# Expertentreffen obstruktive Atemwegserkrankungen: Messen und Bewerten der COPD*

## Expert Meeting Obstructive Airway Disease Measuring and Evaluating in COPD

**Autoren** J. Lorenz[1], R. Bals[2], R. Ewert[3], C. P. Heussel[4,5], H. U. Kauczor[5,6], W. Randerath[7], G. Steinkamp[8], H. Watz[9], H. Worth[10]

**Institute** Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet.

**Bibliografie**
**DOI** http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1392787
Pneumologie 2015; 69: 521–533
© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0934-8387

**Korrespondenzadresse**
***Prof. Dr. med. Joachim Lorenz***
Klinik für Pneumologie, Internistische Intensivmedizin, Infektiologie und Schlafmedizin
Klinikum Lüdenscheid
Paulmannshöher Straße 14
58515 Lüdenscheid
Joachim.lorenz@klinikum-luedenscheid.de

## Zusammenfassung

Die folgenden Beiträge einer Expertentagung im Februar 2015 behandeln die Erfassung und Bewertung der vielfältigen Dimensionen der COPD. Diese komplexe Erkrankung greift nicht nur in die Atemmechanik und den pulmonalen Gasaustausch ein. Es folgen Beeinträchtigungen der Atemmuskulatur und der kardiopulmonalen Interaktionen. Im Verlauf der Erkrankung bildet die Lunge eine zunehmende Last von Inflammation und Mikroben. Letztlich ergeben sich daraus systemische Effekte auf die Muskulatur und den Stoffwechsel.

Die Beiträge untersuchen die Wertigkeit unterschiedlichster Endpunkte in der klinischen Forschung. Quantifizierbare Kenngrößen der Atemmechanik, des Gasaustausches, der körperlichen Belastbarkeit und zirkulierende Biomarker verbessern die Messbarkeit von Effekten bei Interventionen. Aber wissen wir in einem biologischen Sinn, was sie bedeuten? Wie weit helfen Erkenntnisse über Teilaspekte der Erkrankung in der prognostischen Beurteilung?

Umgekehrt sind integrative Endpunkte wie Lebensqualität, Dyspnoe oder die spontane körperliche Aktivität auf ihren Ursprung und ihre Bedeutung zu untersuchen. Als neue Dimension wird der klinische Beitrag von morphologischen Befunden im HRCT und MRT analysiert.

## Abstract

This report gives an overview on the contributions presented in an expert meeting in February, 2015. They deal with the analysis and evaluation of the multiple dimensions of COPD. This complex disease not only interferes with pulmonary mechanics and gas exchange, but also with cardiopulmonary crosstalk and the ventilator pump. A bulk of inflammatory and microbial activity develops during the progression of disease. As a consequence, systemic effects on muscles, metabolism and psyche develop.

The sections consider the value of multiple endpoints in clinical research. Quantifiable parameters of lung mechanics and gas exchange, of exercise tolerance and biomarkers improve the measurability of effects in interventions. However, do we really know in a biological sense what we are measuring? What conclusions can we draw in terms of prognosis?

Vice versa, we have to look into the origin and meaning of integrative endpoints e.g. quality or life, dyspnoea and spontaneous physical activity. As a new dimension, the clinical significance of morphological findings in HRCT and MRT is analyzed.

## Überblick

### (Joachim Lorenz)

Zur Gewinnung von Erkenntnissen über Mechanismen von Naturphänomenen hat die empirische Forschung vielfältige Instrumente entwickelt. In der Medizin geht es dabei, neben der Erforschung der Krankheitsursachen, häufig um die Bedeutung von Symptomen, Befunden, Diagnose- oder Therapieverfahren für den Krankheitsverlauf. Bis zur Mitte des letzten Jahrhunderts waren neue medizinische Erkenntnisse meist das Ergebnis sorgfältiger Beobachtung des Patienten und seiner Krankheit. Seitdem hat die Analyse der molekularen Basis von Krankheiten fruchtbare Hypothesen als Grundlage für diagnostische und therapeutische Interventionen geliefert. In der Prüfung dieser Hypothesen gelten prospektiv durchgeführte Interventionsstudien mit rando-

* Sponsor: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG.



Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

misierter Patientenzuordnung und Vergleich gegenüber einer Kontrollgruppe, die sich ausschließlich durch das Fehlen der Intervention unterscheidet, als Goldstandard. Zum Ausschluss kontaminierender Einflussfaktoren werden die Prüfkollektive durch zahlreiche Ausschluss- und Einschlusskriterien gereinigt. Durch dieses Verfahren wird meist ein erheblicher Anteil – bis über die Hälfte – der inkludierten Merkmalsträger von der Analyse ausgeschlossen.

Randomisierte kontrollierte Studien hinterlassen ein zunehmendes Unbehagen. Es entsteht der Verdacht, dass die methodenbedingte Fokussierung auf die Prüfung einer oder weniger Hypothesen die Identifizierung signifikanter Begleitmerkmale verhindert. Außerdem: Handelt es sich bei dem extrahierten Effekt vielleicht – aufgrund des rigiden Studiendesigns – um ein Artefakt, das wenig mit dem wirklichen Leben zu tun hat? Es fällt auch auf, dass von Hypothesen freie Beobachtungen immer wieder zu bedeutenden Ergebnissen geführt haben. Zum Beispiel führte die zufällig bemerkte Wachstumshemmung in einer Bakterienkultur nach Verunreinigung durch Schimmelpilze dank Alexander Fleming zur Entwicklung der Betalaktam-Antibiotika [1]. Ein aktuelleres Beispiel: Die auffallend hohe Einnahmetreue der Probanden in einer Therapiestudie zur arteriellen Hypertonie mit einem, in dieser Indikation unwirksamen, Phosphodiesterase-Inhibitor mündete in die medikamentöse Therapie der erektilen Dysfunktion [2].

Ein Blick auf die Geschichte der Naturwissenschaften zeigt, dass sie immer in der Konkurrenz zwischen unvoreingenommener Beobachtung einerseits und dem Hypothesen-basierten Experiment andererseits stand [3]. In der ersten modernen Forschungsakademie der Geschichte, der im Jahr 1660 gegründeten Royal Society in London, konkurrierten seit Beginn beide Antipoden miteinander: Der Experimentator Robert Boyle (1627 – 1691), der Pneumologie durch das Boyle'sche Gesetz bekannt, prüfte die Hypothese einer vitalen Bedeutung von Sauerstoff in der Luft: „Eine Maus in einer geschlossenen Kammer, in der eine Kerze brennt, stirbt in demselben Augenblick, wie die Kerze erlischt" [4]. Seinem Widersacher, dem Beobachter Robert Hooke (1635 – 1703), gelang durch die Betrachtung von dünnen Schnitten aus Flaschenkork über ein selbst gebautes Mikroskop die Erstbeschreibung der Zelle als Baustein des Lebens [5]. Von unmittelbarem Einfluss auf den derzeitigen Wissenschaftsbetrieb blieb eine Debatte zweier in die USA emigrierter Philosophen aus dem sogenannten „Wiener Kreis" des Positivismus (1922 – 1936): Rudolf Carnap [6]: „There is a continuum which starts with direct sensory observations and proceeds to enormously complex, indirect observations", und Karl Popper [7]: „The solution of the problem of induction: the method of proposing bold hypotheses, and exposing them to the severest criticism, in order to detect where we have erred". In dieser Debatte blieb bis jetzt Karl Popper, der Deduktivist, von weit größerem Einfluss.

Der Stand der klinischen Forschung zur COPD spiegelt recht genau das Ergebnis des Wettstreites von Experimentatoren und Beobachtern wider. Heute stehen viele randomisierte kontrollierte Studien über die Wirksamkeit antiinflammatorisch und bronchodilatativ wirksamer Medikamente oder andere Interventionen zur Verfügung. Daneben erfolgten wichtige grundlagenorientierte Untersuchungen zur Ätiologie und Pathogenese. Es fehlen aber weitgehend systematische Beobachtungen über die natürliche Entwicklung der Erkrankung und ihre Einflussfaktoren. Erst in neuester Zeit haben sich neue Formen der klinischen Forschung, nicht zuletzt unter dem Eindruck der Schwächen eindimensionaler Hypothesen-getriebener Intervention entwickelt: Prospektiv untersuchte Patientenkohorten werden im Hinblick auf ein weites Feld von möglichen Einflussfaktoren über einen Zeitraum von Jahren sorgfältig und ohne Intervention verfolgt [8, 9]. Es ist absehbar, dass, in Abhängigkeit von der Fragestellung, beide Ansätze erfolgreich sein können.

Vor diesem wissenschaftstheoretischen Hintergrund behandeln die Beiträge unserer Tagung, die im Februar 2015 stattfand, sehr unterschiedliche Dimensionen der COPD. Sie untersuchen gemeinsam die Frage, wie die Wertigkeit der vielfältigen Endpunkte in der klinischen Forschung zu beurteilen ist. Quantifizierbare Parameter der Atemmechanik, des Gasaustausches, der körperlichen Aktivität und der Belastbarkeit und zirkulierende Biomarker verbessern die Auswertbarkeit von Effekten. Aber wissen wir in jedem Fall, was wir im biologischen Sinn damit messen? Wie weit helfen Messergebnisse über Teilaspekte der Erkrankung in der Beurteilung der Krankheitsprognose? Als neue Dimension wird der klinische Beitrag von Schnittbilduntersuchungen der Lunge als Biomarker der COPD analysiert. Die Autoren freuen sich, wenn ihre Beiträge die Diskussion um die Frage, „Womit bringen wir die klinische Erforschung der COPD vorwärts?", stimulieren können.

## Messen und Bewerten: Belastbarkeit

## (Ralf Ewert)

Die COPD ist eine obstruktive Ventilationsstörung, verbunden mit den klinischen Kardinalsymptomen Husten, Auswurf und Dyspnoe. Hinter dieser Definition verbirgt sich jedoch keine homogene Erkrankung. Das in Deutschland übliche Lungenfunktionskriterium FEV1/VC < 70 % (postbronchodilatorisch) unterscheidet sich zudem von dem andernorts verwendeten Kriterium FEV1/FVC. Jedoch gibt es keine Hinweise dazu, ob dies ohne oder unter Medikation erfolgen soll oder inwiefern Komorbiditäten berücksichtigt werden sollen.

Bei einem relevanten Anteil der Betroffenen ist die Obstruktion „zu gering", um die GOLD-Kriterien zu erfüllen [8]. Hier liegt die FEV1 zwar unter 80 % des Sollwertes, die Ratio FEV1 /FVC ist mit > 70 % jedoch unauffällig. Diese Patienten gelten als „nicht klassifiziert". Umgekehrt bleibt in der Definition unberücksichtigt, dass bei Gesunden ab dem 50. Lebensjahr die untere Normgrenze für den FEV1 /FVC-Quotienten unter 70 % liegt. Dadurch kommt es in dieser für COPD wichtigen Altersgruppe zu einer Überdiagnose [9]. Alles in allem trifft die gültige COPD-Definition auf etwa 8 bis 10 % der über 40-jährigen Personen in Deutschland zu.

### Dyspnoe und Mortalität

Die FEV1 ist nur schwach mit der 5-Jahres-Mortalität assoziiert [10]. Demgegenüber diskriminieren integrative Parameter wie die MRC-Dyspnoe-Skala deutlich besser. Hier ergaben sich Mortalitätsraten von etwa 10 % bei Dyspnoe Grad II über 65 % bei Grad IV bis zu fast 100 % bei Grad V. In einer bevölkerungsbasierten Analyse berichteten Studienteilnehmer erst dann häufiger über Atemnot, wenn eine höhergradige Obstruktion bestand und ihre FEV1-Werte unterhalb von 1,2 l lagen [11].

Der Verlauf der COPD lässt sich mit integrativen spiroergometrischen Parametern deutlich besser darstellen als mit der postbronchodilatatorischen FEV1 [12]. Während letztere bei Männern mit mittelschwerer bis schwerer COPD über 5 Jahre keinen linearen Abfall zeigte, fielen die maximale Sauerstoffaufnahme und das maximale Atemminutenvolumen im selben Zeitraum signifikant ab. Auch die Überlebensrate unterschied sich signifi-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

kant zwischen Patienten mit höherer maximaler Sauerstoffaufnahme (>995 ml/min) und solchen mit geringen Werten (<654 ml/min) [13]. Nach diesen Daten wäre es eigentlich sinnvoll, in der pneumologischen Praxis die wenig relevante wiederholte Messung der FEV1 durch solche integrativen Messwerte abzulösen.

Bei der Interpretation der Studiendaten zur Mortalität müssen auch methodische Aspekte berücksichtigt werden. Während mit univariaten Analysen diverse Krankheitsparameter mit der Sterblichkeit korrelierten, ergaben sich mit multivariaten Analysen ganz andere und je nach Modell unterschiedliche Resultate [13]. Als relevant verblieben Leistungsfähigkeit und Alter, während die Diffusionskapazität und andere Lungenfunktionsparameter keine Signifikanz mehr zeigten.

## Integrative Indizes

Um die Prognose der COPD einzuschätzen, eignen sich integrative Indizes besser als einzelne Lungenfunktionswerte. In den BODE-Index gehen vier Kriterien ein: die FEV1, der 6-Minuten-Gehtest, die MRC-Dyspnoe-Skala und der Body Mass Index [14]. Pro Parameter werden 0 (normal) bis 3 Punkte vergeben. Je höher die Punktzahl (maximal 10), desto größer die Mortalität. Andere Autoren modifizierten diesen Index und ersetzten den 6-Minuten-Gehtest durch die maximale Sauerstoffaufnahme [15, 16]. Damit erreicht man eine noch bessere Differenzierung [17].

## Muskulatur

Die Muskulatur beeinflusst die Leistungsfähigkeit entscheidend. In der Sportmedizin werden sogar Muskelbiopsien entnommen, um Informationen über die Muskulatur zu erhalten. Weniger invasiv sind CT- (oder MRT-) Untersuchungen, die im Oberschenkelquerschnitt den Anteil von Fettgewebe in Relation zur Muskulatur bestimmen. Bei COPD war ein höherer Anteil von Fettgewebe allerdings nur schwach mit reduzierter Leistung im 6-Minuten-Gehtest oder im Shuttle walk test assoziiert [18]. Solche Verfahren tragen daher kaum zum Erkenntnisgewinn in der klinischen Praxis bei, sondern sind eher für wissenschaftliche Fragestellungen geeignet

## Mechanismen der Dyspnoe

Die wegen der Überblähung bei COPD eingeschränkte Atemmechanik führt schon in Ruhe zu einer verringerten inspiratorischen Kapazität [19]. Unter Belastung nimmt die IC dann noch einmal stark ab. Dies hängt auch mit der Funktion des Zwerchfells als wichtigstem Atemmuskel zusammen. Bereits bei leichter COPD ist eine größere neuronale Stimulation des Zwerchfells erforderlich als bei Gesunden [19]. Eine stärkere körperliche Belastung führt außerdem bei COPD früher zur Atemnot.

Selbst bei gesunden Personen findet man Unterschiede zwischen den Geschlechtern bei der Wahrnehmung von Dyspnoe: Bei identischer körperlicher Belastung berichten Frauen früher über Atemnot als Männer [20]. Dies könnte mit einer physiologischerweise unterschiedlichen neuronalen Zwerchfellansteuerung zu tun haben [21].

## Systemvaskuläre Veränderungen

Die Muskulatur als Endorgan benötigt zum Funktionieren genügend Sauerstoff. Ist durch eine Herzinsuffizienz die Durchblutung eingeschränkt, führt dies zur Beeinträchtigung der muskulären Leistungsfähigkeit. Große Meta-Analysen haben ergeben, dass bei bis zu 50% der COPD-Patienten zusätzlich eine Herzinsuffizienz besteht. Verglichen mit Kontrollpersonen, hatten COPD-Patienten eine geringere Durchblutung der großen Arbeitsmuskulatur an der Wade [22]. Noch stärker reduziert war die Durchblutung, wenn zusätzlich eine Herzinsuffizienz bestand.

## Relevanz der Komorbidität

Zusätzliche Erkrankungen kommen bei COPD-Patienten häufig vor. In einer holländischen Untersuchung hatten mehr als 60% der Betroffenen zwischen 3 und 5 Komorbiditäten [23]. Daraus ergeben sich wiederum ganz unterschiedliche Phänotypen der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung. Große Kohortenstudien zeigten, dass bei weiter fortgeschrittener Erkrankung Komorbiditäten wie Diabetes, Hypertension und kardiovaskuläre Erkrankungen deutlich häufiger auftreten [24]. Die Hazard Ratio für die Mortalität war bei Gold III/IV-Patienten gegenüber Gesunden etwa dreimal höher. Kamen kardiovaskuläre Erkrankungen hinzu, ergab sich sogar ein 9-fach höheres Risiko. Demnach ist bei diesen Komorbiditäten nicht die COPD ausschlaggebend für die Mortalität, sondern vor allem die Begleiterkrankungen.

## Funktionsteste

Für die Anwendung in der Praxis ist der 6-Minuten-Gehtest gut geeignet. Er ist einfach, gut standardisiert und erlaubte in Studien weltweite Vergleiche. Sonderformen wie der ISWT (incremental shuttle walking test) oder der ESWT (endurance shuttle walk test) werden vor allem im Rahmen des Therapiemonitoring und der Rehabilitation angewendet.

Die Spiroergometrie liefert komplexe Daten mit hoher Sensitivität. Allerdings ist sie weniger gut standardisiert, zeit- und kostenaufwendig und nicht überall verfügbar. Die prognostische und diagnostische Stratifizierung von COPD-Patienten kann mit spiroergometrischen Parametern recht zuverlässig erfolgen [25]. Wichtig sind hier die Parameter zur Ateminsuffizienz und zur globalen Leistungsfähigkeit.

Im Unterschied zu diesen 1-Punkt-Messungen wird versucht, mit kleinen Messgeräten kontinuierlich über den Tag die körperliche Aktivität zu erfassen. Schrittzähler sind zwar einfach und motivieren den Patienten gut, ihre Ergebnisse sind jedoch stark fehlerbehaftet. Bei Akzelerometern besteht keine gute Korrelation zum Energieverbrauch der Patienten. Der Goldstandard zur Messung des Energieverbrauchs, die Doubly Labeled Water Methode, erfasst den gesamten Energieverbrauch. Bei COPD kann dieser wegen der vermehrten Atemarbeit erhöht sein. Dann wird die eigentlich interessante körperliche Aktivität mit dieser Methode nicht zuverlässig erfasst.

**Fazit**

Zum Messen der Belastbarkeit sollten je nach Fragestellung unterschiedliche Parameter herangezogen werden. Für die Prognose entscheidend ist die Frage nach dem Ausmaß der Dyspnoe, das mit skalierten Instrumenten gut erfasst werden kann. Geht es um die genauere Bestimmung des Schweregrades der Erkrankung, eignen sich integrative Parameter gut, vor allem die maximale Sauerstoffaufnahme. Möchte man Veränderungen unter therapeutischen Interventionen zeigen, sind Belastungstests bei 70–80% der maximalen Leistungsfähigkeit besonders aussagekräftig. Der 6-Minuten-Gehtest korreliert gut mit der maximalen Sauerstoffaufnahme und kann daher als Substitut für die Spiroergometrie angesehen werden. Zahlreiche Parameter, die sich in der Sportmedizin bewährt haben, liefern bei COPD-Patienten keine aussagekräftigen Ergebnisse.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

## Einfluss von Exazerbationen auf das Überleben ▼ (Winfried J. Randerath)

### Definition der Exazerbation

Für die Bewertung von Forschungsergebnissen zu COPD-Exazerbationen ist entscheidend, welche Definition der Exazerbation die Wissenschaftler zugrunde gelegt haben. Früher galt eine ausschließlich symptomorientierte Definition: Unter einer Exazerbation verstand man die Zunahme oder das neue Auftreten von Husten und oder Giemen und die Veränderung des Sputums [26]. Experten der GOLD-Initiative erweiterten im Jahr 2000 die Definition um eine Veränderung der Medikation [27]. Diese geänderte Definition hatte entscheidenden Einfluss auf die darauf folgenden Forschungsergebnisse. So wurde die Prävalenz von Exazerbationen vor dem Jahr 2000 mit 2 – 3 pro Patient und Jahr angegeben. In den letzten 15 Jahren sank diese Zahl dagegen auf nur 1,5 – 0,8 pro Jahr [28].

In der neuesten Version des GOLD-Papiers (Update 2015) wurde die Schweregradeinteilung aufgrund der Exazerbationen noch einmal verändert: Neben ≥ 2 Exazerbationen (Symptomatik + Therapieveräderung) definiert auch ≥ 1 Exazerbation, die zur Hospitalisation führt, die Gruppe C oder D [29].

### Beziehung zwischen Exazerbation und Überleben

Die große Mehrzahl der Studien zum Überleben wählten die Exazerbation als Ausgangspunkt für das Beobachtungsintervall. Die entsprechenden Kaplan-Meier-Survivalkurven zeigen regelhaft einen kontinuierlichen Abfall des Überlebens mit der Zeit. Im ersten Jahr nach Exazerbation liegt das kumulative Überleben bei etwa 0,6 [30].

Eine entscheidende Frage ist, inwiefern die Überlebenszeit nach Exazerbation ursächlich durch die respiratorische Verschlechterung bedingt ist. Suissa et al. werteten in einer Kohortenstudie 50 000 Todesfälle aus dem kanadischen Gesundheitssystem aus [31]. Unmittelbar nach einer schweren Exazerbation war die Sterblichkeit deutlich erhöht: Innerhalb der ersten Krankheitswoche lag sie bei 40 von 100 000 Fällen pro Tag und in den ersten drei Monaten bei 5 pro 100 000 pro Tag. Insgesamt waren 50 % der Patienten nach 3,6 Jahren und 75 % nach 7,7 Jahren verstorben. Eine Meta-Analyse zum Überleben nach akuter Exazerbation wertete 6 Studien mit Nachbeobachtungszeiten von mindestens 1,5 Jahren aus [32]. Hier lag die Krankenhaus-Mortalität bei knapp 7 % und die Sterblichkeit innerhalb von 3 Monaten bei 15 %. Dabei ließ sich eine anfängliche „kritische Phase“ von der darauf folgenden „stabilen Phase“ unterscheiden. Wenn die kritische Phase mathematisch herausgerechnet wurde, lag die Letalität für das Einzelereignis zwischen 11 % und 19 %, also deutlich höher als die Krankenhaus-Letalität.

Was sind die Konsequenzen der Exazerbation, und worin ist die in der Folgezeit erhöhte Mortalität begründet? Die Lungenfunktion bleibt nach dem Ereignis für Tage bis Wochen gegenüber der stabilen Phase erniedrigt. Selbst nach 35 Tagen zeigten nur 75 % der Patienten eine vollständige Erholung ihres Peak flows [33]. Eine Subgruppe von Patienten mit drei oder mehr Exazerbationen pro Jahr zeigte einen signifikant beschleunigten Abfall der FEV1 von 40 ml pro Jahr im Vergleich zu der Gruppe mit selteneren Exazerbationen (FEV1-Verlust 32 ml pro Jahr) [34].

### Risikofaktoren und Komorbiditäten

Bestimmte Komorbiditäten beeinflussen ebenfalls die Überlebensrate. Myokardinfarkte treten nach Exazerbation etwas häufiger auf, wie Auswertungen großer Datenbanken zeigen. Waren bestimmte Biomarker wie NT-proBNP oder Troponin T bei der Aufnahme ins Krankenhaus erhöht, war die Mortalität bei diesen COPD-Patienten signifikant höher [35]. In einem systematischen Review, der 37 Studien mit knapp 190 000 Patienten einschloss, betrug die langfristige 2-Jahres-Mortalität 31 % [36]. Die Autoren identifizierten diverse Risikofaktoren: Die Todesrate war höher bei stärkerer pulmonaler Einschränkung, höherem Alter, erniedrigtem Body Mass Index, bei Herz- oder Nieren-Insuffizienz oder bei Patienten mit Malignomen. Eine andere multivariate Analyse wies zusätzlich auf den Einfluss häufigerer COPD-Exazerbationen hin [37].

Die kurzfristige Krankenhaus-Mortalität nach Aufnahme wegen COPD-Exazerbation war signifikant höher bei Patienten mit erniedrigtem pO2 und erhöhtem pCO2 [30].

### Häufige Exazerbationen

Die Zeitintervalle zwischen wiederholten Exazerbationen wurden in einer kanadischen Untersuchung von Ereignis zu Ereignis immer kleiner [31]. Außerdem bestanden klare Unterschiede zwischen Männern und Frauen: Die zweite Exazerbation trat bei Männern durchschnittlich 4,4 Jahre nach der 1. Exazerbation auf, während es bei Frauen im Mittel 7,1 Jahre dauerte, bis ein weiteres Ereignis auftrat. Auch das Lebensalter spielte eine Rolle, denn bei Patienten unter 75 Jahren betrug das Zeitintervall bis zur darauffolgenden Exazerbation nur 3,9 Jahre im Vergleich zu 13,2 Jahren bei älteren Personen.

Nach einer spanischen Publikation zeigten sich klare Unterschiede im Überleben je nachdem, wie viele zusätzliche Exazerbationen die Patienten durchmachten [38]. Von den Patienten ohne weitere Exazerbation lebten nach 5 Jahren noch 78 %, während die Überlebenswahrscheinlichkeit im selben Zeitraum nur bei 50 % bzw. 30 % lag, wenn im Beobachtungszeitraum 1 – 2 bzw. 3 Exazerbationen aufgetreten waren. Seit dieser Untersuchung spricht man vom Phänotyp des „Frequent exacerbators“.

In einer aktuellen Auswertung der mehr als 2000 ECLIPSE-Studienpatienten wurden 41 Variablen einer Cluster-Analyse unterzogen [Rennert SI et al. Ann ATS. 2015. 201403 – 125OC]. Es ergaben sich 13 Hauptfaktoren aus den Bereichen Symptome, klinische und Lungenfunktionsbefunde sowie Entzündungsmarker. Es gelang der Forschergruppe, fünf unterschiedliche Cluster (A bis E) zu differenzieren. Die schlechteste Prognose mit einer Mortalität von 12 – 13 % innerhalb von 3 Jahren hatten die Cluster C und D, also Patienten mit deutlicher systemischer Entzündung und Komorbiditäten bzw. Patienten mit der niedrigsten FEV1, einem schweren Emphysem und der höchsten Rate an Exazerbationen und Hospitalisationen. Hier spielten Exazerbationen offenbar eine wichtige Rolle für die Prognose.

Eine post-hoc-Analyse mit dem primären Endpunkt Exazerbation erfolgte bei 7300 Patienten aus der POET-Studie [39]. Bei den 63 % Patienten ohne Exazerbation traten 1,7 Todesfälle pro 100 Patienten-Jahre auf, während die Mortalität bei Patienten mit mindestens einer schweren Exazerbation dreimal höher war.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

### Therapie und Überleben

Ob die veränderte COPD-Therapie einen Einfluss auf das Überleben hat, wurde in mehreren großen Studien erfasst. In der TORCH-Studie wurde die Behandlung mit Salmeterol, Fluticason oder die Kombination beider Substanzen mit Placebo verglichen. Die 3-Jahres-Mortalität hing in erster Linie vom GOLD-Krankheitsstadium und von der Einschränkung der FEV1 ab [40]. In der UPLIFT-Studie war die Wahrscheinlichkeit einer Exazerbation unter Tiotropium signifikant geringer als unter Placebo [41]. Außerdem zeigte das Per-Protocol-Kollektiv einen etwas geringeren Anteil von Todesfällen unter Tiotropium (14,4 %) als unter Placebo (16,3 %).

Eine Hyperkapnie scheint ein Risikofaktor für frühes Versterben zu sein, insbesondere auch für die Krankenhaus-Mortalität [42]. Die Therapie mit nicht-invasiver Beatmung führte zu einem erheblichen Überlebensvorteil: Im Vergleich zur Kontrollgruppe mit einer 33 %-igen 1-Jahres-Mortalität verstarben nur 12 % der NIV-Patienten im selben Zeitraum [43]. Zudem mussten beatmete Patienten seltener stationär behandelt werden.

**Fazit**

Exazerbationen beeinflussen den Krankheitsverlauf und die Prognose der COPD entscheidend. Dies gilt über die akute Krankenhausperiode hinaus. Je häufiger Exazerbationen im Langzeitverlauf auftreten, desto höher ist die Mortalität der Patienten. Als Marker für eine schlechte Prognose erwiesen sich systemische Inflammation, Komorbiditäten, schlechtere Lungenfunktion und eingeschränkte Lebensqualität. Mit adäquater Therapie kann es gelingen, die Zahl von Exazerbationen zu reduzieren und damit die Überlebensprognose insgesamt zu verbessern.

## Biomarker bei COPD – wie wertvoll sind sie?

▼

### (Robert Bals)

Biomarker sind objektiv messbare Parameter, die normale oder pathologische biologische Prozesse sowie pharmakologische Antworten auf medikamentöse Interventionen anzeigen können. Der Begriff bezieht sich nicht ausschließlich auf Substanzen, die im Blut gemessen werden. Vielmehr können auch Lungenfunktionswerte oder Parameter aus der Bildgebung Biomarker sein. Eine besondere Bedeutung haben Biomarker für klinische Studien, wenn sie dort als Endpunkt genutzt werden.

Für die chronisch obstruktive Lungenerkrankung fehlen bisher zuverlässige Biomarker. Ideal wären Biomarker, die als Akutparameter dienen können, wie beispielsweise das Troponin bei Patienten mit Thoraxschmerz zur Diagnose des akuten Koronarsyndroms. Auch Langzeitparameter wären bei COPD wünschenswert, die darüber Auskunft geben, wie gut die chronische Erkrankung langfristig eingestellt ist, ähnlich wie es das HbA1C beim Diabetes mellitus reflektiert.

Schließlich ist die gute Qualität des jeweiligen Tests wichtig. Sensitivität und Spezifität sollen hoch sein, und verlässliche Grenzwerte für den Normbereich müssen bekannt sein. Jedes neue diagnostische Verfahren muss gegen den Goldstandard evaluiert werden.

### Beispiele für Biomarker in der Pneumologie

Bei Patienten mit Pneumonie wurden unterschiedliche Biomarker miteinander verglichen. Neben etablierten Laborwerten wie Leukozytose und CRP wurde besonders das Procalcitonin sorgfältig evaluiert, auch in der Arbeitsgruppe des Referenten. Es ergab sich jedoch kein großer Zusatznutzen durch das Procalcitonin. Bei Patienten, die mit ambulant erworbener Pneumonie stationär aufgenommen werden müssen, zeigt eine Hyperglykämie ein erhöhtes Mortalitäts-Risiko an [44].

Als Biomarker für das Mesotheliom hat sich das Fibulin-3 herausgestellt [45]. Die Fibulin-3-Konzentration im Plasma war nicht nur gegenüber gesunden Kontrollpersonen stark erhöht, sondern auch gegenüber Personen mit Asbest-Exposition. Die ROC (Receiver Operating Characteristics)-Kurve ergab für Sensitivität und Spezifität Werte über 95 %, sodass dieser Parameter bei der Mesotheliom-Diagnostik durchaus hilfreich ist.

### Biomarker bei COPD

Der Pneumologe wünscht sich je nach Krankheitsstadium unterschiedliche Biomarker für COPD. Hilfreich wäre ein Biomarker, der die Empfänglichkeit einer Person für die chronisch obstruktive Lungenerkrankung anzeigt. Bei Neudiagnose einer COPD wäre ein prognostischer Biomarker nützlich, der eine Stratifizierung erlaubt und das Ansprechen auf die Therapie vorhersagt. Bei Patienten mit akuter Verschlechterung würde ein nützlicher Biomarker beispielsweise die Differenzialdiagnose zwischen COPD-Exazerbation und Lungenembolie erleichtern oder das Ansprechen auf eine Antibiotikatherapie vorhersagen.

Hinsichtlich der genetischen Disposition für COPD wurden bereits zahlreiche Marker untersucht. Abgesehen vom Alpha-1-Antitrypsin identifizierten die Forscher bisher kein Kandidatengen mit klinischer Bedeutung, wie eine Übersichtsarbeit zeigte [46]. Bei Patienten mit stabiler COPD wurden die Serumkonzentrationen des CRP mit unterschiedlichen Schweregrad-Parametern für obstruktive Lungenerkrankung verglichen [47]. Es zeigten sich beispielsweise signifikante Korrelationen zum Sauerstoffpartialdruck und zum 6-Minuten-Gehtest.

Im Rahmen der ECLIPSE-Studie wurden diverse Auswertungen zu Biomarkern publiziert. Der neuere Biomarker CC-16 im Serum war wenig hilfreich [48]. Eine andere Auswertung analysierte 34 unterschiedliche Biomarker im Serum [49]. Von den wenigen Parametern, die überhaupt mit der klinischen Situation korrelierten, war das Fibrinogen am vielversprechendsten. In einer weiteren Studie erwies sich lediglich das Interleukin-6 als hilfreicher zusätzlicher Parameter, um die Mortalität bei COPD-Patienten abzuschätzen [50].

Relativ aktuell sind Analysen zum Parameter RAGE („receptor for advanced glycation end-products“) [51]. Reduzierte Serumkonzentrationen korrelierten mit einer stärkeren neutrophilen Inflammation der Atemwege.

Ein neuer Marker in der bronchoalveolären Lavage-Flüssigkeit korrelierte bei COPD stark mit der FEV1, und zwar der Plazenta-Wachstumsfaktor PlGF („placenta growth factor“) [52]. Eine Kombination der drei Parameter Adrenomedullin, Arginin-Vasopressin und atriales natriuretisches Peptid korrelierte besser mit der Mortalität bei COPD als jeder der einzelnen Parameter [53].

### Bildgebung und Lungenfunktion

Mit CT-Bildgebung war es möglich, bei COPD-Patienten funktionelle Störungen der kleinen Atemwege und Überblähungszonen nachzuweisen [54]. Beim Alpha-1-Antitrypsin-Mangel gilt die

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

mit CT-Densitometrie bestimmte Lungendichte als allgemein akzeptierter Endpunkt für Studien.
Auch bei der Lungenfunktionsdiagnostik gibt es neue Entwicklungen. Der Lung Clearance Index (LCI), der mit der Multiple Breath Washout Methode unter Verwendung von Stickstoff als Tracergas gemessen wird, war bei COPD-Patienten gegenüber gesunden Kontrollen deutlich erhöht. Der LCI könnte hilfreich sein, um eine beginnende COPD früh zu erfassen.

**Fazit**

Um bessere Biomarker für die COPD zu finden, sind komplexere Ansätze erforderlich. Genetische Analysen in Kombination mit Informationen zum klinischen Schweregrad erscheinen vielversprechend. Auch das Mikrobiom der Lunge wird aktuell genauer erforscht. So zeigte sich, dass systemische Entzündungsprozesse mit einem Übergang von bakteriellen Lipopolysacchariden ins Blut assoziiert sein können. Für die Atherosklerose konnte gezeigt werden, dass bestimmte Veränderungen im Mikrobiom des Darms mit Atherosklerose-Symptomen assoziiert waren [55].
Im Rahmen des Kompetenznetzes COSYCONET werten Forscher in Deutschland derzeit zahlreiche Biomaterialien, Metabolome und Proteome aus. Ein Ziel dieses Projekts besteht darin, zukünftig bessere Biomarker für die COPD zu identifizieren.

## Parameter für die Krankheitskontrolle

▼

(H. Worth)

Das Ziel der Betreuung von COPD-Patienten liegt darin, die Krankheit optimal zu kontrollieren und damit auch ihre Progression zu verlangsamen. Dabei geht es sowohl um die aktuelle Situation als auch um den weiteren Verlauf und die Prognose. Kenngrößen für die aktuelle Kontrolle sind vor allem die Symptome des Patienten, seine körperliche Belastbarkeit, Aktivität und Lebensqualität. Auch die Lungenfunktion ist wichtig. Bei Verlauf und Progression der Erkrankung geht es um Anzahl und Schwere von Exazerbationen, den Verlust von Lungenfunktion mit der Zeit und um Nebenwirkungen von Medikamenten. Studien verwenden als starken Parameter die Mortalität.
Welche klinischen Parameter zur Erfassung des Krankheitsstatus sinnvoll sind, hängt entscheidend vom Bezugssystem und vom Bewerter ab (**Tab. 1**). Für Patienten sind Symptome am wichtigsten. Der behandelnde Arzt orientiert sich an der Lungenfunktion, an Exazerbationen und an Nebenwirkungen. Aus der Sicht von Zulassungsbehörden spielen vor allem Lungenfunktionswerte und Exazerbationen eine Rolle. Die Perspektive des IQWIG bzw. G-BA ist dagegen vor allem bezogen auf den Patienten, und man betrachtet primär Symptome, Exazerbationen, Lebensqualität und Mortalität. Demgegenüber werden Lungenfunktionswerte als Surrogatparameter bewertet. Bei neuen Substanzen geht es um den Vergleich mit bereits auf dem Markt befindlichen Alternativen.

**Tab. 1** Relevanz klinischer Endpunkte für verschiedene Bewerter.

| Klinische Endpunkte |
|---|
| **Relevanz** für verschiedene Bewerter unterschiedlich<br>– **Patient:** Symptome am wichtigsten<br>– **Behandelnder Arzt:** Symptome, (Lungenfunktion), Exazerbation, UAW<br>– **Zulassungsbehörden:** Lungenfunktion, Exazerbation, (Vergleich: Placebo, Komparator) je nach Wirkprinzip des Medikaments<br>– **IQWIG/G-BA:** Symptome, Exazerbationen, Lebensqualität, Mortalität; Vergleiche: auf dem Markt befindliche Alternativen |

### Die DACCORD-Studie

In Deutschland werden derzeit mehr als 6000 COPD-Patienten in dem DACCORD-Register erfasst („Die ambulante Versorgung mit langwirksamen Bronchodilatatoren: COPD-Register in Deutschland"). Die Teilnehmer erfüllen die Kriterien für die Aufnahme in das Disease Management Programm COPD, müssen mindestens 40 Jahre alt sein und werden eingeschlossen, wenn ihre Therapie mit antiobstruktiven Medikamenten neu eingestellt oder umgestellt wird.
Die vorwiegenden Symptome dieser Kohorte sind Dyspnoe (86 %), Husten (66 %) und eingeschränkte Belastungstoleranz (56 %). Leicht erkrankte und schwer kranke Personen unterscheiden sich in ihrer Symptomatik deutlich, denn Patienten mit einem CAT-Score über 30 geben viel häufiger eine eingeschränkte Belastbarkeit, Ruhedyspnoe und Brustschmerzen an als gesündere Gruppen. Hinsichtlich der Tagesrhythmik berichten die meisten Teilnehmer vorwiegend tagsüber und morgens über Beschwerden, während abends oder nachts bei weniger als 5 % der Patienten Symptome auftreten. Im Gegensatz zu diesen Resultaten hatte eine frühere Fragebogen-Auswertung ergeben, dass die Mehrzahl der Patienten am frühen Morgen die meisten Beschwerden hatte, und dass auch abends und nachts viele Symptome angegeben wurden [56]. Die Abgrenzung der verschiedenen Tagesabschnitte kann jedoch methodisch schwierig sein.
In der Gesamtkohorte des DACCORD-Registers hatten 26 % der Patienten in den 6 Monaten vor Einschluss in die Studie eine Exazerbation. In der Subgruppe von 538 Patienten mit einem CAT-Score über 30 waren es mit 47 % deutlich mehr.

### Schweregrade der COPD

Die aktuelle GOLD-Leitlinie verwendet eine Vierfeldertafel, um COPD-Patienten nach ihrem Risiko in die Gruppen A bis D einzuteilen. Kriterien sind FEV1, Exazerbationen und Symptome, die mit Fragebögen erhoben werden [29]. Auf der x-Achse der Vierfeldertafel werden zwei unterschiedliche Kriterien verwendet: der modifizierte MRC-Score, der lediglich das Ausmaß der Dyspnoe erfasst, und der CAT-Score, der in stärkerem Maße die Alltagssymptomatik quantifiziert. Je nachdem, welches der beiden Systeme verwendet wird, ergibt sich für die DACCORD-Patienten mit der schlechtesten Langzeitprognose ein unterschiedliches Bild: Mit dem CAT-Score werden im Vergleich zum mMRC-Score deutlich mehr Patienten in die Gruppen D (46 % versus 35 %) und B (44 % und 27 %) eingeordnet. Diese Unterschiede sind beim Ableiten von Therapieempfehlungen zu berücksichtigen.
Die deutschen Registerdaten zeigen ferner, dass schwere COPD-Stadien häufiger aus schlechten Lungenfunktionsergebnissen resultieren als aus häufigen Exazerbationen.

### Erfassen von Exazerbationen

Die Rate an Exazerbationen hängt entscheidend davon ab, wie diese Ereignisse erfasst werden. Die ATTAIN-Studie untersuchte die Häufigkeit mit zwei verschiedenen Messlatten: Entweder befragte der Arzt seinen Patienten nach Symptomen und aktueller Therapie, oder der Patient führte täglich ein elektronisches Tage-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

buch („EXACT“) und registrierte darin seine Beschwerden [57]. In den meisten Ländern wurden mindestens doppelt so viele Exazerbationen registriert, wenn die Eintragungen im elektronischen Tagebuch zugrundegelegt wurden. Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wurden damit ebenfalls besser sichtbar. Ein anderes wichtiges Ergebnis war, dass die „nicht dem Arzt berichteten“ Exazerbationen sich auf die Änderung der Lebensqualität und der FEV1 auswirkten. Daher erscheint es sinnvoll, diese Parameter in zukünftigen Studien zu berücksichtigen.

### Wirksamkeit der COPD-Therapie

Mit aufwendigen statistischen Verfahren wie der Netzwerk-Metaanalyse können Forscher Medikamentenwirkungen von Substanzen miteinander vergleichen, die nicht direkt in klinischen Kopf-an-Kopf-Studien getestet wurden. Ein aktueller Vergleich von COPD-Medikamenten ergab, dass unterschiedliche LAMAs, nämlich Tiotropium, Aclidinium und Glycopyrronium, ähnlich große Effekte auf das Verhindern von Exazerbationen haben [58].

Zur Indikation von inhalativen Kortikosteroiden haben Agusti et al. einen neuen Vorschlag publiziert, der komplett ohne Lungenfunktionswerte auskommt [59]. Die Bronchodilatatoren werden nach der Symptomatik der Patienten gesteuert. Kommen häufigere Exazerbationen hinzu, werden inhalative Steroide verordnet.

Daten des DACCORD-Programms zeigen, dass die aktuelle COPD-Therapie in Deutschland nicht den GOLD-Empfehlungen entspricht: In den Stadien A und B werden über 30 % der Patienten mit ICS behandelt, und immerhin 10 % der Gruppe A erhalten sogar eine Dreifachtherapie aus LABA, LAMA und ICS. Beim Schweregrad D besteht die größte Übereinstimmung mit den Leitlinienempfehlungen, und in dieser Gruppe erhalten 31 % der Patienten eine Triple-Therapie.

Im Update der GOLD-Empfehlungen aus 2015 wird über die Evidenz für Kombinationen aus LABA und LAMA berichtet [29]. Kombinationen verbessern die Lungenfunktion stärker als eine Monotherapie mit einem Bronchodilatator. Allerdings sind Effekte auf patientenrelevante Endpunkte („Patient related outcomes“, PRO) beschränkt. Inwiefern eine LABA-LAMA-Kombination die Häufigkeit von Exazerbationen stärker reduzieren kann, ist noch nicht klar.

### Bewertung des Nutzens einer Medikation aus der Sicht des IQWIG

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen hat im Jahr 2014 ein Gutachten zur Bewertung des Zusatznutzens von Indacaterol/Glycopyrronium im Vergleich zu Tiotropium plus Formoterol herausgegeben. Bewertet wurde ausschließlich die QUANTIFY-Studie, eine randomisierte, klinische Studie über 6 Monate mit gut 900 Patienten [60]. Als primärer Endpunkt wurde die Lebensqualität ausgewertet, gemessen am SGRQ, und als sekundäre Endpunkte galten Symptome, Exazerbationen und Medikamenten-Nebenwirkungen. Vor der Analyse überprüften die IQWIG-Autoren, ob die Patienten Leitlinien-gerecht behandelt worden waren. Da 41 % der Patienten entgegen der Therapieempfehlungen mit ICS behandelt wurden, kamen sie für die Auswertung nicht in Frage. Wichtig ist auch, dass die Nationale Versorgungsleitlinie aus dem Jahr 2005 als Maßstab galt. Die Analyse ergab für die Kenngröße Transition Dyspnea Index (TDI) einen geringen Zusatznutzen von Indacaterol/Glycopyrronium für Patienten der Stufe II sowie für Stufe III mit ≤ 2 Exazerbationen. Schwerer erkrankte Personen profitierten beim TDI stärker von dieser Kombination als von Tiotropium/Formoterol. Für Lebensqualität (gemessen mit dem SGRQ) und Mortalität wurde dagegen kein Zusatznutzen festgestellt. Nebenwirkungen zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungskombinationen.

Für eine andere Medikamenten-Kombination, Umeclidinium/Vilanterol, stellten die IQWIG-Autoren keinen Zusatznutzen fest.

### Kombination von Endpunkten in Studien

In der Kardiologie werden schon seit vielen Jahren mehrere Endpunkte kombiniert, um den Nutzen neuer Medikamente zu beschreiben. Ein Beispiel aus der Pneumologie ist eine Studie an mehr als 12 000 COPD-Patienten, die mit Roflumilast oder mit Placebo behandelt wurden [61]. Es ging um den Einfluss des Phosphodiesterase-IV-Hemmstoffs auf die Häufigkeit von Herzinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulären Tod. Der kombinierte Endpunkt MACE trat unter Roflumilast um 35 % seltener auf als unter Placebo. Nicht bei allen einzelnen Endpunkten ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen. Am größten war der Vorteil beim nicht-tödlichen Herzinfarkt. Es erscheint lohnenswert, kombinierte Endpunkte auch für pneumologische Studien zu berücksichtigen.

**Fazit**

Aus Sicht des Patienten sind die Symptome Atemnot, Husten und Auswurf wesentliche Kontrollparameter für die Therapieeinstellung, die auch mit dem mMRC- oder CAT-Score ermittelt werden können. Zusätzlich sind Zahl und Schwere der Exazerbationen relevant. Mit dem CAT-Score werden im Vergleich zum mMRC-Score mehr Patienten in die Gruppe D (sehr schwere COPD) nach den aktuellen GOLD Empfehlungen eingruppiert. Schwere COPD-Stadien resultieren häufiger aus schlechten Lungenfunktionsergebnissen als aus häufigen Exazerbationen.

## Messen und Bewerten mit Bildgebung

▼

(Hans-Ulrich Kauczor und Claus Peter Heussel)

### Imaging-Biomarker

Unter Imaging-Biomarkern versteht man „mit bildgebenden Verfahren erfassbare anatomische, physiologische, biochemische oder molekulare Parameter für die Erkennung bestimmter Pathologien“ [89, 90]. Sie sind wenig oder gar nicht invasiv und können Pathologien früh erkennen. Die Bildgebung zeigt sowohl die Lokalisation als auch die Ausprägung der Erkrankung an. Besonders wertvoll ist die bildbasierte Phänotypisierung von COPD-Patienten. In klinischen Studien werden Biomarker aus der Bildgebung benutzt, um Patienten zu stratifizieren. Bildgebung kann auch Zeit und Kosten sparen. Herausforderungen bestehen vor allem in der Standardisierung und Quantifizierung dieser Biomarker. Die Kriterien müssen validiert sein und definitionsgemäß angewendet werden. Strahlenbelastung und Speicherung der Daten sind weitere wichtige Aspekte.

### Bildgebung zur radiologischen Phänotypisierung

Mit der Bildgebung lassen sich zwei COPD-Phänotypen unterscheiden: der Emphysemtyp, bei dem die Destruktion des Parenchyms im Vordergrund steht, und der Atemwegstyp, bei dem vor

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

allem verdickte Atemwegswände und Obstruktion gesehen werden. Beide Gruppen unterscheiden sich in ihrem klinischen Bild und in der Prognose, und auch das Ansprechen auf medikamentöse Therapie ist unterschiedlich.

## Biomarker für Lungenemphysem

Für das Lungenemphysem wurden unterschiedliche Biomarker erarbeitet. Äquivalent zur totalen Lungenkapazität (TLC) kann das Lungenvolumen berechnet werden. Dazu werden alle Pixel mit einer Dichte unter −200 Hounsfield Units (HU) als belüftete Areale gewertet. Als Emphysem zählen Bereiche mit einer Dichte unter −950 HU. Das Volumen dieser Bezirke wird quantifiziert. Setzt man dieses in Bezug zum Gesamtvolumen aller Pixel, ergibt sich der Emphysem-Index EI, der in der Literatur auch als „low attenuation area percent under −950" (LAA%−950) bezeichnet wird. Bei lungengesunden Personen kommen solch niedrige Dichtewerte nur sehr vereinzelt vor, hier ist der Emphysemindex demnach <5%. Für Studien herangezogen wurde der Parameter der 15. Dichte-Perzentile, PD15: Sie gibt den Dichtewert in HU an, unter dem 15% aller Lungenareale liegen, und ist robuster gegenüber technischen Einflussfaktoren als LAA%−950.

Auch heute noch wertvoll ist ein vergleichsweise einfacher Ansatz, nämlich die semi-quantitative Angabe zum Ausmaß des Emphysems: Der Radiologe beschreibt die Überblähung in sechs Kategorien mit den Grenzwerten, 0%, 1–5%, 6–25%, 26–50%, 51–75%, und >75% der Gesamtfläche [91]. Nutzt man Software zur quantitativen Messung emphysematöser Bezirke, können Parameter wie Emphysemindex, mittlere Lungendichte und 15. Perzentile berechnet werden. Mit diesen objektiven Messergebnissen stimmen die semi-quantitativen Angaben recht gut überein, wenngleich es an den Kategorie-Grenzen schwierig werden kann.

Eine sehr wichtige Frage, nämlich die nach der Verteilung des Emphysems, kann mit der Bildgebung gut dargestellt werden. So beginnt bei Rauchern das Emphysem typischerweise (aber nicht immer) in den Oberlappen. Mit CTs vor und nach chirurgischer Lungenvolumenreduktion kann der Therapieerfolg quantifiziert werden. Vormals überblähte Lungenbezirke stellen sich postoperativ nicht mehr dar, und Parameter wie Emphysemvolumen und Emphysemindex gehen zurück.

Möchte man wissen, wie die unterschiedlich großen Emphysemzonen über die Lunge verteilt sind, können Emphysemcluster berechnet werden. Damit werden kleine, mittelgroße und große Emphysembezirke in unterschiedlichen Farben dargestellt, sodass ihre Verteilung in der Lunge gut erkennbar wird (**Abb. 1**).

Eine lobäre Analyse des Emphysemvolumens ist hilfreich, wenn chirurgische oder bronchoskopische Interventionen geplant sind. Die Lungenlappen werden unterschiedlich farbig dargestellt, und die Verteilung des Emphysems über die einzelnen Lungenlappen wird differenziert [62].

Bei COPD-Patienten im GOLD-Stadium I sind Emphysembezirke vorwiegend im Oberlappen lokalisiert: In dieser Gruppe lag der Quotient des Emphysems im Oberlappen im Verhältnis zum Unterlappen bei durchschnittlich 1,55. Demgegenüber hatten schwerer kranke Patienten im Stadium III eine Ratio von 1,05, d. h. gleichmäßig ausgeprägte Emphysemzonen in den Ober- und Unterlappen [63].

## Biomarker für Atemwege

Bei der Beurteilung der Atemwege werden primär die Bronchialgenerationen 3 bis 6 betrachtet, denn diese sind mit Bildgebung gut darstellbar. Man bestimmt die Fläche des Bronchiallumens,

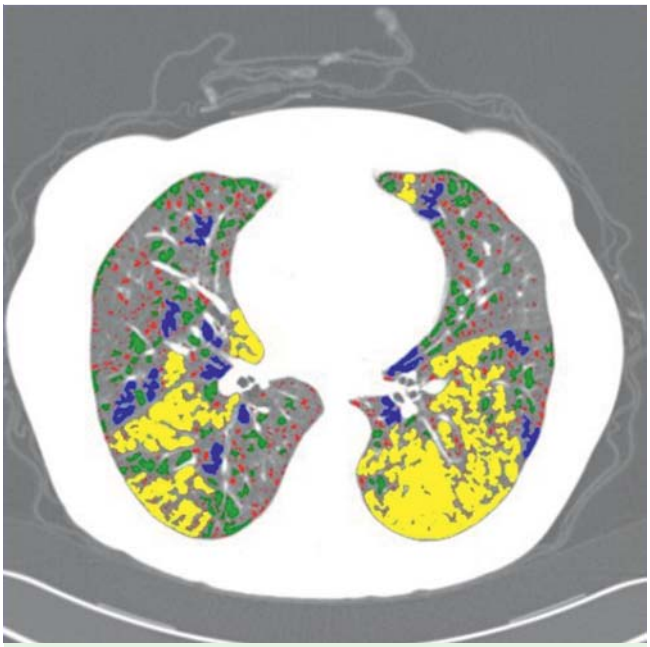

**Abb. 1** Farbkodierte Clusteranalyse der Emphysemverteilung: große Emphysemcluster (gelb) betont in den Unterlappen, mittelgroße Emphysemareale (blau und grün) sowie kleine Cluster (rot) in allen Lappen.

die Dicke bzw. Fläche der Bronchialwand (PI10), den Gesamtdurchmesser und den prozentualen Anteil der Wand (WA%). Bis zum subsegmentalen Bereich erlauben die Messwerte zur Wanddicke noch vernünftige Aussagen. Dagegen sind weiter peripher gelegene Bronchialwände im Verhältnis zur Schichtdicke des CT zu dünn und verschwinden im „Rauschen" der Messung. Normalwerte zur Wanddicke für die einzelnen Abschnitte wurden bei gesunden Probanden erhoben.

Der Durchmesser des Bronchiallumens nimmt von der 1. bis zur 4. Bronchusgeneration linear von etwa 20 bis auf rund 5 mm ab, während zwischen 6. und 14. Generation praktisch keine Unterschiede mehr messbar sind [64]. Im Verhältnis zum Gesamtdurchmesser des Bronchus hat die Wand normalerweise eine Dicke von 20% oder weniger. Bei Bronchodilatation macht das Bronchuslumen über 70% vom Ganzen aus [65].

Eine in Heidelberg etablierte Methode besteht in der rechnerischen Segmentierung des Tracheobronchialbaums. In dieser skelettähnlichen Ansicht des Bronchialbaums werden die Zentrallinie und die Verzweigungspunkte („branching points") identifiziert, zwischen denen die Messungen in einer Ebene orthogonal zur Zentrallinie erfolgen kann. Dabei wird der gesamte Abschnitt zwischen zwei branching points gemessen, zum Beispiel über 1 cm, und anschließend der Mittelwert gebildet. Bis in den subsegmentalen Bereich hinein können Flächen und Wanddicken gemessen werden. Als stabiler Parameter hat sich die Wanddichte eines Bronchus mit einem inneren Lumenumfang von 10 mm erwiesen (PI10).

Da die kleinsten Atemwege der Lungenperipherie im CT nicht darstellbar sind, wird als indirektes Maß das Air trapping gemessen. Dazu werden zusätzlich Bilder in Exspiration ausgewertet. Dabei werden andere Grenzwerte verwendet, z. B. −856 HU anstelle der beim Emphysem gebräuchlichen −950 HU-Grenze. Auch das Verhältnis der in Inspiration bzw. in Exspiration gemessenen mittleren Lungendichte wird ausgewertet.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

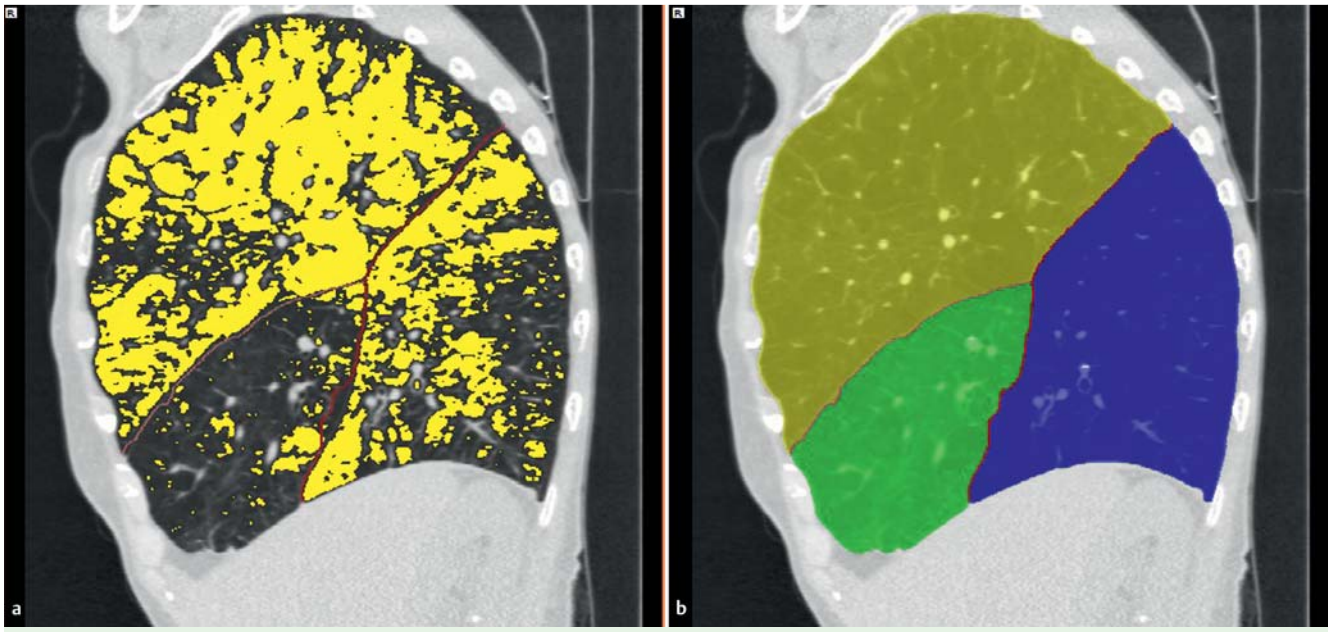


**Abb. 2** Vollautomatische lappenbasierte Quantifizierung der Emphysemverteilung (**a**, hellgelb) in einer sagittalen Ansicht der rechten Lunge einer 78-jährigen ehemaligen Raucherin mit COPD 4: ausgedehntes destruierendes Emphysem (15. Perzentile: −981 HE), welches im Oberlappen betont ist (**b**, dunkelgelb, Emphysemindex: 48%), geringer im Unterlappen (**b**, blau, 31%), kaum Emphysem im Mittellappen (**b**, grün, 9%). Für eine eventuelle Ventiltherapie ist zusätzlich die Lappenspaltanlage essenziell (**a**+**b**, rot).

Eine prospektive Studie zur funktionellen Small airway disease (SAD) wurde mit äußerst aufwendigen Methoden der Bildgebung bei 194 COPD-Patienten durchgeführt [54]. Mit Aufnahmen in In- und Exspiration wurden Emphysemzonen von Bereichen mit SAD unterschieden und farblich getrennt dargestellt. Im Verlauf ergab sich nach 1 bis 2 Jahren eine Abnahme der SAD, während sich das Emphysem mit der Zeit nicht zurückbildete.

## MRT-Biomarker

Die Messung der Perfusion hat sich bisher als einziger sinnvoller Parameter aus der Magnetresonanztomografie der Lunge erwiesen. Die quantitative Perfusionsanalyse wurde als spezielles Verfahren mit einer vollautomatisierten Lungensegmentierung entwickelt und hat sich in Heidelberg als stabil erwiesen.

## Imaging-Biomarker in großen Kohortenstudien

In den drei Großprojekten ECLIPSE, COPD Gene und COSYCONET werden auch bildgebende Verfahren ausgewertet.

In der ECLIPSE-Studie geht es unter anderem darum, klinisch relevante Subtypen der Erkrankung zu charakterisieren. Es war äußerst aufwendig, für die Bildgebung geeignete Studienzentren auszuwählen, die Messungen zu standardisieren und die Qualität der Befundung zu gewährleisten. Die Bildgebung sollte Veränderungen der Lungendichte mit der Zeit nachweisen. Da große Lungen eine etwas geringere Dichte haben als kleine, wurde die Lungendichte auf das Lungenvolumen standardisiert. Tatsächlich nahm das Emphysem über 1 bis 2 Jahre, wie zu erwarten, geringfügig zu, denn die PD15 fiel um durchschnittlich 2 HU ab [66]. Im Verhältnis zum extrem hohen Messaufwand war dieses Ergebnis jedoch eher mager.

Die COPD-Gene-Studie beobachtet mit diversen Parametern eine Kohorte von 700 COPD-Patienten. Radiologen werteten die CTs visuell daraufhin aus, ob ein Emphysem vorlag oder nicht, unabhängig von dessen Ausprägung [67].

Mit zunehmendem COPD-Schweregrad war ein Emphysem häufiger, sodass mehr als 90% der GOLD IV-Patienten ein Lungenemphysem aufwiesen. Das destruierende Emphysem wurde vor allem bei schwerer kranken Patienten beobachtet. Bei konfluierendem Emphysem stieg der rechnerisch ermittelte Emphysemindex mit der phänotypischen Ausprägung des Emphysems deutlich an (**Abb. 2**).

Ein vorwiegender Atemwegstyp kam bei weit fortgeschrittener Krankheit praktisch nicht mehr vor, das Lungengewebe war weitgehend zerstört [68].

Als funktionelles Korrelat wurde in einer anderen Studie die Häufigkeit von Exazerbationen gemessen [69]. Relativ selten traten Exazerbationen bei Patienten mit geringem Emphysemindex und geringer Wanddicke auf. Die höchste Emphysemrate zeigten Patienten mit hoher Wanddicke und wenig Emphysem.

Auch im COSYCONET-Projekt werden CTs mitgeführt. Visuell beurteilten die Radiologen, ob bei 342 Scans aus der klinischen Routine der Atemwegstyp oder der Emphysemtyp vorherrschte [92]. Dabei erwies sich das rechnerische Modell zur Vorhersage von Emphysem zu 76% als richtig.

Eine Subkohorte von COSYCONET-Patienten erhält zusätzlich zum CT auch eine MRT-Untersuchung. Hier sollen Unterschiede zwischen Atemwegs- und Emphysemtyp herausgearbeitet werden. Die für jeden Scanner-Typ separat standardisierten CT-Protokolle resultieren in einer maximalen effektiven Dosis unter 3,5 mSv [70]. Für das Basis-MRT-Protokoll war es wichtig, die Untersuchungszeit auf 30 Minuten zu begrenzen. Neben der visuellen Auswertung werden diverse CT- und MRT-Parameter zur Auswertung herangezogen.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

### Computertomografische Fissurenanalyse

Für therapeutische Interventionen wie die endobronchiale Ventilimplantation ist es wichtig, den Verlauf der Fissuren beim Patienten zu kennen. Diese sind mit CTs in Inspiration und in Exspiration darstellbar. Ein Therapieerfolg ist nur dann zu erwarten, wenn die Fissur komplett durchgängig ist [71].

**Fazit**

Imaging-Biomarker für COPD-Patienten basieren derzeit vor allem auf der Computertomografie. Die Herausforderungen sind vielfältig und beinhalten Standardisierung, Protokoll und Kalibrierung. Die verwendeten Software-Programme haben ähnliche Fehlerbreiten wie die Scanner selbst. Es gilt, für die klinische Anwendung einerseits Scanner und Software-Programme konstant zu halten und andererseits robuste, generische Imaging Biomarker zu entwickeln.

## Dimensionen der Lebensqualität – Erkenntnisse aus klinischen Studien

▼

### (Henrik Watz)

Die medikamentöse Therapie der COPD sollte nicht nur Symptome und Belastbarkeit verbessern sowie Häufigkeit und Schwere von Exazerbationen reduzieren, sondern auch den Gesundheitsstatus der Patienten verbessern. [72].

Der Gesundheitszustand des Patienten wird nach dem Konzept von Curtis und Mitarbeitern wesentlich dadurch geprägt, welche Aktivitäten im Alltag noch möglich sind und welche Erfüllung der Patient aus den einzelnen Aktivitäten erfährt [73]. Der vom Patienten angegebene Gesundheitszustand beinhaltet somit stets eine funktionelle Komponente („was kann ich noch“) und eine Komponente der Lebensqualität, bezogen auf die Erkrankung und ihre Einschränkungen („wie sehr belastet mich meine Einschränkung“) [73].

### Lebensqualität bei COPD

Für die krankheitsspezifische Lebensqualität bei COPD stehen unterschiedliche Messinstrumente zur Verfügung. Vor 1991 wurde in erster Linie der CCQ-Fragebogen (Clinical COPD Questionnaire) eingesetzt. Danach etablierte sich der St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) als ein Standard-Fragebogen [74]. Er deckt ein breites Spektrum von Auswirkungen der COPD auf den Alltag ab. Ein gewisser Nachteil besteht in dem hohen Zeitaufwand zum Ausfüllen des Fragebogens.

COPD-Patienten in den GOLD-Stadien II und III haben beim SGRQ typischerweise Gesamt-Scores von 40 – 50 Punkten, im Stadium I sind es ca. 30 und im Stadium IV ca. 60 Punkte. Je besser die Lebensqualität, desto geringer die Scores. Nach therapeutischen Interventionen wird die minimale klinisch relevante Differenz mit 4 Punkten angegeben [75].

Setzt man das Ergebnis des SGRQ mit Krankheitsparametern der COPD in Beziehung, so besteht mit dem Ergebnis des 6-Minuten-Gehtests eine recht gute Korrelation von r = 0,61 [76]. Ein generisches, nicht krankheitsspezifisches Instrument zur Messung der Lebensqualität wie das Sickness Impact Profile (SIP) ergab demgegenüber weniger gute Korrelationen mit COPD-Parametern.

Die Strecke, die COPD-Patienten innerhalb von 6 Minuten gehen könnten, nimmt mit zunehmendem GOLD-Stadium deutlich ab. Während es im Stadium I noch 505 m waren, waren es im Stadium IV nur 305 m, also 40 % weniger [77]. In derselben Kohorte nahm die körperliche Aktivität, gemessen mit dem SenseWear Armband als Schritte pro Tag, von Stadium I bis IV sogar um 69 % ab. Im SGRQ zeigten diese Patienten zwischen Stadium I und IV eine Zunahme des Gesamtscores um 49 %. Die SGRQ-Ergebnisse korrelierten gut (r = −0,64) mit dem Ergebnis des 6-Minuten-Gehtests und etwas weniger gut (r = −0,46) mit der Anzahl der Schritte pro Tag (Daten aus [77]). Demnach bildet der SGRQ möglicherweise recht gut die körperliche Belastbarkeit und weniger gut die körperliche Aktivität im häuslichen Umfeld ab.

### Einfluss von Komorbiditäten

Ferrer und Kollegen zeigten bereits 1997, dass Komorbiditäten insbesondere bei Patienten mit leichter COPD im Zusammenhang stehen mit einem schlechteren Gesundheitszustand im SGRQ [78]. Demgegenüber fanden Burgel und Kollegen keinen relevanten Zusammenhang zwischen den meisten Komorbiditäten und einem schlechteren Gesundheitszustand [79]. Lediglich eine begleitende Depression stand im Zusammenhang mit einem schlechteren Gesundheitszustand im SGRQ. Da bestimmte Fragen zu Lebensqualität sehr eng mit Fragen zur depressiven Beeinträchtigung korrelieren, ist dieser Zusammenhang nicht verwunderlich.

Die Limitation der bisherigen Studien zu dem Thema Komorbiditäten und Lebensqualität bei COPD besteht darin, dass alle Studien entweder nur vom Patienten berichtete Komorbiditäten oder Komorbiditäten nach Patientenakte analysiert haben. Im Rahmen der Erhebungen für die deutsche COPD-Komorbiditäten-Kohorte COSYCONET werden die Komorbiditäten objektiv und standardisiert erhoben [80]. Erste Ergebnisse werden für 2015 erwartet.

### Medikamentöse Interventionen

In großen klinischen Phase-III-Studien wird der SGRQ zunehmend genutzt, um einen verbesserten Gesundheitszustand der Patienten unter Therapie zu dokumentieren. Eine Untersuchung zu Aclidinium ergab nach 24 Wochen eine klinisch signifikante Verbesserung des SGRQ-Gesamtscores von rund 4 Punkten im Vergleich zu Placebo [81]. Für Umeclidinium ergaben sich nach 84 Tagen sogar Differenzen von knapp 8 Punkten gegenüber Placebo [82]. Dieser größere Unterschied war möglicherweise auch darauf zurückzuführen, dass sich die Patienten unter Placebo etwas verschlechtert hatten, wohingegen üblicherweise eine kleine Verbesserung der Lebensqualität in klinischen Studien auch unter Placebo beobachtet wird [81].

Schwieriger zu interpretieren sind Ergebnisse von Studien, die Medikamentenkombinationen mit der jeweiligen Monotherapie vergleichen. Zwei randomisierte Studien überprüften die Kombinationstherapie von Umeclidinium/Vilanterol gegenüber den Monokomponenten sowie mit einer Tiotropium-Monotherapie [83]. In der ersten Studie verbesserte sich der SGRQ-Gesamtscore unter Tiotropium um durchschnittlich 7,6 Punkte, unter Vilanterol um 8,3 Punkte und unter 125 µg Umeclidinium plus 25 g Vilanterol um 9,0 Punkte. In der zweiten Studie waren es unter Tiotropium 9,8 Punkte und unter der Kombination 10,5 Punkte. Die Medikamentenkombination beeinflusste die Lebensqualität damit nicht eindeutig besser als die jeweiligen Einzelsubstanzen.

In der SHINE-Studie wurden das LABA Indacaterol, die LAMAs Glycopyrronium und Tiotropium sowie das Kombinationspräparat QVA149 mit Indacaterol/Glycopyrroniumbromid mit Placebo verglichen [84]. Hier überraschte zunächst die große Placebo-Antwort mit einer Verbesserung des SGRQ-Gesamt Scores um



Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

6,4 Punkte. Das Kombinationspräparat war zwar deutlich besser als Placebo (Differenz 10,0 Punkte), es war jedoch den drei Monosubstanzen, deren Verbesserungen bei etwa 8 Punkten lagen, nicht signifikant überlegen.

Auch beim Vergleich von Aclidinium/Formoterol mit den Einzelsubstanzen unterschieden sich die Änderungen im SGRQ-Score kaum (Kombination: −6,6 Punkte, Monosubstanzen −6,4 bzw. −4,7 Punkte) [85]. Die Placebogruppe verbesserte sich dagegen nur um 2,2 Punkte. Diese genannte klinische Prüfung wurde in den USA, Australien und Neuseeland durchgeführt. Für eine zweite Studie mit demselben Design wurden Teilnehmer in verschiedenen anderen Ländern rekrutiert [86]. Hier zeigte sich ein unerwartet deutlicher Placebo-Effekt mit Verbesserungen des SGRQ-Scores um mehr als 6 Punkte. Die Patienten der Placebogruppe erhielten keine Dauertherapie, konnten aber bei Bedarf Salbutamol inhalieren. In dieser Studie waren Aclidinium/Formoterol-Therapiearme nur unwesentlich besser und die Aclidinium-Monotherapie sogar etwas schlechter als Placebo, wenn der SGRQ-Gesamtscore betrachtet wurde. Die Interpretation der Lebensqualität-Ergebnisse aus diesen Zwillings-Studien ist daher schwierig.

Auch die TONADO-Studie berücksichtigte den SGRQ als einen Endpunkt [87]. Hier wurde die Kombinationstherapie mit Tiotropium/Olodaterol in zwei Dosierungen mit den Monosubstanzen verglichen. Zu Beginn der Studie lag der SGRQ durchschnittlich bei 43,5 Punkten. Den besten Wert nach 24 Wochen erzielte die höherdosierte (5/5 µg) Kombinations-Gruppe mit 36,7 Punkten, während die Mittelwerte in den anderen Gruppen zwischen 37,3 und 38,4 Punkten lagen. Die Lebensqualitätsdaten in dieser Studie wurden auch auf andere Weise ausgewertet: Man definierte „Responder" als Patienten, deren SGRQ sich um 4 Punkte verbessert hatte. Diese Analyse ergab 57,5 % und 53,2 % Responder unter Kombinationstherapie in höherer bzw. niedrigerer Dosierung, im Unterschied zu nur 44,8 %, 49,6 % und 48,7 % Respondern unter Olodaterol, Tiotropium 2,5 µg und Tiotropium 5 µg. Mit der Responder-Analyse konnten signifikante Unterschiede zwischen den Therapiearmen nachgewiesen werden.

Die ILLUMINATE-Studie verglich die einmal tägliche Therapie mit Indacaterol/Glycopyrronium mit der zweimal täglichen Inhalation von Salmeterol/Fluticason [88]. Die FEV1-Werte im Tagesverlauf zeigten die Überlegenheit der LABA/LAMA-Kombination mit Differenzen von etwa 200 ml zwischen den Behandlungsgruppen. Der Gesundheitsstatus wurde auch hier mit dem SGRQ erfasst. Nach 26 Wochen Therapie waren die SGRQ-Mittelwerte in beiden Gruppen jedoch praktisch identisch (35,5 versus 36,7).

## Interpretation

Als der SGRQ-Fragebogen entwickelt wurde, ging es primär darum, die Beeinträchtigungen im Alltag durch die COPD zu beschreiben. Betrachtet man die einzelnen Fragen, wird deutlich, dass bei vielen Items keine wesentliche Beeinflussung durch eine Pharmakotherapie zu erwarten ist. Beispiele dafür sind, „Mein Husten oder mein Atmen ist mir der Öffentlichkeit peinlich", „Wenn ich keine Luft kriege, bekomme ich Angst oder gerate in Panik", oder „Ich rechne nicht damit, dass es mit meinen Atemwegsbeschwerden besser wird". Anders verhält es sich mit der SGRQ-Unterskala Atembeschwerden. Hier heißt es beispielsweise, „Ich habe Atemnot … – an den meisten Tagen der Woche – an mehreren Tagen in der Woche – nie". Bei diesem dezidierten Abfragen von Symptomen könnten sich Verbesserungen nach medikamentösen Interventionen ergeben. Bisher gibt es jedoch keine Studien, die auf eine solche differenzierte Analyse der einzelnen SGRQ-Fragen fokussieren. Auch scheinen die derzeit in diesem Umfang unerwarteten Verbesserungen der Lebensqualität in den Placebo-Gruppen der großen Phase-III Studien darauf hinzudeuten, dass alleine die intensive Betreuung in klinischen Studien zu signifikanten Unterschieden führen kann, insbesondere, wenn die Patienten außerhalb von Studien in manchen Gesundheitssystemen nicht optimale Behandlungsbedingungen vorfinden.

Insgesamt waren die Befunde neuerer Phase-III-Studien insofern überraschend, dass zwischen den Behandlungsgruppen zwar deutliche Unterschiede in Lungenfunktionsparametern bestanden, jedoch vergleichsweise geringe Differenzen bei der mit dem SGRQ gemessenen krankheitsspezifischen Lebensqualität.

**Fazit**

Änderungen der krankheitsspezifischen Lebensqualität, bzw. des Gesundheitsstatus unter effektiver bronchodilatatorischer Therapie konnten zuletzt in den klinischen Studien nicht gut abgebildet werden.

## Interessenkonflikt

G. Steinkamp hat Honorare für medizinisch-wissenschaftliches Publizieren von Boehringer Ingelheim, Novartis und anderen pharmazeutischen Herstellern erhalten.

H. Watz hat Honorare für Vortragstätigkeit und Beratung von AstraZeneca, Almirall, BerlinChemie, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline und Novartis erhalten.

H. Worth hat Honorare für Vortragstätigkeit und Beratung von AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, Bionorica, Klosterfrau, GlaxoSmithKline, Novartis, Takeda, Pulmonx und Bayer erhalten.

H. U. Kauczor hat Forschungsunterstützung von Siemens und Bayer sowie Vortragshonorare von Siemens, Bayer, Boehringer Ingelheim, Novartis, GlaxoSmithKline und Almirall erhalten.

W. Randerath erhielt Reisekosten und Vortragshonorare der Fa. Boehringer Ingelheim, Novartis und BerlinChemie.

J. Lorenz, R. Bals, R. Ewert und C. P. Heussel geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

**Institute**

[1] Klinik für Pneumologie, Internistische Intensivmedizin, Infektiologie und Schlafmedizin, Klinikum Lüdenscheid
[2] Klinik für Pneumologie, Allergologie, Beatmungsmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes Homburg/Saar
[3] Universitätsmedizin Greifswald, Klinik Innere Medizin B, Bereich Pneumologie, Internistische Intensivmedizin
[4] Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin, Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg
[5] Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC-H), Mitglied im Deutschen Zentrum für Lungenforschung (DZL)
[6] Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinik Heidelberg
[7] Klinik für Pneumologie und Allergologie, Krankenhaus Bethanien, Solingen
[8] Medizinisch-wissenschaftliches Publizieren, Schwerin
[9] Pneumologisches Forschungsinstitut an der LungenClinic Grosshansdorf
[10] Facharztzentrum Fürth

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

## Literatur


1 *Fleming A*. On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of B. influenzae. Br J Experim Pathol 1929: 10
2 *Kling J*. From hypertension to angina to Viagra. Mod Drug Discov 1998; 1: 31 – 38
3 *Hacking I*. Representing and Intervening. Introductory Topics in the Philosophy of Natural Science. 1983
4 *Boyle R*. New experiments physico-mechanicall, touching the spring of the air and its effects. Oxford: 1660
5 *Hooke R*. Micrographia: Some pysiological descriptions of minute bodies made by magnifying glasses with observations and inquiries thereupon. London: 1665
6 *Carnap R*, *Gardner M*. An Introduction to the Philosophy of Science. New York: Dover Publications; 1995
7 *Popper K*. Autobiography by Karl Popper. In: Schlipp PA (Hrsg), The Philosophy of Karl Popper, in: The Library of Living Philosophers. La Salle, IL: Open Cohort Publishing Co; 1974
8 *Kohler D*, *Fischer J*, *Raschke F* et al. Usefulness of GOLD classification of COPD severity. Thorax 2003; 58: 825
9 *Schermer TR*, *Smeele IJ*, *Thoonen BP* et al. Current clinical guideline definitions of airflow obstruction and COPD overdiagnosis in primary care. Eur Respir J 2008; 32: 945 – 952
10 *Banzett RB*, *O'Donnell CR*. Should we measure dyspnoea in everyone? Eur Respir J 2014; 43: 1547 – 1550
11 *Jakeways N*, *McKeever T*, *Lewis SA* et al. Relationship between FEV1 reduction and respiratory symptoms in the general population. Eur Respir J 2003; 21: 658 – 663
12 *Oga T*, *Nishimura K*, *Tsukino M* et al. Exercise capacity deterioration in patients with COPD: longitudinal evaluation over 5 years. Chest 2005; 128: 62 – 69
13 *Oga T*, *Nishimura K*, *Tsukino M* et al. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 544 – 549
14 *Celli BR*, *Cote CG*, *Marin JM* et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2004; 350: 1005 – 1012
15 *Cardoso F*, *Tufanin AT*, *Colucci M* et al. Replacement of the 6-min walk test with maximal oxygen consumption in the BODE Index applied to patients with COPD: an equivalency study. Chest 2007; 132: 477 – 482
16 *Cote CG*, *Pinto-Plata VM*, *Marin JM* et al. The modified BODE index: validation with mortality in COPD. Eur Respir J 2008; 32: 1269 – 1274
17 *Oga T*, *Tsukino M*, *Hajiro T* et al. Predictive properties of different multidimensional staging systems in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2011; 6: 521 – 526
18 *Maddocks M*, *Shrikrishna D*, *Vitoriano S* et al. Skeletal muscle adiposity is associated with physical activity, exercise capacity and fibre shift in COPD. Eur Respir J 2014; 44: 1188 – 1198
19 *Guenette JA*, *Chin RC*, *Cheng S* et al. Mechanisms of exercise intolerance in global initiative for chronic obstructive lung disease grade 1 COPD. Eur Respir J 2014; 44: 1177 – 1187
20 *Lamprecht B*, *Vanfleteren LE*, *Studnicka M* et al. Sex-related differences in respiratory symptoms: results from the BOLD Study. Eur Respir J 2013; 42: 858 – 860
21 *Schaeffer MR*, *Mendonca CT*, *Levangie MC* et al. Physiological mechanisms of sex differences in exertional dyspnoea: role of neural respiratory motor drive. Exp Physiol 2014; 99: 427 – 441
22 *Chiappa GR*, *Vieira PJ*, *Umpierre D* et al. Inspiratory resistance decreases limb blood flow in COPD patients with heart failure. Eur Respir J 2014; 43: 1507 – 1510
23 *Vanfleteren LE*, *Spruit MA*, *Groenen M* et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2013; 187: 728 – 735
24 *Mannino DM*, *Thorn D*, *Swensen A* et al. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. Eur Respir J 2008; 32: 962 – 969
25 *Guazzi M*, *Adams V*, *Conraads V* et al. EACPR/AHA Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. Circulation 2012; 126: 2261 – 2274
26 *Kanner RE*, *Renzetti ADJr*, *Klauber MR* et al. Variables associated with changes in spirometry in patients with obstructive lung diseases. Am J Med 1979; 67: 44 – 50
27 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Workshop Report, Executive Summary. 2701A. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood InstituteWorld Health Organisation; 2001
28 *Seemungal TA*, *Hurst JR*, *Wedzicha JA*. Exacerbation rate, health status and mortality in COPD–a review of potential interventions. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2009; 4: 203 – 223
29 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis,Management and Prevention of COPD. Update 2015
30 *Gunen H*, *Hacievliyagil SS*, *Kosar F* et al. Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD. Eur Respir J 2005; 26: 234 – 241
31 *Suissa S*, *Dell'Aniello S*, *Ernst P*. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. Thorax 2012; 67: 957 – 963
32 *Hoogendoorn M*, *Hoogenveen RT*, *Rutten-van Molken MP* et al. Case fatality of COPD exacerbations: a meta-analysis and statistical modelling approach. Eur Respir J 2011; 37: 508 – 515
33 *Seemungal TA*, *Donaldson GC*, *Bhowmik A* et al. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1608 – 1613
34 *Donaldson GC*, *Seemungal TA*, *Bhowmik A* et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2002; 57: 847 – 852
35 *Chang CL*, *Robinson SC*, *Mills GD* et al. Biochemical markers of cardiac dysfunction predict mortality in acute exacerbations of COPD. Thorax 2011; 66: 764 – 768
36 *Singanayagam A*, *Schembri S*, *Chalmers JD*. Predictors of mortality in hospitalized adults with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Am Thorac Soc 2013; 10: 81 – 89
37 *Piquet J*, *Chavaillon JM*, *David P* et al. High-risk patients following hospitalisation for an acute exacerbation of COPD. Eur Respir J 2013; 42: 946 – 955
38 *Soler-Cataluna JJ*, *Martinez-Garcia MA*, *Roman SP* et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2005; 60: 925 – 931
39 *Beeh KM*, *Glaab T*, *Stowasser S* et al. Characterisation of exacerbation risk and exacerbator phenotypes in the POET-COPD trial. Respir Res 2013; 14: 116
40 *Jenkins CR*, *Jones PW*, *Calverley PM* et al. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. Respir Res 2009; 10: 59
41 *Tashkin DP*, *Celli B*, *Senn S* et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2008; 359: 1543 – 1554
42 *Groenewegen KH*, *Schols AM*, *Wouters EF*. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. Chest 2003; 124: 459 – 467
43 *Kohnlein T*, *Windisch W*, *Kohler D* et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. Lancet Respir Med 2014; 2: 698 – 705
44 *Lepper PM*, *Ott S*, *Nuesch E* et al. Serum glucose levels for predicting death in patients admitted to hospital for community acquired pneumonia: prospective cohort study. BMJ 2012; 344: e3397
45 *Pass HI*, *Levin SM*, *Harbut MR* et al. Fibulin-3 as a blood and effusion biomarker for pleural mesothelioma. N Engl J Med 2012; 367: 1417 – 1427
46 *Hersh CP*, *DeMeo DL*, *Silverman EK*. National Emphysema Treatment Trial state of the art: genetics of emphysema. Proc Am Thorac Soc 2008; 5: 486 – 493
47 *de Torres JP*, *Cordoba-Lanus E*, *Lopez-Aguilar C* et al. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients. Eur Respir J 2006; 27: 902 – 907
48 *Lomas DA*, *Silverman EK*, *Edwards LD* et al. Evaluation of serum CC-16 as a biomarker for COPD in the ECLIPSE cohort. Thorax 2008; 63: 1058 – 1063
49 *Dickens JA*, *Miller BE*, *Edwards LD* et al. COPD association and repeatability of blood biomarkers in the ECLIPSE cohort. Respir Res 2011; 12: 146
50 *Celli BR*, *Locantore N*, *Yates J* et al. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2012; 185: 1065 – 1072


Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

51 *Sukkar MB*, *Wood LG*, *Tooze M* et al. Soluble RAGE is deficient in neutrophilic asthma and COPD. Eur Respir J 2012; 39: 721 – 729
52 *Cheng SL*, *Wang HC*, *Yu CJ* et al. Increased expression of placenta growth factor in COPD. Thorax 2008; 63: 500 – 506
53 *Stolz D*, *Meyer A*, *Rakic J* et al. Mortality risk prediction in COPD by a prognostic biomarker panel. Eur Respir J 2014; 44: 1557 – 1570
54 *Galban CJ*, *Han MK*, *Boes JL* et al. Computed tomography-based biomarker provides unique signature for diagnosis of COPD phenotypes and disease progression. Nat Med 2012; 18: 1711 – 1715
55 *Karlsson FH*, *Fak F*, *Nookaew I* et al. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. Nat Commun 2012; 3: 1245
56 *Partridge MR*, *Karlsson N*, *Small IR*. Patient insight into the impact of chronic obstructive pulmonary disease in the morning: an internet survey. Curr Med Res Opin 2009; 25: 2043 – 2048
57 *Jones PW*, *Lamarca R*, *Chuecos F* et al. Characterisation and impact of reported and unreported exacerbations: results from ATTAIN. Eur Respir J 2014; 44: 1156 – 1165
58 *Oba Y*, *Lone NA*. Comparative efficacy of long-acting muscarinic antagonists in preventing COPD exacerbations: a network meta-analysis and meta-regression. Ther Adv Respir Dis 2015; 3: 9 – 15
59 *Agusti A*, *Fabbri LM*. Inhaled steroids in COPD: when should they be used? Lancet Respir Med 2014; 2: 869 – 871
60 *Buhl R*, *Gessner C*, *Schuermann W* et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with the free combination of once-daily tiotropium plus twice-daily formoterol in patients with moderate-to-severe COPD (QUANTIFY): a randomised, non-inferiority study. Thorax 2015; 70: 311 – 319
61 *White WB*, *Cooke GE*, *Kowey PR* et al. Cardiovascular Safety In Patients Receiving Roflumilast for the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Chest 2013; 1244: 758 – 765
62 *Kuhnigk JM*, *Dicken V*, *Zidowitz S* et al. Informatics in radiology (infoRAD): new tools for computer assistance in thoracic CT. Part 1. Functional analysis of lungs, lung lobes, and bronchopulmonary segments. Radiographics 2005; 25: 525 – 536
63 *Owsijewitsch M*, *Ley-Zaporozhan J*, *Kuhnigk JM* et al. Quantitative Emphysema Distribution in Anatomic and Non-anatomic Lung Regions. COPD 2014; 12: 257 – 266
64 *Washko GR*. The role and potential of imaging in COPD. Med Clin North Am 2012; 96: 729 – 743
65 *Hansell DM*, *Bankier AA*, *MacMahon H* et al. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. Radiology 2008; 246: 697 – 722
66 *Coxson HO*, *Dirksen A*, *Edwards LD* et al. The presence and progression of emphysema in COPD as determined by CT scanning and biomarker expression: a prospective analysis from the ECLIPSE study. Lancet Respir Med 2013; 1: 129 – 136
67 *Barr RG*, *Berkowitz EA*, *Bigazzi F* et al. A combined pulmonary-radiology workshop for visual evaluation of COPD: study design, chest CT findings and concordance with quantitative evaluation. COPD 2012; 9: 151 – 159
68 *Lynch DA*, *Austin JHM*, *Hogg JC* et al. CT definable subtypes of COPD: A statement of the Fleischner society. Radiology 2015 Mai 11:141579 [Epub ahead of print]; http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2462070712
69 *Han MK*, *Kazerooni EA*, *Lynch DA* et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPDGene study: associated radiologic phenotypes. Radiology 2011; 261: 274 – 282
70 *Biederer J*. Untersuchungsprotokolle. Fortschr Röntgenstr 2008; 180: RK_306_1
71 *Gompelmann D*, *Eberhardt R*, *Slebos DJ* et al. Diagnostic performance comparison of the Chartis System and high-resolution computerized tomography fissure analysis for planning endoscopic lung volume reduction. Respirology 2014; 19: 524 – 530
72 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. 2015
73 *Curtis JR*, *Patrick DL*. The assessment of health status among patients with COPD. Eur Respir J Suppl 2003; 41: 36s – 45s
74 *Jones PW*, *Quirk FH*, *Baveystock CM*. The St George's Respiratory Questionnaire. Respir Med 1991; 85 Suppl B 25 – 31
75 *Cazzola M*, *MacNee W*, *Martinez FJ* et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. Eur Respir J 2008; 31: 416 – 469
76 *Engstrom CP*, *Persson LO*, *Larsson S* et al. Health-related quality of life in COPD: why both disease-specific and generic measures should be used. Eur Respir J 2001; 18: 69 – 76
77 *Watz H*, *Waschki B*, *Meyer T* et al. Physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2009; 33: 262 – 272
78 *Ferrer M*, *Alonso J*, *Morera J* et al. Chronic obstructive pulmonary disease stage and health-related quality of life. The Quality of Life of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Study Group. Ann Intern Med 1997; 127: 1072 – 1079
79 *Burgel PR*, *Escamilla R*, *Perez T* et al. Impact of comorbidities on COPD-specific health-related quality of life. Respir Med 2013; 107: 233 – 241
80 *Jorres RA*, *Welte T*, *Bals R* et al. [Systemic manifestations and comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and their effect on clinical state and course of the disease - an overview of the cohort study COSYCONET]. Dtsch Med Wochenschr 2010; 135: 446 – 449
81 *Jones PW*, *Singh D*, *Bateman ED* et al. Efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: the ATTAIN study. Eur Respir J 2012; 40: 830 – 836
82 *Trivedi R*, *Richard N*, *Mehta R* et al. Umeclidinium in patients with COPD: a randomised, placebo-controlled study. Eur Respir J 2014; 43: 72 – 81
83 *Decramer M*, *Anzueto A*, *Kerwin E* et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. Lancet Respir Med 2014; 2: 472 – 486
84 *Bateman ED*, *Ferguson GT*, *Barnes N* et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. Eur Respir J 2013; 42: 1484 – 1494
85 *D'Urzo AD*, *Rennard SI*, *Kerwin EM* et al. Efficacy and safety of fixed-dose combinations of aclidinium bromide/formoterol fumarate: the 24-week, randomized, placebo-controlled AUGMENT COPD study. Respir Res 2014; 15: 123
86 *Singh D*, *Jones PW*, *Bateman ED* et al. Efficacy and safety of aclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo in patients with COPD (ACLIFORM-COPD): a multicentre, randomised study. BMC Pulm Med 2014; 14: 178
87 *Buhl R*, *Maltais F*, *Abrahams R* et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2-4). Eur Respir J 2015; 45: 969 – 979
88 *Vogelmeier CF*, *Bateman ED*, *Pallante J* et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. Lancet Respir Med 2013; 1: 51 – 60
89 *Prescott JW*. Quantitative imaging biomarkers: the application of advanced image processing and analysis to clinical and preclinical decision making. J Digit Imaging 2013; 26: 97 – 108
90 *Sullivan DC*, *Obuchowski NA*, *Kessler LG* et al. RSNA-QIBA Metrology Working Group. Metrology Standards for Quantitative Imaging Biomarkers. Radiology. COPD 2015 Aug 12:142202 [Epub ahead of print]; http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2015142202
91 *Kim SS*, *Yagihashi K*, *Stinson DS* et al. Visual Assessment of CT Findings in Smokers With Nonobstructed Spirometric Abnormalities in The COPDGene® Study. Chronic Obstr Pulm Dis (Miami) 2014; 1: 88 – 96
92 *Wilke S*, *Watz H*, *Bals R* et al. Impact of Peripheral Artery Disease on Functional Capacity and Health Status in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Results of the COSYCONET Study COPD Am J Respir Crit Care Med 2015; 191: A6204


Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.