

Die COPD im Überblick

THE LANCET

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung wird absehbar – Stichworte Rauchen und Umweltverschmutzung – an Bedeutung zunehmen. Die Diagnose stützt sich heute auf den Nachweis einer expiratorischen Obstruktion. Therapeutisch stehen lang wirkende inhalative Bronchodilatoren und Kortikoide im Vordergrund.

Während der letzten Dekade ist zunehmend klar geworden, dass die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (seltener mit dem deutschen Kürzel COLK, häufiger mit dem englischen COPD benannt) ein weltweit wichtiges medizinisches Problem ist, dessen Ausmasse absehbar noch massiv zunehmen werden. Als Antwort darauf wurde von der WHO und dem US-amerikanischen National Heart, Lung, and Blood Institute die «Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease» (GOLD) gegründet, ein Projekt, dass die spezifischen Behandlungsempfehlungen nach Kriterien der Evidencebased Medicine ordnen, das COPD-Bewusstsein welt-

weit fördern und die Forschung auf diesem bisher eher vernachlässigten Gebiet stimulieren will.

Definition

Frühere Krankheitsdefinitionen der COPD stützten sich auf epidemiologische Kriterien – chronischer Husten und Auswurf während drei Monaten innert zweier Jahre (chronische Bronchitis) – oder pathologische Befunde (Emphysemnachweis), die beim klinischen Management aber wenig hilfreich waren. Die neuere GOLD-Definition legt das ganze Gewicht auf die Verschlechterung des forcierten expiratorischen Volumens (FEV₁) und charakterisiert die COPD als Einschränkung des Atemflusses, die nicht voll reversibel ist. Diese Atemeinschränkung ist in den meisten Fällen progressiv und begleitet von abnormen Entzündungsreaktionen der Lunge auf schädliche Partikel und Gase. Bei uns stammen diese Noxen ganz überwiegend aus dem Zigarettenrauch, in vielen anderen Gebieten der Welt sind aber rauchige Küchen und Wohnräume und die Verbrennung organischer Treibstoffe anzuschuldigen. Entsprechend sind dort auch Frauen häufig betroffen.

Pathophysiologie

Die Obstruktion der Atemwege geschieht bei der COPD durch veränderliche Verengungen, Hypertrophie der glatten Muskelzellen und Fibrose der Bronchiolen sowie Verlust der Lungenelastizität durch das Emphysem. Die krankheitsdefinierende FEV₁-Abnahme ist überwiegend auf die Widerstandserhöhung in den peripheren Atemwegen, zu einem geringeren Teil auf den Elastizitätsverlust zurückzuführen. Zunächst lassen sich drei «Schau-

Merkpunkte (1)

- Die heutige Definition legt das ganze Gewicht auf die Verschlechterung des forcierten expiratorischen Volumens (FEV₁) und charakterisiert die COPD als Einschränkung des Atemflusses, die nicht voll reversibel ist.
- Diese Atemobstruktion ist in den meisten Fällen progressiv und begleitet von abnormen Entzündungsreaktionen der Lunge auf schädliche Partikel und Gase.
- Für die COPD-Empfänglichkeit dürften genetische Faktoren eine sehr wichtige Rolle spielen; hier steht man aber noch am Anfang.
- Rauchverzicht lohnt sich in allen COPD-Stadien; da dies nicht einfach zu erreichen ist, sollten hier alle verfügbaren Mittel eingesetzt werden.
- Die pulmonale Rehabilitation kann in jedem COPD-Stadium eingesetzt werden und ist sehr effektiv; der Therapienutzen verliert sich innert 18 Monaten oft.

plätze» des Geschehens erkennen:

- grosse Atemwege (Trachea und Bronchien): Glanduläre Hypertrophie und Zilienverlust führen zu vermehrtem Husten mit oder ohne Auswurf.
- kleine Atemwege (Bronchiolen): Becherzell-Metaplasie, Hypertrophie

Die COPD im Überblick

Tabelle: **Stadieneinteilung der COPD**

Stadium	Charakteristika
0 (Risiko)	normale Spirometrie; chronische Symptome (Husten, Sputum)
I (leicht)	FEV ₁ /FVK < 70% FEV ₁ ≥ 80% des Erwartungswerts mit oder ohne Symptome (Husten, Sputum)
II (mittelschwer)	FEV ₁ /FVK < 70% FEV ₁ < 80% bis > 50% des Erwartungswerts mit oder ohne chronische Symptome (Husten, Sputum, Dyspnoe)
III (schwer)	FEV ₁ /FVK < 70% FEV ₁ < 50% bis > 30% des Erwartungswerts mit oder ohne chronische Symptome
IV (sehr schwer)	FEV ₁ /FVK < 70%; FEV ₁ < 30%

FEV₁ = forciertes expiratorisches Einsekunden-Volumen
FVK = forcierte Vitalkapazität

der glatten Muskelzellen und Fibrose bewirken einen erhöhten expiratorischen Atemwiderstand

- Alveolen: Verlust der Wände und Kapillaren lassen die Lungenelastizität und die Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid sinken.

Hinzu tritt jedoch noch eine entzündliche Komponente. Studien mit induziertem Sputum oder bronchoalveolärer Lavage haben gezeigt, dass Raucher mit COPD im Vergleich zu solchen ohne Atemwegsobstruktion in diesen Flüssigkeiten mehr Makrophagen und Neutrophile haben, wobei die Makrophagen bei leichter Erkrankung überwiegen. Diese Befunde wurden durch Biopsien und Resektate bestätigt; darüber hinaus liessen sich so auch erhöhte Zahlen von CD8-positiven T-Lymphozyten in der Atemwegswand belegen. Das Ausmass der Atemwegsobstruktion korreliert mit der Anzahl der Entzündungszellen. Bei Asthma überwiegen CD4-positiv T-Lymphozyten; die Entzündung ist bei den beiden Erkrankungen also verschieden, was auch Unterschiede im Ansprechen auf eine Kortikosteroidtherapie erklären könnte. Warum die inhalativen Noxen, besonders der Zigarettenrauch, zu einem Entzündungsprozess führen, ist noch nicht klar. Hypothesen sprechen von einem Ungleichgewicht

zwischen von den Neutrophilen freigesetzten Proteasen und den einen Elastinabbau verhindernden Antiproteasen (wie beim vererbten Alpha₁-Antitrypsin-Mangel) einerseits, von oxidativem Stress durch eingeatmete Rauchkomponenten mit direkter Gewebeschädigung andererseits. Beide Mechanismen könnten auch komplementär wirken.

Für die COPD-Empfänglichkeit dürften genetische Faktoren eine sehr wichtige Rolle spielen. Systematische Studien dazu haben erst begonnen, bisher waren Polymorphismen von spezifischen Genen, die mit dem natürlichen Oxidationsschutz oder der Entzündungskaskade zu tun haben, noch nicht befriedigend auf andere Studienpopulationen übertragbar.

Zunehmend ist klar geworden, dass die COPD nicht auf die Lungen beschränkt bleibt, sondern – zumindest bei fortgeschrittener Erkrankung – auch andere Gewebe in Mitleidenschaft zieht. So haben COPD-Patienten (Frauen und Männer) eine höhere Osteoporoseprävalenz. Viele haben auch einen niedrigen Body Mass Index, der ein unabhängiger Prädiktor der Mortalität ist. Es kommt auch zu Veränderungen in der Skelettmuskulatur, und eine verringerte Muskelstärke geht unabhängig vom Lungenfunktionsstatus mit vermehrter Behandlungsbedürftigkeit einher.

Abklärung

Die Diagnose der COPD basiert auf einer typischen Anamnese mit persistierenden progressiven Symptomen, einem adäquaten Risikofaktor (z.B. Rauchen) und einer bestätigenden Spirometrie.

Hinsichtlich der Reversibilität der Obstruktion durch Bronchodilatoren bestehen zwar dies- und jenseits des Atlantiks unterschiedliche Auffassungen, ein entsprechender Test trägt jedoch nach Auffassung der Autoren ohnehin zur Diagnosestellung nur wenig bei. Eine fehlende Normalisierung darf als Bestätigung der Diagnose gewertet werden. Eine geringgradige Reversibilität, die über willkürlich festgelegte Schwellenwerte hinaus geht, scheint hinsichtlich der Mortalität und auch für das klinische Management wenig aussagekräftig zu sein.

Die derzeitige Stadieneinteilung (*Tabelle*) gibt absichtlich weite Bandbreiten bei den FEV₁-Werten, da die Spirometrie mit der Intensität der Symptomatik nur lose verbunden ist. Zusätzliche Messungen (Diffusionskapazität oder statische Lungenvolumina) erlauben zwar eine bessere Charakterisierung des individuellen Patienten, beeinflussen das Management aber nur selten. Bei FEV₁-Werten unter 30 Prozent des Erwartungswerts ist eine Bestimmung der arteriellen Hypoxämie mittels Blutgasanalyse jedoch wichtig.

Therapie

Hier sind drei Bereiche auseinander zu halten: Prävention der Krankheitsprogression, Management der stabilen COPD und Behandlung von Exazerbationen.

Prävention der Krankheitsprogression

Rauchverzicht frühzeitig im Verlauf einer COPD normalisiert nicht nur die Abnahme der Lungenfunktion, sondern reduziert auch die spätere Mortalität, wie die Elfjahres-Follow-up-Daten der Lung Heart Study gezeigt haben. Ob dies auch für Kranke in fortgeschrittenen COPD-Stadien gilt, ist noch unklar, Exraucher haben jedoch einen besseren Gesundheitszustand als weiterhin

Die COPD im Überblick

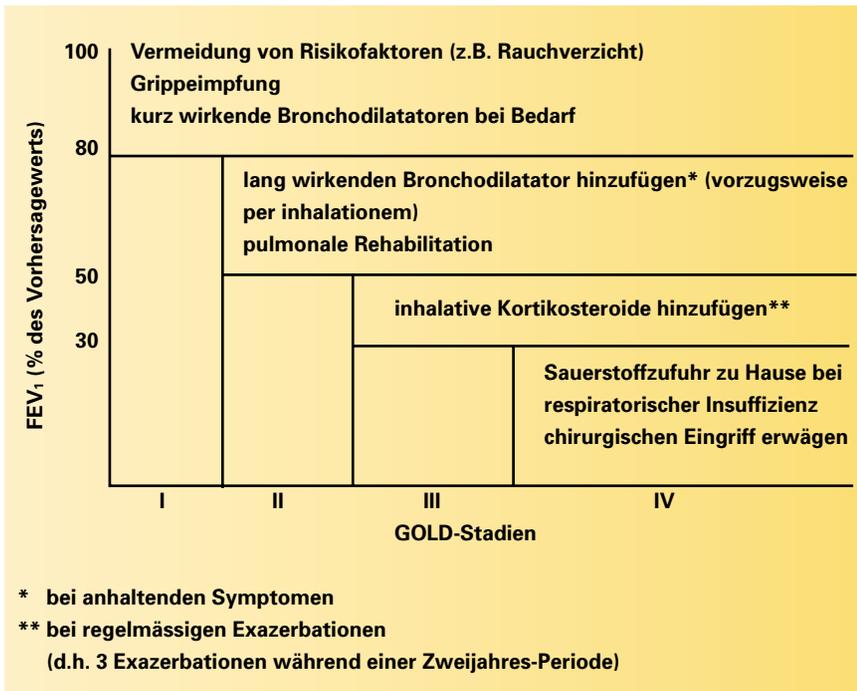


Abbildung: Stufentherapie bei stabiler COPD

rauchende Patienten mit vergleichbar eingeschränkter Lungenfunktion. Da der Rauchverzicht nicht einfach zu erreichen ist, sollten hier alle verfügbaren Mittel eingesetzt werden: organisierte Entwöhnungsprogramme, eine Nikotinersatztherapie und Bupropion (Zyban®). Bupropion erscheint bei COPD-Patienten als viel versprechend, obwohl bisher nur Sechsmo-nats-Follow-up-Daten vorliegen, schreiben die Autoren.

Bei Patienten mit Emphysem und geringer oder fehlender Tabakexposition oder mit frühem Erkrankungsbeginn im Alter von 50 Jahren sind Alpha₁-Antitrypsin-Ersatztherapien ins Spiel gebracht worden, bisher allerdings mit kontroversen Resultaten (eine randomisierte europäische Studie verlief negativ).

Management der stabilen COPD

Heute wird bei stabiler COPD je nach Stadium ein schrittweises Vorgehen empfohlen (Abbildung). Ziele sind dabei immer Symptomkontrolle, Verbesserung der Belastungskapazität und Verhütung von Exazerbationen.

Da die Obstruktion ein konstanter Aspekt der COPD ist, erscheint eine kontinuierliche

effektive Bronchodilatation sinnvoll und ist dank lang wirkender inhalativer Betaagonisten mit vernachlässigbaren Nebenwirkungen oder mittels Anticholinergika durchführbar. Theophylline spielen wegen ihres Nebenwirkungsprofils nur noch eine untergeordnete Rolle als Zusatztherapie. Lang wirkende inhalative Bronchodilatoren gehen mit einem besseren Gesundheitszustand und weniger Exazerbationen einher als viermal täglich inhalierte Anticholinergika. Ob Tiotropium (Spiriva®) lang wirkenden Betaagonisten überlegen ist, bleibt noch unklar, obwohl eine Studie diese Möglichkeit nahe legt.

Inhalative Kortikosteroide werden bei COPD breit eingesetzt, obwohl die wissenschaftliche Basis für dieses Vorgehen nach Ansicht der Autoren umstritten bleibt. Steroide verändern die Rate der Abnahme der Lungenfunktion nicht, verringern aber die Anzahl der Exazerbationen und die Verschlechterung des Gesundheitszustands bei Patienten in schwereren Erkrankungsstadien. Neuere randomisierte kontrollierte Studien belegen hingegen, dass die Zugabe eines Steroids zu einem lang wirkenden Betaagonisten bei Patienten mit FEV₁ unter

50 Prozent und anamnestisch belegten regelmässigen Exazerbationen im Vergleich zu den Monotherapien günstig ist (weniger Exazerbationen, weniger Symptome, besserer Gesundheitszustand, bessere Lungenfunktion).

Die pulmonale Rehabilitation kann in jedem COPD-Stadium eingesetzt werden und ist sehr effektiv. Ein solches Programm führt gewöhnlich zu einer eindrucklichen Verbesserung der Belastungskapazität und des Gesundheitszustands zusammen mit einer Abnahme der Symptome und selbst der Hospitalisationen. Leider verschwinden die günstigen Auswirkungen über die folgenden 18 Monate oft wieder, und auch nicht alle Patienten halten das Rehabilitationsprogramm durch.

Eine Sauerstofftherapie ist Patienten mit schwerer Erkrankung vorbehalten. Bei Patienten mit deutlich erniedrigtem arteriellen Sauerstoffpartialdruck (PaO₂ konstant unter 7,3 kPa) verlängert die Sauerstoffzufuhr am Domizil für täglich mindestens 15 Stunden das Leben. Bei geringeren Hypoxämiegraden ist dieser Nutzen hingegen nicht dokumentiert. Eine intermittierende Sauerstoffgabe wird in den USA gern vor einem Belastungstraining eingesetzt, da sie die Ausdauer verbessert. Für diese Therapie ebenso wie für die Sauerstoffgabe zur Kontrolle akuter Dyspnoeepisoden ist die Evidenz trotz ihrer Beliebtheit eher dünn.

Die Lungenreduktionschirurgie hat viel Aufsehen erregt. Zwei randomisierte kontrollierte Studien sahen eine Verbesserung der Belastungskapazität und des Gesundheitszustands mit Verringerung der Atemlosigkeit bei Alltagsaktivitäten. Eine grosse amerikanische Studie ergab aber ein inakzeptabel hohes chirurgisches Risiko bei Patienten mit massiver Obstruktion und Restriktion oder einem homogenen Bild des Emphysems im Computertomogramm.

Management von Exazerbationen

Als Exazerbation wird heute eine akut beginnende, anhaltende Verschlechterung des Zustands gegenüber dem stabilen Niveau bezeichnet, die über die normalen täglichen Variationen des Befindens hin-

Die COPD im Überblick

ausgeht und eine Änderung der regulären Therapie erfordert.

Im Krankheitsverlauf werden die Exazerbationen vor dem Hintergrund der abnehmenden Lungenfunktion zunehmend belastender. Patienten mit häufigen Exazerbationen haben einen schlechteren Gesamtgesundheitszustand und zeigen eine raschere Abnahme der basalen Lungenfunktion.

Eine vorangegangene virale Infektion ist für rund 30 Prozent der Exazerbationen verantwortlich; bei 30 bis 50 Prozent ist eine bakterielle Infektion nachweisbar. Eine persistierende bakterielle Infektion ist mit einer ausgeprägteren Atemwegsentzündung assoziiert. Patienten mit den Symptomen einer chronischen Bronchitis neigen eher zu Exazerbationen.

Eine prophylaktische Antibiotikagabe ist nicht in der Lage, die Exazerbationshäufigkeit zu reduzieren. Die Grippeimpfung ist hingegen nützlich und sollte COPD-Patienten im Herbst angeboten werden.

Das Management von Exazerbationen stützt sich auf eine Intensivierung der Bronchodilatator-Therapie, Antibiotika bei ausgewählten Patienten sowie auf die Zugabe oraler Kortikosteroide. Antibiotika sind hilfreich bei Zunahme der Dyspnoe und Vermehrung von Volumen und Purulenz des Auswurfs.

Verschiedene randomisierte kontrollierte Studien haben gezeigt, dass orale oder nebulisierte Kortikoide im Vergleich zu Placebo die Verbesserung der Lungenfunktion während einer Exazerbation beschleunigen und dass orale Kortikoide die Hospitalisationsdauer verkürzen. Dazu ist eine orale Behandlung mit 30 mg Prednisolon für sieben bis zehn Tage ausreichend.

Die kontrollierte Sauerstoffgabe ist für hospitalisationsbedürftige Patienten not-

**Merk-
punkte**
(2)

- Heute wird bei stabiler COPD je nach Stadium ein schrittweises Vorgehen empfohlen; Ziele sind dabei immer Symptomkontrolle, Verbesserung der Belastungskapazität und Verhütung von Exazerbationen.
- Eine chronische Sauerstofftherapie ist Patienten mit schwerer Erkrankung vorbehalten.
- Eine prophylaktische Antibiotikagabe ist nicht in der Lage, die Exazerbationshäufigkeit zu reduzieren. Die Grippe-Impfung ist hingegen nützlich und sollte COPD-Patienten im Herbst angeboten werden.
- Antibiotika sind hilfreich bei Zunahme der Dyspnoe und Vermehrung von Volumen und Purulenz des Auswurfs.

wendig. Unnötig hohe Sauerstoffkonzentrationen tragen aber das Risiko einer potenziell gefährlichen Azidose.

Ausblick

Die nächsten fünf Jahre sollten Einsichten in viele für die COPD wichtige Gebiete bringen, hoffen die Autoren.

Die Epidemiologie wird sich verändern, und es ist mit einem ständigen Anstieg der COPD bei Frauen zu rechnen.

Ein besseres Verständnis der pathophysiologischen Veränderungen bei der expiratorischen Obstruktion halten die Autoren für wahrscheinlich und rechnen daher zukünftig mit einfacheren diagnostischen Methoden.

Zunehmen wird der Einsatz der Computertomografie zur Emphysem diagnosis. CT werden auch zur Beseitigung der Unsicherheit hinsichtlich der Wichtigkeit des Emphysems bei Patienten mit fehlender oder geringer Abnormität der Lungenfunktion beitragen.

Eine bessere Einschätzung der Auswirkung der heute verfügbaren Therapien auf die Mortalität wird die Publikation der Ergebnisse der TORCH (Towards a Revolution in COPD Health)-Studie im Jahr 2007 bringen.

Auch die Hoffnung auf neuartige Therapien mit dem Ziel der Entzündungskontrolle darf man weiter hegen, obwohl es viele der neuen Kandidaten nicht durch die klinische Prüfung schaffen.

Für die meisten Patienten, so die Autoren, werden die grossen Fortschritte in der Betreuung aber aus der systematischen Anwendung des bestehenden Wissens in der Therapie und aus der einfachen Verfügbarkeit dokumentierter Therapien hervorgehen.

P.M.A. Calverley, Paul Walker (Department of Medicine, University of Liverpool, Liverpool/UK): Chronic obstructive pulmonary disease. Lancet 2003; 362: 1053–1061. ●

Halid Bas

Interessenlage: Einer der Autoren deklariert, von mehreren Pharmafirmen mit Interessen an der COPD Forschungsgelder erhalten und an Pharmasymposien Vorträge gehalten zu haben.