

Bronchiolitis Obliterans - Symposium & Workshop

Schloss Johannisberg, Geisenheim - Rheingau

Die Stiftung Starke Lunge hat sich zum Ziel gesetzt, die Versorgung von Kindern mit seltenen Lungenerkrankungen zu verbessern.

Um dieses Ziel zu erreichen, unterstützt die Stiftung wissenschaftliche Projekte und Tagungen, die das Verständnis für die Entstehung und den Verlauf der Bronchiolitis obliterans (BO) verbessern sollen, etabliert ein Patientennetzwerk zur Information und Beratung betroffener Familien und fördert den wissenschaftlichen Austausch.

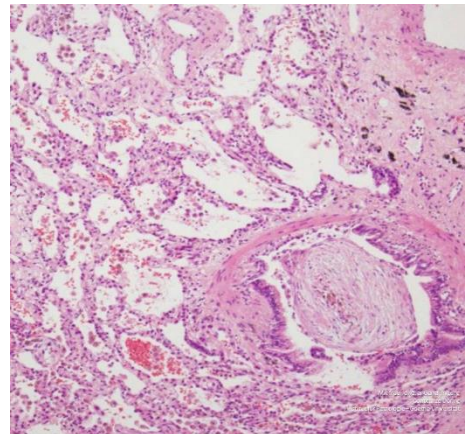


**STARKE
LUNGE**
STIFTUNG



Ein Meilenstein für unsere Arbeit war die erste internationale Tagung über Bronchiolitis obliterans in Geisenheim im Februar 2016. Mit Experten und interessierten Teilnehmern aus Europa und den USA wurden aktuelle Erkenntnisse über diese seltene Erkrankung zusammengetragen und diskutiert. Die über 70 Teilnehmer konnten in einem abschließenden Workshop das erarbeitete Wissen nach Themenschwerpunkten mit den anwesenden Experten besprechen und Schwerpunkte für die zukünftige Zusammenarbeit erarbeiten.

Die Bronchiolitis obliterans (BO) ist ein sehr heterogenes und variabel verlaufendes Krankheitsbild. Typisch ist allen Verläufen der plötzliche Beginn nach einer Verletzung des Bronchialepithels, nach welchem es zu einem chronisch progredienten Entzündungsprozess mit fibrotischem Umbau der kleinen Atemwege kommt. Neben diesen Gemeinsamkeiten gibt es jedoch zahlreiche Unterschiede, die die Frage aufwerfen, ob es sich bei der BO um eine Erkrankung oder die gemeinsame Endstrecke unterschiedlicher Entitäten handelt.



Im Rahmen zahlreicher Vorträge wurden Auslöser, Diagnostik und Therapie der BO nach heutigem Stand des Wissens vorgestellt. Besondere Schwerpunkte lagen auf der BO nach Infektion, nach Lungentransplantation sowie nach Knochenmarks- bzw. Stammzelltransplantation.

Die Vorträge erfassten unterschiedliche Erkrankungsformen und Therapiemodalitäten und hatten folgende Schwerpunkte:

D. Hoppe - Physiotherapy – How to treat the Small Airways

Zur Behandlung der BO stehen unterschiedlichste, physiotherapeutische Behandlungskonzepte zur Verfügung. Frau Hoppe beschreibt die Manualtherapie, Perzeptionsübungen und das Erlernen unterschiedlicher Atembewegungen in verschiedenen Positionen, Inhalationstechniken, die Benutzung von PEP- Ventilen, und Geräten, die zu einer Oszillation in den Atemwegen führen. Physiotherapie kann vor allem dann erfolgreich eingesetzt werden, wenn Sie früh begonnen und mit den richtigen Techniken durchgeführt wird. Das bedeutet, dass die Auswahl eines geeigneten Therapeuten für den Therapieerfolg essentiell ist. Die zahlreichen Techniken auf die Bedürfnisse des Patienten zuzuschneiden, setzt eine breite Ausbildung und eine große Erfahrung voraus. Bedauerlicherweise ist die Wirksamkeit der Physiotherapie wissenschaftlich nicht ausreichend belegt. Weitere Forschungsanstrengungen in diesem Bereich sind daher dringend erforderlich.

S. Cunningham - Clinical Symptoms and Signs in Post-Infectious BO

Kinder leiden häufig unter wiederkehrenden Episoden von Atemnot und Husten vor allem im Zusammenhang mit Infektionen der oberen Atemwege. Die akute Bronchiolitis, hauptsächlich durch RSV verursacht, ist eine gut beschriebene Erkrankung. Im Gegensatz dazu steht die chronisch verlaufende, post-infektiöse BO. Für dieses Krankheitsbild können aber Risikofaktoren definiert werden: Adenovirus-Infektion, anfängliche Krankenhausaufenthalt > 30 Tage, > 60 Tage Sauerstoffbedarf bzw. eine langdauernde invasive Beatmung, schon beeinträchtigte Lungenfunktion vor Beginn der Infektion, multifokale Pneumonie. Initial kommt es zu einem schnellen und dann anhaltenden Verlust der Lungenfunktion. Im weiteren Verlauf entstehen Bronchiektasen. Häufig ist eine persistierende, neutrophile Entzündungsreaktion nachweisbar. Daher sind gute Tiermodelle essentiell, um das Frühstadien der Erkrankung beschreiben zu können und in diesem „*Windows of Opportunity*“ geeignete Therapeutika auswählen zu können. Nur eine frühe klinische Intervention kann möglicherweise die entstehende postinfektiöse Fibrose der kleinen Atemwege aufhalten, die sich vermutlich bereits wenige Monate nach der Epithelverletzung ausgebildet hat, also in einem Zeitraum, in welcher die Diagnose heute in der Regel noch gar nicht gestellt wird. Eine therapeutische Intervention ist nach jetzigen Daten wahrscheinlich zwischen den Tagen 14-28 am effektivsten. Wir müssen also nach **Cunningham** Marker zur besseren und früheren Charakterisierung der BO finden.

N. Schwerk - Development of BOS after Lung Transplantation - Current Pathophysiological Concepts

Ziele der Lungentransplantation bei Patienten mit terminaler Lungenerkrankung sind vor allem die Verlängerung des Lebens und die Verbesserung der Lebensqualität. Obwohl sich das Überleben nach einer Lungentransplantation in den letzten zehn Jahren deutlich verbessert hat, bleibt die chronische Abstoßung die Hauptursache der späten Sterblichkeit. Die mit der

Abstoßung einhergehenden Symptome, ganz voran ein anhaltender Abfall des FEV1 (Obstruktion), wurden zunächst zum Bronchiolitis obliterans Syndrom (BOS) zusammengefasst. Heute ist eine weitere Form der Abstoßung mit eher restriktiver Komponente bekannt (RAS), weshalb das Transplantatversagen heute mit dem Begriff chronische Lungen Allograft Dysfunktion (CLAD). Diese klinisch definierten Krankheitsbilder wurden klar von der histopathologisch zu diagnostizierenden BO getrennt.

Nach Definition und Beschreibung der Patholphysiologie wurde betont, dass das Nichteinhalten der Therapie der größte Risikofaktor für eine CLAD ist. Einige Therapieoptionen wie Azithromycin und Rapamycin wurden vorgestellt.

A. Jarisch - Bronchiolitis Obliterans after SCT - Clinical Signs and Treatment Options

Weltweit werden jährlich 40.000 Stammzelltransplantationen durchgeführt. Bei sich entwickelnder GvHD ist die Lunge bei jedem 7. Patienten (14%) involviert und selten allein. In der akuten Phase der GvHD dominiert eine fibrinöse Entzündungsreaktion, die im Verlauf in einen fibrotischen Umbauprozess mündet. Die Erkennung ist schwierig. Einige Fallvorstellungen zeigten auch uneinheitliche histopathologische Bewertungen, weshalb anzunehmen ist, dass die Dunkelziffer möglicherweise höher liegt. Es gibt Risikofaktoren, die die Entwicklung einer Lungen-GvHD begünstigen, wie der Einsatz von PBSC, Busulfan, MTX oder schon initial niedrige IgG-Spiegel. Alle in der Therapie der GvHD eingesetzten Substanzen können sicher helfen (systemische Steroide, Azithromycin (MO/MI/FR), Calcineurin-Antagonisten, u.a.); die Datenlage bei Kindern ist aber schlecht, so dass Netzwerke zur besseren klinischen Charakterisierung und prospektive Therapiestudien sicher erforderlich sind.

M. Griese - Categorization and PIBO Cases in the chILD – Network – Relation to other ILD

Eindeutig ist, dass zur Entstehung der BO immer eine initiale Epithelschädigung gehört und dass die Erkrankung vor allem in den kleinen Atemwegen (< 2mm) stattfindet. Weniger eindeutig sind die verwirrend vielfältigen Begrifflichkeiten, die eine klare Zuordnung erschweren und auch den Austausch zwischen Klinikern (Definition nach Ätiologie), Pathologen (Definition nach Histologie) und Radiologen (Definition nach CT) erschweren. Diese unterschiedlichen Ätiologien wurden im Detail beschrieben. So konnte das Ordnungsprinzip dieser Gruppe von Erkrankungen sehr präzise herausgearbeitet werden. Dieser Vortrag konnte so die grundlegende Ordnungsstruktur des geplanten Consensus-Reports aufzeigen.

H. Mentzel - Nebulizer Therapy for Pulmonary Diseases - Challenges and Chances

Um die peripheren Atemwege zu erreichen, sind besonders kleine Partikel < 2mm und eine langsame Inhalationsgeschwindigkeit erforderlich. Es stehen heute Geräte zur Verfügung, die ein richtiges Inhalationsmuster fördern können und ein Aerosol mit einer hohen Fine Particle Fraction (FPF) abgeben, um besonders die peripheren Atemwege erreichen zu können. Auch die neuen Membranvernebler werden für einige Medikamente hier eine gewichtige Rolle spielen. Welche inhalativen Substanzen bei BO erfolgreich eingesetzt werden können, ist in Studien nicht ausreichend untersucht. Zahlreiche neue Medikamente wie inhalative Antibiotika, inhalierbares alpha-1-Antitrypsin, neue LAMA/ LABA Kombinationen, u.a. sind aber weit in der Entwicklung und können in klinischen Studien in der BO eingesetzt werden.

A. Calder - Radiological Findings in CHILD

Die radiologischen Möglichkeiten zur Diagnosestellung von interstitiellen Lungenerkrankungen wurden systematisch dargestellt. Um diese Gruppe von Erkrankungen und die radiologischen Veränderungen zuordnen zu können, ist es essentiell die Entwicklung der Lunge vom Embryo bis hin zur adulten Lunge zu verstehen. Ein Schwerpunkt der weiteren Betrachtung ist der sekundäre Lobulus mit dem Bronchus und der Arterie sowie dem peribronchovaskulären Interstitium im Zentrum, den zentralen intralobulären Septen und Alveolen sowie den venösen und lymphatischen Gefäßen und den interlobären Septen am Rand. Mit dem Wissen um den Entwicklungsstand der Lunge (Alter) und der Veränderung im sekundären Lobulus können dann interstitielle Muster erkannt und bestimmten Erkrankungen zugeordnet werden. Exemplarisch wurden z.B. die neuroendokrine Hyperplasie des Kindesalters (NEHI), die chronische Pneumonitis des Kindesalters und unterschiedliche Bronchiolitis – Formen vorgestellt.

S. Martin - Radiological Findings in BO

Aufbauend auf der Beschreibung der grundsätzlichen Symptomatik konnten dann die radiologischen Zeichen der unterschiedlichen BO Formen als Querschnittsbetrachtung und im zeitlichen Verlauf der Erkrankung gezeigt werden. Da die kleinen Atemwege im Gesunden nicht darstellbar sind, wurden die pathologischen Zeichen, die auf eine Beteiligung der kleinen Atemwege hindeuten, wie Mikroknotchen oder das Tree-in-Bud Zeichen beschrieben. Als charakteristische Zeichen der BO wurden das Air-Trapping (Cave, manchmal nur auf Expirationsaufnahmen nachweisbar), die Mosaikperfusion und die erst im Verlauf nachweisbaren Bronchiektasen gezeigt. Außerdem wurden Differentialdiagnosen wie die Langerhans-Zell-Histiozytose und die desquamative interstitielle Pneumonie gezeigt.

C. Neurohr - Treatment Options of BOS after Lung Transplantation

Aufbauend auf dem Vortrag über die Entwicklung des CLAD (BOS/ RAS) nach Lungentransplantation wurden die präventiven und therapeutischen Optionen in dieser

Entität beschrieben. Steroide, Immunsuppression, Montelukast, Bestrahlung, Azithromycin, extrakorporale Photophorese, Pirfenidon, anti-HLA-Antikörper und als ultima ratio die Re-Transplantation wurden vorgestellt. Erste Ordnungsgröße ist dabei die Neutrophilie im Sputum / in der BAL. Eine Gruppe der Patienten mit Neutrophilie kann mit Azithromycin erfolgreich behandelt werden (Azithromycin reversible allograft dysfunction = ARAD). Alle anderen Formen sprechen nicht ausreichend auf Azithromycin an. Die Datenlage zu den anderen Therapieformen ist noch nicht eindeutig genug, um allgemeingültige Therapieempfehlungen zu machen. Die Situation des Patienten muss daher bei der Auswahl der Therapie beurteilt werden. Weitere Studien sind erforderlich.

L. Goldbeck - The psychological impact of a chronic (lung) disease on parents and children

Die Belastungen durch eine chronische Erkrankung wie CF wurden herausgearbeitet. Der hohe (Zeit-)Aufwand, der für die Erkrankung erbracht werden muss, wurde beschrieben und die nötige Konsequenz – nämlich die Einbeziehung des Patienten in die medizinischen Entscheidungen (objektive Gesundheit vs. subjektive Gesundheit, medizinischer Fortschritt vs. Behandlungslast) – herausgearbeitet. Bei chronischen Erkrankungen kommt es sehr leicht zu Ängsten und Depressionen, nach denen man suchen sollte. Dazu wurde die Tides-Studie (The International Depression/ Anxiety Epidemiological Study) vorgestellt. Es konnte gezeigt werden, dass die Prävalenz von Depressionen bei betroffenen Eltern bei ca. einem Drittel liegt. Die wichtigste Hilfe stellen ein guter sozialer Support bzw. stabile Partnerschaften dar. Im klinischen Bereich müssen Strukturen noch etabliert werden. Ein erstes Web-basiertes Instrument für Eltern liegt seit März 2016 vor (<https://ulmer-onlineklinik.de>).

M. Plass - Nutrition in chronic lung disease

Das Sprichwort: „Dicke Kinder sind (Lungen-) gesund“ trifft sicher nur im Umkehrschluss zu. Tatsächlich können chronische Lungenerkrankungen zu einer pulmonalen Kachexie führen, da sowohl der Verbrauch gesteigert als auch die Aufnahme von Kalorien erschwert sein kann. Die zahlreichen Behandlungskonzepte scheitern vor allem im Kindesalter oft an der Durchführbarkeit, da Kinder viele Sondernahrungen oder Diätanpassungen hartnäckig ablehnen. Anhand von zahlreichen anschaulichen Beispielen wurde erläutert, wie man mit wenig Aufwand und bedürfnisorientiert die Kalorienaufnahme optimieren kann. Die Planung (Wochenplan) spielt dabei eine wichtige Rolle. Außerdem wurden allgemeine Tipps für eine gesunde und kindgerechte Ernährung wie das Verschönern von Früchten und Gemüse und die größere Variabilität beim Essen geschildert.

A. Casey - Therapeutic Options and Potential Future Therapies

Die Datenlage zu therapeutischen Optionen bei der post-infektösen Bronchiolitis obliterans (PIBO) ist begrenzt, so dass auch off-label Ansätze Berücksichtigung finden müssen. An erster

Stelle stehen bei persistierender Atemwegsinflammation antientzündliche Therapiekonzepte. Dazu gehören (wenig Evidenz) Steroide, intravenöse Immunglobuline, Azithromycin und, in Einzelfällen zum Einsparen von Steroiden, die Gabe von anderen anti-inflammatorischen Medikamenten und TNF-alpha-Inhibitoren. Die supportive Therapie mit Diät, Sauerstoffsupplementierung, Impfungen (Influenza und Pneumokokken), und anderen ist wichtig. Vielversprechende Therapieansätze, die evaluiert werden, sind die Gabe von Pirfenidon oder mesenchymalen Stammzellen. Eine internationale Kollaboration zum Austausch einer Best-clinical-Practice und zur Durchführung geeigneter Therapiestudien ist unumgänglich.

G. Kurland - Classification, Evaluation, and Management of Bronchiolitis Obliterans in Infancy – What we have learned so far?

Im letzten Vortrag wurden die Ergebnisse der Tagung zusammengefasst und zahlreiche Denkanstöße für die Prävention, Diagnostik und Therapie der BO gegeben. Die BO scheint die gemeinsame Endstrecke einer Vielzahl von Erkrankungen zu sein, ohne dass die Assoziation zu bestimmten Vorläufern auch eine Kausalität beweist. Der inadäquate Reparaturmechanismus, welcher nicht zu einer Restitutio führt, könnte ein wichtiger Ansatzpunkt zur Prävention und Diagnostik sein. Aktuell wird die Diagnose nach klinischem Verdacht (z.B. prolongierter Sauerstoffbedarf nach Adenovirusinfektion) mittels Lungenfunktion (fixierte Obstruktion), Radiologie (Mosaikperfusion), möglicherweise LCI (Muster in SCND und SACIN) und als Goldstandard mittels der Lungenbiopsie gestellt. Da bei Patienten nach LTX intensiv nach dem Auftreten eines BOS gesucht wird, kann in diesem Setting viel über den frühen Verlauf gelernt und möglicherweise extrapoliert werden. Das ist wichtig, da bei der PIBO die Diagnose in der Regel erst dann gestellt wird, wenn der irreversible Endpunkt der Erkrankung erreicht ist. Viele Therapieansätze sind denkbar, was bei der kleinen Zahl an Patienten einen Auftrag an uns erteilt:

“...human decision making, and, particularly, decision making in the face of uncertain, inaccurate, and imperfect information, remains absolutely vital to the life of medicine.”

Siddhartha Mukherjee

“The Laws of Medicine: Field notes from an uncertain science. “ Simon and Schuster, New York, 2015.

So sollten wir beginnen...!

Auch an dieser Stelle möchten wir noch einmal herzlich unseren Sponsoren danken, ohne die ein solcher Austausch sicher nicht möglich gewesen wäre. Die Firmen Biotest, Vertex, Chiesi, Pari, GSK, CSL Behring, Bionorica, Baxalta und Roche haben unser Symposium unterstützt.