

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik V
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Jürgen Behr



**Phänotypische Charakterisierung von Patienten mit schwerer
chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und
Identifizierung von behandelbaren Eigenschaften**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Jakob Lorenz Stadler

aus

Linz, Österreich

Jahr

2024

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Claus Neurohr

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Kathrin Kahnert
PD Dr. Sandra Frank

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. Sandhya Matthes

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 18.01.2024

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht in:

Asthma features in severe COPD: Identifying treatable traits

Sandhya Matthes, Jakob Stadler, Jürgen Barton, Gabriela Leuschner, Dieter Munker, Paola Arnold, Heidrun Villena-Hermoza, Marion Frankenberger, Philipp Probst, Andrea Koch, Nikolaus Kneidinger, Katrin Milger, Jürgen Behr, Claus Neurohr.

In: Respiratory medicine 145, S. 89–94. (2018)

DOI: 10.1016/j.rmed.2018.10.027.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	7
1.1	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) - Definition	7
1.1.1	Epidemiologie und Ätiologie	7
1.1.2	Pathophysiologie	8
1.1.3	Klinik	8
1.1.4	Diagnostik	9
1.1.5	Klassifikation	10
1.1.6	Prävention	11
1.1.7	COPD-Exazerbation	11
1.1.8	Therapie der COPD	13
1.2	Behandelbare Eigenschaften der COPD	16
1.2.1	Koronare Herzkrankheit (KHK)	17
1.2.2	Pulmonale Hypertonie	17
1.2.3	Asthma-COPD-Overlap	18
2	Fragestellung	25
3	Materialien	26
3.1	Patientencharakteristika	26
3.2	Ein- und Ausschlusskriterien	26
3.3	Studiendesign	27
3.4	Statistik	27
4	Methoden	27
4.1	COPD Assessment Test	28
4.2	Modified British Medical Research Council (mMRC)	28
4.3	BODE-Index	29
4.4	Lungenfunktion	29
4.5	FeNO-Messung	30
4.6	6-Minuten-Gehtest	30
4.7	Labordiagnostik	31
4.8	Prick-Test	31
4.9	Induziertes Sputum	31
4.10	Herzkatheter	32
4.10.1	Rechtsherzkatheter	32
4.10.2	Koronarangiographie	32
5	Ergebnisse	33
5.1	Patientenspektrum	33
5.2	Raucheranamnese	34

5.3	Rehabilitation.....	35
5.4	Therapie der Patienten	35
5.5	Lungenfunktionsparameter	36
5.6	mMRC, BODE-Index und 6-Minuten-Gehtest.....	37
5.7	COPD-Assessment-Test (CAT)	38
5.8	Impfungen	38
5.9	Komorbiditäten.....	39
5.10	Rechtsherzkatheter	40
5.11	Koronarangiographie.....	40
5.12	Fraktioniert exhalierendes Stickstoffmonoxid (FeNO)	40
5.13	Sputum-Analyse	41
5.13.1	Nicht-induziertes Sputum	41
5.13.2	Induziertes Sputum	41
5.13.3	Patienten mit Sputum-Eosinophilie.....	43
5.13.4	Korrelation Eosinophilie im Blut und Sputum	44
5.14	Exazerbationen	44
5.15	Kriterien einer allergischen Sensibilisierung	45
5.16	Asthma-COPD-Overlap.....	47
6	<i>Diskussion</i>	50
6.1	Detektion von Komorbiditäten und deren Rolle im Krankheitsverlauf.....	50
6.2	Pulmonale Hypertonie bei COPD.....	52
6.3	Wird die Rolle der Sputum-Diagnostik unterschätzt?.....	52
6.4	Einfluss der Exazerbationshäufigkeit auf den Krankheitsverlauf.....	54
6.5	Asthma-COPD-Overlap und Biologika-Therapie als „treatable trait“	54
7	<i>Zusammenfassung</i>	58
8	<i>Abstract</i>	59
9	<i>Anhang</i>	60
10	<i>Literaturverzeichnis</i>	62
11	<i>Abbildungsverzeichnis</i>	70
12	<i>Abkürzungen</i>	71
13	<i>Danksagung</i>	72
14	<i>Affidavit</i>	73
15	<i>Publikationsliste</i>	74

1 Einleitung

In der vorliegenden Dissertation erfolgt eine Charakterisierung von Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (englisch chronic obstructive pulmonary disease, COPD) mit chronischer Obstruktion unter optimaler inhalativer Therapie, welche sich im Rahmen der Lungentransplantationslistung regelmäßig im Klinikum Großhadern vorstellten. Trotz optimaler Therapie besteht bei den Patienten mit schwerster COPD aufgrund anhaltender hochgradiger Dyspnoe oder häufiger Exazerbationen weiterhin Therapiebedarf.

Ziel der Arbeit ist die Identifizierung von behandelbaren Eigenschaften von diesem Patientengut mittels aktiver Suche nach weiteren Komorbiditäten wie Koronare Herzkrankheit (KHK), pulmonaler Hypertonie oder Asthma-COPD-Overlap, um den Patienten die bestmögliche Therapie zu ermöglichen.

1.1 Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) - Definition

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung ist eine Lungenerkrankung mit einer chronischen, nicht vollständig reversiblen Obstruktion bei normaler Atmung. Die Atemwegsobstruktion wird mit einer verstärkten, durch inhalative Schadstoffe ausgelösten Entzündungsreaktion der Atemwege assoziiert. Akute Verschlechterungen der COPD, sogenannte Exazerbationen, sowie assoziierte extrapulmonale Effekte tragen zum Schweregrad der Erkrankung bei (1).

Bedingt ist die COPD durch ein Zusammenwirken einer chronisch obstruktiven Bronchitis mit einem Lungenemphysem. Das Lungenemphysem wird dabei wiederum definiert als eine irreversible Erweiterung der Lufträume distal der Bronchioli terminales, funktionell geht das Emphysem mit einer Atemwegsobstruktion einher (1).

1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Die COPD ist eine Erkrankung, an der geschätzte 380 Millionen Menschen betroffen sind (2). Jährlich sterben etwa 3 Millionen Menschen weltweit an den Folgen einer COPD (3).

Tabakkonsum gilt als ein sehr wichtiger Risikofaktor für die Entstehung einer COPD. Raucher und ehemalige Raucher sind wesentlich häufiger von der Lungenerkrankung betroffen als Nichtraucher (4). Nichtraucher haben im Vergleich zu Raucher sowie Ex-Rauchern geringere Symptome sowie einen milderen Verlauf der Entzündungsreaktion.

Als genetischer Risikofaktor für die Entwicklung einer COPD ist der alpha-1-Antitrypsin-Mangel zu nennen (5).

Die Prävalenz der COPD nimmt mit steigendem Alter deutlich zu, weshalb das Alter einen weiteren Risikofaktor für eine COPD darstellt. Außerdem spielen berufliche oder

umweltbedingte Schadstoffexpositionen der Außen- und Innenraumluft eine immer größere Rolle (1).

1.1.2 Pathophysiologie

Im Zentrum der Pathophysiologie steht die Entzündungsreaktion der Bronchien, die durch Zigarettenrauch oder andere inhalative Schadstoffe ausgelöst wird. Sie beginnt typischerweise in den kleinen Atemwegen und verursacht ein Remodeling der Atemwege und zerstört die typische Atemwegsarchitektur (6).

Das Lungenparenchym wird destruktiv emphysematös verändert. Die entzündlichen Prozesse sind außerdem durch oxidativen Stress verstärkt. Das Ausmaß der Entzündung korreliert mit der Obstruktion (1).

All diese Prozesse führen zu einer Atemflussbehinderung mit Überblähung durch Hypersekretion sowie zu einer Verminderung der Gasaustauschfläche, bronchialer Verschleimung mit Diffusionsstörungen durch Verdickung der Bronchialwände sowie zu Instabilität der Atemwege durch Bindegewebszerstörung (1).

Es kann sich im weiteren Krankheitsverlauf aufgrund der hypoxischen Vasokonstriktion und einer Intima-Proliferation der kleinen Lungenarterien eine pulmonale Hypertonie entwickeln (7).

1.1.3 Klinik

Als Kardinalsymptome der COPD gelten Dyspnoe in Ruhe oder bei Belastung, chronischer Husten und chronische Sputum-Produktion. Der chronische Husten kann intermittierend oder nichtproduktiv sein, jegliches Muster einer Sputum-Produktion kann auf eine COPD hinweisen (8).

Anhand des Körperbaus der Patienten lassen sich zwei Patientengruppen unterscheiden. Damit gemeint sind Patienten, bei denen entweder die pulmonale Kachexie mit Lungenemphysem, welche als „pink puffer“ bezeichnet werden, oder Patienten, bei denen Übergewicht mit Fassthorax und chronischer Bronchitis, welche als „blue bloater“ bezeichnet werden, im Vordergrund stehen. Patienten mit Übergewicht scheinen eine geringere Mortalität als normal- oder untergewichtige Patienten zu haben (9).

Viele Komorbiditäten verstärken den Schweregrad der Erkrankung zusätzlich und haben maßgeblichen Einfluss auf die Prognose der COPD, wie beispielsweise kardiovaskuläre Risikofaktoren. Patienten mit COPD haben ein 2 bis 5-fach erhöhtes Risiko für ischämische Herzerkrankungen, Rhythmusstörungen, Herzklappenerkrankungen oder

Gefäßerkrankungen, weshalb die Identifizierung von kardiovaskulären Risikofaktoren und Erkrankungen eine wichtige Rolle spielt (10).

1.1.4 Diagnostik

Als Definition einer Atemwegsobstruktion wird das Verhältnis der Einsekundenkapazität (FEV1) zu forcierter Vitalkapazität (FVC) verwendet (1). Als Einsekundenkapazität bezeichnet man das forcierte expiratorische Volumen, welches in einer Sekunde ausgeatmet werden kann. Die forcierte Vitalkapazität bezeichnet das Volumen, welches nach maximaler Inspiration mit maximaler Geschwindigkeit wieder ausgeatmet werden kann. Bei Bestehen einer Obstruktion liegt das Verhältnis der beiden Volumina (FEV1/FVC), welches man auch als Tiffeneau-Index bezeichnet, unter 70 Prozent (1).

Zudem sollten für die Diagnose einer COPD die Global-Lung-Initiative (GLI)-Referenzwerte herangezogen werden, da es bei Verwendung des Tiffeneau-Index bei einem größeren Anteil älterer Menschen zu Überdiagnosen einer COPD kommt. Die Berechnung der LLN-Werte (Lower Limit of Normal), den Werten unterhalb der Normgrenze, erfolgt automatisch abhängig von Alter, Größe, Gewicht und Geschlecht, es wurden dafür die Lungenfunktionsparameter von zahlreichen gesunden Probanden gesammelt und ein Durchschnittswert berechnet. Liegt der Wert unterhalb des individuell berechneten LLN-Wertes kann die Diagnose einer COPD gestellt werden (81).

Die Diagnose der COPD lässt sich durch die Klinik und dem Nachweis einer nicht vollständig reversiblen Obstruktion stellen. Dabei kommt es im Bronchospasmodiolysetest nur zu einem geringen Anstieg der FEV1 nach Inhalation von Bronchodilatoren (beispielsweise Salbutamol 4x0,1 Milligramm) um weniger als 200 Milliliter bzw. um weniger als 15 Prozent der FEV1. Zudem kann oft ein Auslöser wie langjähriger aktiver oder passiver Nikotinkonsum und umwelt- oder arbeitsbedingte Schadstoffinhalation eruiert werden (1).

Der funktionelle Schweregrad der COPD wird unter anderem anhand der FEV1 festgelegt (siehe Abbildung 1).

Anhand des BODE-Index, Abkürzung für „Body-Mass-Index, Atemwegsobstruktion, Dyspnoe, und Exercise“, einem Score-System für Patienten mit COPD, lässt man neben Body-Mass-Index und FEV1 auch subjektive Empfindungen des Patienten mit in die Diagnostik einfließen und berücksichtigt die Belastbarkeit, Exazerbationsfrequenz und Beschwerden des Patienten (1).

1.1.5 Klassifikation

Die funktionelle Einteilung der COPD nach GOLD wird in nachfolgender Tabelle dargestellt. Dabei werden zur Vereinfachung spezifische Werte der Lungenfunktionsparameter verwendet (1).

Klassifikation Patienten mit FEV1/FVC <0,7 bzw. <LLN-Wert			
Stadium	Beschreibung	FEV1 in Prozent	
GOLD 1	Mild	≥80 %	
GOLD 2	Moderat	50%-79%	
GOLD 3	Schwer	30%-49%	
GOLD 4	Sehr schwer	<30%	

Abbildung 1: Klassifikation der Schweregrade der COPD anhand der FEV1 (1).

Um auch das subjektive Empfinden der Patienten in die Klassifikation einfließen zu lassen und die Prognose der Patienten besser einzuschätzen, wird die GOLD „ABCD“-Klassifikation verwendet. Dabei spielt die Exazerbationshäufigkeit sowie die subjektive Einschätzung der Patienten mittels mMRC (Modified British Medical Research Council) -Grad oder COPD-Assessment-Test eine Rolle (siehe Abbildung 2) (1).

Eine Exazerbation der COPD wird als eine akute Verschlechterung der allgemeinen Symptome wie Dyspnoe, Husten und Auswurf definiert, die eine zusätzliche Therapie erfordert und mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einhergeht (1). Leitsymptome einer akuten Exazerbation sind verstärkte Dyspnoe mit Zunahme der Sputum-Produktion sowie Brustenge (11).

Exazerbationen der COPD können die Krankheitsprogression beschleunigen und haben einen negativen Einfluss auf die Hospitalisierungsrate, weshalb die Exazerbationshäufigkeit ein wichtiges Kriterium zur Differenzierung der verschiedenen Schweregrade ist (11).

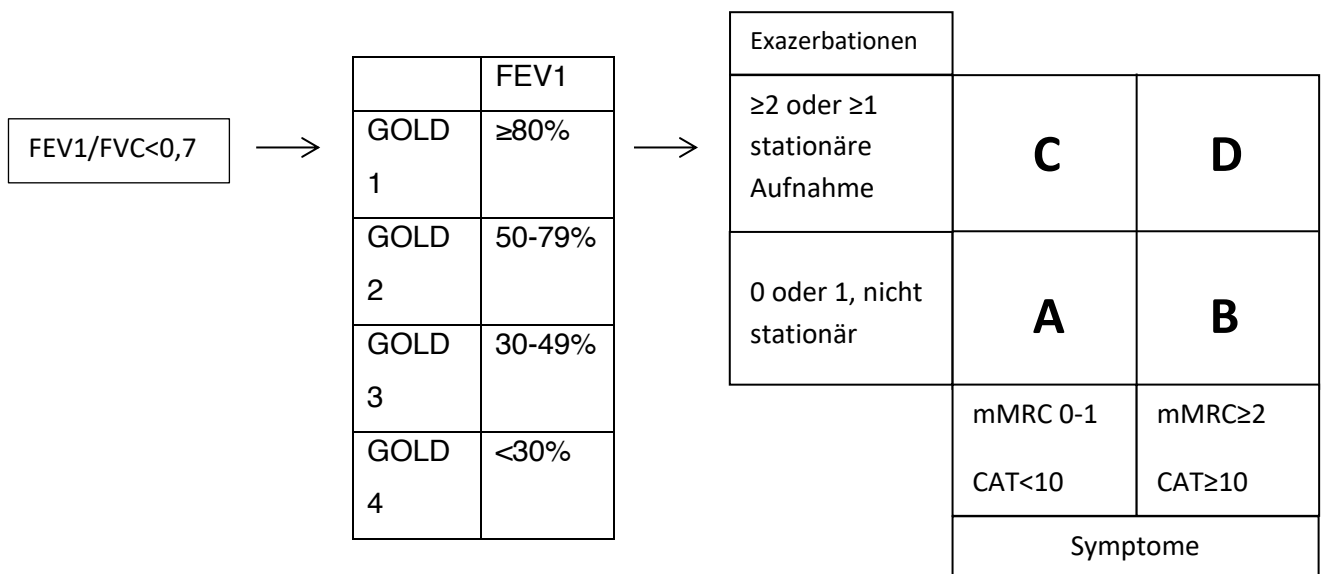


Abbildung 2: Definition und Einteilung der COPD-Schweregrade nach GOLD aus (1). Gemäß der NVL nun FEV1/FVC < LLN.

Abkürzungen: mMRC=Modified British Medical Research Council als Angabe der Schwere der Atemnot. CAT=COPD-Assessment-Test. FEV1=forcierte expiratorische Einsekundenkapazität. FVC=forcierte Vitalkapazität.

1.1.6 Prävention

Als präventiv wichtigste Maßnahme gilt die Raucherentwöhnung mit Empfehlung von Nikotinersatzmaßnahmen wie Nikotinpflaster als transdermales System (12). Rehabilitationsaufenthalte und sportliche Aktivitäten haben zusätzlich einen positiven Einfluss auf die körperliche Leistungsfähigkeit und somit der Lebensqualität der Patienten und führen zu einer Reduktion der Hospitalisierungen (13).

Die Durchführung der Pneumokokken-Impfung wird allen Patienten mit COPD und weiteren Komorbiditäten wie einer chronischen Herz- oder Lungenerkrankung empfohlen (14). Die Influenza-Impfung bewirkt eine Verminderung der Exazerbations- und der Mortalitätsrate, weshalb eine jährliche Schutzimpfung empfohlen wird (15).

1.1.7 COPD-Exazerbation

Leitsymptome einer Exazerbation sind verstärkte Dyspnoe mit Verschlechterung der allgemeinen Symptomatik sowie Zunahme der Sputum-Produktion sowie Brustenge, die eine zusätzliche Therapie erfordern (1).

Hauptsächlich werden Exazerbationen durch virale oder bakterielle Atemwegsinfekte ausgelöst (16). Zudem kommt es im Rahmen der Exazerbation zu einer verstärkten Entzündung der Atemwege sowie vermehrter Sputum-Produktion (17). All diese Faktoren

führen zu verstärkter Atemnot. Durch die erhöhte Atemarbeit und dem damit einhergehenden Erschöpfen der Atemmuskulatur stellt die Exazerbation eine potenzielle Lebensgefahr für den Patienten dar. Das 5-Jahres-Überleben für Patienten nach einer Hospitalisierung aufgrund einer Exazerbation der Patienten liegt bei ungefähr 50 Prozent (18).

Sogenannte „frequent exacerbator“, also Patienten, die per definitionem mindestens 2 moderate bis schwere Exazerbationen pro Jahr erleiden, haben einen schlechteren Gesundheitsstatus sowie eine höhere Morbidität als Patienten mit weniger als 2 Exazerbationen pro Jahr (19).

Gemäß der GOLD-Leitlinie kann man Exazerbationen folgendermaßen anhand des therapeutischen Effektes klassifizieren (1):

- leichte Exazerbation: Besserung durch Inhalation von kurzwirksamen Beta-2-Agonisten (SABA, short-acting-beta-agonists) mit oder ohne kurzwirksame Anticholinergika (SAMA, short-acting-muscarinic antagonists)
- mittelschwere Exazerbation: Besserung durch Inhalation von SABA (short-acting-beta-agonists) mit Antibiotikagabe und/oder oraler Kortikosteroide
- schwere Exazerbation: Hospitalisierung notwendig, Eskalierung der bestehenden Therapie, Gabe von Antibiotika und/oder oraler Kortikosteroide, Durchführung einer nicht-invasiven Beatmung (NIV), Überwachung bei respiratorischer Globalinsuffizienz auf Intensivstation

Zur Behandlung einer Exazerbation werden kurzwirksame inhalative Beta-2-Agonisten empfohlen. Eine systemische Glucocorticoidtherapie kann die Lungenfunktion der Patienten verbessern (1). Zudem können Antibiotika die Dauer der Hospitalisierung verkürzen. Die Wahl des verabreichten Antibiotikums sollte nach lokaler Resistenzlage bestimmt werden, die initiale Therapie umfasst eine kalkulierte antibiotische Therapie mit Aminopenicillin in Kombination mit Clavulansäure, Makrolide oder Tetrazykline, welche je nach Antibiogramm abgeändert wird. Bei akuter respiratorischer Insuffizienz sollte eine nicht-invasive Beatmung (NIV) durchgeführt werden (1).

Häufige Infektexazerbationen können auch als Folge von Bronchiektasen im Sinne einer „treatable trait“ gesehen werden (20). Diese Patienten wurden von dieser Studie ausgeschlossen.

Ein weiterer Grund für häufige Infektexazerbationen ist das Vorliegen eines Asthma-COPD-Overlap, bei dem es beispielsweise aufgrund eines Triggers zu häufigen Verschlechterungen der COPD-Symptomatik kommt (20).

1.1.8 Therapie der COPD

Ziel der Therapie bei Patienten mit COPD ist die Linderung von Symptomen wie Atemnot, die Steigerung der körperlichen Belastbarkeit, die Verbesserung der Lebensqualität sowie die Reduktion der Exazerbationen. Die derzeitig verfügbaren Medikamente bewirken nur eine Linderung der Symptome und keine Heilung. Die Progression der Erkrankung kann nur in begrenztem Umfang verlangsamt werden (1).

Bei Patienten mit COPD im Stadium GOLD D ist eine medikamentöse duale Kombinationstherapie mit LAMA sowie LABA indiziert. Zudem ist eine zusätzliche Therapie im Rahmen einer Tripel-Therapie mit inhalativen Steroiden bei erhöhten Eosinophilenanzahl im Blut von mehr als 100 Zellen pro Mikroliter Blut sowie erhöhter Exazerbationsfrequenz indiziert (1).

In der aktuellen Nationalen Versorgungsleitlinie COPD wird die Therapie in Abhängigkeit von Beschwerdesymptomatik und Exazerbationen empfohlen. Grundlage der Behandlung sind wie auch bei der COPD-Leitlinie langwirksame Anticholinergika (LAMA) und Beta-2-Sympathomimetika (LABA). Bei weiteren Exazerbationen trotz einer Kombinationsbehandlung (LAMA/LABA) kommen inhalative Corticosteroide (ICS) infrage (81).

1.1.8.1 *Raucherentwöhnung*

Nikotinabstinenz ist von großer Bedeutung und zeigt einen positiven Einfluss auf Symptomatik und Verlauf der Lungenfunktion, stellt jedoch aufgrund der Abhängigkeit der Patienten eine besondere Herausforderung dar. Nikotin-Ersatztherapien mit beispielsweise Nikotinplastern oder eine Verhaltenstherapie im Sinne einer strukturierten Entwöhnung sind gute Unterstützungsmöglichkeiten im Rahmen der medikamentösen Raucherentwöhnung (21).

1.1.8.2 *Medikamentöse Basistherapie*

Die medikamentöse Basistherapie der COPD besteht aus der Inhalation eines bronchodilatatorischen Wirkstoffs. Dabei kommen (ultra-)langwirksame beta-2-Sympathomimetika (LABA) oder langwirksame Anticholinergika (LAMA) zum Einsatz. Die Belastbarkeit der Patienten verbessert sich durch regelmäßige Inhalationen deutlich. Es kann durch die Inhalationstherapie auch eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden (1).

1.1.8.2.1 Beta-2-Agonisten

Langwirksame Beta-2-Agonisten (long-acting-beta agonists, LABA) entfalten ihre Wirkung an der glatten Muskulatur der Bronchien und der Blutgefäße, die mit einer Relaxation der glatten Muskelzellen und einer Erweiterung der Organstrukturen einhergehen. Dies geschieht durch Stimulation der beta-2-adrenergen Rezeptoren, die Menge an zyklischem AMP wird erhöht, was eine Bronchodilatation bewirkt (1).

Die Inhalationen werden je nach Wirkstoff ein bis zwei Mal täglich durchgeführt und haben eine Wirkdauer von ungefähr 12 bis 24 Stunden. Langwirksame Beta-Agonisten führen zu einer signifikanten Verbesserung des Gesundheitszustandes und Exazerbationsrate der Patienten, sie haben jedoch keine Wirkung auf die Mortalität der Patienten (22).

Neben den langwirksamen Beta-2-Agonisten gibt es noch kurzwirksame oder schnellwirksame Beta-2-Agonisten (SABA) wie Salbutamol. Dieser Wirkstoff wird bei akuter Atemnot eingesetzt (23).

1.1.8.2.2 Anticholinergika

Die langwirksamen Anticholinergika (LAMA) hemmen den Effekt von Acetylcholin an den M3-Rezeptoren, sodass die muscarinischen Acetylcholin-Rezeptoren blockiert und nicht mehr erregt werden können. Bei inhalativer Anwendung kommt es durch diesen Effekt zu einer Bronchodilatation (24).

Eine Kombination aus LABA und LAMA verbessert die Symptomatik der Patienten und geht mit einer Verbesserung der FEV1 einher (1). Die Kombination von Bronchodilatoren mit unterschiedlichen Wirkmechanismen kann die Symptomatik sowie den Gesundheitszustand der Patienten verbessern und Nebenwirkungen der einzelnen Wirkstoffe verringern (26).

1.1.8.2.3 Kortikosteroide

Bei unzureichender Verbesserung der Lebensqualität der Patienten erfolgt eine Tripel-Inhalationstherapie mit ICS, LABA sowie LAMA. Dieses Therapieregime zeigt wiederum eine Verbesserung der Lungenfunktion und eine Reduktion der Exazerbationsfrequenz. Inhalative Kortikosteroide wie Budesonid, Beclometason oder Fluticason haben eine lokal entzündungshemmende, antiallergische und immunsuppressive Wirkung (27).

Studien belegen einen signifikanten Zusammenhang zwischen Anzahl der Blut-Eosinophilen und Reduktion der Exazerbationsrate unter einer Therapie mit ICS. Eine Therapie mit inhalativen Steroiden zeigte in mehreren Studien vor allem bei Patienten mit einer Eosinophilenanzahl von mehr als 300 Zellen pro Mikroliter Blut eine signifikante Besserung der klinischen Symptomatik und Verringerung der Exazerbationshäufigkeit (1). Zudem zeigt sich ein größerer Therapieeffekt einer Kombinationstherapie eines ICS mit LABA oder LAMA bei Patienten mit mehr als 2 Exazerbationen und/oder einer Hospitalisierung pro Jahr (1).

Eine orale Glucocorticoid-Therapie spielt eine Rolle bei einer akuten Exazerbation der COPD (1).

1.1.8.2.4 Roflumilast

Der Phosphodiesterase-4-Hemmer Roflumilast besitzt entzündungshemmende Eigenschaften. Der Wirkstoff wird zur oralen Dauertherapie bei Patienten mit schwerer COPD und hoher Exazerbationsrate eingesetzt. Durch die Hemmung der Phosphodiesterase und der Erhöhung von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) in den Entzündungszellen wird die Ausschüttung von Entzündungsmediatoren und somit die Exazerbationsanzahl reduziert. Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehören Verdauungsstörungen mit Gewichtsverlust (28).

1.1.8.2.5 Azithromycin

Azithromycin ist ein Antibiotikum aus der Gruppe der Makroliden. Es bewirkt eine Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese durch Bindung an die 50S-Untereinheit der Ribosomen. Azithromycin wird zur Behandlung bakterieller Infektionskrankheiten eingesetzt (29).

Studien zeigten eine Reduktion der Exazerbationsrate bei Patienten mit COPD und hoher Exazerbationsrate unter einer Dauertherapie mit Azithromycin (oral 250mg täglich oder 500mg 3-mal pro Woche) (30). Zudem profitieren Patienten mit Bronchiektasen von einer antibiotischen Dauertherapie. Empfohlen wird die Therapie außerdem bei Patienten mit inhalativer Tripel-Therapie sowie Vorliegen eines (Ex-)Nikotinabusus (1). Derzeit ist eine Therapie mit Azithromycin als Immunmodulation bei Patienten mit COPD in Deutschland nicht zugelassen.

1.1.8.2.6 Sauerstofflangzeittherapie

Indiziert ist eine Sauerstofflangzeittherapie bei Patienten mit schwerer chronischer arterieller Hypoxämie (arterieller Sauerstoff-Partialdruck <55 mmHg oder Sauerstoffsättigung <88 Prozent), welche aufgrund der schweren COPD bei allen der in diese Arbeit eingeschlossenen Patienten besteht. Bei einer Sauerstofflangzeittherapie wird Sauerstoff über einen nasalen Zugang für mehr als 16 Stunden pro Tag zugeführt. Die Sauerstofflangzeittherapie führt zu einer Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit sowie des Überlebens bei Patienten mit schwerer Hypoxämie (31).

1.1.8.3 Nicht-invasive Beatmung

Bei einer Hyperkapnie (arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck >55 mmHg) sollte zusätzlich eine nichtinvasive Beatmungstherapie (NIV) eingeleitet werden. Durch diese Art der Beatmung lässt sich die Atemmuskulatur entlasten, es muss weniger Atemarbeit verrichtet werden, und das Wohlbefinden und die körperliche Leistungsfähigkeit steigern sich (1). Zudem erzielt eine nicht-invasive Beatmung eine Überlebensverbesserung sowie eine Reduktion der Krankenhauseinweisungen. Zudem ist die NIV-Therapie Teil der Notfalltherapie im Rahmen einer Exazerbation (32). Patienten verbessern durch die Anwendung einer NIV ihre Lebensqualität und erleiden seltener Exazerbationen der COPD (33).

1.1.8.4 *Chirurgische und Interventionelle Therapiemöglichkeiten*

Bei Patienten mit ausgeprägtem Oberlappen-Emphysem und geringerer Belastbarkeit zeigt die chirurgische oder bronchoskopische Lungenvolumenreduktion eine Verbesserung der Atemflussrate und eine Reduktion der Exazerbationsrate (34).

Bei Patienten mit sehr schwerer COPD stellt die Lungentransplantation die ultima ratio als Therapiemöglichkeit dar. Das mittlere Überleben nach einer Lungentransplantation liegt aktuell bei 5,5 Jahren. Aufgrund der geringen Anzahl an Spenderorganen ist die Zahl der Lungentransplantationen limitiert (35).

1.2 Behandelbare Eigenschaften der COPD

In dieser Arbeit sollen mögliche behandelbare Eigenschaften der Patienten im Sinne der kardiovaskulären Erkrankungen, pulmonalen Hypertonie sowie das Vorliegen eines Asthma-COPD-Overlap (ACO) mit Biologika als neuer Therapieoption identifiziert werden. Mit dem vorliegenden Patientengut handelt es sich um Patienten, welche potenzielle Kandidaten einer Lungentransplantation sind und diesbezüglich evaluiert werden. Aufgrund der intensiven Charakterisierung ist dieses Patientengut sehr gut geeignet, weitere Komorbiditäten zu identifizieren und mögliche Therapien in die Wege zu leiten.

Im Rahmen der Transplantationslistung wurde bei einem Teil der Patienten eine Links- sowie Rechtsherzkatheteruntersuchung durchgeführt, welche kardiovaskuläre Erkrankungen wie das Vorliegen einer KHK oder einer pulmonalen Hypertonie als Folge oder Begleiterscheinung der COPD detektiert und als Erkrankungen einer Therapie bedürfen, unter welcher sich auch die Symptomatik und Krankheitsverlauf der COPD bessern kann. Alle Patienten mit COPD sollten auf das Vorliegen einer ischämischen Herzerkrankung getestet werden (1). Die arterielle Hypertonie ist neben der pulmonalen Hypertonie eine der häufigsten Komorbiditäten der Patienten mit COPD und hat bedeutende Auswirkungen auf die Krankheitsprognose (62).

Zudem konnte nach Durchführung einer allergologischen Abklärung sowie der bronchodilatatorischen Reversibilitätsüberprüfungen in der Lungenfunktion der Nachweis einer Reversibilität erfolgen, welche wiederum als Zeichen für das Vorliegen eines Asthma-COPD-Overlap gilt. Dieses wird leitliniengemäß analog eines Asthma bronchiale als Eskalationstherapie mit Biologika behandelt, weshalb Biologika bei Vorliegen der entsprechenden Kriterien eine sinnvolle Therapieoption für bestimmte Patienten darstellen kann (20).

1.2.1 Koronare Herzkrankheit (KHK)

Gemäß der neuen Versorgungsleitlinie 2019 wird die Koronare Herzkrankheit (KHK) als „die klinisch relevante Manifestation der Atherosklerose an den Herzkranzarterien“ definiert (82). Die KHK manifestiert sich typischerweise mit Angina pectoris sowie Dyspnoe und wird mit einem erhöhten Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko verbunden. Therapeutisch kann durch eine Stentimplantation im Rahmen einer Koronarangiographie bei signifikanten Stenosierungen das Koronargefäß wieder erweitert und damit der Blutfluss wieder normalisiert werden (82).

Die KHK und COPD haben mehrere gemeinsame Risikofaktoren, der wichtigste ist der Nikotinkonsum. Deshalb ist es nicht verwunderlich, dass viele Patienten mit COPD auch an einer KHK leiden. Laut Studien ist davon auszugehen, dass ein wesentlicher Anteil von bis zu 60 % der COPD-Patienten auch an einer KHK leiden (83, 84).

Kardiovaskuläre Erkrankungen treten häufig zusammen mit anderen Erkrankungen wie auch der COPD auf, was auch zu einem schlechteren Outcome der Patienten mit beiden Erkrankungen führt. Die Mortalität von COPD-Patienten 6 Monate nach Myokardinfarkt ist im Vergleich zu Patienten ohne COPD deutlich erhöht (86).

Die Behandlung einer COPD mit langwirksamen Bronchodilatoren kann eine Reduktion des kardiovaskulären Risikos im Sinne einer Verbesserung der arteriellen Steifheit, pulmonalen Vasokonstriktion sowie der Herzfunktion bewirken. Andererseits kann eine Therapie mit Betablockern bei COPD-Patienten zu Bronchospasmen führen, weshalb es weiterhin Bedenken hinsichtlich einer Betablockertherapie bei Patienten mit COPD gibt (85).

1.2.2 Pulmonale Hypertonie (PH, Lungenhochdruck)

Die pulmonale Hypertonie kann im Rahmen einer COPD-Erkrankung aufgrund einer hypoxischen Vasokonstriktion der kleinen Lungenarterien auftreten. Durch die Hypoxie kommt es zu einer Intimahyperplasie der Gefäßwand. (36) Zudem kann die Entwicklung eines Lungenemphysems zu einem erhöhten pulmonalen Druck führen. Eine COPD-assoziierte pulmonale Hypertonie hat einen negativen Einfluss auf die Prognose der Patienten mit COPD (37).

Die pulmonale Hypertonie wird nach den Nizza-Kriterien 2018 definiert als ein erhöhter mittlerer pulmonal arterieller Druck (PAPm) von mehr als 20 mmHg in Ruhe bei einem pulmonalen Gefäßwiderstand (PVR) von ≥ 3 Wood Units (WU) (38).

Die Symptomatik der pulmonalen Hypertonie ist sehr unspezifisch, es können Luftnot, physische Schwäche sowie Synkopen oder trockener Husten auftreten (39).

Es gibt viele diagnostische Anzeichen für das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie, beispielsweise echokardiografisch Bestimmung der TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) sowie das Vorliegen einer Trikuspidalklappeninsuffizienz mit dilatiertem rechtem Vorhof und Ventrikel (39).

Bestätigt werden kann die Diagnose einer pulmonalen Hypertonie mittels Messung des pulmonalarteriellen Druckes (PAPm) mit Hilfe einer Rechtsherzkatheteruntersuchung (39).

Die Behandlung von Patienten mit einer pulmonalen Hypertonie ist sehr komplex und sollte von einem Experten-Zentrum vorgegeben werden. Zudem haben bestehende Komorbiditäten Einfluss auf die Therapiemöglichkeiten. Therapeutisch werden je nach Schweregrad Kalzium-Kanal-Blocker bei positiver Vasoreagibilität, Endothelin-Rezeptor-Antagonisten wie Ambrisentan oder Bosentan, Phosphodiesterase-5-Hemmer wie Sildenafil, Stimulatoren der Guanylatzyklase (Riociguat), Prostanoiden wie Epoprostenol oder Iloprost sowie IP-Rezeptor-Antagonisten (Selexipag) als Mono- oder Kombinationstherapie angewendet (39).

Therapeutisch profitieren können auch Patienten mit COPD und begleitender pulmonaler Hypertonie. Die Rolle von spezifischen Wirkstoffen zur Minderung des pulmonalen Druckes benötigt in dieser Patientengruppe jedoch noch weitere kontrollierte Studien (40).

1.2.3 Asthma-COPD-Overlap

Atemwegserkrankungen wie COPD und Asthma bronchiale sind eigenständige obstruktive Lungenerkrankungen und überschneiden sich häufig. Um das Management und die Prognose der schwer betroffenen Patienten weiter zu verbessern, muss ein neues biologisches Wissen bezüglich der eigenständigen Erkrankungen sowie dem Mischbild eines Asthma-COPD-Overlap mit neuen Erkenntnissen der Biologika-Therapie in das klinische Management miteinbezogen werden. Systemansätze werden von entscheidender Bedeutung sein, um ein umfassendes Verständnis der biologischen Mechanismen zu entwickeln, die der klinischen Manifestation von gewissen Atemwegserkrankungen zugrunde liegen (20).

1.2.3.1 *Asthma bronchiale*

Asthma bronchiale ist eine chronisch entzündliche Atemwegserkrankung mit einer bronchialen Hyperreagibilität, die akut zu reversiblen Episoden von Kurzatmigkeit, Giemen und Brustenge führen kann. Im Gegensatz zur COPD zeigt sich beim Asthma bronchiale eine reversible episodisch auftretende Obstruktion (41).

Weltweit ist das Asthma bronchiale eine der häufigsten chronischen Erkrankungen, die Prävalenz ist aufgrund der Urbanisierung und Industrialisierung seit Jahren steigend. Geschätzt sind aktuell ungefähr 300 Millionen Menschen weltweit betroffen (42).

Es gibt zahlreiche unterschiedliche Phänotypen eines Asthma bronchiale, der häufigste Phänotyp ist die allergische Form des Asthma bronchiale. Die Diagnose Asthma bronchiale kann bei entsprechender Klinik durch eine Lungenfunktion bei Vorliegen einer Obstruktion (Tiffeneau-Index kleiner 70 Prozent) mit Reversibilität und rascher Verbesserung der Einsekundenkapazität (FEV1) nach Gabe von Salbutamol 200 bis 400 µg per inhalationem um ≥12 Prozent und 200 Milliliter vom Ausgangswert gestellt werden (41).

Die Therapie des Asthma bronchiale erfolgt nach dem Stufenschema nach der deutschen Asthma-Leitlinie, welches die nachfolgende Abbildung beschreibt. Initial wird eine Therapie mit inhalativen Kortikosteroiden mit Formoterol beziehungsweise je nach Therapie-Stufe mit langwirksamen Beta-2-Agonisten sowie eine Bedarfsmedikation mit kurzwirksamen Beta-Agonisten empfohlen (41).

Therapeutisch anzustreben ist ein kontrolliertes Asthma, welches definiert wird als weniger als zwei Episoden einer entsprechenden Asthma-Symptomatik innerhalb einer Woche ohne Einschränkungen von Alltagsaktivitäten. Bei Vorliegen eines nicht-kontrollierten Asthmas muss die bestehende Therapie nach dem Stufenschema weiter eskaliert werden (41).

Stufe 1		Stufe 2		Stufe 3		Stufe 4		Stufe 5	
Bedarfstherapie: Fixkombination aus ICS niedrigdosiert + Formoterol ¹ oder SABA <i>Alternative in begründeten Fällen:</i> Langzeittherapie mit ICS niedrigdosiert + Bedarfstherapie mit SABA		Langzeittherapie mit ICS niedrigdosiert + Bedarfstherapie mit SABA oder ausschließlich Bedarfstherapie mit Fixkombination aus ICS niedrigdosiert + Formoterol¹ <i>Alternative in begründeten Fällen:</i> Langzeittherapie mit LTRA + Bedarfstherapie mit SABA		Langzeittherapie: ICS niedrigdosiert + LABA (bevorzugt) oder ICS mitteldosiert		Langzeittherapie: ICS mittel- bis hochdosiert + LABA (bevorzugt) oder ICS mittel- bis hochdosiert + LABA + LAMA ²		Langzeittherapie: ICS in Höchstdosis + LABA + LAMA ² Vorstellung bei einem in der Behandlung von schwerem Asthma erfahrenen Pneumologen und Anti-IgE- oder Anti-IL-5-(R)- oder Anti-IL-4-R-Antikörper	
<i>Alternativen zur Langzeittherapie in begründeten Fällen:</i>									
		ICS niedrigdosiert + LAMA ² oder ICS niedrigdosiert + LTRA		ICS mittel- bis hochdosiert + LABA + LTRA oder ICS mittel- bis hochdosiert + LAMA ²		OCS (zusätzlich oder alternativ)			
Zusätzlich Bedarfstherapie: SABA oder Fixkombination aus ICS + Formoterol, wenn diese auch die Langzeittherapie darstellt									
Asthmaschulung, Allergie-/Umweltkontrolle, Beachtung von Komorbiditäten									
Spezifische Immuntherapie (bei gegebener Indikation)									

Abbildung 3: Stufenschema nach der deutschen Asthma-Leitlinie. (Stand 17.03.2021, 15:52, <https://www.leitlinien.de/nvl/html/images/nvl-asthma/4-auflage/abbildung-4.pdf>)

Sollte trotz weiterer Therapieeskalierung und dreimonatiger Therapie mit ICS in Höchstdosis sowie mit LABA und LAMA kein kontrolliertes Asthma erreicht werden, sollte eine Therapie mit monoklonalen Antikörpern wie zum Beispiel Omalizumab oder Mepolizumab erwogen werden. Zudem sollte man das Vorliegen eines Asthma-COPD-Overlap überprüfen (41).

1.2.3.2 Definition Asthma-COPD-Overlap

Asthma-COPD-Overlap wird charakterisiert durch eine persistierende Obstruktion sowohl mit Eigenschaften, die für eine COPD sprechen, als auch mit Charakteristika, die bei einem Asthma bronchiale auftreten. Diese Eigenschaften werden in nachfolgender Abbildung 6 zusammengefasst (41).

	COPD	Asthma
Alter bei Erstdiagnose	Erwachsenenalter (>50. Lebensjahr)	Kindes- und Jugendalter
Nikotinkonsum	Häufigste Ursache	keine Korrelation
Atemnot	bei Belastung	Anfallsartig
Allergie	Selten	Häufig
Reversibilität der Atemwege	nicht vollständig reversibel	gelegentlich reversibel
Obstruktion der Atemwege	lang anhaltend	episodisch
bronchiale Hyperreagibilität	Möglich	typisch
Zellnachweis im Sputum	Neutrophile Granulozyten	Eosinophile Granulozyten

Abbildung 4: Vergleich COPD und Asthma (1, 41).

Die zugrundeliegenden Mechanismen, die zu einem ACO führen, sind größtenteils unbekannt, weshalb eine Definition des ACO nur sehr schwer gestellt werden kann. Deshalb gibt es verschiedene Ansätze, das Asthma-COPD-Overlap zu definieren (43).

Ein Experten-Konsensus veröffentlicht von Sin et al. beinhaltet 3 Hauptkriterien (Tiffeneau-Index <70%, mehr als 10 Packungsjahre, vorbestehendes Asthma oder Reversibilität >400ml der FEV1) sowie 3 Nebenkriterien (Atopie/allergische Rhinitis, 2 positive bronchodilatatorische Tests, Eosinophilengesamtzahl von $\geq 300/\mu\text{l}$). Die Diagnose eines ACO kann bei Vorliegen aller Haupt- sowie einem Nebenkriterium gestellt werden (44).

Hauptkriterien	Nebenkriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Persistierende Obstruktion (FEV1/FVC <0,70 nach Bronchodilatation) bei Patienten mit 40 Jahren oder älter • Mindestens 10 Packungsjahre Nikotinkonsum oder Exposition schädlicher Stoffe in der Luft • Diagnostiziertes Asthma bronchiale vor dem 40. Lebensjahr oder FEV1-Verbesserung nach Bronchodilatation >400 ml 	<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentierte atopische Vorerkrankung oder allergische Rhino-Conjunctivitis • FEV1-Verbesserung nach Bronchodilatation >200 ml und 12 % bei mehr als 2 Untersuchungen • Blut-Eosinophilen-Anzahl ≥ 300 Zellen/μL
<p>Um die Kriterien eines ACO zu erfüllen, müssen <u>alle Hauptkriterien und mindestens ein Nebenkriterium</u> erfüllt sein.</p>	

Abbildung 5: ACO-Kriterien nach Sin et al (44).

Auch epidemiologisch gesehen ist das ACO ein bedeutsames Forschungsthema: Je nach Definition und herangezogenen Patienten und Daten geht man davon aus, dass ein sehr schwankender Prozentsatz zwischen 15 und 55 Prozent aller COPD- und Asthma-Patienten die Kriterien eines Asthma-COPD-Overlap erfüllen (45, 46).

Zudem spielt das Vorliegen eines Asthma-COPD-Overlap auch bei bestehenden Komorbiditäten eine Rolle. Die Diagnose eines Asthma-COPD-Overlap geht mit einem signifikant erhöhten kardiovaskulären Risiko einher, welches auch als behandelbare Eigenschaft der COPD gilt (47).

Es gibt keine klinische Untersuchung, die eindeutig Patienten mit einem Asthma-COPD-Overlap identifiziert. Mehr als 60 Prozent der Patienten mit COPD zeigen Studien zufolge eine Überempfindlichkeit der Atemwege bzw. eine signifikante Reversibilität der Obstruktion, ohne wiederum die Kriterien für ein ACO zu erfüllen (48).

Eine Studie von Gao et al. zeigte, dass durch eine zytologische Untersuchung des Sputums eine Unterscheidung zwischen COPD, Asthma und ACO möglich ist. Die Zahl der Eosinophilen war bei Patienten mit Asthma oder ACO höher als bei Patienten mit COPD, was als Unterscheidungsmerkmal zwischen ACO und COPD dienen kann. Es konnte ein signifikanter Unterschied zwischen allen 3 Erkrankungen bei der Anzahl der neutrophilen Granulozyten und Makrophagen nachgewiesen werden, kein Unterschied besteht jedoch bei der Eosinophilenzahl zwischen Patienten mit ACO und Asthma (49).

Eine weitere Möglichkeit zur Differenzierung zwischen ACO und COPD ist die Messung des fraktioniert exhalieren Stickstoffmonoxids (FeNO) in der Ausatemluft. (68) Eine Studie von Chen et al. zeigt durchschnittliche FeNO-Werte in der Ausatemluft bei ACO-Patienten bei 27 ppb (parts per billion), während die Werte bei Patienten mit COPD bei 18 ppb lagen. Es wurde ein Grenzwert von mehr als 22,5 ppb festgelegt, um ein ACO von einer COPD zu

unterscheiden. Dabei liegt die Sensitivität jedoch nur bei 70 Prozent und die Spezifität lediglich bei 75 Prozent (50).

Die eosinophile Atemwegsentzündung im Rahmen eines Asthma bronchiale oder ACO spielt möglicherweise auch eine Rolle bei der COPD. Eine erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Sputum (>2 Prozent der Leukozyten-Gesamtanzahl relativ, absolut mehr als 200 eosinophile Granulozyten pro Kubikmillimeter) sind Studien zufolge in bis zu 40 Prozent der COPD-Patienten entdeckt worden (51).

1.2.3.3 Therapie des Asthma-COPD-Overlap

Therapeutisch wird das ACO analog eines Asthma bronchiale behandelt, primär mit einem inhalativen Kortikosteroid in Kombination mit einem LABA, LAMA sowie einem SABA als Bedarfsmedikation. Als Eskalationstherapie ist die Therapie mit Biologika indiziert (41).

Die Studie von Lee et al. (53) untersuchte die Effektivität der dualen inhalativen Therapie bei Vorliegen der ACO-Kriterien. Unter 152 Patienten mit einer bekannten COPD erfüllten 45 die Kriterien des ACO (30 Prozent der Patienten). Nach dreimonatiger Therapie mit inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Beta-2-Agonisten untersuchte man den FEV1-Wert bei diesen Patienten und bei den Patienten mit einer COPD. Der FEV1-Anstieg war bei den Patienten mit ACO deutlich höher als bei Patienten mit einer COPD. (52) Zudem erleiden Patienten mit der Kombinationstherapie eines inhalativen Kortikosteroids sowie einem langwirksamen Beta-2-Agonisten weniger Hospitalisierungen und weisen eine geringere Mortalität auf (53).

Eine Antikörpertherapie mit Biologika zeigte in einigen Studien vielversprechende Ergebnisse bei Patienten mit COPD mit einer eosinophilen Atemwegsentzündungsreaktion, die auch im Rahmen eines ACO auftritt (54). Studien zeigen, dass eine anti-IgE-Therapie eine Reduktion der Exazerbationen bei Patienten mit schwerem allergischem Asthma und eosinophiler COPD bewirkt (54).

1.2.3.4 Therapie mit Biologika

In dieser Dissertation sollen Patienten, welche die Kriterien einer Biologika-Therapie erfüllen, identifiziert werden. Als Beispiel einer Therapie mit Biologika wird nachfolgend Omalizumab und Mepolizumab dargestellt.

1.2.3.4.1 Omalizumab

Studien weisen auf einen guten Erfolg einer Omalizumab-Therapie auch bei Patienten, die die Kriterien eines Asthma-COPD-Overlap erfüllen, hin. Durch die Therapie mit Omalizumab konnte nach einem Jahr die Exazerbationsrate sowie die Hospitalisierungen der Patienten signifikant verringert werden (55).

Anti-IgE-Antikörper wie Omalizumab, die frei zirkulierendes Immunglobulin E binden und somit die IgE-Rezeptor-Expression auf Effektorzellen senken, sind bei Patienten mit schwerem IgE-vermitteltem Asthma mit nachgewiesener Allergie gegen Aeroallergene zugelassen (41).

Omalizumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen Immunglobulin E. Es dient als Add-On-Therapie zur Behandlung von Immunglobulin-E-vermitteltem Asthma bronchiale (57).

Prädiktoren für ein gutes Ansprechen von Omalizumab bei Patienten mit Asthma sind ein positiver Prick-Test oder positive spezifische IgE, erhöhte IgE-Titer von mehr als 30 IU/ml und mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr (41).

Omalizumab bewirkt laut Studien einen Rückgang der Exazerbationsrate bei Patienten mit schwerem Asthma um 50 bis 65 Prozent, eine verbesserte Asthmakontrolle sowie eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität (55, 58).

1.2.3.4.2 Mepolizumab

Die Studie von Pavord et al. (54) hat den Einfluss von Mepolizumab auf die Exazerbationsrate der Patienten mit eosinophiler COPD untersucht. Ergebnis der Studie ist eine signifikant geringere Exazerbationsrate der Patienten mit Mepolizumab-Gabe (1,40 Exazerbationen pro Jahr) gegenüber Patienten mit Placebo-Gabe (1,71 Exazerbationen pro Jahr). Patienten mit stark erhöhter Eosinophilenanzahl profitierten besser von einer Mepolizumab-Gabe als Patienten mit leicht erhöhten Eosinophilen (54).

Bei schwerem eosinophilem Asthma bronchiale sowie zweimaligem Nachweis einer Eosinophilie im Blut von mehr als 300 Eosinophilen pro Mikroliter Blut ist eine Therapie mit Anti-IL-5-Antikörpern wie Mepolizumab indiziert (59).

Mepolizumab ist ein Antikörper gegen Interleukin-5 (IL-5), der bei Entwicklung und Aktivierung der eosinophilen Granulozyten eine Rolle spielt. Durch die Gabe von Mepolizumab kann die Anzahl der eosinophilen Granulozyten im Blut vermindert werden. Prädiktoren für ein gutes

Ansprechen von Mepolizumab bei Patienten mit schwerem Asthma sind eine erhöhte Exazerbationsrate sowie erhöhte Anzahl an eosinophile Granulozyten von $\geq 300/\mu\text{l}$ Blut (41).

Mepolizumab zeigte in Studien eine Reduktion der Exazerbationsrate bei Patienten mit schwerem Asthma von 55 Prozent und eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität sowie der Asthmakontrolle (60, 61).

Zudem ist seit 2019 mit Dupilumab ein weiterer neuer Antikörper gegen IL-4 sowie IL-13 bei schwerem Asthma indiziert, Studien bezüglich einer Wirksamkeit bei Asthma-COPD-Overlap oder COPD fehlen bisher. Weitere Studien sind in Hinblick auf diese Erkrankung und mögliche Therapieerfolge mit Biologika bei Vorliegen eines Asthma-COPD-Overlap oder einer obstruktiven Erkrankung notwendig.

2 Fragestellung

Die vorliegende Dissertation dient zur phänotypischen Charakterisierung von Patienten mit COPD GOLD IV. Ziel dieser retrospektiven Arbeit ist die Identifizierung von behandelbaren Eigenschaften bei Patienten mit COPD, welche bereits unter optimaler Therapie stehen und trotzdem weiterer Therapie aufgrund anhaltender Atemnotsymptomatik bedürfen.

Eingeschlossen in diese Arbeit wurden Patienten mit einer bestehenden schweren COPD, die sich zum Zeitpunkt der Datenerhebung in stabilem Allgemeinzustand und unter optimaler Therapie befanden.

Folgende Themenbereiche und Fragestellungen sind Teil dieser Dissertation:

- Es erfolgt die Phänotypisierung der Patienten mit schwerer COPD. An welchen Komorbiditäten leiden Patienten mit schwerer COPD? Ist die **Koronare Herzerkrankung** (KHK) eine bedeutende behandelbare Eigenschaft von Patienten mit COPD?
- Es wird die Häufigkeit und Schwere von Exazerbationen analysiert. Wie oft erleiden Patienten mit schwerster COPD eine **Exazerbation**? Wie oft müssen die Patienten intensivmedizinisch betreut werden? Erleiden die Patienten Infektexazerbationen mit Nachweis von Bakterien im Sputum als „behandelbare Eigenschaft“?
- Die **pulmonale Hypertonie** gilt als „treatable trait“ der COPD. Wie viele Patienten mit schwerer COPD haben oder entwickeln eine pulmonale Hypertonie und könnten von einer spezifischen PH-Therapie profitieren?
- Es erfolgte die Analyse der Lungenfunktionsparameter der Patienten. Bei wie vielen Patienten zeigt sich nach Bronchodilatation eine vermehrte Reversibilität der Obstruktion?
- Das **Asthma-COPD-Overlap** gilt als weitere behandelbare Eigenschaft. Wie viele Patienten erfüllen die Kriterien eines Asthma-COPD-Overlap? Welche Unterscheidungsmerkmale zu Patienten ohne ACO gibt es?
- Patienten berichten über eine allergische Komponente der bestehenden COPD. Bei wie vielen Patienten liegt eine allergische Sensibilisierung, welche auch für das Vorliegen eines Asthma-COPD-Overlap mit eosinophiler COPD spricht, vor?

- Die neuen Biologika-Therapien weisen in Studien auf gute Ergebnisse bei Patienten mit ACO sowie eosinophiler COPD hin. Wie viele Patienten würden für eine Therapie mit **Biologika** in Frage kommen und möglicherweise von dieser Therapie profitieren?
- Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein **induziertes Sputum** mit Inhalation einer hochprozentigen Kochsalzlösung sowie nachfolgend eine **zytologische Analyse** durchgeführt. Wie viele Patienten haben eine erhöhte Anzahl an eosinophilen und neutrophilen Granulozyten im Sputum? Besteht eine Korrelation der Eosinophilen-Anzahl zwischen Sputum und Blut?

3 Materialien

3.1 Patientencharakteristika

Es wurden 80 Patienten ab einem Alter von 18 Jahren mit einem Tiffeneau-Index <70 Prozent (FEV1/FVC) und einer FEV1 von ≤ 30 Prozent mit klinischer Diagnose einer COPD GOLD IV unter optimaler Therapie in diese Arbeit eingeschlossen. Die Patienten wurden über die Studie informiert und aufgeklärt und gaben ihr Einverständnis zur Datennutzung.

Aus der Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit Exazerbation zum Datenerhebungszeitpunkt, bei Vorliegen von Bronchiektasen, aktueller Tumorerkrankung oder nach erfolgter Lungentransplantation.

Es wurden 41 männliche (51,3%) sowie 39 weibliche (48,7%) Patienten in die Datenbank aufgenommen. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Datenerhebung beträgt $57,6 \pm 5,1$ Jahre.

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patienten mit COPD GOLD IV in stabilem Allgemeinzustand unter optimaler Therapie	Exazerbation der COPD zum Datenerhebungszeitpunkt
Patienten ab 18 Jahren	bestehende Tumorerkrankung
Tiffeneau-Index <70%	erfolgte Lungentransplantation
FEV1 $\leq 30\%$	Bronchiektasen

Abbildung 6 Einschluss- und Ausschlusskriterien der Studie

3.3 Studiendesign

Die retrospektive Studie wurde von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München zugelassen (Antragsnummer 382-10). Die klinische Studie wurde an der Medizinischen Klinik und Poliklinik V des Klinikums Großhadern in München durchgeführt.

In einem Zeitraum von September 2015 bis Mai 2017 wurden die Daten gesammelt. Die Daten aus der Anamneseerhebung wurden in eine Datenbank aufgenommen und dokumentiert, diese Daten inkludieren Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index (BMI), aktuelle Medikation sowie die Dokumentation anderer relevanter Komorbiditäten und kardiovaskulärer Risikofaktoren.

Vor Untersuchungsstart wurden die Patienten über ihre medizinische Vorgeschichte befragt. Es wurde der Status der Patienten bezüglich Auswurfs, Husten, Atemnot, Gebrauch von Sauerstoff, anamnestische Diagnose eines Asthma bronchiale vor dem 40. Lebensjahr, Allergien, Raucherstatus sowie die Anzahl und Schwere der Exazerbationen in den letzten 12 Monaten befragt. Als häufige Exazerbationen wurden mindestens 2 Exazerbationen in den letzten 12 Monaten bzw. eine schwere Exazerbation mit stationärem Aufenthalt angesehen (1).

3.4 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit Microsoft Office Excel 2017 sowie SPSS Statistics 25. Für den Vergleich von Parametern zwischen zwei Kohorten wurde der χ^2 -Test bei Vergleich der Abhängigkeit von zwei Variablen, der Fisher-exact-Test als weiterer Signifikanztests auf Unabhängigkeit bei geringer Anzahl von Analysen, Mann-Whitney U-Test als nichtparametrische statistische Tests für Rangdaten sowie der t-Test als Hypothesentest bei Mittelwertunterschieden verwendet. Eine statistische Signifikanz wurde bei Werten von $p < 0,05$ angenommen.

4 Methoden

Die nachfolgend genannten Untersuchungen wurden in der Medizinischen Klinik und Poliklinik V des Klinikums Großhadern in München durchgeführt. Die Daten wurden aus Anamnesebefragung, Arztbriefen sowie der elektronischen Patientenakte nach Einverständnis der Patienten gesammelt.

4.1 COPD Assessment Test

Der COPD Assessment Test (CAT) ist ein subjektiver Test für Patienten mit COPD, mit dem die Lebensqualität der Patienten objektiviert und verglichen werden kann. Der Test bietet alternativ zum mMRC eine Bestimmung der COPD-Schweregrade (63).

Mit dem Test werden folgenden Punkte beurteilt: (1, siehe auch Appendix 1)

- Frage nach der Häufigkeit des Hustens
- Frage nach Schleim-Produktion
- Frage nach der Häufigkeit eines Engegefühls in der Brust
- Frage nach Belastungsatemnot
- Frage nach Einschränkung in häuslichen Aktivitäten
- Frage nach Bedenken bei Verlassen des Hauses
- Frage nach der Qualität des Schlafs
- Frage nach der Energie der Patienten

Die maximal zu vergebene Punktzahl pro Frage sind fünf Punkte, somit kann maximal ein Punktwert von 40 Punkten erreicht werden, welcher mit einer sehr schlechten Lebensqualität der Patienten einhergeht.

Außerdem erfolgt durch den Test eine Objektivierung und somit Erfolgskontrolle zur Verbesserung der Lebensqualität der Patienten. Je nach Punkteanzahl können Therapien angepasst oder Facharztbesuche veranlasst werden (1, 63).

4.2 Modified British Medical Research Council (mMRC)

Der Modified British Medical Research Council (mMRC) teilt die Atemnotsymptomatik der Patienten in verschiedene Gruppen ein (1).

- mMRC Grad 0: Atemnot bei schweren Anstrengungen
- mMRC Grad 1: Atemnot bei schnellem Treppensteigen
- mMRC Grad 2: Atemnot bei langsamerem Gehen
- mMRC Grad 3: Atemnot nach 100 Meter Gehstrecke
- mMRC Grad 4: Atemnot bei geringsten Belastungen

Durch diese Einteilung können subjektive Einschätzungen des Patienten einfacher objektiviert werden. Zudem prognostiziert der Schweregrad das zukünftige Mortalitätsrisiko (64).

4.3 BODE-Index

Der BODE-Index ist eine 10-Punkte-Skala, mit der das Mortalitätsrisiko für Patienten mit COPD ermittelt werden kann. Die Kurzform BODE-Index steht für body-mass-index, airflow obstruction, dyspnea and exercise capacity index. Folgende Parameter fließen in die Bewertung des BODE-Indexes ein (65,66):

Kriterium	Punkte			
	0	1	2	3
FEV1 in Prozent	≥65	50-64	36-49	≤35
Strecke im 6-Minuten-Gehtest in Meter	≥350	250-349	150-249	≤149
mMRC	0-1	2	3	4
BMI	>21	≤21		

Abbildung 7: Ermittlung des BODE-Index (65,66).

In diesen Index gehen also nicht nur objektive Werte der Lungenfunktion ein, sondern auch die subjektive Empfindung und körperliche Belastbarkeit des Patienten. Maximal können 10 Punkte erreicht werden und gehen mit dem höchsten Sterberisiko einher (66).

4.4 Lungenfunktion

Die Lungenfunktion ist eine einfache, schnelle und nicht-invasive Untersuchung zur Bestimmung von Lungenvolumina und Diagnostik von obstruktiven und restriktiven Ventilationsstörungen (1).

Die Lungenfunktion wurde in der Medizinischen Klinik und Poliklinik V des Klinikums Großhadern mit einem Ganzkörperplethysmograph durchgeführt.

Bei allen Patienten wurden die Lungenvolumina wie Vitalkapazität oder FEV1 mittels Spirometrie ermittelt. Die Vitalkapazität ist die Volumendifferenz, die zwischen maximaler Inspiration und vollständiger Expiration gemessen werden kann. Die FEV1 bezeichnet das Volumen, das bei forcierter Expiration in der ersten Sekunde ausgeatmet wird (1).

Mittels der Ganzkörperplethysmographie wurde unter Standardbedingungen der Atemwegswiderstand in den Bronchien gemessen. Bei einer Ganzkörperplethysmographie kann das maximal mögliche Luftvolumen in der Lunge, die Totalkapazität (TLC), sowie das Residualvolumen, das stets in der Lunge verbleibt, bestimmt werden (1).

Außerdem wurde bei den Patienten ein Bronchospasmolyse-Test, durch den eine Reversibilität der Obstruktion in absoluter und relativer Verbesserung der FEV1 gemessen wird, durchgeführt. Dabei werden 200 µg des kurzwirksamen Beta-Sympathomimetikums

Salbutamol inhaliert und daraufhin die FEV1 bestimmt. Ein Anstieg der FEV1 um mehr als 200 ml und mindestens 12% der FEV1 wird als positiver Broncholysetest bezeichnet (1). Als Besonderheit wurde in dieser Studie die Broncholyse unter bestehender optimaler Medikation durchgeführt.

4.5 FeNO-Messung

Die FeNO-Messung (fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid) ist ein Verfahren zur Bestimmung des Stickstoffmonoxid-Gehalts in der Ausatemluft. Bei inflammatorischen Prozessen in der Lunge kommt es zur vermehrten Freisetzung von Stickstoffmonoxid, welches durch dieses Gerät in der Ausatemluft detektiert wird. Je höher die Konzentration von Stickstoffmonoxid in der Ausatemluft, desto stärker ist die pulmonale eosinophile Entzündungsreaktion (41). Werte ab 25 parts per billion (ppb) deuten auf einen inflammatorischen Prozess hin. Werte über 50 parts per billion unterstützen die Asthma-Diagnose (67).

Die Untersuchung wurde mit dem Gerät NIOX Vero Aerocrine (Marke von Circassia Group, Vereinigtes Königreich) durchgeführt. Bei der Untersuchung bittet man den Patienten nach langer Inspiration kontinuierlich langsam in das vorhandene Mundstück auszuatmen. Dabei wird der Stickstoffmonoxid-Gehalt der Ausatemluft gemessen (41).

Zudem kann die FeNO-Messung zur Differenzierung zwischen ACO und COPD dienen (68). Eine Studie von Chen et al. zeigt durchschnittliche FeNO-Werte in der Ausatemluft bei ACO-Patienten bei 27 ppb (parts per billion) (50).

4.6 6-Minuten-Gehtest

Um die Leistungsfähigkeit der Patienten zu erfassen, wurde im Rahmen der Arbeit ein 6-Minuten-Gehtest (6MWD) durchgeführt. Dabei läuft der Patient sechs Minuten lang auf ebenem Boden. Das Tempo ist patientenabhängig, der Patient versucht eine möglichst weite Gehstrecke innerhalb von sechs Minuten zu erreichen. Vor und nach dem Test werden die Vitalparameter (Blutdruck, Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung) des Patienten erhoben.

Der Normalwert des 6-Minuten-Gehtests liegt bei einem gesunden Menschen in Abhängigkeit von Alter, Body-Mass-Index und Trainingszustand bei 700-800 Meter. Bei Patienten mit stark verminderter Gehstrecke ist das Gesamtüberleben nach drei Jahren mit 34 Prozent stark vermindert (69).

4.7 Laborparameter

Die Blutparameter wurden im Zentrallabor des Instituts für Laboratoriumsmedizin des Klinikums Großhadern analysiert.

Die Laboruntersuchung umfasst ein Differenzialblutbild, Gesamt-IgE, HbA1c, CRP, BNP, alpha-1-Antitrypsin, Cholesterin, HDL und LDL.

4.8 Prick-Test

Der Prick-Test ist ein Allergietest, bei dem Allergenextrakte auf die Unterarminnenseite getropft und die Haut mit einer Lanzette leicht angestochen wird, sodass die Substanz in die Oberhaut eindringen und eine allergische Sofortreaktion verursachen kann (70).

Durch die Aktivierung der Mastzellen, die in der Dermis liegen und mit dem Allergen in Kontakt treten, kommt es zur Freisetzung von Mediatoren wie Histamin, was die Rötung und Quaddel als Testreaktion verursacht.

Die Testreaktion kann nach 20 Minuten abgelesen werden, beurteilt dabei werden Hautrötung und eine Quaddelgröße von mehr als 3 Millimeter wird als eine positive Testreaktion gewertet.

Es wurden für die Untersuchung folgende standardisierte Extrakte verwendet (70,71):

- Baumpollen-, Gräser-, Getreide- und Kräuterpollen
- Hausstaubmilben und Vorratsmilben
- Insektengifte
- Nahrungsmittel
- Schimmelpilze und Hefen
- Tierepithelien und Tierhaare.

4.9 Induziertes Sputum

Es wurde eine Untersuchung zur Gewinnung von Sputum aus der Lunge nach Inhalation von hochprozentiger Kochsalzlösung, abgekürzt induziertes Sputum, durchgeführt. Die Patienten wurden ausführlich über Nebenwirkungen wie Atemnot und Bronchospasmus informiert und haben nach schriftlicher Aufklärung einer Durchführung der Untersuchung zugestimmt.

Bei dieser Untersuchung inhalierten die Patienten eine 0,9-prozentige und 5-prozentige Natriumchlorid-Lösung. Die Patienten inhalierten für 10 Minuten physiologische Kochsalzlösung (0,9% NaCl-Lösung), danach für 10 Minuten eine hochprozentige Kochsalzlösung (5% NaCl-Lösung), bis Auswurf gewonnen werden konnte (72). Bei ausreichender Auswurfmenge wurde die Untersuchung bereits früher beendet. Der gewonnene Auswurf wurde auf einer Agar-Platte gesammelt und mikrobiologisch sowie zytologisch auf Zellarten und Zellzahlen untersucht.

Während und nach der Untersuchung wurde ein Monitoring durchgeführt, um die Vitalparameter (Blutdruck, Sauerstoffsättigung, Herzfrequenz) zu überwachen.

Die Referenzbereiche des induzierten Sputums werden im Ergebnisteil nach Belda et al. 2000 dargestellt (73).

4.10 Herzkatheter

Bei den Patienten wurden Rechtsherzkatheter- sowie eine Linksherzkatheteruntersuchung im Rahmen der Leistungsuntersuchungen für die Lungentransplantation durchgeführt.

4.10.1 Rechtsherzkatheter

Mittels eines Katheters, der nach Lokalanästhesie in die rechte Vena femoralis communis eingebracht wurde, wurde die pulmonalvaskuläre Hämodynamik überprüft. Zur Einführung des Katheters wurde die Einstichstelle an der Leistenvene lokal betäubt und über eine Schleuse der Katheter in die Vene eingeführt und nach kranial geschoben. An der Spitze des Katheters befindet sich ein Drucksensor. Folgende Parameter wurden ermittelt: Druck im rechten Atrium (RA), im rechten Ventrikel (RV), in der Pulmonalarterie (PA) während Systole, Diastole und im Mittelwert (mittlere pulmonalarterielle Druck, PAPm) sowie in der Wedge-Position; PVR (pulmonale Gefäßwiderstand) und der Cardiac output wurden berechnet, die mittlere venöse Sauerstoffsättigung wurde gemessen (74, 75).

4.10.2 Koronarangiographie

Bei der Koronarangiographie wurden die Patienten bezüglich Stenosen der Herzkranzgefäße untersucht. Dabei wurde über die rechte Arteria iliaca communis bzw. über die Arteria radialis eine Schleuse gelegt, durch Kontrastmittelgabe konnten die Herzkranzgefäße und Stenosen beurteilt werden. Bei höhergradigen signifikanten Stenosen an den Koronararterien ist eine Stentimplantation indiziert (75).

Diese Untersuchung wurde in der Medizinischen Klinik und Poliklinik I des Klinikums Großhadern im Zuge der Untersuchungen für die Transplantationsleistung durchgeführt.

5 Ergebnisse

5.1 Patientenspektrum

Es wurden 41 männliche (51,3%) sowie 39 weibliche (48,7%) Patienten in die Arbeit aufgenommen. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Datenerhebung beträgt $57,6 \pm 5,1$ Jahre. Die nachfolgende Tabelle präsentiert weitere Einzelheiten.

Alter (Jahre)	57,6 ± 5,1 (Spannweite 46-69)
Männlich	41 (51,3 %)
Weiblich	39 (48,7 %)
BMI (kg/m²)	22,3 ± 3,5 (Spannweite 16,7-29,0)
BODE Index	6,9 ± 1,6 (Spannweite 3-10)
Nikotin: Packungsjahre	35,7 ± 21,2 (Spannweite 0-120)
Ex-Raucher	77/80 (96 %)
Nie-Raucher	3/80 (4 %)
Langzeitsauerstofftherapie (LTOT)	76/80 (95 %)
Nicht-invasive Ventilation (NIV)	38/80 (48 %)
Lungenvolumenreduktion	29/80 (36 %)
Exazerbationen in den letzten 12 Monaten (moderat oder schwer)	
<2 (selten)	26/80 (32,5 %)
≥2 (häufig)	54/80 (67,5 %)
Exazerbationen mit Hospitalisierung (schwer)	33/80 (41,3 %)
mit NIV	21/33 (63,6 %)
mit Intensivstationsaufenthalt	16/33 (48,5 %)

Abbildung 8: Charakteristika der Patienten.

Zur Berechnung des Body-Mass-Index wurde bei Datenerhebung Größe und Gewicht der Patienten erfasst. Die Patienten wurden anhand des BMI in eine von vier Gruppen eingeteilt.

Untergewicht	<18,5 kg/m²	12 Patienten	15%
	Häufige Exazerbationen	7/12 Patienten	58,3%
	FEV1 in Liter	0,5 ± 0,2 Liter	
	FEV1 in %	19,6 ± 4,2 %	
Normalgewicht	18,5-24,9 kg/m²	48 Patienten	60%
	Häufige Exazerbationen	33/48 Patienten	68,8%
	FEV1 in Liter	0,6 ± 0,2 Liter	
	FEV1 in %	20,6 ± 5,8 %	
Übergewicht	25,0-29,9 kg/m²	20 Patienten	25%
	Häufige Exazerbationen	14/20 Patienten	70%
	FEV1 in Liter	0,7 ± 0,2 Liter	
	FEV1 in %	23,4 ± 5,5 %	

Abbildung 9: Einteilung der Patienten anhand des BMI.

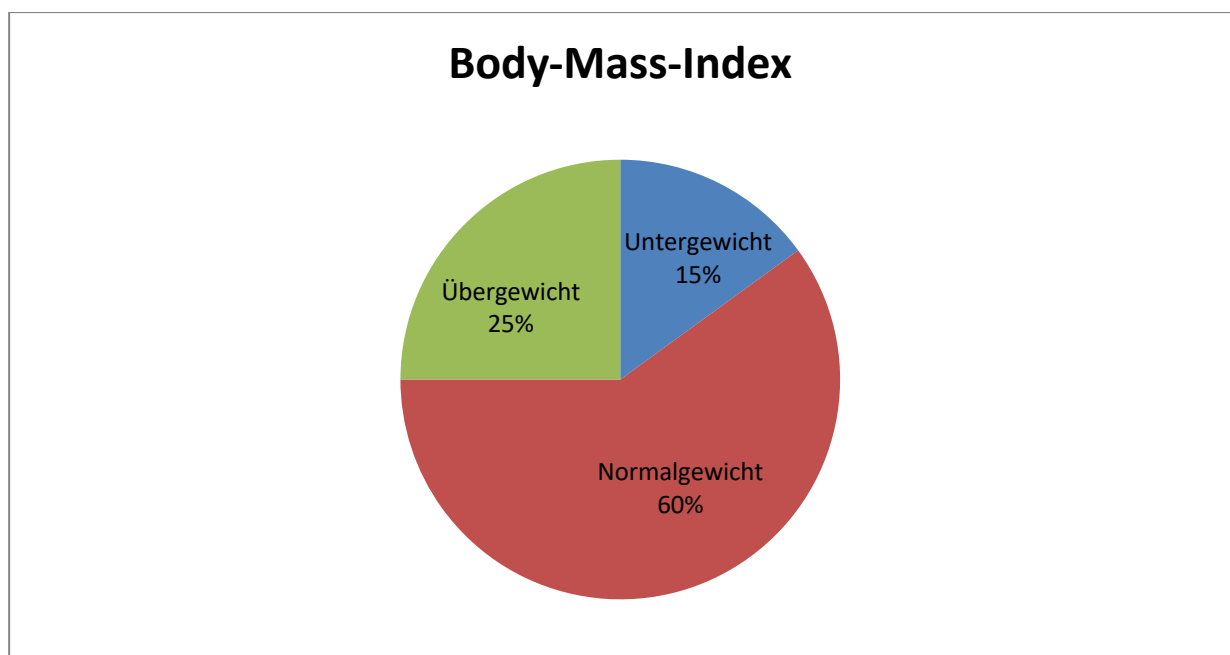


Abbildung 10: Diagramm BMI.

5.2 Raucheranamnese

96 Prozent der Patienten gaben eine positive Raucheranamnese an. Lediglich 3 Patienten gaben an, nie geraucht zu haben, davon berichtet jedoch ein Patient, jahrelang Passivrauch ausgesetzt gewesen zu sein.

Zusätzlich wurden die Patienten nach ihren Packungsjahren befragt. Ein Packungsjahr wird aus dem Produkt der Anzahl der Jahre, die der Patient raucht, und der Anzahl an Zigarettenpackungen pro Tag errechnet. Durchschnittlich gaben die Patienten 36±21 Packungsjahre an. 5 Patienten weisen mehr als 80 Packungsjahre auf.

5.3 Rehabilitation

Im Zuge der Anamneseerhebung wurde auch nach dem letzten pulmologischen Rehabilitationsaufenthalt gefragt. Lediglich 4 Patienten berichten, bisher keine stationäre Rehabilitation in Anspruch genommen zu haben, und lehnen einen zukünftigen Rehabilitationsaufenthalt ab. 88 Prozent der Patienten absolvierten innerhalb der letzten 3 Jahre zumindest einen stationären Rehabilitationsaufenthalt.

5.4 Therapie der Patienten

Wirkstoff	Anzahl Patienten	In Prozent
Inhalative Therapie		
nur LABA oder LAMA	1	1%
LABA+LAMA	23	29%
LABA+ICS	2	2%
LABA+LAMA+ICS	54	68%
LTOT	80	100%
Nicht-invasive Beatmung (NIV)	38	48%
Systemische Therapie		
dauerhaft Prednisolon (5-10 mg)	31	39%
Roflumilast	28	35%
dauerhaft Azithromycin	11	14%
Theophyllin	8	10%

Abbildung 11: Therapieüberblick der Patienten.

Abbildungen 12 und 13 zeigen eine Übersicht über inhalative und systemische Therapien der Patienten. 68 Prozent der Patienten wurden mit einer Tripeltherapie (LABA+LAMA+ICS) therapiert. 39 Prozent der Patienten nahmen bereits über einen längeren Zeitraum orale Glukokortikoide ein.

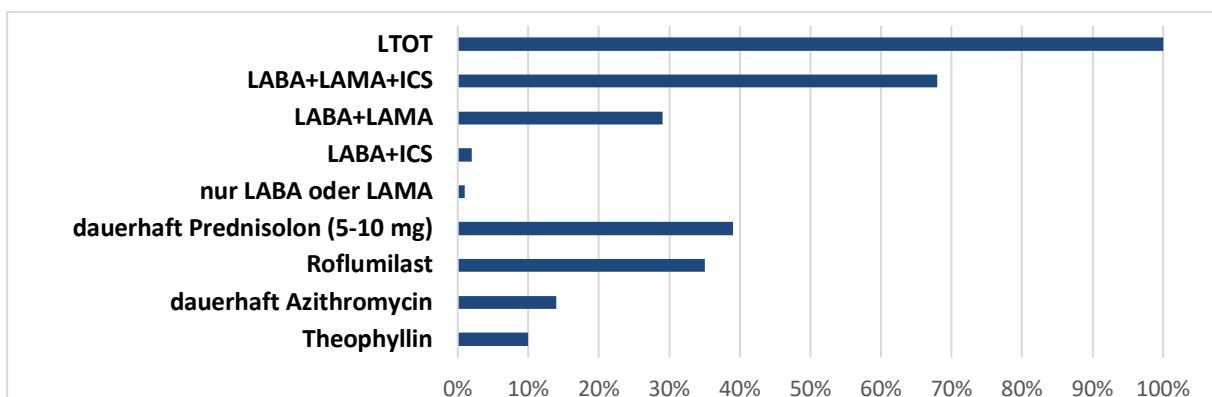


Abbildung 12: Therapieüberblick der Patienten als Diagramm.

5.5 Lungenfunktionsparameter

Die Parameter der Lungenfunktion werden in nachfolgender Abbildung dargestellt. Der mittlere periphere Sauerstoffpartialdruck lag bei $52,4 \pm 8,4$ mmHg. Die Vitalkapazität lag bei $49,4 \pm 16,3$ %, die totale Lungenkapazität bei $139,4 \pm 23,4$ % und das Residualvolumen bei $304,5 \pm 73,2$ %. Die FEV1 betrug absolut in Ruhe $0,61 \pm 0,20$ l, relativ $21,1 \pm 5,6$ %.

Eine Broncholyse wurde bei 31 Patienten (39% der Patienten) durchgeführt. Postbronchodilatatorisch verbesserte sich die FEV1 absolut durchschnittlich um $0,15 \pm 0,17$ Liter, relativ gesehen um $11,4 \pm 9,2$ Prozent. 45 Prozent dieser Patienten (n=14) zeigten in der Broncholyse eine Verbesserung der FEV1 um mindestens 12 Prozent unter optimaler Therapie der bestehenden COPD. Bei 16 Prozent der Patienten (n=5) verbesserte sich die FEV1 um mindestens 12 Prozent sowie um mehr als 200 Milliliter und erfüllten somit die Reversibilitäts-Kriterien. Ein Patient (3%) zeigte eine FEV1-Verbesserung nach Broncholyse von mehr als 400 Milliliter.

Parameter (n=63)	Wert	Minimum	Maximum
pO ₂ ohne Sauerstoffzufuhr [mmHg]	$52,4 \pm 8,4$	32	74
pCO ₂ [mmHg]	$43,8 \pm 6,5$	30	63
Vitalkapazität [%]	$49,4 \pm 16,3$	22	98
FEV1 (absolut) [l]	$0,6 \pm 0,2$	0,28	1,53
FEV1 (relativ) [%]	$21,1 \pm 5,6$	10	30
FEV1-Besserung nach Broncholyse [l]	$0,2 \pm 0,2$	0	0,4
FEV1-Besserung nach Broncholyse [%]	$11,4 \pm 9,2$	0	51
Totale Lungenkapazität [%]	$139,4 \pm 23,4$	76	194
Residualvolumen [%]	$304,5 \pm 73,2$	76	507
DLCO [%]	$25,7 \pm 12,3$	5	52
Kriterium (n=31)			Anzahl Patienten
FEV1-Verbesserung mindestens 12%			45%
FEV1-Besserung von mind. 12% und 200ml			12%

Abbildung 13: Ergebnisse der Lungenfunktion sowie Darstellung der Broncholyse-daten. Abkürzungen: pO₂=Sauerstoffpartialdruck. pCO₂=Kohlenstoffdioxid-Partialdruck. FEV1=forcierte expiratorische Einsekundenkapazität. DLCO=Diffusionskapazität.

5.6 mMRC, BODE-Index und 6-Minuten-Gehtest

Der Modified British Medical Research Council (mMRC) teilt die Atemnotsymptomatik der Patienten in vier verschiedene Gruppen ein. Mehr als 60 Prozent der in die Studie eingeschlossenen Patienten befinden sich in Stadium 3, was das Auftreten von Atemnot nach 100 Metern Gehstrecke bedeutet.

mMRC	Anzahl der Patienten	In Prozent
1	0	0%
2	12	15%
3	49	61%
4	19	24%

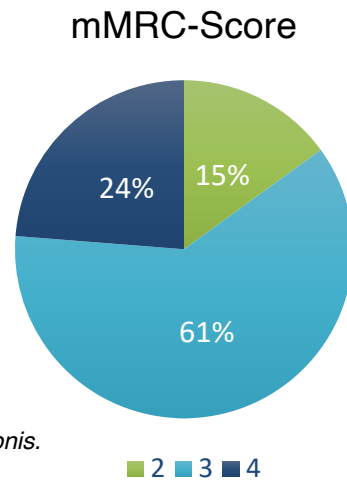


Abbildung 14: mMRC-Ergebnis.

Bei allen Patienten wurde der BODE-Index berechnet. Durchschnittlich lag der BODE-Index bei $6,9 \pm 1,6$ Punkten. Mehr als 60 Prozent der Patienten erreichten mindestens 7 Punkte. Der 6-Minuten-Gehtest wurde bei 73 Patienten durchgeführt. Die durchschnittliche Gehweite betrug 247 ± 114 Meter bei einer Borg-Skala von 6 ± 2 .

Punkteanzahl BODE-Index	Anzahl Patienten (in Prozent; n=80)
0-2 Punkte	0 (0%)
3-4 Punkte	6 (7%)
5-6 Punkte	24 (30%)
7-10 Punkte	50 (63%)

BODE-Index

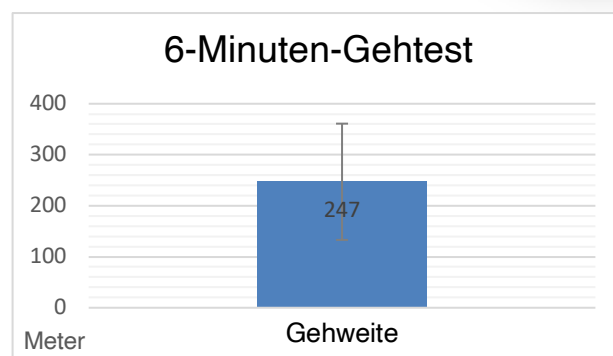
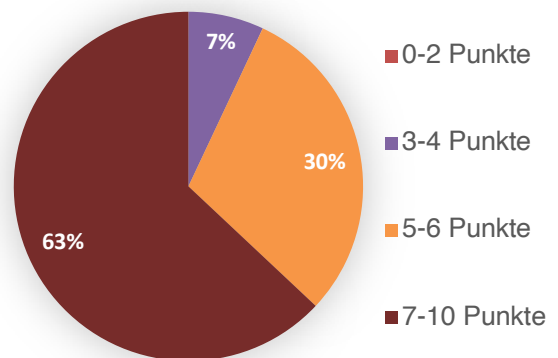


Abbildung 15: Ergebnis BODE-Index und 6-Minuten-Gehtest.

5.7 COPD-Assessment-Test (CAT)

Bei 30 Patienten (38%) wurde der COPD-Assessment-Test (CAT) durchgeführt. Durch den CAT lässt sich die Symptomkontrolle und Auswirkungen der Erkrankung auf das alltägliche Leben der Patienten mittels eines Fragebogens objektivieren und der Krankheitsverlauf einschätzen. Die Höchstgesamtpunktzahl des CAT liegt bei 40 Punkten und geht mit einer sehr schlechten Lebensqualität einher.

Punkteanzahl CAT	Anzahl der Patienten (absolut) (n=30)	Anzahl der Patienten (in Prozent)
0-10	1	3%
11-20	9	30%
21-30	12	40%
31-40	8	27%

Abbildung 16: CAT-Ergebnis.

Der Fragebogen ergab bei 40 Prozent der Patienten Messwerte im mittleren Bereich, was einer moderaten Einschränkung im Alltag entspricht. 27 Prozent der Patienten erreichten bei dem Test eine sehr hohe Gesamtpunkteanzahl von mehr als 31 Punkten, was einer großen funktionellen Einschränkung gleichkommt.

5.8 Impfungen

Die Patienten wurden zum Datenerhebungszeitpunkt nach ihrem Impfstatus bezüglich Pneumokokken und Influenza befragt. Knapp 70% der Patienten wurden gegen Pneumokokken geimpft, ungefähr 60% erhielten eine Influenza-Schutzimpfung.

Impfung	Anzahl der Geimpften Patienten
Pneumokokken	48/70 (69%)
Influenza-Impfung	43/69 (62%)

Abbildung 17: Impfstatus der Patienten.

5.9 Komorbiditäten

Nachfolgende Abbildung zeigt die Komorbiditäten der eingeschlossenen Patienten. Bei 43 Prozent der Patienten besteht ein arterieller Hypertonus als Begleiterkrankung. 48 Prozent der Patienten leiden unter einer koronaren Herzkrankheit, davon wurde bei 14 Patienten (37%) die KHK als Neudiagnose gestellt. Bei 18 Prozent der Patienten, bei denen eine Rechtsherzkatheter-Untersuchung durchgeführt wurde, konnte ein pulmonaler Hypertonus nach den formalen Nizza-Kriterien 2018 diagnostiziert werden (38).

Komorbidität	Anzahl Patienten (n=80)	Anzahl Patienten in Prozent
Koronare Herzkrankheit	38	48%
Neudiagnose KHK	14/38	37%
arterieller Hypertonus	34	43%
pulmonaler Hypertonus nach Nizza-Kriterien 2018	12/66	18%
Diabetes mellitus	2	3%
Zerebrovaskuläre Erkrankung	2	3%
Hypercholesterinämie	29	36%
BMI 25,0-29,9 kg/m ²	20	25%

Abbildung 18: Komorbiditäten der Patienten.

Bei 36 Prozent der Patienten zeigte sich laborchemisch eine Hypercholesterinämie. Die folgende Abbildung präsentiert die Gesamt-Cholesterin, LDL-Cholesterin- und HDL-Cholesterin-Werte.

Parameter	Durchschnittswert	Referenzbereich	Anzahl der Patienten mit Werten außerhalb des Referenzbereichs
Gesamt-Cholesterin	232,0±49,3 mg/dl	120-240 mg/dl	29 Patienten (36%)
LDL-Cholesterin	141,9±42,0 mg/dl	<140 mg/dl	29 Patienten (36%)
HDL-Cholesterin	77,6±19,1 mg/dl	35-75 mg/dl	26 Patienten (33%)

Abbildung 19: Hypercholesterinämie bei COPD-Patienten.

5.10 Rechtsherzkatheter

Bei 66 Patienten (83%) wurde ein Rechtsherzkatheter durchgeführt. Dabei wurde bei 12 Patienten (18,2%) gemäß den Kriterien von Nizza 2018 (38) ein mPAP von >20 mmHg und ein PVR ≥ 3 Wood Units (WU), bei 9 Patienten (13,6%) sogar ein mPAP von ≥ 30 mmHg festgestellt. 5 Patienten (7,6 %) erhielten eine PH-spezifische Therapie. Eine isolierte mPAP-Erhöhung von >20mmHg war bei 73% der Patienten zu beobachten.

Parameter (n=66)	Mittelwert	Spannweite
mPAP [mmHg]	23,6	$\pm 7,3$
PVR [WE]	2,6	$\pm 1,3$
RA M [mmHg]	5,6	$\pm 3,1$
Zentralvenöse Sauerstoffsättigung [%]	71,5	$\pm 4,9$
PAWPM [mmHg]	10,8	$\pm 10,8$
HZV [l/min]	5,7	$\pm 1,3$
CI [l/min/m ²]	3,3	$\pm 0,6$

Abbildung 20: Parameter der Rechtsherzkatheteruntersuchung. mPAP=mittlere pulmonalarterielle Druck; RA M=mittlerer Druck im rechten Vorhof; RVm=mittlerer Druck im rechten Ventrikel; PAWPM=mittlerer pulmonal arterieller Wedge Druck; PVR=pulmonal vaskulärer Widerstand; CI=Cardiac Index/Kardiale Auswurf.

5.11 Koronarangiographie

Bei allen Patienten wurde im Rahmen der Transplantationsleistungsuntersuchungen eine Koronarangiographie zum Datenerhebungszeitpunkt oder zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt.

48 Prozent der Patienten leiden an einer koronaren Herzkrankheit, davon wurde bei 14 Patienten (37%) die Koronare Herzkrankheit als Neudiagnose gestellt und eine Stentimplantation durchgeführt.

5.12 Fraktioniert exhalierendes Stickstoffmonoxid (FeNO)

Die FeNO-Messung wurde bei 45 Patienten durchgeführt. Dabei wurden NO-Werte von $20,2 \pm 15,6$ ppb festgestellt.

Als Kriterium für ein ACO wird in der FeNO ein Grenzwert von $\geq 22,5$ ppb angesehen (50), was bei 15 Patienten (33 %) zutrifft. Werte größer als 50 ppb sprechen für das Vorliegen eines Asthma bronchiale, dies traf bei 2 Patienten (4,4%) zu.

5.13 Sputum-Analyse

5.13.1 Nicht-induziertes Sputum

Bei 48 Prozent der Sputum-Proben (29 von 60 Sputum-Proben von 60 Patienten), die von den Patienten nach Ausschluss einer Exazerbation spontan gewonnen und mikrobiologisch analysiert wurden, konnte ein Keimnachweis erfolgen. Die häufigsten Keime werden nachfolgend dargestellt.

20 Patienten (25%) von allen 80 eingeschlossenen Patienten konnten keine Sputum-Probe aufgrund des zähen Schleimes abgeben.

Die mikrobiologische Analyse ergab bei knapp 17 Prozent der abgegebenen Sputum-Proben den Nachweis von *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Serratia marcescens* oder *Escherichia coli*. In knapp 14 Prozent von allen gewonnenen Sputum-Proben konnte *Klebsiella pneumoniae*, bei rund 10 Prozent der Sputumproben konnten *Enterobacter aerogenes* oder *Pseudomonaden* angezüchtet werden.

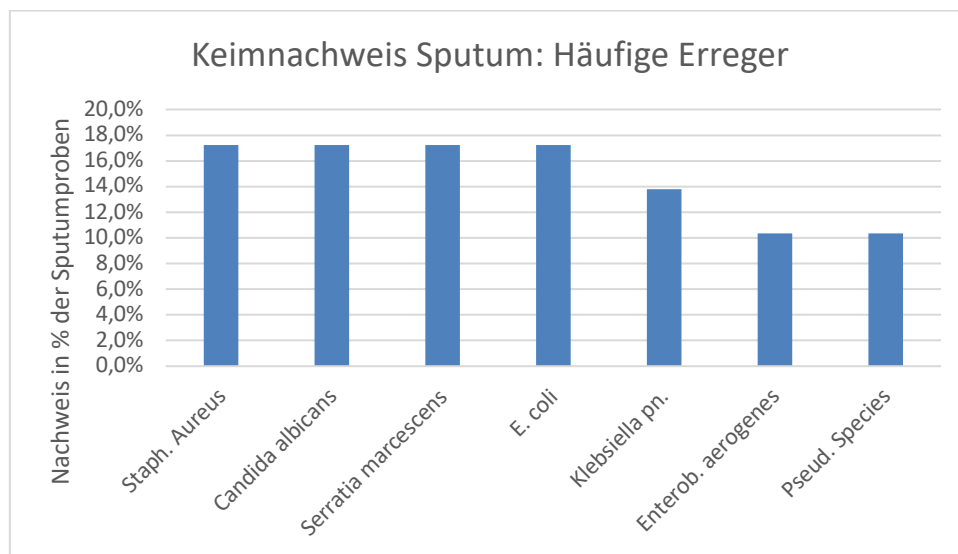


Abbildung 21: Keimnachweis im nicht-induzierten Sputum: Häufige Erreger.

5.13.2 Induziertes Sputum

Zur weiteren Diagnostik und Fragestellung einer permanenten Keimbesiedelung als mögliche „treatable trait“ wurden Sputum-Proben nach Inhalation von hochprozentiger Kochsalzlösung gewonnen und mikrobiologisch und zytologisch untersucht. Bei 37 Patienten (46%) wurde ein induziertes Sputum durchgeführt. Bei 10 Patienten (27%) wurde die Untersuchung durchgeführt, jedoch keine Sputum-Probe gewonnen, da ein Abhusten des Sputums nicht möglich war.

Bei 3 Patienten (8%) kam es während der Untersuchung zu akuter Dyspnoe mit Bronchospasmus, sodass die Untersuchung abgebrochen und ein Beta-Sympathomimetikum (Salbutamol) zur Bronchodilatation verabreicht wurde. Bei 5 Prozent der Patienten kam es während der Untersuchung zu thorakalem Druckgefühl oder zu einem Sauerstoffsättigungsabfall ohne klinische Beschwerden.

Risiken der Untersuchung	Anteil der Patienten mit Risiko-Auftreten
Keine Gewinnung von Sputum	27,0 %
Akute Dyspnoe mit Bronchospasmus	8,1 %
Angina pectoris, Druckgefühl	5,4%
Sauerstoffsättigungsabfall ohne klinische Beschwerden	5,4%
Übelkeit, Würgereiz	2,7%

Abbildung 22: Risiken der Untersuchung zur Gewinnung von Sputum mittels Kochsalzinhalation.

27 Sputumproben (33,8%) wurden zur mikrobiologischen Untersuchung an das Institut für Laboratoriumsmedizin des Universitätsklinikums Großhadern sowie zur zytologischen Untersuchung an das Labor der Medizinischen Klinik und Poliklinik V des Klinikums Großhadern gesendet.

Bei 56 Prozent der eingesendeten Proben (absolut 15 Proben) konnte ein Keimnachweis erfolgen. Die in nachstehender Abbildung 24 dargestellten Keime wurden bei diesen induzierten Sputum-Proben nachgewiesen.

In 20 Prozent der untersuchten Proben konnte der Nachweis von Staphylococcus aureus oder Pseudomonas aeruginosa erfolgen. Zudem konnte in 14 Prozent der gewonnenen Proben Bakterien der Enterobacter-Gruppe, Escherichia coli sowie Pilze der Candida-Gruppe angezüchtet werden. Der Keimnachweis der induzierten Sputumprobe war der spontan abgehusteten Sputumprobe nicht überlegen, es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Methoden gesehen werden.

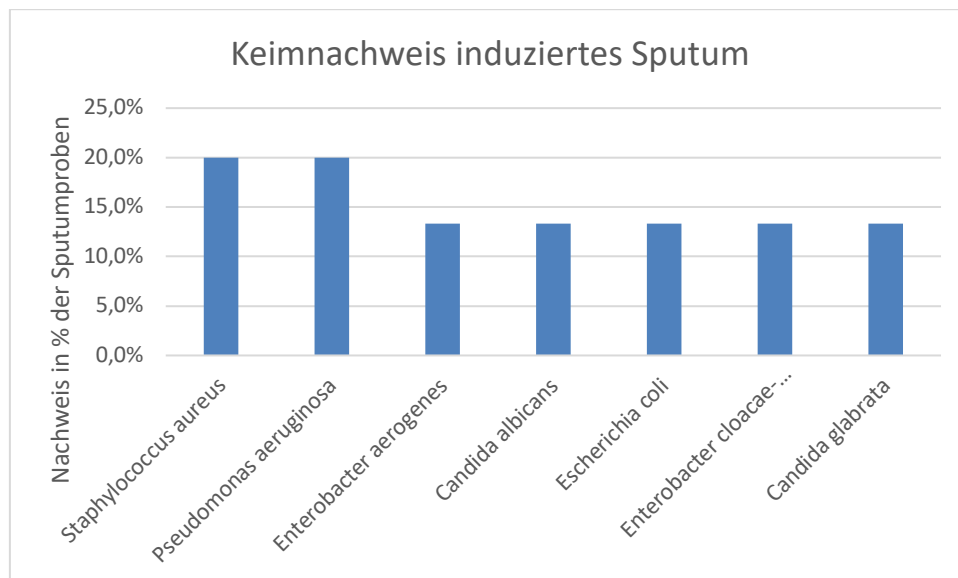


Abbildung 23: Keimnachweis induziertes Sputum.

Die zytologischen Befunde der induziert gewonnenen Sputum-Proben zeigten ein Überwiegen der neutrophilen Granulozyten mit variierenden Werten von Makrophagen und eosinophilen Granulozyten. Folgende Abbildung zeigt die Befunde tabellarisch auf.

	Makrophagen	Neutrophile Granulozyten	Lymphozyten	Eosinophile Granulozyten
Relative Zellzahl in Prozent (%)	10,7 ± 0,5	80,6 ± 15,9	0,21 ± 0,5	5,5 ± 7,9
Referenzbereich in Prozent (%)*	58,8 ± 21,0	37,5 ± 20,1	1,0 ± 1,1	0,4 ± 0,9

Abbildung 24: Zytologische Untersuchung des induzierten Sputums. (*Referenzbereiche angegeben nach Belda et al. (73))

5.13.3 Patienten mit Sputum-Eosinophilie

14 Patienten (52%) wiesen eine Eosinophilie im Sputum von ≥ 2 % auf.

12 von 14 Patienten (87%) mit erhöhten Sputum-Granulozytenwerten von mehr als 37,5 % exazerbierten mehrmals jährlich, 60% dieser Patienten wurden im Rahmen einer Exazerbation stationär aufgenommen. Ein signifikanter Unterschied der Exazerbationsraten von Patienten mit mehr als 2 % Eosinophile im Sputum und den Patienten ohne Sputum-Eosinophilie ließ sich nicht errechnen ($p > 0,05$).

5.13.4 Korrelation Eosinophilie im Blut und Sputum

Ein Vergleich der eosinophilen Granulozyten in Blut und Sputum ergab einen Korrelationskoeffizienten von $r=0,57$, $p=0,0033$, $n=24$. Somit korreliert die Anzahl der Eosinophilen im Sputum mit der Anzahl der Eosinophilen im Blut.

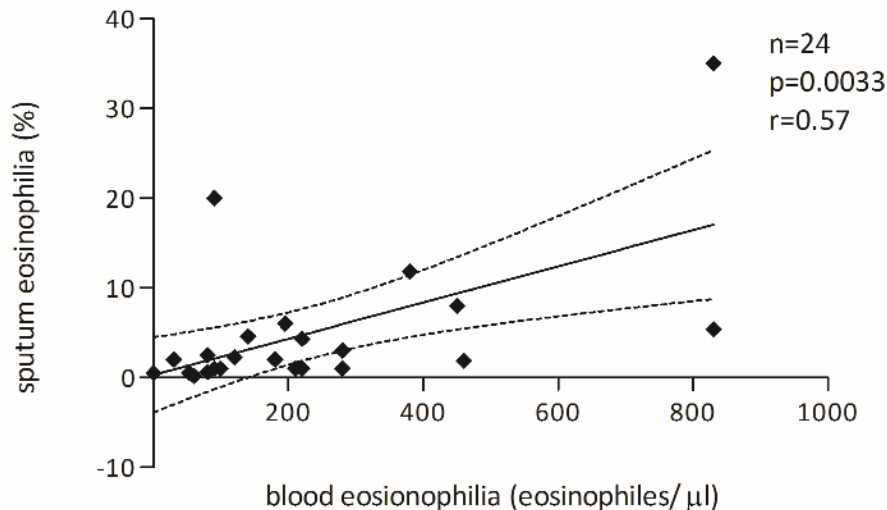


Abbildung 25: Korrelation Blut- und Sputum-Eosinophile.

5.14 Exazerbationen

Die Patienten wurden bezüglich ihrer Exazerbationen in den vergangenen 12 Monaten zum Erhebungszeitpunkt befragt. 65 Prozent der Patienten berichteten über 2 oder mehreren Exazerbationen, 43 Prozent der Patienten berichteten sogar von mehr als 3 Exazerbationen in den letzten 12 Monaten. 20 Prozent der stationär aufgenommenen Patienten benötigten intensivmedizinische Betreuung, bei 33 Prozent wurden bei Aufnahme eine NIV-Therapie etabliert. 35 Prozent der Patienten gaben an, in den letzten 12 Monaten keine schwere Exazerbation erlitten zu haben.

Anzahl Exazerbationen in den letzten 12 Monaten	Anzahl Patienten (in Prozent; n=80)
Pat. ohne schwere Exazerbation	28 (35%)
1-3 moderate oder schwere Exazerbationen	18 (22%)
≥3 Exazerbationen	34 (43%)
NIV-Therapie bei stationärer Aufnahme	26 (33%)
ICU bei stationärer Aufnahme	16 (20%)

Abbildung 26: Exazerbationen der COPD-Patienten.

Nachfolgende Abbildung 27 vergleicht die Häufigkeit und Schwere der Exazerbationen innerhalb eines Jahres mit Anzahl der Eosinophilen sowie Gesamt-IgE. Dabei wurden die Patienten anhand der Exazerbationsfrequenz in 2 Gruppen eingeteilt: Patienten mit weniger als 3 Exazerbationen pro Jahr wurden mit Patienten mit 3 oder mehr als 3 Exazerbationen verglichen. Als Referenzwert wurden 3 Exazerbationen gewählt, um die Gruppengröße besser vergleichen zu können.

Dabei ergab sich ein signifikanter p-Wert kleiner 0,05 bezüglich einer erhöhten Gesamt-IgE bei Häufig-Exazerbierern. Bei den eosinophilen Granulozyten sowohl im Serum als auch im Sputum konnte kein signifikanter p-Wert zwischen den beiden Gruppen errechnet werden.

Parameter	Wert	p-Wert
Serum-Eosinophile [Eos/ μ l]	201,9 \pm 178,5	0,595
Serum-Eosinophile [%]	2,6 \pm 2,2	0,691
Sputum-Eosinophile [%]	5,6 \pm 8,6	0,682
IgE gesamt [IU/ml]	73,2 \pm 87,6	0,048

Abbildung 27: Vergleich von Parametern zwischen Patienten mit weniger als 3 Exazerbationen versus Patienten mit 3 oder mehr als 3 Exazerbationen.

5.15 Kriterien einer allergischen Sensibilisierung

Zusammenfassend zeigt die nachfolgende Abbildung die Kriterien einer allergischen Sensibilisierung aus den bereits angeführten Untersuchungen der Patienten.

45 Prozent der Patienten (n=31) zeigten in der Broncholyse eine Verbesserung der FEV1 um mindestens 12 Prozent ohne absoluter Verbesserung von 200 Milliliter unter optimaler Therapie der bestehenden COPD. Bei 16 Prozent der Patienten (n=31) verbesserte sich die FEV1 um mindestens 12 Prozent sowie um mehr als 200 Milliliter und erfüllten somit die Reversibilitätskriterien. Ein Patient (3%) zeigte eine FEV1-Verbesserung nach Broncholyse von mehr als 400 Milliliter.

Knapp 14 Prozent der Patienten wiesen eine Eosinophilenanzahl von mehr als 300 Zellen pro Mikroliter Blut auf. Fast 60 Prozent der zytologisch untersuchten Sputum-Proben ergaben eine relative Eosinophilenanzahl von mehr als 2 Prozent.

In der Untersuchung des fraktioniert exhalieren Stickstoffmonoxids (FeNO) hatten knapp 5 Prozent der Patienten Werte über 50 ppb (parts per billion).

<u>Kriterium</u>	<u>Anzahl Patienten</u>
Atopie-Anamnese	29/80 (36,3%)
• Asthma vor 40. Lebensjahr	15 (18,8%)
• Rhino-Conjunctivitis	11 (13,8%)
• Atopische Dermatitis	3 (3,8%)
Allergietestung positiv (Prick-Test oder spez. IgE im Serum)	35/68 (51,5%)
• Haut-Prick-Test positiv	18/54 (33,3%)
• Spez. IgE positiv	26/57 (45,6%)
Serum IgE (IU/ml)	41,5 (<4 -966)
• IgE \geq 30 (IU/ml)	44/73 (60,3%)
• IgE \geq 100 (IU/ml)	24/73 (32,9%)
Blut-Eosinophilen	
• absolut (Eos/ μ L)	188,7 \pm 159,6 (0 - 830)
• relativ (%)	2,5 \pm 2,21
• \geq 2%	44/75 (58,7%)
• \geq 3%	28/75 (37,3%)
• \geq 150 Eos/ μ L	35/74 (47,2%)
• \geq 300 Eos/ μ L	14/74 (13,5%)
Sputum-Eosinophile	
• \geq 2%	14/24 (58,3%)
• \geq 3%	10/24 (41,7%)
• Blut- oder Sputum-Eosinophile \geq 2%	48/77 (62,3%)
Bronchodilatatorische Antwort unter bestehender optimaler Therapie	
• 12% Verbesserung der FEV ₁	14/31 (45,2%)
• > 12% + >200ml der FEV ₁	5/31 (16,1%)
FeNO (ppb)	20,2 \pm 15,6
• \geq 22.5 ppb	15/45 (33,3%)
• > 50 ppb	2/45 (4,4%)

Abbildung 28: Kriterien einer allergischen Sensibilisierung bei Patienten mit COPD.

5.16 Asthma-COPD-Overlap

Wir untersuchten, wie viele Patienten die jeweiligen Kriterien eines ACO gemäß der Studie von Sin et al. (44) erfüllen. Folgende Abbildung erläutert erneut die ACO-Kriterien nach dem Experten-Konsens.

Hauptkriterien	Nebenkriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Persistierende Obstruktion (FEV1/FVC <0,70 nach BDR) bei Patienten mit 40 Jahren oder älter • Mindestens 10 Packungsjahre Nikotinkonsum oder Exposition schädlicher Stoffe in der Luft • Diagnostiziertes Asthma bronchiale vor dem 40. Lebensjahr oder FEV1-Verbesserung nach Bronchodilatation >400ml 	<ul style="list-style-type: none"> • Dokumentierte atopische Vorerkrankung oder allergische Rhino-Conjunctivitis • FEV1-Verbesserung nach Bronchodilatation >200ml und 12 % bei mehr als 2 Untersuchungen • Blut-Eosinophilen-Anzahl ≥ 300 Zellen/ μL
Um die Kriterien eines ACO zu erfüllen, müssen <u>alle Hauptkriterium und mindestens ein Nebenkriterium</u> erfüllt sein.	

Abbildung 29: ACO-Kriterien nach Sin et al. (44).

14 Patienten erfüllten alle Hauptkriterien, davon hatten 8 Patienten eine dokumentierte atopische Vorerkrankung und 4 Patienten erhöhte Serum-Eosinophile von mehr als 300 Zellen pro Mikroliter, keiner der 14 Patienten erreichte eine FEV1-Verbesserung von mehr als 200 Milliliter sowie 12 Prozent. Demzufolge leiden 15 Prozent der Patienten dieser Dissertation an einem Asthma-COPD-Overlap (absolut 12 Patienten). Diese Patienten wurden mit den Patienten ohne Nachweis von ACO-Kriterien verglichen.

Patienten, die die Kriterien des ACO erfüllen, haben einen signifikant höheren BMI als Patienten ohne ACO-Kriterien ($p=0,014$). Außerdem erleiden Patienten mit ACO öfter schwere Exazerbationen mit NIV-Therapie ($p=0,005$) oder intensivmedizinischer Behandlung ($p=0,037$) als Patienten ohne ACO-Kriterien.

Zudem leiden Patienten mit ACO statistisch seltener an einer chronischen Herzinsuffizienz mit einem erhöhten BNP ($p=0,018$). Es ergab sich eine vermehrte Häufigkeit für das vermehrte Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen bei ACO-Patienten bei nicht signifikantem Ergebnis ($p=0,09$). Nachfolgende Grafik zeigt die detaillierten Ergebnisse des Vergleiches.

	Asthma-COPD Overlap (ACO) n = 12 (15%)	COPD n = 68 (85%)	p-Wert
Alter (Jahre)	57 ± 5.7	57.7 ± 5.06	0.85
Weibliches Geschlecht	9/12 (75%)	30/68 (44.2%)	0.063
BMI (kg/m ²)	24.5 ± 3.47	21.2 ± 3.1	<u>0.014</u>
Komorbiditäten:			
Kardiovaskuläre Erkrankungen	6/12 (50.0%)	24/68 (35.3%)	0.09
Diabetes	0/12 (0%)	2/68 (2.94%)	0.547
Art. Hypertonie	4/12 (33.3%)	30/68 (44.1%)	0.543
Chron. Herzinsuffizienz	1/12 (8.33%)	30/68 (44.1%)	<u>0.02</u>
NT-pro-BNP (pg/ml)	224,2 ± 159,6	460,1 ± 259,6	<u>0.02</u>
Hypercholesterinämie	6/12 (50%)	22/68(32.35%)	0.326
Gesamtcholesterin (mg/dl)	247.3 ± 60.3	240.4 ± 48.6	0.359
Triglyceride (mg/dl)	107.4 ± 48.2	94.5 ± 44.4	0.361
LDL-Cholesterin (mg/dl)	146 ± 49	152.2 ± 42.1	0.847
HDL-Cholesterin (mg/dl)	88.6 ± 20.3	82.1 ± 19.7	<u>0.039</u>
<u>ICS</u>	8/12 (66.6%)	48/68 (70.6%)	0.745
<u>Systemische Therapie</u>			
Roflumilast	4/12 (33.3%)	24/68 (35.3%)	0.9
Prednisolon	7/12 (58.3%)	24/68 (35.3%)	0.198
Azithromycin	2/12 (16.67%)	9/68 (13.2%)	0.667
Theophyllin	3/12 (25%)	5/68 (7.4%)	0.094
pulmologische Rehabilitation innerhalb 3 Jahre	10/12 (83.3%)	42/49 (85.7%)	0.59
<u>Lungenfunktion</u>			
FEV ₁ (L)	0.52 ± 0.1	0.63 ± 0.21	0.104
FEV ₁ (%)	21.2 ± 4.67	21.1 ± 5.81	0.85
VC (%)	51.67 ± 13.2	49.0 ± 16.9	0.338
TLC (%)	135.67 ± 19.9	140.1 ± 24.1	0.499
DLCO (%)	20.67 ± 7.3	27.3 ± 13.2	0.41
pO ₂ (mmHg)	49.4 ± 9.3	52.6 ± 8.3	0.617
pCO ₂ (mmHg)	44.67 ± 7.63	43.7 ± 6.5	0.925
6MWD (m)	230.4 ± 106.4	250.2 ± 115.6	0.546
Häufige Exazerbationen mit NIV	10/12 (83.3%)	44/68 (64.7%)	0.261
mit ICU	7/12 (58.3%)	13/38 (34.2%)	<u>0.00496</u>
	6/12 (50%)	10/39 (25.6%)	<u>0.0368</u>
Pulmonale Hypertonie mPAP (mmHg)	4/12 (33.3%) 26.1 ± 12.1	17/55 (30.9%) 23.1 ± 5.94	0.87 0.802
Bakterien in Sputum	5/8 (62.5%)	25/39 (64.1%)	0.93
Serum-Eosinophile absolut (Zellen/μl)	206.4 ± 155.6	185.3 ± 161.3	0.7029
Serum- oder Sputum- Eosinophile ≥ 2%	8/12 (66.7%)	40/68 (58.8%)	0.61
Gesamt-IgE >100 IU/ml	2/12 (16.7%)	13/38 (34.2%)	0.72
Prick-Test positiv	2/12 (16.7%)	13/31 (41.9%)	0.45

Abbildung 30: Ergebnisse der Patienten mit ACO-Kriterien.

5.16.1 Kriterien für Biologika-Therapie

Prädiktoren für ein gutes Ansprechen von Omalizumab sind Gesamt-IgE-Werte von >30 IU/ml sowie eine positive Allergietestung für ein perenniales Antigen mittels Prick-Tests oder der Nachweis von spezifischen IgE-Antikörpern (41). Beide Kriterien erfüllen insgesamt 29 Prozent der Patienten (absolut 23 Patienten). Aktuell ist die Therapie mit Omalizumab bei Vorliegen eines schweren IgE-vermittelten Asthma bronchiale mit schwerer persistierender allergischer Symptomatik bei Vorliegen eines positiven Prick-Tests oder spezifischer IgE indiziert (41), stellt jedoch eine „treatable trait“ für Patienten mit COPD oder ACO dar.

Mepolizumab wird zur Zusatzbehandlung bei schwerem therapierefraktärem eosinophilem Asthma bronchiale angewendet. Indiziert ist eine Therapie mit Mepolizumab bei einer absoluten Eosinophilenanzahl von mehr als 300 Zellen pro Mikroliter Blut (41).

Den Grenzwert einer Eosinophilie im Blut von mehr als 300 Eosinophilen pro Mikroliter Blut übertrafen in dieser Arbeit 17,5 Prozent der Patienten (absolut 14 Patienten).

Kriterium	Anzahl Patienten	Anzahl Patienten in Prozent
Gesamt-IgE >30IU/ml	40	68%
Prick-Test positiv auf mind. 1 Allergen	18	33%
Spez. IgE positiv auf mind. 1 Allergen	26	46%
Erfüllen der Omalizumab-Kriterien	23	29%
Erfüllen der Mepolizumab-Kriterien	14	18%

Abbildung 31: Omalizumab- und Mepolizumab-Kriterien

6 Diskussion

6.1 Detektion von Komorbiditäten und deren Rolle im Krankheitsverlauf

Die Patienten, die in die vorliegende Dissertation eingeschlossen wurden, leiden trotz optimaler Therapie unter einer starken Obstruktion mit einer durchschnittlichen FEV1 von weniger als einem Liter. Da die Mehrheit der Patienten sich im Rahmen der Transplantationslistung am Klinikum Großhadern vorstellte, konnte man Daten von einem Patientengut mit sehr schwerer COPD in einem klinisch stabilen Zustand gewinnen. Ziel der Arbeit war es, behandelbare Eigenschaften bei diesem Patientengut zu identifizieren und mögliche neue Therapiekonzepte daraus zu entwickeln, um eine subjektive Verbesserung der Lebensqualität zu erzielen.

Mehr als zwei Drittel der Patienten berichteten über häufige Exazerbationen (definiert als mehr als 2 Exazerbationen in den letzten 12 Monaten), obwohl die Patienten eine optimale intensive Therapie mit Bronchodilatoren, inhalativen oder systemischen Steroiden, Roflumilast, Azithromycin oder nicht invasive Beatmung (NIV) sowie Langzeit-Sauerstoff erhielten. Das zeigt, dass eine regelmäßige Wiedervorstellung und Reevaluierung des Gesundheitszustandes dieser Patienten sowie neue Therapiekonzepte und eine Überprüfung des Vorliegens von weiteren behandelbaren Komorbiditäten notwendig sind.

Spirometrisch konnte die starke FEV1-Verminderung der Patienten gut nachvollzogen werden. In der Spirometrie konnte die Diffusionskapazität aufgrund der ausgeprägten Atemnotsymptomatik der Patienten nur bei wenigen Patienten durchgeführt werden. Die durchgeführten Messungen zeigten jedoch durchschnittlich eine starke Reduktion der Diffusionskapazität. Außerdem zeigten die Patienten eine beträchtliche physische Einschränkung, welche durch Indizes wie durch den 6-Minuten-Gehtest, BODE-Index, BMI und mMRC-Score objektiviert wurde.

Die Befragung der Patienten über ihren Impfstatus hat ergeben, dass fast 70 Prozent der Patienten gegen Pneumokokken geimpft sind sowie 62 Prozent der Patienten eine Influenza-Impfung erhalten haben. Beide Impfungen werden für Patienten mit COPD empfohlen, da durch eine Infektion eine schwerwiegende Exazerbation der respiratorischen Symptome zu erwarten ist (14, 15). Weitere Aufklärung der Patienten bezüglich der Schutzimpfungen und deren wichtigen Stellenwert in der Prävention von Exazerbationen könnte zu einer höheren Rate an geimpften Patienten und zu einer Reduktion der Exazerbationen und somit einer Reduktion der Hospitalisierungen und Symptomatik führen.

Adipositas scheint bei den in dieser Arbeit vorliegenden Patienten mit COPD eine geringere Rolle zu spielen. In der vorliegenden Arbeit hat kein Patient einen BMI größer 30 kg/m² erreicht, was jedoch auch als Voraussetzung einer Listung für die Lungentransplantation gilt („selection bias“). Die Einteilung der Patienten mit COPD in „pink puffer“ (Untergewicht bei 15 Prozent der Patienten) und blue bloater (Übergewicht bei 25 Prozent der Patienten) lässt sich anhand der BMI-Verteilung der in der Studie einbezogenen Patienten nachvollziehen. Außerdem kann man tendenziell anhand der BMI-Einteilung feststellen, dass Patienten mit einem höheren BMI häufiger Exazerbationen erleiden als Patienten mit einem niedrigeren BMI ohne Nachweis eines signifikanten p-Werts. In der Literatur gibt es bisher keinen sicheren Konsens, ob Übergewicht einen positiven oder negativen Effekt auf die Krankheitssymptomatik von Patienten mit COPD hat, Patienten mit Übergewicht scheinen eine geringere Mortalität als normal- oder untergewichtige Patienten zu haben (9, 76).

Als Komorbidität und „treatable trait“ der COPD sollte jedoch bei Vorliegen einer Adipositas eine Gewichtsreduktion angestrebt werden, um eine Besserung der Atemnotsymptomatik sowie des Allgemeinzustandes des Patienten zu erreichen (20).

Neben der COPD leiden viele Patienten an anderen Komorbiditäten, die auch einen signifikanten Einfluss auf den Krankheitsverlauf der COPD haben können (1, 20). Die präoperativen diagnostischen Untersuchungen vor Lungentransplantation ergaben viele neu diagnostizierte Komorbiditäten.

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind eine der häufigsten Komorbiditäten der COPD und spielen eine wichtige Rolle im Krankheitsverlauf (1, 62). Knapp die Hälfte der Patienten gab im Rahmen des Projekts an, an einem arteriellen Hypertonus zu leiden, bei 48 Prozent der Patienten wurde eine Koronare Herzkrankheit festgestellt. Studien weisen auf sogar noch höhere Prozentsätze mit COPD-Patienten mit Vorliegen einer KHK von bis zu 60 Prozent hin (83).

Bei knapp der Hälfte der Patienten mit KHK wurde diese im Rahmen der Studie als Neudiagnose im Rahmen der präoperativen Diagnostik vor Lungentransplantation festgestellt. Dies zeigt, dass eine kardiale Ischämiediagnostik initial oder im Verlauf einer COPD-Erkrankung als sinnvoll erscheint und die KHK eine behandelbare Eigenschaft dieser Patienten darstellt.

Patienten mit COPD leiden auch häufig an Erkrankungen aus dem allergischen Formenkreis: bei 30 Prozent der Patienten besteht eine Allergie, während 18 Prozent der Patienten über ein diagnostiziertes Asthma bronchiale vor dem 40. Lebensjahr berichteten.

Aus diesen hohen Prozentsätzen kann man schließen, dass kardiovaskuläre Risikofaktoren und allergische Erkrankungen wichtige Komorbiditäten und behandelbare Eigenschaften der COPD-Patienten darstellen und Einfluss auf den Krankheitsverlauf haben können. Vor allem bei Vorliegen von Allergien und weiteren Erkrankungen aus dem allergischen Formenkreis sollte auch an einen möglichen Asthma-COPD-Overlap gedacht werden, um die optimale Therapie für die Patienten zu ermöglichen.

6.2 Pulmonale Hypertonie bei COPD

Anhand der vorliegenden Daten konnte gezeigt werden, dass der pulmonale Hypertonus eine wichtige Komorbidität von Patienten mit COPD darstellt. 18 Prozent der Patienten erfüllten nach den Nizza-Kriterien die Diagnose einer pulmonalen Hypertonie.

Die Daten aus der Rechtsherzkatheteruntersuchung zeigten somit bei einigen Patienten eine bestehende milde pulmonale Hypertonie. Sie sind gut vergleichbar mit bereits veröffentlichten Studien (40, 79). In der Studie von Samareh et al. wiesen 14 Prozent von 1078 in die Studie eingeschlossenen Patienten mit COPD einen mPAP von mehr als 40 mmHg auf (79).

Die pulmonale Hypertonie als Folge der COPD-Erkrankung hat einen negativen Einfluss auf die Prognose der Patienten. Die Rolle von spezifischen Wirkstoffen zur PH-Therapie benötigt in dieser Patientengruppe noch weitere Studien (1, 40).

Zudem ist es bei vielen Patienten sehr schwierig darzustellen, ob die pulmonale Hypertonie eine Folgeerscheinung der schweren COPD oder eine von der COPD unabhängige Komorbidität des Patienten ist und somit möglicherweise schon vor der COPD bestand.

Patienten mit COPD und begleitender pulmonaler Hypertonie scheinen dieser Arbeit zufolge im Falle einer Exazerbation häufiger eine intensivmedizinische Betreuung zu benötigen, weshalb die pulmonale Hypertonie umso mehr eine wichtige Komorbidität der COPD darstellt.

Weitere Studien müssen den Effekt der pulmonalen Hypertonie auf die klinische Symptomatik der COPD sowie der PH-spezifischen Medikation bei Patienten mit schwerer COPD zeigen (40).

6.3 Wird die Rolle der Sputum-Diagnostik unterschätzt?

Im Rahmen der mikrobiologischen Sputum-Untersuchungen stellte sich heraus, dass bei 48 Prozent der Patienten auch in stabilem Allgemeinzustand unter optimaler inhalativer und systemischer Therapie ein Keimnachweis erfolgte. Ein Viertel der Patienten konnte aufgrund des zähen Sputums keine Sputumprobe abgeben.

Außerdem wurde im Rahmen der Studie eine induzierte Sputum-Gewinnung durch Inhalation von hochprozentiger Kochsalzlösung durchgeführt. Diese Untersuchung erwies sich klinisch als sichere und nicht-invasive Methode zur Sputum-Gewinnung, wird jedoch aufgrund des erhöhten Zeit- und Personalaufwandes nur beschränkt durchgeführt (72). Die Untersuchung war für viele Patienten aufgrund der Atemwegsreizung und der damit einhergehenden zusätzlich verstärkenden Atemnot eine große Herausforderung. Bei einem Viertel der Patienten, die dieser Untersuchung eingewilligt haben, konnte keine Sputumprobe trotz Inhalation gewonnen werden. Durch die Kochsalzinhalation und damit einhergehenden Atemwegsreizung mit leichterem Abhusten des Sputums konnte jedoch eine qualitativ hochwertige zytologische Untersuchung erfolgen und die vorhandenen Zelltypen im Sputum bestimmt und differenziert werden (72).

Aus mikrobiologischer Sicht hat die induzierte Sputumprobe nicht mehr Aufschluss gegeben als eine ohne Kochsalzinhalation abgenommene Probe. Es wurden im induzierten Sputum sowie bei spontan abgehusteten Sputumproben Keimnachweise bei knapp 50 Prozent der Patienten festgestellt, obwohl zum Abnahmezeitpunkt keine Exazerbation bestand, was einem sehr hohen Prozentsatz entspricht. Es handelt sich bei diesen Patienten wohl um eine chronische Keimbesiedelung ohne Vorliegen von Bronchiektasen.

Bei einer COPD beeinflussen viele Faktoren wie Schweregrad der Erkrankung, Exazerbationshäufigkeit, oder die Therapie (z. B. inhalative oder systemische Steroide und Antibiotika) die Zusammensetzung des Mikrobioms. Jüngste Daten deuten darauf hin, dass das Vorhandensein von bakterieller Kolonisation in den Atemwegen die Immunantwort und möglicherweise die klinische Symptomatik des Patienten beeinflussen kann. Obwohl es immer mehr Hinweise auf eine doch wichtige Rolle des Mikrobioms bei Patienten mit COPD gibt, gibt es noch zahlreiche unbeantwortete Fragen zur klinischen Relevanz des Mikrobioms. Zudem ist bisher keine genaue Differenzierung des Mikrobioms bei COPD-Patienten durchgeführt worden (77).

Zytologisch konnte man feststellen, dass die Anzahl der neutrophilen sowie der eosinophilen Granulozyten im Sputum der Patienten signifikant erhöht war, was sowohl für die Diagnose einer COPD als auch nach den GINA-Leitlinien für die Diagnose eines ACO spricht (41).

Anhand der Daten aus der Zytologie konnte ein Korrelationskoeffizient zwischen dem relativen Anteil der Blut- und Sputum-Eosinophilen berechnet werden, welcher einen positiven Zusammenhang zwischen Blut- und Sputum-Eosinophile ergab. Außerdem konnte gezeigt werden, dass Patienten mit erhöhter relativer Eosinophilenzahl im Sputum sehr häufig Exazerbationen erleiden. Diese Patienten mit Sputum-Eosinophilie sollten identifiziert und

engmaschig reevaluiert werden und könnten von einer intensivierten Therapie mit Biologika wie Mepolizumab mittels Reduktion der eosinophilen Granulozyten besonders profitieren.

Die Sputum-Diagnostik spielt somit eine wichtige Rolle zur aktiven Suche nach „treatable traits“.

6.4 Einfluss der Exazerbationshäufigkeit auf den Krankheitsverlauf

Anhand der vorliegenden Arbeit wurde gezeigt, dass trotz optimaler Therapie der COPD 65 Prozent der eingeschlossenen Patienten an mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr erkrankten. Als signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit unterschiedlicher Exazerbationsfrequenz konnte gezeigt werden, dass Patienten mit häufigen Exazerbationen auch häufig intensivmedizinisch sowie mit NIV behandelt werden müssen und somit sehr schwere Exazerbationen erleiden.

Auffällig ist, dass sich unter den Patienten mit häufigen Exazerbationen zahlreiche Patienten mit positivem Prick-Test oder spezifischen-IgE-Nachweis befanden. Bei 83 Prozent der häufig exazerbierenden Patienten zeigte sich zumindest eine Allergietestung (Prick-Test oder/und spezifische IgE-Nachweis) positiv. Dies spricht dafür, dass eine allergische Sensibilisierung als Triggerfaktor einer Exazerbation in Frage kommt und man bei diesen Patienten das Vorliegen von ACO Kriterien und die Indikation einer Therapie mit Biologika im Sinne einer eosinophilen Asthmakomponente überprüfen sollte.

Unterschiede zwischen den beiden Exazerbationsgruppen konnte man auch an der Anzahl der Eosinophilen im Sputum feststellen. Die Eosinophilenanzahl im Sputum war bei Häufigexazerbierern höher als bei Patienten mit selteneren Exazerbationen. Hier bedarf es weiterer Studien mit größeren Fallzahlen um den Einfluss einer Eosinophilie im Sputum und einem möglichen Therapieansatz mit Biologika wie Mepolizumab, die einen Einfluss auf die Eosinophilenanzahl und somit gegebenenfalls auch auf die Exazerbationshäufigkeit haben, zu erforschen. Somit kann durch die Regulierung der Exazerbationshäufigkeit mittels weiterer Therapieoptionen Einfluss auf den Krankheitsverlauf der COPD genommen werden.

6.5 Asthma-COPD-Overlap und Biologika-Therapie als „treatable trait“

Unter Annahme der ACO-Kriterien der Studie von Sin et al. (44) erfüllten 15 Prozent der Patienten der vorliegenden Arbeit die Kriterien für ein ACO. In epidemiologischen Studien ergab sich eine geschätzte Prävalenz des ACO zwischen 9 und 55 Prozent (41). In der Studie von Inoue et al. (45) zeigten 167 von insgesamt 1008 (16,6%) Patienten der Studie Kriterien für ein ACO, in der Studie von Cosio et al. erfüllten 15% der Patienten die ACO-Kriterien (45, 46). Dieser Prozentsatz von 15 Prozent spiegelt sich auch in dieser Arbeit wider und zeigt, dass die Rolle von ACO auch bei Patienten mit schwerster COPD nicht zu unterschätzen ist.

Die Auswertung der Daten zeigte, dass Patienten mit ACO-Kriterien häufiger an schweren Exazerbationen leiden, die auch intensivmedizinische Betreuung erfordern. Dieses Ergebnis unterstützt die Annahme einiger Studien, dass Patienten mit ACO trotz optimaler Therapie häufiger Exazerbationen und somit an einer schwereren Form der Erkrankung leiden (44). Bei häufig exazerbierenden Patienten sollte man auf die Kriterien für das Vorliegen eines Asthma-COPD-Overlap achten, um Patienten zu identifizieren, die diese Kriterien erfüllen und prüfen, ob ein Therapieschema analog eines Asthma bronchiale mit Biologika-Eskalationstherapie indiziert ist.

Außerdem stellte sich anhand der vorliegenden Ergebnisse heraus, dass mehr Frauen als Männer sowie Patienten mit einem niedrigen BMI die Kriterien des ACO erfüllen. Es ergab sich außerdem ein häufigeres Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen bei ACO-Patienten.

Der FEV1-Wert der eingeschlossenen Patienten mit ACO-Kriterien war niedriger als die von Patienten ohne ACO-Kriterien. Studien belegten erhöhte Werte von exhaliertem Stickstoffmonoxid (FeNO) in der Ausatemluft von Patienten mit ACO, diese konnten auch im Rahmen dieser Arbeit gezeigt werden (50, 68). Die Anzahl der Patienten, die eine FeNO-Messung im Zuge dieser Arbeit durchgeführt haben, ist jedoch sehr gering, sodass am ehesten dadurch kein statistisch signifikantes Ergebnis erreicht werden konnte.

Anhand der Befragung der Patienten und der Allergie-Screeninguntersuchungen konnte gezeigt werden, dass viele Patienten anamnestisch eine Atopieneigung bzw. durch Prick-Test und spezifischer IgE-Tests eine allergische Sensibilisierung nachgewiesen haben.

Eine Limitation der Arbeit ist die geringe Anzahl der Patienten, die eine bronchodilatatorische Reversibilitätsprüfung durchgeführt haben. Allerdings zeigt sich eine Reversibilität der Obstruktion sowohl bei Patienten mit Asthma bronchiale als auch in gewissem Maße bei Patienten mit COPD und ist abhängig von der Mitarbeit des Patienten, weshalb die Reversibilitätsüberprüfung nur eine von mehreren Komponenten zur Differenzierung zwischen COPD und ACO darstellt. Außerdem ist bei Patienten mit schwerster COPD und somit mit einem FEV1 kleiner 1 Liter eine Reversibilität von 200 Milliliter nur sehr erschwert zu erreichen, weshalb die relative Erhöhung bei diesen Patienten eine größere Bedeutung zukommt.

Ein weiterer Faktor zur Unterscheidung zwischen COPD und ACO ist die erhöhte Anzahl an eosinophilen Granulozyten im Blut (41). 59 Prozent aller in die Arbeit eingeschlossenen Patienten zeigten erhöhte eosinophile Granulozyten-Werte im Blut von mehr als 2 Prozent. Der in der Literatur angegebene Grenzwert von 2 Prozent der eosinophilen Granulozyten im

Blut scheint deshalb bei den eingeschlossenen Patienten zur Unterscheidung zwischen ACO und COPD zu niedrig zu sein.

Mittels Inhalation von Kochsalzlösung, die nicht Teil der klinischen Routine ist, wurde bei 27 Patienten Sputum gewonnen und zytologisch untersucht. Die Eosinophilenanzahl der durch die Inhalation gewonnenen Sputumproben zeigte eine moderate Korrelation zwischen Sputum und Blut. Bei manchen Patienten zeigte sich jedoch eine starke Erhöhung der Eosinophilen im Sputum ohne eine korrelierte Erhöhung der Eosinophilen im Blut, sodass diese Patienten ohne einer zytologisch analysierten Sputumprobe nicht detektiert werden hätten können. Zudem sollte auch eine Sputum-Eosinophilie als Diagnosekriterium eines ACO in Erwägung gezogen werden. Die mikrobiologischen Ergebnisse der induzierten Sputumproben zeigten keinen Vorteil gegenüber den spontan ohne Inhalation gewonnenen Sputumproben der Patienten.

Patienten, die die Kriterien für das Vorliegen eines ACO erfüllen, können leitliniengerecht nach dem Stufenschema des Asthma bronchiale behandelt werden, welches als Eskalationstherapie eine Biologika-Therapie mit beispielsweise Omalizumab und Mepolizumab vorsieht (41).

Durch Omalizumab, einem Antikörper gegen IgE, kann ein Einwirken auf die IgE-vermittelte Entzündungsreaktion, die für ACO charakteristisch ist, erreicht werden (78). Studien weisen auf einen guten Erfolg einer Omalizumab-Therapie bei Patienten, die die Kriterien eines Asthma-COPD-Overlap erfüllen, hin. Durch die Therapie mit Omalizumab konnte nach einem Jahr die Exazerbationsrate sowie die Hospitalisierungen der Patienten signifikant verringert werden (55). 29 Prozent der Patienten der vorliegenden Dissertation erfüllen die Indikationskriterien einer Therapie mit Omalizumab und könnten von einer Therapie mit dem Biologikum profitieren.

Ein weiterer Ansatz der immunologischen Komponente ist die Gabe von Mepolizumab, einem Antikörper gegen Interleukin-5, um die Anzahl der eosinophilen Granulozyten im Serum und somit die eosinophile Entzündungsreaktion zu vermindern (54). 19 Prozent der in diese Arbeit eingeschlossenen Patienten erfüllten formal die Indikationskriterien für eine Therapie mit Mepolizumab.

Somit ergibt sich ein prozentualer Wert von insgesamt 48 Prozent der Patienten, welche von einer Antikörper-Therapie entweder mit Omalizumab oder Mepolizumab profitieren könnten. Weitere Studien werden notwendig sein, um die Kriterien für das Vorliegen eines ACO zu vereinheitlichen und um den klinischen Effekt von Omalizumab und Mepolizumab oder den weiteren neuen Biologika wie Dupilumab, einem Antikörper gegen IL-4 und IL-13, bei

Patienten mit ACO und eosinophiler COPD zu testen. Bei Patienten mit schwerer COPD und häufigen schweren Exazerbationen ist auf das Vorliegen von ACO-Kriterien im Sinne einer „treatable trait“ zu achten.

7 Zusammenfassung

Ziel der Arbeit war die Identifizierung von behandelbaren Eigenschaften von Patienten mit schwerster COPD. Die Hälfte der Patienten mit schwerer COPD leiden an kardiovaskulären Risikofaktoren wie Koronarer Herzkrankheit, arterielle Hypertonie oder Hypercholesterinämie, eine Therapie dieser Faktoren kann eine Prognoseverbesserung für die Patienten darstellen. Bei knapp der Hälfte der Patienten mit KHK wurde diese als Neudiagnose im Rahmen der präoperativen Diagnostik vor Lungentransplantation festgestellt.

Durch die Daten der Rechtsherzkatheteruntersuchung konnte festgestellt werden, dass 18 Prozent der Patienten die Kriterien einer pulmonal-arteriellen Hypertonie nach Nizza 2018 erfüllten, lediglich acht Prozent der Patienten mit pulmonaler Hypertonie waren bereits in medikamentöser Behandlung. Somit stellt sich der pulmonale Hypertonus als eine weitere identifizierbare und potenziell behandelbare Eigenschaft der Patienten dar.

Anhand der vorliegenden Arbeit wurde gezeigt, dass trotz optimaler Therapie der COPD rund zwei Drittel der Patienten an mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr erkranken. Als signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit unterschiedlicher Exazerbationsfrequenz konnte gezeigt werden, dass Patienten mit häufigen Exazerbationen auch häufig intensivmedizinisch sowie mit NIV-Beatmung behandelt werden müssen und somit sehr schwere Exazerbationen erleiden. Zudem wurde bei ungefähr der Hälfte der Patienten eine chronische Keimbesiedelung im Sputum festgestellt.

15 Prozent der Patienten erfüllten die Kriterien des Asthma-COPD-Overlap, einem Krankheitsbild mit Vorliegen von sowohl Asthma-, als auch COPD-Kriterien. Bei knapp mehr als der Hälfte der Patienten konnte ein positiver Allergie-Test (Prick-Test oder Nachweis von spezifischen IgE-Antikörpern) oder erhöhte Werte von eosinophilen Granulozyten nachgewiesen werden. Asthma-COPD-Overlap wird analog des Asthma-Stufenschemas therapiert, es ist gegebenenfalls eine Eskalationstherapie mit Biologika möglich.

Rund 30 Prozent der Patienten erfüllten die Indikationskriterien einer Therapie mit Omalizumab und könnten von einer Therapie mit dem IgE-Antikörper profitieren. Knapp 20 Prozent der Patienten erfüllten formal die Kriterien für eine Anti-IL-5-Therapie mit Mepolizumab, womit insgesamt ungefähr die Hälfte der in diese Dissertation eingeschlossenen Patienten von einer Biologika-Therapie mit beispielsweise Omalizumab oder Mepolizumab profitieren könnten.

Die Arbeit zeigte, dass eine gründliche Evaluation von Patienten mit schwerster COPD unter optimaler Therapie notwendig ist, um behandelbare Eigenschaften zu identifizieren und neue

Therapiemöglichkeiten einzuleiten. Weitere Studien müssen den Effekt der neuen Therapiemöglichkeiten mit Biologika untersuchen.

8 Abstract

The aim of the thesis was to identify treatable characteristics in patients with severe COPD. It could be shown that half of the patients with severe COPD suffer from cardiovascular risk factors such as coronary heart disease, arterial hypertension or hypercholesterolemia. Therapy for these factors can improve the prognosis for the patients. In almost 50 percent of the patients, coronary heart disease was established as a new diagnosis during the diagnostic work-up prior to lung transplantation.

The data from the right heart catheter examination showed that 18 percent of the patients met the criteria for pulmonary arterial hypertension according to Nice 2018, only eight percent of the patients with pulmonary hypertension were already being treated with a specific medication. Thus, pulmonary hypertension presents itself as another identifiable and potentially treatable patient characteristic.

Based on this thesis, it was shown that despite optimal therapy for COPD, around two thirds of patients suffer from more than 2 exacerbations per year. As a significant difference between patients with different exacerbation frequencies, it could be shown that patients with frequent exacerbations also frequently need intensive care and NIV ventilation and thus suffer from very severe exacerbations. In addition, chronic bacterial colonization was found in the sputum of about half of the patients.

Fifteen percent of patients met criteria for asthma-COPD overlap, a condition where both asthma and COPD criteria are present. A positive allergy test (prick test or detection of specific IgE antibodies) or increased values of eosinophilic granulocytes could be detected in just over half of the patients. Asthma-COPD overlap is treated in the same way as the asthma grading scheme; an escalation of the therapy with biologicals should be contemplated.

Around 30 percent of patients met the indication criteria for therapy with omalizumab and could benefit from therapy with the IgE antibody. Almost 20 percent of the patients formally met the criteria for anti-IL-5 therapy with mepolizumab, which means that around half of the patients included in this thesis could benefit from biological therapy.

The work showed that frequent evaluation of patients with severe COPD under optimal therapy is necessary to identify treatable characteristics and initiate new therapy options. Further studies need to examine the effect of the new therapy options with biologicals.

9 Anhang

Appendix 1: COPD-Assessment-Test (1, 63, 80)

Ihr Name:

Heutiges Datum:



Wie geht es Ihnen mit Ihrer COPD? Füllen Sie den COPD Assessment Test™ (CAT) aus!

Dieser Fragebogen wird Ihnen und Ihrem Arzt helfen, die Auswirkungen der COPD (chronisch obstruktive Lungenerkrankung) auf Ihr Wohlbefinden und Ihr tägliches Leben festzustellen. Ihre Antworten und das Test-Ergebnis können von Ihnen und Ihrem Arzt dazu verwendet werden, die Behandlung Ihrer COPD zu verbessern, damit Sie bestmöglich davon profitieren.

Bitte geben Sie für jede der folgenden Aussagen an, was derzeit am besten auf Sie zutrifft. Kreuzen Sie (X) in jeder Zeile bitte nur eine Möglichkeit an.

Beispiel: Ich bin sehr glücklich		0	X	2	3	4	5	Ich bin sehr traurig		PUNKTE
Ich huste nie	0	1	2	3	4	5	Ich huste ständig			
Ich bin überhaupt nicht verschleimt	0	1	2	3	4	5	Ich bin völlig verschleimt			
Ich spüre keinerlei Engegefühl in der Brust	0	1	2	3	4	5	Ich spüre ein sehr starkes Engegefühl in der Brust			
Wenn ich bergauf oder eine Treppe hinaufgehe, komme ich nicht außer Atem	0	1	2	3	4	5	Wenn ich bergauf oder eine Treppe hinaufgehe, komme ich sehr außer Atem			
Ich bin bei meinen häuslichen Aktivitäten nicht eingeschränkt	0	1	2	3	4	5	Ich bin bei meinen häuslichen Aktivitäten sehr stark eingeschränkt			
Ich habe keine Bedenken, trotz meiner Lungenerkrankung das Haus zu verlassen	0	1	2	3	4	5	Ich habe wegen meiner Lungenerkrankung große Bedenken, das Haus zu verlassen			
Ich schlafe tief und fest	0	1	2	3	4	5	Wegen meiner Lungenerkrankung schlafe ich nicht tief und fest			
Ich bin voller Energie	0	1	2	3	4	5	Ich habe überhaupt keine Energie			
SUMME										

Kriterium	Asthma	COPD	ACO	Bei ≥ 3 Kriterien wahrscheinlich Asthma	Bei ≥ 3 Kriterien wahrscheinlich COPD
Erkrankungsbeginn	normalerweise Jugend, aber Beginn zu jedem Alter möglich	normalerweise Erkrankungsbeginn >40 Jahre	normalerweise Erkrankungsbeginn >40 Jahre, aber möglicherweise Symptome in Jugend	<ul style="list-style-type: none"> Beginn vor dem 20. Lebensjahr 	<ul style="list-style-type: none"> Beginn nach dem 40. Lebensjahr
respiratorische Symptome	Symptome variieren, oft durch Emotionen oder Ereignisse getriggert	chronische kontinuierliche Symptome mit besseren und schlechteren Tagen	sehr variabel	<ul style="list-style-type: none"> Veränderung der Symptome über Minuten, Stunden, Tage Verschlechterung in der Nacht bzw. frühen Morgen durch Emotionen, Ereignisse oder Allergene getriggerte Symptome 	<ul style="list-style-type: none"> Symptompersistenz trotz Behandlung Gute und schlechte Tage, aber immer tagsüber Symptome chronischer Husten und Sputum, nicht in Bezug zu Triggerfaktoren
Lungenfunktion	aktuelle oder vergangene reversible Obstruktion, BD-Reversibilität	FEV1 wird durch Therapie gebessert, jedoch bleibt Tiffeneau $<0,7$	Obstruktion nicht vollständig reversibel, oft jedoch mit aktueller oder vergangener Reversibilität	<ul style="list-style-type: none"> reversible Obstruktion (Spirometrie, Peak flow) 	<ul style="list-style-type: none"> persistierende Obstruktion, Tiffeneau $<0,7$ nach BD
Lungenfunktion zwischen Auftreten der Symptome	kann normal sein	persistierende Obstruktion	persistierende Obstruktion	<ul style="list-style-type: none"> Lungenfunktion normal zwischen Symptomen 	<ul style="list-style-type: none"> Lungenfunktion abnormal zwischen den Symptomen
Vorgeschichte/Familiäre Vorgeschichte	viele Patienten haben Allergien und Asthma im Jugendalter, und/oder Asthma in Familie	Exposition von Noxen (Rauch)	oft ein diagnostiziertes Asthma (aktuell oder davor), Allergien und eine familiäre Asthma-Belastung, und/oder Exposition von Noxen	<ul style="list-style-type: none"> Bereits diagnostiziertes Asthma familiär aufgetretenes Asthma oder andere allergischen Erkrankungen (allerg.Rhinitis, Ekzem) 	<ul style="list-style-type: none"> bereits diagnostizierte COPD, chron. Bronchitis oder Emphysem Häufige Exposition von Risikofaktoren: Rauch, Biotankanlagen
Zeitverlauf	oft spontane Verbesserung oder durch Behandlung, kommt jedoch oft zu einer fixen Obstruktion	langsamer Verlauf über Jahre trotz Behandlung	Symptome sind teilweise aber signifikant durch die Behandlung reduziert, hohe Behandlungsintensität	<ul style="list-style-type: none"> keine Verschlechterung der Symptome, Symptome verändern sich saisonal oder von Jahr zu Jahr Verbessert sich spontan oder hat einen sofortigen Anspruch auf BD oder ICS-Behandlung über Wochen 	<ul style="list-style-type: none"> Symptome verschlechtern sich langsam (progressiver Verlauf über Jahre) schnellwirksame Bronchodilatator-Behandlung hat nur einen limitierten Effekt
Röntgen-Thorax	gewöhnlich normal	Lungenblähung und andere COPD-Zeichen	ähnlich der COPD-Zeichen	<ul style="list-style-type: none"> normal 	<ul style="list-style-type: none"> deutliche Lungenblähung
Exazerbationen	Exazerbationen bestehen, aber das Risiko kann durch Behandlung reduziert werden	Exazerbationen können durch Behandlung reduziert werden, Komorbiditäten führen zu Verschlechterung	Exazerbationen sind häufiger als bei COPD aber können durch Behandlung reduziert werden. Komorbiditäten führen zu Verschlechterung		
Atemwegsentzündung	eosinophile und/oder neutrophile Granulozyten	Neutrophile und/oder eosinophile Granulozyten im Sputum, Lymphozyten in den Atemwegen, können eine systemische Entzündung haben	eosinophile und/oder neutrophile Granulozyten im Sputum	Zählen Sie die angekreuzten Kästchen in jeder Spalte. Bei 3 oder mehr als 3 angekreuzten Kriterien entspricht es der Krankheit der jeweiligen Spalte. Bei ähnlicher Anzahl der angekreuzten Boxen sollte die Diagnose ACO gestellt werden.	

Appendix 2: ACO-Eigenschaften (41).

10 Literaturverzeichnis

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, And Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2021 Report). https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf 04.04.2021, 15:15
2. Adeloye, Davies; Chua, Stephen; Lee, Chinwei; Basquill, Catriona; Papan, Angeliki; Theodoratou, Evropi et al. (2015 Dec): Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. Scotland.
3. Global Burden Of Disease Study Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 385(9963): 117-71.
4. Rennard, Stephen I.; Vestbo, Jorgen (2006): COPD: the dangerous underestimate of 15%. In: *Lancet (London, England)* 367 (9518), S. 1216–1219. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68516-4.
5. Stoller JK et al.: Alpha1-Antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005; 365(9478): 2225-36
6. James C. Hogg, M.D., Fanny Chu, B.Sc., et al.: The Nature of Small-Airway Obstruction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2004; 350(26): 2645-53.
7. Sakao, Seiichiro; Voelkel, Norbert F.; Tatsumi, Koichiro (2014): The vascular bed in COPD: pulmonary hypertension and pulmonary vascular alterations. In: *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 23 (133), S. 350–355. DOI: 10.1183/09059180.00007913.
8. Kessler, R.; Partridge, M. R.; Miravittles, M.; Cazzola, M.; Vogelmeier, C.; Leynaud, D.; Ostinelli, J. (2011): Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. In: *The European respiratory journal* 37 (2), S. 264–272. DOI: 10.1183/09031936.00051110.
9. Spelta, Francesco; Fratta Pasini, A. M.; Cazzoletti, L.; Ferrari, M. (2018): Body weight and mortality in COPD: focus on the obesity paradox. In: *Eating and weight disorders : EWD* 23 (1), S. 15–22. DOI: 10.1007/s40519-017-0456-z.
10. Chen, Wenjia; Thomas, Jamie; Sadatsafavi, Mohsen; FitzGerald, J. Mark (2015 Aug): Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. England.
11. Wedzicha, Jadwiga A.; Seemungal, Terence A. R. (2007): COPD exacerbations: defining their cause and prevention. In: *Lancet (London, England)* 370 (9589), S. 786–796. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61382-8.

12. Rennard, Stephen I.; Vestbo, Jorgen (2006): COPD: the dangerous underestimate of 15%. In: *Lancet (London, England)* 367 (9518), S. 1216–1219. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68516-4.
13. McCarthy, Bernard; Casey, Dympna; Devane, Declan; Murphy, Kathy; Murphy, Edel; Lacasse, Yves (2015 Feb 23): Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. England.
14. Tomczyk, Sara; Bennett, Nancy M.; Stoecker, Charles; Gierke, Ryan; Moore, Matthew R.; Whitney, Cynthia G. et al. (2014): Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥ 65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). In: *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 63 (37), S. 822–825.
15. Poole, P. J.; Chacko, E.; Wood-Baker, R. W. B.; Cates, C. J. (2006 Jan 25): Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. England.
16. Woodhead, M.; Blasi, F.; Ewig, S.; Garau, J.; Huchon, G.; Ieven, M. et al. (2011): Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--full version. In: *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 17 Suppl 6, E1-59. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x.
17. White, A. J.; Gompertz, S.; Stockley, R. A. (2003): Chronic obstructive pulmonary disease. 6: The aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. In: *Thorax* 58 (1), S. 73–80. DOI: 10.1136/thorax.58.1.73.
18. Hoogendoorn, M.; Hoogenveen, R. T.; Rutten-van Molken, M. P.; Vestbo, J.; Feenstra, T. L. (2011): Case fatality of COPD exacerbations: a meta-analysis and statistical modelling approach. In: *The European respiratory journal* 37 (3), S. 508–515. DOI: 10.1183/09031936.00043710.
19. Seemungal, T. A.; Donaldson, G. C.; Paul, E. A.; Bestall, J. C.; Jeffries, D. J.; Wedzicha, J. A. (1998): Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 157 (5 Pt 1), S. 1418–1422. DOI: 10.1164/ajrccm.157.5.9709032.
20. Alvar Agusti, Elisabeth Bel, et al.: Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases. *European Respiratory Journal* Feb 2016, 47 (2) 410-419; DOI: 10.1183/13993003.01359-2015
21. Van Eerd EA, van der Meer RM, et al.: Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (8): CD010744.
22. Kew, Kayleigh M.; Mavergames, Chris; Walters, Julia A. E. (2013 Oct 15): Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. England.
23. Han, Jiangna; Dai, Lu; Zhong, Nanshan (2013 Apr 25): Indacaterol on dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. England.
24. Melani, Andrea S. (2015): Long-acting muscarinic antagonists. In: *Expert review of clinical pharmacology* 8 (4), S. 479–501. DOI: 10.1586/17512433.2015.1058154.

25. Disse, B.; Speck, G. A.; Rominger, K. L.; Witek, T. J., JR; Hammer, R. (1999): Tiotropium (Spiriva): mechanistical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. In: *Life sciences* 64 (6-7), S. 457–464. DOI: 10.1016/s0024-3205(98)00588-8.
26. Cazzola, Mario; Molimard, Mathieu (2010): The scientific rationale for combining long-acting beta2-agonists and muscarinic antagonists in COPD. In: *Pulmonary pharmacology & therapeutics* 23 (4), S. 257–267. DOI: 10.1016/j.pupt.2010.03.003.
27. Singh, D.; Brooks, J.; Hagan, G.; Cahn, A.; O'Connor, B. J. (2008): Superiority of "triple" therapy with salmeterol/fluticasone propionate and tiotropium bromide versus individual components in moderate to severe COPD. In: *Thorax* 63 (7), S. 592–598. DOI: 10.1136/thx.2007.087213.
28. Rabe, Klaus F. (2011): Update on roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. In: *British journal of pharmacology* 163 (1), S. 53–67. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01218.x.
29. Bakheit, Ahmed H. H.; Al-Hadiya, Badraddin M. H.; Abd-Elgalil, Ahmed A. (2014): Azithromycin. In: *Profiles of drug substances, excipients, and related methodology* 39, S. 1–40. DOI: 10.1016/B978-0-12-800173-8.00001-5.
30. Uzun, Sevim; Djamin, Remco S.; Kluytmans, Jan A J W; Mulder, Paul G. H.; van't Veer, Nils E.; Ermens, Anton A. M. et al. (2014): Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. In: *The Lancet. Respiratory medicine* 2 (5), S. 361–368. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70019-0.
31. Cranston, J. M.; Crockett, A. J.; Moss, J. R.; Alpers, J. H. (2005 Oct 19): Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. England.
32. Marin, Jose M.; Soriano, Joan B.; Carrizo, Santiago J.; Boldova, Ana; Celli, Bartolome R. (2010): Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 182 (3), S. 325–331. DOI: 10.1164/rccm.200912-1869OC.
33. Hajian, Bitá; Backer, Jan de; Sneyers, Claire; Ferreira, Francisca; Barboza, Katherine C.; Leemans, Glenn et al. (2017): Pathophysiological mechanism of long-term noninvasive ventilation in stable hypercapnic patients with COPD using functional respiratory imaging. In: *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 12, S. 2197–2205. DOI: 10.2147/COPD.S136412.
34. Washko GR, Fan VS, et al.: The effect of lung volume reduction surgery on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177(2): 164-9.
35. ISHLT: The International Society for Heart & Lung Transplantation (Internet). Slide Sets – Overall Lung Transplantation Statistics. <https://ishltregistries.org/registries/slides.asp> (aufgerufen am 03.10.2020, 14:16)

36. Sakao S, Voelkel NF, et al.: The vascular bed in COPD: pulmonary hypertension and pulmonary vascular alterations. *Eur Respir Rev* 2014; 23(133): 350-5.
37. Peinado VI, Pizarro S, et al.: Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest* 2008; 134(4): 808-14.
38. Nazzareno Galiè, Vallerie V. McLaughlin, Lewis J. Rubin, Gerald Simonneau: An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *European Respiratory Journal* Jan 2018, 1802148; DOI: 10.1183/13993003.02148-2018
39. Auszug aus ESC-Leitlinie,
https://leitlinien.dgk.org/files/12_2015_pocket_leitlinien_pulmonale_hypertonie.pdf,
abgerufen am 04.10.2020, 16:32
40. Minai, Omar A.; Chaouat, Ari; Adnot, Serge (2010): Pulmonary hypertension in COPD: epidemiology, significance, and management: pulmonary vascular disease: the global perspective. In: *Chest* 137 (6 Suppl), 39S-51S. DOI: 10.1378/chest.10-0087.
41. Global Initiative for Asthma (GINA) Report. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Update 2020. Aufgerufen über https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final-_wms.pdf zuletzt am 04.04.2021 um 16:28
42. Loftus, Patricia A.; Wise, Sarah K. (2016): Epidemiology of asthma. In: *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery* 24 (3), S. 245–249. DOI: 10.1097/MOO.0000000000000262.
43. Nunez, Alexa; Sarasate, Mikel; Loeb, Eduardo; Esquinas, Cristina; Miravittles, Marc; Barrecheguren, Miriam (2019): Practical Guide to the Identification and Diagnosis of Asthma-COPD Overlap (ACO). In: *COPD* 16 (1), S. 1–7. DOI: 10.1080/15412555.2019.1575802.
44. Sin, Don D.; Miravittles, Marc; Mannino, David M.; Soriano, Joan B.; Price, David; Celli, Bartolome R. et al. (2016): What is asthma-COPD overlap syndrome? Towards a consensus definition from a round table discussion. In: *The European respiratory journal* 48 (3), S. 664–673. DOI: 10.1183/13993003.00436-2016.
45. Inoue, Hiromasa; Nagase, Takahide; Morita, Satoshi; Yoshida, Atsushi; Jinnai, Tatsunori; Ichinose, Masakazu (2017): Prevalence and characteristics of asthma-COPD overlap syndrome identified by a stepwise approach. In: *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 12, S. 1803–1810. DOI: 10.2147/COPD.S133859.
46. Cosio, Borja G.; Soriano, Joan B.; López-Campos, Jose Luis; Calle-Rubio, Myriam; Soler-Cataluna, Juan José; de-Torres, Juan P. et al. (2016): Defining the Asthma-COPD Overlap Syndrome in a COPD Cohort. In: *Chest* 149 (1), S. 45–52. DOI: 10.1378/chest.15-1055.
47. Yeh, Jun-Jun; Wei, Yu-Feng; Lin, Cheng-Li; Hsu, Wu-Huei (2017): Association of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome with coronary artery

- disease, cardiac dysrhythmia and heart failure: a population-based retrospective cohort study. In: *BMJ open* 7 (10), e017657. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-017657.
48. Barrecheguren, Miriam; Roman-Rodriguez, Miguel; Miravittles, Marc (2015): Is a previous diagnosis of asthma a reliable criterion for asthma-COPD overlap syndrome in a patient with COPD? In: *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 10, S. 1745–1752. DOI: 10.2147/COPD.S87025.
 49. Gao, Jie; Zhou, Wutie; Chen, Bida; Lin, Weiming; Wu, Sifang; Wu, Feng (2017): Sputum cell count: biomarkers in the differentiation of asthma, COPD and asthma-COPD overlap. In: *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 12, S. 2703–2710. DOI: 10.2147/COPD.S142466.
 50. Chen, Feng-Jia; Huang, Xin-Yan; Liu, Yang-Li; Lin, Geng-Peng; Xie, Can-Mao (2016): Importance of fractional exhaled nitric oxide in the differentiation of asthma-COPD overlap syndrome, asthma, and COPD. In: *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 11, S. 2385–2390. DOI: 10.2147/COPD.S115378.
 51. Bafadhel, Mona; Pavord, Ian D.; Russell, Richard E. K. (2017): Eosinophils in COPD: just another biomarker? In: *The Lancet. Respiratory medicine* 5 (9), S. 747–759. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30217-5.
 52. Lee, Suh-Young; Park, Hye Yun; Kim, Eun Kyung; Lim, Seong Yong; Rhee, Chin Kook; Hwang, Yong Il et al. (2016): Combination therapy of inhaled steroids and long-acting beta2-agonists in asthma-COPD overlap syndrome. In: *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 11, S. 2797–2803. DOI: 10.2147/COPD.S114964.
 53. Gershon, Andrea S.; Campitelli, Michael A.; Croxford, Ruth; Stanbrook, Matthew B.; To, Teresa; Upshur, Ross et al. (2014): Combination long-acting beta-agonists and inhaled corticosteroids compared with long-acting beta-agonists alone in older adults with chronic obstructive pulmonary disease. In: *JAMA* 312 (11), S. 1114–1121. DOI: 10.1001/jama.2014.11432.
 54. Pavord, Ian D.; Chanez, Pascal; Criner, Gerard J.; Kerstjens, Huib A. M.; Korn, Stephanie; Lugogo, Njira et al. (2017): Mepolizumab for Eosinophilic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: *The New England journal of medicine* 377 (17), S. 1613–1629. DOI: 10.1056/NEJMoa1708208.
 55. Maltby, Steven; Gibson, Peter G.; Powell, Heather; McDonald, Vanessa M. (2017): Omalizumab Treatment Response in a Population With Severe Allergic Asthma and Overlapping COPD. In: *Chest* 151 (1), S. 78–89. DOI: 10.1016/j.chest.2016.09.035.
 56. Pavord, Ian D. (2018): Biologics and chronic obstructive pulmonary disease. In: *The Journal of allergy and clinical immunology* 141 (6), S. 1983–1991. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.04.020.
 57. Corren, Jonathan; Kavati, Abhishek; Ortiz, Benjamin; Colby, Jennifer A.; Ruiz, Kimberly; Maiese, Brett A. et al. (2017 Jul 1): Efficacy and safety of omalizumab in children and adolescents with moderate-to-severe asthma: A systematic literature review. United States.

58. Humbert, Marc; Taille, Camille; Mala, Laurence; Le Gros, Vincent; Just, Jocelyne; Molimard, Mathieu (2018): Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. In: *The European respiratory journal* 51 (5). DOI: 10.1183/13993003.02523-2017.
59. Poulakos, Mara N.; Cargill, Shawna M.; Waineo, Melissa F.; Wolford, Allen L., JR (2017): Mepolizumab for the treatment of severe eosinophilic asthma. In: *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists* 74 (13), S. 963–969. DOI: 10.2146/ajhp160291.
60. Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;9(9):CD010834. Veröffentlicht 2017 Sep 21. doi:10.1002/14651858.CD010834.pub3.
61. Ortega, Hector G.; Liu, Mark C.; Pavord, Ian D.; Brusselle, Guy G.; FitzGerald, J. Mark; Chetta, Alfredo et al. (2014): Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. In: *The New England journal of medicine* 371 (13), S. 1198–1207. DOI: 10.1056/NEJMoa1403290.
62. Bhatt SP, Dransfield MT: Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Transl Res* 2013; 162(4): 237-51.
63. Karloh M, Fleig Mayer A, et al.: The COPD Assessment Test: What do we know so far?: A systematic review and Meta-Analysis about clinical outcomes prediction and classification of patients into GOLD stages. *Chest* 2016; 149(2): 413-25.
64. Nishimura, Koichi; Izumi, Takateru; Tsukino, Mitsuhiro; Oga, Toru (2002): Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. In: *Chest* 121 (5), S. 1434–1440. DOI: 10.1378/chest.121.5.1434.
65. Guerra, Beniamino; Haile, Sarah R.; Lamprecht, Bernd; Ramirez, Ana S.; Martinez-Cambor, Pablo; Kaiser, Bernhard et al. (2018): Large-scale external validation and comparison of prognostic models: an application to chronic obstructive pulmonary disease. In: *BMC medicine* 16 (1), S. 33. DOI: 10.1186/s12916-018-1013-y.
66. Celli, Bartolome R.; Cote, Claudia G.; Marin, Jose M.; Casanova, Ciro; Montes de Oca, Maria; Mendez, Reina A. et al. (2004): The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. In: *The New England journal of medicine* 350 (10), S. 1005–1012. DOI: 10.1056/NEJMoa021322.
67. Auszug aus
<https://www.asthma.de/diagnose/feno-messung>; aufgerufen am 03.11.2020, 10:44.
68. Donohue, James F.; Herje, Nancy; Crater, Glenn; Rickard, Kathleen (2014): Characterization of airway inflammation in patients with COPD using fractional exhaled nitric oxide levels: a pilot study. In: *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 9, S. 745–751. DOI: 10.2147/COPD.S44552.
69. Dajczman E, Wardini R, Kasymjanova G, Préfontaine D, Baltzan MA, Wolkove N. Six minute walk distance is a predictor of survival in patients with chronic obstructive

pulmonary disease undergoing pulmonary rehabilitation. *Can Respir J*. 2015;22(4):225-229. doi:10.1155/2015/280187

70. Auszug aus

http://dgaki.de/wp-content/uploads/2010/05/Leitlinie_Hauttests-bei-Soforttypreaktionen2010.pdf, aufgerufen am 07.10.2020 um 18:02.

71. Auszug aus

<https://www.pei.de/DE/arzneimittel/allergene/pricktest/pricktest-node.html>, aufgerufen am 04.04.2021 um 17:33.

72. Guiot, Julien; Demarche, Sophie; Henket, Monique; Paulus, Virginie; Graff, Sophie; Schleich, Florence et al. (2017): Methodology for Sputum Induction and Laboratory Processing. In: *Journal of visualized experiments : JoVE* (130). DOI: 10.3791/56612.

73. Belda, J.; Leigh, R.; Parameswaran, K.; O'Byrne, P. M.; Sears, M. R.; Hargreave, F. E. (2000): Induced sputum cell counts in healthy adults. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 161 (2 Pt 1), S. 475–478. DOI: 10.1164/ajrccm.161.2.9903097.

74. Auszug aus

https://leitlinien.dgk.org/files/12_2015_pocket_leitlinien_pulmonale_hypertonie.pdf, aufgerufen am 03.11.2020 um 16:20

75. Auszug aus

https://leitlinien.dgk.org/files/2008_Leitlinie_Diagnostische_Herzkatheteruntersuchung.pdf, aufgerufen am 03.11.2020 um 17:47.

76. Zewari, S.; Vos, P.; van den Elshout, F.; Dekhuijzen, R.; Heijdra, Y. (2017): Obesity in COPD: Revealed and Unrevealed Issues. In: *COPD* 14 (6), S. 663–673. DOI: 10.1080/15412555.2017.1383978.

77. Dima, Efrosini; Kyriakoudi, Anna; Kaponi, Maria; Vasileiadis, Ioannis; Stamou, Panagiota; Koutsoukou, Antonia et al. (2019): The lung microbiome dynamics between stability and exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Current perspectives. In: *Respiratory medicine* 157, S. 1–6. DOI: 10.1016/j.rmed.2019.08.012.

78. Sposato, B.; Scalese, M.; Milanese, M.; Masieri, S.; Cavaliere, C.; Ricci, A.; Paggiaro, P. (2018): Should omalizumab be used in severe asthma/COPD overlap? In: *Journal of biological regulators and homeostatic agents* 32 (4), S. 755–761.

79. Samareh Fekri, Mitra; Torabi, Mehdi; Azizi Shoul, Sara; Mirzaee, Moghaddameh (2018): Prevalence and predictors associated with severe pulmonary hypertension in COPD. In: *The American journal of emergency medicine* 36 (2), S. 277–280. DOI: 10.1016/j.ajem.2017.08.014.

80. Auszug aus
<https://www.catestonline.org/patient-site-test-page-german-germany.html> , aufgerufen am 05.04.2021 um 17:26.
81. Auszug aus Nationaler Versorgungsleitlinie COPD 2021, 2. Auflage, Version 1, aufgerufen am 29.11.2021 um 15:36.
https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-003l_S3_COPD_2021-09.pdf
82. Auszug aus Nationaler Versorgungsleitlinie KHK 2019, aufgerufen am 29.11.2021 um 16:03. <https://www.leitlinien.de/themen/khk/5-auflage/kapitel-1>
83. Reed RM, Eberlein M, Girgis RE, Hashmi S, Iacono A, Jones S, Netzer G, Scharf S. Coronary artery disease is under-diagnosed and under-treated in advanced lung disease. *Am J Med.* 2012 Dec;125(12):1228.e13-1228.e22. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.05.018. Epub 2012 Sep 6. PMID: 22959785; PMCID: PMC3732035.
84. Müller, Tobias; Daher, Ayham: COPD und KHK: Mehr als ein additives Risiko. *Dtsch Arztebl* 2021; 118(7): [36]; DOI: 10.3238/PersPneumo.2021.02.19.08
85. Rabe KF, Hurst JR, Suissa S.: Cardiovascular disease and COPD: dangerous liaisons? *Eur Respir Rev.* 2018 Oct 3;27(149):180057. doi: 10.1183/16000617.0057-2018. Erratum in: *Eur Respir Rev.* 2018 Nov 21;27(150): PMID: 30282634.
86. Hawkins NM, Huang Z, Pieper KS, et al. Chronic obstructive pulmonary disease is an independent predictor of death but not atherosclerotic events in patients with myocardial infarction: analysis of the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *Eur J Heart Fail.* 2009;11(3):292-298. doi:10.1093/eurjhf/hfp001

11 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Klassifikation der Schweregrade der COPD.....	10
Abbildung 2: Definition und Einteilung der COPD-Schweregrade nach GOLD.....	11
Abbildung 3: Stufenschema nach der deutschen Asthma-Leitlinie.....	19
Abbildung 4: Vergleich COPD und Asthma.....	20
Abbildung 5: ACO-Kriterien nach Sin et al.....	21
Abbildung 6: Einschluss- und Ausschlusskriterien der Studie.....	26
Abbildung 7: Ermittlung des BODE-Index.....	29
Abbildung 8: Charakteristika der Patienten.....	33
Abbildung 9: Einteilung der Patienten anhand des BMI.....	34
Abbildung 10: Diagramm BMI.....	34
Abbildung 11: Therapieüberblick der Patienten.....	35
Abbildung 12: Therapieüberblick der Patienten als Diagramm.....	35
Abbildung 13: Ergebnisse der Lungenfunktion.....	36
Abbildung 14: mMRC-Ergebnis.....	37
Abbildung 15: Ergebnis BODE-Index und 6-Minuten-Gehtest.....	37
Abbildung 16: CAT-Ergebnis.....	38
Abbildung 17: Impfstatus der Patienten.....	38
Abbildung 18: Komorbiditäten der Patienten.....	39
Abbildung 19: Hypercholesterinämie bei COPD-Patienten.....	39
Abbildung 20: Parameter der Rechtsherzkatheteruntersuchung.....	40
Abbildung 21: Keimnachweis im nicht-induzierten Sputum: Häufige Erreger.....	41
Abbildung 22: Risiken des induzierte Sputum.....	42
Abbildung 23: Keimnachweis induziertes Sputum.....	43
Abbildung 24: Zytologische Untersuchung des induzierten Sputums.....	43
Abbildung 25: Korrelation Blut- und Sputum-Eosinophile.....	44
Abbildung 26: Exazerbationen der COPD-Patienten.....	44
Abbildung 27: Vergleich Häufigexazerbierer vs. Wenigexazerbierer.....	45
Abbildung 28: Kriterien einer allergischen Sensibilisierung bei Patienten mit COPD.....	46
Abbildung 29: ACO-Kriterien nach Sin et al.....	47
Abbildung 30: Ergebnisse der Patienten mit ACO-Kriterien.....	48
Abbildung 31: Omalizumab- und Mepolizumab-Kriterien.....	49

Appendix-Verzeichnis

Appendix 1: COPD-Assessment-Test.....	59
Appendix 2: ACO-Eigenschaften.....	60

12 Abkürzungen

Abb.:	Abbildung
ACO:	Asthma-COPD-Overlap
BDR:	Bronchodilator response, FEV1-Verbesserung nach Broncholyse
BMI:	Body-Mass-Index
BORG:	Atemnotempfinden, erfasst anhand der BORG-Skala
CAT:	COPD-Assessment-Test
CO ₂ :	Kohlendioxid
COPD:	Chronic obstructive pulmonary disease
FeNO:	fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid
FEV ₁ :	forciertes expiratorisches Volumen in der ersten Sekunde
GOLD:	Global initiative for chronic obstructive lung disease
ICS:	inhalative Kortikosteroide
ICU:	intensive care unit, Intensivstation
LABA:	long-acting-beta-2-Agonists
LAMA:	long-acting-muscarinic-Antagonists
mMRC:	modified Medical Research Council
mPAP:	mittlerer pulmonal-arterieller Druck
NIV:	nicht-invasive Beatmung
O ₂ :	Sauerstoff
p.i.:	per inhalationem
p.o.:	per os
ppb:	parts per billion
pCO ₂ :	Kohlendioxidpartialdruck
PH:	pulmonale Hypertonie
pO ₂ :	Sauerstoffpartialdruck
ppb:	parts per billion, Einheit des fraktionierten exhalierenden Stickstoffmonoxids
SABA	short-acting-beta-2-Agonists
SaO ₂ :	Arterielle Sauerstoffsättigung
WU:	Wood Units




13 Danksagung

Allen voran möchte ich Herrn Professor Dr. med. Claus Neurohr für seine Unterstützung und geduldige Beratung bei der Erstellung dieser Dissertation danken.

Frau Dr. med. Sandhya Matthes danke ich herzlichst für die Unterstützung und Hilfe bei der Umsetzung des Projektes und bei der Erstellung der Arbeit.

Ebenso möchte ich allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der pulmologischen Abteilung des Klinikums Großhadern danken, die mir bei Problemen oder organisatorischen Fragen stets zur Seite gestanden sind.

14 Affidavit

	LUDWIG- MAXIMILIANS- UNIVERSITÄT MÜNCHEN	Promotionsbüro Medizinische Fakultät		
Eidesstattliche Versicherung				

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Phänotypische Charakterisierung von Patienten mit schwerer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) und Identifizierung von behandelbaren Eigenschaften

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Würzburg, 27.07.2023

Ort, Datum

Jakob Stadler

Unterschrift Doktorand

15 Publikationsliste

Asthma features in severe COPD: Identifying treatable traits

Sandhya Matthes, **Jakob Stadler**, Jürgen Barton, Gabriela Leuschner, Dieter Munker, Paola Arnold, Heidrun Villena-Hermoza, Marion Frankenberger, Philipp Probst, Andrea Koch, Nikolaus Kneidinger, Katrin Milger, Jürgen Behr, Claus Neurohr.

In: Respiratory medicine 145, S. 89–94. (2018)

DOI: 10.1016/j.rmed.2018.10.027.