

COPD – eine Systemerkrankung

Christian F. Clarenbach^a, Oliver Senn^b, Malcolm Kohler^a

^aKlinik für Pneumologie, UniversitätsSpital Zürich

^bMediS Gemeinschaftspraxis, Zürich, und Institut für Hausarztmedizin, Universität Zürich


Quintessenz

- Patienten mit COPD leiden überdurchschnittlich häufig an kardiovaskulären Erkrankungen, Osteoporose, metabolischem Syndrom, Muskelatrophie und Depressionen.
- Diese Komorbiditäten haben einen bedeutenden Einfluss auf den Verlauf der COPD, den subjektiv empfundenen Gesundheitszustand der Patienten und die Mortalität.
- Untersuchungen, die den Einfluss der Komorbiditäten auf den Behandlungseffekt analysieren, sind notwendig, damit für diese oftmals multimorbiden Patienten evidenzbasierte Behandlungsempfehlungen für die Praxis erstellt werden können.

Einführung

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) wird durch eine nicht vollständig reversible Atemwegsobstruktion definiert und zählt zu den häufigsten Erkrankungen weltweit. Die COPD ist gekennzeichnet durch chronischen, meist produktiven Husten und Dyspnoe. Aufgrund der schleichenden Entwicklung der Erkrankung über viele Jahre wird die COPD von Betroffenen und Ärzten oftmals erst spät erkannt, so dass zum Zeitpunkt der Diagnose meistens bereits ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium vorliegt. Der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung einer COPD ist das Rauchen von Zigaretten. Die derzeit weltweite Zunahme von COPD-Fällen, insbesondere bei Frauen, ist aber auch auf eine Exposition gegenüber fossilen Brennstoffen beim Kochen und Heizen in Privathaushalten zurückzuführen. Bei einer fortgeschrittenen COPD entsteht häufig ein Lungenemphysem, das durch eine Destruktion der elastischen Strukturen der Lunge und eine irreversible Erweiterung der Lufträume distal der terminalen Bronchiolen gekennzeichnet ist. In der Folge ist der pulmonale Gasaustausch gestört, was zur chronischen Hypoxie und/oder Hyperkapnie führen kann. Für den COPD-Patienten von besonderer Bedeutung sind COPD-Exazerbationen, die eine akute Verschlechterung im Krankheitsverlauf darstellen und mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sind. Die Diagnose der stabilen COPD erfolgt mittels Spirometrie und Messung des Einsekundenvolumens (FEV₁, % vom Sollwert) und der forcierten Vitalkapazität (FVC, % vom Sollwert). Eine Obstruktion liegt vor, wenn das (post-bronchodilatatorische) Verhältnis zwischen FEV₁ und FVC unter 0,7 fällt (GOLD-Guidelines, www.goldcopd.org). Die Schweregradeinteilung wird anschliessend anhand des FEV₁ (% vom Sollwert) beurteilt. Nach Re-

vision der GOLD-Leitlinien 2011 werden, aufgrund der Bedeutung für die Gesamtprognose, Symptome und Exazerbationshäufigkeit erstmals auch in der Schweregradeinteilung berücksichtigt. Bezüglich der neuen GOLD-Kriterien werden in Kürze die Empfehlungen einer Schweizerischen Expertengruppe publiziert.

Erkenntnisse der letzten Jahre haben ergeben, dass die COPD mit einer Vielzahl von Begleiterkrankungen assoziiert ist und diese den Krankheitsverlauf wesentlich beeinflussen können. Zu den wichtigsten Komorbiditäten zählen kardiovaskuläre Erkrankungen, Osteoporose, Muskelatrophie, metabolisches Syndrom und Depressionen (Abb. 1 ). Zunehmend ist auch die Behandlung der Begleiterkrankungen in den Fokus der Therapie von COPD-Patienten gerückt. Jedoch ist die Evidenz zur geeigneten Behandlung von COPD-Patienten mit multiplen Begleiterkrankungen bisher unzureichend. Dies beruht vor allem auf der Tatsache, dass gerade diese Patienten häufig nicht in klinische Studien eingeschlossen werden. So zeigte eine kürzlich publizierte Untersuchung, dass in elf Cochrane-Reviews zu chronischen Erkrankungen (Diabetes, Herzinsuffizienz, COPD und Schlaganfall) und den darin eingeschlossenen Studien COPD-Patienten mit Komorbiditäten oder höherem Alter (>65 Jahre) systematisch ausgeschlossen wurden [1]. Beispielsweise wurden Patienten mit koronarer Herzkrankheit in 27% und mit muskuloskelettalen Erkrankungen in 35% der COPD-Studien ausgeschlossen [1].

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Unter den Komorbiditäten haben kardiovaskuläre Erkrankungen eine besondere Bedeutung, da deren Prävalenz bei COPD-Patienten aussergewöhnlich hoch ist. Bis zu 50% der COPD-Patienten sterben an kardiovaskulären Ereignissen. Die Resultate von epidemiologischen Studien lassen vermuten, dass dies, entgegen der üblichen Erwartung, nicht ausschliesslich auf den gemeinsamen Risikofaktor des Tabakkonsums zurückzuführen ist. Das Risiko, an einem kardiovaskulären Ereignis zu sterben, ist bei COPD-Patienten deutlich erhöht im Vergleich zu Kontrollpersonen gleichen Alters und Geschlechts ohne COPD [2]. Grosse epidemiologische Studien (Framingham Heart Study, Copenhagen City Heart Study) haben gezeigt, dass ein reduziertes FEV₁ mit einer Zunahme kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert ist. Auch nach statistischer Korrektur für klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Alter, Rauchen und Cholesterinspiegel ist die Atemwegsobstruktion unabhängig assoziiert mit kardiovaskulären Ereignissen. In der Lung



Christian F. Clarenbach

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Health Study wurde bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer COPD gezeigt, dass eine Reduktion des FEV₁ um 10% des prädiktiven Normwerts mit einem Anstieg tödlicher koronarer Ereignisse um 28% verbunden ist. Nach erlittenem Myokardinfarkt sterben COPD-Patienten im ersten Jahr etwa dreimal häufiger als vergleichbare Kontrollpersonen ohne COPD.

Neuere Studien machen deutlich, dass Exazerbationen der COPD mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit eines Herzinfarkts einhergehen und dieses Risiko mit steigender Anzahl an Exazerbationen noch signifikant zunimmt [3]. Welche Mechanismen bei der Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen bei COPD-Patienten eine Rolle spielen, wurde bisher nur in wenigen Studien untersucht.

COPD-Patienten mit multiplen Begleiterkrankungen werden häufig nicht in klinische Studien eingeschlossen

Daten von Beobachtungsstudien weisen darauf hin, dass bei COPD systemische Entzündung, Hypoxie, oxidativer Stress und Sympathikusaktivierung, Umbauprozesse des Bindegewebes (Gewebedegradierung) und physische Inaktivität zu einer vaskulären Dysfunktion beitragen. Einzelne, teilweise kontrollierte Studien haben eine erhöhte Arteriensteifigkeit und Endotheldysfunktion bei Patienten mit COPD gezeigt [4]. Ob ein kausaler Zusammenhang zwischen Gefässdysfunktion und COPD besteht, lässt sich jedoch aufgrund der Designs dieser Studien (keine randomisiert-kontrollierten Interventionsstudien) nicht eindeutig nachweisen.

Bemerkenswert ist, dass eine multizentrische Datenbankanalyse von Herzkatheterpatienten aus den USA veranschaulicht hat, dass COPD-Patienten nach Herzkatheterintervention signifikant weniger Aspirin, Statine und Betablocker verschrieben werden als Patienten ohne COPD [4]. Es gibt aber keine Evidenz dafür, diese Medikamente Patienten mit COPD vorzuenthalten.

Zusammenfassend sollte dem hohen kardiovaskulären Risiko in der Betreuung von COPD-Patienten besondere Beachtung zukommen. Neben dem Nikotinstopp ist bei Patienten mit COPD davon auszugehen, dass die Erhaltung der Lungenfunktion, Reduktion der Exazerbationsrate, erhöhte physische Aktivität und Kontrolle der kardiovaskulären Risikofaktoren zu einer Reduktion von kardiovaskulären Komplikationen führen können.

Osteoporose

Patienten mit COPD scheinen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Osteoporose zu haben. Die Prävalenz der Osteoporose wurde im Rahmen des National Health and Nutritional Examination Survey (NHANES III), einer Kohortenstudie aus den USA, an über 9000 Personen untersucht. Dabei stellte sich heraus, dass 33% der Frauen und 11% der Männer mit schwerer COPD (FEV₁ <50% des Sollwerts) eine Osteoporose aufwiesen [5]. Diese hohe Prävalenz überstieg deutlich die zu erwartende Prävalenz in einer gleichaltrigen Kontrollpopulation. Auch bei Patienten mit moderater COPD zeigte sich bereits eine höhere Prävalenz der Osteoporose gegenüber der Kontrollpopulation. Zudem scheint die Gefahr von osteoporotischen Frakturen mit zunehmendem Schweregrad der COPD erhöht zu sein. Postulierte Mechanismen, die eine Osteoporose bei COPD begünstigen, umfassen eine Verminderung der körperlichen Aktivität, die Therapie mit Steroiden sowie Auswirkungen der systemischen Entzündungsaktivität. Zudem ist das Rauchen ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer Osteoporose. Spezifische Studien zur Behandlung der Osteoporose bei COPD liegen nicht vor.

Physische Aktivität und Skelettmuskulatur

COPD-Patienten sind deutlich weniger körperlich aktiv als gesunde Vergleichspersonen. Oftmals wird versucht, Situationen, die zu Atemnot führen könnten, zu vermeiden. Dadurch kommt es mit fortschreitendem COPD-Schweregrad zu einer schleichenden Reduktion der Aktivität. Vermehrte Exazerbationen führen zu einer zusätzlichen Reduktion der alltäglichen physischen Aktivität. Vom heutigen Wissensstand her ist die eingeschränkte Aktivität bei Patienten mit COPD jedoch nicht ausschliesslich auf die eingeschränkte Lungenfunktion zurückzuführen, sondern auch auf eine beeinträchtigte Muskelfunktion. Insgesamt scheint die muskuläre Ausdauer stärker reduziert zu sein als die Muskelkraft selbst [5]. Als Ursache wird eine multifaktorielle Veränderung des Muskelstoffwechsels vermutet, wobei die Auswirkungen der systemischen Entzündung und der Hypoxie sowie die Folgen des bei COPD-Patienten häufig nachgewiesenen Testosteron-Mangels als potentielle Mechanismen in Frage kommen. Ausserdem kann der Einsatz von systemischen Steroiden eine Muskelatrophie begünstigen.

Ein Training der Ausdauer wie auch der Muskelkraft, idealerweise in Form einer ambulanten oder stationären Rehabilitation, kann die Belastungstoleranz bei COPD-Patienten deutlich erhöhen und Atemnot vermindern. Die Wirksamkeit der pulmonalen Rehabilitation ist in randomisiert-kontrollierten Studien mehrfach dokumentiert worden. Für eine zusätzliche Behandlung mit Ana-

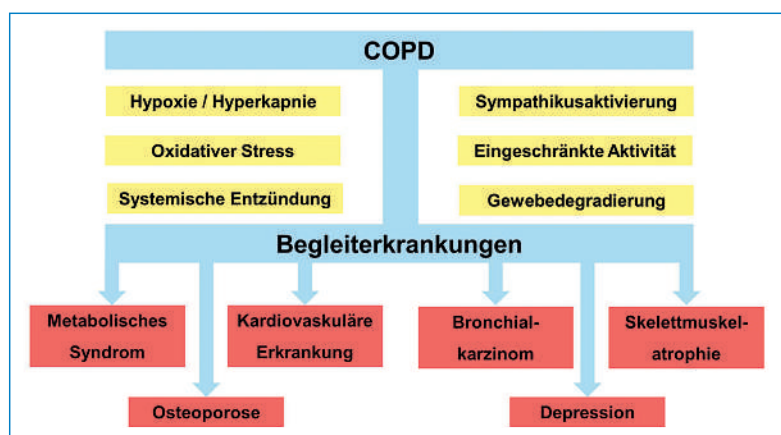


Abbildung 1

Übersicht über die wichtigsten Komorbiditäten der COPD.

bolika zur Unterstützung des Muskelaufbaus liegen keine Langzeitdaten vor.

Metabolisches Syndrom

Die Prävalenz des metabolischen Syndroms bei COPD-Patienten ist hoch und betraf in einer Studie aus Deutschland knapp 50% der Patienten [6]. Dabei weisen das metabolische Syndrom und die COPD gemeinsame Risikofaktoren auf. Typischerweise sind COPD-Patienten mit metabolischem Syndrom weniger physisch aktiv, und es finden sich erhöhte inflammatorische Marker im Blut, unabhängig vom Schweregrad der COPD [6]. Dabei wird vermutet, dass der Ursprung der erhöhten Entzündungsaktivität nicht ausschliesslich auf die Lunge beschränkt ist, sondern auch das vermehrte Fettgewebe eine wesentliche Rolle spielt. Der Tabakkonsum ist ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung eines Diabetes mellitus, und COPD-Patienten haben gemäss der Nurses Health Study ein etwa zweifach erhöhtes Diabetesrisiko im Vergleich zu Kontrollpersonen. Dass die diabetische Stoffwechsellage die Entwicklung einer Atherosklerose noch zusätzlich begünstigt, liegt auf der Hand.

Bronchialkarzinom

Bei Patienten mit COPD tritt überdurchschnittlich häufig ein Bronchialkarzinom auf im Vergleich zu Personen mit normaler Lungenfunktion. Von Bedeutung ist, dass auch bei Nichtrauchern mit COPD mehr Bronchialkarzinome auftreten als bei Patienten mit normaler Lungenfunktion, so dass nicht allein der Tabakkonsum für das erhöhte Risiko verantwortlich gemacht werden kann. Zudem konnte gezeigt werden, dass bei Rauchern mit Bronchialkarzinom die Diagnose einer COPD sechsfach häufiger war als bei Patienten, die gleich viel geraucht hatten, aber eine normale Lungenfunktion aufwiesen [7]. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die COPD ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung eines Bronchialkarzinoms ist.

Die Beziehung zwischen COPD und der Entwicklung eines Bronchialkarzinoms ist abhängig vom Schweregrad, wobei die Patienten mit den schwersten lungenfunktionellen Einschränkungen auch das höchste Karzinomrisiko aufweisen. Neben den kanzerogenen Effekten des Zigarettenrauchs wird vermutet, dass der anhaltende Entzündungszustand in der Lunge DNA-Mutationen begünstigt und damit die Karzinogenese fördert.

Depression

Eine Studie aus Singapur mit COPD-Patienten, die wegen einer Exazerbation hospitalisiert waren, zeigte eine mittels Fragebogen ermittelte erstaunlich hohe Prävalenz der Depression von 44% [8]. Das Sterberisiko über ein

Jahr war bei depressiven COPD-Patienten etwa doppelt so hoch wie bei nichtdepressiven COPD-Patienten. Weiterhin ist die Depression bei COPD-Patienten mit einer nachweislich reduzierten Therapieadhärenz und einer verminderten Lebensqualität assoziiert. Insgesamt scheinen im Rahmen der COPD Frauen etwas häufiger unter Depressionen zu leiden als Männer.

Die zunehmende Belastungseinschränkung führt zu einem Rückzug aus der Öffentlichkeit und zur sozialen Isolation, wobei Ängste in Bezug auf den Krankheitsverlauf und Atemnot zur körperlichen Inaktivität führen. Erschwerend kommt hinzu, dass psychische Probleme bei COPD-Patienten selten angesprochen werden und eine Therapie daher oftmals ausbleibt.

Verschiedene pathophysiologische Mechanismen wurden als mögliche Erklärung für die Entwicklung einer Depression herangezogen. Hierzu zählen unter anderem zytokininduzierte Veränderungen der neuronalen Transmitter als Folge der systemischen Entzündung bei COPD und hypoxiebedingte zerebrale Veränderungen, sowohl strukturell als auch auf Ebene neuronaler Transmitter. Auch besteht der Verdacht, dass schon vor Entstehung der COPD Faktoren der Nikotinabhängigkeit depressiven Entwicklungen Vorschub leisten. Obwohl die Depression den Krankheitsverlauf unabhängig negativ beeinflusst, existieren nur wenige Untersuchungen zur Behandlung der Depression bei COPD.

Ausblick

COPD-Patienten leiden in der Regel unter multiplen Begleiterkrankungen. Es ist ein Schwachpunkt, dass in grossen, Leitlinien-relevanten COPD-Studien Patienten mit Komorbiditäten häufig systematisch ausgeschlossen werden [1]. So beruhen Erkenntnisse wichtiger Studien, die in die evidenzbasierten Cochrane Reviews Eingang fanden, auf einer Kohorte, die oftmals nicht repräsentativ ist für die tägliche Praxis. Die Konsequenz ist daher, dass Therapieempfehlungen für COPD-Patienten mit Begleiterkrankungen oft keine fundierte wissenschaftliche Grundlage haben.

Ein wichtiges Ziel ist es daher, die Aufmerksamkeit auf die Begleiterkrankungen der COPD zu lenken und diese Patienten auch in grosse Therapiestudien miteinzubeziehen. Wird der therapeutische Effekt einer Behandlung nicht auch beim multimorbiden COPD-Patienten untersucht, bleiben die Behandlungsrichtlinien lediglich extrapolierte Empfehlungen und Expertenmeinungen. Weiterhin ist mittels geeigneter, longitudinaler Studien zu klären, ob die COPD tatsächlich ein Risikofaktor für die Komorbiditäten darstellt. Aktuell wird dies auch in einer multizentrischen, schweizerischen Kohortenstudie untersucht (www.topdocs.ch). Das Ziel dieses Projekts ist es, eine detailliert charakterisierte Kohorte von COPD-Patienten in der Schweiz zu bilden, um das Erforschen der Pathogenese, der Behandlung und der Komplikationen der COPD zu ermöglichen. Im Vordergrund dabei stehen die Phänotypisierung einzelner Verlaufsformen

Patienten mit COPD haben eine erstaunlich hohe Prävalenz der Depression von 44%

der Erkrankung und die Charakterisierung biologischer Mechanismen und Faktoren, welche die Begleiterkrankungen bei Patienten mit COPD beeinflussen.

Korrespondenz:

PD Dr. med. Malcolm Kohler
Klinik für Pneumologie
UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
[malcolm.kohler\[at\]usz.ch](mailto:malcolm.kohler[at]usz.ch)

Literatur

- 1 Boyd CM, Vollenweider D, Puhan MA. Informing evidence-based decision-making for patients with comorbidity: availability of necessary information in clinical trials for chronic diseases. *PLoS One*. 2012;7(8):e41601.
- 2 Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, Lanes S, Stang MR, Goehring E et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol*. 2006;16(1):63–70.
- 3 Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, Hubbard RB, Wedzicha JA. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest*. 2010;137(5):1091–7.
- 4 Clarenbach CF, Thurnheer R, Kohler M. Vascular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: current evidence and perspectives. *Expert Rev Respir Med*. 2012;6(1):37–43.
- 5 Decramer M, Rennard S, Troosters T, Mapel DW, Giardino N, Mannino D et al. COPD as a lung disease with systemic consequences – clinical impact, mechanisms, and potential for early intervention. *COPD*. 2008;5(4):235–56.
- 6 Watz H, Waschki B, Kirsten A, Müller KC, Kretschmar G, Meyer T et al. The metabolic syndrome in patients with chronic bronchitis and COPD: frequency and associated consequences for systemic inflammation and physical inactivity. *Chest*. 2009;136(4):1039–46.
- 7 Young RP, Hopkins RJ, Christmas T, Black PN, Metcalf P, Gamble GD. COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. *Eur Respir J*. 2009;34(2):380–6.
- 8 Papaioannou AI, Bartzioakas K, Tsikrika S, Karakontaki F, Kastanakis E, Banya W et al. The impact of depressive symptoms on recovery and outcome of hospitalised COPD exacerbations. *Eur Respir J*. 2012 (Published online before print August 9, 2012).

Was mag das sein?

Assoziation? Eine Mutter bringt ihren 6-jährigen Sohn mit der Geschichte eines «Problems mit den Augen»: weissliche «Flecken» entlang dem Limbus der Iriden beidseits («von 10 Uhr bis 2 Uhr»), langsam, aber stetig etwas zunehmend. Der Knabe ist aktiv, und nichts deutet darauf, dass er Visusprobleme hat, aber oft juckt es ihn in den Augen. In der Tat, die Flecken sind Eierschalen ähnlich, und die zentralen «Flecken» sehen bisweilen verkalkt aus. Was soll das alles?

Bruno Truniger

Auflösung: Schlimm oder Bagatelle? Das ist eine Frühjahrskonjunktivitis, wie sie typischerweise bei männlichen Patienten im Alter von 5 bis 20 Jahren auftritt und sich meist in der Pubertät auflöst. Der Befall ist meist beidseitig und verursacht Brennen, Jucken, Tränen oder Photophobie. Kochsalzlösungen, topische Antihistamine oder nichtsteroidale Antiinflammatorika werden empfohlen. (*N Engl J Med*. 2012;366:647)