

## Hot Topic

## COPD-Entwicklung bei schlechter Lungenfunktion im jungen Erwachsenenalter und geringer FEV<sub>1</sub>-Abnahme

**Hintergrund** Die dauerhafte Exposition mit pathogenen Partikeln belasteter Atemluft, v. a. Tabakrauch, gilt als Hauptursache der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD). Bisher ging man davon aus, dass bei zunächst normaler Lungenfunktion das forcierte expiratorische Volumen (FEV<sub>1</sub>) verstärkt abnimmt, bis sich schließlich die COPD manifestiert. Doch Ergebnisse aus Therapie- und Beobachtungsstudien stellen die Alleingültigkeit dieses Konzepts in Frage.

**Methoden** Dänische Wissenschaftler untersuchten nun die Hypothese, nach der eine bereits im jungen Erwachsenenalter (<40. Lebensjahr) eingeschränkte Lungenfunktion zu COPD führt, auch wenn die FEV<sub>1</sub>-Abnahme über die Jahre nur gering ist. Für ihre Langzeitanalyse nutzen P. Lange et al. die Daten aus 3 großen Kohortenstudien (Framingham Offspring Cohort, Copenhagen City Heart Study, Lovelace Smokers Cohort). Dabei unterteilten sie die Teilnehmer entsprechend der Lungenfunktion zu Studienbeginn (FEV<sub>1</sub> ≥ 80% oder < 80%) und dem COPD-Status nach GOLD am Studienende. Auf dieser Grund-

lage definierten sie 4 Entwicklungsverläufe (Trajektorien):

- ▶ anfänglich normaler FEV<sub>1</sub> ohne COPD in der letzten Studienuntersuchung
- ▶ anfänglich niedriger FEV<sub>1</sub> ohne COPD zu Studienabschluss
- ▶ anfänglich normaler FEV<sub>1</sub> und COPD zu Studienabschluss
- ▶ anfänglich niedriger FEV<sub>1</sub> und COPD in der letzten Studienuntersuchung

Die Analyse umfasste Daten von insgesamt 2864 Personen, die bei der Ausgangsuntersuchung jünger als 40 Jahre waren und sich 10–27 Jahre nach Studienbeginn einer Spirometrie unterzogen.

**Ergebnisse** Vor dem 40. Lebensjahr hatten 657 Personen einen FEV<sub>1</sub> < 80%, bei 2207 Teilnehmern jünger als 40 Jahre erreichte der FEV<sub>1</sub> mind. 80%. Die mittlere Beobachtungszeit betrug 22 Jahre. Insgesamt erfüllten 12% aller Teilnehmer die Kriterien für ein GOLD-Stadium ≥ 2 (Trajektorien 3, 4). Das betraf 7% der Teilnehmer mit FEV<sub>1</sub>-Werten ≥ 80% und 26% der Teilnehmer mit FEV<sub>1</sub>-Werten < 80% (p < 0,001). FEV<sub>1</sub>-Werte < 80% im Alter unter 40 Jahren resultierten hier in ein mehr als 3-fach höheres

COPD-Risiko. Teilnehmer mit COPD in der letzten Studienuntersuchung folgten zu 48% der Trajektorie 3 (mittlere FEV<sub>1</sub>-Abnahme 53 ml/Jahr) und 52% folgten Trajektorie 4 (Abnahme um 27 ml/Jahr; p < 0,001).

Im Vergleich zur Trajektorie 2 war zum Zeitpunkt der Ausgangsuntersuchung in Trajektorie 4 der Anteil an Nicht- bzw. Ex-Rauchern kleiner (14 vs. 32% bzw. 8 vs. 19%), dagegen der Anteil an Rauchern bzw. denjenigen, die vor dem 14. Lebensjahr mit dem Rauchen begonnen hatten, größer (78 vs. 49% bzw. 11 vs. 3%). Bei der letzten Studienuntersuchung betrug der FEV<sub>1</sub> 85% (Trajektorie 2) und 63% (Trajektorie 4). Zu diesem Zeitpunkt lag der Anteil der Raucher bei 27% (Trajektorie 2) und 46% (Trajektorie 4) mit 22 bzw. 37 Packungsjahren (Trajektorie 2 bzw. 4).

Matthias Manych, Berlin

**Lange P, Celli B, Augusti A et al. Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N Engl J Med 2015; 373: 111–22**

## Kommentar

Die Studie von P. Lange et al. zeigt uns wieder einmal, um welche heterogene Erkrankung es sich bei COPD handelt. Die hier vorgestellten Daten sind insofern bemerkenswert, als dass unser Verständnis des Krankheitsverlaufs der COPD nach wie vor sehr stark von den klassischen „Fletcher und Peto“-Kurven geprägt sind. Jedoch vermehrt sich in den letzten Jahren die Evidenz, dass COPD nicht einem klassischen Dosis-Wirkungsprinzip des Rauchens alleine geschuldet ist.

Tatsächlich ist wissenschaftlich erwiesen, dass es keinen guten Zusammenhang zwischen kumulativem Tabakkonsum („pack-years of smoking“) und dem FEV<sub>1</sub> bei COPD gibt. Folglich müssen auch noch andere Faktoren zur Entstehung der COPD beitragen. Bereits vor einigen Jahren zeigten C. Svanes et al. (Thorax 2010; 65: 14–20) anhand einer Longitudinalstudie frühkindliche Risikofaktoren für COPD

auf, u. a. die Anzahl von unteren Atemwegsinfekten in der Kindheit, Asthmaerkrankung der Eltern, und natürlich auch das Rauchverhalten der Mutter. Die nun vorgestellte Analyse der Lungenfunktionsverläufe aus 3 großen Kohortenstudien bestätigt, dass COPD nicht nur ganz unterschiedliche Verläufe nehmen kann, sondern auch Unterschiede im Erkrankungsursprung bzw. im Ursprungsalter aufweist.

Für die klinische Praxis bedeuten diese Studienergebnisse einmal mehr, dass die Krankheitsaktivität von größerer Bedeutung ist als der absolute Krankheitsschweregrad. Neben frühkindlichen, und vermutlich auch genetischen Einflussfaktoren auf die Krankheitsaktivität, zählen bei manifester Erkrankung die Häufigkeit von Exazerbationen, Leistungsfähigkeit, Komorbiditäten, der Phänotyp und natürlich auch die Therapieadhärenz. In letzter

Konsequenz drängt sich anhand der Daten von nun vermutlich die Frage nach den therapeutischen Konsequenzen der unterschiedlichen Krankheits- bzw. Lungenfunktionsverläufe auf.

Gerade in den letzten Jahren hat das Armentarium der phänotyp-gezielten Therapie Aufwind bekommen. Die meisten dieser Konzepte fokussieren jedoch auf die Behandlung der fortgeschrittenen Erkrankung (z. B. Roflumilast, Dauer-Antibiotikatherapie, nicht-invasive Beatmung, Lungenvolumenreduktion u. a.). Hier ist die klinische Forschung zukünftig gefordert, anhand individualisierter Behandlungskonzepte den Verlauf dieser hochprävalenten chronischen Erkrankung bereits in einem frühen Stadium zu evaluieren.

PD Dr. Arschang Valipour, Wien