

Komorbiditäten betreffen fast alle COPD-Patienten

Zur kranken Lunge kommt häufig noch ein krankes Herz

Patienten mit COPD leiden in aller Regel unter vielfältigen Komorbiditäten. Besonders häufig und durch das Rauchen auch ätiologisch verknüpft ist die Kombination von COPD und kardiovaskulärer Erkrankung. Kardiovaskuläre Begleiterkrankungen beeinflussen die Prognose ungünstig und sollten diagnostiziert sowie bei Therapieentscheidungen berücksichtigt werden.

«Häufig ist die COPD die pulmonale Komponente von Multimorbidität», sagt dazu Leonardo Fabbri aus Modena (I) und unterstreicht, dass es in der klinischen Praxis letztlich nicht darum gehe, die COPD, sondern den Menschen mit COPD zu behandeln. Die Komplexität der Komorbiditäten werde nicht zuletzt im Rahmen akuter Exazerbationen offensichtlich. Grundsätzlich sei es schon aufgrund der betroffenen Patientenpopulation naheliegend, dass diese Menschen nicht nur unter pulmonalen Problemen litten. Die meisten Betroffenen seien, so Fabbri, ältere Raucher oder ehemalige Raucher – also eine Population, in der mit hoher Wahrscheinlichkeit beispielsweise mit kardiovaskulären Erkrankungen zu rechnen sei.

Die zahlreichen, aber durchaus unterschiedlichen Komorbiditäten werden zunehmend auch das diagnostische Work-up und die Behandlung der COPD beeinflussen. Fabbri wies in diesem Zusammenhang auf die wachsende Bedeutung der Phänotypisierung in der Diagnostik der COPD hin, das sich nicht nur an pulmonalen, sondern auch an extrapulmonalen Komponenten der Erkrankung orientieren soll. Eine internationale Gruppe veröffentlichte vor wenigen Monaten ein entsprechendes Positionspapier (1). Fabbri: «An diesem Dokument fällt allerdings auf, dass die Phänotypisierung nach wie vor von den pulmonalen Komponenten der Erkrankung ausgeht. Tatsächlich haben wir es aber oft mit Patienten zu tun, die zusätzlich zu ihrer COPD unter schweren Krankheiten wie Herzinsuffizienz oder Diabetes leiden. In solchen Fällen können extrapulmonale Komponenten durchaus im Vordergrund stehen. Wir schauen immer noch zuerst auf die Lunge, letztlich geht es aber um Multimorbidität.» Das hat praktische Konsequenzen. Fabbri unterstrich, dass die verfügbaren Therapien bei COPD nach wie vor in erster Linie auf die Symptomatik ausgerichtet sind und keine krankheitsmodifizierenden Effekte haben. Im Gegensatz dazu könne die Behandlung der Komorbiditäten tatsächlich das Leben der Patienten verlängern.

Behandlung der Nikotinabhängigkeit nicht vergessen!

Die enge Verschränkung von COPD und kardiovaskulärer Erkrankung wurde bereits detailliert beschrieben, und Vorschläge für deren Management gemacht (2). Nicht zuletzt wird in dieser Arbeit ein hohes Mass an Individualisierung der Therapie gefordert, da bei COPD beispiels-

weise Auffälligkeiten des Körpergewichts von Kachexie bis Adipositas beobachtet werden. Besonderes Augenmerk wird auf die Prävention von Exazerbationen gelegt, wozu beispielsweise die Behandlung einer gastroösophagealen Refluxerkrankung sowie das Management kardiovaskulärer Risikofaktoren beitragen können. Fabbri betonte, dass viele der beobachteten Komorbiditäten mit dem Rauchen assoziiert seien und die Behandlung der Nikotinabhängigkeit daher eine wichtige Rolle im Management sowohl der pulmonalen als auch der extrapulmonalen Komponenten der Erkrankung spiele.

Betroffen sind praktisch alle Patienten. So leiden mehr als die Hälfte der Personen mit COPD-Diagnose auch unter einer bestätigten Hyperglykämie und/oder Atherosklerose. Insgesamt gibt es praktisch keinen COPD-Patienten, der keinerlei Komorbiditäten aufweist. Dies hat seine Ursache allerdings auch in der Altersstruktur der COPD-Population. Studien in der Gesamtbevölkerung zeigen, dass im Alter jenseits der 65 Multimorbidität eher die Regel als die Ausnahme ist. Beispielsweise leiden lediglich 3 Prozent der herzinsuffizienten Patienten unter einer isolierten Herzinsuffizienz ohne Komorbiditäten (3). Vor rund einem Jahr wurde in einem Review explizit gefordert, COPD-Patienten auf kardiovaskuläre Erkrankungen zu screenen. Der Review hebt besonders Herzinsuffizienz, ischämische Herzerkrankung und Vorhofflimmern hervor. Betont wird auch, dass Differenzialdiagnosen zwischen COPD und kardialen Erkrankungen bei multimorbiden Patienten schwierig sein können (4).

Häufig bei COPD: Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurfraction

Vor einem ganz besonderen Problem steht man, wenn symptomatische Patienten aus den klassischen Diagnosekriterien herausfallen. Fabbri: «Wir sehen speziell unter Rauchern Patienten mit ausgeprägter Symptomatik, die in der Spirometrie das Diagnosekriterium für die COPD nicht erfüllen.» Diese Menschen benutzten unterschiedliche auf die Atemwege wirkende Medikamente, ohne dass es dafür Evidenz gebe (5). Fabbri: «Das ist das pulmonologische Äquivalent zur Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurfraction.» Im Fall der Herzinsuffizienz hat man dieses Problem insofern gelöst, als sich die Definition der Erkrankung vor allem an der Symptomatik orientiert. Damit kann auch die Herzinsuffizienz mit erhal-

tener linksventrikulärer Auswurfraction (HFpEF) als Herzinsuffizienz diagnostiziert werden. Diese «diastolische» Form der Herzinsuffizienz betrifft mittlerweile fast die Hälfte der Herzinsuffizienzpatienten und kann gegenwärtig nicht behandelt werden. Aus Studien zur Therapie der Herzinsuffizienz werden diese Patienten ausgeschlossen. Dennoch ist der Leidensdruck hoch, zumal die systolische Reserve auch bei HFpEF eingeschränkt ist, was zu reduzierter Belastbarkeit führt (6).

Fabrizi unterstrich, dass die HFpEF aus pneumologischer Sicht besonders bedeutsam sei, zumal COPD-Patienten mit komorbider Herzinsuffizienz mehrheitlich eine erhaltene Auswurfraction aufwiesen. Fabrizio: «Gegenwärtig wissen wir einfach nicht, was wir mit diesen Patienten machen sollen. Man kann Pulmologen jedoch nur empfehlen, sich mit der Diagnostik der Herzinsuffizienz vertraut zu machen. Sie ist etwas komplexer als die Diagnostik der COPD, dabei jedoch durchaus überschaubar.»

Komorbiditäten verschlechtern Prognose

Das britische National Institute for Health and Care Excellence (NICE) legte im vergangenen Jahr einen Entwurf für eine Leitlinie zur Behandlung von Multimorbidität vor (7). Ein aufmerksames Auge bezüglich der Komorbiditäten ist jedenfalls gefragt. Fabrizio: «Je mehr Komorbiditäten vorhanden sind, desto schlechter ist die Prognose.» Allerdings gibt es mittlerweile auch Studiendaten, die zeigen, welche Komorbiditäten sich bei Patienten mit COPD besonders ungünstig auswirken. Es wurden auf Basis der Komorbiditäten fünf COPD-Phänotypen identifiziert, die mit unterschiedlich ausgeprägter Atemwegsobstruktion und unterschiedlichem Gesundheitsstatus in Zusammenhang standen. Dabei waren Anämie und linksventrikuläre systolische Dysfunktion – zumindest dem Trend nach – mit einer höheren Mortalität assoziiert (8). Fabrizio wies auch darauf hin, dass multimorbide Patienten im Fall von Exazerbationen eine schlechtere Prognose aufwiesen, länger hospitalisiert werden müssten und häufiger verstürben (9).

Allerdings sei bei plötzlich exazerbierenden multimorbiden COPD-Patienten oft keineswegs sicher, ob es sich überhaupt um eine Exazerbation der COPD oder vielleicht um eine kardiale Komplikation handle. So zeigte bereits vor einigen Jahren eine Studie, dass jeder zwölfte Patient, der mit einer COPD-Exazerbation hospitalisiert wurde, ein erhöhtes Troponin, Brustschmerzen und EKG-Veränderungen aufwies, die den Kriterien für einen Myokardinfarkt entsprachen. Ob diese Patienten von einer genaueren kardiologischen Abklärung profitieren würden, ist unklar (10). Daher wurde vorgeschlagen, bei hospitalisierten COPD-Patienten die Verläufe von BNP oder NT-proBNP während des Krankenhausaufenthaltes zu überwachen und in die Entscheidung über eine Spitalentlassung einzubeziehen. Dies ist umso wichtiger, als inhalede Steroide die charakteristische Symptomatik des Myokardinfarkts verschleiern können (11).

In jedem Fall erweist sich die Kombination von Herz- und Lungenerkrankung als prognostisch ungünstig. Studiendaten zeigen, dass STEMI-Patienten mit komorbider COPD nach ihrer Entlassung aus dem Krankenhaus eine höhere Mortalität zeigen als Patienten nach STEMI ohne COPD (12). Ob und wie weit die kardiale Morbidität das Risiko, eine COPD-Exazerbation zu entwickeln, erhöht, wird gegenwärtig diskutiert. Fabrizio wies in diesem Zusammenhang auf aktuelle, im Rahmen des diesjährigen ESC-Kongresses präsentierte Daten hin, die einen günstigen

Effekt einer antiinflammatorischen Therapie mit Canakinumab auf eine Subpopulation kardiologischer Risikopatienten zeigen (13). Derartige Strategien könnten sich in Zukunft auch bei COPD als hilfreich erweisen. Fabrizio: «Das ist die Art von Therapien, die uns bei multimorbiden Patienten weiterhelfen könnten, weil sie den zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismus – die Entzündung – beeinflussen. Solange wir jedoch auf entsprechende Evidenz warten, sollten wir jede einzelne Komorbidität entsprechend den jeweiligen Guidelines behandeln.» In einer am diesjährigen ATS-Kongress (American Thoracic Society) präsentierte Arbeit wurde gezeigt, dass ein individualisiertes, von einem Case-manager unter Einbeziehung des Hausarztes geleitetes und auf Komorbiditäten fokussiertes Präventionsprogramm das Risiko von COPD-Exazerbationen signifikant reduzieren kann (14).

Betablocker bei COPD eher hilfreich als schädlich

Multimorbidität bedeutet in der Regel auch Multimedikation. Und daraus können sich in der Behandlung von COPD-Patienten spezielle Probleme ergeben. Insbesondere kardiologische und pulmonologische Therapien zeigen tendenziell gegenseitige Beeinflussung und Antagonisierung. Bisweilen gebe es allerdings auch Überraschungen, wie Prof. Claus Vogelmeier aus Marburg ausführte. Das betreffe beispielsweise die Wirkung von Betablockern. Denn obwohl diese eine den bei COPD indizierten LABAs entgegengesetzte Wirkung ausübten, dürften sie dennoch zu einer Reduktion der Mortalität bei COPD-Patienten führen. Dies legen zumindest retrospektive Daten aus Kohortenstudien nahe. So zeigen Daten aus einer schottischen Verschreibungsdatenbank eine günstige Wirkung der Betablocker auf die Mortalität, unabhängig von der pulmonologischen Medikation (15). Vogelmeier betont allerdings, dass zu dieser Frage Daten aus randomisierten, kontrollierten Studien rar seien. Eine solche Studie, die in einem Kollektiv von COPD-Patienten mit dem Endpunkt Reduktion von Exazerbationen den Betablocker Metoprolol mit Placebo vergleicht, läuft gegenwärtig.

Widersprüchliche Daten zu Statinen

Für die Statine wären aufgrund ihrer antiinflammatorischen Effekte eher günstige Wirkungen auf COPD-Patienten zu erwarten. Vogelmeier wies darauf hin, dass Statine unter anderem proinflammatorische Zytokine senkten, neutrophile Inflammation bremsen und im Skelettmuskel entzündungshemmend wirkten (16). Auf Basis dieser



Take Home Messages

- Komorbiditäten sind bei fast allen COPD-Patienten vorhanden.
- Die Differenzialdiagnose zwischen COPD und kardialen Erkrankungen kann bei multimorbiden Patienten schwierig sein.
- Während die Atemwegsobstruktion lediglich symptomatisch behandelt werden kann, stehen für viele Komorbiditäten lebensverlängernde Therapien zur Verfügung.
- Eine COPD-Exazerbation kann klinisch mit einem Myokardinfarkt verwechselt werden.
- Betablocker dürften das Risiko von COPD-Exazerbationen reduzieren. Kontrollierte Studien fehlen allerdings noch.
- Die Überblähung der Lunge bei COPD hat direkten, mechanischen Einfluss auf das Herz und dürfte zum kardialen Risiko beitragen.

Befunde wurde Simvastatin in der Prävention von COPD-Exazerbationen gegen Placebo untersucht. Die Studie STATCOPE zeigte jedoch keine Wirksamkeit des Statins in dieser Indikation (17). Vogelmeier hat allerdings Zweifel, zumal das Ergebnis von STATCOPE in klarem Widerspruch zu den Resultaten grosser Kohortenstudien steht. Beispielsweise wurde in der Copenhagen General Population Study eine deutliche Reduktion von COPD-Exazerbationen durch Statine gezeigt (18). Diese Studie lieferte jedoch zugleich auch eine Erklärung für das negative Ergebnis der STATCOPE-Studie. Denn in der Subgruppe mit sehr schwerer COPD und keinen kardiovaskulären Komorbiditäten brachten Statine keinen Vorteil. Vogelmeier: «Von der Studie STATCOPE waren alle Patienten ausgeschlossen, die eine Indikation für eine Statintherapie hatten.»

Einfluss von COPD-Medikamenten auf kardiale Parameter

Den potenziell günstigen Effekten kardiologischer Medikamente auf COPD-Patienten stehen zumindest potenziell kardiologische Toxizitäten der COPD-Medikation gegenüber. Vogelmeier nennt in diesem Zusammenhang vor allem Theophyllin, das lebensbedrohliche Arrhythmien verursachen kann: «Wir wissen heute, dass man hohe Theophyllinkonzentrationen vermeiden sollte. In alten Studien aus den 1990er-Jahren sehen wir auch eine Zunahme der plötzlichen Herztode unter Theophyllin. Wir sind uns allerdings nicht sicher, ob das unter aktuellen Gegebenheiten noch immer gilt.»

Hinsichtlich der übrigen COPD-Medikamente kann Entwarnung gegeben werden. Auf Basis einer Post-hoc-Analyse der TORCH-Studie wurde sogar vermutet, dass die Kombination von LABA und ICS kardiovaskuläre Ereignisse verhindern könnte. Diese Hypothese wurde in der Studie SUMMIT prospektiv überprüft. Die Studie brachte keinen Erfolg. Sowohl im Hinblick auf die Mortalität als auch auf kardiovaskuläre Endpunkte wurden keine Unterschiede zwischen der Placebo- und der Verumgruppe gefunden (19).

Für Tiotropium wurde in einer Sicherheitsanalyse der UPLIFT-Studie ebenfalls eine Reduktion des Risikos kardialer Events (insbesondere von Myokardinfarkten) gefunden. Hier brachte die Spurensuche neue Erkenntnisse. Vogelmeier: «Wir gehen hier weg von der Inflammation und hin zur Mechanik. Es gibt Hinweise, dass die Überblähung der Lunge Druck auf den linken Ventrikel ausübt. Die Lungenfunktion hat also unmittelbaren Einfluss auf verschiedene Parameter der linksventrikulären Funktion. Das kann zu Arrhythmien und zum plötzlichen Herztod führen. Allein durch Veränderungen der Thoraxmechanik könnte man also das kardiale Risiko von COPD-Patienten reduzieren.» Tatsächlich konnte in einer kontrollierten

Studie demonstriert werden, dass eine Behandlung mit LABA/ICS bereits nach kurzer Zeit Einfluss auf die Funktion der Ventrikel, der Vorhöfe und der Lungengefässe hat (20). Die klinische Bedeutung dieser Beobachtungen muss in weiteren Studien erhoben werden.

Reno Barth

Quelle: Symposium «COPD and comorbid cardiovascular diseases» am 27. Jahreskongress der European Respiratory Society (ERS), 9. September 2017 in Mailand.

Referenzen:

1. Agustí A et al.: What does endotyping mean for treatment in chronic obstructive pulmonary disease? *Lancet* 2017; 390(10098): 980–987.
2. Vanfleteren LEGW et al.: Management of chronic obstructive pulmonary disease beyond the lungs. *Lancet Respir Med* 2016; 4(11): 911–924.
3. Barnett K et al.: Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet* 2012; 380(9836): 37–43.
4. Roversi S et al.: Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Diseases. An Urgent Need for Integrated Care. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194(11): 1319–1336.
5. Woodruff PG et al.: Symptoms in Smokers with Preserved Pulmonary Function. *N Engl J Med* 2016; 375(9): 896–897.
6. Borlaug BA et al.: The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol* 2014; 11(9): 507–515.
7. NICE: Multimorbidity: clinical assessment and management. www.nice.org.uk/guidance/ng56
8. James BD et al.: Does Mortality Differ Between Comorbidity Phenotypes in Patients with Advanced COPD? Präsentiert am ATS 2017.
9. Adler D et al.: Comorbidities and Subgroups of Patients Surviving Severe Acute Hypercapnic Respiratory Failure in the Intensive Care Unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196(2): 200–207.
10. McAllister DA et al.: Diagnosis of myocardial infarction following hospitalisation for exacerbation of COPD. *Eur Respir J* 2012; 39(5): 1097–1103.
11. Contoli M et al.: Inhaled corticosteroid/long-acting bronchodilator treatment mitigates STEMI clinical presentation in COPD patients. *Eur J Intern Med* 2017; pii: S0953-6205(17)30318-7 (epub vor print).
12. Campo G et al.: Impact of COPD on long-term outcome after ST-segment elevation myocardial infarction receiving primary percutaneous coronary intervention. *Chest* 2013; 144(3): 750–757.
13. Ridker PM et al.: Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med* 2017; 377(12): 1119–1131.
14. Rose L et al.: Program of Integrated Care for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Multiple Comorbidities (PIC COPD+): A Randomized Controlled Trial. Präsentiert am ATS 2017.
15. Short PM et al.: Effect of beta blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *BMJ* 2011; 342: d2549.
16. Young RP et al.: Pharmacological actions of statins: potential utility in COPD. *Eur Respir Rev* 2009; 18(114): 222–232.
17. Criner GJ et al.: Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD. *N Engl J Med* 2014; 370(23): 2201–2210.
18. Ingebrigtsen TS et al.: Statin use and exacerbations in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2015; 70(1): 33–40.
19. Vestbo J et al.: Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10030): 1817–1826.
20. Stone IS et al.: Lung Deflation and Cardiovascular Structure and Function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193(7): 717–726.