

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Infektiologie und
Pneumologie
– Arbeitsbereich ambulante Pneumologie –
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Inhalative Therapie der COPD als Vulnerabilitätsfaktor
hitzeassoziierter Exazerbationen – eine prospektive Studie im urbanen
Berlin

Inhalation therapy of COPD and vulnerability to heat-related
exacerbations - a prospective study in the urban area of Berlin

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Ann-Kathrin Essler

aus Lichtenfels

Datum der Promotion: 03.03.2023

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
Abstract	8
Kurzzusammenfassung	10
1. Einleitung	12
1.1 Klimawandel und gesundheitliche Folgen	12
1.1.1 Hitzewellen und urbaner Hitzestress	12
1.1.2 Hitzestressvulnerable Patientengruppen	13
1.2 Die Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung (COPD)	14
1.2.1 Definition und Epidemiologie	14
1.2.2 Ätiologie und Pathophysiologie	15
1.2.3 Diagnostik und Klassifikation (nach GOLD 2017)	16
1.2.4 Akute Exazerbation der COPD (AECOPD)	17
1.2.4.1 AECOPD in Abhängigkeit von der Temperatur	18
1.2.5 Therapie der COPD	19
1.2.5.1 Inhalative Therapie: Basismedikation.....	19
1.2.5.1.1 Beta-2-Sympathomimetika.....	19
1.2.5.1.2 Anticholinergika	20
1.2.5.1.3 Inhalative Glucocorticoide	20
1.2.5.2 Nicht-inhalative medikamentöse Therapie	21
1.2.5.3 Nicht-medikamentöse Therapie	22
1.2.5.4 Zusammenfassung der Therapieempfehlungen (nach GOLD 2017)	22
1.2.5.5 Therapie der AECOPD	23
1.3 Wissenschaftliche Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit	23
2. Methodik	25
2.1 Studiendesign	25

2.1.1 Ethik und Registrierung	25
2.1.2 Studienfinanzierung und Untersuchungszeitraum	25
2.1.3 Studienort und beteiligte Kliniken	25
2.2 Studienpopulation.....	26
2.2.1 Definition der Studiengruppen.....	26
2.2.2 Einschlusskriterien.....	27
2.2.3 Ausschlusskriterien	27
2.3 Datenerhebung.....	28
2.3.1 Patienteninterview und Patientendaten	28
2.3.2 Meteorologische Daten	30
2.4 Statistische Analyse	30
2.4.1 Case-Control-Matching	31
2.4.2 Deskriptive Analyse und Prüfung auf Normalverteilung	31
2.4.3 Statistische Testung	31
3. Ergebnisse	33
3.1 Patientenrekrutierung.....	33
3.2 Case-Control-Matching	34
3.2.1 Charakteristika der Studiengruppen nach Case-Control-Matching	34
3.2.2 Weitere Patientencharakteristika der Studiengruppen	35
3.3 Ergebnisse für die primären Endpunkte LABA, LAMA und ICS	36
3.3.1 Langwirksame Beta-2-Agonisten (LABA).....	36
3.3.2 Langwirksame Muskarinrezeptor-Antagonisten (LAMA)	37
3.3.3 Inhalative Glucocorticoide (ICS).....	37
3.3.4 Explorative Analyse der primären Endpunkte: Kombinationstherapien	38
3.3.4.1 Monotherapien	39
3.3.4.2 Duale Kombinationstherapien.....	39
3.3.4.3 Tripletherapie aus LABA, LAMA und ICS.....	40
3.4 Ergebnisse der kurzwirksamen inhalativen Therapie	41

3.4.1 Kurzwirksame Beta-2-Sympathomimetika (SABA)	41
3.4.2 Kurzwirksame Muskarinrezeptor-Antagonisten (SAMA).....	42
3.4.3 Kombination von SABA und SAMA	42
3.5 Bedarfsmedikation und wöchentliche Einnahmefrequenz	43
3.6 Nicht-inhalative medikamentöse Therapie	44
3.7 Zusätzliche medikamentöse Therapie	44
4. Diskussion	46
4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse.....	46
4.2. Pharmakotherapeutisch bedingte Interaktionen während Hitzestress.....	46
4.2.1 Beta-2-Sympathomimetika	48
4.2.2 Anticholinergika	49
4.2.3 Inhalative Glucocorticoide.....	50
4.2.4 Tripletherapie	51
4.3 Methylxanthine, PDE-4-Hemmer, systemische Steroide und LTRA	52
4.4 AT1-Rezeptorblocker, ACE-Hemmer, Diuretika und Beta-Blocker	54
4.5 Methodenkritik und Limitationen der Arbeit	55
4.6 Zusammenfassung und Schlussfolgerung	57
Literaturverzeichnis.....	58
Anhang	73
Eidesstattliche Versicherung	73
Lebenslauf	75
Danksagung.....	77
Bescheinigung des akkreditierten Statistikers	79

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: COPD-Klassifikationssystem modifiziert nach GOLD 2017	17
Abbildung 2: Gruppenzuteilungsprozess	27
Abbildung 3: Ergebnisse der Patientenrekrutierung	33
Abbildung 4: Studienpopulation nach Case-Control-Matching	34
Abbildung 5: Verteilung von LABA, LAMA und ICS	38
Abbildung 6: Verteilung der verschiedenen Therapiekombinationen	41
Abbildung 7: Verteilung der kurzwirksamen Medikation	43

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zusammenfassung der verbundenen Patientencharakteristika	35
Tabelle 2: Zusammenfassung weiterer Patientencharakteristika	36
Tabelle 3: LABA-Einnahme	37
Tabelle 4: LAMA-Einnahme	37
Tabelle 5: ICS-Einnahme	38
Tabelle 6: Verteilung der Einnahme einer Monotherapie	39
Tabelle 7: Verteilung der Einnahme dualer Kombinationstherapien.....	40
Tabelle 8: Verteilung der Einnahme einer Tripletherapie.....	40
Tabelle 9: SABA-Einnahme	41
Tabelle 10: SAMA-Einnahme	42
Tabelle 11: Duale SABA/SAMA-Einnahme	42
Tabelle 12: Einnahmefrequenz des Notfallsprays.....	43
Tabelle 13: Zusammenfassung der Einnahme der nicht-inhalativen Medikation.....	44
Tabelle 14: Zusammenfassung der Einnahme der zusätzlichen Medikation.....	45

Abkürzungsverzeichnis

ACE-Hemmer	Angiotensin converting enzyme inhibitor
ACOS	Asthma-COPD-Overlap-Syndrom
AECOPD	Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease
AT1-Rezeptor-Blocker	Angiotensin-II-Rezeptor-1-Blocker
BMI	Body-Mass-Index
BOLD	Burden of Obstructive Lung Disease
CAT	COPD-Assessment-Test
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
DNS	Desoxyribonukleinsäure
FB	Fragebogen
FEV ₁	Einsekundenkapazität
FVC	Forcierte Vitalkapazität
GR	Glucocorticoid Rezeptor
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
ICS	Inhalative Corticosteroide
LABA	Long-acting beta ₂ -agonist
LAMA	Long-acting muscarinic antagonist
LTRA	Leukotrienantagonisten
mMRC-Score	Modified British Medical Research Council Skala
PDE-4-Hemmer	Phosphodiesterase-4-Hemmer
SABA	Short-acting beta ₂ -agonist
SAMA	Short-acting muscarinic antagonist
T _{mean}	Tagesdurchschnittstemperatur
UHI	Urbane Hitzeinsel

Im Sinne der Gleichberechtigung wird in der gesamten Arbeit immer von allen Geschlechtern (m/w/d) gesprochen.

Abstract

Background: The prevention of Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (AECOPD) remains an important goal of the pharmacologic therapy of COPD. However, as the inhalative treatment itself might have an impact on the patients' vulnerability to exacerbations, especially during heat periods and besides the disease itself, its role must be reconsidered, with regard to climate change, global warming and an increasing number of exacerbations associated to heat. Therefore, the aim of this study was to investigate whether there are differences in distribution of COPD medication between patients with and without a heat-related exacerbation leading to hospital admission. The inhalative treatment containing LABA, LAMA and ICS was defined as primary objective, in order to generate derivations regarding the drug-induced vulnerability in COPD.

Methods: 585 patients who suffered an AECOPD leading to hospital admission were interviewed during the summers of 2017 to 2019 in six hospital departments in the city of Berlin, Germany. Information about the patients' medication were collected. According to data of a local weather station, all patients were assigned to two cohorts. One consisted of patients with an AECOPD during a heat wave ($T_{\text{mean}} > 21 \text{ }^{\circ}\text{C}$), while the control group was composed of patients suffering an AECOPD during normal temperatures ($T_{\text{mean}} \geq 10\text{-}21 \text{ }^{\circ}\text{C}$). After performing a case-control-matching, frequencies of prescribed medication were compared by McNemar's tests to identify differences in distribution.

Results: 296 patients were included into the analysis. Each group consisted of 148 patients with the same age, sex, smoking status and GOLD staging. Patients who suffered an AECOPD during a heat wave used significantly more LABA than patients with exacerbations during normal temperatures ($p=0.002$). No statistically significant differences were found for LAMA and ICS after a Bonferroni correction ($p=0.029$, $p=0.024$ respectively). A triple therapy containing LABA/LAMA/ICS, as well as a therapy with SABA were significantly more frequent among patients with an AECOPD during a heat wave ($p=0.001$ and $p=0.001$ respectively).

Conclusion: Inhalative medication might impact the patients' vulnerability to heat related exacerbations besides the disease itself. The results indicate an increasing need to develop so called climate adapted therapies. Therefore, more research on this topic is necessary. To prevent

heat related COPD exacerbations, further investigations should focus on inhalative beta-2mimetics and a tripletherapy.

Kurzzusammenfassung

Einleitung: Die Prävention von Exazerbationen ist ein wichtiges Therapieziel der COPD. Dieses gewinnt durch den Klimawandel, mit zukünftig häufigeren Hitzewellen und steigenden Exazerbationszahlen, zunehmende Bedeutung. Bisher dient die medikamentöse Inhalationstherapie auch der Exazerbationsprävention, jedoch könnte diese, neben der Krankheit an sich, selbst ein Faktor für die Vulnerabilität von COPD-Patienten für hitzeassoziierte Exazerbationen sein. Folglich war es das Ziel dieser Arbeit, Unterschiede hinsichtlich der Einnahme von Substanzklassen der inhalativen COPD-Therapie zwischen Patienten mit hitzeassoziiierter Exazerbation und Patienten mit Exazerbation bei normalen Temperaturen zu identifizieren. Als primäre Endpunkte wurden LABA, LAMA und ICS definiert, um deren Einnahme als möglichen Vulnerabilitätsfaktor für hitzeassoziierte Exazerbationen zu ermitteln.

Methoden: Die Medikation von 585 Patienten mit hospitalisierungspflichtiger COPD-Exazerbation wurde in den warmen Monaten der Jahre 2017 bis 2019 an sechs verschiedenen Berliner Kliniken durch Patienteninterviews und ärztliche Dokumentation erfasst. Anhand meteorologischer Daten einer innerstädtischen Wetterstation des Deutschen Wetterdienstes, wurden die Patienten in eine Gruppe mit Hitzestress ($T_{\text{mean}} > 21 \text{ °C}$) und eine Kontrollgruppe ohne Hitzestress ($T_{\text{mean}} \geq 10\text{-}21 \text{ °C}$) eingeteilt. Nach einem Case-Control-Matching wurde die Häufigkeit der Medikationseinnahme untersucht, wobei mögliche Unterschiede zwischen den beiden Gruppen mittels McNemar-Tests analysiert wurden.

Ergebnisse: 296 Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen. Jede Gruppe enthielt 148 Patienten mit vergleichbarem Alter, Geschlecht, Raucher-Status, GOLD-Stadium und GOLD-Risikogruppe. Patienten mit hitzeassoziiierter Exazerbation nahmen signifikant häufiger LABA ein als Patienten der Kontrollgruppe ($p=0,002$). Für LAMA und ICS hingegen wurden nach einer Bonferroni-Korrektur keine signifikanten Unterschiede festgestellt ($p=0,029$; $p=0,024$). Eine Tripletherapie aus LABA/LAMA/ICS sowie SABA wurden wiederum signifikant häufiger von Patienten der Hitzestressgruppe eingenommen ($p=0,001$ und respektive $p=0,001$).

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass die inhalative Medikation selbst ein Vulnerabilitätsfaktor für hitzeassoziierte COPD-Exazerbationen sein könnte. Hieraus zeichnet sich ein Entwicklungsbedarf von sogenannten klimaadaptierten Therapien ab, der auch die inhalative Therapie der COPD einschließt. Ein Schwerpunkt zukünftiger Forschung zur

Prävention von hitzeassoziierten COPD-Exazerbationen sollte hierbei auf den inhalativen Beta2-Sympathomimetika und der Tripletherapie liegen.

1. Einleitung

1.1 Klimawandel und gesundheitliche Folgen

„Climate change is one of the defining issues of our time. It is also one of the world’s most urgent health threats. The health of people is directly affected by climate change.“(1)

Das Sterben von mehr als 7 Millionen Menschen pro Jahr wird auf klimatische Veränderungen zurückgeführt. Die M8 Alliance of Academic Health Centers, Universities and National Academies definierte den Klimawandel daher auf dem World Health Summit 2019 in Berlin als globale Angelegenheit und Bedrohung der Weltgesundheit, die zukünftig im Fokus der Öffentlichkeit stehen soll (1).

Dem Klimawandel zugrunde liegt insbesondere eine zunehmende Luftverschmutzung durch die Emission und Akkumulation von Treibhausgasen: Nach Angaben des Intergovernmental Panel of Climate Change stiegen vor allem die Konzentrationen von Kohlenstoffdioxid (CO₂), Methan (CH₄) und Stickoxiden (NO_x) in den letzten Jahren an (2). Dies bedingt hauptsächlich das Voranschreiten der Erderwärmung. Ende dieses Jahrhunderts wird die Temperatur, verglichen zu den Jahren 1980-1999, zwischen 1,1 °C und 6,4 °C gestiegen sein (3). Die Erwärmung der Erde begünstigt das Auftreten extremer Wetterereignisse wie Stürme, Überschwemmungen und Hitzewellen (4).

1.1.1 Hitzewellen und urbaner Hitzestress

Als große Herausforderung des 21. Jahrhunderts gilt besonders die Zunahme der Frequenz und Dauer von Hitzewellen (5). Hitzewellen werden nicht nur in Asien und Australien, sondern auch in weiten Teilen Europas häufiger vorkommen (6). Zwischen 1983 und 2012 erfuhr die nördliche Hemisphäre die wärmsten drei Jahrzehnte der vergangenen 1400 Jahre (2). Während der Hitzewelle 2003 wurden 70.000 zusätzliche Todesfälle in 16 europäischen Ländern verzeichnet. Hierbei fiel eine gesteigerte Mortalität bei Personen mit hohem Lebensalter auf (7). Für Deutschland wird eine Verdreifachung der Zahl an Hitzewellen bis Ende des 21. Jahrhunderts erwartet. Dabei verlängert sich deren Dauer um 25% und die durchschnittliche Intensität wird um 1 Kelvin steigen (8). Zwischen 1990 und 2006 wurden die höchsten hitzebedingten Mortalitätsraten in Deutschland in der Stadt Berlin verzeichnet. Im Jahr 2006 verstarben dort während einer 3-wöchigen Hitzeperiode 2.044 Menschen, was die erwartete Sterberate um 19,6% überstieg (9). Die Exposition der Bevölkerung gegenüber städtischem

Klima gilt als Risikofaktor für eine erhöhte gesundheitliche Gefährdung (10-12). Sie entsteht vor allem durch die in der Stadt vorkommenden urbanen Hitzeinseln (UHIs) (11-13). UHIs sind charakterisiert durch die Abweichung der Temperatur von 10 °C zwischen Stadt und Umland in klaren windstillen Sommernächten (14). Verstärkt werden die UHIs durch die zunehmende Bevölkerungsdichte in Großstädten (12), was eine intensive Stadtbebauung, ein hohes Verkehrsaufkommen und den Verlust von Vegetation und Wasserlandschaften nach sich zieht (13). Die Intensität der UHI variiert mit den Jahres-, Tages- und Nachtzeiten (12), wobei die Höhepunkte der Hitzestressbelastung in den Abendstunden und der Nacht auftreten (11, 12). In Deutschland wird sich nach den neuesten Ergebnissen der Klimawirkungs- und Risikoanalyse des Umweltbundesamtes die Zahl der tropischen Nächte (Minimum der Lufttemperatur ≥ 20 °C), die insbesondere dieses UHI-bedingt Hitzestressrisiko potenzieren, bis Ende des 21. Jahrhunderts erhöhen. Dies gilt auch für die Zahl an Hitzetagen (Tage mit einer maximalen Lufttemperatur ≥ 30 °C) (15). In Berlin hat sich die Zahl der Hitzetage zwischen 1990-2019 verglichen zu den Jahren 1961-1990 bereits verdoppelt (16), weshalb die Stadt als Risikogebiet für gehäufte Hitzeperioden mit einhergehender Gesundheitsgefährdung eingestuft wurde (15).

1.1.2 Hitzestressvulnerable Patientengruppen

Die gesundheitsgefährdende Hitzestressbelastung steigt nicht nur bei Exposition gegenüber städtischem Klima, sondern stellt vor allem alte Menschen, Kinder und Menschen mit verschiedenen Vorerkrankungen vor eine große Herausforderung (17). Zu den hitzestressvulnerablen Patientengruppen zählen beispielsweise Patienten mit pulmonalen, kardiovaskulären und psychiatrischen Erkrankungen (18), renalen Vorschädigungen (19) oder Diabetes mellitus (20, 21). Da die Lunge als suszeptibel gegenüber Klimaeinflüssen gilt, ist Hitzestress für Lungenerkrankte besonders relevant (13). Mehrere Studien belegen ein erhöhtes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko für Patienten mit Lungenerkrankungen während Hitzewellen (18, 20, 22). Oudin Åström et al. (22) berechneten beispielsweise eine 25% erhöhte Mortalität während einer Hitzewelle, für über 50-jährige Patienten mit einer Chronisch Obstruktiven Lungenerkrankung (COPD). Auch der Gesundheitszustand von Patienten mit pulmonal-arterieller Hypertonie (PAH) verschlechtert sich während Hitzestressphasen (23). Darüber hinaus konnten weitere Studien zeigen, dass es eine gesteigerte Zahl an Hospitalisationen von Patienten mit respiratorischen Erkrankungen während Hitzeperioden gab (19, 24, 25). Nach Anderson et al. (24) stieg zum Beispiel die Hospitalisationsrate von COPD-Patienten in den USA bei hohen durchschnittlichen Temperaturen um 4,9% an. Hoffmann et al. (26) zeigten in

einer Berliner Studie ähnliche Ergebnisse: An Tagen mit einer Lufttemperatur über 29 °C wurden COPD-Patienten in Berlin signifikant häufiger hospitalisiert.

Dies zeigt eine hohe klinische Relevanz der klimabedingten Gesundheitsfolgen für das zukünftige Management vieler Erkrankungen und unterstreicht gleichzeitig den aufkommenden Bedarf an der Identifizierung von Vulnerabilitätsfaktoren sowie der Entwicklung von Adaptationsstrategien. Die vorliegende Studie untersucht daher Patienten mit einer COPD hinsichtlich ihrer Therapie und hitzeassoziierten Exazerbationen in einer Population der Metropolregion Berlin.

1.2 Die Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung (COPD)

1.2.1 Definition und Epidemiologie

Die COPD ist eine Erkrankung des Bronchialsystems, die mit einer irreversiblen Obstruktion der Atemwege einhergeht (27). Sie manifestiert sich zumeist zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr (28) und weist einen prolongierten chronischen Verlauf auf. Der Hauptrisikofaktor für die Entstehung einer COPD besteht in der Inhalation von Noxen, insbesondere von Zigarettenrauch (29).

Die COPD liegt nach der ischämischen Herzerkrankung und dem Schlaganfall aktuell auf Rang 3 der weltweit häufigsten Todesursachen (30). Die Prävalenz der Erkrankung wird je nach Art ihrer Ermittlung unterschiedlich angegeben. Nach der großen in Deutschland durchgeführten Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) -Studie, lag die Prävalenz der COPD bei 13,2% für die Schweregrade GOLD ≥ 1 nach spirometrischer Messung. Zudem wurde festgestellt, dass die Prävalenz mit zunehmendem Alter und in Abhängigkeit vom Raucherstatus der Patienten anstieg. 20,6% der in dieser Studie eingeschlossenen Patienten waren aktive Raucher (31). Zieht man keine spirometrisch basierte Ermittlung der Prävalenz heran, liegen die Werte meist niedriger. Das Robert Koch-Institut gab die 12-Monatsprävalenz einer bekannten COPD auf Basis von Patientenbefragungen für ganz Deutschland an: 5,7% der Männer und 5,8% der Frauen haben demnach eine COPD. Für das Bundesland Berlin wurde eine Prävalenz von 6,5% für Frauen und von 5,4% für Männer im Jahr 2015 ermittelt. Auch hier stieg die Prävalenz mit zunehmendem Alter an (32).

1.2.2 Ätiologie und Pathophysiologie

Die COPD ist eine heterogene und multifaktorielle Erkrankung. Sie beruht auf einer Interaktion diverser erworbener Risikofaktoren und teils auch auf genetisch bedingten Prädispositionen (28, 33). Der weltweit häufigste Risikofaktor ist das Rauchen von Zigaretten (34), doch auch Nichtraucher können an einer COPD erkranken (35). Zusätzlich begünstigt der Konsum von Pfeife, Marihuana, passives Rauchen und eine berufliche Exposition gegenüber Stäuben und Dämpfen die Entwicklung einer COPD (29). Jüngere Studien zeigten außerdem, dass zunehmende Luftverschmutzung und erhöhte Feinstaubkonzentrationen mit häufigeren Rettungswachenkontakten und Krankenhausaufnahmen von COPD-Patienten assoziiert werden konnten (36, 37). Welchen Stellenwert Luftverschmutzung und Feinstaubbelastung zukünftig haben, kann derzeit noch nicht abschließend geklärt werden (34). Der bekannteste genetisch bedingte Einflussfaktor ist der autosomal-rezessiv vererbte Mangel des Protease-Inhibitors Alpha-1-Antitrypsin, der ein Überwiegen proteolytischer Enzyme bedingt, die zur Ausbildung eines Lungenemphysems bei COPD-Patienten beitragen können (34). Daneben zählen heute auch eine genetisch bedingte Neigung zu Allergien (Atopie) und das Vorliegen einer bronchialen Hyperreagibilität zu den Risikofaktoren für die Entstehung obstruktiver Lungenerkrankungen (28, 29).

Zu den drei grundlegenden pathophysiologischen Komponenten, die eine COPD charakterisieren, gehören die chronische Inflammation der Bronchioli, die damit einhergehende Atemwegsobstruktion und die Ausbildung eines Lungenemphysems. Bedingt durch die oftmals jahrelange Inhalation von Zigarettenrauch, Gasen, Feinstaub und anderen Noxen entsteht eine Entzündungsreaktion des Bronchialgewebes (27). Verschiedene Entzündungszellen, allen voran neutrophile Granulozyten, Makrophagen, CD8+-T-Lymphozyten und Mastzellen, infiltrieren das Bronchialgewebe. Dort sezernieren sie proinflammatorische Cytokine und Wachstumsfaktoren, wie verschiedene Serin- und Matrix-Metalloproteasen (MMPs), Interleukine (IL-1, IL-8), Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) und Reaktive Sauerstoffspezies (38). Diese Faktoren führen zu einer Destruktion des Bronchial- und Alveolargewebes mit Remodeling der Atemwegsstrukturen: Die reaktiv gebildete hyperplastische Bronchialmuskulatur sowie die entzündungsbedingt gesteigerte Mukosproduktion bedingen eine chronische und irreversible Atemwegsobstruktion, die den Atemfluss bei der Expiration behindert. Die gesteigerte Sezernierung von MMPs führt darüber hinaus zu einem Überschuss an proteolytischen Enzymen, welche maßgeblich zu einer Rarefizierung des Alveolarepithels und der Ausbildung eines Emphysems beitragen (38). Dadurch wird neben der obstruktiven

Ventilationsstörung auch der Gasaustausch limitiert (27). Zu welchen Anteilen die drei Komponenten Bronchitis, Atemwegsobstruktion und Emphysembildung vorkommen ist individuell verschieden (27, 29, 34).

1.2.3 Diagnostik und Klassifikation (nach GOLD 2017)

Die leitenden Symptome der COPD umfassen die Dyspnoe, insbesondere unter Belastung, Husten und Auswurf (29, 39), aber auch weniger häufige Symptome wie Giemen und Brustenge zählen dazu (39). Liegt darüber hinaus ein langer Verlauf der Symptomatik mit passendem Risikoprofil in der Anamnese vor, muss an eine COPD gedacht werden. Nach anamnestischer Verifizierung der Symptomatik und ausführlicher körperlicher Untersuchung kann die Diagnose anhand typischer Befunde in der Lungenfunktionsprüfung gestellt werden. Entscheidend ist dabei der spirometrische Nachweis einer irreversiblen Atemwegsobstruktion. Eine postbronchodilatatorisch gemessene relative Einsekundenkapazität (FEV_1/FVC) $< 70\%$ (Soll) gilt hierfür als hinreichendes Kriterium einer nicht vollständig reversiblen Obstruktion. Zur Klassifizierung des Schweregrades der Erkrankung wird die COPD nach den Empfehlungen der Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD), an denen sich auch die aktuellen deutschen Empfehlungen orientieren, anhand der FEV_1 -Werte in vier Stadien eingeteilt (GOLD I-IV). Seit 2017 wird zur genaueren Charakterisierung der Erkrankung auch das Risiko des Krankheitsprogresses über die Erfassung der bestehenden Symptomlast und der Exazerbationsfrequenzen der Patienten ermittelt. Die Symptomlast wird mittels Modified British Medical Research Council Questionnaire (mMRC-Score) oder COPD-Assessment-Test (CAT-Score) erfasst, die Exazerbationsfrequenz wird anamnestisch erfragt. Beide Parameter spiegeln sich in den Risikogruppen A-D wider. Die kombinierte Klassifizierung aus GOLD-Stadien und GOLD-Risikogruppen bildet im Wesentlichen die Basis für die Therapie der Erkrankung (29). Auf diese wird ab Abschnitt 1.2.5.4 eingegangen. Abbildung 1 veranschaulicht in modifizierter Form das Diagnose- und Klassifikationssystem der COPD nach GOLD 2017, welches dieser Studie als Grundlage diente.

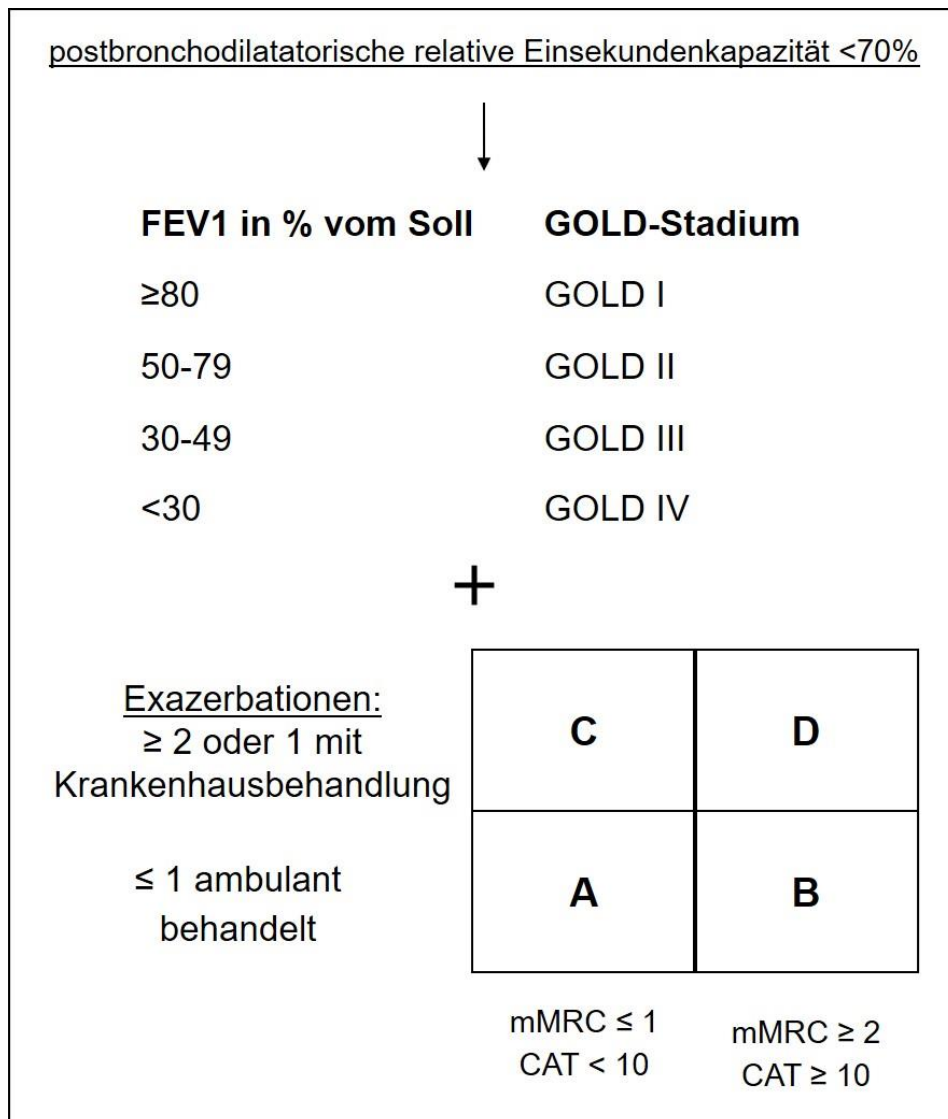


Abbildung 1: COPD-Klassifikationssystem modifiziert nach GOLD 2017

1.2.4 Akute Exazerbation der COPD (AECOPD)

Ein prognostisch relevanter Faktor im Krankheitsverlauf der COPD ist das Auftreten von akuten Exazerbationen (40, 41). Akute Exazerbationen sind Episoden während des Krankheitsverlaufs, die mit einer plötzlichen Verschlechterung der Symptome und erhöhter Morbidität und Mortalität einhergehen (42). Die führenden Symptome einer AECOPD sind die Zunahme der Dyspnoe, des Hustens und des Auswurfes (29, 42). Diese können schwerwiegend sein, akut auftreten, über mehrere Tage andauern (43) und bis hin zur respiratorischen Insuffizienz führen, sodass eine Intensivierung der Therapie (29) und gegebenenfalls eine stationäre Aufnahme erforderlich wird (41). Hohe Exazerbationsfrequenzen gehen außerdem mit langfristigen Reduktionen der Lungenfunktion (44) und der Lebensqualität einher (45). Mit zunehmender Häufigkeit und Schwere der Exazerbationen steigt auch die Mortalität der COPD-

Patienten an (40, 41). Ausgelöst werden Exazerbationen vor allem durch virale und bakterielle Infektionen (42). Daneben wurden in diversen Studien weitere unabhängige Risikofaktoren für die Entstehung einer AECOPD identifiziert (37, 46-48). Hierzu zählen das Alter, das weibliche Geschlecht (46), das Vorliegen kardiovaskulärer Komorbiditäten und ein niedriger BMI (48). Auch Umweltfaktoren wie Luftverschmutzung durch Gase und Feinstaubpartikel (37, 42), sowie extreme Außentemperaturen sind mit einem erhöhten Exazerbationsrisiko verbunden (37).

1.2.4.1 AECOPD in Abhängigkeit von der Temperatur

Viele Studien beschreiben die AECOPD als Phänomen der kalten Wintermonate (37, 47, 49). Ein Grund hierfür könnte sein, dass Infektionen verstärkt in den Wintermonaten auftreten und eine AECOPD auslösen können (42). Es ist darüber hinaus möglich, dass die Ventilation kalter Luft eine Rolle spielt (50). Diese kann zu einer Senkung der bronchokonstriktorischen Schwelle führen und die Ruheventilation verstärken (51). Beispielsweise assoziierten Donaldson et al. (52) in einer Studie eine Reduktion des FEV1 und der FVC, sowie eine erhöhte Exazerbationsrate, mit der Ventilation kalter Luft. Tseng et al. (53) konnten in einer Studie zeigen, dass ein Temperaturabfall um 1 °C mit einem 0,8% erhöhtem Risiko für COPD-Exazerbationen einhergeht. Fiel die Tagesdurchschnittstemperatur um 5 °C ab, zeigte dies Langzeiteffekte auf die Frequenz an Exazerbationen. Dies galt insbesondere für ältere Patienten ohne inhalative Medikation (53).

Im Unterschied dazu liegen Studien vor, die eine Zunahme der Exazerbationsraten und Hospitalisierungen während heißer Temperaturen und Hitzewellen belegen (24, 26). Hoffmann et al. (26) aus der Arbeitsgruppe von Prof. Witt zeigten in einer Berliner Studie von 2018, dass die Hospitalisierungsrate von COPD-Patienten an Tagen mit einer Maximaltemperatur > 29 °C signifikant anstiegen. Da in Zukunft zunehmend häufiger Hitzewellen auftreten werden (5), sollte erforscht werden, welche Mechanismen für vulnerable Patienten hierfür ursächlich sind. Bekannt ist bereits, dass Hitzestress über die verstärkte Abgabe von Wärme zur Konstanthaltung der Körperkerntemperatur kompensiert werden muss (6, 13, 21). Die Abgabe erfolgt durch Abatmen über die Lunge (13), verstärktes Schwitzen und eine gesteigerte Hautdurchblutung (6, 21, 54). Bei Lungenerkrankungen mit erhöhten Atemwegswiderständen führt eine gesteigerte Atemarbeit zusätzlich zur Wärmeproduktion. Eine adaptive

Hyperventilation zur Wärmeabgabe kann jedoch aufgrund der limitierten Atemfrequenzsteigerung nicht gewährleistet werden (13). Flüssigkeitsverluste während Hitzeperioden führen außerdem zu veränderten Perfusionsverhältnissen der Lunge (13, 55). Auch die Ventilation von heißer Luft wird als möglicher auslösender Faktor für Exazerbationen diskutiert (21).

1.2.5 Therapie der COPD

Die Reduktion der Symptomlast und des Schweregrades der Erkrankung, sowie die Verbesserung der Lebensqualität und die Prävention akuter Exazerbationen sind die wichtigsten Therapieziele der COPD. Die medikamentöse Therapie nimmt dabei eine zentrale Position ein. Als Mittel der Wahl stehen inhalative Bronchodilatoren zur Verfügung (29, 56). Als Bronchodilatoren werden Medikamente bezeichnet, die den Tonus der glatten Muskelzellen des Bronchialsystems herabsetzen, sodass eine Bronchodilatation entsteht, die die Atemwegswiderstände verringert und den Atemfluss verbessert. Die vorhandenen inhalativen Bronchodilatoren umfassen Beta-2-Sympathomimetika und Anticholinergika. Auch die oral applizierbaren Methylxanthine werden zu den Bronchodilatoren gezählt (29, 56). Daneben können antiinflammatorische Substanzen wie inhalative Corticosteroide, Systemische Corticosteroide und PDE-4-Hemmer gegeben werden (29).

1.2.5.1 Inhalative Therapie: Basismedikation

1.2.5.1.1 Beta-2-Sympathomimetika

Beta-2-Sympathomimetika bewirken eine Relaxation der glatten Muskelzellen des Bronchialsystems über die Stimulation von Beta-2-Rezeptoren des Sympathikus (56, 57). Je nach Länge der Wirkdauer nach Applikation kann man langwirksame Beta-2-Agonisten (LABA; bis 24 h Bronchodilatation) von den kurzwirksamen Beta-2-Agonisten (SABA; 3-6 h Bronchodilatation) unterscheiden. Die bekanntesten Vertreter der LABA sind Formoterol, Salmeterol, Indacaterol und Olodaterol. Zu den wichtigsten SABA zählen Salbutamol und Fenoterol (56). Für die Dauertherapie der COPD werden vor allem LABA eingesetzt. Sie können sowohl in Form einer Monotherapie als auch in Kombination mit Anticholinergika und inhalativen Glucocorticoiden angewendet werden (29). Studien konnten zeigen, dass LABA effektiv die Lungenfunktion (58-60), die Symptome (59, 61), die Lebensqualität (60) und den Gesundheitszustand (61) der Patienten verbessern. Zudem wirken sie sich positiv auf die

Reduktion der Exazerbationsfrequenzen aus (62). Im Gegensatz zu den LABA stehen die SABA insbesondere als Bedarfsmedikation zur Verfügung und können im Notfall eingesetzt werden (29). Bei bestehender kardialer Vorerkrankung können jedoch verstärkte Nebenwirkungen, besonders kardiale Arrhythmien, auftreten (61). Daneben wurden unter anderem Angina pectoris Beschwerden, Hypokaliämien und das Auftreten von Tremores als unerwünschte Arzneimittelwirkungen in der Literatur beschrieben (56, 57).

1.2.5.1.2 Anticholinergika

Wie bei den Beta-2-Mimetika wird auch bei den Muskarinrezeptor-Antagonisten zwischen langwirksamen Anticholinergika (LAMA; bis zu 24 h Bronchodilatation) und kurzwirksamen Anticholinergika (SAMA; 6-8 h Bronchodilatation) unterschieden. Die wichtigsten Vertreter der LAMAs sind Tiotropiumbromid, Aclidiniumbromid und Glycopyrroniumbromid. Der bekannteste SAMA ist Ipratropiumbromid. Anticholinergika bewirken über einen Antagonismus an metabotropen G-Protein gekoppelten Rezeptoren (GPCRs) des Parasympathikus (M2 und M3-Rezeptoren) die Relaxation glatter Muskelzellen des Bronchialsystems. Sie führen dadurch zu einer direkt vermittelten Dilatation der Bronchien. Es werden zusätzlich sekretorische Zellen inhibiert, sodass die Produktion von Mukos und Bronchialsekret verringert wird (56). LAMA führen zu einer Verbesserung der Lungenfunktion, der Symptome und der Exazerbationsfrequenzen der Patienten (63). Die häufigste Nebenwirkung ist eine Mundtrockenheit, die durch die schlechte Absorption der Medikamente entsteht (29, 56). Daneben wurde insbesondere für SAMA eine Zunahme kardiovaskulärer Ereignisse beschrieben (64). Diese konnten für LAMA nicht reproduziert werden (57, 65).

1.2.5.1.3 Inhalative Glucocorticoide

Inhalative Glucocorticoide (ICS) binden über einen heterodimeren nukleären Glucocorticoidrezeptor (GR) direkt an die DNA und vermitteln dadurch vielfältige genregulatorische Funktionen. Sie erzielen durch die Modulation inflammatorischer Gene eine antiinflammatorische Wirkung (66). Beclometasondipropionat, Budesonid und Fluticasonpropionat sind die bekanntesten Vertreter dieser Substanzklasse. Die Datenlage hinsichtlich des Einsatzes eines ICS bei COPD-Patienten ist sehr heterogen. Verglichen zu Placebo konnte die Symptomlast der Patienten verringert werden. Es wurden jedoch nur

moderate Verbesserungen hinsichtlich Lungenfunktion und Exazerbationsfrequenzen nachgewiesen (67, 68). Darüber hinaus besteht ein erhöhtes Risiko für Pneumonien bei langzeitiger Anwendung von ICS (67, 69). Zusätzliche unerwünschte Effekte umfassen die orale Candidiasis, Heiserkeit und Hautveränderungen (29). ICS werden daher als Monotherapie der COPD nicht empfohlen (29, 70). Bei Hinweisen auf ein Asthma-COPD-Overlap-Syndrom oder erhöhte Eosinophilenzahlen im Blut konnten Studien jedoch positive Effekte für ICS bei COPD-Patienten nachweisen (71, 72). Aufgrund dessen ist ein Einsatz von ICS bei diesen speziellen Subgruppen sinnvoll (29).

1.2.5.2 Nicht-inhalative medikamentöse Therapie

Methylxanthine erzielen durch eine nicht selektive Hemmung von Phosphodiesterasen des Bronchialgewebes eine bronchodilatatorische Wirkung. Die genauen Wirkmechanismen sind bis heute nicht abschließend geklärt (56). Das bekannteste und am häufigsten eingesetzte Methylxanthin ist Theophyllin. Studien zeigten für Theophyllin geringere Effekte hinsichtlich Symptomkontrolle, Verbesserung der Einsekundenkapazität und Reduktion der Exazerbationsfrequenzen gegenüber den inhalativen Bronchodilatoren (73). Zudem besteht für Methylxanthine aufgrund vielerlei unerwünschter Nebenwirkungen eine geringe therapeutische Breite (56). Daher werden sie selten eingesetzt und erst empfohlen, wenn andere therapeutische Maßnahmen unzureichend sind (29).

Roflumilast inhibiert als selektiver Phosphodiesterase-Hemmer gezielt die Phosphodiesterase-4 (PDE-4). Dieses Enzym befindet sich in nahezu allen inflammatorischen Zellen, insbesondere in neutrophilen Granulozyten. PDE-4-Hemmer vermitteln daher verstärkt antiinflammatorische Effekte (56). Sie stehen als Zusatztherapie für Patienten mit schwergradiger Erkrankung, rezidivierenden Bronchitiden und Exazerbationen zur Verfügung (29).

Systemische Corticosteroide werden in der Langzeitbehandlung der COPD aufgrund des weithin bekannten ungünstigen Nebenwirkungsprofils nicht empfohlen (29). Eine Dauertherapie weist keine präventiven Effekte hinsichtlich der Senkung der Exazerbationsfrequenzen auf. Im Falle einer akuten Exazerbation reduzieren sie jedoch die Symptomlast und verbessern den Atemfluss. Daher werden systemische Steroide zur Behandlung einer AECOPD eingesetzt (29).

Leukotrienantagonisten, wie Montekulast werden vorwiegend zur Therapie des Asthma bronchiale eingesetzt (74). Durch die Blockade des Cysteinylleukotrien-1-Rezeptors rufen sie

eine antiinflammatorische Wirkung hervor (75). Ihr Einsatz bei einer COPD wird in den aktuellen Empfehlungen zur Therapie der COPD nicht aufgeführt (29). Bislang konnten Studien keine Verbesserungen der Lungenfunktion (76) oder der Exazerbationsraten bei COPD-Patienten zeigen (43). Dennoch zeigten Lee et al. (77), dass auch LTRA entgegen aktuellen Empfehlungen häufig bei COPD-Patienten verschrieben werden. Daher wird ihre Verschreibung auch in dieser Studie berücksichtigt.

1.2.5.3 Nicht-medikamentöse Therapie

Es existieren neben den Medikamenten auch einige invasive Verfahren zur Lungenvolumenreduktion. Hierzu können beispielsweise Coils oder Ventile in einer Bronchoskopie eingesetzt werden. Als operative Methode steht die Bullektomie zur Verfügung. Nur wenige Patienten sind für eine Lungenvolumenreduktion geeignet, weshalb eine strenge Evaluation der Indikation erfolgen muss. Darüber hinaus umfasst die nicht-medikamentöse Therapie auch die Durchführung präventiver Maßnahmen. Hierzu zählt vor allem die Patientenedukation hinsichtlich des Umgangs mit der Erkrankung und dem Risikoprofil. Patientenschulungen, Lungensportgruppen und Raucherentwöhnungsprogramme werden in diesem Zusammenhang angeboten (29).

1.2.5.4 Zusammenfassung der Therapieempfehlungen (nach GOLD 2017)

Die aktuellen Therapieempfehlungen basieren auf jährlichen Analysen der wissenschaftlichen Datenlage durch die GOLD. Das Prinzip beruht auf einer stufenweisen Therapieeskalation der oben beschriebenen inhalativen Basismedikation aus LABA, LAMA und ICS. Die Grundlage für die Auswahl der Therapiestufe stellen die bereits in Abschnitt 1.2.3 dargestellten GOLD-Risikogruppen A-D dar, die die Symptomlast und die Exazerbationsgeschichte der Patienten subsumieren (29).

In den niedrigen Stadien A und B kann initial eine einfache kurzwirksame Bronchodilatation (SABA/SAMA) angewendet werden, wobei ab Risikogruppe B bereits ein langwirksames Präparat (LABA oder LAMA) favorisiert wird. Bei persistierenden Symptomen ist die Eskalation hin zu einer zweifachen Bronchodilatation (LABA/LAMA) indiziert. Ab dem Stadium C spielen hohe Exazerbationsfrequenzen eine Rolle, weshalb hier bereits zu Beginn eine langwirksame Bronchodilatation (LAMA) empfohlen wird. Bei rezidivierenden Exazerbationen wird die Eskalation hin zur Zweifachkombination (LABA/LAMA oder

LABA/ICS) empfohlen. Am komplexesten ist die Behandlung von Patienten der Risikogruppe D. Bei hoher Symptomlast und hoher Frequenz an Exazerbationen wird meist bereits zu Therapiebeginn eine Zweifachkombination (LABA/LAMA oder LABA/ICS) angestrebt, welche gegebenenfalls bis hin zur Tripletherapie (LABA/LAMA/ICS) eskaliert werden kann (29).

Therapieeskalationen über die inhalativen Substanzen hinaus sind nur bei häufigen Exazerbationen und besonderen strukturellen Lungenveränderung, wie Bronchiektasen oder einem Lungenemphysem, begründet. Diese Erweiterung wird mittels oben genannter Medikamentengruppen (PDE-4-Hemmern, systemische Steroide und seltener Methylxanthine) erzielt. Bei der Behandlung einer respiratorischen Insuffizienz sind insbesondere nicht medikamentösen Verfahren, wie eine Sauerstoffsubstitution, nicht-invasive Beatmungsformen bis hin zur Lungenvolumenreduktion und Lungentransplantation notwendig (29).

1.2.5.5 Therapie der AECOPD

Die wesentlichen therapeutischen Maßnahmen zur Behandlung einer AECOPD enthalten eine Intensivierung der Therapie. Dies umfasst die Gabe von kurzwirksamen Bronchodilatoren und den Einsatz von systemischen Steroiden. Bei respiratorischer Insuffizienz können eine nicht invasive Beatmung und eine Sauerstoffapplikation eingeleitet werden. Exazerbationen bedingt durch bakterielle Infektionen können durch eine Antibiotikagabe behandelt werden (29).

1.3 Wissenschaftliche Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit

Im Kontext des globalen Klimawandels werden auch in Deutschland zunehmenden häufiger Hitzeperioden auftreten (15). Dies führt besonders in Großstädten, verstärkt durch Effekte urbaner Hitzeinseln (15, 55), zu einer erhöhten Mortalität (22), gesteigerten Exazerbationsraten und Krankenhausaufnahmen von Patienten mit COPD (25, 26). Da schwere Exazerbationen einen eigenständigen Risikofaktor für die Prognose der Erkrankung darstellen (41), ist deren Prävention ein wichtiges Therapieziel der COPD. Dieses wird mittels differenzierter inhalativ-medikamentöser Therapie angestrebt (29). Unklar ist bislang jedoch, ob die inhalativ-topische Therapie neben der Schwere der Erkrankung oder anderen Faktoren (sozioökonomischer Status, psychosoziale Faktoren), möglicherweise selbst eine Rolle hinsichtlich der Vulnerabilität der Patienten gegenüber Exazerbationen, insbesondere während Hitzestress,

spielen könnte. Folglich war es das Ziel dieser Arbeit, Unterschiede hinsichtlich der Einnahme von Substanzklassen der inhalativen Basistherapie der COPD bei Patienten mit und ohne hitzeassoziierte Exazerbation zu identifizieren, um diese als zusätzlichen Vulnerabilitätsfaktor hierfür zu adressieren. Als primäre Endpunkte dieser Studie wurden die inhalativen LABA, LAMA und ICS untersucht. Methodisch wurde hierzu die vorstationär eingenommene Medikation von exazerbierten und hospitalisierten COPD-Patienten in pneumologischen Kliniken der Berliner Innenstadt anhand von Interviews oder ärztlicher Dokumentation exploriert. Zur Analyse wurden die Patienten anhand definierter Temperaturgrenzen in zwei Vergleichsgruppen eingeteilt, die über ein Case-Control-Matching verbunden wurden. Die Untersuchungen dieser Studie wurden exemplarisch in der Stadt Berlin vorgenommen und sollen Ansatzpunkte für weitere Forschung und Entwicklung von sogenannten klimaadaptierten Therapien schaffen.

2. Methodik

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive, multizentrische und nicht-interventionelle Beobachtungsstudie im urbanen Zentrum Berlins.

2.1.1 Ethik und Registrierung

Ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Charité - Universitätsmedizin Berlin lag vor (Nummer des Votums: EA2/147/17). Die Studie wurde unter der ID DRKS00013370 beim Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS) registriert. Vor einem Patienteninterview erfolgte ein Aufklärungsgespräch und die Studienteilnehmer erklärten schriftlich ihr Einverständnis. Alle Daten wurden unter Einhaltung des Berliner Datenschutzgesetzes (BlnDSG) erhoben und verarbeitet.

2.1.2 Studienfinanzierung und Untersuchungszeitraum

Das Projekt wurde durch die AstraZeneca GmbH gefördert und vom 15.09.2017 bis zum 30.09.2019 durchgeführt.

2.1.3 Studienort und beteiligte Kliniken

Die Stadt Berlin umfasst eine Gesamtfläche von 891 km². 3. 613 495 Millionen Einwohner besiedeln 2019 das Stadtgebiet, wobei je km² 4.055 Menschen dicht aufeinander leben (78). In der Stadt gibt es 83 Krankenhäuser mit insgesamt 20.390 Betten (Stand 2017). Für den Fachbereich Pneumologie stehen laut dem Amt für Statistik in Berlin und Brandenburg 1,5 Betten je 10.000 Einwohner in 9 Kliniken zur Verfügung (Stand 2017) (79). Diese Studie wurde an sechs Klinikstandorten, die einen Fachbereich Pneumologie aufweisen, durchgeführt:

- Charité - Universitätsmedizin Berlin mit den drei Campus Charité Mitte, Rudolf-Virchow-Klinikum und Klinikum Benjamin Franklin
- DRK Kliniken Berlin Mitte, Klinik für Innere Medizin – Pneumologie und Schlafmedizin
- Vivantes Klinikum Neukölln, Klinik für Innere Medizin – Pneumologie und Infektiologie

- Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Klinik für Innere Medizin – Pneumologie und Infektiologie
- Vivantes Klinikum Spandau, Department für Innere Medizin – Kardiologie, Pneumologie und konservative Intensivmedizin
- Sana Klinikum Lichtenberg

2.2 Studienpopulation

Die gesamte Studienpopulation bestand aus 585 Patienten, die aufgrund einer hospitalisierungspflichtigen COPD-Exazerbation während der warmen Jahreszeit 2017 bis 2019, in eines der beteiligten Krankenhäuser aufgenommen wurden. Die Population wurde in eine Gruppe mit Hitzeexposition und eine Kontrollgruppe unterteilt.

2.2.1 Definition der Studiengruppen

Patienten galten gegenüber Hitze exponiert, wenn die Tagesdurchschnittstemperatur (T_{mean}) an mindestens einem von fünf Tagen vor Krankenhausaufnahme 21 °C überstieg. Diese Definition basiert auf den Daten einer Berliner Studie aus dem Jahr 2014: Scherer et al. (80) berechneten eine erhöhte Mortalität an Tagen mit einer Durchschnittstemperatur über 21 °C . Die Hitzestress bedingten gesundheitlichen Folgen zeigten sich dabei bis zu fünf Tage („lag days“) verspätet. Zur Bildung der Hitzestressgruppe wurde daher das Krankenhausaufnahmedatum herangezogen und mit den jeweiligen Tagesdurchschnittstemperaturen abgeglichen. Zum Vergleich wurde eine Kontrollgruppe gebildet. Fünf Tage vor Krankenhausaufnahme durchgängig bestehende Tagesdurchschnittstemperaturen zwischen 10 °C und 21 °C wurden als Tage ohne Hitzebelastung definiert. Zum Ausschluss kältebedingter Ereignisse wurden hospitalisierungspflichtige Exazerbationen an kälteren Tagen, mit einer Tagesdurchschnittstemperatur unter 10 °C , nicht berücksichtigt. Der Prozess der Gruppeneinteilung wird in Abbildung 2 veranschaulicht.

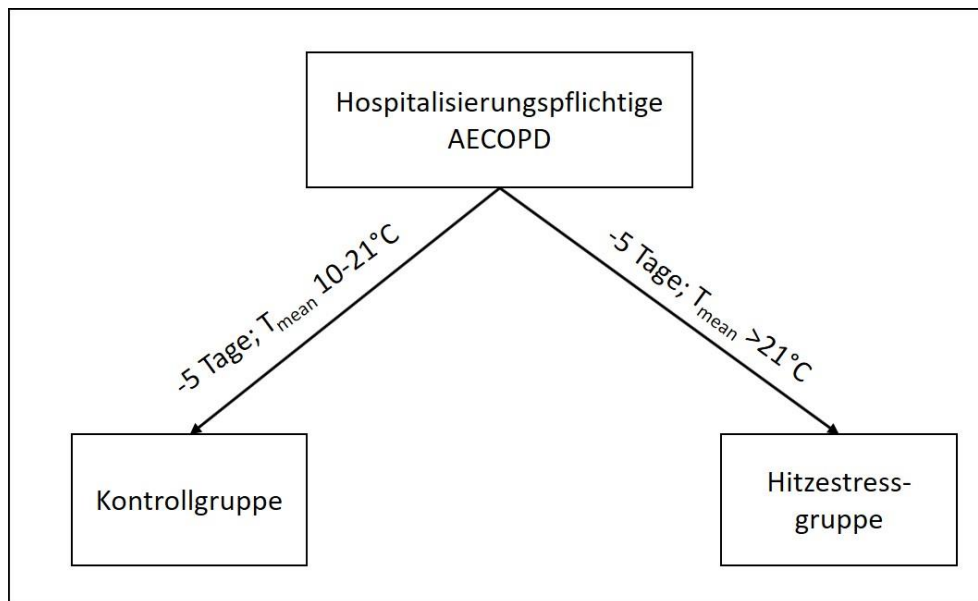


Abbildung 2: Gruppenzuteilungsprozess

2.2.2 Einschlusskriterien

Patienten mit der Diagnose einer COPD, die innerhalb des oben definierten Zeitraums und der festgelegten Temperaturgrenzen eine hospitalisierungspflichtige AECOPD erlitten, wurden ab dem Schweregrad GOLD II und der Risikogruppe B in die Studie eingeschlossen.

- J44.00-J44.99 als Haupt- oder Nebendiagnose bei Hospitalisierung
- AECOPD innerhalb oben genannter Temperaturgrenzen (Abb. 2)
- Alter > 40 Jahre
- GOLD II-IV, Risikogruppe B-D

2.2.3 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden insbesondere alle Patienten, die andere pulmonale Erkrankungen und schwere Komorbiditäten der COPD aufweisen, die einen relevanten Beitrag zur hitzebedingten Dekompensation mit Hospitalisierungspflichtigkeit haben könnten. Zudem wurden Patienten eines zu niedrigen Krankheitsstadiums, wiederholten Krankenhausaufnahmen oder kognitiver Restriktion ausgeschlossen.

- Aufnahmegrund nicht AECOPD
- GOLD I, Risikogruppe A
- Erste AECOPD mit Erstdiagnose einer COPD ohne bestehende Therapieinformation

- Instabile Herzerkrankungen (NHYA IV, Herzinsuffizienz mit linksführender kardialer Dekompensation, akuter Myokardinfarkt)
- Andere respiratorische Erkrankungen (Primäre Pulmonal-Arterielle Hypertonie (PAH), Asthma bronchiale mit Ausnahme eines Asthma-COPD-Overlap-Syndroms, Lungenfibrose)
- Maligne Grunderkrankung mit geringer Lebenserwartung (<6 Monate)
- Kognitive Restriktion (Demenz, Delir)
- Multiple Hospitalisierungen während der Studiendauer
- Pneumonie

2.3 Datenerhebung

Die Erhebung der Patientendaten erfolgte auf zwei Wegen. Primär wurden die Daten durch Patienteninterviews mit standardisierten Fragebögen in den beteiligten Kliniken erhoben. Wenn ein Interview nicht möglich war, z.B. bei frühzeitiger Entlassung des Patienten, wurden Daten über das medizinische Controlling der Charité und der kooperierenden Kliniken ermittelt und anonymisiert für die Auswertung zur Verfügung gestellt. Dieses Vorgehen wurde von der Stabsstelle Datenschutz der Charité genehmigt.

2.3.1 Patienteninterview und Patientendaten

Zur Charakterisierung der Studienpopulation wurden zunächst allgemeine Patientencharakteristika aufgenommen, die das Risikoprofil der Patienten, den Schweregrad und die Symptomlast der Erkrankung, sowie die Eigenkompetenz hinsichtlich des Krankheitsverständnisses und den Mobilitätsgrad der Patienten abbilden. Sie bilden die Basis für die Prüfung der Vergleichbarkeit der gebildeten Studiengruppen.

- **Allgemeine Patientencharakteristika**
 - Aufnahmedatum zur Gruppeneinteilung
 - Geschlecht
 - Alter
 - BMI
 - Raucherstatus (aktive/-r Raucher/-in, ehemalige/-r Raucher/-in, Nichtraucher/-in)
 - Packungsjahre
 - Einsekundenkapazität (letzte bekannte FEV₁ in % vom Soll)

- GOLD Stadium
- GOLD Risikogruppe
- COPD-Assessment-Test (CAT-Score)
- Modified Medical Research Council Skala zur Erfassung der Dyspnoe (mMRC-Score)
- Anzahl der Exazerbationen in den letzten 12 Monaten
- Anzahl der Hospitalisierungen in den letzten 12 Monaten
- Erhalt einer Langzeitsauerstofftherapie
- Teilnahme an einer Patientenschulung
- Teilnahme an Lungensportgruppen

Da die primären Endpunkte dieser Studie die inhalativ-topische Therapie der COPD adressieren, lag der Fokus der Datenerhebung auf der genauen Erfassung der Medikation der Patienten in den letzten 30 Tagen vor dem Krankenhausaufenthalt. Die gewählte Zeitspanne von 30 Tagen basiert auf zweierlei Annahmen: Einerseits benötigt der Körper bei Neuverschreibung eines Medikamentes einen gewissen Zeitraum für einen Anwendungserfolg, weshalb eine kurzfristigere Verschreibung keinen relevanten Einfluss auf die Exazerbation haben sollte. Zudem wird die Erinnerungsfähigkeit der Patienten nicht über zu lange Zeitspannen hinaus belastet. Zusätzlich wurde die nicht-inhalative Therapie der COPD und Medikamente zur Behandlung von Komorbiditäten, die einen Einfluss auf die Thermoregulation haben könnten, erfasst.

- **Medikamentöse Therapie der letzten 30 Tage vor Exazerbation**

- Inhalative Therapie

- Langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA)
- Langwirksame Muskarinrezeptor-Antagonisten (LAMA)
- Inhalative Glucocorticoide (ICS)
- Kurzwirksame Beta-2-Sympathomimetika (SABA)
- Kurzwirksame Muskarinrezeptor-Antagonisten (SAMA)

- Bedarfsmedikation

- Einnahme eines Notfall-Sprays
- Einnahme eines Notfallsprays der letzten zwei Wochen vor stationärer Aufnahme

- Nicht-inhalative Therapie
 - Methylxanthine
 - Systemische Corticosteroide
 - PDE4-Hemmer
 - Leukotrienantagonisten

- Zusätzliche Therapie
 - AT1-Rezeptor-Blocker (Sartane)
 - ACE-Hemmer
 - Beta-Blocker
 - Diuretika

2.3.2 Meteorologische Daten

Die benötigten meteorologischen Daten entstammen den Messungen der nahe am Stadtzentrum gelegenen Wetterstation 10384 des Deutschen Wetterdienstes (DWD) in Berlin-Tempelhof. Von Bedeutung für diese Studie waren die von der Station gemessenen Tagesdurchschnittstemperaturen (T_{mean}). Diese wurden für jeden Tag der potenziell warmen Monate (April bis Oktober) im Untersuchungszeitraum erfasst. Die Daten wurden auf der Internetseite des DWD abgerufen.

2.4 Statistische Analyse

Bei der statistischen Vorplanung der Studie wurde mit der Software G-Power zunächst eine Fallzahlschätzung durchgeführt. Nach dieser waren für eine ausreichende Power der Studie mindestens 500 Patientendaten für die Analyse notwendig. Die endgültige statistische Analyse erfolgte mit der Statistiksoftware SPSS (Version 25, IBM Corporation, Armonk, NY, USA). Die Analyse gliederte sich in drei Teile. Zunächst fand ein Fallkontrollabgleich (Case-Control-Matching) statt. Im Anschluss wurden die Daten auf ihre Verteilung hin geprüft und deskriptiv analysiert. Zuletzt erfolgte die statistische Testung der Daten hinsichtlich signifikanter Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

2.4.1 Case-Control-Matching

Die Daten der gesamten Population wurden in SPSS durch ein Case-Control-Matching miteinander verbunden, sodass Paare zwischen den beiden Studiengruppen entstanden. Das Matching ermöglichte eine Reduktion von Störgrößen und bewirkte eine exaktere Vergleichbarkeit der Gruppen. Es erfolgte mit den unten dargestellten Variablen, die das Alter und das Risikoprofil der Patienten, den Schweregrad der Obstruktion sowie die Symptomlast umfassen.

- Alter (Toleranzbereich: 10 Jahre)
- Geschlecht
- GOLD Stadium
- GOLD Risikogruppe
- Raucherstatus

Das Matching galt als gelungen, wenn kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der betrachteten Variablen festgestellt wurde. Dies wurde in der statistischen Testung überprüft.

2.4.2 Deskriptive Analyse und Prüfung auf Normalverteilung

Alle Daten wurden auf ihre Verteilung hin geprüft. Dazu wurden Histogramme mit Normalverteilungskurven erstellt. Zum Abgleich wurde zusätzlich der Kolmogorow-Smirnow-Test durchgeführt.

Zur Erfassung der Charakteristika beider Gruppen nach dem Case-Control-Matching wurden die erhobenen Patientendaten deskriptiv analysiert. Dazu wurden je nach Verteilung Mittelwert und Standardabweichung sowie Median, Minimal- und Maximalwert ermittelt. Zur Analyse der Häufigkeitsverteilung der Patientencharakteristika wurden Kreuztabellen genutzt.

2.4.3 Statistische Testung

Bei der Testauswahl wurden sowohl die durch das Matching entstandene Verbundenheit der Stichprobe als auch die geprüfte Verteilung der Daten berücksichtigt. Allein die Variable „Alter“ wies eine Normalverteilung auf. Zum statistischen Vergleich des Alters zwischen den beiden Gruppen wurde daher der T-Test für verbundene Stichproben durchgeführt. Für alle

anderen nicht normalverteilten Daten wurden nichtparametrische Tests herangezogen. Die binomialen Variablen wurden mit Hilfe des McNemar-Tests analysiert. Für ordinal skalierte Variablen wurde der Wilcoxon-Test durchgeführt. Da die Daten der Studie mehrfach explorative Testung durchliefen wurde für die primären Endpunkte LABA, LAMA und ICS eine Bonferroni-Korrektur vorgenommen und ein p-Wert von $p=0,0167$ als signifikant definiert. Für weitere Endpunkte (Tripletherapie) und darüber hinaus erfolgte Testung wurde ein explorativer p-Wert von $p=0,05$ als signifikant festgelegt. Hierfür wurde keine Bonferroni-Korrektur durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenrekrutierung

Es wurden Daten von 585 Patienten für die Studie erhoben. Die Ergebnisse der Teilnehmerrekrutierung werden in Abbildung 3 zusammengefasst.

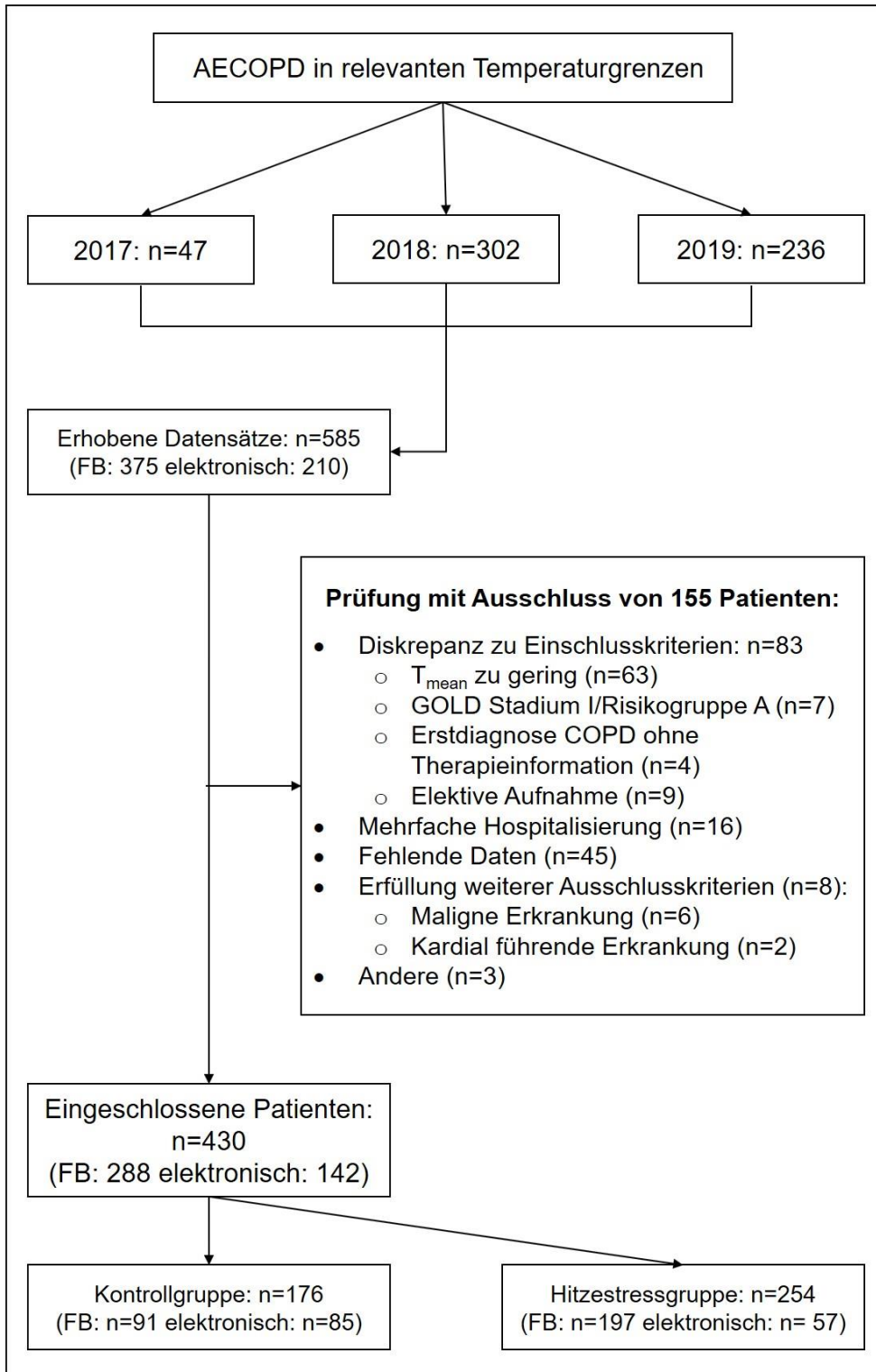


Abbildung 3: Ergebnisse der Patientenrekrutierung

3.2 Case-Control-Matching

Von den insgesamt 430 eingeschlossenen Patienten gehörten 176 Fälle der Kontrollgruppe und 254 Fälle der Hitzezugruppe an. Nach Durchlaufen des Case-Control-Matchings ergab sich eine Stichprobe von insgesamt 296 Patienten. Jede Gruppe enthielt 148 vergleichbare Patienten, die in die Analyse einbezogen wurden (siehe Abbildung 4). Es wurden insgesamt 5 exakte Paare gebildet. 143 Patienten wiesen ein unterschiedliches Alter innerhalb des festgelegten Toleranzbereiches auf.

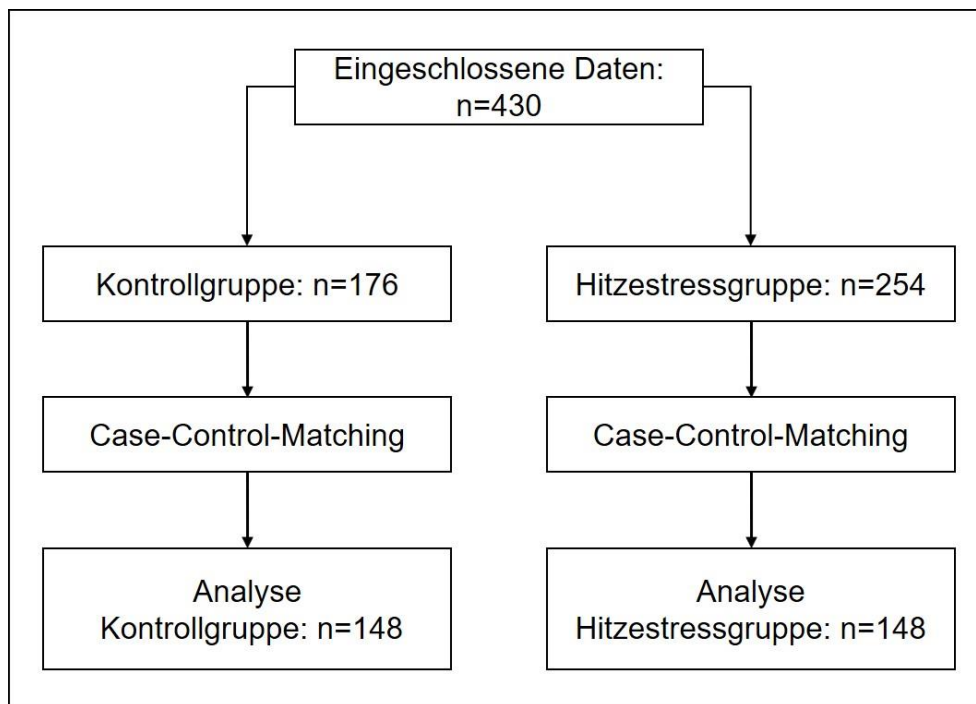


Abbildung 4: Studienpopulation nach Case-Control-Matching

3.2.1 Charakteristika der Studiengruppen nach Case-Control-Matching

Es wurden jeweils 148 Patienten mit hospitalisierungspflichtiger AECOPD analysiert. Tabelle 1 fasst die Patientencharakteristika von Kontroll- und Hitzezugruppe zusammen, die im Case-Control-Matching berücksichtigt wurden. Der Großteil der Patienten wies ein GOLD-Stadium IV auf (50,7%) und eine GOLD Risikogruppe D (85,8%). Die Mehrheit der Patienten waren ehemalige Raucher (72,3%). Hinsichtlich der einzelnen Variablen gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Vergleichsgruppen (Alter: $p=0,473$, T-Test für verbundene Stichproben; Geschlecht: $p=1,000$, McNemar Test; GOLD-Stadien, GOLD-Risikogruppen und Raucherstatus: $p=1,000$, Wilcoxon-Test). Das Case-Control-Matching war demnach erfolgreich.

Tabelle 1: Zusammenfassung der verbundenen Patientencharakteristika				
Parameter	Kontrollgruppe	Hitzestressgruppe	Gesamt	p-Wert
Männlich	88 (59,5%)	88 (59,5%)	176 (59,5%)	1,000
Weiblich	60 (40,5%)	60 (40,5%)	120 (40,5%)	1,000
Alter (Jahre)	67,9±9,0	68,3±8,7	68,1±8,9	0,473
GOLD Stadium II	17 (11,5%)	17 (11,5%)	34 (11,5%)	1,000
GOLD Stadium III	56 (37,8%)	56 (37,8%)	112 (37,8%)	1,000
GOLD Stadium IV	75 (50,7%)	75 (50,7%)	150 (50,7%)	1,000
GOLD Risikogruppe B	20 (13,5%)	20 (13,5%)	40 (13,5%)	1,000
GOLD Risikogruppe C	1 (0,7%)	1 (0,7%)	2 (0,7%)	1,000
GOLD Risikogruppe D	127 (85,8%)	127 (85,8%)	254 (85,8%)	1,000
Nie-Raucher	1 (0,7%)	1 (0,7%)	2 (0,7%)	1,000
Ehemalige Raucher	107 (72,3%)	107 (72,3%)	214 (72,3%)	1,000
Aktive Raucher	40 (27,0%)	40 (27,0%)	80 (27,0%)	1,000
Daten sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung, als Anzahl und Anteil (%); p<0,05				

3.2.2 Weitere Patientencharakteristika der Studiengruppen

Auch bei den Patientencharakteristika, die nicht im Case-Control-Matching berücksichtigt wurden, ergaben sich zwischen der Hitzestressgruppe und der Kontrollgruppe keine

signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 2). Die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen ist daher gegeben.

Tabelle 2: Zusammenfassung weiterer Patientencharakteristika				
Parameter	Kontrollgruppe	Hitzestressgruppe	Gesamt	p-Wert
BMI [kg/m²]	24,2 (14,9 – 48,6)	23,8 (14,2– 49,3)	24,1(14,2-49,3)	0,932
Packungsjahre	45 (2 – 150)	41 (0 – 138)	43 (0-150)	0,098
FEV₁ [%]	30,9 (13 – 77)	31,1 (13 – 75)	31,0 (13-77)	0,127
CAT-Score	26 (10 – 40)	27 (6 – 40)	27 (6-40)	0,826
mMRC-Score	4 (0-4)	4 (1-4)	4 (0-4)	0,340
Langzeitsauerstoff	74 (57,8%)	74 (52,9%)	148 (55,2%)	0,184
Patientenschulung	37 (47,4%)	49 (41,5%)	86 (43,9%)	0,720
Lungensport	12 (15,4%)	19 (16,1%)	31 (15,8%)	1,000
Daten sind dargestellt als Median, Minimal- und Maximalwert, als Anzahl und Anteil (%); p<0,05				
Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index, FEV ₁ : Einsekundenkapazität, CAT-Score: COPD-Assessment-Test, mMRC: Modified British Medical Research Council Skala				

3.3 Ergebnisse für die primären Endpunkte LABA, LAMA und ICS

3.3.1 Langwirksame Beta-2-Agonisten (LABA)

Langwirksame Beta-2-Agonisten waren unabhängig von ihrer Darreichungsform und Kombination mit anderen Bronchodilatoren mit 87,5% die am häufigsten eingenommene Substanzklasse in der gesamten Studienpopulation. 93,2% der Patienten, die eine hitzeassoziierte AECOPD erlitten, verwendeten einen LABA. Patienten, die bei normalen Temperaturen hospitalisiert wurden, nahmen in 81,8% der Fälle langwirksame Beta-2-

Agonisten ein. Die Verteilung von LABA zwischen den beiden Gruppen wird in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: LABA-Einnahme		
Medikation	Kontrollgruppe	Hitzestressgruppe
LABA	121	138
Kein LABA	27	10

Es gab einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Patienten der Hitzestressgruppe verwendeten signifikant häufiger eine LABA-Therapie als Patienten der Kontrollgruppe ($p=0,002$, McNemar-Test).

3.3.2 Langwirksame Muskarinrezeptor-Antagonisten (LAMA)

83,1% der Patienten der gesamten Studienpopulation wurden mit langwirksamen Muskarinrezeptor-Antagonisten therapiert. LAMA stellten die am zweithäufigsten verordnete Substanzklasse dar. 87,8% der Patienten mit hitzeassoziiertes AECOPD nutzen diese Substanzklasse. Patienten der Kontrollgruppe wurde in 78,4% der Fälle ein LAMA verordnet. Tabelle 4 stellt die Einnahmehäufigkeit von LAMA der beiden Gruppen gegenüber.

Tabelle 4: LAMA-Einnahme		
Medikation	Kontrollgruppe	Hitzestressgruppe
LAMA	116	130
Kein LAMA	32	18

Patienten mit einer hospitalisierungspflichtigen Exazerbation während einer Hitzewelle nahmen nicht signifikant häufiger eine LAMA-Therapie ein als Patienten der Kontrollgruppe ($p=0,029$, McNemar-Test).

3.3.3 Inhalative Glucocorticoide (ICS)

Inhalative Glucocorticoide stellten mit insgesamt 46,3% die am dritthäufigsten verordnete Substanzklasse aller Patienten dar. 53,4% der Patienten der Hitzestressgruppe und 39,2% der Patienten der Kontrollgruppe wurden mit ICS behandelt. Die Verteilung von ICS zwischen den beiden Gruppen wird in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: ICS-Einnahme		
Medikation	Kontrollgruppe	Hitzestressgruppe
ICS	58	79
Kein ICS	90	69

Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Patienten der Hitzestressgruppe verwendeten nicht signifikant häufiger eine ICS-Therapie ($p=0,024$, McNemar-Test).

Die Ergebnisse der Verteilung von LABA, LAMA und ICS werden in Abbildung 5 zusammengefasst.

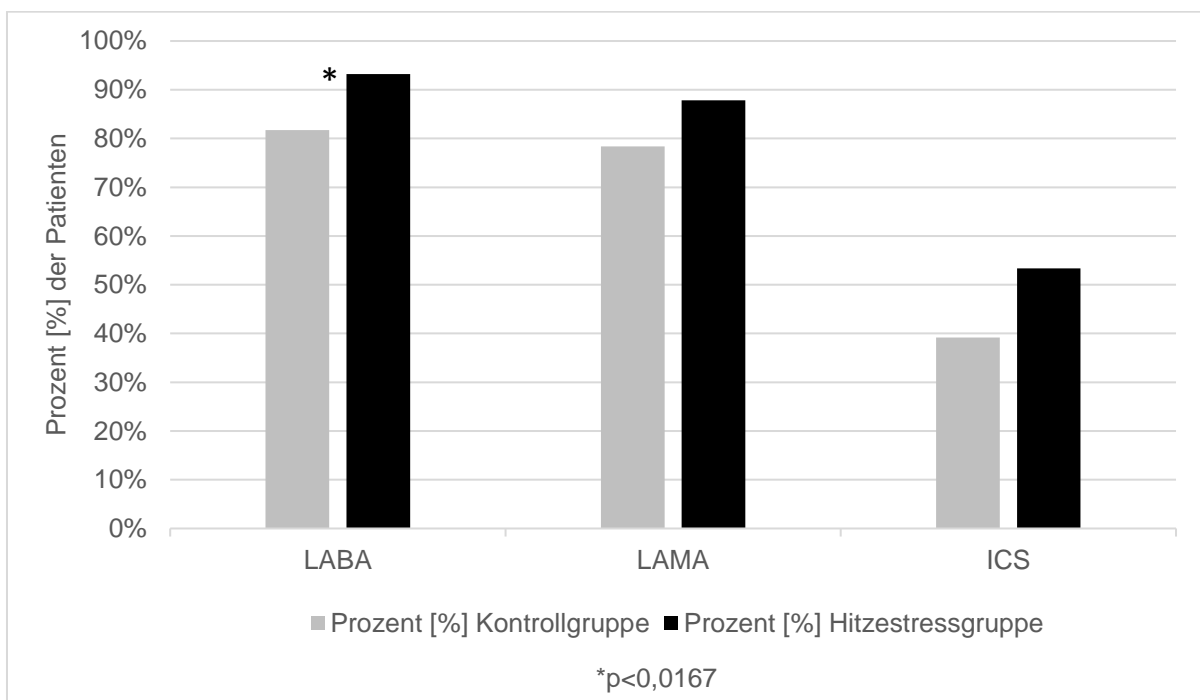


Abbildung 5: Verteilung von LABA, LAMA und ICS

3.3.4 Explorative Analyse der primären Endpunkte: Kombinationstherapien

Die folgenden Ergebnisse zeigen, wie die verordneten Substanzklassen LABA, LAMA und ICS in Kombination angewendet wurden. Dies beinhaltet, dass die möglichen Wirkstoffkombinationen sowohl als Einzelsubstanzen mit eigenem Device oder als Kombinationspräparat genutzt werden konnten. Ausgehend von der Annahme, dass die Wirkstoffgruppen mit ähnlichen Eigenschaften und Nebenwirkungsprofilen der einzelnen

Präparate entscheidend sind, wurde in dieser Arbeit auf die separate Darstellung der Kombinationspräparate verzichtet.

3.3.4.1 Monotherapien

Monotherapien mit LABA, LAMA und ICS wurden mit 2,4%, 2,7% und 1,0% am seltensten angewendet. Patienten mit hospitalisierungspflichtiger AECOPD während einer Hitzeperiode waren in 2,0% der Fälle auf eine LABA-Monotherapie eingestellt. Patienten der Kontrollgruppe erhielten LABA in 2,7% der Fälle. 0,7% der Patienten der Hitzestressgruppe nahmen eine LAMA-Monotherapie ein, wohingegen 4,7% der Kontrollgruppe diese Therapieform anwendeten. Eine ICS-Monotherapie kam nur in der Kontrollgruppe vor und belief sich auf 2,0%. Die Verteilung der möglichen Monotherapien wird in Tabelle 6 gegenübergestellt.

Tabelle 6: Verteilung der Einnahme einer Monotherapie		
Medikation	Kontrollgruppe	Hitzestressgruppe
LABA-Monotherapie	4	3
Keine LABA-Monotherapie	144	145
LAMA-Monotherapie	7	1
Keine LAMA-Monotherapie	141	147
ICS-Monotherapie	3	0
Keine ICS-Monotherapie	145	148

Die Einnahme einer LAMA-Therapie unterschied sich signifikant zwischen den beiden Gruppen. Patienten der Kontrollgruppe erhielten signifikant häufiger eine LAMA-Monotherapie ($p=0,031$, McNemar-Test). Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich einer LABA-Monotherapie und einer ICS-Monotherapie zwischen den beiden Vergleichsgruppen ($p=1,000$, McNemar-Test LABA; $p=0,250$, McNemar-Test ICS).

3.3.4.2 Duale Kombinationstherapien

Eine duale Therapie aus LABA/LAMA kam mit 40,5% insgesamt am häufigsten vor. LABA/ICS-Therapien wurden zu 5,4% verwendet, wohingegen man LAMA/ICS-Therapien mit 0,7% am seltensten einsetzte. Diese Angaben beziehen sich auf die gesamte Studienpopulation. 38,5% der Patienten, die eine hitzeassoziierte AECOPD erlitten, erhielten eine LABA/LAMA-Kombination. Patienten, die bei normalen Temperaturen eine AECOPD

hatten, wurden in 42,6% der Fälle mit einer Kombinationstherapie aus LABA/LAMA behandelt. 4,7% der Patienten der Hitzeassoziierten Gruppe erhielten eine Kombination der Wirkstoffe LABA/ICS. In der Kontrollgruppe waren es 6,1%. LAMA/ICS-Kombinationen waren in beiden Gruppen mit 0,7% vertreten. Die Verteilung der dualen Kombinationstherapien wird in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Verteilung der Einnahme dualer Kombinationstherapien		
Medikation	Kontrollgruppe	Hitzeassoziierte Gruppe
LABA/LAMA-Therapie	63	57
Keine LABA/LAMA-Therapie	85	91
LABA/ICS-Therapie	9	7
Keine LABA/ICS-Therapie	139	141
LAMA/ICS-Therapie	1	1
Keine LAMA/ICS-Therapie	147	147

Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der Einnahme dualer Kombinationstherapien zwischen den beiden Gruppen ($p=0,572$, McNemar-Test LABA/LAMA; $p=0,791$, McNemar-Test LABA/ICS; $p=1,000$ McNemar-Test LAMA/ICS).

3.3.4.3 Tripletherapie aus LABA, LAMA und ICS

39,2% der Studienteilnehmer erhielten eine Kombinationstherapie aus den drei Wirkstoffen LABA, LAMA und ICS. Patienten mit hitzeassoziiertem AECOPD erhielten in 48,0% der Fälle eine Tripletherapie. Im Vergleich dazu nahmen 30,4% der Patienten der Kontrollgruppe eine Triplekombination aus LABA/LAMA/ICS ein. Die Tabelle 8 veranschaulicht diese Verteilung.

Tabelle 8: Verteilung der Einnahme einer Tripletherapie		
Medikation	Kontrollgruppe	Hitzeassoziierte Gruppe
Tripletherapie	45	71
Keine Tripletherapie	103	77

Es gab einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Patienten mit hitzebedingtem AECOPD erhielten signifikant häufiger eine dreifache Therapie als Patienten der Kontrollgruppe ($p=0,001$, McNemar-Test)

Abbildung 6 fasst die oben aufgeführten Ergebnisse hinsichtlich der Einnahme der verschiedenen Therapiekombinationen der Studienpopulation zusammen.

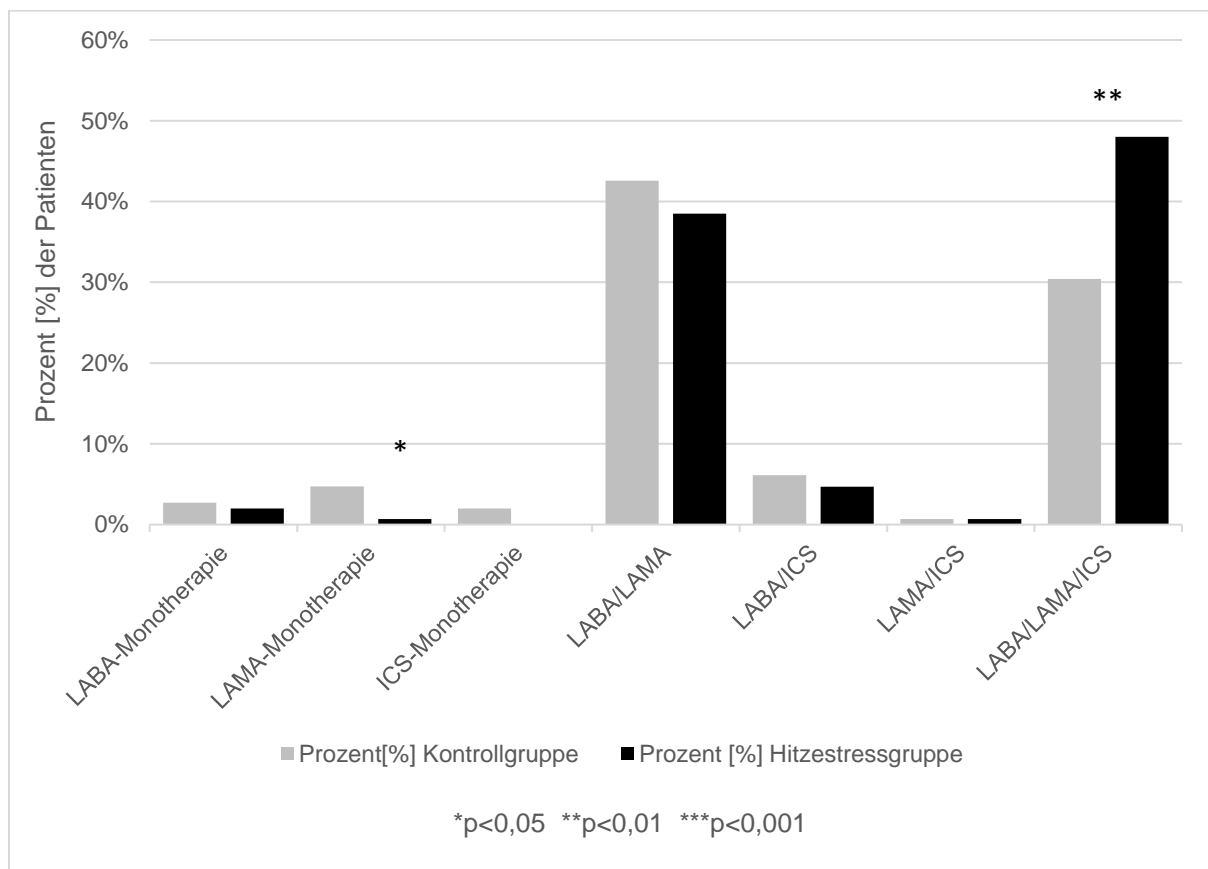


Abbildung 6: Verteilung der verschiedenen Therapiekombinationen

3.4 Ergebnisse der kurzwirksamen inhalativen Therapie

3.4.1 Kurzwirksame Beta-2-Sympathomimetika (SABA)

Kurzwirksame Beta-2-Mimetika wurden in 77,4% der Fälle in der gesamten Studienpopulation verwendet. 85,4% der Patienten, die eine hitzebedingte AECOPD erlitten, erhielten den ein Medikament der SABA-Gruppe. In der Kontrollgruppe nahmen 69,2% der Patienten ein SABA ein. Tabelle 9 stellt die Häufigkeit der Einnahme von SABA in den beiden Gruppen dar.

Tabelle 9: SABA-Einnahme		
Medikation	Kontrollgruppe	Hitzestressgruppe
SABA	99	123
Kein SABA	44	21

Es gab einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Patienten, die eine hitzebedingte AECOPD erlitten, erhielten signifikant häufiger eine Therapie mit SABA ($p=0,001$, McNemar-Test).

3.4.2 Kurzwirksame Muskarinrezeptor-Antagonisten (SAMA)

40,1% der Patienten erhielten eine SAMA-Therapie. 40,9% der Patienten der Hitzestressgruppe und 39,2% der Patienten der Kontrollgruppe nahmen ein SAMA ein. Die Verteilung wird in Tabelle 10 gegenübergestellt.

Tabelle 10: SAMA-Einnahme		
Medikation	Kontrollgruppe	Hitzestressgruppe
SAMA	56	59
Kein SAMA	87	85

Hinsichtlich der Applikation einer SAMA-Therapie gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Hitzestress- und der Kontrollgruppe ($p=0,720$, McNemar-Test).

3.4.3 Kombination von SABA und SAMA

38,3% der Patienten der gesamten Kohorte verwendeten eine SABA/SAMA-Kombination. In der Hitzestressgruppe erhielten 38,9% der Patienten beide Wirkstoffe gleichzeitig. In der Kontrollgruppe waren es 37,8% der Patienten. Tabelle 11 veranschaulicht diese Verteilung.

Tabelle 11: Duale SABA/SAMA-Einnahme		
Medikation	Kontrollgruppe	Hitzestressgruppe
SABA/SAMA	54	56
Kein SABA/SAMA	89	88

Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,807$, McNemar-Test).

Die oben aufgeführten Ergebnisse über die Einnahme der kurzwirksamen Therapie werden in Abbildung 7 zusammengefasst.

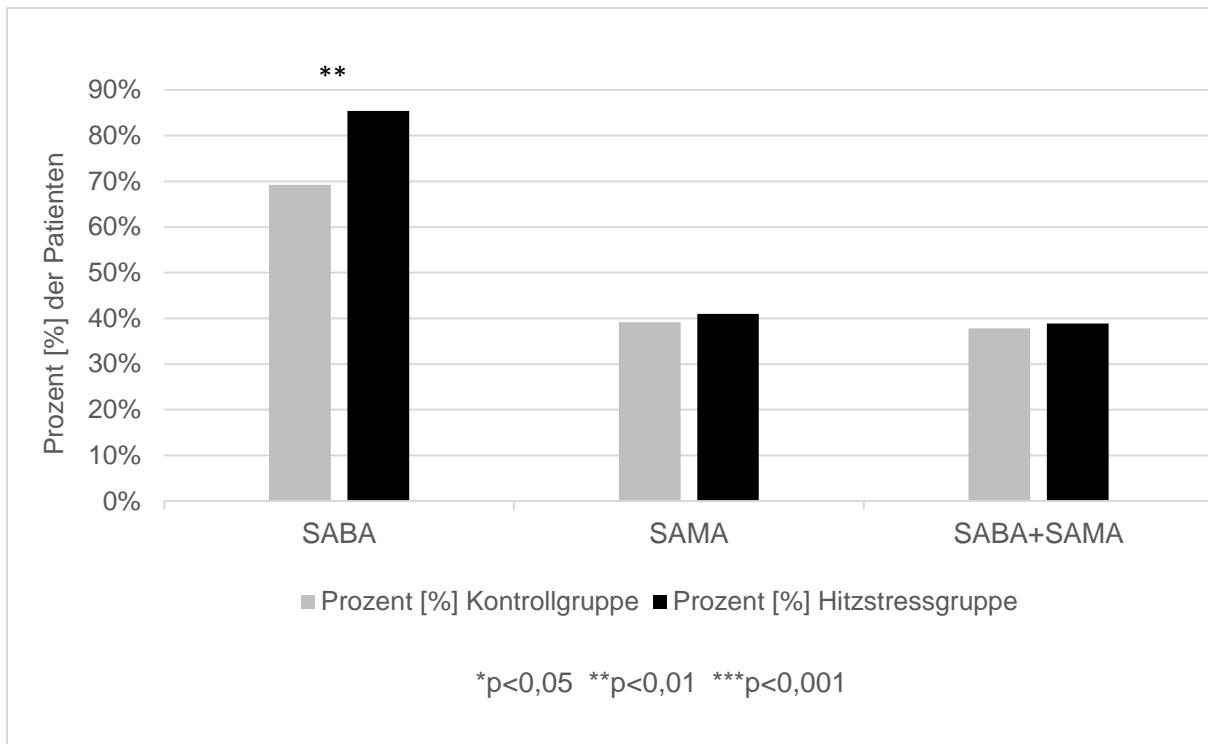


Abbildung 7: Verteilung der kurzwirksamen Medikation

3.5 Bedarfsmedikation und wöchentliche Einnahmefrequenz

Die Mehrheit der Patienten in beiden Gruppen gab an, ein Notfallspray zu besitzen. 89,6% (n=86) der Patienten der Kontrollgruppe und 91,3% (n=116) der Hitzstressgruppe besaßen ein kurzwirksames Notfallspray. 73,0% der Patienten der Kontrollgruppe nahmen das Notfallspray mindestens einmal am Tag ein. In der Hitzstressgruppe waren es 76,1%, die das Spray mehrfach täglich oder einmal täglich anwendeten. Die gesamte Verteilung der Einnahme des vorhandenen Sprays wird in Tabelle 12 veranschaulicht.

Einnahmefrequenz	Kontrollgruppe	Hitzstressgruppe
Gar nicht	10	12
Weniger als wöchentlich	2	7
Mehr als einmal in der Woche	8	9
Einmal täglich	2	7
Mehrfach täglich	52	82

Das Vorhandensein eines Notfallsprays unterscheid sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen (p=0,791, McNemar-Test). Ebenso konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich

der Einnahmefrequenzen bei Patienten der Hitzestress- und der Kontrollgruppe festgestellt werden ($p=0,674$, Wilcoxon-Test).

3.6 Nicht-inhalative medikamentöse Therapie

Alle nicht inhalativen Medikamente, die bei der COPD-Therapie eine Rolle spielen wurden untersucht und hinsichtlich ihrer Einnahmehäufigkeit zwischen den beiden Studiengruppen verglichen. Die Einnahmehäufigkeit dieser Medikamente wird in Tabelle 13 zusammengefasst. Bei keiner der erfassten Medikamentengruppen gab es einen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der Nutzung zwischen den beiden Gruppen (McNemar-Test).

Tabelle 13: Zusammenfassung der Einnahme der nicht-inhalativen Medikation				
Parameter	Kontrollgruppe	Hitzestressgruppe	Gesamt	p-Wert
Methylxanthine	5 (3,4%)	10 (6,8%)	15 (5,1%)	0,302
Systemische Steroide	36 (24,3%)	29 (19,6%)	65 (22,0%)	0,394
PDE-4-Hemmer	19 (12,8%)	11 (7,4%)	30 (10,1%)	0,152
LTRA	2 (1,4%)	3 (2,0%)	5 (1,7%)	1,000
<p>Daten sind dargestellt als Anzahl und Anteil (%) an Patienten, die das jeweilige Medikament eingenommen haben. $p<0,05$</p> <p>Abkürzungen: PDE-4-Hemmer: Phosphodiesterase-4-Hemmer, AT1-Rezeptor-Blocker: Angiotensin-1-Rezeptor-Blocker, ACE-Hemmer: Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer, LTRA: Leukotrienantagonisten</p>				

3.7 Zusätzliche medikamentöse Therapie

Untersucht wurden vier weitere Medikamentengruppen, die insbesondere für Komorbiditäten der COPD und für die Thermoregulation relevant sind. Die Ergebnisse des Vergleichs der Medikamente zwischen den beiden Gruppen werden in Tabelle 14 zusammengefasst. Auch hier gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der Einnahmehäufigkeit bei Patienten der Hitzestress- und der Kontrollgruppe (McNemar-Test).

Tabelle 14: Zusammenfassung der Einnahme der zusätzlichen Medikation				
Parameter	Kontrollgruppe	Hitzestressgruppe	Gesamt	p-Wert
AT1-Rezeptor-Blocker	28 (19,0%)	34 (23,0%)	62 (21,0%)	0,441
ACE-Hemmer	53 (36,1%)	53 (35,8%)	106 (35,9%)	1,000
Beta-Blocker	63 (42,9%)	62 (41,9%)	125 (42,4%)	0,908
Diuretika	68 (46,3%)	60 (40,5%)	128 (43,4%)	0,368

Daten sind dargestellt als Anzahl und Anteil (%) an Patienten, die das jeweilige Medikament eingenommen haben. $p < 0,05$

Abkürzungen: PDE-4-Hemmer: Phosphodiesterase-4-Hemmer, AT1-Rezeptor-Blocker: Angiotensin-1-Rezeptor-Blocker, ACE-Hemmer: Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer, LTRA: Leukotrienantagonisten

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Identifizierung von Unterschieden hinsichtlich der vorstationären Einnahme der inhalativen Basismedikation der COPD von Patienten mit und ohne hitzeassoziierte Exazerbation.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass Patienten mit einer AECOPD während einer Hitzeperiode vor Exazerbation signifikant häufiger LABA ($p=0,001$) einnahmen als Patienten der Kontrollgruppe. Hinsichtlich der Einnahme von LAMA und ICS wurden jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen identifiziert ($p=0,029$ LAMA; $p=0,024$ ICS). Eine Tripletherapie aus LABA/LAMA/ICS hingegen, sowie die kurzwirksamen SABA wurden signifikant häufiger von Patienten mit hitzeassoziierte Exazerbation eingenommen ($p=0,001$ Tripletherapie und $p=0,001$ SABA). Einzig eine LAMA-Monotherapie wurde von Patienten der Kontrollgruppe signifikant häufiger vor Exazerbation verwendet als von Patienten der Hitzestressgruppe ($p=0,013$).

Diese Studie beleuchtet nach sorgfältiger Recherche erstmalig die Idee, dass die inhalativ-topische COPD-Therapie im Kontext des Klimawandels neben der Krankheit an sich, selbst als ein Vulnerabilitätsfaktor für hitzeassoziierte Exazerbationen ermittelt werden könnte. Nach den Ergebnissen dieser Arbeit sollten präferenziell die Beta-2-Sympathomimetika und die Tripletherapie gegenüber den Anticholinergika und den ICS durch zukünftige Forschung vertiefend untersucht werden.

4.2. Pharmakotherapeutisch bedingte Interaktionen während Hitzestress

Um sich des Einflusses von Beta-2-Sympathomimetika, Anticholinergika, ICS und einer Tripletherapie im Besonderen, hinsichtlich einer Vulnerabilisierung gegenüber Exazerbationen der Patienten während Hitzeperioden anzunähern, werden in den folgenden Abschnitten denkbare Interaktionen der Medikamente mit den krankheitsbedingt verringerten Adaptionskapazitäten des Körpers und zusätzlicher Hitzebelastung betrachtet.

Beta-2-Sympathomimetika könnten aufgrund ihrer potenziellen kardiovaskulären Nebenwirkungen (57, 81, 82) mit der bei COPD-Patienten durch eine geringere ventilatorische Reserve nicht erreichbaren Thermoregulationskapazität (siehe Einleitung) interferieren (13). Dies kann bei COPD-Patienten zu einer Vulnerabilisierung gegenüber hitzeassoziierten Exazerbationen beitragen. Die Ergebnisse dieser Arbeit liefern einen deutlichen Hinweis, dass

insbesondere LABA als möglicher Vulnerabilitätsfaktor hierfür ermittelt werden könnten. Dies sollte jedoch in weiteren Studien untersucht werden, da an dieser Stelle keine kausalen Zusammenhänge hergestellt werden können und Beta-2-Sympathomimetika, allen voran LABA, verglichen mit der aktuellen Literatur einerseits als kardiovaskulär sichere Medikamente für COPD-Patienten (57, 83-85) und andererseits als präventiv gegenüber Exazerbationen gelten (62).

Obwohl Anticholinergika ebenfalls über potenzielle kardiovaskuläre Interaktionen, oder auch durch eine verminderte Schweißsekretion (56, 57), die Hitzeadaptation von COPD-Patienten stören und gegenüber Exazerbationen vulnerabilisieren könnten, lassen sich aus den Ergebnissen dieser Arbeit keine Hinweise diesbezüglich ableiten. Im Gegensatz zu den LABA unterstreichen diese Ergebnisse, entsprechend des in der Literatur belegten positiven Nutzens der LAMA für die Prävention von Exazerbation (86, 87) tendenziell sogar, dass sie nicht als Vulnerabilitätsfaktor für Exazerbationen während Hitzestress ermittelt werden können.

Für ICS sind schnelle Interaktionen mit der verringerten thermoregulativen Kapazität von COPD-Patienten schwer ableitbar. Eine Vulnerabilisierung gegenüber hitzeassoziierten Exazerbationen könnte einerseits durch eine Sensitivierung der Effekte der LABA bei kombinierter Gabe (66), oder über eine gesteigerte Glucocorticoidinsensitivität durch eine hitzeinduzierte Hochregulation von Heatshock-Proteinen entstehen (88, 89). Die Ergebnisse dieser Studie weisen jedoch nicht auf einen Einfluss der ICS hin. Da ICS hinsichtlich der Exazerbationsprävention vor allem in Kombination mit LABA von Nutzen sind (90, 91), spricht dies nicht für eine gesteigerte Vulnerabilität durch ICS.

Eine Tripletherapie bestehend aus LABA, LAMA und ICS könnte durch synergistische Effekte der drei genannten Einzelkomponenten für eine hitzeassoziierte Exazerbation vulnerabilisieren. Diese Arbeit liefert dahingehend starke Hinweise. Da bisher nicht bekannt ist zu welchen Anteilen die einzelnen Wirkstoffgruppen Effekte erzielen und darüber hinaus der Nutzen der Tripletherapie hinsichtlich der Prävention von Exazerbationen noch nicht abschließend geklärt ist (92-94), sollte für die COPD zukünftig in weitere Forschung investiert werden.

Die folgenden Abschnitte greifen die bereits überblickend dargestellten Interaktionsmechanismen auf, intensivieren diese und setzen sie gleichzeitig in Kontext zu den Ergebnissen dieser Arbeit sowie der aktuell verfügbaren Datenlage.

4.2.1 Beta-2-Sympathomimetika

Die bei der COPD eingesetzten Beta-2-Sympathomimetika können potenziell unerwünschte Effekte über die Stimulation von Beta-2-Rezeptoren anderer Zielorgane bewirken: Die Stimulation beta-2-adrenerger Rezeptoren der peripheren Gefäße kann zu einer peripheren Vasodilatation führen, worauf das Herz mit einer Tachykardie reagiert (56, 57). Des Weiteren können durch einen nicht vollständigen Beta-2-Selektionsismus gegebenenfalls kardiospezifische Beta-1-Rezeptoren stimuliert werden, woraus ebenfalls eine positive Chronotropie resultieren kann (56, 57, 82). Am Herzen kann dies zusätzlich zu einer Steigerung der Kontraktionskraft (Inotropie) mit einhergehenden höheren Schlagvolumina und erhöhten Blutdrücken führen (57). Unter Einwirkung von zusätzlichem Hitzestress könnte dies zur eingeschränkten Thermoregulation von COPD-Patienten beitragen und somit gegenüber Exazerbationen vulnerabilisieren. Sowohl die langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika als auch die kurzwirksamen SABA wurden in dieser Studie häufiger von Patienten der Hitzestressgruppe eingenommen. Dies stützt die Theorie, dass durch die Einnahme dieser Substanzklassen ein erhöhtes Exazerbationsrisiko besteht: Ist die Herzfrequenz bereits medikamentös bedingt erhöht, so ist eine hitzebedingte kompensatorische Steigerung möglicherweise begrenzt und adäquate Schlagvolumina zur Umverteilung von Blutvolumen können nicht erreicht werden. Ein hohes Lebensalter und das Vorliegen von kardiovaskulären Komorbiditäten bei der COPD beschränken eine adäquate Herzfrequenzsteigerung zusätzlich (57). Die Effekte hinsichtlich einer Herzfrequenzsteigerung durch die Medikamente wurden insbesondere für SABA beschrieben, sie können aber auch bei langwirksamen Beta-2-Mimetika auftreten (56). Mehrere Studien untersuchten vor allem LABA hinsichtlich der genannten kardiovaskulären Nebenwirkungen, die diese Theorie stützen (57, 81, 95, 96). Dem entgegen stehen Daten aus anderen Studien die zeigen, dass Therapien mit LABA nicht zu relevanten Herzfrequenz- oder Blutdruckanstiegen führen und nur wenige relevante kardiovaskuläre Ereignisse hervorrufen. Sie stellen daher bei Patienten mit leichter bis moderater COPD sichere Medikamente dar (57, 83-85). Gleichzeitig zeigten Studien, dass LABA präventiv gegenüber Exazerbationen sind (62) und werden daher auch zur Exazerbationsprävention von den GOLD-Leitlinien empfohlen (29). Um dem dennoch klaren Hinweis auf eine Vulnerabilisierung gegenüber hitzeassoziierten Exazerbationen durch Ergebnisse dieser Arbeit für Beta-2-Mimetika nachzugehen, sollten diese Medikamente vorrangig in weiterführenden Studien erforscht werden.

4.2.2 Anticholinergika

Auch inhalative Anticholinergika können vielfältige Effekte hervorrufen, die für COPD-Patienten hinsichtlich einer Exazerbation bei Hitzestress relevant sein könnten: Beispielsweise kann es über die Blockade metabotroper M2- und M3 Rezeptoren am Herzen zu einer Herzfrequenzsteigerung kommen (57). Daneben wäre auch eine verminderte Schweißsekretion durch Modulation im cholinergen System denkbar, was sich nachgewiesen bei systemisch verabreichten Anticholinergika negativ auf die Thermoregulation auswirkt (97). Dies wurde aber aufgrund der hohen Absorptionsrate der Inhalativa bisher nicht als relevante Nebenwirkung beschrieben (56). Kardiovaskuläre Nebeneffekte hingegen wurden für inhalative Anticholinergika in der Literatur genannt. Diese werden hauptsächlich durch SAMA hervorgerufen (57). Theoretisch könnte daher also bei Vorliegen einer COPD, insbesondere mit kardiovaskulären Komorbiditäten und zusätzlicher Hitzebelastung eine Vulnerabilisierung gegenüber des Exazerbationsrisikos durch inhalative Anticholinergika entstehen. Diese Studie zeigte jedoch keinen Unterschied hinsichtlich der Einnahme von LAMA oder SAMA zwischen den beiden Vergleichsgruppen. Indirekt gibt es daher keinen Hinweis auf eine mögliche Vulnerabilitätssteigerung durch LAMA oder SAMA. Mehrere Studien belegen darüber hinaus auch keine relevanten Anstiege von Herzfrequenz oder Blutdruck durch Anticholinergika (98, 99). Eine Studie von Wise et al. (65) aus dem Jahr 2019 zeigte beispielsweise, dass auch bei kardiovaskulär vorerkrankten Patienten Aclidiniumbromid gefahrlos verwendet werden konnte und darüber hinaus die COPD-Exazerbationsrate im ersten Jahr gesenkt wurde. Interessant ist daher zusätzlich, dass eine LAMA-Monotherapie signifikant häufiger von Patienten mit Exazerbation bei normalen Temperaturen eingenommen wurde als von Patienten der Hitzestressgruppe. Dies spricht auch unter Berücksichtigung der positiven nachgewiesenen Effekte bezüglich der Prävention von Exazerbationen durch LAMA-Monotherapien (86, 87), gegen einen Einfluss der LAMA unter Hitzebelastung. Zusammengefasst unterstreicht dies möglicherweise sogar ein positives Nutzen-Risikoverhältnis zugunsten eines präferentiellen Einsatzes der Anticholinergika gegenüber den Beta-2-Sympathomimetika während Hitzestress.

Obwohl eine gehäufte Nutzung von Beta-2-Sympathomimetika oder Anticholinergika negative Auswirkungen hinsichtlich der Exazerbation von COPD-erkrankten Patienten haben könnten, können an dieser Stelle keine kausalen Zusammenhänge hergestellt werden. Da auch die Kombination aus LABA/LAMA in der Literatur als effektive Präventionsmaßnahme beschrieben wurde (100) und diese Studie keine signifikanten Unterschiede bezüglich einer

LABA/LAMA-Kombinationstherapie zeigte, sollte der Einsatz von LABA und LAMA in größeren Studien reevaluiert werden.

4.2.3 Inhalative Glucocorticoide

Die für Lungenerkrankungen wie der COPD relevanten Effekte der ICS basieren vermutlich auf einer antiinflammatorischen Wirkung. Diese wird genregulativ über die Bindung an einen heterodimeren nukleären Rezeptor (Glucocorticoid Rezeptor; GR) direkt an der DNS erzielt (66). Aufgrund des genregulativen Wirkmechanismus der ICS, ist eine Ableitung von schnellen Interaktionen mit dem Organismus während Hitzestress nur schwer möglich. Obwohl Patienten mit einer AECOPD unter Hitzeeinfluss in dieser Studie nicht signifikant häufiger ICS nutzten als Patienten mit Exazerbation bei normalen Temperaturen, wären zwei verschiedene Ansätze für Interaktionen denkbar:

Auf der einen Seite erhöhen ICS über die Induktion des GR auch die Expression von beta-2-adrenergen Rezeptoren. Dieser Effekt wird der Wirksamkeit der Kombinationstherapie aus LABA/ICS ursächlich zugrunde gelegt (66). Bei zusätzlichem Hitzestress könnte die erhöhte Rezeptordichte gegebenenfalls zu hitzesensiblen Effekten bedingt durch LABA führen, falls ICS mit diesen kombiniert werden. Das kardiovaskuläre Nebenwirkungspotenzial von LABA/ICS ist insgesamt uneinheitlich erschlossen (57), ICS allein weisen jedoch keine kardiovaskulären Nebenwirkungen auf (101).

Auf der anderen Seite wäre auch eine gesteigerte Glucocorticoidinsensitivität bei Hitzestress denkbar (102). Bekannt ist, dass sogenannte Chaperone, oder auch Heat-Shock Proteine (HSP), die molekulare Aktivität des Glucocorticoid-Rezeptors beeinflussen (88). Chaperone sind Hilfsproteine, die intrazellulär die Proteinbiosynthese unterstützen. Ihre Expression wird unter anderem durch Hitzestress induziert (6, 88). Holowina et al. (88) beschrieben in ihrer Studie, dass die Überexpression von HSP bei Asthma zu verstärkter Inflammation, verlängerter Krankheitsdauer und Steroidresistenzen führten. Sie konnten zeigen, dass auch bei COPD-Patienten, insbesondere unter Therapie mit LABA/ICS eine erhöhte Heat-Shock-Protein Expression vorliegt. Es ist daher denkbar, dass erhöhte HSP bei COPD-Patienten zu einer gedämpften Glucocorticoid-Wirkung beitragen. Eine Reduktion der Wirkung von ICS könnte daher Auswirkungen auf die Exazerbationen von COPD-Patienten haben.

Zusammengefasst betrachtet besteht nach den Ergebnissen dieser Arbeit und den oben genannten möglichen Interaktionsmechanismen kein Hinweis auf eine gesteigerte Vulnerabilität für COPD-Patienten gegenüber hitzeassoziierten Exazerbationen durch ICS. Da die aktuelle Datenlage darüber hinaus zeigte, dass vor allem die Kombination aus LABA/ICS effektiv für die Prävention einer AECOPD ist (90, 91), hier jedoch keine Unterschiede für diese Therapieform gezeigt werden konnten, spricht dies auch unter Berücksichtigung der oben beschriebenen Mechanismen gegen eine mögliche Vulnerabilisierung dieser Substanzklasse.

4.2.4 Tripletherapie

Eine Tripletherapie aus LABA/LAMA/ICS könnte bei COPD-Patienten während Hitzestress durch synergistische Effekte der oben dargestellten Mechanismen zu einer erhöhten Vulnerabilität gegenüber Exazerbationen beitragen. Die Ergebnisse dieser Studie unterstützen diese Idee, da eine Tripletherapie signifikant häufiger von Patienten mit Exazerbation während Hitzestress eingenommen wurde, als von Patienten mit Exazerbation bei normalen Temperaturen. Darüber hinaus wird der Nutzen der Tripletherapie, hinsichtlich der Prävention von Exazerbationen, in der Literatur weiterhin kontrovers diskutiert: Der Großteil der hierzu veröffentlichten neueren Daten belegt eine Reduktion von Exazerbationen (93, 103-105). Eine ältere Studie zeigte jedoch keinen signifikanten Einfluss einer Tripletherapie auf die Exazerbationsraten (94). Zudem konnte in einer aktuellen Studie von Chapman et al. (92) konnte die Deeskalation einer Tripletherapie auf eine LABA/ICS-Kombination bei stabiler Erkrankung mit niedriger Exazerbationsrate ohne nachteilige Effekte durchgeführt werden. Dennoch wurde auch hier vermutet, dass eine Tripletherapie für Patienten mit schwerwiegender Erkrankung sinnvoll sein könnte. Interessant ist, dass die Studien eine Tripletherapie bisher nur mit LABA/ICS-Therapien oder mit den Einzelsubstanzen wie Tiotropiumbromid (LAMA) verglichen (92, 93, 104, 105). Die generelle Rolle der dreifachen Therapie, sowie ihr Stellenwert gegenüber LABA/LAMA-Kombinationen bleibt daher noch unklar. Berücksichtigt man diese noch offene Datenlage hinsichtlich der Exazerbationsprävention, könnte das Ergebnis dieser Arbeit ein starker Hinweis darauf sein, dass insbesondere die dreifache Therapie während Hitzewellen zur Vulnerabilisierung der Patienten gegenüber Exazerbationen beiträgt und adaptiert werden sollte. Dies muss in weiterführenden Studien besonders im Vergleich zu Kombinationen aus LABA/LAMA reevaluiert werden.

4.3 Methylxanthine, PDE-4-Hemmer, systemische Steroide und LTRA

Die zusätzlich für die COPD relevanten oral applizierbaren Wirkstoffgruppen, die zum Teil auch für Exazerbationen relevant sind, wurden ebenfalls zwischen den beiden Gruppen verglichen.

Methylxanthine, allen voran Theophyllin, besitzen eine enge therapeutische Breite und können in zu hohen Dosierungen zu schweren Herzrhythmusstörungen führen (106). Da kardiovaskuläre Komorbiditäten bei der COPD weit verbreitet sind (57), wäre hier denkbar, dass auch eine Verschlechterung der kardialen Belastbarkeit, zum Beispiel durch Rhythmusstörungen, in Kombination mit zusätzlichem Hitzestress zur Exazerbation beitragen könnte. Diese Arbeit konnte jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Hitzestress- und der Kontrollgruppe ermitteln, was gegen Methylxanthine als Vulnerabilitätsfaktor für hitzeassoziierte Exazerbationen spricht. Unter Berücksichtigung der untergeordneten Rolle der Methylxanthine bei der COPD-Therapie und ihres heutzutage begründet seltenen Einsatzes (29), kann an dieser Stelle von weiterer Forschung hinsichtlich dieser Substanzklasse abgesehen werden.

Die Einnahme von PDE-4-Hemmern ruft verstärkt gastrointestinale Beschwerden, einen Gewichtsverlust und psychiatrische Symptome bei COPD-Patienten hervor (107). Bezüglich einer Vulnerabilisierung gegenüber Exazerbationen wäre daher folgender Gedanke möglich: Die genannten Nebenwirkungen der Medikamente könnten zu einer generellen Verschlechterung des Allgemeinzustandes von COPD-Patienten beitragen, welcher unter zusätzlichem Hitzestress unter Umständen nicht mehr kompensiert werden kann und so zu einer Exazerbation beiträgt. In dieser Arbeit wurden keine Unterschiede hinsichtlich der Einnahme von PDE-4-Hemmern zwischen den beiden Vergleichsgruppen gezeigt, was eher gegen eine Vulnerabilisierung durch diese Medikamente spricht. Kausale Zusammenhänge und genauere Interaktionsmechanismen können an dieser Stelle jedoch nicht hergestellt werden. Die aktuelle Datenlage zeigt außerdem, dass PDE-4-Hemmer gegenüber Placebo die Lungenfunktion verbessern und die Wahrscheinlichkeit für Exazerbationen verringern (107, 108). Sie werden daher zusätzlich zu einer bronchodilatativen Therapie für Patienten mit schwerer Erkrankung und häufigen Exazerbationen empfohlen (29). Zusammenfassend betrachtet liefern die Ergebnisse dieser Arbeit daher keine ausreichenden Hinweise, um dem nachgewiesenen Nutzen von PDE-4-Hemmern für Exazerbationen, weniger Effektivität bei zusätzlichem Hitzestress zuzuschreiben. Sie können daher nicht als möglicher Vulnerabilitätsfaktor für hitzeassoziierte

Exazerbationen ermittelt werden. Da PDE-4-Hemmer jedoch eine verhältnismäßig neue Substanzklasse für die Therapie der COPD darstellen und das Thema Klimawandel von zunehmender Relevanz für die Medizin ist, lohnt es sich gegebenenfalls, diese Medikamente in weiterführenden Studien mit zu berücksichtigen.

Unter langfristiger Einnahme systemischer Steroide müssen steroidinduzierte Komplikationen berücksichtigt werden, die auch für COPD-Patienten relevant sein könnten. Zu nennen sind an dieser Stelle besonders eine steroidinduzierte Myopathie und ein gesteigertes Infektionsrisiko (109). Eine Myopathie kann eine Muskelschwäche der Patienten bedingen, die eine verminderte Leistungsfähigkeit der Atempumpe mit sich bringen kann (110). Unter zusätzlicher Hitzebelastung, die eine Hyperventilation erfordert, könnte dies beispielsweise eine schwer überwindbare Limitation von COPD-Patienten sein, die zu einer ventilatorischen Insuffizienz mit einhergehender Exazerbation führen könnte. In dieser Studie nahmen 22,0% der Patienten ein systemisches Steroid ein, wobei keine Unterschiede hinsichtlich dessen Einnahme zwischen den Patienten mit und ohne hitzeassoziierte Exazerbation festgestellt wurden. Dies weist darauf hin, dass systemische Steroide trotz denkbarer schwerer systemischer Nebenwirkungen keinen Effekt hinsichtlich der Vulnerabilität von COPD-Patienten gegenüber Exazerbationen unter dem Einfluss von Hitzestress haben. Dies kann in weiteren Studien überprüft werden.

Interaktionsmechanismen zwischen LTRA, der COPD und Hitzestress sind nach ausführlicher Recherche zu dieser Substanzklasse nicht ableitbar. Ein Grund hierfür ist, dass die Indikation für den Einsatz von LTRA generell streng gestellt werden sollte und vorwiegend für ein Asthma bronchiale gilt (74). LTRA werden in den GOLD Leitlinien von 2017 zur Therapie der COPD daher auch nicht aufgeführt (29). Dennoch wird ihr Einsatz bei einer COPD derzeit in der Literatur diskutiert (76, 77). Bisher konnten jedoch keine Vorteile bezüglich der Reduktion von Exazerbationen (43, 77) oder der Verbesserung der Lungenfunktion (76) gezeigt werden. Im Gegensatz dazu wurden diese Effekte für die Therapie eines Asthma bronchiale und eines ACOS mit einem zusätzlichen LTRA nachgewiesen (111, 112). Man geht davon aus, dass bei etwa 20-30% aller COPD-Patienten ein nicht diagnostiziertes ACOS vorliegt, welches mit schweren Verläufen, vielen Exazerbationen und hohen Kosten verbunden ist (70). In dieser Studie wurden aufgrund dessen auch Patienten mit einem ACOS und der Einnahmen von LTRA berücksichtigt, wobei gezeigt werden konnte, dass 5% der Patienten bereits mit einem LTRA therapiert wurden. Unterschiede zwischen den beiden Vergleichsgruppen konnten jedoch nicht festgestellt werden. Da bisher oft nur unzureichend zwischen den verschiedenen Phänotypen

COPD und ACOS unterschieden wird und dies selten in Studien einbezogen wird, ist der genaue Nutzen für die COPD und deren Exazerbationen bislang noch offen. Zukünftig sollte daher eine genaue Phänotypisierung der COPD im Vordergrund stehen, um auch den gesteigerten Hospitalisationsraten während Hitzewellen mit adäquater Therapie entgegenzuwirken. Hierzu sollte auch der Einsatz von LTRA, gegebenenfalls auch bei einem Asthma bronchiale, weiter evaluiert werden.

4.4 AT1-Rezeptorblocker, ACE-Hemmer, Diuretika und Beta-Blocker

Einige Medikamente, die aufgrund von Komorbiditäten bei der COPD eingesetzt werden und von thermoregulatorischer Relevanz sein könnten, wurden zusätzlich untersucht und werden in den folgenden beiden Abschnitten adressiert.

AT1-Rezeptorblocker, ACE-Hemmer und Diuretika können für die Thermoregulation relevant sein (113), da sie Einfluss auf den Wasser- und Elektrolythaushalt des Körpers nehmen (54, 97). AT1-1-Reteptorblocker und ACE-Hemmer reduzieren einerseits das Durstgefühl und können dadurch vor allem in Kombination mit Diuretika zur Dehydratation führen (97). Damit kann eine reduzierte Lungenperfusion einhergehen, die eine Veränderung der Ventilation nach sich zieht und die geringen ventilatorischen Reserven bei COPD-Patienten zusätzlich belasten (113). Für COPD-Patienten könnte dies zu einer Exazerbation der Erkrankung bei Hitzestress beitragen. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigten keine Unterschiede für AT1-Rezeptorblocker, ACE-Hemmer und Diuretika zwischen Patienten mit hitzeassoziiertes Exazerbation und Patienten mit Exazerbation bei normalen Temperaturen. Dies widerspricht oben genanntem Grundgedanken, dass die Medikation der Komorbiditäten möglicherweise auch zur Vulnerabilität der Patienten gegenüber hitzeassoziierten Exazerbationen beitragen könnte. Es unterstreicht gleichzeitig die Empfehlungen der GOLD-Gruppe, Komorbiditäten der COPD als solche adäquat zu behandeln (29).

Für die häufig aufgrund von Komorbiditäten auch bei COPD-Patienten eingesetzten Beta-Blocker, gäbe es mehrere potenziell denkbare Interaktionsmechanismen, die bei Hitzestress zu einer Vulnerabilisierung gegenüber Exazerbationen beitragen könnten. Denkbar wäre einerseits, dass Beta-Blocker aufgrund ihrer negativen Chronotropie eine adäquate Herzfrequenzsteigerung mit adäquater Schlagvolumenadaptation zur Umverteilung des Blutvolumens in die Peripherie einschränken (82, 97). Andererseits könnten vor allem nicht

beta1-selektive Blocker eine mögliche bronchokonstriktorische Wirkung bei obstruktiven Lungenerkrankungen hervorrufen (82) und so zur Exazerbation beitragen. Da die Ergebnisse dieser Arbeit jedoch zeigten, dass Beta-Blocker von Patienten der Hitze stressgruppe nicht häufiger eingenommen wurden, als von Patienten der Kontrollgruppe, lässt sich hieraus kein Hinweis auf eine gesteigerte Vulnerabilität der Patienten gegenüber einer hitzeassoziierten AECOPD durch Beta-Blocker ableiten. Gleichzeitig könnte man dieser Substanzklasse bei Vorliegen einer COPD auch eine protektive Wirkung während Hitze stress zuschreiben, da sie im Falle einer Kombination mit LABA deren potenzielle Nebenwirkungen am Herzen nivellieren (82). Jüngste Studien suggerierten sogar, dass Beta-Blocker selbst eine Rolle hinsichtlich der Reduktion von COPD-Exazerbationen spielen könnten. Einige Arbeiten beschrieben diesen Effekt für Beta-Blocker und zeigten zusätzlich eine Mortalitätsreduktion (114-116). Eine Studie von Dransfield et al. (117) konnte diese Effekte bei der Untersuchung von Metoprolol verglichen zu Placebo jedoch nicht reproduzieren. Die GOLD-Guidelines weisen daher explizit daraufhin, bei gerechtfertigter Indikation auch Beta-1-selektive Beta-Blocker zu verschreiben um Komorbiditäten der COPD adäquat als solche zu behandeln (29). Unter Berücksichtigung dieser Aspekte unterstreichen die Ergebnisse dieser Arbeit, dass Beta-Blocker trotz der genannten möglichen Interaktionsmechanismen eher nicht zu einer Vulnerabilisierung der Patienten gegenüber hitzeassoziierten Exazerbationen beitragen. Dies sollte aufgrund des insgesamt häufigen Einsatzes von Beta-Blockern in weiterführenden Studien überprüft und reevaluiert werden.

4.5 Methodenkritik und Limitationen der Arbeit

Bei der dieser Studie zugrunde liegende Methodik stellt sich die Frage, inwieweit diese zur Beantwortung der Fragestellung geeignet ist und welche Limitationen sich hieraus für die vorliegende Arbeit und deren Ergebnisse ergeben.

Die Studie weist einen prospektiven und multizentrischen Charakter auf. Dieser bringt eine stake untersucherabhängige Variabilität der Patienteninterviews mit sich, die gegebenenfalls zu heterogenen Datensätzen führen könnte. Daneben hängt die Aussagekraft der Daten maßgeblich vom Mitwirken der Patienten ab. Dies spielt insbesondere bei der Exploration der Medikation eine Rolle.

An dieser Stelle kommt limitierend hinzu, dass die Aussagekraft hinsichtlich der Einnahme von Medikamenten immer von der Adhärenz der Patienten abhängt. Die Erfassung der Adhärenz

ist daher zur Prüfung der internen Validität der Daten wichtig. Diese Qualitätskontrolle wurde in dieser Studie durchgeführt, konnte aus juristischen Gründen jedoch nicht mit in die Auswertung einbezogen werden und sollte unbedingt in weiterführenden Studien miterfasst werden.

Die zusätzliche Erfassung elektronischer Daten birgt eine weitere Limitation. Dies zeigt sich beispielsweise anhand der Einnahme der Bedarfsmedikation. Hierbei konnte durch den Wegfall der Befragung nicht immer eine Information über die Verwendung und die Einnahme der Medikamente ermittelt werden, weshalb die Anzahl der in die Auswertung einbezogenen Daten von der Anzahl der insgesamt in den Gruppen erfassten Personen abweicht. Dies kann zu unpräzisen Ergebnissen führen, was für die drei primären Endpunkte jedoch nicht der Fall war. Zur Verbesserung dieser erstgenannten Aspekte wäre eine Verlängerung des Untersuchungszeitraumes über den bisher veranschlagten Zeitraum von drei Jahren hinaus sinnvoll, sodass weiter ausreichend Patienten allein durch Interviews rekrutiert werden könnten.

Durch die Identifizierung von Unterschieden hinsichtlich der Einnahmehäufigkeit der inhalativen COPD-Basistherapie bei Patienten mit Exazerbation unter dem Einfluss von Hitzestress, konnte diese Studie Hinweise aufzeigen, die indirekt auf eine Interaktion zwischen den Medikamenten selbst, Hitzestress und Exazerbationen schließen lassen. Zu betonen ist an dieser Stelle jedoch, dass diese keinen endgültigen Beleg für einen kausalen Zusammenhang darstellen. Um dies weiter zu untersuchen, wäre es zunächst sinnvoll, die Ergebnisse dieser Studie in kommenden Forschungsarbeiten zu bestätigen. Hierzu könnte man auch ein Studiendesign verwenden, welches direkt den Zusammenhang zwischen Medikation, Exazerbation und Hitzestress, verglichen mit den genannten Punkten bei normalen und kalten Temperaturen evaluiert. Weiterhin müssen die pharmakologischen Interaktionen der Medikamente bei COPD-Patienten unter dem Einfluss von Hitzestress in physiologischen Studien untersucht werden. Dies könnte beispielsweise anhand des Vergleichs messbarer physiologischer Parameter wie der Herz -oder Atemfrequenz bei Patienten, die unter medikamentöser Therapie stehen, innerhalb und außerhalb von Hitzeexpositionskammern erforscht werden.

In dieser Studie wurden die genauen Komorbiditäten der COPD nicht differenziert. Dies sollte in zukünftigen Studien miterfasst werden, da insbesondere kardiovaskuläre Komorbiditäten auch zu Exazerbationen beitragen könnten.

4.6 Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Ziel dieser Arbeit war es, Unterschiede hinsichtlich der Einnahme von Substanzklassen der inhalativ-topischen Therapie der COPD zwischen Patienten mit und ohne hitzeassoziierte Exazerbation zu identifizieren, um diese als möglichen Vulnerabilitätsfaktor hierfür zu adressieren. In dieser, von der AstraZeneca GmbH finanziell unterstützten, prospektiven Studie, wurde folglich die vorstationäre Einnahmehäufigkeit von LABA, LAMA und ICS zwischen zwei gebildeten Vergleichsgruppen [Exazerbierte COPD-Patienten mit Hitzestress ($T_{\text{mean}} > 21 \text{ }^{\circ}\text{C}$) und ohne Hitzestress ($T_{\text{mean}} \geq 10\text{-}21 \text{ }^{\circ}\text{C}$)] untersucht. Die relevanten Daten wurden durch Patienteninterviews und mittels ärztlicher Dokumentation akquiriert, systematisch verarbeitet und nach einem Case-Control-Matching statistisch analysiert. Es konnte anhand einer Stichprobe von 296 Patienten gezeigt werden, dass Patienten mit akuter Exazerbation bei Hitzeexposition vor Exazerbation signifikant häufiger LABA einnahmen, als Patienten mit Exazerbation bei normalen Temperaturen. Keine Unterschiede konnten jedoch für die beiden weiteren primären Endpunkte LAMA und ICS gezeigt werden. Die Einnahme einer Tripletherapie hingegen, sowie die zusätzlich untersuchte Einnahme von SABA, kam signifikant häufiger bei Patienten der Hitzestressgruppe vor. Diese Ergebnisse weisen erstmalig darauf hin, dass die inhalativ-topische Therapie der COPD neben der Krankheit an sich zusätzlich zur Vulnerabilität der Patienten gegenüber hitzeassoziierten Exazerbationen beitragen könnte. Für die Medizin leitet sich hieraus ein aufkommender Bedarf an Entwicklungen sogenannter klimaadaptierter Therapien ab. Die vorliegende Studie soll hierfür eine Basis mit Ansatzpunkten für die weitere Forschung bilden. Ein besonderes Augenmerk sollte für die COPD mit Blick auf die Exazerbationsprävention auf den Beta-2-Sympathomimetika liegen. Nachfolgend sollte in vertiefende Untersuchungen auch die Tripletherapie mit einbezogen werden.

Literaturverzeichnis

1. World Health Summit. M8 Alliance Declarations. M8 Alliance Statement. Beyond Silos. 2019. <https://www.worldhealthsummit.org/media/publications.html#c112246> Accessed April 29, 2020.
2. Stocker TF, Dahe Q, Plattner GK, Alexander LV, Allen SK, Bindoff NL, Bréon FM, Church JA, Cubasch U, Emori S, Forster P, Friedlingstein P, Gillett N, Gregory JM, Hartmann DL, Jansen E, Kirtman B, Knutti R, Krishna Kumar K, Lemke P, Marotzke J, Masson-Delmotte V, Meehl GA, Mokhov II, Piao S, Ramaswamy V, Randall D, Rhein M, Rojas M, Sabine C, Shindell D, Talley LD, Vaughan DG, Xie SP. 2013: Technical Summary. In: *Climate Change 2013: The Physical Science Basis. Contribution of Working Group I to the Fifth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change* [Stocker TF, Dahe Q, Plattner GK, Tignor M, Allen SK, Boschung J, Nauels A, Xia Y, Bex V, Midgley PM (eds.)]. Cambridge University Press, Cambridge, United Kingdom and New York, NY, USA.
3. IPCC, 2007: Summary for Policymakers. In: *Climate Change 2007: The Physical Science Basis. Contribution of Working Group I to the Fourth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change* [Solomon S, Dahe Q, Manning M, Chen Z, Marquis M, Averyt KB, Tignor M, Miller HL (eds.)]. Cambridge University Press, Cambridge, United Kingdom and New York, NY, USA.
4. Barrett B, Charles JW, Temte JL. Climate change, human health, and epidemiological transition. *Prev Med.* 2015;70:69-75.
5. Meehl GA, Tebaldi C. More intense, more frequent, and longer lasting heat waves in the 21st century. *Science.* 2004;305(5686):994-7.
6. Gunga H-C. *Human physiology in extreme environments / Hanns-Christian Gunga.* 2nd edition ed. London: Academic Press; 2021. p. 187-90
7. Robine JM, Cheung SL, Le Roy S, Van Oyen H, Griffiths C, Michel JP, Herrmann FR. Death toll exceeded 70,000 in Europe during the summer of 2003. *C R Biol.* 2008;331(2):171-8.

8. Zacharias S, Koppe C, Mücke H-G. Climate Change Effects on Heat Waves and Future Heat Wave-Associated IHD Mortality in Germany. *Climate*. 2015;3(1):100-17.
9. Gabriel KM, Endlicher WR. Urban and rural mortality rates during heat waves in Berlin and Brandenburg, Germany. *Environ Pollut*. 2011;159(8-9):2044-50.
10. Mücke HG, Litvinovitch JM. Heat Extremes, Public Health Impacts, and Adaptation Policy in Germany. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(21):7862.
11. Kovats RS, Hajat S. Heat stress and public health: a critical review. *Annu Rev Public Health*. 2008;29:41-55.
12. Dieter S, Wilfried E. Editorial: Urban climate and heat stress - Part 1. *DIE ERDE – Journal of the Geographical Society of Berlin*. 2014;144(3-4).
13. [More heat stress and air pollution for the lungs in view of climate change]. *MMW Fortschr Med*. 2017;159(13):42-5.
14. Kim HH. Urban heat island. *International Journal of Remote Sensing* 1992;13(12):2319-36.
15. Umweltbundesamt. Klimawirkungs- und Risikoanalyse 2021 für Deutschland - Kurzfassung. 2021. <https://www.umweltbundesamt.de/publikationen/KWRA-Zusammenfassung> Accessed July 18, 2021.
16. Deutscher Wetterdienst. Wetter und Klima aus einer Hand. Aus extrem wurde normal: Sommer in Deutschland, der Schweiz und Österreich immer heißer. 2020. https://www.dwd.de/DE/presse/pressemitteilungen/DE/2020/20200702_dach_news.html Accessed June 09, 2021.
17. Martiello MA, Baldasseroni A, Buiatti E, Giacchi MV. [Health effects of heat waves]. *Ig Sanita Pubbl*. 2008;64(6):735-72.

18. Bouchama A, Dehbi M, Mohamed G, Matthies F, Shoukri M, Menne B. Prognostic factors in heat wave related deaths: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2007;167(20):2170-6.
19. Gronlund CJ, Zanobetti A, Schwartz JD, Wellenius GA, O'Neill MS. Heat, heat waves, and hospital admissions among the elderly in the United States, 1992-2006. *Environ Health Perspect.* 2014;122(11):1187-92.
20. Semenza JC, McCullough JE, Flanders WD, McGeehin MA, Lumpkin JR. Excess hospital admissions during the July 1995 heat wave in Chicago. *Am J Prev Med.* 1999;16(4):269-77.
21. Kenny GP, Yardley J, Brown C, Sigal RJ, Jay O. Heat stress in older individuals and patients with common chronic diseases. *Cmaj.* 2010;182(10):1053-60.
22. Oudin Åström D, Schifano P, Asta F, Lallo A, Michelozzi P, Rocklöv J, Forsberg B. The effect of heat waves on mortality in susceptible groups: a cohort study of a mediterranean and a northern European City. *Environ Health.* 2015;14:30.
23. Jehn M, Gebhardt A, Liebers U, Kiran B, Scherer D, Endlicher W, Witt C. Heat stress is associated with reduced health status in pulmonary arterial hypertension: a prospective study cohort. *Lung.* 2014;192(4):619-24.
24. Anderson GB, Dominici F, Wang Y, McCormack MC, Bell ML, Peng RD. Heat-related Emergency Hospitalizations for Respiratory Diseases in the Medicare Population. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(10):1098-103.
25. Michelozzi P, Accetta G, De Sario M, D'Ippoliti D, Marino C, Baccini M, Biggeri A, Anderson HR, Katsouyanni K, Ballester F, Bisanti L, Cadum E, Forsberg B, Forastiere F, Goodman PG, Hojs A, Kirchmayer U, Medina S, Paldy A, Schindler C, Sunyer J, Perucci CA. High temperature and hospitalizations for cardiovascular and respiratory causes in 12 European cities. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(5):383-9.
26. Hoffmann C, Hanisch M, Heinsohn JB, Dostal V, Jehn M, Liebers U, Pankow W, Donaldson GC, Witt C. Increased vulnerability of COPD patient groups to urban climate in view of global warming. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:3493-501.

27. Fährdrich S, Guttman C, Bals R. [Chronic obstructive pulmonary disease: pathophysiology, diagnosis, and therapy]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2011;136(37):1847-60.
28. Postma DS, Bush A, van den Berge M. Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet.* 2015;385(9971):899-909.
29. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, Chen R, Decramer M, Fabbri LM, Frith P, Halpin DM, Lopez Varela MV, Nishimura M, Roche N, Rodriguez-Roisin R, Sin DD, Singh D, Stockley R, Vestbø J, Wedzicha JA, Agusti A. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(5):557-82.
30. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, Adair T, Aggarwal R, Ahn SY, Alvarado M, Anderson HR, Anderson LM, Andrews KG, Atkinson C, Baddour LM, Barker-Collo S, Bartels DH, Bell ML, Benjamin EJ, Bennett D, Bhalla K, Bikbov B, Bin Abdulhak A, Birbeck G, Blyth F, Bolliger I, Boufous S, Bucello C, Burch M, Burney P, Carapetis J, Chen H, Chou D, Chugh SS, Coffeng LE, Colan SD, Colquhoun S, Colson KE, Condon J, Connor MD, Cooper LT, Corriere M, Cortinovis M, de Vaccaro KC, Couser W, Cowie BC, Criqui MH, Cross M, Dabhadkar KC, Dahodwala N, De Leo D, Degenhardt L, Delossantos A, Denenberg J, Des Jarlais DC, Dharmaratne SD, Dorsey ER, Driscoll T, Duber H, Ebel B, Erwin PJ, Espindola P, Ezzati M, Feigin V, Flaxman AD, Forouzanfar MH, Fowkes FG, Franklin R, Fransen M, Freeman MK, Gabriel SE, Gakidou E, Gaspari F, Gillum RF, Gonzalez-Medina D, Halasa YA, Haring D, Harrison JE, Havmoeller R, Hay RJ, Hoen B, Hotez PJ, Hoy D, Jacobsen KH, James SL, Jasrasaria R, Jayaraman S, Johns N, Karthikeyan G, Kassebaum N, Keren A, Khoo JP, Knowlton LM, Kobusingye O, Koranteng A, Krishnamurthi R, Lipnick M, Lipshultz SE, Ohno SL, Mabweijano J, MacIntyre MF, Mallinger L, March L, Marks GB, Marks R, Matsumori A, Matzopoulos R, Mayosi BM, McAnulty JH, McDermott MM, McGrath J, Mensah GA, Merriman TR, Michaud C, Miller M, Miller TR, Mock C, Mocumbi AO, Mokdad AA, Moran A, Mulholland K, Nair MN, Naldi L, Narayan KM, Nasseri K, Norman P, O'Donnell M, Omer SB, Ortblad K, Osborne R, Ozgediz D, Pahari B, Pandian JD, Rivero AP, Padilla RP, Perez-Ruiz F, Perico N, Phillips D, Pierce K, Pope CA, 3rd, Porrini E, Pourmalek F, Raju M, Ranganathan D, Rehm JT, Rein DB, Remuzzi G, Rivara FP, Roberts T, De Leon FR, Rosenfeld LC, Rushton L, Sacco RL, Salomon JA, Sampson U, Sanman E, Schwebel DC, Segui-Gomez M, Shepard DS, Singh D, Singleton J, Sliwa K, Smith E, Steer A,

Taylor JA, Thomas B, Tleyjeh IM, Towbin JA, Truelsen T, Undurraga EA, Venketasubramanian N, Vijayakumar L, Vos T, Wagner GR, Wang M, Wang W, Watt K, Weinstock MA, Weintraub R, Wilkinson JD, Woolf AD, Wulf S, Yeh PH, Yip P, Zabetian A, Zheng ZJ, Lopez AD, Murray CJ, AlMazroa MA, Memish ZA. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095-128.

31. Geldmacher H, Biller H, Herbst A, Urbanski K, Allison M, Buist AS, Hohlfeld JM, Welte T. [The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Germany. Results of the BOLD study]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2008;133(50):2609-14.

32. Steppuhn H, Kuhnert R, Scheidt-Nave C. 12-Monats-Prävalenz der bekannten chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) in Deutschland. *Journal of Health Monitoring* 2017;2(3):46–54.

33. Huang X, Mu X, Deng L, Fu A, Pu E, Tang T, Kong X. The etiologic origins for chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:1139-58.

34. Rabe KF, Watz H. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2017;389(10082):1931-40.

35. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, Gudmundsson G, Welte T, Nizankowska-Mogilnicka E, Studnicka M, Bateman E, Anto JM, Burney P, Mannino DM, Buist SA. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest*. 2011;139(4):752-63.

36. DeVries R, Kriebel D, Sama S. Outdoor Air Pollution and COPD-Related Emergency Department Visits, Hospital Admissions, and Mortality: A Meta-Analysis. *Copd*. 2017;14(1):113-21.

37. de Miguel-Diez J, Hernandez-Vazquez J, Lopez-de-Andres A, Alvaro-Meca A, Hernandez-Barrera V, Jimenez-Garcia R. Analysis of environmental risk factors for chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: A case-crossover study (2004-2013). *PLoS One*. 2019;14(5):e0217143.

38. Wang Y, Xu J, Meng Y, Adcock IM, Yao X. Role of inflammatory cells in airway remodeling in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:3341-8.
39. Miravittles M, Worth H, Soler Cataluña JJ, Price D, De Benedetto F, Roche N, Godtfredsen NS, van der Molen T, Löfdahl CG, Padullés L, Ribera A. Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study. *Respir Res*. 2014;15(1):122.
40. Müllerova H, Maselli DJ, Locantore N, Vestbø J, Hurst JR, Wedzicha JA, Bakke P, Agusti A, Anzueto A. Hospitalized exacerbations of COPD: risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Chest*. 2015;147(4):999-1007.
41. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60(11):925-31.
42. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet*. 2007;370(9589):786-96.
43. Aaron SD. Management and prevention of exacerbations of COPD. *BMJ*. 2014;349:g5237.
44. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002;57(10):847-52.
45. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(5):1418-22.
46. Husebø GR, Bakke PS, Aanerud M, Hardie JA, Ueland T, Gronseth R, Persson LJ, Aukrust P, Eagan TM. Predictors of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease--results from the Bergen COPD cohort study. *PLoS One*. 2014;9(10):e109721.

47. Jenkins CR, Celli B, Anderson JA, Ferguson GT, Jones PW, Vestbø J, Yates JC, Calverley PM. Seasonality and determinants of moderate and severe COPD exacerbations in the TORCH study. *Eur Respir J.* 2012;39(1):38-45.
48. Piquet J, Chavaillon JM, David P, Martin F, Blanchon F, Roche N. High-risk patients following hospitalisation for an acute exacerbation of COPD. *Eur Respir J.* 2013;42(4):946-55.
49. Donaldson GC, Goldring JJ, Wedzicha JA. Influence of season on exacerbation characteristics in patients with COPD. *Chest.* 2012;141(1):94-100.
50. Koskela H, Pihlajamäki J, Pekkarinen H, Tukiainen H. Effect of cold air on exercise capacity in COPD: increase or decrease? *Chest.* 1998;113(6):1560-5.
51. Koskela HO, Koskela AK, Tukiainen HO. Bronchoconstriction due to cold weather in COPD. The roles of direct airway effects and cutaneous reflex mechanisms. *Chest.* 1996;110(3):632-6.
52. Donaldson GC, Seemungal T, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of temperature on lung function and symptoms in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 1999;13(4):844-9.
53. Tseng CM, Chen YT, Ou SM, Hsiao YH, Li SY, Wang SJ, Yang AC, Chen TJ, Perng DW. The effect of cold temperature on increased exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide study. *PLoS One.* 2013;8(3):e57066.
54. von Wichert P. Hitzewellen und thermophysiologische Effekte bei geschwächten bzw. vorgehädigten Personen. In: Lozán, J L, Grassl, H, Karbe, L & G Jendritzky (Hrsg). *Warnsignal Klima: Gefahren für Pflanzen, Tiere und Menschen.* [Internet]. 2 Auflage Elektron. Veröffent. (Kapitel. 3.1.11). Available from: www.klima-warnsignale.uni-hamburg.de.
55. Witt C, Schubert AJ, Jehn M, Holzgreve A, Liebers U, Endlicher W, Scherer D. The Effects of Climate Change on Patients With Chronic Lung Disease. A Systematic Literature Review. *Dtsch Arztebl Int.* 2015;112(51-52):878-83.

56. Cazzola M, Page CP, Calzetta L, Matera MG. Pharmacology and therapeutics of bronchodilators. *Pharmacol Rev.* 2012;64(3):450-504.
57. Lahousse L, Verhamme KM, Stricker BH, Brusselle GG. Cardiac effects of current treatments of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet Respir Med.* 2016;4(2):149-64.
58. Cazzola M, Santangelo G, Piccolo A, Salzillo A, Matera MG, D'Amato G, Rossi F. Effect of salmeterol and formoterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol.* 1994;7(2):103-7.
59. Ulrik CS. Efficacy of inhaled salmeterol in the management of smokers with chronic obstructive pulmonary disease: a single centre randomised, double blind, placebo controlled, crossover study. *Thorax.* 1995;50(7):750-4.
60. Jones PW, Bosh TK. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(4):1283-9.
61. Dahl R, Chung KF, Buhl R, Magnussen H, Nonikov V, Jack D, Bleasdale P, Owen R, Higgins M, Kramer B. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax.* 2010;65(6):473-9.
62. Kew KM, Mavergames C, Walters JAE. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(10):Cd010177.
63. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, Decramer M. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2008;359(15):1543-54.
64. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(3):333-9.
65. Wise RA, Chapman KR, Scirica BM, Bhatt DL, Daoud SZ, Zetterstrand S, Reisner C, Gil EG. Effect of Acclidinium Bromide on Major Cardiovascular Events and Exacerbations in High-Risk Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The ASCENT-COPD Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;321(17):1693-701.

66. Chung KF, Caramori G, Adcock IM. Inhaled corticosteroids as combination therapy with beta-adrenergic agonists in airways disease: present and future. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65(9):853-71.
67. Calverley PM, Rennard S, Nelson HS, Karpel JP, Abbate EH, Stryszak P, Staudinger H. One-year treatment with mometasone furoate in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res.* 2008;9(1):73.
68. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ.* 2000;320(7245):1297-303.
69. Crim C, Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, Willits LR, Yates JC, Vestbø J. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *Eur Respir J.* 2009;34(3):641-7.
70. Gillissen A, Haidl P, Khlhauf M, Kroegel K, Voshaar T, Gessner C. The Pharmacological Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113(18):311-6.
71. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2015;3(6):435-42.
72. Kitaguchi Y, Komatsu Y, Fujimoto K, Hanaoka M, Kubo K. Sputum eosinophilia can predict responsiveness to inhaled corticosteroid treatment in patients with overlap syndrome of COPD and asthma. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2012;7:283-9.
73. Devereux G, Cotton S, Fielding S, McMeekin N, Barnes PJ, Briggs A, Burns G, Chaudhuri R, Chrystyn H, Davies L, De Soyza A, Gompertz S, Haughney J, Innes K, Kaniewska J, Lee A, Morice A, Norrie J, Sullivan A, Wilson A, Price D. Effect of Theophylline as Adjunct to Inhaled Corticosteroids on Exacerbations in Patients With COPD: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018;320(15):1548-59.

74. Bundesärztekammer (BÄK) KBK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma – Langfassung, 4. Auflage. Version 1. 2020 [cited: 2022-04-03]. DOI: 10.6101/AZQ/000469. www.asthma.versorgungsleitlinien.de.
75. García-Marcos L, Schuster A, Pérez-Yarza EG. Benefit-risk assessment of antileukotrienes in the management of asthma. *Drug Saf.* 2003;26(7):483-518.
76. Liu L, Wang JL, Xu XY, Feng M, Hou Y, Chen L. Leukotriene receptor antagonists do not improve lung function decline in COPD: a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(3):829-34.
77. Lee JK, Rhee CK, Kim K, Ra SW, Lee JH, Jung KS, Yoo KH, Kim YI, Kim DK. Prescription Status and Clinical Outcomes of Methylxanthines and Leukotriene Receptor Antagonists in Mild-to-Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:2639-47.
78. Statistisches Bundesamt. Statistisches Jahrbuch. Deutschland und Internationales. 2019. https://www.destatis.de/DE/Themen/Querschnitt/Jahrbuch/statistisches-jahrbuch-2019-dlpdf;jsessionid=0069F43C58C3196FE56088AA7FCE1303live731?__blob=publicationFile Accessed April 06, 2022.
79. Statistischer Bericht. A IV 2 – j / 17. Krankenhäuser im Land Berlin 2017. Teil I: Grunddaten. 2017.;<https://www.statistik-berlin-brandenburg.de/BasisZeitreiheGrafik/Bas-Gesundheitswesen.asp?Ptyp=300&Sageb=23000&creg=BBB&anzwer=7> Accessed April 13, 2020.
80. Scherer D, Fehrenbach U, Lakes T, Lauf S, Meier F, Schuster C. Quantification of heat-stress related mortality hazard, vulnerability and risk in Berlin, Germany. *DIE ERDE – Journal of the Geographical Society of Berlin.* 2014;144(3-4): 238-59.

81. Chapman KR, Smith DL, Rebuck AS, Leenen FHH. Hemodynamic effects of inhaled ipratropium bromide, alone and combined with an inhaled beta 2-agonist. *Am Rev Respir Dis.* 1985;132(4):845-7.
82. Olschewski H, Canepa M, Kovacs G. Pulmonary and cardiac drugs: clinically relevant interactions. *Herz.* 2019;44(6):517-21.
83. Andreas S, Bothner U, de la Hoz A, Kloer I, Trampisch M, Alter P. A Post Hoc Holter ECG Analysis of Olodaterol and Formoterol in Moderate-to-Very-Severe COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:1955-65.
84. Andreas S, Bothner U, Trampisch M, Haensel M, Buhl R, Alter P. Effect of long-acting $\beta(2)$ -agonists olodaterol and formoterol on heart rate and blood pressure in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Pulm Pharmacol Ther.* 2018;52:1-6.
85. Decramer ML, Hanania NA, Lötvall JO, Yawn BP. The safety of long-acting β 2-agonists in the treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2013;8:53-64.
86. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, Frith P, Devouassoux G, Fritscher C, Cameron R, Shoaib M, Lawrence D, Young D, McBryan D. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med.* 2013;1(7):524-33.
87. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, Schmidt H, Rutten-van Mülken MP, Beeh KM, Rabe KF, Fabbri LM. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2011;364(12):1093-103.
88. Holownia A, Mroz RM, Kielek A, Chyczewska E, Braszko JJ. Nuclear HSP90 and HSP70 in COPD patients treated with formoterol or formoterol and corticosteroids. *Eur J Med Res.* 2009;14 (4):104-7.

89. Hoonhorst SJ, ten Hacken NH, Vonk JM, Timens W, Hiemstra PS, Lapperre TS, Sterk PJ, Postma DS. Steroid resistance in COPD? Overlap and differential anti-inflammatory effects in smokers and ex-smokers. *PLoS One*. 2014;9(2):e87443.
90. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, Menga G, Sansores R, Nahabedian S, Peterson S, Olsson H. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003;21(1):74-81.
91. Ferguson GT, Tashkin DP, Skärby T, Jorup C, Sandin K, Greenwood M, Pemberton K, Trudo F. Effect of budesonide/formoterol pressurized metered-dose inhaler on exacerbations versus formoterol in chronic obstructive pulmonary disease: The 6-month, randomized RISE (Revealing the Impact of Symbicort in reducing Exacerbations in COPD) study. *Respir Med*. 2017;132:31-41.
92. Chapman KR, Hurst JR, Frent SM, Larbig M, Fogel R, Guerin T, Banerji D, Patalano F, Goyal P, Pfister P, Kostikas K, Wedzicha JA. Long-Term Triple Therapy De-escalation to Indacaterol/Glycopyrronium in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (SUNSET): A Randomized, Double-Blind, Triple-Dummy Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(3):329-39.
93. Lipson DA, Barnacle H, Birk R, Brealey N, Locantore N, Lomas DA, Ludwig-Sengpiel A, Mohindra R, Tabberer M, Zhu CQ, Pascoe SJ. FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(4):438-46.
94. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R, Balter M, O'Donnell D, McIvor A, Sharma S, Bishop G, Anthony J, Cowie R, Field S, Hirsch A, Hernandez P, Rivington R, Road J, Hoffstein V, Hodder R, Marciniuk D, McCormack D, Fox G, Cox G, Prins HB, Ford G, Bleskie D, Doucette S, Mayers I, Chapman K, Zamel N, FitzGerald M. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146(8):545-55.

95. Cazzola M, Imperatore F, Salzillo A, Di Perna F, Calderaro F, Imperatore A, Matera MG. Cardiac effects of formoterol and salmeterol in patients suffering from COPD with preexisting cardiac arrhythmias and hypoxemia. *Chest*. 1998;114(2):411-5.
96. Gershon A, Croxford R, Calzavara A, To T, Stanbrook MB, Upshur R, Stukel TA. Cardiovascular safety of inhaled long-acting bronchodilators in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA Intern Med*. 2013;173(13):1175-85.
97. Kalisch Ellett LM, Pratt NL, Le Blanc VT, Westaway K, Roughead EE. Increased risk of hospital admission for dehydration or heat-related illness after initiation of medicines: a sequence symmetry analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2016;41(5):503-7.
98. Andreas S, McGarvey L, Bothner U, Trampisch M, de la Hoz A, Fležar M, Buhl R, Alter P. Absence of Adverse Effects of Tiotropium/Olodaterol Compared with the Monocomponents on Long-Term Heart Rate and Blood Pressure in Patients with Moderate-to-Very-Severe COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:1935-44.
99. Hohlfeld JM, Furtwaengler A, Könen-Bergmann M, Wallenstein G, Walter B, Bateman ED. Cardiac safety of tiotropium in patients with COPD: a combined analysis of Holter-ECG data from four randomised clinical trials. *Int J Clin Pract*. 2015;69(1):72-80.
100. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbø J, Roche N, Ayers RT, Thach C, Fogel R, Patalano F, Vogelmeier CF. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med*. 2016;374(23):2222-34.
101. Jing X, Li Y, Xu J. Risk of Cardiovascular Events Associated with Inhaled Corticosteroid Treatment in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Meta-Analysis. *Can Respir J*. 2018;2018.
102. Marwick JA, Chung KF. Glucocorticoid insensitivity as a future target of therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2010;5:297-309.
103. Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlisova I, Montagna I, Francisco C, Cohuet G, Vezzoli S, Scuri M, Vestbø J. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting

beta2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388(10048):963-73.

104. Vestbø J, Papi A, Corradi M, Blazhko V, Montagna I, Francisco C, Cohuet G, Vezzoli S, Scuri M, Singh D. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10082):1919-29.

105. Ferguson GT, Rabe KF, Martinez FJ, Fabbri LM, Wang C, Ichinose M, Bourne E, Ballal S, Darken P, DeAngelis K, Aurivillius M, Dorinsky P, Reisner C. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2018;6(10):747-58.

106. Sessler CN, Cohen MD. Cardiac arrhythmias during theophylline toxicity. A prospective continuous electrocardiographic study. *Chest*. 1990;98(3):672-8.

107. Chong J, Leung B, Poole P. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9(9):Cd002309.

108. Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM, Brose M, Fabbri LM, Rabe KF. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9971):857-66.

109. Walters JAE, Tan DJ, White CJ, Wood-Baker R. Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3(3):Cd006897.

110. Gayan-Ramirez G, Decramer M. Mechanisms of striated muscle dysfunction during acute exacerbations of COPD. *J Appl Physiol (1985)*. 2013;114(9):1291-9.

111. Kondo M, Tamaoki J. Therapeutic approaches of asthma and COPD overlap. *Allergol Int*. 2018;67(2):187-90.

112. Trinh HK, Ban GY, Lee JH, Park HS. Leukotriene Receptor Antagonists for the Treatment of Asthma in Elderly Patients. *Drugs Aging*. 2016;33(10):699-710.
113. Layton JB, Li W, Yuan J, Gilman JP, Horton DB, Setoguchi S. Heatwaves, medications, and heat-related hospitalization in older Medicare beneficiaries with chronic conditions. *PLoS One*. 2020;15(12):e0243665.
114. Bhatt SP, Wells JM, Kinney GL, Washko GR, Jr., Budoff M, Kim YI, Bailey WC, Nath H, Hokanson JE, Silverman EK, Crapo J, Dransfield MT. beta-Blockers are associated with a reduction in COPD exacerbations. *Thorax*. 2016;71(1):8-14.
115. Rutten FH, Zuithoff NP, Hak E, Grobbee DE, Hoes AW. Beta-blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. 2010;170(10):880-7.
116. Du Q, Sun Y, Ding N, Lu L, Chen Y. Beta-blockers reduced the risk of mortality and exacerbation in patients with COPD: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2014;9(11):e113048.
117. Dransfield MT, Voelker H, Bhatt SP, Brenner K, Casaburi R, Come CE, Cooper JAD, Criner GJ, Curtis JL, Han MK, Hatipoglu U, Helgeson ES, Jain VV, Kalhan R, Kaminsky D, Kaner R, Kunisaki KM, Lambert AA, Lammi MR, Lindberg S, Make BJ, Martinez FJ, McEvoy C, Panos RJ, Reed RM, Scanlon PD, Sciruba FC, Smith A, Sriram PS, Stringer WW, Weingarten JA, Wells JM, Westfall E, Lazarus SC, Connett JE. Metoprolol for the Prevention of Acute Exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2019;381(24):2304-14.

Anhang

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Ann-Kathrin Essler, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Inhalative Therapie der COPD als Vulnerabilitätsfaktor hitzeassoziierter Exazerbationen – eine prospektive Studie im urbanen Berlin/Inhalation therapy of COPD and vulnerability to heat-related exacerbations - a prospective study in the urban area of Berlin* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt an erster Stelle Herrn Prof. Dr. med. Christian Witt, für die Vergabe dieses spannenden Themas und die kontinuierliche Unterstützung während der Erstellung dieser Arbeit.

Frau Dr. med. Uta Liebers danke ich für die kontinuierliche Ansprechbarkeit und Unterstützung bei der Durchführung der Studie und der Erstellung dieser Arbeit.

Des Weiteren erhielt ich an sechs verschiedenen Kliniken der Stadt Berlin Unterstützung bei der Datenerhebung. Meinen Dank möchte ich daher allen Beteiligten aussprechen:

Dem Leiter der Klinik für Innere Medizin – Pneumologie und Schlafmedizin des DRK Klinikums Mitte, Herrn Prof. Dr. med. Bernd Schmidt und seinem gesamten Team danke ich für die hervorragende Zusammenarbeit.

Dem Leiter der Klinik für Innere Medizin – Pneumologie und Infektiologie des Vivantes Klinikum im Friedrichshain Herrn Dr. med. Jakob Borchardt und seinem gesamten Team gebührt mein Dank für die hilfreiche Unterstützung.

Allen Ärzten und Pflegekräften, die mich bei der Datenerhebung auf den Stationen unterstützt haben, gilt ebenfalls mein besonderer Dank.

Herrn Prof. Dr. Sven Gläser danke ich für die Ermöglichung einer Kooperation mit den Vivantes Kliniken Neukölln und Spandau:

Für die schnelle und unkomplizierte Koordination der Abläufe im Vivantes Klinikum Neukölln möchte ich meinen besonderen Dank an Frau OÄ Dr. med. Dorina Thiemig und Herrn Michael Damczyk aussprechen. Für die Datenerhebung und Koordination der Studie im Vivantes Klinikum Spandau gilt mein Dank Frau Martina Gregor und Frau Basmah Eisenhardt.

Ganz herzlich bedanke ich mich bei Frau OÄ Dr. med. Heike Krüger des Sana Klinikums Lichtenberg, für die dortige Koordination der Studie.

Frau Dr. med. Marija Drozdek und Herrn Benedikt Lenzer danke ich für die Unterstützung innerhalb der Arbeitsgruppe des Forschungsbereichs Pneumologie und bei der Datenerhebung am Campus Charité Mitte.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Frau Dr. rer. nat. Christina Hoffmann und Herrn Dr. rer. nat. Peter Hoffmann, deren Hilfestellung bei sämtlichen Unwägbarkeiten zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Meinen Freunden Jonas Butz und Rasmus Bruckner gilt mein Dank für Hinweise und Hilfestellung bei Strukturierung und Layout der Arbeit.

Meinen lieben Eltern, Wolf-Dieter und Heike Essler danke ich für die fortlaufende Unterstützung und Geduld beim Erstellen dieser Arbeit.

Erklärung von Interessenkonflikten

Die der Arbeit zugrunde liegende Studie wurde von der Firma AstraZeneca GmbH finanziell gefördert. Bei der Verfasserin dieser Arbeit lagen keine primären oder sekundären Interessenkonflikte vor.

Bescheinigung des akkreditierten Statistikers



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

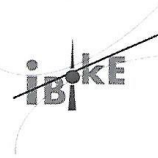
Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBiKE)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
geraldine.rauch@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Essler, Ann-Kathrin

ann-kathrin.essler@charite.de

Matrikelnummer: [REDACTED]

Promotionsbetreuer: Prof. Dr. med. C. Witt

Promotionsinstitution: Institut für Physiologie –

Forschungsbereich Pneumologie

Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Ann-Kathrin Essler innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBiKE) bei mir eine statistische Beratung zu ihrem Promotionsvorhaben „Klimaadaptierte Inhalationstherapie der CODP – Adaptionstrategie zur Prävention hitzeassoziiierter Exazerbationen – eine prospektive Studie der Metropolregion Berlin“ wahrgenommen hat.

Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 25.02.2020
- Termin 2: 11.03.2020
- Termin 3: 03.06.2020
- Termin 4: 26.10.2020

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Empfehlung zur adäquaten Deskription der zwei Patientengruppen je nach Art und Verteilung der Variablen
- Hinweis auf den verbundenen Charakter des Studiendesigns aufgrund des Matchings
- Empfehlungen zur korrekten Anwendung geeigneter statistischer Tests in Abhängigkeit von den Fragestellungen (McNemar-Test; Wilcoxon-Test; T-Test)
- Hinweis auf Kontrolle der Vergleichbarkeit der einbezogenen Zentren und ggf. Adjustierung
- Hinweise zur Interpretation der Ergebnisse
- Bitte explizit erwähnen, dass dies eine prospektive Studie mit teilweise explorativem Charakter ist und die p-Werte einer Adjustierung bzgl. multiplen Testens (z.B. Bonferroni-Korrektur oder Bonferroni-Holm-Korrektur) für die *drei primären* Endpunkte bedürfen.

- Bitte in der Diskussion aufgreifen, dass die in dieser teils explorativen Arbeit gefundenen Resultate durch weitere unabhängige Studien bestätigt werden müssen.

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum:

[Redacted]

Name des Beraters/ der Beraterin:

[Redacted]

[Redacted]

Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel


UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie
Campus Charité Mitte
Charitéplatz 1 | D-10117 Berlin