



# COPD hat viele Gesichter – Phänotypen und deren Therapieableitungen

Prof. Dr. med. Frederik Trinkmann, Heidelberg; Dr. med. Petra Sandow, Berlin

## Zusammenfassung

Die COPD zeigt viele Gesichter, und immer wieder wird versucht, diese als Phänotypen zu charakterisieren. Auch der aktuelle GOLD-Report schlägt einen Phänotyp-basierenden Ansatz vor, der eine stärker personalisierte Behandlung erlaubt. In diesem Teil unserer Fortbildungsreihe stellen wir Ihnen das individuelle Vorgehen in Diagnostik und Therapie anhand von vier Patientenfällen vor. Es sind Fälle, wie sie in jeder Hausarztpraxis vorkommen können: Bei einem steht die Dyspnoe im Vordergrund, ein anderer klagt über Husten, und manchmal passen die Ergebnisse der Spirometrie nicht zu den Beschwerden. Erfahren Sie, welche Untersuchungsmethoden jeweils für Klarheit sorgen und welche Verfahren bereits frühe COPD-bedingte Schäden in den Atemwegen detektieren und quantifizieren können. Außerdem erhalten Sie Einblick in neue interventionelle Verfahren.

## LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung ...

- ✓ kennen Sie die A-B-E-Risikokategorien und können Ihre COPD-Patienten diesen zuordnen,
- ✓ sind Ihnen die Empfehlungen zur Initialtherapie gemäß A-B-E-Risikogruppierung bekannt,
- ✓ wissen Sie, wie Sie COPD-Patienten diagnostizieren und individuell behandeln können,
- ✓ kennen Sie die Optionen zur Therapieeskalation bzw. -deeskalation,
- ✓ wissen Sie, welche Patienten am meisten von inhalativen Steroiden profitieren.

## Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als Webinar-Aufzeichnung und zusätzlich als Fachartikel zum Download zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: [www.cme-kurs.de](http://www.cme-kurs.de)

## Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 4 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie D). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern. Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 14 Abs. 4 Diplom-Fortbildungsprogramm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.

**Fortbildungspartner**  
AstraZeneca GmbH



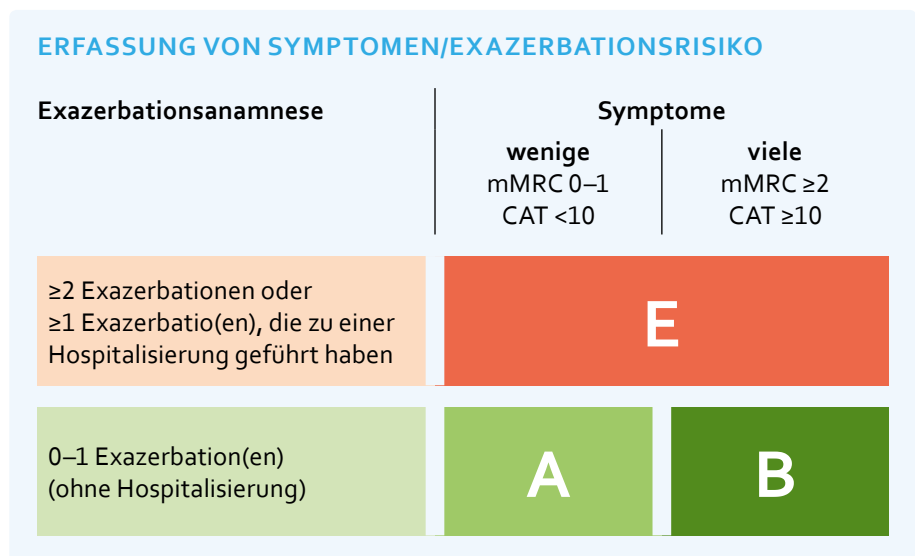
**DIE COPD HAT VIELE GESICHTER**

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist eine komplexe und heterogene Erkrankung, die ein breites Spektrum an Pathophysiologien, Symptomausprägungen und Verläufen umfasst. Im aktuellen Report der „Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease“ (GOLD) wird die COPD definiert „als eine heterogene Lungenerkrankung, die durch chronische respiratorische Symptome (Dyspnoe, Husten, Auswurf und/oder Exazerbationen) aufgrund von Anomalien der Atemwege (Bronchitis, Bronchiolitis) und/oder der Lungenbläschen (Emphysem) gekennzeichnet ist, die zu einer anhaltenden, oft fortschreitenden Atemwegsobstruktion (FEV1/FVC <0,7) führen“ [1]. Die Heterogenität dieser Erkrankung spiegelt sich in vielen verschiedenen Patientengeschichten wider. Die COPD-Erkrankten können sehr individuell an verschiedenen Beschwerden leiden. Auch das Ansprechen auf die Behandlung und die Prognose kann unterschiedlich sein.

**EIN PHÄNOTYP-BASIERTES VORGEHEN FÜR EINE INDIVIDUELLERE THERAPIE**

Seit Jahren wird versucht, die verschiedenen COPD-Merkmale so zu clustern, dass sich COPD-Phänotypen beschreiben lassen [2, 3, 4]. Manche Arbeitsgruppen unterscheiden sechs, andere vier COPD-Phänotypen, z. B. den Emphysemtyp, den Bronchitistyp, den Asthma-COPD-Typ und den häufigen Exazerbierer [4]. Ein allgemeiner Konsens über diese Phänotypen und was sie ausmacht, besteht nicht. Ein Phänotyp-basierter Ansatz wird auch im GOLD-Report vorgeschlagen, bei dem die Häufigkeit von Exazerbationen zusammen mit den Eosinophilen im peripheren Blut, dem Schweregrad der Atemwegsobstruktion (FEV1 in % vom Sollwert) und dem Gesundheitszustand des Erkrankten (gemäß COPD Assessment Test [CAT] und „Modified Medical Research Council [mMRC] Dyspnea Scale“) als Leitfaden für eine stärker personalisierte Behandlung verwendet werden (Abb. 1) [1].

Während die Bewertung des Schweregrades auf der Grundlage der spirometrischen Auswertung gegenüber der vorigen Version des GOLD-Reports beibehalten wird, wurde die Einteilung der Patienten nach Symptombelastung und künftigem Exazerbationsrisiko aktualisiert [1]:



**Abbildung 1**  
Einteilung der COPD-Erkrankten  
in A-B-E-Risikokategorien  
(mod. nach [1])

## FALLBEISPIEL AUS DER HAUSARZTPRAXIS

Am Beispiel einiger Fälle, wie sie in jeder Hausarztpraxis vorkommen können, soll das individuelle, leitliniengerechte Vorgehen in der Diagnostik und Behandlung der COPD veranschaulicht werden.

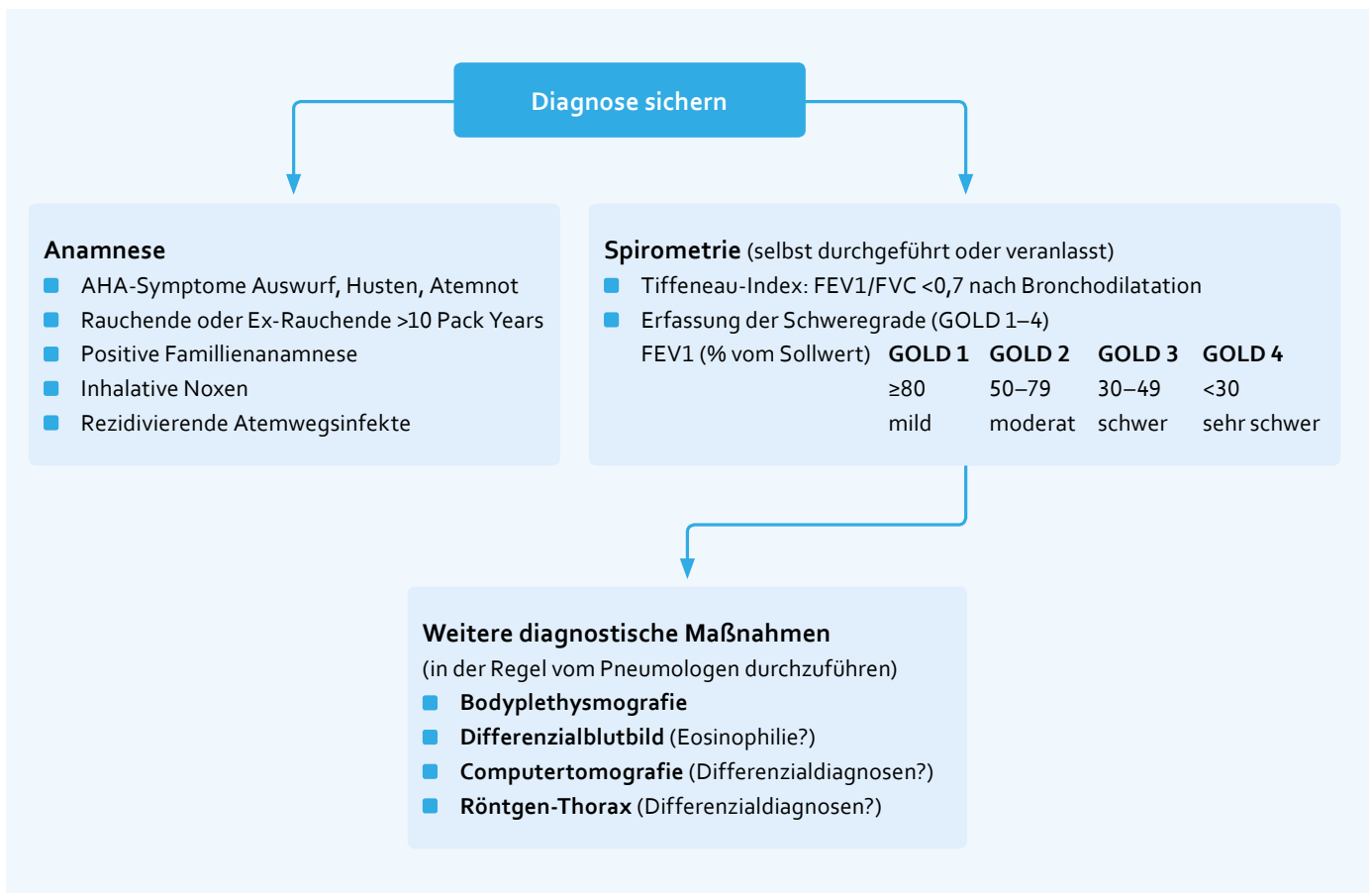
### FALL 1: Alexander, 54 Jahre, Filialleiter einer Bank

- BMI 29
- Seit 30 Jahren Raucher, täglich ca. 30 Zigaretten (45 pack-years)
- Ist aktiv, geht spazieren, spielt Golf
- Berichtet nicht aktiv über Beschwerden, erst auf Nachfrage: Atemnot bei Belastung
- Morgendlicher „Raucherhusten“
- Erkältungen „schlagen auf die Bronchien“
- Wacht nachts wegen Kurzatmigkeit auf
- Fragliche Heuschnupfensymptomatik als Kind



Alexander kommt auf Wunsch der Ehefrau zum Check-up in die Hausarztpraxis. Er selbst hat scheinbar keinen hohen Leidensdruck, oder er hat sich mit seinen Beschwerden arrangiert. Bei der Anamnese werden u. a. typische Merkmale einer möglichen COPD erfragt (■ **Abb. 2**). Aufgrund seines Alters, der Raucheranamnese und der geschilderten Symptome, Husten und Kurzatmigkeit, liegt der Verdacht einer COPD nahe. Die Check-up-Untersuchungen ergeben zudem einen zu hohen Blutdruck, eine Hyperlipidämie und Hyperurikämie sowie erhöhte Blutzuckerwerte. Ansonsten ist der Patient kardiologisch unauffällig.

**Abbildung 2**  
Vorgehen zur Sicherung der Diagnose COPD [6]



### IST EINE SPIROMETRIE BEI ALEXANDER ERFORDERLICH?

Die Entscheidung für oder gegen eine Spirometrie lässt sich in der Hausarztpraxis mithilfe der folgenden drei Fragen einfach ermitteln [5]:

- Ist der Patient  $\geq 40$  Jahre alt?
- Ist der Patient (Ex)Raucher?
- Hat der Patient Husten und/oder Atemnot?

Können alle drei Fragen mit „Ja“ beantwortet werden, ist eine Spirometrie gerechtfertigt, da ein erhöhtes COPD-Risiko besteht.

Wie die „Burden of Obstructive Lung Disease“-Studie gezeigt hat, müssen in Deutschland durchschnittlich acht Personen im Alter von  $\geq 40$  Jahren spirometrisch untersucht werden, um bei einer Person die COPD-Diagnose zu bestätigen [5]. Wird jedoch eine Vorauswahl der Patienten auf Basis der drei Fragen getroffen, verringert sich die Zahl der erforderlichen Untersuchungen („numbers needed to screen“, NNS) auf 2,1 [5]. Das heißt, die Wahrscheinlichkeit ist groß, dass bei jeder zweiten Spirometrie eine Person mit COPD identifiziert wird.

### SPIROMETRIE GEHÖRT ZUR BASISDIAGNOSTIK

Bei Verdacht auf COPD ist eine Spirometrie obligatorisch [1]. Je nach den vorhandenen Möglichkeiten und Erfahrungen in der Hausarztpraxis kann diese Messung entweder selbst durchgeführt oder durch die Überweisung des Patienten an eine pneumologische Praxis veranlasst werden. Dort können neben der Spirometrie weitere Untersuchungen vorgenommen werden wie die Bodyplethysmografie (BPG) (Abb. 2).

### DIE BODYPLETHYSMOGRAFIE LIEFERT WICHTIGE ZUSATZINFORMATIONEN

Die BPG – auch „große Lungenfunktion“ genannt – ist im Vergleich zur Spirometrie ein sensitiveres, weniger von der Patientenmitarbeit abhängiges Messverfahren und empfiehlt sich daher besonders bei Patienten, die krankheitsbedingt nicht in der Lage sind, forcierte Atemmanöver exakt auszuführen. Außerdem liefert sie wichtige Zusatzinformationen bei Dyspnoe, die nicht mit dem Schweregrad der Obstruktion korrelieren, sowie bei Patienten mit starkem Verdacht auf COPD, aber ohne Nachweis einer Obstruktion in der Spirometrie. Die BPG erleichtert zudem die Unterscheidung von Asthma und COPD [6].

### WEITERE DIAGNOSTISCHE MASSNAHMEN

Mit einer Computertomografie (CT) lassen sich z. B. Lungenparenchymveränderungen quantifizieren; die Röntgen-Thorax-Untersuchung kann bei Verdacht auf eine Infektexazerbation oder zum Ausschluss eines Lungenkarzinoms hilfreich sein [1, 7]. Wichtig außerdem: ein Differenzialblutbild mit Bestimmung der Eosinophilen, da das Ergebnis Einfluss auf die Therapieentscheidung hat [1, 6]. Obligatorisch sollte auch die Bestimmung von Alpha-1-Antitrypsin sein, um einen Mangel als Ursache für die COPD auszuschließen [1].

### SYMPTOM- UND RISIKOBEWERTUNG – GRUNDLAGE VON THERAPIEENTSCHEIDUNGEN

Um individuelle Therapieentscheidungen treffen zu können, sollten die Symptome der Patienten systematisch erfasst und deren Exazerbationsrisiken beurteilt werden [1]. Standardisierte und validierte Fragebögen wie der „Modified Medical Research Council (mMRC) Dyspnea Scale“ und der COPD Assessment Test (CAT) sind

zur strukturierten Erfassung der Dyspnoe bzw. Symptome geeignet [1]. Der CAT deckt acht relevante Symptombereiche von COPD-Erkrankten ab, deren Schwere von den Patienten anhand einer 6-Punkte-Skala (Werte zwischen 0 und 5) selbstständig eingeschätzt werden. Die Summe der einzelnen Punkte ergibt einen Wert zwischen 0 und 40 Punkten. Je niedriger der CAT-Score, desto weniger ist der Alltag durch die COPD beeinträchtigt (■ **Tab. 1**) [8].

Gesamtpunktzahl im CAT	Grad der Beeinträchtigung
<10	Gering
10–20	Mittel
20–30	Hoch
>30	Sehr hoch

Der CAT stellt im Praxisalltag ein wichtiges Instrument zur Behandlungsevaluation dar und dient dem Erkennen der Notwendigkeit einer Therapieoptimierung [8]. Die Leitlinien empfehlen daher den CAT bei jedem COPD-Arzttermin [1]. Der Patient kann jederzeit im Internet auf den Fragebogen zugreifen, diesen online ausfüllen und den Ausdruck zum Arztgespräch mitbringen.

Mit der mMRC-Dyspnoe-Skala lässt sich der Schweregrad der Dyspnoe von COPD-Patienten subjektiv einteilen (■ **Tab. 2**) [1].

mMRC-Grad	Beeinträchtigung
0	Kurzatmig nur bei starker Anstrengung
1	Kurzatmig beim schnellen Gehen in der Ebene oder beim Bergaufgehen mit leichter Steigung
2	Langsameres Gehen als Gleichaltrige in der Ebene wegen Kurzatmigkeit oder Notwendigkeit für Pausen bei selbst gewählter Geschwindigkeit
3	Notwendigkeit zur Pause wegen Kurzatmigkeit beim Gehen in der Ebene nach 100 m oder nach wenigen Minuten
4	Zu kurzatmig, um das Haus zu verlassen oder sich an- und auszuziehen

Die mMRC- und die „New York Heart Association (NYHA) Functional Classification“-Skala sind sowohl inhaltlich als auch strukturell vergleichbar. Sie umfassen jeweils vier Kategorien, wobei höhere Grade schwerere Symptome, eine Einschränkung der körperlichen Aktivität und einen schlechteren Gesundheitszustand anzeigen [9].

## SYMPTOM- UND EXAZERBATIONSANAMNESE BEI ALEXANDER

Bei Alexander wird in der Spirometrie der Nachweis einer persistierenden Atemwegsobstruktion erbracht. Mit einer FEV<sub>1</sub> von 66 % vom Sollwert liegt bei ihm eine COPD vom Schweregrad GOLD 2 vor. Aufgrund seiner Angaben zur Kurzatmigkeit wird diese auf der mMRC-Dyspnoe-Skala als Grad 1 bewertet; im CAT erreicht er 21 Punkte. Möglicherweise hat Alexander bereits eine Exazerbation erlebt, da er sich an eine starke Bronchitis im vergangenen Winter erinnert. Da zu dem Zeitpunkt noch keine COPD bekannt war, ist die Exazerbation nicht gesichert.

- COPD GOLD 2
- mMRC Grad 1
- CAT 21 Punkte
- 1 Exazerbation (?)

**Tabelle 1**

Der COPD Assessment Test-Score (mod. nach [8])



[www.catestonline.org/patient-site-test-page-german-germany.html](http://www.catestonline.org/patient-site-test-page-german-germany.html)

**Tabelle 2**

Die modifizierte MRC-Dyspnoe-Skala (mod. nach [1])

Aufgrund der Symptom- und Exazerbationsanamnese wird Alexander der Risikokategorie B zugeordnet. Daraus leitet sich die initiale medikamentöse Therapieempfehlung ab (■ **Abb. 3**):

**Abbildung 3**

Empfehlungen zur Initialtherapie gemäß A-B-E-Risikogruppierung (mod. nach [1])

\*Single Inhaler ist vermutlich einfacher und wirksamer als das Inhalieren mit mehreren Inhalatoren.

§Fixdosis Triple-Therapien sind nur bei Patienten mit einer vorbestehenden dualen inhalativen Therapie zugelassen.

Abkürzungen

CAT = COPD Assessment Test

ICS = inhalatives Kortikosteroid

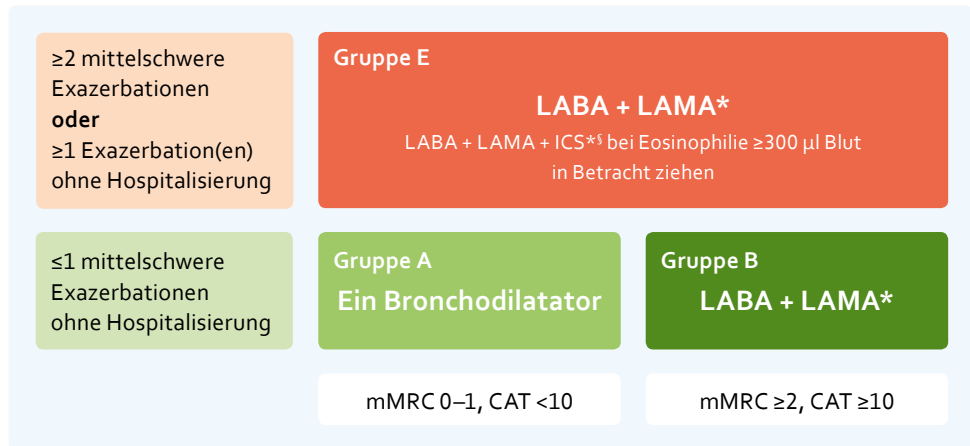
LABA = lang wirksamer Beta-2-Rezeptoragonist

LAMA = lang wirksamer

Muskarinrezeptorantagonist

mMRC = modified Medical Research

Council (mMRC) Dyspnea Scale



**MEDIKAMENTÖSE UND NICHT MEDIKAMENTÖSE THERAPIEN BEI ALEXANDER**

Gemäß den aktuellen GOLD-Therapieempfehlungen ist für Alexander eine Dauertherapie mit einem lang wirksamen Anticholinergikum („long-acting muscarinic-receptor antagonist“, LAMA) und einem lang wirksamen Beta-2-Agonisten („long acting beta-2-agonist“, LABA) indiziert. Aus Gründen der Therapieadhärenz sind Kombinationspräparate den Monopräparaten vorzuziehen [1].

Alexander erhält aufgrund seiner COPD folgende Behandlungen bzw. Beratungen:

- Verordnung einer LAMA+LABA-Fixkombination; zweimal tägliche Gabe aufgrund nächtlicher Luftnot
- Influenza- und Pneumokokken-Schutzimpfung
- COPD-Patientenschulung
- Beratung zum Nikotinverzicht

Außerdem werden seine Komorbiditäten spezifisch behandelt.

**DiGA zur Rauchentwöhnung und zur Therapiebegleitung bei COPD**

Zur Unterstützung der Rauchentwöhnung können Hausärzte allen Patienten mit diagnostizierter Tabakabhängigkeit (ICD 10 F17.2) eine digitale Gesundheitsanwendung (DiGA) verordnen. Bei der dauerhaft ins DiGA-Verzeichnis aufgenommenen „NichtraucherHelden-App“ handelt es sich um ein motivierendes, 90-tägiges, auf die persönlichen Bedürfnisse der Patienten zugeschnittenes Nichtrauchercoaching [10].

„Kaia COPD“, die bisher einzige speziell für COPD-Patienten zugelassene DiGA, vermittelt die Kernelemente der pneumologischen Rehabilitation, um die körperliche Leistungsfähigkeit und Lebensqualität von COPD-Patienten zu verbessern. Sie beinhaltet die Therapieelemente Bewegung, Edukation sowie Entspannungs- und Atemtechniken. Die App wurde bislang vorläufig ins DiGA-Verzeichnis aufgenommen [11].

Für beide DiGA gilt: Alle gesetzlich Versicherten mit entsprechender Diagnose haben einen Anspruch auf die App; die Kosten werden von der Krankenkasse übernommen. Die Verordnung erfolgt einfach über die Praxissoftware und ist extrabudgetär.



## THERAPIEERFOLG BEI ALEXANDER

Alexander konnte seinen Zigarettenkonsum auf ca. fünf Zigaretten pro Tag reduzieren. Er gibt an, deutlich belastbarer und konzentrationsfähiger zu sein. Treppensteigen ist ohne Verschnaufpausen möglich, und nachts kann er wieder gut durchschlafen. Auch der Husten hat sich deutlich gebessert. Der CAT-Score, der zuvor bei 21 lag, hat sich auf einen Wert von 8 reduziert. Das bedeutet, dass Alexanders Alltag praktisch kaum noch durch die COPD beeinträchtigt ist. Alle drei bis sechs Monate wird bei einem Kontrolltermin überprüft, ob sich die Symptomatik wieder verschlechtert, um ggf. frühzeitig gegensteuern zu können.

### FALL 2: Dieter, 65 Jahre, Rentner

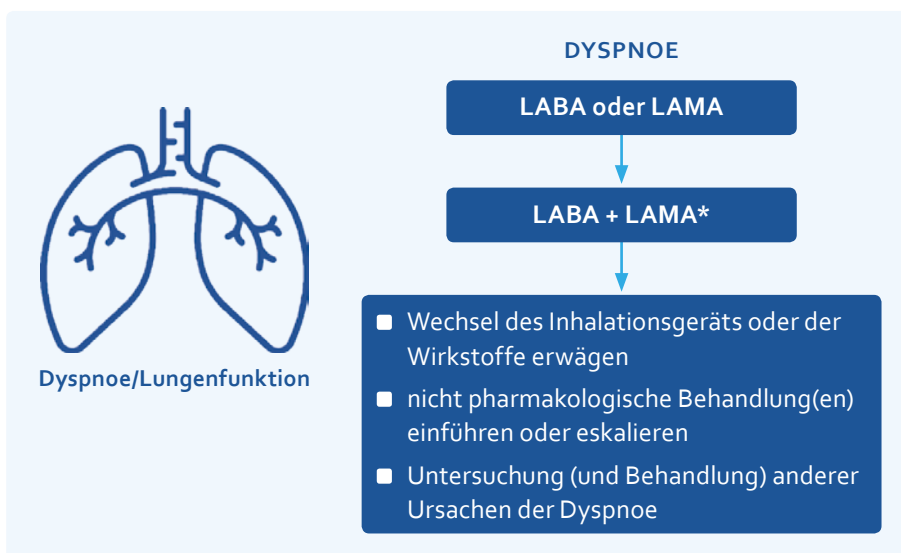
- Luftnot z. B. beim Treppensteigen
- Fühlt sich im Alltag dadurch eingeschränkt
- Spirometrie: FEV1/FVC 0,54, FEV1 97 % des Solls
- Residualvolumen 160 % des Solls
- Transferfaktor 57 % des Solls

Bei Dieter steht die Luftnot im Vordergrund, die ihn im Alltag bereits stark einschränkt. Allerdings erklären die Ergebnisse der Spirometrie nicht die schwere Dyspnoesyndromatik. Daher ist eine gründliche Abklärung und erweiterte Diagnostik in einer pneumologischen Praxis erforderlich. Der Verdacht auf COPD steht im Raum; differenzialdiagnostisch sollte u. a. eine Herzinsuffizienz ausgeschlossen werden.

Bei Dieter wird eine Bodyplethysmografie (BPG) durchgeführt. Diese zeigt anhand des Residualvolumens von 160 %, dass der Patient deutlich überbläht ist. Das Residualvolumen nimmt mehr als 60 % seiner totalen Lungkapazität ein. Das heißt, die Atemmittellage ist inspiratorisch verschoben. Der verminderte Transferfaktor („transfer factor of the lung for carbon monoxide, TLCO) weist auf eine mittelgradige Einschränkung hin.

Dieter wird mit zwei lang wirksamen Bronchodilatoren (LABA+LAMA-Kombinationstherapie) versorgt. Gemäß den GOLD-Empfehlungen sollen Patienten, bei denen die Dyspnoe persistiert, möglichst früh eine duale Bronchodilatation erhalten (■ **Abb. 4**) [1].

Bei unzureichendem Ansprechen auf die Behandlung kann ein Wechsel des Inhalators oder der Wirkstoffe innerhalb der gleichen Wirkstoffklasse (z. B. Verwendung eines anderen lang wirksamen Bronchodilators) ggf. in Betracht gezogen



### Abbildung 4

Empfehlungen zur Folgetherapie, wenn die Dyspnoe im Fokus steht (mod. nach [1])

\*Die Therapie mit einem einzigen Inhalator kann bequemer und wirksamer sein als mit mehreren Inhalatoren.



werden [1]. Auch können nicht pharmakologische Behandlungen eingeführt oder eskaliert werden, wie z. B.

- Schulungen bzw. Nachschulungen zum Selbstmanagement,
- spezielle Programme zur pulmonalen Rehabilitation,
- Stressbewältigungsstrategien,
- Atemphysiotherapie,
- Lungensport.

#### FALL 3: Bernhard, 58 Jahre, Lehrer

- BMI 23
- Ex-Raucher (seit 20 Jahren rauchfrei)
- Klagt über ständigen Husten mit Auswurf
- Husten verschlimmert sich bei Anstrengung
- Ist häufig erkältet mit stark verschleimten Bronchien
- Luftnot ist für ihn kein wesentliches Thema

Im Gegensatz zu Alexander stehen bei Bernhard nicht die Dyspnoe, sondern Husten und Auswurf im Vordergrund. Da klinisch der Verdacht auf eine COPD besteht, wird eine Spirometrie durchgeführt, die jedoch unauffällig ist (FEV1/FVC 79 %, FEV1 85 % des Solls). Dennoch kann eine COPD im Frühstadium vorliegen, denn diese wäre allein durch eine Spirometrie nicht nachweisbar. Erst wenn das Lungengewebe zu mehr als 30 % geschädigt ist und die Obstruktion der Bronchiolen mehr als 75 % beträgt, zeigen sich Abweichungen in der Spirometrie [12]. Für Patienten wie Bernhard mit Verdacht auf COPD ohne spirometrischen Nachweis spielt daher die bildgebende Diagnostik eine wichtige Rolle.

#### BILDGEBENDE DIAGNOSTIK IM COPD-FRÜHSTADIUM

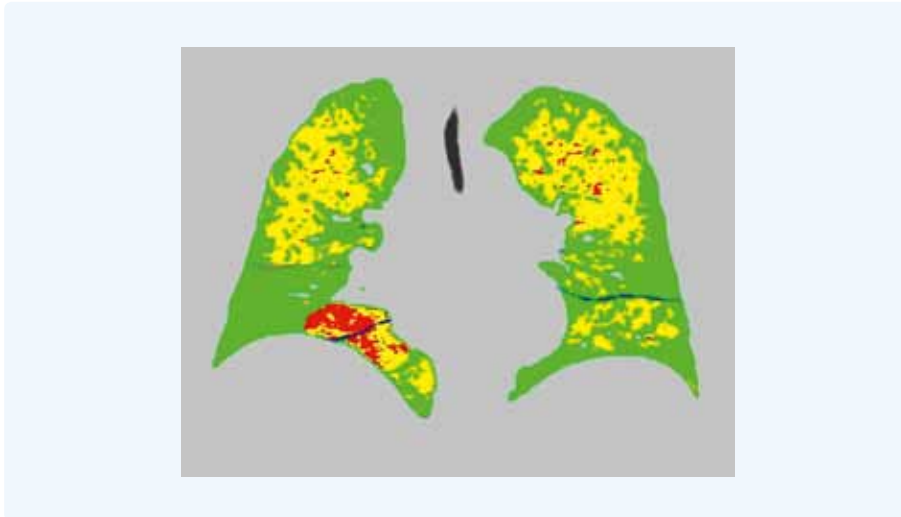
Mithilfe radiologischer Untersuchungen können alternative Diagnosen, z. B. ein Bronchialkarzinom oder eine Pneumonie, ausgeschlossen und Begleiterkrankungen wie Lungenfibrose oder Bronchiektasen erkannt werden [1]. Die Computertomografie ist die Untersuchung der Wahl, um das Ausmaß eines Emphysems und der Beteiligung der kleinen Atemwege („small airway disease“, SAD) zu bestimmen [1, 13]. Dies ist wichtig für eine Einschätzung der Prognose und eine individualisierte Therapieentscheidung. Das Vorliegen eines Emphysems ist u. a. mit einer schnelleren Abnahme der Lungenfunktion sowie mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit der Entwicklung von Lungenkrebs assoziiert [1]. Eine detailliertere computergestützte CT-Analyse ermöglicht zudem die Quantifizierung von Atemwegsanomalien wie Verengungen und Verschlüssen der kleinen Atemwege [1]. Diese treten früher auf als Emphyseme oder die allmähliche Zunahme des peripheren Atemwegswiderstandes. Dies deutet darauf hin, dass CT-Untersuchungen Anomalien vor dem Auftreten klinischer Symptome und früher als Lungenfunktionsindizes erkennen können [13]. Daher wird bei Bernhard eine quantitative Computertomografie (qCT) veranlasst.

#### QUANTITATIVE COMPUTERTOMOGRAFIE ZUR ABKLÄRUNG

Mit der quantitativen Computertomografie (qCT) können bereits frühe COPD-bedingte Schäden in den Bronchiolen und Wandverdickungen detektiert und quantifiziert werden [12]. Dazu werden zunächst CT-Scans der Lunge in Inspiration und Expiration angefertigt, die anschließend mit einem Bildanalyseverfahren, dem parametrischen Response-Mapping (PRM), ausgewertet werden. Das PRM



liefert mithilfe komplexer bioinformatischer Analysen und Berechnungen ein farbiges Bild der Lunge. Dadurch werden funktionelle Einschränkungen in den kleinen Atemwegen („functional small airway disease“, fSAD) oder eine Parenchymdestruktion, wie sie beim Lungenemphysem vorkommt, sichtbar gemacht [14, 15, 16] (■ **Abb. 5**).



**Abbildung 5**

In der quantitativen Computertomografie können normales Lungenparenchym (grün), „functional small airway disease“ (fSAD) (gelb) und Emphysem (rot) unterschieden und ihre Ausmaße kalkuliert werden

Bildquelle: Thoraxklinik Heidelberg

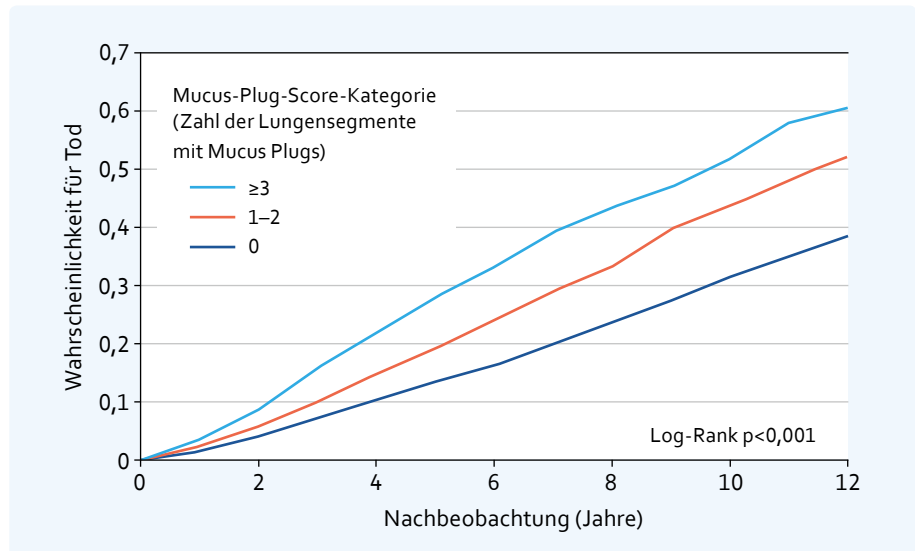
Das Ausmaß der fSAD gilt als signifikanter Prädiktor für die Verschlechterung der Lungenfunktion und für das Fortschreiten der COPD [14, 17]. Es bedeutet aber auch, dass diese (gelben) Areale mit einem Bronchodilatator potenziell noch rekrutierbar sind.

### ERHÖHTES STERBERISIKO BEI „MUCUS PLUGS“

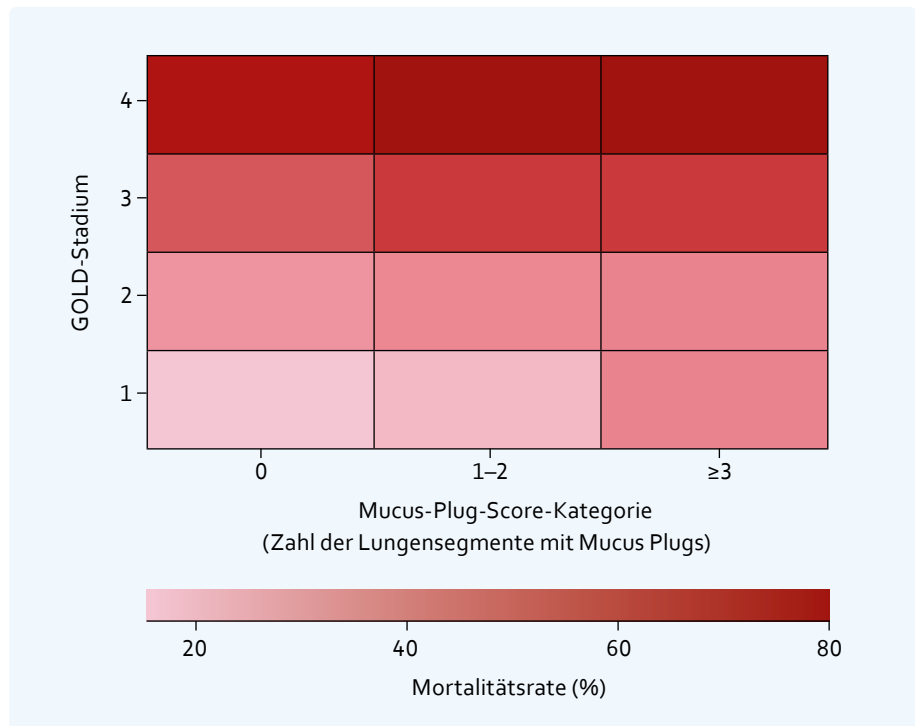
Bei Bernhard sind im CT-Scan Schleimpfropfen („Mucus Plugs“) in den Bronchiolen sichtbar. Das ist keine Besonderheit; bei 25 bis 67 % der CT von COPD-Erkrankten werden „Mucus Plugs“ beobachtet, die die Atemwege vollständig verschließen [18]. Diese Plugs persistieren bei den meisten Patienten auch nach einem Jahr (67 %) sowie nach fünf Jahren (73 %) und sind mit verminderter Lungenfunktion und Lebensqualität assoziiert [18]. Darüber hinaus kann der Verschluss der Atemwege durch „Mucus Plugs“ das Infektionsrisiko erhöhen. Eine retrospektive Beobachtungsstudie hat kürzlich gezeigt, dass „Mucus Plugs“, die mittlere bis große Atemwege verschließen (ca. 2 bis 10 mm Lumendurchmesser), die Gesamtsterblichkeit der COPD-Patienten erhöhen [18]. In die Analyse einbezogen wurden 4363 Teilnehmer (im Mittel 63 Jahre alt) mit einer COPD-Diagnose aus der „Genetic Epidemiology of COPD“-Kohorte. Etwa 19 % hatten „Mucus Plugs“ in drei und mehr Lungensegmenten, ca. 22 % in ein bis zwei Lungensegmenten und ca. 59 % hatten keine [18]. Das Vorhandensein von „Mucus Plugs“ in ein bis zwei vs. null und  $\geq 3$  vs. null Lungensegmenten war mit einer bereinigten Hazard Ratio für den Tod von 1,15 (95 %-KI: 1,02–1,29) bzw. 1,24 (95 %-KI: 1,10–1,41) assoziiert (■ **Abb. 6**).

Am niedrigsten waren die Mortalitätsraten bei Teilnehmern im GOLD-Stadium 1 (leichte COPD) und einer „Mucus Plug“-Score-Kategorie von 0 und 1 bis 2. Bei Teilnehmern im GOLD-Stadium 4 (sehr schwere COPD) und einer „Mucus Plug“-Score-Kategorie von 1 bis 2 sowie  $\geq 3$  waren die Mortalitätsraten am höchsten (■ **Abb. 7**) [18].

**Abbildung 6**  
Mortalität von COPD-Erkrankten nach „Mucus Plug“-Score-Kategorie [18]



**Abbildung 7**  
Gesamtsterblichkeit nach „Mucus Plug“-Score-Kategorie und Schweregrad der COPD [18]



**SEKRETOLYSE UND ANDERE NICHT MEDIKAMENTÖSE MASSNAHMEN**

Für Bernhard stellen die „Mucus Plugs“ also ein erhöhtes Risiko dar; zudem beeinträchtigt der Husten seinen Alltag. Um das Abhusten von Sekret zu erleichtern, wird ihm regelmäßiges Inhalieren einer hypertonen Kochsalzlösung (NaCl 3 bis 6 %) empfohlen. Die Dauer der Inhalation beträgt je nach Verneblergerät etwa 15 bis 30 Minuten. Zur Vermeidung einer Bronchokonstriktion können vor jeder Kochsalzinhalation prophylaktisch kurz wirksame Betasymphathomimetika angewandt werden [19]. Außerdem sollten Betroffenen wie Bernhard nicht medikamentöse Maßnahmen wie Lungensport und Atemphysiotherapie angeboten werden. Grundsätzlich profitieren Patienten mit COPD in jedem Schweregrad von körperlichen Trainingsprogrammen.

## EXKURS: INTERVENTIONELLE VERFAHREN

### Die endoskopische Lungenvolumenreduktion

Für COPD-Patienten mit fortgeschrittenem Emphysem, die trotz optimaler konservativer Behandlung unter Atemnot leiden, kann die endoskopische Lungenvolumenreduktion (ELVR) eine sichere und wirksame Therapie darstellen [20]. Seit einigen Jahren ist die ELVR zur Therapie des Lungenemphysems in der nationalen S2k-Leitlinie und den GOLD-Empfehlungen verankert [1, 21]. Die Wahl der geeigneten Patienten für eine ELVR setzt eine gründliche Anamnese sowie das gesamte Spektrum der Lungenfunktionsprüfung, der Thoraxbildgebung, der Echokardiografie und der Blutgasanalyse voraus [22]. Im Allgemeinen wird die ELVR nur bei Patienten mit erheblicher Symptombelastung (mMRC  $\geq 2$  oder CAT-Score  $\geq 10$ ) und eingeschränkter körperlicher Leistungsfähigkeit (6-Minuten-Gehstrecke  $>100$  m, aber  $<450$  m) in Betracht gezogen [22]. Weitere Kriterien sind

- eine stark eingeschränkte Lungenfunktion (FEV1 15 bis 50 % des Sollwertes),
- eine signifikante Hyperinflation (nachgewiesen durch eine Gesamtlungenvolumenkapazität [TLC]  $\geq 100$  % des Sollwertes und ein Residualvolumen [RV] von  $\geq 175$  % des Sollwertes) sowie
- eine schwere Diffusionsstörung mit einem auf  $\geq 20$  % des Sollwertes verringerten Transferfaktor (TLCO), auch wenn dieser Grenzwert kein definitives Ausschlusskriterium ist [22].

Die bronchoskopische Ventilimplantation ist das am häufigsten angewendete und am besten evaluierte Verfahren zur endoskopischen Lungenvolumenreduktion. Dabei werden kleine Einwegventile in die Bronchien eingebracht, die den Einstrom von Atemluft in den Ziellappen blockieren, den Ausstrom jedoch zulassen. Auch Sekret kann darüber abgeleitet werden. Durch die Verringerung der Hyperinflation verbessern sich Lungenfunktion, körperliche Leistungsfähigkeit und Lebensqualität [20, 22].

Voraussetzung für die Ventiltherapie ist der Ausschluss einer kollateralen Ventilation. Wichtig ist daher eine sog. Fissurenanalyse in einer hochauflösenden Computertomografie. Das Verfahren ist potenziell reversibel und wird in Lungenfachkliniken und größeren Krankenhäusern angeboten.

### Bronchiale Rheoplastie

Für COPD-Patienten wie Bernhard, bei denen eine chronische Bronchitis mit Husten und Schleim im Vordergrund stehen, kann die Rheoplastie eine sinnvolle Therapieoption darstellen. Dabei werden kurze Impulse hochfrequenter elektrischer Energie an das Epithel der Atemwege abgegeben, die auf submuköse Gewebeschichten und die Becherzellen abzielen, um deren Ersatz durch gesünderes Gewebe zu fördern [1]. Derzeit wird die Wirksamkeit dieser Therapie in Studien untersucht; in der Routine ist die Rheoplastie noch nicht verfügbar.

#### FALL 4: Angelika, 50 Jahre, Bürokauffrau

- Bekannte COPD seit drei Jahren
- Dualtherapie mit LABA+LAMA
- Zwei mittelschwere Exazerbationen im vergangenen Jahr
- Aktuell wieder akute Verschlechterung
- Bluteosinophile 335 Zellen/ $\mu$ l

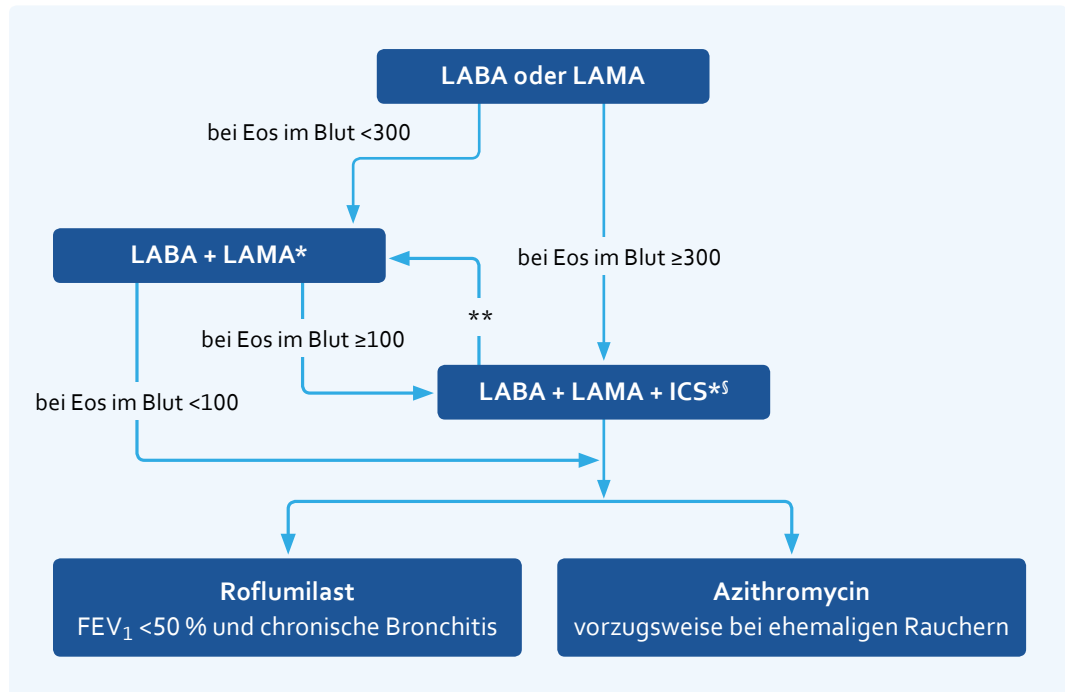


Aufgrund ihrer Exazerbationshistorie wird Angelika der Risikogruppe E zugeordnet (Abb. 1). Bei vorbehandelten Patienten der Gruppe E, die unter der dualen Bronchodilatationstherapie weiterhin exazerbieren, wird die Eskalation zu einer Triple-Therapie (LABA+LAMA+Inhalatives Kortikosteroid [ICS]) ab einer Eosinophilenzahl von 100 Zellen/ $\mu$ l empfohlen (Abb. 8) [1].

**Abbildung 8**

Optionen zur Eskalation bzw. Deeskalation, abhängig vom Gesundheitszustand des COPD-Erkrankten (mod. nach [1])

\* Die Therapie mit einem einzigen Inhalator kann bequemer und wirksamer sein als mit mehreren Inhalatoren.  
 \*\* Erwägen Sie eine Deeskalation der ICS, wenn eine Pneumonie oder andere erhebliche Nebenwirkungen auftreten. Bei Bluteosinophilen  $\geq 300$  Zellen/ $\mu$ l ist eine Deeskalation eher mit der Entwicklung von Exazerbationen verbunden.  
 § Fixdosis Triple-Therapien sind nur bei Patienten mit einer vorbestehenden dualen inhalativen Therapie zugelassen.



Folglich besteht bei Angelika die Indikation zur Triple-Therapie: Sie erhält zu ihrer bestehenden LABA+LAMA-Therapie ein inhalatives Kortikosteroid (ICS), um weitere Exazerbationen möglichst zu verhindern. Bei den Kontrollterminen in (fach) ärztlich üblichen Intervallen von drei bis sechs Monaten sollte jeweils geprüft werden, ob eine Deeskalation der Therapie möglich ist. Eine Therapie mit LABA+ICS wird im aktuellen GOLD-Report nicht mehr empfohlen [1].

Auch bei einer kürzlich erfolgten Hospitalisierung aufgrund einer COPD-Exazerbation kann die Dreifachtherapie von Vorteil sein [1]. Bei anhaltend auftretenden Exazerbationen unter Triple-Therapie oder bei Patienten mit einer Eosinophilenzahl <100 Zellen/ $\mu$ l, kann die Zugabe eines Makrolids oder des selektiven Phosphodiesterase-4-Hemmers Roflumilast erwogen werden (Abb. 8) [1].

**EOSINOPHILE GRANULOZYTEN ALS ENTSCHEIDUNGSHILFE**

Bei jedem Patienten ist das Risiko-Nutzen-Verhältnis für den Beginn einer Therapie mit inhalativen Kortikosteroiden (ICS) sorgfältig abzuwägen. Die Herausforderung besteht vor allem darin, diejenigen COPD-Erkrankten zu identifizieren, die am meisten von einer ICS-Therapie profitieren und gleichzeitig das geringste Risiko für ungünstige Nebenwirkungen haben.

Bei COPD-Kranken mit Asthma in der Vorgeschichte ist ein ICS obligatorisch [1]. Besteht eine Indikation für ein ICS, so ist LABA+LAMA+ICS nachweislich besser als LABA+ICS und daher die bevorzugte Wahl [1].

Gemäß GOLD-Report sind folgende Faktoren bei der Einleitung einer ICS-Behandlung in Kombination mit einem oder zwei lang wirksamen Bronchodilatoren zu berücksichtigen (Tab. 3) [1]:

Sehr empfohlen	Zu erwägen	Abzuraten
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Vorgeschichte von Hospitalisierung(en) wegen COPD-Exazerbationen<sup>#</sup></li> <li>■ ≥2 moderate COPD-Exazerbationen pro Jahr<sup>#</sup></li> <li>■ Eosinophilenzahl im Blut &gt;300 Zellen/μl</li> <li>■ Asthma als Begleiterkrankung oder in der Vorgeschichte</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 1 moderate COPD-Exazerbation pro Jahr<sup>#</sup></li> <li>■ Eosinophilenzahl im Blut 100–300 Zellen/μl</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Wiederholte Pneumonie-Ereignisse</li> <li>■ Eosinophilenzahl im Blut &lt;100 Zellen/μl</li> <li>■ Mykobakterielle Infektion in der Vorgeschichte</li> </ul>

### FAZIT

Die hier gezeigten Fallbeispiele legen dar, dass die COPD eine Erkrankung mit vielen Gesichtern ist, der die aktuelle Klassifikation (noch) nicht immer gerecht wird. Dennoch lohnt es sich, stets genau hinzusehen, da für viele klinische Probleme schon heute gute und individuelle Lösungen bestehen.

### LITERATUR

1. GOLD Report 2023. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD. <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/> (abgerufen am 03.10.2023)
2. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): pharmacological treatment of stable COPD. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. Arch Bronconeumol 2012; 48(7):247–257
3. Zatloukal J, Brat K, Neumannova K et al. Chronic obstructive pulmonary disease – diagnosis and management of stable disease; a personalized approach to care, using the treatable traits concept based on clinical phenotypes. Position paper of the Czech Pneumological and Phthisiological Society. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2020; 164(4):325–356
4. Brat K, Svoboda M, Zatloukal J et al. The Relation Between Clinical Phenotypes, GOLD Groups/Stages and Mortality in COPD Patients – A Prospective Multicenter Study. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2021;16:1171–1182
5. Kögler H, Metzendorf N, Glaab T et al. Preselection of patients at risk for COPD by two simple screening questions. Respir Med 2010;104(7):1012–1019
6. Leuppi JD, Bridevaux P-O, Charbonnier F et al. COPD – eine unterschätzte Erkrankung (COPD - An Underestimated Disease). Praxis (Bern 1994) 2023;112(7-8):403–412
7. Ley S, Ley-Zaporozhan J. Röntgen-Thorax als Basis und CT zur Phänotypisierung bei COPD. Pneumo News 2022;14(4):35–39
8. Jones PW, Harding G, Berry P et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test. Eur Respir J 2009;34(3):648–654
9. Ahmadi Z, Igelström H, Sandberg J et al. Agreement of the modified Medical Research Council and New York Heart Association scales for assessing the impact of self-rated breathlessness in cardiopulmonary disease. ERJ Open Res 2022;8(1)
10. BfArM. DiGA-Verzeichnis: NichtraucherHelden-App. <https://diga.bfarm.de/de/verzeichnis/01085> (abgerufen am 04.10.2023)
11. BfArM. DiGA-Verzeichnis: Kaia COPD: Meine aktive COPD Therapie. <https://diga.bfarm.de/de/verzeichnis/01329> (abgerufen am 04.10.2023)
12. Pu Y, Zhou X, Di Zhang et al. Re-Defining High Risk COPD with Parameter Response Mapping Based on Machine Learning Models. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2022; 17:2471–2483
13. Li T, Zhou H-P, Zhou Z-J et al. Computed tomography-identified phenotypes of small airway obstructions in chronic obstructive pulmonary disease. Chin Med J (Engl) 2021; 134(17):2025–2036

### Tabelle 3

In welchen Fällen eine LABA+LAMA+ICS-Behandlung sehr empfohlen, zu erwägen oder nicht empfohlen wird (mod. nach [1])

<sup>#</sup> Trotz Erhaltungstherapie mit einem geeigneten lang wirksamen Bronchodilatator

\* Die Eosinophilenzahlwerte sind als Kontinuum zu sehen; die genannten Werte sind ungefähre Schwellenwerte; die Werte sind wahrscheinlich schwankend.

14. Galbán 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(11):1711–1715
15. Pompe E, Galbán CJ, Ross BD et al. Parametric response mapping on chest computed tomography associates with clinical and functional parameters in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2017;123:48–55
16. Hoff BA, Pompe E, Galbán S et al. CT-Based Local Distribution Metric Improves Characterization of COPD. *Sci Rep* 2017;7(1):2999
17. Bhatt SP, Soler X, Wang X et al. Association between Functional Small Airway Disease and FEV1 Decline in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194(2):178–184
18. Diaz AA, Orejas JL, Grumley S et al. Airway-Occluding Mucus Plugs and Mortality in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *JAMA* 2023;329(21):1832–1839
19. Windisch W, Geiseler J, Simon K et al. German National Guideline for Treating Chronic Respiratory Failure with Invasive and Non-Invasive Ventilation – Revised Edition 2017: Part 2. *Respiration* 2018;96(2):171–203
20. Winantea J, Darwiche K. Endoskopische Lungenvolumenreduktion (Bronchoscopic lung volume reduction). *Pneumologie* 2023;77(4):239–249
21. Vogelmeier C, Buhl R, Burghuber O et al. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). AWMF-Register Nr. 020/006 (Guideline for the Diagnosis and Treatment of COPD Patients – Issued by the German Respiratory Society and the German Atemwegsliga in Cooperation with the Austrian Society of Pneumology). *Pneumologie* 2018;72(4):253–308
22. DeMarco B, MacRosty CR. Bronchoscopic Management of COPD and Advances in Therapy. *Life (Basel)* 2023;13(4)

#### Referenten

Prof. Dr. med. Frederik Trinkmann  
Facharzt für Innere Medizin und Pneumologie  
Thoraxklinik Heidelberg gGmbH Universitätsklinikum Heidelberg  
Röntgenstr. 1  
69126 Heidelberg

Dr. med. Petra Sandow  
Fachärztin für Allgemeinmedizin  
Reichsstraße 81  
14052 Berlin

#### Veranstalter

CME-Verlag – Fachverlag für medizinische Fortbildung GmbH  
Siebengebirgsstr. 15  
53572 Bruchhausen

#### Fortbildungspartner

AstraZeneca GmbH

#### Transparenzinformation

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

#### Bildnachweis

Titelbild: Mariya Sorvacheva – stock.adobe.com

#### CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich.  
Scannen Sie den nebenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website: [www.cme-kurs.de](http://www.cme-kurs.de)



# CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: [www.cme-kurs.de](http://www.cme-kurs.de)
- Diese Fortbildung ist mit 4 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

**? Welche Aussage zu einem Phänotyp-basierten Vorgehen bei der COPD-Therapie ist richtig?**

- Laut nationaler Versorgungsleitlinie lassen sich COPD-Patienten in sechs verschiedene Phänotypen einteilen.
- Laut nationaler Versorgungsleitlinie lassen sich COPD-Patienten in vier verschiedene Phänotypen einteilen.
- Der aktuelle GOLD-Report schlägt eine Einteilung in den Emphysemtyp, den Bronchitistyp, den Asthma-COPD-Typ und den häufigen Exazerbierer vor.
- Der aktuelle GOLD-Report schlägt eine Einteilung der COPD-Patienten nach Symptombelastung und künftigem Exazerbationsrisiko in die Gruppen A, B und E vor.
- Im aktuellen GOLD-Report erfolgt eine Klassifizierung der Patienten entsprechend ihrer Atemwegsobstruktion und dem Exazerbationsrisiko in die Phänotypen A, B, C und D.

**? Welches Untersuchungsverfahren eignet sich besonders für COPD-Patienten, die Schwierigkeiten haben, forcierte Atemmanöver in der Spirometrie exakt auszuführen?**

- Bronchiale Rheoplastie
- Bodyplethysmografie
- Thorax-Röntgen
- Bronchoskopie
- Computertomografie der Lunge

**? Welcher Fragebogen, bei dem die Patienten die Schwere ihrer Symptome anhand einer 6-Punkte-Skala selbstständig einschätzen, wird zur strukturierten Erfassung von COPD-Symptomen verwendet?**

- Modified Medical Research Council (mMRC) Dyspnea Scale
- COPD Assessment Test (CAT)
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Score
- Asthma Control Test (ACT)
- Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

**? Was zeichnet COPD-Patienten in der Risikogruppe B (nach GOLD) aus?**

- mMRC 0 bis 1, CAT <10, ≥1 Exazerbation(en) mit Hospitalisierung
- mMRC ≥2, CAT ≥10, ≥1 Exazerbation(en) mit Hospitalisierung
- mMRC 0 bis 1, CAT <10, ≥2 mittelschwere Exazerbationen
- mMRC ≥2, CAT ≥10, ≥2 mittelschwere Exazerbationen
- mMRC ≥2, CAT ≥10, ≤1 mittelschwere Exazerbation

**? Welche medikamentöse Initialtherapie wird im aktuellen GOLD-Report für COPD-Patienten der Risikogruppe B empfohlen?**

- Monotherapie mit einem lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten (LABA)
- Monotherapie mit einem lang wirksamen Muskarinrezeptorantagonisten (LAMA)
- Duale Kombination von LABA und inhalativem Kortikosteroid (ICS)
- Duale Kombination von LABA und LAMA
- Triple-Therapie mit LABA, LAMA und ICS

**? Welche Methode ermöglicht die Detektion und Quantifizierung von frühen COPD-bedingten Schäden in den Bronchiolen?**

- Quantitative Computertomografie (qCT)
- Computertomografie (CT) mit Standardbildanalyse
- Röntgenaufnahme der Lunge
- Magnetresonanztomografie (MRT)
- Elektrokardiogramm (EKG)

## CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Welche Auswirkung hat das Vorhandensein von „Mucus Plugs“ in den Atemwegen von COPD-Patienten? Welche Aussage ist richtig?

- „Mucus Plugs“ erhöhen die Mortalitätsrate unabhängig vom COPD-Stadium.
- „Mucus Plugs“ haben keine erkennbaren Auswirkungen auf die Gesamtsterblichkeit.
- Die Mortalitätsraten sind bei Patienten mit „Mucus Plugs“ im GOLD-Stadium 1 am höchsten.
- „Mucus Plugs“ sind mit einer verbesserten Lungenfunktion und Lebensqualität assoziiert.
- Die Mortalitätsraten sind bei Patienten mit „Mucus Plugs“ im GOLD-Stadium 4 am niedrigsten.

? In welchem Fall ist die Eskalation von einer LAMA+LABA-Therapie auf eine Triple-Therapie (LAMA+LABA+ICS) besonders zu empfehlen?

- Bei einer Eosinophilenzahl im Blut von <math><100\text{ Zellen}/\mu\text{l}</math>
- Bei einer Eosinophilenzahl im Blut von  $\geq 100\text{ Zellen}/\mu\text{l}$
- Bei einer Eosinophilenzahl im Blut von  $>300\text{ Zellen}/\mu\text{l}$
- Bei  $\leq 1$  mittelschwerer COPD-Exazerbation pro Jahr trotz Erhaltungstherapie mit einem geeigneten lang wirksamen Bronchodilatator
- Bei wiederholten Pneumonieereignissen

? Welche Therapie ist für COPD-Patienten, bei denen eine chronische Bronchitis mit Husten und Schleim im Vordergrund stehen, primär nicht geeignet?

- Inhalieren von hypertoner Kochsalzlösung
- Mucolytika
- Atemphysiotherapie
- Rheoplastie
- Bronchoskopische Lungenvolumenreduktion

? Für welche Patienten kann eine endoskopische Lungenvolumenreduktion in Betracht gezogen werden?

- Für COPD-Patienten mit geringer Symptombelastung
- Für COPD-Patienten mit chronischer Bronchitis
- Für COPD-Patienten mit fortgeschrittenem Emphysem, die trotz optimaler konservativer Behandlung unter Atemnot leiden
- Für COPD-Patienten mit interlobärer Kollateralventilation
- Für COPD-Patienten mit stark eingeschränkter körperlicher Leistungsfähigkeit (6-Minuten-Gehstrecke  $<100\text{ m}$ )