Kardiovaskuläre Erkrankungen, Lungenkrebs, Osteoporose, metabolisches Syndrom, Depression

COPD und systemische Manifestationen

Christian F. Clarenbach, Malcolm Kohler

Klinik für Pneumologie, UniversitätsSpital Zürich

Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass die COPD häufig mit Komorbiditäten assoziiert ist und diese einen wesentlichen Einfluss auf den Krankheitsverlauf haben. In grossen Medikamentenstudien wurden COPD-Patienten mit Komorbiditäten jedoch häufig systematisch ausgeschlossen, so dass deren Ergebnisse nur eingeschränkt in den Praxisalltag übertragen werden können. Wird der Effekt einer Behandlung nicht auch beim multimorbiden COPD-Patienten untersucht, bleiben die Richtlinien lediglich extrapolierte Empfehlungen und Expertenmeinungen.

Einführung

Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) mit einer Vielzahl von Komorbiditäten assoziiert ist (Tab. 1). Hierzu zählen vor allem kardiovaskuläre Erkrankungen, Lungenkrebs, Osteoporose, meatabolisches Syndrom und Depression. Zunehmend sind die Diagnostik und Behandlung der Begleiterkrankungen in den Fokus der Betreuung von Patienten mit COPD gerückt. Dies vor allem deshalb, da Komorbiditäten wesentlich zu einem beeinträchtigten Gesundheitszustand, mehr Konsultationen und Hospitalisationen sowie einer erhöhten Mortalität beitragen. Eine grosse Beobachtungsstudie mit 1664 COPD-Patienten und einer medianen Beobachtungszeit von 51 Monaten identifizierte 79 verschiedene Komorbiditäten. In der Beobachtungszeit verstarben ca. 40% der Patienten, wobei hiervon 49% an den Folgen einer respiratorischen Erkrankung, 42% an den Folgen einer nicht-respiratorischen Erkrankung starben [1]. Bei den für die COPD massgeblichen Leitlinien der *Global Initiative for Obstructive Lung Disease* (GOLD-Guidelines; www.goldcopd.org) wird mittlerweile der Erfassung der Komorbiditäten ein hoher Stellenwert eingeräumt. Jedoch ist die Evidenz zur geeigneten Behandlung von COPD-Patienten mit multiplen Begleiterkrankungen bisher unzureichend. In der Regel werden nämlich COPD-Patienten mit multiplen Begleiterkrankungen gar nicht erst in klinische Medikamentenstudien eingeschlossen. Auch fehlt bisher der sichere Nachweis, dass die Behandlung der Komorbiditäten den Verlauf der COPD bzw. die Mortalität wesentlich beeinflusst.

Christian F. Clarenbach

Kardiovaskuläre Erkrankungen bei COPD

Das Risiko, an einem kardiovaskulären Ereignis zu versterben, ist bei COPD-Patienten markant erhöht im Vergleich zu Kontrollpersonen gleichen Alters und Geschlechts ohne COPD [2]. In einer Studie mit über 20 000 Erwachsenen war die Häufigkeit von kardiovaskulären Erkrankungen bei Patienten mit COPD etwa 20 gegenüber 9% bei Untersuchten ohne COPD [3]. Arbeiten mit grossen Fallzahlen zur koronaren Herzkrankheit (KHK) von Sidney et al. [4] (n = 45 966) und die Arbeit von Mapel et al. [5] (n = 384 888) geben aus retrospektiv ermittelten Patientendaten die Prävalenz der KHK bei COPD-Erkrankten mit 18,7 bzw. 33,6% an. Grosse epidemiologische Studien (z.B. *Framingham Heart Study*) haben gezeigt, dass ein reduziertes FEV_1 mit einer Zunahme kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert ist. Auch nach statistischer Korrektur für klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Alter und Rauchen ist die Atemwegsobstruktion unabhängig assoziiert mit kardiovaskulären Ereignissen. 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 [6]. Auch der Zusammenhang zwischen einer verringerten Pumpfunktion des Herzens und Lungenemphysem wurde untersucht. Barr und Mitarbeiter beobachteten, dass pro zehn Prozentpunkte mehr Emphysemanteil in der Lunge ein Abfall des linksventrikulären enddiastolischen Volumens um 4,1 ml, des Schlagvolumens um 2,7 ml und des Herzminutenvomumens (HMV) um 0,19 l/min vorliegt [7]. Auch konnte

Tabelle 1: Wichtige Begleiterkrankungen bei COPD.

Koronare Herzkrankheit
Periphere arterielle Verschlusskrankheit
Herzinsuffizienz
Verlust von Skelettmuskelmasse, Kachexie
Bronchialkarzinom
Metabolisches Syndrom
Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
Pulmonale Hypertonie
Osteoporose
Depression

eine erhebliche Endotheldysfunktion bei Patienten mit COPD gezeigt werden [8], die mit abnehmender Lungenfunktion deutlich stärker ausgeprägt war. Einzig ein erhöhtes Ausmass an physischer Aktivität hatte einen günstigen modifizierenden Einfluss auf diesen Zusammenhang [8].

Die Mechanismen, die den Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Erkrankungen und COPD erklären können, sind komplex, dies auch aufgrund der gemeinsamen Risikofaktoren wie Rauchen und Inaktivität. Neben Ursachen, die zu einer vaskulären Dysfunktion beitragen können, wie systemische Entzündung, oxidativer Stress, Sympathikusaktivierung und physische Inaktivität, sind auch akute Ereignisse wie Herzrhythmusstörungen im Hinblick auf ihre Prävalenz und Entstehung bei COPD Gegenstand aktueller Untersuchungen [9].

Osteoporose und Muskelschwäche

Die Atemwegsobstruktion ist unabhängig assoziiert mit einer reduzierten Knochendichte, was im Rahmen einer Kohortenstudie an über 9000 Personen untersucht wurde. Es hatten 33% der untersuchten Frauen mit schwerer COPD (FEV_1 <50% des Sollwerts) eine Osteoporose und 11% der Männer [10], was die zu erwartende Prävalenz in einer gleichaltrigen Kontrollpopulation deutlich übersteigt. Bereits bei moderater COPD (GOLD-Stadium 2) war bei Frauen die Prävalenz der Osteoporose mit 21% und einer Osteopenie mit 57% gegenüber der Kontrollpopulation markant erhöht. Zu bemerken ist, dass das Risiko unabhängig von Steroidgebrauch, Inaktivität, Unterernährung und Rauchen erhöht war. In einer weiteren Untersuchung wurde gezeigt, dass ein höheres Ausmass des (radiologischen) Lungenemphysems unabhängig assoziiert war mit einer niedrigeren Knochendichte [11]. Auch die Prävalenz des Vitamin-D-Mangels ist höher bei Patienten mit COPD. Die Vitamin-D-Supplementation bei COPD ist in einer randomisiert-kontrollierten [12] und einer longitudinalen Kohortenstudie [13] bisher nur im Hinblick auf die Exazerbationshäufigkeit untersucht worden und zeigte keinen relevanten Einfluss. Evidenzbasierte Therapieempfehlungen zur Osteoporosebehandlung bei COPD fehlen.

Häufig weisen Patienten mit COPD eine Muskelschwäche auf. So haben etwa ein Drittel der COPD-Patienten eine Muskelschwäche, gemessen am Quadrizeps, ohne wesentliche Unterschiede zwischen Männern und Frauen [14]. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Schweregraden der Obstruktion gemäss GOLD-Klassifikation fand sich nicht. Hingegen war die Muskelschwäche insgesamt häufiger bei Patienten mit mehr Dyspnoe. Neben der physischen Inaktivität als Ursache wurde hypothetisiert, dass der Nikotinkonsum direkt die Muskulatur schädigt.

Physische Inaktivität

Physische Inaktivität ist ein wichtiges Merkmal vieler chronischer Erkrankungen. Erst in den letzten Jahren wurde den Ursachen und Konsequenzen physischer Inaktivität bei COPD mehr Beachtung geschenkt. So haben Studien zum Aktivitätsniveau übereinstimmend gezeigt, dass COPD-Patienten deutlich weniger aktiv sind als gesunde Kontrollpersonen [15]. Eine verminderte physische Aktivität ist dabei mit vermehrten Hospitalisationen und einer erhöhten Mortalität assoziiert [16]. Auch konnte ein günstiger Effekt von regelmässiger körperlicher Bewegung auf die Abnahme der Lungenfunktion nachgewiesen werden [17]. Eigene Untersuchungen zeigen, dass mit zunehmender Anzahl an Komorbiditäten das Aktivitätslevel sinkt, unabhängig von der lungenfunktionellen Einschränkung [18]. Eine pulmonale Rehabilitation kann die Belastungstoleranz bei COPD-Patienten deutlich erhöhen, Atemnot vermindern sowie Kraft und Ausdauer steigern. Ob jedoch die pulmonale Rehabilitation zu einer längerfristigen Erhöhung der körperlichen Aktivität führt, wird kontrovers diskutiert, da Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen führten. Oftmals war auch die Nachbeobachtungszeit zu kurz, um längerfristige Effekte zu untersuchen (s. dazu auch Artikel «Pulmonale Rehabilitation» in dieser Ausgabe).

COPD und metabolisches Syndrom

Die Prävalenz des metabolischen Syndroms bei COPD-Patienten ist hoch und betrug in einer Studie aus Deutschland knapp 50% [19]. 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 [19]. Dabei wird vermutet, dass die erhöhte Entzündungsaktivität nicht ausschliesslich auf die Lunge beschränkt ist, sondern auch das Fettgewebe erfasst, und dies mit einer erhöhten Insulinresistenz einhergehen kann [20].

Bronchialkarzinom

Rauchen ist der wichtigste Risikofaktor, sowohl für die Entstehung einer COPD in westlichen Ländern, als auch für das Auftreten eines Bronchialkarzinoms. Als nicht modifizierbare Risikofaktoren sind vor allem das Alter und genetische Einflüsse zu nennen. Gleichzeitig ist die COPD ein unabhängiger Risikofaktor, ein Bronchialkarzinom zu entwickeln. Unterschiedliche Studien gehen von einem zwei- bis sechsfach erhöhten Risiko aus im Vergleich zu Rauchern ohne COPD [21]. Im *National Lung Screening Trial* (NLST) mit über 50 000 Patienten mit hohem Lungenkrebsrisiko (mindestens 30 Pack-Years) war das radiologische Vorhandensein eines Lungenemphysems ein wichtiger Risikofaktor für das Auftreten eines Karzinoms [22]. Auch Nichtraucher mit COPD weisen mehr Bronchialkarzinome auf als Patienten mit normaler Lungenfunktion, so dass nicht alleine der Tabakkonsum für das erhöhte Risiko verantwortlich gemacht werden kann. Bei frühen Stadien des Lungenkarzinoms ist das Vorhandensein eines Lungenemphysems bzw. einer Atemflusslimitation ein Risikofaktor für Rezidive nach vollständiger Tumorresektion [23]. Beim COPD-Patienten mit Lungentumor kann unter Umständen das therapeutische Vorgehen aufgrund unzureichender pulmonaler Reserven für eine Resektion eingeschränkt sein.

Depression bei COPD

Depression ist eine häufige Komorbidität bei Patienten mit COPD. Aufgrund unterschiedlicher diagnostischer Instrumente variiert die Prävalenz zwischen 10 und 42% [24]. Eine steigende Prävalenz wurde mit zunehmendem Schweregrad der COPD beobachtet [25]. Des Weiteren ist die Depression bei COPD-Patienten mit einer nachweislich reduzierten Therapieadhärenz und verminderter Lebensqualität assoziiert. Eine akkurate Diagnostik ist erschwert, da gewöhnlich hilfreiche Fragebögen zur Erfassung der Depression wie der HADS *(Hospital Anxiety and Depression Scale)* bei an Depression erkrankten COPD-Patienten zu keinem validen Ergebnis führen [26].

Obwohl eine Depression nachgewiesenermassen den Krankheitsverlauf unabhängig negativ beeinflusst, existieren nur wenige Untersuchungen zur Behandlung der Depression bei COPD-Patienten. Solange kontrollierte Studien fehlen, können nur Erfahrungen von anderen chronischen Erkrankungen auf Patienten mit COPD übertragen werden.

Implikationen für die Behandlung

In den GOLD-Richtlinen wird die Erfassung der Komorbiditäten bei COPD empfohlen. Wie dies geschehen soll und ob hierfür periodische Zusatzuntersuchungen, wie beispielsweise eine Knochendichtemessung, notwendig sind, wird jedoch nicht festgelegt.

Es gibt Hinweise darauf, dass indizierte kardiovaskuläre Therapiestrategien aufgrund einer COPD unterlassen werden. So zeigte eine multizentrische Datenbankanalyse von Herzkatheterpatienten aus den USA, dass COPD-Patienten nach Herzkatheterintervention signifikant weniger Azetylsalizylsäure, Statine und Betablocker verschrieben werden als Patienten ohne COPD [27], was sich mit unseren eigenen Beobachtungen deckt [28]. Es gibt jedoch keine Evidenz dafür, diese Medikamente Patienten mit COPD vorzuenthalten – im Gegenteil: So reduzierte der Einsatz von Betablockern die Mortalität von COPD-Patienten um 31% in einer systematischen Übersichtsarbeit, die neun

Das Wichtigste für die Praxis

COPD-Patienten leiden in der Regel unter multiplen Begleiterkrankungen. Am häufigsten und prognostisch besonders relevant sind kardiovaskuläre Erkrankungen. Es gibt bisher weder überzeugende Studien, die zeigen, dass die Behandlung der COPD die Komorbiditäten günstig beeinflusst, noch finden sich randomisiert-kontrollierte Studien, die auf die Therapie von Komorbiditäten bei COPD fokussieren. Die Konsequenz davon ist, dass Therapieempfehlungen für COPD-Patienten mit Begleiterkrankungen oft keine fundierte wissenschaftliche Grundlage haben.

Enggesteckte Ein- und Ausschlusskriterien in randomisierten, kontrollierten Studien erlauben eine ausgezeichnete Definition von Patientenkollektiven und Überprüfung der Effektivität einer gezielten Intervention. Ein Grossteil der Patienten aus der täglichen Praxis wird aber mit diesen Studien nicht erfasst. 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. Ob «real-life»-Studien die Schwächen randomisierter, kontrollierter Studien ausgleichen können, ist eine Frage, die aktuell die im Bereich chronischer Erkrankungen forschenden Ärzte beschäftigt. Wir sind überzeugt, dass «real-life»-Studien in Zukunft ein höheres Gewicht bekommen werden und additiv zu randomisierten, kontrollierten Studien in Leitlinien integriert werden müssen.

Wird der therapeutische Effekt einer Behandlung nicht auch beim multimorbiden COPD-Patienten untersucht, bleiben die Behandlungsrichtlinien lediglich extrapolierte Empfehlungen und Expertenmeinungen.

retrospektive Kohortenstudien zusammenfasste [29]. Untersuchungen, ob ein systematisches Lungenkrebs-Screening bei COPD-Patienten mit langjähriger Rauchgewohnheit auch zu einer günstigeren Therapiesituation und dadurch zu einer relevanten Beeinflussung der Lebenserwartung führt, sind Gegenstand aktueller Untersuchungen.

Ein Therapiealgorithmus für die Behandlung der Osteoporose bei COPD-Patienten wurde vorgeschlagen [30], basiert jedoch auf keiner COPD-spezifischen Evidenz.

Disclosure statement
Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

1 Divo M, Cote C, de Torres JP, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2012;186(2):155–61.
2 Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. Annals of Epidemiology 2006;16(1):63–70.
3 Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. Eur Respir J 2008;32(4):962–9.
4 Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP, Jr., DeLuise C, Lanes S, Eisner MD. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. Chest 2005;128(4):2068–75.
5 Mapel DW, Hurley JS, Frost FJ, Petersen HV, Picchi MA, Coultas DB. Health care utilization in chronic obstructive pulmonary disease. A case-control study in a health maintenance organization. Archives of internal medicine 2000;160(17):2653–8.
6 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.
7 Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. NEnglJMed 2010;362(3):217–27.
8 Clarenbach CF, Senn O, Sievi NA, et al. Determinants of endothelial function in patients with COPD. Eur Respir J 2013.
9 Sievi NA, Clarenbach CF, Camen G, Rossi VA, van Gestel AJ, Kohler M. High prevalence of altered cardiac repolarization in patients with COPD. BMC Pulm Med 2014;14:55.
10 Decramer M, Rennard S, Troosters T, et al. COPD as a lung disease with systemic consequences – clinical impact, mechanisms, and potential for early intervention. COPD 2008;5(4):235–56.
11 Bon J, Fuhrman CR, Weissfeld JL, et al. Radiographic emphysema predicts low bone mineral density in a tobacco-exposed cohort. Am J Respir Crit Care Med 2011;183(7):885–90.
12 Lehouck A, Mathieu C, Carremans C, et al. High doses of vitamin D to reduce exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. Ann Intern Med 2012;156(2):105–14.
13 Puhan MA, Siebeling L, Frei A, Zoller M, Bischoff-Ferrari H, Ter Riet G. No Association of 25-Hydroxyvitamin D With Exacerbations in Primary Care Patients With COPD. Chest 2014;145(1):37–43.
14 Seymour JM, Spruit MA, Hopkinson NS, et al. The prevalence of quadriceps weakness in COPD and the relationship with disease severity. Eur Respir J 2010;36(1):81–8.
15 Vorrink SN, Kort HS, Troosters T, Lammers JW. Level of daily physical activity in individuals with COPD compared with healthy controls. RespirRes 2011;12:33.
16 Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Anto JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. Thorax 2006;61(9):772–8.
17 Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Anto JM. Regular physical activity modifies smoking-related lung function decline and reduces risk of chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. Am J Respir Crit Care Med 2007;175(5):458–63.
18 Sievi NA, Senn O, Brack T, et al. Impact of comorbidities on physical activity in COPD. Respirology 2015.
19 Watz H, Waschki B, Kirsten A, 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.
20 Naik D, Joshi A, Paul TV, Thomas N. Chronic obstructive pulmonary disease and the metabolic syndrome: Consequences of a dual threat. Indian journal of endocrinology and metabolism 2014;18(5):608–16.
21 Decramer M, Janssens W. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities. The Lancet Respiratory medicine 2013;1(1):73–83.
22 Kovalchik SA, Tammemagi M, Berg CD, et al. Targeting of low-dose CT screening according to the risk of lung-cancer death. N Engl J Med 2013;369(3):245–54.
23 Sekine Y, Yamada Y, Chiyo M, et al. Association of chronic obstructive pulmonary disease and tumor recurrence in patients with stage IA lung cancer after complete resection. Ann Thorac Surg 2007;84(3):946-50.
24 Cafarella PA, Effing TW, Usmani ZA, Frith PA. Treatments for anxiety and depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a literature review. Respirology 2012;17(4):627–38.
25 Omachi TA, Katz PP, Yelin EH, et al. Depression and health-related quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Med 2009;122(8):778e9–15.
26 Nowak C, Sievi NA, Clarenbach CF, et al. Accuracy of the hospital anxiety and depression scale for identifying depression in chronic obstructive pulmonary disease patients. Pulmonary medicine 2014;2014:973858.
27 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.
28 Gaisl T, Schlatzer C, Schwarz EI, Possner M, Stehli J, Sievi NA, et al. Coronary artery calcification, epicardial fat burden, and cardiovascular events in chronic obstructive pulmonary disease. PLoS One. 2015 May 26;10(5):e0126613.
29 Etminan M, Jafari S, Carleton B, FitzGerald JM. Beta-blocker use and COPD mortality: a systematic review and meta-analysis. BMC Pulm Med 2012;12:48.
30 Lehouck A, Boonen S, Decramer M, Janssens W. COPD, bone metabolism, and osteoporosis. Chest 2011;139(3):648–57.

Korrespondenz:
PD Dr. med.
Christian F. Clarenbach
Klinik für Pneumologie
UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100
CH-8091 Zürich
christian.clarenbach[at]usz.ch