- und Jugend-Reha wird eigenständig gesetzlich ausgestaltet,
- Reha kann sowohl stationär als auch ambulant erbracht werden,
- die bisherige Begrenzung der Ausgaben entfällt,
- Indikationsbeschränkungen werden aufgehoben,
- neben der späteren Erwerbsfähigkeit wird die **Schul- und Ausbildungsfähigkeit** als Ziel klar benannt,
- eine **Begleitperson wird, altersunabhängig**, genehmigt, wenn sie zur Durchführung oder für den Erfolg notwendig ist,
- erstmalig kann die DRV Leistungen zur Nachsorge finanzieren, wenn sie zur Sicherung des Erfolgs einer durchgeführten Rehabilitation erforderlich sind,
- die 4-Jahres-Frist **entfällt** bei Kindern und Jugendlichen.

Reha-Maßnahmen sind wieder gefragt – aber nicht bei Atemwegserkrankungen – warum?

Nach einem jahrelangen Rückgang der Antragszahlen in der pädiatrischen Rehabilitation in Deutschland stabilisieren sich die Anträge seit Einführung des Flexirentengesetzes wieder. Während psychosomatische Diagnosen einen Zuwachs verzeichnen, stagnieren die Anträge im kinderpneumologischen Bereich weiterhin (Abb. 1).

© 2018
Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle
ISSN 0341-3055
DOI 10.5414/ATX02287

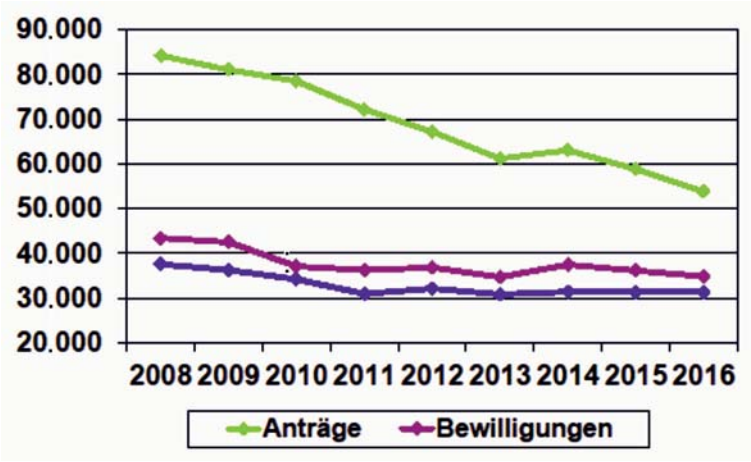

Abb. 1. Kinder- und Jugendrehabilitation über die Deutsche Rentenversicherung (DRV).

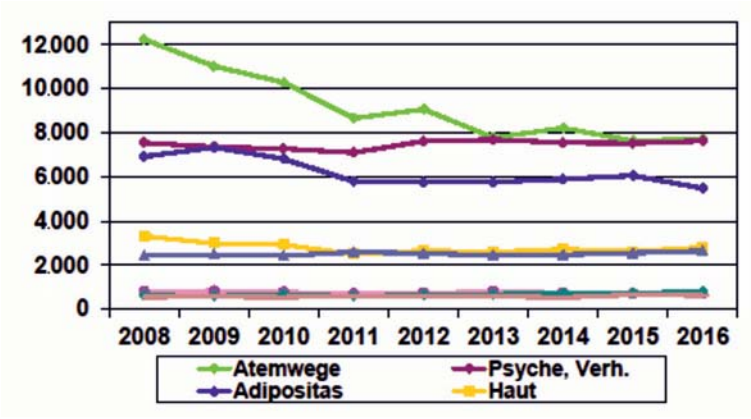

Abb. 2. Diagnosen-Entwicklung in der Kinder- und Jugendrehabilitation.

Neben bürokratischen Hindernissen wird hier häufig angeführt, dass die gute ambulante Versorgung über DMPs und Schulungen bei der häufigsten Diagnose, dem Asthma bronchiale, Rehabilitation weniger nötig macht.

Sicher haben diese beiden Fakten dazu beigetragen, dass ein Großteil unserer Patienten mit Asthma ambulant sehr gut betreut und versorgt ist. Schwere Asthmaanfälle oder gar Todesfälle gibt es kaum noch, die modernen medikamentösen Therapien haben die Lebensqualität und soziale Teilhabe unserer Patienten mit Asthma häufig nahezu normalisiert.

Nichtsdestotrotz bleibt insbesondere das höhergradige Asthma eine Herausforderung für den Kinder- und Jugendarzt, Kinderpneumologen oder Pneumologen. Geht man von einer Häufigkeit von etwa 7% der Kinder und Jugendlichen aus, kommt man bei etwa 13 Millionen Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren (Statistisches Bundesamt 2016) auf eine Zahl von etwa 910.000 Asthmatikern.

Insbesondere schwere oder unklare Verläufe erfordern häufig einen immensen diagnostischen und therapeutischen Zeitaufwand. Dieser ist in einem ambulanten Setting, sei es Praxis, Spezialambulanz oder ambulante Schulung, so nicht leistbar und auch nicht suffizient finanziert.

Reha bei schwerem Asthma – nicht genutzte Chance für viele Patienten und Familien

Geht man weiter davon aus, dass davon 95% durch den niedergelassenen Kinder- und Jugendarzt gut kontrolliert sind, bleiben immer noch über 45.000, bei denen dies nicht der Fall ist und die an einem schweren, schwierigen oder schlecht kontrollierten Asthma leiden.

Demgegenüber stehen nur etwa 4.000 durchgeführte Reha-Maßnahmen für Asthma in dieser Altersgruppe.

Das bedeutet, dass über 40.000 Kindern und Jugendlichen und ihren Familien eine effiziente Möglichkeit vorenthalten wird, eine Stabilisierung ihrer Erkrankung zu erfahren, Störfaktoren der Erkrankungskontrolle zu evaluieren und eine normale soziale und schulische Teilhabe zu erreichen. Dies mit einer im Vergleich zur medikamentösen „modernen“ Therapie wie zum Beispiel mit „Biologicals“ bei schwerem Asthma preiswerten Maßnahme – und in Kenntnis, dass sich hinter einem „schweren Asthma“ häufig ein gar nicht so schweres, dafür aber aus vielerlei Gründen „schwieriges“ Asthma verbirgt. Sowie vor dem Hintergrund, dass wie in der KIGGS-Studie gezeigt, gerade Kinder und Jugendliche aus sozial schwierigen Verhältnisse ein hohes Risiko für einen schweren Verlauf der Erkrankung haben – und genau diese Kinder und ihre Familien signifikant weniger ambulante Angebote annehmen. Dies ist die Domäne der stationären Rehabilitation, ebenso wie die Betreuung von Familien mit Migrationshintergrund und die Behandlung von Patienten mit mehrfachen Diagnosen.

Insbesondere Kinder und Jugendliche mit erheblichen Schulfehlzeiten können vom regelhaften zusätzlichen Schul- und Förder-

angebot der Reha-Kliniken profitieren. Neben der Aufarbeitung von Lerndefiziten ist hier auch in vielen Fällen eine Reintegration in den regelmäßigen Schulalltag zu nennen.

Somit kann eine qualifizierte Rehabilitation mit ihrem multiprofessionellen Ansatz häufig nicht nur zu einer Verbesserung der körperlichen Funktionen, sondern gemäß ICF auch der zur Teilhabe und Aktivität in allen Bereichen beitragen. Reha kann somit helfen, Schulkarrieren und Lebensläufe positiv zu korrigieren.

Rehabilitation unterstützt den niedergelassenen Pädiater – aber auch den Kinderpneumologen oder die Spezialambulanz – bei der Aufarbeitung komplexer Fälle

Die Ursachen für eine mangelnde Asthmakontrolle können vielfältig sein und sind oft in der normalen Sprechstunde mit ihrem Zeitdruck nicht herauszufinden. Auch die regelmäßigen Kontrollen innerhalb der DMPs können immer nur eine Momentaufnahme darstellen. Auch gezielte Untersuchungen in spezialisierten Praxen oder Ambulanzen mit erweiterten Diagnostikmöglichkeiten führen oft nicht zum Ziel. Häufig ist es das Zusammenspiel multipler Faktoren und Komorbiditäten, das zu einer mangelhaften Asthmakontrolle führt, die ambulant nicht im ganzen Umfang erfasst werden kann.

Vor dem Einsatz von teuren und manchmal nicht erfolgreichen Therapiealternativen wie zum Beispiel „Biologicals“ kann hier das multiprofessionelle Setting einer spezialisierten Rehabilitation dem niedergelassenen Kollegen helfen, Ursachen herauszufinden und Eskalationen der Therapie zu vermeiden – und dies in einer alltagsnahen und kontrollierten Umgebung.

Insbesondere in der Differenzierung der Ursachen kann hier die intensive Zusammenarbeit zwischen den Praxen und Reha-Kliniken helfen, Problembereiche zu erkennen.

Dieser Denkansatz wird aller Voraussicht nach auch in der neuen „Nationalen Versorgungsleitlinie Asthma Bronchiale“ (NVL) 2018 Berücksichtigung finden.

Insbesondere im Rahmen des im Dezember 2016 in Kraft getretenen Flexirentengesetzes ergeben sich hier zusätzliche Chancen im Bereich gemeinsamer Nachsorgeplanung und -umsetzung, da es der Deutschen Rentenversicherung (DRV) als Hauptkostenträger erstmals ermöglicht wird, solche Maßnahmen zu finanzieren und erkannt wurde, dass die Einbindung der Eltern in die Rehabilitation auch bei älteren Kindern notwendig und sinnvoll ist.

Insbesondere im Bereich der Nachsorge sind wir als Pädiater in Praxis, Spezialambulanz, Klinik und Rehabilitation gemeinsam gefordert, spezifische Konzepte für unterschiedlichste „Störfaktoren“ einer adäquaten Therapie zu entwickeln und nicht einfach Nachsorgekonzepte aus dem Erwachsenenbereich zu übernehmen.

Die Ursachen für eine schlechte Kontrolle chronischer Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen, so auch beim Asthma, sind vielschichtig und unterscheiden sich fundamental vom Bereich der Erwachsenen.

Zu nennen sind hier beispielhaft:

- Mangelnde Inhalationstechnik im Alltag,
- mangelhafte Compliance insbesondere bei Jugendlichen,
- mangelnde Krankheitsakzeptanz durch Patient oder soziales Umfeld,
- Komorbiditäten aus dem Bereich der psychosomatischen Störungen,
- differenzialdiagnostische Faktoren insbesondere aus dem Bereich funktioneller Störungen,
- therapielimitierende Faktoren aus dem häuslichen Umfeld,
- krankheitsbedingte Schul- und Ausbildungsfehlzeiten.

Rehabilitation bietet hier einen einmaligen, alltagsnahen, fachlich qualifizierten und interdisziplinären Rahmen, um all diese Faktoren in einem geschützten und strukturierten Setting zu evaluieren, zusätzlich begleitet von evaluierter und qualitätsgesicherter Schulung.

Voraussetzung hierfür ist allerdings die Zusammenarbeit zwischen Klinik und Zuweiser mit Besprechung der individuellen Ziele. Genauso wichtig ist die Sicherung der Nachhaltigkeit am Wohnort. Hier bestanden bisher keine gesetzlichen Möglichkeiten einer finanzierten Nachsorge durch den Reha-Kostenträger.

Erstmals besteht die Möglichkeit der finanzierten Nachsorge nach Rehabilitation

Durch Vernetzung bereits vorhandener Strukturen in der Pädiatrie und Entwicklung neuer Modelle der Nachsorge kann so erstmals eine wirklich funktionierende und finanzierte Rehabilitationskette unter allen medizinisch-sozialen und pädagogischen Versorgungsstrukturen entstehen.

Dies wird insbesondere dadurch ermöglicht, dass im Rahmen des neuen Gesetzes die Altersgrenze der Patienten für Begleitpersonen faktisch entfallen ist, da diese altersunabhängig nur noch nach medizinisch-pädagogisch oder sozialer Notwenigkeit genehmigt werden. Grundsätzlich erfolgt eine Genehmigung bis zum vollendeten 12. Lebensjahr, danach auf Begründung. Hierdurch wird die Einbindung des sozialen Umfeldes der Familie in die Rehabilitation auch bei älteren Schulkindern grundsätzlich erleichtert und somit ein großer Schritt in Richtung Nachhaltigkeit ermöglicht.

Zentral bedeutsam ist die enge Kommunikation zwischen niedergelassenem Kollegen und Klinik bei der Reha-Vorbereitung mit klaren Aufträgen und Zielsetzungen, die auch mit den Familien kommuniziert werden sollten. Im Weiteren ist der enge Austausch während der Rehabilitation sinnvoll. Nicht nur um den Kollegen am Heimatort oder die Ambulanz auf dem Laufenden zu halten, sondern auch um die jetzt mögliche Nachsorge nach den individuellen Möglichkeiten am Heimatort abzusprechen und zu organisieren. Denkbar sind hier beispielsweise

- definierte und terminierte Kontrolltermine beim Kinder- und Jugendarzt nach der Reha,
- ambulante Schulungsteams zur Nachschulung oder Schulung der Nicht-Begleitpersonen,
- Sportvereine am Heimatort,
- Organisation sozialpädagogischer Hilfsangebote,
- Nachsorgevereine wie zum Beispiel „Bunter Kreis“,
- Einbindung von Strukturen der Jugend- und Familienhilfe,
- Heimatschulen und sonderpädagogische Beratungsstellen,
- sozialpädiatrische Zentren,
- Frühförderstellen,
- frühe Hilfen,
- ambulante Kinderkrankenpflege etc.

Diese Institutionen und Strukturen existieren, arbeiten bisher aber wenig vernetzt mit der Rehabilitation. Hier müssen in Zusammenarbeit mit den Kostenträgern DRV und GKV strukturierte und ausreichend finanzierte Modelle in Zusammenarbeit mit den pädiatrischen Berufs- und Fachgesellschaften entwickelt werden. Gefordert sind neben den Kostenträgern und diesen Institutionen auch der Berufsverband (BVKJ), die DGKJ, die allergologisch-pneumologischen Fachgesellschaften und die medizinische Reha-Fachgesellschaft DGpRP zusammen mit dem Bündnis für Kinderrehabilitation. Insbesondere mit dem BVKJ besteht bereits ein intensiver Austausch hierzu.

Vernetzung rettet Lebensläufe

Gerade bei der Gruppe der Patienten mit schweren oder komplexen Erkrankungen der Atemwege oder bei den Patienten mit zusätzlichen Problemfeldern im Bereich der Psychosomatik und/oder des sozialen Umfeldes können so individuelle Hilfestrukturen entstehen, die Teilhabe in allen Bereichen sichern, Schule und Ausbildung ermöglichen, Medikamente reduzieren, Morbidität und Mortalität senken und somit diesen Kindern und Jugendlichen eine weitestmöglich normale Zukunft ermöglichen.

Qualitätsansprüche an die Kliniken

Basis für eine Umsetzbarkeit dieser Möglichkeiten ist eine hohe und gesicherte Qualität der Reha-Einrichtungen. Bei chronischen Atemwegserkrankungen, wie dem schweren Asthma bronchiale, sind bestimmte Strukturen sowohl personell als auch apparativ unabdingbar, um eine sinnvolle Rehabilitation zu ermöglichen. Hier sind zu nennen:

- Qualifizierte ärztliche Leitung auf Chef- und Oberarztebene (Kinderpneumologe, Allergologe),
- Lungenfunktionsdiagnostik inklusive Bodyplethysmographie, Belastungstests und NO-Messung,

- Allergietests inklusive Provokationstestungen,
- Notfall-Labor und Blutgasanalyse,
- bildgebende Verfahren, insbesondere Röntgen-Thorax, zumindest in Kooperation,
- krankheitsspezifische Pflege,
- Trennung von Risikopatienten nach Keimspektrum,
- Monitoring von Vitalparametern und Möglichkeit der Sauerstoffgabe,
- Atemphysiotherapie,
- körperliches Leistungs- und Krafttraining im Rahmen einer Sporttherapie,
- Ernährungsberatung und -therapie,
- psychologische Beratung, Psychotherapie und Familienberatung,
- standardisierte krankheitsspezifische Patienten- und Elternschulungen,
- Beratungen in Bezug auf Beruf, Ausbildung, Finanzen und soziale Aspekte.

Pneumologisch qualifizierte Kliniken müssen gezielt ausgesucht und Ziele abgesprochen werden

Der zuweisende Arzt sollte vor Initiierung einer Reha-Maßnahme individuell überprüfen, welche der zahlreichen Einrichtungen für die Erreichung des einzelnen Reha-Ziels geeignet ist und diese Klinik dann auch definitiv als Wunsch im Antrag benennen.

Hilfreich hier ist die Homepage http://www.kinder-und-jugendreha-im-netz.de die neben einer Verlinkung der deutschen Reha-Kliniken für Kinder und Jugendliche auch wertvolle Hinweise auf Inhalte der Reha und Tipps zur Antragsstellung beinhaltet. Außerdem besteht hier die Sicherheit, dass die aufgeführten Kliniken tatsächlich Rehabilitation durchführen und so die Kinder nicht in einer für schwere Atemwegserkrankungen sicherlich nicht geeigneten Vorsorge oder „Mutter-Kind-Kurklinik“ landen.

Rehabilitation kann Lebensläufe retten

Stationäre Rehabilitation ist ein integraler Bestandteil in der Versorgung unserer chronisch kranken Kinder. Sie bietet gerade bei komplexen Fällen wie zum Beispiel dem schweren/schwierigen Asthma oder anderen schweren Atemwegserkrankungen eine einzigartige Möglichkeit der strukturierten Aufarbeitung der Problematik in einem geschützten und fachlich qualifizierten multiprofessionellen Umfeld. Möglich wird dies nur durch einen intensiven Austausch mit den niedergelassenen Kollegen und entsprechende Kommunikation der Ziele.

Das neue Flexirentengesetz ermöglicht jetzt zusätzlich den Aufbau ambulanter Nachsorgestrukturen zur Sicherung der Nachhaltigkeit des Erfolges auf den verschiedensten Ebenen. Strukturierte und ausreichend finanzierte Modelle müssen gemeinsam erarbeitet werden.

Gerade bei den Patienten, die trotz leitliniengerechter Asthmatherapie und trotz regelmäßiger DMP-Teilnahme weiterhin schlecht kontrolliert sind, kann eine Rehabilitation neue Wege aufzeigen, Problembereiche erkennen und Weichen stellen, die jetzt auch nach der Rehabilitation finanziert werden können.

So können wir unseren schwer betroffenen Kindern, Jugendlichen und deren Familien neue Perspektiven geben – sowohl medizinisch als auch sozial, schulisch und psychisch.

Voraussetzung hierfür ist aber, dass die Kollegen im niedergelassenen Bereich oder den Spezialambulanzen diese Chance erkennen und entsprechende Anträge stellen.

Weiterführende Literatur/Links

- http://www.kinder-und-jugendreha-im-netz.de.
- Nationale Versorgungsleitlinie Asthma Bronchiale der AWMF (Neuflage 2018 in Arbeit).

Dr.Thomas Spindler
Chefarzt Pädiatrie
Hochgebirgsklinik Davos
Herman Burchard Straße 1
CH-7265 Davos
Thomas.Spindler@hgk.ch