Einbeziehung von Komorbiditäten und phänotypbasierter Medizin beim patientenzentrierten COPD-Management

José-Luis Lopez-Campos^{a, b} Borja Ruiz-Duque^a Laura Carrasco-Hernandez^{a, b}
Candelaria Caballero-Eraso^{a, b}

^aUnidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/Universidad de Sevilla, Sevilla, Spanien; ^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spanien

Schlüsselwörter

COPD · klinische Phänotypen · Komorbiditäten · personalisierte Medizin

Zusammenfassung

Trotz der jüngsten bedeutenden Innovationen in der Behandlung der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) wurden in der patientenzentrierten Medizin keine wesentlichen Fortschritte erzielt. Die Empfehlungen der aktuellen Leitlinien basieren auf den Durchschnittsergebnissen klinischer Studien, was zur Folge hat, dass die medizinische Praxis als «mittelwertbasiert» bezeichnet werden kann. Auf der Patientenebene ist das therapeutische Ansprechen jedoch variabel. Zudem führt die Variabilität des klinischen Bildes im Wechselspiel mit den Komorbiditäten dazu, dass ein komplexes klinisches Szenario entsteht, mit dem die Ärzte umgehen müssen. Aus diesem Grund gibt es bislang keinen Konsens über einen praktischen Ansatz bei der Kombination von Komorbiditäten und Markern des klinischen Bildes im Therapie-Algorithmus. Diesbezüglich steht der Arzt ab dem ersten Patientenbesuch vor vier wichtigen Dilemmata: 1. Stellung

der korrekten Diagnose «COPD» in Abgrenzung zu anderen Atemwegserkrankungen wie etwa Bronchialasthma; 2. Festlegung des initialen Therapieansatzes auf Grundlage der klinischen Merkmale des jeweiligen Falles; 3. Festlegung der diagnostischen Strategie für Patienten, die nicht auf die Therapie ansprechen; 4. Festlegung einer Strategie für die Verlaufskontrolle mit zwei genau definierten Zeiträumen, je nachdem, ob eine engmaschige oder eine langfristige Verlaufskontrolle erforderlich ist. Die vorliegende Arbeit geht auf die Hauptdilemmata bei der Suche nach einem patientenzentrierten Ansatz für das COPD-Management ein und liefert Vorschläge, wie diese alle in einer einzigen, einfach anwendbaren Strategie kombiniert werden können.

© 2020 Lopez-Campos, Ruiz-Duque, Carrasco-Hernandez, Caballero-Eraso.
Lizenznehmer MDPI, Basel, Schweiz.

Einführung

In den vergangenen Jahrzehnten wurden verschiedene Ansätze verfolgt, um einen einzigen Therapie-Algorithmus zu entwickeln, der in der Lage ist, die Komplexität der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) abzubilden und der darüber hinaus einfach genug ist, um

im allgemeinmedizinischen klinischen Alltag eingesetzt zu werden. Hervorzuheben ist, dass die Rationale für die Identifizierung von Patiententypen entweder auf der Notwendigkeit eines speziellen Therapieansatzes oder auf der Beurteilung einer besonders bedeutsamen klinischen Auswirkung in Bezug auf die Krankheitslast oder die Prognose basiert [1]. Bedauerlicherweise wurde ein solcher einheitlicher Ansatz zu Beginn dieses neuen Jahr-

zehnts noch nicht erreicht, und es sind noch zahlreiche Kontroversen zu überwinden [2]. In dieser Hinsicht haben die gegenwärtigen Ansätze, bei denen die medizinische Versorgung entsprechend dem Risikoniveau [3] oder Phänotyp [4] festgelegt wird, nicht zu allgemein akzeptierten Ansätzen und zu heftigen Auseinandersetzungen geführt. Aufgrund ihrer hohen Prävalenz in der Bevölkerung [6, 7] und der erheblichen Belastung für die Patienten und das Gesundheitssystem ist die COPD jedoch eine Erkrankung, bei der die medizinische Behandlung stärker personalisiert erfolgen sollte.

Die Auswertung der Literatur über die Unterscheidungsmerkmale des klinischen Bildes oder des therapeutischen Ansprechens bei COPD zeigt, dass die Variablen, die mit einem bestimmten therapeutischen Ansprechen assoziiert sind, in zwei Gruppen zusammengefasst werden können: Faktoren, die mit dem klinischen Bild der Krankheit zusammenhängen – die sogenannten klinischen Phänotypen – [8], und solche, die mit Komorbiditäten in Zusammenhang stehen [9]. Interessanterweise wurde trotz der anerkannten Bedeutung dieser Variablen bislang keine Einigung über einen praktischen Ansatz erzielt, wie sich Komorbiditäten und Marker des klinischen Bildes in einem therapeutischen Algorithmus verbinden lassen. Ein Hauptproblem der aktuellen Leitlinien besteht darin, dass ihre Empfehlungen auf den Durchschnittsergebnissen von klinischen Studien basieren, was zu einer medizinischen Praxis führt, die man als «mittelwertbasiert» bezeichnen könnte. Das therapeutische Ansprechen fällt jedoch bei den einzelnen Patienten unterschiedlich aus, so dass sich nicht vorhersagen lässt, dass ein bestimmter Patient wie ein «Durchschnittspatient» auf die Therapie ansprechen wird. In der Epidemiologie wird dies als «ökologischer Trugschluss» bezeichnet und es bedeutet, dass das therapeutische Ansprechen einer Kohorte als Ganzes nicht auf einen einzelnen Patienten übertragen werden kann. In der vorliegenden Übersichtsarbeit überprüfen wir das aktuelle Wissen in Hinblick darauf, welche Variablen der klinischen Phänotypen und Komorbiditäten in einem patientenzentrierten Ansatz für das COPD-Management berücksichtigt werden sollten und wie diese in einer einzigen, einfach anzuwendenden Strategie kombiniert werden können. Wir schlagen einen zweistufigen Ansatz vor, bei dem die Entscheidung über die Initialtherapie entsprechend dem klinischen Bild getroffen wird und bei Non-Respondern eine Kombination mit Komorbiditäten erfolgt, wodurch wir versuchen, einige der klinischen Dilemmata zu lösen.

Das erste Dilemma: Hat der Patient eine COPD?

Zwar sind die Leitlinien für Empfehlungen zur Diagnose von chronischen Atemwegserkrankungen in Bezug auf die diagnostischen Kriterien eindeutig, doch gibt es im klinischen Alltag, wenn der Patient erstmalig den Arzt aufsucht, etliche Punkte, die es bei der initialen Differentialdiagnose zu berücksichtigen gilt. Ein Hauptmerkmal bei der Diagnose von chronischen Atemwegserkrankungen ist, dass sie mit einer sehr begrenzten Anzahl von klinischen Symptomen einhergehen, zu denen bei den meisten

Patienten mit Atemwegserkrankung Dyspnoe, Husten, Auswurf, Engegefühl in der Brust, Erschöpfung und Einschränkungen ihrer Alltagsaktivitäten gehören. Daher besteht der Unterschied zwischen den verschiedenen Erkrankungen eher in der Verteilung sowie in der Häufigkeit und in den Auslösern der Symptome, als im Vorliegen der Symptome selbst. Dieses Charakteristikum ist besonders dann von Bedeutung, wenn der Arzt zwischen den beiden Atemwegserkrankungen mit der höchsten Prävalenz unterscheiden muss: Asthma und COPD [10]. Die wichtigsten Marker zur Identifizierung der Krankheiten in den aktuellen internationalen Leitlinien für Asthma [11] und COPD [12] sind in Tabelle 1 aufgeführt. Berücksichtigt man, dass der klinische Unterschied zwischen den beiden Krankheiten nicht so klar ist, wie von den Leitlinien angegeben, und dass etliche Patienten klinische Symptome und funktionelle Charakteristika aufweisen können, die sowohl bei Asthma als auch bei COPD auftreten, wird die Schwierigkeit noch größer [13]. Diese alte Debatte über die beiden Erkrankungen [14], die auch heute noch heftig geführt wird [15], erreichte in den frühen 2010er Jahren eine neue Ebene als die Begriffe «Asthma- und COPD-Überlappungssyndrom» oder schlicht «Asthma-COPD-Overlap» (ACO) geprägt wurden [16, 17]. Seither hat die Debatte über diese Überlappung erheblich an Schärfe zugenommen, wobei drei Hauptpunkte besonders kontrovers diskutiert werden.

Was ist ein Asthma-COPD-Overlap (ACO)?

Intuitiv kann man sagen, dass ein Patient mit ACO die diagnostischen Kriterien beider Krankheiten erfüllt und deshalb zwei verschiedene Krankheiten hat. Andererseits wurde das Konzept des Asthma- und COPD-Overlap aber auch auf Patienten angewandt, die nur eine Krankheit (Asthma oder COPD) hatten, allerdings ungewöhnliche klinische Merkmale aufwiesen, die der jeweils anderen Krankheit glichen (Tab. 1) [5]. Diese Verwirrung hat zu unterschiedlichen diagnostischen Kriterien mit unterschiedlicher Prävalenz und unterschiedlichen klinischen Konsequenzen geführt [18, 19].

Die klinischen Implikationen dieses Doppelkonzepts liegen auf der Hand, da ein Patient, der zwei Krankheiten hat, potenziell mit den Therapien für beide Erkrankungen (Biologika, Roflumilast usw.) behandelt werden kann, sofern eine entsprechende Indikation besteht. Hat der Patient jedoch nur eine Krankheit mit einem ungewöhnlichen oder abweichenden klinischen Verhalten, kann unter Umständen nur die Therapie für diese eine Krankheit eingesetzt werden, da keine klinischen Studien vorliegen, die eine andere Vorgehensweise aufzeigen [5]. Bis jetzt war diese Debatte im Wesentlichen akademischer Natur und sie lieferte keine Erkenntnisse für die klinische Patientenversorgung. Mit dem Aufkommen der Biologika-Therapie bei Asthma oder der spezifischen phänotypbasierten Therapien bei COPD (z.B. Roflumilast) hat die Debatte jedoch zu einem echten klinischen Problem geführt: Patienten, die kein Asthma haben, haben keinen Zugang zu Biologika-Therapien [20, 21]. Wegen der potenziellen therapeutischen Implikationen für die Patientenversorgung und angesichts der laufend vorgeschlagenen neuen Algorithmen zur Identifizie-

Tab. 1. Marker für Asthma und chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) gemäß den GINA (Global Initiative for Asthma)- [11] und GOLD (Global Initiative for Obstructive Lung Disease)-Empfehlungen [12]

Asthma	COPD
Klinisches Bild (für die Verdachtsdiagnose)	
Symptome: <ul style="list-style-type: none"> – Giemen – Kurzatmigkeit – Engegefühl in der Brust – Husten 	Symptome: <ul style="list-style-type: none"> – Dyspnoe – Husten – Sputumproduktion – Giemen – Engegefühl in der Brust – Gewichtsabnahme
Symptomverteilung: <ul style="list-style-type: none"> – Generell mehr als ein Symptom – Variables Auftreten im Zeitverlauf – Variable Intensität – Häufig nachts oder beim Aufwachen schlimmer – Häufige Auslöser: Anstrengung, Lachen, Allergene oder kalte Luft – Häufig Auftreten oder Verschlimmerung bei einer Virusinfektion 	Symptomverteilung: <ul style="list-style-type: none"> – Chronisch und progredient – Können von Tag zu Tag schwanken – Können der Entwicklung einer Atemflusseinschränkung um viele Jahre voraus gehen
Ergänzende Untersuchungen (zur Bestätigung)	
Dokumentierte starke Variabilität der Lungenfunktion mit nachgewiesener expiratorischer Atemflusseinschränkung und einem der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> – Positiver Reversibilitätstest mit Bronchodilatoren – Starke Variabilität des zweimal täglich gemessenen PEF-Wertes über 2 Wochen – Signifikante Besserung der Lungenfunktion nach 4-wöchiger antiinflammatorischer Therapie – Positiver Provokationstest mit körperlicher Anstrengung – Positiver bronchialer Provokationstest – Starke Schwankungen der Lungenfunktion zwischen den Kontrollterminen 	Für die Diagnosestellung in diesem klinischen Kontext ist eine Spirometrie erforderlich; ein postbronchodilatatorischer FEV ₁ /FVC-Wert von <0,70 bestätigt das Vorliegen einer persistierenden Atemflusseinschränkung und somit einer COPD bei Patienten mit entsprechenden Symptomen und signifikanter Exposition gegenüber schädlichen Reizen.

rung eines ACO muss die Diagnosestellung in unklaren Fällen daher mit höchster Genauigkeit erfolgen [22].

Zur Erleichterung dieser Entscheidung kann man von der Diagnose «Asthma» oder «COPD» ausgehen, wenn sowohl das klinische Bild als auch die ergänzenden Untersuchungen auf dieselbe Diagnose hinweisen (Tab. 1) und ein ACO diagnostizieren, wenn bei einem Patienten entweder beide Diagnosen vorliegen oder eine Diskrepanz zwischen dem klinischen Bild und den Ergebnissen der ergänzenden Untersuchungen besteht (Tab. 1). In vielen Fällen sollte nach der ersten klinischen Visite eine vorläufige Diagnose gestellt werden, die entsprechend dem langfristigen Krankheitsverlauf verfeinert werden sollte [23]. Gemäß den GOLD-Leitlinien kann die Beurteilung, ob eine Atemflussoberstruktion vorliegt oder nicht, auf Grundlage einer einzelnen Messung des FEV₁/FVC-Wertes (Verhältnis von postbronchodilatatorischem forciertem expiratorischem Volumen in 1 Sekunde und forciertem Vitalkapazität) irreführend sein und sollte durch wiederholte spirometrische Messungen bestätigt werden, die, wenn der Wert zwischen 0,6 und 0,8 beträgt, bei mehr als einer Gelegenheit erfolgen sollten, da sich das Verhältnis in einigen Fällen im Laufe der Zeit ändern kann [24, 25]. Daher sind bei manchen Patienten Nachkontrollen erforderlich, um den klinischen Verlauf und das funktionelle Verhalten korrekt zu beurteilen und eine genaue Diagnose zu stellen.

Wie wird ein ACO diagnostiziert?

Entsprechend der Auffassung, dass das klinische Bild von Atemwegserkrankungen für die Feststellung eines ACO nur von be-

grenztem Nutzen ist, basieren die meisten Ansätze zur Diagnose eines ACO auf den Ergebnissen verschiedener ergänzender Untersuchungen, vor allem Untersuchungen der Eosinophilen im Blut oder Reversibilitätstests der Bronchien.

Verschiedene Studien haben die mögliche Bedeutung der Eosinophilen im Blut bei der Auswahl von Patienten für bestimmte Behandlungen [26, 27, 28, 29] mit biologischem Hintergrund unterstrichen [30]. Allerdings ist die Zahl der Eosinophilen im Blut nicht spezifisch, da sie eine schwache Korrelation mit der eosinophilen Entzündung aufweist und die Eosinophilie bei COPD-Patienten andere Ursachen haben kann [31, 32, 33]. Es wurden verschiedene Ansätze vorgeschlagen, denen zufolge sich die Eosinophilenzahl im Blut sinnvoller für die Auswahl der Behandlung nutzen lässt, indem der klinische Kontext [34], die Persistenz im Zeitverlauf [35] oder die Kombination mit ausgeatmeten Biomarkern [36, 37] berücksichtigt werden, wodurch die Spezifität steigen und die Akzeptanz in Zukunft zunehmen dürfte.

Einige Autoren schlagen vor, den Bronchodilatationstest zur Identifizierung von Patienten mit ACO heranzuziehen [38]. Diese Idee basiert auf einer Asthma-Diagnose, die bei entsprechendem klinischem Verdacht durch eine positive bronchiale Reversibilität bestätigt wird (Tab. 1). Welche Rolle der Bronchodilatationstest bei COPD spielt, ist jedoch nicht eindeutig klar [39], da die Reversibilität durch Bronchodilatoren bei Patienten mit COPD mindestens so häufig auftritt wie bei Asthma-Patienten [40]. Es ist wichtig sich darüber im Klaren zu sein, dass ein positiver Bronchodilatationstest nicht notwendigerweise eine bronchiale Hy-

Abb. 1. Einige irrtümliche Assoziationen, die Ärzte bei der Beurteilung von COPD-Patienten häufig vornehmen.

perreagibilität impliziert. Bei der Bronchodilatation und Hyperreagibilität handelt es sich nicht nur um unterschiedliche Konzepte, sondern es besteht zwischen ihnen auch keine Korrelation auf Patientenebene, wie sich in zahlreichen früheren Arbeiten gezeigt hat [41, 42].

Auch andere Marker, die zur Identifizierung eines ACO vorgeschlagen wurden, wie beispielsweise Stickstoffmonoxid in der Ausatemluft [43] oder der Gesamt-IgE-Wert [44] sind klinisch noch nicht so weit entwickelt, um diese Art von Patienten zu identifizieren. Daher ist es in der derzeitigen Situation extrem schwierig, einen Patienten mit ACO zu identifizieren, was zur Folge hat, dass Ärzte bei der Beurteilung eines ACO in der klinischen Praxis häufig Fehler machen. Diese Fehler rühren daher, dass eine eosinophile bronchiale Entzündung nach Annahme der Ärzte gleichbedeutend mit einer hohen Eosinophilenzahl im Blut ist, die wiederum mit einer bronchialen Hyperreagibilität und einem positiven Bronchodilatationstest im Zusammenhang steht, der als Indikator für das Ansprechen auf inhalative Kortikosteroide gilt. Dieses deduktive Vorgehen ist jedoch mit Mängeln behaftet (Abb. 1), denn es ist bekannt, dass kein Einvernehmen darüber besteht, dass diese Variablen auf Patientenebene übereinstimmen [41, 42]. Aus diesem Grund gibt es derzeit keinen einzelnen Biomarker, der in der Lage ist, ACO-Patienten zu identifizieren. Zukünftige Studien müssen die Frage klären, ob eine Kombination dieser Variablen bei COPD als Orientierungshilfe für die Erkennung von Patienten dienen kann, die auf inhalative Kortikosteroide (inhaled corticosteroids, ICS) ansprechen.

Wie wird ein ACO behandelt?

Ausgehend von den zuvor angeführten Argumenten, das heißt, wenn wir nicht sicher wissen, was ein ACO ist und keine Biomarker zur Identifizierung zur Verfügung haben, ist es natürlich nicht möglich, klinische Studien zu konzipieren, die bei der Behandlung dieser Patienten als Orientierungshilfe dienen können. Was wir wissen, ist, dass sich die medikamentöse Therapie der COPD auf langwirksame Bronchodilatoren (long-acting bronchodilators, LABD) stützt [12] und die Asthmatherapie auf inha-

lative Kortikosteroide (ICS), und dass Asthma nicht nur mit LABD behandelt werden sollte [11]. Deshalb sollten diese Fälle gemäß den aktuellen Empfehlungen, die rein auf dem gesunden Menschenverstand basieren, mit ICS behandelt werden. Das richtige Dosierungsschema für die Dosissteigerung bzw. -senkung muss jedoch noch festgelegt werden.

Das zweite Dilemma: Wie erfolgt der Therapiebeginn?

Grundsätzlich ist es wichtig, sich darüber im Klaren zu sein, dass nicht medikamentöse Behandlungen einen erheblichen Einfluss auf die Besserung der Symptome und die Prognose der COPD haben, häufig sogar stärker als viele medikamentöse Ansätze. Bei einem globalen Ansatz für die Behandlung der Erkrankung sind Rauchverzicht und körperliche Bewegung diejenigen therapeutischen Optionen, die eindeutig einen Einfluss auf die Prognose der Erkrankung haben [45, 46]. Deshalb ist es von zentraler Bedeutung, dem Patienten zu vermitteln, dass die ersten Schritte bei der Behandlung der COPD darin bestehen, mit dem Rauchen aufzuhören und Sport zu treiben. Diesbezüglich muss das Gesundheitssystem den Patienten im Rahmen einer umfassenden Versorgung Maßnahmen zur Raucherentwöhnung und Rehabilitationsprogramme, die in Intensität und Art an die Krankheitsmerkmale und verfügbaren Ressourcen angepasst sind, zur Verfügung stellen [47, 48]. Darüber hinaus sind eine ausgewogene Ernährung und ein korrektes Impfschema weitere relevante Aspekte der nicht medikamentösen Therapie [49, 50].

Vor dem Hintergrund der oben genannten Argumente und trotz der beschriebenen Schwierigkeiten scheint es unter pharmakologischen Gesichtspunkten logisch, bei der Festlegung der Initialtherapie für den Patienten mit bestätigter COPD darauf zu achten, ob der Patient eine klassische COPD oder eine Form von ACO hat, die eine Behandlung mit ICS erfordert. Dies hat natürlich Auswirkungen auf die Erstbehandlung. Im nächsten Schritt wird entschieden, ob die Behandlung mit einem oder zwei LABD begonnen wird, wobei die Entscheidung in erster Linie auf Grundlage der Symptome (vor allem Dyspnoe), der Anzahl der Exazer-

Abb. 2. Vorschlag für eine medikamentöse Initialtherapie.

bationen und der spirometrisch gemessenen Lungenfunktion getroffen wird. Dabei ist zu beachten, dass diese drei Variablen auf Patientenebene eine sehr geringe Korrelation aufweisen [51] und infolgedessen separat betrachtet werden müssen, denn jede einzelne von ihnen liefert relevante klinische Informationen. Interessanterweise spielt die Dyspnoe bei dem aktuellen Ansatz nach unseren Annahmen trotz ihrer unbestreitbaren Bedeutung bei COPD [52] bei der Verlaufskontrolle eine größere Rolle als bei der initialen Therapieentscheidung, da eine unbehandelte symptomatische COPD gewöhnlich mit Dyspnoe verbunden ist, die sich unter einer bronchodilatatorischen Behandlung bessert. Zudem wurde in etlichen Studien der Nutzen einer dualen bronchodilatativen Therapie bei COPD nachgewiesen; diese bewirkt jedoch eigenartigerweise keine einheitliche Besserung der Dyspnoe [53], weshalb eine solche Verbesserung im Vergleich zur LABD-Monotherapie nur in sehr wenigen Studien festgestellt wurde [54, 55]. Ebenso wurde in den meisten Studien die Wirkung von zwei LABD gegenüber einem LABD in Bezug auf die Exazerbationsprävention nicht konsistent nachgewiesen und sie ist weiterhin Gegenstand kontroverser Diskussionen [56]. Die Entscheidung für den ersten LABD kann jedoch durch das Auftreten häufiger Exazerbationen (frequent exacerbator) beeinflusst werden, da durchgängig gezeigt wurde, dass langwirksame Muscarin-Antagonisten (long-acting muscarinic antagonists, LAMA) Exazerbationen sehr viel besser verhindern als langwirksame Beta-Agonisten (LABA) [57, 58]. Der Parameter, der am besten auf die duale Bronchodilatation anspricht, ist wahrscheinlich die Lungenfunktion. Eine solche Besserung des FEV₁-Trough-Werts war in allen

klinischen Studien, in denen die duale bronchodilatative Therapie mit der bronchodilatativen Monotherapie verglichen wurde, zu beobachten [53]. Da der FEV₁-Wert mit klaren prognostischen Implikationen verbunden ist, folgt daraus, dass dieser Parameter bei der Entscheidung hinsichtlich des Therapiebeginns von Nutzen sein kann. Entgegen den Empfehlungen des GOLD-Dokuments sollte die Lungenfunktion sicherlich in die Risikostratifizierung bei COPD einbezogen werden [59]. Der wahrscheinlich am weitesten akzeptierte Cutoff-Wert zur Identifizierung einer schweren Lungenfunktionseinschränkung beträgt (in absoluten Zahlen) 1 l oder 50% [12]. Mit Blick auf diese Grundannahmen ist in Abbildung 2 ein Vorschlag für eine medikamentöse Initialtherapie dargestellt.

Das dritte Dilemma: Was ist, wenn der Patient nicht auf die Initialtherapie anspricht?

Wenn der Patient auf diesen Therapieansatz nicht zufriedenstellend anspricht, sollten vor Beginn einer Therapieintensivierung zunächst zwei erste Maßnahmen durchgeführt werden (Abb. 2). Die Erste und Wichtigste besteht darin zu überprüfen, dass die am besten geeignete Inhalationstechnik verwendet wird, und kritische Fehler zu korrigieren [60]. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass viele Probanden ihre Geräte falsch verwenden [61]. Daher müssen die Geräte zu den Patienten passen und eine entsprechende Schulung über die korrekte Anwendung ist entscheidend [60, 62]. Auch wenn dies bereits zuvor erfolgt ist, sollte die Überprüfung der Inhalationstechnik Bestandteil der Gesundheits-

Tab. 2. Untersuchungen, die bei Patienten mit persistierender symptomatischer COPD durchgeführt werden sollten

Komorbiditäten	Ergänzende Untersuchungen
Respiratorische Erkrankungen	
Bronchialasthma	Erneute Beurteilung der Asthma-Diagnosekriterien
Bronchiektasie	Hochauflösende Computertomographie
Chronische Infektion der Bronchien	Sputumkultur
Hyperinflation der Lunge	Lungenvolumina und Diffusionskapazität
	Hochauflösende Computertomographie
Alpha-1-Antitrypsinmangel	Alpha-1-Antitrypsin im Serum, sofern noch nicht bestimmt
Lungenkrebs	Thorax-Röntgenaufnahme/-CT
Pleuraerguss	Thorax-Röntgenaufnahme
Schlafapnoe	Polysomnographie
Interstitielle Lungenerkrankung (Emphysem-Fibrose)	Hochauflösende Computertomographie
Nicht respiratorische Erkrankungen	
Kardiovaskuläre Erkrankung	Elektrokardiogramm + Echokardiographie
	Kardiopulmonale Belastungstests
	Belastungstests
Dekonditionierung der Muskeln	Beurteilung des Ernährungsstatus
Mangelernährung	Screening auf Stimmungserkrankungen
Stimmungserkrankungen	Blutbild
Anämie/Polyglobulie	Schilddrüsenfunktion
Hypothyreoidismus	Leberfunktion
Leberinsuffizienz	Nierenfunktion
Niereninsuffizienz	Endoskopie
Gastroösophageale Refluxkrankheit	24-h-Ösophagus-pH-Metrie
Komorbiditäten	
Vitamin-D-Mangel	Ergänzende Untersuchungen
Primäre oder sekundäre Immunstörungen	Vitamin-D-Bestimmung
	Untersuchungen der Immunfunktion

schulung des Patienten sein und bei jedem Kontakt mit dem Gesundheitssystem beurteilt werden [62]. Zweitens gilt es, die Therapietreue zu überprüfen, die im Fall von inhalativen Medikamenten ein Problem darstellen kann. Zwar können Compliance-Probleme im Gespräch mit dem Patienten erkennbar werden, doch wurden objektivere Fragebögen und Systeme entwickelt, um diesen Parameter zu bewerten [63, 64].

Mit diesen beiden Maßnahmen kommt es bei einem signifikanten Prozentsatz der Patienten zu verbesserten Ergebnissen der inhalativen Therapie. Wenn die Krankheit jedoch weiterhin starke Auswirkungen auf den Patienten hat, stehen zwei weitere Optionen zur Verfügung (Abb. 2). Die eine besteht darin, eine Umstellung der Behandlung auf eine andere Therapie in der gleichen pharmakologischen Gruppe zu erwägen, da eine Umstellung des Wirkstoffs mit zwei potenziellen Vorteilen verbunden ist. Zum einen ist bekannt, dass das Ansprechen auf die inhalative Behandlung mit bestimmten Arzneimitteln von Patient zu Patient schwankt, und einige Patienten sprechen besser auf bestimmte Moleküle an als andere [65]. Zum anderen ist ein Wechsel des Wirkstoffs oft mit einem Wechsel des Inhalationsgeräts verbunden, mit dem der Patient möglicherweise besser umgehen kann, nachdem er eine entsprechende Schulung erhalten hat. Wenn trotz all dieser Maßnahmen die schweren Auswirkungen der Erkrankung auf den Patienten weiter anhalten, muss er schließlich an eine auf Atemwegserkrankungen spezialisierte Klinik überwiesen werden, um eine umfassendere Beurteilung der Krankheit

und der Komorbiditäten, die weiter unten erörtert werden, zu erhalten.

Patienten, bei denen trotz Einhaltung der richtigen Behandlung (d.h. medikamentöse oder nicht medikamentöse Therapien mit guter Therapietreue und korrekter Inhalationstechnik) die Symptome persistieren oder Exazerbationen auftreten, stellen eine klinische Herausforderung dar und sollten von einer auf Atemwegserkrankungen spezialisierten Klinik beurteilt werden, da das fehlende Ansprechen durch viele unterschiedliche Faktoren beeinflusst sein kann [66]. Wie bereits vor Jahren diskutiert, hängt die Beurteilung des Patienten davon ab, ob die Dyspnoe oder Exazerbationen das Hauptproblem sind, doch können die Auswirkungen der Erkrankung auf den einzelnen Patienten durch eine Vielzahl von Faktoren und Komorbiditäten beeinflusst werden [68, 69]. Vor allem sind dabei bestimmte Komorbiditäten wegen ihrer möglichen Komplexität und wechselseitigen Beeinflussung zu nennen [70]. Es wäre nicht sinnvoll, die Intensivierung der inhalativen Therapie im Rahmen der Verlaufskontrolle, wie zuvor vorgeschlagen, graphisch darzustellen [12], da die Komplexität der Wechselbeziehungen zwischen den Komorbiditäten einen solchen Ansatz unmöglich macht. Anstatt die Therapie blind zu intensivieren, sollte der Arzt eine Reihe von respiratorischen und nicht respiratorischen Faktoren beurteilen, die Einfluss auf die Wahrnehmung der Symptome oder die Häufigkeit von Exazerbationen haben können (Tab. 2).

Abb. 3. Verschiedene Stufen der Verlaufskontrolle bei Patienten mit COPD.

Bei den Atemwegserkrankungen haben die Auswirkungen des Rauchens auf das klinische Bild der Krankheit und das fehlende therapeutische Ansprechen die größte Bedeutung [71]. Bei einer COPD vom Emphysestyp, bei der die Hyperinflation eine große Rolle spielt, lohnt es sich zu beurteilen, welches Potenzial mit Interventionen wie Eingriffen zur Verkleinerung der Lunge oder Resektion von Bronchialklappen verbunden ist. Darüber hinaus ist der Zusammenhang von COPD und Asthma weithin anerkannt. Interessanterweise wurde gezeigt, dass bei einigen Patienten mit anderen respiratorischen Komorbiditäten wie Bronchiektasen eine Assoziation mit Asthma bronchiale bestehen kann [72]. In diesen Fällen sollte zudem eine chronische bronchiale Infektion ausgeschlossen werden, vor allem bei Patienten mit anhaltend häufigen Exazerbationen oder eitrigem Sputum.

Das Vorkommen potenziell pathogener Mikroorganismen in den Atemwegen von COPD-Patienten hat eine Reihe von Konsequenzen, darunter auch stärkere Auswirkungen der Symptome, ein schlechterer funktioneller Verlauf sowie ein erhöhtes Risiko für Exazerbationen und eine ungünstigere Prognose [73, 74, 75]. Außerdem sollte bei diesen Patienten ein Screening auf Lungenkrebs erfolgen, und zwar nicht nur weil dieser gemeinsame Faktoren mit COPD aufweist, sondern auch wegen des bekannten Zusammenhangs zwischen den beiden Erkrankungen [76]. Derzeit wird die Forschung in diesem Bereich durch zwei große Debatten, die sich um die Bedeutung des aktiven Lungenkrebscreenings durch CT-Untersuchung [77, 78] und die mögliche Rolle von ICS bei der Prävention von Lungenkrebs drehen, vorangetrieben [79, 80, 81]. Auch kann eine Schlafapnoe eine hohe Krankheitslast bei COPD-Patienten imitieren, und es sollte ein entsprechendes Screening erfolgen [82]. Eine weitere Erkrankung, welche die Krankheitslast beeinflusst, ist die Kombination von Emphysem und Lungenfibrose, die unter Umständen komplexe Wechselwirkungen in Bezug auf die Lungenmechanik haben können [83, 84]. Alles in Allem folgt daraus, dass ein systematischer Ansatz bei Patienten mit anhaltenden Symptomen oder Exazerbationen eine dedizierte, speziell auf Asthma und Schlafapnoe ausgerichtete klinische Befragung in Verbindung mit bildgebenden Verfahren und Sputumkulturen umfassen sollte.

Eine umfassende Prüfung aller Komorbiditäten würde den Rahmen dieser Übersichtsarbeit sprengen; dennoch sollten bei der Beurteilung eines COPD-Patienten, der nicht auf die Therapie anspricht, verschiedene Komorbiditäten in Erwägung gezogen werden (Tab. 2). Bei den systemischen Erkrankungen wird diese Rangliste von den kardiovaskulären Erkrankungen angeführt [85]. Die physiologischen Wechselbeziehungen zwischen den beiden Organen [86], die Überlappung einiger klinischer Manifestationen kardiovaskulärer Erkrankungen mit der COPD [87], die gemeinsamen Risikofaktoren [88] sowie die gegenseitige Beeinflussung durch die Behandlungen [89, 90] unterstreichen allesamt, dass es notwendig ist, diesen Zusammenhang bei COPD-Patienten mit persistierenden Symptomen zu untersuchen. Interessanterweise bleiben viele Fälle von kardiovaskulären Erkrankungen bei COPD undiagnostiziert [91]. Erkrankungen der Knochen und des Skeletts haben ebenfalls erhebliche Auswirkungen auf die Patienten, und die COPD wird durch Osteoporose und Wirbelkörperfrakturen stark beeinflusst [92]. Eine weitere zu bedenkende Komorbidität sind Funktionsstörungen der Skelettmuskulatur, die mit geeigneten Instrumenten untersucht werden sollten [93, 94], und in den entsprechenden Fällen sollte körperliche Aktivität aktiv gefördert werden [95, 96]. Andere Erkrankungen wie Mangelernährung [97], Stimmungserkrankungen [98], hämatologische Krankheiten [99], gastroösophageale Refluxkrankheit [100] oder Vitamin-D-Mangel [101] waren durchweg mit einer hohen COPD-Belastung assoziiert, sei es in Form von persistierenden Symptomen oder in Form von Exazerbationen [66, 102].

Zwar sind alle diese Komorbiditäten eng mit der COPD verbunden und können das klinische Bild der Krankheit beeinflussen, doch wurde bislang bedauerlicherweise noch kein offizieller Vorschlag für einen Algorithmus zur systematischen, organisierten und wirtschaftlichen Untersuchung aller Komorbiditäten vorgelegt. Auch wurden bisher keine Initiativen vorgestellt, die den besten Algorithmus zur Untersuchung von respiratorischen und nicht respiratorischen Komorbiditäten bei COPD-Patienten mit starken Auswirkungen der Erkrankung bewerten. Wir empfehlen, mit einer gründlichen systematischen medizinischen Befra-

gung zu beginnen, um das Vorliegen dieser Komorbiditäten zu ermitteln, und als ergänzende Tests (mindestens) eine Elektrokardiographie/Echokardiographie, eine Beurteilung des Ernährungszustands, eine Untersuchung der Schilddrüsenfunktion, des Vitamin-D-Spiegels und des Blutbilds sowie eine 24-h-Ösophagus-pH-Metrie, gefolgt von individuell angepassten Untersuchungen durchzuführen. Patienten, bei denen die Krankheit trotz aller auf der jeweiligen Versorgungsebene verfügbaren Maßnahmen (Tab. 2) persistiert und starke klinische Auswirkungen hat (Abb. 2), sollten zur Beurteilung an eine Klinik überwiesen werden, die auf die Versorgung von Lungenkrankheiten spezialisiert ist.

Das vierte Dilemma: Wie wird die Verlaufskontrolle organisiert?

Letztlich muss eine derartige Vielfalt an therapeutischen Optionen mit einem Schema für die Verlaufskontrolle gekoppelt werden, das zum einen gründlich und zum anderen flexibel ist und die Möglichkeit bietet, dass der Patient in jeder klinischen Situation ein einfaches und anpassbares Therapieschema erhält. Es ist daher nicht sinnvoll, ein einzelnes Schema zur Verlaufskontrolle für alle Patienten zu erstellen; vielmehr sollte ein allgemeines Schema entwickelt werden, in das alle Patienten einbezogen werden können. Eine entsprechende allgemeine Idee ist in Abbildung 3 dargestellt, in der zwei Arten der Verlaufskontrolle im Anschluss an die Initialtherapie angegeben sind. Einerseits ist nach der Wahl der Initialtherapie anfangs eine rigorose Verlaufskontrolle im Abstand von wenigen Monaten erforderlich, um das initiale Ansprechen auf die Therapie zu beurteilen, etwaige Nebenwirkungen zu bewerten, Schwierigkeiten mit der Inhalationstechnik zu beheben und die Zufriedenheit des Patienten mit der Behandlung zu beurteilen.

Sobald die Ziele erreicht sind, sollte sich die Zielsetzung der Verlaufskontrolle komplett ändern und auf eine Bewertung des langfristigen Krankheitsverlaufs verlagert werden. Hierbei besteht das Ziel weniger in einer Linderung der Symptome (die vermutlich in der vorherigen Phase erreicht wurde) als vielmehr darin, in die Krankheitsprogression einzugreifen. Aus diesem Grund sind mindestens einmal jährliche Kontrolltermine notwendig, um zu beurteilen, ob die Krankheitsprogression gestoppt wurde, insbesondere was die Lungenfunktion oder die Auswirkungen der Krankheit betrifft. Selbstverständlich muss bei Auftreten von Exazerbationen oder Ereignissen, die eine schnelle Therapieänderung erfordern, vorübergehend eine engmaschigere Verlaufskontrolle erfolgen. Wenn sich die Krankheit nach mehrjähriger

Verlaufskontrolle funktionell nicht verschlechtert und anhaltend geringe Auswirkungen hat, kann erwogen werden, die aktive Verlaufskontrolle dieser Patienten zu beenden, sofern keine neuen klinischen Ereignisse auftreten.

Schlussfolgerungen

Eine stärker personalisierte Behandlung von COPD-Patienten muss verschiedene Aspekte berücksichtigen, die nicht nur mit der Krankheit zusammenhängen, sondern auch mit ihren Komorbiditäten, und die derzeitigen Therapieschemata ermöglichen keine solche personalisierte medizinische Behandlung. Es ist jedoch möglich, einen Ansatz zu entwickeln, der sich am einzelnen Patienten orientiert und nicht an einer «mittelwertbasierten» medizinischen Praxis. Um die Einschränkungen zu überwinden, ist es wichtig, über den Tellerrand hinaus zu schauen und die verfügbare Evidenzlage zu nutzen, um neue Algorithmen zu entwickeln, die dem Arzt bei der Entscheidungsfindung helfen. Vor diesem Hintergrund sind wir der Auffassung, dass jeder Patient sowohl im Hinblick auf das klinische Bild als auch auf den Zusammenhang mit Komorbiditäten beurteilt werden sollte: Nur so wird es möglich sein, zu einer stärker patientenzentrierten Bewertung zu gelangen.

Finanzierung der Studie

Dieses Manuskript wurde vom Instituto de Salud Carlos III, FIS project PI18/00682 im Rahmen der Acción Estratégica en Salud, Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica 2013–2016, Instituto de Salud Carlos III, Fondos FEDER finanziell gefördert.

Interessenskonflikte

J.L.L.-C. erhielt in den letzten drei Jahren Honorare für Vorträge, wissenschaftliche Beratung, Teilnahme an klinischen Studien oder das Schreiben von Veröffentlichungen für die Folgenden (in alphabetischer Reihenfolge): AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, CSL Behring, Esteve, Ferrer, Gebro, GlaxoSmithKline, Grifols, Menarini, Novartis, Rovi und Teva. Die übrigen Autoren erklären, dass keine Interessenskonflikte bestehen.

Lizenzangabe

José Luis Lopez-Campos, Borja Ruiz-Duque, Laura Carrasco-Hernandez, Candelaria Caballero-Eraso: Integrating Comorbidities and Phenotype-Based Medicine in Patient-Centered Medicine in COPD. *J Clin Med*. 2020; 9(9):2745. (DOI: 10.3390/jcm9092745). © 2020 Die Autoren. Lizenznehmer MDPI, Basel, Schweiz. (Übersetzung; Danksagung, Autorenbeiträge gekürzt), lizenziert unter CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>).

Literatur

Die Literatur ist unter www.karger.com/Article/Fulltext/515562 abrufbar.