

Aus der Klinik für Innere Medizin, SP Pneumologie in Zusammenarbeit mit dem
Fachzentrum für Pneumologische Rehabilitation

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Andreas Rembert Koczulla

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

**Analyse des Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease
Tool als Prädiktor für akute Exazerbationen bei Chronisch
obstruktiver Lungenerkrankung**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades des gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Christine Hoffmann aus Friedrichroda

Marburg, 2024

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:
11.12.2023

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

Dekanin: Prof. Dr. Denise Hilfiker-Kleiner
Referent: Prof. Dr. Andreas Rembert Koczulla
Korreferent: Prof. Dr. Andreas Kirschbaum

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungsverzeichnis	3
2	Abbildungsverzeichnis und Tabellenverzeichnis	5
3	Einleitung.....	7
3.1	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)	7
3.1.1	Ursachen und Pathogenese der COPD	8
3.1.2	Klassifikation.....	9
3.1.3	Epidemiologie und geschlechtsspezifische Unterschiede der COPD.....	11
3.1.4	Symptome	13
3.1.5	Therapie der COPD	14
3.1.6	Pneumologische Rehabilitation	16
3.1.7	Akute Exazerbationen.....	18
3.2	Patient Reported Outcomes (PROs) am Beispiel des EXACT- Fragebogens	25
3.3	Forschungsfragen	28
4	Material und Methoden	29
4.1	Überblick über die PACE- Studie	29
4.1.1	Messzeitpunkte und Baseline Variablen	30
4.1.2	EXACT- Fragebogen.....	32
4.1.3	Studienkollektiv.....	35
4.2	Pneumologische Rehabilitation (PR).....	36
4.3	Statistische Methoden	37
5	Ergebnisse.....	40
6	Diskussion.....	54
6.1	Höhe der EXACT- Scores	54
6.2	EXACT- definierte Exazerbationen	55
6.3	Dynamik der Scores vor akuten Exazerbationen	59
6.4	Einfluss von Exazerbationen auf die FEV1	62
6.5	Compliance.....	64
6.6	Risikofaktoren für AECOPD bei den PACE- Patient:innen.....	65
6.7	Dynamik des Total Score während der PR.....	67
6.8	Geschlechtsspezifische Untersuchungen.....	68
6.9	Limitationen der Arbeit.....	69

6.10	Stärken der Arbeit.....	70
6.11	Schlussfolgerung und Ausblick.....	71
7	Zusammenfassung	72
8	Summary.....	74
9	Literaturverzeichnis	76
10	Anhang.....	84

1 Abkürzungsverzeichnis

AE/AECOPD – akute Exazerbation (bei COPD)

ABI – anke- brachial- index

BIA – Bioimpedanzanalyse

BOLD – burden of obstructive lung disease

Breath – Breathlessness- Score

CAT – COPD- Assessment- Test

CERT – COPD exacerbation recognition tool

Chest – Chest Symptoms- Score

COPD – chronic obstructive pulmonary disease, chronisch obstruktive Lungenerkrankung

CRP – C- reaktives Protein

CS – Cough and Sputum- Score

DALY – disability adjusted life years

DXA – dual x-ray absorptiometry

EXACT – exacerbations of chronic pulmonary disease tool

FE – frequent exacerbators, Patient:innen mit häufigen Exazerbationen

FEV1 – forced expiratory volume in 1 second, Einsekundenkapazität

GOLD - Global Initiative for chronic obstructive lung disease

HCU – healthcare use

ICS – inhaled corticosteroids

IL-6 – Interleukin 6

KI – Konfidenzintervall

KKS – Koordinierungszentrum für Klinische Studien

LABA – long acting beta agonist

LAMA – long acting muscarinic antagonist

LTOT – long term oxygen therapy, Langzeitsauerstofftherapie

MCP1 – monocyte chemoattractant protein-1

mMRC – modified Medical Research Council

MTT – medizinische Trainingstherapie

NIV – non invasive ventilation, nicht invasive Beatmung

PDE- 4- Hemmer – Phosphodiesterase- 4- Hemmer

PR – pneumologische Rehabilitation

PRO – patient reported outcome

SABA – short acting beta agonist

SAMA – short acting muscarinic antagonist

SERPINA1-Gen – Serin- Protease- Inhibitor A1 Gen

SGRQ – Saint George’s Respiratory Questionnaire

SP-D – surfactant protein D

TNF- α – Tumor- Nekrose- Faktor α

TS – Total Score

VOC – volatile organic compounds

WHO – World health organization

6MWT – 6 minute walk test, 6- Minuten- Gehstest

2 Abbildungsverzeichnis und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: ehemalige GOLD Klassifikation, ©2022 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, www.goldcopd.org, publiziert in Deer Park, IL, USA (Venkatesan 2022).....	10
Abbildung 2: GOLD Klassifikation, ©2023 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, www.goldcopd.org, publiziert in Deer Park, IL, USA (Agustí et al. 2023).....	11
Abbildung 3: Medikamentöse Therapie der GOLD-Risikogruppen, © 2022 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, www.goldcopd.org, publiziert in Deer Park, IL, USA (Venkatesan 2022)	15
Abbildung 4: Medikamentöse Therapie nach GOLD Risikogruppen, ©2023 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, www.goldcopd.org, publiziert in Deer Park, IL, USA (Agustí et al. 2023).....	16
Abbildung 5: EXACT- Total Score im Laufe der PR	41
Abbildung 6: EXACT Breathlessness Score im Laufe der PR.....	43
Abbildung 7: EXACT Chest-Score im Laufe der PR.....	44
Abbildung 8: EXACT Cough and Sputum Score im Laufe der PR.....	45
Abbildung 9: EXACT Total Score Beginn/Ende PR	47
Abbildung 10: GOLD-Stadien, Gruppe ohne AECOPD (links) und mit AECOPD während PR (rechts).....	48
Abbildung 11: Durchschnittliche FEV1 Beginn und Ende der PR	49
Abbildung 12: Anzahl akuter Exazerbationen im vorhergehenden Jahr	51
Abbildung 13: Gesamte Anzahl akuter Exazerbationen.....	51
Abbildung 14: EXACT Total Score vor AECOPD	61
Abbildung 15: Studienablauf PACE- Studie (Kenn et al. 2021)	84
Abbildung 16: Umrechnung EXACT Total Score (EXACT-PRO Initiative 2016).....	85
Abbildung 17: Umrechnung EXACT Domain Scores (EXACT-PRO Initiative 2016).....	86
Abbildung 18: Copyright für Abbildungen der Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)	88
Tabelle 1: Gruppencharakteristiken PACE- Proband:innen	40
Tabelle 2: Teststatistiken Mann- Whitney- U Total Score.....	41
Tabelle 3: Teststatistiken Mann-Whitney-U Breathlessness Score	43
Tabelle 4: Teststatistiken Mann-Whitney-U Chest-Score	44
Tabelle 5: Teststatistiken Mann-Whitney-U Cough and Sputum Score.....	45
Tabelle 6: Teststatistiken EXACT Total Score Beginn/Ende PR.....	47

Tabelle 7: Teststatistiken FEV1 Beginn/Ende PR	49
Tabelle 8: Teststatistiken Anzahl akuter Exazerbationen	52
Tabelle 9: EXACT Fragebogen	86

3 Einleitung

3.1 Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (engl. chronic obstructive pulmonary disease, COPD) ist eine progrediente obstruktive Erkrankung der Atemwege, die sich aus der Inflammation der Bronchien und einer Überblähung des Lungengewebes (Emphysem) zusammensetzt. Oft entsteht die Erkrankung nach der Vorstufe einer chronischen Bronchitis (Vogelmeier 2018). Diese wird von der WHO als Husten definiert, welcher in zwei aufeinander folgenden Jahren jeweils über drei Monate andauert (Herold 2021). Diese fortwährende Entzündung der Atemwege führt über die Vermehrung der Becherzellen und deren Schleimproduktion, Zerstörung des Flimmerepithels und Hypertrophie der Bronchialmuskulatur zur progredienten und irreversiblen Atemflussbehinderung.

Die zwei führenden Leitsymptome der COPD sind Husten, häufig einhergehend mit Auswurf von Sputum, und Dyspnoe. Im Anfangsstadium treten die Symptome bei körperlicher Belastung auf. Durch den Progress und die zunehmende Leistungsminderung geht die Erkrankung auch mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität einher. Die Symptomatik kann im Verlauf auch unter Ruhebedingungen auftreten.

Die Ursachen der COPD werden in exogene und endogene Risikofaktoren eingeteilt. Endogen bezeichnet genetische Faktoren oder Folgen von Frühgeburtlichkeit. Exogene Faktoren können inhalative Noxen, wie z.B. Tabakrauch oder Umweltnoxen, Infektionskrankheiten oder der sozioökonomische Status sein. Auch durch Entwicklungsstörungen der Lunge und ein vorbestehendes Asthma bronchiale wird die Krankheitsentstehung begünstigt (Vogelmeier 2018). Die COPD ist weltweit eine häufig auftretende Erkrankung und eine der führenden Todesursachen.

Es werden vier Krankheitsstadien unterteilt, zudem wird eine Unterscheidung in Risikogruppen vorgenommen. Diese Klassifikation stützt sich auf den jährlich herausgegebenen GOLD- Report. Dieser wird von der Global Initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) veröffentlicht und fasst die Neuerungen und aktuellen Empfehlungen zur Prävention, Diagnostik und Therapie der Erkrankung zusammen. Die Klassifikation nutzt die funktionellen Stadien I- IV, basierend auf dem Grad der Atemwegsobstruktion. Hinzu kommt die Aufteilung in Risikogruppen, welche nach der Schwere der Symptomatik und

der Häufigkeit von akuten Exazerbationen eingeschätzt werden. Der GOLD- Report für das Jahr 2023 schlägt eine neue Klassifikation der Risikogruppen vor, bei der größerer Wert auf die Exazerbationshäufigkeit gelegt wird (Agustí et al. 2023). Das folgende Kapitel wird nun genauer die für diese Dissertation relevanten Aspekte der Erkrankung näher beleuchten.

3.1.1 Ursachen und Pathogenese der COPD

Die Ätiologie der COPD ist multifaktoriell, basierend auf den Ursachen der Erkrankung werden Ätiotypen unterschieden (Celli et al. 2022). Bei den Betroffenen gibt es zahlreiche genetische Risikofaktoren und vorbestehende Lungenerkrankungen, sogenannte endogene Faktoren, die zur Krankheitsentstehung beitragen. Zu diesen gehören u.a. hereditäre Erkrankungen wie der Alpha- 1- Antitrypsin- Mangel, Ziliendyskinesien und Antikörpermangelsyndrome. Von den genannten Erkrankungen am häufigsten ist die Mutation des SERPINA1- Gens, welche zu einer verringerten Synthese des Alpha- 1- Antitrypsins und somit zum Mangel von Proteasen führt (Agustí et al. 2023). Eine familiäre Disposition wird jedoch nicht ausschließlich durch nachgewiesene Erbkrankheiten verursacht. Bisher wurden viele Hunderte Gen- Varianten in Assoziation mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko und negativem Einfluss auf Lungenfunktion und COPD- typischer Symptomatik beschrieben (Cho et al. 2022).

In den meisten Fällen tragen exogene Faktoren zur Entstehung der Erkrankung bei, insbesondere das Tabakrauchen oder die Inhalation anderer Schadstoffe (z.B. Feinstaub, Luftverschmutzung durch Abgase), Entwicklungsstörungen der Lunge während der Schwangerschaft oder Kindheit und pulmonale Infektionen. Die am häufigsten aufgeführte Ursache für das Auftreten der COPD ist das Tabakrauchen, dies beinhaltet auch das Passivrauchen und die Anwendung von Wasserpfeifen und E- Zigaretten (Herold 2021) sowie die Kombination aus Tabakrauchen und Cannabiskonsum (Kaplan 2021). Bei Nichtraucher:innen sind übliche exogene Risikofaktoren die Exposition zu Luftverschmutzung oder beruflichen Schadstoffen und das Vorbestehen einer Asthmaerkrankung. Seit einigen Jahren wird die hohe Prävalenz bei Nicht- Raucher:innen und damit eine zunehmende Relevanz der nicht- Tabakrauch assoziierten Genese der Erkrankung beschrieben (Yang et al. 2022). Dabei offenbaren sich in der Literatur große Unterschiede, so ist z.B. in der internationalen BOLD- Studie beschrieben, dass ca. ein Drittel

der Proband:innen mit irreversibler Atemwegsobstruktion nie geraucht hat (Lamprecht et al. 2008). Zeng et al. verglichen 2012 die Studienlage zur Prävalenz bei Nicht-Raucher:innen und konnten global variable Ergebnisse feststellen. Hier waren nur ca. ein Fünftel der COPD- Patient:innen in Schweden und fast die Hälfte in Südafrika Nicht-Raucher:innen, was die Variabilität gut verdeutlicht (Zeng et al. 2012). Der GOLD- Report 2023 fasst zusammen, dass ca. 50 % der weltweiten COPD- Erkrankungen anderen Ursachen als dem Rauchen zuzuschreiben sind. Bedeutsame andere Einflussfaktoren sind die Exposition gegenüber organischen und anorganischen Stäuben in Haushalt und Beruf, Infektionskrankheiten, Lungenentwicklungs- und Alterungsprozesse, Genetik, Asthma und chronische Bronchitis als Vorerkrankungen sowie Geschlecht und sozioökonomischer Status (Agustí et al. 2023). Ein Zusammenspiel der endogenen und exogenen Risikofaktoren ist bei der Entstehung der Krankheit zu betrachten, um die Dynamik der genetischen und umwelt- oder verhaltensbedingten Einflussfaktoren zu verstehen (Agustí et al. 2022).

Infolge der meist inhalativen Noxen wird in den Atemwegen eine dauerhafte Entzündungsreaktion ausgelöst. Dabei werden durch Ausschüttung von Chemokinen Immunzellen angelockt, welche in das Lungenparenchym und die Bronchialschleimhaut einwandern, insbesondere Makrophagen, neutrophile Granulozyten und Lymphozyten. Die Zellen schütten proinflammatorische Zytokine und Wachstumsfaktoren aus, dies resultiert in einer lokalen und systemischen Inflammation. Die Folgen daraus sind das Kollabieren der peripheren Atemwege, ein Elastizitätsverlust der Lunge durch Umbauprozesse, vermehrte Schleimsekretion und Störung der mukoziliären Clearance (Barnes 2017). Die progrediente fixierte Obstruktion ist durch Schäden und Verlust der peripheren Atemwege und bronchiale Instabilität bedingt. Die Gesamtheit dieser Prozesse führt zur eingeschränkten Expiration und zur Überblähung durch verbleibende Luft in den Alveolen, die nicht mehr ausgeatmet werden kann. Dieses sogenannte *air trapping* resultiert in der Entstehung des Lungenemphysems (Hogg et al. 2017; Herold 2021).

3.1.2 Klassifikation

Die Klassifikation nach GOLD sieht die Einteilung der COPD in vier funktionelle Stadien vor, abhängig vom Fortschritt der Atemwegsobstruktion. Zudem erfolgte bis November 2022 die Unterteilung von vier Risikogruppen, A-D, abhängig von

Symptomschwere und Anzahl an akuten Exazerbationen im vorangegangenen Jahr (siehe Abbildung 1).

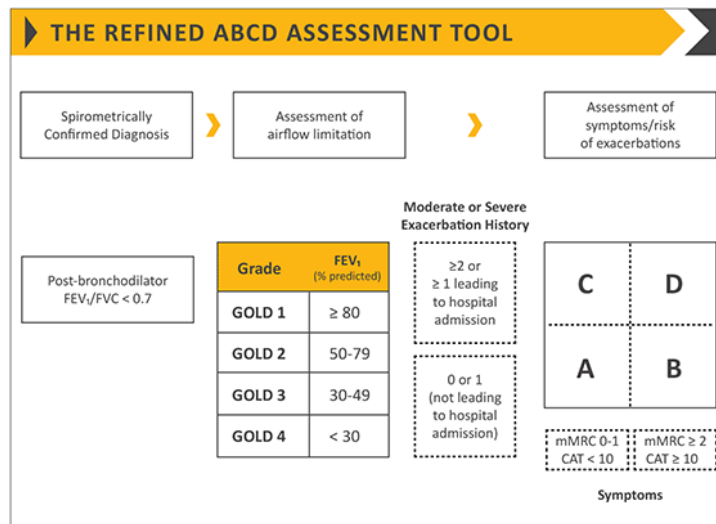


Abbildung 1: ehemalige GOLD Klassifikation, ©2022 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, www.goldcopd.org, publiziert in Deer Park, IL, USA (Venkatesan 2022)

Der Schweregrad der Symptomatik wird anhand der Punktzahl festgelegt, welche die Patient:innen im CAT- Fragebogen (COPD- Assessment- Test) oder der mMRC- Dyspnoe- Skala (modified Medical Research Council) angeben. Der CAT- Fragebogen beinhaltet acht Fragen auf numerischen Skalen deren Werte einen Summenscore ergeben. Die mMRC Skala fragt die Schwere der Dyspnoe und daraus resultierende Alltagseinschränkung ab (Vestbo et al. 2013). Der GOLD- Report für das Jahr 2023 sieht eine neue Einteilung der Risikogruppen vor: die Risikogruppen A und B bleiben bestehen, bei mehr als zwei Exazerbationen im vorhergehenden Jahr bzw. mindestens einer Exazerbation mit Hospitalisierung, gilt dies als Risikogruppe E. Damit kommt der Rolle von Exazerbationen als relevanten Einflussfaktoren unabhängig von der Symptomausprägung mehr Bedeutung zu. In Abbildung 2 ist die Gradeinteilung basierend auf der Atemwegsobstruktion (FEV1) und die neue Einteilung der Risikogruppen dargestellt. Die FEV1 wird mit dem individuellen Prozent- Sollwert angegeben, welcher auf Geschlecht, Alter und Körpergröße angeglichen ist. Außerdem werden Ätiotypen basierend auf den Krankheitsursachen unterschieden (Agustí et al. 2023; Celli et al. 2022). Bei der Erhebung der hier verwendeten Daten lag die neue Klassifikation noch nicht vor und fand daher bei der Rekrutierung der PACE- Patient:innen keine Anwendung.

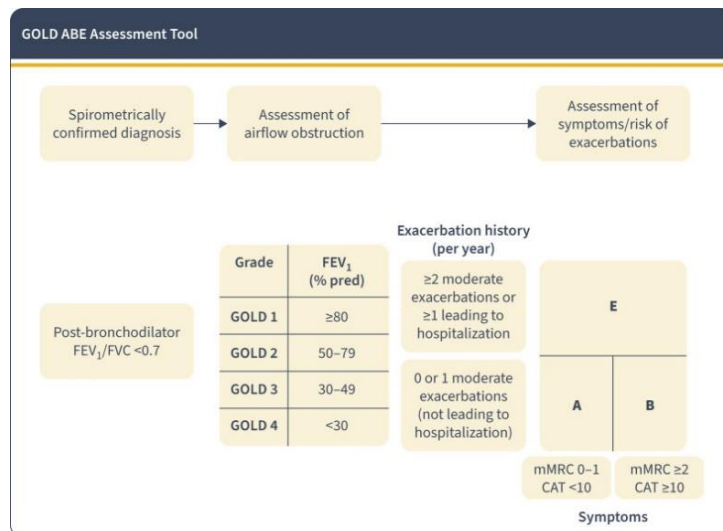


Abbildung 2: GOLD Klassifikation, ©2023 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, www.goldcopd.org, publiziert in Deer Park, IL, USA (Agustí et al. 2023)

Die Einteilung der Gruppen und Schweregrade soll zugleich eine Risikobewertung ermöglichen. So kann mithilfe der funktionellen Obstruktion, also abhängig von der Einschränkung des Atemflusses, Grad I und II als niedriges Risiko und Grad III und IV als hohes Risiko abgegrenzt werden. Anhand der Symptomschwere und des Exazerbationsrisikos werden Gruppe A und B als niedriges Risiko und C und D (seit November 2022 Gruppe E) als hohes Risiko bezeichnet. Das Ziel ist, die individuellen Therapiemöglichkeiten für Patient:innen zu ermitteln und eine komplexere Einschätzung des Krankheitszustandes zu ermöglichen als bei der alleinigen Betrachtung der Lungenfunktionsparameter. Hinzu kommt die Berücksichtigung von Raucherstatus, Familienanamnese, Sozialanamnese und weiterer Komorbiditäten (Vestbo et al. 2013).

3.1.3 Epidemiologie und geschlechtsspezifische Unterschiede der COPD

Laut einem Bericht der WHO war die COPD 2019 die dritthäufigste Todesursache weltweit (WHO 2020). Die Prävalenz variiert global sehr stark. Basierend auf den 2008 erhobenen Daten der BOLD- Initiative wurde sie in Deutschland auf 13,2 % geschätzt, wobei die Prävalenz mit steigendem funktionellen Stadium sinkt (Geldmacher et al. 2008). In der BOLD- Studie war auffällig, dass mehr Frauen von irreversibler Atemwegsobstruktion betroffen waren, insbesondere in den höheren Krankheitsstadien (Lamprecht et al. 2008). Auf anderen Kontinenten kommen Forschende auf andere Ergebnisse,

beispielsweise in der 2005 herausgegebenen PLATINO- Studie wurde eine Prävalenz in fünf lateinamerikanischen Städten von 14,3 % berechnet, dabei lag die Prävalenz bei Männern mit 18,9 % höher als bei Frauen mit 11,3 % (Menezes et al. 2008). Es wird prognostiziert, dass der Frauenanteil unter den COPD- Erkrankten steigt, da der Zigarettenkonsum insbesondere bei Frauen zunimmt (Gut-Gobert et al. 2019). Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2018 ergab jedoch, dass die Erkrankung in 194 untersuchten Studien häufiger bei Männern vorkommt (Prävalenz 9,2 %), als bei Frauen (6,2 %) (Ntritsos et al. 2018). Bei Betrachtung des Zeitraumes von 1971 bis 2000 in den Vereinigten Staaten fiel auf, dass in diesem Zeitraum bei Frauen die COPD- Mortalität weitaus schneller anstieg als bei Männern (Mannino et al. 2002). In der internationalen TORCH- Studie konnte kein Unterschied der Mortalität zwischen den Geschlechtern nachgewiesen werden. Die Atemwegsobstruktion war durchschnittlich bei Frauen niedriger, im Vergleich mit angepasster FEV1, gaben Frauen stärkere Symptome an und hatten häufigere Exazerbationen (Celli et al. 2011).

Im Laufe der Jahre ändert sich die Wahrnehmung der COPD als Erkrankung, die überwiegend Männer betrifft. Geschlechtsspezifische Unterschiede sind wichtig zu betrachten, allerdings sollte berücksichtigt werden, dass das Geschlecht komplexe Einflüsse auf Krankheitsdiagnose, -verlauf und -verhalten hat. Dazu gehören z.B. die Inanspruchnahme und Konsultation von Behandlungseinrichtungen und Ärzt:innen, die Wahrnehmung der Lebensqualität, Genderrollen und der Funktionalität im Alltag (Dunn-Galvin 2011). Ebenso komplex ist es, die Zusammenhänge der Erkrankungsprävalenz isoliert von Geschlecht, sozioökonomischem Status, Alter, Ethnizität, o.Ä. abzubilden. Bei Betrachtung von Geschlechtsunterschieden in verschiedenen Altersgruppen, neigen insbesondere jüngere Frauen zu stärkerer Atemwegsobstruktion und Dyspnoe, häufigeren Exazerbationen als die gleichaltrigen Männer, bei weniger gerauchten Pack Years. Ein Pack Year entspricht einem Jahr, in dem täglich ein Päckchen Zigaretten konsumiert wurde, diese Einheit ist gängiger Bestandteil der Genussmittelanamnese. In höheren Altersgruppen ist dieser Unterschied weniger signifikant oder sogar umgekehrt. Eine pathogenetische Ursache wurde bisher nicht beschrieben, allerdings gibt es Erklärungsansätze, bei denen Assoziationen zu geschlechtsspezifischen Genvarianten, geringerem Lungenvolumen, Anfälligkeit gegenüber Toxinen und hormonelle Ursachen diskutiert werden (DeMeo et al. 2018).

Adeloye et al. untersuchten in ihrer 2022 veröffentlichten Studie, welche wichtigen Einflussfaktoren auf die COPD- Prävalenz es weltweit gibt. Dabei betrachteten und vergli-

chen sie das Vorkommen der Erkrankung in Ländern, welche nach Bruttonational-einkommenskategorisierung der Weltbank im unteren oder mittleren Einkommensbereich lagen, mit Ländern im oberen Einkommensbereich. Die Autor:innen stellten fest, dass drei Viertel der COPD- Erkrankten in Ländern mit niedrigem bis mittlerem Einkommen lebten. Zudem konnten sie dort viele Risikofaktoren mit Assoziation zur Prävalenz identifizieren, z.B. Untergewicht, männliches Geschlecht, Raucheranamnese, Exposition gegenüber beruflichen Schadstoffen, Treibstoffen und Biomasse, Tuberkuloseinfektionen und weiteren. Außerdem unterschied sich die Geschlechterzusammensetzung in den untersuchten Ländern. Als häufigsten Risikofaktor aller untersuchten Länder stellten die Autor:innen das Tabakrauchen heraus (Adeloye et al. 2022).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Epidemiologie und geschlechtsspezifische Unterschiede in der Literatur je nach betrachtetem Zeitraum und Studienpopulation stark variabel demonstriert werden. Der GOLD- Report 2023 beschreibt eine globale Prävalenz von 10,3 % und prognostiziert ein Ansteigen der Prävalenz, Morbidität und Mortalität. Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung ist die fünfthäufigste Ursache für verlorene DALY (disability adjusted life years) und stellt eine große soziale und ökonomische Belastung für Gesundheitssysteme auf der ganzen Welt dar (GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators 2020). Die anfallenden Kosten der Erkrankung werden auf 6 % der Gesundheitsbudgets der EU- Staaten geschätzt (Herold 2021).

Im GOLD- Report 2023 wird die geschlechtsspezifische Prävalenz etwa gleich hoch eingeordnet. Die Prävalenz der Erkrankung ist bei Frauen in Ländern mit hohem Einkommen, vor Allem in urbanem Wohnraum am höchsten (Agustí et al. 2023). Zahlreiche Studien belegen, dass die COPD für Frauen an Bedeutung zunimmt. Außerdem wird prognostiziert, dass die Prävalenz aufgrund des demographischen Wandels ansteigen wird (Vestbo et al. 2013).

In dieser Arbeit wird des Öfteren von einem binären Geschlechterverhältnis ausgegangen. Dies bezieht sich insbesondere auf die zitierte Literatur. In Ausführungen welche die hier untersuchte Studienpopulation betreffen sind alle Geschlechtsidentitäten einbezogen.

3.1.4 Symptome

Die Leitsymptome der COPD sind chronischer Husten und Dyspnoe; Husten kann mit Produktion und Abhusten von Sputum einhergehen, Dyspnoe tritt zunächst bei körperlicher Belastung auf, infolge des Krankheitsprogress auch unter Ruhebedingungen. Die

Symptome können sich zudem vor der Einschränkung des Atemflusses durch die bronchiale Obstruktion präsentieren. In zahlreichen Fällen haben Patient:innen bereits vor der Diagnosestellung langjährige Beschwerden einer chronischen Bronchitis (Vestbo et al. 2013; Herold 2021). Die Ausprägung der Luftnot kann mit der mMRC- Skala in fünf Grade eingeteilt werden. Diese Skala wird mit dem CAT- Fragebogen zur Klassifizierung der COPD- Risikogruppen nach GOLD herangezogen.

Husten präsentiert sich oft als erstes Symptom der Erkrankung. Husten und das Auftreten von Sputum zeigen in ihrer Häufigkeit sowohl tageszeitliche als auch saisonale Schwankungen. Dies kann durch Begleiterkrankungen, z.B. Bronchiektasen und Atemwegsinfektionen verstärkt werden (Agustí et al. 2023). Aufgrund der bronchialen Obstruktion können außerdem Atemgeräusche auftreten, sogenanntes in- oder expiratorisches Giemen. Infolge des Emphysems und der Anstrengung der Atemhilfsmuskulatur beklagen Betroffene häufig Brustenge oder thorakales Druckgefühl. Hinzu kommen Anzeichen der chronischen Hypoxie, z.B. Zyanose, Trommelschlegelfinger und der Rechtsherzbelastung bis zum Cor pulmonale, z.B. Beinödeme und Jugularvenenstauung. In ihrer Gesamtheit können die genannten Symptome zu körperlicher Erschöpfung und Müdigkeit führen (Agustí et al. 2023). Weiterhin bewirkt die Vermeidung körperlicher Belastung oft einen sozialen Rückzug. Die Betroffenen kommen in einen Kreislauf, bei dem Dyspnoe zur körperlichen Schonung führt, infolge derer es zur fortschreitenden Abnahme ihrer körperlichen Leistungsfähigkeit und zum Muskelabbau kommt. Daraus resultiert die Verstärkung der COPD- Symptomatik. Daher ist auch das gleichzeitige Vorkommen psychischer Begleitsymptome, Ängsten und Depression nicht zu vernachlässigen (Pooler und Beech 2014).

3.1.5 Therapie der COPD

Bei der COPD wird abhängig vom Krankheitsstadium und der Risikogruppe therapiert. Abbildung 3 und Abbildung 4 geben einen Überblick über die Anwendung der Inhalativa. Grundsätzlich gibt es inhalative Medikamente für die Dauer- und Bedarfsanwendung. Zum einen werden Muskarin- Rezeptor- Antagonisten genutzt, welche durch kompetitive Hemmung von Acetylcholinrezeptoren die Wirkung des Transmitters blockieren und eine Bronchodilatation auslösen. Die kurzwirksamen (SAMA, z.B. Ipratropiumbromid) und die langwirksamen Vertreter dieser Substanzklasse (LAMA, z.B. Tiotropiumbromid)

werden für die Dauer- und Bedarfstherapie genutzt. Zum anderen gibt es die Substanzklasse der β_2 - Sympathomimetika, welche durch Stimulation der adrenergen β_2 - Rezeptoren eine Bronchospasmolyse bewirken. Auch davon ist die Verwendung kurwirksamer (SABA, z.B. Salbutamol) und langwirksamer Vertreter (LABA, z.B. Formoterol) für die Behandlung der COPD möglich. Die genannten inhalativen Medikamente werden auch miteinander kombiniert (Venkatesan 2022; Vogelmeier 2018). Bei wiederholten Exazerbationen in der Patient:innenhistorie oder laborchemisch hoher Anzahl an eosinophilen Granulozyten werden zu den bronchienerweiternden Medikamenten inhalative Glucocorticoide (ICS, z.B. Beclomethason) hinzugefügt. Zudem kann mit Phosphodiesterase- Hemmern (PDE- 4- Antagonisten, Roflumilast) die Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren aus neutrophilen Granulozyten reduziert werden, dies wird ebenfalls bei häufiger AECOPD angewandt. Außerdem zu erwähnen sind Methylxanthine, z.B. Theophyllin; diese werden aufgrund des Nebenwirkungsprofils und der im Vergleich zu anderen Medikamenten geringeren Wirkung nicht mehr empfohlen (Vogelmeier 2018). In der Vergangenheit hatten Methylxanthine hohe Relevanz, wurden jedoch zunehmend durch andere Substanzklassen abgelöst.

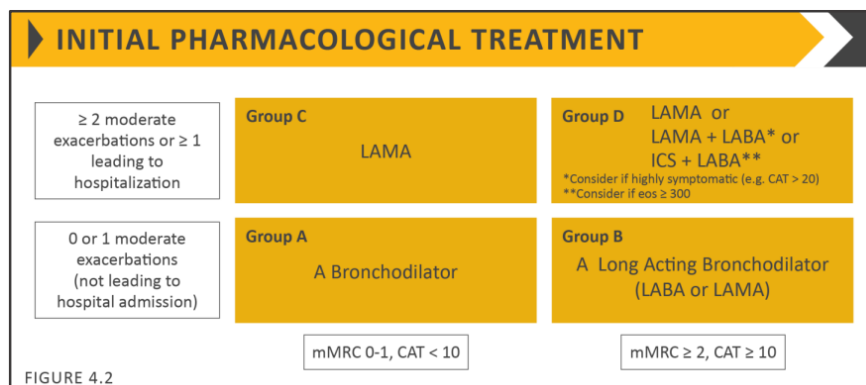


Abbildung 3: Medikamentöse Therapie der GOLD-Risikogruppen, © 2022 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, www.goldcopd.org, publiziert in Deer Park, IL, USA (Venkatesan 2022)

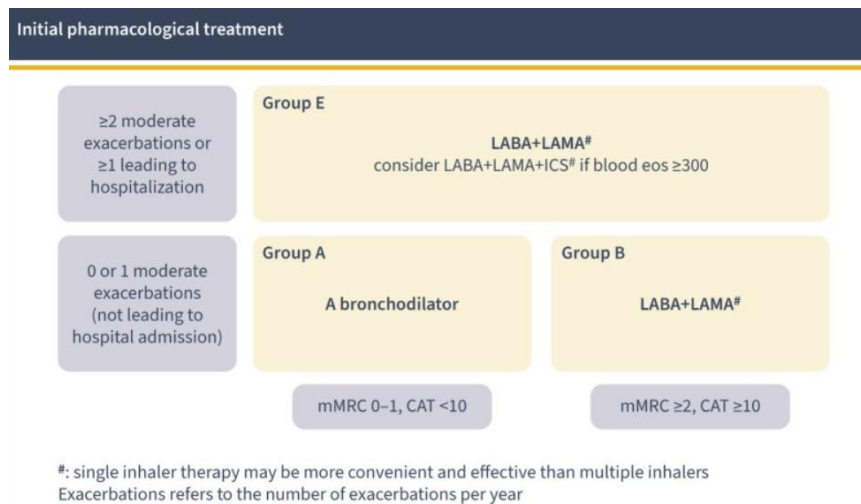


Abbildung 4: Medikamentöse Therapie nach GOLD Risikogruppen, ©2023 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, www.goldcopd.org, publiziert in Deer Park, IL, USA (Agustí et al. 2023)

Zu den medikamentösen Therapieformen werden ergänzend auch atemphysiotherapeutische Anwendungen empfohlen, zum Erlernen von Atemtechniken mit Einsatz der Atemhilfsmuskulatur und zur besserer Sekretmobilisation. Hinzu kommen Feuchtinhalationen, rehabilitative Maßnahmen, die Angliederung an ein ambulantes Disease-Management- Programm und die Tabakentwöhnung. Außerdem werden Begleit- und Folgeerkrankungen mitbehandelt. Dies betrifft die bedarfsgerechte Sauerstoffgabe bei chronischer Hypoxämie und nicht- invasive Beatmung (NIV) bei hyperkapnischer respiratorischer Insuffizienz sowie Osteoporose-Prophylaxe, Schutzimpfungen und Therapie von psychischen Erkrankungen (Herold 2021). Bei schwerem Lungenemphysem kommen auch interventionelle und operative Behandlungsmaßnahmen in Betracht, z.B. Lungenvolumenreduktionen, Coil- Implantationen, Bullektomien oder bei fehlenden Kontraindikationen und ausgeschöpften Therapiemaßnahmen die Lungentransplantation (Vogelmeier 2018).

3.1.6 Pneumologische Rehabilitation

Ergänzend zu den geschilderten Therapiemöglichkeiten gibt es auch die pneumologische Rehabilitation (PR) als Therapieform für schwere Lungenerkrankungen. Sie beinhaltet Therapiekonzepte aus körperlichem Training (MTT), atemphysiotherapeutischen Anwendungen und pneumologischer ärztlicher Betreuung, welches den körperlichen

Zustand und die Symptomatik der Patient:innen verbessern soll. Dies wird durch begleitende Maßnahmen wie psychosoziale Unterstützung, Ernährungsberatung, Ergotherapie und Hilfsmittelberatung ergänzt. Außerdem sollen Patient:innen die Möglichkeit zum gegenseitigen Austausch miteinander bekommen und mithilfe von Edukationsprogrammen ihre Erkrankung besser verstehen und Selbstmanagement erlernen. Es gibt stationäre und ambulante Möglichkeiten eine Rehabilitation durchzuführen. Die stationäre PR umfasst in der Regel einen dreiwöchigen Klinikaufenthalt, dieser kann auf Antrag bei der Krankenkasse verlängert werden. Vordergründige Ziele der PR sind die Linderung von Krankheitssymptomen, die Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit und damit Verbesserung der Alltagsbewältigung, Muskelaufbau und Gewichtsoptimierung sowie die körperliche und psychische Stabilisierung und Erholung (Leitl et al. 2021).

Die Indikation für die Durchführung einer PR kann für alle Patient:innen mit Lungenerkrankungen gestellt werden, die Alltagseinschränkungen und persistierende Symptome haben. Für den Rehabilitationserfolg sind jedoch auch Motivation und Mitarbeit von zentraler Bedeutung (Vogelmeier et al. 2018). Bei pneumologischen Patient:innen bestehen Besonderheiten, welche wichtige Anforderungen an die Rehabilitationseinrichtung darstellen. Zum einen sind diese Patient:innen häufig in ihrem Mobilitätsradius eingeschränkt und auf Hilfsmittel z.B. Rollatoren oder Rollstühle angewiesen, zum anderen benötigen sie eine intensive Betreuung, um körperliches Training ausführen zu können. Außerdem muss die Versorgung mit Langzeitsauerstofftherapie (LTOT) und NIV- Therapie gewährleistet sein, was gut geschultes Personal und eine sichere Organisation voraussetzt (Kenn und Sczepanski 2011).

Es gibt bereits zahlreiche Studien, die den positiven Effekt einer pneumologischen Rehabilitation auf den Gesundheitszustand von Patient:innen mit Lungenerkrankungen nachgewiesen haben. In diesem Feld ist das Resultat für Patient:innen mit COPD sehr gut untersucht. Durch die stationäre PR verbessern sich körperliche Leistungsfähigkeit gemessen im 6- Minuten- Gehstest, Lebensqualität, (Hoffman et al. 2017) Belastung durch Dyspnoe- Symptomatik, Häufigkeit von Klinikaufhalten und Krankheitsprognose (Vogelmeier et al. 2018; Gloeckl et al. 2018; Nici et al. 2006). Auch Komorbiditäten werden mitbehandelt, zudem reduziert PR Angst und Depressionen, welche mit der COPD assoziiert sind und zudem die klassische pulmonale Symptomatik verstärken können (Vogelmeier et al. 2018).

3.1.7 Akute Exazerbationen

3.1.7.1 Allgemeines

Akute Exazerbationen (AE, AECOPD) werden in der Literatur als Ereignisse mit Symptomzunahme beschrieben, welche die Anpassung der bisherigen Therapie notwendig machen. Von Ärzt:innen und medizinischem Personal werden häufig die Anthonisen-Kriterien zur Diagnosestellung herangezogen. Diese besagen, dass eine Exazerbation bei Zunahme von Dyspnoe, Sputumproduktion und Sputumpurulenz vorliegt (Anthonisen et al. 1987). Dieser Beschreibung der akuten Exazerbation bedienen sich auch die European Respiratory Society und American Thoracic Society Guideline (Wedzicha et al. 2017). Der GOLD- Report 2023 definiert Exazerbationen als Ereignisse, bei denen es in einem Zeitraum von unter 14 Tagen zu gesteigertem Husten, Auswurf und vermehrter Dyspnoe kommen kann. Die genannten Symptome können auch einzeln bestehen, zudem treten begleitend Tachykardie, Tachypnoe und eine verstärkte Entzündungsaktivität auf (Agustí et al. 2023). Hinzu kommen die Publikationen der Lancet Commission und des Rome-Proposals, welche die herkömmliche Definition um die Evaluation der lokalen und systemischen Inflammation, die Nutzung diagnostischer Marker und Ursachenbeschreibung erweitern (Stolz et al. 2022; Celli et al. 2021; Beech et al. 2023). Akute Exazerbationen werden nach ihrem Schweregrad in leicht, moderat und schwer unterschieden. Leichte Exazerbationen lassen sich mit inhalativen Bronchodilatoren behandeln. Moderate Exazerbationen zeichnen sich durch eine notwendige Therapieumstellung auf orale Glucocorticoide und ggf. antibiotische Behandlung aus, die Patient:innen können jedoch ambulant behandelt werden. Ist das Aufsuchen der Notaufnahme, die Verständigung von Notärzt:innen oder eine Hospitalisierung erforderlich, liegt eine schwere Exazerbation vor (Agustí et al. 2023). Die Einteilung der AECOPD hat ihre Einschränkungen, da sie sich vorrangig auf subjektive Kriterien und das Aufsuchen von Behandlungseinrichtungen stützt, welche für Patient:innen nicht gleichermaßen zugänglich sind und unterschiedlich bereitwillig genutzt werden. Außerdem kann die Definition durch das Vorliegen von Komorbiditäten und damit einhergehender Verstärkung der AECOPD konfundiert werden. Mit dem Rome- Proposal gibt es einen neuen Vorschlag der Schweregradeinteilung. Diese basiert auf der Symptomsschwere unter Hinzunahme diag-

nostischer Mittel, z.B. Vitalzeichen, Laborparameter und Blutgasanalysen, und soll eine objektivere Einschätzung ermöglichen (Celli et al. 2021).

Die geschilderten respiratorischen Symptome werden zuweilen von Angst, Agitiertheit und Tachykardie begleitet. Bei schweren Exazerbationen kann es zu Bewusstseinsstörungen und respiratorischer Insuffizienz kommen. Der höhere AE- Schweregrad ist mit einem fortgeschrittenem Krankheitsstadium assoziiert und führt zu einer höheren Mortalität (Beeh et al. 2013). Die Akutsymptomatik der AECOPD dauert meist sieben bis zehn Tage an, die vollständige Rekonvaleszenz der Patient:innen zu ihrem Ausgangspunkt vor der Verschlechterung ist allerdings häufig erst nach mehreren Wochen erreicht. Laut einer Studie von Seemungal et al. erreichten 75 % der exazerbierten Patient:innen nach fünf Wochen wieder ihre vorherige Lungenfunktion. Bei ca. 7 % der Betroffenen kam es auch nach drei Monaten Beobachtungszeit nicht zur vollständigen Erholung (Seemungal et al. 2000).

3.1.7.2 Exazerbationsdefinition

Da es sich bei akuten Exazerbationen um Ereignisse handelt, welche den Krankheitsverlauf und die Prognose maßgeblich beeinflussen, sind diese bereits seit vielen Jahren wichtige Bestandteile der Forschung. Wilkinson et al. untersuchten in ihrer Studie die Zeit, die es zur Erholung nach abgelaufener Exazerbation brauchte und unterschieden dabei zwischen Ereignissen, welche eine Therapieumstellung nach sich zogen (*Reported Events*), und sogenannten *Unreported Events*, welche sie mit Symptomfragebögen feststellten, die jedoch nicht von Patient:innen an ihre Behandler:innen berichtet wurden. Dabei fiel auf, dass Patient:innen mit früher Therapieeinleitung eine schnellere Rekonvaleszenz erreichten, als jene mit verzögerter Therapieeinleitung oder ausbleibender Behandlung. Ebenso gaben die Patient:innen mit *Unreported Events* eine schlechtere Lebensqualität und niedrigere Aktivität an, sodass die Autor:innen von einer höheren Morbidität ausgingen (Wilkinson et al. 2004).

Aufgrund des beträchtlichen Einflusses der Exazerbationen und deren Häufigkeit, ist die Wichtigkeit erkennbar, besonders suszeptible Patient:innengruppen zu identifizieren und therapeutische Konsequenzen zu ziehen. Dies wird erschwert durch die nicht einheitliche Definition und Therapie. In zahlreichen klinischen Studien wird die sogenannte *Healthcare Use* (HCU)-basierte Definition genutzt, um Exazerbationen abzubilden. Damit sind Ereignisse beschrieben, bei denen sich Patient:innen mit verstärkten

Symptomen an Ärzt:innen wenden, die eine Exazerbation diagnostizieren und über eine Therapieumstellung entscheiden. HCU- Exazerbationen sind daher *Reported Events*. In der Literatur liegen überwiegend retrospektive Studien vor, welche die AECOPD untersuchen (Choi et al. 2019).

Dem gegenüber steht die sogenannte symptombasierte Definition. Diese kommt in klinischen Studien durch das Ausfüllen von Patient:innentagebüchern oder Symptomkarten zustande. Ergibt sich in den Scores der Fragebögen ein höherer Ausschlag, der über Tagesschwankungen hinausgeht, liegt eine symptomatische Exazerbation vor. Dies, schlagen einige Autor:innen vor, könnte zur besseren Untersuchung und verbessertem Verständnis von Unreported Events beitragen, bei denen es keine Therapiekonsequenz gibt. Langsetmo et al. verglichen 2008 den Gesundheitsstatus nach Reported und Unreported Events mit Patient:innen ohne AECOPD. Darin waren Reported Events mit dem schlechtesten Gesundheitsstatus gekennzeichnet, es gab jedoch auch Unterschiede zwischen Personen ohne Exazerbation und denen mit Unreported Events. Folglich liegt nahe, dass diese Verschlechterungen klinische Relevanz haben, auch wenn sie häufig nicht zum Aufsuchen von medizinischer Hilfe führen. Proband:innen mit besserer FEV₁, d.h. geringerer Atemflusseinschränkung, und höherem Alter, berichteten weniger wahrscheinlich von abgelaufenen Exazerbationen (Langsetmo et al. 2008). Auch im GOLD-Report 2023 findet der Einfluss von nicht berichteten Exazerbationen Erwähnung. Es besteht die Empfehlung, Patient:innen diesbezüglich gut zu schulen (Langsetmo et al. 2008; Agustí et al. 2023). Da Definition und Therapie von akuten Exazerbationen nicht einheitlich sind, wird die Identifizierung von Risikopatient:innen erschwert. Eine Lösung dieses Problems könnte die Kombination von Patient:innen geführter Dokumentation und der Bestätigung durch medizinisches Fachpersonal sein (Montes de Oca und Lacho-Contreras 2018). Unterschiedliche Autor:innen haben eine Vereinheitlichung der AECOPD- Definition vorgeschlagen, um auch die klinische Handhabung zu erleichtern. Ein wichtiges Problem bei der Identifikation von Exazerbationen ist die Wahrnehmung dieser Ereignisse aus Sicht von Patient:innen. Die Verständlichkeit des Fachterminus ist gering, nur wenige Patient:innen verstehen was „*Exazerbation*“ bedeutet (Kessler et al. 2006). Weiterhin wird die Symptomatik von den Betroffenen oftmals anders wahrgenommen als von medizinischem Fachpersonal. Patient:innen beschreiben nicht vorrangig respiratorische Symptome, sondern Leistungseinschränkungen bei Aktivitäten im Alltag oder Angst vor Zunahme der Dyspnoe und fortschreitender körperlicher Behinderung. Außerdem werden von Patient:innen oftmals zunächst eigene Therapiever-

suche unternommen und bei ausbleibender Besserung Ärzt:innen aufgesucht (Williams et al. 2014; Adams et al. 2006). Dennoch werden Exazerbationen als prägende Ereignisse wahrgenommen, welche nachhaltigen Einfluss auf den Gesundheitszustand, die Selbstständigkeit und persönliche Beziehungen haben. Aufgrund der verschiedenen Wahrnehmung heben qualitative Studien zur AECOPD die Bedeutung von Patient:innen-zentrierten Messinstrumenten hervor (Miravittles et al. 2007).

3.1.7.3 Einfluss von häufiger AECOPD

Bereits 2010 untersuchten Hurst et al. in einer Kohortenstudie, ob es bei der COPD einen Phänotyp von Patient:innen gibt, der von häufigen Exazerbationen geprägt ist. Dabei ließ sich beobachten, dass mit steigendem Stadium auch der Anteil von Patient:innen mit hoher Exazerbationsrate stieg (Stadium II 22 %, Stadium III 33 % und Stadium IV 47 % im einjährigen Follow-Up). Als hohe Exazerbationsfrequenz legten die Autor:innen mindestens zwei Exazerbationen pro Jahr fest. Unabhängig vom Stadium war es jedoch der Risikofaktor von vorherigen Exazerbationen, der am stärksten mit dem Auftreten erneuter AE assoziiert wurde. Patient:innen mit wenigen Exazerbationen und fortgeschrittener Atemflusseinschränkung waren auch in der Vergangenheit seltener von Verschlechterungen betroffen (Hurst et al. 2010). Beeh et al beschrieben außerdem, dass die Mehrheit der Hospitalisierungen aufgrund von AECOPD die Patient:innengruppe mit hoher Exazerbationsfrequenz betraf (Beeh et al. 2013). Bei hoher Exazerbationshäufigkeit ist zudem eine andere Wahrnehmung von Dyspnoe bei den betroffenen Patient:innen beschrieben worden, dies verdeutlicht den Einfluss auf das Krankheitsverhalten, die Symptomausprägung und auch die psychologischen Folgen (Scioscia et al. 2017).

Es gibt zahlreiche Studien, die den Einfluss von Exazerbationen bzw. einer hohen Exazerbationshäufigkeit untersucht haben. Donaldson et al. schilderten, dass aus einer hohen Exazerbationsfrequenz eine schnellere Abnahme der FEV1 folgte. Dazu trug außerdem der fortgeführte Tabakkonsum bei, ebenfalls ein wichtiger Risikofaktor. In der Studie waren die sogenannten Frequent Exacerbators (FE) oft Raucher:innen, sodass sich die Auswirkung der beiden Risikofaktoren schwer auseinander halten ließ (Donaldson et al. 2002). Außerdem konnte ein Zusammenhang zwischen häufiger AECOPD und einer höheren Mortalität der Patient:innen festgestellt werden, unabhängig von anderen mortalitätsbezogenen Risikofaktoren (Soler-Cataluña et al. 2005). Die beiden zitierten

Studien sind verhältnismäßig alt, zeigen jedoch, wie lange die Datenlage darauf hindeutet, dass die Prävention von akuten Exazerbationen von großer Bedeutung ist.

Auch die schwedische ARCTIC- Studie konnte nach der Beobachtung von Exazerbationsereignissen bei mehr als 18000 COPD-Patient:innen über 14 Jahre nachweisen, dass eine hohe Exazerbationsrate zur schnelleren Abnahme der FEV1, zu höherer Mortalität und teureren Behandlungskosten durch Hospitalisierungen und Medikamentenanwendung führt. Zudem wurden die beobachteten Patient:innen im Rahmen der Studie nach Häufigkeit der Exazerbationen pro Jahr in drei Risikogruppen aufgeteilt: 0, 1 oder mindestens 2 Exazerbationen pro Jahr. Auffällig war, dass in den Gruppen mit 0 bzw. 2 oder mehr Ereignissen pro Jahr die Mehrheit der Patient:innen über den Zeitraum der Studie derselben Gruppe zugehörig blieben (Larsson et al. 2021). Es lässt sich vermuten, dass es für Exazerbationen suszeptible und weniger suszeptible COPD- Erkrankte gibt.

3.1.7.4 Therapie

Die therapeutischen Optionen der akuten Exazerbation basieren auf dem Schweregrad des Ereignisses. Für die Einschätzung können diagnostische Hilfsmittel wie Infektparameter, Blutgasanalysen, Bildgebung genutzt und differentialdiagnostische Überlegungen getroffen werden. Je nach Schweregrad können ambulant oder stationär verschiedene Therapieoptionen eingeleitet werden. Initial wird empfohlen, kurzwirksame Bronchodilatoren (SAMA oder SABA) anzuwenden. Weiterhin ist die Anwendung von systemischen Glucocorticoiden als orale oder intravenöse Gabe angezeigt (Vogelmeier 2018). Dies kann die Dauer von Exazerbationen verringern und die Lungenfunktion verbessern, ebenso wie die antibiotische Therapie, sollte der Hinweis auf eine Infektexazerbation vorliegen. Auch supportive Maßnahmen wie Sauerstoffgabe, Flüssigkeitsbilanzierung und Mitbehandlung von Komorbiditäten sind zu beachten. Bei schwerer Exazerbation mit respiratorischer Insuffizienz ist zunächst die nicht- invasive Beatmung einzuleiten, da diese häufig der Notwendigkeit von Intubation und invasiver Beatmung vorbeugt und die Überlebensrate verbessert (Agustí et al. 2023).

3.1.7.5 Prädiktoren

Auf der Suche nach Exazerbationsprädiktoren haben sich bisher einige Laborparameter herauskristallisiert, welche mit dem Auftreten von AECOPD und höherer Mortalität in Zusammenhang stehen. Aufgrund der inflammatorischen Genese der Erkrankung, die sich nicht nur auf die Atmungsorgane beschränkt, sondern eine systemische Komponente hat, lassen sich proinflammatorische Biomarker feststellen, welche mit viralen oder bakteriellen Infekten assoziiert sind. Dies inkludiert Laborparameter wie das C-reaktive Protein (CRP), Interleukin-6 (IL-6), Eosinophile (Chen et al. 2016; Leung und Sin 2013; Viniol und Vogelmeier 2018) oder mit Virusinfektionen assoziierte Chemokine wie der Tumor-Nekrose-Faktor α (TNF- α) oder das Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) (Zheng et al. 2017). Auch erhöhte Fibrinogen-Werte werden mit höherer Mortalität und AECOPD assoziiert, als Gerinnungsfaktor wirkt es prokoagulatorisch und tritt bei systemischer Inflammation auf (Duvoix et al. 2013). All diese genannten Parameter sind nur ein Auszug aus den gegenwärtigen Forschungsergebnissen, die Liste wird stetig länger. Dennoch haben sie alle gemein, dass sie nicht spezifisch bei Lungenerkrankungen auffällig sind. Auch das von der Lunge produzierte Surfactant protein D (SP-D) wurde als möglicher Prädiktor für inflammatorische Lungenerkrankungen benannt. Dieses Protein zeigt sogar ein Ansprechen bei laufender Steroid-Therapie (Lomas et al. 2009). Auch andere Biomarker in Sputum, Urin oder Exhalat wurden mit der AECOPD in Verbindung gebracht (Ritchie und Wedzicha 2020). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Studienlage zu diversen Biomarkern verschiedene Ergebnisse hervorbringt, dabei liegt jedoch meist keine hohe Spezifität vor und es bedarf für die Umsetzung in der Klinik oder Praxis einfacherer Untersuchungen, insbesondere im ambulanten Bereich.

Der in der Literatur am häufigsten benannte Risikofaktor für das Auftreten der AECOPD sind Exazerbationen in der Vorgeschichte der Patient:innen. Auch die Verschlechterung der Lungenfunktion, d.h. Abnahme der FEV1 kann das Exazerbationsrisiko erhöhen. Dies wird in der Literatur sogar als einer der stärksten Prädiktoren für Exazerbationen und eine höhere Mortalität hervorgehoben (Han et al. 2021). In der ECLIPSE-Studie wurde das Auftreten der AECOPD umfangreich untersucht. Darin zeigte sich der Zusammenhang zwischen steigendem COPD-Stadium und hoher Exazerbationshäufigkeit. Außerdem stellten die Autor:innen einen Krankheitsphänotyp fest, der anfällig für AECOPD ist, Gründe dafür wurden nicht untersucht (Hurst et al. 2010). Auch ein Zusammenhang

zwischen der häufigeren Nutzung von kurzwirksamen Inhalativa als Notfallmedikamente und dem Auftreten von Exazerbationen konnte festgestellt werden (Punekar et al. 2017). Mit der schwereren Einschränkung der Lungenfunktion und dem Bedarf von Notfallmedikamenten geht zugleich eine Einschränkung der Mobilität einher, sodass ebenfalls die verringerte körperliche Aktivität mit Hospitalisierungen aufgrund von AECOPD in Verbindung gebracht wird. In einer Studie von Esteban et al. gab es einen Zusammenhang zwischen geringerer Aktivität, (Re-) Hospitalisierungen, höheren CAT-Scores und depressiven Symptomen (Esteban et al. 2023).

Häufig führen Exazerbationen zu einer schlechteren Lebensqualität, höheren Mortalität und zunehmend eingeschränkter Lungenfunktion. Das bedeutet, dass sich insbesondere Patient:innen mit hohem Krankheitsstadium oftmals in einem Kreislauf wiederholter Exazerbationen und fortschreitender Einschränkung des Atemflusses befinden.

3.1.7.6 Prävention von AE

Wie bereits aus den obigen Ausführungen hervorgeht, ist die Prävention von akuten Exazerbationen essentiell für den Verlauf der Erkrankung. Wichtig für die Prävention von Exazerbationen ist die Durchführung von Schutzimpfungen, um bestmöglich Infektionen vorzubeugen. Auch Tabakentwöhnung und -verzicht haben eine hohe Priorität, da diese die Exazerbationsfrequenz senken. Medikamentös soll die bronchiale Entzündungsaktivität möglichst reduziert werden. Daher ist bei Risikopatient:innen für AECOPD die Anwendung von ICS sowie PDE- 4- Inhibitoren, und Mukolytika zur besseren Sekretmobilisierung empfohlen (Vogelmeier 2018). Zur Vorbeugung von Folgeerkrankungen wie Osteoporose wird die Vitamin- D- Substitution bei niedrigem Serumspiegel und regelmäßiger Glucocorticoideinnahme angeraten. Auch Schutzmaßnahmen wie regelmäßiges Händewaschen, Tragen von Atemschutzmasken und Meiden von Menschenansammlungen ähnlich zu den Empfehlungen während der Covid- 19- Pandemie, beugt Atemwegsinfekten vor (Agustí et al. 2023). Während der Covid- 19- Pandemie 2020 wurden weniger Hospitalisierungen durch COPD- Patient:innen aufgrund von akuten Exazerbationen beobachtet. Dies, argumentierten die Autor:innen des GOLD- Reports 2022, kann an den wirksamen Hygiene- Richtlinien gelegen haben oder an der geringeren Bereitschaft, medizinische Hilfe aufzusuchen, aus Angst vor einer Ansteckung in Krankenhäusern oder Ärzt:innenpraxen. Letzteres hätte jedoch einen Anstieg der Mortalität zur Folge, was in Studien aus Großbritannien und den USA nicht nachgewiesen werden

konnte. Aus diesem Grund schlagen die Autor:innen das Einhalten der Schutzmaßnahmen in den Wintermonaten und für besonders gefährdete Patient:innen zur Prävention vor (Venkatesan 2022).

Ebenfalls wichtig sind Patient:innenedukationsmaßnahmen, um bei Betroffenen durch krankheitsspezifische Schulungen mehr Wissen, bessere Compliance und Selbstmanagement zu erreichen. Dies beinhaltet die Vermittlung der korrekten Anwendung von Medikamenten und Inhalatoren sowie der Wichtigkeit und Motivation zur Nikotinkarenz und körperlicher Aktivität (Vestbo et al. 2013). Weitere Maßnahmen umfassen die Durchführung pneumologischer Rehabilitation, welche zur Verbesserung des Gesundheitsstatus und der körperlichen Belastbarkeit beiträgt. Außerdem kann die Anwendung einer LTOT oder NIV- Therapie indiziert sein, welche die Mortalität der Patient:innen senken.

3.2 Patient Reported Outcomes (PROs) am Beispiel des EXACT- Fragebogens

Für die Diagnose einer akuten Exazerbation sind zwei Herangehensweisen beschrieben: Zum einen die Healthcare Use (HCU) basierte, nach der eine Exazerbation nach der Vorstellung von Patient:innen in einer medizinischen Versorgungseinrichtung (Ärzt:innenpraxis, Klinik, Rettungsdienst) zur Therapieeskalation führt. Verschiedene Faktoren können hierbei eine erschwerte Diagnosestellung zur Folge haben. Patient:innen haben eine unterschiedliche Wahrnehmung bezüglich ihrer Symptomatik und Bereitschaft, medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen (Mackay et al. 2018; Scioscia et al. 2017). Dies kann Gründen wie dem Vorhandensein von Komorbiditäten geschuldet sein, da z.B. Panikattacken und Ängste Exazerbationen verstärken können oder die vorrangigen Symptome einer AE durch z.B. kardiovaskuläre Begleiterkrankungen keiner klaren Genese zugeordnet werden können. Außerdem kommen strukturelle Probleme vor, da bei schweren pneumologischen Erkrankungen die einfache Erreichbarkeit von Ärzt:innenpraxen nicht immer gegeben ist. Auch der Aufbau der Gesundheitssysteme in verschiedenen Ländern und deren versorgende Behandlungseinrichtungen sowie Therapiestrategien unterscheiden sich maßgeblich. Hinzu kommen Verhaltensfaktoren, die beeinflussen, ob Patient:innen sehr häufig medizinische Hilfe in Anspruch nehmen oder aus Angst darauf verzichten, um nicht als Belastung wahrgenommen zu werden.

Zusammen führen also diverse psychologische, strukturelle und physiologische Faktoren zum Über- oder Unterschätzen der Symptomatik (Mackay et al. 2018).

Um diese genannten Probleme zu adressieren, wird zur Ergänzung der bisher genutzten Bezeichnung eine symptom-basierte Definition diskutiert. Dafür gibt es sogenannte PROs (Patient Reported Outcomes), dies sind Fragebögen, in denen Patient:innen ihre Symptome dokumentieren. Beispiele für PROs sind der COPD- Assessment- Test (CAT), welcher auch für Einordnung der subjektiven Symptomschwere in die GOLD- Klassifikation einfließt oder in Studien oft verwendete Symptomkarten. Die Relevanz von Unreported Events wurde bereits in Studien beschrieben: In der Forschung zu Reported und Unreported AECOPD- Events ergab sich bei Personen mit häufigen symptomatischen Exazerbationen, die diese jedoch nicht Ärzt:innen berichteten, ein schlechterer Gesundheitszustand als bei Patient:innen bei denen das weniger häufig oder nie zutraf (Langsetmo et al. 2008; Xu et al. 2010).

Das hier untersuchte PRO ist der EXACT- Fragebogen, das EXAcerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool, ein täglich auszufüllendes Symptomtagebuch. Ziele von PROs sind eine standardisierte Dokumentation und Identifikation der symptomatischen akuten Exazerbationen, welche die oben aufgeführten Probleme der HCU- orientierten AE- Definition ausgleichen und ergänzen sollen. Von den Herausgeber:innen der EXACT- PRO- Initiative wurde das Ziel formuliert, ein Tool zu erstellen, welches die Häufigkeit, Schwere und Dauer der AECOPD verlässlich dokumentieren kann. Ein weiterhin bestehendes Problem ist die Subjektivität der Symptome. Der Fragebogen wurde bisher in 50 Sprachen übersetzt, in denen das PRO angewandt wird, wobei die Fragen in den entsprechenden Ländern durch Patient:inneninterviews erprobt und validiert wurden (Leidy und Murray 2013). Von den Herausgeber:innen ist angedacht, den Fragebogen als elektronisches Tagebuch auszufüllen. Die ursprüngliche Erstellung der Fragen erfolgte in einem mehrstufigen Prozess durch Diskussionsgruppen und Interviews mit Patient:innen sowie durch die Einbeziehung von PRO- Forscher:innen (Leidy et al. 2010; Jones et al. 2011). Erstmals veröffentlicht wurde der Fragebogen 2010 von der EXACT- PRO- Initiative mit Nancy Leidy als Direktorin, anfangs noch mit 23 Fragen (Leidy et al. 2010), später wurde der Umfang auf 14 Fragen reduziert (Jones et al. 2011). Leidy et al. beschrieben eine gute Validität des EXACT- Scores, um zwischen Patient:innen im stabilen Gesundheitszustand und akut exazerbierten Patient:innen zu unterscheiden. Außerdem erklärten sie, dass der EXACT imstande sein soll, bei einer Symptomzunahme Unreported Events aufzuzeichnen. Sie schlugen vor, dass in Zukunft ein elektronisches

Tagesbuch nützlich sein kann, um Präventionsmaßnahmen für AECOPD zu ergreifen oder medizinisches Fachpersonal über eine Zustandsänderung zu informieren (Leidy et al. 2011).

Zur Identifikation von Exazerbationen sind durch das Nutzer:innenhandbuch des Fragebogens bestimmte Schwellenwerte vorgegeben, welche der Total Score übersteigen muss. In bisherigen Studien war festzustellen, dass die Höhe des EXACT- Scores zwar mit der Schwere der COPD korrelierte, jedoch kam es nur bei einem Drittel der HCU- basierten Exazerbationen zu einem Anstieg des EXACT- Scores, der nach von den Herausgeber:innen definierten Kriterien einer Exazerbation entspricht. Dabei handelt es sich vor allem um Patient:innen mit höhergradiger COPD, bei denen bei kleineren Schwankungen des EXACT- Total Scores klinisch eine AECOPD diagnostiziert wurde (Mackay et al. 2014). Eine weitere Studie von Mackay et al. untersuchte die Unterschiede der HCU- Exazerbationen und der symptomatischen Exazerbationen anhand des EXACT- Fragebogens. Dabei war erneut eine geringe Überschneidung der HCU- basierten und symptomatischen EXACT- Exazerbationen festzustellen. Auch hier zeigten sich bei Patient:innen in hohem COPD- Stadium kleinere Schwankungen in den EXACT- Scores, bevor sie medizinische Hilfe in Anspruch nahmen. Außerdem führten zahlreiche symptomatische Exazerbationen (>2,92/Jahr) zur schnelleren Abnahme der Lungenfunktion, was nach Argumentation der Autor:innen an der Behandlungsbedürftigkeit der Unreported Events liegen kann. In Zusammenschau der Studienergebnisse schlugen die Autor:innen eine Kombination aus HCU- und PRO- basierten Kriterien als Diagnosetool vor (Mackay et al. 2018).

Leidy et al. gingen bereits davon aus, dass die Überschneidung der HCU- und der symptomatischen AECOPD gering sein würde. 2014 veröffentlichten sie die Auswertung von drei Studien zu symptomatischen Exazerbationen und beschrieben, dass sich der EXACT- Score dafür eigne, das Auftreten sowie Schwere und Dauer von Unreported Events aufzuzeichnen. Hier wurde ca. die Hälfte der HCU- Exazerbationen auch am signifikanten Anstieg des Total Score erkannt (Leidy et al. 2014).

Halpin et al. nutzten in ihrer 2011 veröffentlichten Studie eine proaktive Herangehensweise an exazerbationsgefährdete Patient:innen. Basierend auf meteorologischen Vorhersagen wurden Zeiträume identifiziert, in denen Patient:innen stärker zu Exazerbationen neigen. Zu diesen Zeitpunkten stellten die Autor:innen zu einer Gruppe mit hohem Exazerbationsrisiko und Schwankungen im EXACT- Total Score Telefonkontakt her und verglichen die Häufigkeit von symptomatischen Exazerbationen. Sie stellten eine gerin-

gere Frequenz und Dauer dieser Ereignisse fest, allerdings ohne statistische Signifikanz. Die Autor:innen beschrieben außerdem, dass das PRO in der Lage sei, zwischen Patient:innen in stabilem Zustand und während der Exazerbation zu unterscheiden (Halpin et al. 2011). Auch in Studien zum Ansprechen auf Pharmakotherapie wurde der Fragebogen zum Abbilden der Symptomkontrolle und Exazerbationshäufigkeit genutzt. Hier ergaben sich Unterschiede des Scores beim Ansprechen auf Medikamente im Vergleich zu Non-Respondern (Choi et al. 2019) oder im Vergleich unterschiedlicher Medikamente mit Placebos (Wedzicha et al. 2017; Bateman et al. 2015). In Pharmastudien wird der Fragebogen des Öfteren als Messinstrument für das Auftreten unbehandelter Exazerbationen genutzt.

Für den EXACT- Fragebogen liegt somit Evidenz vor, dass in Phase II und III Pharmakotherapie- Studien Therapieerfolge bei AECOPD sowie deren Dauer und Schwere verfolgt werden können. Es liegen einige Studien vor, welche die Reliabilität des Fragebogens zum Diagnostizieren von Exazerbationen untersuchen. Hier ergeben sich geringe Schnittmengen mit den durch Ärzt:innen festgestellten Ereignissen. Die Gründe dafür sind vielfältig, als Diagnosetool ist der EXACT- Fragebogen bisher nicht empfohlen worden.

3.3 Forschungsfragen

Auf Grundlage der obigen Ausführungen und der gegenwärtigen Forschungslage resultiert die Frage, ob sich der Score des Fragebogens als Prädiktor für bevorstehende Exazerbationen eignet. Ähnliche Studien liegen nach dem Kenntnisstand zum Zeitpunkt der Datenerhebung im Juli 2022 nicht vor.

Primäre Fragestellung: Kann der Total Score des EXACT- Fragebogens als Prädiktor für akute Exazerbationen bei COPD genutzt werden?

Sekundäre Fragestellungen: Können die untergeordneten Domain- Scores des EXACT- Fragebogens als Prädiktoren für akute Exazerbationen genutzt werden?

Welchen Zusammenhang hat das Geschlecht mit akuten Exazerbationen und deren Risikofaktoren?

Zeichnet der EXACT- Fragebogen eine Verbesserung der Symptomatik im Laufe der PR auf?

4 Material und Methoden

4.1 Überblick über die PACE- Studie

Bei der PACE- Studie handelt es sich um eine prospektive Beobachtungsstudie, bei der Patient:innen während einer stationären pneumologischen Rehabilitation rekrutiert werden. Die Studie läuft seit Februar 2020 und wird bis Ende 2023 durchgeführt. Alle Patient:innen befanden sich in einer PR in der Schön- Klinik Berchtesgadener Land in Schönau am Königssee. Die Therapie dauerte mindestens drei Wochen. Insgesamt sollen 355 Patient:innen eingeschlossen werden, zum Zeitpunkt dieser Dissertation konnten die Daten von 156 Patient:innen verwendet werden. Rekrutiert wurden Patient:innen mit der gesicherten Diagnose einer COPD im Stadium II- IV, die sich zur Behandlung dieser Erkrankung in der PR befanden. Ausschlusskriterien waren Patient:innen mit einer akuten Exazerbation bereits zu Beginn der PR oder Patient:innen mit einer anderen pneumologischen Hauptdiagnose als COPD, z.B. Asthma bronchiale.

Im Rahmen der Studie wurde beobachtet, ob die Patient:innen während der PR eine akute Exazerbation hatten. Basierend auf der retrospektiven Analyse von COPD- Patient:innen in der Schön- Klinik wurde mit einer Exazerbationsrate von 15,2 % gerechnet (Kenn et al. 2021). Basierend auf neueren Erkenntnissen derselben Autor:innen aus dem Jahr 2021 ist bei Patient:innen, die sich in Vorbereitung auf eine Lungentransplantation in der PR befinden, mit einer Exazerbationshäufigkeit von 20 % zu rechnen. Die PACE- Studie schließt jedoch nicht ausschließlich Lungentransplantations- Kandidat:innen mit COPD ein (Gloeckl et al. 2021). Bis Juli 2022 hatten 30 Patient:innen eine akute Exazerbation während der PR, welche für diese Dissertation eingeschlossen werden konnten, dies entspricht für die hier einbezogenen 156 Patient:innen einem prozentualen Anteil von 19,2 %.

Nachdem die Patient:innen über den Umfang und Inhalt der Studie informiert wurden und sie ihr schriftliches Einverständnis erteilten, wurden die Studienmessungen durchgeführt, welche in diesem Kapitel erklärt werden. Zu Beginn der PR erfolgten Baseline Messungen, Funktionstests und Diagnostik welche am Ende der PR wiederholt wurden. Im Falle einer AECOPD wurden Messungen an Tag eins und fünf der AE wiederholt. Im Verlauf der Rehabilitation dokumentierten die Patient:innen täglich ihre Symptome, trugen einen Aktivitätsmonitor und gaben zwei Mal wöchentlich Atemproben ab. Über die

genauen zeitlichen Abläufe der Diagnostik und gesammelten Daten der Proband:innen sei auf das herausgegebene Paper zum Studiendesign verwiesen, siehe Abbildung 15 im Anhang (Kenn et al. 2021). Im Folgenden wird genauer auf die erhobenen Daten eingegangen, welche für die Berechnungen und Diskussion in dieser Dissertation relevant sind.

Das übergeordnete Ziel der PACE- Studie ist das Finden von Exazerbationsprädiktoren bei Beobachtung der PR- Patient:innen und die Unterscheidung von pulmonalen und kardialen Exazerbationsursachen. Basierend auf diesen Erkenntnissen sollen in der Zukunft Exazerbationen besser erkannt und verstanden werden und durch das Identifizieren von Prädiktoren Vorbeugungsmaßnahmen ermöglicht werden.

4.1.1 Messzeitpunkte und Baseline Variablen

In einem Anamnesegespräch mit den Patient:innen wurden Daten zur Person, z.B. Alter, Geschlecht, Sozialanamnese, Raucherstatus, Komorbiditäten und Impfstatus erfragt. Weiterhin wurde besonderer Wert auf die Exazerbationen in der Vorgeschichte, Risikofaktoren für AECOPD und Hospitalisierungen aufgrund der COPD gelegt. Die Therapie wurde erfragt, u.a. die Anwendung von Medikamenten, LTOT und NIV.

Weiterhin gehörten auch die Erhebung der Lungenfunktionsparameter und kapillären Blutgasanalyse zur Baseline Diagnostik, welche routinemäßig im Rahmen der stationären Behandlung erfolgten. Dafür wurden mittels Bodyplethysmographie und Spirometrie (Masterscreen Body 5.2, Jäger) FEV₁, Tiffeneau- Index, Residualvolumen (RV) und totale Lungenkapazität (TLC) bestimmt. Bei manchen Patient:innen konnte aufgrund des Körpergewichts, Klaustrophobie, Panikattacken oder Ähnlichem keine Bodyplethysmographie durchgeführt werden, in diesen Fällen erfolgte lediglich eine Spirometrie. Für COPD- Patient:innen typisch ist ein Tiffeneau- Index <0,7 nach Bronchodilatation, was auf eine obstruktive Ventilationsstörung hindeutet. In der Folge kann die Einsekundenkapazität verringert und bei Lungenemphysem die TLC und das RV erhöht sein (Vogelmeier 2018).

Zur Erhebung der Baseline Variablen wurden verschiedene Belastungstests (Exercise Tests) absolviert, diese beinhalteten einen 6- Minuten- Gehstests (6MWT), Kraftmessungen und Sit to stand tests (STST). Der 6- Minuten- Gehstest ist ein Test, bei dem in der vorgegebenen Zeit eine möglich große Gehstrecke absolviert werden soll. Die

Gehgeschwindigkeit wird dabei von den Proband:innen selbst gewählt, Hilfsmittel wie Gehhilfen werden während des Tests genutzt, genauso mobile Sauerstoffgeräte. Für die Muskelkraftmessungen wurden mit Dynamometern Griffkraft (Hydraulic Hand Dynamometer, Rehaforum Medical GmbH) und Beinkraft (Micro FET 2, Biometrics) erhoben, sowohl in Kilogramm bzw. Newton als auch der an Alter und Gewicht angepasste Prozent- Sollwert. Dafür wurden jeweils drei Messungen durchgeführt und der persönliche Bestwert verwendet.

Über den Studienablauf hinweg wurden auch kardiovaskuläre Parameter ermittelt. Dazu gehörten sowohl Laborwerte (nt- Pro- BNP, D- Dimer, Fibrinogen) als auch die Befundung von EKG, Echokardiographie und die Beurteilung des Gefäßstatus mithilfe des Ankle- Brachial- Index (ABI) und der sonographischen Ausmessung der Intima-media- Dicke der Arteria carotis. Da eine wichtige Fragestellung der PACE- Studie das Differenzieren von kardialen Ursachen bei Exazerbationsereignissen ist, dienen diese Messungen der intraindividuellen Vergleichbarkeit bezüglich der kardiovaskulären Differenzialdiagnosen. Für diese Dissertation haben sie jedoch keine größere Relevanz, sodass an dieser Stelle nur darauf verwiesen wird.

Um den durch die PR erzielten Fortschritt zu messen, wurden die Exercise Tests am Ende der Rehabilitation wiederholt. Auch hier wurden der 6MWT und die Kraftmessungen durchgeführt. Bezüglich einer relevanten Verbesserung der Gehstrecke bei COPD- Patient:innen werden in der Literatur Unterschiede zwischen 25 m (Holland et al. 2010) und 35 m (Puhan et al. 2008) als klinisch relevant beschrieben. Auch die Diagnostik einschließlich Bodyplethysmographie, Blutgasanalyse, venöser Blutentnahme und Echokardiographie wurde wiederholt. Während der PR erhielten die Patient:innen einmalige Messungen der Knochendichte (Dual X-Ray Absorptiometry Medix 90) und eine Bioimpedanzanalyse zur Messung der Körperzusammensetzung (NutriGuard- M Data Input GmbH).

Über die Dauer der PR hinweg liefen außerdem kontinuierliche Messungen: Die Patient:innen erhielten einen Aktivitätsmonitor und gaben zweimal wöchentlich Atemproben ab, bei denen VOC- Analysen (volatile organic compounds) gemacht wurden. Für die Zwecke dieser Dissertation ist das Symptomtagebuch am wichtigsten, das die Patient:innen täglich ausfüllten. Der EXACT- Fragebogen dient in der PACE- Studie als PRO für die Symptombdokumentation.

Über das Vorliegen einer akuten Exazerbation wurde von den behandelnden Pneumolog:innen entschieden, die Studie hatte darauf keinen Einfluss. Im Falle der AE

während der PR wurden am Tag der AECOPD sowie an T5, d.h. fünf Tage nach Diagnosestellung erneute Messungen durchgeführt. Diese beinhalteten Laborparameter, VOC-Analysen, Wiederholung der kardialen Diagnostik und der Lungenfunktionsdiagnostik.

4.1.2 EXACT- Fragebogen

Das EXAcerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool (EXACT) dient in der PACE-Studie als Patient Reported Outcome (PRO), in dem die tägliche Symptomatik dokumentiert werden soll. Die Patient:innen wurden angewiesen, jeden Abend ihre Symptome anhand des EXACT- Fragebogens zu dokumentieren. Die Antwortmöglichkeiten des Fragebogens sind ordinale Angaben bezüglich der Schwere oder Häufigkeit eines Symptoms. Die Skala reicht von „überhaupt nicht“ bis „äußerst stark“ oder „extrem“, wenn bestimmte Tätigkeiten abgefragt werden, gibt es auch die Option „zu sehr außer Atem für diese Tätigkeiten“.

Basierend auf den angekreuzten Antworten wird durch eine Logit- Transformation ein vom Herausgeber festgelegter Wert zwischen 0 und 100 berechnet, um Vergleiche und Interpretationen zu erleichtern und die Daten in numerische Werte umzuwandeln. Dies kann programmiert und über eine Software berechnet oder anhand von Umrechnungstabellen einzeln ausgerechnet werden. Die Umrechnungstabellen befinden sich in Abbildung 16 und Abbildung 17 im Anhang. Jedes Item des EXACT wird in einen Item- Score umgewandelt, die Item- Scores von allen 14 Fragen werden zu einem Summenscore addiert. Dieser Roh- Summenscore wird dem äquivalenten Wert zwischen 0 und 100 des Total Scores zugeordnet (EXACT-PRO Initiative 2016).

Die Ergebnisse des EXACT können in einen *Total Score* und drei sogenannte *Domain Scores* unterschieden werden. Der Total Score berechnet sich aus allen 14 Items des Fragebogens. Die Domain Scores werden symptomspezifisch aus den jeweiligen Fragen zusammengefasst: Chest Symptoms aus Items 1, 5 und 6, Breathlessness aus Items 7- 11 und Cough and Sputum aus Items 2 und 3. Somit schließt der Total Score auch Fragen nach Symptomen ein, die von den untergeordneten Scores nicht betrachtet werden, u.A. zu Schlafstörungen, Erschöpfung oder psychischer Belastung durch die Erkrankung (EXACT-PRO Initiative 2016).

Chest Score:

1. Fühlten sich Ihre Bronchien heute verschleimt an?

überhaupt nicht

etwas

mäßig

stark

äußerst stark

5. Hatten Sie heute Beschwerden im Brustbereich?

überhaupt nicht

geringe

mäßige

starke

extreme

6. Hatten Sie heute ein Engegefühl im Brustbereich?

überhaupt nicht

etwas

mäßig

sehr stark

äußerst stark

Breathlessness Score:

7. Waren Sie heute außer Atem?

überhaupt nicht

etwas

mäßig

sehr stark

äußerst stark

8. Beschreiben Sie, wie sehr Sie heute außer Atem waren:

keine Atemlosigkeit verspürt

Atemlosigkeit bei anstrengenden Tätigkeiten

Atemlosigkeit bei leichten Tätigkeiten

Atemlosigkeit bei Waschen oder Anziehen

Atemlosigkeit beim Ruhen

9. Sind Sie heute bei Ihren üblichen Körperhygieneaktivitäten wie Waschen oder Anziehen außer Atem gekommen?

überhaupt nicht

etwas

mäßig

sehr stark

äußerst stark

zu sehr außer Atem für diese Tätigkeiten

10. Sind Sie heute bei Ihren körperlichen Aktivitäten innerhalb des Hauses außer Atem gekommen?

überhaupt nicht

etwas

mäßig

sehr stark

äußerst stark

zu sehr außer Atem für diese Tätigkeiten

11. Sind Sie heute bei Ihren üblichen Aktivitäten außerhalb des Hauses (wie z.B. Spazieren gehen) außer Atem gekommen?

überhaupt nicht

etwas

mäßig

sehr stark

äußerst stark

zu sehr außer Atem für diese Tätigkeiten

Cough and Sputum Score:

2. Wie oft haben Sie heute gehustet?

überhaupt nicht

selten

manchmal

häufig

fast ständig

3. Wie viel Schleim haben Sie heute abgehustet?

keinen

ein wenig

etwas

sehr viel

extrem viel

Die übrigen Fragen fließen in den Total Score ein, jedoch nicht in die Domain Scores:

4. Wie schwierig war es heute, Schleim (Sputum) abzuhusten?

überhaupt nicht

etwas

mäßig

ziemlich schwierig

äußerst schwierig

12. Haben Sie sich heute müde oder schwach gefühlt?

überhaupt nicht

etwas

mäßig

sehr

äußerst

13. Hatten Sie letzte Nacht Schlafstörungen?

überhaupt nicht

etwas

mäßige

sehr starke

äußerst starke

14. Wie verängstigt oder besorgt waren Sie heute wegen Ihrer Lungenprobleme?

überhaupt nicht

etwas

mäßig

sehr stark

äußerst stark

Die 14 Items des Fragebogens sind in richtiger Reihenfolge zusätzlich im Anhang in Tabelle 9 aufgeführt. Der Total Score soll dafür herangezogen werden, das Auftreten von Exazerbationen und deren Dauer und Schwere zu evaluieren (Leidy et al. 2010). Ein höherer Score entspricht stärkeren Symptomen. Im Nutzungshandbuch der EXACT- PRO- Initiative wird erklärt, dass Symptome und deren Dynamik mithilfe des Fragebogens standardisiert und damit vergleichbar gemacht werden sollen. Andere pneumologische Erkrankungen sind von der Beurteilung durch die EXACT- Scores ausgeschlossen. Eine akute Exazerbation soll nach der Definition der Herausgeber:innen dann vorliegen, wenn der Total Score an drei aufeinanderfolgenden Tagen neun Punkte oder an zwei aufeinanderfolgenden Tagen 12 Punkte über dem vorherigen Baseline- Score liegt. Der Baseline- Score berechnet sich als Durchschnitt von mindestens vier bis sieben erhobenen Scores bei stabilem Krankheitsverlauf außerhalb von Exazerbationsereignissen (EXACT-PRO Initiative 2016).

4.1.3 Studienkollektiv

Für die vorliegende Dissertation konnten 156 Patient:innen rekrutiert werden, davon waren 63 % männliche Teilnehmer:innen und 37 % weibliche Teilnehmer:innen im Alter von 46 bis 91 Jahren. Es wurden Patient:innen mit COPD Stadium II- IV rekrutiert. Bis Juli 2022 erlitten 30 dieser Patient:innen während der pneumologischen Rehabilitation eine AECOPD, davon waren zwei Drittel männlich und ein Drittel weiblich. Da die

PACE- Studie als Beobachtungsstudie konzipiert ist, wurde auf Basis des Studienablaufs keine Intervention durchgeführt. Unabhängig von der Studie wurde von den behandelnden pneumologischen Teams in der Rehabilitation die Diagnose einer AECOPD gestellt. In der Regel erhielten die Patient:innen eine Steroidstoßtherapie, bei Infektexazerbation eine antibiotische Therapie und wenn notwendig anxiolytische Medikamente. Die meisten Patient:innen führten die PR drei Wochen lang durch. In manchen Fällen wurde auf Antrag bei der Krankenkasse eine Verlängerung der PR erwirkt, andere reisten früher ab.

Von den 156 rekrutierten Patient:innen bis Juli 2022 waren insgesamt 19 Dropouts für die Studie. Gründe dafür waren in neun Fällen die vorzeitige Abreise aus der PR sodass die Messungen nicht komplettiert werden konnten, vier Patient:innen entschieden sich nach initialer Zusage zur Studienteilnahme doch aus der Studie auszuschneiden. Bei drei Patient:innen konnten aus Infektionsschutzgründen keine Studienmessungen mehr durchgeführt werden, da eine Zimmerisolation eingehalten werden musste, davon lag in zwei Fällen eine Covid- 19- Infektion vor, bei einer Person ein positiver MRSA- Nachweis. Zwei Patient:innen mussten von der Rehabilitationseinrichtung in eine Akutklinik verlegt werden, bei einer dieser Personen aufgrund von rektalen Blutungen und bei einer Person aufgrund einer kardialen Dekompensation. Eine Person verstarb in der PR.

Die PACE- Studie erhielt am 24.07.2019 das positive Ethikvotum von der Ethikkommission der Philipps- Universität Marburg und wurde unter der Registrierungsnummer NCT04140097 in das Studienverzeichnis aufgenommen. Der Ethikantrag hat das Aktenzeichen 61/19. Alle rekrutierten Patient:innen wurden über Inhalt und Ablauf der Studie aufgeklärt und darüber informiert, dass der vorzeitige Abbruch der Studie ohne negative Konsequenzen für sie bleiben wird.

4.2 Pneumologische Rehabilitation (PR)

Die rekrutierten Patient:innen befanden sich in einem mindestens drei Wochen dauernden pneumologischen Rehabilitationsprogramm in der Schön- Klinik Berchtesgadener Land. Durch die Zusammenstellung eines individuellen Therapieplans aus medizinischer Trainingstherapie, Atemphysiotherapie, Patient:innen- Edukation und Verhaltenstraining sollte dabei der körperliche und psychische Zustand der Patient:innen verbessert und gesundheitsförderliches Verhalten erlernt und bestärkt werden (Leitl et al. 2021). Ein

wichtiger Fokus lag auf dem Ausbau der kardiovaskulären Kondition und Muskelkraft zur Steigerung der Leistungsfähigkeit und Alltagskompetenz. Dies wurde durch Ausdauertraining und gerätegestütztes Krafttraining erreicht und durch aktive und passive atemphysiotherapeutische Anwendungen ergänzt (Kenn und Sczepanski 2011). Insbesondere pneumologische Patient:innen haben infolge ihrer Grunderkrankungen häufig eine reduzierte Kondition und bei langem Krankheitsverlauf Muskelatrophien, Sarkopenie bis zur pulmonalen Kachexie. Durch patient:innenzentrierte Edukationsmaßnahmen sollte ein besseres Verständnis der Krankheit und der Therapieformen vermittelt und die Selbstwirksamkeit und das Selbstmanagement der Patient:innen gestärkt werden. Die genannten Maßnahmen können zur besseren Compliance bezüglich der Medikation, zur Nikotinkarenz, mehr Motivation für physische Aktivität und zu einer insgesamt besseren Lebensqualität führen (Gloeckl et al. 2018).

Es bestand die pneumologische Betreuung durch die ärztlichen Behandlungsteams, die Entscheidungen über die COPD- Therapien während der PR trafen und bei den betroffenen Patient:innen eine AECOPD diagnostizierten. Die Patient:innen erhielten eine individuelle Betreuung mit bedarfsadaptierter Evaluation der LTOT und NIV, Tabakentwöhnungsprogrammen, Ernährungsberatung, sozialmedizinischer Beratung und psychologischer Behandlung. An die pneumologische Rehabilitation sind besondere Anforderungen gestellt. Da Patient:innen mit fortgeschrittenen pneumologischen Erkrankungen schwer in ihrer Mobilität und körperlichen Leistungsfähigkeit eingeschränkt sind, bedarf es einer barrierefreien Einrichtung der Klinik und gut geschulter Therapeut:innen um die Therapien durchzuführen. Außerdem muss die Organisation und Infrastruktur gewährleisten, dass Patient:innen mit Langzeitsauerstofftherapie und NIV- Therapie sicher versorgt sind (Kenn und Sczepanski 2011).

4.3 Statistische Methoden

Die erhobenen Daten wurden in die PACE- Datenbank übertragen, welche vom KKS Marburg (Koordinierungszentrum für Klinische Studien) bereitgestellt und verwaltet wird. Nach Abfrage der relevanten Daten erfolgte die Datenverarbeitung und Berechnung über Microsoft Excel und IBM SPSS Statistics Version 29. Für die Berechnungen, die den primären Endpunkt dieser Dissertation betreffen, wurde für die erhobenen Scores des

EXACT- Fragebogens der zeitliche Zusammenhang mit dem Auftreten einer akuten Exazerbation während der Rehabilitation beachtet. Das bedeutet, dass die Daten der Patient:innen in Tabellen chronologisch eingetragen wurden, sodass im Zentrum der Tag der AE stand. Die Messzeitpunkte des täglichen Fragebogens wurden wie folgt bezeichnet: T-1 Tag vor Exazerbation, T-2 zwei Tage vor Exazerbation, usw. Der Tag, an dem die akute Exazerbation diagnostiziert wurde, wird im Folgenden T1 genannt. Analog dazu wurden die Tage nach Exazerbation als T2 zweiter Tag nach Exazerbation, T3 dritter Tag nach Exazerbation usw. bezeichnet. Da die Patient:innen an variablen Zeitpunkten im Verlauf der PR Exazerbationen erlitten, wurden jeweils individuell unterschiedlich viele Daten vor und nach diesem Zeitpunkt in die Berechnungen eingeschlossen. Für die primäre Fragestellung, ob der EXACT- Score für Schwankungen vor dem Exazerbationszeitpunkt sensibel ist, ist der zeitliche Zusammenhang der Symptomverschlechterung von zentraler Bedeutung. Die zeitlich feststehenden Scores der Patient:innen mit Exazerbation sollten der Gruppe ohne AECOPD während der PR gegenüber gestellt werden. Die Anordnung der Scores nicht exazerbierter Patient:innen um den Exazerbationszeitpunkt diente dazu, möglichst viele Daten vergleichen zu können. Aus diesem Grund ist jedoch bei Betrachtung der ausgegebenen Werte zu beachten, dass sich die Stichprobengröße verringert, je größer der zeitliche Abstand zu T1 ist.

Zunächst wurden die Mittelwerte der beiden Gruppen mittels deskriptiver Statistik verglichen. Um auf Normalverteilung der Daten zu testen, wurde der Kolmogorov- Smirnov-Index berechnet. Es lag für zahlreiche Berechnungen keine Normalverteilung vor, sodass sich nicht- parametrische Tests anschlossen. Zur Feststellung von Gruppenunterschieden der täglichen EXACT- Scoredifferenzen wurden Mann- Whitney- U- Tests berechnet. Da dies für mehrere Tage in Folge berechnet werden musste, um die Messzeitpunkte zu vergleichen, wurde eine Alpha- Fehlerkorrektur für multiples Testen nach Bonferroni- Holm angeschlossen. Dieses Verfahren wurde zur Analyse der Daten sämtlicher EXACT- Scores gewählt. Um Gruppenvergleiche anzustellen, wurden t- Tests für unabhängige Stichproben berechnet, z.B. für Unterschiede bei Alter, Anzahl an Pack Years, FEV1 oder der Exazerbationshistorie. Um zu überprüfen, ob kategoriale Variablen abhängig voneinander sind, wurden Chi- Quadrat- Tests durchgeführt, z.B. für Zusammenhänge einer Exazerbation während der PR mit dem Raucherstatus oder dem Geschlecht.

Weiterhin stellte sich die Frage, ob der EXACT- Score eine Verbesserung der COPD- Symptomatik während der PR abbildet. Hierfür wurden unterschiedliche Betrachtungen angestellt: Zunächst wurden erste und letzte Total Scores der Patient:innen als

Innersubjektfaktor in abhängigen t- Tests verglichen. Außerdem wurden die Total Scores der Patient:innen auf Unterschiede der Mittelwerte an mehreren Messzeitpunkten mit einer rmANOVA verglichen. Da bis zum Rekrutieren und der Einverständniserklärung sowie bis zum regelmäßigen Ausfüllen des COPD- Tagebuchs in vielen Fällen mehrere Tage der PR noch keine Symptombdokumentation erfolgte, liegen die meisten Daten für weniger als 21 Tage vor. Hier galt es für die Berechnungen, möglichst viele Patient:innen für einen möglichst langen Zeitraum in die Berechnungen einzuschließen. Über einem Zeitraum von 16 Tagen konnten die vollständigen Fragebögen von 95 Personen ausgewertet werden. Je länger der betrachtete Zeitraum ist, desto weniger EXACT- Daten liegen vor.

Die Literaturrecherche wurde über pubmed.gov vorgenommen, die Erstellung der Dissertation fand über Microsoft Word statt. Die Erstellung der Tabellen und Graphiken erfolgte über IBM SPSS Statistics Version 29 und chartle.de.

5 Ergebnisse

Der verwendete Datensatz lässt sich in zwei Gruppen aufteilen: Die Gruppe der Patient:innen mit AECOPD während der PR und die Gruppe ohne AECOPD während der PR. Tabelle 1 zeigt die Gruppencharakteristiken. 30 von 156 eingeschlossenen Patient:innen erlitten während der PR eine akute Exazerbation, dies entspricht 19,2 %. Ohne Dropouts stehen für die Berechnung der EXACT- Fragebögen die Daten von 137 Patient:innen zur Verfügung.

Tabelle 1: Gruppencharakteristiken PACE- Proband:innen

	Gruppenstatistik ¹					
	AE während PR		Keine AE während PR		Gesamt	
	MW	± SD	MW	± SD	MW	± SD
Alter [Jahre]	67,5	6,9	68,6	8,9	68,3	8,5
BMI [kg/m ²]	24,62	5,27	25,29	6,02	25,16	5,87
Geschlecht						
- weiblich	33,3 %	/	38,2 %	/	37,3 %	/
- männlich	66,7 %	/	61,8 %	/	62,7 %	/
Raucherstatus						
- Nie-Raucher:innen	0 %	/	4,1 %	/	3,3 %	/
- Ex-Raucher:innen	86,7 %	/	83,7 %	/	84,3 %	/
- Aktive Raucher:innen	13,3 %	/	12,2 %	/	12,4 %	/
- Pack Years [Jahre]	35,07	20,95	43,30	26,33	41,6	25,47
AECOPD Gesamt [n]	11,67	12,01	5,04	7,83	6,37	9,17
AECOPD letztes Jahr [n]	2,73	2,29	1,12	1,44	1,44	1,76
GOLD- Stadium ²						
- GOLD II	10,0 %	/	27,6 %	/	24,2 %	/
- GOLD III	50,0 %	/	40,7 %	/	43,3 %	/
- GOLD IV	40,0 %	/	29,3 %	/	31,4 %	/
FEV1 Beginn PR [% pred.]	33,20	11,22	39,91	15,40	38,57	14,87
FEV1 Ende PR [% pred.]	31,75	10,23	40,13	15,31	38,64	14,86
LTOT	63,3 %	/	56,1 %	/	57,5 %	/
NIV	23,3 %	/	13,8 %	/	15,7 %	/

Zum Vergleich der EXACT- Scores über den Verlauf der PR wurden die Mittelwerte des Total Scores und der Domain Scores untersucht. Von den exazerbierten Patient:innen wurde ein Ausreißer von der Auswertung des Fragebogens ausgeschlossen. Dies ist darin begründet, dass die Person in der Beantwortung des Fragebogens durchweg keine

¹ Für Prozentangaben wurde keine Standardabweichung berechnet.

² fehlend: drei Fälle

Symptome angab, was mit der gleichzeitig unabhängig vom Fragebogen gestellten Diagnose einer AECOPD unplausibel ist.

Die Gruppe mit AECOPD während der PR hatte höhere Mittelwerte in allen EXACT-Scores. An den Tagen vor dem Exazerbationsereignis lässt sich ein Anstieg der Mittelwerte beobachten. Um herauszufinden, ob sich die täglich steigende Differenz des EXACT- Total- Scores im Vergleich der beiden Gruppen signifikant unterscheidet, wurden Mann- Whitney- U- Tests der Tage T-5 (fünf Tage vor Exazerbation) bis T1 (Exazerbationszeitpunkt) berechnet. Die untersuchten Gruppen unterschieden sich in ihrer Verteilung nicht voneinander, Kolmogorov-Smirnov $p > 0,05$. In der explorativen Datenanalyse ergaben sich für die Zeitpunkte T-4 bis T1 signifikante Unterschiede der Mediane der Gruppen. Die Ausgabe der Mann- Whitney- U- Tests ergab, dass sich die Gruppen an den Tagen T-4 bis T1 signifikant voneinander unterschieden, $p < 0,05$. Dabei wurde die asymptotische Signifikanz betrachtet, da die Stichprobengröße größer als 30 war (siehe Tabelle 2).

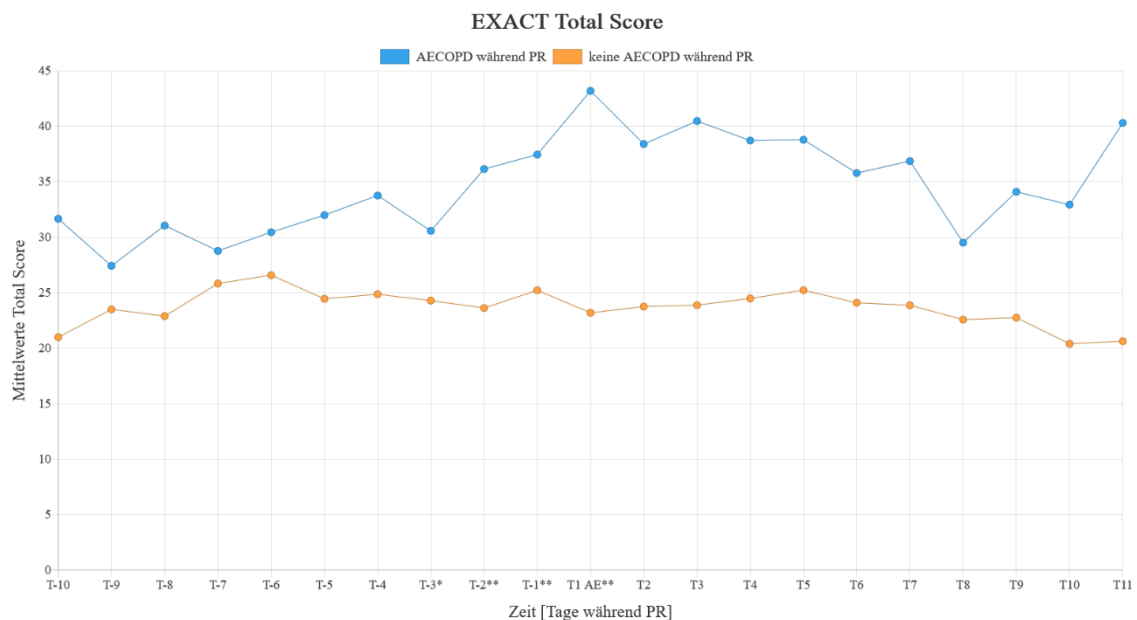


Abbildung 5: EXACT- Total Score im Laufe der PR³

Tabelle 2: Teststatistiken Mann- Whitney- U Total Score

	TS T-5	TS T-4	TS T-3	TS T-2	TS T-1	TS T1
Mann-Whitney-U-Test	879,500	767,500	797,000	781,500	847,000	662,500
Wilcoxon-W	5829,500	6020,500	6257,000	6241,500	6307,000	6227,500

³ * $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Z	-1,444	-2,105	-2,831	-3,180	-3,249	-4,145
Asymp. Sig. (2-seitig)	0,149	0,035	0,005	0,001	0,001	<0,001
Exakte Sig. (2-seitig)	0,150	0,035	0,004	0,001	<0,001	<0,001
Exakte Sig. (1-seitig)	0,075	0,017	0,002	<0,001	<0,001	<0,001
Punkt- Wahrscheinlichkeit	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Bonferroni-Holm- Korrektur	0,149	0,07	0,015	0,006	0,006	0,006

Gruppenvariable: AE während PR, TS = Total Score

Nach Korrektur der Alpha- Fehler- Akkumulation bei multiplen Tests nach Bonferroni-Holm (Holm 1979) lagen die p- Werte von T-3 bis T1 unter der Signifikanzgrenze, der Zeitpunkt T-4 wurde durch die Korrektur ausgeschlossen. Um die Effektstärke festzustellen, wurde Pearsons Korrelationskoeffizient r berechnet. Dieser lag an den Tagen T-5 bis T-1 unter 0,3 und somit in einem schwachen Bereich. Am Zeitpunkt T1, am Tag der Exazerbation ergab sich $r = 0,36$, und somit eine mittelstarke Effektstärke (Fritz et al. 2012).

In Abbildung 5 sind die Mittelwerte des Total Scores aufgetragen. Durch die Anordnung der Daten nimmt die Anzahl der untersuchten Patient:innen ab, je weiter der Zeitpunkt vom Exazerbationstag T1 entfernt liegt. Daher umfasst an T1 $n = 132$, an T-10 ist $n = 52$ und an T11 ist $n = 46$. Es konnten für den Zeitraum von T-10 bis T11 insgesamt 2254 Tagebücher ausgewertet werden. Davon wurden 64 nicht oder nur unvollständig ausgefüllt, sodass die Berechnung der EXACT- Scores nicht möglich war, dies entspricht 2,8 %.

Das gleiche Vorgehen wurde für die Unterscores des EXACT- Fragebogens gewählt, die Berechnung wurde entsprechend den oben genannten Vorgehensweisen durchgeführt. Für den Breathlessness- Score ergab der Mann- Whitney- U- Test signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen für die Tage T-3 bis T1, auch nach Adjustierung des Alpha- Fehlers, $p < 0,05$ (Holm 1979, siehe Tabelle 3). Dabei unterschied sich ebenfalls die Verteilung der Scores der beiden Gruppen nicht signifikant voneinander, Kolmogorov-Smirnov $p > 0,05$. In der explorativen Datenanalyse ergaben sich signifikant unterschiedliche Mediane der Gruppen, ausgenommen Tag T-4. Der Pearson- Korrelationskoeffizient lag für die Tage T-1 und T1 bei einer mittleren Effektstärke ($r(T-1) = 0,33$, $r(T1) = 0,35$), für die Tage zuvor war die Effektstärke schwach, $r < 0,3$ (Fritz et al. 2012).

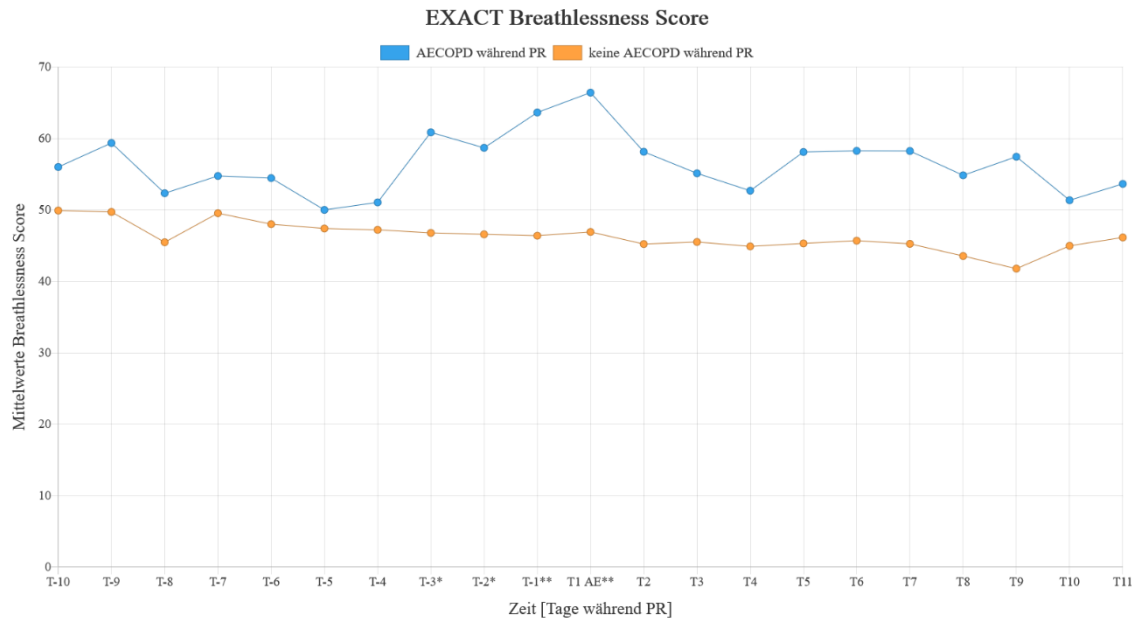


Abbildung 6: EXACT Breathlessness Score im Laufe der PR⁴

Tabelle 3: Teststatistiken Mann-Whitney-U Breathlessness Score

	Breath T-5	Breath T-4	Breath T-3	Breath T-2	Breath T-1	Breath T1
Mann-Whitney-U-Test	751,000	754,000	541,000	757,000	674,500	485,500
Wilcoxon-W	5216,000	5219,000	4912,000	5608,000	5427,500	5336,500
Z	-0,394	-0,732	-2,664	-2,708	-3,642	-3,802
Asymp. Sig. (2-seitig)	0,693	0,464	0,008	0,007	<0,001	<0,001
Exakte Sig. (2-seitig)	0,697	0,468	0,007	0,006	<0,001	<0,001
Exakte Sig. (1-seitig)	0,349	0,234	0,004	0,003	<0,001	<0,001
Punkt-Wahrscheinlichkeit	0,002	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000
Bonferroni-Holm-Korrektur	0,928	0,928	0,028	0,028	0,006	0,006

Gruppenvariable: AE während PR, Breath= Breathlessness Score

Die Analyse des Chest- Scores ergab nach Alpha- Fehler- Korrektur einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen für T-4 bis T1, $p < 0,05$ (Holm 1979, siehe Tabelle 4). Nach Kolmogorov- Smirnov lag eine Normalverteilung vor, $p > 0,05$. Die Mediane der Gruppen unterschieden sich von T-5 bis T1 signifikant. Für den Chest- Score lag Pearsons Korrelationskoeffizient für die Tage T-3 ($r = 0,3$), T-1 ($r = 0,35$) und T1 ($r = 0,42$) in

⁴ * $p < 0,05$

** $p < 0,01$

einem mittelstarken Bereich, an den anderen Tagen war die Effektstärke schwach, $r < 0,3$ (Fritz et al. 2012).

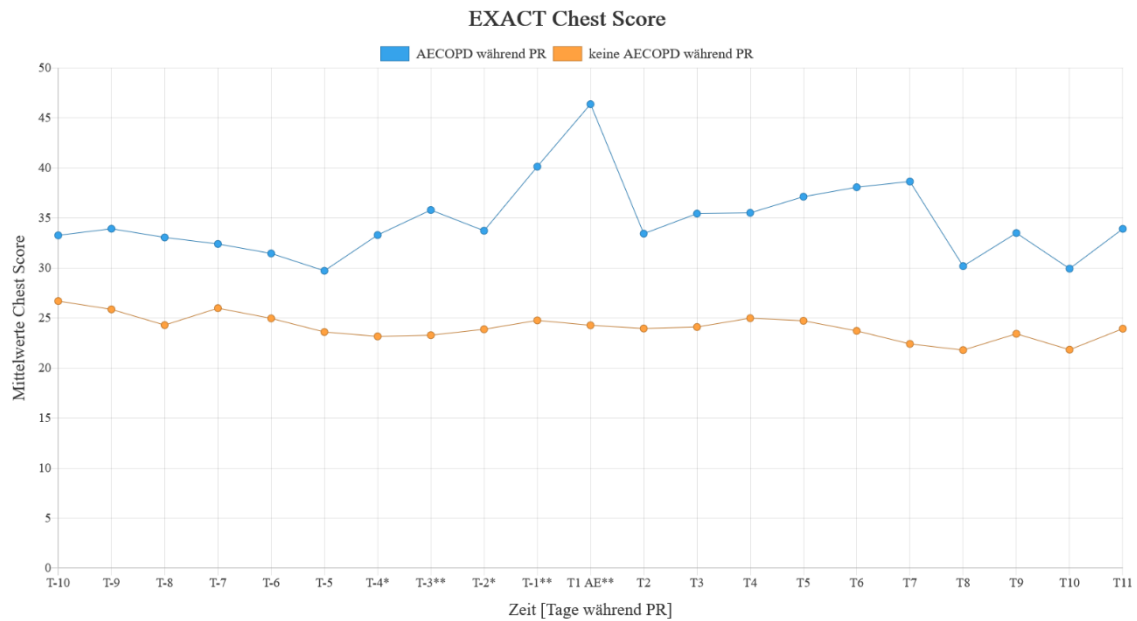


Abbildung 7: EXACT Chest-Score im Laufe der PR⁵

Tabelle 4: Teststatistiken Mann-Whitney-U Chest-Score

	Chest T-5	Chest T-4	Chest T-3	Chest T-2	Chest T-1	Chest T1
Mann-Whitney-U-Test	830,500	735,500	678,500	875,000	706,000	502,000
Wilcoxon-W	5681,500	5886,500	5728,500	6335,000	5959,000	5858,000
Z	-1,401	-2,518	-3,342	-2,561	-3,922	-4,768
Asymp. Sig. (2-seitig)	0,161	0,012	<0,001	0,010	<0,001	<0,001
Exakte Sig. (2-seitig)	0,163	0,011	<0,001	0,010	<0,001	<0,001
Exakte Sig. (1-seitig)	0,081	0,006	<0,001	0,005	<0,001	<0,001
Punkt-Wahrscheinlichkeit	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Bonferroni-Holm-Korrektur	0,161	0,03	0,006	0,03	0,006	0,006

Gruppenvariable: AE während PR, Chest= Chest Score

Abschließend ergab der Cough and Sputum- Score einen signifikanten Unterschied für T-3 bis T1 nach Alpha- Korrektur, $p < 0,05$ (Holm 1979, siehe Tabelle 5). Die Gruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander, Kolmogorov- Smirnov $p > 0,05$. Die Mediane der Score- Werte unterschieden sich von T-3 bis T1 signifikant voneinander.

⁵ * $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Auch hier lag Pearsons Korrelationskoeffizient an T-1 ($r = 0,34$) und T1 ($r = 0,43$) im mittelstarken Bereich (Fritz et al. 2012).

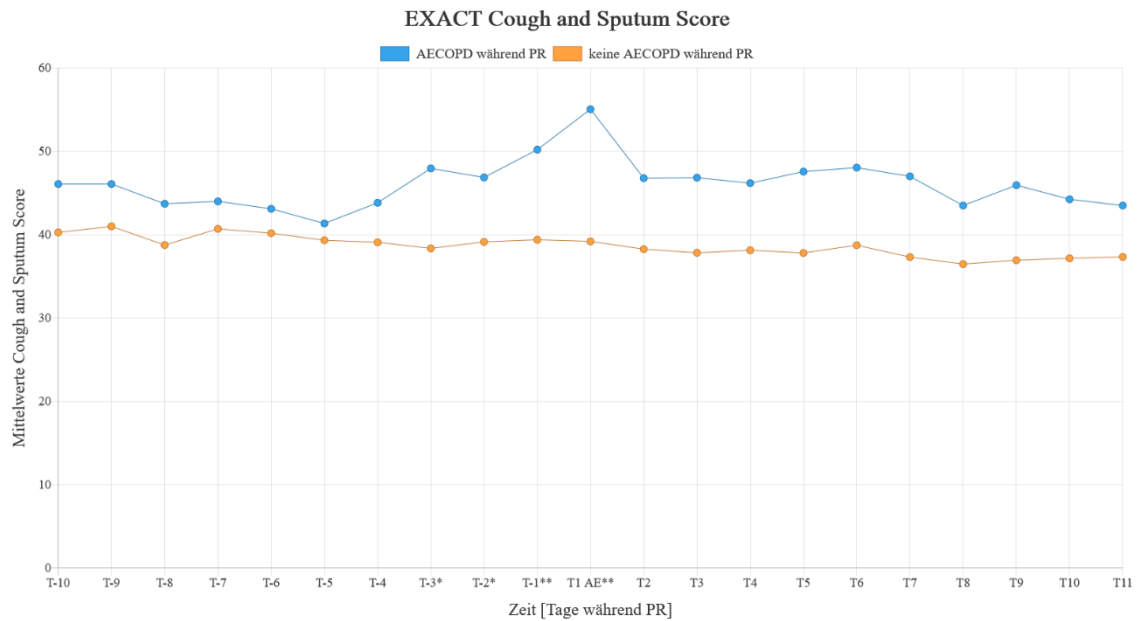


Abbildung 8: EXACT Cough and Sputum Score im Laufe der PR⁶

Tabelle 5: Teststatistiken Mann-Whitney-U Cough and Sputum Score

	CS T-5	CS T-4	CS T-3	CS T-2	CS T-1	CS T1
Mann-Whitney-U-Test	643,500	573,500	460,000	635,000	568,500	324,500
Wilcoxon-W	4829,500	4668,500	4738,000	5195,000	4939,500	4695,500
Z	-0,739	-1,634	-2,976	-2,862	-3,698	-4,558
Asymp. Sig. (2-seitig)	0,460	0,102	0,003	0,004	<0,001	<0,001
Exakte Sig. (2-seitig)	0,465	0,103	0,002	0,004	<0,001	<0,001
Exakte Sig. (1-seitig)	0,232	0,052	0,001	0,002	<0,001	<0,001
Punkt-Wahrscheinlichkeit	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Bonferroni-Holm-Korrektur	0,46	0,204	0,012	0,012	0,006	0,006

Gruppenvariable: AE während PR, CS= Cough and Sputum Score

Zusammenfassend ergaben Mann-Whitney-U-Tests für alle Scores des EXACT-Fragebogens signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe mit Exazerbation und der Gruppe ohne Exazerbation in den drei Tagen vor dem Exazerbationstag. Für den Chest-Score traf dies bereits vier Tage vor Exazerbation zu. Da sich die Verteilung der Gruppen in allen Scores nicht signifikant unterschied, Kolmogorov-Smirnov $p > 0,05$, wurde für

⁶ * $p < 0,05$

** $p < 0,01$

alle Scores und Messzeitpunkte eine explorative Datenanalyse erhoben. Darin lagen die Mittelwerte der Score bei der Gruppe mit Exazerbation höher als bei der Kontrollgruppe. Auch die Mediane unterschieden sich, Ausnahmen sind in den obigen Ausführungen zu den jeweiligen Scores beschrieben. Die Ergebnisse wiesen eine geringe bis mittlere Effektstärke auf. Bei Betrachtung des Total Scores liegt nur der Korrelationskoeffizient des Exazerbationszeitpunktes T1 bei $r = 0,36$ und somit bei einer mittleren Effektstärke. Für die Unterscores trifft dies auf T-1 und T1 zu, für den Chest- Score zusätzlich für Zeitpunkt T-3.

Da aus den aufgeführten Graphiken hervorgeht, dass sich die EXACT- Mittelwerte zwischen den Gruppen über den betrachteten Zeitraum unterscheiden, wurden die ersten und letzten Total Score- Mittelwerte die für die PR vorlagen mit unabhängigen t- Tests verglichen. Der Mittelwert des Total Scores lag bei Patient:innen die während der PR eine Exazerbation hatten zu Beginn im Durchschnitt 13,7 Punkte höher (siehe Abbildung 9). Hier ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (95 % Konfidenzintervall (KI) [3,57, 23,82]), $t(37,31) = 2,74$, $p = 0,005$. Dafür wurde aufgrund fehlender Varianzhomogenität der Welch- Test zur Interpretation herangezogen, siehe Tabelle 6. Am Ende der PR bestand ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Nun lag der Score der Exazerbationsgruppe im Mittelwert 9,9 Punkte höher (95 % KI [2,02, 17,85]) $t(136) = 2,48$, $p = 0,007$. Die Boxplots in Abbildung 9 zeigen die ersten und letzten Total Scores der beiden Gruppen. In der Graphik enthalten sind auch Ausreißer, diese sind mit Punktmarkierung und ihrer Studien- Fallnummer gekennzeichnet. Sie wurden nicht von der Analyse ausgeschlossen, da es sich dabei um echte Ausreißer durch die Variabilität der EXACT- Scores handelt und nicht um einen Messfehler oder falsch angewandtes Verfahren.

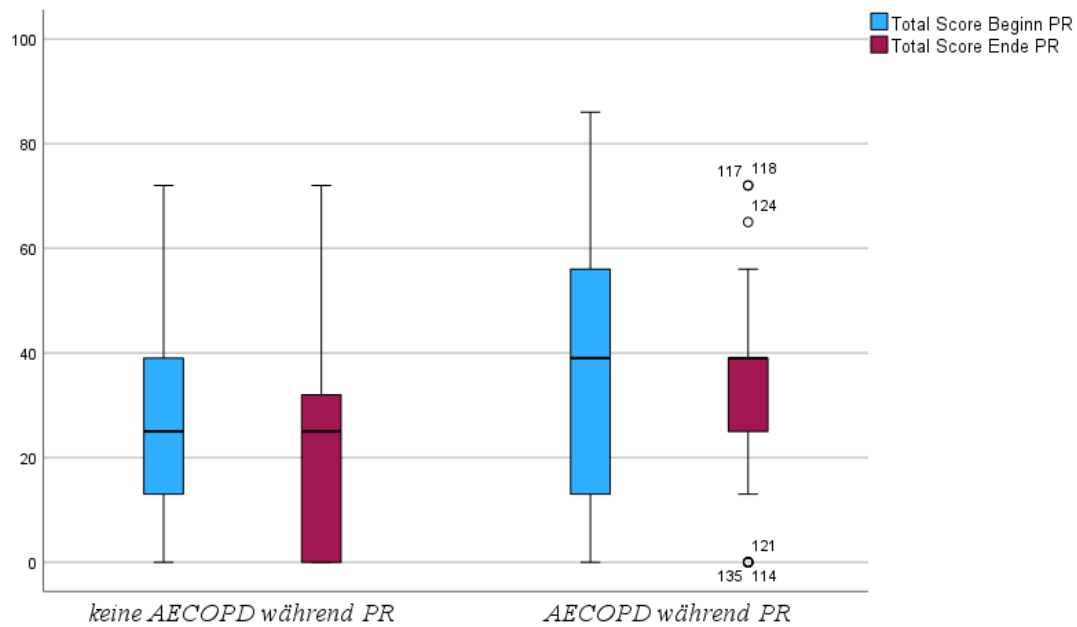


Abbildung 9: EXACT Total Score Beginn/Ende PR

Tabelle 6: Teststatistiken EXACT Total Score Beginn/Ende PR

		Levene-Test der Varianzgleichheit		t-Test für die Mittelwertgleichheit							
		F	Sig.	T	df	Signifikanz		Mittlere Differenz	Differenz für Standardfehler	95% Konfidenzintervall der Differenz	
						Einseitiges p	Zweiseitiges p			Unterer Wert	Oberer Wert
Total Score Beginn PR	Varianzen sind gleich	9,497	0,002	3,333	136	<0,001	0,001	13,696	4,109	5,570	21,822
	Varianzen sind nicht gleich			2,740	37,305	0,005	0,009	13,696	4,998	3,572	23,821
Total Score Ende PR	Varianzen sind gleich	0,372	0,543	2,481	136	0,007	0,014	9,931	4,003	2,015	17,848
	Varianzen sind nicht gleich			2,373	43,752	0,011	0,022	9,931	4,185	1,497	18,366

Um zu untersuchen, ob sich der Score bei den Studienteilnehmer:innen im Laufe der PR verbesserte, wurden die jeweils ersten und letzten Total Scores mit abhängigen t- Tests verglichen. Bei Betrachtung des gesamten Patient:innenkollektivs ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Total Score- Werten zu Beginn und Ende der PR, $t(137) = -1,243$, $p = 0,108$. Auch bei Berechnung des t- Tests nach Aufteilung in die Gruppen mit und ohne AECOPD während der PR ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Score- Werten des ersten und letzten Tages: Bei den nicht exazerbierten Patient:innen ergab der t- Test $t(107) = -0,62$, $p = 0,268$, für die Patient:innen mit Exazerbation $t(29) = -1,318$, $p = 0,099$. Auch ein t- Test zwischen den Total Scores zu

Beginn und Ende der PR von Patient:innen mit einer FEV1>50 % ergab keine signifikante Verbesserung, $t(33) = -0,852$, $p = 0,20$.

Eine ANOVA mit Messwiederholung über die PR hinweg ergab ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen Beginn und Ende in den Total Scores, weder bei der Untersuchung 16 aufeinanderfolgender Tage, $F(8,56, 556,43) = 0,63$, $p = 0,76$ noch bei der einzelnen Betrachtung von Tagen über den Verlauf der PR verteilt, $F(3,71, 315,13) = 0,201$, $p = 0,93$. Auch bei getrennter Betrachtung der beiden Gruppen ließ sich keine signifikante Verbesserung des Scores nachweisen. Für die Gruppe ohne Exazerbation lag $F(1,95, 132,25) = 2,816$, $p = 0,065$ und die Gruppe mit Exazerbation $F(1,25, 24,89) = 0,998$, $p = 0,346$ vor.

Es gab weitere Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Der mittlere prozentuale FEV1-Wert zu Beginn der Rehabilitation lag bei den Patient:innen ohne Exazerbation während der PR bei 39,9 %, bei der Gruppe mit Exazerbation bei 33,2 %, . Es gab einen signifikanten Unterschied zwischen dem Lungenfunktionswert der Gruppen, dabei war die durchschnittliche FEV1 bei der Gruppe mit AECOPD 6,7 % niedriger (95 %-KI [1,74, 11,68], $t = 59,5$, $p = 0,005$). Bei Betrachtung der Werte am Ende der Rehabilitation gehen die Gruppen weiter auseinander. Die mittlere FEV1 lag bei der Gruppe ohne Exazerbation bei 40,1 %, bei AE während der PR lag der Mittelwert bei 31,1 %. Auch dabei handelt es sich um einen signifikanten Unterschied, wobei die Einsekundenkapazität bei den exazerbierten Patient:innen im Mittel 8,4 % niedriger ist (95 %-KI [3,3, 13,5], $t = 48,3$, $p = 0,001$).

Abbildung 10 zeigt die Verteilung der funktionellen GOLD- Stadien bei den untersuchten

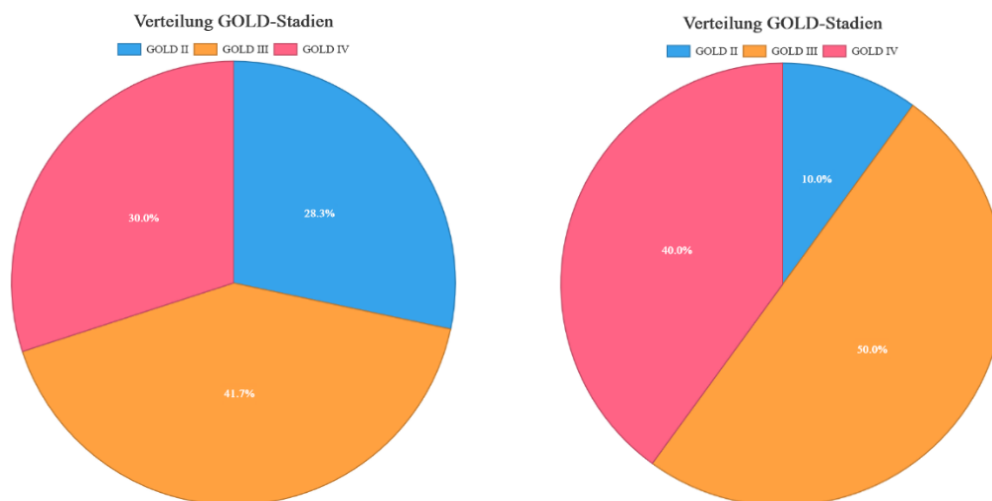


Abbildung 10: GOLD-Stadien, Gruppe ohne AECOPD (links) und mit AECOPD während PR (rechts)

Gruppen, basierend auf den FEV1- Werten zu Beginn der PR. In Abbildung 11 sind die durchschnittlichen FEV1- Werte zu Beginn und am Ende der PR der beiden Gruppen als Boxplots dargestellt, Tabelle 7 zeigt die Teststatistik.

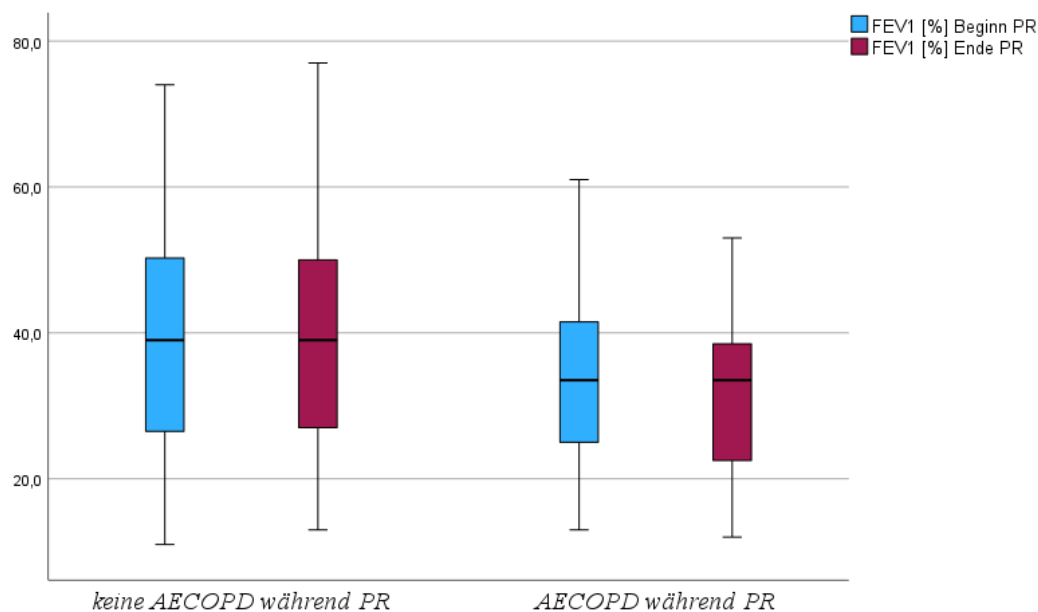


Abbildung 11: Durchschnittliche FEV1 Beginn und Ende der PR

Tabelle 7: Teststatistiken FEV1 Beginn/Ende PR

		Levene-Test der Varianzgleichheit		t-Test für die Mittelwertgleichheit							
		F	Sig.	T	df	Signifikanz		Mittlere Differenz	Differenz für Standardfehler	95% Konfidenzintervall der Differenz	
						Einseitiges p	Zweiseitiges p			Unterer Wert	Oberer Wert
FEV1 Beginn PR	Varianzen sind gleich	5,151	,025	2,239	148	,013	,027	6,7067	2,9955	,7872	12,6262
	Varianzen sind nicht gleich			2,699	59,510	,005	,009	6,7067	2,4849	1,7353	11,6781
FEV1 Ende PR	Varianzen sind gleich	5,931	,016	2,555	133	,006	,012	8,376	3,278	1,892	14,860
	Varianzen sind nicht gleich			3,292	48,321	<,001	,002	8,376	2,544	3,262	13,490

Um zu überprüfen, wie groß die Schnittmenge zwischen symptomatischen Exazerbationen nach EXACT- Definition und klinisch gestellter Diagnose einer AECOPD ist, wurden für die Patient:innen ihre individuellen Baseline- Scores erhoben. Diese werden aus vier bis sieben Total Scores berechnet, welche die Patient:innen bei stabilem Krankheitsverlauf ohne AECOPD angegeben haben. Laut Handbuch der EXACT- PRO- Initiative liegt eine symptomatische Exazerbation vor, wenn der Total Score an drei aufeinanderfolgenden Tagen den Baseline Score um neun Punkte übersteigt bzw. an zwei aufeinanderfolgenden Tagen um 12 Punkte (EXACT-PRO Initiative 2016).

Bei der Gruppe der Patient:innen mit Exazerbation während der PR lag durch die Diagnose ein festgelegter Zeitpunkt zum Vergleich vor. Hier konnte ein Anstieg des Total Scores am Zeitpunkt T1 mit dem Baseline- Score verglichen werden, um zu überprüfen, ob die definierten Grenzwerte erreicht wurden. Dies trifft bei sechs der 30 Patient:innen zu, d.h. bei 20,0 % der Fälle. Bei der Gruppe ohne AE wurde über die gesamte PR betrachtet, ob die vorgegebene Grenze überschritten wurde. Dies war bei 32 von 107 Patient:innen der Fall, also bei 29,9 %. Das Kriterium konnte nicht beurteilt werden, wenn Fragebögen lückenhaft ausgefüllt wurden oder nicht genug Daten zur Erhebung des Baseline- Scores vorlagen. Dies war bei zehn Patient:innen der Fall, davon waren neun Personen in der Gruppe mit AECOPD und eine Person in der Kontrollgruppe.

Um zu ermitteln, ob eine Verschlechterung der FEV1 vorlag, wenn das Exazerbationskriterium nach EXACT- Definition zutraf, wurde ein t- Test für unabhängige Stichproben gerechnet, um die FEV1- Mittelwerte zu Beginn und zum Ende der PR zu vergleichen. In diesem Fall diente als Gruppierungsvariable die EXACT- basierte Exazerbationsdefinition, nicht die klinische. Dabei ergab sich keine signifikante Verschlechterung der FEV1- Werte basierend auf dem Exazerbationskriterium des Fragebogens, $t(120) = -0,241$, $p = 0,405$. Die Gruppe mit EXACT- AE hatte zu Beginn eine durchschnittliche FEV1 von 41,0 % und in der Abschlussmessung 40,0 %, die Gruppe ohne EXACT- AE lag zunächst bei 38,3 % und am Ende der PR bei 39,3 %.

Ein weiterer untersuchter Gruppenunterschied ist der Risikofaktor der Exazerbationshistorie. Im Folgenden wird wieder die klinisch diagnostizierte AECOPD als Gruppierungsvariable genutzt. Hierfür wurden ungepaarte t -Tests berechnet, zum Vergleich der Exazerbationshäufigkeit im vorangegangenen Jahr und der gesamten Anzahl. Aufgrund extremer, abweichender Werte wurden drei Patient:innen von der Analyse ausgeschlossen. Die Anzahl war in beiden Gruppen gemäß Shapiro- Wilk- Test nicht normalverteilt (Gruppe mit Exazerbation $p = 0,004$, Gruppe ohne Exazerbation $p < 0,001$). Es ergab sich eine durchschnittlich höhere Exazerbationsrate im vorhergehenden Jahr bei den Patient:innen die auch während der PR ein solches Ereignis hatten (MW = 2,57, SD = 2,28) als bei Patient:innen bei denen dies nicht der Fall war (MW = 1,08, SD = 1,38), siehe Abbildung 12. Der ungepaarte t- Test ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen, wobei die Patient:innen der Gruppe mit Exazerbation durchschnittlich 1,49 mehr Exazerbationen im vergangenen Jahr hatten, 95 %-KI [0,57, 2,4], $t(31,76) = 3,31$, $p = 0,01$, $d = 0,937$.

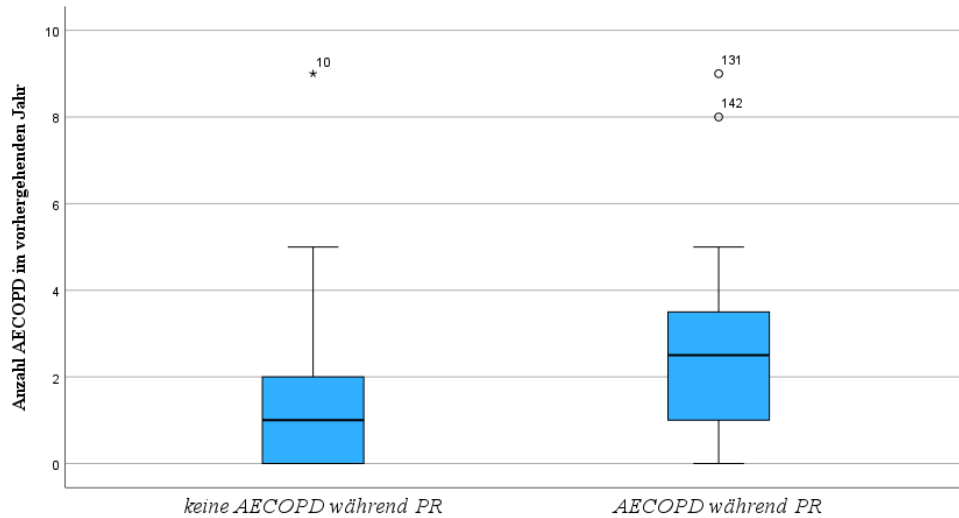


Abbildung 12: Anzahl akuter Exazerbationen im vorhergehenden Jahr

Das gleiche Verfahren wurde gewählt, um die gesamte Anzahl an Exazerbationen in der Vorgeschichte der Patient:innen zu betrachten. Auch hier lag keine Normalverteilung nach Shapiro- Wilk- Test vor (Patient:innen mit AE während PR $p = 0,009$, Patient:innen ohne AE während PR $p < 0,001$). Die durchschnittliche Anzahl an Exazerbationen lag bei der Gruppe mit Exazerbation während der PR (MW = 9,29, SD = 8,06) höher als bei der Gruppe ohne Exazerbation während der PR (MW = 4,58, SD = 6,0), siehe Abbildung 13. Dies ergab einen signifikanten Unterschied, bei aufgetretener AE während der PR lagen durchschnittlich 4,71 mehr AE in der Vergangenheit vor (95 % KI [1,42, 8,0], $t(34,38) = 2,91$, $p = 0,003$, $d = 0,731$).

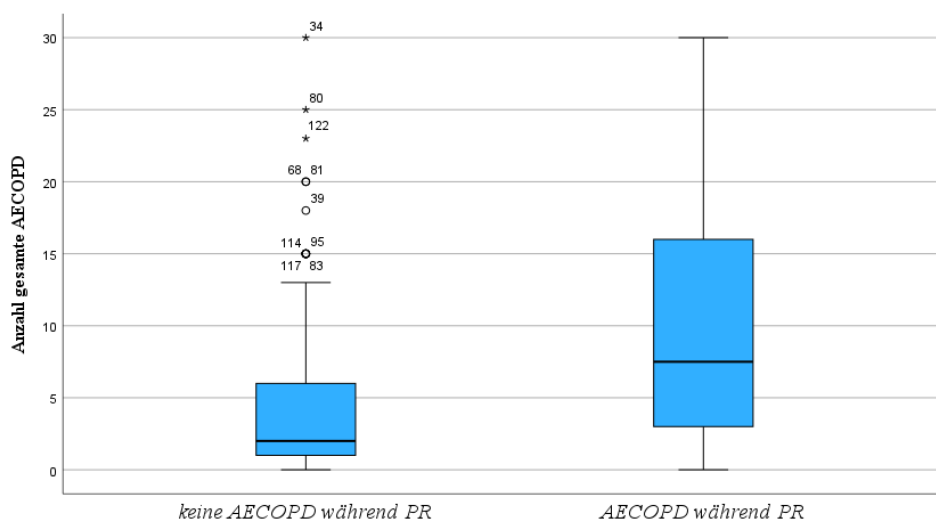


Abbildung 13: Gesamte Anzahl akuter Exazerbationen

Es wurde für beiden Variablen aufgrund fehlender Varianzhomogenität der Welch- Test zur Interpretation herangezogen. In Abbildung 12 und Abbildung 13 sind Ausreißer mit einer Markierung und ihrer Studien- Fallnummer erkennbar, welche nicht von der Berechnung ausgeschlossen wurden. Diese wurden als echte Ausreißer behandelt, da die Patient:innen breit gestreute Angaben zur Anzahl ihrer vergangenen Exazerbationen machten. In den Abbildungen sind leichte Ausreißer mit Punkten markiert, deren Werte mehr als das 1,5- Fache des Interquartilsabstandes vom oberen Quartil entfernt liegen. Extreme Ausreißer, mit einem Stern markiert, liegen über ein 3- Faches vom oberen Quartil entfernt. Die Teststatistiken sind in Tabelle 8 aufgeführt.

Tabelle 8: Teststatistiken Anzahl akuter Exazerbationen

		Levene-Test der Varianzgleichheit		t-Test für die Mittelwertgleichheit							
		F	Sig.	T	df	Signifikanz		Mittlere Differenz	Differenz für Standardfehler	95% Konfidenzintervall der Differenz	
						Einseitiges p	Zweiseitiges p			Unterer Wert	Oberer Wert
Anzahl AE	Varianzen gleich	6,332	0,013	3,481	145	<0,001	<0,001	4,706	1,352	2,034	7,378
Gesamt	Varianzen nicht gleich			2,906	34,377	0,003	0,006	4,706	1,619	1,416	7,996
Anzahl AE vorheriges Jahr	Varianzen gleich	10,831	0,001	4,466	146	<0,001	<0,001	1,488	0,333	0,830	2,147
	Varianzen nicht gleich			3,309	31,755	0,001	0,002	1,488	0,450	0,572	2,404

Zusätzlich wurde für beide Variablen ein Chi- Quadrat- Test durchgeführt. An den Boxplots ist bereits erkennbar, dass die Anzahl der Exazerbationen in der Vorgeschichte breit gestreut ist, daher liegen mehrere Zellohäufigkeiten <5 in den Gruppen vor. Es lag ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer AECOPD während der PR und den beiden Variablen vor, sowohl der Exazerbationsrate im vergangenen Jahr ($\chi^2(7) = 25,56$, $p < 0,001$, $\phi < 0,001$) als auch aller Exazerbationen in der Patient:innenhistorie ($\chi^2(18) = 28,93$, $p = 0,049$, $\phi = 0,049$).

Um die Abhängigkeit von kategorialen Variablen zu ermitteln, wurden Chi- Quadrat- Tests berechnet, zunächst für den Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Exazerbation während der PR und dem Geschlecht der Patient:innen. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen den beiden Variablen festgestellt werden ($\chi^2(1) = 0,25$, $p = 0,62$, $\phi = 0,62$). Da bei der Berechnung des Chi- Quadrat- Tests eine Zellohäufigkeit im Datensatz unter fünf lag, wurde der exakte Test nach Fisher interpretiert. Auch hier findet sich keine Signifikanz, das zweiseitige $p = 0,68$, somit lässt sich keine

Abhängigkeit der Variablen nachweisen. Ebenso konnte ein Chi- Quadrat- Test mit Untersuchung des Raucherstatus und des Auftretens einer Exazerbation während der PR keinen signifikanten Zusammenhang nachweisen ($\chi^2(2) = 1,27$, $p = 0,53$, $\phi = 0,53$).

Eine andere Fragestellung dieser Dissertation sind geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich der Risikofaktoren für akute Exazerbationen des Studienkollektivs. Von den 156 rekrutierten Patient:innen handelte es sich bei 63 % um männliche Studienteilnehmer:innen und 37 % weibliche Teilnehmer:innen. Für die Berechnung von Gruppenunterschieden zwischen den Geschlechtern bezüglich der Exazerbationshistorie, der kumulativen Pack Years bei (Ex-) Raucher:innen, dem Grad der Atemwegsobstruktion und des Alters wurden t- Tests für unabhängige Stichproben berechnet. Bezüglich der Exazerbationshistorie wurde dies für die gesamte Anzahl aller AE- Ereignisse sowie die AE- Ereignisse im vorangegangenen Jahr ermittelt. Dafür wurden an dieser Stelle drei Ausreißer aufgrund extremer Werte von der Analyse ausgeschlossen, zwei männliche Teilnehmer:innen und eine weibliche Teilnehmer:in. Die Exazerbationshäufigkeit lag bei den weiblichen Patient:innen im Mittelwert höher, jedoch gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Gesamtzahl an Exazerbationen, $t(145) = - 1,53$, $p = 0,127$, und bei den Exazerbationen im vorhergehenden Jahr, $t(145) = - 0,86$, $p = 0,391$. Hinsichtlich der durchschnittlichen Anzahl an Pack Years der (Ex-) Raucher:innen gab es ebenfalls keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede, $t(143) = 0,24$, $p = 0,811$. Die Mittelwerte der weiblichen Teilnehmer:innen (MW = 34,28) verglichen mit den männlichen Teilnehmer:innen (MW = 34,78) unterschieden sich kaum.

Der Grad der Atemwegsobstruktion, d.h. die durchschnittliche FEV1, lag bei den weiblichen Patient:innen niedriger (MW = 37,2 %) als bei den männlichen (MW = 39,4 %), jedoch ohne signifikanten Unterschied, $t(148) = 0,866$, $p = 0,388$. Auch hinsichtlich des Alters gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern, $t(149) = - 0,754$, $p = 0,452$, im Durchschnitt waren die weiblichen Patient:innen älter (MW = 69,0) als die männlichen (MW = 67,9). Ein Chi- Quadrat- Test zwischen den Variablen Geschlecht und Raucherstatus wurde durchgeführt, dabei ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den beiden Variablen nachweisen, $\chi^2(2) = 0,018$, $p = 0,99$, $\phi = 0,99$.

6 Diskussion

6.1 Höhe der EXACT- Scores

Bei Betrachtung der EXACT- Scores ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Patient:innengruppen. Die Patient:innen, die während der PR von Exazerbationen betroffen waren, hatten schon von Beginn an höhere Total- Score- Werte. Die Mittelwerte des ersten und letzten ausgefüllten Tagebuchs lagen bei den Patient:innen mit akuter Exazerbation signifikant höher. Somit liegt ein Zusammenhang zwischen einem hohen EXACT- Total- Score, also starker Symptomschwere, und dem Exazerbationsrisiko nahe. Auch im gesamten Verlauf der PR liegt der Mittelwert bei der Gruppe mit AE höher, in Abbildung 5 schneiden sich die Kurven nicht. Auf die Höhe der untergeordneten Symptomscores trifft das ebenfalls zu. In einer Studie von Leidy et al. wurden bei Patient:innen mit AECOPD und Patient:innen in stabilem Krankheitsverlauf bereits signifikant unterschiedliche Mittelwerte des EXACT- Total- Scores beschrieben. Anhand der Höhe des Scores konnten akut exazerbierte Patient:innen differenziert werden, damit stimmen die Ergebnisse der PACE- Studie überein (Leidy et al. 2011). Mackay et al. beschrieben weiterhin einen Zusammenhang zwischen höheren EXACT- Scores und höherem COPD- Stadium. Auch das findet sich in den hier berechneten Ergebnissen wieder, da die durchschnittlichen FEV1- Werte der beiden Gruppen signifikant unterschiedlich waren, sowohl zu Beginn als auch am Ende der PR (Mackay et al. 2014). Aufgrund der kleinen Fallzahl in der Gruppe der Patient:innen mit Exazerbation wurde in dieser Arbeit keine Subgruppenanalyse mit Aufteilung nach COPD- Stadien durchgeführt. Abbildung 10 zeigt die Häufigkeit der funktionellen COPD- Stadien in den beiden Gruppen. Hier ist auffällig, dass bei der Gruppe ohne AECOPD während der PR ein ausgewogenes Verhältnis der Stadien bestand, bei der Gruppe mit exazerbierten Patient:innen hingegen, lag deutlich häufiger ein hohes Krankheitsstadium vor. Insgesamt 90 % der Fälle in der AECOPD- Gruppe hatten eine COPD Stadium III oder IV, welche nach der anerkannten Klassifikation einer hohen Risikogruppe zuzuordnen sind. Dies hebt den Zusammenhang zwischen hohem EXACT- Score, hohem COPD- Stadium und dem Exazerbationsrisiko hervor und untermauert außerdem die Relevanz dieser charakteristischen Risikofaktoren.

6.2 EXACT- definierte Exazerbationen

Die Unterschiede zwischen HCU- Exazerbationen und symptomatischen Exazerbationen sind unter 3.1.7.2 und 3.2 bereits genauer erklärt worden. Die symptomatischen AE wurden zur Ergänzung vorgeschlagen, weil die HCU- Definition einige Nachteile aufweist. Zusammenfassend können viele Gründe vorliegen, die Patient:innen dazu bewegen, sich bei ihren Behandler:innen vorzustellen oder nicht, z.B. die Erreichbarkeit der Ärzt:innenpraxen, Angst zur Last zu fallen, Versorgung durch Angehörige oder die generelle Wahrnehmung ihrer Krankheitssymptome (Mackay et al. 2018; Scioscia et al. 2017). Unter anderem bei kardialen Komorbiditäten oder Thrombembolien können Symptome schwer differenziert werden, psychiatrische Begleit- und Folgeerkrankungen können die pneumologischen Symptome verstärken. All das kann zum Über- oder Unterschätzen der Symptomatik führen (Mackay et al. 2018; Pooler und Beech 2014). Aus diesem Grund setzen sich Forschende mit symptomatischen Exazerbationen auseinander, welche nicht anhand der Nutzung von Versorgungseinrichtungen gemessen werden.

Die Herausgeber:innen des EXACT- Fragebogens definieren eine symptomatische Exazerbation als Anstieg des Total Scores um mehr als neun Punkte in drei aufeinander folgenden Tagen oder mehr als 12 Punkte in zwei aufeinander folgenden Tagen, jeweils abweichend vom Baseline- Score. Der Baseline- Score einer Person wird aus vier bis sieben Scores bei stabilem Krankheitsverlauf berechnet. Nach Vergleich der Baseline- Scores der exazerbierten Patient:innen mit dem bekannten Exazerbationszeitpunkt, erfüllten nur sechs von 30 Patient:innen, entsprechend 20,0 %, die Kriterien des Fragebogens. Umgekehrt würde der Fragebogen bei 29,9 % der Patient:innen ohne klinisch gestellte Diagnose einer AECOPD belegen, dass eine symptomatische Exazerbation vorlag. Bei den Patient:innen mit AECOPD während der PR ist es aufgrund des Diagnosezeitpunkts möglich, den Baseline- Score mit spezifischen Scorewerten zu vergleichen, bei der Gruppe ohne AE wurden alle erhobenen EXACT- Daten mit der Baseline verglichen.

Wenn die Fragebögen lückenhaft ausgefüllt wurden, konnte in einigen Fällen kein Baseline- Score erhoben werden und daher das Kriterium nicht überprüft werden. Außerdem gab es Fälle, bei denen nicht genug Scores zur Berechnung eines Baseline- Scores vorlagen, bevor es während der PR zur Exazerbation kam. Auch dann ist die Beurteilung des Exazerbationskriteriums nicht möglich.

Dies war bei zehn Patient:innen der Fall, von denen die Mehrheit (neun Patient:innen) zur Exazerbationsgruppe gehörten. Die Schnittmenge zwischen den vom EXACT erkannten symptomatischen Exazerbationen und der von Ärzt:innen gestellten Diagnose ist gering. Hierin stimmen die Ergebnisse der PACE- Studie mit der vorliegenden Literatur überein. Mackay et al. untersuchten in ihrer Studie die Überschneidung der von Ärzt:innen diagnostizierten AECOPD- Events und der symptom-basierten Events die in Symptomtagebüchern sowie dem EXACT- Fragebogen festgestellt wurden. Dabei lag bei nur einem Drittel der HCU- Exazerbationen das Kriterium der EXACT- basierten AECOPD vor (Mackay et al. 2014). Auch in einer späteren Studie von Mackay und Kolleg:innen fiel die Überschneidung gering aus. Hier wurden die Hälfte der HCU- Exazerbationen auch vom EXACT als solche verzeichnet und wiederum 26 % der EXACT- AE auch von medizinischem Personal bestätigt. Zugleich wurde beobachtet, dass es bei Patient:innen mit zahlreichen symptomatischen Exazerbationen (nach Definition der Autor:innen $>2,92$ Exazerbationen pro Jahr) zu einer schnelleren Abnahme der Lungenfunktionsparameter kam, als bei Patient:innen bei denen das weniger häufig der Fall war ($<2,92$ /Jahr). Zu vermuten ist also, dass dieser Sachverhalt den Unreported Events geschuldet ist, die das PRO aufzeichnete, die von Ärzt:innen hingegen nicht wahrgenommen und behandelt wurden. Bei HCU- basierten Exazerbationen, welche nicht von der symptom-basierten Definition verzeichnet wurden, fiel auf, dass bei den Betroffenen zu Beginn eine durchschnittlich niedrigere FEV1 vorlag und der EXACT- Score einen geringeren Anstieg nahm als die klinische Diagnose gestellt wurde. Dies kann daran liegen, dass Patient:innen in einem fortgeschrittenen Stadium der COPD zeitnah, d.h. bei einer geringeren Symptomverstärkung, medizinische Hilfe in Anspruch nehmen. In Zusammenschau der Studienergebnisse schlugen die Autor:innen eine Kombination aus HCU- und PRO- basierter Kriterien als Diagnosetool vor (Mackay et al. 2018).

Auch Jones und Kolleg:innen kamen zu einem ähnlichen Ergebnis beim Vergleich von klinisch gestellter AECOPD- Diagnose und EXACT- definierten AE. In ihrer Studie wurde ebenfalls ein Drittel der Exazerbationen auch vom EXACT- Fragebogen als solche erkannt, das Symptomtagebuch identifizierte allerdings mehr als doppelt so viele symptomatische AE wie HCU- Exazerbationen. Doch obwohl die Übereinstimmung gering war, beobachteten die Autor:innen, dass die Rekonvaleszenz bei nicht behandelter symptomatischer AECOPD länger dauerte, als bei den Reported Events. Die Rekonvaleszenz legten Jones et al. anhand des Score des Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) fest,

ein Einfluss auf die FEV1 konnte nicht ermittelt werden (Jones et al. 2014). Der SGRQ beinhaltet 50 Fragen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und wird häufig in Studien herangezogen, um Aktivität, Symptomatik und Empfinden des eigenen Gesundheitsstatus einzuordnen (Ringbaek et al. 2012).

In der PACE- Studie war die Überschneidung der symptomatischen und klinisch festgestellten Exazerbationen geringer als in den zitierten Studien von Jones und Mackay, hier wurden 20 % der HCU- Exazerbationen auch nach EXACT- Kriterien erkannt. Durch den Fragebogen wurden jedoch nicht so viele symptomatische Exazerbationen festgestellt, wie in den vergleichbaren Studien. Die Zahl der symptomatischen Exazerbationen (n = 38) war vergleichbar mit der Anzahl der klinischen Diagnosestellungen (n = 30). Der größte Teil der EXACT- Exazerbationen, findet sich allerdings in der Gruppe ohne klinisch gestellte AECOPD- Diagnose. Hier stellt sich die Frage, ob durch die EXACT- Scores relevante Exazerbationen aufgezeichnet werden und diese als Unreported Events nicht an Behandler:innen herangetragen wurden oder die Patient:innen stärkere Tagesschwankungen hatten, die vom Fragebogen fälschlicherweise als AECOPD erkannt wurden. Die Herausgeber:innen um Leidy argumentierten, dass die symptomatischen Exazerbationen eine komplementäre oder ergänzende Funktion zur HCU- basierten Definition einnehmen. Gründe für die geringe Überschneidung liegen von Patient:innen-Seite aus an Faktoren wie Zugang zu medizinischen Ressourcen, zeitlichen Einflüssen (z.B. Wochentage, Feiertage), Patient:innenschulung und dem individuellen Umgang mit der Erkrankung. Von Ärzt:innen werden basierend auf Komorbiditäten, Patient:innenvorgeschichte, eigener Erfahrung und sozialen Faktoren Entscheidungen über Therapien getroffen (Leidy et al. 2014). Da sich die PACE- Patient:innen hingegen in stationärer Behandlung befanden, fallen einige dieser Gründe weg. Während des Klinikaufenthalts war die Erreichbarkeit von medizinischem Fachpersonal vermutlich besser als im ambulanten Setting. Eine Abnahme der Lungenfunktion als Parameter für die symptomatische Verschlechterung ließ sich mit den vorliegenden Daten nicht nachweisen. In der genannten Studie, welche dies für EXACT- Exazerbationen belegte (Mackay et al. 2018), wurde wiederholte symptomatische AECOPD über einen längeren Zeitraum untersucht, nicht die Auswirkung eines einzelnen solchen Events im Zeitraum von drei Wochen. Ob es sich also bei symptomatischen Exazerbationen während der PACE- Studie um klinisch relevante Ereignisse handelte, lässt sich bezweifeln, jedoch auch nicht widerlegen.

Bei den aufgezeichneten symptomatischen Exazerbationen kann es sich auch um milde Exazerbationen handeln, bei denen laut Definition keine Umstellung auf orale Corticosteroide notwendig ist. Das ist aufgrund des Studiendesigns nicht eindeutig zu belegen, da die Betrachtung der Fragebögen retrospektiv erfolgte und keine klinische Kontrolle stattfinden konnte, wenn sich der EXACT- Score verschlechterte. Zudem wird die Einteilung in AE- Schweregrade von einigen Forschenden kritisch angesehen. Es wurde dafür argumentiert, objektivere Kriterien für die Beurteilung heranzuziehen. Der Unterschied zwischen milden, moderaten und schweren Exazerbationen hat eine große subjektive Komponente und ist von Patient:innen- und Behandler:innenseite aus an äußere Umstände geknüpft (Celli et al. 2021; Stolz et al. 2022). Die Entscheidung für eine stationäre Einweisung kann aus Gründen wie eigenen Erfahrungswerten, Wochen- oder Feiertagen, sozialer Indikation oder aufgrund von Komorbiditäten getroffen werden. Wenn unter dieser Voraussetzung Patient:innen stationär aufgenommen werden, liegt per Definition eine schwere Exazerbation vor, auch wenn objektive Kriterien dagegen sprechen. Aus diesem Grund wurde durch das Rome- Proposal eine Alternative vorgeschlagen, welche die Schweregrade nach objektiveren Gesichtspunkten beurteilen soll, z.B. diagnostischen Markern. Inwiefern das EXACT- Tagebuch die bisher verwendeten Schweregrade der AECOPD abbildet, ist unter diesem Gesichtspunkt von geringerer Bedeutung.

Den Kontrast zu den bisher aufgeführten Ergebnissen bildet die FLAME- Studie. Darin wurden inhalative Medikamente verglichen und als Resultat zwischen symptomatischer und HCU- AECOPD unterschieden. Patient:innen wurden aufgefordert, medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn in Symptomtagebüchern, welche die Anthonisen-Kriterien abfragten, eine Verschlechterung aufgezeichnet wurde. Zusätzlich nutzte eine Subgruppe in der Studie auch den EXACT- Fragebogen zur Dokumentation von Symptomen. Retrospektiv konnten mehr HCU- Exazerbationen als symptombasierte Exazerbationen festgestellt werden. Dies findet sich in den übrigen Studien nicht wieder und könnte der Tatsache geschuldet sein, dass Patient:innen aktiv aufgefordert wurden, Ärzt:innen aufzusuchen (Frent et al. 2019). Ob sich der EXACT- Score parallel mit den Anthonisen- Kriterien vor dem Event veränderte, wurde nicht untersucht. Hier wird dennoch veranschaulicht, dass Patient Reported Outcomes eine Warnfunktion haben und möglicherweise zur Vorbeugung von symptomatischen Exazerbationen beitragen können.

Aufgrund der unausgeglichene Erfolgsrate der Diagnosestellung bei Nutzung der für den Fragebogen festgelegten Grenzwerte, ist deren Eignung als Diagnosetool fragwürdig. Studien zum Thema der symptomatischen Exazerbationen sind meist retrospektiver Natur und der Einfluss dieser Ereignisse wird häufig, wenn auch nicht immer (Mackay et al. 2018), an anderen Fragebögen, z.B. dem SGRQ festgelegt. Die Objektivierung von Symptomen ist schwer, in einigen Studien wird die Lungenfunktion als Outcome mitbetrachtet, ein signifikanter Einfluss bleibt jedoch aus (Jones et al. 2014).

Ziel des EXACT ist es, Exazerbationen zu quantifizieren und deren Schwere und Dauer aufzuzeichnen. Möglicherweise können die Grenzen zur Identifizierung von Exazerbationen für Patient:innen unterschiedlich gesetzt werden, um sich ein verlässliches Bild der Symptomatik zu machen. Ein wiederkehrendes Phänomen in Studien ist, dass bei hohem COPD- Stadium bereits bei kleinen Schwankungen des EXACT- Scores von Kliniker:innen Exazerbationen diagnostiziert werden, während beim Fragebogen noch keine signifikante Änderung vorliegt (Mackay et al. 2014). Daher ist zu vermuten, dass die von den Herausgeber:innen gesetzten Grenzen nicht für Patient:innen in allen COPD- Stadien gleichermaßen tauglich sind. Ein anderer Grund dafür kann sein, dass Patient:innen in höheren Krankheitsstadien vermutlich mehr Erfahrung bei der Identifikation von Exazerbationen haben oder diesbezüglich besser geschult sind. Diese Faktoren können dazu beitragen, dass Patient:innen sich bereitwilliger bei medizinischem Fachpersonal vorstellen.

Allerdings benennen die Herausgeber:innen symptomatische Exazerbationen als Ergänzung zu den herkömmlichen Exazerbationen. Folgt man dieser Aussage, ist die Gültigkeit der EXACT- AE eine andere und die Überschneidung mit HCU Exazerbationen weniger relevant. In diesem Fall wäre jedoch ein verlässlicher Beleg für den Einfluss der symptomatischen Exazerbationen entscheidend, der über andere Fragebögen als Ergebnis hinausgeht.

6.3 Dynamik der Scores vor akuten Exazerbationen

Die primäre Fragestellung dieser Dissertation beschäftigt sich mit der Dynamik der EXACT- Scores vor der Exazerbation. Die vorigen Ausführungen bezogen sich auf die individuellen Baseline- Scores der Patient:innen. Im Vergleich der Score- Mittelwerte der Gruppen mit zeitlichem Bezug zur akuten Exazerbation, fiel vor dem Exazerbationstag ein Anstieg des EXACT- Scores auf. Der Mann- Whitney- U- Test ergab eine zunehmend

signifikante Differenz der Mittelwerte zwischen den Gruppen drei Tage vor AE. Die Unterscores spiegelten dies ebenfalls, im Falle des Chest- Scores sogar vier Tage vor AE. Währenddessen blieben die Mittelwerte der Gruppe ohne Exazerbation konstant. Am Ende der PR lag eine Verschlechterung der Lungenfunktion bei den Patient:innen vor, bei denen es zum signifikanten Anstieg der Scores kam. Anhand dieser Dynamik lässt sich vermuten, dass mithilfe der Scores AECOPD früher zu erkennen ist, noch bevor die Patient:innen mit vermehrten Symptomen Ärzt:innen kontaktieren. Dies bestätigt die Hypothese, dass der EXACT- Fragebogen als Symptomtagebuch ein möglicher Prädiktor für diese Events ist und bietet neue Erkenntnisse für die Früherkennung von Exazerbationen.

Zu beachten ist dabei, dass die hier beschriebenen Effekte zumeist eine geringe Effektstärke aufweisen. Am Tag der Exazerbation und einen Tag zuvor liegt ein mittelstarker Effekt vor, da der Anstieg der durchschnittlichen Scores hier am größten war. Ein Grund dafür ist die unterschiedliche Anzahl an EXACT- Daten der Patient:innen vor dem Exazerbationszeitpunkt, für einige Personen lagen weniger als fünf Fragebögen zur Datenberechnung vor T1 vor, was den Effekt verkleinert und auch die Berechnung eines aussagekräftigen Baseline- Scores unmöglich macht. Außerdem umfasst die Gruppe mit AECOPD während der PR nach Ausschluss eines Ausreißers für die Berechnung der EXACT- Daten nur 29 Patient:innen, wodurch die beschriebenen Faktoren noch stärkeren Einfluss haben. Dennoch belegen die Daten, signifikante Unterschiede bei Symptomverschlechterungen. Für zukünftige Studien zu Exazerbationsprädiktoren ist das ein hilfreicher Fortschritt, bisher beruhen die meisten Studien zum Fragebogen auf der Erfolgskontrolle von Therapien und dem Vergleich von Exazerbationsereignissen.

In der bisherigen Literatur kam der Fragebogen nicht als Exazerbationsprädiktor vor. Halpin et al. untersuchten die Aussagekraft schwankender EXACT- Scores bei einer randomisierten Gruppe von Patient:innen in Phasen mit Wetterphänomenen, in denen oft Exazerbationen auftreten. Dabei wurde basierend auf meteorologische Vorhersagen reagiert und Patient:innen bereits bei sehr geringem Anstieg des Symptomscores (ab mehr als zwei Punkten über dem Baseline Score) kontaktiert. Die Autor:innen beschrieben weniger symptomatische Exazerbationen bei den kontaktierten Patient:innen, jedoch ohne statistische Signifikanz festzustellen (Halpin et al. 2011). Ein so geringer Unterschied zum Baseline- Score bei stabilem Krankheitsverlauf kann allerdings als normale, tagesabhängige Schwankung angenommen werden. Bei der benannten Studie lag der Fo-

kus auf dem Einschätzen der Wetterphänomene als Faktor, der die Exazerbationshäufigkeit beeinflusst.

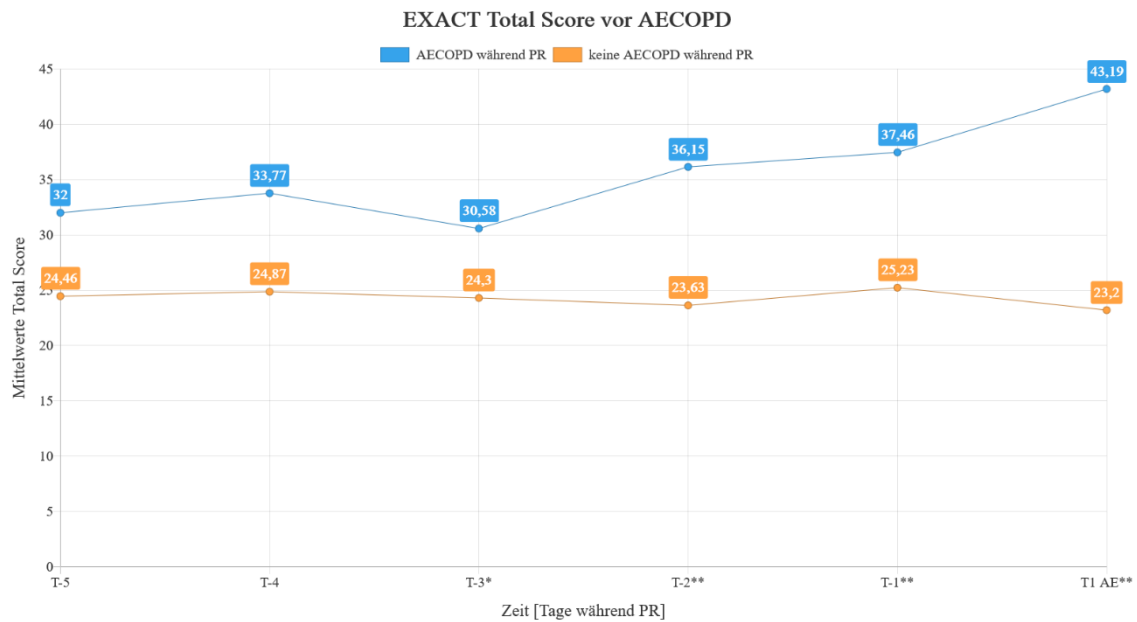


Abbildung 14: EXACT Total Score vor AECOPD⁷

Die EXACT- Scores lassen sich basierend auf diesen Daten als Prädiktor für Exazerbationen nutzen. Da die Höhe der Scores in den beiden untersuchten Gruppen signifikant unterschiedlich ist, lässt sich ableiten, dass durch hohe EXACT- Scores Risikopatient:innen identifiziert werden können. Diese Herangehensweise ist ähnlich zu der anerkannten Einteilung der GOLD- Risikogruppen anhand von CAT- Scores. Dass sich schon in den Tagen vor der klinischen Diagnosestellung eine ansteigende Differenz im EXACT- Tagebuch abzeichnet, zeigt dagegen die Möglichkeit der Früherkennung und daraus folgend der Behandlung von AECOPD. In Abbildung 14 ist der detaillierte Verlauf der Kurven aus Abbildung 5 in den Tagen vor AECOPD dargestellt. Innerhalb von drei Tagen steigt der Total Score von 30,6 auf 43,2 Punkte an, während die Werte der nicht exazerbierten Patient:innen während der PR fast ausschließlich zwischen 20 und 25 Punkten liegen (siehe Abbildung 5). Da der Fragebogen als elektronisch geführtes Tagebuch konzipiert wurde, wäre eine potenzielle Anwendung dieser Erkenntnisse in Zukunft durch Vermittlung der Scores an Behandler:innen eine Chance zur Prävention von häufigen Exazerbationen. Qualitative Studien zu Exazerbationen aus Patient:innensicht

⁷ *p<0,05

**p<0,01

konnten zeigen, dass häufig zunächst eigene Therapieversuche begonnen werden und darauf die verzögerte Vorstellung bei Ärzt:innen erfolgt (Williams et al. 2014). In Kombination mit guten Edukationsmaßnahmen und der Überwachung von Schwankungen der EXACT- Scores könnte ein Frühwarnsystem erstellt werden, welches auch eine Entscheidungshilfe für Patient:innen darstellt.

In Anlehnung an den EXACT- Fragebogen wurde von Jones et al. bei COPD- Erkrankten in China das CERT (COPD Exacerbation Recognition Tool) erprobt. Das Tool wurde mithilfe von Erkenntnissen in der Zusammenstellung der EXACT- Items erstellt und beinhaltet fünf Fragen. Die Autor:innen entwickelten das CERT, um Patient:innen bei der Entscheidung zu unterstützen, sich bei ihren Ärzt:innen vorzustellen und damit zu bewegen, mehr Exazerbationen zu berichten. Sie vermuteten, dass die 14 Items des EXACT einen zu großen Aufwand für die regelmäßige Dokumentation darstellen (Jones et al. 2022). Basierend auf den Erkenntnissen der PACE- Studie ist ein solches System mit den Fragen des EXACT als Entscheidungshilfe denkbar, um frühzeitig Exazerbationen vorzubeugen. Da die untergeordneten Symptomscores signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ergaben, wäre auch die Anwendung der einzelnen Domain Scores zur Früherkennung denkbar. In bisherigen Studien, welche die untergeordneten Scores beleuchteten, zeigte der Breathlessness- Scores das stärkste Ansprechen auf Exazerbationstherapien (Choi et al. 2019) und einen Zusammenhang mit dem Fortschritt der Atemwegsobstruktion, mMRC- Wert und der häufigen Nutzung von Notfallmedikamenten (Leidy et al. 2011). Bei den hier untersuchten Patient:innen hatte der Chest- Score den frühestens signifikanten Anstieg vor AECOPD. Daraus lässt sich jedoch noch keine Schlussfolgerung zur Verlässlichkeit ziehen. Studien über einen längeren Zeitraum sollten angeschlossen werden, um die EXACT- Fragen und verschiedenen Scores zu untersuchen.

6.4 Einfluss von Exazerbationen auf die FEV1

Bei den Patient:innen der PACE- Studie, die eine akute Exazerbation während der PR erlitten, lag die FEV1 signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe, sowohl zu Beginn als auch am Ende der PR. Die Lungenfunktionswerte zeigten sich am Ende der PR bei der Gruppe ohne Exazerbation im Durchschnitt leicht gebessert, die der Patient:innen mit AECOPD leicht verschlechtert. Es konnte ein Einfluss der Verschlechterung auf die Lungenfunktion beobachtet werden.

Nach Unreported Events wurde bereits eine Verschlechterung des Gesundheitsstatus im Vergleich zu Patient:innen ohne abgelaufene Exazerbationen vorbeschrieben. Unter der Annahme, dass die symptomatischen EXACT- AE Unreported Events abbilden, ist zu vermuten, dass sich die Lungenfunktion der Patient:innen verschlechtern kann, so wie es bei den HCU- Exazerbationen der Fall ist und in einzelnen Studien vorbeschrieben wurde. Forschende konnten demonstrieren, dass es bei Patient:innen die kein medizinisches Personal konsultierten, jedoch in Symptomtagebüchern oder PROs zunehmende Symptome dokumentierten, zu einem verschlechterten Gesundheitszustandes kam. Langsetmo et al. beschrieben, dass Patient:innen mit Unreported Events, welche von Symptomtagebüchern aufgezeichnet wurden, einen unterschiedlichen Gesundheitsstatus im SGRQ angaben, als die Patient:innen ohne AE- Ereignis (Langsetmo et al. 2008). Eine Verschlechterung der FEV1 durch symptomatische Exazerbationen über einen langen Zeitraum ließ sich in Fällen nachweisen (Mackay et al. 2018), in anderen nicht (Jones et al. 2014). Häufig wird der Gesundheitsstatus anhand anderer Fragebögen wie dem SGRQ oder CAT festgelegt.

Am PACE- Studienkollektiv ließ sich kein Einfluss von symptomatischen Exazerbationen auf die Lungenfunktion abbilden. Bei Nutzung der EXACT-basierten Exazerbationskriterien als Gruppierungsvariable waren nur geringe Unterschiede zwischen den Patient:innen mit und ohne symptomatischer Exazerbation feststellbar. Auf die FEV1 am Ende der PR schienen diese Events somit einen geringen Einfluss zu haben, anders als die von Ärzt:innen festgestellten Exazerbationen. Hier kam es zur Verschlechterung der durchschnittlichen FEV1. Natürlich ist die Betrachtung des Gesundheitsstatus wesentlich komplexer, als die isolierte Untersuchung einzelner diagnostischer Werte oder Fragebögen. Aus diesem Grund lässt sich ein Einfluss der EXACT- Exazerbationen auch nicht ausschließen. Der Vorher- Nachher- Vergleich der FEV1 dient der Gegenüberstellung mit den AECOPD- Ereignissen die bei 30 der PACE- Patient:innen klinisch festgestellt wurden. Die Bedeutung von symptomatischen oder unbehandelten Exazerbationen konnte mit den erzielten Forschungsergebnissen nicht untermalt werden. Was in der PACE- Studie nicht untersucht werden konnte, sind die Langzeitfolgen der symptomatischen Exazerbationen. Daher zieht diese Arbeit ein Zwischenfazit und beschreibt vorwiegend die bisher festgestellten Ergebnisse. Weitere Langzeituntersuchungen sollten angeschlossen werden.

Leidy et al. beschrieben viele Einflussfaktoren, die sich auf die Entscheidung auswirken, medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen. Aus diesem Grund weisen die Autor:innen

auf die Wichtigkeit der unbehandelten symptomatischen Exazerbationen hin (Leidy et al. 2014). In der PACE- Studie befanden sich die Patient:innen jedoch bereits in einer stationären Krankenhausbehandlung, sodass die Erreichbarkeit von medizinischer Hilfe vermutlich besser war, als in ambulanter Behandlung oder zu Hause. Ein anderer Faktor, der zur Diagnosestellung einer AECOPD durch Ärzt:innen herangezogen wird, ist die körperliche Untersuchung der Patient:innen sowie die Kenntnis der Patient:innenhistorie und Begleiterkrankungen. Dies wird durch ein selbstgeführtes Tagebuch nicht abgedeckt.

6.5 Compliance

Da bei der Nutzung Patient:innen- gebundener Messwerkzeuge die Compliance der Patient:innen stärker in den Fokus rückt, ist die Art der Anwendung des Fragebogens von großer Bedeutung. Der EXACT- Fragebogen wurde zur elektronischen Anwendung vorgesehen, während andere PROs, z.B. der CAT- Fragebogen, als Papierformat entwickelt wurden. Nishimura et al. verglichen die Papierversion und die elektronisch ausfüllbare Version der beiden genannten Fragebögen und kamen zu dem Schluss, dass die Scores der Papierversion bei beiden PROs höher waren. Dabei konnten die Autor:innen keine Erklärung aufstellen, ob die elektronische Version Symptome unterschätzt oder die Papierversion Symptome überschätzt. Außerdem ergab die Studie, dass im elektronisch ausgefüllten Tagebuch weniger Daten fehlten, was ein klarer Vorteil dieser Anwendung ist. Die Autor:innen fassten zusammen, dass nicht von der Herausgeber:innen angedachten Anwendungsform abgewichen werden sollte (Nishimura et al. 2019). Für die Auswertung der eingepflegten Daten ist eine elektronische Version am praktischsten, da Veränderungen der Scores einfacher beurteilt werden können und die Datenübertragung schneller und weniger aufwändig ist. Außerdem kann eine simultane Auswertung vorgenommen und Patient:innen gegebenenfalls kontaktiert werden, was bei der Papierversion umständlicher ist. In der PACE- Studie wurde von den Patient:innen eine Papierversion des EXACT- Fragebogens ausgefüllt, da keine elektronischen Endnutzengeräte zum Ausfüllen zur Verfügung standen. Es konnten für die Auswertung der Tage T-10 bis T11 insgesamt 2254 Tagebücher von 137 Patient:innen verwendet werden. Davon wurden 64 nicht oder nur unvollständig ausgefüllt, sodass die Berechnung der EXACT- Scores nicht möglich war, dies entspricht 2,8 %. Demnach lässt sich die Compliance der PACE- Patient:innen über die Dauer der PR als gut einschätzen. Es kam dennoch vor, dass Patient:innen die eine Exazerbation bekamen, in den Tagen vor der AECOPD die Tage-

bücher lückenhaft ausfüllten. Dies erschwerte insbesondere die Erhebung der Baseline-Scores zur Beurteilung von symptomatischen Exazerbationen. Bei einer Fallzahl von 30 Personen hatte dies größere Bedeutung als in der Kontrollgruppe.

Hudgens et al. verglichen die Compliance von Patient:innen beim Ausfüllen des EXACT bei Patient:innen-eigenen und zu Studienzwecken zur Verfügung gestellten Smartphones und konnten dabei keinen Unterschied der Compliance feststellen. Es ist auch zu erwähnen, dass die Proband:innen dieser Studie das Tagebuch nur für vier Wochen ausfüllten (Hudgens et al. 2022). Ebenso füllten die Patient:innen während der PACE- Studie lediglich während der Dauer ihrer PR das Tagebuch aus, sodass sich an den Daten nicht die längerfristige Bereitschaft zur Nutzung ableiten lässt. Um den Zweck der PROs zu erfüllen und in der Zukunft Exazerbationen zu quantifizieren, ist eine gute Compliance über einen langen Zeitraum erforderlich, außerdem sollte das Tagebuch simpel von zu Hause aus anwendbar sein. Für Patient:innen mit Analphabetismus, Lernschwäche oder Lernbehinderung fehlt bisher die Möglichkeit, PROs zu nutzen, diese Patient:innen werden in den seltensten Fällen überhaupt in Studien inkludiert (Jahagirdar et al. 2013).

6.6 Risikofaktoren für AECOPD bei den PACE- Patient:innen

In der Literatur wird die Exazerbationshistorie als einer der wichtigsten Exazerbationsprädiktoren herausgestellt, d.h. dass bei häufigen Exazerbationen in der Patient:innenhistorie das Risiko für das erneute Auftreten erhöht ist. Auch in der PACE-Studienpopulation wurde der Vergleich dieses Risikofaktors zwischen den beiden untersuchten Gruppen angestellt. Dazu war ersichtlich, dass Patient:innen die während der PR eine AECOPD erlitten, signifikant häufigere Events in der Vorgeschichte hatten als die Patient:innen ohne AECOPD. Dies gilt sowohl für die gesamte Anzahl, welche die Patient:innen anamnestisch angaben, als auch für die akuten Exazerbationen im vorhergehenden Jahr.

Auch ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium wird mit höherem Exazerbationsrisiko in Verbindung gebracht. Eine ausgeprägtere Atemflussbehinderung, d.h. niedrigere FEV₁, kann zu häufigeren Exazerbationen führen. Zudem bewirkt häufige AECOPD eine schnellere Abnahme der Lungenfunktion. Auch dies spiegelte die Studienpopulation wider. Zu Beginn und am Ende der PR hatte die Gruppe der Patient:innen, mit AECOPD eine durchschnittlich stärker eingeschränkte Lungenfunktion als die Kontrollgruppe. Zudem wiesen diese Patient:innen höhere COPD- Stadien auf. Es kam am Ende der PR zur

Verschlechterung der FEV1, während der Lungenfunktionsparameter bei der Gruppe ohne Exazerbation stabil blieb.

Im Vergleich dieser Ergebnisse mit der vorliegenden Literatur, liegt bei den exazerbierten Patient:innen die typische Risikokonstellation vor, welche in Studien zahlreiche Erwähnungen findet: Patient:innen mit schwergradiger Atemwegsobstruktion mit zahlreichen Exazerbationen in der Vorgeschichte. Es wurde bereits in zahlreichen Studien nachgewiesen, dass häufige Exazerbationen zu einer rapiden Verschlechterung der Lungenfunktion führen und eine hohe Exazerbationsfrequenz und niedrige FEV1 wiederum weitere Exazerbationen begünstigen (Donaldson et al. 2002; Larsson et al. 2021; Hurst et al. 2010). Meist akzelerieren beide Risikofaktoren den Krankheitsprogress, was zur zunehmenden körperlichen Beeinträchtigung beiträgt. Auch das Rauchen hat einen negativen Einfluss auf die Exazerbationsfrequenz (Donaldson et al. 2002). Ein signifikanter Zusammenhang mit dem Raucherstatus der Patient:innen und dem Auftreten einer AECOPD während der PR konnte mit den vorliegenden Daten nicht nachgewiesen werden.

Im Durchschnitt hatten die PACE- Patient:innen mit AECOPD während der PR 2,57 Exazerbationen im vorangegangenen Jahr. Mit dieser Anzahl an Ereignissen pro Jahr gelten Patient:innen als sogenannte *Frequent Exacerbators* (FE). Das hat zum einen Einfluss auf die Risikoklassifizierung nach GOLD, zum anderen konnte bei COPD- Erkrankten dieser Gruppe eine andere Wahrnehmung von Dyspnoesymptomen belegt werden (Scioscia et al. 2017). Besonders in Hinsicht auf die hohen Symptomscores ist das eine wichtige Erkenntnis, auch wenn es sich nicht auf die individuellen Patient:innen dieser Studie anwenden lässt, da es sich um gruppenübergreifende Mittelwerte handelt. In der Literatur ist auffällig, dass vor allem Patient:innen mit hohem COPD- Stadium geringere Schwankungen in den Scores der Symptomtagebücher trotz klinisch diagnostizierter AECOPD haben. Es ist zu vermuten, dass ein PRO wie der EXACT- Fragebogen nicht in der Lage ist, dieses Phänomen unter Nutzung der vorgegebenen Grenzwerte für symptomatische Exazerbationen zu identifizieren. Dies trägt dazu bei, dass symptomatische Exazerbationen bei Patient:innen in geringeren Krankheitsstadien vom PRO besser identifiziert werden können.

In der PACE- Studie lag nur bei 20 % der Patient:innen mit akuter Exazerbation die symptomatische Exazerbation nach Definition der EXACT- Herausgeber:innen vor. In den Studien zum EXACT- Fragebogen bei einer ähnlichen Risikokonstellation, d.h. niedriger FEV1 und hoher Exazerbationsfrequenz, tritt dieser Zusammenhang häufiger auf. Die

genannten Risikofaktoren fließen mit in die Entscheidung der behandelnden Ärzt:innen ein, die eine AECOPD diagnostizieren. Außerdem nimmt diese Patient:innengruppe bereitwilliger medizinische Hilfe in Anspruch und hat ein geringeres Vorkommen von Unreported Events (Langsetmo et al. 2008).

6.7 Dynamik des Total Score während der PR

Eine signifikante Besserung des Total Scores während der PR konnte nicht nachgewiesen werden, weder bei der Gruppe mit Exazerbation noch bei der Kontrollgruppe. Die durchschnittlichen Scores der Gruppen unterschieden sich signifikant, blieben aber auf ihrer jeweiligen Ebene stabil. Auch unabhängig vom Exazerbationskriterium ergibt die Betrachtung der Patient:innen mit geringem Krankheitsstadium (COPD Grad II, FEV1>50 %) keine signifikante Verbesserung während der PR. Es lässt sich vermuten, dass der Score-Wert bei stabilem Krankheitsverlauf wenig Schwankungen unterliegt und der individuelle Baseline-Score über längere Zeiträume gleich bleibt. Um dies zu bestätigen, müsste jedoch in Zukunft eine Auswertung des Tagebuchs über einen längeren Zeitraum stattfinden.

Der Verlauf der Scores über den beobachteten Zeitraum in beiden Patient:innengruppen stimmt mit den Ergebnissen von anderen Forschenden überein. Leidy et al. beschrieben, dass der EXACT- Total-Score zwischen dem akuten und stabilen Krankheitsverlauf unterscheiden kann. In deren untersuchter Studienpopulation lag der Score im Durchschnitt höher als bei den PACE-Patient:innen. Die Autor:innen beschrieben bei stabilem Krankheitsverlauf eine Tagesvariabilität von fünf Punkten, bei der akuten Gruppe mit Ansprechen auf die angewandte Exazerbationstherapie ließ sich nach 30 Tagen eine Verbesserung der Scores beobachten (Leidy et al. 2011). Auch Choi et al. untersuchten den Verlauf des Total Scores und verglichen dabei Responder mit Non-Respondern hinsichtlich einer antibiotischen Therapie im Verlauf von Exazerbationen. Die Autor:innen beobachteten 36 Tage lang das Ansprechen auf die Therapie, hier kam es zur signifikanten Verbesserung bei Therapieansprechen im Vergleich zur Kontrollgruppe (Choi et al. 2019). Ein gleich langer Zeitraum konnte in der PACE-Studie während der PR nicht beobachtet werden. Außerdem handelt es sich bei beiden zitierten Werken um Studien zur Kontrolle von medikamentösen Therapien.

Dass die PR keine symptomatische Verbesserung bei den Patient:innen erbrachte, lässt sich aus den vorliegenden Ergebnissen nicht schlussfolgern. Dies ist schon in zahlreichen

Studien mit anderen Messmethoden und hohem Evidenzgrad belegt worden (McCarthy et al. 2015; Gloeckl et al. 2018). Es zeigte sich, dass die Score- Werte bei Krankheitsverlauf ohne Komplikationen auf dieser Höhe stabil blieben, Exazerbationen aber zu einem signifikanten Anstieg führten. Zwar ließ sich keine Symptomverbesserung durch die PR belegen, allerdings sprechen die Ergebnisse für die Validität der individuellen Baseline. Dazu stellt sich die Frage, ob der Baseline- Score diesem Verlauf langfristig weiter folgt, was in zukünftigen Studien untersucht werden sollte. Die bisherige Studienlage befasst sich hauptsächlich mit kurzfristigen Effekten. Basierend auf der These, den EXACT- Fragebogen als patient:innennahes Dokumentationstool zu nutzen, sind langfristige Beobachtungen und Untersuchung der Compliance erforderlich.

6.8 Geschlechtsspezifische Untersuchungen

Es liegen zahlreiche Studien zu möglichen Einflüssen, die Geschlecht und Gender auf die Krankheitsentstehung, -verlauf und -verhalten haben können, vor. Die Berechnungen zu geschlechtsspezifischen Unterschieden dieser Studienkohorte ergaben keine signifikanten Unterschiede der COPD- typischen Risikofaktoren. Im Durchschnitt waren weibliche Patient:innen von häufigeren Exazerbationen in der Vorgeschichte betroffen, hatten eine geringere FEV1 und waren älter. Ähnliches ist auch in anderen Studienergebnissen beschrieben worden, (Celli et al. 2011) dennoch ließ sich für keinen dieser Effekte ein signifikanter Unterschied zu den männlichen Patient:innen belegen.

Die durchschnittlichen Pack Years in der Raucheranamnese waren ebenfalls vergleichbar zwischen den Geschlechtern. Ein kategorialer Zusammenhang der Variablen Geschlecht und Raucherstatus konnte ausgeschlossen werden. Da seit vielen Jahren prognostiziert wird, dass die Folgen des Rauchens für Frauen an Bedeutung gewinnen werden, ist interessant zu sehen, dass bei COPD- Erkrankten die Anzahl an Pack Years nahezu identisch ist. Es wurde auch eine unterschiedliche Suszeptibilität gegenüber den schädlichen Rauchfolgen bei Frauen beschrieben, die einen stärkeren Einfluss auf die Lungenfunktion haben soll als bei Männern (Sørheim et al. 2010). Bei Betrachtung unterschiedlicher Studien fallen jedoch breit gestreute Ergebnisse aus, die stark abhängig von der Studienpopulation sind. Daher mahnen Autor:innen auch vor Generalisierung der Studienresultate, da es sich bei der Betrachtung von geschlechtsspezifischen Einflüssen um komplexe Variablen handelt, welche von multiplen anderen Einflüssen konfundiert werden können. In der PACE- Studie ließ sich im Vergleich zu den männlichen Studienteilnehmer:innen

kein größerer Effekt des Tabakrauchens bei weiblichen Proband:innen in Hinsicht auf die Lungenfunktion belegen.

Für die vorliegenden Daten liegt keine ausgewogene Geschlechterverteilung vor, es handelte sich bei 63 % um männliche Teilnehmer:innen und 37 % weibliche Teilnehmer:innen. Ein Zusammenhang des Geschlechts mit dem Auftreten einer AECOPD während der PR ließ sich in diesem Studienkollektiv nicht feststellen. Von den Patient:innen, bei denen eine AECOPD vorlag, waren zwei Drittel männliche Patient:innen und ein Drittel weiblich. In der Kontrollgruppe war der Anteil von weiblichen Patient:innen höher, jedoch hatte das Geschlecht keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Auftreten bzw. Nicht- Auftreten der akuten Exazerbationen.

6.9 Limitationen der Arbeit

Aufgrund der kleinen Fallzahl der Patient:innen mit Exazerbation während der PR lassen sich die Ergebnisse nicht ohne Weiteres generalisieren. Da es sich beim EXACT- Fragebogen um ein patient:innenzentriertes Tool handelt, ist Compliance beim Ausfüllen des Fragebogens entscheidend. Wenn Daten fehlen, sind Kriterien nicht beurteilbar oder Baseline- Scores nicht verwertbar. Dies fiel besonders bei der kleineren Gruppe mit AE ins Gewicht, da hier auch einzelne fehlende Scores bedeutend für die Datenerhebung sind. Aus diesem Grund konnten außerdem keine Subgruppen, z.B. nach COPD- Stadium untersucht werden.

Eine Limitation besteht auch im zeitlichen Rahmen, der durch die PR gesetzt ist. Die Aussagekraft einiger der erhobenen Daten wäre über einen längeren Zeitraum betrachtet größer. Eine Verfolgung der Symptomatik der Patient:innen und die konsequente Nutzung des Tagebuchs über die Dauer der PR hinaus hätte wahrscheinlich weitere interessante Erkenntnisse erbracht, um den Nutzen des PRO als zuverlässigen Prädiktor zu beurteilen.

Es erfolgte eine retrospektive Auswertung der Fragebögen, daher gab es keine klinische Kontrolle, ob sich bei ansteigendem Symptomscore auch die klinische Situation der Patient:innen verschlechterte. Dies liegt zum einen am Studiendesign und zum anderen an der verwendeten Papierversion. In wenigen Studien wurde der Fragebogen auch als elektronisches Warnsystem genutzt, dabei wurden hingegen nicht die festgesetzten Grenzwerte der Herausgeber:innen verwendet, um Patient:innen zu kontaktieren, und der Kontakt aufgrund anderer Parameter geknüpft. Für die Nutzung der PROs ist die

Praktikabilität und die Möglichkeit der Auswertung wesentlich. Hierfür eignet sich ein elektronisches Tagebuch am besten, da Patient:innen unkompliziert ihre Symptome dokumentieren und die Daten leichter ausgewertet werden können, als bei einer Papierversion. Für zukünftige Studien wäre eine elektronische Datenverarbeitung und gleichzeitiges Kontaktieren der Patient:innen interessant, was die Bestätigung einer Exazerbation bei Ansteigen der Scores ermöglicht. Dies hätte weiterhin eine größere Aussagekraft im Vergleich von symptomatischen und HCU- Exazerbationen.

6.10 Stärken der Arbeit

Die Dokumentation der Symptomatik bei unabhängig vom PRO gestellter Diagnose einer AECOPD ist eine gute Möglichkeit, die Gruppen der Patient:innen zu vergleichen. Die erhobenen Daten konnten zum ersten Mal nachweisen, dass es bereits mehrere Tage vor einer akuten Exazerbation zum signifikanten Anstieg aller EXACT- Scores kommt, was den Fragebogen als möglichen Exazerbationsprädiktor herausstellt. Da Exazerbationen besonders einschneidende Ereignisse für COPD-Patient:innen sind, ist die Suche nach Prädiktoren von erheblicher Wichtigkeit. Die Untersuchung der beiden Gruppen mit Augenmerk auf die zeitliche Dynamik und Höhe der Scores bringt neue Erkenntnisse zur Beurteilung des Nutzens von Patient Reported Outcomes, insbesondere in Bezug auf bestimmte Patient:innengruppen. Die Beobachtung von Patient:innen die eine Exazerbation erlitten, während sie sich in stationärer Behandlung befanden, ermöglicht einen guten individuellen Vorher- Nachher- Vergleich sowie die Untersuchung von Gruppenunterschieden. Außerdem ist durch die umfangreiche Datenerhebung eine gute Beurteilung der Patient:innencharakteristika möglich. Das Konzept als Beobachtungsstudie ist im Setting der PR optimal, da eine engmaschige fachspezifische Betreuung stattfindet und viele Probleme beim Diagnostizieren von AECOPD in der ambulanten Versorgung wegfallen.

In Bezug auf die kleine Fallzahl in der Gruppe von exazerbierten Patient:innen ist zu erwähnen, dass die PACE- Studie die bisher größte Beobachtungsstudie zur AECOPD ist. Trotz der Tatsache, dass sich insbesondere Risikopatient:innen für Exazerbationen in der PR befinden, wurde mit einer Exazerbationsrate von 15,2 % gerechnet. Daher wäre eine Fallzahl wie sie für diese Arbeit verwendet werden konnte in einem anderen Setting nur schwer erreichbar gewesen. Die Beobachtung vor dem Eintreten von Exazerbationen ist in Akutkliniken nicht möglich und im ambulanten Bereich vermutlich wesentlich

anspruchsvoller, gleiche Fallzahlen zu generieren und die umfangreiche Diagnostik durchzuführen. Auch in dieser Hinsicht erweist sich die Beobachtung während der PR als großer Vorteil.

6.11 Schlussfolgerung und Ausblick

Die Analyse des EXACT- Fragebogens als Exazerbationsprädiktor ergab signifikante Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen schon in den Tagen vor der Feststellung einer AECOPD durch Ärzt:innen. Schlussfolgernd lässt sich das PRO einschließlich aller Scores als Prädiktor verwenden. Da es sich bei akuten Exazerbationen um Faktoren handelt, welche Verlauf und Prognose der Erkrankung maßgeblich beeinflussen, ist deren erfolgreiche Behandlung und Prävention bereits wichtiger Bestandteil der Forschung. Die hier festgestellten Ergebnisse liefern Ansatzpunkte für die Früherkennung und das schnellere Einleiten therapeutischer Maßnahmen.

Hinsichtlich der Bedeutung von symptomatischen Exazerbationen und deren Aufzeichnung durch PROs bietet diese Arbeit Anlass für weiterführende Forschung. In Zukunft sollte eine Untersuchung der EXACT- Scores über einen längeren Zeitraum angeschlossen werden, um die längerfristige Dynamik der Scores, die Compliance der Patient:innen und den Einfluss von EXACT- definierten Exazerbationen aufzuzeichnen. Sollte sich der Umfang des Fragebogens mit 14 Items auf die Compliance beim regelmäßigen Ausfüllen auswirken, ist die Untersuchung der Verlässlichkeit von untergeordneten Scores erforderlich.

Insgesamt konnte die Hypothese, dass ein PRO wie der EXACT- Fragebogen Exazerbationen aufzeichnet und deren Auftreten frühzeitig abbildet, bestätigt werden. In der Anwendung dieser Ergebnisse könnte ein Frühwarnsystem vergleichbar mit dem CERT erstellt werden, welches Behandler:innen über Zustandsänderungen informiert und für Patient:innen eine Entscheidungshilfe bietet.

7 Zusammenfassung

Personen mit COPD erfahren durch die Erkrankung eine erhebliche Einschränkung ihrer Leistungsfähigkeit, Mobilität, Selbstständigkeit und letztlich auch Lebensqualität. Akute Exazerbationen tragen maßgeblich zu einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes bei, daher beeinflussen sie Krankheitsverlauf und Prognose deutlich. Der Begriff der AECOPD und ihre Schweregrade sowie deren Therapie ist nicht einheitlich, dies erschwert die Identifizierung von Risikopatient:innen. In der Literatur schlagen Autor:innen ergänzend zur bisherigen Exazerbationsdefinition den Begriff der symptomatischen Exazerbationen vor, welche von sogenannten PROs aufgezeichnet werden sollen. In der PACE- Studie werden Exazerbationsprädiktoren bei COPD- Patient:innen während einer stationären PR gesucht. Zu diesem Zweck befasst sich diese Dissertation mit einem PRO, dem EXAcerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool (EXACT). In diesem 14 Fragen umfassenden Fragebogen dokumentieren Patient:innen ihre täglichen Symptome. Ziel der Herausgeber:innen ist die Aufzeichnung von symptomatischen Exazerbationen sowie deren Dauer und Schwere. Dafür wird der Total Score des EXACT- Fragebogens herangezogen. Außerdem umfasst das PRO drei untergeordnete Domain Scores (Breathlessness, Chest Symptoms und Cough and Sputum).

Bereits drei Tage vor der klinisch diagnostizierten AECOPD kam es zu einem signifikanten Anstieg aller EXACT- Scores im Vergleich mit der Kontrollgruppe, deren Patient:innen während der PR keine Exazerbation hatten. Diese Erkenntnis stellt den Fragebogen als Messinstrument heraus, um Verschlechterungen früh zu erkennen, sodass in Zukunft therapeutisch eingegriffen oder die AECOPD möglicherweise verhindert werden kann. Bei Betrachtung der von den Herausgeber:innen festgelegten Grenzwerte zur Erkennung von symptomatischen Exazerbationen ergibt sich eine geringe Überschneidung der klinisch diagnostizierten und symptomatischen (nach EXACT definierten) Exazerbationen. Im Gegensatz zu den EXACT- Exazerbationen führten die klinisch diagnostizierten Ereignisse jedoch zum Absinken der FEV1 am Ende der PR. Die Eignung des Fragebogens zum Identifizieren von klinisch relevanter AECOPD unter den festgelegten Grenzwerten lässt sich in dieser Studie somit nicht belegen, zumindest nicht bei der Beobachtung über den Zeitraum der PR. In bisherigen Arbeiten wurden symptomatische Exazerbationen als ergänzende Variable zur herkömmlichen Exazerbationsdefinition diskutiert.

Auffällig ist auch, dass in der Gruppe der Patient:innen mit AECOPD von Beginn der PR an ein signifikant höherer EXACT- Score vorlag als in der Kontrollgruppe. Diese Patient:innen, hatten eine signifikant schlechtere FEV1 und häufigere Exazerbationen in der Vorgeschichte. Es ist zu vermuten, dass die gesetzten Grenzwerte nicht für alle COPD- Patient:innen gleichermaßen tauglich sind. Wenn man von diesen jedoch absieht, ergibt sich ein signifikanter Anstieg der Scores in den Tagen vor AECOPD. Perspektivisch könnte der Fragebogen daher als Verlaufsdokumentation von Symptomen genutzt werden, welche als Entscheidungshilfe dazu beiträgt, frühzeitig medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen. Diese Dokumentation sollte zugunsten der Praktikabilität elektronisch erfolgen und von Behandler:innen der Patient:innen mitüberwacht werden. Bisher sind vor allem anamnestische Hinweise und diagnostische Messinstrumente, für die es Laboruntersuchungen und Geräte braucht, als Exazerbationsprädiktoren bekannt. Daher könnte ein patient:innengeführtes Tagebuch vor allem für die ambulante Versorgung eine sinnvolle Ergänzung und einfach zugängliche Verlaufsdokumentation sein. Um dies valide zu belegen und die Compliance der Patient:innen besser einzuschätzen, sollte zukünftig ein längerer Zeitraum untersucht werden.

Hinsichtlich der sekundären Fragestellungen dieser Dissertation ergaben sich geschlechtsspezifische Unterschiede der untersuchten Gruppen. Die weiblichen Studienteilnehmer:innen waren im Durchschnitt älter, hatten eine geringere FEV1 und häufigere Exazerbationen in der Vergangenheit. All diese Risikofaktoren waren jedoch nicht statistisch signifikant. Der Zusammenhang zwischen Geschlecht und dem Risiko eine AECOPD während der PR zu entwickeln, ließ sich nicht nachweisen. Außerdem wurde untersucht, ob der EXACT- Total- Score als Dokumentation von Symptomen eine Verbesserung während der PR abbildet. Dies ließ sich nicht belegen, der Total Score zeigte über die PR hinweg einen stabilen Verlauf. Dazu lässt sich argumentieren, dass der Score das langfristige Level der Patient:innen gut abbildet und bei akuter Verschlechterung reagiert, aber dennoch wenig anfällig für kleinere Schwankungen ist. Dies müsste ebenfalls über einen längeren Zeitraum beurteilt werden.

Die sekundären Fragestellungen dieser Dissertation beinhalten außerdem die Domain Scores des EXACT- Fragebogens. Hier ließ sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen feststellen bis zu drei bzw. vier Tage vor AECOPD. Zusammenfassend bilden daher alle EXACT- Scores vor klinischer Diagnosestellung eine relevante Verschlechterung der Symptomatik ab und liefern damit die Möglichkeit der Früherkennung von akuten Exazerbationen.

8 Summary

Patients with COPD experience a considerable restriction of their performance, mobility, independence and ultimately also their quality of life due to the disease. Acute exacerbations contribute to a worsening of their health status, therefore they influence the course of the disease and prognosis significantly. The concept of AECOPD and its severity as well as its therapy is not uniform, which makes the identification of patients at risk more difficult. In the existing literature, authors proposed the term of symptomatic exacerbations, which should be recorded by so-called PROs, as a supplement to the previous exacerbation definition. In the PACE- study, exacerbation predictors are sought in COPD patients during inpatient PR. To this end, this dissertation addresses a PRO, the EXAcerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool (EXACT). Using this 14- item questionnaire, patients document their daily symptoms. The aim of the editors is to record symptomatic exacerbations as well as their duration and severity. The questionnaire's Total Score is used for this purpose. In addition, it includes three subordinate domain scores (breathlessness, chest symptoms and cough and sputum).

As early as three days before clinically diagnosed AECOPD, there was a significant increase in all EXACT- scores compared with the control group whose patients had no exacerbation during PR. This finding highlights the questionnaire as a measurement tool to detect exacerbations early so that future therapeutic intervention or even prevention of AECOPD can be achieved. When considering the threshold values established by the editors for detecting symptomatic exacerbations, there is little overlap of clinically diagnosed and symptomatic (as defined by EXACT) exacerbations. However, in contrast to EXACT- exacerbations, clinically diagnosed events led to lung function decline at the end of PR. Thus, the suitability of the questionnaire to identify relevant AECOPD events following the authors' defined thresholds cannot be demonstrated in this study, at least in the observed period of time. Previous work has discussed symptomatic exacerbations as a complementary variable to the conventional exacerbation definition.

It is also striking that the group of patients with AECOPD had a significantly higher EXACT- score from the beginning of PR than the control group. These patients had a significantly worse FEV1 and a more frequent history of exacerbations. It can be assumed that the set thresholds are not equally applicable for all COPD patients.

However, leaving these aside, there is a significant increase in Total Score before AECOPD. In the future, the questionnaire could be used to document the progression of

symptoms and to help patients decide whether to seek medical help at an early stage. For the sake of practicability, this documentation should be done electronically and should be monitored by the patient's physician. So far, mainly anamnestic indicators and diagnostic measuring instruments, for which laboratory tests and equipment are required, are known exacerbation predictors. Therefore, a diary completed by patients themselves could be a useful addition and easy to use documentation, especially for outpatient care. In order to validate this and to better assess compliance, a longer period of time should be investigated in the future.

With regard to the secondary outcomes of this dissertation, there were gender-specific differences between the studied groups. Female study participants were older on average, had a lower FEV1 and more frequent exacerbations in the past. However, all of these risk factors were not statistically significant. The association between gender and the risk of developing AECOPD during PR could not be demonstrated. In addition, we investigated whether the EXACT Total Score, as a documentation of symptoms, depicts improvement during PR. This could not be proven, the Total Score showed a stable course during PR. It can be argued that the score reflects the long-term level of patients well and reacts in case of acute deterioration, but is not very susceptible to minor fluctuations. However, this would also need to be assessed over a longer period of time.

The secondary outcomes also included the domain scores of the EXACT questionnaire. Here, a significant difference could also be found between the groups up to three or four days before AECOPD. In summary, all EXACT-scores show a relevant worsening of symptoms already before clinical diagnosis and thus provide the possibility of early detection of acute exacerbations.

9 Literaturverzeichnis

- Adams, Rachel; Chavannes, Niels; Jones, Kevin; Ostergaard, Marianne Stubbe; Price, David (2006): Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease--a patients' perspective. In: *Primary care respiratory journal : journal of the General Practice Airways Group* 15 (2), S. 102–109. DOI: 10.1016/j.pcrj.2006.01.003.
- Adeloye, Davies; Song, Peige; Zhu, Yajie; Campbell, Harry; Sheikh, Aziz; Rudan, Igor (2022): Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. In: *The Lancet. Respiratory medicine* 10 (5), S. 447–458. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00511-7.
- Agustí, Alvar; Celli, Bartolome R.; Criner, Gerard J.; Halpin, David; Anzueto, Antonio; Barnes, Peter et al. (2023): Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. In: *The European respiratory journal* 61 (4). DOI: 10.1183/13993003.00239-2023.
- Agustí, Alvar; Melén, Erik; DeMeo, Dawn L.; Breyer-Kohansal, Robab; Faner, Rosa (2022): Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the contributions of gene-environment interactions across the lifespan. In: *The Lancet. Respiratory medicine* 10 (5), S. 512–524. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00555-5.
- Anthonisen, N. R.; Manfreda, J.; Warren, C. P.; Hershfield, E. S.; Harding, G. K.; Nelson, N. A. (1987): Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. In: *Annals of internal medicine* 106 (2), S. 196–204. DOI: 10.7326/0003-4819-106-2-196.
- Barnes, Peter J. (2017): Cellular and molecular mechanisms of asthma and COPD. In: *Clinical science (London, England : 1979)* 131 (13), S. 1541–1558. DOI: 10.1042/CS20160487.
- Bateman, Eric D.; Chapman, Kenneth R.; Singh, Dave; D'Urzo, Anthony D.; Molins, Eduard; Leselbaum, Anne; Gil, Esther Garcia (2015): Aclidinium bromide and formoterol fumarate as a fixed-dose combination in COPD: pooled analysis of symptoms and exacerbations from two six-month, multicentre, randomised studies (ACLIFORM and AUGMENT). In: *Respiratory research* 16 (1), S. 92. DOI: 10.1186/s12931-015-0250-2.
- Beech, Augusta; Portacci, Andrea; Herrero-Cortina, Beatrice; Mathioudakis, Alexander G.; Gotera, Carolina; Uller, Lena et al. (2023): ERS International Congress 2022: highlights from the Airway Diseases Assembly. In: *ERJ open research* 9 (3). DOI: 10.1183/23120541.00034-2023.
- Beeh, Kai M.; Glaab, Thomas; Stowasser, Susanne; Schmidt, Hendrik; Fabbri, Leonardo M.; Rabe, Klaus F.; Vogelmeier, Claus F. (2013): Characterisation of exacerbation risk and exacerbator phenotypes in the POET-COPD trial. In: *Respiratory research* 14, S. 116. DOI: 10.1186/1465-9921-14-116.
- Celli, Bartolome; Fabbri, Leonardo; Criner, Gerard; Martinez, Fernando J.; Mannino, David; Vogelmeier, Claus et al. (2022): Definition and Nomenclature of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Time for Its Revision. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 206 (11), S. 1317–1325. DOI: 10.1164/rccm.202204-0671PP.
- Celli, Bartolome; Vestbo, Jörgen; Jenkins, Christine R.; Jones, Paul W.; Ferguson, Gary T.; Calverley, Peter M. A. et al. (2011): Sex differences in mortality and clinical expressions of

- patients with chronic obstructive pulmonary disease. The TORCH experience. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 183 (3), S. 317–322. DOI: 10.1164/rccm.201004-0665OC.
- Celli, Bartolome R.; Fabbri, Leonardo M.; Aaron, Shawn D.; Agusti, Alvar; Brook, Robert; Criner, Gerard J. et al. (2021): An Updated Definition and Severity Classification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: The Rome Proposal. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 204 (11), S. 1251–1258. DOI: 10.1164/rccm.202108-1819PP.
- Chen, Yu-Wei Roy; Leung, Janice M.; Sin, Don D. (2016): A Systematic Review of Diagnostic Biomarkers of COPD Exacerbation. In: *PloS one* 11 (7), e0158843. DOI: 10.1371/journal.pone.0158843.
- Cho, Michael H.; Hobbs, Brian D.; Silverman, Edwin K. (2022): Genetics of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the pathobiology and heterogeneity of a complex disorder. In: *The Lancet. Respiratory medicine* 10 (5), S. 485–496. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00510-5.
- Choi, Hye Sook; Park, Yong Bum; Shin, Kyeong Cheol; Jang, Seung Hun; Choe, Kang Hyeon; Kim, Young Sam et al. (2019): Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Tool to assess the efficacy of acute treatment. In: *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 14, S. 471–478. DOI: 10.2147/COPD.S189300.
- DeMeo, Dawn L.; Ramagopalan, Sreeram; Kavati, Abhishek; Vegesna, Ashok; Han, MeiLan K.; Yadao, Anthony et al. (2018): Women manifest more severe COPD symptoms across the life course. In: *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 13, S. 3021–3029. DOI: 10.2147/COPD.S160270.
- Donaldson, G. C.; Seemungal, T. A. R.; Bhowmik, A.; Wedzicha, J. A. (2002): Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. In: *Thorax* 57 (10), S. 847–852. DOI: 10.1136/thorax.57.10.847.
- DunnGalvin, Audrey (2011): Sex and gender differences in COPD: challenging the stereotypes. In: *Primary care respiratory journal : journal of the General Practice Airways Group* 20 (4), S. 378–379. DOI: 10.4104/pcrj.2011.00107.
- Duvoix, Annelise; Dickens, Jenny; Haq, Imran; Mannino, David; Miller, Bruce; Tal-Singer, Ruth; Lomas, David A. (2013): Blood fibrinogen as a biomarker of chronic obstructive pulmonary disease. In: *Thorax* 68 (7), S. 670–676. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-201871.
- Esteban, Cristóbal; Antón-Ladislao, Ane; Aramburu, Amaia; Chasco, Leyre; Orive, Miren; Taberner, Eva et al. (2023): Change in physical activity related to admission for exacerbation in COPD patients. In: *Respiratory medicine* 212, S. 107236. DOI: 10.1016/j.rmed.2023.107236.
- EXACT-PRO Initiative (2016): The Exacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool (EXACT). Patient-Reported Outcome (PRO). Version 8.0. Unter Mitarbeit von EXACT-PRO Initiative.
- Frent, Stefan M.; Chapman, Kenneth R.; Larbig, Michael; Mackay, Alexander; Fogel, Robert; Gutzwiller, Florian S. et al. (2019): Capturing Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease with EXACT. A Subanalysis of FLAME. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 199 (1), S. 43–51. DOI: 10.1164/rccm.201801-0038OC.

Fritz, Catherine O.; Morris, Peter E.; Richler, Jennifer J. (2012): Effect size estimates: current use, calculations, and interpretation. In: *Journal of experimental psychology. General* 141 (1), S. 2–18. DOI: 10.1037/a0024338.

GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators (2020): Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. In: *The Lancet. Respiratory medicine* 8 (6), S. 585–596. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30105-3.

Geldmacher, H.; Biller, H.; Herbst, A.; Urbanski, K.; Allison, M.; Buist, A. S. et al. (2008): Die Prävalenz der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) in Deutschland. Ergebnisse der BOLD-Studie. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 133 (50), S. 2609–2614. DOI: 10.1055/s-0028-1105858.

Gloeckl, Rainer; Jarosch, Inga; Leitl, Daniela; Schneeberger, Tessa; Nell, Christoph; Langer, Daniel et al. (2021): Influence of an Acute Exacerbation During Pulmonary Rehabilitation in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease Awaiting Lung Transplantation. In: *Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention* 41 (4), S. 267–270. DOI: 10.1097/HCR.0000000000000613.

Gloeckl, Rainer; Schneeberger, Tessa; Jarosch, Inga; Kenn, Klaus (2018): Pulmonary Rehabilitation and Exercise Training in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: *Deutsches Arzteblatt international* 115 (8), S. 117–123. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0117.

Gut-Gobert, Christophe; Cavaillès, Arnaud; Dixmier, Adrien; Guillot, Stéphanie; Jouneau, Stéphane; Leroyer, Christophe et al. (2019): Women and COPD: do we need more evidence? In: *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 28 (151). DOI: 10.1183/16000617.0055-2018.

Halpin, David M. G.; Laing-Morton, Tish; Spedding, Sarah; Levy, Mark L.; Coyle, Peter; Lewis, Jonathan et al. (2011): A randomised controlled trial of the effect of automated interactive calling combined with a health risk forecast on frequency and severity of exacerbations of COPD assessed clinically and using EXACT PRO. In: *Primary care respiratory journal : journal of the General Practice Airways Group* 20 (3), 324–31, 2 p following 331. DOI: 10.4104/pcrj.2011.00057.

Han, MeiLan K.; Agusti, Alvar; Celli, Bartolome R.; Criner, Gerard J.; Halpin, David M. G.; Roche, Nicolas et al. (2021): From GOLD 0 to Pre-COPD. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 203 (4), S. 414–423. DOI: 10.1164/rccm.202008-3328PP.

Herold, Gerd (2021): Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung : 2021 : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung, mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Gerd Herold.

Hoffman, Mariana; Chaves, Gabriela; Ribeiro-Samora, Giane Amorim; Britto, Raquel Rodrigues; Parreira, Verônica Franco (2017): Effects of pulmonary rehabilitation in lung transplant candidates: a systematic review. In: *BMJ open* 7 (2), e013445. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-013445.

Hogg, James C.; Paré, Peter D.; Hackett, Tillie-Louise (2017): The Contribution of Small Airway Obstruction to the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: *Physiological reviews* 97 (2), S. 529–552. DOI: 10.1152/physrev.00025.2015.

Holland, Anne E.; Hill, Catherine J.; Rasekaba, Tshepo; Lee, Annemarie; Naughton, Matthew T.; McDonald, Christine F. (2010): Updating the minimal important difference for six-minute

walk distance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. In: *Archives of physical medicine and rehabilitation* 91 (2), S. 221–225. DOI: 10.1016/j.apmr.2009.10.017.

Holm, S. (1979). A Simple Sequentially Rejective Multiple Test Procedure. *Scandinavian Journal of Statistics*, 6(2), 65–70. Retrieved from <http://www.jstor.org/stable/4615733>

Hudgens, Stacie; Newton, Louise; Eremenco, Sonya; Crescioni, Mabel; Symonds, Tara; Griffiths, Philip C. G. et al. (2022): Comparability of a provisioned device versus bring your own device for completion of patient-reported outcome measures by participants with chronic obstructive pulmonary disease: quantitative study findings. In: *Journal of patient-reported outcomes* 6 (1), S. 119. DOI: 10.1186/s41687-022-00521-3.

Hurst, John R.; Vestbo, Jørgen; Anzueto, Antonio; Locantore, Nicholas; Müllerova, Hana; Tal-Singer, Ruth et al. (2010): Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. In: *The New England journal of medicine* 363 (12), S. 1128–1138. DOI: 10.1056/NEJMoa0909883.

Jahagirdar, Deepa; Kroll, Thilo; Ritchie, Karen; Wyke, Sally (2013): Patient-reported outcome measures for chronic obstructive pulmonary disease : the exclusion of people with low literacy skills and learning disabilities. In: *The patient* 6 (1), S. 11–21. DOI: 10.1007/s40271-013-0004-5.

Jones, Paul W.; Chen, Wen-Hung; Wilcox, Teresa K.; Sethi, Sanjay; Leidy, Nancy Kline (2011): Characterizing and quantifying the symptomatic features of COPD exacerbations. In: *Chest* 139 (6), S. 1388–1394. DOI: 10.1378/chest.10-1240.

Jones, Paul W.; Lamarca, Rosa; Chuecos, Ferran; Singh, Dave; Agustí, Alvar; Bateman, Eric D. et al. (2014): Characterisation and impact of reported and unreported exacerbations: results from ATTAIn. In: *The European respiratory journal* 44 (5), S. 1156–1165. DOI: 10.1183/09031936.00038814.

Jones, Paul W.; Wang, Chanzheng; Chen, Ping; Chen, Liping; Wang, Daoxin; Xia, Junbo et al. (2022): The Development of a COPD Exacerbation Recognition Tool (CERT) to Help Patients Recognize When to Seek Medical Advice. In: *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 17, S. 213–222. DOI: 10.2147/COPD.S337644.

Kaplan, Alan G. (2021): Cannabis and Lung Health: Does the Bad Outweigh the Good? In: *Pulmonary therapy* 7 (2), S. 395–408. DOI: 10.1007/s41030-021-00171-8.

Kenn, K.; Sczepanski, B. (2011): Pneumologische Rehabilitation vor und nach Lungentransplantation. In: *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 65 (7), S. 419–427. DOI: 10.1055/s-0030-1255938.

Kenn, Klaus; Gloeckl, Rainer; Leitl, Daniela; Schneeberger, Tessa; Jarosch, Inga; Hitzl, Wolfgang et al. (2021): Protocol for an observational study to identify potential predictors of an acute exacerbation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (the PACE Study). In: *BMJ open* 11 (2), e043014. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-043014.

Kessler, Romain; Ståhl, Elisabeth; Vogelmeier, Claus; Haughney, John; Trudeau, Elyse; Löfdahl, Claes-Göran; Partridge, Martyn R. (2006): Patient understanding, detection, and experience of COPD exacerbations: an observational, interview-based study. In: *Chest* 130 (1), S. 133–142. DOI: 10.1378/chest.130.1.133.

- Lamprecht, B.; Schirnhofner, L.; Kaiser, B.; Buist, S.; Studnicka, M. (2008): Non-reversible airway obstruction in never smokers: results from the Austrian BOLD study. In: *Respiratory medicine* 102 (12), S. 1833–1838. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.07.007.
- Langsetmo, Lisa; Platt, Robert W.; Ernst, Pierre; Bourbeau, Jean (2008): Underreporting exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in a longitudinal cohort. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 177 (4), S. 396–401. DOI: 10.1164/rccm.200708-1290OC.
- Larsson, Kjell; Janson, Christer; Lisspers, Karin; Ställberg, Björn; Johansson, Gunnar; Gutzwiller, Florian S. et al. (2021): The Impact of Exacerbation Frequency on Clinical and Economic Outcomes in Swedish COPD Patients: The ARCTIC Study. In: *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 16, S. 701–713. DOI: 10.2147/COPD.S297943.
- Leidy, Nancy K.; Murray, Lindsey T. (2013): Patient-reported outcome (PRO) measures for clinical trials of COPD: the EXACT and E-RS. In: *COPD* 10 (3), S. 393–398. DOI: 10.3109/15412555.2013.795423.
- Leidy, Nancy K.; Murray, Lindsey T.; Jones, Paul; Sethi, Sanjay (2014): Performance of the EXAcerbations of chronic pulmonary disease tool patient-reported outcome measure in three clinical trials of chronic obstructive pulmonary disease. In: *Annals of the American Thoracic Society* 11 (3), S. 316–325. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201309-305OC.
- Leidy, Nancy K.; Wilcox, Teresa K.; Jones, Paul W.; Roberts, Laurie; Powers, John H.; Sethi, Sanjay (2011): Standardizing measurement of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. Reliability and validity of a patient-reported diary. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 183 (3), S. 323–329. DOI: 10.1164/rccm.201005-0762OC.
- Leidy, Nancy Kline; Wilcox, Teresa K.; Jones, Paul W.; Murray, Lindsey; Winnette, Randall; Howard, Kellee et al. (2010): Development of the EXAcerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Tool (EXACT): a patient-reported outcome (PRO) measure. In: *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 13 (8), S. 965–975. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2010.00772.x.
- Leitl, Daniela; Jarosch, Inga; Glöckl, Rainer; Schneeberger, Tessa; Rembert Koczulla, Andreas (2021): Rehabilitation in der Pneumologie. In: *Der Pneumologe* 18 (4), S. 241–250. DOI: 10.1007/s10405-021-00395-0.
- Leung, Janice M.; Sin, Don D. (2013): Biomarkers in airway diseases. In: *Canadian respiratory journal* 20 (3), S. 180–182. DOI: 10.1155/2013/204529.
- Lomas, D. A.; Silverman, E. K.; Edwards, L. D.; Locantore, N. W.; Miller, B. E.; Horstman, D. H.; Tal-Singer, R. (2009): Serum surfactant protein D is steroid sensitive and associated with exacerbations of COPD. In: *The European respiratory journal* 34 (1), S. 95–102. DOI: 10.1183/09031936.00156508.
- Mackay, Alex J.; Donaldson, Gavin C.; Patel, Anant R. C.; Singh, Richa; Kowlessar, Beverly; Wedzicha, Jadwiga A. (2014): Detection and severity grading of COPD exacerbations using the exacerbations of chronic pulmonary disease tool (EXACT). In: *The European respiratory journal* 43 (3), S. 735–744. DOI: 10.1183/09031936.00110913.
- Mackay, Alex J.; Kostikas, Konstantinos; Murray, Lindsey; Martinez, Fernando J.; Miravittles, Marc; Donaldson, Gavin et al. (2018): Patient-reported Outcomes for the Detection, Quantification, and Evaluation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. In:

- American journal of respiratory and critical care medicine* 198 (6), S. 730–738. DOI: 10.1164/rccm.201712-2482CI.
- Mannino, David M.; Homa, David M.; Akinbami, Lara J.; Ford, Earl S.; Redd, Stephen C. (2002): Chronic obstructive pulmonary disease surveillance--United States, 1971-2000. In: *Morbidity and mortality weekly report. Surveillance summaries (Washington, D.C. : 2002)* 51 (6), S. 1–16.
- McCarthy, Bernard; Casey, Dymphna; Devane, Declan; Murphy, Kathy; Murphy, Edel; Lacasse, Yves (2015): Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. In: *The Cochrane database of systematic reviews* 2015 (2), CD003793. DOI: 10.1002/14651858.CD003793.pub3.
- Menezes, A. M. B.; Perez-Padilla, R.; Hallal, P. C.; Jardim, J. R.; Muiño, A.; Lopez, M. V. et al. (2008): Worldwide burden of COPD in high- and low-income countries. Part II. Burden of chronic obstructive lung disease in Latin America: the PLATINO study. In: *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease* 12 (7), S. 709–712.
- Miravittles, Marc; Anzueto, Antonio; Legnani, Delfino; Forstmeier, Leonhard; Fargel, Matthias (2007): Patient's perception of exacerbations of COPD--the PERCEIVE study. In: *Respiratory medicine* 101 (3), S. 453–460. DOI: 10.1016/j.rmed.2006.07.010.
- Montes de Oca, Maria; Laucho-Contreras, Maria Eugenia (2018): Is It Time to Change the Definition of Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease? What Do We Need to Add? In: *Medical sciences (Basel, Switzerland)* 6 (2). DOI: 10.3390/medsci6020050.
- Nici, Linda; Donner, Claudio; Wouters, Emiel; Zuwallack, Richard; Ambrosino, Nicolino; Bourbeau, Jean et al. (2006): American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 173 (12), S. 1390–1413. DOI: 10.1164/rccm.200508-1211ST.
- Nishimura, Koichi; Kusunose, Masaaki; Sanda, Ryo; Tsuji, Yousuke; Hasegawa, Yoshinori; Oga, Toru (2019): Comparison between electronic and paper versions of patient-reported outcome measures in subjects with chronic obstructive pulmonary disease: an observational study with a cross-over administration. In: *BMJ open* 9 (12), e032767. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-032767.
- Ntritsos, Georgios; Franek, Jacob; Belbasis, Lazaros; Christou, Maria A.; Markozannes, Georgios; Altman, Pablo et al. (2018): Gender-specific estimates of COPD prevalence: a systematic review and meta-analysis. In: *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 13, S. 1507–1514. DOI: 10.2147/COPD.S146390.
- Pooler, Alison; Beech, Roger (2014): Examining the relationship between anxiety and depression and exacerbations of COPD which result in hospital admission: a systematic review. In: *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 9, S. 315–330. DOI: 10.2147/COPD.S53255.
- Puhan, M. A.; Mador, M. J.; Held, U.; Goldstein, R.; Guyatt, G. H.; Schünemann, H. J. (2008): Interpretation of treatment changes in 6-minute walk distance in patients with COPD. In: *The European respiratory journal* 32 (3), S. 637–643. DOI: 10.1183/09031936.00140507.
- Punekar, Yogesh Suresh; Sharma, Sheetal; Pahwa, Ankit; Takyar, Jitender; Naya, Ian; Jones, Paul W. (2017): Rescue medication use as a patient-reported outcome in COPD: a systematic

- review and regression analysis. In: *Respiratory research* 18 (1), S. 86. DOI: 10.1186/s12931-017-0566-1.
- Ringbaek, Thomas; Martinez, Gerd; Lange, Peter (2012): A comparison of the assessment of quality of life with CAT, CCQ, and SGRQ in COPD patients participating in pulmonary rehabilitation. In: *COPD* 9 (1), S. 12–15. DOI: 10.3109/15412555.2011.630248.
- Ritchie, Andrew I.; Wedzicha, Jadwiga A. (2020): Definition, Causes, Pathogenesis, and Consequences of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. In: *Clinics in chest medicine* 41 (3), S. 421–438. DOI: 10.1016/j.ccm.2020.06.007.
- Sciocchia, Giulia; Blanco, Isabel; Arismendi, Ebymar; Burgos, Felip; Gistau, Concepción; Foschino Barbaro, Maria Pia et al. (2017): Different dyspnoea perception in COPD patients with frequent and infrequent exacerbations. In: *Thorax* 72 (2), S. 117–121. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-208332.
- Seemungal, T. A.; Donaldson, G. C.; Bhowmik, A.; Jeffries, D. J.; Wedzicha, J. A. (2000): Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 161 (5), S. 1608–1613. DOI: 10.1164/ajrccm.161.5.9908022.
- Soler-Cataluña, J. J.; Martínez-García, M. A.; Román Sánchez, P.; Salcedo, E.; Navarro, M.; Ochando, R. (2005): Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. In: *Thorax* 60 (11), S. 925–931. DOI: 10.1136/thx.2005.040527.
- Sørheim, Inga-Cecilie; Johannessen, Ane; Gulsvik, Amund; Bakke, Per S.; Silverman, Edwin K.; DeMeo, Dawn L. (2010): Gender differences in COPD: are women more susceptible to smoking effects than men? In: *Thorax* 65 (6), S. 480–485. DOI: 10.1136/thx.2009.122002.
- Stolz, Daiana; Mkorombindo, Takudzwa; Schumann, Desiree M.; Agusti, Alvar; Ash, Samuel Y.; Bafadhel, Mona et al. (2022): Towards the elimination of chronic obstructive pulmonary disease: a Lancet Commission. In: *Lancet (London, England)* 400 (10356), S. 921–972. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01273-9.
- Venkatesan, Priya (2022): GOLD report: 2022 update. In: *The Lancet. Respiratory medicine* 10 (2), e20. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00561-0.
- Vestbo, Jørgen; Hurd, Suzanne S.; Agustí, Alvar G.; Jones, Paul W.; Vogelmeier, Claus; Anzueto, Antonio et al. (2013): Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 187 (4), S. 347–365. DOI: 10.1164/rccm.201204-0596PP.
- Viniol, Christian; Vogelmeier, Claus F. (2018): Exacerbations of COPD. In: *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 27 (147). DOI: 10.1183/16000617.0103-2017.
- Vogelmeier, C.; Buhl, R.; Burghuber, O.; Criée, C-P; Ewig, S.; Godnic-Cvar, J. et al. (2018): Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). In: *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 72 (4), S. 253–308. DOI: 10.1055/s-0043-125031.
- Vogelmeier, Claus F. (2018): S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten S2k Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). Unter Mitarbeit von Buhl, Burghuber, Criée, Ewig, Godnic-Cvar,

Hartl, Herth, Kardos, Kenn, Nowak, Rabe, Studnicka, Watz, Welte, Windisch, Worth. Hg. v. DGP e.V., ÖGP, Deutsche Atemwegsliga e.V. Online verfügbar unter https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-006l_S2k_COPD_chronisch-obstruktive-Lungenerkrankung_2018-01.pdf, zuletzt aktualisiert am 24.01.2018.

Wedzicha, Jadwiga; Chapman, Kenneth R.; Frent, Stefan-Marian; Shen, Steven; Patalano, Francesco; Larbig, Michael et al.: Indacaterol/glycopyrronium (IND/GLY) reduces days with COPD exacerbation vs salmeterol/fluticasone (SFC) independent of PRO tool: results of the FLAME study. In: *Airway Pharmacology and Treatment* 09/2017, PA1803.

Wedzicha, Jadwiga A.; Miravittles, Marc; Hurst, John R.; Calverley, Peter M. A.; Albert, Richard K.; Anzueto, Antonio et al. (2017): Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. In: *The European respiratory journal* 49 (3). DOI: 10.1183/13993003.00791-2016.

WHO (2020): Top 10 causes of death. Hg. v. WHO. Online verfügbar unter <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.

Wilkinson, Tom M. A.; Donaldson, Gavin C.; Hurst, John R.; Seemungal, Terence A. R.; Wedzicha, Jadwiga A. (2004): Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 169 (12), S. 1298–1303. DOI: 10.1164/rccm.200310-1443OC.

Williams, Veronika; Hardinge, Maxine; Ryan, Sara; Farmer, Andrew (2014): Patients' experience of identifying and managing exacerbations in COPD: a qualitative study. In: *NPJ primary care respiratory medicine* 24, S. 14062. DOI: 10.1038/npjpcrm.2014.62.

Xu, W.; Collet, J-P; Shapiro, S.; Lin, Y.; Yang, T.; Wang, C.; Bourbeau, J. (2010): Negative impacts of unreported COPD exacerbations on health-related quality of life at 1 year. In: *The European respiratory journal* 35 (5), S. 1022–1030. DOI: 10.1183/09031936.00079409.

Yang, Ian A.; Jenkins, Christine R.; Salvi, Sundeep S. (2022): Chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: risk factors, pathogenesis, and implications for prevention and treatment. In: *The Lancet. Respiratory medicine* 10 (5), S. 497–511. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00506-3.

Zeng, Guangqiao; Sun, Baoqing; Zhong, Nanshan (2012): Non-smoking-related chronic obstructive pulmonary disease: a neglected entity? In: *Respirology (Carlton, Vic.)* 17 (6), S. 908–912. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2012.02152.x.

Zheng, Jingtong; Shi, Yue; Xiong, Lingxin; Zhang, Weijie; Li, Ying; Gibson, Peter G. et al. (2017): The Expression of IL-6, TNF- α , and MCP-1 in Respiratory Viral Infection in Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: *Journal of immunology research* 2017, S. 8539294. DOI: 10.1155/2017/8539294.

10 Anhang

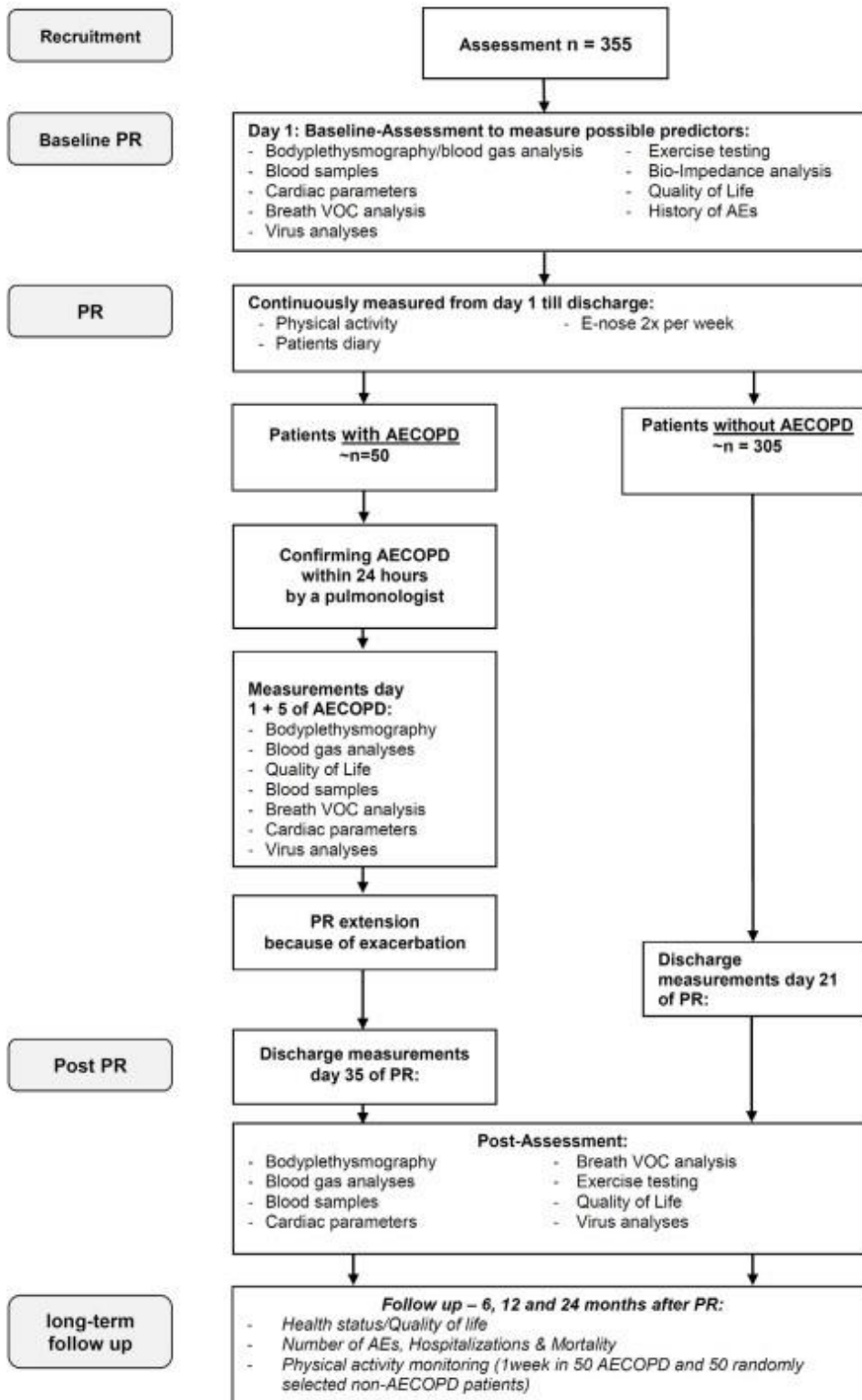


Abbildung 15: Studienablauf PACE- Studie (Kenn et al. 2021)

Table 2. Raw Summed Score to Scale Score Conversion Table for EXACT® Total Score

Raw Summed Score	EXACT® Total Score	Raw Summed Score (continued)	EXACT® Total Score
0	0	26	50
1	8	27	51
2	13	28	52
3	17	29	53
4	20	30	54
5	23	31	55
6	25	32	57
7	27	33	58
8	28	34	59
9	30	35	60
10	31	36	61
11	33	37	63
12	34	38	64
13	36	39	65
14	37	40	67
15	38	41	68
16	39	42	70
17	40	43	72
18	41	44	73
19	42	45	75
20	43	46	77
21	44	47	80
22	46	48	83
23	47	49	87
24	48	50	92
25	49	51	100

This conversion table converts raw summed scores to a 0 to 100 scale, for ease of interpretation.

Abbildung 16: Umrechnung EXACT Total Score (EXACT-PRO Initiative 2016)

Table 3. Raw Summed Score to Scale Score Conversion Table for EXACT® Domains

Domain Raw Summed Score ^a	Breathlessness Domain Score	Cough & Sputum Domain Score	Chest Symptoms Domain Score
0	0	0	0
1	11	13	12
2	19	25	23
3	25	39	31
4	30	56	38
5	34	72	45
6	38	86	52
7	42	100	58
8	45		65
9	48		72
10	52		79
11	56		88
12	60		100
13	65		
14	71		
15	78		
16	87		
17	100		

^aThe maximum score for the chest symptoms domain is 12. The maximum score for the Cough & Sputum domain is 7.

Abbildung 17: Umrechnung EXACT Domain Scores (EXACT-PRO Initiative 2016)

Tabelle 9: EXACT Fragebogen

<p>1. Fühlten sich Ihre Bronchien heute verschleimt an?</p> <p><input type="checkbox"/> überhaupt nicht (0) <input type="checkbox"/> etwas (1) <input type="checkbox"/> mäßig (2) <input type="checkbox"/> sehr stark (3)</p> <p><input type="checkbox"/> äußerst stark (4)</p>
<p>2. Wie oft haben Sie heute gehustet?</p> <p><input type="checkbox"/> überhaupt nicht (0) <input type="checkbox"/> selten (1) <input type="checkbox"/> manchmal (2) <input type="checkbox"/> häufig (3)</p> <p><input type="checkbox"/> fast ständig (4)</p>
<p>3. Wie viel Schleim (Sputum) haben Sie heute abgehustet?</p> <p><input type="checkbox"/> keinen (0) <input type="checkbox"/> ein wenig (1) <input type="checkbox"/> etwas (2) <input type="checkbox"/> sehr viel (3)</p> <p><input type="checkbox"/> extrem viel (4)</p>
<p>4. Wie schwierig war es heute, Schleim (Sputum) abzuhusten?</p> <p><input type="checkbox"/> überhaupt nicht (0) <input type="checkbox"/> etwas (1) <input type="checkbox"/> mäßig (2) <input type="checkbox"/> ziemlich schwierig (3)</p> <p><input type="checkbox"/> äußerst schwierig (4)</p>
<p>5. Hatten Sie heute Beschwerden im Brustbereich?</p> <p><input type="checkbox"/> überhaupt nicht (0) <input type="checkbox"/> geringe (1) <input type="checkbox"/> mäßige (2) <input type="checkbox"/> starke (3)</p> <p><input type="checkbox"/> extreme (4)</p>

<p>6. Hatten Sie heute ein Engegefühl im Brustbereich?</p> <p><input type="checkbox"/> überhaupt nicht (0) <input type="checkbox"/> etwas (1) <input type="checkbox"/> mäßig (2) <input type="checkbox"/> sehr stark (3) <input type="checkbox"/> äußerst stark (4)</p>
<p>7. Waren Sie heute außer Atem?</p> <p><input type="checkbox"/> überhaupt nicht (0) <input type="checkbox"/> etwas (1) <input type="checkbox"/> mäßig (2) <input type="checkbox"/> sehr stark (3) <input type="checkbox"/> äußerst stark (4)</p>
<p>8. Beschreiben Sie, wie sehr Sie heute außer Atem waren:</p> <p><input type="checkbox"/> keine Atemlosigkeit verspürt (0) <input type="checkbox"/> Atemlosigkeit bei anstrengenden Tätigkeiten (1) <input type="checkbox"/> Atemlosigkeit bei leichten Tätigkeiten (2) <input type="checkbox"/> Atemlosigkeit bei Waschen oder Anziehen (3) <input type="checkbox"/> Atemlosigkeit beim Ruhen (3)</p>
<p>9. Sind Sie heute bei Ihren üblichen Körperhygieneaktivitäten wie Waschen oder Anziehen außer Atem gekommen?</p> <p><input type="checkbox"/> überhaupt nicht (0) <input type="checkbox"/> etwas (1) <input type="checkbox"/> mäßig (2) <input type="checkbox"/> sehr stark (3) <input type="checkbox"/> äußerst stark (3) <input type="checkbox"/> zu sehr außer Atem für diese Tätigkeit (4)</p>
<p>10. Sind Sie heute bei Ihren körperlichen Aktivitäten innerhalb des Hauses außer Atem gekommen?</p> <p><input type="checkbox"/> überhaupt nicht (0) <input type="checkbox"/> etwas (1) <input type="checkbox"/> mäßig (2) <input type="checkbox"/> sehr stark (3) <input type="checkbox"/> äußerst stark (3) <input type="checkbox"/> zu sehr außer Atem für diese Tätigkeit (3)</p>
<p>11. Sind Sie heute bei Ihren üblichen Aktivitäten außerhalb des Hauses (wie z.B. Spazieren gehen) außer Atem gekommen?</p> <p><input type="checkbox"/> überhaupt nicht (0) <input type="checkbox"/> etwas (1) <input type="checkbox"/> mäßig (2) <input type="checkbox"/> sehr stark (3) <input type="checkbox"/> äußerst stark (3) <input type="checkbox"/> zu sehr außer Atem für diese Tätigkeit (3)</p>
<p>12. Haben Sie sich heute müde oder schwach gefühlt?</p> <p><input type="checkbox"/> überhaupt nicht (0) <input type="checkbox"/> etwas (1) <input type="checkbox"/> mäßig (2) <input type="checkbox"/> sehr (3) <input type="checkbox"/> äußerst (4)</p>
<p>13. Hatten Sie letzte Nacht Schlafstörungen?</p> <p><input type="checkbox"/> überhaupt nicht (0) <input type="checkbox"/> etwas (1) <input type="checkbox"/> mäßige (2) <input type="checkbox"/> sehr starke (3) <input type="checkbox"/> äußerst starke (4)</p>
<p>14. Wie verängstigt oder besorgt waren Sie heute wegen Ihrer Lungenprobleme?</p> <p><input type="checkbox"/> überhaupt nicht (0) <input type="checkbox"/> etwas (1) <input type="checkbox"/> mäßig (2) <input type="checkbox"/> sehr stark (3) <input type="checkbox"/> äußerst stark (3)</p>

Die zugehörigen Zahlen der Antworten entsprechen den Item- Scores, welche zum Roh-Summenscore addiert werden.

GOLD hereby grants **Christine Hoffmann** permission to reproduce GOLD materials in your research as long as there are no modifications to the text, tables or figures. Please cite © 2022, 2023 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, available from www.goldcopd.org, published in Deer Park, IL, USA.

Name
Christine Hoffmann
Address
Max-Voß-Str. 38, 99869 Sonneborn, Germany
Email
c.hoffmann-mr@web.de
College or University Affiliation
University of Marburg
Indicate the GOLD document and pages, table or figures that you wish to reproduce.
from GOLD 2023: Figure 2.3 (p. 41)
from GOLD 2022: Figure 2.4 (p. 33), Figure 4.2 (p. 92)

GOLD hereby grants **Christine Hoffmann** permission to reproduce GOLD materials in your research as long as there are no modifications to the text, tables or figures. Please cite © 2022, 2023 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, available from www.goldcopd.org, published in Deer Park, IL, USA.

Name
Christine Hoffmann
Address
Max-Voß-Str. 38, 99869 Sonneborn, Germany
Email
c.hoffmann-mr@web.de
College or University Affiliation
University of Marburg
Indicate the GOLD document and pages, table or figures that you wish to reproduce.
GOLD 2023: Figure 4.2, p.115 Initial pharmacological treatment

Abbildung 18: Copyright für Abbildungen der Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)

Meine akademischen Lehrenden waren in Marburg:

Vorklinischer Studienabschnitt:

Basler, Baranovski, Bauer, Bette, Bertoune, Braun, Brehm, Bonaterra, Cetin, Daut, Decher, del Rey, Eickmann, Feuser, Grundmann, Hildebrandt, Hobiger, Koolman, Lill, Löffler, Mey, Milani, Mueller, Neumüller, Oberwinkler, Oliver, Preisig-Müller, Reese, Rost, Röhm, Rust, Schütz, Schwarz, Seitz, Steiniger, Schratt, Suske, Thieme, Weihe, Wertbruch, Westermann, Wilhelm, Wrocklage

Klinischer Studienabschnitt:

Aigner, Al-Fakhri, Arenz, Barth, Bartsch, Bauer, Baum, Baumann, Becker, Becker, Bender, Best, Bien, Bliemel, Bohlander, Burchert, Carl, Czubayko, Damanakis, Dettmeyer, Divchev, Donner-Banzhoff, Duda, Ehlenz, Eming, Fendrich, Fritz, Fuchs-Winkelmann, Gebhardt, Geks, Geraedts, Görg, Gress, Greulich, Grikscheit, Grimm, Grosse, Grzeschik, Hertl, Hoch, Höffken, Hofmann, Holland, Holzer, Hoyer, Jansen, Jerrentrup, Josephs, Kampmann, Kann, Keber, Kenn, Kill, Kirschbaum, Klemmer, Klose, Knipper, Koczulla, Köhler, König, Kühnert, Lohoff, Lüsebrink, Mahnken, Maier, Maisner, Maurer, Menzler, Moll, Morin, Mossdorf, Müller, Mutters, Neubauer, Nimsky, Oberkircher, Oertel, Opitz, Pagenstecher, Parahuleva, Peterlein, Pfützner, Portig, Pöttgen, Plant, Rastan, Renke, Renz, Richter, Riera-Knorrenschild, Rothmund, Ruchholtz, Rüschi, Schäfer, Schieffer, Schmeck, Schmidt, Schneider, Schu, Seifert, Seitz, Sekundo, Sevinc, Sieveking, Sommer, Stuck, Strik, Tackenberg, Thum, Timmermann, Timmesfeld, Vogelmeier, Vogt, Vojnar, Wagner, Werner, Wiesmann, Wissniowski, Wittig, Worzfeld, Wulf, Zavorotny, Zemlin, Ziller, Zimmer, Zwioerek

Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei Allen bedanken, die mir ermöglicht haben, diese Dissertation zu schreiben.

Für die Bereitstellung dieses Projekts und seine freundliche Betreuung möchte ich herzlich meinem Doktorvater Prof. Rembert Koczulla danken. Ebenfalls gebührt dem gesamten Wissenschafts- Team an der Schön- Klinik BGL großer Dank.

Weiterhin möchte ich den Teams der diagnostischen Abteilung, Station 1 und Station 3 sowie den Sporttherapeut:innen der Klinik für ihre großartige Hilfe, Aufgeschlossenheit, Ehrlichkeit und gute Laune danken. Ohne sie wäre die Arbeit an der Studie nicht nur schwieriger, sondern auch wesentlich eintöniger gewesen.

Auch den ärztlichen Kolleg:innen möchte ich für ihre gute Zusammenarbeit und Unterstützung danken. Im Besonderen danke ich Sandra Winterkamp, die mir die Echokardiographie beigebracht hat und stets tatkräftig an der PACE- Studie mitwirkte.

Für ihre Korrekturen und konstruktive Kritik danke ich Matthias Hoffmann, Lucie Kahlert und Johanna Dannehl. Außerdem danke ich Lucie Kahlert für ihren kühlen Kopf und ihre Hilfe in IT- Fragen.

Für die offenen Ohren, wertvollen Ratschläge und stille Unterstützung meiner Freund:innen und Familie bin ich dankbar und mir bewusst welches große Privileg ich damit habe.

Der größte Dank gebührt jedoch meinen Patient:innen, die sich trotz des Umfangs und der Anstrengungen für die Studie bereit erklärt haben. Von Ihnen konnte ich viel lernen und werde dies auch weiterhin tun. Vielen Dank!