

Aus dem Bereich Experimentelle Pneumologie  
Klinische Medizin der Medizinischen Fakultät  
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

**Komorbiditäten und medikamentöse Verordnungen bei COPD im Saarland und  
Rheinland-Pfalz**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät**

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2019

vorgelegt von Friederike Kim Kunze

geb. am 08.04.1991 in Preetz i.H.

## Kolloquiumsvermerk

Tag der Promotion: 26.02.2021

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter: Prof. Dr. Thai Dinh

Prof. Dr. Hans-Joachim Schäfers

Prof. Dr. Veit Flockerzi

## **Inhaltsverzeichnis**

1. Zusammenfassung/Abstract	5
2. Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)	7
2.1. Definition	7
2.2. Pathogenese	7
2.3. Klinik	9
2.4. Diagnostik	10
2.5. Therapie	12
2.6. Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit	14
3. Komorbiditäten der COPD	16
3.1. Herz-Kreislauf-Erkrankungen	16
3.1.1. Herzinsuffizienz	16
3.1.2. Herzrhythmusstörungen	19
3.1.3. Ischämische Herzkrankheit	20
3.1.4. Herzklappenerkrankungen	22
3.1.5. Arterielle Hypertonie	23
3.1.6. Schlaganfall	25
3.1.7. Thrombose	26
3.1.8. Periphere arterielle Verschlusskrankheit	27
3.2. Lungenerkrankungen	29
3.2.1. Tuberkulose	29
3.2.2. Pneumonie	30
3.2.3. Schlafapnoe	31
3.2.4. Lungenembolie	33
3.2.5. Pulmonale Hypertonie	34

3.2.6. Neoplasien der Lunge	35
3.3. Metabolische Erkrankungen	36
3.3.1. Diabetes mellitus	36
3.3.2. Osteoporose	39
3.3.3. Hyperlipoproteinämie	40
3.3.4. Kachexie	42
3.4. Psychische Erkrankungen	44
3.4.1. Depression	44
3.4.2. Demenz	45
4. Material und Methodik	47
4.1. Beschreibung der Daten	47
4.2. Vorgehen bei der Auswertung	48
5. Ergebnisse	50
5.1. Herz-Kreislauf-Erkrankungen	52
5.2. Lungenerkrankungen	57
5.3. Metabolische und psychische Erkrankungen	61
5.4. Odds ratios der Komorbiditäten von COPD	64
5.5. Medikamentöse Verordnungen	67
6. Diskussion	74
6.1. Stärken der Studie	74
6.2. Schwächen der Studie	75
6.3. Interpretation der Ergebnisse	76
7. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	81
8. Literaturverzeichnis	82
9. Dank	90



## 1. Zusammenfassung

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist durch eine nicht-reversible Obstruktion der Atemwege und der Bildung eines Emphysems charakterisiert [1]. Einer der wichtigsten Risikofaktoren der Entstehung einer COPD ist das Rauchen [2]. Die auftretenden Symptome beinhalten meist Atemnot, Engegefühl in der Brust, pfeifende Atmung, Husten und Auswurf [3]. Eine Einteilung des Schweregrades erfolgt nach Messung der Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>-Wert) im Verhältnis zur funktionellen Vitalkapazität (FVC) [1]. Zur Therapie werden  $\beta$ 2-Sympathomimetika, Anticholinergika, Methylxanthine, Kortikosteroide sowie Kombinationspräparate eingesetzt [2].

In der vorliegenden Arbeit wurden die Komorbiditäten der COPD anhand von anonymisierten Patientendaten der Kassenärztlichen Vereinigung sowie der AOK Saarland mittels Auswertung der ICD-10-Codes statistisch untersucht. Die berücksichtigten Herz-Kreislauf-Erkrankungen waren Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen, ischämische Herzkrankheit, Herzklappenerkrankungen, arterielle Hypertonie, Schlaganfall, Thrombose sowie periphere arterielle Verschlusskrankheit. Weiter wurden zusätzlich auftretende Lungenerkrankungen, also Tuberkulose, Pneumonie, Schlafapnoe, Lungenembolie, pulmonale Hypertonie und Neoplasien der Lunge betrachtet. Auch der Zusammenhang mit metabolischen (Diabetes mellitus, Osteoporose, Hyperlipoproteinämie, Kachexie) und psychischen Erkrankungen (Depression, Demenz) wurde untersucht.

Anschließend wurde die medikamentöse Therapie dieser Patienten analysiert.

Bei vielen Komorbiditäten zeigte sich ein ähnliches Verteilungsmuster. So waren häufige Erkrankungen in der Allgemeinbevölkerung auch häufige Komorbiditäten in den untersuchten Daten, ältere Patienten waren eher von Komorbiditäten betroffen als jüngere und die auftretenden Komorbiditäten geschlechterspezifisch nach den Risikofaktoren für die jeweilige Erkrankung verteilt. Es gab aber auch Abweichungen von diesen Verteilungsmustern. Pulmonale Komorbiditäten wurden selten codiert. Pneumonien waren bei jüngeren Patienten prozentual häufiger als bei älteren. Kachexie wurde sehr selten verschlüsselt. Über den betrachteten Zeitraum nahmen Tuberkuloseerkrankungen ab, aber Neoplasien der Lunge zu. Die ermittelte odds ratio lag für alle Komorbiditäten über 1, was auf ein erhöhtes Risiko für deren Auftreten hinweist.

Die Therapie der Patienten mit COPD im Saarland ist tendenziell leitliniengerecht, mit der Einschränkung, dass bei vielen Patienten die Lungenfunktion nicht codiert wurde.

## 1. Abstract

The chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by a non-reversible obstruction of the airways and development of an emphysema [1]. One of the main risk factors for developing COPD is smoking [2]. Symptoms are mostly shortness of breath, wheezing, coughing and expectoration [3]. The severity of the illness is classified by measuring the one-second-capacity (FEV<sub>1</sub>) in relation to the functional vital capacity (FVC) [1]. In treatment,  $\beta$ 2-sympathomimetics, anticholinergic, methylxanthine, corticosteroids are used as well as combinations of the above [2].

In this paper the statistical relation between the comorbidities of COPD were researched using anonymized patient data of the Kassenärztliche Vereinigung as well as AOK Saarland ICD-10-codes. The cardiovascular diseases included in the study were heart failure, cardiac arrhythmia, heart valve defect, high blood pressure, stroke, thrombosis and arterial occlusive disease. The pulmonary diseases were tuberculosis, pneumonia, sleep apnoea, pulmonary embolism, pulmonary hypertension and neoplasma of the lung. The correlation with metabolic diseases, such as diabetes mellitus, osteoporosis, hyperlipoproteinemia, cachexia and psychic diseases, such as depression, dementia was also investigated.

This was followed by an analysis of the drug therapy of this patients.

Most comorbidities showed a similar distribution pattern, meaning that common diseases in the general population were common comorbidities in the patient data. Older patients were more likely affected by a comorbidity than younger patients and the occurring genderspecific comorbidities were allocated accordingly to known risk factors of respective illnesses. However, there were deviations from these patterns. Pulmonary comorbidities were coded infrequently. Pneumonia was proportionally more common with younger patients than older ones. Cachexia was coded very rarely. Over the examined period there were increasingly less patients with tuberculosis, but increasingly more patients with neoplasma of the lung.

The odds ratio of all the comorbidities was over 1, which means an increased risk of developing a comorbidity.

Treatment of COPD in the Saarland is tending to be in accordance with standard national guidelines, with the limitation that many of patients were not coded with their lung function test.

## **2. Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)**

### **2.1. Definition**

Die *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) definiert die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) als eine verhinderbare und behandelbare Erkrankung, die durch eine nicht vollständig reversible, progrediente Atemwegsobstruktion und überschießende Entzündung der Atemwege auf inhalative Noxen charakterisiert ist. Exazerbationen und Komorbiditäten tragen zu der Schwere der Erkrankung bei dem einzelnen Patienten bei [1].

Dieser Definition schließt sich die Deutsche Atemwegsliga und die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin an [2].

Dabei betrifft die COPD nicht nur die Lunge allein, sondern ist mit multiplen Komorbiditäten verknüpft. Dies beeinflusst sowohl die Therapie als auch die Prognose der Patienten [4].

Es gibt zum Zeitpunkt der Recherche keine statistischen Erhebungen, wie viele Patienten in Deutschland an einer COPD erkrankt sind. Auch aus der Todesstatistik lassen sich zur Mortalität keine sicheren Zahlen erheben. Weltweit ist die COPD auf Platz vier der Todesursachen angesiedelt, bis 2020 wird sie auf den dritten Platz vorrücken. Damit ergibt sich die große sozioökonomische Bedeutung dieser Erkrankung. Laut Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin werden die durchschnittlichen Kosten pro Patient auf 3027€ pro Jahr geschätzt [2].

### **2.2. Pathogenese**

Die Atemwegsobstruktion wird durch zwei Pathomechanismen verursacht. Zum einen verengen sich die kleinen Atemwege, zum anderen wird das Lungengewebe zerstört und es bildet sich ein Emphysem [1]. Dabei geht die Atemwegsobstruktion dem Emphysem voraus. [5]

Bei Patienten mit COPD kann man ein typisches Entzündungsmuster durch schädigende Noxen (z.B. Zigarettenrauch, Abgase, Verbrennungsrauch) feststellen. Diese Patienten weisen im Gegensatz zu Rauchern ohne COPD eine verstärkte Immunantwort auf die Noxen auf. Dabei findet man eine erhöhte Zahl an Makrophagen, T-Lymphozyten, B-Lymphozyten und neutrophilen Granulozyten im Lungengewebe. Durch die Inhalation von Zigarettenrauch oder anderen irritierenden Substanzen kommt es zu einer Aktivierung der Makrophagen

sowie der Epithelzellen der Atemwege. Diese senden Lipidmediatoren, Zytokine, Chemokine und Wachstumsfaktoren aus, die wiederum die weitere Entzündungskaskade aktivieren und zu einem Umbau des Lungenparenchyms führen. Ferner liegt eine Aktivierung sowohl des angeborenen als auch des erworbenen Immunsystems vor. Dies führt zur Produktion von entzündungsfördernden Mediatoren durch dendritische Zellen, die dadurch diese Immunsysteme miteinander verbinden. Zusätzlich kommt es zur Bildung von freien Sauerstoffradikalen und damit zu oxidativem Stress, der die Entzündung weiter anfacht. Dabei entsteht insgesamt eine sich selbst unterhaltende Entzündung, da diese auch bei Beendigung der Noxenexposition weiter fortbesteht. Es wird vermutet, dass dies durch T-Gedächtniszellen, bakterielle Besiedelung oder Autoimmunprozesse hervorgerufen wird. [6]

Durch die Entzündungsreaktion kommt es neben einer Einwanderung von Entzündungszellen in die Atemwegswand zu einer vermehrten Schleimsezernierung in das Lumen der Atemwege. Daraufhin werden Reparaturmechanismen angestoßen, die zu einer Verdickung der Atemwegswände und damit zu weiterer Verlegung der Atemwege führen. [7]

Von den entzündlichen Mechanismen sind jedoch nicht nur das Lungengewebe und die Atemwege betroffen. Auch im Blut kann man bei Patienten mit COPD erhöhte Entzündungswerte, wie zum Beispiel Interleukine, C-reaktives Protein (CRP), Fibrinogen, aktivierte Lymphozyten und Tumornekrosefaktor alpha feststellen [8].

Verschiedene Faktoren scheinen die systemische Manifestation der COPD zu beeinflussen, besonders die systemische Entzündung, Hypoxie, physische Inaktivität und Kortikosteroide. Neben dem Nachweis von erhöhten Entzündungsparametern im Blut (s.o.), kann auch die raschere Lungenalterung und dadurch auftretender oxidativer Stress eine Rolle bei der systemischen Entzündung spielen. Die Verbindung der verschiedenen Komorbiditäten ist bisher unklar. Allerdings war bei verschiedenen Erkrankungen (z.B. Diabetes mellitus, Bluthochdruck und Osteoporose) das Vorliegen einer systemischen Entzündungsreaktion häufiger. Die Rolle der Hypoxie scheint eher klein zu sein, da in Studien kein Zusammenhang mit dem Schweregrad der Erkrankung nachgewiesen werden konnte. Patienten mit COPD sind im Vergleich zu Gleichaltrigen physisch eher inaktiv und haben deswegen einen Muskelschwund. Diesem kann durch Training vorgebeugt werden. Zusätzlich führen Kortikosteroide, die bei vielen Patienten eingesetzt werden, auch zu Muskelschwund und damit zu einer Verschlechterung der muskulären Situation. [9]

Verschiedene Gene wurden in Studien mit einer erhöhten Anfälligkeit für COPD assoziiert. Dabei konnte eine multigenetische Beeinflussung der Erkrankung durch die Gene EPHX1, GST, MMP12, TGFB1, HHIP, FAM13A und SERPINE2 festgestellt werden. Der Genlocus CHRNA3/5 scheint nicht nur die Anfälligkeit für COPD, sondern auch für den Nikotinabusus

und Lungenkarzinome zu beeinflussen. Die Bildung eines Emphysems wird mit BICD1 assoziiert. Insgesamt scheint eine genetische Prädisposition der COPD vorzuliegen, die Erkrankung wird aber auch durch das individuelle Rauchverhalten des Patienten und seine Komorbiditäten bedingt [10].

Neben der Genetik wurden verschiedene andere Risikofaktoren mit einer Erkrankung in Zusammenhang gebracht. Dazu gehören vor allem inhalativer Tabakkonsum, berufsbedingte Stäube, allgemeine Umweltverschmutzung, bronchiale Hyperreagibilität, Störung des Lungenwachstums und häufige Atemwegsinfektionen in der Kindheit [2]. Nichtraucher erkranken an einer COPD nur in 4%, Raucher fünfmal häufiger, also in 20% der Fälle. Zusätzlich konnten Verbindungen zu Asthma, Tuberkulose und Luftverschmutzung durch Abgase hergestellt werden [11].

### **2.3. Klinik**

In einer europäischen Studie wurden die häufigsten Symptome von Patienten mit COPD erfragt. Dabei wurde von den Probanden Luftnot am häufigsten genannt, außerdem noch Engegefühl der Brust, pfeifende Atmung, Husten und Auswurf. Meist treten die Symptome ein bis drei Tage pro Woche auf. Etwa die Hälfte der Probanden gab an, dass die Symptome jahreszeitlich variieren und meist im Winter schlimmer sind. Insgesamt seien die Symptome, vor allem die Luftnot, morgens am schlimmsten. Die Symptomatik ist bei den einzelnen Patienten variabel und je schwankender die Stärke, desto mehr Einfluss haben sie auf die physische Aktivität des Patienten [3].

Laut Leitlinie können folgende Befunde in der körperlichen Untersuchung den Verdacht einer COPD erhärten: „Zeichen der chronischen Lungenüberblähung mit abgeschwächtem Atemgeräusch, leisen Herztönen, Fassthorax und inspiratorischen Einziehungen im Bereich der Flanken, pfeifende Atemgeräusche insbesondere bei forcierter Expiration, Zeichen der Sekretansammlung im Aushusterversuch, zentrale Zyanose, Konzentrationsschwäche und verminderte Vigilanz, Gewichtsverlust, periphere Ödeme, indirekte Zeichen der pulmonalen Hypertonie mit präkordialen Pulsationen, betontem Pulmonalklappenschlusston, einer Tricuspidalklappeninsuffizienz mit einem Systolikum über dem 3. bzw. 4. ICR rechts parasternal.“ [2]

In Untersuchungen werden verschiedene Einteilungen der COPD in Phänotypen vorgeschlagen. Allerdings ist es oft schwierig, die Patienten genau einem Typen zuzuordnen. Deswegen kann die COPD als ein Syndrom begriffen werden, das verschiedenste Ausprägungen besitzt [12].

## 2.4. Diagnostik

Um die Diagnose COPD zu stellen, sollten zuerst die Anamnese sowie die Symptome und Untersuchungsergebnisse beachtet werden. Als spezifische Untersuchung schließt sich daran eine Spirometrie an. Je nach spirometrischem Ergebnis und Symptomatik können weitere Untersuchungen wie die Ganzkörperplethysmographie, Blutgasanalyse, CO-Diffusionskapazität, Belastungstests, Röntgen-Thorax-Aufnahme oder Computertomographie durchgeführt werden [2].

Wichtigste Diagnostik ist die Spirometrie, da allein mit ihr eine Atemwegsobstruktion festgestellt werden kann. Zur Einteilung in die verschiedenen Stadien wird von der GOLD eine Bestimmung der Einsekundenkapazität ( $FEV_1$ ) im Verhältnis zur funktionellen Vitalkapazität (FVC) empfohlen. Ab einer Reduktion der  $FEV_1/FVC$  auf unter 0,7 ist die Atemwegsobstruktion bestätigt [1].

GOLD 1	Leicht	$FEV_1 \geq 80\%$
GOLD 2	Moderat	$50\% \geq FEV_1 < 80\%$
GOLD 3	Schwer	$30\% \geq FEV_1 < 50\%$
GOLD 4	Sehr schwer	$FEV_1 < 30\%$

Tab. 2.1 [1]

In der neuen Leitlinie von 2018 wird die Einteilung der COPD auch nach Exazerbationsrisiko und Symptomen unterteilt. Die Symptome werden anhand von Fragebögen quantifiziert und es ergeben sich die Gruppen A, B, C und D. Dabei steht die Gruppe A für eine geringe Symptomatik und ein geringes Exazerbationsrisiko, die Gruppe D für eine schwere Symptomatik und ein hohes Exazerbationsrisiko. [13]

Exazerbationen		
$\geq 2$ oder 1 mit Krankenhausbehandlung	GOLD C	GOLD D
$\leq 1$ ambulant behandelt	GOLD A	GOLD B
	Geringe Symptomatik	Schwere Symptomatik

Tab. 2.2. [13]

Zur Diskussion steht auch  $FEV_1/FVC$  (Einsekundenkapazität zu funktioneller Vitalkapazität) durch  $FEV_1/FEV_6$ , also das Verhältnis von Einsekunden- zu Sechsekundenkapazität zu ersetzen. Dies könnte die Erkrankungsschwere besser abbilden [14].

Um eine Abgrenzung zu einer Asthmaerkrankung zu treffen, kann die Messung nach Gabe von Bronchodilatoren durchgeführt werden. Wenn die Atemwegsobstruktion um mehr als 15% zurückgeht, kann man von einer Reversibilität ausgehen. Statt Bronchodilatoren können auch Glukokortikoide eingesetzt werden. Zusätzlich kann die CO-Diffusionskapazität bestimmt werden. Diese gibt Hinweise auf ein Emphysem. Auch kann man eine Blutgasanalyse und Belastungstests durchführen, allerdings geben diese nur Hinweise zur Diagnostik und keine klare Diagnosen [2].

Bei älteren Patienten gibt es einige Schwierigkeiten während der Diagnostik, die beachtet werden müssen. So können mit zunehmendem Alter physiologische Veränderungen auftreten, die einer obstruktiven Lungenerkrankung ähneln. Häufig liegen keine angemessenen Referenzwerte vor, da nur wenig Studien Probanden einschließen, die älter als 65 Jahre sind. Dies kann zu einer falschen Diagnose führen. Außerdem müssen bei älteren Patienten häufig mehr Wiederholungen der Messungen erfolgen, um eine valide Aussage treffen zu können. Das bedeutet einen höheren Zeitaufwand. Zudem können ältere Patienten teilweise die unnatürlichen und anstrengenden Atmungsmanöver nicht so gut ausführen, wie es jüngere Menschen können [15].

Fragebögen können bei Symptomen hilfreich sein, die der Patient bisher nicht bewusst wahrgenommen hat [16]. Diese können auch Hinweise über zukünftige Schwere der Atemwegsobstruktion treffen [17].

Bildgebend benutzt man die Röntgen-Thorax-Aufnahme und die Computertomographie.

Eine Röntgen-Thorax-Aufnahme kann helfen ein Emphysem zu identifizieren und Komorbiditäten wie beispielsweise das Lungenkarzinom auszuschließen [2].

In verschiedenen Studien wurde der Nutzen und die Anwendung der Computertomographie untersucht. Dabei wurden spezielle Software-Programme benutzt, um die Erkrankungsschwere und die Lokalisation des betroffenen Lungengewebes festzustellen [18] [19] [20] [21]. In der Leitlinie zur COPD wurde die Computertomographie nur Patienten, bei denen bereits ein Emphysem vorliegt, empfohlen. Ansonsten wird keine Bildgebung per Computertomographie empfohlen [2].

Laborchemische Marker der systemischen Entzündung im Blut können bestimmt werden. Dabei wurden unterschiedliche Parameter für den Nutzen in der Diagnostik diskutiert, unter anderem C-reaktives Protein, Fibrinogen, CCL-18 und Interleukine [22] [23]. Die Höhe des C-reaktiven Proteins scheint mit dem Schweregrad der COPD zu korrelieren [24].

Eine allergologische Untersuchung des Patienten ist sinnvoll, da eine Überlappung der Pathophysiologie und Symptomatik von COPD und Asthma im Sinne eines Asthma-COPD-Overlap-Syndroms vorliegen kann [25].

Zusätzlich sollte während der Diagnostik auf mögliche Komorbiditäten geachtet werden. Dazu gehört eine gründliche körperliche Untersuchung des Patienten von Kopf bis Fuß und weitere apparative Untersuchungen entsprechend der Beschwerden des Patienten. So sollte beispielsweise eine Röntgen-Thoraxaufnahme, ein Elektrokardiogramm und eine Echokardiographie zum Ausschluss von kardialen Erkrankungen durchgeführt werden. Auch sollten der Body-Mass-Index und Gewichtsveränderungen erhoben und dokumentiert werden [16].

Differenzialdiagnostisch sollten folgende Erkrankungen ausgeschlossen werden: Asthma, chronische Herzinsuffizienz, Bronchiektasen, Tuberkulose, konstriktive Bronchiolitis, diffuse Panbronchiolitis, Lungenkarzinom und eine Struma [17]. Außerdem muss man noch den chronischen Husten durch einen gastroösophagealen Reflux oder eine chronische Rhinosinusitis bedenken [2]. Bei allen Patienten sollte vor der Diagnosestellung ein alpha1-Antitrypsinmangel ausgeschlossen werden, da dies eine genetische Prädisposition für ein Emphysem darstellt [17].

Die Unterscheidung zum Asthma ist insbesondere bei älteren Patienten schwierig. Denn durch langbestehendes Asthma kann es zu Umbauvorgängen der Atemwege und damit zu einer Atemwegsobstruktion kommen. Außerdem muss ein spät einsetzendes Asthma abgegrenzt werden [15].

## **2.5. Therapie**

Die Therapie wird in Prävention, medikamentöse Behandlung, nicht-medikamentöse Behandlung und apparative bzw. operative Behandlung unterschieden. Bei der Prävention spielt die Nikotinkarenz im Sinne einer Raucherentwöhnung eine große Rolle. Außerdem sollten Patienten mit COPD gegen Influenza geimpft werden und bei Schweregrad GOLD 3 und 4 eine Influenzaphylaxe mit Neuramidasehemmern bei Kontakt zu Influenzainfizierten erhalten. Eine Pneumokokkenimpfung wird älteren Patienten empfohlen [2].

Die medikamentöse Therapie erfolgt leitliniengerecht nach einem Stufenschema [2].

Schweregrad	I: leicht	II: mittel	III: schwer	IV: sehr schwer
Charakteristika	<ul style="list-style-type: none"> <li>· FEV<sub>1</sub>/VC &lt; 70%</li> <li>· FEV<sub>1</sub> ≥ 80%</li> <li>· mit/ohne Symptomatik</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· FEV<sub>1</sub>/VC &lt; 70%</li> <li>· 50% ≤ FEV<sub>1</sub> &lt; 80%</li> <li>· mit/ohne Symptomatik</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· FEV<sub>1</sub>/VC &lt; 70%</li> <li>· 30% &lt; FEV<sub>1</sub> &lt; 50%</li> <li>· mit/ohne Symptomatik</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· FEV<sub>1</sub>/VC &lt; 70%</li> <li>· FEV<sub>1</sub> ≤ 30% oder</li> <li>· FEV<sub>1</sub> &lt; 50% und chronische respiratorische Insuffizienz, Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz</li> </ul>
Vermeidung von Risikofaktoren, Grippe- und Pneumokokken-Schutzimpfung. Zusätzlich bei Bedarf kurzwirksamer Bronchodilatator.				
Zusätzlich Dauertherapie mit einem oder mehreren langwirksamen Bronchodilatoren, Rehabilitation.				
Zusätzlich inhalative Glukokortikoide bei wiederkehrenden Exazerbationen.				
Zusätzlich Langzeitsauerstofftherapie bei respiratorischer Insuffizienz. Prüfen, ob chirurgische Behandlung angezeigt ist.				

Abb.2.1 [2]

Die medikamentöse Therapie zielt auf eine Besserung der Symptomatik ab, eine Lungenfunktionsverbesserung kann meist nicht erreicht werden. Bei allen inhalativen Medikamenten muss die Inhalation mit den Patienten geübt werden, um eine gute Applikation sicherzustellen [2].

Unter dem Überbegriff „Bronchodilatoren“ werden Anticholinergika, β<sub>2</sub>-Sympathomimetika, Methylxanthine sowie Kombinationspräparate zusammengefasst. Sie alle wirken, wie der Name schon sagt, bronchienerweiternd und damit gegen das Gefühl der Luftnot [2].

Anticholinergika bewirken eine Verminderung der Schleimsekretion, Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und Reduktion von Exazerbationen. Unerwünschte Nebenwirkungen umfassen Mundtrockenheit, Harnverhalt, Erhöhung des Augeninnendrucks und Herzrhythmusstörungen [2].

β<sub>2</sub>-Sympathomimetika bessern die Lungenfunktion und Lebensqualität, reduzieren Exazerbationen und Überblähung. Sie können Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris und Palpitationen begünstigen [2].

Theophyllin, ein Methylxanthin, bessert die Belastbarkeit der Patienten durch Stärkung der Atemmuskeln. Durch eine geringe therapeutische Breite und vielfache Beeinflussung der Ausscheidung des Arzneistoffs, kann es leicht zu Über- oder Unterdosierungen kommen. Arzneimittelnebenwirkungen können „Übelkeit, Erbrechen, abdominelle Schmerzen,

Schlafstörungen, Muskelkrämpfe, Hypokaliämie und tachykarde Herzrhythmusstörungen“ [2] beinhalten.

Glukokortikoide können inhalativ oder oral eingesetzt werden. Dabei wird die inhalative Applikation der oralen vorgezogen, da dadurch systemische Effekte der Glukokortikoide vermieden werden können. Inhalative Glukokortikoide werden vor allem bei Patienten mit einem hyperreagiblen Bronchialsystem eingesetzt. Sie können Exazerbationen reduzieren, aber auch zu Mundsoor und einer Reduktion der Knochendichte führen. Deswegen sollte eine Osteoporoseprophylaxe mit Calcium und Vitamin D3 bei gefährdeten Patienten durchgeführt werden [2].

Schleimlösende Medikamente, Mukolytika, sollten nur zurückhaltend eingesetzt werden, da ihre Wirkung umstritten ist. Ebenso wird der Einsatz von Immunmodulatoren bei unsicherer Wirksamkeit nicht für alle Patienten empfohlen. Antitussiva können zu einer Atemdepression und zur Hyperkapnie führen und sollten deswegen eher nicht verordnet werden, ebenso Atemstimulanzien. Morphin zur Linderung von Luftnot sollte nur unter stationären Bedingungen eingesetzt werden [2].

Zur nicht-medikamentösen Therapie gehören körperliches Training zur Erhaltung der Lebensqualität und Steigerung der Belastbarkeit, Patientenschulung vor allem in Hinblick auf Erhöhung der Compliance, Physiotherapie um die Atmung zu erleichtern und gutes Schleimabhusten zu erwirken und Ernährungsberatung [2].

Operativ können eine Bullektomie, Lungenvolumenreduktion und als ultima ratio eine Lungentransplantation durchgeführt werden [2].

Bei älteren Patienten muss bei Vorliegen multipler Komorbiditäten und Polymedikation auf unerwünschte Wirkungen und Wechselwirkungen zwischen Medikamenten besonders geachtet werden. Auch ist die Compliance auf Grund von Depressionen oder anderer psychischer Erkrankungen häufig schlechter. Zudem wirken  $\beta_2$ -Sympathomimetika bei geänderter Ansprechbarkeit der Rezeptoren im Alter oftmals weniger gut [15].

## **2.6. Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit**

In dieser Arbeit werden zwei Ziele verfolgt. Zum einen soll eine allgemeine Darstellung des Krankheitsbildes der COPD und ihrer Komorbiditäten erreicht werden. Hierzu wird eine statistische Auswertung von Daten aus dem Saarland erfolgen. Dabei soll das gleichzeitige Auftreten von COPD und anderen Erkrankungen aufgezeigt und analysiert werden,

Unterschiede bei Geschlecht und Alter sollen aufgedeckt werden. Bisher wurde eine solche Analyse der COPD im Saarland nicht durchgeführt.

Die zweite Fragestellung der Arbeit beschäftigt sich damit, ob im Saarland eine leitliniengerechte Therapie der COPD durchgeführt wird.

### **3. Komorbiditäten der COPD**

Im Folgenden sollen die verschiedenen Komorbiditäten, die im Rahmen dieser Auswertung untersucht wurden, kurz dargestellt werden. Neben der Definition, Pathogenese, Klinik, Diagnostik und Therapie soll versucht werden, den Zusammenhang zur COPD herzustellen.

#### **3.1. Herz-Kreislauf-Erkrankungen**

2010 waren fast 30% aller Todesfälle weltweit durch kardiovaskuläre Erkrankungen bedingt. Somit sind diese Erkrankungen auch die häufigste Todesursache in Europa [26]. Im Folgenden sollen die verschiedenen Erkrankungen einzeln kurz dargestellt werden.

##### **3.1.1. Herzinsuffizienz**

Eine Herzinsuffizienz ist durch eine fortschreitende Einschränkung der kardialen Funktion gekennzeichnet. Es kann sowohl eine mangelnde Füllung als auch eine reduzierte Auswurfleistung vorliegen [27].

Dabei kann eine systolische von einer diastolischen Insuffizienz unterschieden werden. Bei einer diastolischen Herzinsuffizienz füllt sich die Herzkammer nicht ausreichend, bei einer systolischen Herzinsuffizienz entleert sie sich nicht adäquat [28].

Normalerweise werden die Herzfrequenz und das Schlagvolumen an die körperliche Aktivität angepasst. Dabei spielt der Frank-Starling-Mechanismus eine wichtige Rolle. Dieser besagt, dass sich die Kontraktilität des Myokards durch eine im physiologischen Rahmen erhöhte Vorlast verbessert. Eine dauerhaft erhöhte Vorlast oder eine Belastung des Herzens mit anhaltender Druckbelastung, etwa durch arterielle Hypertonie oder Herzklappenstenosen, kann zu einem strukturellen Umbau führen. Es kommt zu einer Hypertrophie der betroffenen Herzkammer, zunehmender myokardialer Steifheit und einem eingeschränkten Schlagvolumen. Eine Volumenbelastung zum Beispiel durch Herzklappeninsuffizienzen führt hingegen zu einer Dilatation der betroffenen Herzkammer, erhöhtem enddiastolischen Druck und einer Reduktion der systolischen Funktion. Schlussendlich führen sowohl die Druck- als auch die Volumenbelastung des Herzens zu einer reduzierten Auswurfleistung [29].

Es werden Mechanismen zur Kompensation begonnen. Dazu zählt die Aktivierung des adrenergen Systems und des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)[27]. Fällt die Auswurfleistung des Herzens und damit die Füllung der Gefäße ab, vermitteln Barorezeptoren eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems. Dies führt zu einer Erhöhung der Herzfrequenz, des Blutdrucks und zu einer Vasokonstriktion. Damit wird dem akuten Abfall der Herzleistung entgegen gewirkt, es führt aber auch zu einer Down-Regulierung der  $\beta$ -Rezeptoren am Myokard und folglich zu einer Desensibilisierung für

normale Stimuli. Die Aktivierung des RAA-Systems durch einen Blutdruckabfall in den Nieren und damit einer verminderten glomerulären Filtration, hat eine Wasserretention in der Niere zur Folge, was zu einer Volumenüberladung des Gefäßsystems und damit zu Atemnot und peripheren Ödemen führt [29].

Diese Mechanismen führen zuerst zu einer Anpassung und damit zu einer Aufrechterhaltung der Herzleistung. Im weiteren Verlauf kommt es jedoch zu strukturellen Veränderungen, die eine Herzinsuffizienz verschlimmern und sich damit in einem Circulus vitiosus selbst unterhalten und die Herzfunktion verschlechtern [30].

Obwohl der rechte und der linke Ventrikel sich in Form und Funktion unterscheiden, reagieren sie doch relativ ähnlich beim Versagen. Eine korrekte Zusammenarbeit beider Herzkammern ist wichtig für die Globalfunktion des Herzens. Die Kontraktion des linken Ventrikels führt zu einer Erhöhung des Drucks im rechten Ventrikel. Gleichzeitig beeinflusst die Füllung des rechten Ventrikels die Funktion des linken Ventrikels [31].

Die häufigste Ursache für eine Herzinsuffizienz ist die ischämische Herzkrankheit. Durch die Ischämie und den damit verbundenen myokardialen Schaden werden Umbauprozesse angestoßen, die zu einer Hypertrophie, Fibrose oder Apoptose führen. Weitere Ursachen einer Herzinsuffizienz sind Herzklappenerkrankungen, genetische Erkrankungen, Entzündungen des Myokards, Perikards oder Endokards, Toxine wie Alkohol, Radiatio oder Chemotherapie und die idiopathische Kardiomyopathie [29].

Risikofaktoren für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz sind arterielle Hypertonie, männliches Geschlecht, Alter und afroamerikanische Herkunft. Eine erhöhte Rate an Hospitalisationen wurde bei Männern, Diabetes mellitus, COPD, Anämie und einer eingeschränkten Kreatinin-Clearance beobachtet [27]. Adipositas hat hämodynamische Veränderungen zur Folge, die den Boden für Abweichungen der kardialen Morphologie und ventrikulären Funktion bereiten. Zudem können die Folgeerkrankungen des Übergewichts wie arterielle Hypertonie oder Schlafapnoe zusätzlich zur Entwicklung einer Herzinsuffizienz beitragen [32].

Häufige Komorbiditäten bei Patienten mit Herzinsuffizienz sind koronare Herzerkrankung, arterielle Hypertonie, Vorhofflimmern, Diabetes mellitus und Anämie [33].

Häufigstes Symptom ist die Atemnot, zudem klagen die Patienten über allgemeine Schwäche und periphere Ödeme [33].

Frühe Symptome sind Müdigkeit, Fatigue, abnehmende körperliche Belastbarkeit und Nykturie. Bei einer zunehmenden Verschlechterung der Herzfunktion kommen

Belastungsdyspnoe, Orthopnoe, paroxysmale nächtliche Dyspnoe und nichtproduktiver nächtlicher Husten hinzu. Ist die Herzinsuffizienz weit fortgeschritten, präsentieren sich die Patienten mit Ruhedyspnoe, gestauten Halsvenen, hepatojugulärem Reflux, auffälliger Lungen- und Herzauskultation, Hepatomegalie, Aszites und Ödemen an den unteren Extremitäten [34].

Bei vielen Patienten besteht neben der Herzinsuffizienz auch eine COPD. Das könnte sich durch die ähnlichen Risikofaktoren wie Nikotinabusus, Alter und systemische Entzündungsreaktionen erklären. Die systemische Entzündungsreaktion, die bei einer COPD vorliegt, führt zu einem erhöhten Risiko für Arteriosklerose und damit zu einer möglichen Ischämie des Herzens, was wiederum zu einer Einschränkung der Herzfunktion führen kann [35]. Außerdem ist eine Erhöhung des pulmonalen Blutdrucks bei COPD-Patienten häufig, was die Entwicklung einer Rechtsherzinsuffizienz begünstigen kann [36].

Die Diagnostik der Herzinsuffizienz ist eine Kombination bildgebender Verfahren, hierbei vor allem der Echokardiographie, und der Bestimmung von laborchemischen Parametern wie den natriuretischen Peptiden (BNP) [34].

Eine transthorakale Echokardiografie ist die erste diagnostische Maßnahme, die bei Verdacht auf Herzinsuffizienz durchgeführt werden sollte und kann die Ursache dieser häufig schon feststellen. Falls sie wenig aussagekräftig ist, kann magnetresonanztomografisch und computertomografisch das Herz dargestellt werden. Der Goldstandard ist der Rechtsherzkatheter mit Pulmonalarterienkatheter zur Messung der Hämodynamik [29].

Bei akut auftretender Atemnot ist die Bestimmung des BNP-Wertes sinnvoll, vor allem in Kombination mit der klinischen Beurteilung des Patienten. Dabei kann der BNP-Wert Hinweise auf die Prognose des Patienten geben [37].

Die Einteilung erfolgt nach der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) von I-IV, wobei NYHA I keine Einschränkung der körperlichen Leistung und NYHA IV Einschränkungen schon in Ruhe bedeuten [38].

Die Therapie der Herzinsuffizienz teilt sich in nichtmedikamentöse, medikamentöse und operative Maßnahmen auf. Zu den nichtmedikamentösen Maßnahmen zählen unter anderem Gewichtsabnahme, Reduzierung der Kochsalzzufuhr, des Alkohol- und Nikotinkonsums und der Flüssigkeitszufuhr. Hilfreich kann auch körperliche Aktivität wie Ausdauertraining sein. Bei der medikamentösen Therapie kommen ACE-Hemmer,  $\beta$ -Adrenorezeptorenblocker, Diuretika, Aldosteronantagonisten,  $AT_1$ -Rezeptorblocker, Herzglykoside, Vasodilantien, Antiarrhythmika und Antikoagulantien zum Einsatz. Operativ stehen je nach Ursache die Revaskularisation, Herzklappenchirurgie, Implantation eines

Herzschrittmachers oder eines Implantierbaren Kardioverters sowie als Ultima ratio die Herztransplantation zur Verfügung [38].

### **3.1.2. Herzrhythmusstörungen**

Die häufigste Herzrhythmusstörung bei Erwachsenen ist das Vorhofflimmern mit einem Lebenszeitrisiko von 22 bis 26% [39], deshalb steht im Folgenden diese Erkrankung im Fokus.

Normalerweise beginnt die nervale Erregung des Herzens im Sinusknoten, daraufhin werden die Vorhöfe und später die Ventrikel erregt. Beim Vorhofflimmern entspringt die Erregung als ektope Erregung nicht aus dem Sinusknoten [40].

Vorhofflimmern kann durch einen ektope Erregungspunkt oder durch kreisende Erregungen ausgelöst und aufrechterhalten werden. Häufig tritt Vorhofflimmern anfangs paroxysmal auf, das bedeutet, dass es innerhalb von sieben Tagen selbstlimitierend ist. Durch elektrophysiologische Umbauvorgänge kann das Vorhofflimmern die Expression und/oder die Funktion von kardialen Ionenkanälen beeinflussen und irreversible strukturelle Veränderungen hervorrufen. Somit kann sich ein permanentes Vorhofflimmern entwickeln [41]. Durch dieses kann es zu Thromboembolie, Schlaganfall und Herzinsuffizienz kommen [39]. Die Entwicklung eines Thrombus wird durch die Virchow'sche Trias aus Stase, endothelialer Dysfunktion und Veränderung der Gerinnung ausgelöst. Löst sich solch ein Thrombus, kann ein Schlaganfall auftreten [41].

Risikofaktoren für die Entwicklung eines Vorhofflimmerns sind Alter, männliches Geschlecht, genetische Prädisposition, exzessiver Alkoholkonsum, Nikotinabusus, Adipositas, vermehrtes perikardiales Fettgewebe und Leistungssport. Erkrankungen, die die Entwicklung eines Vorhofflimmerns begünstigen können, sind arterielle Hypertonie, Herzklappenveränderungen, Herzinsuffizienz, koronare Herzerkrankung, Schlafapnoe, chronische Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus und Hyperthyreose [39].

Für Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit COPD kann durch das gleichzeitige Vorliegen von „Cor pulmonale, bronchodilatatorische[r] Medikation, gesteigerte[r] Sympathikusaktivität und eine[r] co-existente[n] KHK“ [42] verantwortlich sein.

Patienten mit einem Vorhofflimmern leiden unter einer reduzierten Lebensqualität, die vor allem durch die eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit bedingt ist [39]. In einem Großteil der Fälle bleibt das Vorhofflimmern aber von den Patienten unbemerkt [43].

Von der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie wird ein Screening auf Vorhofflimmern für Personen, die älter als 65 Jahre sind, empfohlen. Dies sollte neben der Palpation des Pulses ein Elektrokardiogramm (EKG) enthalten [43].

Im EKG sind die sonst regelmäßigen P-Wellen durch eine undulierende Grundlinie ersetzt. Diese entsteht durch die schnelle, unkoordinierte Aktivierung des Vorhofmyokards. Zusätzlich sind arrhythmische QRS-Komplexe zu sehen [40].

Um eine Thromboembolie zu verhindern, werden Patienten mit Vorhofflimmern mit Antikoagulantien behandelt. Dabei sollte das Schlaganfall- sowie das Blutungsrisiko des Einzelnen in die Entscheidung für oder gegen eine Antikoagulation einfließen. Dieses kann zum Beispiel über Punktescores wie etwa den CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-Score (Schlaganfallrisiko) bzw. HAS-BLED-Score (Blutungsrisiko) erfolgen. Je nach Punktezahl sollte eine Antikoagulation erfolgen. Als Antikoagulantien stehen Warfarin, Phenprocoumon und neue Antikoagulantien wie Dabigatran, Rivaroxaban und Apixaban zur Verfügung. Es kann auch eine Überführung des Vorhofflimmerns in einen Sinusrhythmus per Kardioversion versucht werden. Dafür kann die elektrische sowie die medikamentöse Kardioversion benutzt werden. Zudem kann eine Katheterablation ektope Erregungszentren identifizieren und behandeln [43].

### **3.1.3. Ischämische Herzkrankheit**

Unter dem Begriff Ischämische Herzkrankheit werden hier die Erkrankungen koronare Herzerkrankung sowie Myokardinfarkt zusammengefasst.

Arteriosklerose beginnt mit einer Verdickung der innersten Gefäßschicht, der Intima. Als nächstes kommt es zu „fatty streaks“ (Xanthome der Intima), die durch einwandernde Makrophagen und T-Lymphozyten in die Intima und glatten Muskelzellen des Gefäßes entstehen. Bis zu diesem Stadium kann die Erkrankung noch reversibel sein. Wenn es nun zu einer weiteren Verdickung der Intima durch die Ansammlung von Lipiden kommt, ist der Verlauf progressiv. Es entwickelt sich ein Fibroatherom mit nekrotischem Kern. Über diesem bildet sich eine Fibrinkappe, die mit der Zeit immer dünner wird und damit eine Ruptur des Plaques wahrscheinlicher macht [44].

Da Immunzellen wie Makrophagen und Lymphozyten in die Bildung von Plaques eingebunden sind, kann man von einer inflammatorischen Komponente der Erkrankung ausgehen. Außerdem hat sich gezeigt, dass es trotz Lebensstiländerungen und pharmakologischer Senkung des Plasmacholesterins weiterhin zu einem Fortschreiten der kardiovaskulären Erkrankungen kommt [45].

Arteriosklerotische Plaques treten meist segmentartig auf, vor allem an Verzweigungen von Gefäßen. Durch die Plaques kommt es zu Verwirbelungen und Störungen des normalen laminaren Flusses in den Gefäßen. Reißt solch ein Plaque ein, wird durch die Verletzung der Gefäßinnenwand die Blutgerinnung aktiviert und dies kann – befindet sich der Plaque in einem Herzkranzgefäß – zu einem Herzinfarkt führen. Allerdings kommt es schon vor einem kompletten Verschluss eines Herzkranzgefäßes zu Mikroembolisationen und damit zu einer Einschränkung der myokardialen Funktion [30].

Bei 20 bis 25% der Patienten tritt als erste Manifestation einer myokardialen Ischämie der plötzliche Herztod durch Kammerflimmern auf. Dabei kommt es im Grenzbereich zum ischämischen Gebiet zu Elektrolytverschiebungen, die vor allem Kalium und Calcium betreffen. Die dadurch hervorgerufenen Herzrhythmusstörungen können tödlich enden [46].

Obwohl eine genetische Prädisposition für die ischämische Herzkrankheit bekannt ist, konnte bisher kein diagnostischer oder therapeutischer Nutzen aus genetischen Untersuchungen gezogen werden [47].

Klassische Risikofaktoren für das Entstehen einer koronaren Herzerkrankung sind ungesunde Ernährung, Nikotinabusus, Übergewicht, arterielle Hypertonie, hoher Nüchternblutzucker und fehlende physische Aktivität. Dies sind größtenteils vermeidbare Faktoren, die durch Lebensstiländerungen einfach zu beheben sind. Es gibt auch Risikofaktoren, die erst kürzlich entdeckt wurden. Dazu zählen erhöhte CRP-Werte, Interleukin-6 bzw. Interleukin-6-Rezeptoren, erhöhte Leukozyten-Myeloperoxidase-Werte, HIV-Infektion, Bestrahlung des Mediastinums oder der Thoraxwand, metabolisches Syndrom, Mikroalbuminurie und Bruchstücke von Lipoproteinen [48].

Bei einem Herzinfarkt präsentieren sich die Patienten mit einem Druckgefühl auf der Brust und retrosternalen Schmerzen, die in Schultern, Arme, Nacken, Kiefer oder Oberbauch ausstrahlen können. Der Schmerz wird als vernichtend und drückend beschrieben, ist atemunabhängig und kann nicht durch Lageveränderung gebessert werden. Jedoch kann sich vor allem Patienten, die gleichzeitig an Diabetes mellitus erkrankt sind ein Herzinfarkt mit Unwohlsein, Atemnot, Schweißausbrüchen, Übelkeit, Erbrechen, Fatigue, Schwäche und Schwindel, aber ohne den typischen Schmerz auswirken. Allerdings kann die Ischämie auch unbemerkt auftreten [49].

Auch bei Frauen kann die Diagnose und damit die Therapie durch eine untypische Präsentation von Symptomen schwierig sein [50]. Bei Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko wird eine jährliche Bestimmung der Blutfettwerte, des Glukosemetabolismus und des Kreatinin-Werts empfohlen. Zur weiteren Basisdiagnostik gehört ein Ruhe-Elektrokardiogramm und eine Echokardiografie [51].

Es konnte ein erhöhtes Risiko für ischämische Herzkrankheit bei Patienten mit COPD nachgewiesen werden, was nicht allein durch ähnliche Risikofaktoren erklärt werden kann [52]. Es könnte damit zusammenhängen, dass niedrige FEV<sub>1</sub>-Werte mit erhöhten systemischen Entzündungsmarkern wie CRP im Blut vergesellschaftet sind [53].

Die Echokardiografie kann die kardiale Struktur und Funktion darstellen. Mittels spezieller Radionuklide können bei der Szintigrafie funktionsfähige Myozyten quantifiziert werden. Außerdem kann die kardiale Durchblutung nicht-invasiv festgestellt werden. Ebenso kann die Magnetresonanztomografie oder die Computertomografie für die kardiale Diagnostik genutzt werden [54].

Der Goldstandard zur Diagnostik einer koronaren Herzerkrankung ist die Koronarangiografie. Allerdings wird dabei die Verengung der Herzkranzgefäße subjektiv durch den Untersucher eingeschätzt, was eine Abweichung der Untersuchungsergebnisse bedingen kann [55].

Bei der Therapie steht an erster Stelle die Lebensstiländerung mit Raucherentwöhnung, Ernährungsumstellung, Erhöhung der physischen Aktivität und Gewichtsreduktion. Ebenso sollten Risikofaktoren wie erhöhte Blutfettwerte, Diabetes mellitus und Bluthochdruck pharmakologisch eingestellt werden. Um einen Herzinfarkt zu verhindern, können niedrig dosiertes Aspirin oder P2Y<sub>12</sub>-Inhibitoren wie Clopidogrel eingesetzt werden. Die perkutane Koronarintervention (PCI) in Kombination mit dem Einsatz von Stents und die koronare Bypass-Chirurgie können Stenosen in den Herzkranzgefäßen beheben. Dabei sollte je nach Symptomatik, Stenosegrad und erwartetem Vorteil für den Patienten die medikamentöse gegen die interventionelle Therapie abgewogen oder auch beide kombiniert werden [51].

### **3.1.4. Herzklappenerkrankungen**

Die Aortenklappenstenose ist die häufigste Herzklappenerkrankung in Europa. Sie kann durch Kalzifizierung (eher ältere Patienten) oder durch angeborene Fehlbildungen (eher jüngere Patienten) bedingt sein. Eine Kalzifizierung wird durch steigendes Alter und Arteriosklerose begünstigt. Eine Veränderung der Herzklappen durch rheumatische Erkrankungen ist in Europa und Nordamerika seltener geworden [56]. Die typischen Symptome einer Aortenklappenstenose vor allem bei älteren Patienten sind Angina pectoris, Synkope und Zeichen der Herzinsuffizienz [57].

Eine Aortenklappeninsuffizienz ist meist durch eine Veränderung der Aortenwurzel oder durch angeborene Klappenveränderungen verursacht. So kann es etwa durch eine akute Endokarditis oder durch eine Aortendissektion zu einer plötzlichen Insuffizienz der Aortenklappe kommen. Die Prognose der Patienten ist durch die häufig einhergehende hämodynamische Instabilität eingeschränkt. Chronischen Aortenklappeninsuffizienzen kann

ein Aortenaneurysma zu Grunde liegen. Dies ist besonders beim Marfan-Syndrom, einer Bindegewebserkrankung, der Fall [56].

Die Mitralklappeninsuffizienz kann nach Ruptur eines Papillarmuskels entstehen. Dies tritt häufig nach Herzinfarkten auf. Eine chronische Mitralinsuffizienz kann sich bei Herzinsuffizienz und damit subvalvulären Veränderungen entwickeln. Das bedeutet, dass nicht die Klappe an sich, sondern der Halteapparat erkrankt ist [56].

Die häufigste Ursache für eine Mitralklappenstenose ist das rheumatische Fieber [56].

Man kann bei Herzklappenerkrankungen meist ein Herzgeräusch auskultieren, viele Patienten sind lange asymptomatisch. Bei fortschreitender Herzklappenerkrankung sind die Symptome der einhergehenden Herzinsuffizienz führend [56].

Um eine Herzklappenerkrankung festzustellen, ist die Echokardiografie am besten geeignet. Dabei werden die Klappenöffnungsfläche sowie die Druckverhältnisse dargestellt. Zudem kann die Pumpleistung des Herzens mit beurteilt werden. Daneben stehen Elektrokardiogramm, Stress-Echokardiografie, Stress-Elektrokardiogramm, Magnetresonanztomografie, Computertomografie, Fluoroskopie, Radionuklidangiografie und laborchemische Marker wie das BNP zur Verfügung, um weitere Daten über die Schwere der Erkrankung zu erheben. Eine invasive Messung der Druckverhältnisse per kardialem Katheterverfahren sollte nur erfolgen, wenn die nicht-invasiven Methoden keine oder nicht stimmige Ergebnisse erbracht haben. Eine Koronarangiografie kann präoperativ notwendig sein [56].

Für die Therapie kommen interventionelle Klappenkorrekturen, interventioneller oder chirurgischer Klappenersatz sowie medikamentöse Behandlungen in Frage. Durch den interventionellen Klappenersatz der Aortenklappe (TAVI) kann auch älteren Patienten geholfen werden. Stenotische Herzklappen können beispielsweise durch eine Ballonvalvuloplastie behandelt werden [56].

### **3.1.5. Arterielle Hypertonie**

Von einer arteriellen Hypertonie spricht man, wenn der systolische Blutdruck  $\geq 140$ mmHg und/oder der diastolische Blutdruck  $\geq 90$ mmHg ist [58]. Es können verschiedene Grade der arteriellen Hypertonie unterschieden werden.

Kategorie	systolisch		diastolisch
Grad 1	140-159mmHg	und/oder	90-99mmHg
Grad 2	160-179mmHg	und/oder	100-109mmHg
Grad 3	≥180mmHg	und/oder	≥110mmHg

Tab.3.1. nach [59]

Bei einer essentiellen arteriellen Hypertension kann keine eindeutige Ätiologie festgestellt werden. Es wird von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen, in die Genetik, Umwelt und Lebensstil einfließen. Begünstigt wird die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie durch eine hohe Kochsalzzufuhr mit der Ernährung (über 9 bis 12g pro Tag), welche die Nieren nicht adäquat ausscheiden können. Zusätzlich können Übergewicht, Diabetes mellitus, höheres Alter, emotionaler Stress, Bewegungsmangel und niedrige Kaliumzufuhr zur Entstehung eines Bluthochdrucks beitragen [58].

Kurzfristig wird der Blutdruck über Barorezeptoren und vasoaktive Hormone, langfristig über die Flüssigkeitsregulierung durch die Niere geregelt. Der Blutdruck wird durch die Auswurfraction des Herzens, das Blutvolumen und die Weite der kleinen Arterien und Arteriolen beeinflusst. Dabei wird das Blutvolumen durch die Natriumaufnahme mit der Nahrung (vor allem durch Kochsalz) und Natriumausscheidung in der Niere bedingt. Die Autoregulation des Blutdrucks nimmt auf all diese Faktoren Einfluss, um die Gewebedurchblutung aufrecht zu erhalten. Wird das System gestört, kann dies zu einem Bluthochdruck führen [58].

Entzündliche Vorgänge an den Gefäßen verschlechtern die Nierenfunktion, indem sie zu einer Vasokonstriktion in der Niere und damit zu einer Minderdurchblutung und folglich bleibenden Nierenschäden führen. Die folgende Aktivierung von Entzündungszellen führt zu einer weiteren Veränderung der Niere und der Gefäße durch Bildung von Radikalen und entzündlichen Mediatoren [60].

Zu den Komplikationen eines Bluthochdrucks zählen kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre und renale Erkrankungen [58].

Die Messung des Blutdrucks sollte sorgfältig vorgenommen werden. Dabei muss darauf geachtet werden, dass der Blutdruck nach 3 bis 5 Minuten in Ruhe mindestens zweimal mit der richtigen Manschettengröße und auf Herzhöhe gemessen wird. Dabei muss der sogenannte „Weißkittel-Bluthochdruck“, der nur in der Praxis/im Krankenhaus auftritt, bedacht werden. Außerdem müssen Ursachen für eine sekundäre Hypertonie, wie etwa Cushing-Syndrom, Phäochromozytom, Nierenarterienstenose oder Aortenisthmusstenose ausgeschlossen werden [59].

Ist die Diagnose einer arteriellen Hypertonie gesichert, sollte nach möglichen Organschäden durch einen Bluthochdruck gesucht werden. Dazu gehören ein Elektrokardiogramm, Echokardiogramm, Magnetresonanztomografie des Schädels, Carotisultraschall, Laboruntersuchungen für die Nierenfunktion, Retinafundoskopie und neurologische Untersuchung [59].

Die Therapie der arteriellen Hypertonie sollte je nach kardiovaskulärem Risiko nur mit Lebensstiländerung oder gleich medikamentös begonnen werden. Zu den Lebensstiländerungen zählen Kochsalzrestriktion, Alkoholrestriktion, Gewichtsreduktion, körperliche Aktivität und Nikotinverzicht. Bei der medikamentösen Therapie werden Betablocker, Diuretika, Calciumantagonisten, ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptor-Blocker und Renininhibitoren einzeln oder in Kombination eingesetzt [59].

### **3.1.6. Schlaganfall**

Ein Schlaganfall ist entweder ischämisch oder hämorrhagisch bedingt. Bei einem ischämischen Schlaganfall wird der Blutfluss zum Gehirngewebe durch den Verschluss eines Gefäßes unterbrochen. Dies kann durch Arteriosklerose oder eine Embolie passieren. Je nach Ausmaß und Dauer des Verschlusses wird das Gehirn geschädigt. Bei einem embolischen Verschluss ist das Risiko einer späteren Blutung höher als bei einem arteriosklerotischen Verschluss. Ein hämorrhagischer Schlaganfall ist durch die Ruptur eines Gefäßes bedingt. Intracerebrale Blutungen sind häufig durch Bluthochdruck bedingt, der kleine Arterien im Gehirn beschädigt [61]. Die Blutung führt zu einem Druckanstieg im Gehirn, wodurch das Nervengewebe geschädigt wird [62].

Risikofaktoren für einen Schlaganfall sind familiäre Prädisposition, Nikotinabusus, Diabetes mellitus, Übergewicht und Hypercholesterinämie [61]. Der wichtigste Risikofaktor für einen Schlaganfall ist allerdings der Bluthochdruck [63].

Die Symptomatik eines Schlaganfalls hängt von der Lokalisation des Hirnschadens ab. Es kann zu Verlust von Sensibilität und Motorik, Ataxie, Aphasie, Schwindel, Doppelbildern und Gedächtnisverlust kommen [61].

Eine reduzierte Lungenfunktion konnte mit einem erhöhten Risiko für einen Schlaganfall in Zusammenhang gebracht werden. Dabei verläuft ein Schlaganfall häufiger tödlich bei eingeschränkter Lungenfunktion. Dies könnte an der höheren Rate an Komplikationen, die durch eine schlechtere Lungenfunktion auftreten, bedingt sein. Der genaue pathophysiologische Zusammenhang zwischen Lungenfunktion und Auftreten eines Schlaganfalls ist nicht geklärt [64].

Mit einer Computertomografie kann man eine Blutung identifizieren, wohingegen eine Magnetresonanztomografie zur Diagnose eines ischämischen Schlaganfalls genutzt werden kann [61].

Bei Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls sollte der Blutdruck nicht zu schnell gesenkt werden, da die Versorgung des betroffenen Gebiets meist nur durch einen höheren Druck gewährleistet wird. Zusätzlich kann eine Lysetherapie versucht werden [65].

Beim hämorrhagischen Schlaganfall ist die Senkung des Blutdrucks umstritten. Auf der einen Seite kann dadurch ein mögliches Fortschreiten der Blutung verhindert werden, auf der anderen Seite kann es durch einen niedrigen Blutdruck zu einer Minderversorgung des betroffenen Gewebes und folglich zu weiteren Schäden an den Nervenzellen kommen. Auf jeden Fall sollte der intrakranielle Druck überwacht und – im Falle einer Steigerung – gesenkt werden. Dies kann durch Hyperventilation und Diuretika wie Mannitol erfolgen. Beim Auftreten von Krämpfen kommen Antiepileptika zum Einsatz. Außerdem sollte, vor allem bei komatösen Patienten, auf eine normale Einstellung von Blutzucker, Temperatur und Flüssigkeitshaushalt geachtet werden [66].

Nach einem Schlaganfall sollte der systolische Blutdruck 120-140mmHg, der diastolische Blutdruck 70-90mmHg sein, um eine Minderperfusion zu verhindern und gleichzeitig das Risiko für einen weiteren Schlaganfall zu minimieren [63].

### **3.1.7. Thrombose**

„Bei der akuten tiefen Bein- und Beckenvenenthrombose (TVT) handelt es sich um eine partielle oder vollständige Verlegung der Leit- und / oder Muskelvenen durch Blutgerinnsel.“ [67]

Die Entstehung einer Thrombose wird durch die Virchow'sche Trias beschrieben. Sie setzt sich aus einer veränderten Blutzusammensetzung, verlangsamtem Blutfluss und Veränderungen an der Gefäßwand zusammen [68].

Ein venöser Thrombus haftet durch Fibrin an der Gefäßwand. Das Endothel wird wahrscheinlich durch Entzündungen aktiviert und macht so das Anheften des Thrombus möglich. Der Blutfluss im Gefäß ist meist reduziert, zum Beispiel bei Bettlägerigkeit oder Lähmungen. Durch den reduzierten Blutfluss können sich prothrombotische Substanzen, vor allem Thrombin, im Gefäß ansammeln. Zusätzlich kommt es zu einer Hypoxie, die wiederum Leukozyten, Thrombozyten und Endothelzellen aktivieren. Vor allem Krebspatienten haben ein hohes Risiko für Thrombose. Dies ist zum einen bedingt durch begleitende inflammatorische Erkrankungen, lange Bettruhe, venös liegende Katheter und Kompression

der Venen durch den Tumor. Zum anderen kann es sein, dass durch den Tumor selbst oder indirekt durch andere Zellen, prothrombotische Substanzen freigesetzt werden [68].

Risikofaktoren für das Entstehen einer Thrombose sind Alter, metabolisches Syndrom, vorausgegangene tiefe Beinvenenthrombosen, Operationen, Immobilisation, Traumata, Krebserkrankungen, Einnahme von oralen Kontrazeptiva oder Hormontherapie, Schwangerschaft, Luftverschmutzung und Reisen [69].

Symptome einer Thrombose sind Schmerzen bei der Palpation der tiefen Venen, Schwellung des ganzen Beins, Umfangsunterschied zwischen den Waden, wegdrückbares Ödem und dilatierte oberflächliche Venen [70].

Zur Diagnostik können der D-Dimer-Test, Kompressionsultraschall, Phlebografie, Magnetresonanztomografie und Computertomografie eingesetzt werden. Außerdem sollten zugrundeliegende Ursachen für die Thrombose, wie Thrombophilie und Tumor ausgeschlossen werden [67].

Das Therapieziel der akuten Thrombose ist, weiteres Wachstum und ein Ablösen des Thrombus zu verhindern. Deswegen sollte eine therapeutische Antikoagulation so schnell wie möglich begonnen werden. Dafür können niedermolekulare oder unfraktionierte Heparine, Pentasaccharid, orale Antikoagulantien und Vitamin-K-Antagonisten eingesetzt werden. Es sollte eine Fortführung der Therapie für 3-6 Monate erfolgen. Standardmäßig werden hierfür Vitamin-K-Antagonisten eingesetzt, aber auch direkte Antikoagulantien wie Rivaroxaban, Dabigatran, Apixaban oder Edoxaban können Anwendung finden. Neben der medikamentösen Therapie kommen Kompressionstherapie, rekanalisierende Maßnahmen und Mobilisierung zum Einsatz [67].

### **3.1.8. Periphere arterielle Verschlusskrankheit**

Unter der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit kann man die artherosklerotischen Veränderungen der abdominalen Aorta, Arteriae iliacae und Arterien der unteren Extremitäten zusammenfassen [71]. Die Pathophysiologie der Arteriosklerose wurde bereits weiter oben im Text beschrieben.

Zu den Risikofaktoren zählen zunehmendes Alter, Rauchen, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Bluthochdruck, Ethnik, chronische Nierenerkrankungen, metabolisches Syndrom und erhöhte Werte von C-reaktivem Protein,  $\beta_2$ -Mikroglobulin, Cystatin C, Lipoprotein(A) und Homocystein [71].

Eine periphere arterielle Verschlusskrankheit kann sich durch Schmerzen in den Beinen, Beschwerden beim Laufen und Kraftverlust bemerkbar machen. Tritt eine kritische Ischämie

auf, klagen die Patienten über Ruheschmerz im betroffenen Bein und es treten Ulzerationen und Gangrän auf [71]. Die Einteilung der Erkrankung erfolgt nach den Stadien nach Fontaine [72].

Diagnostisch sollte der Knöchel-Arm-Index erhoben werden. Außerdem können Duplexsonografie, Angiografie, Computertomografie und Magnetresonanztomografie durchgeführt werden [73].

Die Therapie umfasst einen Nikotinverzicht, blutfettsenkende Medikamente, Antikoagulantien und Antihypertensiva [73]. Auch sollten die Patienten regelmäßig Sport treiben, ein Gehstreckentraining absolvieren und Physiotherapie erhalten. Für die arterielle Revaskularisation stehen endovaskuläre und chirurgische Möglichkeiten zur Verfügung. Diese können allerdings nur die Symptomatik verbessern, halten die Progression der Erkrankung aber nicht auf. Als Ultima ratio erfolgt die Amputation der minderversorgten Extremität bei nicht machbarer Revaskularisation [72].

## **3.2. Lungenerkrankungen**

Häufig treten neben der COPD noch andere Erkrankungen der Lunge auf [74]. Davon werden im Folgenden einige näher beleuchtet.

### **3.2.1. Tuberkulose**

Tuberkulose wird durch das aerobe Stäbchenbakterium *Mycobacterium tuberculosis* hervorgerufen. Dieses ist säurefest und hat durch seine speziell gebaute Zellwand einen besonderen Schutz vor antibiotischer Behandlung [75].

Das Bakterium wird per Tröpfcheninfektion übertragen. Die Tröpfchen entstehen durch Husten, Niesen, Sprechen oder auch Singen und können für mehrere Stunden in der Luft nachweisbar sein. Die Infektiosität, also Ansteckungsfähigkeit, dieser Tröpfchen hängt von der Anzahl an Bakterien pro Tropfen, der Virulenz der Bakterien, UV-Licht-Exposition, Belüftung des Raums und Inhalationswahrscheinlichkeit ab und beeinflusst die Übertragung der Erkrankung. Beim Einatmen infektiöser Tröpfchen bleiben die meisten in den oberen Atemwegen hängen. Sie werden durch die Zilien und Schleimschicht gefangen und abtransportiert. Falls die Mykobakterien die Alveolen erreichen, werden sie von Makrophagen umschlossen. Innerhalb des Makrophagen können sich die Bakterien weiter teilen und damit vermehren. Die Zellteilung erfolgt alle 25 bis 32 Stunden und ist somit sehr langsam. Um die Infektion zu kontrollieren, formt der Körper Granulome, die Mykobakterien und Makrophagen enthalten. Damit entstehen bei immunkompetenten Patienten zentral verkäsende Granulome. Bei Immunkompetenz kann es zu einer Verbreitung der Bakterien über den Blutstrom und somit Infektion anderer Organe kommen [75]. Dabei ist nur die pulmonale Erkrankung für andere Menschen ansteckend [76].

Die Symptome, die bei einer akuten Infektion mit Tuberkulose auftreten können, sind Fieber, Lymphknotenschwellungen und Luftnot. Allerdings kann die erste Infektion auch symptomlos ablaufen. Wenn das Immunsystem die Infektion nicht mehr kontrollieren kann, leiden die Patienten häufig an unspezifischen Symptomen wie Fatigue, Gewichtsverlust und Fieber. Es entwickelt sich ein nicht-produktiver Husten, der bei Fortschreiten der Erkrankung zu einem produktiven Husten werden kann. Der Gewichtsverlust nimmt zu, Rasselgeräusche über der Lunge und eine Anämie können auftreten. Handelt es sich um eine latente Infektion, bedeutet dies, dass keine Symptome auftreten, aber die Bakterien im Körper persistieren. Es kann jederzeit zu einer Reaktivierung und damit zum Ausbruch einer Tuberkulose kommen [75].

Tuberkulose führt möglicherweise zu einer endobronchialen Einengung durch entzündliche Vorgänge, aber auch zu einer Fibrose. Zudem können durch Lymphknotenschwellungen die

Atemwege auch von außen eingeengt werden. Dies kann zu einer chronischen Atemwegsverengung führen. Dabei können Bronchiektasen entstehen [76].

Die Diagnose einer Tuberkulose wird durch verschiedene Verfahren gestellt. Im Sputum können säurefeste Stäbchenbakterien unter dem Mikroskop gesehen werden. Auch kann eine Sputumkultur angelegt werden, um *Mycobacterium tuberculosis* nachzuweisen. Dies ist auch durch eine Polymerasekettenreaktion (PCR) möglich. Der Tuberkulinhauttest kann den Kontakt mit Mykobakterien nachweisen, sagt allerdings nichts über eine aktuell bestehende Infektion aus, ebenso wie der Quantiferon-Test. Im Röntgen-Thorax können Infiltrationen oder Kavernen dargestellt werden [75].

Die Standardtherapie der Tuberkulose ist eine Kombination von verschiedenen Antibiotika. Über zwei Monate sollen Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid und Ethambutol eingenommen werden. Die folgenden vier Monate wird eine Kombination von Isoniazid und Rifampicin empfohlen. Je nach Antibiotikaresistenz des Erregers und Immunstatus des Patienten erfolgt eine Abwandlung der Therapie [77].

### **3.2.2. Pneumonie**

Eine Pneumonie ist eine Infektion der unteren Atemwege [78]. Man unterscheidet die ambulant erworbene von der nosokomialen Pneumonie.

Eine Pneumonie gilt als nosokomial, also im Krankenhaus erworben, wenn sie mehr als 48 Stunden nach einer Krankenhausaufnahme auftritt und zum Aufnahmezeitpunkt keine Krankheitssymptome vorlagen [79].

Das jeweilige Erregerspektrum der ambulanten bzw. nosokomialen Pneumonie ist unterschiedlich.

Die Haupterreger, die für eine nosokomiale Pneumonie verantwortlich sind, sind *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii* [79].

Dagegen wird eine ambulant erworbene Pneumonie am ehesten von *Streptococcus pneumoniae*, Mycoplasmen, Chlamydien und Legionellen hervorgerufen [78].

Risikofaktoren für eine nosokomiale Pneumonie sind unter anderem Veränderungen des Immunsystems des Patienten wie etwa Neutropenie, schlechter Ernährungszustand, schwere vorbestehende Erkrankungen, Aspiration, langer Klinikaufenthalt, Zigaretten- und Alkoholkonsum, fortgeschrittenes Alter, Urämie, antibiotische Vorbehandlung, endotracheale Intubation, Koma, große chirurgische Eingriffe und multiples Organversagen [79].

Die typische Klinik einer Pneumonie ist durch Fieber, Husten, Auswurf und Brustschmerzen gekennzeichnet. Diese können aber bei einer nosokomialen Pneumonie durch die meist zahlreichen Komorbiditäten der Patienten verschleiert werden [80].

Die Immunantwort einer bereits erkrankten Lunge, wie etwa bei Patienten mit COPD, unterscheidet sich von der einer gesunden Lunge. Deswegen erkranken Gesunde deutlich seltener an einer Pneumonie als Patienten mit COPD [81].

Für die Diagnostik einer Pneumonie sollten sowohl die klinischen Symptome wie Fieber, produktiver Husten, Luftnot, Tachykardie, Rasselgeräusche oder Bronchialatmen bei der Auskultation der Lunge und Leukozytose, als auch bildgebende Verfahren, allen voran der Röntgen-Thorax herangezogen werden [79].

Präventiv kann ein präoperativer, mindestens achtwöchiger Rauchverzicht vor einer elektiven Operation das Risiko einer nosokomialen Pneumonie reduzieren, ebenso wie die bestmögliche therapeutische Einstellung begleitender Komorbiditäten. Postoperativ ist die Schmerztherapie wichtig, um respiratorische Komplikationen durch zu flache Atmung und unterdrücktes Abhusten zu verhindern. Um eine Aspiration zu verhindern, sollten begünstigende Faktoren wie etwa nasogastrale Sonden vermieden und eine Oberkörperhochlagerung - wenn möglich - erwogen werden. Außerdem muss eine Beatmung, wenn nötig, so kurz wie möglich gehalten werden und frühzeitig eine Entwöhnung von der Beatmung erfolgen [79].

Bei Verdacht auf eine nosokomiale Pneumonie sollte zügig eine empirische antibiotische Therapie eingeleitet werden. Das bedeutet aufgrund von verschiedenen Patientenfaktoren die wahrscheinlichsten Erreger zu identifizieren und zu behandeln. Eine Umstellung der Therapie sollte nach der Identifizierung des Erregers und Erhalt eines Antibiotogramms erfolgen [79]. Das gleiche gilt für die ambulant erworbene Pneumonie [78].

### **3.2.3. Schlafapnoe**

Unter Schlafapnoe versteht man den nächtlich intermittierend auftretenden, kompletten oder teilweisen Verschluss der oberen Atemwege, wodurch Phasen der Apnoe oder Hypopnoe auftreten [82].

Die Pharynxmuskulatur hält die oberen Atemwege offen und ist somit notwendig, um eine gute Lungenventilation zu gewährleisten. Während des Schlafens vermindert sich der Muskeltonus dieser Muskulatur und führt somit zu einer Verengung der Atemwege und einer Hypoventilation. Bei Patienten, die bereits aufgrund von anatomischen Gegebenheiten im Wachzustand eher engere obere Atemwege haben, kann dies eine Veranlagung zu

inspiratorischen Atemflussbegrenzungen und damit Schlafapnoe darstellen [83]. Betroffen sind meist Männer im Alter zwischen 40 und 70 Jahren mit Schlafapnoe in der Familienanamnese [82].

Risikofaktoren für die Entwicklung einer Schlafapnoe sind Übergewicht sowie anatomische Auffälligkeiten, die kraniofazial bzw. an den oberen Atemwegen auftreten. Vermutet werden auch eine genetische Prädisposition, Rauchen, Menopause, Alkoholkonsum vor dem Schlafen und Behinderung der Nasenatmung [82].

Das häufigste Symptom einer Schlafapnoe ist das Schnarchen, was oft nur durch Anamnese des Lebensgefährten des Patienten evaluiert werden kann. Dabei wechseln sich Phasen des lauten Schnarchens mit länger als zehnssekündigen Phasen der Stille ab. Weitere Symptome sind nächtliches Aufwachen (Arousal), Nachtschweiß, abnorme motorische Aktivität während des Schlafens, Bettnässen, gastroösophagealer Reflux, morgendliche Kopfschmerzen, Brustschmerzen, verminderte Libido, Impotenz, Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen und Depression [84].

Das sogenannte Overlap Syndrom ist eine Kombination von Schlafapnoe und COPD. Dabei kommt es – wahrscheinlich zufällig – zu einem gleichzeitigen Vorliegen beider Erkrankungen bei einem Patienten. Dies kann die Symptome beider Erkrankungen verschlimmern, da beide eine Sauerstoffminderversorgung zur Folge haben. Die alveoläre Hypoventilation, die Diskrepanz von Perfusion zu Ventilation und intermittierend auftretende Hyperkapnien durch die Apnoen und Hypopnoen der Schlafapnoe können eine bereits vorliegende COPD verschlimmern [85].

Wichtiges Instrument in der Diagnostik ist die Anamnese, um das typische Schnarchmuster des Patienten festzustellen. Bei der klinischen Untersuchung können anatomische Auffälligkeiten, die eine Schlafapnoe begünstigen, gesehen werden. Bei einer akustischen Analyse der Schnarchgeräusche wird die typische Frequenz bei Schlafapnoe von unter 500Hz beschrieben. Für die Therapieplanung kann eine medikamentös induzierte Schlafendoskopie hilfreich sein, sie gehört aber nicht zur Routinediagnostik. Der Goldstandard in der Schlafapnoe-Diagnostik ist die Polysomnografie [86].

Bei der Therapie der Schlafapnoe wird zwischen konservativen und invasiven Maßnahmen unterschieden. Zu den konservativen Therapien zählt die Lebensstiländerung (abendlicher Alkohol-, Schlafmittel-, Nikotinverzicht, Schlafhygiene), Verhinderung der Rückenlage, Naseneingangsdilatatoren bei Nasenatmungsbehinderung, Überdruckbeatmung und Unterkieferprotusionsschienen. Außerdem können minimalinvasive operative Verfahren in Erwägung gezogen werden. Die einzelnen Verfahren müssen für den jeweiligen Patienten individuell, je nach Befund ausgewählt werden [86].

### 3.2.4. Lungenembolie

Eine Lungenembolie ist der plötzliche Verschluss einer Lungenarterie, ein häufiger kardiovaskulärer Notfall [87].

Meist ist eine Lungenembolie die Folge einer tiefen Beinvenenthrombose, die in die Lungenstrombahn geschwemmt wird [87]. Die Entstehung einer Thrombose wurde bereits weiter oben im Text beschrieben.

Selten kann ein Verschluss auch durch Zellen, Bakterien, Pilze, Parasiten, Fremdmaterial oder Gas hervorgerufen werden [88].

Die Folge einer Lungenembolie sind Veränderungen in der Hämodynamik, des Gasaustauschs und schlussendlich eine Hypoxie [89].

Eine Lungenembolie kann sich durch Luftnot, Brustschmerzen, Husten, Hämoptysen und Synkope äußern. Weitere Anzeichen sind Tachypnoe, Tachykardie, Fieber und Zyanose. Risikofaktoren können durch den Patienten selbst und durch äußere Umstände bedingt sein. Dazu zählen hohes Alter, vorausgegangene venöse Thrombosen, Krebserkrankungen, Lähmungen, Bettruhe, Thrombophilie, Hormonersatztherapien und orale Kontrazeption [87].

Es konnte ein erhöhtes Risiko einer Lungenembolie für Patienten mit COPD nachgewiesen werden. Da die Lungenfunktion bei diesen Patienten schon vor einem thromboembolischen Ereignis eingeschränkt ist, kann dadurch die erhöhte Mortalität erklärt werden [90].

Zur Diagnosestellung ist es wichtig, überhaupt eine Lungenembolie in Erwägung zu ziehen. Mittels Anamnese und körperlicher Untersuchung ergeben sich Hinweise auf die Erkrankung. Ein Elektrokardiogramm und ein Röntgen-Thorax können Differentialdiagnosen ausschließen bzw. indirekte Zeichen einer Lungenembolie enthalten. Die definitive Diagnose kann durch D-Dimer-Bestimmung im Blut sowie eine Thorax-Computertomografie gestellt werden [89]. Eine invasive Diagnostikmöglichkeit ist die pulmonale Angiografie. Trotz aller Fortschritte ist die Diagnostik schwierig und oft unsicher [87].

Die Therapie besteht neben der hämodynamischen und respiratorischen Stabilisierung des Patienten aus der Thrombolyse bei kardiogenem Schock und/oder arterieller Hypotension, chirurgischer Embolektomie bei gescheiterter Thrombolyse oder perkutaner Katheterembolektomie als Alternative zum chirurgischen Vorgehen. Bei jedem Patienten sollte eine Antikoagulation erwogen und so schnell wie möglich begonnen werden [87].

### 3.2.5. Pulmonale Hypertonie

Die pulmonale Hypertonie wird von der WHO je nach zugrundeliegender Pathophysiologie in sechs Untergruppen eingeteilt [91]. Im Folgenden konzentriere ich mich auf die pulmonalarterielle Hypertonie. Dabei liegt der mittlere pulmonalarterielle Blutdruck bei  $\geq 25\text{mmHg}$  [92].

Störungen des normalen Gleichgewichts können zur Vasokonstriktion und damit zu einer physiologischen Erhöhung des pulmonalarteriellen Blutdrucks führen. Diese Erhöhung führt zu Scherbewegung an den Endothelzellen, wodurch die Produktion von Kollagen und glatten Muskelzellen in der Gefäßwand stimuliert wird. Daraus folgt eine weitere Widerstandserhöhung in den pulmonalen Gefäßen und die Abfolge wiederholt sich. Dabei spielen verschiedene Mediatoren wie Stickoxide, Prostaglandine, Endotheline und Serotonin eine Rolle. Schlussendlich kommt es zu einer Rechtsherzinsuffizienz [93]. Es konnte eine genetische Mutation, die einen pulmonalarteriellen Bluthochdruck begünstigt, identifiziert werden [91].

Symptome einer pulmonalarteriellen Hypertonie sind Kurzatmigkeit, Fatigue, Schwäche, Brustschmerzen und Synkope. Bei der körperlichen Untersuchung können gestaute Halsvenen, Hepatomegalie, periphere Ödeme, Aszites und kühle Extremitäten auffallen. Häufig treten die Symptome erst im späten Krankheitsstadium auf [92].

Durch eine COPD kommt es zu Hypoxie und Änderungen in der Lungenmechanik, die, zusammen mit Gefäßveränderungen und kardialen Komorbiditäten, das Auftreten einer pulmonalen Hypertonie begünstigen können. In Studien wurde eine häufige Assoziation zwischen COPD und pulmonaler Hypertonie nachgewiesen. Die genauen Pathomechanismen sind aber noch unklar [94]. Neben der Hypoxie scheinen die Entzündungsreaktionen, Gewebszerstörung, Veränderungen der pulmonalen Gefäße, endotheliale Dysfunktion und Überblähung eine Rolle zu spielen [95].

Zur Diagnosestellung werden Röntgen-Thorax, Lungenfunktionstests, Blutgasanalyse und die Echokardiografie herangezogen. Diese nicht-invasiven Tests geben Hinweise auf eine pulmonalarterielle Hypertonie, ein direkter Nachweis ist oft nicht möglich. Dafür muss ein Rechtsherzkatheter mit Druckmessung durchgeführt werden. Auch müssen andere Ursachen für eine Blutdruckerhöhung wie andere Lungenerkrankungen ausgeschlossen werden [92].

Neben generellen Maßnahmen wie physischer Aktivität und Infektionsprävention, kommen als symptomatische Therapie Medikamente wie orale Antikoagulantien, Diuretika, Digoxin und Langzeitsauerstofftherapie zum Einsatz. Spezifisch werden unter bestimmten

Vorraussetzungen den Patienten Calciumkanalblocker und Prostanoiden verschrieben. Eine Ballonatrioseptostomie oder eine Herz-Lungen-Transplantation können bei bestimmten Konstellationen in Erwägung gezogen werden [92].

### **3.2.6. Neoplasien der Lunge**

Histologisch werden das squamöse Karzinom, Adenokarzinom, kleinzelliges und großzelliges Lungenkarzinom unterschieden [96]. Dabei ist ein stufenweise ablaufender Prozess von der Transformation einer benignen in eine maligne Zelle Voraussetzung. Dies dauert oft sehr lange, bevor die Erkrankung zu einem invasiven, metastasierenden Karzinom wird. Die genauen pathophysiologischen Abläufe, die zur Entstehung eines Karzinoms führen, sind noch nicht abschließend geklärt, es wird aber ein Zusammenhang mit chronischer Entzündungsaktivität vermutet [97].

Zu den Risikofaktoren für ein Lungenkarzinom zählen Rauchen, Passivrauchen, radioaktive Strahlung, Feinstaub/Luftverschmutzung, Dieselabgase, Asbest, polyzyklische Kohlenwasserstoffe, Viren und Genetik. Außerdem muss die Berufsanamnese des Patienten erhoben werden, um eine berufliche Belastung mit kanzerogenen Stoffen zu erfassen [98].

Meist treten Symptome eines Lungenkarzinoms erst im späten Stadium auf. Dann können die Patienten unter Fatigue, Brustschmerzen, Luftnot und Husten leiden [99]. Außerdem können noch Gewichtsverlust, Hämoptysen und Fieber auftreten [98].

Auch Patienten, die an COPD erkrankt sind, haben ein erhöhtes Risiko Lungenkarzinome zu entwickeln. Dabei kann die chronische Entzündungsreaktion ebenso eine Rolle spielen, wie die Risikofaktoren, die für beide Erkrankungen ähnlich sind – allen voran das Rauchen [100].

Die Basisdiagnostik des Lungenkarzinoms beinhaltet neben der Anamnese, der körperlichen Untersuchung und Laboruntersuchungen noch Röntgen-Thorax, Computertomografie des Thorax, Bronchoskopie sowie eine Sonografie des Abdomens. Je nach Befund können dann noch weitere Untersuchungen unter spezieller Fragestellung durchgeführt werden [98].

In der Therapie werden je nach Tumorart, -ausbreitung und -stadium chirurgische Maßnahmen, Radiotherapie und Chemotherapie eingesetzt. Dabei muss das Therapiekonzept an den jeweiligen Patienten angepasst werden [98].

### **3.3. Metabolische Erkrankungen**

Wie weiter oben dargestellt, kommt es bei Patienten mit COPD zu einer systemischen Entzündungsreaktion im Blut, die dadurch den Stoffwechsel beeinflussen kann. Im Folgenden werden verschiedene metabolische Erkrankungen dargestellt. Der Zusammenhang zwischen COPD und Diabetes mellitus ist Gegenstand mehrerer Veröffentlichungen. Zu der Korrelation anderer metabolischer Erkrankungen zur COPD konnte ich keine wissenschaftlichen Arbeiten finden.

#### **3.3.1. Diabetes mellitus**

Eine Diabetes mellitus Erkrankung geht immer mit erhöhten Blutglukosespiegeln (Hyperglykämien) einher, die durch „Störungen der Insulinsekretion und/oder der Insulinwirkung“ [101] bedingt sind. Dadurch werden Organe geschädigt [101].

Beim Diabetes mellitus Typ I kommt es zu einer fortschreitenden Schädigung der  $\beta$ -Zellen des Pankreas. Diese befinden sich in den Langerhansschen Inseln und sind für die Insulinproduktion zuständig. Wenn sie zerstört werden, folgt daraus ein absoluter Insulinmangel. Es gibt eine immunologisch vermittelte und eine idiopathische Form des Diabetes mellitus Typ I. Bei ersterer kann man Autoantikörper gegen die  $\beta$ -Zellen nachweisen, bei letzterer bleibt die Ursache unklar [102].

Der Pathophysiologie des Diabetes mellitus Typ II liegt eine Insulinresistenz zugrunde. Dies bedeutet, dass trotz ausreichender Insulinproduktion Glukose nicht normal in die Körperzellen aufgenommen wird. Etwa die Hälfte der Insulinresistenz ist durch genetische Prädisposition verursacht, die andere Hälfte ist durch Übergewicht und Bewegungsmangel erworben. Genetische Faktoren und Übergewicht führen beide zu erhöhten freien Fettsäuren im Blut und in der Zelle. Über eine Änderung des Phosphorylierungsmusters wird die Funktion des Glukosetransporters GLUT4 verändert und dadurch die Insulinresistenz herbeigeführt [103].

Risikofaktoren für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ II sind Übergewicht, Bewegungsmangel, eine positive Familienanamnese bzw. genetische Prädisposition, hohes Alter, das metabolische Syndrom, Schwangerschaftsdiabetes und Rauchen. Die Risikofaktoren für einen Diabetes mellitus Typ I sind unklar [104].

Der Zusammenhang zwischen COPD und Diabetes mellitus, vor allem des Typs II, kann durch Übergewicht und vermehrt vorliegendes Fettgewebe erklärt werden. Durch Übergewicht kann die Lungenfunktion eingeschränkt werden. Es kommt durch das erhöhte intraabdominelle Volumen zu einer Restriktion und dadurch zu einem abnehmenden

expiratorischen Reservevolumen und einer verminderten funktionellen Residualkapazität. Gleichzeitig ist es so, dass Patienten mit Untergewicht unter einer höheren Mortalität und Morbidität bei chronischen Erkrankungen leiden. Dies stellt einen Gegensatz dar, der wahrscheinlich durch Gewichtsverlust in unterschiedlichen Gewebearten (Fettgewebe, Muskulatur) zu erklären ist. Also könnte der Verlust von Muskelmasse eher zu einer höheren Mortalität führen als der Verlust von Fettgewebe. Zudem kann das übermäßig vorhandene Fettgewebe bei adipösen Patienten proinflammatorischen Mediatoren, wie etwa Interleukin 6 und Tumornekrosefaktor alpha, sowie Adipokine (beispielsweise Leptin, Resistin), die unter anderem den Glukosestoffwechsel beeinflussen, vermehrt produzieren. Dabei muss beachtet werden, dass das Körpergewicht die Produktion der Adipokine deutlich ändert. Allerdings ist die Studienlage zum Zusammenhang zwischen Adipokinen und COPD uneindeutig, zumal nur wenige Studien vorliegen [104].

Oxidativer Stress und eine systemische Entzündungsreaktion spielen bei der Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ II ebenso eine Rolle wie bei der Entstehung einer COPD. Die Entzündung bewirkt dabei den oxidativen Stress, der wiederum zu Gewebsschäden führen kann [104].

Hypoxie kann den Verlust von  $\beta$ -Zellen des Pankreas bewirken, aber gleichzeitig auch die Insulinsensitivität der Muskulatur erhöhen und damit die Insulinresistenz abschwächen [103].

Beim Diabetes mellitus Typ I findet man häufig „die klassischen Zeichen Polyurie, Polydipsie, Ketoazidose und Gewichtsverlust“. Ein Notfall kann die diabetische Ketoazidose sein, die bei Neuauftreten der Erkrankung, Unterbrechen der Insulintherapie, Medikamenten und akut auftretenden Erkrankungen ausgelöst wird. Dabei kann man eine Hyperglykämie, Ketonkörper in Blut und Urin und eine Azidose feststellen. Hypoglykämien zeigen sich unter anderem durch Schwitzen, Zittern, Heißhunger, Herzklopfen, Verwirrtheit, Übelkeit und Kopfschmerzen. Es können auch Krämpfe, Sehstörungen und Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma auftreten [102].

Der Diabetes mellitus Typ II ist eine symptomarme Erkrankung, die häufig als Zufallsdiagnose gestellt wird. Es kann das hyperosmolare, nichtketotische Koma auftreten. Dies kann durch Infektionen, Erbrechen, Durchfall, Nierenerkrankungen, große Glukosezufuhr, Medikamente oder kardiovaskuläre Erkrankungen ausgelöst werden und geht mit „Hypotonie, Tachykardie, Bewusstseinsintrübung bis zum Koma, Nierenversagen, fokale oder generalisierte Krampfanfälle, Thromboembolien und Infektionen“ [101] einher. Im Blut kann eine Hyperosmolarität und Hyperglykämie festgestellt werden. [101].

Neben einem Diabetes treten bei Patienten häufiger Herzinfarkte, Lungenkarzinome, Depressionen, Hüftfrakturen und COPD auf [104].

Die Diagnose eines Diabetes mellitus wird per Nüchternplasmaglukose, oralem Glukose-Toleranz-Test oder HbA1c gestellt. Der Glukose-Toleranz-Test ist der Goldstandard der Diagnostik. Dabei ist eine Nüchternplasmaglukose über 7,0 mmol/l, ein 2-Stunden-Glukose-Toleranz-Test über 11,1 mmol/l und HbA1c über 6,5% bzw. 48mmol/mol pathologisch und es kann ein Diabetes mellitus diagnostiziert werden. Ist der HbA1c größer als 5,7% (39 mmol/mol) aber kleiner als 6,5% (48 mmol/mol) sollte ein oraler Glukose-Toleranz-Test oder die Bestimmung der Nüchternplasmaglukose durchgeführt werden. Wenn die Nüchternplasmaglukose zwischen 5,6 und 6,9 mmol/l und/oder der 2-Stunden-Glukose-Toleranz-Test zwischen 7,8 und 11,0 mmol/l liegt, soll der Patient über sein Diabetesrisiko sowie Lebensstil-Intervention und die Behandlung von Risikofaktoren aufgeklärt werden. Außerdem sollte die Diagnostik nach einem Jahr wiederholt werden. Wird die Diagnose Diabetes mellitus gestellt, sollten Komorbiditäten wie diabetische Neuropathie, Fußläsionen, Nephropathie, Netzhautkomplikationen, Makro- und Mikrovaskulopathie und depressive Störungen beachtet und abgeklärt werden [101].

Patienten mit Diabetes mellitus Typ I sollte der HbA1c-Wert unter 7,5% liegen, allerdings müssen Hypoglykämien vermieden werden. Falls Hypoglykämien auftreten, sollte der HbA1c-Zielwert vorübergehend höher toleriert werden. Einzige medikamentöse Therapieoption des Diabetes mellitus Typ I ist die Insulintherapie. Gleichzeitig sollte eine Ernährungsberatung, Schulung und psychosoziale Betreuung der Patienten erfolgen. Selbstverständlich sollten Folgeerkrankungen auch behandelt werden [102].

Beim Diabetes mellitus Typ II wird ein HbA1c-Wert zwischen 6,5 und 7,5% angestrebt. Als Basistherapie sollte eine Schulung und Ernährungstherapie bei den Patienten erfolgen. Gleichzeitig wird den Patienten körperliche Aktivität, eine Raucher-Entwöhnung und die Behandlung weiterer Risikofaktoren empfohlen. Sollte der HbA1c-Wert nach drei bis sechs Monaten nicht im Zielbereich liegen, wird eine medikamentöse Therapie begonnen. Dabei ist Metformin das Medikament der ersten Wahl. Alternativ können DPP-4-Inhibitoren, SGLT-2-Inhibitoren, Sulfonylharnstoffe, Glinide, Glukosidasehemmer oder Pioglitazon als orale Antidiabetika eingesetzt werden. Bei der Auswahl der Medikamente sollte natürlich auf Indikationen und Kontraindikationen des einzelnen Patienten geachtet werden. Wird wiederum nach drei bis sechs Monaten der HbA1c-Zielwert nicht erreicht, wird eine Kombination oraler Antidiabetika oder eine Insulintherapie gestartet. Bringt diese auch nicht den gewünschten Erfolg, werden Kombinationstherapieformen und intensivierete Insulintherapien begonnen [101].

Kortikosteroide, die bei der Therapie der COPD eingesetzt werden, können den Glukosestoffwechsel ungünstig beeinflussen, dies gilt vor allem für die systemische

Applikation. Dahingegen führt die inhalative Einnahme von Kortikosteroiden zu geringer bis keiner Beeinflussung [103].

### **3.3.2. Osteoporose**

Osteoporose ist eine Knochenerkrankung, die mit einer verminderten Knochenhärte und einer erhöhten Anfälligkeit für Knochenbrüche einhergeht. Sie tritt häufig bei postmenopausalen Frauen auf. Die Knochenhärte wird durch die Knochendichte und Knochenqualität beeinflusst. Die wichtigsten Zellen des Knochenstoffwechsels sind die Osteoklasten und Osteoblasten. Osteoklasten sind für den Knochenabbau und Osteoblasten für den Knochenaufbau zuständig. Sie sollten beim Gesunden im Gleichgewicht sein, so dass weder Knochenabbau noch –aufbau überwiegt [105].

Östrogen hemmt die Osteoklasten und die Calciumausscheidung über den Urin. Es fördert die intestinale Calciumaufnahme. Fällt dieses Hormon nach der Menopause bei der Frau ab, kann es zu einem vermehrten Knochenabbau und zu einer schlechteren Mineralisierung des Knochens führen. Zusätzlich kommt es durch das Fehlen von Östrogen zu einer Aktivierung von T-Zellen und dadurch zu einer vermehrten Produktion von inflammatorischen Cytokinen wie Tumornekrosefaktor oder Interleukin 1. Diese Cytokine aktivieren nicht nur die Osteoklasten, sondern verlängern auch deren Lebensspanne und führen so zu weiterem Knochenabbau [105].

Bei Immobilisation und Entlastung des Knochens fehlt der Reiz der Belastung und es kommt zu einem Abbau und damit Verlust von Knochensubstanz. Bei Überbelastung kann es aber wiederum zu Mikrofrakturen am Knochen kommen. Diese können bei Weiterführen der Belastung nicht adäquat repariert werden und das kann zu sogenannten Stressfrakturen führen. Also sollten die Knochen zwar belastet, aber nicht überlastet werden, um eine gute Knochenhärte zu erlangen [105].

Die Genetik scheint die Masse, Größe, (Mikro-) Architektur und die molekulare Beschaffenheit der Knochen zu beeinflussen. Daneben spielen auch nicht-erbliche Faktoren wie Rauchen, Ernährung, Komorbiditäten und sturzbegünstigende Aspekte wie Sehvermögen oder Koordination eine Rolle.

Zwischen den Patienten, die an COPD und Osteoporose leiden, gibt es Ähnlichkeiten. Bei beiden nimmt die Prävalenz der Erkrankung mit dem Alter zu. Zudem nimmt die körperliche Aktivität bei diesen Patienten ab, entweder durch die Belastungsdyspnoe (COPD) oder durch Rückenprobleme, eingeschränkte Mobilität und Angst vor Stürzen (Osteoporose). Eine Verkrümmung der Wirbelsäule durch die Osteoporose kann zu einer weiteren Einschränkung der Lungenfunktion führen. Die Therapie bei COPD mit Kortikosteroiden kann zu einer

Reduktion der Knochendichte beitragen [16]. Es scheint auch eine Korrelation zwischen einem Emphysem und der Minderung der Knochendichte vorzuliegen. Die systemische Entzündung, die bei einer COPD vorliegt, kann auch die Osteoklasten aktivieren [106].

Patienten mit Osteoporose werden meist durch Frakturen auffällig. Es gibt keine Symptome, die sicher vor einer Fraktur entstehung auf eine Osteoporose hinweisen. Nach einer Fraktur leiden die Patienten an Schmerzen, Einschränkung der Funktion und zunehmenden Refluxbeschwerden [107].

Die Diagnose einer Osteoporose kann anhand einer Knochendichtemessung gestellt werden. Eine Osteoporose liegt bei einem T-Score von  $\leq -2,5$  vor. Die Messung wird an der Lendenwirbelsäule oder am proximalen Femur durchgeführt. Bei Vorliegen von Rückenschmerzen oder anderen Beschwerden, die auf eine Wirbelkörperfraktur hindeuten, soll eine Röntgenaufnahme der Wirbelsäule zur Erfassung von Wirbelfrakturen durchgeführt werden. Laborchemisch sollten andere Ursachen einer Knochendichteverminderung ausgeschlossen werden und deswegen Calcium, Phosphat, alkalische Phosphatase, Gamma-GT, Kreatinin-Clearance, Blutsenkungsgeschwindigkeit, C-reaktives Protein, Blutbild, thyreoideastimulierendes Hormon (TSH) bestimmt und eine Serum-Eiweißelektrophorese durchgeführt werden. Gegebenenfalls können der Testosteronspiegel bei Männern, eine 25-Hydroxy-Vitamin D3 und Knochenresorptionsparameter im Einzelfall bestimmt werden [107].

Vor der medikamentösen Therapie einer Osteoporose sollte die individuelle Medikation des Patienten auf knochendichtemindernde Medikamente wie beispielsweise Glukokortikoide oder Glitazone überprüft und wenn möglich angepasst werden. Die Basistherapie besteht aus Zufuhr von Calcium und Vitamin D3, je nach Ernährung des Patienten wird die Dosierung geändert. Weiterführend wird die Therapie je nach Frakturrisiko und mögliche Ursache der Erkrankung umgesetzt. Mögliche Medikamente umfassen beispielsweise Bisphosphonate oder Hormonersatztherapie mit Östrogenen [107]. Ein Ausdauertraining, das bei COPD in Betracht kommt, sollte bei Patienten, die gleichzeitig an einer Osteoporose leiden, auf die Sturzgefahr überprüft und daran angepasst werden [16].

### **3.3.3. Hyperlipoproteinämie**

Diese Erkrankung umfasst unterschiedliche Störungen des Fettstoffwechsels. Dabei trägt sie vor allem zu einem Anstieg des kardiovaskulären Risikos bei [108].

Durch verschiedene Faktoren kann die Lipoproteinfunktion beeinträchtigt oder die Lipoproteine im Blut erhöht bzw. erniedrigt sein. Zu diesen Faktoren zählen genetische Prädisposition und Umweltfaktoren wie Rauchen oder Ernährung. Man unterscheidet

verschiedene Lipoproteine, die man im Blut bestimmen kann. Dazu zählen das Gesamtcholesterin, Low-density Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C), Intermediate-density Lipoprotein (IDL), High-density Lipoprotein-Cholesterin (HDL-C) und Very-low-density Lipoprotein (VLDL). Letzteres kann man annäherungsweise durch die Gesamttriglyceride bestimmen. Je nach Höhe der gemessenen Werte ergibt sich das kardiovaskuläre Risiko des Patienten, das vor allem durch vermehrte arteriosklerotische Veränderungen der Gefäße begründet ist. Die typische arteriosklerotische Triade besteht aus erhöhten Very-low-density Lipoproteinen, erhöhten Low-density Lipoproteinen und erniedrigten High-density Lipoproteinen [108].

Eine Störung des Fettstoffwechsels kann in Verbindung mit oxidativem Stress, wie er bei COPD häufiger vorliegt, durch vermehrte Lipidperoxidation zu einer Arteriosklerose beitragen [109].

Bei Patienten mit erhöhten Triglyceride können bei der körperlichen Untersuchung Xanthelasmen oder ein Cornealring auffallen. Ansonsten ist eine Erhöhung der Lipoproteine meist klinisch stumm [108].

Eine routinemäßige Bestimmung der Lipidwerte sollte bei Männern über 40 Jahre und Frauen über 50 Jahren erwogen werden, besonders wenn noch weitere Risikofaktoren für eine kardiovaskuläre Erkrankung wie etwa ein Bluthochdruck bestehen. Außerdem muss auf die Familienanamnese in Hinblick auf kardiovaskuläre Erkrankungen in jungen Jahren bei nahen Angehörigen geachtet werden. Wichtig ist auch die Messung des Bauchumfangs. Dieser sollte bei Männern unter 94cm, bei Frauen unter 80cm betragen. Ebenfalls sollte der Body-Mass-Index bestimmt werden. Eine Erhöhung des kardiovaskulären Risikos beginnt bei Übergewicht (BMI 25-30 kg/m<sup>2</sup>) und nimmt bei Vorliegen einer Adipositas (BMI >30 kg/m<sup>2</sup>) beinahe exponentiell zu. Zum Basislabor gehören das Gesamtcholesterin, Gesamttriglyceride, high-density Lipoprotein-Cholesterin und low-density Lipoprotein-Cholesterin, wobei einige Parameter nicht direkt bestimmt sondern mit der sogenannten Friedewaldformel bestimmt werden [108].

An erster Stelle der Therapie steht die Lebensstiländerung. Dazu gehören Gewichtsabnahme, Ernährungsumstellung, moderater Alkoholkonsum, Sport und Rauchverzicht. Die medikamentöse Therapie, die bei ungenügender Wirkung der Lebensstiländerung begonnen wird, unterscheidet sich je nach Vorliegen einer Hypercholesterinämie oder Hypertriglyceridämie. Eine Hypercholesterinämie kann am besten mit Statinen (HMG-CoA-Inhibitoren), Gallensäurekomplexbindern, Cholesterinabsorptionsinhibitoren und Nikotinsäure behandelt werden, wohingegen bei einer

Hypertriglyceridämie vor allem Fibrate, Statine und Nikotinsäure wirksam sind. Dabei hat die Nikotinsäure den besten Effekt auf eine Erhöhung der high-density Lipoproteine [108].

#### **3.3.4. Kachexie**

Kachexie tritt bei Karzinomen, chronischer Herzinsuffizienz, AIDS und COPD auf. Dabei nimmt das Körpergewicht nicht durch einen Verlust an Fettgewebe ab, sondern das fettfreie Gewebe wird weniger. Dies tritt unabhängig von der zugrundeliegenden Erkrankung auf [110]. Die Gewichtsabnahme ist ungewollt [111].

Die Gewichtsabnahme ist vor allem durch einen Verlust von Muskelgewebe zu erklären. Dies wird durch Hypoxie, oxidativen Stress, Entzündungsreaktionen, gestörte Wachstumsfaktorproduktion, orale Glukokortikoide, körperliche Inaktivität und Mangelernährung ausgelöst. Dadurch ergibt sich eine katabole Stoffwechsellage, die wahrscheinlich durch proteolytische Signalwege und einen Verlust von oxidativ arbeitendem Muskelgewebe bedingt ist. Zusätzlich ist der Grundumsatz an Energie bei Patienten mit COPD wegen vermehrter Atemarbeit erhöht, was durch eine entsprechende Ernährung ausgeglichen werden muss. Dies ist bei manchen Patienten schwierig, da der Appetit durch Luftnot, Depressionen, Angstzustände und die Einnahme von Schmerzmitteln verringert sein kann [111].

Neben einer Gewichtsabnahme leiden die Patienten auch unter einer Einschränkung ihrer Lebensqualität durch Schwäche und Fatigue [112]. Durch den Verlust von Muskelmasse kann die Kraft der Skelettmuskulatur ebenso vermindert sein wie die Lungenfunktion. Außerdem wurde eine höhere Mortalität bei kachektischen Patienten mit COPD festgestellt [111].

Eine einfache Richtgröße des Körpergewichts ist der Body-Mass-Index. Liegt dieser unter  $21\text{kg/m}^2$ , kann von einer Kachexie gesprochen werden. Allerdings wird hierbei nicht unterschieden, welches Gewebe verloren wird. Deswegen wurde der Lean-Body-Mass-Index, der die fettfreie Masse des Körpers misst, als Parameter vorgeschlagen [112]. Auch kann die Entwicklung der Gewichtsabnahme über einen bestimmten Zeitraum berücksichtigt werden [110].

Eine spezielle Ernährung hat ähnlich wie appetitstimulierende Medikamente in Studien keine eindeutigen Ergebnisse erbracht. Trotzdem sollte auf eine ausreichende Energiezufuhr mit der Nahrung geachtet werden. Ausdauertraining kann die Lungenfunktion zwar verbessern, führt aber zu oxidativem Stress, der bei Patienten mit COPD ohnehin vorliegt und diesen somit verschlimmern kann. Auch antiinflammatorische Medikamente sind laut Studienlage

möglicherweise hilfreich, aber einen konkreten Nachweis der Wirksamkeit gibt es bisher nicht [112].

### **3.4. Psychische Erkrankungen**

Patienten, die an COPD erkrankten, zeigten nicht nur somatische sondern in vielen Fällen auch psychiatrische Komorbiditäten. Dazu zählt vor allem die Depression, die bei diesen Patienten häufig vorkommt [113].

Dahingegen ist die kognitive Funktion bei Patienten mit COPD nur wenig untersucht und kaum verstanden. Es gibt aber Hinweise, dass auch hier Zusammenhänge zwischen den Erkrankungen bestehen [114].

Dabei muss bedacht werden, dass der psychische Stress nicht nur für die Patienten selbst, sondern auch für die Pflegenden hoch ist. Somit kann es auch von Pflegeseite zu Beeinflussungen kommen [115].

#### **3.4.1. Depression**

Wie bei der COPD scheint es auch bei der Depression Zusammenhänge zu einer systemisch erhöhten Entzündungsreaktion zu geben. So waren bei Patienten erhöhte Entzündungsparameter sowohl im Blut als auch im Liquor zu finden. Studien belegten, dass eine antiinflammatorische Therapie bei depressiven Patienten hilfreich sein kann [116]. Trotzdem ist von einer multifaktoriellen Genese der Depression auszugehen [106].

Frauen erkranken häufiger als Männer neben einer COPD auch an einer Depression. Es scheint einen Zusammenhang von Atemnot mit Depression zu geben. Hypoxie und soziale Isolation tragen zur Entwicklung einer Depression bei [117]. Die Patienten leiden unter Hoffnungslosigkeit, Hilflosigkeit, sozialer Isolation, eingeschränkter Mobilität und Antriebslosigkeit. Dadurch suchen die Patienten häufig keine Hilfe und berichten ihre Symptome nicht. Es kommt zu keiner Änderung und bei Fortschreiten der Erkrankung zu einer Verschlimmerung der Situation. Außerdem besteht ein niedriges Selbstbewusstsein und folglich kaum ein Auseinandersetzen und Beschäftigen mit der Erkrankung. Somit kümmern sich die Patienten wenig um sich selbst. Außerdem folgen ein Abnehmen der physischen Aktivität, Ablehnung von Therapieanschlüssen, kein konsequenter Nikotinverzicht, schlechte Ernährungsgewohnheiten und insgesamt mangelnde Compliance zur Therapie. Dies macht die Patienten sehr vulnerabel für Exazerbationen, die diesen Circulus vitiosus weiter ankurbeln [118].

Eine Medikation mit Kortikosteroiden kann zur Entwicklung einer Depression beitragen [16].

Somit treten bei Patienten mit der Komorbidität Depression vermehrt Exazerbationen ihrer COPD auf, die ein erhöhtes Mortalitätsrisiko mit sich bringen [119].

Die Diagnosestellung einer Depression wird durch mangelnde Wahrnehmung depressiver Symptome, fehlendes Screening aufgrund von Zeitmangel und Nichtberücksichtigung dieser Komorbidität und die immer noch bestehenden Vorurteile gegenüber psychischen Erkrankungen erschwert. Am wirksamsten scheinen spezielle Fragebögen bei der Diagnosestellung zu sein [117].

Für die Therapie der Depression stehen selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI), trizyklische Antidepressiva, Monoaminoxidase(MAO)-Hemmer und atypische Antidepressiva zur Verfügung, wobei die zwei erstgenannten am häufigsten eingesetzt werden. Dabei müssen Wechselwirkungen, beispielsweise zwischen Theophyllin und SSRI, ebenso beachtet werden, wie die individuelle Reaktion des Patienten auf die Medikation [117]. Auch sollte eine Atemdepression durch Antidepressiva bei Patienten mit Hyperkapnien vermieden werden [120].

Zusätzlich sollte eine pulmonale Rehabilitation erfolgen. Damit kann nicht nur die COPD an sich, sondern auch die Depression günstig beeinflusst werden. Durch eine Steigerung der Leistungsfähigkeit haben die Patienten deutlich weniger depressive Symptome [117]. Unterstützend kann eine Verhaltenstherapie durchgeführt werden. Eine Strukturierung des Tagesablaufs und vermehrte Aktivität können den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen [120]. Die Verhaltenstherapie kann den Patienten zusätzlich die Erstickungsängste nehmen und zu einem besseren Umgang mit Luftnot beitragen [16].

### **3.4.2. Demenz**

Im Zusammenhang mit COPD kann eine schlechte Sauerstoffversorgung zu einer Einschränkung der kognitiven Funktion führen. Wenn bei dem Patienten keine Hypoxie festgestellt werden kann, sollten andere Organsysteme abgeklärt werden [121]. Zusätzlich kann der Sauerstoffmangel das Neurotransmittergleichgewicht durch verminderte Funktion von sauerstoffabhängigen Enzymen beeinflussen. Die systemische Entzündung scheint auf die kognitive Leistung ebenfalls negativ zu wirken, entweder über neurotoxische Mechanismen oder eine verstärkte Arteriosklerose. Die Hyperkapnie scheint nur wenig Einfluss auf die kognitive Leistung der Patienten zu haben. Jedoch sind die Patienten physisch inaktiver, was ebenfalls zu Nachlassen der kognitiven Leistung führen kann [114].

Die häufigste Form der Demenz ist die Alzheimer Erkrankung. Dabei kommt es zu einer Ansammlung von Amyloidplaques und Neurofibrillen im gesamten Gehirn. Dadurch kommt es zu einem toxischen Schaden der Neurone und zu Angiopathien der hirnversorgenden Gefäße [122].

Demenz zeichnet sich durch zunehmenden Gedächtnisschwund, Wortfindungsstörungen, Apraxie, Verwirrtheit und zunehmenden sozialen Rückzug aus [122]. Große Studien zeigten eher eine globale Reduktion der Kognition, wie sie physiologisch beim Altern auftritt, während kleinere Studien teilweise Muster nachwiesen, die beispielsweise an eine Alzheimer Demenz oder vaskuläre Demenz erinnern. Dies kann an dem unterschiedlichen Patientenkollektiv der verschiedenen Studien liegen. Insgesamt weisen die Ergebnisse eher auf eine verminderte kognitive Funktion vor allem in den Bereichen Aufmerksamkeit, Gedächtnis und Motorik hin, die sich nicht mit einem speziellen Krankheitsbild wie Alzheimer in Übereinstimmung bringen lassen [114].

Die kognitive Einschränkung der Patienten hat Einfluss auf die Therapie der COPD, da die Patienten möglicherweise die verordnete Medikation nicht einnehmen. Zudem werden die Patienten unselbstständig und brauchen Unterstützung im täglichen Leben [16]. Es konnte aber kein direkter Zusammenhang zwischen nachlassender kognitiver Funktion und Gesundheitsstatus der Patienten festgestellt werden [114].

Die Diagnose einer (beginnenden) Demenz wird anhand von Fragebögen und kognitiven Tests, wie dem Mini-Mental State Examination und Barthel-Index gestellt [16].

Die Sauerstofftherapie zur Reduktion von Hypoxien scheint den kognitiven Abbau nicht zu verhindern, allenfalls kann eine Verlangsamung des Prozesses hervorgerufen werden. Dahingegen scheint körperliches Ausdauertraining einen positiven Effekt auf die kognitive Leistung zu haben. Dies ist besonders bei ohnehin schon eingeschränkter körperlicher Leistungsfähigkeit bei Patienten mit COPD wichtig. Gedächtnistraining konnte weder bei Alzheimer oder vaskulärer Demenz noch bei kognitiven Einschränkungen bei Patienten mit COPD einen positiven Effekt ausüben. Lungenvolumenreduktion durch einen operativen Eingriff zeigte auch keine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit. Ebenso konnte die Therapie anderer Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, Bluthochdruck oder Depression die kognitive Funktion nicht verbessern [114].

#### 4. Material und Methodik

Bei allen Auswertungen wurde die Erkrankung COPD als ICD-10-Code „J44“ definiert.

##### 4.1. Beschreibung der Daten

Die Daten zur Analyse der Komorbiditäten wurden von der kassenärztlichen Vereinigung Saarland zur Verfügung gestellt. Es wurden insgesamt 452.409 voranonymisierte Datensätze von Patienten mit COPD ausgewertet, also pro Quartal im Mittel 32.315 Patienten. Diese stammten aus den Jahren 2009 bis 2012, wobei 2009 bis 2011 alle vier Quartale, 2012 hingegen nur die ersten zwei Quartale berücksichtigt wurden. Die enthaltenen Informationen waren eine ID-Nummer, das Geschlecht (m=männlich, w=weiblich), die Altersklasse (Altersklasse 1: 0-17 Jahre; Altersklasse 2:18-60 Jahre; Altersklasse 3: >60 Jahre) und die Erkrankungen, verschlüsselt nach ICD-10. Es wurde berücksichtigt, dass sich der ICD-10-Katalog in den Jahren 2009 bis 2012 geringfügig änderte und der Filter dementsprechend angepasst.

Folgende ICD-10-Codes wurden zusammengefasst:

	<b>Komorbidität</b>	<b>ICD-10-Code</b>
<b>Herz-Kreislauf-Erkrankungen</b>	Arterielle Hypertonie und hypertensive Herzkrankheit	I10, I11
	ischämische Herzkrankheit	I20, I21, I22, I23, I24, I25
	Herzrhythmusstörungen Vorhofflimmern und Vorhofflattern	I44, I45, I46, I47, I48, I49 I48
	Schlaganfall	I63, I64, I65, I66, I67
	pAVK	I73.9
	Herzinsuffizienz	I50
	Herzklappenerkrankungen	I34, I35, I36, I37
	Thrombose	I80, I81, I82
<b>Lungenerkrankungen</b>	Schlafapnoe	G47.3
	Pneumonie	J12, J13, J14, J15, J16, J17, J18
	bösartige Neubildungen der Atemwege	C30, C31, C32, C33, C34, C35, C36, C37, C38, C39
	Lungenembolie	I26
	Pulmonale Hypertonie	I27
	Tuberkulose	A15, A16
<b>metabolische</b>	Hyperlipoproteinämie	E78

<b>Erkrankungen</b>	Diabetes mellitus Typ I	E10
	Diabetes mellitus Typ II	E11
	Osteoporose	M80, M81, M82, M83, M84, M85
	Kachexie	R64
<b>psychische Erkrankungen</b>	Depression	F32, F33
	Demenz	F00, F01, F02, F03

Tab. 4.1.

Mit Hilfe der Diagnosen wurden die prozentualen Anteile der COPD-Patienten, die an der jeweiligen Komorbidität litten, abhängig von Alter und Geschlecht, ermittelt. Zur Analyse der prozentualen Anteile wurden verschiedene Parameter wie Komorbidität, Altersklasse und Geschlecht mit der Diagnose COPD kombiniert, um geschlechts- bzw. altersabhängige Ergebnisse darstellen zu können.

Die Auswertung erfolgte mit Microsoft Excel 2010 für jedes Quartal getrennt. Um den Wert der einzelnen Jahre zu ermitteln, wurde der Mittelwert aus den vier bzw. zwei Quartalen bestimmt.

Zur Bestimmung der odds ratios der Komorbiditäten wurden 1.155.350 Datensätze aus einer Stichprobe von Patienten der AOK (Allgemeinen Ortskrankenkasse) untersucht. Diese beinhalteten neben ID-Nummer, Geschlecht und Altersklasse (in 10 Jahres-Schritten) auch die Erkrankungen, verschlüsselt nach ICD-10. Vor der eigentlichen Analyse wurden die Datensätze mit R Software (Foundation for Statistical Computing Version 3.1.3) aufbereitet. Es wurde eine binäre logistische Regressionsanalyse mit IBM SPSS für jede Komorbidität durchgeführt. Als Kovarianten wurden COPD, Alter und Geschlecht im Sinne unabhängiger Variablen eingerechnet. Alle p-Werte waren  $p < 0,05$  und es wurde ein 95%-Konfidenzintervall festgelegt.

#### **4.2. Vorgehen bei der Auswertung**

Für die Auswertung der medikamentösen Verordnungen wurden 136.736 voranonymisierte Datensätze untersucht, die von der AOK bereitgestellt wurden, ebenfalls aus den Jahren 2009 bis 2012. Der einzelne Datensatz erbrachte folgende Informationen: eine ID-Nummer, die Erkrankungen, verschlüsselt nach ICD-10 und die für jedes Medikament einmalige Pharmazentralnummer (PZN).

Folgende Wirkstoffe wurden zu Medikamentengruppen zusammengefasst und untersucht. Zu der Gruppe der RABA (rapid-acting betaagonists; kurzwirksame Betaagonisten) zählen Fenoterol, Salbutamol, Reproterol und Terbutalin, zu den LABA (long-acting betaagonists;

langwirksame Betaagonisten) Bambuterol, Formoterol und Salmeterol. Die inhalativen Kortikosteroide Beclometason, Budesonid, Flunisolid, Ciclesonid und Fluticason wurden als wichtige Bestandteile der Therapie (s. Kapitel Therapie der COPD) ebenso untersucht wie die oralen Kortikosteroide Prednisolon, Methylprednisolon und Dexamethson. Als Anticholinergika wurden Ipratropiumbromid und Tiotropiumbromid bezeichnet. Es wurden auch Kombinationspräparate in der Analyse berücksichtigt. Dabei wurden inhalative Kortikosteroide und LABA (Salmeterol+Fluticason, Fluticason+Formoterol, Fluticason+Vilanterol, Beclometason+Formoterol, Budesonid+Formoterol, Seretide) bzw. RABA und Anticholinergika (Fenoterol+Ipratropiumbromid) kombiniert. In der Auswertung wurde die Häufigkeit der jeweiligen Verordnung einer Medikamentenklasse und das gleichzeitige Vorliegen einer COPD untersucht. Dazu wurde Microsoft Excel 2010 benutzt.

Um eine Aussage zur korrekten medikamentösen Therapie nach Stadieneinteilung der COPD treffen zu können, wurde die medikamentöse Verordnung im Zusammenhang mit der Schwere der COPD untersucht. Bei der Codierung nach dem ICD-10-System wird der FEV<sub>1</sub>-Wert mit verschlüsselt und zwar als zweite Stelle nach dem Punkt im Code.

J44.x0	FEV <sub>1</sub> <35% des Sollwertes
J44.x1	FEV <sub>1</sub> ≥35% und <50% des Sollwertes
J44.x2	FEV <sub>1</sub> ≥50% und <70% des Sollwertes
J44.x3	FEV <sub>1</sub> ≥70% des Sollwertes
J44.x9	FEV <sub>1</sub> nicht näher bezeichnet

Tab.4.2.[123]

Die Einteilung der FEV<sub>1</sub>-Werte im ICD-10-System entspricht nicht exakt den Werten des GOLD-Systems.

GOLD 1	Leicht	FEV <sub>1</sub> ≥80%
GOLD 2	Moderat	50% ≥ FEV <sub>1</sub> < 80%
GOLD 3	Schwer	30% ≥ FEV <sub>1</sub> < 50%
GOLD 4	Sehr schwer	FEV <sub>1</sub> <30%

Tab.2.1. [1]

Wegen dieser Unterschiede in der Definition werden in dieser Arbeit die Begriffe des ICD-10-Systems verwendet.

Alle Ergebnisse wurden mit GraphPad Prism 5 in Diagrammen dargestellt.

## 5. Ergebnisse

Als Erstes wurde die Zusammensetzung des untersuchten Kollektives festgestellt. Dafür wurde die Verteilung auf Geschlecht und Altersklassen analysiert.

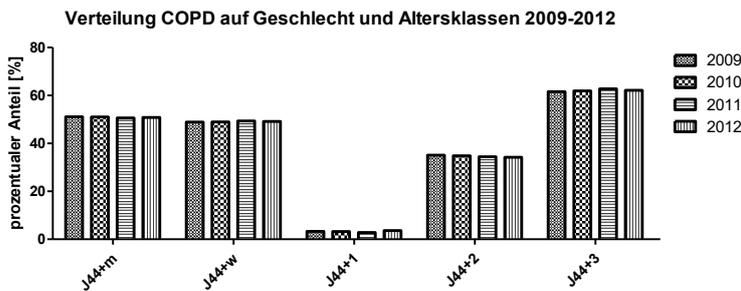


Abb.5.1

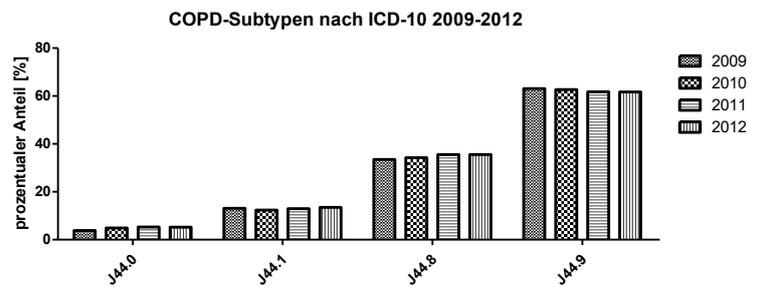


Abb.5.2

Von den Patienten, die in die Analyse eingeschlossen wurden, waren durchschnittlich 50,9% Männer und 49,1% Frauen (Abb.5.1). 3,2% gehörten der Altersklasse 1 an, 34,7% der Altersklasse 2 und 62,1% der Altersklasse 3 an (Abb.5.1).

In Abb.5.2 ist dargestellt, wie sich die Patienten in die einzelnen Subtypen der COPD aufteilen. J44.0 bedeutet, dass eine „Chronische obstruktive Lungenkrankheit mit akuter Infektion der unteren Atemwege“ [123, 123] vorlag, dies waren 4,1% der Patienten. J44.1 steht für eine „Chronische obstruktive Lungenkrankheit mit akuter Exazerbation, nicht näher bezeichnet“ [123] (11,3% der Patienten). J44.8 codiert die „Sonstige näher bezeichnete chronische obstruktive Lungenkrankheit“ [123], was bei 30,2% der Patienten zutrifft. Und J44.9 heißt, dass es sich um eine „Chronische obstruktive Lungenkrankheit, nicht näher bezeichnet“ [123] handelte. Dies kam bei 54,4% der Patienten vor.

**Verteilung FEV<sub>1</sub>-Werte nach ICD-10 von 2009-2012**

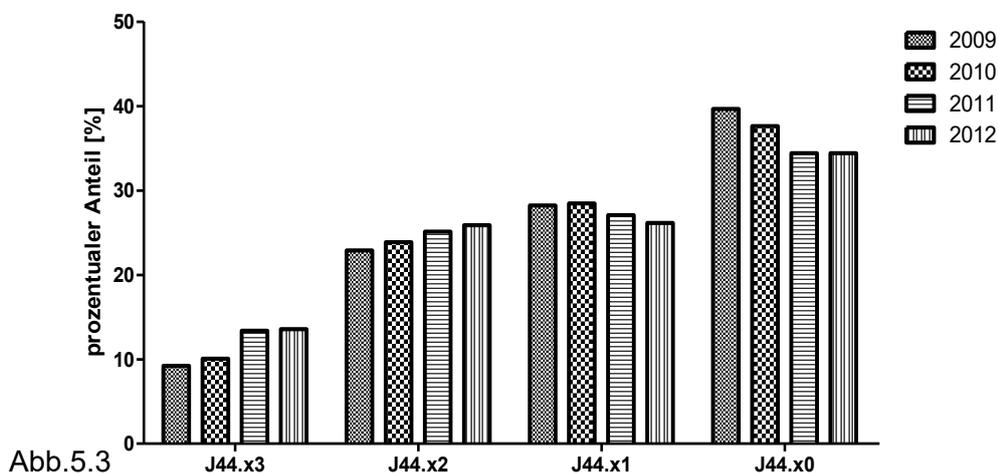


Abb.5.3

In Abb.5.3 ist die Verteilung der FEV<sub>1</sub>-Werte dargestellt. Durchschnittlich wurden 11,7% der Patienten als J44.x3, 24,5% als J44.x2, 27,4% als J44.x1 und 36,4% als J44.x0 verschlüsselt.

Insgesamt wurde bei 32,0% der Patienten ein FEV<sub>1</sub>-Wert verschlüsselt. Bei 68,0% der Patienten wurde J44.x9 (also FEV<sub>1</sub> nicht näher bezeichnet) codiert und damit kein FEV<sub>1</sub>-Wert bestimmt.

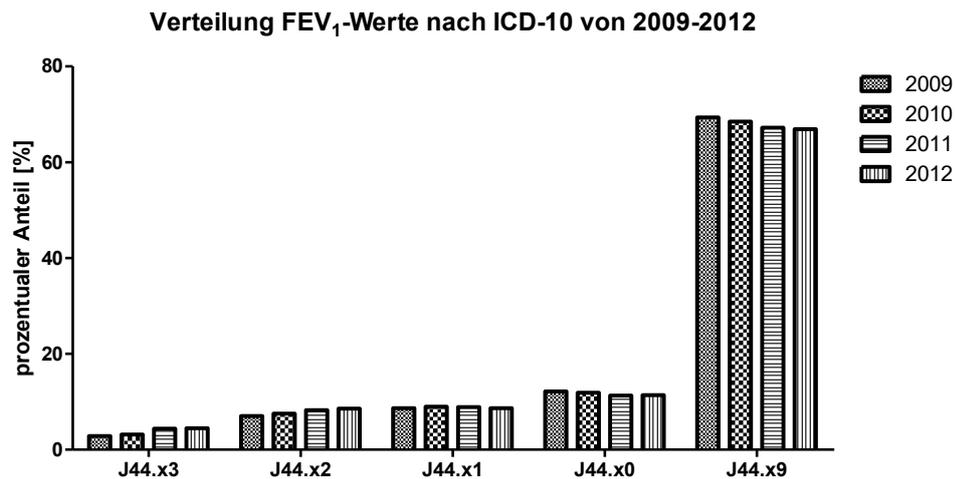


Abb.5.4

In Abb.5.4 wurden die klassifizierten FEV<sub>1</sub>-Werte, also J44.x0-J44.x3, den nicht klassifizierten FEV<sub>1</sub>-Werten, also J44.x9, gegenübergestellt. Demnach hatten durchschnittlich 3,7% der Patienten einen FEV<sub>1</sub>-Wert von  $\geq 70\%$  des Sollwerts, 7,8% einen FEV<sub>1</sub>-Wert zwischen 50-70%, 8,8% einen FEV<sub>1</sub>-Wert zwischen 35-50%, 11,7% einen FEV<sub>1</sub>-Wert  $\leq 35\%$  und 68,0% einen nicht klassifizierten FEV<sub>1</sub>-Wert.

## 5.1. Herz-Kreislauf-Erkrankungen

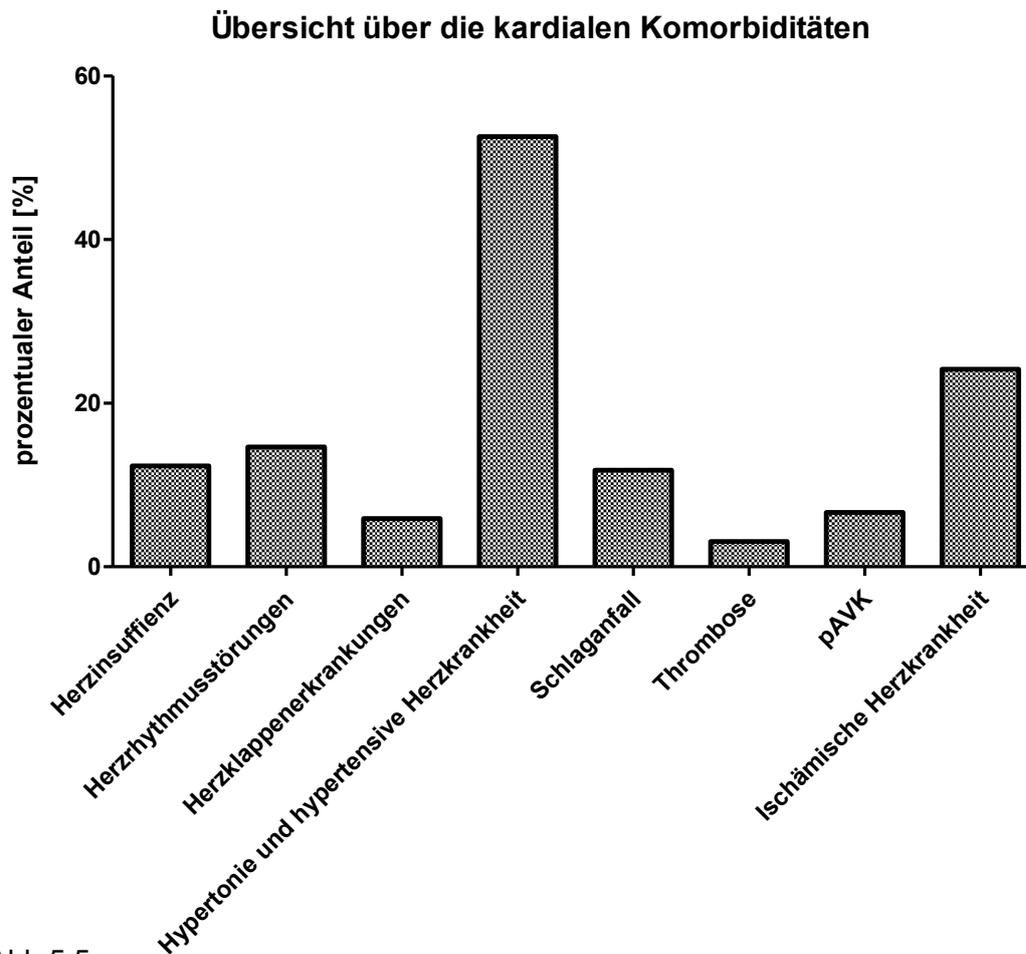


Abb.5.5

Bei den kardialen Komorbiditäten (Abb.5.5) waren mit 52,6% die Hypertonie und die hypertensive Herzkrankheit die vorherrschenden Erkrankungen. Darauf folgten mit großem Abstand ischämische Herzkrankheit (24,1%), Herzrhythmusstörungen (14,6%), Herzinsuffizienz (12,3%), Schlaganfall (11,8%), pAVK (6,6%), Herzklappenerkrankungen (5,9%) und Thrombose (3,1%).

Die Prävalenz stieg bei allen kardialen Komorbiditäten mit dem Alter an.

**Prävalenz der Komorbiditäten Hypertonie und hypertensive Herzkrankheit(I10-I11) 2009-2012**

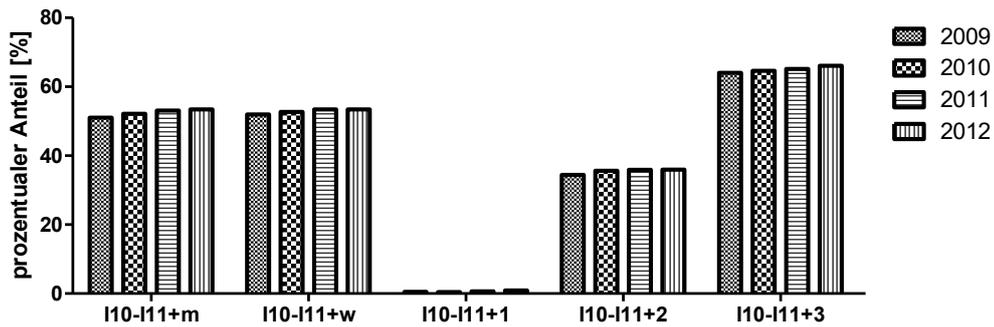


Abb.5.6

Die Hypertonie und die hypertensive Herzkrankheit (Abb.5.6) waren die häufigsten Komorbiditäten bei den untersuchten Patienten mit COPD. Durchschnittlich jeder zweite Patient (52,6%) litt an dieser Erkrankung. Es gab keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern. Männer erkrankten zu 52,3%, Frauen zu 52,8%. Die Prävalenz stieg mit dem Alter an. Durchschnittlich 0,6% der Patienten in Altersklasse 1, 35,4% in Altersklasse 2 und 64,8% in Altersklasse 3 erkrankten an Hypertonie bzw. der hypertensiven Herzkrankheit. Über die untersuchten Jahre blieb die Prävalenz annähernd gleich.

**Prävalenz der Komorbiditäten Vorhofflimmern und Vorhofflattern (I48) 2009-2012**

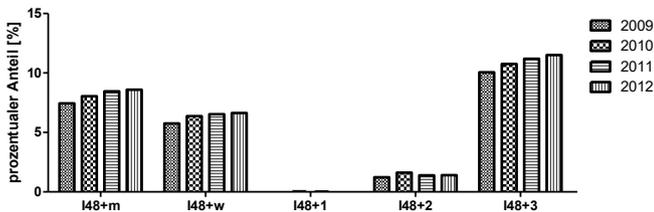


Abb.5.7

**Prävalenz der Komorbidität Herzrhythmusstörungen (I44-I49) 2009-2012**

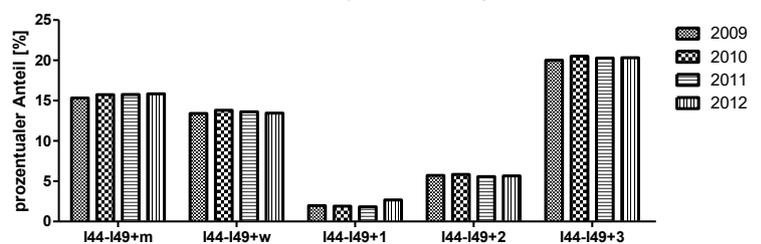


Abb.5.8

**Prävalenz der Komorbidität pAVK (I73.9) 2009-2012**

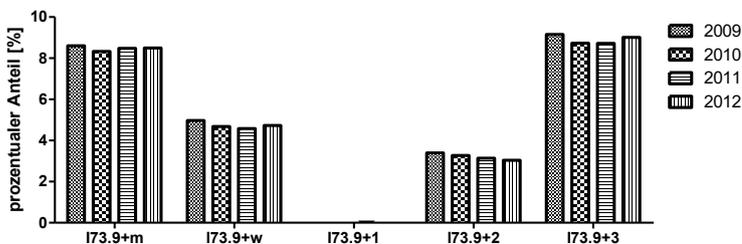


Abb.5.9

**Prävalenz der Komorbidität Ischämische Herzkrankheit (I20-I25) 2009-2012**

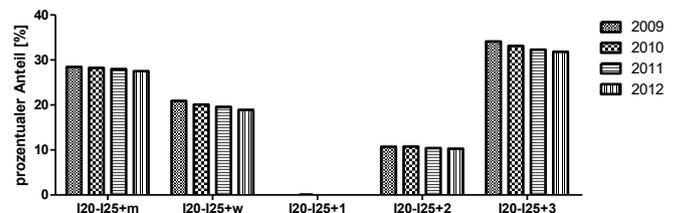


Abb.5.10

Auf den Abb.5.7 bis 5.10 kann man erkennen, dass Männer häufiger von der jeweiligen Komorbidität betroffen waren als Frauen.

Die Unterschiede zwischen den Jahren waren nicht deutlich und es ließ sich kein einheitlicher Trend über die Jahre feststellen.

14,6% aller Patienten, die an COPD erkrankt waren, litten auch unter Herzrhythmusstörungen (Abb.5.8). Dies teilte sich auf 15,6% bei Männern und 13,6% bei Frauen. In der Altersklasse 1 waren durchschnittlich 2,0% der Patienten betroffen, in Altersklasse 2 5,7% und in Altersklasse 3 20,3%.

Als häufige Form der Herzrhythmusstörung wurden das Vorhofflimmern und Vorhofflattern (Abb.5.7) getrennt untersucht. Durchschnittlich 7,2% der an COPD erkrankten Patienten litten unter Vorhofflimmern bzw. Vorhofflattern. 8,0% der Männer und 6,3% der Frauen waren betroffen, 0,02% in der Altersklasse 1, 1,4% in der Altersklasse 2 und 10,8% in der Altersklasse 3.

Durchschnittlich litten 6,6% der Patienten an der Komorbidität periphere arterielle Verschlusskrankheit (Abb.5.9). Männer waren mit 8,5% doppelt so häufig betroffen wie Frauen (4,7%). Die Prävalenz stieg von 0,007% in der Altersklasse 1 über 3,2% in der Altersklasse 2 auf 8,9% in der Altersklasse 3.

Etwa ein Viertel (24,1%) der Patienten litten unter einer ischämischen Herzkrankheit (Abb.5.10). Männer waren zu 28,1%, Frauen zu 20,0% betroffen. In der Altersklasse 1 waren 0,02%, in der Altersklasse 2 10,6% und in der Altersklasse 3 33,0% betroffen.

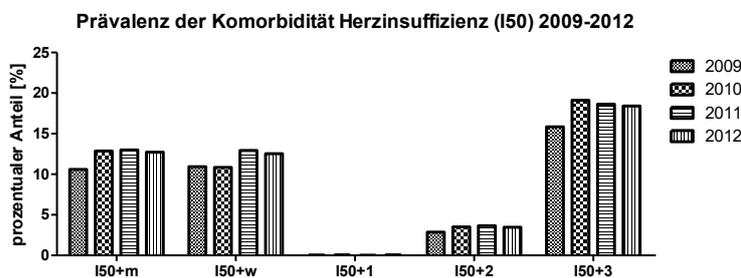


Abb.5.11

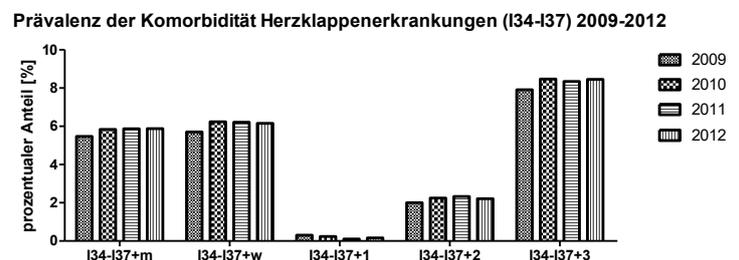


Abb.5.12

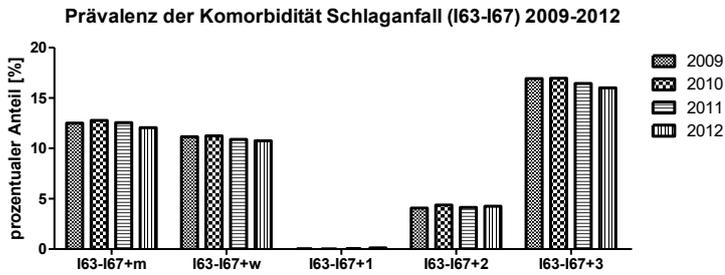


Abb.5.13

Die Abb.5.11 bis 5.13 zeigen, dass Männer und Frauen etwa gleich häufig von der jeweiligen Komorbidität betroffen waren.

Zwischen den ausgewerteten Jahren ließ sich kein einheitlicher Trend der Prävalenz ablesen.

Die Herzinsuffizienz (Abb.5.11) kam mit einer durchschnittlichen Häufigkeit von 12,3% vor. Sie verteilte sich ungefähr gleich auf Männer (12,2%) und Frauen (12,4%). Die Prävalenz stieg von durchschnittlich 0,1% in der Altersklasse 1 auf 3,4% in der Altersklasse 2 bzw. 18,0% in der Altersklasse 3.

Herzklappenerkrankungen (Abb.5.12) wurden bei 5,9% der Patienten mit COPD codiert. Die Erkrankungen verteilten sich mit 5,7% der Männer und 6,0% der Frauen gleich auf die Geschlechter. 0,2% der Patienten in Altersklasse 1, 2,2% der Patienten in Altersklasse 2 und 8,3% der Patienten in Altersklasse 3 litten an dieser Komorbidität.

Von einem Schlaganfall (Abb.5.13) waren durchschnittlich 11,8% der Patienten betroffen. Von den Männern waren 12,5%, von den Frauen 11,0% betroffen. Die Prävalenz stieg von 0,1% in Altersklasse 1, auf 4,2% in Altersklasse 2, auf 16,7% in Altersklasse 3.

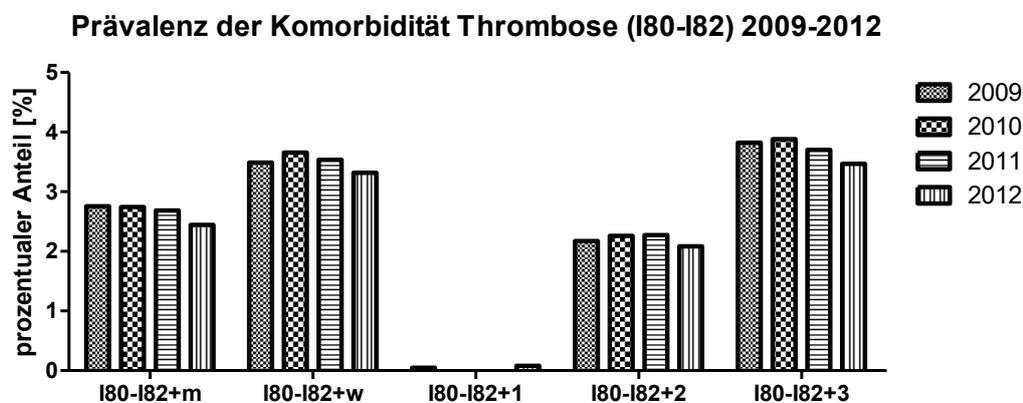


Abb.5.14

3,1% der Patienten erkrankten neben der COPD auch an einer Thrombose (Abb.5.14). Frauen waren mit 3,5% etwas häufiger betroffen als Männer (2,7%). Die Prävalenz stieg mit dem Alter an. In der Altersklasse 1 waren 0,03%, Altersklasse 2 2,2% und Altersklasse 3 3,8% betroffen. Wenn man die Auswertung der Jahre vergleicht, lässt sich kein einheitlicher Trend feststellen.

## 5.2. Lungenerkrankungen

Übersicht über die pulmonale Komorbiditäten

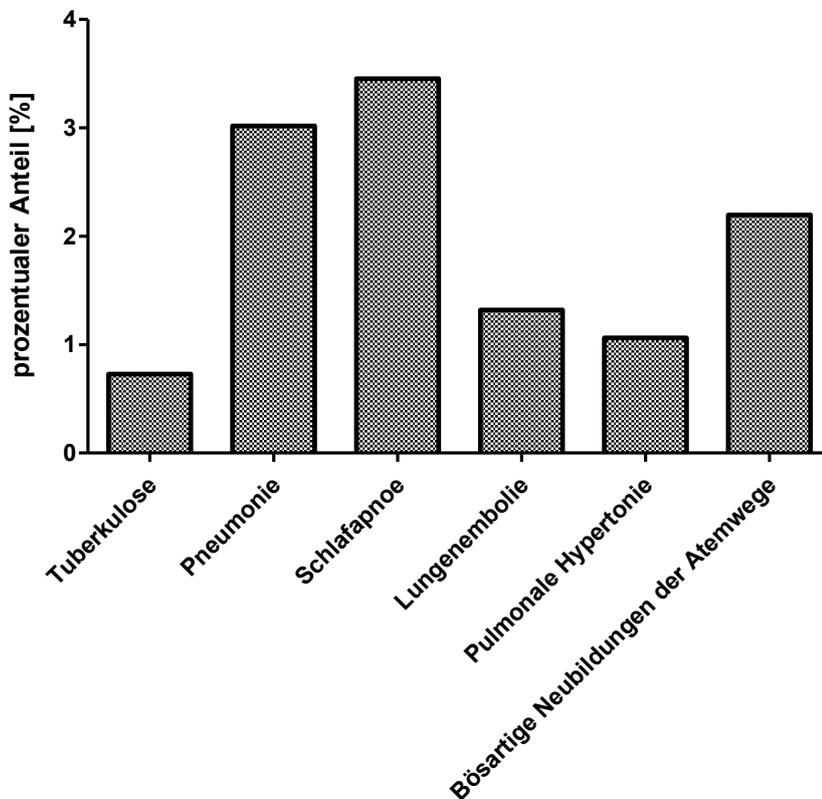


Abb.5.15

Insgesamt waren pulmonale Komorbiditäten (Abb.5.15) bei der COPD eher selten. Die häufigste pulmonale Komorbidität der COPD war die Schlafapnoe (3,5%). Darauf folgten die Pneumonie (3,0%), bösartige Neubildungen der Atemwege (2,2%), Lungenembolie (1,3%), pulmonale Hypertonie (1,0%) und Tuberkulose (0,7%).

### Prävalenz der Komorbidität Pneumonie (J12-J18) 2009-2012

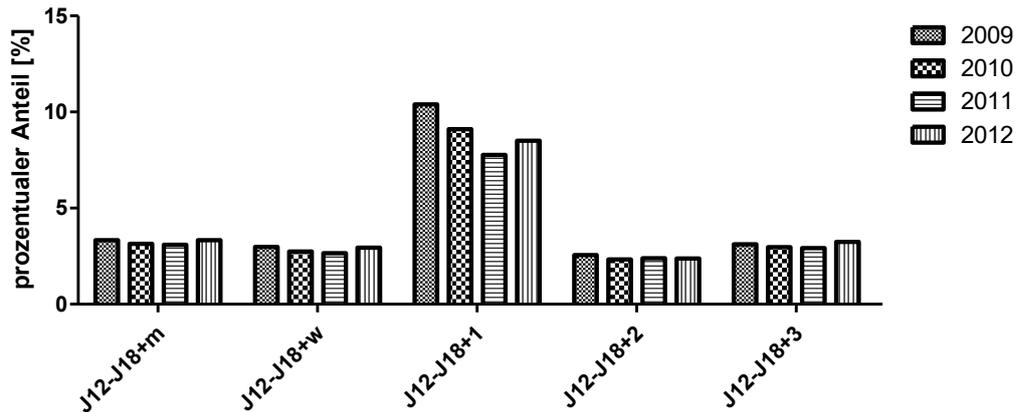


Abb.5.16

An einer Pneumonie (Abb.5.16) waren durchschnittlich 3,0% der Patienten erkrankt. Männer und Frauen waren ungefähr gleich oft betroffen mit 3,2% (Männer) bzw. 2,8% (Frauen). Die Altersklasse 1 hatte mit 9,0% häufiger eine Pneumonie als die Altergruppen 2 (2,4%) und Altersklasse 3 (3,0%). Beim Vergleich der Jahre konnte man keinen einheitlichen Trend ausmachen.

### Prävalenz der Komorbidität Tuberkulose (A15-A16) 2009-2012

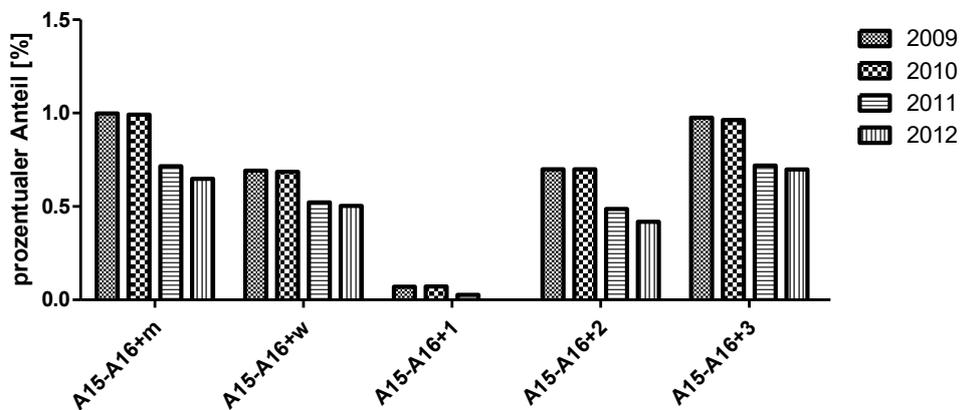


Abb.5.17

An Tuberkulose (Abb.5.17) waren durchschnittlich 0,7% der Patienten erkrankt. Männer waren zu 0,8%, Frauen zu 0,6% betroffen. Die Prävalenz der Tuberkulose stieg mit dem Alter an. In der Altersklasse 1 waren 0,04%, in der Altersklasse 2 0,6% und in der Altersklasse 3 0,8% erkrankt. Zwischen 2010 und 2011 gab es eine deutliche Abnahme.

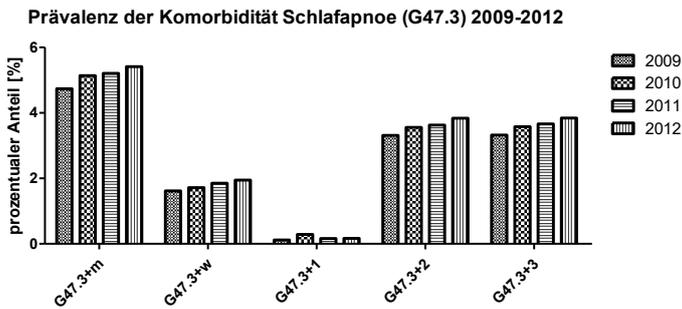


Abb.5.18

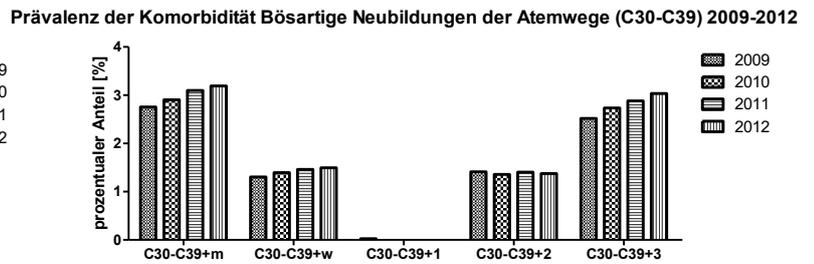


Abb.5.19

Auf den Abb.5.18 und 5.19 waren Männer häufiger von der jeweiligen Komorbidität betroffen als Frauen. Einen einheitlichen Trend konnte man beim Vergleich der ausgewerteten Jahre nicht feststellen.

Durchschnittlich litten 3,5% der Patienten an einer Schlafapnoe (Abb.5.18). Männer waren mit 5,1% deutlich häufiger betroffen als Frauen (1,8%). Die Altersklasse 1 war mit 0,2% eher selten betroffen. Zwischen den Altersklassen 2 und 3 gab es kaum einen Unterschied mit 3,5% (Altersklasse 2) bzw. 3,6% (Altersklasse 3).

Von bösartigen Neubildungen der Atemwege (Abb.5.19) waren durchschnittlich 2,2% der Patienten betroffen. Männer erkrankten mit 2,9% doppelt so häufig wie Frauen mit 1,4%. Mit dem Alter stieg die Prävalenz an. Sehr selten litten Patienten aus der Altersklasse 1 an bösartigen Neubildungen mit 0,007%. Die Patienten in Altersklasse 2 waren zu 1,4%, in Altersklasse 3 zu 2,8% betroffen.

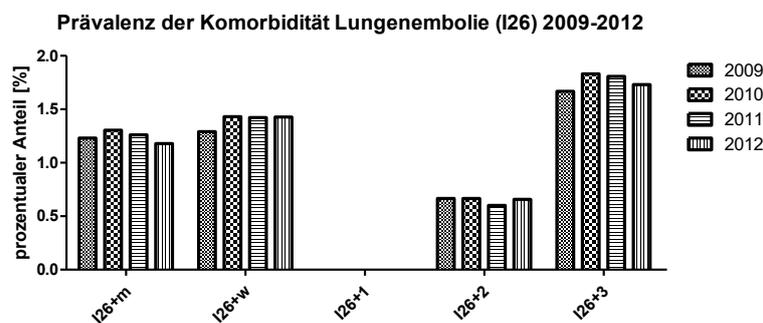


Abb.5.20

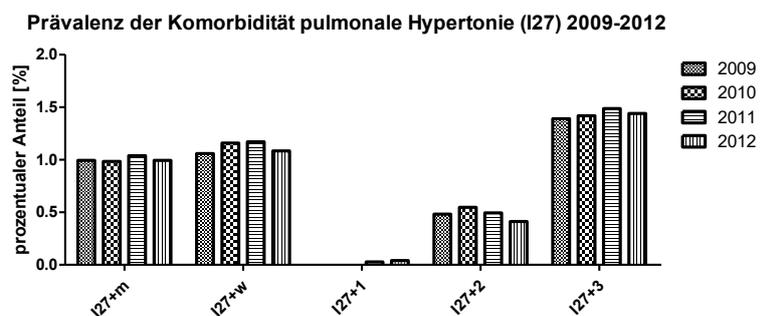


Abb.5.21

Männer und Frauen waren von den jeweiligen Komorbiditäten in Abb.5.20 und 5.21 gleich häufig betroffen. Die Prävalenz stieg mit dem Alter an. Im Vergleich der ausgewerteten Jahre ließ sich kein einheitlicher Trend ableiten.

Eine Lungenembolie (Abb.5.20) erlitten durchschnittlich 1,3% der Patienten. Männer (1,3%) und Frauen (1,4%) waren ungefähr gleich häufig betroffen. In der Altersklasse 1 wurde bei keinem Patienten eine Lungenembolie festgestellt. Die Prävalenz stieg von der Altersklasse 2 mit 0,6% auf 1,8% in der Altersklasse 3 an.

An einer pulmonalen Hypertonie (Abb.5.21) litten durchschnittlich 1,1% der Patienten. Männer und Frauen waren ungefähr gleich häufig mit 1,0% (Männer) bzw. 1,1% (Frauen) erkrankt. In der Altersklasse 1 waren 0,01%, in der Altersklasse 2 0,5% und in der Altersklasse 3 1,4% betroffen.

### 5.3. Metabolische und psychische Erkrankungen

Übersicht über die metabolischen und psychischen Komorbiditäten

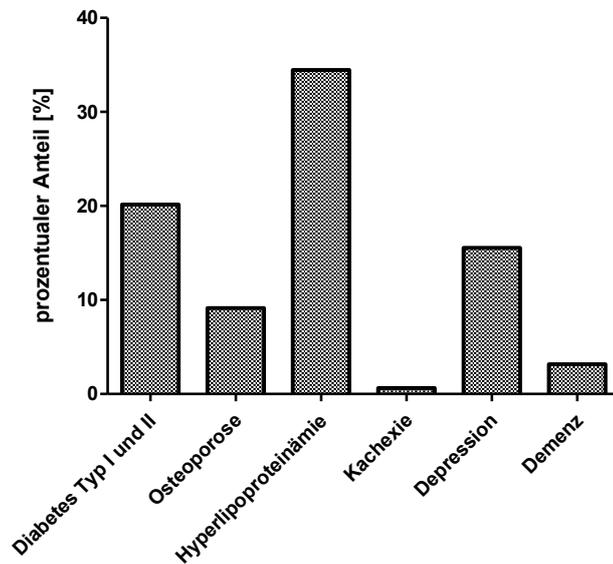


Abb.5.22

Bei den metabolischen und psychischen Komorbiditäten (Abb.5.22) führte die Hyperlipoproteinämie (34,5%). Darauf folgten Diabetes mellitus (20,2%), Depression (15,5%), Osteoporose (9,1%), Demenz (3,2%) und als letztes die Kachexie (0,6%).

Bei allen metabolischen und psychischen Komorbiditäten konnte kein einheitlicher Trend über die ausgewerteten Jahre festgestellt werden.

Prävalenz der Komorbiditäten Diabetes mellitus Typ I und II (E10-E11) 2009-2012

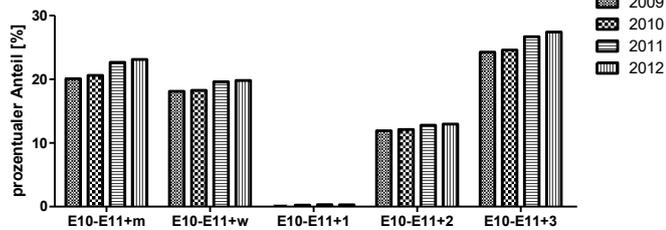


Abb.5.23

Prävalenz der Komorbidität Diabetes mellitus Typ II (E11) 2009-2012

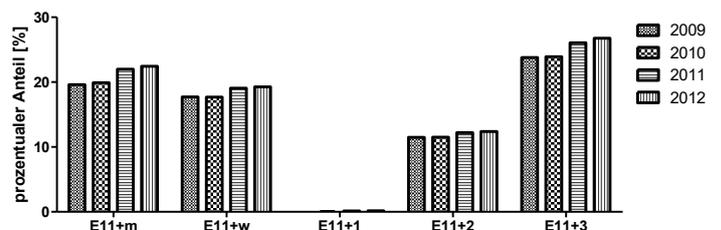


Abb.5.24

Prävalenz der Komorbidität Hyperlipoproteinämie (E78) 2009-2012

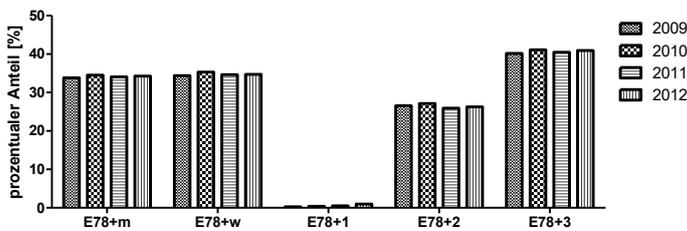


Abb.5.25

Prävalenz der Komorbidität Kachexie (R64) 2009-2012

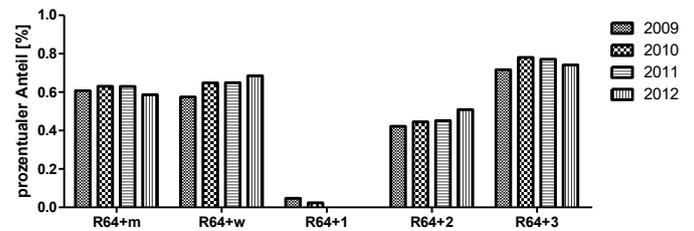


Abb.5.26

Die auf den Abb.5.23 bis 5.26 dargestellten Komorbiditäten waren jeweils gleich auf Männer und Frauen verteilt. Die Prävalenz stieg mit dem Alter an. Im Vergleich der ausgewerteten Jahre ließ sich kein einheitlicher Trend feststellen.

Etwa ein Fünftel (20,2%) der Patienten litt an Diabetes mellitus (Abb.5.23). Zwischen den Geschlechtern gab es mit 21,4% bei den Männer und 18,8% bei den Frauen kaum Unterschiede. In der Altersklasse 1 waren 0,2%, in der Altersklasse 2 12,4% und in der Altersklasse 3 25,5% betroffen. Betrachtet man den Diabetes mellitus Typ II (Abb.5.24) separat, waren durchschnittlich 19,6% der Patienten erkrankt. Es waren 20,8% der Männer und 18,3% der Frauen betroffen. In der Altersklasse 1 fand man 0,09%, in der Altersklasse 2 11,8% und in der Altersklasse 3 24,9% Typ II-Diabetiker.

Im Durchschnitt wurde bei 34,5% der Patienten eine Hyperlipoproteinämie (Abb.5.25) festgestellt. Die Verteilung auf Männer und Frauen waren ungefähr gleich mit 34,1% (Männer) und 34,8% (Frauen). In Altersklasse 1 waren 0,5%, in Alterklasse 2 26,5% und in Altersklasse 3 40,7% betroffen.

An Kachexie (Abb.5.26) litten durchschnittlich 0,6% der Patienten. Männer und Frauen waren mit jeweils 0,6% gleich häufig betroffen. In der Altersklasse 1 waren 0,02%, in der Altersklasse 2 0,4% und in der Altersklasse 3 0,8% kachektisch.

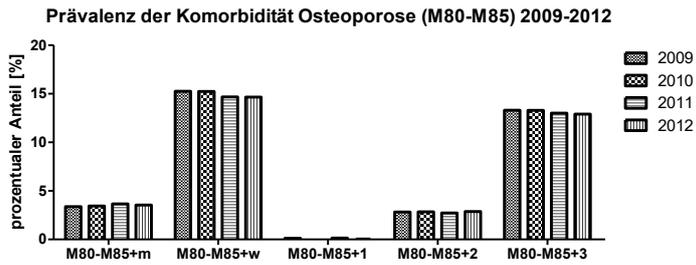


Abb.5.27

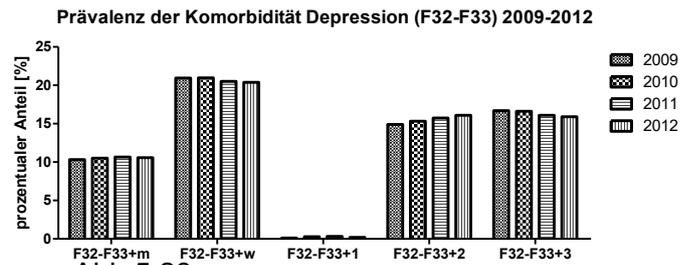


Abb.5.28

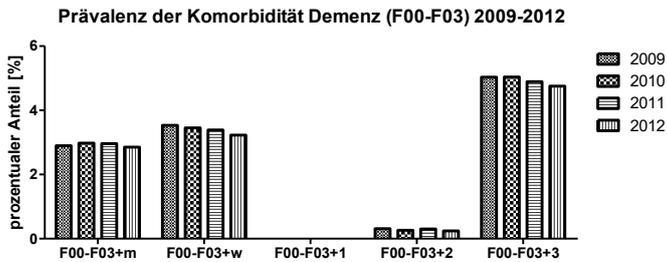


Abb.5.29

Bei den jeweiligen Komorbiditäten in Abb.5.27 bis 5.29 waren Frauen deutlich häufiger betroffen als Männer. Vergleicht man den Trend über die Jahre stellte sich dieser nicht einheitlich dar.

9,1% der Patienten litten an Osteoporose (Abb.5.27). Frauen waren mit 15,0% deutlich häufiger betroffen als Männer, die nur zu 3,5% an Osteoporose erkrankten. Die Prävalenz stieg mit dem Alter von 0,08% (Altersklasse 1) über 2,8% (Altersklasse 2) auf 13,2% (Altersklasse 3) an.

An einer Depression (Abb.5.28) waren durchschnittlich 15,5% der Patienten erkrankt. Mit 10,5% waren Männer nur halb so oft betroffen wie Frauen (20,7%). In der Altersklasse 1 wurde die Diagnose Depression sehr selten (0,2%) gestellt. Kaum ein Unterschied wurde zwischen den Altersklassen 2 und 3 gefunden. Dort waren die Patienten zu 15,4% (Altersklasse 2) bzw. 16,4% (Altersklasse 3) depressiv.

Durchschnittlich litten 3,2% der Patienten an einer Demenz (Abb.5.29). Frauen waren mit 3,4% häufiger erkrankt als Männer mit 2,9%. In der Altersklasse 1 wurde keine Demenz diagnostiziert. Die Altersklasse 2 war mit 0,3% seltener betroffen als die Altersklasse 3 mit 5,0%.

## 5.4. Odds ratios der Komorbiditäten von COPD

Alle odds ratios der kardialen Komorbiditäten sind größer als 1.

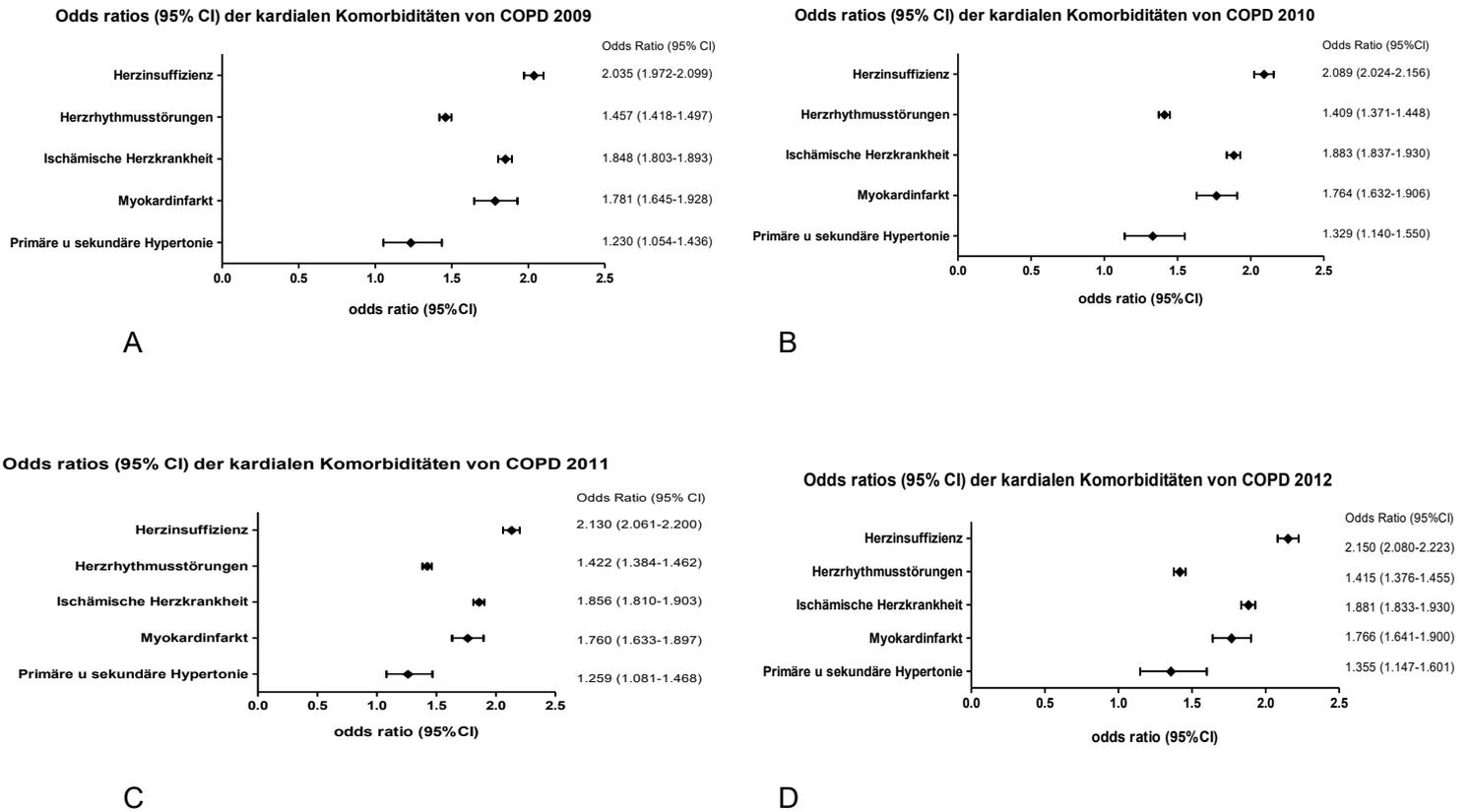
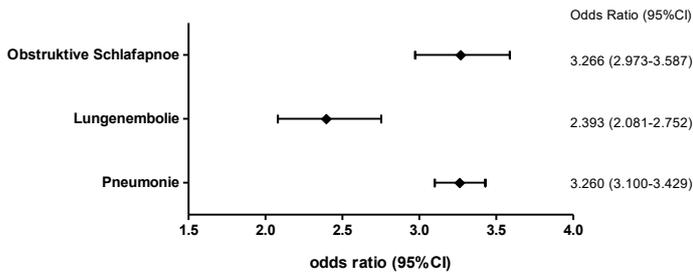


Abb.5.30

Mit einer odds ratio von 2,150 ist die Herzinsuffizienz die kardiale Komorbidität (Abb.5.30D), die mit dem höchsten Risiko für eine Erkrankung neben einer COPD einhergeht. Darauf folgen die ischämische Herzkrankheit (1,881), der Myokardinfarkt (1,766), Herzrhythmusstörungen (1,415) und die primäre und sekundäre Hypertonie (1,355).

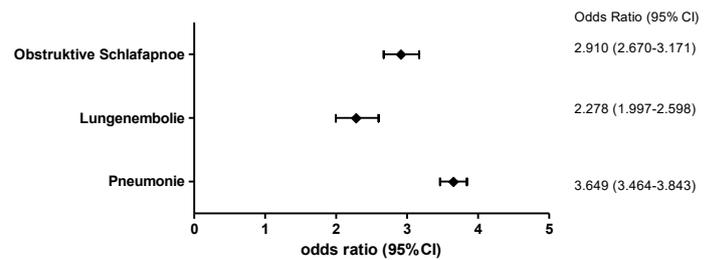
Im Verlauf der Jahre bleiben die odds ratios der einzelnen Komorbiditäten annähernd gleich.

Odds ratios (95% CI) der pulmonalen Komorbiditäten von COPD 2009



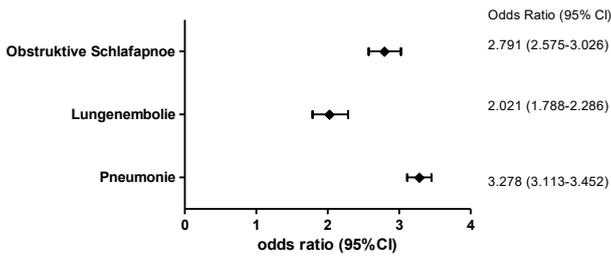
A

Odds ratios (95% CI) der pulmonalen Komorbiditäten von COPD 2010



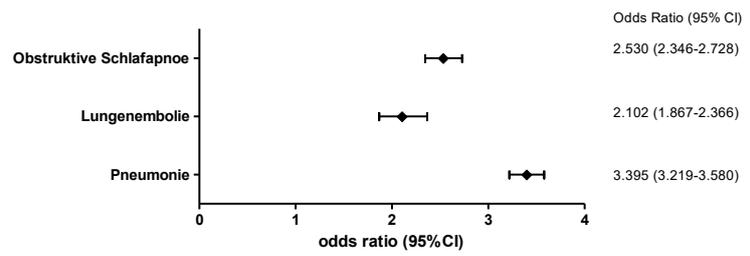
B

Odds ratios (95% CI) der pulmonalen Komorbiditäten von COPD 2011



C

Odds ratios (95% CI) der pulmonalen Komorbiditäten von COPD 2012



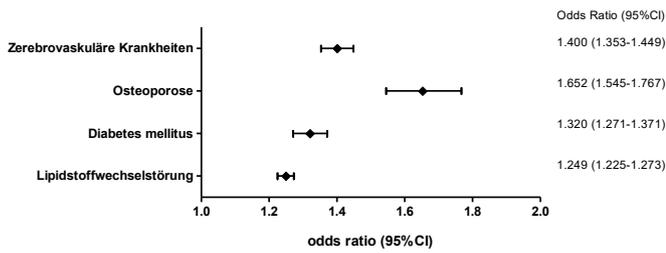
D

Abb.5.31

Alle odds ratios der pulmonalen Komorbiditäten sind größer als 2.

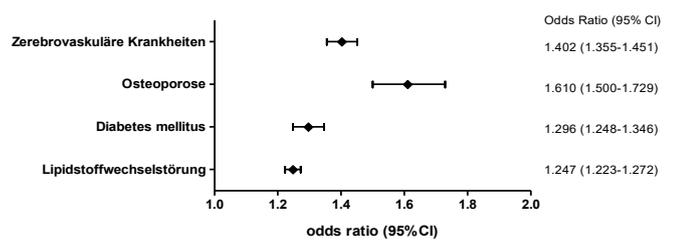
Die Komorbidität mit der höchsten odds ratio ist die Pneumonie mit 3,395. Auch die anderen pulmonalen Komorbiditäten (Abb.5.31D) sind mit einer hohen odds ratio verknüpft, bei der obstruktiven Schlafapnoe ist es 2,530, bei der Lungenembolie ist es 2,102. Im Vergleich zu den kardialen Komorbiditäten nehmen die odds ratios der pulmonalen Komorbiditäten im Verlauf der Jahre mehr ab, beispielsweise die Schlafapnoe 2009 3,266 (Abb.5.27A), 2010 2,910 (Abb.5.27B), 2011 2,791 (Abb.5.27C) und 2012 2,530 (Abb.5.27D)

Odds ratios (95% CI) der psychischen und metabolischen Komorbiditäten von COPD 2009



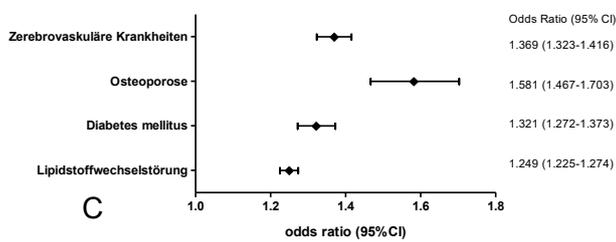
A

Odds ratios (95% CI) der psychischen und metabolischen Komorbiditäten von COPD 2010



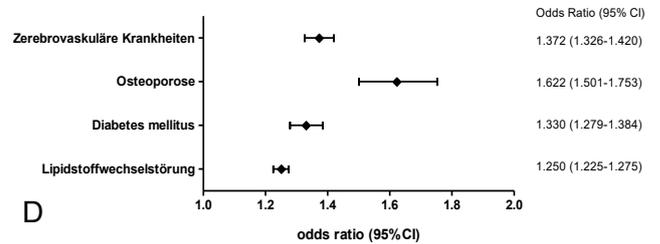
B

Odds ratios (95% CI) der psychischen und metabolischen Komorbiditäten von COPD 2011



C

Odds ratios (95% CI) der psychischen und metabolischen Komorbiditäten von COPD 2012



D

Abb.5.32

Die psychischen und metabolischen Komorbiditäten (Abb.5.32D) sind mit eher geringeren odds ratios verknüpft. Hierbei führt die Osteoporose mit 1,622. Darauf folgen die zerebrovaskulären Krankheiten (1,372), der Diabetes mellitus (1,330) und die Lipidstoffwechselstörung (1,250). Im Verlauf über die Jahre bleiben alle odds ratios der Komorbiditäten ähnlich, außer die der zerebrovaskulären Krankheiten, die ihren Wert mehr ändert als die anderen.

## 5.5. Medikamentöse Verordnungen

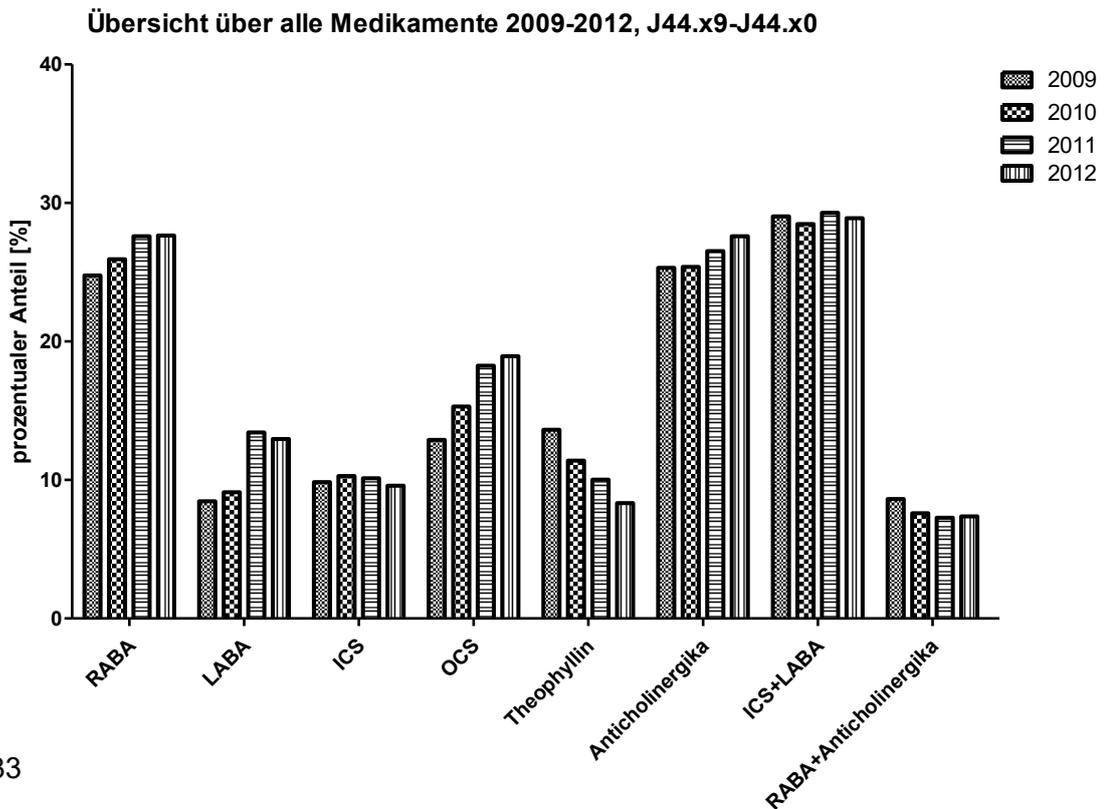


Abb.5.33

Am häufigsten wurden in den Jahren 2009 bis 2012 (Abb.5.33) die Kombination von inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Betaagonisten (LABA, long acting betaagonists) mit durchschnittlich 28,9% verschrieben. Danach kamen schnellwirksame Betaagonisten (RABA, rapid acting betaagonists) (26,5%), Anticholinergika (26,2%), orale Kortikosteroide (16,4%), langwirksame Betaagonisten (11,0%), Theophyllin (10,8%), inhalative Kortikosteroide (10,0%) und die Kombination von schnellwirksamen Betaagonisten und Anticholinergika (7,7%).

Übersicht über alle Medikamente 2009-2012, J44.x3-J44.x0

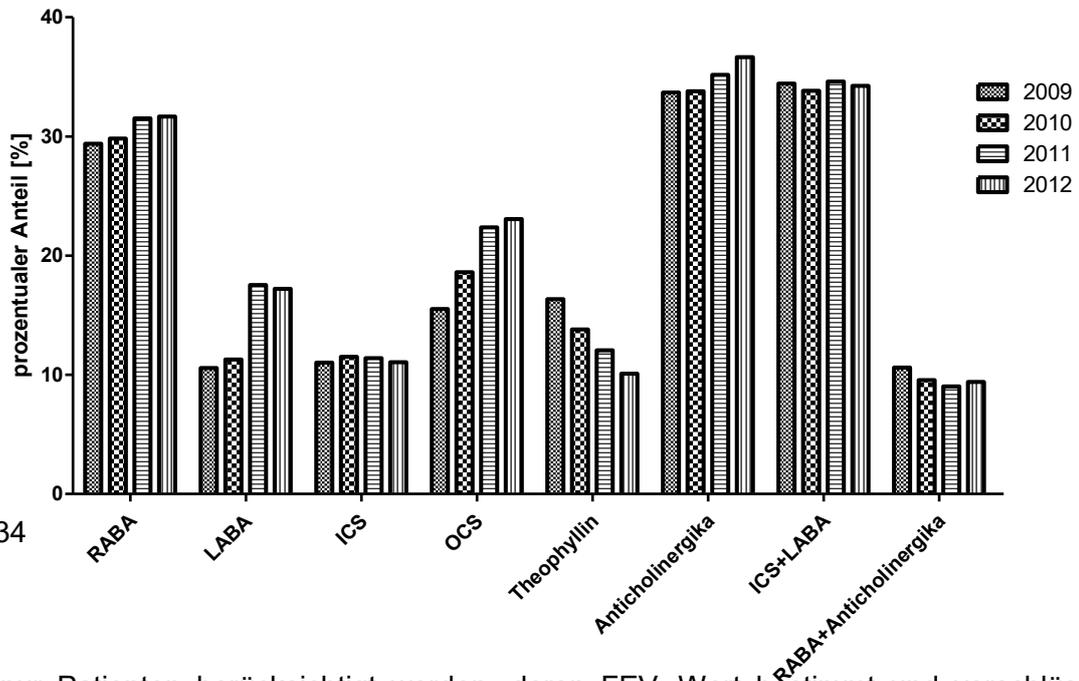


Abb.5.34

Wenn nur Patienten berücksichtigt werden, deren FEV<sub>1</sub>-Wert bestimmt und verschlüsselt wurde, dann verändert sich die Verteilung der medikamentösen Verschreibungen (Abb.5.34). Die Kombination von inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Betaagonisten und die Anticholinergika wurden mit 34,3% bzw. 34,9% etwa gleich häufig verschrieben. In absteigender Reihenfolge wurden schnellwirksame Betaagonisten (30,7%), orale Kortikosteroide (20,1%), langwirksame Betaagonisten (14,3%), Theophyllin (13,0%), inhalative Kortikosteroide (11,2%) und die Kombination von schnellwirksamen Betaagonisten und Anticholinergika (9,6%) verordnet.

Verschreibung von RABA nach FEV<sub>1</sub>-Wert von 2009-2012

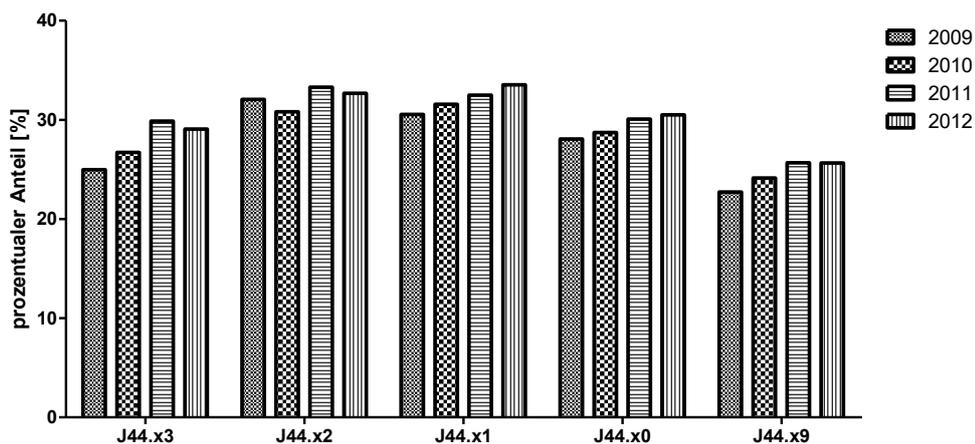


Abb.5.35

Bei insgesamt 26,5% der Patienten wurden RABA zur Therapie eingesetzt (Abb.5.33). Bei der Auswertung der einzelnen FEV<sub>1</sub>-Werte und der jeweiligen Verschreibung, sind nur geringe Unterschiede zu erkennen. RABA wurden durchschnittlich 28,1% der J44.x3-

Patienten, 32,3% der J44.x2-Patienten, 32,1% der J44.x1-Patienten, 29,3% der J44.x0-Patienten und 26,5% der J44.x9-Patienten verschrieben.

Über die untersuchten Jahre lässt sich kein einheitlicher Trend feststellen.

**Verschreibung von LABA nach FEV<sub>1</sub>-Wert von 2009-2012**

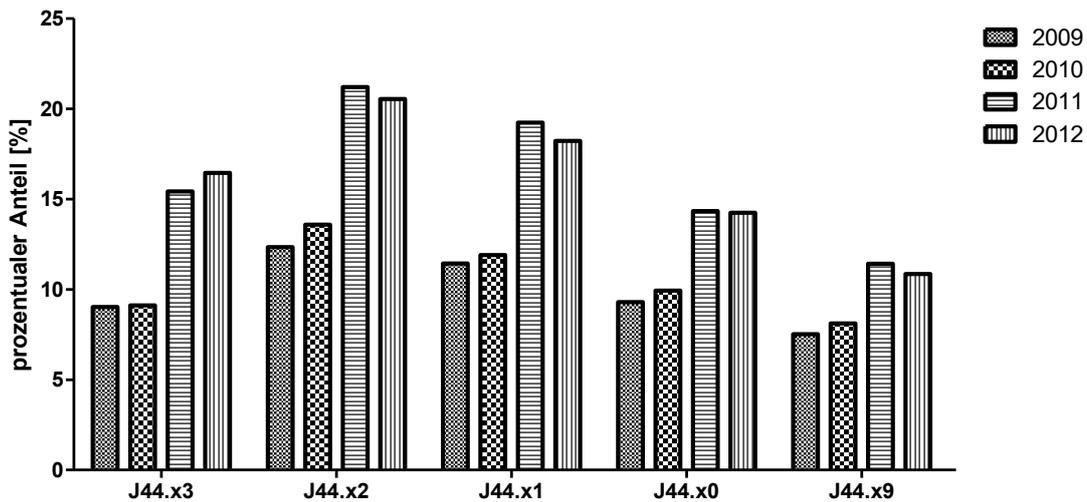


Abb.5.36

Betrachtet man die Verordnungen von LABA, wurden mit diesen Medikamenten 13,2% der J44.x3-Patienten, 17,3% der J44.x2-Patienten, 15,3% der J44.x1-Patienten, 11,9% der J44.x0-Patienten und 11,0% der J44.x9-Patienten behandelt. Im Vergleich der Jahre fiel auf, dass es eine starke Zunahme der Verschreibungen in den Jahren 2011 und 2012 gab, die in allen FEV<sub>1</sub>-Wert-Klassen erfolgte.

**Verschreibung von inhalativen Kortikosteroiden nach FEV<sub>1</sub>-Wert von 2009-2012**

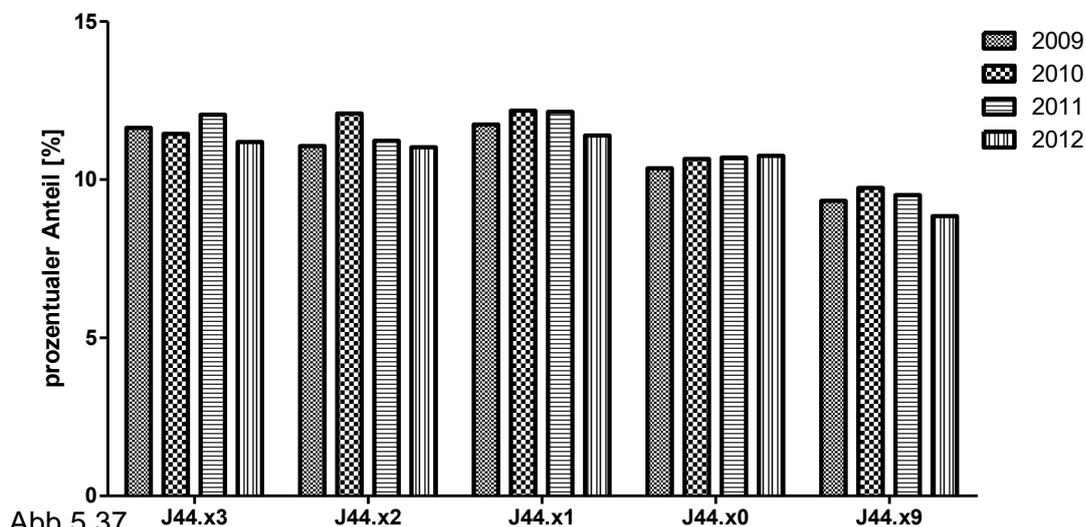
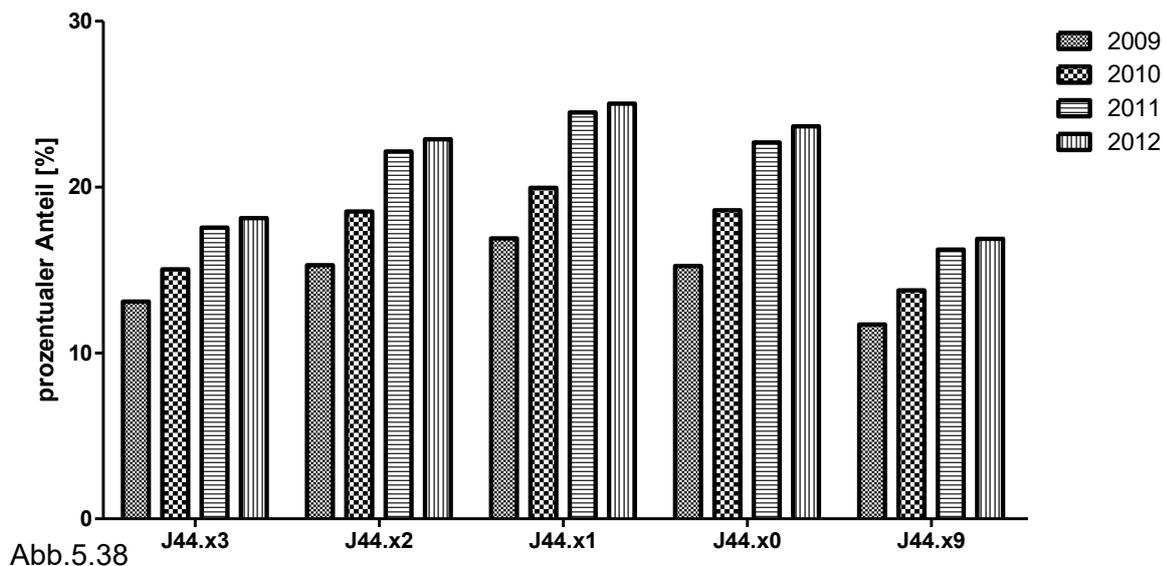


Abb.5.37

Die Verordnung von inhalativen Kortikosteroiden war unabhängig vom FEV<sub>1</sub>-Wert ähnlich (Abb.5.37). Durchschnittlich erhielten 11,6% der J44.x3-Patienten, 11,3% der J44.x2-Patienten, 11,9% der J44.x1-Patienten, 10,6% der J44.x0-Patienten und 9,4% der J44.x9-Patienten diese Medikamente. Dabei ließ sich kein Trend über die Jahre feststellen.

**Verschreibung von oralen Kortikosteroiden nach FEV<sub>1</sub>-Wert von 2009-2012**



Wie aus Abb.5.38 ersichtlich ist, war die Verordnung von oralen Kortikosteroiden fast gleich, vor allem wenn man J44.x2, J44.x1 und J44.x0 (20,0%; 21,7%; 20,0%) betrachtet. Etwas seltener wurden orale Kortikosteroide J44.x3-Patienten mit durchschnittlich 16,4% und J44.x9-Patienten mit 14,7% verschrieben. Unabhängig vom FEV<sub>1</sub>-Wert stieg die Verschreibungshäufigkeit mit den Jahren an.

### Verschreibung von Theophyllin nach FEV<sub>1</sub>-Wert von 2009-2012

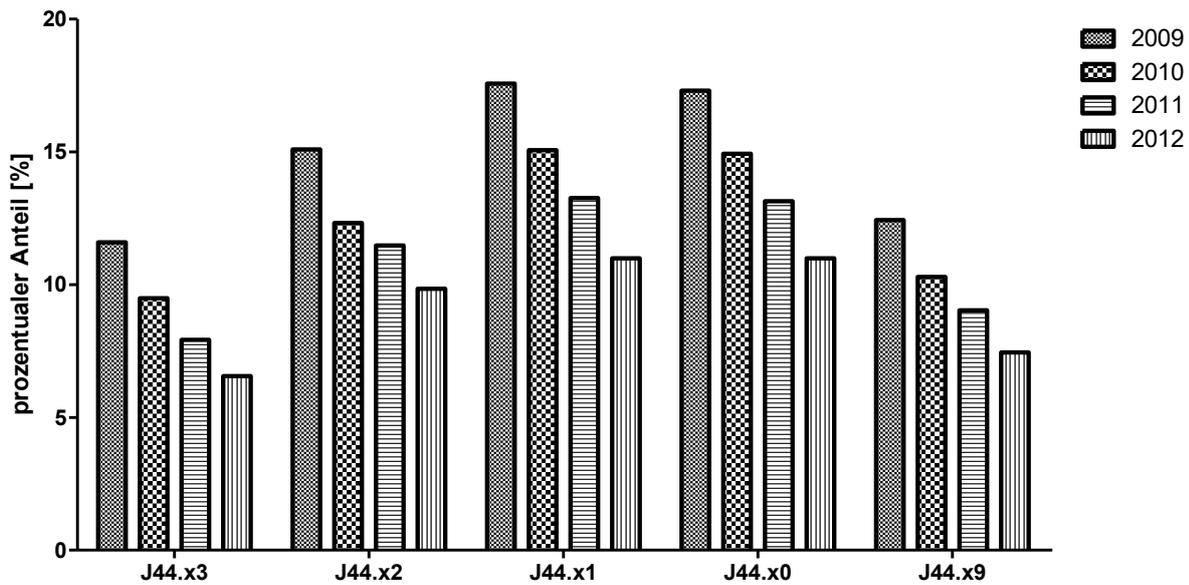


Abb.5.39

J44.x1-Patienten und J44.x0-Patienten wurden mit 14,2% bzw. 14,1% gleich häufig mit Theophyllin behandelt (Abb.5.39). Darauf folgten mit 12,0% J44.x2-Patienten und mit 9,8% J44.x9-Patienten. Am seltensten wurde Theophyllin J44.x3-Patienten (8,5%) verschrieben. Über die untersuchten Jahre kann man eine Abnahme der Verschreibungshäufigkeit feststellen. 2009 wurde noch durchschnittlich 30,4% der Patienten Theophyllin verordnet, 2010 waren es nur noch 26,4%, 2011 23,5% und 2012 sanken die Verordnungen auf 19,7%.

### Verschreibung von Anticholinergika nach FEV<sub>1</sub>-Wert von 2009-2012

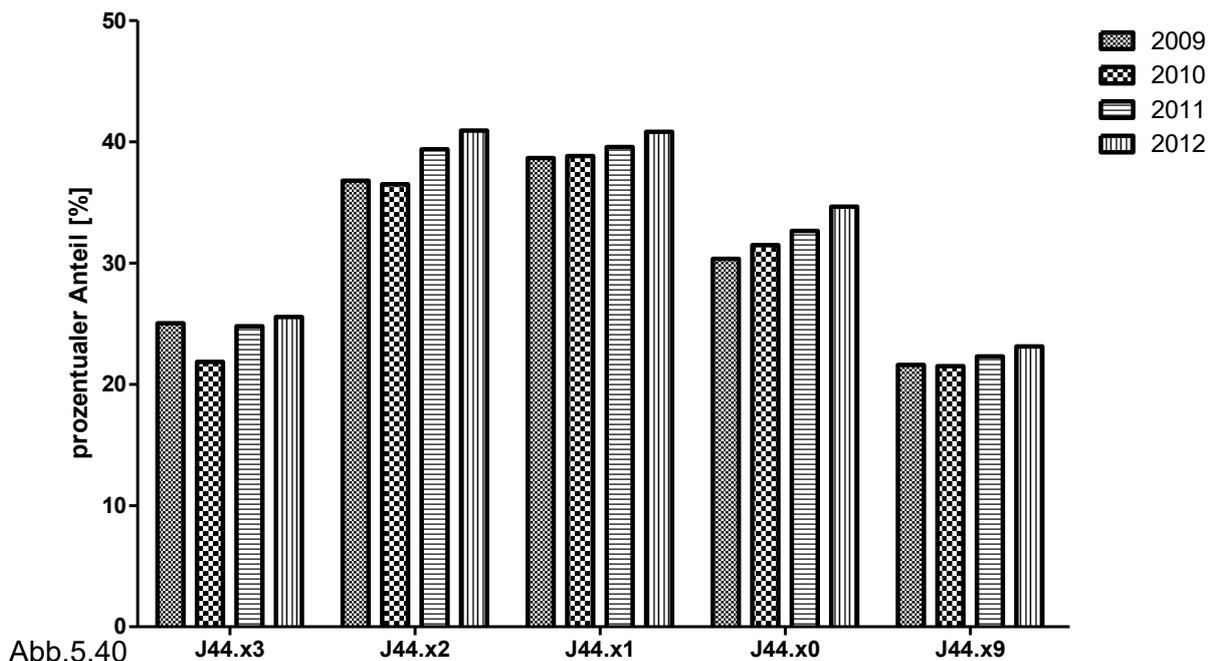


Abb.5.40

Anticholinergika wurden bei J44.x2-Patienten und J44.x1-Patienten ähnlich oft eingesetzt mit durchschnittlich 38,6% und 39,5% (Abb.5.40). Im Mittel wurden 32,3% der J44.x0-Patienten und 24,4% der J44.x3-Patienten mit diesen Wirkstoffen behandelt, bei den J44.x9 waren es 22,1%. Die Verschreibung nimmt über die untersuchten Jahre eher zu, mit Ausnahme der J44.x3-Gruppe, bei der es von 2009 auf 2010 zu einer Abnahme und dann wieder zu einer Zunahme kommt.

**Verschreibung von Kombinationspräparaten (inhalative Kortikosteroide und LABA) nach FEV<sub>1</sub>-Wert von 2009-2012**

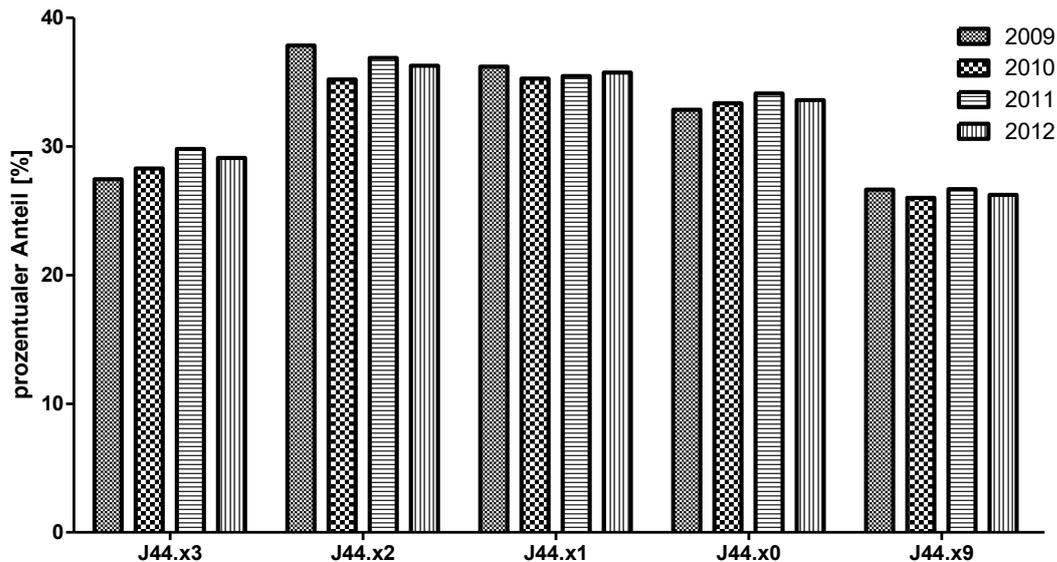


Abb.5.41

Die Kombination aus inhalativen Kortikosteroiden und LABA (Abb.5.41) wurde bei 28,8% der J44.x.3-Patienten, 36,5% der J44.x.2-Patienten, 35,7% der J44.x.1-Patienten, 33,5% der J44.x.0-Patienten und 26,4% der J44.x.9-Patienten eingesetzt. Vergleicht man die ausgewerteten Jahre untereinander, kann man keine einheitliche Zu- oder Abnahme der Verordnungen feststellen.

## Verschreibung von Kombinationspräparaten (RABA und Anticholinergika) nach FEV<sub>1</sub>-Wert von 2009-2012

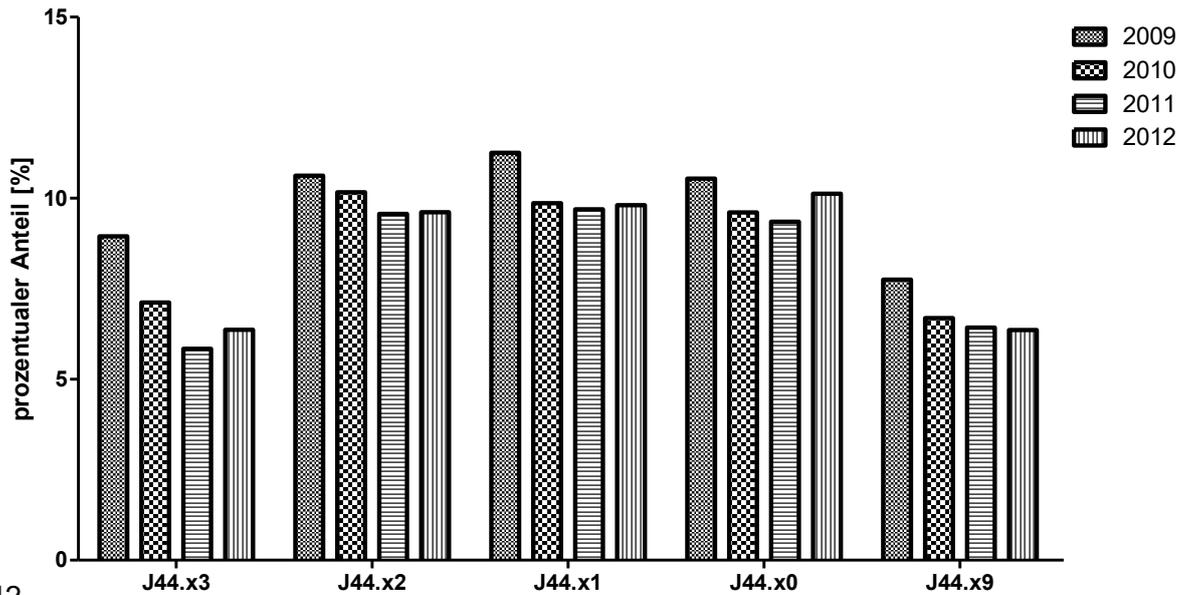


Abb.5.42

Eher selten wurde die Kombination aus RABA und Anticholinergika verordnet. 6,8% der J44.x3-Patienten, 9,9% der J44.x2-Patienten, 10,1% der J44.x1-Patienten, 9,9% der J44.x0-Patienten und 6,8% der J44.x9-Patienten erhielten diese Wirkstoffe. Über die Jahre wurde eher ein Rückgang des Einsatzes verzeichnet.

## 6. Diskussion

Im Folgenden wird die Aussagekraft der vorliegenden Studie besprochen. Dabei werden einige Schwierigkeiten, die die Ergebnisse beeinflussen können, angesprochen und Erklärungen für die verschiedenen Verteilungsmuster der Ergebnisse gesucht. Zum Zeitpunkt der Recherche wurden keine vergleichbaren Studien in Deutschland oder anderen Ländern gefunden, die eine statistische Auswertung der Komorbiditäten der COPD an einem Patientenkollektiv vornahm. In verschiedenen Reviews unter anderem von *Watz et al.* [42], *Barnes et al.* [106] und *Müllerova et al.* [124] wurden unterschiedliche Studien verglichen, die allerdings meist nur unter Einschränkungen interpretierbar sind. Es gibt zwar Untersuchungen zum pathogenetischen Zusammenhang der COPD mit Komorbiditäten, diese werden aber oft ohne Angabe der Häufigkeiten durchgeführt. Eine Interpretation des Auftretens der Komorbiditäten anhand der ausgewerteten Daten ist durch die vorliegende Arbeit nicht möglich. Es werden daher lediglich Tendenzen aufgezeigt und es wird versucht, Erklärungen für diese Tendenzen zu finden.

### 6.1. Stärken der Studie

Im Rahmen der Untersuchung wurde eine große Anzahl, über 450.000 Datensätze, an Patientendaten ausgewertet. Durch die großen Fallzahlen ist es wahrscheinlicher, dass Zusammenhänge zwischen COPD und einer der jeweiligen Komorbiditäten nicht zufällig sind. Es kann davon ausgegangen werden, vor allem bei Vorliegen eines  $p < 0,05$ , wie es bei dieser Untersuchung der Fall ist, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen COPD und der jeweiligen Erkrankung besteht.

Ein weiterer Vorteil der Untersuchung ist die begrenzte geografische Ausdehnung der erhobenen Daten. Das Saarland ist mit einer Ausdehnung von 2600 km<sup>2</sup> [125] das kleinste Bundesland Deutschlands. Da die Patienten ausschließlich aus dieser Region kommen, ist eine Beeinflussung des Ergebnisses durch unterschiedliche geografische Gegebenheiten gering. Zugleich muss man jedoch Umwelteinflüsse, wie sie nur im Saarland wirken nun stärker in Betracht ziehen. Beispielsweise können berufsbedingte Stäube oder allgemeine Umweltverschmutzung, die das Auftreten einer COPD beeinflussen [2] lokal unterschiedlich stark ausgeprägt sein. Ein Rückschluss auf andere Bundesländer oder andere Länder wird hierdurch erschwert.

## 6.2. Schwächen der Studie

Die Codierung der Erkrankungen nach ICD-10 konnte nicht überprüft werden, da mir nur die anonymisierten Datensätze vorlagen. Es ist möglich, dass Daten ungenau oder falsch eingegeben worden sind. Zudem ist beispielsweise der ICD-10 Code J44.x9 eine sehr häufige Angabe (68%). Sie beschreibt „Chronisch obstruktive Lungenkrankheit, FEV<sub>1</sub> nicht näher bezeichnet“ bei der also keine Lungenfunktionsprüfung erfolgte bzw. diese nicht dokumentiert wurde. Infolgedessen kann bei diesen Fällen die leitliniengerechte Therapie nur begrenzt überprüft werden, da keine Schweregradeinteilung erfolgen kann. Zusätzlich kann es sein, dass eine einmal gestellte Diagnose in der Datenbank weitergeführt wird, und nicht überprüft wird, ob die Diagnose dauerhaft vorliegt.

Ob die Diagnosestellung der COPD leitliniengerecht erfolgte, kann nicht untersucht werden. In den Daten wurde nicht hinterlegt, welcher Arzt die Diagnose stellte, ob es sich also um einen Lungenfacharzt oder den Hausarzt handelte und welche Untersuchungen zur Diagnosestellung durchgeführt worden sind. Zur Diagnosestellung einer COPD sollten neben Anamnese und Klinik spezifische Untersuchung wie Spirometrie, Ganzkörperplethysmographie, Blutgasanalyse, CO-Diffusionskapazität, Belastungstests, Röntgen-Thorax-Aufnahme oder Computertomographie durchgeführt werden [2].

Eine weitere Ungenauigkeit, die einer Interpretation der Ergebnisse im Wege stehen kann, ist eine unterschiedliche Skalierung der Schweregradeinteilungen. Denn es liegt eine Diskrepanz der FEV<sub>1</sub>Werte zwischen ICD-10 Codierung und GOLD-Klassifikation vor. Die Einteilung der FEV<sub>1</sub>-Werte unterscheidet sich um 5-10% je nach Klasse, was in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt wird.

GOLD		ICD-10	
GOLD 1	FEV <sub>1</sub> ≥ 80%	J44.x3	FEV <sub>1</sub> ≥ 70%
GOLD 2	50% ≥ FEV <sub>1</sub> < 80%	J44.x2	50% ≥ FEV <sub>1</sub> < 70%
GOLD 3	30% ≥ FEV <sub>1</sub> < 50%	J44.x1	35% ≥ FEV <sub>1</sub> < 50%
GOLD 4	FEV <sub>1</sub> < 30%	J44.x0	FEV <sub>1</sub> < 35%

Tab.6.1. nach [1] und [123]

Die entsprechenden Unterschiede können in der Untersuchung nicht herausgerechnet werden, da lediglich die Codierung, nicht aber der gemessene FEV<sub>1</sub>Wert vorliegt. Dadurch kann die Zuordnung von Schweregrad der Erkrankung zur Therapie ungenau sein und ein Patient fälschlicherweise in eine höhere oder niedrigere Klasse eingeteilt werden. Die Beurteilung einer leitliniengerechten Therapie ist damit erschwert. Insbesondere deswegen

wurde auf eine Benennung der GOLD-Klasse verzichtet und bei der Beschreibung der Ergebnisse der ungewohnte ICD-10-Code verwendet.

Da die Daten von der AOK, einer gesetzlichen Krankenkasse, bereitgestellt wurden, kann die soziale Situation einen Einfluss auf das Ergebnis haben, da keine besserverdienenden Privatpatienten berücksichtigt werden können. Eine sich dadurch möglicherweise ergebende soziale Häufung von Erkrankungen kann nicht ausgeschlossen werden.

### **6.3. Interpretation der Ergebnisse**

Im Rahmen der Auswertung zeigt sich ein Zusammenhang zwischen COPD und den untersuchten Komorbiditäten. Allerdings kann der genaue pathogenetische Zusammenhang zwischen den untersuchten Erkrankungen durch die vorliegende Arbeit anhand der Daten nicht geklärt werden, was auch nicht Ziel dieser Arbeit war. Hinweise auf die Zusammenhänge werden im ersten Teil dieser Arbeit anhand von unterschiedlichen Studien aufgezeigt. Es kann sicher postuliert werden, dass ein Zusammenhang zwischen COPD und den untersuchten Komorbiditäten besteht. Aber darüber, ob dieser Zusammenhang durch Genetik, ähnliche Risikofaktoren wie zum Beispiel Rauchen, soziale Stellung oder ähnlichem geschaffen wird, kann keine definitive Aussage getroffen werden. Dies müsste in weiteren Studien untersucht werden.

Betrachtet man die untersuchten Erkrankungen insgesamt, können folgende allgemeine Tendenzen festgestellt werden.

Bei Patienten mit COPD liegen diejenigen Erkrankungen häufig vor, die auch sonst in der Allgemeinbevölkerung häufig vorkommen.

Ältere Patienten erkranken häufiger an Komorbiditäten als jüngere Menschen.

Das Verteilungsverhältnis der Komorbiditäten zwischen männlichen und weiblichen Patienten war je nach Erkrankungen unterschiedlich, entsprechend der Prädisposition zu bestimmten Erkrankungen bei weiblichem bzw. männlichem Geschlecht. Beispielsweise ist ein Risikofaktor für Osteoporose das weibliche Geschlecht und so kommt auch die Osteoporose bei Patientinnen mit COPD häufiger vor als bei männlichen Patienten.

Als Beispiel sollen hier die kardialen Komorbiditäten diskutiert werden. Sie folgen den oben genannten Tendenzen beispielhaft. Betrachtet man die Verteilung dieser Komorbiditäten nach den Altersklassen, steigt die Prävalenz mit dem Alter bei allen kardialen Erkrankungen an, es sind also ältere Patienten deutlich häufiger betroffen als jüngere. Meist waren Männer tendenziell häufiger von kardialen Komorbiditäten betroffen als Frauen.

Die Angaben zu der Prävalenz der ischämischen Herzkrankheit bei Patienten mit COPD wird mit einer Spanne zwischen 4,7-60% angegeben [124]. Die ermittelten 24,1% in der vorliegenden Arbeit fallen damit in diesen Bereich und können so diese Zahlen bestätigen.

In Vergleich mit anderen Daten, kann eine Übereinstimmung der ermittelten Ergebnisse in den Herzrhythmusstörungen gezeigt werden. *Watz et al.* beschreibt, dass 14,3% der Patienten mit COPD ein Vorhofflimmern haben [42], *Müllerova et al.* nannte in ihrem Review 0,3-29% über alle Herzrhythmusstörungen hinweg [124]. Bei der vorliegenden Untersuchung sind 14,6% aller Patienten von einer Herzrhythmusstörung betroffen, die das Vorhofflimmern als häufigste Herzrhythmusstörung [39] einschließt.

Einen Schlaganfall erlitten laut Literatur 6,9-9,9% aller Patienten mit COPD [124]. Dabei liegen die hier ausgewerteten Daten mit 11,8% ein wenig über dieser Angabe.

Es gibt aber auch Erkrankungen, die von den oben genannten Tendenzen abweichen. So wurden überraschenderweise ausgerechnet pulmonale Komorbiditäten im Vergleich zu Herz-Kreislauf-Erkrankungen seltener kodiert. Dies kann dadurch erklärt werden, dass unter Umständen pulmonale Symptome als Ausdruck einer bestehenden COPD interpretiert und nicht als eine zusätzliche Erkrankung der Lunge festgestellt werden. Dies weist auf das oben genannte Problem der möglicherweise fehlerhaften Codierung hin.

Tuberkuloseerkrankungen wurden im Verlauf der untersuchten Jahre (2009-2012) seltener erfasst. Dies könnte auf eine effektivere Diagnostik und Behandlung dieser Erkrankung hinweisen.

Pneumonien traten bei jüngeren Patienten deutlich häufiger auf als bei älteren Patienten. Dies deutet eher auf einen fälschlicherweise als COPD interpretierten alpha1-Antitrypsinmangel hin. Dieser soll eigentlich bei allen Patienten mit Verdacht auf eine COPD ausgeschlossen werden [17] und kann schon in jüngeren Jahren zu einer obstruktiven Lungenerkrankung führen. Dass Pneumonien bei jüngeren Patienten häufiger codiert wurde, lässt sich aber auch anders erklären. So kann es sein, dass eine Pneumonie zu einer ausführlicheren Abklärung der Lunge und damit zu einer frühen Diagnosestellung der COPD führt.

Eine obstruktive Schlafapnoe ist laut Literatur bei ungefähr 10% der Patienten mit COPD gefunden worden [106]. Hierbei liegt die Zahl bei dieser Untersuchung mit 3,5% deutlich niedriger. Wodurch diese Differenz zustande kommt, kann mit den vorliegenden Daten nicht ausreichend erklärt werden.

Bei den bösartigen Neubildungen der Lunge wurde im Verlauf der untersuchten Jahre ein Anstieg verzeichnet. Dies kann durch eine verbesserte Früherkennung solcher Erkrankungen erklärt werden. Durch bessere diagnostische Möglichkeiten könnten die

Erkrankungen in einem frühen Stadium entdeckt worden sein. Außerdem kann ein längeres Überleben und damit eine steigende Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen der Diagnose postuliert werden. Aufgrund der hormonellen Gegebenheiten haben Frauen laut Barnes et al. ein höheres Risiko, an bösartigen Neubildungen der Lunge zu erkranken [106]. Dies konnte mit diesen Daten nicht bestätigt werden, da Männer mit 2,9% fast doppelt so häufig betroffen waren wie Frauen (1,8%).

Auffällig war, dass die Kachexie als Diagnose mit nur 0,6% codiert wurde. Ob dies daran liegt, dass sie tatsächlich sehr selten bei Patienten mit COPD auftritt oder möglicherweise nicht als eigenständige Komorbidität wahrgenommen und deswegen seltener erfasst wird, kann aus den Daten nicht entnommen werden. Es kommt allerdings bei eingeschränkter Lungenfunktion durch die COPD nachweislich bei rund einem Viertel der Patienten zu einem ungewollten Gewichtsverlust [42].

Zur Häufigkeit der Depression wurden Zahlen von *Watz et al.* 22-37% je nach GOLD-Stadium [42] bzw. von Barnes et al. mit 19-42% [106] genannt. Ohne Berücksichtigung des GOLD-Stadiums waren in der vorliegenden Untersuchung durchschnittlich 15,5% aller Patienten von einer Depression betroffen, was etwas niedriger ist, als die Literatur erwarten lässt. Allerdings waren 20,7% der Frauen mit COPD von einer Depression betroffen, was in der obengenannten Angaben von *Watz* und *Barnes* passt.

Alle für die Komorbiditäten der COPD errechneten odds ratios liegen über 1. Das bedeutet, dass Patienten mit COPD ein erhöhtes Risiko haben, an einer der untersuchten Komorbiditäten zu erkranken. Diese Daten wurden nach Alter und Geschlecht adjustiert, wodurch ein Einfluss dieser Faktoren ausgeschlossen wurde.

Laut Review von *Barnes et al.* haben Patienten mit schwerer bis sehr schwerer COPD ein über zweifach erhöhtes Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung [106]. Durch die vorliegenden Daten kann diese Zahl bestätigt werden, die odds ratios für die untersuchten kardialen Erkrankungen lagen zwischen 1,2 und 2,1.

Betrachtet man die odds ratios der verschiedenen Erkrankungen, ist festzustellen, dass Patienten mit COPD hohe Auftretenswahrscheinlichkeiten für pulmonale Komorbiditäten haben mit odds ratios >2. Insbesondere haben Patienten ein hohes Risiko (odds ratio >3), an einer Pneumonie zu erkranken. Die Abnahme der odds ratio über die Jahre hinweg, also die Abnahme des Risikos an der untersuchten Komorbidität zu erkranken, kann auf eine bessere Diagnostik und Therapie sowohl der COPD als auch der pulmonalen Komorbiditäten hinweisen.

Diabetes mellitus tritt bei Patienten mit COPD häufiger auf [106]. Man kann jedoch das in der Literatur angegebene relative Risiko von 1,5-1,8 nicht direkt mit der ermittelten odds ratio

von 1,3 vergleichen, da es sich um zwei verschiedene statistische Werte handelt. So weisen aber beide doch auf ein erhöhtes Risiko von Diabetes mellitus bei Patienten mit COPD hin. Die Osteoporose wurde bei gleichzeitig vorhandenem Untergewicht in einer Arbeit mit einer odds ratio von 4,18 angegeben [42]. In den hier ausgewerteten Daten kam man über die Jahre auf einen Wert von 1,6. Diese Werte berücksichtigen allerdings nicht das Gewicht der Patienten, was die vorliegende Diskrepanz erklären könnte.

Durch die Diskrepanz zwischen der GOLD-Klassifikation und der ICD-10-Codierung ist es schwierig, anhand der vorliegenden Ergebnisse zu beurteilen, ob die Therapie der COPD leitliniengerecht erfolgte.

RABA (schnellwirksame Betaagonisten), LABA (langwirksame Betaagonisten) sowie inhalative und orale Kortikosteroide wurden in ungefähr gleichem Maße bei allen FEV<sub>1</sub>-Klassen eingesetzt. Bei Theophyllin kann eine Zunahme der Verschreibung mit Zunahme der Erkrankungsschwere festgestellt werden. Auch Anticholinergika kommen eher bei schwereren Erkrankungsverläufen (ab ICD-10 J44.x2) zum Einsatz.

Somit kann von einer Eskalation der Therapie in Richtung Anticholinergika und Theophyllin bei Zunahme der Erkrankungsschwere ausgegangen werden. Dies entspricht den Vorgaben der Leitlinie.

Einschränkend ist aber erneut auf die hohe Anzahl der „Chronisch obstruktive Lungenkrankheit, FEV<sub>1</sub> nicht näher bezeichnet“ J44.x9 hinzuweisen. Damit fallen fast 70% der Datensätze weg. Der hohe Anteil der Patienten mit nicht klassifizierter Lungenfunktion bedeutet ein etwas höheres Risiko dafür, dass zufällige Häufungen als signifikant interpretiert werden. Umgekehrt ist es natürlich möglich, dass eine leitliniengerechte Therapie durch diese fehlende Klassifizierung sich nicht deutlich darstellt.

Die Zunahme der Behandlung mit Anticholinergika kann durch die Veröffentlichung der UPLIFT-Studie [126] beeinflusst sein. In dieser wurde die Wirksamkeit von Tiotropiumbromid nachgewiesen und sie könnte somit zu einer vermehrten Verordnung dieses Medikaments beigetragen haben.

Die Abnahme der Verschreibung von Theophyllin über die untersuchten Jahre kann auf die zunehmende Zurückhaltung bei der Anwendung dieses Medikaments mit geringer therapeutischer Breite [2] hinweisen. Was sich in den vorliegenden Daten gezeigt hat, floss auch in die neue Leitlinie der COPD von 2018 [13] ein. Theophyllin wurde dort noch zurückhaltender für den Einsatz bei COPD bewertet.

In einem Bericht aus dem Jahr 2008 wurde der Kombination von inhalativen Kortikosteroiden und LABA vom *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* für Patienten mit Asthma kein Zusatznutzen zugesprochen [127]. Dass dieser Bericht eine Auswirkung auf die Verschreibung der Kombinationspräparate bei Patienten mit COPD hatte, wird durch die

vorliegende Auswertung über die untersuchten Jahre nicht deutlich. Die Kombination der Arzneimittel wurde nicht in abnehmender Häufigkeit verordnet.

Der *Gemeinsame Bundesausschuss* empfahl 2017 eher langwirksame statt kurzwirksame Betaagonisten zur Behandlung der COPD einzusetzen [128]. Möglicherweise wurde diese Empfehlung dadurch beeinflusst, dass die Kombination von RABA und Anticholinergika eher zurückhaltend eingesetzt wurde und so die tendenzielle Abnahme der Verschreibung über die untersuchten Jahre in der vorliegenden Studie erklärt.

Orale Kortikosteroide wurden über die Jahre vermehrt eingesetzt. Dies muss nicht nur auf den vermehrten Einsatz bei Patienten für die Behandlung der COPD hinweisen, sondern kann auch durch die Therapie ihrer anderen Erkrankungen zu erklären sein.

## **7. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis**

Tab.2.1. nach [1]

Tab.2.2. nach [13]

Tab.3.1. nach [59]

Tab.4.1. selbst erstellt, Codes der ICD-10 [123]

Tab.6.1. nach [1] und [123]

Abb.2.1. aus [2] unverändert übernommen

Abb.5.1. – Abb.5.42. selbst erstellt, Prism Graph 5

## 9. Literaturverzeichnis

1. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:347-65.
2. Vogelmeier C, Buhl R, Criege CP, et al. [Guidelines for the diagnosis and therapy of COPD issued by Deutsche Atemwegsliga and Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin]. *Pneumologie* 2007;61:e1-40.
3. Kessler R, Partridge MR, Miravittles M, et al. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. *Eur Respir J* 2011;37:264-72.
4. Nussbaumer-Ochsner Y, Rabe KF. Systemic manifestations of COPD. *Chest* 2011;139:165-73.
5. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2011;365:1567-75.
6. Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2014;35:71-86.
7. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:2645-53.
8. Sinden NJ, Stockley RA. Systemic inflammation and comorbidity in COPD: a result of 'overspill' of inflammatory mediators from the lungs? Review of the evidence. *Thorax* 2010;65:930-6.
9. Evans RA, Morgan MD. The systemic nature of chronic lung disease. *Clin Chest Med* 2014;35:283-93.
10. Nakamura H. Genetics of COPD. *Allergol Int* 2011;60:253-8.
11. Martinez CH, Han MK. Contribution of the environment and comorbidities to chronic obstructive pulmonary disease phenotypes. *Med Clin North Am* 2012;96:713-27.
12. Vestbo J. COPD: definition and phenotypes. *Clin Chest Med* 2014;35:1-6.
13. Vogelmeier C, Buhl R, Burghuber O, et al. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). 2018.
14. Bhatt SP, Kim YI, Wells JM, et al. FEV(1)/FEV(6) to diagnose airflow obstruction. Comparisons with computed tomography and morbidity indices. *Ann Am Thorac Soc* 2014;11:335-41.
15. Diaz-Guzman E, Mannino DM. Airway obstructive diseases in older adults: from detection to treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:702-9.
16. Carlin BW. COPD and associated comorbidities: a review of current diagnosis and treatment. *Postgrad Med* 2012;124:225-40.

17. Price DB, Yawn BP, Jones RC. Improving the differential diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Mayo Clin Proc* 2010;85:1122-9.
18. Estepar RS, Kinney GL, Black-Shinn JL, et al. Computed tomographic measures of pulmonary vascular morphology in smokers and their clinical implications. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:231-9.
19. Han MK. Clinical correlations of computed tomography imaging in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 2013;10 Suppl:S131-S137.
20. Castaldi PJ, San Jose ER, Mendoza CS, et al. Distinct quantitative computed tomography emphysema patterns are associated with physiology and function in smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:1083-90.
21. Hersh CP, Washko GR, Estepar RS, et al. Paired inspiratory-expiratory chest CT scans to assess for small airways disease in COPD. *Respir Res* 2013;14:42.
22. Kristan SS. Blood specimen biomarkers of inflammation, matrix degradation, angiogenesis, and cardiac involvement: a future useful tool in assessing clinical outcomes of COPD patients in clinical practice? *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2013;61:469-81.
23. Rosenberg SR, Kalhan R. Biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *Transl Res* 2012;159:228-37.
24. Broekhuizen R, Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax* 2006;61:17-22.
25. Schneider Spence JA, Bircher AJ, Scherer HK. [The significance of an allergological examination in asthma and COPD]. *Ther Umsch* 2014;71:267-74.
26. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J* 2014;35:2950-9.
27. Rathi S, Deedwania PC. The epidemiology and pathophysiology of heart failure. *Med Clin North Am* 2012;96:881-90.
28. Chatterjee K. Pathophysiology of systolic and diastolic heart failure. *Med Clin North Am* 2012;96:891-9.
29. Johnson FL. Pathophysiology and etiology of heart failure. *Cardiol Clin* 2014;32:9-19, vii.
30. Heusch G, Libby P, Gersh B, et al. Cardiovascular remodelling in coronary artery disease and heart failure. *Lancet* 2014;383:1933-43.
31. Friedberg MK, Redington AN. Right versus left ventricular failure: differences, similarities, and interactions. *Circulation* 2014;129:1033-44.
32. Alpert MA, Lavie CJ, Agrawal H, Aggarwal KB, Kumar SA. Obesity and heart failure: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Transl Res* 2014;164:345-56.
33. Marti CN, Georgiopoulou VV, Kalogeropoulos AP. Acute heart failure: patient characteristics and pathophysiology. *Curr Heart Fail Rep* 2013;10:427-33.

34. Garg N, Senthilkumar A, Nusair MB, Goyal N, Garg RK, Alpert MA. Heart failure with a normal left ventricular ejection fraction: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and management. *Am J Med Sci* 2013;346:129-36.
35. de Miguel DJ, Chancafe MJ, Jimenez GR. The association between COPD and heart failure risk: a review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013;8:305-12.
36. Hannink JD, van Helvoort HA, Dekhuijzen PN, Heijdra YF. Heart failure and COPD: partners in crime? *Respirology* 2010;15:895-901.
37. Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, Runge MS. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: mechanisms and diagnostic implications for heart failure. *Int J Cardiol* 2014;176:611-7.
38. Hoppe UC, Bohm M, Dietz R, et al. [Guidelines for therapy of chronic heart failure]. *Z Kardiol* 2005;94:488-509.
39. Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res* 2014;114:1453-68.
40. Wakili R, Voigt N, Kaab S, Dobrev D, Nattel S. Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation. *J Clin Invest* 2011;121:2955-68.
41. Iwasaki YK, Nishida K, Kato T, Nattel S. Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management. *Circulation* 2011;124:2264-74.
42. Watz H, Magnussen H. [Comorbidities of COPD]. *Internist (Berl)* 2006;47:895-900.
43. Camm AJ, Lip GY, De CR, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012;33:2719-47.
44. Sakakura K, Nakano M, Otsuka F, Ladich E, Kolodgie FD, Virmani R. Pathophysiology of atherosclerosis plaque progression. *Heart Lung Circ* 2013;22:399-411.
45. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
46. Luqman N, Sung RJ, Wang CL, Kuo CT. Myocardial ischemia and ventricular fibrillation: pathophysiology and clinical implications. *Int J Cardiol* 2007;119:283-90.
47. Abi KC. The emerging role of epigenetics in cardiovascular disease. *Ther Adv Chronic Dis* 2014;5:178-87.
48. Mack M, Gopal A. Epidemiology, traditional and novel risk factors in coronary artery disease. *Cardiol Clin* 2014;32:323-32.
49. Kones R, Rumana U. Stable ischemic heart disease. *Cardiol Clin* 2014;32:333-51.
50. Araujo LF, de Matos SA, Fernandes JL, Pesaro AE, Serrano CV, Jr. Coronary artery disease in women: a review on prevention, pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Vasc Health Risk Manag* 2006;2:465-75.

51. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:2949-3003.
52. Mullerova H, Agusti A, Erqou S, Mapel DW. Cardiovascular comorbidity in COPD: systematic literature review. *Chest* 2013;144:1163-78.
53. Sin DD, Wu L, Man SF. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest* 2005;127:1952-9.
54. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012;33:2551-67.
55. Groves EM, Seto AH, Kern MJ. Invasive testing for coronary artery disease: FFR, IVUS, OCT, NIRS. *Cardiol Clin* 2014;32:405-17.
56. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012;33:2451-96.
57. Aronow WS. A review of the pathophysiology, diagnosis, and treatment of aortic valve stenosis in elderly patients. *Hosp Pract (1995 )* 2013;41:66-77.
58. Bolivar JJ. Essential hypertension: an approach to its etiology and neurogenic pathophysiology. *Int J Hypertens* 2013;2013:547809.
59. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159-219.
60. Montecucco F, Pende A, Quercioli A, Mach F. Inflammation in the pathophysiology of essential hypertension., 2011 Edn 2011.
61. Parker Frizzell J. Acute Stroke Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment., 2005 Edn 2005.
62. Collins C. Pathophysiology and classification of stroke. *Nurs Stand* 2007;21:35-9.
63. Schrader J, Luders S, Haller H, et al. [Antihypertensive treatment after stroke: target blood pressure and treatment recommendations]. *Dtsch Med Wochenschr* 2012;137:2511-4.
64. Truelsen T, Prescott E, Lange P, Schnohr P, Boysen G. Lung function and risk of fatal and non-fatal stroke. The Copenhagen City Heart Study., 2001 Edn 2001.
65. Hisham NF, Bayraktutan U. Epidemiology, pathophysiology, and treatment of hypertension in ischaemic stroke patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013;22:e4-14.
66. Testai FD, Aiyagari V. Acute hemorrhagic stroke pathophysiology and medical interventions: blood pressure control, management of anticoagulant-associated brain hemorrhage and general management principles. *Neurol Clin* 2008;26:963-ix.
67. Hach-Wunderle V, Kopp I, Blättler W, et al. Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie. 2015.

68. López JA, Chen J. Pathophysiology of venous thrombosis., 2009 Edn 2009.
69. Martinelli I, Bucciarelli P, Mannucci PM. Thrombotic risk factors: basic pathophysiology. Crit Care Med 2010;38:S3-S9.
70. Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis., 2012 Edn 2012.
71. Olin JW, Sealove BA. Peripheral artery disease: current insight into the disease and its diagnosis and management. Mayo Clin Proc 2010;85:678-92.
72. Lawall H, Huppert P, Espinola-Klein C, Rumenapf G. The Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Vascular Disease. Dtsch Arztebl Int 2016;113:729-36.
73. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2011;32:2851-906.
74. Carreiro A, Santos J, Rodrigues F. Impact of comorbidities in pulmonary rehabilitation outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Rev Port Pneumol 2013;19:106-13.
75. Knechel NA. Tuberculosis: pathophysiology, clinical features, and diagnosis. Crit Care Nurse 2009;29:34-43.
76. Jordan TS, Spencer EM, Davies P. Tuberculosis, bronchiectasis and chronic airflow obstruction. Respirology 2010;15:623-8.
77. Schaberg T, Bauer T, Brinkmann F, et al. [Tuberculosis Guideline for Adults - Guideline for Diagnosis and Treatment of Tuberculosis including LTBI Testing and Treatment of the German Central Committee (DZK) and the German Respiratory Society (DGP)]. Pneumologie 2017;71:325-97.
78. Wunderink RG, Waterer GW. Clinical practice. Community-acquired pneumonia. N Engl J Med 2014;370:543-51.
79. Kieninger AN, Lipsett PA. Hospital-acquired pneumonia: pathophysiology, diagnosis, and treatment. Surg Clin North Am 2009;89:439-61, ix.
80. Definition and pathophysiology of hospital-acquired pneumonia. Respirology 2004;9 Suppl 1:S3-S5.
81. Sethi S. Infection as a comorbidity of COPD. Eur Respir J 2010;35:1209-15.
82. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. JAMA 2004;291:2013-6.
83. Horner RL. Pathophysiology of obstructive sleep apnea. J Cardiopulm Rehabil Prev 2008;28:289-98.
84. Madani M, Madani F. Epidemiology, pathophysiology, and clinical features of obstructive sleep apnea. Oral Maxillofac Surg Clin North Am 2009;21:369-75.

85. Verbraecken J, McNicholas WT. Respiratory mechanics and ventilatory control in overlap syndrome and obesity hypoventilation. *Respir Res* 2013;14:132.
86. Stuck BA, Dreher A, Heiser C, et al. [Sk2 guidelines"diagnosis and therapy of snoring in adults" : compiled by the sleep medicine working group of the German Society of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery]. *HNO* 2013;61:944-57.
87. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008;29:2276-315.
88. Montagnana M, Cervellin G, Franchini M, Lippi G. Pathophysiology, clinics and diagnostics of non-thrombotic pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis* 2011;31:436-44.
89. Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute pulmonary embolism: part I: epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Circulation* 2003;108:2726-9.
90. Bertoletti L, Quenet S, Laporte S, et al. Pulmonary embolism and 3-month outcomes in 4036 patients with venous thromboembolism and chronic obstructive pulmonary disease: data from the RIETE registry. *Respir Res* 2013;14:75.
91. Humbert M. Pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: pathophysiology. *Eur Respir Rev* 2010;19:59-63.
92. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009;30:2493-537.
93. Jain S, Ventura H, deBoisblanc B. Pathophysiology of pulmonary arterial hypertension. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2007;11:104-9.
94. Orr R, Smith LJ, Cuttica MJ. Pulmonary hypertension in advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2012;18:138-43.
95. Wrobel JP, Thompson BR, Williams TJ. Mechanisms of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: a pathophysiologic review. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:557-64.
96. Patel JD. Lung cancer: a biologically different disease in women? *Womens Health (Lond)* 2009;5:685-91.
97. O'Byrne KJ, Dalglish AG. Chronic immune activation and inflammation as the cause of malignancy. *Br J Cancer* 2001;85:473-83.
98. Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M, et al. [Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer]. *Pneumologie* 2010;64 Suppl 2:e1-164.
99. Mercadante S, Vitrano V. Pain in patients with lung cancer: pathophysiology and treatment. *Lung Cancer* 2010;68:10-5.
100. Sekine Y, Katsura H, Koh E, Hiroshima K, Fujisawa T. Early detection of COPD is important for lung cancer surveillance. *Eur Respir J* 2012;39:1230-40.

101. Abholz H, Egidi G, Gries F, et al. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes - Langfassung, 1. Auflage, Version 4. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, 2014.
102. Böhm B, Dreyer M, Fritsche A, Füchtenbusch M, Götz S, Martin S. Therapie des Typ-1-Diabetes, Deutsche Diabetes Gesellschaft. Matthaei,S.; Kellerer,M., 2011.
103. Muntoni S, Muntoni S. Insulin resistance: pathophysiology and rationale for treatment. *Ann Nutr Metab* 2011;58:25-36.
104. Mirrakhimov AE. Chronic obstructive pulmonary disease and glucose metabolism: a bitter sweet symphony. *Cardiovasc Diabetol* 2012;11:132.
105. Armas LA, Recker RR. Pathophysiology of osteoporosis: new mechanistic insights. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2012;41:475-86.
106. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009;33:1165-85.
107. Baum E, Böcker W, Braun J, et al. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Männern ab dem 60. Lebensjahr und bei postmenopausalen Frauen, Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. 2014. Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften, 2014.
108. Reiner Z, Catapano AL, De BG, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-818.
109. Choudhury G, Rabinovich R, MacNee W. Comorbidities and systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2014;35:101-30.
110. Freeman LM. The pathophysiology of cardiac cachexia. *Curr Opin Support Palliat Care* 2009;3:276-81.
111. Sanders KJ, Kneppers AE, van de Boel C, Langen RC, Schols AM. Cachexia in chronic obstructive pulmonary disease: new insights and therapeutic perspective. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2016;7:5-22.
112. Wagner PD. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD. *Eur Respir J* 2008;31:492-501.
113. von LA, Kenn K. The psychology of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Psychiatry* 2013;26:458-63.
114. Dodd JW, Getov SV, Jones PW. Cognitive function in COPD. *Eur Respir J* 2010;35:913-22.
115. Grant M, Cavanagh A, Yorke J. The impact of caring for those with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) on carers' psychological well-being: a narrative review. *Int J Nurs Stud* 2012;49:1459-71.

116. Lotrich FE, El-Gabalawy H, Guenther LC, Ware CF. The role of inflammation in the pathophysiology of depression: different treatments and their effects. *J Rheumatol Suppl* 2011;88:48-54.
117. Garvey C. Depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Postgrad Med* 2012;124:101-9.
118. Laurin C, Moullec G, Bacon SL, Lavoie KL. Impact of anxiety and depression on chronic obstructive pulmonary disease exacerbation risk. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:918-23.
119. Atlantis E, Fahey P, Cochrane B, Smith S. Bidirectional associations between clinically relevant depression or anxiety and COPD: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2013;144:766-77.
120. Cafarella PA, Effing TW, Usmani ZA, Frith PA. Treatments for anxiety and depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a literature review. *Respirology* 2012;17:627-38.
121. Corsonello A, Antonelli Inc, Pistelli R, Pedone C, Bustacchini S, Lattanzio F. Comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2011;17 Suppl 1:S21-S28.
122. Amiri H, Saeidi K, Borhani P, Manafirad A, Ghavami M, Zerbi V. Alzheimer's disease: pathophysiology and applications of magnetic nanoparticles as MRI theranostic agents. *ACS Chem Neurosci* 2013;4:1417-29.
123. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification, Version 2012. 2011.
124. Mullerova H, Agusti A, Erqou S, Mapel DW. Cardiovascular comorbidity in COPD: systematic literature review. *Chest* 2013;144:1163-78.
125. Lage und Größe - Saarland. 2018.
126. Callejas Gonzalez FJ, Genoves CM, Cruz RJ, et al. UPLIFT study - understanding potential long-term impacts on function with tiotropium - and sub-analyses. Bibliographic resume of the obtained results. *Expert Rev Respir Med* 2016;10:1023-33.
127. IQWiG. Asthma-Therapie: Vorbericht zu Ergänzungsauftrag Fixkombinationen liegt vor. 2008.
128. Gemeinsamer Bundesausschuss. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Vorgang: 2016-B-187 Fluticasonfuroat/Umeclidiniumbromid/Vilanteroltrifenat. 2017.

## **9. Dank**

Ich danke meinem Doktorvater, Professor Dr. Quoc Thai Dinh, sowie meinem Betreuer, Sebastian Heck, für ihre Unterstützung bei der Auswertung und Erstellung dieser Arbeit.

Auch gilt mein Dank Daniel Rapp vom Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik der Universität des Saarlands für die Hilfe bei der Aufarbeitung der Daten vor der Auswertung.

Zu guter Letzt danke ich meinen Eltern und meinen beiden Schwester für die moralische Unterstützung, nicht nur während der Erstellung dieser Arbeit sondern während meines gesamten Studiums.

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.