

RATIONELLE DIAGNOSTIK UND  
THERAPIE IN DER INNEREN MEDIZIN

# Pneumologie

Leitlinien-basierte Empfehlungen für die Praxis

Michael Pfeifer Winfried Randerath (Hrsg.)



**Leseprobe**

# Inhaltsverzeichnis

|          |                                                                                         |           |          |                                                                               |    |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------|-------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>1</b> | <b>Tuberkulose – Lungentuberkulose und extrapulmonale Tuberkulosen im Thoraxbereich</b> | <b>1</b>  | 3.4.2    | Mediastinaltumoren                                                            | 23 |
|          | Torsten Bauer, Ralf Otto-Knapp, Brit Häcker und Tom Schaberg                            |           | 3.5      | Therapie                                                                      | 24 |
| 1.1      | Definition und Basisinformation                                                         | 1         | 3.6      | Verlaufskontrollen und Nachsorge                                              | 26 |
| 1.2      | Symptomatik und klinisches Bild                                                         | 2         | <b>4</b> | <b>Gutartige Neubildungen intrathorakaler Organe – inzidentelle Rundherde</b> | 29 |
| 1.2.1    | Lungentuberkulose                                                                       | 2         |          | Johannes Schnorbach                                                           |    |
| 1.2.2    | Pleuritis exsudativa tuberculosa                                                        | 2         | 4.1      | Definition                                                                    | 29 |
| 1.2.3    | Pleuraempyem                                                                            | 2         | 4.2      | Differenzialdiagnose                                                          | 29 |
| 1.2.4    | Hiluslymphknotentuberkulose                                                             | 2         | 4.3      | Diagnostik                                                                    | 29 |
| 1.2.5    | Halslymphknotentuberkulose                                                              | 2         | 4.4      | Möglichkeiten der histologischen Sicherung                                    | 30 |
| 1.2.6    | Bronchialschleimhauttuberkulose                                                         | 2         | 4.5      | Therapie gutartiger intrathorakaler Tumoren                                   | 30 |
| 1.3      | Diagnostik und Differenzialdiagnose                                                     | 3         | 4.6      | Ausblick                                                                      | 30 |
| 1.3.1    | Lungentuberkulose                                                                       | 3         | <b>5</b> | <b>Mukoviszidose– zystische Fibrose</b>                                       | 33 |
| 1.3.2    | Extrathorakale Tuberkulosen                                                             | 4         |          | Christina Smaczny                                                             |    |
| 1.3.3    | Pleuritis tuberculosa                                                                   | 4         | 5.1      | Definition und Basisinformation                                               | 33 |
| 1.3.4    | Spezifische Pleuraempyeme                                                               | 5         | 5.2      | Symptomatik und klinisches Bild                                               | 34 |
| 1.3.5    | Halslymphknotentuberkulose                                                              | 5         | 5.3      | Diagnostik und Differenzialdiagnose                                           | 35 |
| 1.3.6    | Hilus- und Mediastinallymphknoten-tuberkulose                                           | 5         | 5.3.1    | Diagnosekriterien                                                             | 36 |
| 1.3.7    | Bronchialschleimhauttuberkulose                                                         | 5         | 5.3.2    | Weiterführende Diagnostik und Verlaufskontrollen                              | 36 |
| 1.4      | Therapie                                                                                | 5         | 5.4      | Therapie                                                                      | 37 |
| 1.4.1    | Nebenwirkungen                                                                          | 6         | 5.4.1    | Mutationsspezifische Therapie                                                 | 37 |
| 1.4.2    | Interaktionen                                                                           | 6         | 5.4.2    | Pankreasinsuffizienz, Ernährungszustand, DIOS und Lebererkrankung             | 38 |
| 1.4.3    | Verlaufskontrollen unter Therapie                                                       | 6         | 5.4.3    | Diabetes mellitus                                                             | 39 |
| 1.4.4    | Behandlungsbesonderheiten                                                               | 7         | 5.4.4    | Pulmonale Infektion                                                           | 39 |
| <b>2</b> | <b>Lungenkarzinom</b>                                                                   | <b>11</b> | 5.4.5    | Physiotherapie                                                                | 40 |
|          | Amanda Tufman, Michael Thomas und Martin Wolf                                           |           | 5.4.6    | Weitere Therapieansätze                                                       | 40 |
| 2.1      | Definition und Basisinformation                                                         | 11        | 5.5      | Ausblick                                                                      | 41 |
| 2.2      | Symptomatik und klinisches Bild                                                         | 11        | <b>6</b> | <b>Schlafbezogene Atmungsstörungen</b>                                        | 45 |
| 2.3      | Diagnostik und Differenzialdiagnose                                                     | 12        |          | Winfried Randerath                                                            |    |
| 2.4      | Stadieneinteilung                                                                       | 13        | 6.1      | Symptomatik und klinisches Bild                                               | 46 |
| 2.5      | Therapie                                                                                | 14        | 6.2      | Diagnostik und Differenzialdiagnose                                           | 47 |
| 2.5.1    | Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)                                               | 15        | 6.3      | Therapie                                                                      | 47 |
| 2.5.2    | Kleinzelliges Lungenkarzinom (SCLC)                                                     | 18        | 6.3.1    | Obstruktive Schlafapnoe                                                       | 47 |
| <b>3</b> | <b>Sonstige Neubildungen im Thorakalraum</b>                                            | <b>21</b> | 6.3.2    | Zentrale Schlafapnoe                                                          | 48 |
|          | Heidrun Grosch                                                                          |           | 6.3.3    | Schlafbezogene Hypoventilation und Hypoxämie                                  | 49 |
| 3.1      | Definition und Basisinformation                                                         | 21        | 6.4      | Verlauf                                                                       | 49 |
| 3.2      | Symptomatik und klinisches Bild                                                         | 21        | <b>7</b> | <b>Akute Lungenarterienembolie</b>                                            | 51 |
| 3.3      | Diagnostik und Differenzialdiagnose                                                     | 21        |          | Marc Lepiorz und Andreas Krichbaum                                            |    |
| 3.3.1    | Erstdiagnostik                                                                          | 21        | 7.1      | Definition und Basisinformation                                               | 51 |
| 3.3.2    | Weiterführende Diagnostik                                                               | 21        | 7.2      | Symptomatik und klinisches Bild                                               | 51 |
| 3.3.3    | Diagnostik in Orientierung am Symptom                                                   | 22        | 7.3      | Diagnostik                                                                    | 51 |
| 3.3.4    | Diagnostik bei Mediastinaltumoren                                                       | 22        |          |                                                                               |    |
| 3.4      | Klassifikation                                                                          | 22        |          |                                                                               |    |
| 3.4.1    | Bronchial-/Pulmonaltumoren                                                              | 22        |          |                                                                               |    |

|       |                                                                              |    |        |                                                          |     |
|-------|------------------------------------------------------------------------------|----|--------|----------------------------------------------------------|-----|
| 7.4   | <b>Therapie</b>                                                              | 56 | 9.2.3  | Mikrobiologische Diagnostik                              | 84  |
| 7.4.1 | Pulmonary Embolism Response Team (PERT)                                      | 56 | 9.2.4  | Therapie                                                 | 84  |
| 7.4.2 | Antikoagulation                                                              | 56 | 9.2.5  | Therapieansprechen, Nachsorge und Prophylaxe             | 84  |
| 7.4.3 | Akuttherapie: Heparine                                                       | 56 | 9.3    | <b>Nosokomial erworbene Pneumonie</b>                    | 85  |
| 7.4.4 | Lyseverfahren                                                                | 56 | 9.3.1  | Basisinformation                                         | 85  |
| 7.4.5 | Ambulante Therapie                                                           | 57 | 9.3.2  | Bildgebung                                               | 85  |
| 7.5   | <b>Nachsorge</b>                                                             | 57 | 9.3.3  | Mikrobiologische Diagnostik                              | 85  |
| 7.5.1 | Umfelddiagnostik                                                             | 58 | 9.3.4  | Therapie                                                 | 85  |
| 7.5.2 | Antikoagulation/Dauer                                                        | 59 | 9.3.5  | Nachsorge und Prophylaxe                                 | 86  |
| 7.6   | <b>Prognose und Verlauf</b>                                                  | 59 | 9.4    | <b>Pneumonie unter Immunsuppression</b>                  | 86  |
| 7.6.1 | Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH)                     | 60 | 9.4.1  | Basisinformation                                         | 86  |
| 7.6.2 | Post-PE-Syndrom (PPES)                                                       | 61 | 9.4.2  | Symptomatik und klinisches Bild                          | 86  |
| 9.4.3 |                                                                              |    | 9.4.3  | Diagnostik und Differenzialdiagnose                      | 87  |
| 9.4.4 |                                                                              |    | 9.4.4  | Therapie                                                 | 87  |
| 8     | <b>Pulmonale Hypertonie</b>                                                  | 65 | 10     | <b>Chronisch obstruktive Lungenkrankheit (COPD)</b>      | 89  |
|       | Eugen Berezucki und Tobias J. Lange                                          |    |        | Heinrich Worth                                           |     |
| 8.1   | Definition der pulmonalen Hypertonie                                         | 65 | 10.1   | Definition und Basisinformation                          | 89  |
| 8.2   | Klassifikation der pulmonalen Hypertonie                                     | 65 | 10.2   | Ursachen und Risikofaktoren                              | 89  |
| 8.3   | Symptomatik und klinisches Bild                                              | 67 | 10.3   | Epidemiologie und sozialmedizinische Bedeutung           | 90  |
| 8.4   | Diagnostik der pulmonalen Hypertonie                                         | 67 | 10.4   | Symptomatik                                              | 90  |
| 8.4.1 | Echokardiographie und EKG                                                    | 67 | 10.5   | Diagnostik und Differenzialdiagnose                      | 90  |
| 8.4.2 | Röntgen-Thorax                                                               | 67 | 10.5.1 | Anamnese                                                 | 90  |
| 8.4.3 | Computertomographie                                                          | 67 | 10.5.2 | Körperliche Untersuchung                                 | 90  |
| 8.4.4 | Lungenszintigraphie                                                          | 69 | 10.5.3 | Apparative Diagnostik                                    | 90  |
| 8.4.5 | Pulmonalisangiographie                                                       | 69 | 10.5.4 | Bildgebung                                               | 91  |
| 8.4.6 | Lungenfunktion und Blutgasanalyse                                            | 70 | 10.5.5 | Laboruntersuchungen                                      | 91  |
| 8.4.7 | Rechtsherzkatheter                                                           | 70 | 10.5.6 | Verlaufskontrollen                                       | 92  |
| 8.5   | Differenzialdiagnostik                                                       | 71 | 10.5.7 | Diagnostisches Vorgehen bei COPD                         | 92  |
| 8.6   | <b>Therapie der pulmonalen Hypertonie</b>                                    | 71 | 10.5.8 | Systemische Manifestationen und pulmonale Komorbiditäten | 93  |
| 8.6.1 | Allgemeine Maßnahmen                                                         | 71 | 10.5.9 | Differenzialdiagnose                                     | 93  |
| 8.6.2 | IPAH mit kardiopulmonalen Komorbiditäten                                     | 72 | 10.6   | <b>Therapie</b>                                          | 93  |
| 8.6.3 | IPAH ohne kardiopulmonale Komorbiditäten                                     | 72 | 10.6.1 | Raucherentwöhnung                                        | 93  |
| 8.6.4 | Beurteilung der Krankheitsschwere; Risikostratifizierung und Therapie        | 73 | 10.6.2 | Körperliches Training                                    | 94  |
| 8.6.5 | Pulmonale Hypertonie assoziiert mit Linksherzerkrankungen (PH-LHD; Gruppe 2) | 74 | 10.6.3 | Patientenschulung                                        | 94  |
| 8.6.6 | Pulmonale Hypertonie assoziiert mit Lungenerkrankungen (Gruppe3)             | 75 | 10.6.4 | Physiotherapeutische Atemtherapie                        | 94  |
| 8.6.7 | Pulmonale Hypertonie bei chronischer Lungenembolie (Gruppe4)                 | 75 | 10.6.5 | Wichtige Schutzimpfungen                                 | 94  |
| 8.7   | Verlaufskontrollen                                                           | 77 | 10.6.6 | Langzeittherapie                                         | 95  |
| 9     | <b>Pneumonie</b>                                                             | 81 | 10.6.7 | Management von Exazerbationen                            | 97  |
|       | Arno Mohr, Malin Löffler und Nina Sicker                                     |    | 10.6.8 | Operative und interventionelle Verfahren                 | 98  |
| 9.1   | <b>Allgemeine Informationen</b>                                              | 81 | 10.7   | <b>Nachsorge/Rehabilitation</b>                          | 100 |
| 9.1.1 | Definition                                                                   | 81 | 11     | <b>Asthma bronchiale</b>                                 | 103 |
| 9.1.2 | Symptomatik und klinisches Bild                                              | 81 |        | Adrian Gillissen                                         |     |
| 9.1.3 | Bildgebung                                                                   | 81 | 11.1   | Definition und Basisinformation                          | 103 |
| 9.1.4 | Differenzialdiagnosen                                                        | 82 | 11.1.1 | Symptomatik und klinisches Bild                          | 103 |
| 9.1.5 | Komplikationen                                                               | 82 | 11.1.2 | Diagnostik und Differenzialdiagnose                      | 104 |
| 9.2   | <b>Ambulant erworbene Pneumonie</b>                                          | 82 | 11.2   | <b>Therapie</b>                                          | 107 |
| 9.2.1 | Basisinformation                                                             | 82 | 11.3   | <b>Der Asthmaanfall</b>                                  | 110 |
| 9.2.2 | Schweregradeinteilung und Risikostratifizierung                              | 82 | 11.4   | <b>Sonstige wichtige Aspekte und Nachsorge</b>           | 111 |

|           |                                                                 |     |           |                                                                                      |     |
|-----------|-----------------------------------------------------------------|-----|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>12</b> | <b>Bronchiektasen-Erkrankung</b> .....                          | 112 | 15.4.2    | Extrathorakale Manifestationen .....                                                 | 138 |
|           | Pontus Mertsch, Jessica Rademacher und<br>Felix C. Ringshausen  |     | 15.4.3    | Zweit- und Drittlinientherapie .....                                                 | 138 |
| 12.1      | Definition und Basisinformation .....                           | 113 | 15.4.4    | Sonstige Therapie .....                                                              | 139 |
| 12.2      | Symptomatik und klinisches Bild .....                           | 113 | 15.5      | Nachsorge .....                                                                      | 139 |
| 12.3      | Diagnostik und Differenzialdiagnose .....                       | 114 | 15.6      | Prognose und Verlauf .....                                                           | 139 |
| 12.3.1    | Stufenschema zur Abklärung der Ätiologie (▷) .....              | 114 | <b>16</b> | <b>Idiopathische interstitielle<br/>Lungenerkrankungen</b> .....                     | 141 |
| 12.3.2    | Differenzialdiagnose .....                                      | 114 |           | Ulrich Costabel und Francesco Bonella                                                |     |
| 12.4      | Therapie .....                                                  | 114 | 16.1      | Idiopathische interstitielle Pneumonien(IIP) ....                                    | 141 |
| 12.5      | Nachsorge und Rehabilitation .....                              | 118 | 16.1.1    | Idiopathische Lungenfibrose (IPF) .....                                              | 142 |
| <b>13</b> | <b>Pneumokoniosen</b> .....                                     | 121 | 16.1.2    | Idiopathische nicht spezifische interstitielle<br>Pneumonie(NSIP) .....              | 145 |
|           | Judith Wechselberger und Dennis Nowak                           |     | 16.1.3    | Idiopathische Alveolarmakrophagen-Pneumonie<br>(AMP; ehem. DIP) .....                | 147 |
| 13.1      | Definition und Basisinformation .....                           | 121 | 16.1.4    | Respiratorische Bronchiolitis mit interstitieller<br>Lungenerkrankung (RB-ILD) ..... | 148 |
| 13.2      | Symptomatik und klinisches Bild .....                           | 121 | 16.1.5    | Kryptogen organisierende Pneumonie(COP) ....                                         | 149 |
| 13.3      | Diagnostik und Differenzialdiagnose .....                       | 124 | 16.1.6    | Idiopathischer diffuser Alveolarschaden(iDAD) ...                                    | 150 |
| 13.3.1    | Diagnostik .....                                                | 124 | 16.2      | <b>Pulmonale Alveolarproteinose(PAP)</b> .....                                       | 151 |
| 13.3.2    | Differenzialdiagnose .....                                      | 124 | 16.2.1    | Definition und Basisinformation .....                                                | 151 |
| 13.3.3    | Verlaufskontrollen .....                                        | 126 | 16.2.2    | Symptomatik und klinisches Bild .....                                                | 151 |
| 13.4      | Therapie .....                                                  | 126 | 16.2.3    | Diagnostik und Differenzialdiagnose .....                                            | 151 |
| 13.5      | Nachsorge und Rehabilitation .....                              | 126 | 16.2.4    | Therapie .....                                                                       | 152 |
| 13.5.1    | Berufskrankheitenanzeige .....                                  | 126 | 16.2.5    | Prognose und Verlauf .....                                                           | 152 |
| <b>14</b> | <b>Exogen allergische Alveolitis</b> .....                      | 129 | 16.3      | <b>Idiopathische Lungenhäm siderose</b> .....                                        | 152 |
|           | Ulrich Costabel und Dirk Koschel                                |     | 16.3.1    | Definition und Basisinformation .....                                                | 152 |
| 14.1      | Definition und Basisinformation .....                           | 129 | 16.3.2    | Symptomatik und klinisches Bild .....                                                | 152 |
| 14.2      | Klassifikation .....                                            | 129 | 16.3.3    | Diagnostik und Differenzialdiagnosen .....                                           | 152 |
| 14.3      | Symptomatik und klinisches Bild .....                           | 129 | 16.3.4    | Therapie .....                                                                       | 153 |
| 14.4      | Diagnostik und Differenzialdiagnose .....                       | 130 | 16.3.5    | Prognose und Verlauf .....                                                           | 153 |
| 14.4.1    | Diagnostisches Vorgehen .....                                   | 131 | <b>17</b> | <b>Chronische eosinophile Pneumonie</b> .....                                        | 155 |
| 14.4.2    | Differenzialdiagnose .....                                      | 133 |           | Ulrich Costabel und Francesco Bonella                                                |     |
| 14.5      | Therapie .....                                                  | 133 | 17.1      | Definition und Basisinformation .....                                                | 155 |
| 14.5.1    | Pharmakotherapie bei akuter bzw. nichtfibrotischer<br>EAA ..... | 133 | 17.2      | Symptomatik und klinisches Bild .....                                                | 155 |
| 14.5.2    | Pharmakotherapie bei chronisch fibrotischer EAA .               | 133 | 17.3      | Diagnostik und Differenzialdiagnose .....                                            | 155 |
| 14.6      | Prävention .....                                                | 133 | 17.3.1    | Diagnostik .....                                                                     | 156 |
| 14.7      | Nachsorge .....                                                 | 134 | 17.3.2    | Differenzialdiagnose .....                                                           | 156 |
| 14.8      | Prognose und Verlauf .....                                      | 134 | 17.4      | Therapie .....                                                                       | 156 |
| <b>15</b> | <b>Sarkoidose</b> .....                                         | 135 | 17.5      | Nachsorge .....                                                                      | 157 |
|           | Ulrich Costabel und Francesco Bonella                           |     | 17.6      | Prognose und Verlauf .....                                                           | 157 |
| 15.1      | Definition und Basisinformation .....                           | 135 | <b>18</b> | <b>Akute und chronische respiratorische<br/>Insuffizienz</b> .....                   | 159 |
| 15.2      | Symptomatik und klinisches Bild .....                           | 136 |           | Matthias Lubnow und Franz-Xaver Weinzierl                                            |     |
| 15.3      | Diagnostik und Differenzialdiagnose .....                       | 136 | 18.1      | Definition und Basisinformation .....                                                | 159 |
| 15.3.1    | Basisiagnostik .....                                            | 136 | 18.1.1    | Das respiratorische System .....                                                     | 159 |
| 15.3.2    | Weiterführende Diagnostik .....                                 | 137 | 18.1.2    | ARDS (Berlin-Definition) .....                                                       | 159 |
| 15.3.3    | Differenzialdiagnose .....                                      | 138 |           |                                                                                      |     |
| 15.4      | Therapie .....                                                  | 138 |           |                                                                                      |     |
| 15.4.1    | Lungensarkoidose .....                                          | 138 |           |                                                                                      |     |

|        |                                                          |     |        |                                                                   |     |
|--------|----------------------------------------------------------|-----|--------|-------------------------------------------------------------------|-----|
| 18.2   | Symptomatik und klinisches Bild                          | 160 | 20     | <b>Pneumothorax</b>                                               | 185 |
| 18.2.1 | Kardinalzeichen                                          | 160 |        | Michael Pfeifer                                                   |     |
| 18.2.2 | Klinische Präsentation der respiratorischen Insuffizienz | 160 | 20.1   | Definition und Basisinformation                                   | 185 |
| 18.3   | Diagnostik und Differenzialdiagnose                      | 161 | 20.2   | Klassifikation                                                    | 185 |
| 18.3.1 | Die Blutgasanalyse                                       | 161 | 20.2.1 | Spontanpneumothorax                                               | 185 |
| 18.3.2 | Nichtinvasive Diagnostik der Blutgase                    | 161 | 20.2.2 | Katamenialer Pneumothorax                                         | 185 |
| 18.4   | Therapie                                                 | 162 | 20.2.3 | Traumatischer Pneumothorax und postinterventioneller Pneumothorax | 185 |
| 18.4.1 | Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz        | 162 | 20.2.4 | Offener traumatischer Pneumothorax                                | 185 |
| 18.4.2 | Therapie der chronischen respiratorischen Insuffizienz   | 168 | 20.3   | Epidemiologie                                                     | 186 |
| 18.5   | Nachsorge/Rehabilitation(ARDS)                           | 169 | 20.3.1 | Mortalität                                                        | 186 |
| 19     | <b>Pleuraerkrankungen</b>                                | 173 | 20.3.2 | Rezidivrate                                                       | 186 |
|        | Michael Pfeifer                                          |     | 20.4   | Symptomatik und klinisches Bild                                   | 187 |
| 19.1   | Pleuraerguss                                             | 173 | 20.5   | Diagnostik und Differenzialdiagnose                               | 187 |
| 19.1.1 | Definition und Basisinformation                          | 173 | 20.6   | Therapie                                                          | 187 |
| 19.1.2 | Physiologie                                              | 173 | 20.6.1 | Therapie des primären spontanen Pneumothorax (PSP)                | 187 |
| 19.1.3 | Pathophysiologie                                         | 173 | 20.6.2 | Therapie des sekundären spontanen Pneumothorax(SSP)               | 189 |
| 19.1.4 | Symptomatik und klinisches Bild                          | 173 | 20.6.3 | Postinterventioneller Pneumothorax                                | 190 |
| 19.1.5 | Diagnostik und Differenzialdiagnose                      | 174 | 20.7   | Nachsorge                                                         | 191 |
| 19.1.6 | Spezielle Krankheitsbilder                               | 177 |        |                                                                   |     |
| 19.2   | Pleuraempyem                                             | 180 |        | <b>Appendix – die wichtigsten klinischen Symptome</b>             | 193 |
| 19.2.1 | Symptomatik                                              | 181 |        |                                                                   |     |
| 19.2.2 | Diagnostik                                               | 181 |        | <b>Register</b>                                                   | 195 |
| 19.2.3 | Therapie                                                 | 182 |        |                                                                   |     |
| 19.2.4 | Nachsorge                                                | 184 |        |                                                                   |     |

## 1

# Tuberkulose – Lungentuberkulose und extrapulmonale Tuberkulosen im Thoraxbereich

## 1.1 Definition und Basisinformation

Tuberkulosen sind Infektionskrankheiten, die bei Menschen, einigen Säugetieren und Vögeln auftreten. Die Erreger sind Mykobakterien des *Mycobacterium-tuberculosis*-Komplexes:

- *M. tuberculosis* (MTB) und geographische Varianten wie *M. africanum*,
- *M. bovis* (Subspezies *bovis* und *caprae*),
- BCG, der Impfstamm (*Bacillus Calmette-Guerin*),
- *M. microti*; i. d. R. Tuberkuloseerreger bei Nagern, in seltenen Einzelfällen auch beim Menschen,
- *M. pinnipedi*.

Die Übertragung erfolgt in Deutschland nahezu ausschließlich von Mensch zu Mensch. In aller Regel erfolgt die Infektion aerogen pulmonal durch die Inhalation von im Hustenstoß eines Patienten mit ansteckungsfähiger (offener) Tuberkulose entstehenden Aerosolen, die die sog. Tröpfchenkerne (Sekretröpfchen mit *M. tuberculosis*) enthalten. Die Infektion mit dem Erreger ist nicht gleichbedeutend mit einer manifesten Erkrankung.

Bei einer Erstinfektion mit *M. tuberculosis*, die i. d. R. auf die Lunge beschränkt ist, entwickelt sich ein Granulom, das sich röntgenologisch meist als ein wenige Millimeter bis 1 cm großer Herd (Gohn-Herd) darstellt. Von hier aus erfolgt lymphogen eine Erregerausbreitung zur nächsten regionalen Lymphknotenstation. Die Kombination von intrapulmonalem Herd und lokaler Lymphknotenreaktion wird als Primärkomplex (Gohn-Komplex) bezeichnet. Es entwickelt sich eine zelluläre Immunantwort mit positivem Tuberkulin-Haut-Test (THT) oder einem positiven Gamma-Interferon-Bluttest (IGRA). Sind THT oder IGRA positiv und liegt keine Tuberkulose-Erkrankung vor, spricht man von einer latenten tuberkulösen Infektion (LTBI).

Insgesamt entwickelt sich vermutlich nur bei weniger als 10 % der Infizierten eine tuberkulöse Erkrankung (meldepflichtig) mit einer weiteren lymphogenen, hämatogenen oder bronchogenen Erregerausbreitung. Dabei unterscheidet man die seltene primäre Progression von der häufigeren postprimären Progression, die dadurch bedingt ist, dass die Erreger in den Granulomen viele Jahre überleben und später wieder proliferieren können. Prädisponierend für die Entwicklung einer aktiven Erkrankung sind die genetische Suszeptibilität, das Lebensalter, der Ernährungszustand und resistenzmindernde Krankheiten (Diabetes mellitus, Silikosen, Alkoholabusus, Tumorerkrankungen, Virusinfekte, angeborene oder erworbene Immundefekte).

### MERKE

Als Erkrankung tritt am häufigsten die Lungentuberkulose auf (ca. 75 % aller Erkrankungen), jedoch kann auch jedes andere Organsystem befallen werden.

Tuberkulose (TB) zählt weltweit zu den führenden Infektionskrankheiten und ist global eine der häufigsten Todesursachen durch einen Einzelerreger. Nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) sind 2023 weltweit 10,8 Mio. Menschen neu an Tuberkulose erkrankt, ein erneuter Anstieg im Vergleich zum Vorjahr (2022: 10,7 Mio.; WHO 2024). Dies entspricht einer weltweiten Inzidenz von 134/100.000, wobei die Erkrankungshäufigkeit sehr ungleich verteilt ist. Über die Hälfte der Tuberkulosefälle (56 %) traten in den Ländern Indien (26 %), Indonesien (10 %), China (6,8 %), den Philippinen (6,8 %) und Pakistan (6,3 %) auf, insgesamt sind 87 % der Tuberkulosefälle auf nur 30 Hochinzidenzländer verteilt.

Eine begleitende HIV-Erkrankung ist sowohl ein zusätzlicher Risikofaktor für die Erkrankung an Tuberkulose als auch für einen schweren Verlauf der TB. Unter allen geschätzten TB-Patientinnen und -Patienten waren 662.000 auch an HIV erkrankt, 161.000 verstarben an einer Tuberkulose (24 %).

In Deutschland wurden im Jahr 2023 4481 Fälle an das Robert Koch-Institut gemeldet, was einer Inzidenz von 5,3/100.000 entspricht (RKI 2025). Somit wurde nach einer Abnahme der Erkrankungszahlen in den letzten Jahren nun erneut ein geringer Anstieg verzeichnet. Auch bei den Erkrankten < 15 J. stieg die Anzahl von 192 auf 242 Kinder an. Wie in vielen Niedriginzidenzländern wird die epidemiologische Entwicklung zunehmend durch globale Migrationsbewegungen beeinflusst, so waren 2023 circa ¼ der Patientinnen und Patienten außerhalb von Deutschland geboren. Die häufigsten Geburtsländer waren Afghanistan, Rumänien und die Ukraine, was auch die Migration und Mobilität aus Kriegs- und Krisenregionen nach Deutschland widerspiegelt. Etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten erkrankten innerhalb der ersten beiden Jahre nach Einreise.

Unter den in Deutschland an TB erkrankten waren etwa doppelt so viele Männer wie Frauen, die meisten im jungen und mittleren Erwachsenenalter. Eine extrapulmonale Tuberkulose trat bei circa ¼ der Erkrankungen auf, wobei extra- und intrathorakale Lymphknoten und Pleura am häufigsten betroffen waren.

Neben der aktiven Fallfindung, also der Abklärung von Symptomen oder auffälliger Röntgenbefunde, sind die gesetzlich

vorgeschriebenen TB-Untersuchungen vor Einzug in eine Gemeinschaftseinrichtung und im Rahmen der Umgebungsuntersuchung Anlässe für die Diagnosestellung. Nach dem Infektionsschutzgesetz § 36.4 muss für Migrantinnen und Migranten, die in einer Gemeinschaftseinrichtung untergebracht werden, ein Zeugnis über eine Tuberkulosefreiheit vorliegen. Diese beruht i. d. R. auf einer Röntgen-Thorax-Untersuchung (RTU).

Die Zahl der latenten tuberkulösen Infektionen ist für Deutschland nicht bekannt.

Nichttuberkulöse Mykobakteriosen (NTM) werden durch umweltassoziierte Mykobakterien verursacht, die ubiquitär in Böden, Gewässern, Biofilmen und medizinischen Geräten vorkommen. Die Prävalenz in Deutschland liegt bei ca. 3/100.000 Einwohner, wobei allerdings die genaue Anzahl unklar ist. Eine neuere Studie fand bei respiratorischen Proben zwischen den Jahren 2016 und 2020 eine Prävalenz von 5,3–5,8/100.000 (Corbett et al. 2023). Eine Infektion erfolgt i. d. R. über Umweltkontakte, insbesondere durch Aerosole oder kontaminierte Materialien, eine Mensch-zu-Mensch-Übertragung ist äußerst selten. Die Pathogenität dieser opportunistischen Erreger zeigt sich v. a. bei immungeschwächten Patientinnen und Patienten sowie bei Personen mit strukturellen Lungenerkrankungen oder genetischer Prädisposition (z. B. Defekte in der IFN- $\gamma$ /IL-12-Achse). Häufige Begleiterkrankungen einer pulmonalen NTM-Infektion sind neben der zystischen Fibrose (CF) v. a. Bronchiektasen, ein Lungenemphysem und die COPD.

## 1.2 Symptomatik und klinisches Bild

### 1.2.1 Lungentuberkulose

Die Symptome sind uncharakteristisch. Husten, Nachtschweiß, Gewichtsabnahme und subfebrile Temperaturen finden sich nur in der Hälfte der Fälle. Richtungsweisend ist das Röntgenbild.

Die Miliartuberkulose ist ein schweres Krankheitsbild mit hohem Fieber, Anorexie, Tachykardie, Kopfschmerzen, Meningismus, Eintrübung und Erbrechen. Die Meningitis tuberculosa, die allein oder im Rahmen einer Miliartuberkulose auftreten kann, ist schwer zu erkennen (basale Hirnnervenausfälle). Die Landouzy-Sepsis (Lymphadenitis mit systemischer Reaktion) ist eine hoch febrile Erkrankung mit der Symptomatik einer Sepsis (Ewig et al. 2016).

#### PRAXISTIPP

Eine Miliartuberkulose wird meist radiologisch vermutet, ein Erregernachweis gelingt aufgrund der hämatogenen Aussaat nur selten. Bei schwer erkrankten Patientinnen und Patienten wird mit der Therapie sofort begonnen. Sind die Patienten weniger krank, muss bei einem miliaren Bild auch an eine BCGitis nach Urothelkarzinombehandlung gedacht werden.

Die Tuberkulose bei HIV-Infektion und AIDS zeichnet sich oft durch eine Lymphadenitis, atypische Lokalisationen der pulmonalen Herde und vielfältige extrapulmonale Komplikationen aus.

### 1.2.2 Pleuritis exsudativa tuberculosa

Die Pleuritis exsudativa tuberculosa folgt auf eine Primärtuberkulose häufig durch den direkten Einbruch eines subpleuralen Herds. Sie kann Wochen bis Monate als Zeichen einer späten Erstinfektion auftreten, kann jedoch auch jede spätere tuberkulöse Erkrankung begleiten. Anamnese und Beschwerden sind uncharakteristisch. Geringen Beschwerden trotz ausgedehnter Ergussbildung stehen schwere hoch fieberhafte Krankheitsbilder mit erheblicher Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens gegenüber. Nach anfänglichen atemabhängigen Schmerzen infolge Fibrinausschwitzung und Reibung der Pleurablätter lassen diese Beschwerden mit der Ergussbildung nach (Ewig et al. 2016).

### 1.2.3 Pleuraempyem

Ein tuberkulöses Pleuraempyem entsteht durch Ausdehnung der Lungentuberkulose in den Pleuraraum (z. B. Kaverneneinbruch). Der Verlauf ist von akuten Entzündungszeichen bis zu septischen Symptomen begleitet. Daneben gibt es auch über Jahre ruhende, sog. „kalte“ Empyeme im Zentrum einer Verschwartung, deren Reaktivierung immer möglich ist (Ewig et al. 2016).

### 1.2.4 Hiluslymphknotentuberkulose

Von den Lymphknoten des Primärkomplexes ausgehend, kann die Tuberkulose fortschreiten und ein eigenständiges Krankheitsbild entwickeln. Oft verläuft die Erkrankung erscheinungsfrei oder mit uncharakteristischen Symptomen. Klinische Erscheinungen treten bei Lymphknoteneinbrüchen in das Bronchialsystem auf, u. U. mit Fistelbildungen, Verlegungen von Bronchialabschnitten mit Atelektasen und Retentionspneumonien, die vorwiegend in Mittellappen und Lingula lokalisiert sind und zum Mittellappen- bzw. Lingulasyndrom führen können (Ewig et al. 2016).

### 1.2.5 Halslymphknotentuberkulose

Über den Oropharynx gelangen die Tuberkelbakterien in die Lymphknotenstationen des Halses. Es entwickeln sich derbe, wenig schmerzhaft Lymphknotenpakete, die z. T. mit der Umgebung verbacken sind, gelegentlich aber auch als fluktuierende Schwellung imponieren (Ewig et al. 2016).

### 1.2.6 Bronchialschleimhauttuberkulose

Aus einer Hiluslymphknotentuberkulose kann bei Lymphknotenperforation eine Ausbreitung auf die regionale Schleimhaut entstehen. Auch postprimär kann sich der Organbefall auf Bezirke in der Bronchialschleimhaut beschränken. Klinisch führend ist ein therapieresistenter Husten, oft über Monate bestehend (Ewig et al. 2011).

## 1.3 Diagnostik und Differenzialdiagnose

### 1.3.1 Lungentuberkulose

Entscheidend für das diagnostische Vorgehen wie für die differenzialdiagnostischen Abgrenzungen ist das „Darandenken“!

Der Diagnoseverdacht ergibt sich aus der Synopsis von Anamnese, klinischer Symptomatik und dem Röntgenbefund. Die Diagnose muss aber unbedingt durch bakteriologische oder histologische Befunde abgesichert werden, um eine Tumorerkrankung nicht zu übersehen.

Der Röntgenbefund bildet einen Grundpfeiler der Diagnostik bei Lungentuberkulosen. Es gibt keinen eine Tuberkulose beweisenden Befund, jedoch tuberkulostypische Befunde wie z. B. Kavernen. Andererseits schließt kein pathologischer Röntgenbefund eine Tuberkulose sicher aus. Bei der Miliartuberkulose imponieren radiologisch kleinste diffus verteilte Fleckschatten (Milien = Hirsekörner). Das Röntgenbild bei HIV-infizierten Patienten ist insbesondere bei niedrigen CD4-Lymphozyten ( $< 200/\mu\text{l}$ ) häufig uncharakteristischer (z. B. unspezifische Konsolidierungen).

Als weiterführende Diagnostik bei unklaren Röntgenbefunden und zum Ausschluss einer Tuberkulose bei hohem Erkrankungsrisiko kann zusätzlich eine Computertomographie (CT) notwendig werden. In ausgewählten Fällen ist dazu eine CT in Niedrigdosistechnik (Low-dose-CT) ausreichend. Darüber hinaus oder ergänzend kann eine Magnetresonanztomografie (MRT) z. B. zur Verlaufskontrolle bei extrapulmonaler TB sinnvoll sein. Zur Diagnostik und Verlaufskontrolle eines Pleuraergusses, eines Aszites oder von vergrößerten Lymphknoten ist die Sonographie sinnvoll.

### Immunologische Diagnoseverfahren

Eine latente tuberkulöse Infektion bezeichnet eine immunologische Reaktion auf Tuberkuloseantigene bei fehlendem Nachweis einer Erkrankung. Da es keinen Goldstandard für die Diagnostik gibt, werden immunologische Tests als Surrogatparameter für eine Infektion mit Tuberkulose verwendet. Dazu sind sowohl der klassische Tuberkulin-Hauttest (THT), neue antigenbasierte Hauttests sowie die blutbasierten Interferon- $\gamma$ -Release Assays (IGRAs; QuantiFERON® und T-SPOT TB®) verfügbar. Allerdings ist der positiv prädiktive Wert der Tests (Vorhersagewahrscheinlichkeit, bei einem positiven Test auch an Tuberkulose zu erkranken) für alle verfügbaren Methoden stark eingeschränkt. Eine gezielte Auswahl von Personen mit einem erhöhten Risiko ist daher immer notwendig, um die Vortestwahrscheinlichkeit zu erhöhen (Hamada et al.).

Ende 2024 wurde ein neuer Hauttest durch die EMA zugelassen, der auf Basis der tuberkulosespezifischen Antigene ESAT-6 und CPR-10 reagiert und bei vergleichbarer Sensitivität und Spezifität ohne Kreuzreaktivität zu einer vorangegangenen BCG-Impfung eingesetzt werden kann.

Aktuell bleibt der Einsatz von THT und IGRA der Diagnosestellung einer LTBI vorbehalten (Hamada et al. 2023). In der deutschen Tuberkuloseleitlinie für Erwachsene wurde eine starke Empfehlung für ein Screening nur für TB-Kontaktpersonen, für Patientinnen

und Patienten vor Einleitung bzw. unter einer Therapie mit TNF-alpha-Inhibitoren und ggf. anderen Biologika und JAK-Inhibitoren sowie für Patienten mit einer HIV-Infektion und zusätzlichen Risikofaktoren gegeben. Eine abgeschwächte Empfehlung besteht für Patientinnen und Patienten in anderen Situationen einer Immunsuppression sowie für Menschen aus Hochinzidenzländern. Die Indikation zur Testung sollte sich an der Intention zur präventiven Therapie orientieren und immer eine Risiko-Nutzen-Abwägung einschließen (Schaberg et al. 2022).

Bei Vorliegen eines positiven Testergebnisses sollte zum Ausschluss einer Erkrankung and Lungentuberkulose zumindest eine Thorax-Röntgenaufnahme (TRU) erfolgen. Weitere Diagnostik zum Ausschluss einer Erkrankung sollte symptomorientiert ergänzt werden.

### MERKE

Die immunologischen Tests (THT und IGRA) haben keine Bedeutung für die Diagnose einer TB-Erkrankung haben.

### Erregernachweis

Die Diagnosestellung der Tuberkulose soll durch den Erregernachweis mit mikroskopischen, molekulargenetischen und kulturellen Verfahren gesichert werden. Stets sollten mehrere Proben untersucht werden. Insbesondere bei Kindern oder extrapulmonalen Tuberkuloseformen kann der bakterielle Nachweis herausfordernd oder nicht möglich sein. Die Diagnose muss dann auf Basis einer Kombination von klinischen, radiologischen, histologischen und immunologischen Hinweisen sowie dem Ausschluss von Differenzialdiagnosen erfolgen.

### Mikroskopie

Insbesondere bei der Lungentuberkulose ist die mikroskopische Untersuchung zum Nachweis säurefester Stäbchen wichtig, da durch diese die Infektiosität eines Patienten eingeschätzt werden kann. Bei Patientinnen und Patienten, bei denen aufgrund typischer Symptome oder aufgrund einer auffälligen TRU der Verdacht auf eine Tuberkulose besteht, sollten drei Sputumproben hoher Qualität (erstes Morgensputum durch Abhusten aus tiefen Atemwegen mit möglichst geringer Speichelkontamination, keine Mundspülung mit Leitungswasser und kein Zähneputzen vor der Sputumgewinnung, möglichst kein Sammelsputum, ggf. Sputuminduktion mit 3–6% NaCl-Inhalation) – wenn möglich an drei verschiedenen Tagen – auf Mykobakterien untersucht werden.

### Kultureller Nachweis

Der kulturelle Nachweis des M.-tuberculosis-Komplexes ist nach wie vor der Goldstandard in der Mykobakteriendiagnostik und bei jeder Verdachtsdiagnose gefordert. Je früher die Kulturen positiv werden, desto größer ist die Mykobakterienpopulation im Untersuchungsmaterial. Im Vergleich zu festen Kulturmedien

besitzt die Flüssigkultur eine etwas höhere Sensitivität, zudem ist ein Wachstum von Mykobakterien methodisch bedingt etwas früher erkennbar. Die Beobachtung der Kulturen wird bei Festmedien nach 8 Wo. und bei Flüssigmedien nach 6 Wo. abgeschlossen.

### Nukleinsäure-Amplifikationstests (NAT) zum Nachweis von *M. tuberculosis*

Die NAT haben neben der Mikroskopie einen hohen Stellenwert für die initiale Diagnostik der Tuberkulose und sollen mindestens aus einer Untersuchungsprobe mit gleichzeitiger Untersuchung häufiger Resistenzmutationen erfolgen. Durch NAT ist es möglich, den *M. tuberculosis*-Komplex von nichttuberkulösen Mykobakterien (NTMs) zu unterscheiden. Mit automatisierten Verfahren kann ein Testergebnis zur Erregeridentifikation und zur Resistenz gegen die beiden wichtigsten TB-Medikamente Isoniazid und Rifampicin schon nach wenigen Stunden vorliegen.

Bei V. a. eine extrapulmonale Tuberkulose kann der Erregernachweis auch aus Urin, Pleuraexsudat, Liquor oder anderen Punktions- bzw. Biopsieproben erfolgen. Bei Biopsien muss darauf geachtet werden, dass neben der histologischen Untersuchung auch natives, nicht formalinfixiertes Material mykobakteriologisch untersucht wird. Die diagnostische Ausbeute ist hier jedoch geringer, sodass nicht selten aufgrund der gesamten Befundkonstellation ohne Bakteriennachweis entschieden werden muss.

### Kulturelle Empfindlichkeitsprüfung

Bei jedem Nachweis von *M. tuberculosis* soll unabhängig von der individuellen Risikokonstellation eine Resistenztestung erfolgen. Trotz methodischer Herausforderungen hat die kulturelle oder phänotypische Resistenztestung derzeit den höchsten Stellenwert für klinische Therapieentscheidungen. Die kulturelle Testung von Isoniazid, Rifampicin und Ethambutol erscheint dabei zuverlässig, die von Pyrazinamid ist fehleranfälliger und eine Resistenz sollte überprüft werden. Durch die Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration (MHK) wird die niedrigste Medikamentenkonzentration ermittelt, die das Wachstum der TB-Bakterien hemmt. Die MHK kann insbesondere in Situationen wertvoll sein, in denen Mutationen in resistenzassoziierten Genen gefunden wurden, die mit einer herabgesetzten Medikamentenempfindlichkeit assoziiert sind (Alffenaar et al. 2022). Eine molekulare Resistenzgenanalyse für die wichtigsten zwei Erstrangmedikamente Isoniazid und Rifampicin wird durchgeführt (falls nicht schon aus dem Direktmaterial vorhanden), um die Zeit bis zum Ergebnis der phänotypischen Resistenztestung, die mehrere Wochen dauern kann, zu verkürzen.

### Molekulare Resistenztestung (NAT)

Molekulare Testverfahren benötigen nur wenige Stunden bis Tage, bis ein Ergebnis vorliegt. Dafür existieren automatisierte Verfahren, die teilweise aus Direktmaterial, z. B. Sputum, durchgeführt werden

und so zum schnellstmöglichen Ergebnis führen können. Für viele Medikamente existieren mittlerweile zuverlässige Daten für die molekularbiologischen Schnelltests. Es ist jedoch nicht möglich, Resistenzen gegen alle verfügbaren Medikamente zu erfassen (Schauberg et al. 2022).

### INFO

Mit der Sequenzierung des Gesamtgenoms (Whole Genome Sequencing, WGS) existiert eine Technik, mit der auch seltene Mutationen, die zu Medikamentenresistenzen führen, detektiert werden können. Das CRyPTIC-Konsortium belegte anhand von > 10.000 Tuberkuloseisolaten, dass durch WGS eine Vorhersage der Empfindlichkeit eines Erregers gegen die Medikamente der Standardtherapie mit ausreichender Genauigkeit möglich ist. Von allen vollständig empfindlichen Erregern in dieser Studie konnten 97,9 % korrekt vorhergesagt werden (Allix-Béguec et al. 2018).

### Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch ist bei miliarer Aussaat in der Lunge an eine Sarkoidose, eine Pneumokoniose, aber auch an eine Lymphangios carcinomatosa zu denken, bei Kavernen an Lungenabszesse oder zerfallende Tumoren, bei pneumonischen Infiltraten und soliden Herden an unspezifische Pneumonien und das Bronchialkarzinom. Diagnostisch richtungweisend ist bei Patienten mit negativer Sputum-Mikroskopie v. a. die Bronchoskopie mit bakteriologischer, zytologischer und histologischer Materialentnahme (Ewig et al. 2016).

Auch der Befall anderer Organe erlaubt nur dann sicher die Diagnose einer Tuberkulose, wenn ein Erregernachweis gelingt oder wenn ein entsprechender histologischer Befund erhoben wird.

### 1.3.2 Extrathorakale Tuberkulosen

Extrathorakale Tuberkulosen betreffen in absteigender Häufigkeit die extra- und intrathorakalen Lymphknoten, die Pleura, den Peritonealraum und den Verdauungstrakt, die Knochen und die Wirbelsäule, den Urogenitaltrakt sowie das ZNS (RKI 2025). Prinzipiell kann sich eine Tuberkulose aber in jedem Organ einschließlich der Haut entwickeln. Die entsprechende Diagnostik ist daher organbezogen zu planen. Bei extrathorakalen Tuberkulosen muss die Diagnose histologisch und möglichst auch kulturell gesichert werden. Hierzu sind geeignete Materialentnahmen zu veranlassen (z. B. Urin, Punktionsflüssigkeiten, Gewebeproben).

### 1.3.3 Pleuritis tuberculosa

Das Röntgenbild des Thorax in 2 Ebenen, CT oder Sonographie und die Pleuraergusspunktion zur Materialgewinnung (Bakteriologie, Zytologie, Glukose, Gesamteiweiß/spezifisches Gewicht, LDH, evtl. auch Pleurastanze) gehören zum Basisprogramm. Führt dieses nicht eindeutig zur Diagnose, ist die Thorakoskopie oder die videoassistierte Thorakoskopie (VATS) mit den Möglichkeiten der Inspektion (stecknadelkopfgroße, weißlich-gelbliche Herde, ausgedehnte Fib-

rinsegel), der Materialgewinnung zur Bakteriologie aus den Fibrinsegen und dem histologischen Nachweis aus Pleurabiopsien richtungsweisend (Ewig et al. 2016).

Die Differenzialdiagnose umfasst v. a. Herzinsuffizienz, Tumoraussaat in die Pleura, Mesotheliom oder Virusinfektionen.

### 1.3.4 Spezifische Pleuraempyeme

Methode der Wahl ist die VATS mit Materialgewinnung und anschließender Drainage und Spülbehandlung (Ewig et al. 2016).

### 1.3.5 Halslymphknotentuberkulose

Die Diagnose einer Halslymphknotentuberkulose wird meistens von chirurgischer Seite gestellt (Probeexzision, Ausräumung). Eine Punktion der Lymphknoten kann von kranial und auf langem Wege erfolgen. Die bakteriologische Untersuchung des gewonnenen Materials ist wichtig. Nach dem Eingriff können hartnäckige Fisteln bleiben (Ewig et al. 2016).

Differenzialdiagnostisch müssen auch hier Systemerkrankungen wie Lymphome, Sarkoidose und Karzinometastasen erwogen werden.

#### P R A X I S T I P P

Chirurgisch entfernte Lymphknoten landen im OP sehr häufig in toto in Formalin. Das so behandelte Material ist für die Tuberkulosedagnostik ungeeignet. Man kann den Lymphknoten im OP teilen lassen, eine Hälfte in Formalin für die Pathologie und natives Material für die Mikrobiologie.

### 1.3.6 Hilus- und Mediastinallymphknotentuberkulose

Die Diagnose der Hiluslymphknotentuberkulose wird röntgenologisch gestellt (einseitige oder doppelseitige Hiluslymphknotenvergrößerungen, auch Mitbeteiligung paratrachealer Lymphknoten, „Schorsteinform“).

Mit der Bronchoskopie kann Material für die Histologie/Zytologie/Bakteriologie aus transbronchialen oder transtrachealen Lymphknotenpunktionen gewonnen werden. Hierbei hat sich die Methode der endobronchialen Ultraschalluntersuchung (EBUS) bewährt, die auch bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt werden kann (Barker et al. 2023).

### 1.3.7 Bronchialschleimhauttuberkulose

Der Röntgenbefund ist unauffällig, solange die Ostien der Bronchien nicht verschlossen sind. Bei Bronchialverschlüssen finden sich entsprechende Dys- bzw. Atelektasen. Diagnostische Technik der Wahl ist die Bronchoskopie mit der Möglichkeit der Materialgewinnung und der gleichzeitigen Ausräumung verschlossener Segmentostien. Die wesentliche Differenzialdiagnose ist das Bronchialkarzinom.

## 1.4 Therapie

Die Behandlung der TB erfolgt immer mit einer Medikamentenkombination. Gründe hierfür sind einerseits die unterschiedliche Wirksamkeit der verabreichten Medikamente abhängig von pH-Wert und Oxygenierung des biologisch sehr variablen Gewebes in der tuberkulösen Läsion, und andererseits die Vermeidung von Resistenzen durch spontane Mutationen in der Mykobakterienpopulation.

Patienten ohne Medikamentenresistenzen beginnen die Therapie mit den vier Medikamenten Isoniazid (INH), Rifampicin (RMP), Pyrazinamid (PZA) und Ethambutol (EMB) über 2 Mon. In der anschließenden Kontinuitätsphase erfolgt eine Vereinfachung der Therapie mit INH und RMP über weitere 4 Mon. bis zum Abschluss der sechsmonatigen Gesamttherapiedauer.

#### M E R K E

Da INH periphere Polyneuropathien (PNP) verursachen kann, ist eine vorbeugende Gabe von Pyridoxin (Vit. B<sub>6</sub>) bei Vorerkrankungen oder Risikofaktoren für PNP oder Schwangerschaft empfohlen.

Gegenüber älteren Empfehlungen wird bei der vollsensiblen Minimaltuberkulose des Erwachsenen eine Dreifachtherapie nicht mehr empfohlen. Zudem wird weiterhin die geringere Dosierung von 15 mg/kg KG Ethambutol für Erwachsene als ausreichend angesehen. Die Dosierung der Medikamente erfolgt bezogen auf das Körpergewicht, wobei die jeweiligen Minimal- und Höchstdosen beachtet werden müssen (➤ Tab. 1.1). Eine Kombination mehrerer Medikamente in einer Tablette könnte die Dosierung erleichtern, ist aber in Deutschland nicht mehr verfügbar. Der Online-Dosierungsrechner des DZK ([www.dzk-tuberkulose.de](http://www.dzk-tuberkulose.de)) stellt nach Eingabe des Körpergewichts eine tabellarische Übersicht der vier

**Tab. 1.1** Dosisanpassung bei steigendem Körpergewicht im Heilungsverlauf beachten. Zur Vermeidung der Neurotoxizität bei Schwangerschaft und Vorerkrankungen in Kombination mit Vit. B<sub>6</sub>/Pyridoxin (Schaberg et al. 2022) [W1075-009]

|                         | Substanz<br>Dosis <sup>1</sup><br>[mg/kg KG] | Dosisbereich<br>[mg/kg KG] | Minimal- und<br>Maximaldosis<br>[mg] |
|-------------------------|----------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------|
| Isoniazid <sup>2</sup>  | 5                                            | 4–6                        | 200/300                              |
| Rifampicin <sup>3</sup> | 10                                           | 8–12 <sup>3</sup>          | 450/600                              |
| Pyrazinamid             | 25                                           | 20–30                      | 1500/2500                            |
| Ethambutol <sup>4</sup> | 15                                           | 15–25                      | 800/1600                             |

<sup>1</sup> Dosisanpassung bei steigendem Körpergewicht im Heilungsverlauf beachten!

<sup>2</sup> Zur Vermeidung der Neurotoxizität bei Schwangerschaft und Vorerkrankungen in Kombination mit Vit. B<sub>6</sub>/Pyridoxin.

<sup>3</sup> Höhere Dosen werden geprüft.

<sup>4</sup> Die optimale Dosis ist nicht bekannt, jedoch sind unerwünschte okuläre Arzneimittelwirkungen in dieser Dosierung deutlich seltener als bei höherer Dosis.

Standardmedikamente mit einem an die in Deutschland verfügbaren Medikamente angepassten Therapieplan zur Verfügung.

Die Therapiedauer kann bei ausgedehnten kavernenösen Lungentuberkulosen oder verzögerter Sputumkulturkonversion auf 9 Mon. verlängert werden. Bei extrapulmonalen Tuberkuloseerkrankungen der Knochen und Gelenke, des Perikards, des ZNS und bei Miliartuberkulose ist regelhaft eine Verlängerung der Therapie notwendig (Schaberg et al. 2022). Eine Therapieverkürzung wird durch die WHO mit einer Medikamentenkombination aus Rifapentin (RPT), INH, MFX (Moxifloxacin), PZA (2 Mon), gefolgt von RPT, INH, MFX über insgesamt 4 Mon. empfohlen. Grundlage für diese WHO-Empfehlung waren Daten, die eine Nicht-Unterlegenheit gegenüber der Standardtherapie zeigten (Dorman et al. 2021). RPT ist allerdings in Europa nicht zugelassen, daher kommt diese Therapiealternative in Deutschland derzeit nicht infrage. Andere Studien zur Verkürzung der Standardtherapie waren nicht erfolgreich, die Ergebnisse laufender Studien werden jedoch in den nächsten Jahren erwartet.

Die Medikamente der Standardtherapie sollten gleichzeitig und wenn möglich 30 min vor dem Frühstück eingenommen werden, da so die besten Serumspiegel zu erwarten sind. Studien zur Pharmakokinetik haben gezeigt, dass TB-Medikamentenspiegel auch bei körperlsgewichtsadaptierten Dosierungen relevante intra- und interindividuelle Unterschiede in den tatsächlichen Serumkonzentrationen zeigen. Fehldosierungen werden mit Therapieversagen, Resistenzentwicklung und erhöhter Toxizität in Zusammenhang gebracht (Alffenaar et al. 2020, 2022; Pasipanodya et al. 2012). Vor allem bei V. a. auf ein Therapieversagen ohne nachgewiesene Medikamentenresistenzen, aber auch in anderen speziellen Therapiesituationen (z. B. bei Risiken für Aufnahme- und Eliminationsstörungen, schwerwiegenden Toxizitäten, medikamentösen Interaktionen oder fraglicher Adhärenz) wird daher empfohlen, Medikamentenspiegel zu bestimmen (Therapeutisches Drug Monitoring; TDM) und die Dosierungen entsprechend anzupassen (Schaberg et al. 2022; Alffenaar et al. 2022).

Die Grundlage einer erfolgreichen Therapie sollte eine ausführliche Aufklärung über die Erkrankung und die Therapie sein. Dabei müssen die Planung regelmäßiger Verlaufskontrollen, mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) und die Prognose thematisiert werden. Etwa  $\frac{3}{4}$  der Menschen, die in Deutschland mit einer TB diagnostiziert werden, sind nicht in Deutschland geboren und häufig wird ein Sprachmittler benötigt. Die multilinguale Applikation ExplainTB ([www.explaintb.org](http://www.explaintb.org)) ermöglichte eine erste Informationsvermittlung, diese sollte jedoch nicht das Gespräch mit einem Sprachmittler ersetzen.

### 1.4.1 Nebenwirkungen

Schwere UAW der Standardtherapie sind selten, regelmäßige Kontrollen jedoch essenziell, um diese zu vermeiden. Gastrointestinale Beschwerden treten häufig auf, sind aber meist symptomatisch behandelbar. Leberwerte müssen regelmäßig kontrolliert werden; ein asymptomatischer Anstieg bis zum 5-Fachen der Norm ist dabei in den meisten Fällen tolerabel, erfordert jedoch eine engmaschige Überwachung der Leberfunktion. Hautreaktionen und Juckreiz sind meistens mild und symptomatisch behandelbar. Höhergradi-

**Tab. 1.2** Wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) der Standardmedikamente

| Substanz           | Häufig                                                                                              | Selten                                                                                  | Sehr selten                                                                                                                                                          |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Isoniazid</b>   | Transaminasen-<br>erhöhung                                                                          | Hepatitis<br>Kutane UAW<br>Polyneuropathie                                              | Krampfanfälle<br>Optikusneuritis<br>Bewusstseins-<br>störungen<br>Hämolytische<br>Anämie<br>Aplastische<br>Anämie<br>Agranulozytose<br>Lupus-Reaktion<br>Arthralgien |
| <b>Rifampicin</b>  | Transaminasen-<br>erhöhung<br>Cholestase                                                            | Hepatitis<br>Kutane UAW<br>Übelkeit<br>Thrombopenie<br>Fieber<br>„Flu-like“-<br>Syndrom | Anaphylaxie<br>Hämolytische<br>Anämie<br>Akutes Nieren-<br>versagen                                                                                                  |
| <b>Pyrazinamid</b> | Transaminasen-<br>erhöhung<br>Übelkeit<br>Flush-Syndrom<br>Myopathie<br>Arthralgie<br>Hyperurikämie | Hepatitis<br>Kutane UAW                                                                 | Gicht<br>Photosensibili-<br>sierung                                                                                                                                  |
| <b>Ethambutol</b>  |                                                                                                     | Retrobulbäre<br>Neuritis                                                                | Kutane UAW                                                                                                                                                           |

ge Zytopenien erfordern i. d. R. eine Therapieunterbrechung und -anpassung. Zur Prävention von Polyneuropathien wird Vitamin B<sub>6</sub> bei Isoniazid-Gabe insbesondere bei Schwangerschaft und Vorerkrankungen empfohlen. Ethambutol kann selten Sehnervstörungen verursachen, weshalb augenärztliche Kontrollen notwendig sind. Rifampicin zeigt häufig Interaktionen, die vor Therapiebeginn geprüft werden sollten. ➤ Tab. 1.2 gibt einen Überblick.

### 1.4.2 Interaktionen

Die wichtigsten Interaktionen ruft RMP hervor, besonders mit Dicumarolen und oralen Kontrazeptiva, deren Wirkungen herabgesetzt werden, jedoch auch mit Antikonvulsiva, Steroiden, Theophyllin und Barbituraten (➤ Tab. 1.3)

### 1.4.3 Verlaufskontrollen unter Therapie

Einen Vorschlag für leitliniengerechte Verlaufskontrollen bei der Standardtherapie der pulmonalen TB zeigt ➤ Abb. 1.1. Die grafische Übersicht ist im DZK-Therapiepass abgebildet. Der Therapiepass kann zur Dokumentation des Therapieverlaufs beim Patienten verbleiben. Detaillierte Informationen über Verlaufskontrollen und Nebenwirkungsmanagement sind in der S2k-Leitlinie zu finden (Schaberg et al. 2022).

Tab. 1.3 Wichtige Arzneimittelinteraktionen der Standardsubstanzen

| Substanz    | Serumspiegel erhöht durch | Erhöht den Serumspiegel von                                       | Serumspiegel gesenkt durch | Senkt den Serumspiegel von                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Isoniazid   | Steroide<br>Protionamid   | Phenytoin<br>Carbamazepin<br>Diazepam<br>Cumarinen<br>Protionamid |                            | Azolen (Antimykotika)<br>Enfluranen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Rifampicin  | Cotrimoxazol              | Diversen antiretroviralen Medikamenten                            | PAS<br>Azole               | Cumarinen<br>Azolen<br>Clarithromycin<br>Doxycyclin<br>Atovaquon<br>Chloramphenicol<br>Sulfonylharnstoffen<br>Oralen Kontrazeptiva<br>Steroiden<br>L-Thyroxin<br>Tamoxifen<br>Diazepam<br>Phenytoin<br>Theophyllin<br>Digoxin<br>Digitoxin<br>ACE-Hemmern<br>Statinen<br>Kalziumantagonisten<br>Beta-Blockern<br>Methadon<br>Ciclosporin<br>Diversen anti-retroviralen Medikamenten |
| Pyrazinamid |                           | Ciclosporin*                                                      |                            | Ciclosporin*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Ethambutol  |                           |                                                                   | Antazida                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

\* Cave: Beide Interaktionsformen sind beschrieben.

1.4.4 Behandlungsbesonderheiten

INFO

M. tuberculosis kann gegenüber einem Medikament (meist Isoniazid) allein resistent sein (Monoresistenz) oder gegenüber mehreren Medikamenten (Poly- oder Mehrfachresistenz). Insbesondere die Therapie der häufigsten Form der Mehrfachresistenz gegenüber Isoniazid und Rifampicin (MDR-TB) ist komplex und sollte nur in Zusammenarbeit mit erfahrenen Behandlungszentren durchgeführt werden. Eine ausführliche Darstellung findet sich bei Lange et al. (2025).

Pleuritis exsudativa

Die medikamentöse Therapie entspricht der Therapie der pulmonalen Tuberkulose. Bei ausgedehntem Pleuraerguss sollte eine Drainage erfolgen. Schwierigkeiten bereitet bei der ausgedehnten gekammer-ten Pleuritis exsudativa bisweilen die deutliche Verschwartung trotz Drainage. Die Funktionstüchtigkeit der Lunge (Restriktion, Gasaus-tauschbeeinträchtigung, durch Verziehungen auch obstruktive Ven-tilationsstörungen) kann dadurch erheblich beeinträchtigt werden. Frühe Dekortikationen sind i. d. R. nicht indiziert, ein Versuch der

Fibrinolyse kann jedoch hilfreich sein. Eine Indikation zur Spätdekor-tikation kann in Einzelfällen zur Funktionsverbesserung gegeben sein.

Spezifisches Pleuraempyem

Die medikamentöse Therapie entspricht der Therapie der pulmona-len Tuberkulose. Zur erfolgreichen Behandlung ist eine Drainage, meistens auch eine Spülbehandlung (mit zwei Drainagen) notwen-dig. Nicht immer lässt sich eine Schwartenbildung vermeiden, die dann evtl. eine Spätdekortikation nach sich zieht.

Halslymphknotentuberkulose

Die medikamentöse Therapie entspricht der Therapie der pulmo-nalen Tuberkulose. Die Fisteln schließen sich oft langsam und ein Progress der Lymphome kann auch noch unter Therapie gesehen werden, wobei dies kein Zeichen einer Unwirksamkeit der Behand-lung ist. Wenn die Diagnose frühzeitig gestellt wird und noch keine Vernarbungen entstanden sind, kann auf eingreifende chirurgische Maßnahmen, die zu entstellenden Narben führen können, verzichtet

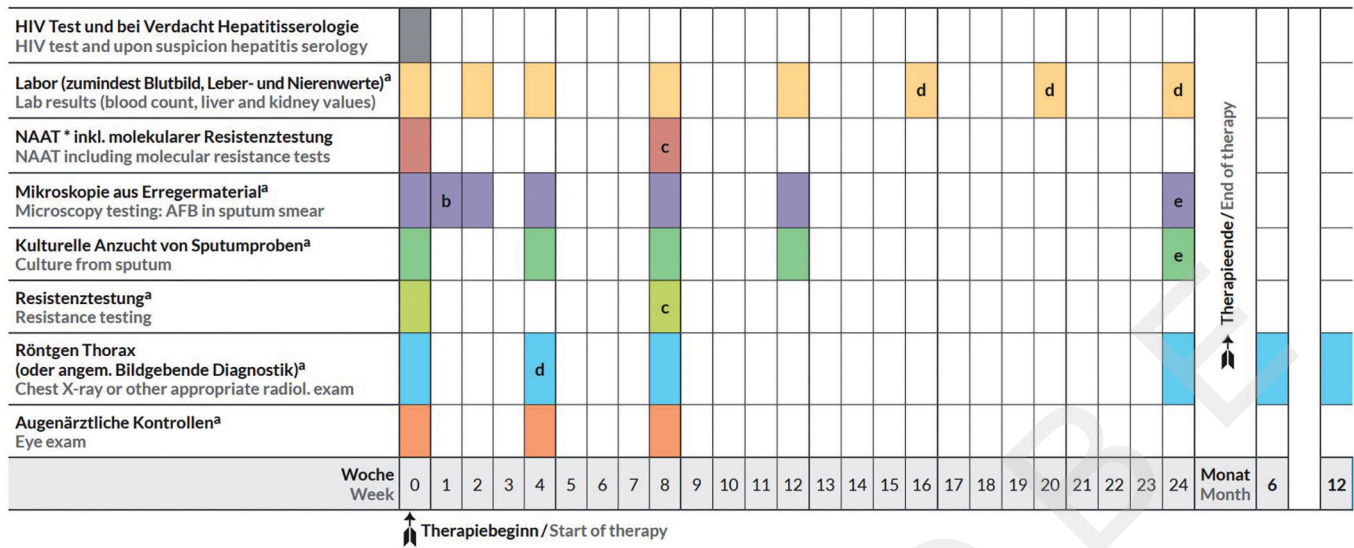


**Abb. 1.1** Empfohlene Verlaufsuntersuchungen [W1075-009]  
a Zusätzliche Untersuchung abhängig vom Verlauf (Schaberg et al. 2022).  
b Zusätzliche Sputumuntersuchungen vor Entisolierung (3 negative Sputumproben gefordert).  
c Zusätzliche Resistenztestung nach 2–3 Mon. Therapie bei zu diesem Zeitpunkt noch positiver Sputumkultur.  
d Bei unkompliziertem Verlauf kann auf diese Diagnostik verzichtet werden.  
e Beim überwiegenden Anteil der Patienten aufgrund fehlender Sputumproduktion nicht möglich.  
\* NAT = Nukleinsäure-Amplifikationstest (z. B. PCR)

werden. Die Dauer der Behandlung richtet sich nicht selten nach dem Verlauf und kann daher auch einmal 6 Mon. überschreiten. Rezidive sind möglich. Zu bedenken ist v.a. bei älteren Patienten, dass *M. bovis* der Erreger sein kann (PZA-Resistenz) und bei Kindern NTM, insbesondere *M.-avium*-intracellulare-Komplex (MAC).

### Bronchialschleimhauttuberkulose

Die medikamentöse Therapie entspricht der Therapie der pulmonalen Tuberkulose. Die Abtragung des nekrotischen Materials kann den Heilungsprozess beschleunigen. Bei ausgedehntem peri-bronchialeem Lymphknotenbefall können operative Ausräumungen notwendig werden. Bei Stenosisierungen in den großen Atemwegen (selten) kommen auch bronchoplastische Eingriffe in Betracht.

### Immundefekte

Die Behandlung richtet sich nach der Grunderkrankung und dem Verlauf. Die Diagnosestellung kann wegen einer Überdeckung durch die Grundkrankheit oder sonstige (opportunistische) Erkrankungen erschwert sein. Im Allgemeinen lässt sich eine Tuberkulose bei dem wichtigsten erworbenen Immundefekt HIV-Infektion gut behandeln. Mit Zunahme der Ausprägung des Immundefekts steigt allerdings das Risiko für extrapulmonale und schwere Formen der Tuberkulose (ZNS-/meningeale Beteiligung und/oder disseminierte TB; Naing et al. 2013; Leeds et al. 2012). Probleme bieten die Verträglichkeit,

| Tab. 1.4 Typische Nebenwirkungen der Kombination aus antituberkulöser Therapie (ATT) und antiretroviraler (ART) |                                                                |                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Nebenwirkung                                                                                                    | Hauptverursacher (ATT + ART)                                   | Klinische Zeichen                                   |
| Hepatotoxizität                                                                                                 | Rifampicin, Isoniazid, Pyrazinamid + Nevirapin, Proteasehemmer | Übelkeit, Ikterus, ↑Transaminasen                   |
| Neurotoxizität/ ZNS-Störungen                                                                                   | Isoniazid + Efavirenz                                          | Schwindel, Albträume, Psychosen                     |
| Periphere Neuropathie                                                                                           | Isoniazid + Stavudin/ Zidovudin                                | Kribbeln, Taubheit, Muskelschwäche                  |
| Hämatotoxizität                                                                                                 | Zidovudin + Rifampicin/Isoniazid                               | Anämie, Neutropenie                                 |
| IRIS                                                                                                            | ART-Beginn bei aktiver TB                                      | Fieber, Lymphknotenschwellung, Infiltratprogression |
| GI-Beschwerden                                                                                                  | Kombination aller                                              | Übelkeit, Diarrhö, Bauchschmerz                     |

die Medikamenteninteraktionen, insbesondere zur antiretroviralen Therapie (➤ Tab.1.4), die zunehmende Resistenzentwicklung sowie die Mehrfachresistenzen der häufiger vorkommenden nicht-tuberkulösen Mykobakterien. Die Behandlungszeiten sind oft länger. Hinsichtlich der antituberkulösen Therapie bei gleichzeitiger antiretroviraler Therapie sollten aktuelle Informationen aus dem Internet abgerufen werden. Details zur Therapie bei gleichzeitiger HIV-Infektion finden sich in den deutschen Empfehlungen.

**MERKE**

Zu Beginn einer kombinierten Therapie gegen HIV und TB muss immer an ein Immurrekonstitutionssyndrom (IRIS) gedacht werden (Schaberg et al. 2022). Dies kann schnell zu einer behandlungsbedürftigen respiratorischen Insuffizienz führen.

**Niereninsuffizienz**

Die Wahl der Medikamente, Dosierungen und Dosisintervalle richten sich einerseits nach ihrer Ausscheidung und Metabolisierung, andererseits nach dem Ausmaß der Niereninsuffizienz: INH und RMP werden hauptsächlich in der Leber metabolisiert, sodass sie in normaler Dosierung eingesetzt werden können. EMB, PZA, SM werden in voller Dosis, aber bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min) mit verlängerten Dosierungsintervallen gegeben (➤ Tab. 1.5).

**Leberinsuffizienz**

Hepatische Vorerkrankungen erschweren die Therapie mit den potenziell hepatotoxischen Standardmedikamenten (INH, RMP, PZA). Bei diesen Patienten sind wöchentliche Kontrollen der entsprechenden Laborparameter in den ersten Monaten unverzichtbar. Nicht hepatotoxisch sind die Medikamente EMB und Streptomycin (zurzeit in Deutschland nicht verfügbar), die durch Levofloxacin ergänzt werden können. In jedem Fall muss aber auch bei Leberinsuffizienz versucht werden, zumindest eines der Standardmedikamente INH oder RMP in die Therapie einzuführen, um eine suffiziente Therapie zu gewährleisten (Schaberg et al. 2022).

**Schwangerschaft und Laktation**

Eine TB-Erkrankung soll auch während der Schwangerschaft behandelt werden, da sie ein Risiko für Mutter und Kind darstellt. Die Medikamente der Standardtherapie Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid und Ethambutol werden als ausreichend sicher bewertet, um sie auch während der Schwangerschaft und Stillzeit zu geben (Bothamley 2001).

**Tab. 1.5** Dosierungen der Standardmedikamente bei Niereninsuffizienz. Dosierungsintervall nach glomerulärer Filtrationsrate (ml/min) (Schaberg et al. 2022) [W1075-009].

| Substanz    | Dosis (mg/kg KG) | GFR 80–30 (ml/min) | GFR < 30 (ml/min)    |
|-------------|------------------|--------------------|----------------------|
| Isoniazid   | 5                | Täglich            | Täglich              |
| Rifampicin  | 10               | Täglich            | Täglich              |
| Pyrazinamid | 25 <sup>1</sup>  | Täglich            | 3 ×/Wo.              |
| Ethambutol  | 15               | Täglich            | 3 ×/Wo. <sup>2</sup> |

<sup>1</sup> Bei Menschen in höherem Lebensalter (≥ 65 Jahre) Pyrazinamid-Dosis innerhalb von 2 Wo. von 15 auf 25 mg/kg KG steigern.

<sup>2</sup> Serumspiegel-Bestimmungen durchführen (therapeutisches Drug-Monitoring, TDM).

Die Behandlung einer Tuberkulose während einer Schwangerschaft soll, sofern kein Anhalt für eine Medikamentenresistenz besteht, mit der Standardtherapie INH + Pyridoxin, RMP, EMB und PZA über 2 Mon., gefolgt von INH und RMP über 4 Mon. für eine Gesamttherapiedauer von 6 Mon. erfolgen. Der Einsatz von PZA in der Schwangerschaft wird von internationalen Organisationen und Experten empfohlen (Tasaka 2012; NICE 2016; Feiterna-Sperling 2017), die American Thoracic Society hingegen lehnt die routinemäßige Anwendung in der Schwangerschaft aufgrund mangelnder Daten zur Teratogenität von PZA ab (Nahid et al. 2016). Wird auf PZA verzichtet, ist die verlängerte Therapiedauer von 9 Mon (2 Mon INH, RMP und EMB, 7 Mon. INH und RMP) zu berücksichtigen.

Während einer Therapie mit den Medikamenten der Standardtherapie kann gestillt werden, da die mit der Milch vom Säugling aufgenommenen Substanzkonzentrationen zu gering sind, um beim Säugling unerwünschte Wirkungen zu erzeugen.

Eine antituberkulöse Therapie mit INH, RMP, PZA und EMB stellt im Falle einer unter Behandlung eintretenden oder bereits bestehenden Schwangerschaft keine Indikation zum Schwangerschaftsabbruch dar (Tasaka 2012; NICE 2016).

**Kortikosteroide**

Die Gabe von Kortikosteroiden (2 × 40 mg/d, Reduktion um jeweils 10 mg nach 2–3 Wo.) ist empfohlen bei ZNS-Beteiligung und kann im Einzelfall bei Perikarditis und miliarer Ausbreitung erwogen werden. Bei der Pleuritis ergibt sich kein klinischer Vorteil (Schaberg et al. 2022).

Falls aus anderen Gründen eine Indikation zu einer Glukokortikoidtherapie besteht, sollen unter einer Therapie mit Rifampicin die Glukokortikoiddosierungen erhöht werden, da unter RMP-Therapie der Serumspiegel der Glukokortikoide um ca. 50 % absinkt (Schaberg et al. 2022).

**Chemoprophylaxe und präventive Chemotherapie**

Von Chemoprophylaxe wird gesprochen, wenn prophylaktisch Medikamente verabreicht werden, noch bevor eine Reaktion des Immunsystems auf den Kontakt mit Tuberkulosebakterien nachweisbar ist (d. h. unverzüglich nach Kontakt zu einer infektiösen Person). Ziel einer Chemoprophylaxe ist es, eine Infektion zu verhindern bzw. zeitnah eine bereits bestehende, aber noch nicht mittels immunologischer Testverfahren nachweisbare Infektion zu behandeln. Sie erfolgt überwiegend bei Kindern unter 5 J. mit INH, sofern beim Indexfall keine Resistenz gegenüber INH bekannt ist (Schaberg et al. 2022).

Um bei nachgewiesener LTBI eine Progression zu einer Tuberkuloseerkrankung zu verhindern, wird eine präventive Therapie mit ein bis zwei tuberkulosewirksamen Medikamenten empfohlen. Aufgrund der verbesserten Compliance werden Rifamycin-basierte präventive Therapien bevorzugt. ➤ Tab. 1.6 gibt einen Überblick über die in der deutschen Leitlinie empfohlenen präventiven Therapieregime.

**Tab. 1.6** Präventive Therapieregime für LTBI (Schaberg et al. 2022) [W1075-009]

| Wirkstoff                                         | Gabe und Therapie-dauer             | Dosierung                             |
|---------------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|
| Isoniazid <sup>1</sup>                            | Täglich für 9 Mon.                  | 5 mg/kg KG, max. 300 mg               |
| Rifampicin                                        | Täglich für 4 Mon.                  | 10 mg/kg KG, max. 600 mg              |
| Isoniazid <sup>1</sup> u. Rifampicin              | Täglich für 3 Mon.                  | Analog zur jeweiligen Monotherapie    |
| Isoniazid <sup>1</sup> u. Rifapentin <sup>2</sup> | Wöchentliche Einmalgabe über 12 Wo. | Isoniazid 900 mg<br>Rifapentin 900 mg |
| Isoniazid <sup>1</sup> u. Rifapentin <sup>2</sup> | Täglich über 4 Wo.                  | Isoniazid 300 mg<br>Rifapentin 600 mg |

<sup>1</sup> Bei Vorerkrankungen u. Risikofaktoren für periphere Polyneuropathien o. Schwangerschaft vorbeugende Gabe von Pyridoxin empfohlen.  
<sup>2</sup> Rifapentin ist in der EU nicht zugelassen. Präventive Therapieregime für LTBI (Schaberg et al. 2022).

Für Rifapentin wurde trotz politischer Bemühungen kein Zulassungsantrag bei der europäischen Zulassungsbehörde EMA gestellt und ist daher in Europa wie auch Deutschland nicht verfügbar.

LEITLINIEN

Feiterna-Sperling C, Brinkmann F, Adamczick C et al.: S2k-Leitlinie zur Diagnostik, Prävention und Therapie der Tuberkulose im Kindes- und Jugendalter. *Pneumologie* 71(10) (2017) 629–680.

Nahid P, Dorman SE, Alipanah N et al.: Official American Thoracic Society/ Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis* 63(7) (2016) e147-e95.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Tuberculosis: Prevention, Diagnosis, Management and Service Organisation (NICE Guideline, No. 33.). London (UK): NICE; 2016.

Robert Koch-Institut (RKI): Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2023, Berlin (2025). doi:<https://doi.org/10.25646/13042>.

Schaberg T, Brinkmann F, Feiterna-Sperling C et al.: Tuberkulose im Erwachsenenalter. *Pneumologie* 76(11) (2022) 727–819.

World Health Organization (WHO): Global tuberculosis report 2024. Geneva (2024). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

LITERATUR

Alffenaar JC, Gumbo T, Dooley KE et al.: Integrating Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Operational Research to End Tuberculosis. *Clin Infect Dis* 70(8) (2020) 1774–1780.

Alffenaar JWC, Stocker SL, Forsman LD et al.: Clinical standards for the dosing and management of TB drugs. *Int J Tuberc Lung Dis* 26(6) (2022) 483–499.

Allix-Béguec C, Arandjelovic I, Bi L et al.: Prediction of Susceptibility to First-Line Tuberculosis Drugs by DNA Sequencing. *N Engl J Med* 379(15) (2018) 1403–415.

Barker M, Günther A, Wurps H et al.: Ultrasound-guided lymph node biopsy in smear-negative children and adolescents with suspected TB. *Int J Tuberc Lung Dis* 27(2) (2023) 164–165.

Bothamley G: Drug treatment for tuberculosis during pregnancy: safety considerations. *Drug Saf* 24(7) (2001) 553–565.

Corbett C, Finger P, Heiß-Neumann M et al.: Development of prevalence and incidence of non-tuberculous mycobacteria in German laboratories from 2016 to 2020. *Emerg Microbes Infect* 12(2) (2023) 2276342.

Dorman SE, Nahid P, Kurbatova EV et al.: Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis. *N Engl J Med* 384(18) (2021) 1705–718.

Ewig S, Schaberg T, Rüschi-Gerdes S, Bollow M: Tuberkulose und nichttuberkulöse Mykobakterien. Stuttgart: Thieme, 2016. [www.thieme-connect.de/products/ebooks/book/10.1055/b-003-128228](http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/book/10.1055/b-003-128228).

Hamada Y, Gupta RK, Quartagno M et al.: Predictive performance of interferon-gamma release assays and the tuberculin skin test for incident tuberculosis: an individual participant data meta-analysis. *EclinicalMedicine* 56 (2023) 101815.

Lange C, Schaberg T, Kuhns M, Otto-Knapp R: Update: Therapie der Antibiotika-resistenten Tuberkulose (DR-TB) in Deutschland Aktualisierte Empfehlungen auf Basis der WHO-Leitlinien 2025. *Pneumologie* (2025) [in press].

Leeds IL, Magee MJ, Kurbatova EV et al.: Site of extrapulmonary tuberculosis is associated with HIV infection. *Clin Infect Dis* 55(1) (2012) 75–81.

Naing C, Mak JW, Maung M et al.: Meta-analysis: the association between HIV infection and extrapulmonary tuberculosis. *Lung* 191(1) (2013) 27–34.

Pasipanodya JG, Srivastava S, Gumbo T: Meta-analysis of clinical studies supports the pharmacokinetic variability hypothesis for acquired drug resistance and failure of antituberculosis therapy. *Clin Infect Dis* 55(2) (2012) 169–177.

Tasaka S, Tokuda H: Pneumocystis jirovecii pneumonia in non-HIV-infected patients in the era of novel immunosuppressive therapies. *J Infect Chemother* 18(6) (2012) 793–806.

# Lungenkarzinom

## 2.1 Definition und Basisinformation

Das Lungenkarzinom gehört zu den häufigsten malignen Erkrankungen und ist in Europa die häufigste krebsbedingte Todesursache bei Männern und Frauen (> Abb. 2.1). In Deutschland versterben jährlich >40.000 Menschen an diesem Tumor. Die histologische Unterscheidung zwischen kleinzelligen und nichtkleinzelligen Karzinomen (Plattenepithel-, Adeno-, großzelliges Karzinom) ist seit Langem von zentraler Bedeutung und bleibt für Verlauf, Prognose und Therapieplanung essenziell (> Abb. 2.1). Ergänzend sind immunhistochemische und molekulargenetische Untersuchungen relevant, da sie Subgruppen – insbesondere innerhalb des NSCLC – definieren, die von Checkpoint-Inhibitoren oder zielgerichteten Therapien profitieren.

Die **Hauptursache** des Lungenkarzinoms ist weiterhin das **Inhalationsrauchen**. Tabakentwöhnung stellt eine wirksame und zentrale Maßnahme der primären und sekundären Lungenkrebsprävention dar. Weitere Risikofaktoren sind Luftverschmutzung, Radonexposition und berufliche Noxen. An erster Stelle ist hier die Asbestexposition zu nennen, die nicht nur ein Pleuramesotheliom, sondern auch ein Lungenkarzinom verursachen kann. Etwa 15–20 % der Patienten mit Lungenkarzinom haben nie geraucht. Bei diesen

sog. Nierauchern liegt histologisch häufig ein Adenokarzinom vor, das molekularpathologisch oftmals durch therapierbare Treibermutationen (z. B. *EGFR*-Mutation, *ALK*-Translokation) gekennzeichnet ist.

Die strukturierte Früherkennung des Lungenkarzinoms bei Risikogruppen, insbesondere bei (ehemaligen) Rauchern, wird in Deutschland ab 2026 eingeführt.

### MERKE

Die histologische Einteilung in kleinzelliges (SCLC) und nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC) bildet die Grundlage der Therapieentscheidung. Bei NSCLC bestimmen zusätzlich molekulare Treibermutationen (z. B. *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *RET*, *BRAF*, *MET*, *HER2*, *NTRK*, *KRAS*) sowie die PD-L1-Expression zunehmend die Wahl personalisierter Therapiestrategien.

## 2.2 Symptomatik und klinisches Bild

Etwa 90 % der Patienten geben Symptome an, die allerdings meistens uncharakteristisch sind. Die Symptomatik hängt vom lokalen Ausbreitungs- bzw. Metastasierungsmuster ab. So sind in Abhängigkeit von der Art der endobronchialen Ausbreitung ein persistieren-

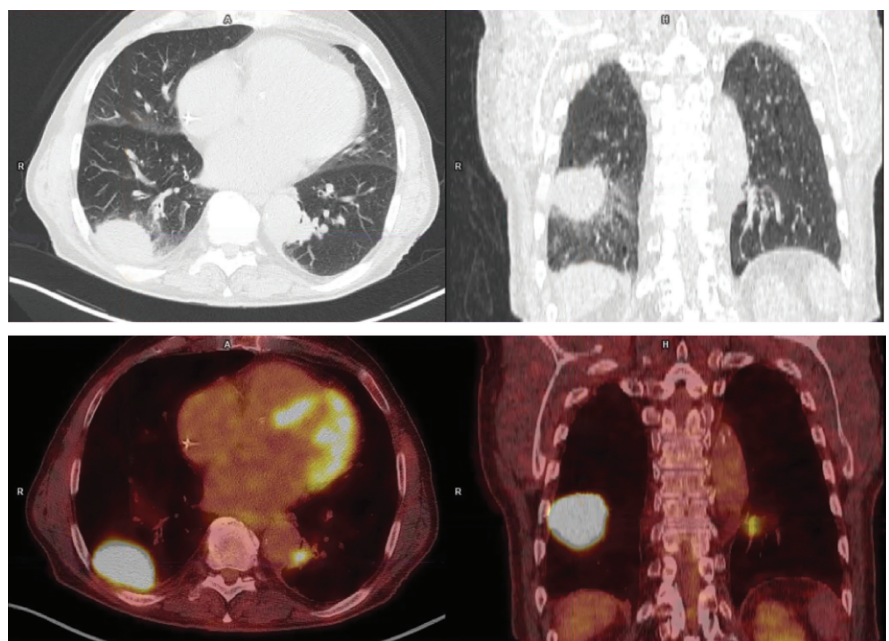


**Abb. 2.1** Lungenkarzinom. Im CT (o.) ist deutlich ein Tumor im rechten Unterlappen erkennbar, es besteht der V.a. eine Metastase in der linken Lunge. In der PET-CT (u.) stellt sich nicht nur der Primärtumor, sondern auch die Metastase auf der Gegenseite deutlich dar. [R499]

der Reizhusten, insbesondere eine Änderung des Hustencharakters bei chronischer Bronchitis, oder neu aufgetretene Hämoptysen wesentliche Leitsymptome. Infiltratives Tumorwachstum führt zu Thoraxwand Schmerzen, einer Dysphagie oder einer Rekurrensparese, einer Affektion des Plexus brachialis bzw. zu einem Horner-Syndrom. Die extrathorakale Ausbreitung kann supraklavikuläre und zervikale Lymphknoten (bis zu 30 % bei Diagnosestellung) betreffen oder als Folge von Skelettmetastasen (bis zu 20 % bei Diagnosestellung) mit Knochenschmerzen manifest werden. ZNS-Metastasen (bis zu 10 % bei Diagnosestellung) können zu Schwindel, Kopfschmerzen oder einer anderweitigen neurologischen Symptomatik führen.

## 2.3 Diagnostik und Differenzialdiagnose

Die Mehrzahl der Lungenkarzinome wird in Thorax-Übersichtsaufnahmen oder mittels Computertomographie (CT) entdeckt. In Regionen mit strukturierten CT-Screening-Programmen werden Risikopersonen – i. d. R. definiert durch Alter und Rauchvorgeschichte – jährlich mit einer Low-dose-Thorax-CT untersucht, um frühe Lungenkarzinome zu erkennen. Rundherde im Lungenparenchym können bereits ab wenigen Millimetern Durchmesser in der CT sichtbar sein.

Die Beurteilung solcher Befunde unterscheidet sich je nachdem, ob sie im Rahmen eines Screening-Programms oder außerhalb davon entdeckt werden. Außerhalb strukturierter CT-Screening-Programme sind sehr kleine pulmonale Rundherde ( $\leq 6$  mm) häufig Zufallsbefunde. Differenzialdiagnostisch kommen Narben, Granulome, benigne Tumoren (z. B. Hamartome) sowie – seltener – frühe maligne Tumoren (Adenokarzinom, Metastasen) in Betracht. Die Abklärung berücksichtigt die Morphologie des Herdes (solid vs. subsolid; spikuliert vs. rund; Verkalkungen), die Zahl der Herde sowie klinische Risikofaktoren (Alter, Rauchen, frühere Malignome).

Die Fleischner-Kriterien beschreiben das Vorgehen bei Zufallsbefunden außerhalb strukturierter Screening-Programme und differenzieren nach individuellem Risiko (u. a. Rauchen, Alter). Sie gelten für Patienten  $> 35$  J. ohne bekannte Krebsvorerkrankung bzw. Immunsuppression. Bei soliden Herden  $< 6$  mm werden i. d. R. keine Kontrollen empfohlen; bei Hochrisikopatienten kann eine Kontroll-CT nach 12 Mon. sinnvoll sein. Bei solitären Milchglaserherden (Ground-Glass)  $< 6$  mm wird bei fehlenden Risikofaktoren ebenfalls keine Kontrolle empfohlen. Größere Milchglaserherde werden zunächst nach 6–12 Mon., anschließend alle 2 J. bis insgesamt 5 J. kontrolliert. Teilsolide Herde werden enger überwacht: Eine Kontroll-CT erfolgt nach 3–6 Mon.; persistiert ein solider Anteil  $\geq 6$  mm, wird eine weiterführende Diagnostik empfohlen.

Lungenrundherde, die im Rahmen eines strukturierten Screening-Programms entdeckt werden, werden ähnlich beurteilt; die Empfehlungen berücksichtigen jedoch das höhere Krebsrisiko der Screening-Population sowie die vorgesehenen jährlichen Verlaufskontrollen. Das Lung-RADS-System (Lung CT Screening Reporting and Data System) bietet hierfür eine standardisierte Einordnung:

- **Kategorie 0:** unvollständig; keine Beurteilung möglich
- **Kategorie 1–2:** benigne/sehr wahrscheinlich benign ( $< 1$  % Malignitätsrisiko); jährliche Screening-CT
- **Kategorie 3:** wahrscheinlich benign ( $\approx 1$ – $2$  % Malignitätsrisiko); Kontroll-CT in 6 Mon.
- **Kategorie 4A:** verdächtig ( $\approx 5$ – $15$  % Malignitätsrisiko); Kontroll-Low-dose-CT in 3 Mon.  $\pm$  PET-CT
- **Kategorie 4B/4X:** hochgradig verdächtig ( $> 15$  % Malignitätsrisiko); intensiviert Diagnostik (PET-CT, Biopsie/Chirurgie)

Bei der Abklärung von Lungenrundherden spielt die Bronchoskopie mit flexiblen oder starren Instrumenten eine zentrale Rolle. Die Aussagekraft dieses Diagnoseschritts hängt nicht nur von Größe und Lokalisation des Tumors sowie von Zahl und Qualität der Biopsien ab, sondern ebenso von der Erfahrung und dem Geschick der Untersuchenden sowie von der Expertise der Pathologie. Bei zentral wachsenden, endobronchial sichtbaren Tumoren sollte die bronchoskopische Nachweisrate  $> 90$  % betragen, bei nicht sichtbaren bzw. peripheren Tumoren etwa 50 %.

Moderne Technologien, die eine Tool-in-Lesion (TIL)-Bestätigung während der Untersuchung ermöglichen, können die Erfolgsrate der Biopsie deutlich erhöhen (ca. 60–85 %). Sie sind besonders erfolgreich bei Herden  $> 2$  cm Durchmesser, bei Herden mit zuführendem Bronchus („Bronchuszeichen“ in der CT) und bei Kombination verschiedener Verfahren. Häufig eingesetzt wird die radiale Endobronchialsonographie (r-EBUS): Ein konzentrisches Echomuster spricht für eine intraläsionale Position. Die 2-D-Fluoroskopie erlaubt eine einfache, wenngleich begrenzt präzise Röntgenkontrolle, während Cone-Beam-CT (CBCT) bzw. 3-D-Fluoroskopie die Lage des Instruments im Knoten direkt darstellen. Navigationssysteme (z. B. elektromagnetische oder robotische Navigation) verbessern den Zugang zu peripheren Läsionen und werden meist mit r-EBUS und CBCT kombiniert, um die Position des Biopsiewerkzeugs in der Läsion zu bestätigen.

Transthorakale Feinnadel- oder Stanzbiopsien sind insbesondere bei thoraxwandnahen bzw. pleuraadhärenten Läsionen sinnvoll, insbesondere wenn die bronchoskopische Diagnostik erfolglos war. In einer randomisierten Studie wurde die Navigationsbronchoskopie mit CT-gesteuerten transthorakalen Punktionen verglichen; die diagnostische Ausbeute war ähnlich, das Pneumothoraxrisiko bei den transthorakalen Punktionen jedoch deutlich höher (Lentz et al. 2025). Primär kurativ resektable periphere Lungenrundherde werden weiterhin – auch ohne vorausgehende Biopsie – operiert und damit gleichzeitig diagnostiziert und therapiert. Nach Keilresektion und Schnellschnitt zur histologischen Bestätigung erfolgt anschließend die onkologische Resektion.

Die in der Primärdiagnostik eingesetzten Untersuchungsverfahren zur Stadieneinteilung stellen die Grundlage des optimalen Therapiekonzepts für den jeweiligen Patienten dar.

Der Umfang dieser Untersuchungen ( $>$  Tab. 2.1) orientiert sich an den für einen Patienten infrage kommenden Therapieoptionen und das dafür notwendige Erfordernis der exakten Stadienzuordnung. Sobald eine Fernmetastasierung nachgewiesen ist, muss für jede weitere diagnostische Maßnahme eine therapeutische Konsequenz gegeben sein. Eine korrekte Stadieneinteilung ist dabei nicht

|                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tab. 2.1 Empfehlungen zum Primär-Staging</b>                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                               |
| Basisuntersuchungen, Suche nach paraneoplastischen Syndromen, Erfassung von Komorbiditäten (je nach Situation ggf. erweiterte kardiologische Abklärung inkl. UKG, Herzkatheter) | Blutbild, Gerinnung, Elektrolyte, Kreatinin, Harnstoff, GOT, GPT, g-GT, LDH, AP, Bilirubin                                                                                                                    |
|                                                                                                                                                                                 | Spiral-CT (mit Kontrastmittel) des Thorax unter Einschluss der Oberbauchregion (inkl. Nebennieren)                                                                                                            |
|                                                                                                                                                                                 | Oberbauchsonographie (komplementär zum CT); bei unklarem Leberbefund ggf. KM-Sonographie                                                                                                                      |
|                                                                                                                                                                                 | Schädel-MRT (in Ausnahmefälle z. B. bei Kontraindikation o. Klaustrophobie ist eine CT Schädel mit KM ausreichend, eine MRT sollte jedoch bevorzugt werden)                                                   |
| FDG-PET-CT                                                                                                                                                                      | Biopsie zur histologischen Sicherung meistens mittels Bronchoskopie (EBUS-TBNA, transbronchiale Biopsie, ggf. Navigationstechniken für periphere Herde) o. CT-gesteuerte Biopsie                              |
|                                                                                                                                                                                 | Mediastinales Staging im kurativen Stadium meistens mittels EBUS-TBNA, EUS für vergrößerte paraösophageale Lymphknoten, ggf. Mediastinoskopie bzw. VAMLA, VATS, Biopsie von Metastasen im Rahmen des Stagings |
| Funktionelle Abklärung vor Lungenresektion bzw. Bestrahlung                                                                                                                     | Spirometrie/Bodyplethysmographie, arterielle Blutgasanalyse; CO-Diffusionskapazität; bei funktioneller Einschränkung mit FEV1 bzw. CO-Diffusionskapazität < 80 % Spiroergometrie                              |
|                                                                                                                                                                                 | Lungenperfusionsszintigraphie o. Berechnung der postoperativen Lungenfunktion mittels CT                                                                                                                      |
|                                                                                                                                                                                 | MRT Thorax ggf. bei Pancoast-Tumor bzw. zur verbesserten Darstellung der Infiltration                                                                                                                         |
| Pleurapunktion bzw. Thorakoskopie                                                                                                                                               | Zur Abklärung bei V.a. Pleurakarzinose vor einer kurativen Therapie                                                                                                                                           |

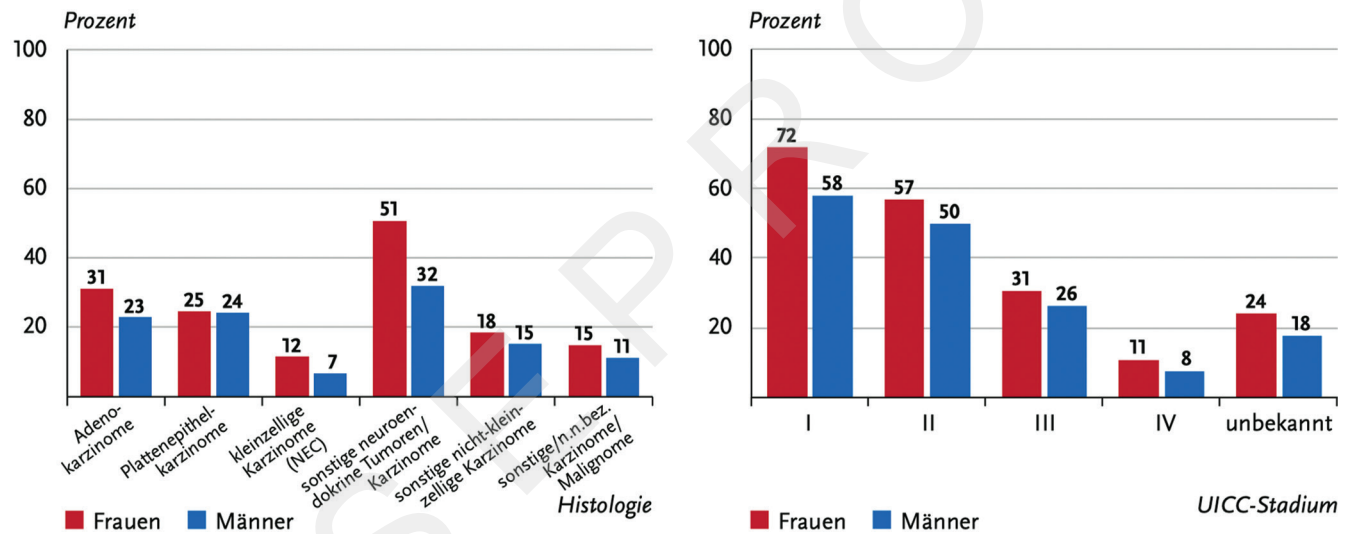


**Abb. 2.2 a** Relatives 5-Jahres-Überleben nach Histologie und Geschlecht, ICD-10 C33–C34, Deutschland 2021–2023; **b** Relatives 5-Jahres-Überleben nach UICC-Stadium (8. Auflage TNM) und Geschlecht, ICD-10 C33–C34, Deutschland 2021–2023 [X221-068] Lizenz: CC-BY-4.0

nur für eine gezielte Therapie, sondern auch hinsichtlich der prognostischen Einschätzung von wesentlicher Bedeutung (➤ Abb. 2.2 a, b).

## 2.4 Stadieneinteilung

Zur Stadieneinteilung ist das Staging-System der IASLC (International Association on the Study of Lung Cancer) anerkannt und für das anatomisch exakte Staging zu empfehlen. Seit Januar 2025 gilt die 9. Version der TNM-Klassifikation. Diese wird in ➤ Tab. 2.2) zusammengefasst.

Gegenüber der 8. Version der TNM-Klassifikation ist in der 9. Version die Betrachtung der N2-Lymphknoten und der Metastasierung präziser. Die N2-Kategorie wird nun in N2a (Einzelstation befallene mediastinale Lymphknoten) und N2b (mehrere Stationen) unterteilt, was zu einer präziseren Prognose und teilweise zu einer

Umstufung einzelner Fälle z. B. zwischen IIIA, IIIB und IIB führt. Die M1c-Kategorie wird weiter untergliedert in M1c1 (mehrere Metastasen in einem Organ) und M1c2 (Metastasen in mehreren Organsystemen).

Die weitverbreitete Einteilung des kleinzelligen Lungenkarzinoms (SCLC) in Extensive Disease (mediane Überlebenszeit 8–12 Mon.) und Limited Disease (mediane Überlebenszeit 12–18 Mon.) umfasst jeweils unterschiedliche Stadien gemäß dem Staging-System der IASLC. Zur exakten Beschreibung des Tumorstadiums ist das System der IASLC praktikabler und hat daher auch beim SCLC Bedeutung. Aus diesem Grund beziehen sich die Therapieempfehlungen des SCLC ebenfalls auf diese Einteilung.

Das klinische (c-)Stadium wird primär anhand der klinischen Untersuchung und der bildgebenden Verfahren bestimmt. Neben CT und Sonographie gewinnen dabei zunehmend auch die cMRT sowie das FDG-PET/CT an Bedeutung.

Tab.2.2 Lungenkarzinom – TNM-Klassifikation 9. Auflage/IASLC, Lung Cancer T Classification 9<sup>th</sup> ed. (adapt. n. DGP/DGK 2025)

| Kategorie   | Erläuterung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>T</b>    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Tx</b>   | Primärtumor kann nicht beurteilt werden o. Nachweis von malignen Zellen im Sputum o. bei Bronchialspülungen, jedoch Tumor radiologisch o. bronchoskopisch nicht sichtbar                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>T0</b>   | Kein Anhalt für Primärtumor                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Tis</b>  | Carcinoma in situ mit rein lepidischem Wachstum bis 3 cm für Adenokarzinom u. Plattenepithelkarzinom in situ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>T1mi</b> | Minimalinvasives Adenokarzinom; solitäres Adenokarzinom ≤ 3 cm in der größten Ausdehnung, mit einem überwiegend lepidischen Wachstumsmuster u. ≤ 5 mm invasivem Anteil                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>T1</b>   | Tumoren ≤ 3 cm in größter Ausdehnung, umgeben von Lungengewebe o. viszeraler Pleura, kein bronchoskopischer Nachweis einer Infiltration proximal eines Lappenbronchus (Hauptbronchus frei); ein seltener, sich oberflächlich ausbreitender Tumor jeder Größe mit einer nur auf die Bronchialwand begrenzten Infiltration wird auch dann, wenn er sich weiter proximal ausdehnt, als T1 klassifiziert                               |
| <b>T1a</b>  | Tumor ≤ 1 cm in größter Ausdehnung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>T1b</b>  | Tumor > 1 cm und bis ≤ 2 cm in größter Ausdehnung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>T1c</b>  | Tumor > 2 cm und bis ≤ 3 cm in größter Ausdehnung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>T2</b>   | Tumor > 3 cm, aber ≤ 5 cm in größter Ausdehnung o. Tumor mit wenigstens einem der folgenden Kennzeichen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor befällt Hauptbronchus, 2 cm o. weiter distal der Carina ohne Befall der Carina</li> <li>• Tumor infiltriert viszerale Pleura</li> <li>• Assoziierte Atelektase o. obstruktive Entzündung bis zum Hilus, entweder Teile der Lungen o. die ganze Lunge einnehmend</li> </ul> |
| <b>T2a</b>  | Tumor ≤ 4 cm                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>T2b</b>  | Tumor mehr als 4cm und bis einschließlich 5cm                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>T3</b>   | Tumor > 5 cm, aber ≤ 7 cm in größter Ausdehnung o. Tumor mit direkter Infiltration einer der folgenden Strukturen: Pleura parietalis, Brustwand (eingeschlossen Sulcus superior-Tumoren), Nervus phrenicus, parietales Perikard; o. separate(r) Tumorknoten im selben Lappen wie der Primärtumor                                                                                                                                   |
| <b>T4</b>   | Tumor > 7 cm o. Tumor jeder Größe mit Infiltration wenigstens einer der folgenden Strukturen: Zwerchfell, Mediastinum, Herz, große Gefäße, Trachea, N. laryngealis recurrens, Ösophagus, Wirbelkörper, Carina; vom Primärtumor getrennte(r) Tumorknoten in einem anderen Lappen derselben Seite                                                                                                                                    |
| <b>N</b>    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Nx</b>   | Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>N0</b>   | Keine regionären Lymphknotenmetastasen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>N1</b>   | Metastase(n) in ipsilateralen peribronchialen u./o. ipsilateralen Hilus- o. intrapulmonalen Lymphknoten (einschließlich eines Befalls durch direkte Ausbreitung des Primärtumors)                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>N2</b>   | Metastase(n) in ipsilateralen mediastinalen u./o. subkarinalen Lymphknoten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>N3</b>   | Metastase(n) in kontralateralen mediastinalen, kontralateralen Hilus-, ipsi- o. kontralateralen Skalenus- o. supraklavikulären Lymphknoten                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>M</b>    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>M0</b>   | Keine Fernmetastasen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>M1</b>   | Fernmetastasen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>M1a</b>  | Vom Primärtumor getrennte Tumorherde in einem kontralateralen Lungenlappen o. Tumor mit Pleura- o. Perikardmetastasen o. mit malignem Pleura- o. Perikarderguss                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>M1b</b>  | Eine extrathorakale Metastase in einem Organ (dies schließt auch die Beteiligung eines nicht regionalen Lymphknotens ein)                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>M1c</b>  | Multiple extrathorakale Metastasen in einem o. mehreren Organen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

Die chirurgische Resektion mit systematischer mediastinaler Lymphadenektomie stellt die beste Annäherung an das exakte Tumorstadium dar und ist beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) der Stadien IA–IB zugleich die angestrebte Primärtherapie.

Ab Stadium IIA wird bei geeignetem Patienten ohne *EGFR*-Mutation oder *ALK*-Translokation eine neoadjuvante Chemo-Immuntherapie empfohlen. Dadurch gewinnt die präoperative

Diagnostik – einschließlich Histologie und Molekularpathologie – weiter an Bedeutung.

## 2.5 Therapie

Beim Lungenkarzinom ist zunächst die feingewebliche Diagnostik Grundlage jeder Behandlung. Der Abgrenzung der kleinzelligen Lungenkarzinome (20–25 %) von den übrigen histologischen

Entitäten, die als nichtkleinzellige Lungenkarzinome zusammengefasst werden (75–80 %), kommt für die weiteren diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen die wichtigste Bedeutung zu.

### PRAXISTIPP

Vor Beginn einer systemischen Therapie beim NSCLC sollte eine molekularpathologische Diagnostik erfolgen. In den Stadien IIa–IIc umfasst diese mindestens die PD-L1-Expression, EGFR-Mutation und ALK-Translokation. In Stadium IV ist eine umfassende Diagnostik, meistens mit NGS-Panelsequenzierung, erforderlich.

## 2.5.1 Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)

### Stadium I–II (25–30 % der Fälle)

Basis für eine kurative Behandlung ist die anatomische Resektion (Segmentektomie oder Lobektomie) des Primärtumors mit umfassender mediastinaler Lymphadenektomie. Im Falle der funktionellen Inoperabilität oder Ablehnung der Operation ist die Strahlentherapie (meistens hypofraktioniert) etablierter Behandlungsstandard (➤ Abb. 2.3).

Patienten mit Tumoren im Stadium IA oder IB benötigen nach einer R0-Resektion mit systematischer Lymphadenektomie keine weitere Therapie, sollten jedoch strukturiert nachgesorgt werden.

Ab Stadium IIA wird i. d. R. eine multimodale Therapie empfohlen, bei der zusätzlich zur chirurgischen Resektion eine systemische

Behandlung erfolgt. Mehrere Studien haben die adjuvante, neoadjuvante und perioperative Gabe von Checkpoint-Inhibitoren mit einer alleinigen adjuvanten bzw. neoadjuvanten Chemotherapie verglichen und eine Überlegenheit der Kombinationen mit Checkpoint-Inhibitoren gezeigt.

Bei Patienten mit *EGFR*-Mutation oder *ALK*-Translokation ist eine primäre Operation mit anschließender adjuvanter Chemotherapie und anschließender Therapie mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) zu bevorzugen (➤ Abb. 2.4).

### Stadium III (25–30 % der Fälle)

Das Stadium III umfasst Patienten mit prognostisch sehr unterschiedlichen Tumorkonstellationen. Bei Tumoren im Stadium IIIA ohne Multilevel-N2-Befall kommen häufig multimodale Konzepte mit geplanter Resektion in Betracht, z. B. eine neoadjuvante Chemotherapie plus Checkpoint-Inhibition, gefolgt von einer Operation.

Bei Tumoren im Stadium IIIB und IIIC sowie bei Stadium IIIA mit Multilevel-N2-Befall ist eine Operation i. d. R. nicht sinnvoll durchführbar; hier wird eine kombinierte Radiochemotherapie empfohlen.

Bei Tumoren mit PD-L1-Expression (TPS  $\geq 1$  %) wird nach abgeschlossener Radiochemotherapie eine konsolidierende Therapie mit Durvalumab empfohlen.

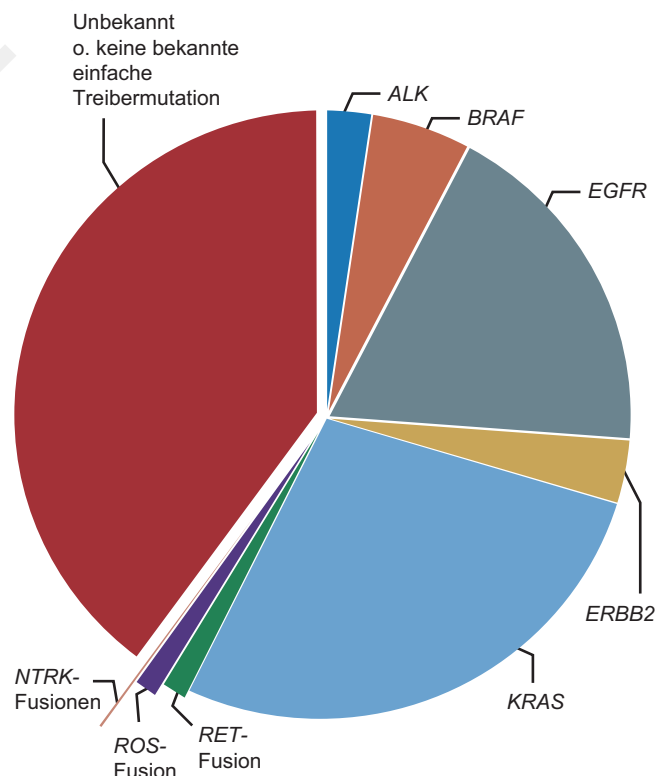


**Abb. 2.3** Therapie des metastasierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms. Die Erstlinientherapie wird in Abhängigkeit von der molekularen Ausstattung des Tumors durchgeführt. Bei bestimmten Treibermutationen/Fusionen des EGF-, ALK-, ROS1-Rezeptors sowie der BRAF-Kinase erfolgt eine gezielte Therapie mit Kinase-Inhibitoren. Weiterhin werden Immun-Checkpoint-Inhibitoren zusätzlich zur Chemotherapie eingesetzt. Bei einer hohen Expression von PD-L1 (> 50 %) auf den Tumorzellen kann sogar zunächst eine Monotherapie mit Checkpoint-Inhibitoren erfolgen. [E1188]

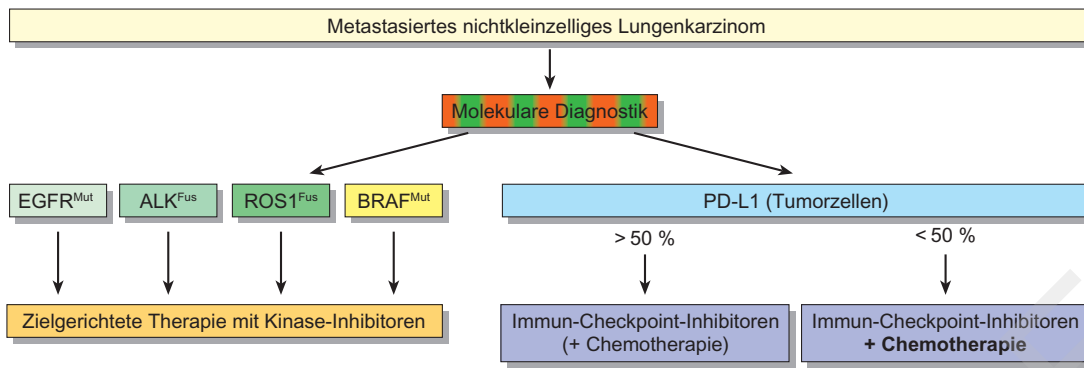


**Abb. 2.4** Therapie des metastasierten nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms. Die Erstlinientherapie wird in Abhängigkeit von der molekularen Ausstattung des Tumors durchgeführt. Bei bestimmten Treibermutationen/Fusionen des EGF-, ALK-, ROS1-Rezeptors sowie der BRAF-Kinase erfolgt eine gezielte Therapie mit Kinase-Inhibitoren. Weiterhin werden Immun-Checkpoint-Inhibitoren zusätzlich zur Chemotherapie eingesetzt. Bei einer hohen Expression von PD-L1 (> 50 %) auf den Tumorzellen kann sogar zunächst eine Monotherapie mit Checkpoint-Inhibitoren erfolgen. [R374]

## Stadium IV (40–50 % der Fälle)

Im randomisierten Vergleich zur bestmöglichen palliativen, nicht antitumorösen Behandlung führen cisplatinhaltige zytostatische Kombinationen in diesem Tumorstadium nach Metaanalysen zu einer signifikanten Verlängerung der medianen Überlebenszeit von 6 auf 8 bis 10 Mon. Responder (30–50 %) profitieren mit medianen Überlebenszeiten von 12–14 Mon. und 60 % der Behandelten geben eine Besserung von Beschwerden wie Schmerzen, Reizhusten oder Hämoptysen an. Die cisplatinbasierte Chemotherapie-Doulette war lange Zeit die Standardtherapie beim NSCLC im Stadium IV. Die aktuelle Therapielandschaft ist deutlich vielfältiger geworden und sieht vor Beginn der Erstlinientherapie eine umfassende molekularpathologische und immunhistochemische Diagnostik vor, um die Behandlung zu personalisieren.

Genetische Treiberalterationen – Mutationen (z. B. *EGFR*, *BRAF*, *MET*, *KRAS*, *HER2*) sowie Translokationen und Fusionen (z. B. *MLL4-ALK*, *ROS1*, *RET*, *NTRK*) – definieren Subgruppen des NSCLC, die mit zielgerichteten Therapien, häufig Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI), behandelt werden können. Diese zielgerichteten Therapien sind in vielen Fällen wirksamer und besser verträglich als konventionelle Chemotherapien und werden daher in der Erstlinie empfohlen.

Die Evidenz für eine zielgerichtete Erstlinientherapie ist insbesondere bei klassischen, aktivierenden *EGFR*-Mutationen (Deletionen in Exon 19 sowie *L858R*-Mutation in Exon 21) sowie bei *MLL4-ALK*-Translokationen besonders stark. Mehrere große, randomisierte Studien haben TKI mit Chemotherapie verglichen und deutliche Vorteile zugunsten der TKI gezeigt; zudem erwiesen sich TKI der dritten Generation randomisiert den TKI der ersten Generation als überlegen.

Bei *KRAS-G12C*-Mutation, *MET-Exon-14*-Skipping-Mutation sowie *HER2*-Mutation sind zielgerichtete Therapien derzeit i. d. R. erst ab der zweiten Therapielinie – nach platinhaltiger Chemotherapie bzw. Checkpoint-Inhibition – zugelassen. Studien zur Erstlinientherapie laufen, sodass in den kommenden Jahren mit weiteren Anpassungen der Empfehlungen zu rechnen ist.

## NSCLC mit einer *EGFR*-Mutation

Unterschiedliche *EGFR*-Mutationen kommen beim NSCLC vor, jedoch sprechen nicht alle gleichermaßen gut auf *EGFR*-Inhibitoren an. Deletionen in Exon 19 und die *L858R*-Mutation in Exon 21 gelten als „klassische, aktivierende“ Mutationen und stehen im Mittelpunkt der meisten randomisierten Therapiestudien sowie der Zulassungen.

In Europa sind für klassische, aktivierende *EGFR*-Mutationen Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) der ersten Generation (Gefitinib, Erlotinib), der zweiten Generation (Afatinib, Dacomitinib) und der dritten Generation (Osimertinib, Lazertinib) zugelassen. Die Monotherapie mit Osimertinib stellt eine vergleichsweise gut verträgliche Option in der Erstlinientherapie dar. Die FLAURA-Studie (Ramalingam et al. 2020) zeigte sowohl ein längeres progressionsfreies Überleben (PFS) als auch ein verlängertes Gesamtüberleben im Vergleich zu früheren TKI. Nebenwirkungen wie Pneumonitis und kardiale Toxizität können auftreten und müssen frühzeitig erkannt und behandelt werden; Hautausschlag und Durchfall sind jedoch deutlich seltener als unter TKI der ersten und zweiten Generation. Lazertinib ist nicht als Monotherapie zugelassen, sondern in Kombination mit dem *EGFR*-/*MET*-Antikörper Amivantamab oder in Kombination mit Chemotherapie.

Die Effektivität von Osimertinib in der Erstlinientherapie kann durch die Kombination mit Chemotherapie weiter gesteigert werden. Die FLAURA-2-Studie zeigte eine Verlängerung des PFS um etwa 10 Mon. (19,9 vs. 29,4 Mon.; HR 0,62; 95 %-KI 0,48–0,80;  $p < 0,001$ ; Planchard et al. 2023). Eine weitere Kombination für die Erstlinientherapie wurde in der MARIPOSA-Studie untersucht (Cho et al. 2024): Die Kombination aus Amivantamab und Lazertinib erzielte ein längeres PFS im Vergleich zu Osimertinib (23,7 vs. 16,6 Mon.; HR 0,70; 95 %-KI 0,58–0,85;  $p < 0,001$ ).

Bei der Wahl der Erstlinientherapie beim *EGFR*-mutierten NSCLC müssen Patientenfaktoren (z. B. Alter, Komorbiditäten) sowie die Präferenzen der Patienten berücksichtigt werden.

*EGFR*-Exon-20-Insertionen sprechen i. d. R. nicht gut auf klassische *EGFR*-TKI an. Für diese Subgruppe ist – basierend auf den

Daten der PAPILLON-Studie – eine Therapie mit Amivantamab in Kombination mit Chemotherapie zugelassen (Zhou et al. 2023).

Bei Progression unter Erstlinientherapie ist ein individualisiertes Vorgehen erforderlich. Das bisherige Ansprechen, der zeitliche Abstand zur vorangegangenen Chemotherapie, der Allgemeinzustand sowie die Art der Progression (z. B. multifokal vs. Oligoprogression; symptomatisch vs. asymptomatisch) müssen berücksichtigt werden. Eine Re-Biopsie sollte angestrebt werden – bevorzugt Gewebe; wenn dies nicht vertretbar ist, kann eine Liquid Biopsy (ctDNA-Analyse) erfolgen. Lokalisierte Formen der Progression (Oligoprogression) können häufig lokal behandelt werden, z. B. durch Bestrahlung oder ggf. Resektion. Eine diffuse Progression erfordert häufig eine Therapieumstellung, etwa auf eine chemotherapeutische Kombination. Die Kombination Chemotherapie + Amivantamab wurde in der MARIPOSA-2-Studie untersucht. Die COMPEL-Studie evaluierte die Hinzunahme von Chemotherapie bei Fortführung von Osimertinib (Peled et al. 2025).

## NSCLC mit einer ALK-Translokation

ALK-Translokationen treten deutlich seltener auf als EGFR-Mutationen, sprechen jedoch meist sehr gut auf ALK-TKI an. In Europa sind mehrere ALK-TKI zugelassen: Crizotinib, Ceritinib, Alectinib, Brigatinib und Lorlatinib.

Lorlatinib zeigte in der CROWN-Studie im randomisierten Vergleich mit Crizotinib deutliche Vorteile – mit einer beeindruckend langen PFS-Zeit sowie guter Wirksamkeit im ZNS. Wichtige Nebenwirkungen unter Lorlatinib sind neurologische und psychiatrische Veränderungen, Hypercholesterinämie und Ödeme. Beim Auftreten relevanter Nebenwirkungen sind kurze Therapiepausen bzw. Dosisreduktionen häufig erforderlich (Solomon et al. 2024).

## Weitere molekulare Subgruppen

ROS1-Fusionen definieren eine sehr kleine Subgruppe des NSCLC. Die Erstlinientherapie im Stadium IV soll mit einem TKI erfolgen, z. B. Crizotinib oder Entrectinib. RET-Fusionen werden im Stadium IV ebenfalls in der Erstlinie mit einem RET-TKI behandelt. Nicht alle BRAF-Mutationen kommen für eine gezielte Therapie infrage; aktuell nur die Subgruppe der BRAF-V600E-Mutationen. Für diese Subgruppe wird in der Erstlinie eine TKI-Kombination empfohlen: Dabrafenib + Trametinib oder Encorafenib + Binimetinib.

NSCLC mit einer KRAS-G12C-Mutation soll in der Erstlinie mit Chemotherapie bzw. Checkpoint-Inhibitor-Therapie behandelt werden. Ab der zweiten Therapielinie stehen orale Inhibitoren zur Verfügung: Sotorasib und Adagrasib. Aktuelle Studien untersuchen Kombinationen mit KRAS-Inhibitoren in der Erstliniensituation, sodass sich die Therapieempfehlungen möglicherweise demnächst ändern werden.

Entsprechendes gilt für die Therapie der MET-Exon-14-Skipping-Mutation und der HER2-Mutation: Die gezielten Therapien (Trastuzumab-Deruxtecan für HER2 sowie Tepotinib und Capmatinib für MET) sind in Europa derzeit erst ab der zweiten Therapielinie zuge-

lassen. Auch hier ist die Studienlage sehr dynamisch, Änderungen sind zu erwarten.

Insgesamt empfiehlt es sich, die aktuellen Zulassungen und Empfehlungen in Living Guidelines, z. B. der ESMO-Leitlinie oder der deutschen S3-Leitlinie, nachzulesen.

## Systemische Therapie im Stadium IV ohne therapierbare Treiberveränderung

Neben den gut etablierten cisplatin- oder carboplatinhaltigen Chemotherapiekombinationen sind seit 2018 Checkpoint-Inhibitoren für die Erstlinientherapie des NSCLC in Europa zugelassen. Inzwischen stehen mehrere Kombinationen sowohl beim Plattenepithelkarzinom als auch beim Nichtplattenepithelkarzinom zur Verfügung:

- PD-L1-Inhibitor plus Chemotherapie,
- PD-1-Inhibitor plus Chemotherapie,
- PD-1- oder PD-L1-Inhibitor in Kombination mit einem CTLA-4-Inhibitor.

Bei Adenokarzinomen ist die Kombination PD-L1-Inhibition mit Chemotherapie und Bevacizumab ebenfalls möglich.

Bei ausgewählten Patienten – insbesondere bei hoher PD-L1-Expression der Tumorzellen oder bei fehlender Möglichkeit einer platinbasierten Therapie – kann eine Checkpoint-Inhibitor-Monotherapie eine gute Option sein.

Die Entscheidung für eine bestimmte Therapie in der Erstlinie ohne Treibermutation hängt von verschiedenen Faktoren ab: Alter, Komorbiditäten, Geschlecht, Raucherstatus und Co-Mutationen spielen eine entscheidende Rolle. Bisher verglichen randomisierte Studien Checkpoint-Inhibitor-Therapien mit einer Platin-Doulette; direkte Vergleiche zwischen den einzelnen Kombinationen liegen bislang nicht vor.

## PRAXISTIPP

**Nie-Raucher:** Etwa 15 % der Lungenkarzinome treten bei Menschen, die nie geraucht auf. Die Biologie dieser Tumoren ist oft durch Treibermutationen geprägt, das Ansprechen auf Checkpoint-Inhibitoren ist limitiert. Hier ist eine vollständige Erfassung der Mutationen, Translokationen und Fusionen von besonderer Bedeutung (Next Generation Sequencing, NGS).

Bei oligometastatischem NSCLC (je nach Definition 1–3 bzw. 1–5 Metastasen, meist ohne Pleura- oder Perikarderguss und ohne Lymphangiosis carcinomatosa bzw. Meningiosis carcinomatosa) sollten bei geeigneten Patienten multimodale Therapiekonzepte evaluiert werden, z. B. eine lokale Therapie des Primärtumors und der Metastasen in Kombination mit einer individualisierten Systemtherapie.

Weitere Therapiekonzepte sind in der Entwicklung und global in bestimmten Regionen bereits zugelassen, z. B. Antikörper-Chemotherapie-Konjugate (z. B. Datopotamab-Deruxtecan) und bispezifische Antikörper, z. B. gegen VEGF und PD-1 bzw. PD-L1.

Bei bronchial okkludierendem Tumorwachstum haben sowohl die kleinvolumige palliativ intendierte externe Strahlentherapie, die intraluminale Brachytherapie als auch Laser- und Stentbehandlung

ihren Stellenwert. Eine symptomatische bzw. palliative Strahlentherapie ist zudem indiziert bei schmerzhaften und/oder frakturgefährdeten Skelettmetastasen, Hirn- und Hautmetastasen, oberer venöser Einflusstauung, einer Plexusinfiltration oder extramuraler Kompression des Ösophagus.

## 2.5.2 Kleinzelliges Lungenkarzinom (SCLC)

### Stadium I–III (25–35 % der Fälle)

Das therapeutische Vorgehen umfasst:

- Eine Polychemotherapie über 4–6 Zyklen (vorzugsweise PE oder CEV).
- Eine lokoregionäre Radiotherapie unter Einschluss von Primärtumor, mediastinalem und ggf. supraklavikulärem Lymphabflussgebiet (**Empfehlungsgrad A**; Goeckenjan et al. 2010; Pignon et al. 1992; Warde, Payne 1992). Randomisierte Studien zeigen, dass die frühzeitige Radiotherapie simultan zur Chemotherapie dem sequenziellen Ansatz überlegen ist und zur Steigerung der 5-Jahres-Überlebensrate auf 20 % führen dürfte (**Empfehlungsgrad B**; Goeckenjan et al. 2010; Murray et al. 1993; Takada et al. 2002).
- Nach Erreichen einer Remission die Durchführung einer adjuvanten Ganzschädelbestrahlung (senkt die Häufigkeit einer symptomatischen Hirnmetastasierung signifikant und ist zudem mit einem Überlebensvorteil für die so Behandelten verbunden; **Empfehlungsgrad A**; Goeckenjan et al. 2010; Auperin et al. 1999; Slotman et al. 2007) oder anstelle der adjuvanten Ganzschädelbestrahlung eine engmaschige 3-monatige Kontrolle des Gehirns mit cMRT.

Darüber hinaus wird zur lokoregionären Tumorkontrolle im Stadium I/II die Tumoresektion empfohlen. Vor Durchführung der Operation sollten in beiden Situationen zur Absicherung des Stadiums neben Schädel-MRT, Thorax- und Abdomen-CT sowie Skelettszintigramm ein invasives Staging des Mediastinums mittels EBUS oder Mediastinoskopie und ggf. eine Knochenmarkbiopsie erfolgt sein. In jedem Fall wird in Verbindung mit einem operativen Therapiekonzept eine Chemotherapie über 4–6 Zyklen notwendig.

### Stadium IV (65–75 % der Fälle)

Das zentrale Therapieelement ist die Durchführung einer palliativen Polychemotherapie, orientiert am Ansprechen der klinischen Symptomatik (Abnahme von Dyspnoe/Husten, Besserung des Allgemeinbefindens). Aus der großen Anzahl verfügbarer Chemotherapie-Kombinationen können die Therapieprotokolle ACO (Adriamycin, Cyclophosphamid, Vincristin), PE (Cisplatin, Etoposid) und CEV (Carboplatin, Etoposid, Vincristin) als Standardkombinationen angesehen werden.

Die Kombination Platin + Etoposid + Checkpoint-Inhibitor (Atezolizumab oder Durvalumab) verbessert das Gesamtüberleben um etwa 2 Mon. (Horn et al. 2018; Paz-Ares et al. 2019). Nach Erreichen einer Remission ist die Durchführung einer adjuvanten Ganzschä-

delbestrahlung zu diskutieren oder alternativ eine engmaschige Kontrolle alle 3 Mon. mittels cMRT durchzuführen.

Nach Remission soll bei Patienten ohne Kontraindikationen eine konsolidierende Checkpoint-Inhibitor-Therapie mit Durvalumab oder Atezolizumab erfolgen. Eine konsolidierende thorakale Radiotherapie kann die Rate der thorakalen Progression sowie die 2-Jahres-Überlebensrate verbessern; am ausgeprägtesten ist dieser Effekt bei verbleibendem thorakalem Resttumor nach Abschluss der Chemotherapie. Der Stellenwert der konsolidierenden thorakalen Bestrahlung wurde nach Einführung der Checkpoint-Inhibition bislang noch nicht hinreichend belegt. Daher ist hier eine individuelle Entscheidung erforderlich, oft abhängig von der Gesamtumorlast, der thorakalen Resttumorlast und der Lokalisation des Tumors.

Unter palliativen Gesichtspunkten wird die Strahlentherapie bei frakturgefährdeten oder schmerzhaften Skelettmetastasen, bei Hirnmetastasen, bei oberer Einflusstauung oder bei behandlungsbedürftiger Symptomatik im Bereich des Primärtumors eingesetzt.

### Rezidivbehandlung

Bei > 90 % der Patienten kommt es trotz initial gutem Therapieansprechen zum Rezidiv. Dann verbleibt nur noch ein palliativer Therapieansatz. In Abhängigkeit vom rezidivfreien Intervall kommen zur Primärtherapie alternative Zytostatika-Kombinationen oder auch das initial applizierte Therapieregime zur Anwendung. Immer muss aber die Indikation zur Behandlung individuell unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands und der Lebensqualität gestellt werden, da Remissionen nur bei bis zu 50 % der Patienten erwartet werden können.

Für die Therapie des SCLC ist nun ein zusätzliches Medikament, Tarlatamab, am Horizont. Es handelt sich um einen „bispezifischen Enganger“ der T-Zellen, als bispezifischer Antikörper mit Bindung an DLL-3 sowie an CD3. Eine Zulassung in Europa wird im Verlauf des Jahres 2026 erwartet; in anderen Regionen ist das Medikament für die Zweitlinientherapie bereits zugelassen und Studien untersuchen die Gabe in der Erstliniensituation (Mountzios et al. 2025). Das Medikament erfordert insbesondere bei den ersten Zyklen eine besondere Überwachung und Reaktionsbereitschaft beim Auftreten eines Zytokin-Release-Syndroms (CRS) oder neurologischer Toxizität (ICANS).

### Verlaufskontrollen und Nachsorge

Verlaufskontrollen dienen der frühzeitigen Erkennung von Krankheitskomplikationen, die einer symptomatischen bzw. palliativen Therapie zugänglich sind (Tumorstenosen der zentralen Atemwege, Pleuraerguss, Hirn-/Knochen-/Leber-/Lungenmetastasen). Notwendig sind die körperliche Untersuchung, bildgebende Verfahren und Laboranalysen. Die Bestimmung von Tumormarkern hat keinen Stellenwert. Die Zeitabstände der Nachsorgeintervalle sind von dem initialen Manifestationsmuster, der Art der Primärbehandlung und dem zu erwartenden Zeitpunkt des Auftretens von Komplikationen abhängig.

Vor potenziell notwendigen symptomatischen Therapiemaßnahmen in den zentralen Atemwegen (Lasertherapie, Stenteinlagen) werden Lungenfunktionsanalysen und eine Bronchoskopie erforderlich. Die zeitlichen Abstände der Untersuchungen sind vom Einzelfall abhängig und können Tage bis Wochen betragen.

Eine routinemäßige Bronchoskopie in der Nachsorge ist nicht angezeigt. Die Indikation dazu ergibt sich jedoch bei spezifischen Beschwerden (Zeichen zentraler Atemwegsobstruktion, Hämoptysen) oder auffallenden radiologischen Befunden.

Nachsorge des Lungenkarzinoms bedeutet nicht nur medizinische Kontrolluntersuchungen und Informationen über Sozialmaßnahmen und den Einsatz medizinischer Hilfsmittel, sondern v.a. die möglichst in einer Hand liegende menschliche „Führung“ des Patienten nach adäquater Aufklärung. Unabdingbar ist dabei auch eine suffiziente Schmerztherapie.

## INFO

### Weiterführende Hinweise

- **Risikofaktoren:** Wichtigster Risikofaktor bleibt das Tabakrauchen; weitere Ursachen sind u. a. Radonexposition, Luftverschmutzung und berufliche Noxen wie Asbest.
- **Früherkennung:** In Deutschland wird ein Low-dose-CT-Screening für Hochrisikogruppen (v. a. langjährige Raucher im Alter von 50 bis 75 J.) eingeführt, um frühe, potenziell kurativ behandelbare Tumoren zu erkennen.
- **Diagnostik:** Bei der Erstdiagnose ist Staging essenziell und besteht aus Bildgebung (meistens CT Thorax mit Oberbauch, FDG-PET-CT, MRT des Gehirns) und histologischer bzw. zytologischer Sicherung der Tumorausbreitung (EBUS-TBNA, Pleurapunktion).
- **Therapieprinzip:** Die Behandlung ist stadienabhängig und multimodal (Operation, Radiotherapie, Systemtherapie). Besonders beim NSCLC im fortgeschrittenen Stadium gewinnt die individualisierte Therapie anhand molekularer Marker zunehmend an Bedeutung.
- **Oligometastasierung:** Auch in Stadium IV kann eine lokale Therapie (z. B. OP oder Bestrahlung) sinnvoll sein, insbesondere zur Palliation von Symptomen und zur multimodalen Therapie von fitten Patienten mit wenigen (1–5) Metastasen.

## LEITLINIEN

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG): S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms – Living Guideline. Version 4.0. Stand 02.04.2025. AWMF-Reg.-Nr. 020/0070L. [www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/LL\\_Lungenkarzinom\\_Langversion\\_2.01.pdf](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/LL_Lungenkarzinom_Langversion_2.01.pdf).

Hendriks LE, Kerr K, Menis J et al.; on behalf of the ESMO Guidelines Committee: Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 34(4) (2023) 339–357. [www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-oncogene-addicted-metastatic-non-small-cell-lung-cancer](http://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-oncogene-addicted-metastatic-non-small-cell-lung-cancer).

## LITERATUR

American College of Radiology Committee on Lung-RADS®: Lung-RADS® v2022. American College of Radiology (2022).

Arriagada R, Le Chevalier T, Pignon JP et al.: Initial chemotherapeutic doses and survival in patients with limited small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 329 (1993) 1848–1852.

Auperin A, Arriagada R, Pignon JP et al.: Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *N Engl J Med* 341 (1999) 476–484.

Detterbeck FC et al.: The IASLC 9<sup>th</sup> edition TNM classification for lung cancer: rationale and evidence. *J Thorac Oncol.* Oct 2024; Vol. 166 Iss. 6 (2024) 882–895.

Dillman RO, Seagren SL, Probert KJ et al.: A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 323 (1990) 940–945.

Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S et al.: Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-squamous NSCLC. *N Engl J Med.* 378 (2018) 2078–2092. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005>.

Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R et al.: Nivolumab plus ipilimumab in advanced NSCLC: CheckMate 227. *N Engl J Med.* 381 (2019) 2020–2031. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910231>.

Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F et al.: Atezolizumab for first-line treatment of PD-L1-selected patients with NSCLC (IMpower110): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 393 (2020) 1819–1830. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32952-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32952-3).

Kastner J, Hossain R, Jeudy J et al.: Lung-RADS Version 1.0 Versus Lung-RADS Version 1.1: Comparison of Categories Using Nodules from the National Lung Screening Trial. *Radiology* 300(1) (2021) 199–206. <https://doi.org/10.1148/radiol.2021203704>.

Klug M, Kirshenboim Z, Truong MT et al.: Proposed Ninth Edition TNM Staging System for Lung Cancer: Guide for Radiologists. *Radiographics* Dec; 44(12) (2024) e240057. <https://doi.org/10.1148/rq.240057>. PMID: 39541244.

Lentz RJ, Frederick-Dyer K, Planz VB et al.; Interventional Pulmonary Outcomes Group: Navigational Bronchoscopy or Transthoracic Needle Biopsy for Lung Nodules. *N Engl J Med.* Jun 5; 392(21) (2025) 2100–2112. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2414059>. Epub 2025 May 18. PMID: 40387025; PMCID: PMC12640718.

Mok TSK, Wu YL, Kudaba I et al.: Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 393 (2019) 1819–1830. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32409-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32409-7).

Murray N, Coy P, Pater JL et al.: Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 11 (1993) 336–344.

NSCLC Meta-analysis Collaborative Group: Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 383 (2014) 1561–1571.

Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M et al.: Nivolumab plus ipilimumab and two cycles of chemotherapy in advanced NSCLC: CheckMate 9LA. *Lancet Oncol.* 22 (2021) 198–211. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30685-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30685-3).

Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M et al.: Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous NSCLC. *N Engl J Med.* 379 (2018) 2040–2051. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1810865>.

Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC et al.: A metaanalysis of thoracic radiotherapy for small cell lung cancer. *N Engl J Med* 327 (1992) 1618–1624.

Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG et al.: Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 375(19) (2016) 1823–1833. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774>.

Robert Koch-Institut (RKI): Krebs in Deutschland. Berlin (2025). [www.rki.de/DE/Themen/Nichtuebertragbare-Krankheiten/Koerperliche-Gesundheit/Krebs/krebs.html](http://www.rki.de/DE/Themen/Nichtuebertragbare-Krankheiten/Koerperliche-Gesundheit/Krebs/krebs.html).

Sandler A, Gray R, Perry MC et al.: Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 353 (2006) 2542–2550.

Sause W, Kolesar P, Taylor S et al.: Final results of phase III trial in regionally advanced non-small cell lung cancer. RTOG, ECOG and SWOG. *Chest* 117 (2000) 358–364.

Sause WT, Scott C, Taylor S et al.: Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 88-08 and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4588: preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 87 (1995) 198–205.

Seto T, Takahashi T, Yamanaka T et al: Prophylactic cranial irradiation (PCI) has a detrimental effect on the overall survival (OS) of patients (pts) with

- extensive disease small cell lung cancer (ED-SCLC): Results of a Japanese randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 32 (2014) 477s (suppl., abstr. 7503).
- Sezer A, Kilickap S, Gümüş M et al.: Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1  $\geq 50\%$ : EMPOWER-Lung 1 trial. *Lancet Oncol*. 22 (2021)198–211. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30685-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30685-3).
- Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G et al.: Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 7 (2007) 664–672.
- Slotman BJ, Faivre-Finn C, van Tinteren H et al: Use of thoracic radiotherapy for extensive-stage small cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* (2014). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61085-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61085-0).
- Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F et al.: Atezolizumab for first-line treatment in advanced non-squamous NSCLC: IMpower130. *J Clin Oncol*. 36 (2018a) 3385–3395. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.8982>.
- Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F et al.: Atezolizumab for first-line treatment of metastatic non-squamous NSCLC: IMpower150. *N Engl J Med*. 378 (2018b) 2288–2301. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801607>.
- Son JW, Lee J, Jeon JH et al.: Validation of IASLC 9th edition TNM classification for lung cancer: focus on N descriptor. *BMC Cancer*. Nov 27; 24(1) (2024) 1460. <https://doi.org/10.1186/s12885-024-13139-z>. PMID: 39604857; PMCID: PMC11603870.
- Spira A, Ettinger DS: Multidisciplinary management of lung cancer. *N Engl J Med* 350 (2004) 379–392.
- Takada M, Fukuoka M, Kawahara M et al.: Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol* 20 (2002) 3054–3060.
- TNM 9: IASLC. Staging Manual for Thoracic Oncology. 3<sup>rd</sup> ed. Aurora, CO: International Association for the Study of Lung Cancer (2024).
- Warde P, Payne D: Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 10 (1992) 890–895.
- West H, McCleod M, Hussein M et al.: Atezolizumab in combination with chemotherapy in squamous NSCLC: IMpower131. *Lancet Oncol*. 20 (2019) 924–937. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30146-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30146-0).
- Zer A, Ahn MJ, Barlesi F, et al.; on behalf of the ESMO Guidelines Committee: Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 36(11) (2025) 1245–1262.

# Sonstige Neubildungen im Thorakalraum

## 3.1 Definition und Basisinformation

Neben benignen Lungentumoren wie z. B. Hamartomen finden sich in der Trachea seltene Tumoren wie Papillome, Zylindrome, Mukoepidermoidkarzinome oder adenoidzystische Karzinome. Diese sind maligner Natur, weisen aber eine geringe Metastasierungstendenz auf. Therapie der Wahl ist – wenn immer möglich – die komplette Resektion und damit dann zumeist auch eine kurative Linie. Gleichmaßen ist das Vorgehen bei trachealen/bronchialen Karzinoiden. Wobei die Karzinoidtumoren in die Gruppe der pulmonalen NET (neuroendokrinen Tumoren) zusammengefasst werden und sowohl bronchial wie auch pulmonal vorkommen (Inzidenz 0,2–2/100.000; Baudin et al. 2021). Des Weiteren sind an dieser Stelle die Mediastinaltumoren zu nennen, deren weitere Systematik unten zu finden ist. Zu den Pleuratumoren siehe ➤ Kap. 19.

## 3.2 Symptomatik und klinisches Bild

Karzinoidtumoren, Zylindrome und Papillome wachsen meist mit einem beträchtlichen Anteil in das Lumen der Atemwege und verursachen damit eine bedeutsame Stenosierung. Dies führt bei vielen Patienten zu einer, wenn auch uncharakteristischen, Symptomatik mit Hustenanfällen („asthmatisch“), gelegentlichen Hämoptysen, Husten mit Auswurf und Fieber (Retentionspneumonie), Belastungsluftnot, evtl. Stridor (bei Tumorstadium in der Trachea). Karzinoidtumoren sind, wenn auch selten (etwa 1–2 %), begleitet von einem endokrinen paraneoplastischen Syndrom. In Abhängigkeit von den sezernierten Hormonen kann es zu einem Karzinoidsyndrom (Flush, Diarrhöen, kolikartige Bauchschmerzen, „Asthmaanfälle“, Hypotonie, Tachykardie, Ödemneigung) oder noch seltener zu einem Cushing-Syndrom oder einer Akromegalie kommen. Bei fehlender pathognomonischer Symptomatik muss das differenzialdiagnostische Spektrum alle malignen Erkrankungen der Atmungsorgane umfassen. Der Diagnosebeweis wird wie bei allen Tumorerkrankungen der Atmungsorgane zunächst mittels Bronchoskopie und histopathologischer Untersuchung geführt. Gelingt damit die Diagnosesicherung nicht, kommt je nach Tumorlokalisation eine CT-gesteuerte Punktion oder auch eine Videothorakoskopie (VATS) infrage.

Die klinischen Symptome der Mediastinaltumoren richten sich nach den betroffenen Organen bzw. Blutgefäßen oder Nerven. Beschwerden treten zumeist erst bei erheblicher Verdrängung oder

aber bei maligner Infiltration auf. Nicht selten werden Mediastinaltumoren zufällig durch eine Röntgenuntersuchung entdeckt. Dyspnoe, auch mit stridoröser Atmung, Husten, Schluckbeschwerden oder Regurgitation lenken den Verdacht auf eine Raumforderung mit Beziehung zu den zentralen Atemwegen oder zum Ösophagus, eine funktionell relevante Kompression der V. cava ist an einer oberen Einflusstauung zu erkennen. Heiserkeit (N. recurrens), Singultus, Schulterschmerz oder Belastungsluftnot (N. phrenicus) und ein Horner-Syndrom (N. sympathicus) sind charakteristisch für eine mediastinale Infiltration von Nerven bei zumeist malignen Tumoren. 20–50 % der Patienten mit Thymustumoren zeigen Myasthenie-Symptome. Auch bei Mediastinaltumoren erfordert der Diagnosebeweis die histopathologische Untersuchung: Diese kann per CT-Punktion, Videothorakoskopie (VATS), in selteneren Fällen per Mediastinoskopie oder auch über eine anteriore Mediastinotomie erfolgen. Auch eine **endobronchiale Ultraschalluntersuchung (EBUS)** kann durch die Punktion eine zytologische Zuordnung liefern.

## 3.3 Diagnostik und Differenzialdiagnose

### 3.3.1 Erstdiagnostik

Die physikalische Untersuchung der Lunge ergibt aufgrund des häufigen intraluminären Wachstums der Tumoren evtl. spastische Nebengeräusche (auffallend wäre das einseitige Auftreten), häufiger aber einen Normalbefund. Bildgebende Verfahren (Röntgendiagnostik, Sonographie, Computer-, Kernspintomographie) dienen der Festlegung von Lokalisation, Ausbreitung und Infiltration umgebender Strukturen wie auch dem Ausschluss von Metastasen. Bei Mediastinaltumoren können bereits Anamnese (Schmerzen, Heiserkeit, Dyspnoe, Schluckbeschwerden) und klinische Untersuchung (obere Einflusstauung, Horner-Syndrom, stridoröse Atmung) wegweisend sein (➤ Abb. 3.1).

### 3.3.2 Weiterführende Diagnostik

Die wichtigste diagnostische Maßnahme ist die Bronchoskopie. Die meisten Karzinoide (75 %) sind zentral gelegen und deshalb einer Bronchoskopie gut zugänglich. Aufgrund des sog. Eisbergphänomens bei Karzinoiden und Papillomen sollte bei der Erstdiagnostik eine bronchoskopische Abtragung des Tumors nicht versucht werden. Bei Karzinoiden muss aufgrund des stark vaskularisierten Stomas bei Probeexzisionen mit einer starken Blutung gerechnet werden.

<sup>1</sup> An den vorhandenen Versionen haben mitgewirkt: J. Kunz, Sinsheim, N. Niederle, Leverkusen, R. Huber, München und M. Thomas, Heidelberg.



Abb. 3.1 Einflusstauung bei großem Mediastinaltumor [M537]

Im Rahmen der Ausbreitungsdiagnostik bei pulmonalen NET wird eine Gallium-DOTATOC/DOTATATE-PET empfohlen, die der Somatostatinrezeptorzintigraphie aufgrund höherer räumlicher Auflösung und stärkerer SSTR-Affinität der PET-Tracer überlegen ist. Zugleich eröffnet bei symptomatischem NET eine positive Untersuchung die Therapieoption mit Somatostatinanaloga (SSA) bzw. bei metastasierter Erkrankung einer Radionuklidtherapie (PRRT; Baudin et al. 2021).

### 3.3.3 Diagnostik in Orientierung am Symptom

Bei Schluckbeschwerden (nicht selten bei Mediastinaltumoren) sollten ein Ösophagusbreischluck und eine Ösophago-/Gastroskopie erfolgen.

Das bei den pulmonalen NET im Gegensatz zu den GEP-NET (hier ca. 10 %) seltene Karzinoidsyndrom wird durch den systemischen Effekt vasoaktiver Substanzen, z. B. Serotonin, verursacht, die aus den Tumorzellen ausgeschüttet werden (kutane Flush-Erscheinungen, Diarrhö, Bronchospasmen, Tachykardien, Blutdruckschwankungen). Die Diagnostik umfasst dann die Bestimmung von Serotonin, 5-Hydroxyindolessigsäure im 24-h-Sammelurin und bei erhöhtem Serotonin ein Echokardiogramm und die Bestimmung des NT-proBNP-Werts. Im Falle eines Karzinoidsyndroms sind regelmäßig transthorakale Echokardiographien zur Detektion einer Endokardfibrose (Hedinger-Syndrom) indiziert. Bei dem noch seltener vorkommenden paraneoplastischen Cushing-Syndrom werden Kortisol und ACTH im Serum und Kortisol im 24-h-Sammelurin bestimmt (Baudin et al. 2021; Gustafsson et al. 2008).

Ein Screening auf eine multiple endokrine Neoplasie Typ 1 (MEN1) sollte erfolgen, wenn diesbezüglich ein Verdacht besteht. Etwa 5 % der pulmonalen NET (insbesondere das typische Karzinoid) treten im Rahmen eines MEN1 auf (Rossi et al. 2005).

### 3.3.4 Diagnostik bei Mediastinaltumoren

Die Bronchoskopie erlaubt nicht nur den Nachweis primärer und sekundärer Tumoren bronchialen Ursprungs, sondern auch mittels transtrachealer und transbronchialer Nadelbiopsie (EBUS) die Klä-

rung mediastinaler Prozesse in enger Nachbarschaft zum Tracheobronchialsystem. Bei entsprechender klinischer Symptomatik und Tumoren besonders im hinteren Mediastinum ist eine Ösophagoskopie zum Ausschluss von Ösophagustumoren notwendig. Die diagnostische Wertigkeit der Mediastinoskopie ist methodisch auf den prätrachealen Raum bis etwa in Höhe der Bifurkation beschränkt, wobei die Videomediastinoskopie den Bereich etwas erweitern kann.

## 3.4 Klassifikation

### 3.4.1 Bronchial-/Pulmonaltumoren

#### Pulmonale neuroendokrine Tumoren (NET)/Karzinoidtumoren

Die aktuelle WHO-Klassifikation von 2021 unterscheidet die gut differenzierten neuroendokrinen Tumoren (NET), das typische (TC) und das atypische Karzinoid (AC) von den schlecht differenzierten neuroendokrinen Karzinomen (NEC) mit dem kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC) und dem großzelligen neuroendokrinen Lungenkarzinom (LCNEC).

Die histopathologische Diagnose beruht auf der charakteristischen Morphologie, dem Vorhandensein neuroendokriner Granula und dem immunhistochemischen Nachweis von Synaptophysin, Chromogranin oder CD56. Die Expression des Thyroid Transcription Factor 1 (TTF1) kann einen pulmonalen Ursprung belegen, ist jedoch bei pulmonalen NET nicht immer vorhanden.

Bei der Klassifikation der gastrointestinalen und pankreatischen neuroendokrinen Tumoren (GEP-NET) kam in der WHO-Klassifikation von 2017 die neue Kategorie des NET G3 dazu, hier sind die Tumoren enthalten, die eine gute Differenzierung, jedoch eine Mitoserate  $> 20/2 \text{ mm}^2$  aufweisen. Diese Kategorie besteht beim Lungenkarzinoid nicht. Hier werden, anders als bei den GEP-NET, weiterhin die typischen Karzinoide mit  $< 2$  Mitosen/ $2 \text{ mm}^2$  (10 HPFs) und ohne Nachweis von Nekrosen und die atypischen Karzinoide mit  $2\text{--}10$  Mitosen/ $2 \text{ mm}^2$  (10 HPFs) unterschieden. Bei einer Mitoserate  $> 10/2 \text{ mm}^2$  liegt also per Definition ein neuroendokrines Karzinom vor. Es gibt jedoch Daten, dass es auch bei den Lungenkarzinoiden im Stadium IV eine Subgruppe gibt, bei der mit einer Mitoserate  $> 10/2 \text{ mm}^2$  formal ein LCNEC vorliegt, jedoch mit gut differenzierter Morphologie und genetischen Charakteristika, die nicht für ein LCNEC sprechen, insbesondere eine fehlende TP53- und RB1-Mutation sowie einem für ein LCNEC untypisch langen klinischen Verlauf.

Die neuroendokrinen Tumoren der Lunge machen ca. 20–25 % der NET und nur 1–2 % der diagnostizierten Lungentumoren aus. Es besteht im Gegensatz zu den Lungenkarzinomen keine starke Assoziation mit dem Rauchen. Frauen sind häufiger betroffen als Männer. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 45 J. beim TC und bei 55–65 J. beim AC. Thymuskarzinoide sind extrem selten, ihr Anteil an den neuroendokrinen Neoplasien beträgt nur 0,5 %, an den Thymustumoren ca. 5 %.

Nach Resektion des Tumors und mediastinaler Lymphknotendissektion werden für das TC 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 90

und 100 % und 10-Jahres-Überlebensraten zwischen 82 und 87 % angegeben. Bei den AC wird ein hilärer bzw. mediastinaler Lymphknotenbefall in 20–60 % beschrieben. Im Beobachtungsverlauf treten nach Primärbehandlung eines atypischen Karzinoids häufiger Metastasen auf (16–23 %) und es kommt auch häufiger zu Lokalreziden (3–23 %). Die 5-Jahres-Überlebensraten werden mit 50–75 % und 10-Jahres-Überlebensraten mit 35–55 % angegeben (Cardillo et al. 2004; Gustafsson et al. 2008).

Die diffuse idiopathische pulmonale neuroendokrine Zellproliferation (DIPNECH) ist eine seltene Präkanzerose, die durch eine auf das bronchioloalveoläre Epithel beschränkte Proliferation neuroendokriner Zellen gekennzeichnet ist. Lokalisierte extraluminale Proliferationen pulmonaler neuroendokriner Zellen mit einer Größe bis zu 5 mm werden als Tumorlets bezeichnet. Sobald sie eine Grenze von 5 mm erreichen oder überschreiten, werden sie als Karzinoide klassifiziert.

Über 80 % der Karzinoide werden im TNM-Stadium I oder II diagnostiziert. Die häufigste Lokalisation einer Metastasierung ist die Leber, gefolgt von Knochen und Lunge.

Das großzellige neuroendokrine Karzinom (Large-Cell Neuroendocrine Carcinoma, LCNEC) ist ein großzelliges Karzinom mit neuroendokrinen Differenzierungsmerkmalen (z. B. trabekuläres Wachstum, Rosettenbildung, Palisadenstellung der Tumorzellen). Für die Diagnosestellung ist es obligat, dass ein neuroendokriner Marker (Chromogranin A, Synaptophysin oder CD56) nachgewiesen wird. Zudem zeigt der Tumor eine starke Proliferationsaktivität von > 10 % Mitosen/2 mm<sup>2</sup> sowie einen Null-Phänotyp (p40 negativ, TTF1 negativ). Mittlerweile ist bekannt, dass es unterschiedliche molekularpathologische Subtypen des LCNEC gibt: der SCLC-like Subtyp ist insbesondere charakterisiert durch eine TP-53-Mutation und RB1-Co-Mutation, der NSCLC-like Subtyp hingegen weist u. a. eine KRAS-, eine STK11- und eine KEAP1-Mutation auf (Refaley, Simansky 2001; Sachithanandan et al. 2005). Nach Resektion und mediastinaler Lymphknotendisektion werden Lymphknotenmetastasen mit 20–30 % angegeben. Häufig (60–70 %) treten im weiteren Beobachtungsverlauf Metastasen auf. Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen zwischen 20 und 30 % und sind selbst im Stadium I mit 33 % ungünstig (Rieker et al. 2008).

### Zylindrome (Synonym: adenozytische Karzinome)

Als primäre Tumoren im Bereich der Bronchialwanddrüsen kommen Zylindrome selten vor (häufiger findet man von Speicheldrüsentumoren ausgehende Zylindrommetastasen in der Lunge). Diese Tumoren liegen teils intra-, teils extrabronchial. Charakteristisch ist die ausgeprägte lokale Rezidivneigung.

### Mukoepidermoidkarzinome

Bei Mukoepidermoidkarzinomen handelt es sich um Tumoren, die sich aus den Bronchialwanddrüsen und den Schleim bildenden Zellen des Oberflächenepithels entwickeln, lokal infiltrierend wachsen, aber nur eine geringe Metastasierungstendenz aufweisen.

## Papillome

Papillome sind entweder solitär wachsende Tumoren oder diffus in Form der laryngotracheobronchopulmonalen Papillomatose. Bei diffuser Tumormanifestation im Erwachsenenalter ist mit einer karzinomatösen Entartung in gut 50 % der Fälle zu rechnen.

## Karzosarkome

Die Karzosarkome kommen entweder als Misch tumor oder als Karzosarkom vom embryonalen Typ vor. Der Verlauf ist günstiger als beim Bronchialkarzinom, eine Metastasierung des Tumors erfolgt spät.

## Sarkome

Hierbei handelt es sich um eher seltene Tumoren (Inzidenz gegenüber dem Bronchialkarzinom nicht größer als 1,5 %). Differenzialdiagnostisch sind die primären pulmonalen Sarkome von Metastasen extrapulmonaler Sarkome (viel häufiger) und Misch tumoren (Karzosarkome) abzugrenzen.

### 3.4.2 Mediastinaltumoren

#### Tumoren des vorderen Mediastinums

Thymustumoren sind nach Lymphomen und extragonadalen Keimzelltumoren mit 20 % die dritthäufigste Tumorentität des vorderen Mediastinums, jedoch der häufigste Primärtumor dieser Lokalisation (➤ Tab. 3.1). Sie sind biologisch stets als maligne einzustufen, jedoch mit unterschiedlicher Dynamik des Wachstumsverhaltens und der Metastasierungstendenz (gemäß WHO Typ A, Typ AB, Typ B1, Typ B2, Typ B3 oder Thymuskarzinom; ➤ Abb. 3.2). Thymome sind häufig mit Paraneoplasien assoziiert, die häufigsten sind Myasthenia gravis, Hypogammaglobulinämie (Good-Syndrom) und Erythrozytopenie (Pure Red Cell Aplasia). Die Häufigkeit einer thymomassoziierten Myasthenie steigt vom Typ A (20 %) bis zum Typ B3 (60 %) und wird durch Nachweis von Autoantikörpern (Anti-Acetylcholin, Anti-Musk, Anti-Titin) belegt (Marx et al. 2010). Mediastinaltumoren

**Tab. 3.1** Lokalisationen der Mediastinaltumoren

| Vorderes Mediastinum          | Mittleres Mediastinum      | Hinteres Mediastinum |
|-------------------------------|----------------------------|----------------------|
| Thymustumoren                 | Lymphome                   | Neurogene Tumoren    |
| Extragonadale Keimzelltumoren | Lymphknotenmetastasen      | Ösophagustumoren     |
| Dermoidzysten                 | Granulomatöse Erkrankungen |                      |
| Teratome                      | Tracheobronchialzysten     |                      |

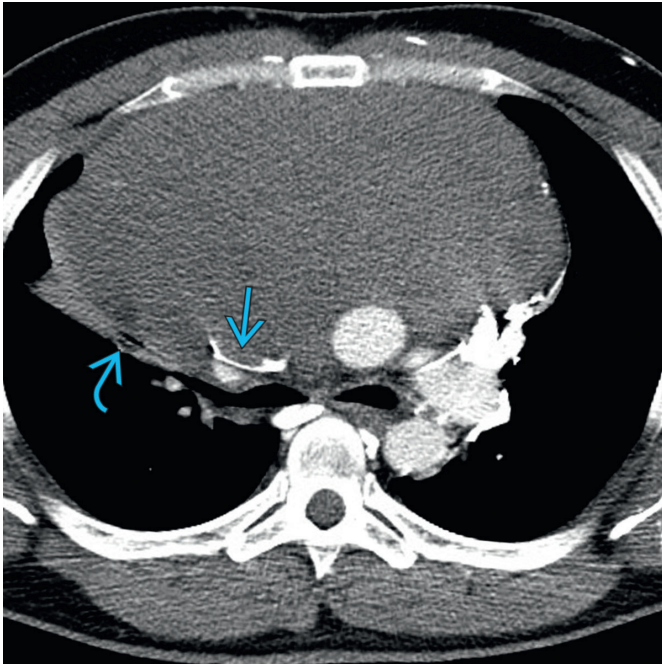


Abb. 3.2 Großer Mediastinaltumor (B2-Thymom) [E1536]

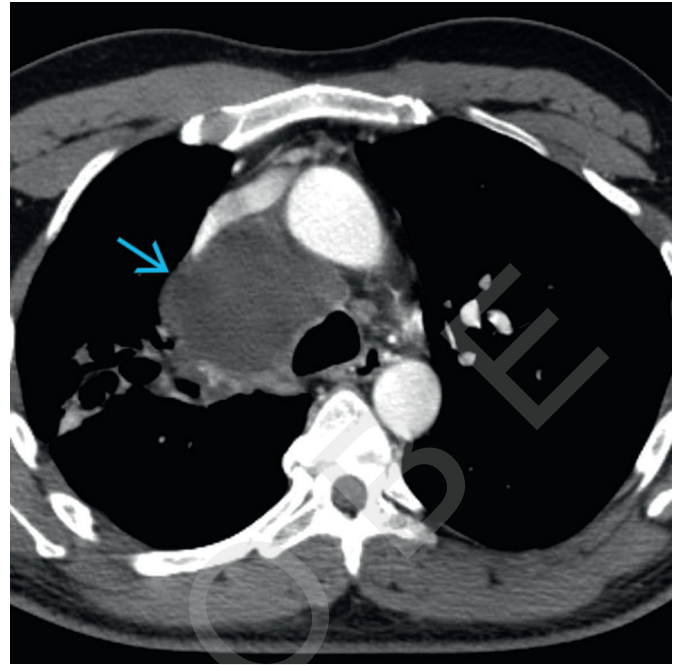


Abb. 3.3 Großer mediastinaler Lymphknoten [G1548]

Des Weiteren sind extragonadale mediastinale Keimzelltumoren (Seminome, nichtseminomatöse Tumoren, Teratome) zu nennen. Die laborchemische Diagnostik umfasst hier im Speziellen die Untersuchung von  $\beta$ -HCG und  $\alpha$ -Fetoprotein (AFP; Kantoff et al. 2015). Die zu den Tumoren des mesenchymalen Gewebes zu rechnenden Dermoidzysten entwickeln sich wie die Teratome solide oder zystisch und sind in etwa 30 % maligne entartet.

### Tumoren des mittleren Mediastinums

Im mittleren Mediastinum findet man zumeist lymphatische Tumoren, im Besonderen Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome und Lymphknotenmetastasen v.a. von Lungenkarzinomen ( $\gg$  Abb. 3.3). Differenzialdiagnostisch ist an Lymphknotenvergrößerungen bei granulomatösen Erkrankungen (Sarkoidose, Tuberkulose) und an Tracheobronchialzysten zu denken.

### Tumoren des hinteren Mediastinums

Der größte Teil der Tumoren im hinteren Mediastinum umfasst neurogene Tumoren (Neurinome). Bedeutung haben ferner Ösophagustumoren.

## 3.5 Therapie

Bei Karzinosarkomen, Sarkomen, Zylindromen, Mukoepidermoidkarzinomen und Papillomen sind primär kurative chirurgische Behandlungsmaßnahmen Therapie der Wahl. Bei diffuser Tumor-

ausbreitung, technischer oder funktioneller Inoperabilität oder Nichtoperationswilligen sollte eine palliative Rekanalisation, am besten mittels bronchoskopischer Intervention, versucht werden. Strahlentherapeutische Maßnahmen können bei Zylindromen unter palliativen Gesichtspunkten erfolgreich sein. Sie sind ineffizient bei Karzinosarkomen und kontraindiziert bei den juvenilen Formen von Papillomen, da sie das Risiko einer Malignisierung deutlich vergrößern. Zytostatika sind bei keinem der genannten Tumoren gewinnbringend.

Bei mediastinaler Manifestation maligner Lymphome oder von Teratokarzinomen ist die Chemotherapie die primäre und umgehend einzuleitende Behandlungsoption (**Empfehlungsgrad A**; Kantoff et al. 2015; Saghaeiannejad et al. 2021).

Für die übrigen Mediastinaltumoren ist die chirurgische Resektion Primärtherapie der Wahl. In Abhängigkeit von der Histogenese des Tumors schließen sich an die Resektionsmaßnahmen radioonkologische und chemotherapeutische Verfahren an. Nach Sammelstatistiken erweisen sich etwa 80 % der malignen Mediastinaltumoren zum Diagnosezeitpunkt als nicht mehr kurativ resektabel. Hier wird, wiederum in Abhängigkeit von der Histologie des Tumors, eine sekundäre Resektion nach Strahlentherapie und zytostatischer Vorbehandlung des Tumors angestrebt. Aber auch bei intraoperativ festgestellter Inoperabilität kann mit dem Ziel der Dekompression, z. B. der zentralen Atemwege, des Ösophagus oder der V. cava, eine palliative Tumorverkleinerung sinnvoll sein.

Bei Thymustumoren hängt die Prognose von der Histologie, dem Tumorstadium und entscheidend vom Resektionsstatus ab; die komplette Resektion ermöglicht meist eine Kuration (Ried et al. 2013). Bleibt der Goldstandard bei Resektabilität die primär chirurgische Resektion, so wird bei der Nachbestrahlung bei den lokal fortgeschrittenen Thymomen in Zukunft mehr Zurückhaltung zu

üben sein (Omasa et al. 2015), wogegen auch in der Rezidivsituation chirurgische Verfahren im Sinne eines Debulking, ggf. in Kombination mit einer hyperthermen Chemoperfusion, eine Bedeutung gewinnen (Proto et al. 2024; Rekhtman et al. 2016). In der neoadjuvanten und in der palliativen Situation kann eine Kombinationschemotherapie eingesetzt werden, die Ansprechraten sind hoch; für eine adjuvante Chemotherapie gibt es jedoch keine validen Daten.

### PRAXISTIPP

Eine kürzlich publizierte italienische Studie zeigte eine sehr gute Wirksamkeit bei der Kombination von Carboplatin/Paclitaxel und dem VEGFR-Inhibitor Ramucirumab (ORR 80 %, DCR 100 %, mPFS 18,1 Mon.) bei Thymuskarzinomen in der ersten Linie (➤ Tab. 3.2).

Nach Versagen einer Chemotherapie gibt es Hinweise auf die Wirksamkeit von Octreotid, ggf. in Kombination mit Kortison, bei DOTATOC-positiven Thymomen (Loehrer, Wang 2004). In kleinen Phase-II-Studien konnte die Wirksamkeit von Sunitinib (Multikinase-Inhibitor) bei Thymustumoren (Thymome: Krankheitskontrollrate 81 %, Thymuskarzinome: Krankheitskontrollrate 91 %; Shah et al. 2021) sowie auch für Everolimus (Thymome: Krankheitskontrollrate 94 %, Thymuskarzinome: Krankheitskontrollrate 77,8 %; Yao et al. 2015) nachgewiesen werden. Bei Thymuskarzinomen zeigten auch PD-1-Inhibitoren einen positiven Effekt (Giaccone et al. 2018), die Wirksamkeit scheint mit der PDL-1-Expression zu korrelieren, diese ist aber kein prädiktiver Faktor. In einer Phase-II-Studie mit Pembrolizumab, die Thymome mit einschloss (Cho et al. 2018), zeigten diese Patienten gehäuft zum Teil schwere Autoimmun-Nebenwirkungen, die zum Therapieabbruch führten. Von einer Immuntherapie sollte deshalb bei Thymomen Abstand genommen werden. Weitere in Phase-II-Studien nachgewiesene wirksame Substanzen sind Gemcitabin/Capecitabin, Pemetrexed, Palbociclib sowie die Kombination aus Lenvatinib und Pembrolizumab (bei Thymuskarzinom und B3-Thymomen).

**Tab. 3.2** Systemtherapeutische Optionen bei Thymustumoren

| Thymuskarzinom                                       | Thymom                                      |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Carboplatin/Paclitaxel ± Ramucirumab <sup>1</sup>    | PAC (Cisplatin/Doxorubicin/Cyclophosphamid) |
| PAC (Cisplatin/Doxorubicin/Cyclophosphamid)          | Carboplatin/Paclitaxel                      |
| Cisplatin/Etoposid                                   | Cisplatin/Etoposid                          |
| Immuntherapie (z. B. Pembrolizumab) <sup>1</sup>     | Somatostatin <sup>1</sup> ± Kortison        |
| Gemcitabin/Capecitabin                               | Gemcitabin/Capecitabin                      |
| Lenvatinib <sup>1</sup>                              | Everolimus <sup>1</sup>                     |
| Lenvatinib <sup>1</sup> + Pembrolizumab <sup>1</sup> |                                             |
| Sunitinib <sup>1</sup>                               | Sunitinib <sup>1</sup>                      |
| Everolimus <sup>1</sup>                              |                                             |
| Pemetrexed <sup>1</sup>                              | Pemetrexed <sup>1</sup>                     |
| Palbociclib <sup>1</sup>                             | Palbociclib <sup>1</sup>                    |

<sup>1</sup> Off-Label-Use

### PRAXISTIPP

Zwei weitere Phase-II-Studien zeigten eine gute Wirksamkeit von Lenvatinib, einem Multikinase-Inhibitor, bei Thymuskarzinomen (Krankheitskontrollrate 95 %, Ansprechraten 38 %, mediane Ansprechdauer 11,6 Mon.) ab der zweiten Linie sowie von Palbociclib, einem CDK-4/6-Inhibitor, sowohl bei Thymomen als auch bei Thymuskarzinomen.

Bei lokalisierten Karzinoiden ist ein operatives Verfahren mit einer anatomischen Resektion und einer Lymphknotendissektion (mind. 6 Lymphknotenstationen) Therapie der Wahl (Caplin et al. 2015). Für eine adjuvante Chemo-/Radiotherapie gibt es bei den Karzinoiden keine Empfehlung, denn retrospektive Daten zeigen keinen klaren Benefit. Laut ESMO-Guideline von 2021 kann diese im Falle eines atypischen Karzinoids mit Lymphknotenbefall nach interdisziplinärer Diskussion bei fitten Patienten erwogen werden. Bei Thymuskarzinoiden ist die Empfehlung zur adjuvanten Radiotherapie und/oder systemischen Therapie in Abhängigkeit von dem Grading und dem R-Status zu stellen.

Im Falle einer Oligoprogression, insbesondere bei einer Lebermetastasierung, sollte bei typischen Karzinoiden oder atypischen Karzinoiden mit niedriger Proliferationsrate eine Resektion oder ein lokalablatives Verfahren wie eine Mikrowellenablation, eine Radiotherapie oder eine transarterielle Chemoembolisation (TACE) in Erwägung gezogen werden (Caplin et al. 2015).

Bei fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung kann bei asymptomatischen Patienten im Falle einer geringen Tumorlast oder einer radiologisch nur langsamen Progression ein zunächst abwartendes Verhalten gerechtfertigt sein.

Somatostatinanaloga (SSA) sind im Gegensatz zu den GEP-NET bei den NET der Lunge nur zur symptomatischen Therapie bei Karzinoidsyndrom zugelassen. Es gibt jedoch retrospektive Daten, die insbesondere bei funktionell aktiven und bei langsam progredienten Karzinoiden eine Tumorkontrolle durch SSA zeigen konnten (Bongiovanni et al. 2017; Caplin et al. 2015), eine prospektive Studie musste mangels Rekrutierung abgebrochen werden. Eine Empfehlung für den Einsatz von Octreotid oder Lanreotid wird durch die ENETS-, die ESMO- und die NCCN-Guidelines nicht nur für den Einsatz zur Symptomkontrolle bei Karzinoidsyndrom, sondern auch bei gut differenzierten inoperablen oder metastasierten Karzinoiden mit Expression von Somatostatinrezeptoren empfohlen.

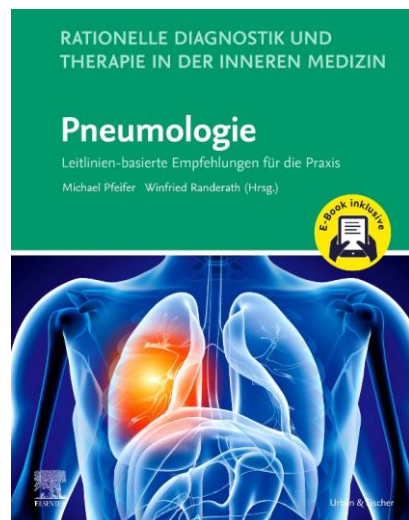
Auf Basis der Daten der RADIANT-4-Studie, in der eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) von 9,2 Mon. im Vergleich zu 3,6 Mon. unter Placebo gezeigt wurde, erfolgte 2016 die Zulassung des mTOR-Inhibitors Everolimus (mTor = Mammalian Target of Rapamycin) zur Behandlung des metastasierten und des inoperablen funktionell inaktiven G1- und G2-NET der Lunge (Thomas et al. 2015). Everolimus wird in der ESMO-Guideline als Erstlinientherapie des atypischen Karzinoids und als Zweitlinientherapie des typischen Karzinoids (nach SSA) empfohlen (Baudin et al. 2021).

Eine Peptid-Rezeptor-Radionuklidtherapie (PRRT) ist für die Karzinoide der Lunge im Gegensatz zu den gastropankreatischen NET bisher nicht zugelassen, da es keine prospektiv randomisierten Studien gibt. Es existieren lediglich Fallserien, die für eine

# Rationelle Diagnostik und Therapie in der Inneren Medizin - Pneumologie + E-Book

## Leitlinien-basierte Empfehlungen für die Praxis

Michael Pfeifer / Winfried Randerath (Hrsg.)



2026.  
202 Seiten, 70 farb. Abb., Kartoniert  
€ (D) 46,00  
ISBN 9783437211690

### Leitlinien-basierte Empfehlungen nach dem aktuellen State of the Art

Das Buch in der Reihe **Rationelle Diagnostik und Therapie in der Inneren Medizin** bietet Ihnen die ideale Lösung, um diagnostische und therapeutische Entscheidungen zielgerichtet und leitlinienkonform zu treffen. Dank übersichtlicher Entscheidungsbäume und klar strukturierter Therapiealgorithmen finden Sie schnell den richtigen Weg zur Diagnose und können Ihre Patientinnen und Patienten optimal behandeln.

Eine Auflistung der wichtigsten „Klinischen Symptome“ gibt Ihnen wertvolle Hinweise, an welche Erkrankungen Sie denken sollten. Zahlreiche klinische Abbildungen sowie hilfreiche Kästen mit Merksätzen und Praxistipps sorgen dafür, dass Sie stets den Überblick behalten.

Dieses praktische Manual wurde speziell entwickelt, um den Informationsbedürfnissen aller internistischen Schwerpunkte gerecht zu werden – insbesondere für alle in der Inneren Medizin und Allgemeinmedizin tätigen Ärztinnen und Ärzte.

Es ist ein unverzichtbares Nachschlagewerk, das in keiner Praxis oder Klinik fehlen sollte.

**Informativ und umfassend für alle, die sich in der Weiterbildung befinden sowie bereits in der Klinik oder einer Praxis für Innere Medizin, Allgemeinmedizin sowie Pneumologie arbeiten.**

### Die Vorteile auf einen Blick:

- **E-Book inklusive:** Greifen Sie jederzeit und überall auf die Informationen zu.
- **Valide und sicher:** Profitieren Sie von fundiertem, leitlinienbasiertem Wissen.
- **Anschaulich und informativ:** Viele klinische Bilder und Tabellen zur besseren Veranschaulichung.
- **Übersichtlich und praxisnah:** Klare Entscheidungsbäume, prägnante Merksätze und nützliche Praxistipps für Ihren Arbeitsalltag.

### Geeignet für:

- Weiterbildungsassistenten und Fachärzte für **Innere Medizin**
- Weiterbildungsassistenten und Fachärzte für **Allgemeinmedizin** und
- Weiterbildungsassistenten und (Fachärzte) für **Pneumologie**

Stand: Sept.-26, Irrtümer und Preisänderungen vorbehalten.  
€-Preise gültig in Deutschland inkl. MwSt., ggf. zzgl. Versandkosten.



ELSEVIER

elsevier.de