

Die Bedeutung von COPD-Phänotypen für eine bessere Therapie

COPD – Was steht auf der Agenda?

Lucas Boeck, Michael Tamm, Daiana Stolz

Klinik für Pneumologie, Universitätsspital Basel, Schweiz

Die COPD ist eine vermeidbare und behandelbare Erkrankung. Sie ist eine der Hauptursachen für häufige Arztkonsultationen, Hospitalisationen, Gesundheitsausgaben, Tod und schlechte Lebensqualität. Trotz grosser Anstrengungen in der Forschung sind die aktuellen Therapieerfolge spärlich. Aufgrund eines unzureichenden Verständnisses der zugrundeliegenden Mechanismen und der COPD-Phänotypen werden aktuell die meisten Patienten sehr ähnlich behandelt. Die Herausforderung für die Zukunft ist, wirksamere Medikamente für einzelne COPD-Subgruppen zu finden.

Mechanismen der Erkrankung

Die meisten Raucher und Raucherinnen entwickeln während ihres gesamten Lebens keine relevante Lungenerkrankung. Bei einer Minderheit (15–25%) kommt es nach jahrzehntelangem Zigarettenkonsum zu einer COPD. Die Diagnose ist einfach und beruht auf einer nicht vollständig reversiblen Atemwegsobstruktion ($FEV_1/FVC < 70\%$) sowie einer potenziell kausalen Exposition.

Die COPD wird vor allem mit verhaltens- und umgebungsbedingten Expositionen im Erwachsenenalter in Zusammenhang gebracht. Da die Symptome nur selten vor dem 40. Lebensjahr auftreten, sprechen wir von einer Erkrankung des Erwachsenen. Vermutlich beginnt die Entwicklung der COPD jedoch bedeutend früher [1]. Schon vor der Geburt besteht ein individuelles COPD-Risiko. Mehrere Genloci, die mit der COPD oder einer schlechteren Lungenfunktion verbunden sind, wurden identifiziert. In utero können unterschiedliche Faktoren (z.B. mütterlicher Zigarettenabusus) die Lungenentwicklung negativ beeinflussen. Untersuchungen zeigten auch, dass epigenetische Effekte die Lungenfunktion beeinflussen (z.B. Zigarettenabusus der Grossmutter während der Schwangerschaft der Mutter erhöht das Asthmarisiko des Enkelkinds, auch wenn die Mutter nicht raucht). Infekte, Asthma oder Allergien haben einen weiteren Einfluss auf die Lungenfunktion während der Kindheit. Diese Faktoren sind für das Lungenfunktions-Plateau, das während des 20. bis 25. Lebensjahres erreicht wird, verantwortlich. In einer Untersuchung hatten COPD-Patienten be-

reits im Alter von zehn Jahren eine schlechtere Lungenfunktion, verglichen mit gesunden Menschen und Asthmatikern. Des Weiteren bestimmen neben dem Zigarettenrauchen auch diverse andere inhalative Noxen (insbesondere die Verwendung von Biobrennstoffen in Entwicklungsländern) den Lungenfunktionsabfall. Obwohl noch viele der COPD zugrundeliegende Mechanismen unklar sind, konnten in den letzten Jahren wichtige Fortschritte erreicht werden. Zentral in der COPD-Pathogenese ist ein chronischer Entzündungsprozess, der vor allem periphere Atemwege und Lungenparenchym, aber auch die systemische Zirkulation betrifft. Unglücklicherweise persistiert die chronische Entzündung meist auch nach dem Rauchstopp. Autoimmunität, die Zusammensetzung des pulmonalen Mikrobioms und andere Faktoren, wie das Gleichgewicht von oxidativen und antioxidativen Prozessen sowie Proteasen und Antiproteasen, können die kontinuierliche Inflammation aufrechterhalten. Eine beschleunigte Lungenalterung spielt eine zusätzliche Rolle, besonders für die Entwicklung des Lungenemphysems. Aufgrund der vielen Mechanismen bieten sich verschiedene potenzielle medikamentös-therapeutische Angriffspunkte an. Gezielte Therapien finden sich erst ansatzweise.

Fortschritt mit Hindernissen

In den letzten 40 Jahren wurden nur wenige neue Medikamentenklassen für die Therapie der COPD eingeführt, und der Fortschritt scheint geringer als bei anderen



Daiana Stolz

Erkrankungen (z.B. Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes). Bis dato beschränkt sich die medikamentöse Therapie zum überwiegenden Teil auf Bronchodilatoren und inhalative Kortikosteroide, wobei letztere nur einen mässigen Effekt auf die Inflammation der COPD haben.

Die Ursachen der bescheidenen Therapieerfolge und des nur sehr langsamen Fortschritts sind vielfältig. Die meisten neu zugelassenen Medikamente unterscheiden sich nur gering von bereits etablierten Therapien. Erfolgreiche präklinische Modelle (Tiermodelle, Zellkulturen etc.) konnten in der Klinik meist nicht erfolgreich umgesetzt werden, sei es aufgrund geringer Effizienz und/oder von Nebenwirkungen der getesteten Medikamente. Ungenügende Effizienz und Nebenwirkungen können jedoch nicht nur durch die Wahl des Präparats, sondern auch der geeigneten COPD-Patientengruppe bedingt sein. So ist es denkbar, dass bestimmte Medikamente

nur in gewissen Subgruppen wirken, in einer breiten COPD-Population keinen Effekt haben und einer dritten Gruppe sogar schaden.

Lange Zeit wurden Therapieziele in der COPD-Behandlung auf die Einsekundenkapazität (FEV₁) beschränkt. Das FEV₁ (und FEV₁/FVC) wurde und wird heute noch verwendet, um die COPD zu diagnostizieren, zu quantifizieren und die Therapie zu steuern. Dennoch ist das FEV₁ nur schlecht mit anderen COPD-Charakteristika wie Symptomen, Leistungsfähigkeit, Exazerbationen und Mortalität assoziiert (Abb. 1). Die historischen, gut bekannten Phänotypen *pink puffer* und *blue bloater* zeigen bereits die ausgeprägte Heterogenität, der – bei vergleichbarem FEV₁ – weder in Studien noch in der medikamentösen Therapie Rechnung getragen wurde. Den meisten Klinikern ist zudem bewusst, dass eine Überlappung mit weiteren Erkrankungen wie Asthma, Bronchiolitis, Bronchiektasen und anderen besteht,

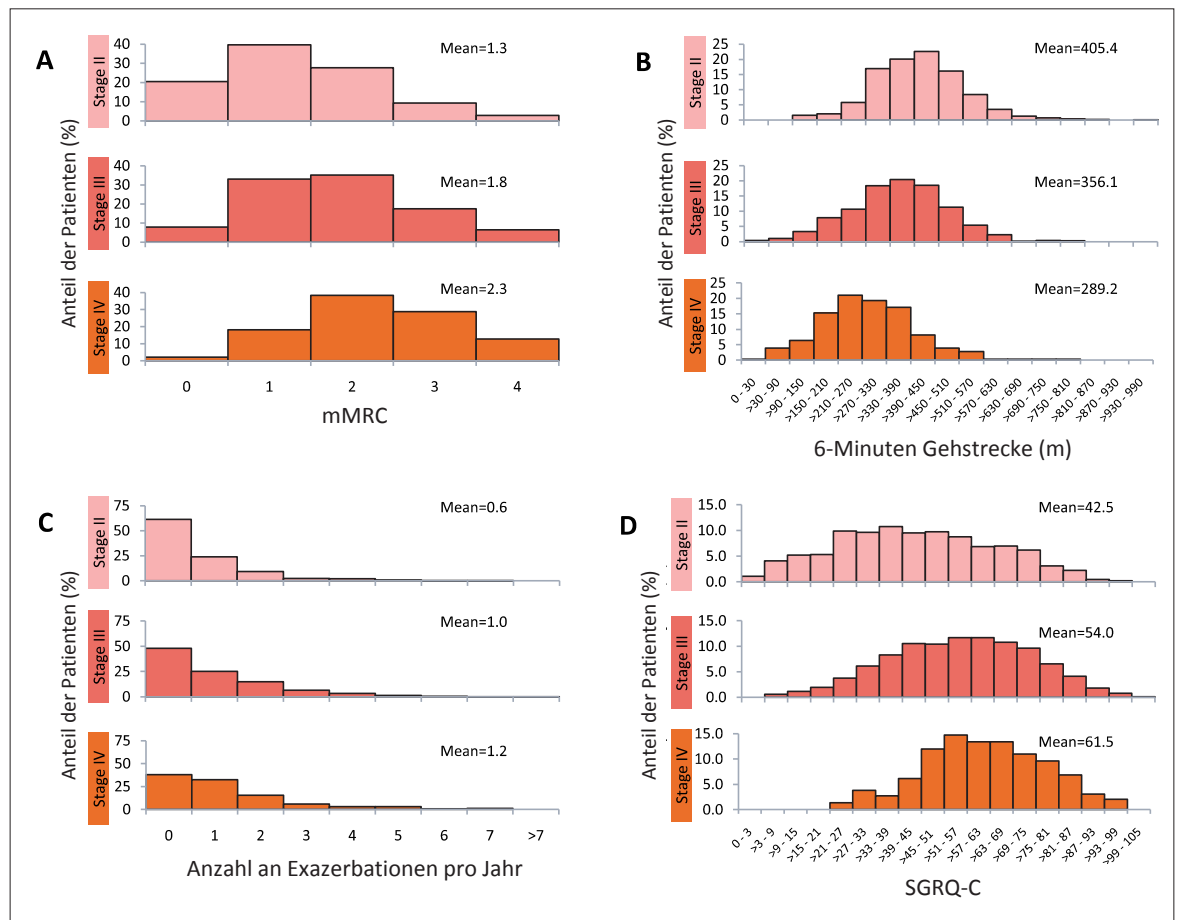


Abbildung 1: Verteilung relevanter COPD-Parameter nach alten COPD-GOLD-Stadien in der ECLIPSE-Studie (Stadium II: FEV₁ 50–80%, Stadium III: FEV₁ 30–50%, Stadium IV: FEV₁ <30%). Die Abbildung zeigt, dass Symptome (A, D), Leistungsfähigkeit (B) sowie Exazerbationen (C) in den Stadien II–IV zwar unterschiedlich sind, die Überlappung jedoch sehr gross ist. Deshalb ist die Stadieneinteilung unzureichend für die Charakterisierung der COPD-Patienten. Adaptiert von Agusti A et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res.* 2010;11:122. Abkürzungen: mMRC-(Modified Medical Research-Council-)Dyspnoe-Skala, SGRQ-C = St George’s Respiratory Questionnaire – COPD-spezifisch.

die eine weitere Diversität verursacht und Studienergebnisse beeinflusst. Deshalb ist es notwendig, klinisch relevante Subgruppen (Phänotypen) zu definieren. Eine weitere Frage ist der Zeitpunkt des Therapiebeginns. Patienten in einem frühen COPD-Stadium verschlechtern sich wahrscheinlich schneller, sprechen unter Umständen aber besser auf eine Therapie an. Aktuelle Therapien und auch Studien fokussieren meist auf Patienten mit fortgeschrittener COPD, wo bereits stärkste Symptome und ein meist irreversibler Schaden vorliegen.

Phänotypen – in welcher Hinsicht?

Ein Phänotyp ist definiert als einzelnes (oder mehrere) Krankheitsmerkmal, das Unterschiede zwischen COPD-Patienten beschreibt und mit klinisch relevanten Folgen verbunden ist (z.B. Symptome, Exazerbationen, Therapieansprechen, Krankheitsverlauf, Mortalität etc.). In Tabelle 1 findet sich eine Auswahl von Kriterien, nach welchen die COPD phänotypisch charakterisiert werden könnte. Leider sind jedoch nur die wenigsten klinisch validiert, und deren Bedeutung ist für den Klinikalltag schlecht etabliert. Asthma wird generell als eigene Erkrankungsentität gesehen. Dennoch gibt es eine sehr grosse Überlappung, der neuerdings mit dem Begriff «Asthma-COPD-Overlap-Syndrom» (ACOS) Rechnung getragen wird. Die chronische Bronchitis ist eine klinische Diagnose (produktiver Husten an den meisten Tagen während mindestens dreier Monate in zwei aufeinanderfolgenden Jahren), deren Kriterien im Rahmen eines Expertengremiums definiert wurden. Dies hat klinische Relevanz, denn die chronische Bronchitis ist mit einem schlechteren Überleben, schnellerem FEV₁-Abfall und einem besseren Ansprechen auf die Therapie mit Roflumilast verbunden. Subjektive Parameter (z.B. Dyspnoe), Klinik (z.B. Exazerbationshäufigkeit) sowie Verlauf können auch als Phänotypen angesehen werden. Häufige Exazerbationen, relativ unabhängig von der Atemwegsobstruktion, sind der beste Prädiktor für weitere Exazerbationen. Insbesondere schwere Exazerbationen sind mit einer erhöhten Mortalität verbunden. Zudem gibt es mehrere Medikamente, welche die Exazerbationshäufigkeit reduzieren.

Krankheitsverlauf und -aktivität sind sehr variabel, sie erstrecken sich von einer aggressiven Form bis zu einem stabilen Zustand. In einer der bis dato grössten COPD-Kohortenstudien wurde gezeigt, dass ein Drittel der Patienten über drei Jahre stabil ist.

Die Aktivität stellt deshalb einen wichtigen Phänotyp dar. Während wir die Schwere einer Lungenerkrankung (den erfolgten Lungenschaden) gut mithilfe der Lungenfunktion oder auch in der Bildgebung quantifizieren können, benötigen wir zur Abschätzung der Erkrankungsaktivität Informationen über den zeitlichen Verlauf oder aber Biomarker, die uns über den Aktivitätsgrad einzelner Systeme informieren [2].

Biomarker zur Einteilung von Phänotypen

Ein Biomarker ist ein Molekül oder Material (z.B. Zellen), das Erkrankungsprozesse widerspiegelt. Aufgrund der einfachen Verfügbarkeit wurden Biomarker vor allem im Blut untersucht.

Einer der ältesten COPD-Biomarker ist der arterielle Sauerstoffpartialdruck, der auch ein gutes Beispiel für die Notwendigkeit solcher Marker ist. Ein niedriger Sauerstoffpartialdruck ist mit einem schlechten Überleben verbunden; unterschreitet er einen Schwellenwert, profitiert der Patient von einer Langzeitsauerstofftherapie. Ohne diesen Biomarker hätte man wahrscheinlich nie zeigen können, dass eine Langzeitsauerstofftherapie sinnvoll ist. Ein weiterer etablierter Biomarker ist das Alpha1-Antitrypsin. Bei Patienten mit entsprechendem Mangel ist das Auftreten eines Emphysems beschleunigt, der parenterale Ersatz dieses Enzyms vermag diesen Prozess zu verlangsamen. Weitere Blutmarker (z.B. Fibrinogen, IL-6, C-reaktives Protein, Proadrenomedullin, Copeptin) sind prädiktiv für die Mortalität und/oder Anzahl an Exazerbationen [3]. Während Exazerbationen können Biomarker auch zur Steuerung der Therapie dienen: Procalcitonin für die Antibiotikatherapie, die Blut-Eosinophilie gegebenenfalls für die Evaluation einer systemischen Kortikosteroidtherapie. Im stabilen Zustand ist eine Blut-Eosinophilie auch prädiktiv für ein Ansprechen auf inhalative Kortikosteroide. Sputum, Ausatemluft und respirato-

Tabelle 1: Beispiele für potenzielle Marker zur Differenzierung von COPD-Phänotypen.

ANAMNESE/ KLINIK	Exazerbationshäufigkeit Chronische Bronchitis	<i>Blue bloater</i> <i>Pink puffer</i>	Dyspnoe Exposition	Asthma OSAS
FUNKTIONELL	FEV ₁ , Überblähung	6-min-Gehstrecke	Pulmonale Hypertonie	Bronchiale Hyperreagibilität
BILDGEBUNG	Emphysem	Kleine Atemwege	Heterogenität	Bronchiektasen
BIOMARKER	BLUT	Alpha1-Antitrypsin pCO ₂ Neutrophile	Fibrinogen Eosinophile C-reaktives Protein	Proadrenomedullin Surfactant protein D Club cell protein
	SPUTUM	Eosinophile	Neutrophile	ATEMKONDENSAT

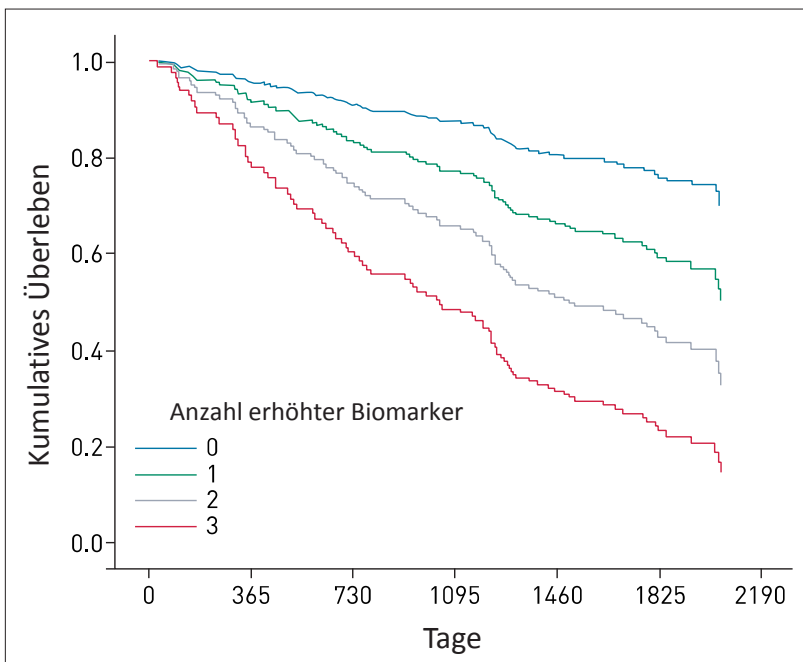


Abbildung 2: Beispiel für die Kombination mehrerer Biomarker zur Vorhersage klinisch relevanter COPD-Endpunkte. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die Anzahl erhöhter Biomarker (Proadrenomedullin, Copeptin, MR-proANP) mit dem Überleben von COPD-Patienten während der nächsten fünf Jahre assoziiert ist. Je mehr Biomarker erhöht waren, umso schlechter war das Überleben. Adaptiert von Stolz et al. [5].

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Daiana Stolz,
MPH, FCCP
Universitätsspital Basel
Klinik für Pneumologie
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
daiana.stolz[at]usb.ch

rische Proben (z.B. bronchoalveoläre Lavage, Schleimhautbiopsien etc.) bieten weitere Marker, die spezifischer für bronchiale Entzündungsprozesse sind. Ähnlich wie beim FEV₁ wird es jedoch kaum mit einzelnen Markern möglich sein, die Komplexität der COPD zu erfassen. Deshalb werden wir auf eine Kombination

von mehreren Parametern angewiesen sein. Die neuen COPD-GOLD-Richtlinien, die mit den Stadien A–D neben FEV₁ auch Dyspnoe und Exazerbationshäufigkeit integrieren, weisen bereits in diese Richtung. Es konnte zudem gezeigt werden, dass einzelne Biomarker (z.B. Proadrenomedullin) existierende Scores wie den BODE-Index (*body-mass, airflow obstruction, dyspnea and exercise capacity index*) verbessern und eine Kombination von Biomarkern das Überleben genauer vorhersagt (Abb. 2).

Blick in die Zukunft

Zukünftige Therapiestrategien werden auf Subgruppen von COPD-Patienten fokussieren. Die Charakterisierung wird neben Lungenfunktionsparametern auch Computertomogramm, Serum-Biomarker und potenziell respiratorische Proben umfassen.

Mithilfe dieser Erkenntnisse erwarten wir einen effizienten und nebenwirkungsarmen Medikamenteneinsatz bei klar definierten COPD-Populationen. Stärker gewichtet soll auch die Behandlung von Komorbiditäten werden. Eine Kombination mehrerer Biomarker wird den Einfluss der Komorbiditäten auf das Überleben der COPD-Patienten besser erfassen können. Das Erfassen des Ansprechens auf eine Behandlung wird ebenfalls durch systemische Marker ermöglicht, so dass individuelle Therapieanpassungen erfolgen können.

Disclosure statement

Daiana Stolz wird vom Schweizerischen Nationalfonds (PPOOP3_128412) unterstützt.

Literatur

- 1 Postma DS, Bush A, van den Berge M. Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2015;385:899–909.
- 2 Agusti A, Sobradillo P, Celli B. Addressing the complexity of chronic obstructive pulmonary disease: from phenotypes and biomarkers to scale-free networks, systems biology, and P4 medicine. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:1129–37.
- 3 Vestbo J, Agusti A, Wouters EFM, Bakke P, Calverley PMA, Celli B, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints Study Investigators. Should we view chronic obstructive pulmonary disease differently after ECLIPSE? A clinical perspective from the study team. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:1022–30.
- 4 Agusti A, Calverley PMA, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Characterization of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res*. 2010;11:122.
- 5 Stolz D, Meyer A, Rakic J, Boeck L, Scherr A, Tamm M. Mortality risk prediction in COPD by a prognostic biomarker panel. *Eur Respir J*. 2014;44:1557–70.

Das Wichtigste für die Praxis

- Einfache diagnostische Kriterien für die COPD suggerieren eine klar umschriebene Erkrankung. In Klinik und Forschung handelt es sich jedoch um ein sehr heterogenes Krankheitsbild.
- Diverse Ursachen sowie vielfältige molekulare und zelluläre Mechanismen führen zu heterogenen Erkrankungen, die wir unter dem Begriff COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) zusammenfassen.
- Der Mangel an gut validierten Markern erschwert, einzelne COPD-Subgruppen voneinander zu trennen sowie die COPD gegenüber anderen Erkrankungen abzugrenzen.
- Wir hoffen, durch eine genauere Unterteilung (Phänotypisierung) COPD-Patienten gezielter und damit erfolgreicher behandeln und dadurch bessere therapeutische Fortschritte erzielen zu können.