

Idiopathische Lungenfibrose

Nintedanib nutzt auch bei erhaltenem Lungenvolumen

Kolb M et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and preserved lung volume. *Thorax* 2016; doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-208710

Der klinische Verlauf einer idiopathischen Lungenfibrose lässt sich schwer voraussagen: Einige Patienten zeigen einen raschen Progress, andere dagegen einen langsamen. Auf alle Fälle aber spiegelt eine Reduktion des Lungenvolumens ein Fortschreiten der Erkrankung wider und ist prädiktiv für die Mortalität. Uneinigkeit herrscht deshalb darüber, wann eine Behandlung begonnen werden soll.

M. Kolb und Kollegen untersuchten nun in einer post hoc Analyse zweier Phase-III-Studien (INPULSIS), ob Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose und erhaltenem Lungenvolumen den gleichen Nutzen aus einer Behandlung mit Nintedanib ziehen wie Patienten mit reduziertem Lungenvolumen. Hierzu werteten sie die gepoolten Daten aus und unterteilten dabei die Patienten in Subgruppen mit einer vorhergesagten forcierten Vitalkapazität von > 90 % oder ≤ 90 %. Im Rahmen der Studie erhielten die Teilnehmer zweimal täglich randomisiert entweder 150 mg Nintedanib oder Placebo. Primärer Endpunkt der post hoc Analyse war die jährliche Reduktion der forcierten Vitalkapazität.

Zu Beginn der Studie wiesen 274 Patienten eine vorhergesagte forcierte Vitalkapazität > 90 % auf, 787 eine ≤ 90 %. Bei den Patienten der Placebo-Gruppe war die angepasste jährliche Reduktionsrate der forcierten Vitalkapazität vergleichbar zwischen Patienten mit forcierte Vitalkapazität von > 90 % und ≤ 90 % (-224,6 ml vs. 223,6 ml pro Jahr). Auch bei den mit Nintedanib behandelten Patienten zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Subgruppen: Die angepasste jährliche Reduktionsrate der forcierten Vitalkapazität lag bei -91,5 ml vs. -121,5 ml pro Jahr ($p=0,53$; Unterschied zu Pla-

cebo 133,1 ml vs. 102,5 ml pro Jahr). Bezüglich der Veränderung im St. George's Respiratory Questionnaire Gesamtscore gegenüber dem Ausgangswert oder der Zeit bis zur ersten akuten Exazerbation ergab sich ebenfalls kein Unterschied zwischen den beiden Subgruppen bei mit Verum behandelten Patienten. Die Nebenwirkungen durch das Medikament waren in beiden Subgruppen vergleichbar.

FAZIT

Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose und einer forcierten Vitalkapazität über 90 % profitieren nach Ansicht der Autoren von einer Therapie mit Nintedanib in gleichem Maße und weisen die gleiche Reduktionsrate der forcierten Vitalkapazität auf wie Patienten mit einem geringeren Lungenvolumen. Nintedanib konnte somit in beiden Subgruppen die Reduktion der Lungenfunktion in vergleichbarem Ausmaß senken und sollte daher laut Autoren auch Patienten mit erhaltener Lungenfunktion bei der Diagnose angeboten werden.

Dr. med. Johannes Weiß, Bad Kissingen

Spontaner Pneumothorax

Niedrige Komplikationsrate nach thorakoskopischer Therapie

Cardillo G et al. Primary spontaneous pneumothorax: a cohort study of VATS with talc poudrage. *Thorax* 2016; 71: 847-853

Video-assistierte thorakoskopische Eingriffe werden zunehmend in der Behandlung des rezidivierenden oder persistierenden primären spontanen Pneumothorax eingesetzt. Unklar ist bisher, wie das Verfahren bezüglich Rezidiv- und Komplikationsrate abschneidet, vor allem auch im Vergleich zur offenen Thorakotomie.

Eine Arbeitsgruppe um G. Cardillo ging dieser Frage nun in der bisher größten prospektiven Studie nach. Eingeschlossen wurden Patienten, die sich zwischen 2000 und 2012 einem Video-assistierten thorakoskopischen Eingriff aufgrund eines Pneumothorax unterzogen. Bei allen Patienten kam auch Talkum-Puder zum Einsatz, das unter direkter visueller Kontrolle appliziert wurde. Ausgeschlossen waren Patienten mit einer bekannten Lungen-erkrankung oder nach einem Trauma. Die klinische und radiologische Nachbeobachtung erstreckte sich im Median über 8,5 Jahre, mindestens jedoch über 2 Jahre.

In die Analyse gingen insgesamt 1380 Patienten im medianen Alter von 25,3 Jahren mit einem primären spontanen Pneumothorax ein, davon 76,2 % Männer. Die häufigste Indikation für den Eingriff bestand in einem Rezidiv-Pneumothorax (92,2 %), gefolgt von einer persistierenden Leckage (6,5 %). Die Komplikationsrate nach Thorakoskopie lag bei 2,0 %, wovon 1,7 % in einer prolongierten Leckage bestanden, die gesamte Rezidivrate bei 1,9 % ($n=26$). Die mediane Liegezeit betrug 5,4 Tage, kein Patient war in der Folge des Eingriffs verstorben. 592 Patienten (43 %) rauchten zum Zeitpunkt des Eingriffs, und bei ihnen lag die Rezidivrate signifikant höher: Rezidive traten bei 4,2 % von ihnen auf ($n=24$), wohingegen dies nur bei 0,2 % der Nicht-raucher ($n=2$) der Fall war. Auch war die Rezidivrate bei Patienten höher, bei denen Bullae übernäht worden waren im Vergleich zu Patienten mit alleiniger Talkum-Applikation (3,8 % vs. 0,3 %).

FAZIT

Laut Autoren belegt die Studie eine niedrige Komplikations- und Rezidivrate bei der Video-assistierten Thorakoskopie mit Talkum-Applikation für Patienten mit einem primären spontanen Pneumothorax. Der deutliche Unterschied bezüglich der Rezidivrate zwischen Rauchern und Nichtrauchern zeige, dass Rauchen für diesen Eingriff ein wichtiger Prognosefaktor ist.

Dr. med. Johannes Weiß, Bad Kissingen

COPD

Häusliche Rehabilitation ist eine Alternative zur ambulanten Reha

Holland AE et al. Home-based rehabilitation for COPD using minimal resources: a randomised, controlled equivalence trial. *Thorax* 2016; doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-208514

Die pulmonale Rehabilitation ist eine wichtige Säule in der Behandlung von Patienten mit COPD und steigert nachgewiesenermaßen die Leistungsfähigkeit sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Typischerweise erfolgt dies in einem ambulanten Rahmen mit zwei oder drei supervidierten Übungseinheiten pro Woche über einen Zeitraum von 8 oder mehr Wochen. Allerdings nehmen weniger als 10% der Patienten, die davon profitieren würden, eine solche Reha in Anspruch.

Nicht selten liegt dies an langen Wegen oder an der Notwendigkeit, mehrmals pro Woche ein Ambulanzzentrum aufzusuchen. A. E. Holland und Kollegen gingen daher der Frage nach, ob eine häusliche Rehabilitation hier eine Alternative sein könnte. Sie schlossen dazu 166 Patienten in ihre Studie ein, die randomisiert entweder eine klassische zentrumsbasierte (n = 86) oder eine häusliche Rehabilitation (n = 80) für jeweils 8 Wochen erhielten. Die zentrumsbasierte Reha bestand aus einem supervidierten Trainingsprogramm, das zweimal pro Woche mit einem mindestens 30-minütigen Ausdauertraining sowie Krafttraining stattfand. Außerdem wurden die Patienten zu häuslichen Übungen angehalten. Die häusliche Reha beinhaltete einen Besuch eines Physiotherapeuten, der mit den Patienten die Trainingsziele besprach und die erste Übungseinheit beaufsichtigte. Auch hier sollte jede Ausdauer-Übungseinheit mindestens 30 Minuten dauern (in der Regel Laufen), für das Krafttraining wurden häusliche Gegenstände wie Stühle oder Wasserflaschen verwendet. In der Folge führte der Physiotherapeut einmal pro Woche ein Telefongespräch mit den Patienten. Pri-

märer Endpunkt war die Veränderung in der 6-Minuten-Laufstrecke.

Teilnehmer der zentrumsbasierten Reha absolvierten durchschnittlich 8,3 von 16 geplanten Trainingseinheiten, Teilnehmer der häuslichen Reha 7,4 von 8. In der Intention-to-treat-Analyse zeigte sich die Nicht-Inferiorität der häuslichen gegenüber der zentrumsbasierten Reha mit einem durchschnittlichen Unterschied von 18,6 m bezüglich des primären Endpunkts zugunsten der häuslichen Reha. Nach 12 Monaten waren die Werte wieder auf das Ausgangsniveau zurückgegangen. Im Hinblick auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ließ sich eine Überlegenheit der häuslichen Reha am Ende des Programms nicht ausschließen (1,6 Punkte), nach 12 Monaten gab es jedoch keinen Unterschied mehr (0,05 Punkte).



► **Abb. 1** Ein Stuhl und zwei Wasserflaschen – mehr braucht es nicht, um auch Zuhause weiter zu trainieren. **Quelle:** Holger Münch/Thieme Verlagsgruppe

FAZIT

Die häusliche pulmonale Rehabilitation mit minimalen Ressourcen erzielte ein gegenüber der herkömmlichen zentrumsbasierten Reha vergleichbares Kurzeitergebnis. Keines der beiden Modelle konnte laut Autoren jedoch die Ergebnisse über 12 Monate aufrechterhalten. Dennoch könnte die häusliche Reha eine Alternative bieten für Patienten, die keinen Zugang zu zentrumsbasierten Programmen haben.

Dr. med. Johannes Weiß, Bad Kissingen

Tuberkulose

Risikofaktoren in Deutschland

Ein Forscherverbund aus 18 deutschen Lungenkliniken, drei Gesundheitsämtern, dem Universitätsklinikum Ulm, dem Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie Berlin und der Biobank popgen hat unter Leitung des Forschungszentrums Borstel Faktoren analysiert, die mit einem Erkrankungsrisiko für Tuberkulose in Deutschland assoziiert sind [1].

In den Jahren 2008 bis 2014 wurden über 850 Tuberkulosepatienten, über 600 Tuberkulose-Kontaktpersonen und fast 300 Mitarbeiter in Lungenkliniken untersucht, die regelmäßigen Kontakt zu Tuberkulosepatienten hatten. Obwohl ein Bluttest zeigte, dass nachweislich ein gutes Drittel der Haushaltskontaktpersonen und der Krankenhausmitarbeiter mit dem Erreger *Mycobacterium tuberculosis* Kontakt hatten und somit latent infiziert war, erkrankte während einer zweijährigen Nachbeobachtungsphase kein einziger Proband. Die Aussagekraft der kommerziell verfügbaren Bluttests ist somit nach Angabe der Autoren sehr gering. Krankenhausmitarbeiter wiesen vor allem einen positiven Bluttestbefund auf, wenn sie sich um hustende Patienten kümmerten, da *M. tuberculosis* über Aerosolbildung

beim Husten übertragen wird. Für Kontaktpersonen im Haushalt war das Risiko einer latenten Infektion am höchsten, wenn ihr Lebenspartner eine ansteckende Tuberkulose hatte und wenn zu diesem auch sexuelle Kontakte bestanden. Zudem zeigten Suchtpatienten ein höheres Risiko einer latenten Infektion. In der Gruppe der Tuberkulosepatienten konnte erstmalig in Deutschland eine Assoziation zwischen Diabetes mellitus und Tuberkuloseerkrankung nachgewiesen werden, auch wenn dieser Zusammenhang deutlich schwächer war als in vielen anderen Ländern. Daneben bestätigte die Studie Risikofaktoren wie Alkoholabhängigkeit, Untergewicht, männliches Geschlecht und Kortisontherapie, die alle bei Tuberkulosepatienten häufiger auftraten als bei Kontaktpersonen. Die Studie wurde finanziert vom Bundesministerium für Bildung und Forschung.

Nach einer Mitteilung des
Forschungszentrums Borstel

Literatur

- 1 Herzmann C, Sotgiu G, Bellinger O, Diel R, Gerdes S, Goetsch U, Heykes-Uden H, Schaberg T, Lange C; TB or not TB consortium. Risk for latent and active tuberculosis in Germany. *Infection* 2016
DOI: 10.1007/s15010-016-0963-2.

Hot Topic

GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) 2017

Die GOLD-Initiative hat zum Welt-COPD-Tag am 16. November 2016 ihren 2017 Report in Philadelphia veröffentlicht [1]. Das neue GOLD-Konsensus-Dokument, erstellt auf der Grundlage der Analyse der neuesten Literatur, soll nach dem Willen der Autoren weltweit als Grundlage für nationale Leitlinien zur Diagnose, Therapie und Prävention der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) dienen. Das erste GOLD-Dokument wurde 2001 erstellt und 2011 grundlegend revidiert. In den Folgejahren sind Ergänzungen publiziert worden. 2017 erfolgte erneut eine größere Revision, diese betrifft vorwiegend die Schweregradeinteilung „ABCD“. Die nachfolgende kurze Zusammenfassung der Änderungen und Neuigkeiten bezieht sich auf die wichtigsten Punkte und erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Die Definition der COPD wurde geändert

COPD ist eine weitverbreitete vorbeugungs- und behandlungsfähige Erkrankung, die durch persistierende respiratorische Symptome und Limitation charakterisiert wird. Ihre Ursache sind Veränderungen der Atemwege und der Alveolen, ausgelöst durch Exposition mit schädlichen Partikeln oder Gasen.

Änderung der Schweregradeinteilung

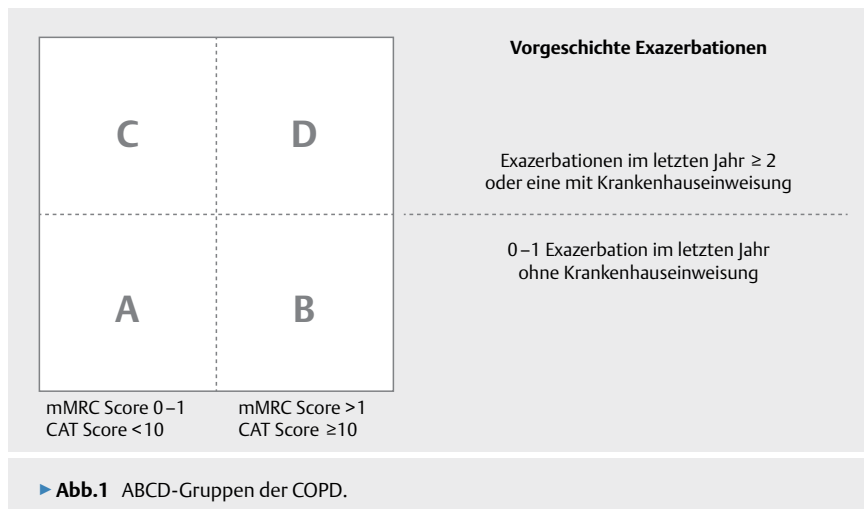
Die bisherige Einschätzung der Schweregrade der Obstruktion erfolgt weiterhin nach dem FEV₁ als leicht, mäßig, schwer und sehr schwer entsprechend dem Prozentsatz des FEV₁ vom jeweiligen Sollwert, gemessen nach einer Bronchodilatation. Auch die Definition der Obstruktion ist bei der altersunabhängig festgelegten FEV₁/FVC Ratio von <0,7 geblieben. Die untere Normgrenze (LLN, lower limit of normal) kann alternativ genützt werden, wurde aber in die Tabellen nicht eingearbeitet.

Die neue Bewertung der COPD erfolgt weiterhin nach dem 2011 erstmals beschriebenen ABCD-Schema, das sich jetzt aber nur noch über die Symptome und die Exazerbationshäufigkeit in der Vergangenheit orientiert. Der bis 2016 ebenfalls berücksichtigte FEV₁-Wert ist nun von der Bewertung entkoppelt worden. Die Spirometrie wird zur Diagnosestellung, zur Schweregradeinteilung und zur Einschätzung der Prognose verlangt. Es werden jährliche spirometrische Kontrollen vorgeschlagen.

Die Symptome sollen mittels validierter Fragebögen mMRC (modified Medical Research Council) (für Dyspnoe) oder besser mit dem CAT (COPD assessment test) gemessen werden.

► **Tab. 1** Klassifikation des Schweregrades der Obstruktion.

FEV ₁ /FVC < 70 %		
GOLD 1	leicht	≥ 80 %
GOLD 2	mäßiggradig	≥ 50 – < 80 %
GOLD 3	schwer	≥ 30 – < 50 %
GOLD 4	sehr schwer	< 30 %



Neben der Spirometrie werden weitere, weltweit nicht gleichermaßen verfügbare Untersuchungsmethoden wie CT, Messung der Diffusionskapazität, Blutgasanalyse und Belastungstests sowie Messung der körperlichen Aktivität kurz dargestellt und bewertet.

Behandlungsmethoden bei COPD

Dieses Kapitel wurde umfangreich revidiert, ergänzt und die Behandlungsmodalitäten neu bewertet.

- Hinsichtlich der Pharmakotherapie (► **Abb.2**) werden die relevanten Medikamente LABA (long acting beta agonist), LAMA (long acting muscarinic antagonist), Phosphodiesterase (PDE)-Antagonisten (Theophyllin bzw. Roflumilast als selektive PDE4 Antagonist) und Fixkombinationen von LABA und ICS (inhalatives Kortikosteroid) bzw. LABA und LAMA aufgeführt und ihre Wirkungen auf FEV₁, Symptome und Exazerbationen sowie Nebenwirkungen dargestellt. ICS ist ausschließlich in einer Kombinationstherapie mit LABA oder als Triple Therapie (mit LABA und LAMA) empfohlen; auf das unklare Dosis-Wirkungsverhältnis und auf die Pneumoniegefahr bei schwerer COPD wird hingewiesen. Die Wertigkeit der Triple Therapie gegenüber LABA/LAMA wird nicht endgültig beurteilt. Neben ICS haben Langzeittherapien mit Azithromycin und Erythromycin als zusätzliche antiinflammatorische Therapien die höchste Evidenz

im Hinblick einer Wirksamkeit gegen Exazerbationen; N-acetyl Cystein wirkt in bestimmten Patientenpopulationen, Simvastatin wirkt nicht als Exazerbationsprophylaxe.

- Inhalatoren: Auf die Problematik der Versorgung, Training und Kontrolle der Benützung der Inhalatoren wird ausführlich eingegangen.
- Rehabilitation: Die optimale Dauer wird mit 6–8 Wochen beschrieben. Rehabilitation ist am besten wirksam bei mittelschwerer und schwerer Obstruktion. Auch hyperkapnische Patienten profitieren. Die wichtigsten Effekte beziehen sich auf die Atemnot, Lebensqualität und körperliche Belastbarkeit. Die Direktverlegung von Patienten, die wegen einer Exazerbation stationär behandelt werden, erhöhe – laut einer zitierten Studie – die Mortalität.
- Patientenschulung („education and self-management“) senkt Krankenhauseinweisungen und bessert die Lebensqualität. Eine Metaanalyse zerstreute Zweifel über eine durch self-management angeblich erhöhte Mortalität.
- „Telehealth“ hat bislang keine Vorteile zeigen können.
- Palliative care mit Symptomkontrolle (Atemnot) und Hospizen sind integraler Bestandteil der COPD-Therapie.
- Sauerstofftherapie wird nur für Patienten mit schwerer Ruhehypoxie zur Verlängerung der Lebenserwartung empfohlen; nicht jedoch für mäßig hypoxämische Patienten.
- Nicht invasive Beatmung (NIV, non-invasive ventilation) wird ohne Vorbehalt für die akute Exazerbation emp-

fohlen; für Patienten mit chronisch ventilatorischer Insuffizienz lägen keine einheitlichen Daten vor.

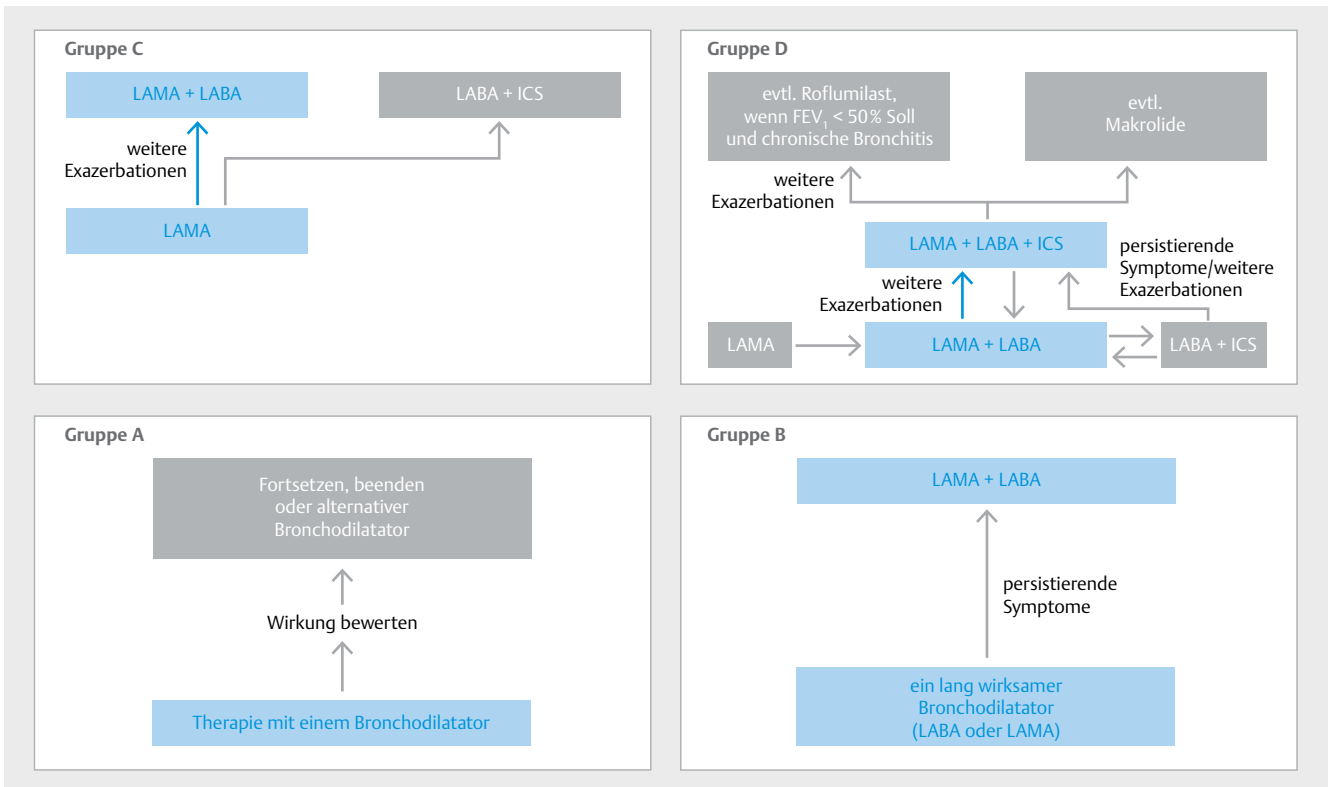
- Chirurgische Lungenvolumenreduktion, Bullektomie und Lungentransplantation werden kurz dargestellt.
- Bronchoskopische Volumenreduktion mit Ventilen und Coils wird für ausgewählte Patienten mit Emphysem empfohlen. Es gibt Grad B-Evidenz für eine Besserung der Lebensqualität, des 6-Minuten-Gehtests und der FEV₁.

Management der stabilen COPD-Patienten

Es wird eine personalisierte Behandlung – sowohl mit pharmakologischen als auch mit nicht-pharmakologischen Methoden – vorgeschlagen. Jeder Patient sollte individuell anhand seiner Symptome und seines Exazerbationsrisikos behandelt werden. Die individuellen Empfehlungen basieren naturgemäß nur teilweise auf Ergebnissen aus randomisierten kontrollierten Studien. Eine kontinuierliche Evaluierung der Risikofaktoren (z. B. Rauchen), der Wirkung und Nebenwirkungen der Medikamente, der Progression der Erkrankung und der Komorbiditäten wird empfohlen.

1. Pharmakologische Behandlung

- Bei symptomatischen Patienten werden langwirksame Bronchodilatoren als Monotherapie empfohlen. Falls unter Monotherapie die Atemnot persistiert, wird die Eskalation zur dualen Bronchodilatation empfohlen (Evidenzgrad A); Theophyllin wird nicht mehr empfohlen.
- Für Patienten, die unter langwirksamen Bronchodilatoren häufig exazerbieren, wird eine antiinflammatorische Therapie mit ICS/LABA oder die Triple Therapie empfohlen (Evidenzgrad A).
- Roflumilast wird als add on Therapie bei Bronchitispatienten mit schwerer und sehr schwerer Obstruktion mit Evidenzgrad B empfohlen.
- Bei Exrauchern sollen bei anhaltenden Exazerbationen add on Makrolide erwogen werden (Evidenzgrad B).



► **Abb. 2** GOLD 2017 Stufentherapie Empfehlungen.

Das neue Stufentherapieschema wurde den Stufen A, B, C und D angepasst.

2. Non-pharmakologische Behandlung

- Für alle Stufen der COPD (A–D) werden Raucherentwöhnung (ggf. auch mit pharmakologischer Unterstützung), die Grippe und Pneumokokkenimpfung sowie physische Aktivität empfohlen; für B–D-Patienten zusätzlich die Rehabilitation, wobei die Programme sich an den Möglichkeiten und Präferenzen des Patienten, die Impfungen an den lokalen Impfeempfehlungen orientieren sollten. Bei untergewichtigen Patienten wird eine Nahrungssupplementation empfohlen.
- Individuelle Sauerstofftherapieempfehlung: Bei $pO_2 < 55$ mmHg (8 kPa) (bei Rechtsherzinsuffizienz < 60 mmHg, 8,5 kPa) bzw. Sättigung $< 88\%$. Kontrolle nach 2–3 Monaten unter Raumluftatmung erforderlich, ob die Sauerstofftherapie noch notwendig ist. Obwohl bei Patienten mit leichter Ruhehypoxämie (SaO_2 88–92%) oder Entsättigung unter Belastung generell keine Lang-

zeit-Sauerstofftherapie empfohlen wird, sollte eine individuelle Entscheidung bei diesen Patienten erfolgen.

Management der Exazerbationen

Die Definition hat sich inhaltlich nicht geändert: akute Verschlechterung der respiratorischen Symptome, die eine zusätzliche Behandlung erforderlich machen:

- leichte Exazerbation: zusätzliche Behandlung mit kurzwirksamen Bronchodilatoren

- mittelgradige Exazerbation: zusätzlich Antibiotika und/oder Kortikosteroide
- schwere Exazerbation: Hospitalisierung oder Behandlung in der Notfallaufnahme. Sie kann zu akutem respiratorischen Versagen führen.

Vorläufige Erkenntnisse aus der Literatur ergeben, dass Exazerbationen häufig mit einer Eosinophilie im Sputum oder im Blut einhergehen. Diese Exazerbationen sprechen am ehesten auf Steroide an.

► **Tab. 2** Entlassungskriterien aus der stationären Behandlung.

Empfehlungen bei der Entlassung aus stationärer Behandlung wegen Exazerbation
klinische und Labordaten überprüfen
Erhaltungstherapie überprüfen
Inhalationstechnik überprüfen
dem Patienten erklären, dass Antibiotika/Glukokortikosteroide abgesetzt worden sind
Notwendigkeit von Sauerstofftherapie überprüfen
Therapieplan für die Komorbiditäten erstellen
Follow-up arrangieren innerhalb von 4 Wochen und nach 12 Wochen
alle abnormalen Befunde identifizieren

► **Tab. 3** Maßnahmen zur Reduktion von Exazerbationen

Art der Intervention	Intervention
Bronchodilatoren	LAMA
	LABA
	LABA/LAMA
antientzündlich Kortikosteroid	LABA/ICS; LABA/LAMA/ICS
antientzündlich Nicht-Kortikosteroid	Roflumilast
antiinfektiv	Impfungen
	Langzeittherapie mit Makroliden
Mukoregulatoren	N-Acetylcystein, Carbocystein
andere	Raucherentwöhnung
	Rehabilitation
	Lungenvolumenreduktion

Die pharmakotherapeutischen Empfehlungen (verstärkt kurz wirksame Bronchodilatoren, 40 mg orales Prednisolon für 5 Tage, Antibiotika bei 2 oder 3 positiven Anthonisen Kriterien: erhöhte Sputummenge- oder Purulenz, vermehrt Atemnot) hat sich gegenüber den früheren GOLD Versionen nicht geändert. Theophyllin wird wegen dessen Nebenwirkungen nicht mehr empfohlen (neu). Eine akute Sauerstofftherapie wird unter Kontrolle der Blutgaswerte empfohlen.

Die Aufnahmeempfehlung und Behandlung auf der Intensivstation blieb weitgehend unverändert: schwere Dyspnoe, progressive Hypoxie/Hyperkapnie, Verwirrtheit, Kreislauf-Instabilität, Indikation zur invasiven Beatmung.

Neu ist die ausführliche Tabelle für die Entlassungskriterien und Kontrolluntersuchungen, die nach jeder Exazerbation erforderlich sind.

Folgende Interventionen werden zur Reduktion der Exazerbationen empfohlen.

Komorbiditäten

Komorbiditäten können in kausalem Zusammenhang mit der COPD stehen, wenn sie auf die gleiche Noxe zurückzuführen sind wie maligne Lungentumoren, kardiovaskuläre Erkrankungen, Osteoporose oder sie können die assoziierte Erkrankung verschlechtern. Komorbiditäten bestimmen und verändern teilweise die Symptomatik der COPD und die Differenzialdiagnose kann schwierig sein.

- Zu den häufigsten assoziierten kardiovaskulären Erkrankungen gehören die Herzinsuffizienz, die koronare Herzkrankheit, Arrhythmien, die periphere arterielle Verschlusskrankheit und die Hypertonie. All diese Erkrankungen sollen generell nach den entsprechenden Leitlinien und die COPD ebenfalls unverändert behandelt werden.

- Bei Osteoporose ist die Minimierung der (systemischen) Steroidtherapie besonders wichtig. Die Wirkung inhalativer Kortikosteroide auf die Osteoporose ist unklar.
- Depression und Panikstörungen sind häufige Komorbiditäten, besonders bei Frauen. Die Behandlung der COPD und der Komorbidität sollte nicht geändert werden.
- Maligne Lungentumoren sind häufig bei COPD. Ein CT-Screening wird in den USA für Patienten zwischen dem 55. und 74. Lebensjahr empfohlen, die mehr als 30 pack-years geraucht und vor weniger als 15 Jahren aufgehört haben.
- Bronchiektasen werden mit zunehmender CT-Diagnostik immer häufiger entdeckt. Eine prolongierte antibiotische Therapie der Exazerbationen könnte bei Bronchiektasen erforderlich sein.
- Obstruktives Schlafapnoesyndrom: COPD verschlechtert die Hypoxämie, kardiale Arrhythmien und die Neigung zur pulmonalen Hypertonie.
- COPD bei Multimorbidität: generell keine Änderung der COPD-Behandlungsempfehlung.

Literatur

- 1 www.GOLDCOPD.org

Kommentar

Die GOLD-Initiative publizierte erstmals im Jahre 2001 einen Konsensus-Report für die Diagnose und Behandlung von COPD. Eine umfassende Analyse der damaligen Literatur führte zu einem schweregradorientierten Konsensus-Stufenschema. Die Schweregradeinteilung (Tab. 1) basierte auf der FEV₁ mit Ausnahme von Grad III. Hier wurde bei einer FEV₁ zwischen 30–50% vom Soll bereits „schwer“ angenommen, wenn eine Rechtsherzinsuffizienz oder Hypoxämie bestanden. Für die einzelnen Schweregrade wurden konkrete medikamentöse und nicht-pharmakologische Therapieempfehlungen ausgesprochen. Später wurde der Schweregrad 0 abgeschafft und die sonstige Einteilung in Schweregrade 1–4 umbenannt.

► **Tab. 1** Schweregradeinteilung der COPD GOLD 2001.

0 – „at risk“ (Raucher mit Husten und Auswurf aber normaler Spirometrie)
I – leicht FEV ₁ >80%
Ila – mittelschwer FEV ₁ 79–50%
Ilb – mittelschwer FEV ₁ 49–30%
III – schwer FEV ₁ <30%

Mit anderen Worten: Das postbronchodilatatorisch gemessene FEV₁ entschied allein über die Therapie. Dieses Vorgehen war einfach, computergerecht und übersichtlich, aber keinesfalls Evidenz basiert. In späteren Jahren wurden viele randomisierte, kontrollierte Zulassungsstudien (RCT's) nach diesem Schema durchgeführt und unterfütterten es in gewisser Weise nachträglich und teilweise mit Evidenz. Deshalb nur teilweise, weil die entsprechenden Medikamente nur für die vorgeschlagenen, nicht aber die anderen Schweregrade geprüft worden sind.

Bis zum Jahre 2011 blieb diese Empfehlung im Wesentlichen unverändert, bis man feststellen musste, dass das FEV₁ zwar ein wichtiger und mittlerweile bestens untersuchter Parameter ist, aber keinesfalls der einzige Parameter, der den Schweregrad der COPD bestimmt. Als leicht erfassbare Determinanten der Schwere der Erkrankung wurden neben dem FEV₁ die Symptome

(und die dadurch bedingte Einschränkung der Lebensqualität, QOL) und das – bereits 2001 beschriebene Risiko zukünftiger Exazerbationen berücksichtigt. Das war die Geburtsstunde der multidimensionalen Bewertung der COPD nach dem ABCD-Schema [1]. Den Gruppen A und B wurden Patienten mit wenig Exazerbationen, C und D mit häufigen Exazerbationen zugeordnet, während A- und C-Patienten wenige, B- und D-Patienten viele Symptome hatten. Allerdings wurde auch die Lungenfunktion in diese Bewertung eingezogen. Es war bekannt, dass Patienten mit niedrigem FEV₁ eher zu Exazerbation neigen [2,3], wengleich diese negative Korrelation schwach war. So wurden Patienten mit einem FEV₁-Wert <50% selbst dann den Gruppen mit hohem Exazerbationsrisiko (C oder D) zugeordnet, wenn sie anamnestisch keine Exazerbationen gehabt haben. Wie früher der Schweregrad der Obstruktion, gemessen am FEV₁, bestimmte jetzt die Zuordnung zu den ABCD-Gruppen die Therapieempfehlung. In zahlreichen seither durchgeführten Kohortenstudien wurde gezeigt, dass mehr als zwei Drittel der C- und D-Patienten wegen ihrer niedrigen FEV₁ der „Exazerbationsgruppe“ zugeordnet worden sind [4]. In einem RCT mit 2485 Patienten mit einem durchschnittlichem FEV₁-Wert von 0,98 L entsprechend 34% vom Soll war die Exazerbationsrate weit unter 1/Jahr [5]. Laut GOLD 2011 sollten solche Patienten dann mit Medikamenten (vornehmlich ICS-haltige Kombinationen) behandelt werden, deren Hauptwirkung die Senkung des (ohnehin niedrigen) Exazerbationsrisikos ist. In einer Deutschen „real life Kohorte („DACCORD“) hatten nur 25,9% von 5924 Patienten überhaupt Exazerbationen während eines Jahres gehabt [6].

Dieser „Geburtsfehler der ABCD-Klassifikation wird im neuen GOLD 2017-Dokument ausgemerzt: Die FEV₁ bestimmt den Grad der Obstruktion und ist ein wertvoller Hinweis auf die Prognose. Wiederholte Messungen können die Progression, die, wie wir es heute wissen [7], kein obligates Merkmal der COPD ist, anzeigen. Das FEV₁ allein hat aber einen schwachen individuellen Vorausgewert für Exazerbationen.

Die mit der ABCD-Klassifikation 2011 verbundene Pharmakotherapieempfehlung war somit nicht nur durch die Fehlklassifikation

von stark obstruktiven, aber nicht exazerbierenden Patienten belastet. Sie war auch unübersichtlich, um nicht zu sagen, verwirrend, besonders schwierig für die Allgemeinärzte. Sie gab wenig Anleitung für die Verordnung der in großer Anzahl auf dem Markt erschienenen neuen Einzelsubstanzen und Kombinationen. Insbesondere fehlte eine Stufentherapie mit Eskalation und Deeskalation der medikamentösen Therapie [8].

GOLD 2017 hat dieses Problem mit einem neuen Stufenschema gelöst. Dieses Stufenschema basiert nicht mehr an dem Schweregrad der Obstruktion, sondern an der jetzt bereinigten ABCD-Klassifikation. Es berücksichtigt die patientenrelevanten Gesichtspunkte, die behandelt werden sollen: die Symptome und das tatsächliche Exazerbationsrisiko. Das neue Stufenschema (s. ► **Abb. 2** aus dem Hot Topic) wurde für alle COPD-Gruppen von A bis D getrennt erarbeitet. Die Empfehlungen sind schlüssig, aber – wie bisher – nicht immer Evidenz basiert. Der Grad der Obstruktion nach FEV₁ fließt in die Pharmakotherapieempfehlung nicht mehr hinein. Es ist für den deutschen Leser gewöhnungsbedürftig und es wird unter den Pneumologen heftige Diskussionen auslösen. Zu bedenken ist, dass die FEV₁ orientierte bisherige Therapieempfehlung ebenfalls nicht Evidenz basiert war. Es wird auch darauf hingewiesen, dass bei Diskrepanzen zwischen dem Grad der Obstruktion und Intensität der Beschwerden differenzialdiagnostische Überlegungen anzustellen seien. Zum Beispiel bei einer nur leichten Obstruktion mit starker Atemnot könnte auch eine Linksherzinsuffizienz dahinterstecken. Der Autor hätte sich ein einfacheres Stufenschema gewünscht mit dem obigen allgemeinen Hinweis auf die Lungenfunktion: Schließlich sind nur vier verschiedene Medikamente (LABA, LAMA, ICS und Roflumilast) in dieses Stufenschema einzuordnen.

Es ist für die klinische Praxis sehr wichtig, dass die personalisierte Therapieverordnung unterstützt wird. Der stark symptomatische Patient soll mit Bronchodilatoren behandelt werden, der häufig exazerbierende Patient hat noch weitere Optionen.

Nach diesen zentralen Kommentaren sollten noch einige weitere Punkte kommentiert werden.

Die spirometrische Diagnose der Obstruktion wird an der FEV₁/FVC-Ratio <0,7 festgesetzt. Zwar wird LLN als Alternative angeboten, aber nur im Text. Auf den Abbildungen, die den meisten Ärzten zugänglich sind, fehlt der Hinweis auf LLN. Die Mittelwerte für FEV₁/FVC sind breit gestreut und eine Ratio weit unter 0,7, fast bis 0,6, liegt bei über 60-jährigen Frauen und Männern noch oberhalb der unteren Normgrenze LLN. Dadurch werden in Grenzfällen Gesunde als obstruktiv diagnostiziert. Es ist andererseits glaubwürdig dargestellt, dass nur präbronchodilatatorisch gemessene LLN-Werte zur Verfügung stehen, die keine exakte Einschätzung erlauben, in welchem Maße die COPD bei älteren Menschen mit der postbronchodilatatorisch gemessenen Ratio <0,7 überdiagnostiziert wird. Die Überdiagnose war in den vergangenen Jahren, seit der Publikation der GLI-Sollwerte [9] vehement diskutiert worden [10, 11]. Die Schweregradeinteilung der Obstruktion anhand der neuen GLI-Sollwerte [9, 10] ist nach GOLD nicht möglich: Es gibt nur präbronchodilatatorisch gemessene – und besonders im Alter niedrige – LLN-Werte.

Die Feststellung ist interessant, dass ein Lungenemphysem auch ohne spirometrisch messbare Obstruktion auftreten kann (sollte man dann immer noch von COPD sprechen?). Des Weiteren: Ein COPD-Exazerbation ähnliches Krankheitsbild wird bei solchen Patienten und bei der chronischen, nicht obstruktiven Bronchitis ebenfalls beschrieben.

Das Statement aus früheren Jahren, dass die LABA/LAMA-Kombination das FEV₁ gegenüber der Monotherapie zwar bessert, aber das PRO (patient reported outcome, wie QOL oder Exazerbationshäufigkeit) nicht, wurde im Licht der seither publizierten neueren Studien revidiert.

Der neue Text ist an manchen Stellen inkonsequent. So wird ICS „... in patients with moderate to very severe COPD and exacerbations...“ empfohlen, obwohl grundsätzlich die Klassifikation mittelgradig bis sehr

schwer nicht auf die COPD, sondern nur auf den Grad der Obstruktion bezogen werden sollte.

Es ist auch festzustellen, dass die im GOLD-Dokument gegebenen Empfehlungen zur Rehabilitation der hiesigen Praxis und Bestimmungen nicht entsprechen: So wird dort die optimale Rehabilitationsdauer mit 6–8 Wochen angegeben, bei uns sind es in der Regel drei Wochen. Wahrscheinlich beziehen sich die 6–8 Wochen Dauer auf die ambulante Rehabilitation, ohne es *expressis verbis* zu erwähnen. Die hiesige weit verbreitete Praxis der Anschlussheilbehandlung (die fast unmittelbare Verlegung eines Patienten nach Beendigung der stationären Therapie einer Exazerbation in eine Rehabilitationsklinik) wird nicht empfohlen, da dieses Vorgehen laut einer Studie die Mortalität erhöht [12]. Auch dies ist auf die Verhältnisse in Deutschland nicht zu übertragen.

Das Kapitel über Komorbiditäten betont, dass die Behandlung der COPD und der Komorbidität unverändert bleibt. Als eine Ausnahme wurde die antibiotische Behandlung von COPD-Exazerbationen bei Bronchiektasen erwähnt, hier wird eine längere Behandlungsdauer empfohlen. Nach der Meinung des Autors sollten individuelle Behandlungsansätze mehr betont werden. Beispielsweise wird man in manchen Fällen von kardialen Arrhythmien und Tachykardien die duale Bronchodilatation zurückhaltend einsetzen, zumal es für deren Sicherheit im Vergleich zur Monotherapie bislang wenig Evidenz gibt [13].

Zusammenfassend sind viele Aspekte der COPD im GOLD 2017-Dokument neu und überzeugend dargestellt.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Peter Kardos
Gemeinschaftspraxis und Zentrum für Allergologie, Pneumologie, Schlafmedizin
Klinik Maingau vom Roten Kreuz
Scheffelstraße 33
60318 Frankfurt am Main
kardos@lungenpraxis- maingau.de

Literatur

- 1 Kardos P, Vogelmeier C, Worth H. Der neue GOLD-Bericht 2011. *Pneumologie* 2012; 66: 493–496
- 2 Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A et al. Susceptibility to Exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *New England Journal of Medicine* 2010; 363: 1128–1138
- 3 Lange P, Marott JL, Vestbo J et al. Prediction of the Clinical Course of COPD using the new GOLD Classification A Study of the General Population. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2012; 186: 975–981
- 4 Agusti A, Hurd S, Jones P et al. FAQs about the GOLD 2011 assessment proposal of COPD: a comparative analysis of four different cohorts. *European Respiratory Journal* 2013; 42: 1391–1401
- 5 Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R et al. Withdrawal of Inhaled Glucocorticoids and Exacerbations of COPD. *New England Journal of Medicine* 2014; 371: 1285–1294
- 6 Worth H, Buhl R, Criele CP et al. The ‚real-life‘ COPD patient in Germany: The DACCORD study. *Respir Med* 2015, DOI: 10.1016/j.rmed.2015.12.010
- 7 Vestbo J, Agusti A, Wouters EFM et al. Should We View Chronic Obstructive Pulmonary Disease Differently after ECLIPSE?. A Clinical Perspective from the Study Team. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2014; 189: 1022–1030
- 8 Kardos P. COPD management: need for more consensus. *Lancet Respir Med* 2015; 3: e20–e21
- 9 Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3 - 95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *European Respiratory Journal* 2012; 40: 1324–1343
- 10 Quanjer PH, Enright PL, Miller MR et al. The need to change the method for defining mild airway obstruction. *European Respiratory Journal* 2011; 37: 720–722
- 11 Falaschetti E, Swanney MP, Crapo RO et al. Diagnosis of COPD. *Thorax* 2007; 62: 924–925
- 12 Fan VS, Gaziano JM, Lew R et al. A Comprehensive Care Management Program to Prevent Chronic Obstructive Pulmonary Disease Hospitalizations. *Annals of Internal Medicine* 2012; 156: 673–683
- 13 Kardos P, Worsley S, Singh D et al. Randomized controlled trials and real-world observational studies in evaluating cardiovascular safety of inhaled bronchodilator therapy in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11: 2885–2895