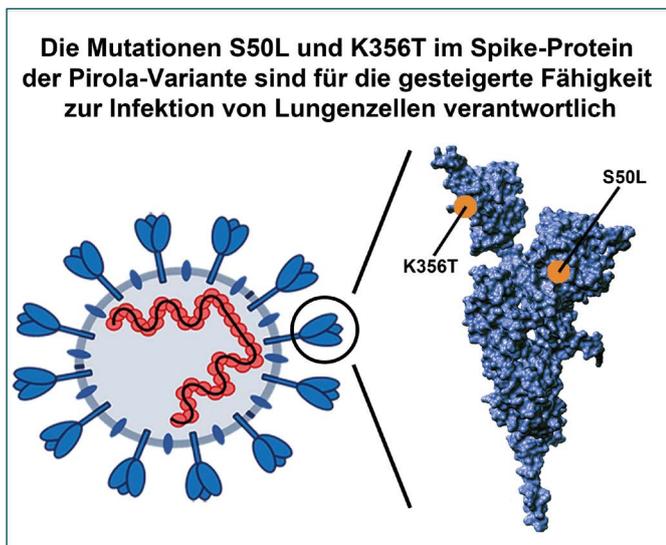


Spektrum Pneumologie – wissenswert, kompakt, anregend



Das Spike-Protein der stark mutierten Pirola-Variante besitzt zwei wichtige Mutationen, S50L und K356T, welche die Infektion von Lungenzellen verbessern. © Markus Hoffmann/DPZ

Deutsches Primatenzentrum GmbH - Leibniz-Institut für Primatenforschung

Mutationen im Spike-Protein der Pirola-Variante von SARS-CoV-2 fördern den Befall von Lungenzellen

Auch nach dem Ende der Pandemie stellt COVID-19 eine ernste Gesundheitsgefahr dar. Zwar haben die meisten Menschen einen robusten Immunschutz aufgebaut und erkranken nicht mehr schwer, die Infektion kann aber immer noch zu ausgeprägten, teilweise langanhaltenden Krankheitssymptomen führen. Die Ausbreitung von SARS-CoV-2 ist mit der ständigen Entstehung neuer Virus-Varianten verbunden. Diese Varianten haben Mutationen im Spike Protein erworben, die es ihnen ermöglichen, neutralisierenden Antikörpern in Geimpften und Genesenen auszuweichen. Die Entwicklung von Virus-Varianten begann mit der Alpha-Variante, gefolgt von der Beta-, Gamma- und Delta-Variante. Ende 2021 wurde die Omikron-Variante weltweit dominant, die sich genetisch stark von den vorher zirkulierenden Varianten unterscheidet. Im Spätsommer 2023 trat eine neue SARS-CoV-2-Variante auf, BA.2.86 (Pirola),

die sich genetisch massiv von allen vorher zirkulierenden Viren unterscheidet. Wissenschaftler*innen des Deutschen Primatenzentrums – Leibniz-Institut für Primatenforschung (DPZ, Göttingen) haben zusammen mit Partnern an der Charité (Berlin), der Medizinischen Hochschule Hannover, des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung (Braunschweig) und der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg die biologischen Eigenschaften der Pirola-Variante untersucht. Die Forschenden haben herausgefunden, dass die Pirola-Variante im Gegensatz zu den vorher zirkulierenden Omikron-Varianten mit hoher Effizienz in Lungenzellen eindringt und dafür das zelluläre Enzym TMPRSS2 verwendet. Damit weist die Pirola-Variante überraschende Parallelen zu den in den ersten Jahren der Pandemie zirkulierenden Varianten Alpha, Beta, Gamma und Delta auf. Das verbesserte Eindringen in Lungenzellen

könnte auf ein aggressiveres Virus hindeuten, allerdings war die Bildung neuer, infektiöser Viren durch infizierte Zellen reduziert, was Ausbreitung und pathogenes Potenzial vermindern könnte. Schließlich berichten die Forschenden, dass die Pirola-Variante gegen alle verfügbaren therapeutischen Antikörper resistent ist und auch Antikörpern in geimpften Personen mit und ohne Durchbruchinfektion effizient ausweicht. Allerdings wird das Virus gut durch Antikörper gehemmt, die durch den neuen, XBB.1.5-angepassten mRNA-Impfstoff hervorgerufen werden. Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, dass sich auch 4 Jahre nach Beginn der Pandemie das Virus massiv verändern und dabei Eigenschaften wiedergewinnen kann, die die Entstehung einer schweren Erkrankung fördern könnten.

<http://dpz.eu/>

Die Hauptsymptome von Asthma bronchiale und COPD sind vielfältig. Auch sind bei jedem Betroffenen Krankheitsursachen, -verläufe und das Ansprechen auf Medikamente und Therapien verschieden. Um die Einflussfaktoren und ihr Zusammenwirken für den Krankheitsverlauf, insbesondere für akute Verschlechterungen besser zu verstehen, wollen 12 Universitätskliniken Daten von möglichst vielen Betroffenen aus der ambulanten und stationären Krankenversorgung zusammentragen und für die gemeinsame Forschung nutzbar machen. Das Projekt CALM-QE vereint die Expertise aus der Erwachsenen- und der Kinder-Pneumologie. Die Philipps-Universität Marburg hat die Gesamtkoordination inne, die Medizinische Hochschule Hannover (MHH) nimmt über das Peter L. Reichertz-Institut (PLRI) als Datenintegrationszentrum teil. Die Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie der MHH-Kinderklinik leitet zudem den Bereich Kinder- und Jugendmedizin. «Mit unseren Partnerinstitutionen wollen wir nicht nur Daten aus den Krankenhausinformationssystemen zusammenführen, sondern auch aus umliegenden Praxen, da immerhin 90% der Behandlungen außerhalb der Universitätsmedizin stattfinden», sagt Prof. Dr. Anna-Maria Dittrich, Oberärztin in der Kinderklinik. Um die Versorgungsrealität abzubilden, sollen die bisherigen Datensätze um Lungenfunktionen, Bildgebung und Medikationsdaten erweitert werden. «Außerdem beziehen wir erstmals für Lungenerkrankungen relevante Umweltdaten wie Pollenflug, Umweltverschmutzung und Klima

Wollen Daten aus der Versorgungsrealität von Kindern und Jugendlichen mit Asthma nutzen, um individuelle Diagnostik und Therapie zu verbessern: Professorin Dr. Anna-Maria Dittrich und Dr. Matthias Gietzelt.
© Karin Kaiser / MHH



mit ein und untersuchen, welche Einflüsse auf die Krankheitsverläufe einwirken.» Bei CALM-QE spielen Patientinnen und Patienten eine aktive Rolle, denn das Projekt wird auch Daten aus dem Alltagsleben der Teilnehmenden einbeziehen, die Belastungssituationen, Stress oder Schlafverhalten wiedergeben. Das geschieht mit Smartwatches, die in Echtzeit körperliche Parameter wie körperliche Aktivität, Pulsfrequenz oder Sauerstoffsättigung messen und speichern. Um die Daten aus den Kliniken, Praxen und die patientengenerierten Daten überhaupt für alle Forschenden nutzbar und vergleichbar zu machen, müssen sie allerdings zunächst standardisiert und strukturiert werden. Das übernimmt

an der MHH das Team um Dr. Matthias Gietzelt, Wissenschaftlicher Mitarbeiter am PLRI: «Die Infrastruktur dafür haben wir bereits vorbereitet.» Komplexe Modellierungen mit Hilfe von künstlicher Intelligenz und maschinellem Lernen sollen es ermöglichen, schwere Verläufe bei COPD und Asthma vorherzusagen zu können. «Ziel ist, eine auf jede Patientin und jeden Patienten angepasste Diagnostik zu erstellen und eine individualisiertere Therapieempfehlung geben zu können, die den persönlichen Risikofaktoren effektiv entgegenwirkt», führt Klinikdirektorin Prof. Dr. Gesine Hansen aus.

www.mhh.de

European Lung Foundation

FOKUS

Webseite bietet Material zur Lungengesundheit in Zeiten der Klimakrise in 10 Sprachen

Die European Lung Foundation bietet auf ihrer Webseite ein Dokument an, das der Öffentlichkeit Tipps zur Lungengesundheit angesichts des Klimawandels sowie zur Bekämpfung des Klimawandels geben und medizinische Fachkräfte dabei unterstützen soll, ein Verständnis für Lungengesundheit zu vermitteln. Es wurde im Rahmen der Kampagne «Healthy Lungs for Life» von der European Lung Foundation (ELF) mit Unterstützung von Dr. Ana Maria Vicedo, Prof. Barbara Hoffmann, Prof. Zorona Jovanovic Andersen und Kjeld Hansen erstellt. Die 2-seitige PDF-Datei ist in insgesamt 10 verschiedenen Sprachen abrufbar unter: <https://bit.ly/48lruHg>



Deutlich bessere Überlebensraten für Lungenkrebs-Erkrankte

In einer aktuellen Evaluationsstudie, finanziert durch den AOK-Bundesverband, zeigen die Universitätsmedizin Greifswald und die Universitätsklinik Köln erhebliche Fortschritte in der Behandlung von fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC) durch das nationale Netzwerk Genomische Medizin (nNGM). Das vernetzte, personalisierte Versorgungskonzept führte zu einer signifikanten Verbesserung der Überlebensrate im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Studie basiert auf Daten von 509 im nNGM behandelten Patienten, deren medianes Überleben bei 10,5 Monaten lag, im Vergleich zu 8,7 Monaten in der Kontrollgruppe.

Das nNGM, seit 2013 aktiv und 2018 bundesweit ausgerollt, besteht aus spezialisierten Zentren, die durch hochmoderne molekulare Diagnostik alle relevanten Mutationen in Tumorproben untersuchen. Die Ergebnisse er-

möglichen eine personalisierte Beratung für die optimale Therapie. Prof. Jürgen Wolf, Ärztlicher Leiter des Centrums für Integrierte Onkologie (CIO) der Universitätsklinik Köln, betont den klaren Nutzen der vernetzten Versorgung und die schnelle Umsetzung wissenschaftlicher Erkenntnisse in die Praxis. Die Studie hebt hervor, dass vor allem Patienten, die für zielgerichtete Behandlungen infrage kamen, von der Netzwerkbehandlung profitierten. Nach einem Jahr lebten noch 79% (nNGM) der Patienten im Vergleich zu 66% (Kontrollgruppe). Die nNGM-Patienten erhielten auch häufiger zielgerichtete Medikamente in der Erstlinie (8,4% gegenüber 5,1%). Die enge Zusammenarbeit zwischen spezialisierten Zentren und lokalen Ärzten sowie die Vermeidung weiterer Probenentnahmen spielten eine entscheidende Rolle. Die AOK Rheinland/Hamburg, seit 2014 Partner des nNGM, sieht sich durch die Ergebnisse in

ihrem Engagement bestätigt. Etwa 80% der gesetzlich Versicherten haben nun Zugang zum nNGM, und etwa 60% der geeigneten Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC werden im Netzwerk behandelt. Der AOK-Bundesverband hofft, dass die Studienergebnisse dazu beitragen, diesen Anteil weiter zu steigern.

Die Evaluationsstudie analysierte Daten von 509 im nNGM behandelten Patienten und verglich sie mit 7213 AOK-Versicherten ohne nNGM-Behandlung. Prof. Wolfgang Hoffmann, Leiter des Instituts für Community Medicine der Universitätsmedizin Greifswald, betont, dass die Ergebnisse wichtige Einblicke in die Versorgung von NSCLC-Patienten in Deutschland bieten. Das nNGM habe nachweislich die Versorgung verbessert, was eine Ermutigung für Patienten, Ärzte und Wissenschaftler sei.

<https://nngm.de/>

Medizinische Hochschule Hannover

Kostenloser Lungencheck-Truck wieder unterwegs



Der mobile Studien-Truck von außen. © Stefan Knaak Photography.

Früherkennung rettet Leben: Das konnte der HANSE-Lungencheck mehrfach unter Beweis stellen. Nun laden die HANSE-Studie SOLACE, unter der wissenschaftlichen Leitung der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) und Schirmherr Dr. Eckart von Hirschhausen wieder zum kostenlosen Lungencheck ein. Teilnehmen können ehemalige und aktive Raucherinnen und Raucher zwischen 55 bis 79 Jahren. Die Teilnahme ist einfach und geht schnell: Auf der HANSE-Studienwebseite <http://www.hanse-lungencheck.de> füllen die an der Studie interessierten Personen einen

Fragebogen aus. Direkt im Anschluss erfahren sie auf der Webseite ihr individuelles Lungenkrebs-Risiko. Bei erhöhtem Risiko können sie direkt online einen Termin buchen.

Die kostenlose Untersuchung mit einer modernen Niedrigdosis-Computertomographie (CT) findet in einem mobilen Studien-Truck statt, der derzeit wieder zwischen den 3 Studienstandorten Hannover, Lübeck und Großhansdorf bei Hamburg wechselt.

Der Lungencheck wird an der MHH von einem interdisziplinären Team des Instituts

für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und der Klinik für Pneumologie und Infektiologie durchgeführt. Neben der Untersuchung auf eine mögliche Krebserkrankung wird gleichzeitig auf weitere Lungen- oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie Emphysem der Lunge oder Arteriosklerose untersucht. Falls aufgrund des CT-Befundes eine weitere Abklärung erforderlich ist oder sogar der Verdacht auf eine Krebserkrankung besteht, bietet die Studie an, die Probandinnen und Probanden im zertifizierten Lungenkrebszentrum medizinisch zu versorgen.

Die Probandinnen und Probanden bekommen im Rahmen der Studie zudem nützliche Tipps, um rauchfrei zu werden. Freiwillig kann man auch an einem anerkannten Rauchfrei-Programm teilnehmen. «Tabakkonsum ist der wichtigste Risikofaktor für Lungenkrebs. Wir möchten die Teilnehmenden auf ihrem Weg in ein langfristiges rauchfreies Leben bestmöglich unterstützen und begleiten», sagt Oberarzt Dr. Benjamin-Alexander Bollmann von der Klinik für Pneumologie und Infektiologie.

www.mhh.de

Dreifachtherapie verbessert die Lebensqualität bei schwerer COPD

Medikamente zum Inhalieren können bei COPD die Beschwerden lindern und Atemproblemen vorbeugen. Die dafür gebräuchlichen Inhalatoren können einen oder mehrere verschiedene Wirkstoffe enthalten. In Frage kommen einerseits Bronchodilatoren zur Erweiterung der Atemwege wie langwirksame Beta2-Agonisten (LABA) und langwirksame Muskarin-Antagonisten (LAMA). Eine weitere Stoffklasse sind inhalierbare Kortikosteroide (ICS), die entzündungshemmend wirken.

Es hat sich gezeigt, dass sich die Therapietreue und die Ergebnisse für die Betroffenen verbessern, wenn man LABA und LAMA kombiniert anwendet. Kommt es dennoch häufig zu akuten Verschlechterungen, kann diese Kombination um ein Kortikosteroid zu einer Dreifachtherapie erweitert werden. Ob diese zusätzliche Vorteile und Risiken mit sich bringt, war Frage eines aktuellen Cochrane Reviews: Die Autor*innen fanden 4 Studien mit insgesamt

mehr als 15 000 COPD-Patient*innen, in denen die LABA/LAMA/ICS-Dreifachtherapien mit LABA/LAMA-Zweifachtherapien verglichen wurden. Die meisten Studienteilnehmenden waren Mitte 60, litten unter schweren oder sehr schweren COPD-Symptomen und hatten in letzter Zeit mindestens einen COPD-Schub erlitten. An den Studien nahmen mehr Männer als Frauen teil.

Evidenz von hoher Vertrauenswürdigkeit zeigt, dass sich die Lebensqualität der Betroffenen mit der Dreifachtherapie im Vergleich zur Zweifachtherapie verbessert. Die mit der Dreifachtherapie behandelten Personen haben jedoch wahrscheinlich ein höheres Risiko für eine Lungenentzündung (moderate Vertrauenswürdigkeit der Evidenz nach GRADE).

Die Dreifachtherapie könnte sich im Vergleich zu den Zweifach-Inhalationen auch positiv auf die Häufigkeit von COPD-Schüben auswirken. Dies ist jedoch unsicher, da sich hier die Ergeb-



© Goffkein/AdobeStock

nisse der einzelnen Studien deutlich unterschieden. Eine mögliche Erklärung: Möglicherweise senkt die Dreifachkombination die Zahl akuter Schübe in besonderem Maße bei Patient*innen mit einer großen Menge bestimmter weißer Blutkörperchen (Eosinophile) im Blut.

www.cochrane.de

Mukoviszidose Institut

Der Biofilm-Bildung von *Staphylococcus aureus* auf der Spur



Dipl.-Ing. Christine Rumpf – hier bei der Begutachtung eines In-vitro-Tests zum Nachweis von Biofilm – kann sich über eine Projektförderung vom Mukoviszidose e.V. freuen. © Universität Münster/Marc Heine

Viele Menschen mit Mukoviszidose haben chronische Infektionen mit dem weitverbreiteten Keim *Staphylococcus aureus*, der sowohl symptomlos vorkommen, aber auch schwere Lungenentzündungen verursachen und über lange Zeit in den Atemwegen überleben kann. Diskutiert wird in der Mukoviszidose-Forschung auch, ob der Keim ein Wegbereiter für andere Erreger ist, die den Krankheitsverlauf bei CF verschlechtern können (z.B. *Pseudomonas aeruginosa*).

Eine große Herausforderung bei der Behandlung von Infektionen mit *S. aureus* sind seine Fähigkeit, Biofilme zu bilden und sich zu mukoiden Formen zu entwickeln. Die Mechanismen, die zur Entstehung der mukoiden Formen führen, sind bislang eher wenig untersucht. Der Biofilm bildet sich wahrscheinlich abhängig von den vorherrschenden Umgebungsbedingungen in der Lunge von Menschen mit Mukoviszidose, wie u.a. der Verfügbarkeit von Nahrungsstoffen, Sauerstoff, dem pH-Wert und der Immunzellaktivität. Die Arbeitsgruppe um Prof. Barbara Kahl hat kürzlich eine besondere Form mukoider *S. aureus*-Isolate entdeckt, die übermäßig viel Biofilm produzieren und eine genetische Besonderheit aufweisen (es fehlen 5 Bausteine in der DNA eines bestimmten Bereiches, wodurch die überschießende Biofilmbildung verursacht wird: 5bp-Deletion). Diese *S. aureus*-Form tritt insbesondere bei Menschen mit Mukoviszidose auf, sie ist aber hinsichtlich ihrer klinischen Bedeutung noch nicht charakterisiert – möglicherweise verschaffen sich die Bakterien hierdurch einen Überlebensvorteil, der es ihnen

ermöglicht, langfristig in der Lunge von CF-Betroffenen zu verbleiben. Hier setzt die Arbeit von Christine Rumpf an, mit dem Ziel, die molekularen Mechanismen und genetischen Veränderungen zu untersuchen, die zur Entstehung von mukoiden und übermäßig Biofilm-bildenden *S. aureus*-Formen führen. Außerdem soll geklärt werden, welche Umgebungsbedingungen (z.B. viel/wenig Salz, verschiedene pH-Werte, Anwesenheit von *P. aeruginosa*, Anwesenheit von Immunzellen etc.) dieses Verhalten auslösen und wie diese *S. aureus*-Formen mit den Lungenepithelzellen und Immunzellen interagieren. Diese grundlegende Erforschung der molekularen Hintergründe der Bildung von mukoiden und übermäßig Biofilm-bildenden *S. aureus*-Formen, die eine erfolgreiche Bekämpfung der Keime erschweren, legt den Grundstein, um neue Therapieoptionen sowie wirkungsvollere Medikamente für die chronische *S. aureus*-Infektion in den Atemwegen von Menschen mit Mukoviszidose zu entwickeln.

www.muko.info