

Aus der Abteilung für Medizinische Statistik, Biomathematik und
Informationsverarbeitung der Medizinischen Fakultät Mannheim
(Leiterin: Prof. Dr. sc. hum. Christel Weiß)

Ätiologische Risikofaktoren und Präventionsmaßnahmen bei chronisch obstruktiver
Lungenerkrankung – ein internationaler Vergleich zwischen den Ländern der EU

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von
Felix Christian Preiss

geboren in
Böblingen

2024

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd
Referentin: Frau Prof. Dr. sc. hum. Christel Weiß

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abkürzungsverzeichnis.....	III
1 Einleitung.....	1
1.1 Chronisch obstruktive Lungenerkrankung: Überblick	1
1.2 Definition und Pathogenese	3
1.3 Diagnose und Behandlung	3
1.4 Ätiologie	6
1.5 Prävention.....	7
1.6 COPD im internationalen Vergleich.....	9
1.7 Stand der Forschung.....	10
1.8 Ziel und Fragestellung.....	11
2 Material und Methoden	13
2.1 Übersicht der Methoden.....	13
2.2 Datengewinnung und Altersstandardisierung	14
2.3 Recherche zu Präventionsmaßnahmen	17
2.4 T-Test	18
2.5 Lineare Korrelationsanalysen.....	18
2.6 Lineare Regressionsanalysen	19
2.7 Clusteranalyse	21
2.8 Varianzanalysen (ANOVAs).....	22
3 Ergebnisse	24
3.1 Zweifaktorielle Varianzanalyse und t-Test.....	24
3.2 Korrelationsanalysen.....	28
3.3 Vergleich von Präventionsmaßnahmen.....	29
3.4 Lineare Regressionsanalysen	31
3.5 Clusteranalyse	33
3.6 Einfaktorielle Varianzanalysen	35
3.7 Zusammenfassende Darstellung.....	39
4 Diskussion	41
4.1 Datenqualität.....	41
4.2 Angewandte Methoden	42
4.2.1 Zweifaktorielle Varianzanalyse und t-Test	42

4.2.2	Korrelationsanalysen.....	43
4.2.3	Vergleich von Präventionsmaßnahmen.....	44
4.2.4	Multiple Regressionsanalysen.....	45
4.2.5	Clusteranalysen	46
4.2.6	Einfaktorielle Varianzanalysen	47
4.2.7	Gesamtbetrachtung der Analysen	48
4.3	Einfluss einzelner Faktoren.....	50
4.3.1	Länderspezifische Einflussfaktoren	50
4.3.2	Umweltfaktoren	55
4.3.3	Faktoren des Gesundheitswesens	57
4.3.4	Gesellschaftliche und soziale Faktoren	60
4.3.5	Zusammenfassende Betrachtung der möglichen Einflussfaktoren	61
5	Zusammenfassung	63
6	Literaturverzeichnis.....	64
7	Lebenslauf.....	78
8	Danksagung	79

Abkürzungsverzeichnis

ACOS	Asthma-COPD-Overlap-Syndrom
AECOPD	Akute Exazerbation einer COPD
aMR	Altersstandardisierte Mortalitätsrate
ANOVA	Analysis of Variance
ATS	American Thoracic Society
BfarM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BIP	Bruttoinlandsprodukt
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	Body-Mass-Index
BODE-Index	Body-Mass-Index-Obstruction-Dyspnea- Exercise capacity-Index
BOLD	Burden of Lung Disease Initiative
CAT	COPD-Assessment-Test
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
DALYs	Disability-adjusted life years
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
Engl.	Englisch
ERS	European Respiratory Society
EU	Europäische Union
FEV ₁	Forced Expiratory Pressure in 1 Second
FVC	Forced vital capacity
GARD	Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
Hib	Haemophilus influenzae Typ b

ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICS	Inhaled corticosteroids
IPCRG	International Primary Care Respiratory Group
LABA	Long-acting beta ₂ -agonist
LAMA	Long-acting muscarinic antagonist
mMRC	Modified Medical Research Council Scale
NICE	United Kingdom National Institute for Health and Clinical Excellence
NO	Stickstoffmonoxid
NO ₂	Stickstoffdioxid
o.n.A.	Ohne nähere Angaben
O ₃	Ozon
PM	Particular matter
SABA	Short-acting beta ₂ -agonist
SAMA	Short-acting muscarinic antagonist
SO ₂	Schwefeldioxid
TCS	Tobacco Control Scale
WHO	Weltgesundheitsorganisation

1 Einleitung

1.1 Chronisch obstruktive Lungenerkrankung: Überblick

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (engl.: Chronic obstructive pulmonary disease: COPD) belegt europa- und weltweit Spitzenplätze in der Mortalität, den Gesundheitsausgaben und Gesundheitsfolgen (Soriano et al. 2017; Soriano und Lamprecht 2012). Laut dem statistischen Bundesamt starben 2018 in Deutschland insgesamt rund 955.000 Menschen. Davon starben etwa 7,5% an respiratorischen Erkrankungen, die damit nach Herz- Kreislauferkrankungen und Tumoren die dritthäufigste Todesursache darstellen.

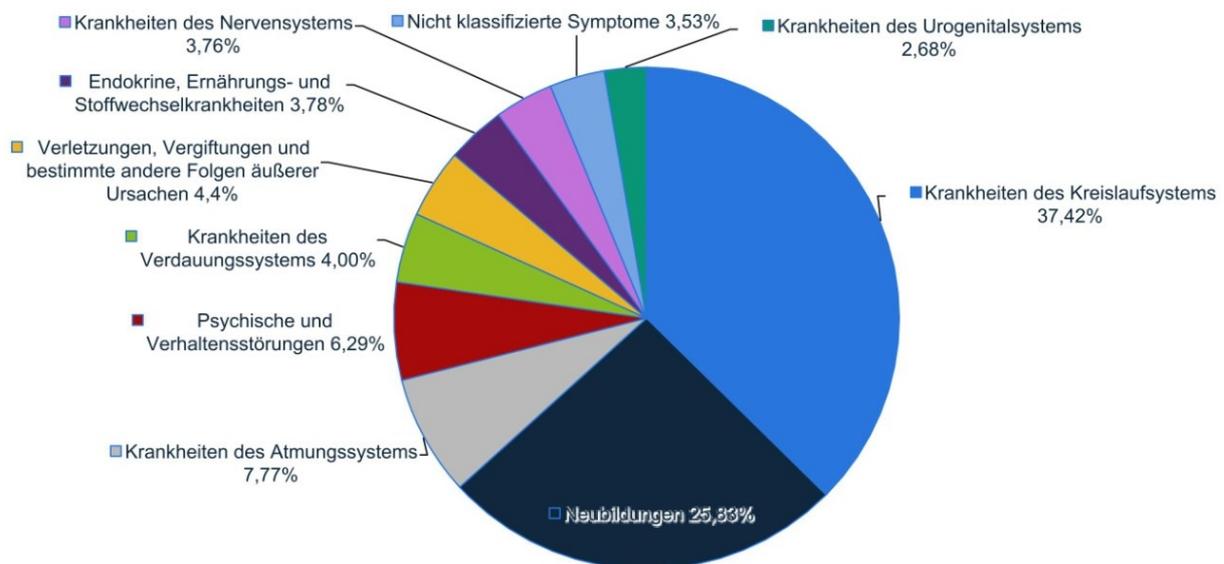


Abbildung 1.1: Verteilung der häufigsten Todesursachen in Deutschland 2018; Quelle: © Statistisches Bundesamt (Destatis), 2020

Unter den respiratorischen Erkrankungen belegt COPD den Spitzenplatz. 32.796 Tote, fast 50% der durch respiratorische Erkrankungen Verstorbenen, verzeichnete Deutschland im Jahr 2018 aufgrund von COPD. Dies macht COPD zu einer der zehn häufigsten Todesursachen in Deutschland (Statistisches Bundesamt Deutschland 2020).

Nicht nur in Deutschland, auch europa- und weltweit gehört COPD zu den tödlichsten Erkrankungen. Laut dem „European Lung White Book“ starben 2008 in Europa 250.000 Menschen an einer COPD. Dies entspricht einem Anteil von 2,5% aller Todesfälle. Weltweit waren es mit 3,3 Millionen Todesfällen sogar 5,8% aller Todesfälle (Gibson et al. 2013b). Nicht nur die Todesraten, auch die Entwicklung der COPD ist besorgniserregend. Es ist anzunehmen, dass sowohl die Prävalenz als auch die Mortalitätsraten in den nächsten Jahrzehnten zunehmen (Fabbri et al. 2004). Während der auf COPD zurückzuführende Anteil an Todesfällen in Europa im Jahr 2008 noch 2,5% betrug, gehen Schätzungen der WHO von einem Anstieg auf 3,2% im Jahr 2030 aus (Gibson et al. 2013a).

Weltweit gesehen soll dieser Anstieg noch größer ausfallen. Schätzungen gehen von einem Anstieg von 5,8% im Jahr 2008 auf einen Anteil von 7,8% im Jahr 2030 aus. Die COPD steht heute auf dem dritten Platz der häufigsten Todesursachen weltweit (Herold 2019; Soriano und Lamprecht 2012). Die Registrierung und Klassifikation von COPD erfolgt nach dem Modell der „International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems“, der ICD-10 der Weltgesundheitsorganisation (WHO). Unter dem Kapitel X und dem Code J44 findet sich die Gruppe der „Sonstigen chronischen obstruktiven Lungenkrankheiten“ (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation 2019). Nach entsprechenden In- und Exklusionskriterien wird hier wie folgt weiter in Diagnosegruppen aufgeteilt:

J44.0: Chronische obstruktive Lungenkrankheit mit akuter Infektion der unteren Atemwege

J44.1: Chronische obstruktive Lungenkrankheit mit akuter Exazerbation, nicht näher bezeichnet

J44.8: Sonstige näher bezeichnete chronische obstruktive Lungenkrankheit
Chronische Bronchitis:
asthmatisch (obstruktiv) ohne nähere Angaben (o.n.A.)
emphysematös o.n.A.
obstruktiv o.n.A.

J44.9: Chronische obstruktive Lungenkrankheit, nicht näher bezeichnet
Chronische obstruktive Krankheit der Atemwege o.n.A.
Chronische obstruktive Lungenkrankheit o.n.A.

In Deutschland wird die ICD-10 noch weiter überarbeitet und gilt dann als ICD-10-GM (ICD-10-German Modifikation). Hier werden die einzelnen Diagnosegruppen der COPD entsprechend der Einsekundenkapazität (engl.: Forced Expiratory Pressure in 1 Second; FEV₁) noch weiter aufgegliedert.

Der Sollwert der FEV₁ berechnet sich individuell anhand von Alter, Größe und Geschlecht (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen 2020; Herold 2019). Die FEV₁ gilt als Maß für die Stärke der Obstruktion, entsprechend werden die Codierungen in der ICD-10-GM um eine fünfte Stelle ergänzt:

- 0: FEV₁ < 35% des Sollwertes
- 1: FEV₁ ≥ 35% und < 50% des Sollwertes
- 2: FEV₁ ≥ 50% und < 70% des Sollwertes
- 3: FEV₁ ≥ 70% des Sollwertes
- 9: FEV₁ nicht näher bezeichnet

In Deutschland ist also eine detailliertere Diagnose möglich. Die Diagnose J44.02 steht beispielsweise für eine chronische obstruktive Lungenkrankheit mit akuter Infektion der unteren Atemwege und einer FEV₁ ≥ 50% und < 70% des Sollwertes. Dies ist in der Version der WHO von 2004 nicht gegeben, spielt für die Erfassung der Mortalität jedoch keine Rolle.

Für die Erfassung der Mortalität gilt lediglich die Einteilung des Verstorbenen unter den Code J44, sofern dies die zugrundeliegende Todesursache war (Weltgesundheitsorganisation 2004). COPD wird dadurch zu einer Art Sammelbegriff für die Diagnosen J44.00 – J44.99 und ist in dieser Arbeit als solcher zu verstehen.

1.2 Definition und Pathogenese

Eine COPD ist definiert als häufige, behandel- und verhinderbare Erkrankung, die durch Atembeschwerden in Form von Atemflussbehinderung gekennzeichnet ist. Die Atemflussbehinderung ist nicht vollständig reversibel, verläuft meist progredient und ist auf Atemwegs- und / oder Alveolaranomalien zurückzuführen. Diese sind assoziiert mit einer durch schädliche Gase oder Partikel induzierten, pathologischen Entzündungsreaktion der Lunge. Extrapulmonale Auswirkungen der COPD wie kardiovaskuläre oder metabolisch-nutritive Erkrankungen können den Schweregrad maßgeblich beeinflussen (Herold 2019; Vogelmeier et al. 2017).

Die chronische Entzündung der Lunge induziert lungeninterne Umbauprogresse, ein sogenanntes Remodeling. Durch Abbau von Lungenorgangewebe (Parenchym) und anschließender Fibrosierung sowie dysfunktionaler mukoziliärer Clearance und unspezifischer bronchialer Hyperreaktivität kommt es zu einer progredienten Obstruktion und Atemflussbehinderung. Dies führt häufig zu einem Lungenemphysem, einer Überblähung der Lunge. Bronchiektasen und weitere, auch extrapulmonale Pathologien wie pulmonale Hypertonie, Cor pulmonale und eine Abnahme der körperlichen Leistungsfähigkeit folgen. Einer manifesten, symptomatischen COPD geht häufig eine mehrjährige Phase mit einer chronischen Bronchitis voraus. So haben viele Raucher bereits strukturelle pulmonale Veränderungen wie verdickte Atemwegswände, beginnende Emphyseme und Symptome wie chronischen Husten, ohne eine obstruktive Komponente wie eine Atemflussbehinderung vorzuweisen (Herold 2019; Vogelmeier et al. 2017). Hat sich eine COPD manifestiert, ist eine Heilung nach derzeitigem Stand der Medizin nicht möglich. Ziel einer Behandlung ist, bezogen auf den Patienten, die Verbesserung der Lebensqualität, Verminderung der Krankheitsprogression und bezogen auf eine Population, die Reduktion der krankheitsspezifischen Mortalität und die Verlängerung der Lebenszeit. Das Augenmerk liegt hierbei einerseits auf einer Linderung der Symptome, andererseits auf der Prophylaxe von Exazerbationen. Diese Verschlechterungen treten individuell in unterschiedlichen Häufigkeiten auf, werden jedoch häufig durch Infekte und Umweltfaktoren getriggert (Vogelmeier et al. 2020). Von einer akuten Exazerbation einer COPD (AECOPD) spricht man bei einer Abnahme der Lungenfunktion und/ oder einer Zunahme der Symptome. Schwere Symptome einer AECOPD wie Hypoxämie, Tachypnoe, zentrale Zyanose oder Koma stellen eine potentielle Lebensgefahr da (Herold 2019).

1.3 Diagnose und Behandlung

COPD ist eine Erkrankung, die häufig in fortgeschrittenem Stadium diagnostiziert wird. Ein Großteil der Fälle wird erst bei akuten Exazerbationen oder nach bereits stark eingeschränkter Lungenfunktion entdeckt. Zudem werden Symptome oft nicht korrekt zugeordnet oder relativiert und durch Faktoren wie Alter oder Rauchen begründet (Vogelmeier et al. 2020).

Ein Verdacht auf COPD besteht bei folgenden Schlüsselindikatoren: Chronischer Husten, chronischer Auswurf, Atemnot, wiederkehrende Infektionen der unteren Atemwege, familiäre Anamnese, frühkindliche Risikofaktoren wie Infektionen der Atemwege oder geringes Geburtsgewicht und/ oder dem Ausgesetztsein von Risikofaktoren wie Rauchen (auch passiv) oder Exposition gegenüber anderen Luftverschmutzungen wie Dämpfe, Gase oder Stäube. Die Kardinalsymptome sind Husten, Auswurf, Atemnot, Engegefühl in der Brust und bei fortschreitender Schwere der Erkrankung auch Gewichtsverlust und Erschöpfung. Bei Verdacht sollte die Diagnose mittels Spirometrie gesichert werden. Nach Gabe eines Bronchodilatators werden die forcierte Vitalkapazität (engl.: forced vital capacity; FVC) sowie die FEV₁ gemessen. Liegt das Verhältnis von FEV₁ zu FVC unter 0,7, kann ein Patient also in einer Sekunde weniger als 70% seines Atemvolumens forciert ausatmen, ist von einer COPD auszugehen (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2020).

Die Einteilung einer COPD nach Schweregrad erfolgt in der Regel nach dem Stufenschema und Richtlinien der „Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease“ (GOLD). Zur Bewertung der Obstruktion wird nach Gabe eines Bronchodilatators auch hier das Verhältnis von FEV₁ zu FVC erfasst. Liegt dieses Verhältnis unter 0,8 wird von einer Obstruktion ausgegangen. Die weitere Einteilung ist Tabelle 1.1 zu entnehmen (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2020; Herold 2019).

Tabelle 1.1: Einteilung einer COPD nach Schweregrad entsprechend der „Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease“ (GOLD). FEV₁: Einsekundenkapazität (engl.: Forced Expiratory Pressure in 1 Second); FVC: forcierte Vitalkapazität (engl.: forced vital capacity). Quelle: eigene Erhebung in Anlehnung an (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2020).

GOLD-Klassifikation	FEV₁/ FVC in %	Schweregrad der Obstruktion
GOLD 1	≥ 80	Leicht
GOLD 2	50 - 79	Mittel
GOLD 3	30 - 49	Schwer
GOLD 4	< 30	Sehr schwer

Erweitert folgt eine Betrachtung und Bewertung von Symptomatik, Exazerbation und Krankenhausaufenthalt entsprechend eines ABCD-Schemas. Exazerbationen pro Jahr werden erfasst und hinsichtlich eines gegebenenfalls notwendigen Krankenhausaufenthaltes bewertet. Die Symptomatik wird mithilfe zweier Scores beschrieben. Hier kann auf den COPD-Assessment-Test (CAT) und/ oder den modified Medical Research Council Scale (mMRC) zurückgegriffen werden. Der CAT beinhaltet acht Fragen zu Husten und Auswurf, Schlaf, Energie und Beeinträchtigungen. Jede Frage wird mit 0 bis 5 Punkten bewertet, die Summe der Punkte ergibt den Score der zwischen 0 und 40 liegt. Der mMRC bewertet die Atemnot bei unterschiedlichen Belastungen von 0 (Atemnot nur bei außergewöhnlichen Belastungen) bis 4 (Atemnot beim An- und Ausziehen, das Verlassen des Hauses ist nicht mehr möglich). Die genaue Einteilung des ABCD-Schemas ist Tabelle 1.2 zu entnehmen (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2020).

Tabelle 1.2: ABCD-Schema der „Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease“ (GOLD) bei COPD. CAT: COPD-Assessment-Test; mMRC: Modified Medical Research Council Scale. Quelle: eigene Erhebung in Anlehnung an (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2020).

Anzahl Exazerbationen mit oder ohne Krankenhaus-aufenthalt pro Jahr	Score CAT und/ oder mMRC	Schemagruppe
0 oder 1 ohne Krankenhausaufenthalt	CAT < 10 / mMRC 0 - 1	A
	CAT ≥ 10 / mMRC ≥ 2	B
≥ 2 ohne Krankenhausaufenthalt oder ≥ 1 mit Krankenhausaufenthalt	CAT < 10 / mMRC 0 - 1	C
	CAT ≥ 10 / mMRC ≥ 2	D

Die Symptomatik von Asthma bronchiale kann der einer COPD ähneln. Daher sollten beide Erkrankungen differenziert betrachtet werden. Eine Obstruktion bei Asthma bronchiale ist vollständig reversibel, der Verlauf im Gegensatz zu COPD meist episodisch (Herold 2019). Asthma bronchiale wird zudem als Risikofaktor für COPD diskutiert (Marco et al. 2011; Silva et al. 2004). Kommt es bei einem Asthmatiker zur Entwicklung einer COPD, spricht man vom Asthma-COPD-Overlap-Syndrom (ACOS) (Herold 2019).

Die Behandlung einer COPD ist aufgrund der Heterogenität der Erkrankung, sowie diverser Einflussfaktoren, komplex (Vogelmeier et al. 2020). Da der Rückgang von Lungenfunktion und Belastbarkeit in den Stadien GOLD 1 und GOLD 2 am größten ist, ist eine frühzeitige Diagnose wichtig (Herold 2019). COPD entwickelt sich schleichend und verschlechtert sich progredient. Patienten neigen zu einer Relativierung der Symptome und unterschätzen die Auswirkungen auf die eigene Belastbarkeit, sodass eine Diagnose oft spät erfolgt (Osthoff et al. 2013; Rennard et al. 2002). 30% der Patienten befinden sich zum Zeitpunkt der Diagnose bereits im Stadium GOLD 3 oder GOLD 4. In diesen Stadien treten häufig Komorbiditäten auf, dies erschwert die Behandlung zusätzlich (Herold 2019; Vogelmeier et al. 2020). Ziel der Behandlung ist eine Reduzierung der Symptome, Prävention von Exazerbationen, Verbesserung der Lebensqualität und Steigerung der körperlichen Belastbarkeit (Osthoff et al. 2013). Die Behandlung besteht aus nichtmedikamentöser und medikamentöser Therapie (Vogelmeier et al. 2020). Die GOLD-Strategie empfiehlt einen stufenweisen Behandlungsplan basierend auf Spirometrie, Symptomatik und dem Risiko auf zukünftige Exazerbationen (Osthoff et al. 2013). Die nichtmedikamentöse Therapie besteht in erster Linie aus dem Ausschalten der krankheitserregenden Noxen wie Rauchen oder inhalativen Belastungen am Arbeitsplatz (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2020; Herold 2019; Osthoff et al. 2013). Außerdem werden körperliche Aktivität und Impfungen gegen Pneumokokken und Influenza empfohlen (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2020; Herold 2019). Eine ausführliche Aufklärung zur Pathogenese und Anleitung zu Inhalationstechnik, körperlicher Aktivität, Management bei Atemnot, Ernährung und Vermeidung von Risikofaktoren gehört ebenfalls zur nichtmedikamentösen Therapie (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2020). Eine wichtige Maßnahme mit gutem Kosten-Nutzungs-Effekt sind Programme zur Rehabilitation der Lunge. Sie gelten ab Stufe GOLD 2 als essentiell und sollten strukturiertes und angeleitetes körperliches Training, Ernährungsberatung, Raucherentwöhnung und Hilfe zur Selbsthilfe beinhalten (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2020). Die medikamentöse Therapie sollte nach Schwere der Symptome, dem Risiko für Exazerbationen, Nebenwirkungen, Komorbiditäten, der Verfügbarkeit und Kosten der Medikamente sowie, insbesondere bei

inhalativen Medikamenten, der präferierten Darreichungsform individualisiert werden (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2020).

Eine zentrale Rolle bei der medikamentösen Behandlung von COPD stellen inhalative Bronchodilatoren dar (Herold 2019). Bronchodilatoren sorgen für eine Relaxierung der glatten Muskulatur der Atemwege, der Atemwiderstand sinkt (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2020). Es wird entsprechend der Wirkungsdauer und Rezeptorbindung zwischen kurz und lang wirksamen Beta₂-Agonisten (engl.: Short-acting/ long-acting beta₂-agonist; SABA/ LABA) sowie kurz und lang wirksamen Anticholinergika (engl.: Short-acting/ long-acting muscarinic antagonist; SAMA/ LAMA) unterschieden (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2020; Herold 2019). Bei schwereren Verläufen kommen neben Bronchodilatoren auch inhalative Glucocorticosteroide (engl.: inhaled corticosteroids; ICS) zum Einsatz (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2020). Sie wirken anti-inflammatorisch und reduzieren Exazerbationen (Osthoff et al. 2013), haben jedoch den Nachteil, dass Pneumonien und Infekte der unteren Atemwege häufiger auftreten (Drummond et al. 2008). Zudem steigt das Risiko von Exazerbationen bei Entzug von inhalativen Glucocorticosteroiden (Choudhury et al. 2007). Je nach Schweregrad werden Bronchodilatoren und Glucocorticosteroide unterschiedlich eingesetzt: In Stufe GOLD 1 primär SABA oder SAMA, es kann jedoch auch auf LABA oder LAMA zurückgegriffen werden. Ab Stufe GOLD 2 sollten ausschließlich LABA oder LAMA eingesetzt werden. LAMA sind LABA bezüglich der Reduzierung von Exazerbationen überlegen. Daher sollten in Stufe GOLD 3 initial nur LAMA eingesetzt werden. Die Kombination von Bronchodilatoren mit ICS oder Kombinationen von LABA und LAMA wird je nach Schweregrad ab der Stufe GOLD 4 empfohlen. Hier kann auch eine Dreierkombination von ICS, LABA und LAMA verschrieben werden (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2020).

Nach initialer Behandlung und Stabilisierung einer COPD sollten regelmäßige Kontrollen durchgeführt werden. Hier sollten Symptome, Exazerbationen, Spirometrie, Impfungen, Gesundheits- und Fitnessstatus, Risikofaktoren, Raucherstatus, Selbst-Management, Rehabilitation, Inhalationstechniken, Komorbiditäten und die Gabe von Sauerstoff oder die Notwendigkeit von operativen Eingriffen (re-)evaluiert und eine entsprechende Anpassung der medikamentösen und nicht medikamentösen Therapie durchgeführt werden (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2020). Je nach Schwere und Verlauf sollten weitere Maßnahmen ergriffen werden. Bei erhöhtem Risiko auf Exazerbationen kann auf Roflumilast, einem selektiven Phosphodiesterase-4-Hemmer mit anti-inflammatorischer Wirkung zurückgegriffen werden (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2020). Bei bereits eingetretener Exazerbation ist die Gabe von Antibiotika sowie eine Intensivierung von Bronchodilatoren notwendig. Bei schweren Verläufen oder akuten Exazerbationen stehen mit Sauerstoffversorgung, künstlicher Beatmung, Teilresektionen der Lunge oder Lungentransplantationen weitere Therapieoptionen zu Verfügung (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2020; Osthoff et al. 2013).

1.4 Ätiologie

Die Ursachen für COPD sind multifaktorieller Natur und lassen sich in endo- und exogene Faktoren einteilen (Herold 2019). Der bedeutendste exogene Faktor für die Entwicklung

einer COPD ist das Rauchen (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2020). Bis zu 90% aller COPD-Erkrankungen sind auf Rauchen zurückzuführen (Herold 2019).

Das Risiko für eine COPD wird jedoch auch durch genetische Faktoren beeinflusst, sodass weniger als 50% selbst starker Raucher eine COPD entwickeln (Gibson et al. 2013b; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2020). Vergleicht man die Anzahl an Packyears, scheinen Frauen durch Rauchen ein höheres Risiko für eine COPD zu haben. Wird während der Schwangerschaft geraucht, kann die Entwicklung der Lunge des Fötus beeinträchtigt werden. Dies erhöht das Risiko für das Neugeborene (Gibson et al. 2013b; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2020). Passivrauchen gilt ebenfalls als Risikofaktor (Yin et al. 2007). Trotz hoher Relevanz des Rauchens auf die Entwicklung einer COPD können auch Nichtraucher an COPD erkranken. Belastungen am Arbeitsplatz durch Noxen aus Dämpfen, Rauch, Staub oder Gas erscheinen ursächlich, werden aber oft unterschätzt (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2020; Lamprecht et al. 2011; Paulin et al. 2015). Als weiterer exogener Faktor wird Luftverschmutzung diskutiert. Ein negativer Einfluss auf die Lungenentwicklung ist für Stickstoffdioxid und Feinstaub < 2,5 µm (PM 2.5) nachgewiesen (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2020). Eine Relevanz zwischen erhöhter Luftverschmutzung und dem Risiko für eine COPD scheint gegeben (Gan et al. 2013).

Eine Kausalität für ein erhöhtes COPD-Risiko zeigt sich zudem bei Vorerkrankungen mit Tuberkulose (Menezes et al. 2007), Asthma oder bronchialer Hyperreaktivität. Auch frühkindliche Atemwegsinfekte und niedriges Geburtsgewicht erhöhen das Risiko für COPD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2020; Lamprecht et al. 2011; Marco et al. 2011). Armut und niedriger sozioökonomischer Status stehen in Verbindung zu einem erhöhten COPD-Risiko. Dies könnte jedoch mit einhergehenden Faktoren wie Infektionen, Noxen am Arbeitsplatz, Luftverschmutzung Zuhause oder der Ernährung zusammenhängen (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2020). Als wichtigster endogener Faktor gilt ein genetisch bedingter Alpha-1-antitripsinmangel (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2020; Herold 2019). Das Risiko, an einer COPD zu erkranken, nimmt mit dem Alter zu. Mit höherem Alter steigt auch die Wirkdauer möglicher Noxen, ein Zusammenhang ist jedoch nicht abschließend geklärt (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2020; Tan et al. 2011).

1.5 Prävention

Maßnahmen, die dazu beitragen, dass ein Erkrankungsrisiko sinkt oder im Fall einer bereits bestehenden Erkrankung deren Progression, Folgen oder Rezidivrisiken verringert werden, gehören zur Prävention. Im Allgemeinen kann zwischen vier Arten von Prävention unterschieden werden: Unter Primärprävention fallen Maßnahmen, die Neuerkrankungen verhindern. Sekundärprävention umfasst Maßnahmen, Erkrankungen möglichst frühzeitig zu erkennen und eine Chronifizierung zu vermeiden. Tertiärprävention hat zum Ziel, Folgen oder Rezidivrisiken zu verringern und die Lebensqualität zu verbessern (Bousquet 2007). Unter Quartärprävention fällt die Vermeidung von Übertherapie wie vorschnelle operative Eingriffe oder Überdosierung von Medikamenten. Maßnahmen, die einen gesellschaftlichen Risikofaktor für eine Erkrankung minimieren, gelten als Primordialprävention (Strasser 1978). Zudem kann je nach Ziel der Maßnahmen zwischen Verhaltensprävention und Verhältnisprävention unterschieden werden. Maßnahmen, die auf individuelles gesundheitliches (Fehl-)Verhalten abzielen, versteht man als Verhaltensprävention.

Maßnahmen, die auf äußere Verhältnisse wie Umwelt- oder Arbeitsverhältnisse abzielen, gelten als Verhältnisprävention.

Die endo- und exogenen Risiken für COPD sorgen für diverse Angriffspunkte von Präventionsmaßnahmen und machen die Prävention zur Aufgabe sowohl der Gesellschaft und Politik als auch eines jeden Einzelnen. Da COPD zwar behandelbar, nicht jedoch heilbar ist, hat die Primärprävention einen übergeordneten Stellenwert. (Papi et al. 2020). Endogene Risikofaktoren wie genetisch bedingte Prädispositionen lassen sich derzeit noch nicht gezielt behandeln. Die gängigen primären Präventionsmaßnahmen zielen daher auf exogene Faktoren ab, allem voran das Rauchen, das als größter Risikofaktor gilt. Daneben bestehen mögliche Maßnahmen gegen Belastungen am Arbeitsplatz und der Umwelt, Impfmaßnahmen, Maßnahmen gegen Armut und für bessere sozioökonomische Verhältnisse, sowie Aufklärung und körperlicher Aktivität. Sekundäre Maßnahmen basieren beispielsweise auf Leitlinien zur Diagnose, Schulungen und Ausbildung von Fachärzten oder gut zugänglichen Gesundheitssystemen. Die Tertiärprävention ist gekennzeichnet durch Therapiemaßnahmen wie medikamentöse Behandlungen, der Prävention von Exazerbationen, Selbst-Management sowie Leitlinien für diese (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2020; Papi et al. 2020). Obwohl der Primärprävention bei COPD ein hoher Stellenwert zugerechnet wird, ist die Tertiärprävention erheblich stärker in der aktuellen Wissenschaft vertreten. Dies mag daran liegen, dass eine Evidenz der Primärpräventionen ungleich schwerer festzustellen ist als die von Tertiärpräventionen und führt mangels Daten zu einer schwierigen Vergleichbarkeit der Primärpräventionen unter verschiedenen Ländern, Bevölkerungsgruppen oder Gemeinschaften (Papi et al. 2020). Gleichzeitig werden mit zunehmender Forschung und Wissen auch die möglichen Präventionsansätze immer weitläufiger. Neue Erkenntnisse ermöglichen neue Ansatzpunkte, und bisherige Standards müssen mitunter hinterfragt werden. So kann COPD heute auch als pulmonaler Faktor einer multimorbiden Systemerkrankung betrachtet werden, was deutlich weitreichendere Präventionsmaßnahmen bezüglich der Vermeidung und Behandlung von COPD nach sich zieht (Agustí und Hogg 2019; Kawut 2013).

Um einen Überblick über Screening, Diagnose, Therapie und Prävention einer Erkrankung zu erhalten, wurden von vielen Ländern Leitlinien etabliert. Leitlinien sind als „systematisch entwickelte Stellungnahmen, die Patienten und Ärzten eine Entscheidungshilfe für eine angemessene Gesundheitsversorgung bei spezifischen klinischen Zuständen bieten sollen“ definiert (Miravittles et al. 2016). Sie sollen evidenzbasierte Medizin mit entsprechenden Handlungsoptionen sicherstellen. Leitlinien unterscheiden sich von wissenschaftlichen Stellungnahmen in ihrer Methodik. So benötigt eine Leitlinie auch eine Beurteilung von Evidenz- und Empfehlungsgrad der ausgesprochenen Empfehlungen (Miravittles et al. 2016). Auf globaler und europäischer Ebene existieren verschiedene wissenschaftliche Stellungnahmen, diese erfüllen in der Regel jedoch nicht die Kriterien für eine Leitlinie. Dessen ungeachtet fungieren sie als Basis für die Entwicklung oder Überarbeitung neuer Leitlinien und sind damit wertvolle Arbeiten. Viele europäische Länder haben eigene Leitlinien zu COPD, darunter Deutschland, Frankreich, Italien, Schweden, England und Wales, Tschechien, Polen, Portugal, Spanien und Finnland (Miravittles et al. 2016). Dies bietet einen Ansatzpunkt, Präventionen zwischen einzelnen Ländern zu vergleichen. Neben den inhaltlichen Aspekten muss hier jedoch auch die Implementierung der Maßnahmen kritisch überprüft werden (Miravittles et al. 2018; Overington et al. 2014). Dennoch besteht selbst bei hoch entwickelten Ländern wie den Mitgliedsstaaten der EU eine große

Herausforderung darin, Präventionsmaßnahmen der einzelnen Länder objektiv zu vergleichen.

Zu groß sind die gesellschaftlichen, gesundheitlichen, wirtschaftlichen und geographischen Unterschiede und die damit einhergehenden Wechselwirkungen bei der Entstehung einer multifaktoriellen Erkrankung wie der COPD.

1.6 COPD im internationalen Vergleich

Die Studienergebnisse zu epidemiologischen Daten von COPD unterscheiden sich welt- und europaweit stark. Neben unterschiedlichen Schätzungen zur Anzahl an nicht diagnostizierten Fällen sowie Unterschieden in Population und Gesundheitssystemen variieren die Kriterien für eine COPD-Diagnose. Gemeinsame Richtlinien, Definitionen und Standards zur Erhebung epidemiologischer Daten würde deren Ergebnisse validieren (Atsou et al. 2011). Internationale Organisationen wie GOLD, die „Burden of Lung Disease Initiative“ (BOLD), die „European Respiratory Society“ (ERS) oder die lateinamerikanische PLATINO-Studie (spanisch: Proyecto Latinoamericano de Investigación en Obstrucción Pulmonar) zeigen hier Bestrebungen mit dem Ziel, Rückschlüsse zu Risikofaktoren oder Präventionen der unterschiedlichen Populationen ziehen zu können.

Epidemiologische Untersuchungen diverser Organisationen zeigen, dass COPD europa- und weltweit eine zunehmende Erkrankung mit weitreichenden gesundheitlichen und ökonomischen Folgen ist (Buist et al. 2007; Gibson et al. 2013b; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2020). Die weltweite Prävalenz der über 40-jährigen mit COPD GOLD 2 oder höher liegt bei 10,1% und ist bei Männern mit 11,8% höher als bei Frauen mit 8,5%. Bei Nichtrauchern liegt die Prävalenz zwischen 3 und 11% (Buist et al. 2007). Bezieht man alle Altersklassen mit ein, liegt die Prävalenz bei 1% (Soriano und Lamprecht 2012). Dies zeigt einmal mehr die Relevanz der Risikofaktoren Alter und Rauchen. Der Anteil der nicht diagnostizierten Erkrankten wird auf 72 – 93% geschätzt und ist damit im Vergleich zu anderen Erkrankungen überproportional hoch (Marciniuk und Schraufnagel 2017). Daten zur Mortalität sind konservativ zu betrachten. Schätzungen gehen davon aus, dass die gemeldeten Mortalitätsraten etwa 50% zu niedrig sind. Ein Grund hierfür liegt an den mit einer COPD häufig einhergehenden Komorbiditäten. Diese werden mitunter fälschlich als primäre Todesursache angesehen, was die Mortalitätsrate sowohl der COPD als auch der Komorbiditäten verfälscht (Bousquet 2007). Die WHO schätzt, dass im Jahr 2030 8,6% aller Todesfälle durch COPD verursacht werden (World Health Organization und ebrary, Inc 2008). Im Jahr 2015 starben weltweit 3,2 Millionen Menschen an COPD, das entspricht etwa 6,6% (Gibson et al. 2013b). Schätzungen gehen von 4,4 Millionen für das Jahr 2040 aus (Celli und Wedzicha 2019; Roth et al. 2018). In Europa waren es 2008 0,25 Millionen Tote, das entspricht 2,5% bezogen auf die Gesamtzahl der Verstorbenen. Dieser Anteil steigt schätzungsweise auf 3,2% im Jahr 2030 (Gibson et al. 2013b). Die Prävalenz in der EU schwankt je nach Land, Altersgruppe und Methodik stark zwischen 2,1% und 26,1% (Atsou et al. 2011). Die BOLD-Studie schätzt die Prävalenz in der EU auf etwa 10% (Gibson et al. 2013b).

Epidemiologische Auswirkungen von COPD sind in Abbildung 1.2 dargestellt.

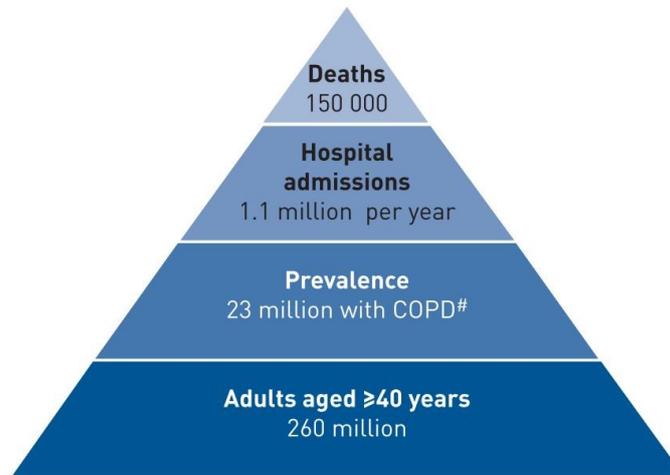


Abbildung 1.2: Epidemiologische Auswirkungen von COPD in der EU, Stand 2010. #: GOLD-Klassifikation 2-4; Zusätzliche 17 Millionen Menschen der über 40-jährigen hatten COPD der GOLD-Klassifikation 1. Die Zahlen beziehen sich auf die Einwohner der 28 Länder der EU, die älter als 40 Jahre sind. Quelle: (Gibson et al. 2013b)

Die ökonomischen Belastungen durch COPD können in direkte und indirekte Kosten gegliedert werden. Die direkten Kosten berechnen sich aus ambulanten und stationären Aufenthalten, Medikamenten und Rehabilitierungsmaßnahmen. Indirekte Kosten stellen den finanziellen Aufwand für Krankheitstage, krankheitsbedingter Arbeitsunfähigkeit und Frührente dar. Zudem können auch die Kosten der durch Krankheit, Behinderung oder Tod „verlorenen“ Lebensjahre (engl.: disability-adjusted life years; DALYs) berechnet werden (Gibson et al. 2013b). Im Jahr 2011 beliefen sich die direkten Kosten von COPD in der EU auf 23,3 Milliarden Euro. Die indirekten Kosten lagen bei 25,1 Milliarden Euro. Fast 1,7 Millionen DALYs pro Jahr ließen sich auf COPD zurückführen. Die Kosten hierfür beliefen sich schätzungsweise auf 93,0 Milliarden Euro. Die ökonomischen Kosten der COPD lagen damit insgesamt bei 141,4 Milliarden Euro. Pro Erkranktem belaufen sich die direkten und indirekten Kosten auf je etwa 1000 Euro, die der DALYs auf etwa 4000 Euro. So besteht in der EU eine ungefähre 1/3- zu 2/3-Aufteilung zwischen direkten und indirekten Kosten einerseits und der Kosten durch DALYs andererseits (Gibson et al. 2013b).

1.7 Stand der Forschung

Dank der Anstrengungen vieler multi- und internationaler Initiativen ist das Verständnis von Ätiologie, Epidemiologie und Pathogenese von COPD in den letzten Jahren stetig gewachsen. Nationale und internationale Leitlinien existieren unter anderem von der „American Thoracic Society/ European Respiratory Society“ (ATS/ERS), der „Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease“ (GOLD), der „International Primary Care Respiratory Group“ (IPCRG), der „Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica/ Asociación Latinoamericana del Tórax“ (SEPAR/ALAT) und dem „United Kingdom National Institute for Health and Clinical Excellence“ (NICE) (Bellamy et al. 2006; Celli und MacNee 2004; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2020; O'Reilly et al. 2010; Peces-Barba et al. 2008). Dennoch bleibt es eine große Herausforderung, die weltweiten

Belastungen durch COPD im Leid der Erkrankten, der Gesundheitssysteme und Ökonomien zu reduzieren.

Große Erfolge und Ambitionen haben hier die führenden Initiativen wie die GOLD, die „Global Burden of Disease“-Studien (GBD), das „European Lung White Book“, die „Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases“ (GARD) und die „Burden of Lung Disease Initiative“ (BOLD) (Bousquet 2007, 2007; Buist et al. 2007; Gibson et al. 2013b; Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2020; Murray und Lopez 1997) vorzuweisen. Einige sollen im Folgenden kurz dargestellt werden.

Eines der wohl ausagekräftigsten systematischen Reviews ist der jährlich aufgelegte Report der GOLD. Ziel dieses seit 1998 bestehenden Programms ist es, auf Basis der besten zur Verfügung stehenden wissenschaftlichen Publikationen Empfehlungen zum Management der COPD auszusprechen und Standards zu etablieren. Daneben finden sich Informationen zu Definition, Prävalenz, Mortalität, Risikofaktoren, Prävention sowie sozialer und ökonomischer Auswirkungen. Der Report ist die Basis für viele etablierte Leitlinien wie etwa die der IPCRG, einer Initiative mit mittlerweile 34 Mitgliedern nationaler Gesundheitsorganisationen (Bellamy et al. 2006). Ein Alleinstellungsmerkmal des GOLD-Reports ist zudem die reine Fokussierung auf COPD. Die Betrachtung anderer respiratorischer Erkrankungen folgt nur im Bezug auf Komorbiditäten (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2020). Das „European Lung White Book“, das von der ERS publiziert wird, untersucht und dokumentiert die Lungengesundheit in der EU. Es bezieht sich dabei auf Daten der WHO, des „European Centre for Disease Prevention and Control“ (ECDC) sowie wissenschaftlicher Studien. COPD wird in einem eigenen Kapitel behandelt. Es finden sich Informationen zu Prävalenz und Mortalität, Risikofaktoren, ökonomischen Belastungen, Prävention und Management. Zudem enthält es politische Empfehlungen und soll als Datenquelle für Entscheidungsträger aus Patientenorganisationen, Politik und Gesundheitssystemen dienen (Gibson et al. 2013b). Die BOLD-Initiative begann Mitte der 1990er Jahre in einer multizentrischen Querschnittstudie mit der quantifizierten Erfassung der Prävalenz von COPD und der Identifikation von Risikofaktoren. Mittlerweile erfasst BOLD die Daten an 41 Standorten weltweit. Die wichtigsten Risikofaktoren sind hierfür Rauchen, Alter, ein hoher oder niedriger Body-Mass-Index (BMI), Bildungsstand, Hospitalisierung aufgrund einer Lungenerkrankung vor dem 10. Lebensjahr, Passivrauchen, Tuberkulose und COPD in der Familie. Neuere Untersuchungen zeigen, dass das Arbeiten über mindestens 10 Jahre an einem staubexponierten Arbeitsplatz ebenfalls einen Risikofaktor darstellt. Zur Ermittlung weiterer Risikofaktoren sind laut BOLD weitere Untersuchungen notwendig. (Buist et al. 2007; Burney et al. 2020; Hooper et al. 2012). Neben diesen groß angelegten Untersuchungen gibt es zahlreiche Publikationen und Reviews zu einzelnen Risikofaktoren, Komorbiditäten und deren Auswirkung auf die COPD-Prävalenz und Mortalität.

1.8 Ziel und Fragestellung

COPD gehört welt- und europaweit zu den führenden Todesursachen und verursacht wachsende gesundheitliche, soziale und ökonomische Schäden. Die Prävalenz, Mortalität und Morbidität variieren von Land zu Land und zwischen Bevölkerungsgruppen innerhalb der Länder. Trotz vieler longitudinaler Studien, die Populationen teils bis zu 20 Jahre untersucht haben, können die Unterschiede nicht immer klar erklärt werden, und das Verständnis von

Risikofaktoren ist in vielerlei Hinsicht noch unvollständig (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2020).

Die vorliegende Arbeit bietet durch statistische Auswertung der Mortalitätsraten, möglicher Einflussfaktoren und Präventionsmaßnahmen einen Ansatzpunkt zur Klärung der Unterschiede in den Mortalitätsraten innerhalb der EU. Im Vergleich sollen mögliche, bisher unbekannte Einflussfaktoren sowie erfolgsversprechende Präventionsmaßnahmen identifiziert werden.

In diesem Prozess auftretende Fragen lauteten:

- I) Welche der analysierten möglichen Einflussfaktoren zeigen einen Zusammenhang mit den Unterschieden in den länderspezifischen Mortalitätsraten?
- II) Bieten diese Faktoren mögliche weitere Klärungsansätze zur Ätiologie von COPD?
- III) Können hieraus Ansätze für neue Präventionsmaßnahmen gewonnen werden?
- IV) Können bereits etablierte Präventionsansätze validiert werden?

Erkennbare Zusammenhänge zwischen den Einflussfaktoren und den Mortalitätsraten könnten ein tieferes Verständnis zur Ätiologie von COPD liefern, Ansatzpunkte für Präventionsmaßnahmen liefern und dadurch eine Reduzierung der Prävalenz, Morbidität und Mortalität der COPD ermöglichen.

2 Material und Methoden

2.1 Übersicht der Methoden

Die Datengewinnung erfolgte überwiegend über Datenbanken der WHO zu Mortalitätsraten und ausgewählten möglichen Einflussfaktoren auf diese. Die Wahl der Einflussfaktoren erfolgte nach sachlogischen Überlegungen. Die Daten wurden für die Jahre 2010 bis 2014 für die Länder der EU und für Frauen und Männer separat rekrutiert. Um Effekte einer unterschiedlichen Altersstruktur auf die Mortalitätsraten auszuschließen, wurde eine Altersstandardisierung durchgeführt. Es wurde eine Recherche zu Präventionsmaßnahmen der Länder der EU durchgeführt. Diese wurden miteinander verglichen und zum Teil als mögliche Einflussfaktoren ausgewählt. Da anzunehmen ist, dass die Mortalitätsraten für Frauen und Männer in unterschiedlicher Weise beeinflusst werden, wurden alle Analysen in dieser Arbeit separat nach Geschlecht durchgeführt.

Um die Nullhypothese: „Die Mortalitätsraten unterscheiden sich unter Berücksichtigung der ausgewählten Jahre und der jeweiligen Länder nicht“ zu widerlegen, wurde eine erste zweifaktorielle Varianzanalyse (engl.: Analysis of Variance; ANOVA) mit den Faktoren „Land“ und „Jahr“ durchgeführt. Durch einen t-Test wurden die Mortalitätsraten der Frauen mit denen der Männer verglichen. Dannach wurde mit linearen Korrelationsanalysen untersucht, welche der quantitativen Einflussfaktoren mit den Mortalitätsraten signifikant korrelieren. Zur Quantifizierung der Stärke der linearen Abhängigkeiten wurde jeweils der Korrelationskoeffizient nach Pearson bestimmt. Um festzustellen, welche der korrelierenden Einflussfaktoren möglicherweise kausal mit den Mortalitätsraten assoziiert sind, wurden multiple Regressionsanalysen durchgeführt. Dabei wurden alle Einflussvariablen, die mit der Mortalitätsrate signifikant korrelieren, simultan analysiert. Damit ist es möglich, Abhängigkeiten zwischen diesen Einflussgrößen auf angemessener Weise zu berücksichtigen. Fehlende Daten wurden durch eine multiple Imputation geschätzt und ergänzt.

Um die Länder untereinander bezüglich der Einflussfaktoren zu vergleichen, wurden Länder mit ähnlichen altersstandardisierten Mortalitätsraten durch eine Clusteranalyse in Subgruppen aufgeteilt. Die Länder eines Clusters weisen ähnliche Mortalitätsraten auf, während sich die Cluster untereinander bezüglich der Mortalitätsraten deutlich unterscheiden. Diese Cluster wurden mit einfaktoriellen Varianzanalysen bezüglich der Einflussparameter, die sich bei den Korrelationsanalysen als signifikant erweisen haben, miteinander verglichen. Diese Analysen sollen zeigen, ob sich die Unterschiede in den Mortalitätsraten der Cluster durch diese Einflussparameter erklären lassen.

Die Organisation der Methoden ist in Abbildung 2.1 übersichtlich dargestellt.

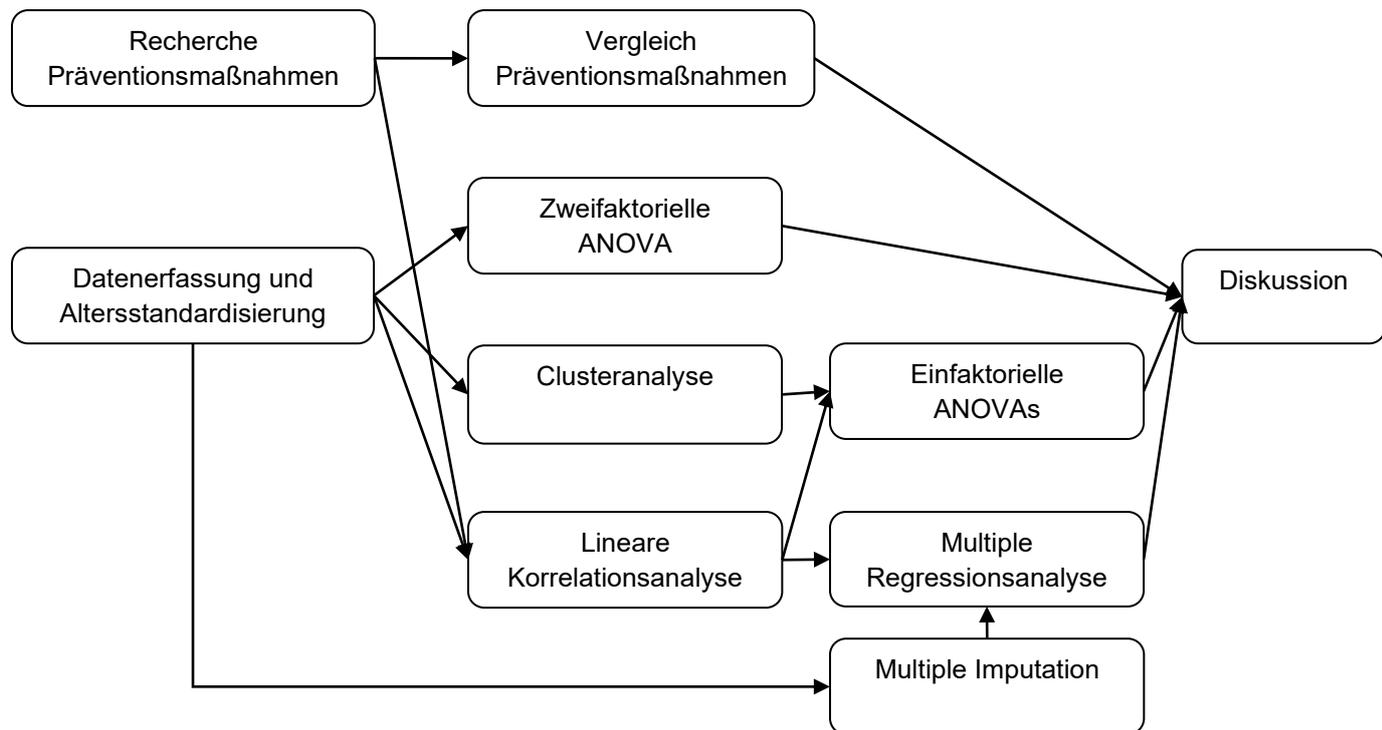


Abbildung 2.1: Aufbauorganisation der angewandten Methoden. Alle Analysen wurden für Frauen und Männer separat durchgeführt.

Die in dieser Arbeit erstellten Statistiken wurden mit dem Statistikprogramm SAS, Release 9.4 erstellt. Das Signifikanzniveau wurde auf 5% festgelegt. Ergebnisse unter einem p-Wert von 0,05 wurden demnach als signifikant gewertet, Ergebnisse mit einem p-Wert zwischen 0,05 und 0,10 als schwach signifikant.

2.2 Datengewinnung und Altersstandardisierung

COPD ist im international anerkannten ICD-10 der WHO unter J44 als „Sonstige chronisch obstruktive Lungenkrankheit“ codiert. Entsprechend wurden für diesen Code die Mortalitätsraten rekrutiert. Die Daten stammen aus der WHO-Datenbank „European Health for all“ (<https://www.who.int/data/data-collection-tools/who-mortality-database>), in der Erkrankungen ebenfalls nach dem ICD-10 aufgelistet sind, und wurden für Frauen und Männer getrennt erfasst.

Die Daten wurden von den Jahren 2010 bis 2014 der folgenden 28 Länder der EU ausgelesen (alphabetisch):

- | | | |
|------------------|---------------|--------------|
| - Belgien | - Italien | - Rumänien |
| - Bulgarien | - Kroatien | - Schweden |
| - Dänemark | - Lettland | - Slowakei |
| - Deutschland | - Litauen | - Slowenien |
| - Estland | - Luxemburg | - Spanien |
| - Finnland | - Malta | - Tschechien |
| - Frankreich | - Niederlande | - Ungarn |
| - Griechenland | - Österreich | - Zypern |
| - Großbritannien | - Polen | |
| - Irland | - Portugal | |

Die Ätiologie der COPD ist Gegenstand vieler Studien. Faktoren wie Rauchen oder arbeitsbedingte Exponierung gegenüber Stäuben gelten als gesicherte ätiologische Risiken (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2020). Dennoch ist COPD eine multifaktorielle Erkrankung, die durch ein Wechselspiel aus genetischen Faktoren und äußeren Risikofaktoren entsteht (Herold 2019). Durch sachlogische Überlegungen wurden weitere Faktoren ausgewählt, die möglicherweise Einfluss auf Krankheitsentstehung und -ausbruch, Verlauf und Mortalität der COPD haben könnten. Hierbei wurden auch Faktoren ausgewählt, deren Kausalitätsbeweis im Bezug auf die Entstehung der Erkrankungen fehlt. So wurden neben klassischen, bereits belegten Risikofaktoren weitere Faktoren aus Umwelt, Sozialem und Gesellschaft, dem Gesundheitswesen und dem individuellen Verhalten extrahiert. Dies schafft einen umfassenden Vergleich zwischen den Ländern der EU auch in sozialen und ökonomischen Aspekten. Die Daten wurden aus der WHO-Datenbank „European Health Information Gateway“ (<https://gateway.euro.who.int/en/hfa-explorer/>) ausgelesen oder in der Präventionsrecherche ermittelt. Für die nachfolgende Korrelationsanalyse wurden Daten von insgesamt 22 möglichen Einflussfaktoren ausgelesen. Die möglichen Einflussfaktoren sind folgende:

1. Länderspezifische Faktoren
 - Anteil der privaten Haushaltsausgaben für Gesundheit an den gesamten Gesundheitsausgaben, Out-of-Pocket-Ausgaben (%)
 - Prävalenz der COPD (%)
 - Anteil der regelmäßigen, täglichen Raucher der Bevölkerung, 15 Jahre und älter (%)
 - Altersstandardisierte Prävalenz von Übergewicht (BMI > 25 kg/m²), 18 Jahre und älter; WHO-Schätzung (%)
 - Purer Alkoholkonsum in Liter pro Kopf, 15 Jahre und älter
 - Anteil der Lebendgeburten mit einem Gewicht von mindestens 2500 g (%)
 - Anteil der Kinder, die gegen Haemophilus influenzae Typ b (Hib) geimpft sind (%)

2. Umweltfaktoren

- Durchschnittliche Gesamtjahreskonzentration von Schwefeldioxid (SO₂) in der Hauptstadt (µg/m³)
- Durchschnittliche Gesamtjahreskonzentration von Stickstoffdioxid (NO₂) in der Hauptstadt (µg/m³)
- Durchschnittliche Gesamtjahreskonzentration von Ozon (O₃) in der Hauptstadt (µg/m³)
- Durchschnittliche Gesamtjahreskonzentration von Feinstaub < 10 µm (PM10) in der Hauptstadt (µg/m³)

3. Faktoren des Gesundheitswesens

- Anzahl der Krankenhäuser pro 100.000 Einwohner
- Anzahl der Ärzte pro 100.000 Einwohner
- Durchschnittliche Dauer der Krankenhausaufenthalte in allen Krankenhäusern
- Anteil der Gesundheitsausgaben am Bruttoinlandsprodukt (BIP); WHO-Schätzung (%)
- Anteil der Arzneimittelausgaben am BIP pro Kopf (Dollar/Einwohner)
- Anerkennung und Anwendung einer evidenzbasierten Behandlungsleitlinie

4. Gesellschaftliche und soziale Faktoren

- Durchschnittliche Populationsdichte (Einwohner/km²)
- Arbeitslosenquote (%)
- Bruttoinlandsprodukt pro Kopf (Dollar/Einwohner)
- Gini-Koeffizient als Maß der Einkommensungleichverteilung (%)
- Tobacco-Control-Scale (TCS) (Score in Punkten)

Um den Einfluss der unterschiedlichen Altersstrukturen der Länder der EU auf die Mortalitätsraten zu eliminieren, wurde eine direkte Altersstandardisierung durchgeführt. Hierfür wurden die Mortalitätsraten nach den folgenden Altersklassen aufgeteilt: 0-1, 2-14, 15-24, 25-49, 50-69 und 70+ Lebensjahre. Als Referenzwert wurde die Altersstruktur der Population in Deutschland gewählt; sie dient bei der Berechnung als Standardpopulation. Deutschland ist das bevölkerungsreichste Land der EU, die Datenerhebung gilt als zuverlässig (Eurostat 2021). Es bietet sich daher als Standardpopulation an. Zunächst wurden die Mortalitätsraten der einzelnen Altersklassen berechnet. Hierfür wurde die Anzahl der Verstorbenen der jeweiligen Altersklasse durch die Anzahl der Einwohner der entsprechenden Altersklasse dividiert. Anschließend wurden diese Anteile summiert und durch die Gesamtzahl der jeweiligen Population dividiert. Hieraus ergibt sich die rohe Mortalitätsrate der Gesamtpopulation. Im Anschluss wurde je Land eine fiktive Population berechnet. Der Standardpopulationsanteil der jeweiligen Altersklasse wurde mit der länderspezifischen Gesamtpopulation multipliziert. Dieser Wert wurde mit der Mortalitätsrate der jeweiligen Länder und der entsprechenden Altersklasse multipliziert, was einer fiktiven Anzahl an Verstorbenen entspricht. Die standardisierte Mortalitätsrate berechnet sich nun aus der Summe der fiktiven Verstorbenen der einzelnen Altersklassen der jeweiligen Länder dividiert durch die Gesamtzahl der jeweiligen Population.

Die fiktiven Populationen werden also mit den Populationsanteilen der Standardpopulation gewichtet. Dieses Verfahren sorgt für eine direkte Vergleichbarkeit der Mortalitätsraten der einzelnen Länder.

2.3 Recherche zu Präventionsmaßnahmen

Die Recherche der Präventionsmaßnahmen erfolgte über die wissenschaftlichen Datenbanken PubMed und Google scholar sowie eine einfache Internetrecherche über die Suchmaschine Google. Trotz multifaktorieller Ätiologie gilt das Rauchen als größter Risikofaktor von COPD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2020). Ein Vergleich der Maßnahmen zur Raucherprävention zwischen den Ländern der EU bietet einen sinnvollen Aspekt zur Klärung der Unterschiede in den Mortalitätsraten.

Die Maßnahmen zur Raucherprävention der einzelnen Länder der EU werden seit 2004 im Tobacco Control Scale (TCS) erfasst. Der TCS basiert auf sechs wesentlichen Empfehlungen der Weltbank zur Raucherprävention. Jede Empfehlung wird je nach Umsetzung der Länder mit einem Punktwert gewichtet. Durch die maximal erreichbare Anzahl an Punkten pro Empfehlung werden die Empfehlungen entsprechend ihrer Wirksamkeit gewichtet. Insgesamt kann jedes Land maximal 100 Punkte erreichen. Die Empfehlungen und die dazugehörigen Maximalpunkte sind:

1. Preise für Zigaretten und Tabakprodukte (30 Punkte)
2. Rauchverbote an Arbeits- und öffentlichen Plätzen (22 Punkte)
3. Ausgaben für öffentliche Informationskampagnen (15 Punkte)
4. Umfassende Werbeverbote (13 Punkte)
5. Große und ansprechende Warnhinweise und Bilder (10 Punkte)
6. Behandlungen zur Raucherentwöhnung (10 Punkte)

Jede Empfehlung ist weiter untergliedert in konkrete Maßnahmen. Diese sind entsprechend ihrer Wirksamkeit ebenfalls durch Punktvergabe gewichtet. Der TCS wurde in den Jahren 2004, 2005, 2007, 2010, 2013, 2016 und zuletzt 2019 erhoben und veröffentlicht (Joossens und Raw 2006; Joossens L, Feliu A, Fernandez E. 2020).

Die TCS der einzelnen Länder wurden aus den jeweiligen Veröffentlichungen ausgelesen und als weiterer möglicher Einflussfaktor definiert. Daten der Jahre 2011, 2012 und 2014 wurden mittels Polynomfunktion zweiten Grades geschätzt.

Einige Maßnahmen der Sekundär- und Tertiärprävention sind durch die Auswahl möglicher Einflussfaktoren aus dem Bereich „Faktoren des Gesundheitswesens“ wie der Anzahl der Krankenhäuser oder der Ausgaben für das Gesundheitssystem bereits erfasst. Konkrete Maßnahmen, insbesondere zur Diagnostik und Behandlung, sind in entsprechenden Leitlinien zur COPD zu finden. Die Entwicklung einer evidenzbasierten Leitlinie kann die Qualität von Diagnose und Behandlung einer Erkrankung deutlich verbessern. Innerhalb der EU werden verschiedene Leitlinien angewandt, es gibt jedoch auch Länder ohne klare Anwendung einer Leitlinie. In den bestehenden Leitlinien liegen zudem unterschiedliche, kontrovers diskutierte Handlungsempfehlungen vor. Die Implementierung von Leitlinien in die klinische Anwendung unterliegt Schwierigkeiten. (Miravittles et al. 2016; Miravittles et al. 2018; Overington et al. 2014). Die Entwicklung und Implementierung von Leitlinien bietet also einen Ansatz zur Klärung der unterschiedlichen Mortalitätsraten. Ein Vergleich der

Leitlinien mit Gewichtung auf Wirksamkeit ist durch Unterschiede im Inhalt und unterschiedlicher Implementierung in den Ländern nicht möglich.

Hier bleiben weitere Untersuchungen abzuwarten. Daher wurde in dieser Arbeit erfasst, in welchen Ländern der EU überhaupt eine Leitlinie angewandt und publiziert ist.

Leitlinien konnten für folgende Länder erfasst werden (alphabetisch):

- Deutschland
- Finnland
- Frankreich
- Großbritannien
- Italien
- Polen
- Portugal
- Schweden
- Spanien
- Tschechien

2.4 T-Test

Durch Anwendung des t-Tests für zwei unverbundene Stichproben wurden die Länder anhand der Mittelwerte der Mortalitätsraten und der Unterschiede in der Anwendung von Leitlinien miteinander verglichen (z.B. bezüglich des Geschlechts) und untersucht, ob dadurch signifikante Unterschiede in den Mortalitätsraten erkennbar sind.

2.5 Lineare Korrelationsanalysen

Nach Auswahl möglicher Einflussfaktoren wurde analysiert, welche dieser Faktoren auf einem signifikanten Niveau mit den Mortalitätsraten korrelieren. Hierfür wurde für jeden Faktor eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Voraussetzung für die Korrelationsanalysen war, dass sowohl Mortalitätsraten (y) als auch Faktoren (x) als quantitative Variable vorliegen und ein möglicher Zusammenhang annähernd linear verläuft. Die Linearität kann hierbei mit einem bivariaten Punktwolken-Diagramm eingeschätzt werden (Gaus und Muche 2014). Dies ermöglichte eine erste Auswahl derjenigen Faktoren, die Unterschiede in den Mortalitätsraten verursachen könnten. Korreliert ein Faktor nicht mit der Mortalitätsrate, ist ein direkter Einfluss nicht anzunehmen. Besteht eine Korrelation, ist ein Einfluss möglich, eine Aussage über Kausalität kann jedoch nicht ohne Weiteres getroffen werden. Um ein Maß für die Stärke der Korrelation zu bekommen, wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet. Dieser liegt zwischen -1 und $+1$. Ein positiver Wert entspricht einer gleichsinnigen Korrelation, ein negativer Wert entspricht einer gegensinnigen Korrelation. Je näher der Wert an den Grenzwerten -1 und $+1$ liegt, desto stärker ist der Zusammenhang (Weiß 2019). Der Korrelationskoeffizient nach Pearson sowie die nachfolgende Regressionsanalyse berechnen sich mithilfe der Kovarianz s_{xy} . Diese berechnet sich wie folgt:

$$s_{xy} = \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x}) \cdot (y_i - \bar{y}) / (n - 1)$$

Für den Korrelationskoeffizient r nach Pearson gilt:

$$r = \frac{s_{xy}}{s_x \cdot s_y}$$

x_i und y_i = Werte von Mortalitätsrate y und Faktor x

\bar{x} und \bar{y} = Mittelwerte von Mortalitätsrate y und Faktor x

s_x und s_y = Standardabweichung von Mortalitätsrate y und Faktor x

n = Stichprobengröße

Die Limitationen des Korrelationskoeffizienten nach Pearson liegen in Aussagen über Kausalität, Wechselwirkungen zwischen Mortalitätsraten und Faktoren oder Beeinflussung durch weitere Faktoren. Die Art des Zusammenhangs wird mathematisch durch die Regressionsgerade beschrieben. Durch Anwendung einer Regressionsanalyse soll für diese Gerade die mathematische Funktion ermittelt werden (Weiß 2019).

2.6 Lineare Regressionsanalysen

Durch die Korrelationsanalysen wurde bereits untersucht, welche möglichen Einflussfaktoren einen signifikanten Zusammenhang zur Mortalitätsrate aufweisen. Die Art des Zusammenhangs wurde durch Anwendung einer einfachen, linearen Regressionsanalyse in der Berechnung der Regressionsgeraden dargestellt. Es wurde angenommen, dass die Mortalitätsrate eine abhängige, quantitative und stetige Zielvariable ist und ein Zusammenhang zu den Einflussvariablen linear verläuft. Die Regressionsgerade wurde nach der Methode der Kleinste-Quadrate-Schätzung so konstruiert, dass das durchschnittliche Abstandsquadrat der Datenpunkte aus der bivariaten Punktwolke von der Geraden minimal ist. Die Mittelwerte von Mortalitätsrate und Faktor liegen dabei auf der Geraden. Der Regressionskoeffizient b ist definiert als die „mittlere Veränderung der abhängigen Variablen, wenn die freie Variable um eine Einheit zunimmt“ (Gaus und Muche 2014) und beschreibt die Steigung der Geraden. Er gibt Auskunft über die Art der Korrelation. Ist der Regressionskoeffizient positiv, besteht eine gleichsinnige Korrelation. Ist der Regressionskoeffizient negativ, besteht eine gegensinnige Korrelation (Weiß 2019).

Die Regressionsgerade ist wie folgt aufgebaut:

$$y = a + bx$$

Wobei gilt:

$$a = \bar{y} - b\bar{x}$$

$$b = \frac{\text{Kovarianz}}{\text{Varianz von Faktor } x} = \frac{s_{xy}}{s_x^2}$$

Dabei ist a der y -Achsenabschnitt und b der Regressionskoeffizient, der die Steigung der Regressionsgeraden quantifiziert.

Übertragen auf die Mortalitätsraten in Abhängigkeit der Variablen sagen die Regressionsgeraden nichts über die Stärke des Zusammenhangs aus, nicht wie stark die Mortalitätsrate durch einen bestimmten und nicht durch andere Faktoren beeinflusst wird und nicht wie groß der Fehler bei Exploration wäre (Gaus und Muche 2014). Für eine Aussage über die Qualität der Regressionsgeraden wurde der Determinationskoeffizient R^2 bestimmt. R^2 berechnet sich aus der Gesamtvarianz: Diese ist die Summe aus erklärter und Residualvarianz. Die erklärte Varianz lässt sich aus der Regressionsgeraden gewinnen. Die Residualvarianz basiert auf der Abweichung der Datenpunkte von der Regressionsgeraden (Weiß 2019). Dann gilt:

$$R^2 = \frac{\text{erklärte Varianz}}{\text{Gesamtvarianz}}$$

Im einfachsten Fall (falls nur eine Einflussgröße untersucht wird) entspricht der Determinationskoeffizient dem Quadrat des Korrelationskoeffizienten nach Pearson. Die Werte für den Determinationskoeffizienten R^2 liegen zwischen 0 und 1. Er gibt hier an, welcher Anteil der Varianz der Mortalitätsraten auf den gewählten Einflussfaktor zurückzuführen ist.

Hierbei steht $R^2 = 1$ für ein Modell der Regressionsgeraden, mit dem 100% der Varianz durch den entsprechenden Einflussfaktor erklärt werden könnten. $R^2 = 0$ würde bedeuten, dass der betreffende Faktor nichts zur Erklärung der Varianz der Mortalitätsrate beitragen kann (Gaus und Muche 2014).

Es wurde unter Berücksichtigung der Ätiologie angenommen, dass die Mortalitätsraten der COPD von mehreren Faktoren beeinflusst werden. Erklärtes Ziel war, diejenigen Faktoren zu finden, die die Varianz der Mortalitätsraten am besten erklären und diese kombiniert in ein geeignetes Regressionsmodell zu integrieren. Hierfür wurde mittels multipler linearer Regressionsanalyse, unter Einbeziehung aller der in den univariablen Analysen signifikanten Faktoren, ein geeignetes Modell für die Abhängigkeit der Mortalitätsrate von den Einflussfaktoren erstellt. Die qualitative Einflussvariable „Anwendung einer Leitlinie“ wurde mithilfe einer bivariaten Codierung in die Modellberechnung einbezogen, wobei die Nicht-Anwendung mit $x = 0$ als Referenz gewählt wurde. Die Anwendung wurde definiert als $x = 1$ und mit der Referenz verglichen (Gaus und Muche 2014). Die Qualität des Regressionsmodells wurde ebenfalls mit dem Determinationskoeffizienten R^2 quantifiziert. Die Regressionsfunktion ist wie folgt aufgebaut:

$$y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_nx_n$$

Hierbei steht b_0 für das Absolutglied, x_i für die Einflussvariablen und b_i für den Regressionskoeffizienten der Einflussvariablen (wobei $i = 1, \dots, n$). In dieser Gleichung bezeichnet n die Anzahl der unabhängigen Variablen.

Das Absolutglied ist der Wert der Zielvariablen, wenn alle Einflussvariablen den Wert 0 haben. Unter der Annahme, dass alle anderen Einflussvariablen konstant bleiben, ist die

Definition des Regressionskoeffizienten eines Faktors wie bei der einfachen linearen Regressionsanalyse und kann entsprechend gedeutet werden. Entscheidend für das Regressionsmodell ist die Anzahl der integrierten Einflussvariablen (Gaus und Muche 2014). Die Einflussvariablen des finalen Regressionsmodells wurden durch eine schrittweise Regression bestimmt. Hierbei wurde zuerst diejenige Einflussvariable ausgewählt, die am stärksten mit der Mortalitätsrate korreliert. In einer ersten bivariaten Regressionsanalyse wurde R^2 berechnet. Danach wurde die nächststärkere Einflussvariable einbezogen. In einer nun trivariaten Regressionsanalyse wurde ein neues R^2 berechnet und mit dem ersten Determinationskoeffizienten verglichen. Führte die Einbeziehung der nächststärkeren Einflussvariablen zu einem statistisch signifikanten Anstieg von R^2 , wurde das Verfahren mit der nächsten Einflussvariablen fortgesetzt (Urban und Mayerl 2011). Bei Ausbleiben eines statistisch signifikanten Anstiegs des Determinationskoeffizienten wurde die schrittweise Regression abgebrochen und ein geeignetes lineares Regressionsmodell erstellt, mit dem die Varianz der Mortalitätsrate durch die gewählten Einflussfaktoren maximal sinnvoll erklärt werden kann. Jeder Faktor des finalen Regressionsmodells wurde durch einen F-Test auf Signifikanz überprüft. Die Daten der WHO waren nicht für alle Länder und Jahre vollständig. Um Abweichungen von der Realität möglichst gering zu halten und Ergebnisverfälschungen in den Analysen zu reduzieren, wurden die Stichproben-ausfälle durch das Missing-Data-Verfahren einer multiplen Imputation ergänzt. Hierbei wurden für jeden fehlenden Wert multiple Schätzwerte berechnet (Rao 2008). Grundlage waren die vorhandenen Informationen, Zufallsfehler wurden ebenfalls einberechnet. Diese multiplen Schätzwerte wurden anschließend zu einem neuen Schätzwert gemittelt und in die multiple Regressionsanalyse einbezogen.

2.7 Clusteranalyse

Ein Vergleich zwischen den 28 einzelnen Ländern in Bezug auf Mortalitätsraten und möglichen Einflussfaktoren schien statistisch nicht sinnvoll. Zur Bündelung derjenigen Länder mit ähnlichen altersstandardisierten Mortalitätsraten wurde daher eine Clusteranalyse durchgeführt.

Das Verfahren ermöglicht eine Aufteilung in Gruppen nach ähnlichen Beobachtungen innerhalb eines komplexen Datensatzes. Die Beobachtungen innerhalb eines Clusters sollen möglichst homogen sein, die Cluster zueinander möglichst heterogen. Eine Aussage, ob die Heterogenität zwischen den Clustern signifikant ist, lässt sich nicht treffen (Cleff 2015). Dass eine signifikante Heterogenität zwischen den Ländern besteht, wurde in einer zweifaktoriellen ANOVA gezeigt, die im folgenden Unterkapitel 2.8 erläutert wird.

Die Clusteranalyse wurde hierarchisch agglomerativ durchgeführt. Hierbei wurde zunächst für jedes der 28 Länder ein Cluster angelegt. Es wurde die Distanz eines jeden Clusters zu jedem anderen Cluster ermittelt. Diejenigen Cluster, deren Distanz zueinander am geringsten war, wurden zu einem neuen Cluster formiert.

Nach jedem Zusammenschluss wurden die Distanzen neu berechnet und entsprechend der geringsten Distanz fusioniert. Die Berechnungsgrundlage für die Distanzen war die metrische Variable „altersstandardisierten Mortalitätsrate“. Als Distanzmaß wurde die Euklidische Distanz gewählt. Sie definiert den Abstand zweier Beobachtungen in einem r-dimensionalen Raum. Der gewählte Fusionierungsalgorithmus war centroid-verknüpfend. Aus den im jeweiligen Cluster eingeschlossenen Beobachtungen wurde der Mittelpunkt berechnet. Die

Mittelpunkte der Cluster, die Centroide, waren die Ausgangspunkte für die Distanzmessungen (Cleff 2015).

Die Fusion der Cluster kann theoretisch so lange vorgenommen werden, bis alle Beobachtungen in einem Cluster vereint sind. Dieses Cluster enthält die Ausgangslage und ist entsprechend heterogen, da bei jeder Fusion die Heterogenität des fusionierten Clusters steigt. Als Stopp-Kriterium für die Clusterung wurde ein $R^2 \geq 0.80$ gewählt. R^2 entspricht dem Quotient aus der Varianz zwischen den Clustern und der Gesamtvarianz. Um sprunghafte Anstiege der Heterogenität bei Fusion zweier Cluster zu veranschaulichen, wurden die Clusteranalysen in einem Dendrogramm dargestellt. Die Distanzen der Cluster-Centroiden wurden auf der x-Achse aufgetragen, die Anfangscluster in Form der Länder auf die y-Achse. Von jedem Cluster geht ein Ast aus. Bei einem Zusammenschluss der Cluster fusionieren auch die jeweiligen Äste. Die Länge der Äste stehen dabei für die Distanzen zwischen den Centroiden und sind ein Maß für die Zunahme der Heterogenität bei Fusionierung (Cleff 2015).

2.8 Varianzanalysen (ANOVAs)

Varianzanalysen sind Verfahren, um den Einfluss eines oder mehrerer qualitativer Faktoren auf eine quantitative, normalverteilte Zielgröße zu untersuchen (Weiß 2019). Eine einfaktorielle Varianzanalyse prüft den Einfluss eines Faktors auf die Zielgröße.

Hierfür wird die Varianz innerhalb einer Gruppe und die Varianz zwischen den einzelnen Gruppen berechnet. Die Varianz innerhalb einer Gruppe wird dabei nicht von Unterschieden in den Mittelwerten beeinflusst. Die Varianz zwischen den Gruppen wird bei vorhandenen Unterschieden in den Mittelwerten durch diese vergrößert. Mit einem F-Test wird geprüft, ob sich die errechneten Varianzen unterscheiden. Für den F-Test gilt bei einer 1-faktoriellen ANOVA:

$$F = \frac{\text{Varianz zwischen den Gruppen}}{\text{Varianz innerhalb der Gruppen}}$$

Ist $F = 1$ besteht zwischen den Varianzen kein Unterschied. Dies entspricht der Nullhypothese, die besagt, dass zwischen den Mittelwerten keine Unterschiede vorhanden sind (Gaus und Muche 2014). Der globale p-Wert des F-Tests gibt Auskunft, ob vorhandene Unterschiede signifikant sind, jedoch nicht, zwischen welchen Paaren die Unterschiede in den Mittelwerten bestehen. Hierfür wurde der Post-Hoc-Test nach Scheffé durchgeführt (Weiß 2019). Während mit einer einfaktoriellen Varianzanalyse der Einfluss eines einzelnen, qualitativen Faktors auf die Zielgröße untersucht wird, prüft eine zweifaktorielle Varianzanalyse den Einfluss zweier Faktoren und deren Interaktion auf die Zielgröße.

Um aufzuzeigen, dass sich die Mittelwerte der Mortalitätsraten zwischen den Ländern und Jahren unterscheiden, wurde eine zweifaktorielle Varianzanalyse durchgeführt. Quantitative Zielgröße war die altersstandardisierte Mortalitätsrate, qualitative Einflussfaktoren das Land und Jahr. Es lassen sich drei Nullhypothesen aufstellen. Übertragen auf die hier angewandte Analyse lauten diese:

1. Der Faktor „Land“ hat keinen Einfluss auf die Zielgröße „altersstandardisierte Mortalitätsrate“
2. Der Faktor „Jahr“ hat keinen Einfluss auf die Zielgröße „altersstandardisierte Mortalitätsrate“
3. Die Wechselwirkung der Faktoren „Land“ und „Jahr“ hat keinen Einfluss auf die Zielgröße „altersstandardisierte Mortalitätsrate“. Das bedeutet: Die Faktoren „Land“ und „Jahr“ wirken voneinander unabhängig.

Entsprechend wurden drei F-Tests durchgeführt. Es wurde überprüft, ob und welcher der Faktoren oder die Kombination der Faktoren einen signifikanten Unterschied in den Mortalitätsraten bewirkt. Ferner wurden einfaktorielle Varianzanalysen durchgeführt, um die Cluster bezüglich der Variablen, die sich bei den Korrelationsanalysen als signifikant erwiesen haben, zu vergleichen. Dabei war die jeweilige Variable die relevante Zielgröße, die Cluster bildeten den qualitativen Einflussfaktor. Mit diesen Analysen sollte überprüft werden, bezüglich welcher Variablen (außer den Mortalitätsraten) sich die Cluster unterscheiden und ob diese dazu beitragen können, Unterschiede bezüglich der Mortalitätsraten zwischen Ländern der EU zu erklären.

3 Ergebnisse

3.1 Zweifaktorielle Varianzanalyse und t-Test

Der t-Test für die unverbundenen Stichproben der altersstandardisierten Mortalitätsraten (aMR) zwischen Frauen und Männern ergibt einen statistisch signifikanten Unterschied der aMR mit einem p-Wert von $<0,0001$. Die zweifaktorielle Varianzanalyse ergibt bei Frauen für den Faktor „Land“ einen F-Wert von 1,87. Dieser ist mit einem p-Wert von 0,0180 signifikant. Der F-Wert für den Faktor „Jahr“ beträgt 31,19 und ist mit einem p-Wert $<0,0001$ signifikant. Die Interaktion der Faktoren „Land“ und „Jahr“ ergibt einen F-Wert von 1,88. Der dazugehörige p-Wert beträgt 0,0174 und ist ebenfalls signifikant. Bei den Männern ist der F-Wert für den Faktor „Land“ 2,08, dieser ist mit einem p-Wert 0,0071 signifikant. Für den Faktor „Jahr“ ist der F-Wert 10,51, dieser ist mit einem p-Wert von 0,0017 signifikant. Die Kombination der Faktoren „Land“ und „Jahr“ ergibt einen F-Wert von 2,08, der dazugehörige p-Wert ist mit 0,0070 signifikant. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.1 für Frauen und in Tabelle 3.2 für Männer übersichtlich dargestellt.

Tabelle 3.1: Ergebnisse der zweifaktoriellen Varianzanalyse für Frauen für die Einflussgrößen „Land“ und „Jahr“ für Frauen.

Einflussgröße	F-Wert	Signifikant	p-Wert
Land	1,87	Ja	0,0180
Jahr	31,19	Ja	$<0,0001$
Land und Jahr Interaktion	1,88	Ja	0,0174

Tabelle 3.2: Ergebnisse der zweifaktoriellen Varianzanalyse für Männer für die Einflussgrößen „Land“ und „Jahr“ für Männer.

Einflussgröße	F-Wert	Signifikant	p-Wert
Land	2,08	Ja	0,0071
Jahr	10,51	Ja	0,0017
Land und Jahr Interaktion	2,08	Ja	0,0070

Der zeitliche Verlauf der aMR für COPD der Jahre 2010 bis 2014 ist für Frauen in Abbildung 3.1 und für Männer in Abbildung 3.2 dargestellt. In Tabelle 3.3 sind die Mittelwerte der aMR für Frauen und Männer in absteigender Reihenfolge aufgelistet. Die signifikanten Interaktionen zeigen, dass Unterschiede bezüglich der Änderungen der Mortalitätsraten über die Zeit nachweisbar sind.

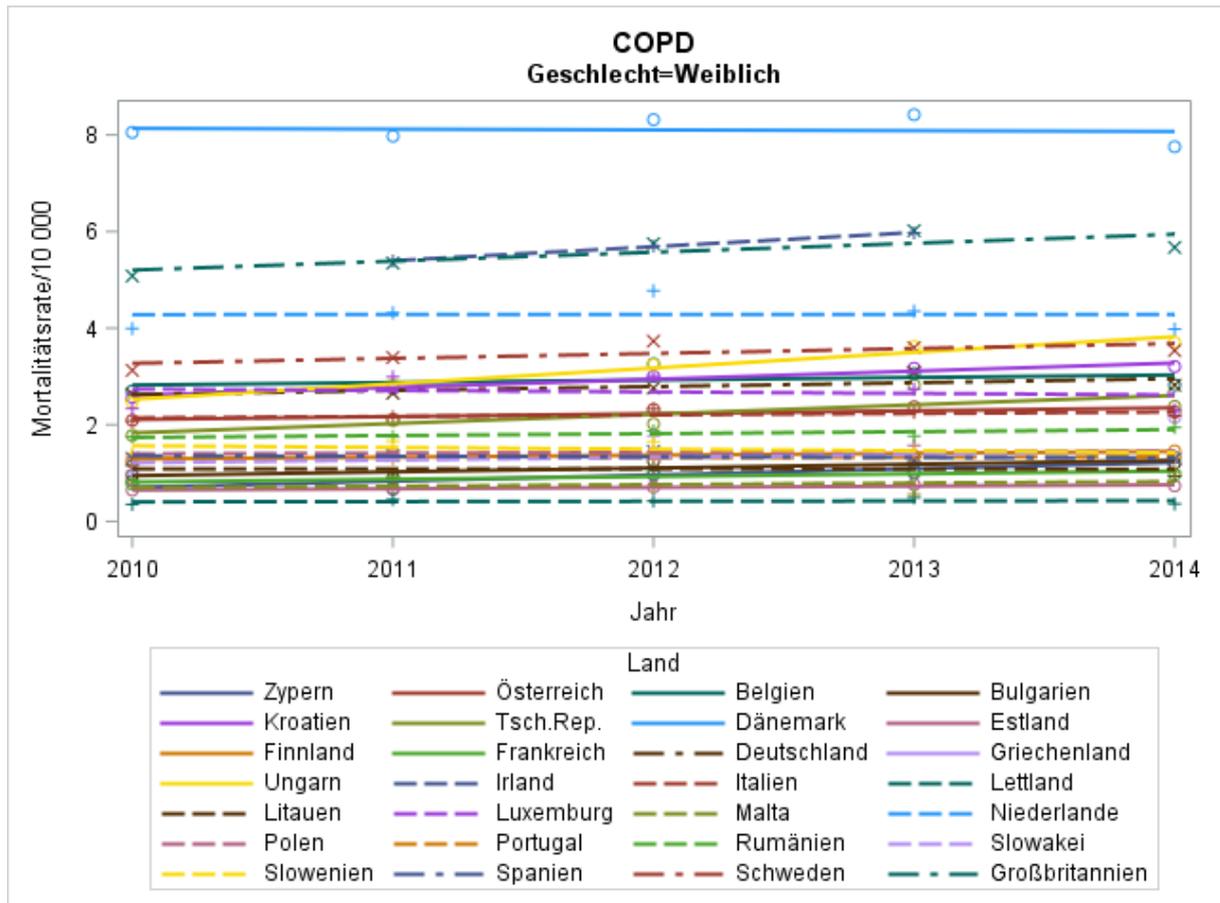


Abbildung 3.1: Verlauf der altersstandardisierten Mortalitätsraten für COPD der Länder der EU für die Jahre 2010 bis 2014 für Frauen. Mortalitätsrate angegeben in Verstorbene pro 10000 Einwohner. Länder farblich codiert.

Abbildung 3.1 zeigt Folgendes: Bei den Frauen weist Dänemark über den Zeitraum 2010 bis 2014 die höchste aMR für COPD auf. Es folgen Irland und Großbritannien. Die geringste aMR weist Lettland auf. Die Entwicklung der aMR zwischen 2010 und 2014 ist für einen Großteil der Länder konstant, für einige zunehmend. Die Zunahme der aMR ist bei Irland, Großbritannien, der Ukraine und Tschechien am größten.

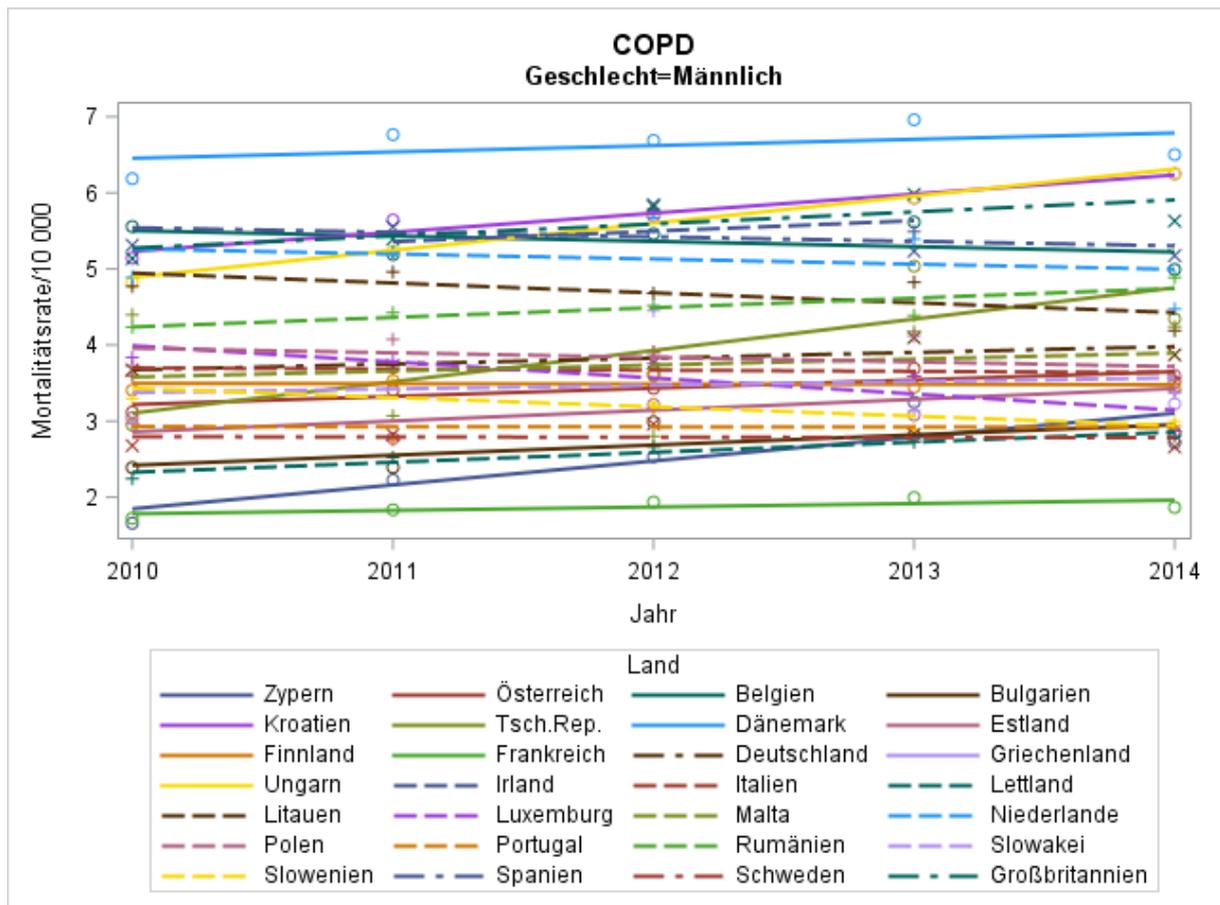


Abbildung 3.2: Verlauf der altersstandardisierten Mortalitätsraten für COPD der Länder der EU für die Jahre 2010 bis 2014 für Männer. Mortalitätsrate angegeben in Verstorbenen pro 10000 Einwohner. Länder farblich codiert.

Abbildung 3.2 macht erkenntlich, dass bei den Männern ebenfalls Dänemark von 2010 bis 2014 die höchsten aMR für COPD hat. Im Jahr 2010 folgen Belgien und Spanien, diese werden im Verlauf von Kroatien und Ungarn überholt. Die geringste aMR ist bei Frankreich zu sehen. Die Entwicklung ist für einige Länder konstant, für einige zunehmend. Die stärksten Anstiege haben Kroatien, Ungarn, Tschechien und Zypern. Litauen zeigt eine Abnahme der aMR. Im Vergleich zu den Frauen ist der Verlauf bei den Männern häufiger zunehmend und die aMR sind häufiger höher.

Tabelle 3.3: Vergleich der Mittelwerte der altersstandardisierten Mortalitätsraten pro 10.000 Einwohnern und der daraus folgenden Länderplatzierung für Frauen und Männer.

Frauen			Männer		
Rang	Land	\overline{aMR} pro 10.000	Rang	Land	\overline{aMR} pro 10.000
1	Dänemark	8,105	1	Dänemark	6,620
2	Irland	5,688	2	Kroatien	5,732
3	Großbritannien	5,573	3	Ungarn	5,601
4	Niederlande	4,283	4	Großbritannien	5,591
5	Schweden	3,476	5	Irland	5,496
6	Ungarn	3,174	6	Spanien	5,423
7	Kroatien	2,941	7	Belgien	5,362
8	Belgien	2,923	8	Niederlande	5,130
9	Deutschland	2,790	9	Litauen	4,685
10	Luxemburg	2,679	10	Rumänien	4,490
11	Österreich	2,230	11	Tschechien	3,929
12	Tschechien	2,219	12	Polen	3,838
13	Italien	2,203	13	Deutschland	3,827
14	Griechenland	2,152	14	Malta	3,737
15	Rumänien	1,816	15	Italien	3,669
16	Slowenien	1,494	16	Luxemburg	3,567
17	Polen	1,424	17	Finnland	3,488
18	Finnland	1,369	18	Slowakei	3,483
19	Slowakei	1,339	19	Österreich	3,433
20	Spanien	1,335	20	Griechenland	3,225
21	Portugal	1,316	21	Slowenien	3,188
22	Bulgarien	1,104	22	Estland	3,143
23	Litauen	1,085	23	Portugal	2,924
24	Zypern	0,961	24	Schweden	2,789
25	Frankreich	0,927	25	Bulgarien	2,686
26	Malta	0,760	26	Lettland	2,591
27	Estland	0,701	27	Zypern	2,476
28	Lettland	0,415	28	Frankreich	1,871

Tabelle 3.3 zeigt das Ranking der Länder entsprechend der Mittelwerte der aMR von 2010 bis 2014 in absteigender Reihenfolge. Dänemark hat sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern die höchsten Mittelwerte der aMR. Bei den Frauen folgen Irland und Großbritannien. Den letzten Platz mit dem geringsten Mittelwert belegt Lettland. Bei den Männern belegen Kroatien und Ungarn den zweiten und dritten Platz. Den letzten Platz belegt Frankreich. Vom ersten Platz abgesehen sind die Mittelwerte der aMR bei den Männern auf allen Platzierungen höher als bei den Frauen. Die größten Unterschiede in der Platzierung sind bei Schweden, Spanien, Litauen und Malta zu sehen. Die aMR der Länder sind teils bei den Frauen höher, teils bei den Männern.

3.2 Korrelationsanalysen

Die Ergebnisse der Korrelationsanalysen zwischen den aMR und allen quantitativen möglichen Einflussfaktoren sind in für Frauen in Tabelle 3.4 und in Tabelle 3.5 für Männer dargestellt.

Tabelle 3.4: Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen altersstandardisierter Mortalitätsrate und möglicher Einflussfaktoren für Frauen.

Faktor	Korrelationskoeffizient nach Pearson	p-Wert	Korrelation signifikant
Populationsdichte (P./km ²)	-0,0156	0,8584	Nein
Arbeitslosenquote (%)	-0,2920	0,0010	Ja
BIP pro Kopf (\$/P.)	0,5336	<0,0001	Ja
Gini-Koeffizient	-0,2960	0,0008	Ja
Prävalenz der COPD (%)	-0,4853	0,0003	Ja
Regelmäßige Raucher (%)	-0,4396	0,0004	Ja
Prävalenz Übergewicht (%)	-0,1987	0,1539	Nein
Alkoholkonsum (l/P.)	-0,1027	0,2566	Nein
Gesamtjahreskonzentration Schwefeldioxid (µg/m ³)	-0,2137	0,2108	Nein
Gesamtjahreskonzentration Feinstaub PM10 (µg/m ³)	-0,3018	0,0492	Ja
Gesamtjahreskonzentration Stickstoff (µg/m ³)	0,1588	0,3151	Nein
Gesamtjahreskonzentration Ozon (µg/m ³)	-0,2219	0,1689	Nein
Krankenhäuser pro 100.000	-0,3759	<0,0001	Ja
Ärzte pro 100.000	-0,0660	0,4717	Nein
Durchschnittliche Dauer der Krankenhausaufenthalte	-0,3863	<0,0001	Ja
Anteil der Gesundheitsausgaben am BIP (%)	0,3939	<0,0001	Ja
Arzneimittelausgaben pro Kopf	-0,1132	0,5174	Nein
Anteil privater Ausgaben an Gesundheitsausgaben	-0,4839	<0,0001	Ja
Geburtsgewicht > 2500g (%)	0,1057	0,2506	Nein
Impfung Haemophilus influenzae Typ b	-0,0099	0,9147	Nein
Tobacco-Control-Scale	0,3367	<0,0001	Ja

Bei Frauen korrelieren die Faktoren „Arbeitslosenquote“, „Gini-Koeffizient“, „Prävalenz der COPD“, „Anteil der Raucher“, „Feinstaubbelastung“, „Anzahl der Krankenhäuser“, „Dauer der Krankenhausaufenthalte“ und „Anteil privater Gesundheitsausgaben“ statistisch signifikant negativ mit der Mortalitätsrate. Die Faktoren „Bruttoinlandsprodukt pro Kopf“, „Anteil der Gesundheitsausgaben am BIP“ und „Tobacco-Control-Scale“ korrelieren statistisch signifikant positiv.

Tabelle 3.5: Ergebnisse der Korrelationsanalyse zwischen altersstandardisierter Mortalitätsrate und möglicher Einflussfaktoren für Männer.

Faktor	Korrelationskoeffizient nach Pearson	p-Wert	Korrelation signifikant
Populationsdichte (P./km ²)	0,0973	0,2653	Nein
Arbeitslosenquote (%)	0,0682	0,4533	Nein
BIP pro Kopf (\$/P.)	0,1106	0,2067	Nein
Gini-Koeffizient	-0,0859	0,3388	Nein
Prävalenz der COPD (%)	-0,3687	0,0078	Ja
Regelmäßige Raucher (%)	-0,1771	0,1722	Nein
Prävalenz Übergewicht (%)	0,0406	0,7729	Nein
Alkoholkonsum (l/P.)	0,0714	0,4308	Nein
Gesamtjahreskonzentration Schwefeldioxid (µg/m ³)	0,0532	0,7578	Nein
Gesamtjahreskonzentration Feinstaub PM10 (µg/m ³)	-0,1596	0,3068	Nein
Gesamtjahreskonzentration Stickstoff (µg/m ³)	0,1816	0,2498	Nein
Gesamtjahreskonzentration Ozon (µg/m ³)	-0,1938	0,2309	Nein
Krankenhäuser pro 100.000	-0,5297	<0,0001	Ja
Ärzte pro 100.000	-0,1484	0,1042	Nein
Durchschnittliche Dauer der Krankenhausaufenthalte	-0,1514	0,0989	Schwach
Anteil der Gesundheitsausgaben am BIP (%)	0,0637	0,4664	Nein
Arzneimittelausgaben pro Kopf	-0,0257	0,8836	Nein
Anteil privater Ausgaben an Gesundheitsausgaben	-0,3113	0,0003	Ja
Geburtsgewicht > 2500g (%)	-0,0113	0,9024	Nein
Impfung Haemophilus influenzae Typ b	-0,0265	0,7742	Nein
Tobacco-Control-Scale	0,2558	0,0031	Ja

Bei Männern korrelieren die Faktoren „Prävalenz der COPD“, „Anzahl der Krankenhäuser“ und „Anteil privater Gesundheitsausgaben“ statistisch signifikant negativ mit der Mortalitätsrate. Der Faktor „Tobacco-Control-Scale“ korreliert statistisch signifikant positiv mit der Mortalitätsrate. Alle bei Männern signifikant korrelierenden Faktoren korrelieren auf die gleiche Art auch bei Frauen signifikant. Bei Frauen korrelieren mit 11 signifikanten Faktoren mehr als doppelt so viele wie bei Männern mit 4.

3.3 Vergleich von Präventionsmaßnahmen

Die recherchierte Präventionsmaßnahme „Tobacco-Control-Scale“ wurde bei der Korrelationsanalyse einbezogen und korreliert bei Frauen und Männern signifikant mit den Mortalitätsraten.

Die Ergebnisse der Recherche zur Anwendung der Präventionsmaßnahme „Anwendung und Anerkennung einer evidenzbasierten Leitlinie“ sind in Tabelle 3.6 dargestellt.

Tabelle 3.6: Länder mit und ohne Anerkennung und Anwendung einer evidenzbasierten Leitlinie für COPD.

Anwendung und Anerkennung von Leitlinie	Länder
Ja	Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Polen, Portugal, Schweden, Spanien, Tschechien, Großbritannien
Nein	Belgien, Bulgarien, Dänemark, Estland, Griechenland, Irland, Kroatien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, Niederlande, Österreich, Rumänien, Slowakei, Slowenien, Ungarn, Zypern

Der t-Test zum Vergleich der Mortalitätsraten der Länder mit Leitlinie und ohne Leitlinie ergibt bei Frauen mit einem p-Wert von 0,6720 keine statistische Signifikanz. Der Mittelwert mit Standardabweichung der aMR für Länder mit Leitlinie ist $2,2632 \pm 1,3590$ Tote pro 10.000 Einwohner. Für Länder ohne Leitlinie ist er $2,3850 \pm 1,9400$ Tote pro 10.000 Einwohner. Bei Männern ergibt der t-Test mit einem p-Wert von 0,0527 eine schwache statistische Signifikanz. Der Mittelwert mit Standardabweichung für Länder mit Leitlinie ist $3,7349 \pm 1,1180$ Tote pro 10.000 Einwohner. Für Länder ohne Leitlinie ist er $4,1670 \pm 1,2996$ Tote pro 10.000 Einwohner.

Folgende konkrete Maßnahmen sind in den Leitlinien beschrieben: Beachtung von Phänotypen der COPD bei der Therapieentscheidung, Anwendung von Spirometrie und Erfassung von Symptomatik und Exazerbationsrisiko bei der Diagnose, Definition von Behandlungszielen, Definition der medikamentösen Therapie, Beachtung von Komorbiditäten und Identifikation und Ausschalten inhalativer Noxen.

3.4 Lineare Regressionsanalysen

Die Ergebnisse der multiplen linearen Regressionsanalysen sind in Tabelle 3.7 für Frauen und in Tabelle 3.8 für Männer dargestellt. Sie stellen dar, welche Faktoren einen signifikanten Einfluss auf die Mortalitätsrate haben.

Tabelle 3.7: Ergebnisse der multiplen Regressionsanalysen für korrelierende Faktoren der Frauen.

Faktor	Multiple Regressionsanalyse		
	p-Wert	Prüfgröße F	Koeffizient
	$R^2 = 0,8769$		
Arbeitslosenquote (%)	<0,0001	49,17	0,1829
BIP pro Kopf (\$/P.)	<0,0001	236,62	0,0001
Gini-Koeffizient	0,0329	4,65	0,0499
Prävalenz der COPD (%)	<0,0001	203,32	-1,0583
Regelmäßige Raucher (%)	<0,0001	87,30	-0,3214
Gesamtjahreskonzentration Feinstaub PM10 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	<0,0001	75,53	0,1282
Krankenhäuser pro 100.000	<0,0001	240,19	-0,6210
Durchschnittliche Dauer der Krankenhausaufenthalte	<0,0001	74,61	0,8342
Anteil der Gesundheitsausgaben am BIP (%)	<0,0001	143,28	-1,0642
Anteil privater Ausgaben an Gesundheitsausgaben	0,0010	11,31	-0,0472
Tobacco-Control-Scale	0,0057	7,92	-0,0186

Bei den Frauen ergibt sich für die multiple Regressionsanalyse ein R^2 von 0,8769. Die Prüfgröße F ist beim Faktor „Krankenhäuser pro 100.000“ mit 240,19 am größten, gefolgt von Faktor „BIP pro Kopf“ mit 236,62 und Faktor „Prävalenz der COPD“ mit 203,32. Entsprechend haben diese Faktoren den größten Einfluss auf die Mortalitätsrate; bei diesen Variablen ist deshalb am ehesten ein kausaler Einfluss auf die Zielgröße anzunehmen. Den geringsten Einfluss mit einer F-Prüfgröße von 4,65 hat der Faktor „Gini-Koeffizient“.

Den größten Einfluss pro Änderung um eine Einheitsgröße hat der Faktor „Anteil der Gesundheitsausgaben am BIP“. Erhöht man den Anteil der Gesundheitsausgaben um ein Prozent (während die anderen Einflussgrößen konstant bleiben), ist theoretisch eine Verringerung der Mortalitätsrate um durchschnittlich 1,0642 % zu erwarten.

Tabelle 3.8: Ergebnisse der multiplen Regressionsanalysen für korrelierende Faktoren der Männer.

Faktor	Multiple Regressionsanalyse		
	p-Wert	Prüfgröße F	Koeffizient
	$R^2 = 0,3495$		
Prävalenz der COPD (%)	0,0225	5,32	-0,1399
Krankenhäuser pro 100.000	0,0002	14,45	-0,2515
Anteil privater Ausgaben an Gesundheitsausgaben	Keine Verbesserung des Modells durch Faktor gegeben		
Tobacco-Control-Scale	0,0105	6,74	0,0227

Bei den Männern ergibt sich für die multiple Regressionsanalyse ein R^2 von 0,3495. Der Faktor „Anteil privater Ausgaben an Gesundheitsausgaben“ ergab keine signifikante Verbesserung des multiplen Regressionsmodells und wurde nicht in das Modell einbezogen. Den größten Einfluss auf die Mortalitätsrate hat der Faktor „Krankenhäuser pro 100.000“ mit einer F-Prüfgröße von 14,45. Es folgt der Faktor „Tobacco-Control-Scale“ mit einer F-Prüfgröße von 6,74. Den geringsten Einfluss hat der Faktor „Prävalenz der COPD“ mit einer F-Prüfgröße von 5,32. Den größten Einfluss pro Änderung um eine Einheitsgröße hat der Faktor „Krankenhäuser pro 100.000“. Erhöht man die Anzahl der Krankenhäuser pro 100.000 um den Wert 1, verringert sich (wenn die anderen Einflussgrößen konstant bleiben) die Mortalitätsrate um 0,2602 %.

3.5 Clusteranalyse

Die Länder der EU wurden entsprechend der Mortalitätsraten von 2010 bis 2014 in Cluster zusammengefasst. Dargestellt sind die Ergebnisse über ein Dendrogramm in Abbildung 3.3 für Frauen und in Abbildung 3.4 für Männer.

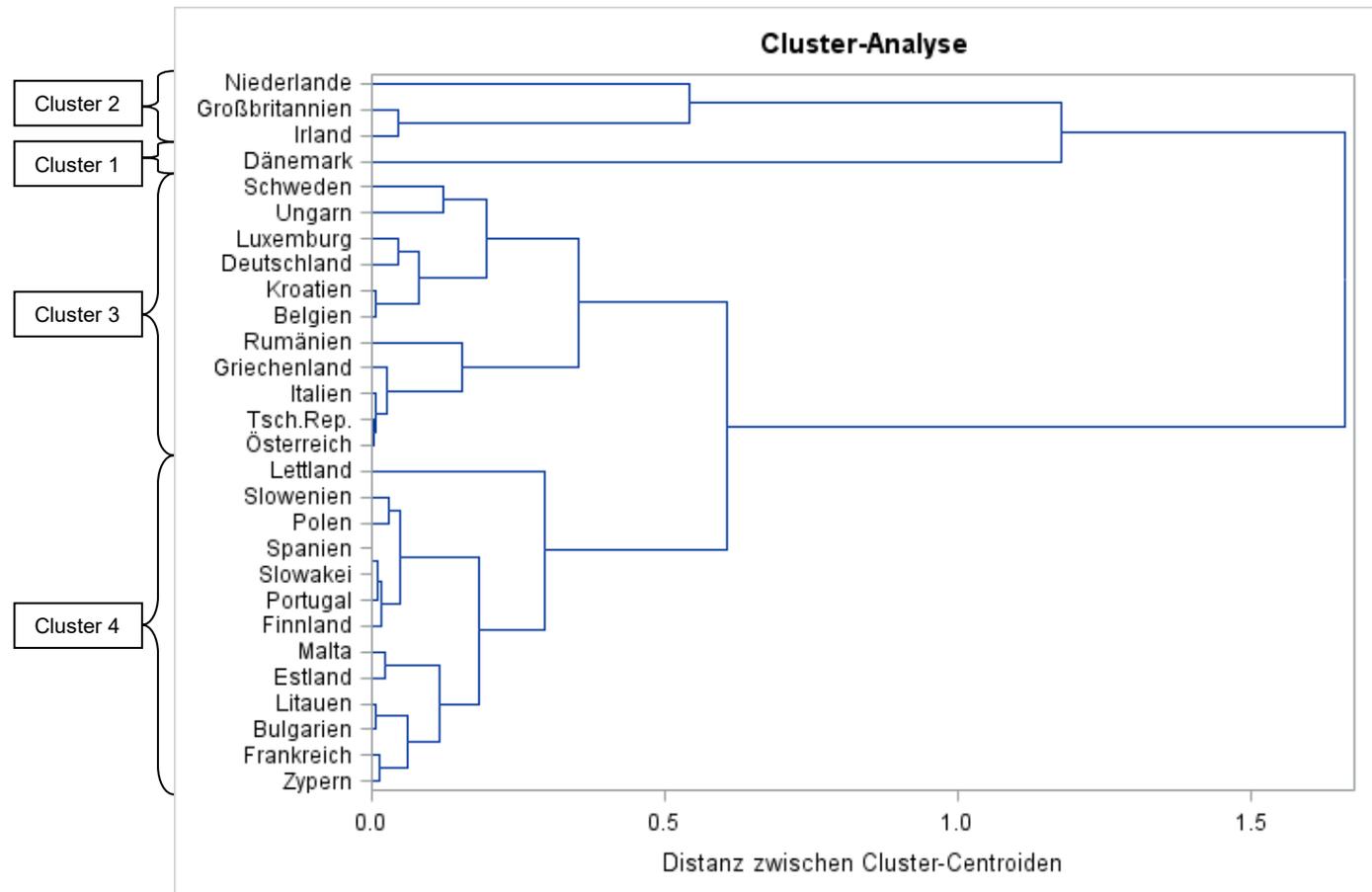


Abbildung 3.3: Dendrogramm der Clusteranalyse der Länder der EU bezüglich der Mortalitätsraten von COPD von 2010 bis 2014 für Frauen. Die Klammern zeigen die gebildeten Cluster bei $R^2 \geq 0,8$ ($R^2 = 0,939$).

Die Clusteranalyse der Frauen ergibt bei einem $R^2 \geq 0,8$ vier Cluster mit $R^2 = 0,939$.

Cluster 1 besteht aus: Dänemark

Cluster 2 besteht aus: Niederlande, Großbritannien, Irland

Cluster 3 besteht aus: Schweden, Ungarn, Luxemburg, Deutschland, Kroatien, Belgien, Rumänien, Griechenland, Italien, Tschechien, Österreich

Cluster 4 besteht aus: Lettland, Slowenien, Polen, Spanien, Slowakei, Portugal, Finnland, Malta, Estland, Litauen, Bulgarien, Frankreich, Zypern

Tabelle 3.9: Mittelwert und Standardabweichung der Cluster in Tote/ 10.000 für Frauen.

	Mittelwert aMR Tote/ 10.000	Standardabweichung
Cluster 1	8,10	0,27
Cluster 2	4,81	0,78
Cluster 3	2,68	0,55
Cluster 4	1,47	1,20

In Tabelle 3.9 ist ersichtlich, dass in Cluster 1 mit 8,10 Tote/10.000 die höchste aMR besteht. Es folgt Cluster 2 mit deutlichem Unterschied und einer aMR von 4,81. Platz drei und vier werden von Cluster 3 mit einer aMR von 2,68 und Cluster 4 mit einer aMR von 1,47 belegt. Die höchste Standardabweichung ist in Cluster 4 mit 1,20 mehr als viermal so hoch wie die niedrigste in Cluster 1 mit 0,27.

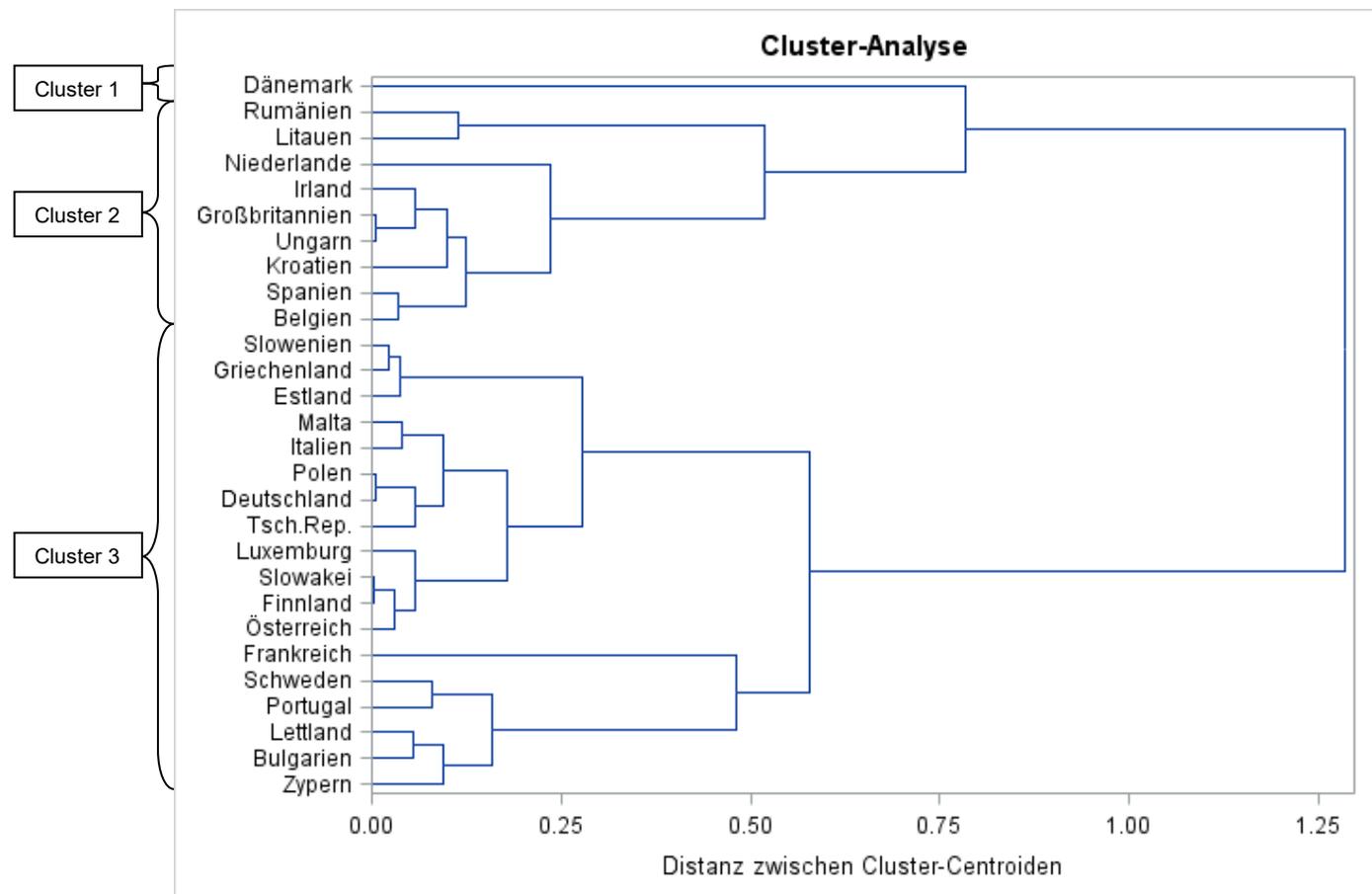


Abbildung 3.4: Dendrogramm der Clusteranalyse der Länder der EU bezüglich der Mortalitätsraten von COPD von 2010 bis 2014 für Männer. Die Klammern zeigen die gebildeten Cluster bei $R^2 \geq 0,8$ ($R^2= 0,827$).

Für Männer ergibt die Clusteranalyse bei einem $R^2 \geq 0,8$ drei Cluster mit $R^2= 0,827$.

Cluster 1 besteht aus: Dänemark

Cluster 2 besteht aus: Rumänien, Litauen, Niederlande, Irland, Großbritannien, Ungarn, Kroatien, Spanien, Belgien

Cluster 3 besteht aus: Slowenien, Griechenland, Estland, Malta, Italien, Polen, Deutschland, Tschechien, Luxemburg, Slowakei, Finnland, Österreich, Frankreich, Schweden, Portugal, Lettland, Bulgarien, Zypern

Tabelle 3.10: Mittelwert und Standardabweichung der Cluster in Tote/ 10.000 für Männer.

	Mittelwert aMR in Tote/ 10.000	Standardabweichung
Cluster 1	6,62	0,29
Cluster 2	5,23	0,54
Cluster 3	3,34	0,85

Tabelle 3.10 zeigt Mittelwerte und Standardabweichung der Cluster für Männer. Cluster 1 hat mit einer aMR von 6,62 den höchsten Wert, die Standardabweichung ist mit 0,29 die geringste. Es folgt Cluster 2 mit einer aMR von 5,23 und einer Standardabweichung von 0,54. Den kleinsten Mittelwert hat Cluster 3 mit einer aMR von 3,34, die Standardabweichung ist mit 0,85 die größte. Dänemark bildet sowohl bei Frauen als auch bei Männern ein eigenes Cluster, welches jeweils den höchsten Mittelwert der aMR aufweist.

3.6 Einfaktorielle Varianzanalysen

Die Ergebnisse der einfaktoriellen Varianzanalysen sind für Frauen in Tabelle 3.11 dargestellt. Die Mortalitätsrate ist in Cluster 1 am höchsten, gefolgt von Cluster 2, Cluster 3 und Cluster 4. Die gleiche Reihenfolge mit jeweils dem höchsten Wert für Cluster 1 lässt sich für die Faktoren „Bruttoinlandsprodukt pro Kopf“ und „Anteil der Gesundheitsausgaben am BIP“ erkennen. Die umgekehrte Reihenfolge der Cluster mit jeweils dem geringsten Wert in Cluster 1 und dem höchsten Wert in Cluster 4 besteht für die Faktoren „Gini-Koeffizient“ und „Regelmäßige Raucher“ sowie bedingt für die Faktoren „Prävalenz der COPD“ und „Krankenhäuser pro 100.000“, hier fehlen die Werte für Cluster 1. Cluster 1 weist neben dem höchsten Wert der Mortalitätsrate in sieben von elf Faktoren entweder den höchsten oder den niedrigsten Wert auf wobei für zwei Faktoren keine Werte zur Verfügung stehen. Die je höchsten Werte sieht man in Cluster 1 für die Faktoren „Bruttoinlandsprodukt pro Kopf“ und „Anteil der Gesundheitsausgaben am BIP“. Die je niedrigsten Werte sieht man in Cluster 1 für die Faktoren „Arbeitslosenquote“, „Gini-Koeffizient“, „Regelmäßige Raucher“, „Gesamtjahreskonzentration Feinstaub PM10“ und „Durchschnittliche Dauer der Krankenhausaufenthalte“. Cluster 4 hat neben der niedrigsten Mortalitätsrate in acht von elf Faktoren den höchsten oder niedrigsten Wert. Die je höchsten Werte sieht man in Cluster 4 für die Faktoren „Arbeitslosenquote“, „Gini-Koeffizient“, „Prävalenz der COPD“, „Regelmäßige Raucher“, „Krankenhäuser pro 100.000“ und „Anteil privater Ausgaben an Gesundheitsausgaben“. Die niedrigsten Werte sieht man für Cluster 4 für die Faktoren „Bruttoinlandsprodukt pro Kopf“ und „Anteil der Gesundheitsausgaben am BIP“. Beim Faktor „Tobacco-Control-Scale“ ist keine eindeutige, mit der Mortalität korrelierende Tendenz erkennbar.

Tabelle 3.11: Ergebnisse der einfaktoriellen Varianzanalysen der Cluster für korrelierende Faktoren und Mortalitätsrate für Frauen. MW= Mittelwert; SD= Standardabweichung; Min= Minimum; Max= Maximum

Faktor	Cluster 1				Cluster 2				Cluster 3				Cluster 4				p-Wert
	MW	SD	Min	Max	MW	SD	Min	Max	MW	SD	Min	Max	MW	SD	Min	Max	
Mortalitätsrate	8,10	0,27	7,75	8,24	4,81	0,78	3,98	5,97	2,68	0,55	1,75	3,73	1,47	1,2	0,35	6,02	<0,0001
Arbeitslosenquote (%)	6,10	0,94	5,00	7,60	9,70	3,96	5,00	14,40	9,45	5,04	4,60	27,50	11,73	4,67	5,80	26,09	0,0152
BIP pro Kopf (\$/P.)	61322	597	60580	61950	48477	4718	42160	54120	37448	21349	8590	80560	24174	12039	6840	49910	<0,0001
Gini-Koeffizient	27,56	0,44	26,90	28,10	27,61	2,40	25,10	30,70	29,28	3,32	24,10	36,68	30,42	4,03	23,70	37,00	0,0489
Prävalenz der COPD (%)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	0,77	0,67	0,33	1,80.	0,94	0,85	0,12	3,29	3,16	1,23	1,56	4,55	<0,0001
Regelmäßige Raucher (%)	17,80	1,30	17,00	20,00	19,54	1,23	18,40	20,90	20,08	5,03	10,70	27,50	22,46	5,27	15,40	36,10	0,0491
Gesamtjahreskonzentration Feinstaub PM10 (µg/m³)	12,50	n.a.	12,50	12,50	21,10	3,71	17,90	24,70	26,34	7,45	13,40	39,50	26,17	11,65	12,50	65,20	0,4119
Krankenhäuser pro 100.000	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	1,80.	0,29	1,55	2,22	2,41	0,79	1,29	4,04	3,53	2,20	1,41	11,26	<0,0001
Durchschnittliche Dauer der Krankenhausaufenthalte	4,45	0,13	4,30	4,60	6,24	0,26	6,00	6,60	8,17	1,12	5,66	9,57	8,05	1,40	5,40	11,78	<0,0001
Anteil der Gesundheitsausgaben am BIP (%)	11,00	0,18	10,80	11,25	9,50	1,40	7,78	11,04	9,09	1,91	5,48	11,97	8,27	1,55	5,67	11,56	0,0004
Anteil privater Ausgaben an Gesundheitsausgaben	12,94	0,36	12,44	13,36	11,40	6,47	5,22	18,22	18,23	6,28	9,58	34,86	23,92	11,37	6,34	48,71	<0,0001
Tobacco-Control-Scale	46,00	0,14	45,78	46,11	58,17	12,15	45,78	70,11	40,51	6,73	30,67	51,00	46,38	10,45	33,00	77,00	<0,0001

Für Männer sind die Ergebnisse der einfaktoriellen Varianzanalyse in Tabelle 3.12 dargestellt. Hier ist die Mortalitätsrate in Cluster 1 am höchsten, gefolgt von Cluster 2 und Cluster 3. Für die Faktoren „Prävalenz der COPD“ und „Krankenhäuser pro 100.000“ fehlen in Cluster 1 die entsprechenden Werte. Beim Faktor „Anteil privater Ausgaben an Gesundheitsausgaben“ hat Cluster 1 den geringsten Wert und Cluster 3 den höchsten. Bei den Faktoren „Prävalenz der COPD“ und „Krankenhäuser pro 100.000“ hat Cluster 3 je einen höheren Wert als Cluster 2. Beim Faktor „Tobacco-Control-Scale“ ist keine mit der Mortalität korrelierende Tendenz erkennbar.

Tabelle 3.12: Ergebnisse der einfaktoriellen Varianzanalyse der Cluster für korrelierende Faktoren und Mortalitätsrate für Männer. MW= Mittelwert; SD= Standardabweichung; Min= Minimum; Max= Maximum

Faktor	Cluster 1				Cluster 2				Cluster 3				p-Wert
	MW	SD	Min	Max	MW	SD	Min	Max	MW	SD	Min	Max	
Mortalitätsrate	6,62	0,29	6,19	6,96	5,23	0,54	4,19	6,26	3,34	0,85	1,66	5,98	<0,0001
Prävalenz der COPD (%)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	1,70	1,33	0,12	4,24	2,19	1,69	0,21	4,55	0,2229
Krankenhäuser pro 100.000	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	2,01	0,64	1,29	3,65	3,46	2,02	1,41	11,26	<0,0001
Anteil privater Ausgaben an Gesundheitsausgaben	12,94	0,36	12,44	13,36	18,85	7,44	5,22	31,27	21,74	11,02	6,34	48,71	0,0304
Tobacco-Control-Scale	46,00	0,14	45,78	46,11	47,83	10,09	34,00	70,11	44,00	10,40	30,67	77,00	0,0872

Die Ergebnisse der paarweisen Vergleiche der Cluster in Mortalitätsraten und Einflussfaktoren sind in Tabelle 3.13 für Frauen und in Tabelle 3.14 für Männer dargestellt.

Tabelle 3.13: Vergleich der Cluster in Mortalitätsrate und Faktoren für Frauen. Angegeben ist der adjustierte p-Wert. C1: Cluster 1; C2: Cluster 2; C3: Cluster 3; C4: Cluster 4

Faktor	Adj. p-Wert C1-C2	Adj. p-Wert C2-C3	Adj. p-Wert C2-C4	Adj. p-Wert C1-C3	Adj. p-Wert C1-C4	Adj. p-Wert C3-C4
Mortalitätsrate	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Arbeitslosenquote (%)	0,6387	0,9998	0,6403	0,5499	0,1098	0,1147
BIP pro Kopf (\$/P.)	0,5256	0,2525	0,0002	0,0169	<0,0001	0,0002
Gini-Koeffizient	1,0000	0,6627	0,1957	0,7985	0,4128	0,4385
Prävalenz der COPD (%)	n.a.	0,9993	0,9993	n.a.	n.a.	0,9993
Regelmäßige Raucher (%)	0,6372	1,0000	0,8255	0,4179	0,0814	0,5221
Gesamtjahreskonzentration Feinstaub PM10 (µg/m ³)	0,8584	0,8487	0,8309	0,5665	0,5581	1,0000
Krankenhäuser pro 100.000	n.a.	0,9150	0,0490	n.a.	n.a.	<0,0001
Durchschnittliche Dauer der Krankenhausaufenthalte	0,1038	0,0166	0,0125	<0,0001	<0,0001	0,9997
Anteil der Gesundheitsausgaben am BIP (%)	0,4407	0,9177	0,1928	0,1172	0,0071	0,0696
Anteil privater Ausgaben an Gesundheitsausgaben	0,9931	0,3923	0,0016	0,4467	0,0185	0,0017
Tobacco-Control-Scale	0,3743	<0,0001	0,0028	0,3653	0,9360	0,0420

Im Vergleich der Cluster zueinander ergeben sich bei Frauen je signifikante Unterschiede in den Mortalitätsraten. Beim Faktor „Bruttoinlandsprodukt pro Kopf“ besteht ein signifikanter Unterschied zwischen Cluster 2 und Cluster 4, zwischen Cluster 1 und Cluster 3, zwischen Cluster 1 und Cluster 4 und zwischen Cluster 3 und Cluster 4.

In der Anzahl der Krankenhäuser pro 100.000 Einwohner unterscheiden sich die Cluster 2 und 4 sowie die Cluster 3 und 4. Im Faktor „Durchschnittliche Dauer der Krankenhausaufenthalte“ ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen Cluster 2 und 3, zwischen Cluster 2 und 4, zwischen Cluster 1 und 3 sowie zwischen den Clustern 1 und 4. Cluster 1 und 4 unterscheiden sich im Faktor „Anteil der Gesundheitsausgaben am BIP“ signifikant. Die Cluster 1 und 4, 1 und 4 sowie die Cluster 3 und 4 unterscheiden sich signifikant im Anteil der privaten Gesundheitsausgaben gemessen an den gesamten Gesundheitsausgaben. Im Tobacco-Control-Scale ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen den Clustern 2 und 3, den Clustern 2 und 4 und den Clustern 3 und 4.

Tabelle 3.14: Vergleich der Cluster in Mortalitätsrate und Faktoren für Männer. Angegeben ist der adjustierte p-Wert. C1: Cluster 1; C2: Cluster 2; C3: Cluster 3

Faktor	Adj. p-Wert C1-C2	Adj. p-Wert C1-C3	Adj. p-Wert C2-C3
Mortalitätsrate	0,0004	<0,0001	<0,0001
Prävalenz der COPD (%)	n.a.	n.a.	0,2229
Krankenhäuser pro 100.000	n.a.	n.a.	<0,0001
Anteil privater Ausgaben an Gesundheitsausgaben	0,2562	0,0674	0,0674
Tobacco-Control-Scale	0,0872	0,0872	0,1366

Bei den Männern zeigen sich in der Mortalitätsrate bei allen paarweisen Vergleichen der Cluster signifikante Unterschiede. Cluster 2 und Cluster 3 unterscheiden sich signifikant in der Anzahl der Krankenhäuser pro 100.000 Einwohner. Schwach signifikant mit je einem p-Wert von 0,0674 sind die Unterschiede im Anteil privater Gesundheitsausgaben gemessen an den gesamten Gesundheitsausgaben zwischen Cluster 1 und Cluster 3 sowie zwischen Cluster 2 und Cluster 3.

3.7 Zusammenfassende Darstellung

Tabelle 3.15 und Tabelle 3.16 fassen die wichtigsten Ergebnisse entsprechend der Geschlechtertrennung zusammen.

Tabelle 3.15: Übersichtliche Darstellung der wichtigsten Ergebnisse für Frauen.

Signifikante Faktoren der Korrelationsanalysen (Zusammenhang mit der Mortalität)	Einteilung der Länder durch Clusteranalyse	Wichtigste Faktoren der Regressionsanalyse zur Erklärung der Mortalität (nach Prüfgröße F)	Wichtigste Faktoren der Varianzanalyse zum Vergleich der Cluster (nach Prüfgröße F)
<ul style="list-style-type: none"> - Arbeitslosenquote (%) - BIP pro Kopf (\$/P.) - Gini-Koeffizient - Prävalenz der COPD (%) - Regelmäßige Raucher (%) - Gesamtjahreskonzentration Feinstaub PM10 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) - Krankenhäuser pro 100.000 - Durchschnittliche Dauer der Krankenhausaufenthalte - Anteil der Gesundheitsausgaben am BIP (%) - Anteil privater Ausgaben an Gesundheitsausgaben - Tobacco-Control-Scale 	<p>Cluster 1: Dänemark</p> <p>Cluster 2: Niederlande, Großbritannien, Irland</p> <p>Cluster 3: Schweden, Ungarn, Luxemburg, Deutschland, Kroatien, Belgien, Rumänien, Griechenland, Italien, Tschechien, Österreich</p> <p>Cluster 4: Lettland, Slowenien, Polen, Spanien, Slowakei, Portugal, Finnland, Malta, Estland, Litauen, Bulgarien, Frankreich, Zypern</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Krankenhäuser pro 100.000 - BIP pro Kopf (\$/P.) - Prävalenz der COPD (%) 	<ul style="list-style-type: none"> - Prävalenz der COPD (%) - BIP pro Kopf (\$/P.) - Durchschnittliche Dauer der Krankenhausaufenthalte - Krankenhäuser pro 100.000

Tabelle 3.16: Übersichtliche Darstellung der wichtigsten Ergebnisse für Männer.

Signifikante Faktoren der Korrelationsanalysen (Zusammenhang mit der Mortalität)	Einteilung der Länder durch Clusteranalyse	Wichtigste Faktoren der Regressionsanalyse zur Erklärung der Mortalität (nach Prüfgröße F)	Wichtigste Faktoren der Varianzanalysen zum Vergleich der Cluster nach Prüfgröße F
<ul style="list-style-type: none"> - Prävalenz der COPD (%) - Krankenhäuser pro 100.000 - Anteil privater Ausgaben an Gesundheitsausgaben - Tobacco-Control-Scale 	<p>Cluster 1: Dänemark</p> <p>Cluster 2: Rumänien, Litauen, Niederlande, Irland, Großbritannien, Ungarn, Kroatien, Spanien, Belgien</p> <p>Cluster 3: Slowenien, Griechenland, Estland, Malta, Italien, Polen, Deutschland, Tschechien, Luxemburg, Slowakei, Finnland, Österreich, Frankreich, Schweden, Portugal, Lettland, Bulgarien, Zypern</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Krankenhäuser pro 100.000 - Tobacco-Control-Scale 	<ul style="list-style-type: none"> - Krankenhäuser pro 100.000 - Anteil privater Ausgaben an Gesundheitsausgaben

4 Diskussion

Die COPD gehört welt- und europaweit zu den tödlichsten Erkrankungen. Die Zahl der tatsächlich an COPD Verstorbenen ist in der Praxis schwer zu erfassen und Schätzungen zur Anzahl an Erkrankten schwanken von Publikation zu Publikation. Schwerwiegende Begleiterkrankungen, die irrtümlich als Todesursache angenommen werden können, eine hohe Dunkelziffer und unterschiedliche Diagnosekriterien zwischen den Ländern erschweren eine zuverlässige und vergleichbare Dokumentation (Soriano et al. 2017; Soriano und Lamprecht 2012). Erschwerend kommt hinzu, dass COPD eine multifaktorielle Erkrankung ist. Die genetische Prädisposition und das Ausgesetztsein vieler verschiedener Risikofaktoren bestimmen das individuelle Risiko zu erkranken, sowie den Krankheitsverlauf in Dauer und Schwere (Agustí und Faner 2018). Um COPD und Unterschiede in der Anzahl der Erkrankten und Verstorbenen zwischen einzelnen Ländern zu verstehen, bedarf es tiefgreifender Forschung. Diese Arbeit soll einen Ansatz bieten, die Unterschiede der Mortalitätsraten zwischen den Ländern der EU zu erklären. Hierbei liegt ein besonderes Augenmerk bei möglichen Risiko- und Einflussfaktoren. Die Erfassung und Dokumentation dieser Daten in einem Umfang, der Vergleichbarkeit schafft und Rückschlüsse auf die Ätiologie, Behandlung und Mortalität zulässt, ist ein teures, lange dauerndes und Ressourcen verbrauchendes Unterfangen. In der Annahme, in der sozial und gesellschaftlich wohlhabenden Region der EU diese Daten mit einiger Zuverlässigkeit auswerten zu können, wurde der Vergleich auf die Länder der EU beschränkt. Es besteht die Hoffnung, gewonnene Erkenntnisse auf ärmere Länder und Regionen übertragen zu können. Hierbei sollten die unterschiedlichen Lebensverhältnisse in Gesundheit, Arbeit und Gesellschaft jedoch zwingend berücksichtigt werden, da ein Einfluss wahrscheinlich ist (Beran et al. 2015; Burney et al. 2015).

4.1 Datenqualität

Die verwendeten Daten stammen, abgesehen der Daten der separat recherchierten Präventionsmaßnahmen, aus Datenbanken der WHO. Die Länder der EU übertragen Daten zu Demografie, Gesundheitszustand, Determinanten von Gesundheit und Risikofaktoren, Ressourcen und Ausgaben für die Gesundheitsversorgung und andere bereits seit 1980. Es gibt etablierte Institutionen und Organisationen, die die Datenakquise organisieren. Der Großteil dieser Daten sind Meldedaten oder auf diesen basierende Metadaten. Meldedaten basieren in der Regel auf validen Zählungen (Weltgesundheitsorganisation Regionalbüro für Europa). Sowohl die Mortalitätsraten als auch die Daten der möglichen Einflussfaktoren können damit als valide angesehen werden. Einschränkungen der Datenqualität gab es bei den nach sachlogischen Überlegungen ausgesuchten Faktoren. Für einige Faktoren waren die erfassten Datenmengen zu gering, sodass auf eine vergleichende Betrachtung dieser verzichtet werden musste. Fehlende Einzelwerte wurden für die Regressionsanalyse mittels multipler Imputation geschätzt, da ein Vergleich der EU-Länder sonst nicht möglich gewesen wäre. Die Schätzwerte des Verfahrens können von den tatsächlichen Werten differieren. Inwieweit die Ergebnisse der Schätzwerte, mit denen der tatsächlichen Werte übereinstimmen, kann nicht beurteilt werden. Eine mögliche Fehlinterpretation ist daher generell nicht auszuschließen.

Andererseits wurden die fehlenden Daten basierend auf der vorhandenen Information geschätzt, sodass anzunehmen ist, dass die Schätzwerte plausibel sind. Der untersuchte

Zeitraum von 2010 bis 2014 ist für eine klare Interpretation der Ergebnisse begrenzt. In der multifaktoriellen Pathogenese von COPD besteht durch die genetischen und äußeren Einflüsse eine große zeitliche Bandbreite zwischen krankheitserregender Exposition und Entwicklung einer COPD. Bis zum Versterben nimmt diese Bandbreite weiter zu, da auch der Krankheitsverlauf stark von weiterer Exposition äußerer Einflüsse, dem individuellen genetischen Risiko, dem Risiko für Exazerbationen, Komorbiditäten sowie dem Phänotyp der COPD abhängt (Golpe et al. 2018; Sin et al. 2006).

Diese zeitliche Bandbreite puffert eventuelle Effekte von Präventionsmaßnahmen oder Risikofaktoren auf die Mortalitätsraten ab und streut diese ebenfalls auf einen breiteren Zeitraum. So können im untersuchten Fünfjahreszeitraum lediglich Trends der Entwicklung beschrieben und interpretiert werden. Bei kleinen Effekten von Präventionsmaßnahmen oder Risikofaktoren muss jedoch mit einem „zeitlichen Verstecken“ der Auswirkungen gerechnet werden. Diese blieben in den Ergebnissen unentdeckt, da eine eventuelle statistische Signifikanz erst später und bei längerem Beobachtungszeitraum zu sehen wäre.

4.2 Angewandte Methoden

Die Entscheidung, die hier angewandten statistischen Methoden zu nutzen, erfolgte durch sachlogische Überlegungen. Weitere Methoden sind diskutabel, sollten bei richtiger Anwendung aber nur zu geringfügig abweichenden Ergebnissen kommen. Ein für alle angewandten Methoden kritisch zu betrachtender Faktor ist der zeitliche Untersuchungsrahmen. Die Analysen vergleichen die Daten der potentiellen Faktoren mit den Daten der Mortalitätsraten der gleichen Jahre. Die Entwicklung, Manifestation und das Versterben dauert bei COPD allerdings Jahrzehnte (Herold 2019). Effekte der Faktoren sind in den Mortalitätsraten also erst Jahre später ersichtlich. Es wurde daher davon ausgegangen, dass die bestehenden Tendenzen der Faktoren über die Jahre hinweg gleichbleibend sind und Effekte dadurch identifiziert werden können. Dies birgt jedoch ein großes Fehlerpotential und die Ergebnisse sind mit Vorsicht zu interpretieren. Für die angewandten Analysen folgen je eine kurze Begründung, kritische Betrachtung und Diskussion der jeweiligen Ergebnisse.

4.2.1 Zweifaktorielle Varianzanalyse und t-Test

Vor der Datenauswertung wurde eine Altersstandardisierung vorgenommen. Steigendes Alter gilt als wichtiger Risikofaktor für COPD. Ein Vergleich aller Altersklassen wurde für das Auffinden neuer möglicher Risikofaktoren und Präventionsmaßnahmen als zu komplex angesehen. Da neben dem Alter auch das Geschlecht Unterschiede in der Prävalenz von COPD erklären kann, wurden die Daten für Männer und Frauen getrennt betrachtet (Tan et al. 2011). Eine Datenstandardisierung nach Geschlechtern wäre ebenfalls möglich gewesen, hier wäre eine vergleichende Interpretation aber verloren gegangen. Trotz einer tendenziellen Annäherung der Mortalitätsraten der Frauen und Männer in den letzten Jahren konnte mittels t-Test gezeigt werden, dass die altersstandardisierten Mortalitätsraten beider Geschlechter signifikante Unterschiede aufweisen (Mannino et al. 2002).

Die zweifaktorielle Varianzanalyse zeigt, dass sowohl zwischen den Ländern, den Jahren und der Kombination aus Land und Jahr signifikante Unterschiede in den altersstandardisierten Mortalitätsraten zu beobachten sind. Dies lässt darauf schließen, dass

die Unterschiede auf andere Einflüsse zurückführbar sind, und bildet die Grundlage für diese Arbeit. Neben den vermuteten Einflüssen wie Unterschiede in Präventionsmaßnahmen und der Exposition gegenüber Risikofaktoren sind auch Unterschiede in der Definition von COPD, Schweregradskalen und Untersuchungs- und Erfassungsmethoden denkbar. Diese Einflüsse wurden durch eine stetig verbesserte Standardisierung durch internationale Leitlinien und Forschungsinitiativen wie GOLD oder BOLD reduziert (Atsou et al. 2011). Dennoch wird dieser Aspekt in der Anwendung von Leitlinien diskutiert.

4.2.2 Korrelationsanalysen

Die Korrelationsanalysen wurden durchgeführt, um herauszufinden, inwieweit die möglichen Einflussfaktoren mit den Mortalitätsraten korrelieren. Wichtig bei der Betrachtung der Ergebnisse ist, dass eine Korrelation allein keine Aussage über Kausalität zulässt.

Eine Korrelation, auch wenn sie statistisch signifikant ist, kann rein zufallsbedingt sein oder durch eine verzerrende Störgröße (Confounder) bedingt sein, der sowohl mit der Mortalität als auch mit der Einflussgröße korreliert. Die Voraussetzungen einer Korrelationsanalyse sind quantitative Merkmale und ein annähernd linearer Zusammenhang (Weiß 2019). Sowohl die gewählten Einflussfaktoren als auch die Mortalitätsraten haben quantitativen Charakter. Der Faktor „Anwendung einer Leitlinie“ hat qualitativen Charakter und wurde daher getrennt mittels t-Test betrachtet. In der Annahme, dass ein Zusammenhang zwischen Faktor und Mortalitätsrate besteht, kann durch logische Betrachtung davon ausgegangen werden, dass dieser zumindest über eine gewisse Spanne annähernd linear ist. Bei der Betrachtung von Mortalitätsraten besteht natürlicherweise eine Sättigung. Diese ist in Abhängigkeit von möglichen Risikofaktoren in der Regel jedoch nicht zu erreichen. Auch wenn 100% der Bevölkerung rauchen würde, würden nicht 100% der Bevölkerung an COPD versterben. Es kann also davon ausgegangen werden, dass sich die beobachteten Bereiche in einem linearen Verhältnis bewegen.

Es ist anzunehmen, dass auch zwischen den untersuchten Einflussvariablen teilweise Abhängigkeiten bestehen. Der Faktor „regelmäßige Raucher“ beeinflusst die Mortalitätsrate von COPD nicht nur direkt, sondern als Risikofaktor anderer tödlicher Erkrankungen auch indirekt. Verstirbt ein Mensch an Lungenkrebs, kann er nicht mehr an COPD versterben, auch wenn er möglicherweise schwer daran erkrankt ist. Die Effekte einer raucherpräventiven Maßnahme rein auf die Mortalitätsraten von COPD könnten dadurch beeinflusst werden. Es wäre denkbar, dass eine solche Maßnahme in Summe größere protektive Effekte auf Lungenkrebs, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und weitere als auf COPD hat. In Folge könnten Menschen, die nicht mehr anderweitig versterben, nun an COPD versterben und die absolute Mortalitätsrate der COPD würde trotz einer raucherpräventiven Maßnahme steigen. Mittels einer multiplen Regression, bei der mehrere Einflussvariablen simultan ausgewertet werden, ist es möglich, eine vorhandene Multikollinearität angemessen zu berücksichtigen.

Alle Faktoren, die bei Männern eine signifikante Korrelation aufweisen, tun dies auch bei Frauen und korrelieren in der gleichen Richtung. Gegensätzliche Korrelationen bei Männern und Frauen wären ein Hinweis auf eine rein zufällige Korrelation, da sich das Lungengewebe und die Ätiologie der COPD zwischen Frauen und Männern nicht wesentlich unterscheiden. Obwohl der Einfluss des Geschlechts komplex ist und anatomische und hormonelle Unterschiede sowie unterschiedliches Ansprechen auf Therapien berücksichtigt werden

sollten, gehen Unterschiede in den Mortalitätsraten zwischen den Geschlechtern größtenteils auf unterschiedliches Rauchverhalten zurück (Aryal et al. 2014). Hier kann in den letzten Jahren aber eine immer größere Annäherung der beiden Geschlechter beobachtet werden (Silverman et al. 2000). So war beispielsweise die Mortalitätsrate von COPD in den USA im Jahr 2000 zwischen Frauen und Männern annähernd gleich (Mannino et al. 2002). Dass bei Frauen deutlich mehr Faktoren signifikant korrelieren als bei Männern, kann rein zufallsbedingt sein, denkbar wäre auch ein höherer Effekt der Faktoren auf Frauen. Dies konnte bereits für den Risikofaktor Rauchen dargestellt werden. Hier scheinen Frauen bei gleichem Rauchverhalten eine höhere COPD-Prävalenz auszubilden (Silverman et al. 2000; Xu et al. 1994).

Die Richtung der Korrelation muss bei einigen Faktoren kritisch hinterfragt werden. Dass beispielsweise die Erhöhung der Anzahl der Raucher oder der Feinstaubbelastung eine Reduzierung der Mortalitätsraten von COPD zur Folge haben soll (da die Korrelationskoeffizienten negativ sind), erscheint auf den ersten Blick unschlüssig. Wenn, wie bereits beschrieben, die Faktoren aber auch Einfluss auf andere tödliche Erkrankungen haben, ist eine solche Konstellation denkbar. Vermutlich ist jedoch der Störeffekt des zeitlichen Beobachtungsrahmens in der Betrachtung der Einflüsse und Zielgröße im gleichen Jahr der Hauptgrund. Betrachtet wurden beispielsweise die Anzahl der Raucher in einem Jahr x und dessen Einfluss auf die Mortalitätsraten im selben Jahr x.

Es ist jedoch anzunehmen, dass der Einfluss von Rauchen erst mit einem zeitlichen Versatz Einfluss auf die Mortalitätsraten nimmt.

4.2.3 Vergleich von Präventionsmaßnahmen

Die recherchierten Präventionsmaßnahmen sind der Tobacco-Control-Scale und die Anerkennung und Anwendung von evidenzbasierten Leitlinien. Beide Faktoren umfassen eine Vielzahl an untergeordneten Maßnahmen. Der TCS beinhaltet Komponenten wie Zigaretten- und Tabakpreise, Rauchverbote an Arbeits- und öffentlichen Plätzen, Ausgaben für öffentliche Informationskampagnen, umfassende Werbeverbote, Warnhinweise und Bilder auf Tabakartikel und Behandlungen zur Raucherentwöhnung. Diese Maßnahmen werden in Unterpunkten weiter in konkrete Handlungsanweisungen aufgeteilt (Joossens et al.; Joossens und Raw 2006). Der TCS wurde 2006 erstmals erhoben und in den Jahren 2007, 2010, 2013 und 2016 aktualisiert. Die fehlenden Daten für den untersuchten Zeitraum 2010-2014 wurden mittels Polynomfunktion zweiten Grades geschätzt. Die Schätzwerte können von den tatsächlichen Werten abweichen und stellen damit eine Fehlerquelle dar. Da der TCS quantitativen Charakter besitzt, wurde er wie die Faktoren aus der Datenbank in die Analysen einbezogen und wird dort diskutiert. In der Korrelationsanalyse korreliert er bei beiden Geschlechtern gleichsinnig und signifikant mit der Mortalitätsrate. Die Leitlinien beinhalten eine Vielzahl an Präventionsmaßnahmen. Das Augenmerk der Leitlinien liegt in der Behandlung von COPD.

Sie umfassen damit vor allem die Sekundär-, Tertiär- und Quartärprävention, beinhalten aber auch Handlungsempfehlungen zu Diagnose und Zuordnung zu einem Schweregrad, was zu einer zuverlässigeren epidemiologischen Datenakquise führt (Atsou et al. 2011; Miravittles et al. 2016). Ein t-Test ergab für die Anerkennung und Anwendung einer Leitlinie bei Frauen keine statistische Signifikanz. Bei Männern ist eine schwache Signifikanz erkennbar. Dass hier keine größeren Effekte zu beobachten sind, könnte unterschiedliche Ursachen haben.

Zum einen kann nicht davon ausgegangen werden, dass in Ländern, die offiziell keine Leitlinie anerkennen, diese nicht trotzdem Anwendung finden. Die Leitlinien sind öffentlich zugänglich. Zudem gibt es neben Leitlinien auch offizielle Stellungnahmen zu Behandlungsoptionen. Diese unterscheiden sich zu den Leitlinien vor allem in der Methodik, jedoch nicht zwangsläufig auch im Inhalt (Brusselle und Gaga 2015). Zum anderen ist fraglich, wie gut die Leitlinien implementiert sind. Leitlinien stellen eine Handlungsempfehlung dar, sind jedoch nicht rechtlich bindend. Bei der Implementierung wurden verschiedene Schwierigkeiten wie beispielsweise inadäquate Implementierungsprogramme oder mangelnde Vertrautheit mit Richtlinien von Klinikern beschrieben. Die Leitlinien von COPD sind zudem komplex und umfassend, dagegen werden aus wissenschaftlicher Perspektive klare und einfache Algorithmen empfohlen. Dies erschwert eine zuverlässige Implementierung in den klinischen Alltag (Croft et al. 2011; Lacasse et al. 2001; Miravittles et al. 2018; Overington et al. 2014). Die Komplexität zeigt sich auch in der Betrachtung der Leitlinien untereinander. Trotz eines ähnlichen Grundaufbaus unterscheiden sich die Leitlinien in der Einteilung nach Schweregrad, Berücksichtigung von Phänotypen, der Anwendung von inhalativen Kortikosteroiden und Empfehlungen von anderen Medikamenten zusätzlich zu Bronchodilatoren (Miravittles et al. 2016). Ob Unterschiede in den Leitlinien ebenfalls einen Effekt auf die Mortalitätsraten haben, wurde hier nicht untersucht. Finnland untersuchte die Implementierung einer Leitlinie und deren forcierte Anwendung über einen Zehnjahreszeitraum. Die Anwendung der Leitlinie wurde über ein nationales Präventions- und Behandlungsprogramm exzessiv unterstützt und durch Auswertung nationaler Register, Fragebögen und epidemiologischer Studien überprüft. Die Hospitalisierungsrate, die Raucherprävalenz, die entstehenden Kosten der Erkrankung und die Qualität der Diagnose konnte verbessert werden. Die COPD-Prävalenz sowie die Mortalitätsrate war nach zehn Jahren jedoch unverändert (Kinnula et al. 2011). Ein zeitlich versetzter Effekt auf die Mortalitätsrate wäre denkbar. Finnland bewegt sich bei beiden Geschlechtern bei den altersstandardisierten Mortalitätsraten im unteren mittleren Bereich.

4.2.4 Multiple Regressionsanalysen

Die Regressionsanalysen mit der Zielgröße „Mortalität“ wurden durchgeführt, um die korrelierenden Faktoren auf Kausalität zu prüfen. Der Wert von R^2 gibt an, wie gut ein statistisches Modell für die Erklärung von Varianzen ist (Gaus und Muche 2014). Bei den Frauen beträgt der Wert von R^2 für die multiple Regressionsanalyse 0,8769. Dies bedeutet, dass 87,69 % der ausgeschöpften Varianz der Mortalitätsraten auf die im Modell einbezogenen Faktoren zurückzuführen sind. Für Männer liegt die Werte von R^2 bei der multiplen Regressionsanalyse bei 0,3495. Dies bedeutet, dass etwa 35 % der ausgeschöpften Varianz in den Mortalitätsraten auf die einbezogenen Faktoren zurückzuführen sind. Dass R^2 bei den Frauen deutlich größer ist als bei den Männern, ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass bei den Frauen mehr Faktoren in die Modellrechnung einbezogen werden konnten. Dass die einbezogenen Faktoren tatsächlich für fast 88% respektive 35% der Abweichungen in den Mortalitätsraten verantwortlich sein sollen, ist bei genauer Betrachtung der Faktoren kritisch zu sehen. Dass, wie bei den Ergebnissen der Frauen zu sehen, die Mortalitätsrate bei einer höheren COPD-Prävalenz oder einer höheren Anzahl an Rauchern abnimmt (siehe Regressionkoeffizienten in **Tabelle 3.7**), erscheint mit dem bereits geschilderten ätiologischen Hintergrund zunächst fraglich zu sein. Gründe hierfür können vielfältig sein. Zum einen kann die Annahme, dass die Entwicklung der Faktoren in den untersuchten Jahren gleich denen, der auf die

Mortalitätsrate Effekt bewirkenden Jahre ist, Fehlern unterliegen. Die Anzahl der Raucher in Industriestaaten stieg bis Ende der 80er Jahre des 20. Jahrhunderts kontinuierlich an und sinkt durch besseres Verständnis und Präventionsmaßnahmen seither wieder (Musk und Klerk 2003). Für die Mortalitätsraten der COPD in der EU konnte von 1994 bis 2010 ein rückläufiger Trend beobachtet werden (López-Campos et al. 2014). Ein senkender Effekt der Präventionsmaßnahmen auf die Mortalitätsraten von COPD wäre in den Jahren 2010 bis 2014 durchaus denkbar, während im gleichen Zeitraum auch die Anzahl an Rauchern gesunken ist. Zudem könnte die reale Prävalenz von COPD durch eine häufig späte oder gar fehlende Diagnose verzerrt sein (Vogelmeier et al. 2020). Eine Variabilität im Unterschied der Dunkelziffer in der Prävalenz in den untersuchten Jahren könnte die Ergebnisse verzerren. Denkbar wäre eine über die Jahre zuverlässigere und frühere Diagnose durch die bereits beschriebenen Präventionsmaßnahmen und eine hieraus sich verändernde Dunkelziffer der Prävalenz über die untersuchten Jahre.

Zum anderen sind die Daten der Faktoren empirischer Art und unterliegen damit einem Schätzfehler. Dieser könnte sich durch die Schätzung der fehlenden Werte durch die multiple Imputation noch weiter verstärken. Die Voraussetzung der Regressionsanalysen ist eine Linearität der Faktoren. Diese muss in den vorliegenden Analysen nicht zwingend gegeben sein. So könnte die Anzahl an Krankenhäuser oder die Höhe der Gesundheitsausgaben im niedrigen Bereich einen deutlich größeren Effekt auf die Mortalitätsraten haben als in einem höheren Bereich und der Effekt früher eine Sättigung erreicht, als angenommen. Dies würde zu einem Spezifikationsfehler der Modelle führen.

Der wichtigste Faktor ist bei beiden Geschlechtern die Anzahl der Krankenhäuser pro 100.000 Einwohner. Als möglicher Einflussfaktor auf die Mortalität erscheint der Faktor als relevante Größe in der Gesundheitsversorgung plausibel. So kann davon ausgegangen werden, dass die Struktur eines Krankenhauses gerade bei schwereren Verläufen und Exazerbationen, die häufiger mit einer Hospitalisierung einhergehen, mit mehr fachlicher Expertise und weitreichenderen Behandlungsmöglichkeiten wie Beatmung oder Transplantationen sowie einer besseren Verpflegung und Beobachtung der Patienten aufwarten kann, als dies in einer niedergelassenen Lungenfacharzt- oder allgemeinmedizinischen Praxis der Fall wäre. Die Ergebnisse der Regressionsanalysen bestätigen diese Vermutung und zeigen eine sinkende Mortalitätsrate bei steigender Anzahl an Krankenhäusern. Dies wird durch die Überlegung untermauert, dass der Faktor „Anzahl der Krankenhäuser“ keine primäre Präventionsmaßnahme ist, deren Effekte sich durch die zeitliche Verschiebung, die die Ätiologie der COPD mit sich bringt, verschleiern könnten, sondern vor allem sekundären und tertiären Präventionscharakter hat.

Hier wäre mit direkter Änderung der Anzahl der Krankenhäuser auch ein zeitlich naher Effekt auf die Mortalitätsraten zu erwarten, der in der Analyse möglicherweise identifiziert wurde.

4.2.5 Clusteranalysen

Die Zielsetzung der Clusteranalyse war die Schaffung einer übersichtlicheren Vergleichbarkeit der Länder. Zur Einteilung der Länder in Cluster wurde als Variable die Mortalitätsrate gewählt. Die entstandenen Cluster variieren stark in der Anzahl der integrierten Länder. Auffällig ist, dass sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern das Land Dänemark je ein einzelnes Cluster bildet. Bei Betrachtung der altersstandardisierten Mortalitätsraten wird deutlich, dass Dänemark bei beiden Geschlechtern mit einigem Abstand die höchsten Mortalitätsraten aufweist und damit auch als Ausreißer in der

Verteilung der Mortalitätsraten angesehen werden kann. Im Kontrast zu Dänemark als einzelnes Cluster bestehen die anderen Cluster aus bis zu 18 Ländern. Die Gefahr hierbei besteht, dass sich in den großen Clustern länderspezifische Gegebenheiten durch die Betrachtung des Clusterquerschnitts nivellieren, während sie für Dänemark überproportional gewichtet werden. Eine mögliche Fehlinterpretation bezüglich Ursachen und Zusammenhängen ist daher zu berücksichtigen. Dänemark gehört in der westlichen Welt durch eine hohe Anzahl von Rauchern zu den Ländern mit der höchsten COPD-Prävalenz (Lange et al. 2012). So haben Dänen ein im Vergleich zu EU-Bürgern deutlich erhöhtes Risiko, an COPD zu versterben. Im Jahr 2008 startete daher das „Dänische Register für COPD“ (DrCOPD) mit dem Ziel, die Qualität der Behandlung von COPD in einer nationalen Datenbank zu erfassen (Lange et al. 2016). Dies könnte zu einer stärkeren Fokussierung der dänischen Ärzte auf COPD geführt haben, wodurch durch vermehrte Diagnose auch eine vermehrte Feststellung von COPD als Todesursache erfolgt sein könnte. Gleichzeitig besteht in Dänemark keine feste Implementierung einer Leitlinie, die hauptsächlich Behandler von COPD-Erkrankten sind Allgemeinärzte und COPD scheint im internationalen Vergleich signifikant unterbehandelt (Molin et al. 2020).

4.2.6 Einfaktorielle Varianzanalysen

Einfaktorielle Varianzanalysen wurden durchgeführt, um Unterschiede in den Faktoren zwischen den Clustern zu identifizieren und damit die Unterschiede in den Mortalitätsraten zwischen den Ländern erklären zu können. Bei den Frauen waren bis auf die Feinstaubbelastung alle Faktoren signifikant. Bei den Männern war die Anzahl der Krankenhäuser und der Anteil privater Gesundheitsausgaben signifikant. Rein statistisch bewirken diese Faktoren also Unterschiede zwischen den Clustern. Es geht jedoch nicht hervor, zwischen welchen Clustern die Unterschiede bestehen. Dies wurde mit einem Post-Hoc-Test nach Scheffé analysiert. Bei beiden Geschlechtern bestehen hier für keinen der Faktoren, für die in allen Clustern ausreichend Daten verfügbar sind, in allen paarweisen Vergleichen signifikante Unterschiede. Es zeigen sich erneut Schwierigkeiten in der Auswertung durch mangelnde Daten. Für Dänemark, dass bei beiden Geschlechtern ein einzelnes Cluster bildet, fehlen Daten zur Anzahl an Krankenhäusern und Prävalenz der COPD. Die Vergleiche dieses Clusters in den genannten Faktoren fallen daher weg. Wäre Dänemark Teil eines größeren Clusters, wären diese Daten für das Cluster über andere Länder abgedeckt, möglicherweise aber verzerrt, da der tatsächliche Effekt Dänemarks in den Mortalitätsraten einfließt, in den genannten Faktoren aber fehlt. Dieser Störfaktor muss in der Auswertung der Analyse berücksichtigt werden, da mangelnde Daten auch für Länder größerer Cluster bestehen, bei der Betrachtung der Ergebnisse jedoch nicht ersichtlich sind. Bei der Betrachtung der paarweisen Vergleiche sind die Ergebnisse weiter entfernter Cluster vermutlich aussagekräftiger als die Ergebnisse nahe beieinanderliegender Cluster. Die Cluster sind nach der Höhe der Mortalitätsraten gestaffelt, beginnend mit dem Cluster mit der höchsten Mortalitätsrate.

Bestehen für einen Faktor bei den Frauen signifikante Unterschiede zwischen Cluster 1 und Cluster 2, die in den Mortalitätsraten vergleichsweise nah beieinanderliegen, jedoch nicht für Cluster 1 und Cluster 4, die in den Mortalitätsraten die größte Differenz zeigen, ist ein tatsächlicher Einfluss dieses Faktors eher unwahrscheinlich. Hierbei muss jedoch beachtet werden, dass in einer einfaktoriellen Varianzanalyse keine Wechselwirkungen von Faktoren berücksichtigt werden (Gaus und Muche 2014). So könnte eine kombinierte Exposition von

Rauchen und Feinstaub proportional mehr Todesfälle verursachen als die jeweiligen Faktoren für sich in Summe. Die Ergebnisse sind daher mit Vorsicht zu interpretieren.

Bei den Frauen ergeben sich signifikante Unterschiede in weit entfernten Clustern und gleichzeitig nicht signifikante Unterschiede in naheliegenden Clustern bei den Faktoren „BIP pro Kopf“, „Krankenhäuser pro 100.000“ und „durchschnittliche Dauer der Krankenhausaufenthalte“. Diese Faktoren scheinen bei den Frauen also am ehesten eine Erklärung für die unterschiedlichen Mortalitätsraten der Cluster zu bieten. Bei den Männern besteht lediglich für die Anzahl an Krankenhäusern ein signifikanter Unterschied zwischen den Clustern. Dieser Faktor scheint bei den Männern also am wahrscheinlichsten für die unterschiedlichen Mortalitätsraten der Cluster verantwortlich. Die Aussagekraft ist durch die fehlenden Vergleiche von Cluster 1 und 2 und Cluster 1 und 3 jedoch eingeschränkt. Die Überschneidung des Faktors bei beiden Geschlechtern spricht jedoch für diesen Faktor als mögliche Erklärung. Die Dauer der Krankenhausaufenthalte könnte als eine Art Indikator für Exazerbationen gesehen werden, da diese die Hauptursache für eine Hospitalisierung sind und in ihrer Schwere auch die Dauer des Aufenthalts bestimmen (Flattet et al. 2017). Gleichzeitig sind Exazerbationen ein signifikanter Prädiktor für die Mortalität (Connors et al. 1996; Soler-Cataluña et al. 2005). Die Dauer der Krankenhausaufenthalte könnte also Einfluss auf die Mortalitätsraten haben, hier jedoch eher als ein Indikator für Exazerbationen als eine selbstbewirkende Effektgröße.

Das Bruttoinlandsprodukt pro Kopf kann als Indikator für den sozioökonomischen Entwicklungsstand eines Landes betrachtet werden. Es ist anzunehmen, dass eine Gesellschaft mit höherem Bildungsstand, Einkommen und Beschäftigungslevel ein höheres Bruttoinlandsprodukt pro Kopf erwirtschaften kann. Eine bestehende gegensinnige Abhängigkeit zwischen COPD und dem sozioökonomischen Stand wurde dargestellt. Bei niedrigem sozioökonomischem Status besteht, unabhängig vom Geschlecht, ein erhöhtes Risiko an einer COPD zu erkranken (Sahni et al. 2017). Es wurde zudem gezeigt, dass dieser Effekt vom Rauchen unabhängig ist (Prescott et al. 1999). Das Bruttoinlandsprodukt pro Kopf könnte entsprechend eine Erklärung für die Mortalitätsunterschiede in den Clustern bieten. Jedoch ist darauf hinzuweisen, dass die Ergebnisse aus Korrelations- und Regressionsanalyse eine gleichsinnige Korrelation zwischen Faktor und Mortalitätsrate anzeigen. Dies ist vermutlich auf den zeitlichen Aspekt der Ätiologie zurückzuführen da der sozioökonomische Stand eher einer primären Prävention zuzuordnen ist. Die Ergebnisse sind damit mit Vorsicht zu interpretieren.

4.2.7 Gesamtbetrachtung der Analysen

In der Gesamtbetrachtung fällt der bei allen Analysen auftretende Störfaktor der zeitlichen Differenz zwischen Effektgröße und Zielvariablen auf. So scheint auch die Korrelationsanalyse, deren Ergebnisse die in den anderen Analysen einbezogenen Faktoren bestimmt, hiervon betroffen. Dies ist besonders bei bereits evidenzbasierten Faktoren, die in dieser Arbeit eine Kontrollfunktion besitzen, zu sehen, soll aber diskutiert werden. Gegensinnige Korrelationen zwischen der COPD-Prävalenz oder der Anzahl der Raucher und der Mortalitätsrate werfen berechnete Zweifel an der Sinnhaftigkeit der Ergebnisse auf. Eine Erhöhung der Anzahl an Erkrankten mit einer Verringerung der Mortalitätsrate könnte nur durch eine deutlich bessere Therapie oder einer deutlich höheren Mortalität durch andere zusammenhängende Erkrankungen erklärt werden.

In Anbetracht der Definition von COPD als eine behandelbare, jedoch nicht heilbare Erkrankung mit progredientem Verlauf erscheint dies unwahrscheinlich (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2020).

COPD geht häufig mit schweren Komorbiditäten wie Herz- Kreislauferkrankungen, Diabetes oder Lungenkrebs einher. Diese erhöhen die Mortalität (Miller et al. 2013). Die zugrunde liegende Todesursache ist jedoch schwer zu identifizieren. Dies könnte zu einer verzerrten Erfassung der tatsächlichen Mortalitätsrate führen. Ein ähnlicher Effekt wäre auch bei der Anzahl der Raucher denkbar. Zwar erhöht die Anzahl der Raucher klar die COPD-Prävalenz (Barnes et al. 2015; Kohansal et al. 2009). Rauchen führt aber neben der COPD zu vielen weiteren schwerwiegenden Erkrankungen wie Herz- Kreislauferkrankungen und Krebs (Musk und Klerk 2003). Es wäre denkbar, dass die Mortalität anderer Erkrankungen zu einem vermeintlichen Schutz vor dem Versterben durch COPD führt. Die Wahrscheinlichkeit hierfür ist durch die bloße Anzahl der Raucher schwer abzuschätzen. Neben der Anzahl sind die Dauer und die Intensität des Rauchens entscheidend. Es konnte gezeigt werden, dass langwierige Raucher ein im Vergleich zu anderen raucherbedingten Todesursachen höheres Sterberisiko für COPD, Krebs und spezifisch für Lungenkrebs haben. Für starke Raucher war das Sterberisiko für COPD im Vergleich zum Versterben an Herz- Kreislauferkrankungen oder Krebs signifikant erhöht (Taghizadeh et al. 2016). Eine gegensinnige Korrelation erscheint unwahrscheinlich und zumindest die Aufgabe des Rauchens ist klar mit einer Reduzierung der Mortalität verbunden (Li et al. 2012; Mannino und Kiriz 2006). Die Ergebnisse sollten entsprechend vorsichtig interpretiert werden.

Auch die ungleiche Verteilung der Risikofaktoren zwischen den Geschlechtern sollte, wie bereits beschrieben, diskutiert werden. Eine größere Prädisposition für COPD bei Raucherinnen im Vergleich zu Rauchern konnte festgestellt werden. (Silverman et al. 2000; Xu et al. 1994). Zudem konnte in einem systematischen Review gezeigt werden, dass geschlechtsspezifische Unterschiede in Risikofaktoren, Prävalenz, Diagnose und Endresultate bestehen. So ist der Anteil von an COPD Erkrankten Nichtrauchern bei Frauen höher als bei Männern. Frauen haben wahrscheinlich ein niedrigeres Risiko für Exazerbationen, eine stärker steigende Prävalenz, werden häufiger falsch negativ diagnostiziert, haben häufiger Infektionen der oberen Atemwege, eine genetische Prädisposition für einen frühen schweren Verlauf aber nach Altersadjustierung eine niedrigere Mortalität als Männer (Aryal et al. 2014). Unterschiede in relevanten Faktoren wären also denkbar. Hier wäre aber eher mit einer unterschiedlich starken Korrelation zu rechnen als mit Unterschieden in der Korrelationsrichtung.

Unterschiede in der Korrelationsrichtung zwischen der Korrelations- und Regressionsanalyse für den gleichen Faktor beim gleichen Geschlecht sind bei den Frauen für die Faktoren „Arbeitslosenquote“, „Gini-Koeffizient“, „Gesamtjahreskonzentration von Feinstaub“, „Durchschnittliche Dauer der Krankenhausaufenthalte“, „Anteil der Gesundheitsausgaben am BIP“ und „Tobacco-Control-Scale“ zu beobachten (siehe **Tabelle 3.4** und **Tabelle 3.7**). Durch Unterschiede in der Korrelationsrichtung scheint eine aussagekräftige Interpretation der Ergebnisse schwierig zu sein. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass bei der multiplen Analyse der BIP pro Kopf und die Anzahl der Krankenhäuser pro 100.000 Einwohner die wichtigsten erklärenden Variable für die Zielgröße sind (siehe **Tabelle 3.7**) und dass die Interpretationen – je nachdem, ob der Zusammenhang eines Faktors mit der Zielgröße in einer univariablen oder einer multivaribalen Analyse untersucht werden – unterschiedlich

sind. So besagt beispielsweise ein negativer Korrelationskoeffizient für den Zusammenhang zwischen Arbeitslosenquote und Mortalität in einer univariablen Analyse, dass die Mortalität eines Landes tendenziell geringer ist, wenn die Arbeitslosenquote hoch ist – wobei nichts über eine Kausalität ausgesagt wird. Ein positiver Koeffizient bei der multiplen Analyse besagt dagegen, dass bei Ländern mit konstantem BIP (und anderen konstanten Einflussgrößen) die Mortalität bei hoher Arbeitslosenquote tendenziell hoch ist.

Für Männer kann diese Beobachtung nicht getroffen werden, es wurden aber weniger Faktoren in die Regressionsanalyse einbezogen.

Die einbezogenen Faktoren wurden nach sachlogischen Überlegungen aus der Datenbank der WHO ausgewählt beziehungsweise für den Faktor „Tobacco Control Scale“ separat recherchiert. Wichtig für die Auswahl war ein gedanklich möglicher Einfluss auf die Mortalitätsrate der COPD. Hierfür wurden sowohl bereits bekannte Risikofaktoren wie Rauchen oder die COPD-Prävalenz aufgenommen als auch Faktoren, für die bisher keine oder wenige richtungswisende Literatur besteht. Bereits bekannte Risikofaktoren dienen hierbei als Kontrollfunktion der Analysen und Daten. Einige der Faktoren konnten aufgrund von mangelnden Daten nicht in die Analysen einbezogen werden. Diese sind:

- Inzidenz von Haemophilus influenzae Typ b, Erkrankungen pro 100.000 Einwohner
- Durchschnittliche, pro Person pro Tag konsumierte Anzahl an Kalorien (kcal)
- Durchschnittliche Menge der pro Person pro Jahr konsumierten Menge an Obst und Gemüse (kg)
- Anzahl medizinischer Grundversorgungseinheiten pro 100.000 Einwohner

Der nicht einbezogene Faktor einer Infektion mit Haemophilus influenzae Typ b wurde indirekt durch den ähnlichen Faktor „Impfung gegen Haemophilus influenzae Typ b“ bestmöglich kompensiert. Auch der weggefallene Faktor „Anzahl medizinischer Grundversorgungseinheiten“ ist durch andere Faktoren aus dem Gesundheitswesen wie der Anzahl der Krankenhäuser teilweise kompensiert. Bei den Faktoren zur Ernährung, also der konsumierten Kalorienanzahl und der konsumierten Menge an Obst und Gemüse besteht eine ähnliche Einflussvermutung lediglich bei dem Faktor „Prävalenz von Übergewicht“. Bei der Auswahl der Faktoren war zudem wichtig, möglichst viele Einflussbereiche wie die sozioökonomischen Gegebenheiten, Gesundheit und Ernährung, das individuelle Verhalten und Umwelteinflüsse zu erfassen. Im Folgenden sollen Faktoren aus den einzelnen Einflussbereichen diskutiert und die Ergebnisse mit bestehenden Publikationen verglichen werden.

4.3 Einfluss einzelner Faktoren

Im Folgenden wird der Einfluss einzelner Faktoren, gegliedert in länderspezifische Faktoren, Umweltfaktoren, Faktoren des Gesundheitswesens und gesellschaftliche und soziale Faktoren diskutiert.

4.3.1 Länderspezifische Einflussfaktoren

Die Ätiologie und Pathophysiologie und damit die Mortalität von COPD werden stark durch individuelle Einflüsse beeinträchtigt. Neben den zu diskutierenden Faktoren der Analysen

gehören hierzu das Geschlecht, das Alter und genetische Prädispositionen sowie unterschiedliche Phänotypen (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2020). Ohne Adjustierung wären Geschlecht und Alter für einen Großteil der Unterschiede in den Mortalitätsraten verantwortlich (Fukuchi et al. 2004; Halbert et al. 2006; Menezes et al. 2005; Tan et al. 2011). Das Geschlecht findet in dieser Arbeit keine Berücksichtigung als erklärender Faktor für Unterschiede in den Mortalitätsraten der Länder der EU, da es durch seine Unveränderlichkeit für einen direkten Ansatzpunkt für Präventionsmaßnahmen nicht geeignet ist. Die Geschlechter wurden daher in der Hoffnung, geschlechtsspezifisch wirkende Faktoren zu identifizieren, getrennt betrachtet. Durch die getrennte Betrachtung konnte auch gezeigt werden, dass bestehende Unterschiede in den Mortalitätsraten nicht allein auf unterschiedliche Strukturen in der Geschlechtsverteilung zurückzuführen sind. Denn sowohl bei den Frauen als auch bei den Männern sind getrennt betrachtet signifikante Unterschiede in den altersstandardisierten Mortalitätsraten zwischen den Ländern zu beobachten. Da das Alter ein von außen nicht zu beeinflussender Faktor und damit eine gegebene Größe ist, auf den aber ein Teil der Unterschiede der Mortalitätsraten zurückzuführen sind, wurde eine Altersstandardisierung durchgeführt. Hierbei geht eine getrennte Betrachtung nach Altersklassen verloren und altersspezifisch wirkende Faktoren können nicht als solche identifiziert werden. Dies birgt die Gefahr, dass Faktoren, die zu einem bestimmten Zeitpunkt vor allem in einer bestimmten Altersklasse wirken, über- oder untergewichtet werden.

Gut ersichtlich ist diese Fehlerquelle am Beispiel der Anzahl der Raucher. Bestehen zu einem bestimmten Zeitpunkt in einem Land eine bestimmte Anzahl an Rauchern in einer niedrigen Altersklasse und in einem anderen Land die gleiche Anzahl an Rauchern in einer hohen Altersklasse, ist der zu erwartende Effekt auf die Mortalitätsraten bei den jungen Rauchern deutlich höher, da hier von einem längeren akkumulativen Effekt ausgegangen werden kann (Taghizadeh et al. 2016). Für eine zuverlässige Interpretation der Ergebnisse wären daher eine Datenerfassung nach Altersklassen und weitere Untersuchungen nötig.

Genetische Faktoren können bei Bekanntheit bedingt in ihren Einflüssen beeinträchtigt werden und bieten damit grundsätzlich einen Ansatzpunkt für Präventionsmaßnahmen. Die Erfassung genetischer Risikofaktoren in einer gesamten Population ist mit heutigen Methoden schwierig erreichbar. Bekannte genetische Risikofaktoren gehen dadurch hauptsächlich auf klinisch retrospektive Beobachtungen zurück. Der bislang wichtigste genetische Risikofaktor ist ein Alpha1-antitrypsin Mangel (Silverman 2020). Daneben wurden weitere 20 Gensequenzen mit der Entstehung von COPD in Verbindung gebracht. Zudem scheint die Entwicklung unterschiedlicher COPD-Phänotypen von genetischen Faktoren abzuhängen (Ragland et al. 2019). So wird bereits diskutiert, ein nicht mit Alpha1-antitrypsin Mangel assoziiertes Emphysem nicht wie bisher einer COPD zuzuordnen, sondern als eigenständiges Krankheitsbild zu betrachten (Janssen et al. 2019). Genetische Faktoren könnten also ein wichtiger Punkt in der Erklärung der unterschiedlichen Mortalitätsraten der Länder der EU bieten. Über die genetische Beeinträchtigung der Entwicklung von COPD-Phänotypen besteht auch ein Einfluss auf die Mortalität, da die Art des Phänotyps Auswirkungen auf Verlauf und Mortalität von COPD hat (Golpe et al. 2018).

Die Entwicklung unterschiedlicher Phänotypen scheint jedoch nicht nur genetischen Einflüssen zu unterliegen und sollte daher ebenfalls als ein eigenständiger Risikofaktor gesehen werden. In der Erfassung und Gliederung von Phänotypen bestehen durch gezieltere Behandlung und besseres Krankheitsverständnis potenzielle

Präventionsmaßnahmen. Spanien hat dies als erstes Land bereits in seiner Leitlinie berücksichtigt (Golpe et al. 2018; Han et al. 2010). Aufgrund mangelnder Daten konnten genetische und phänotypische Faktoren nicht in diese Arbeit einbezogen werden. Ein Teil der Unterschiede in der Mortalität könnte aber auf diese Faktoren zurückzuführen sein und es ist Aufgabe weiterer Forschung, diese genauer zu untersuchen.

Der wohl wichtigste Risikofaktor ist das Rauchen. In einem systematischen Review mit 133 Studien zum Zusammenhang zwischen Rauchen und COPD konnte gezeigt werden, dass Rauchen das Risiko für eine COPD bei Menschen, die jemals geraucht haben, aktuellen und ehemaligen Rauchern signifikant erhöht. Dies gilt neben der Entwicklung einer COPD auch für die Prävalenz von Symptomatik, die Lungenfunktion und die Mortalität. Ein kausaler Zusammenhang gilt aufgrund einer bestehenden Dosis-Wirkungs-Beziehung mit steigendem Risiko mit der Rauchmenge und der Anzahl an Pack-Years als bewiesen. Im selben Review konnte zudem nur eine geringe Varianz der Ergebnisse der integrierten Studien festgestellt werden. Das Risiko nimmt mit zunehmendem Alter bei Rauchbeginn und zunehmender Dauer einer Raucherentwöhnung ab (Forey et al. 2011). Neben dem aktiven Rauchen gilt auch passives Rauchen als Risikofaktor. Passives Rauchen wird mit einer höheren Prävalenz von COPD und deren Symptomatik und einer höheren COPD bedingten Mortalität von Nichtrauchern assoziiert (Yin et al. 2007). Neben Zigaretten gelten auch andere Tabakprodukte wie Wasserpfeifen oder das Rauchen von Marijuana zusammen mit Tabak als Riskofaktor (Raad et al. 2011; Tan et al. 2009). Ein diskutierter Zusammenhang besteht zudem in mütterlichem Rauchen während der Schwangerschaft und der frühen Kindheit und der Lungenentwicklung des Kindes. Es konnte gezeigt werden, dass Kinder von rauchenden Müttern geringere Lungenvolumina ausbilden und eine geringere forcierte Einsekundenkapazität besitzen. Damit steigt das Risiko, eine COPD zu entwickeln (Savran und Ulrik 2018; Svanes et al. 2010; Tager et al. 1995). Zudem steigt das Risiko für Infektionen der unteren Atemwege, die gerade in früher Kindheit ebenfalls als Risikofaktoren für COPD diskutiert werden (Barker et al. 1991; Jinot und Bayard 1994).

Dieser Aspekt zeigt, dass Rauchen auf unterschiedlichen Wegen das Risiko für eine COPD erhöht und dass zwischen der Exposition und einem tödlichen Verlauf viel Zeit vergehen kann.

Der gewählte Faktor „Anzahl der regelmäßigen Raucher“ korreliert in den Analysen der Männer nicht mit der Mortalitätsrate. Bei Frauen besteht eine Korrelation, diese ist jedoch gegensinnig. Zudem finden sich keine signifikanten Unterschiede in den paarweisen Vergleichen der Cluster (siehe **Tabelle 3.7**). Es liegt nahe, dass die vorliegenden Ergebnisse in den Analysen Störfaktoren unterliegen. Ursächlich ist vermutlich die bereits diskutierte zeitliche Verschiebung zwischen Exposition und Wirkung auf die Zielgröße der Mortalität. Ein weiterer Grund besteht möglicherweise in der fehlenden Altersstandardisierung der Faktoren. Der gesellschaftliche Faktor „Tobacco-Control-Scale“ wird in diesem Zusammenhang mit diskutiert, da er eine wesentliche Präventionsmaßnahme gegen Rauchen darstellt. Der Faktor korreliert bei Frauen und Männern in der Korrelationsanalyse signifikant gleichsinnig mit der Mortalität. Hier wäre mit dem beschriebenen Hintergrund aber eine gegensinnige Korrelation zu erwarten, da ein höherer Wert im Tobacco-Control-Scale für eine bessere Raucherprävention spricht. In der Regressionsanalyse ist der Faktor bei Männern nicht signifikant, bei Frauen korreliert er entgegen der Korrelationsanalyse gegensinnig. Begründend liegt auch hier die Vermutung bei der zeitlichen Differenz zwischen Einfluss und Wirkung. Außerdem ist zu bedenken, dass in der multiplen Analyse dieser

Faktor nur zusammen mit den anderen Einflussfaktoren zu interpretieren ist. Hier ist der Zusammenhang nur dann gegensinnig beim Vergleich gleich gearterter Länder, wenn alle anderen Faktoren konstant gehalten werden. Eine fehlende Altersstandardisierung kann bei diesem Faktor vernachlässigt werden, da er als gesamtgesellschaftlicher Faktor wirkt. Neben diesen beiden Faktoren sollte bei weiterführenden Untersuchungen der zeitliche Aspekt des Rauchens sowie die Stärke des Rauchens als eine wichtig zu untersuchende Einflussgröße erfasst werden. Neben der Erfassung des Ein- und Austrittalters beim Rauchen wäre die Anzahl der Pack-Years hierfür ein mögliches Maß.

Weitere diskutierte Risikofaktoren sind frühkindliche Einflüsse wie eine Frühgeburt respektive niedriges Geburtsgewicht, frühkindliche Infektionen der Atemwege, Tabakexposition in Utero oder frühkindliches maternales Rauchen (Savran und Ulrik 2018; Tager et al. 1995). Das erhöhte Risiko für COPD bei Tabakexposition in Utero und frühkindlicher Rauchexposition wurde bereits dargelegt und besteht auch in einem höheren Risiko für Infektionen der Atemwege, was einen eigenen Risikofaktor für COPD darstellt. Diese Risiken sind mit dem Faktor „Anzahl der Raucher“ nur bedingt abgebildet. Es ist anzunehmen, dass ein Teil der Raucher auch in der Schwangerschaft und Elternschaft raucht und Kinder nicht immer ausreichend geschützt sind. Wie groß dieser Anteil ist, ist in diesem Faktor jedoch nicht erfasst. Damit ist eine Aussage über die Größe und Art dieser Einflüsse auf die Mortalitätsraten der Länder der EU nicht möglich und detailliertere Daten und Untersuchungen ratsam.

Das Risiko durch Frühgeburten und dem daher einhergehenden niedrigen Geburtsgewicht wurde durch den Faktor „Anteil der Lebendgeburten mit einem Gewicht von mindestens 2500g“ in die Analysen einbezogen. Studien konnten zeigen, dass ein niedriges Geburtsgewicht mit einem höheren Risiko für eine häufig irreversible Beeinträchtigung der Lungenfunktion einhergeht. So sind die forcierte Einsekundenkapazität und das Lungenvolumen eingeschränkt (Barker et al. 1991; Lawlor et al. 2005). Das erhöhte Risiko einer irreversiblen Beeinträchtigung der Lungenfunktion gilt auch für frühkindliche respiratorische Infekte, frühkindliches Asthma und Asthma bei den Eltern (Marco et al. 2011; Svanes et al. 2010). Diese Beeinträchtigungen der Lunge erhöhen das spätere Risiko einer COPD sowie die Mortalität dieser (Barker et al. 1991). Der Faktor „Anteil der Lebendgeburten mit einem Gewicht von mindestens 2500g“ wies keine Korrelation zur Mortalitätsrate auf und wurde daher in den weiterführenden Analysen nicht einbezogen. Der zeitliche Abstand zwischen Risikofaktor und möglichem Einfluss auf die Mortalität ist bei diesem Faktor sehr groß.

Der Beobachtungszeitraum von fünf Jahren ist für eine Erfassung des Einflusses vermutlich zu gering und eine aussagekräftige Interpretation der Ergebnisse für diesen Faktor nicht gegeben. Der Einfluss von frühkindlichen Infektionen ist nur zu einem kleinen Teil durch den Faktor „Anteil der Kinder, die gegen Haemophilus influenzae Typ b (Hib) geimpft sind“ abgedeckt. Hib spielt auch dank einer wirkungsvollen Impfung nur eine untergeordnete Rolle bei frühkindlichen respiratorischen Infektionen und es gibt eine Reihe anderer Erreger, die eine solche Infektion verursachen können. Neben den frühkindlichen Infektionen spielen Haemophilus influenzae Erreger jedoch auch bei Exazerbationen eine Rolle. Zusammen mit anderen Erregern gehen vermutlich 80% der Exazerbationen auf respiratorische Infektionen zurück (Ahearn et al. 2017). Exazerbationen gehen mit einer erhöhten Mortalität einher (Soler-Cataluña et al. 2005). Hib spielt hierbei durch eine wirkungsvolle Impfung eine untergeordnete Rolle und Infektionen werden vor allem durch nicht typisierbare Haemophilus influenzae Erreger verursacht (Ahearn et al. 2017). Eine ausbleibende Korrelation des

Faktors „Anteil der Kinder, die gegen Haemophilus influenzae Typ b geimpft sind“ ist mit diesem Hintergrund nicht verwunderlich und der Faktor ist zur Erklärung von Unterschieden in den Mortalitätsraten der EU-Länder vermutlich nicht geeignet. Weitere Faktoren zu frühkindlichen Infektionen aber auch zu Asthma und Tuberkulose sollten bei tieferehenden Untersuchungen berücksichtigt werden, da auch hier ein Einfluss auf COPD diskutiert wird (Byrne et al. 2015; Silva et al. 2004). Insgesamt scheinen frühkindliche Einflüsse eine bedeutende Rolle in der Ätiologie und Mortalität von COPD zu spielen. Zusammengenommen scheint der Einfluss ähnlich groß wie der des Rauchens und sollte bei geeigneter Präventionsstrategie Beachtung finden (Svanes et al. 2010). Die Effekte einer beeinträchtigten Lungenfunktion sind in Abbildung 4.1 dargestellt.

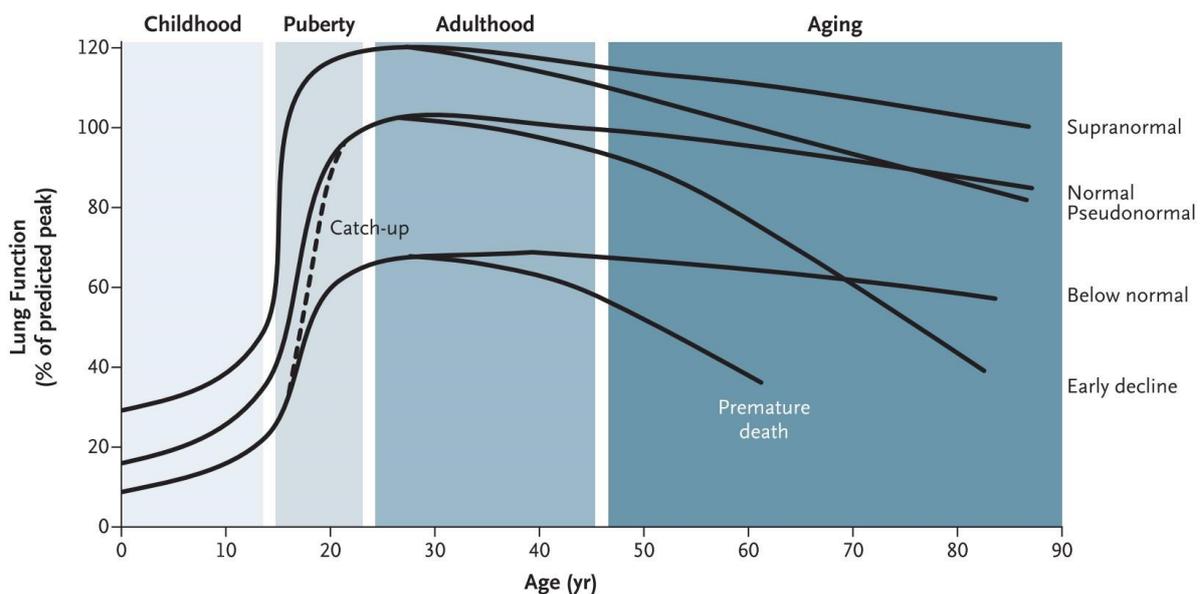


Abbildung 4.1: Die altersabhängige Lungenfunktion mit und ohne zusätzlichen Einflussfaktoren wie beispielsweise Rauchen. Unterschiedliche Ausgangslagen bedingt durch frühkindliche Einflüsse auf das Lungenwachstum und Funktion. Quelle: (Agustí und Hogg 2019)

Der Einfluss des Körpergewichts auf die Mortalität der COPD wurde über den Faktor „Altersstandardisierte Prävalenz von Übergewicht (BMI > 25 kg/m²), 18 Jahre und älter“ in die Analysen eingebunden. Ein niedriger BMI stellt einen Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität an COPD dar und gilt als ein Prädiktor für einen schweren Krankheitsverlauf (Landbo et al. 1999; Schols et al. 1998). Im Jahr 2004 wurde von Celli et al. erstmals ein Index zur Einschätzung des Mortalitätsrisikos veröffentlicht, der den BMI mit einbezieht. Der BODE-Index gibt in einer 10-Punkte-Skala das Sterberisiko für COPD wieder, wobei eine höhere Skala ein höheres Sterberisiko darstellt.

Die einbezogenen Faktoren des BODE-Index sind das Körpergewicht in Form des BMI (B), die Obstruktion (O) in Form der FEV₁, die Atemnot (engl.: Dyspnea; D) in Form des mMRC und die körperliche Belastung (engl.: Exercise capacity; E) in Form eines 6-Minuten-Gehtests (Celli et al. 2004). Der Zusammenhang einer erhöhten Sterblichkeit bei niedrigem BMI besteht auch, wenn nach Kofaktoren wie Alter, Geschlecht und Rauchen adjustiert wird (Vanfleteren et al. 2016). Der Zusammenhang von BMI und Mortalität ist nicht nur ein geeigneter Prädiktor, sondern bietet auch einen Therapieansatz. Das durch niedrigen BMI verursachte erhöhte Sterberisiko ist durch geeignete Therapiemaßnahmen reversibel, wodurch das Mortalitätsrisiko bei COPD verringert werden kann (Schols et al. 1998). Im

ausgewählten Faktor wird jedoch nur ein hoher BMI berücksichtigt, dieser hat vermutlich keinen Einfluss auf die Sterblichkeit bei COPD. Es erscheint daher plausibel, dass der Faktor bereits in der Korrelationsanalyse als nicht signifikant erscheint. Bei weiterführenden Untersuchungen ist die Erfassung von Untergewicht als eigener Einflussfaktor empfehlenswert. In dieser Arbeit wurde über die Faktoren „Durchschnittliche, pro Person pro Tag konsumierte Anzahl an Kalorien“ und „Durchschnittliche Menge, der pro Person pro Jahr konsumierten Menge an Obst und Gemüse“ versucht, den Einfluss von Gewicht und Ernährung in die Analysen einzubinden. Dies war aufgrund mangelnder Daten nicht möglich. Gerade bei Patienten mit fortgeschrittener COPD geht mit der Erkrankung häufig ein starker Gewichtsverlust einher. Die Auswirkungen eines niedrigen Körperfettanteils scheinen bei Patienten mit einem Gewichtsverlust größer zu sein, als bei Patienten die keinen Gewichtsverlust vorweisen aber den gleich niedrigen Körperfettanteil haben (Schols et al. 1993). Das Gewicht beeinflusst wahrscheinlich weniger die Entstehung von COPD sondern mehr deren Verlauf. In einem systematischen Review zum Zusammenhang von Ernährung und COPD konnte dargelegt werden, dass eine höhere Zufuhr von Obst und Gemüse und die Zufuhr hochkalorischer Nahrung den Verlauf und Exazerbationen bremst sowie den Entzündungsverlauf supprimiert (Itoh et al. 2013).

Alkoholkonsum scheint mit der Inzidenz und Mortalität von COPD in einer Abhängigkeit zu stehen. Vermutlich haben Nicht-Trinker genau wie Viel-Trinker ein im Vergleich zu moderaten Trinkern erhöhtes Risiko, an COPD zu erkranken (Kaluza et al. 2019). Für bereits Erkrankte besteht ein im Vergleich zu moderaten Trinkern höheres Risiko, an COPD zu sterben (Tabak et al. 2001). Dieser Zusammenhang scheint von der Alkoholart abhängig zu sein. Ein protektiver Effekt für moderate Trinker wurde beim Konsum von Bier und Wein beobachtet, nicht jedoch bei Schnaps. Hier scheint ein erhöhtes Risiko schon für Wenig-Trinker zu bestehen (Kaluza et al. 2019).

Im Faktor „Purer Alkoholkonsum in Liter pro Kopf“ wird die Alkoholart und die Verteilung des konsumierten Alkohols nicht erfasst. Es wäre denkbar, dass die Vorliebe der EU-Länder für bestimmte alkoholische Getränke wie Wodka, Bier oder Wein auch bei gleichem Alkoholkonsum in Liter pro Kopf zu unterschiedlichen Mortalitätsraten führen. Der Effekt von Alkohol im Vergleich zu anderen Einflussfaktoren scheint jedoch eher klein und weitere Untersuchungen zur Bestätigung des Einflusses sind nötig. In dieser Arbeit konnte kein Effekt des Alkoholkonsums auf die Mortalitätsrate festgestellt werden.

4.3.2 Umweltfaktoren

Als respiratorische Erkrankung liegt das Augenmerk bei den Umweltfaktoren auf der Luftverschmutzung. Entsprechend wurden hierfür mögliche Einflussfaktoren gewählt. Daneben scheinen arbeitsbedingte Einflüsse wie Staub, Rauch, Gase und weitere eine Rolle für die Entwicklung und den Verlauf von COPD zu spielen.

Arbeitsbedingte Einflüsse wurden in der gewählten Datenbank der WHO nicht erfasst und konnten dadurch nicht in die Analysen einbezogen werden. Dies könnte an der schwierigen Erfassung und dem begrenzten Wissen liegen, welche beruflichen Arbeiten tatsächlich mit einem höheren Risiko für COPD einhergehen. Es ist anzunehmen, dass arbeitsbedingte Faktoren stark vom bestehenden Arbeitsschutz abhängen.

Auch eine Luftverschmutzung im Haushalt durch Kochen und Heizen mit offenem Feuer oder dem Verbrennen von Biomasse kann als arbeitsbedingter Einflussfaktor angesehen werden. Dadurch scheint die arbeitsbedingte Exposition von Risikofaktoren in Entwicklungsländern

eine wesentlich größere Rolle zu spielen als in Industriestaaten (Pathak et al. 2020). Dennoch scheint auch ein Einfluss in Industriestaaten gegeben. In Spanien konnte gezeigt werden, dass die Exposition von Rauch aus der häuslichen Verbrennung von Kohle oder Holz stark mit der Entwicklung einer COPD assoziiert ist (Orozco-Levi et al. 2006). Dieser Einfluss ist jedoch nicht bewiesen und wird kritisch diskutiert (Burney und Amaral 2019). Erste Untersuchungen aus Großbritannien konnten zeigen, dass dort insgesamt sechs Berufsklassen einem höheren COPD-Risiko ausgesetzt sind, darunter Bildhauer, Maler, Gärtner, Parkwächter, Lebensmittel-, Getränke- und Tabakverarbeiter, Lageristen, Kunststoffverarbeiter und Landwirte (Matteis et al. 2019). Es scheint sich abzuzeichnen, dass vor allem berufsbedingte Exposition von Luftverschmutzung zu einem erhöhten COPD-Risiko führt. Arbeitnehmer, die beruflich Dämpfen, Gasen, Rauch oder Staub ausgesetzt sind, zeigen eine erhöhte Mortalität. Vor allem die Exposition von Rauch und anorganischem Staub scheint die Mortalitätsrate zu erhöhen (Torén und Järholm 2014).

Auch der Effekt allgemeiner Luftverschmutzung auf die Prävalenz und Mortalität von COPD wird diskutiert. Hier sollte für eine zuverlässige Aussage zu Dosis und Wirkung zwischen den verschiedenen Verschmutzungsarten wie Feinstaub (engl.: particular matter; PM), Stickstoffdioxid (NO_2), Stickstoffmonoxid (NO), Ozon (O_3), Schwefeldioxid (SO_2) und den Ursprüngen wie Verkehr, Kohleverbrennung oder Holzöfen unterschieden werden. Häufig hängt die Freisetzung der genannten Verschmutzungen zusammen, da bei einer Verbrennung unterschiedliche Verbindungen freigesetzt werden. Dies macht eine singuläre Betrachtung der einzelnen Verschmutzungsarten schwierig. Luftverschmutzung ist in Industrienationen ein größeres Problem als in Entwicklungsländern, die größten Einflüsse sind durch mangelnde Schutzvorkehrungen und Umweltrichtlinien bei gleichzeitig hohem Ausstoß aber in Schwellenländern zu beobachten (Berend 2016). Trotz negativer Effekte auf die Gesundheit lassen die Umweltrichtlinien der EU mehr Freiraum als die empfohlenen Vorgaben der WHO. Ein Einfluss der Luftverschmutzung auf die Entwicklung und Mortalität der COPD ist wahrscheinlich, wobei der Zusammenhang zwischen Luftverschmutzung und Mortalität größer erscheint als der Zusammenhang zwischen Luftverschmutzung und Prävalenz. Luftverschmutzung führt also vermutlich zu einer höheren Mortalität, nicht jedoch zwangsläufig auch zu einem höheren Risiko, an COPD zu erkranken. Für beide Zusammenhänge fehlt jedoch eine eindeutige Evidenz (Burney und Amaral 2019). Die Betrachtung einzelner Verschmutzungsarten und deren Effekte auf Prävalenz, Exazerbationen beziehungsweise Hospitalisierungen und Mortalität sind in verschiedenen Reviews dargestellt und werden teils kontrovers diskutiert. Vor allem NO_2 und Feinstaub könnte zu einer höheren COPD-Prävalenz und Mortalität führen. Ein größeres Risiko für Exazerbationen und Hospitalisierungen besteht vermutlich bei höherer NO_2 -, SO_2 -, O_3 - und Feinstaubbelastung (Hansel et al. 2016). Aufgrund von Datendefizienz, heterogenen Studienaufbauten sowie großer Varianz der Ergebnisse ist der Zusammenhang von Luftverschmutzung und COPD bislang jedoch nicht klar definiert (Berend 2016). Gerade beim Feinstaub erweist sich eine zielgerichtete Untersuchung als komplex. Feinstaub besteht je nach Ort und Herkunft aus unterschiedlichen Bestandteilen. Vermutlich hat Feinstaub aus dem Verkehrsbetrieb eine schädlichere Wirkung als Feinstaub in Wüstenregionen wie Saudi-Arabien, obwohl die Konzentration von Feinstaub dort deutlich höher ist (Burney und Amaral 2019). Und auch der verkehrsbedingte Feinstaub unterscheidet sich je nach verbranntem Treibstoff in chemischer Zusammensetzung, Größe und Assoziationen zu Nitraten, Sulfaten, Metallen und Kohlewasserstoffen. Dies kann möglicherweise auch unterschiedliche Auswirkungen auf COPD haben (Berend 2016).

Mit diesem Hintergrund sind die Ergebnisse der Umweltfaktoren in dieser Arbeit schwer zu deuten. Bei den Männern war kein Umweltfaktor mit der Mortalitätsrate korreliert. Bei den Frauen korrelierte die Feinstaubbelastung mit der Mortalität in der einfachen Korrelationsanalyse gegensinnig und in der multiplen Regressionsanalyse gleichsinnig (siehe **Tabelle 3.4** und **Tabelle 3.7**). Dies ist vermutlich auf den Einfluss von anderen Einflussfaktoren mit einer größeren Prüfgröße F in der multiplen Regressionsanalyse zurückzuführen.

Ob ein Einfluss der Umweltfaktoren auf die Mortalitätsraten von COPD in der EU besteht und ob sich diese zwischen den Ländern unterscheiden, kann damit nicht eindeutig gesagt werden. Für valide Aussagen sind auch hier tiefergehende Untersuchungen, idealerweise auch mit Ländern außerhalb der EU, nötig. Bei Betrachtung von Einflussfaktoren auf COPD ist ein Einbezug von Umweltfaktoren und Faktoren arbeitsbedingter Exposition gegenüber Reizen jedoch angeraten.

4.3.3 Faktoren des Gesundheitswesens

Es ist anzunehmen, dass das Gesundheitswesen eines Landes Einfluss auf den Verlauf einer COPD hat. Diagnosestellung, Zugang zu medizinischer Versorgung und Medikamenten, Zugang zu Behandlungen im Krankenhaus und Rehabilitierungsmaßnahmen sind Voraussetzung für eine leitliniengetreue Behandlung. Gleichzeitig ist dies mit teils hohen Kosten und Bedarf an Fachpersonal verbunden. Es ist anzunehmen, dass in den Ländern der EU Unterschiede im Gesundheitswesen vorzufinden sind. Ob und wie diese die Mortalität von COPD beeinflussen, ist Gegenstand dieser Arbeit und wurde durch das Einbeziehen von Faktoren aus dem Gesundheitswesen betrachtet.

Der in dieser Arbeit wichtigste Faktor für Unterschiede in den Mortalitätsraten von COPD der Länder der EU ist die Anzahl der Krankenhäuser. Bei beiden Geschlechtern korreliert die Anzahl der Krankenhäuser gegensinnig signifikant mit den Mortalitätsraten. Mehr Krankenhäuser reduzieren also die Anzahl der Todesfälle. Diese Korrelation besteht sowohl in der Korrelationsanalyse als auch in der multiplen Regression. In der multiplen Regression kann mit diesem Faktor bei beiden Geschlechtern der größte Anteil der Variabilität der Zielgröße erklärt werden. Auch in der Varianzanalyse können Unterschiede der Mortalitätsraten zwischen den Clustern durch die unterschiedliche Anzahl der Krankenhäuser erklärt werden. Es ist anzunehmen, dass der Effekt der Anzahl der Krankenhäuser im Vergleich zu beispielsweise der Anzahl an Rauchern deutlich schneller in den Mortalitätsraten zu beobachten ist und damit der bereits diskutierte zeitliche Versatz zwischen Effekt und Wirkung bei diesem Faktor gering ist. Es konnte gezeigt werden, dass bei COPD eine größere Entfernung zu einem Krankenhaus mit einer geringeren Inanspruchnahme der Krankenhausversorgung verbunden ist (Rana et al. 2020). Es liegt nahe, dass die Anzahl der Krankenhäuser auch die Entfernung zu einem Krankenhaus beeinflusst. Der Hauptgrund für eine Hospitalisierung bei COPD ist eine akute Exazerbation, welche die Mortalität erhöht (Garcia-Aymerich et al. 2001; Suissa et al. 2012). Eine frühe und sachgerechte Behandlung einer akuten Exazerbation verbessert die Prognose einer COPD (Wilkinson et al. 2004). Es ist möglich, dass eine stationäre Versorgung im Krankenhaus differenziertere und komplexere Behandlungen und Diagnoseverfahren ermöglicht und Patienten eher von spezialisiertem Personal versorgt werden, als dies in einer ambulanten Praxis der Fall ist. Es konnte gezeigt werden, dass die Anzahl an Lungenfachärzten pro Krankenhausbett vermutlich durch Maßnahmen wie Blutgasanalysen und

Rehabilitierungsprogramme bei Entlassung einen positiven Einfluss auf die Behandlung, Prognose und Mortalität von akuten Exazerbationen hat (Hartl et al. 2016). Unterschiede in sachgerechter und leitliniengetreuer Behandlung konnte auch zwischen unterschiedlichen Krankenhäusern beobachtet werden. Krankenhäuser mit Lungen-Fachabteilungen konnten die 90-tägige Wiederaufnahmerate im Vergleich zu Krankenhäusern ohne Fachabteilung um 28% senken. Weil die Krankenhausversorgung zwischen den Ländern der EU verschieden ist und detaillierte Daten häufig nicht erfasst werden, konnte dieser Effekt bislang nur in Österreich gezeigt werden (Breyer-Kohansal et al. 2019). Eine Wiederaufnahme ins Krankenhaus nach einer akuten Exazerbation ist vermutlich mit einer erhöhten Mortalität verbunden (Crisafulli et al. 2016; Hartl et al. 2016). Es kann vermutet werden, dass dieser Effekt auch zwischen einer ambulanten Behandlung in einer niedergelassenen Praxis und einer stationären Behandlung im Krankenhaus vorzufinden ist und der Zugang und die Inanspruchnahme einer Krankenhausversorgung von der Anzahl der Krankenhäuser abhängen.

Obwohl hier weitere Untersuchungen und eine detailliertere Datenerfassung nötig sind, erscheint der Faktor „Anzahl der Krankenhäuser pro 100.000 Einwohner“ als tendenziell relevanter Faktor in der Erklärung der unterschiedlichen Mortalitätsraten von COPD in den Ländern der EU geeignet, wird in der bisherigen Forschung jedoch wenig beachtet.

Die Länge des Krankenhausaufenthaltes bei COPD und dessen Auswirkungen auf den Verlauf der Krankheit werden kontrovers diskutiert. Insgesamt scheint die Länge der Aufenthalte bei Erstaufnahmen rückläufig und bei weiteren Wiederaufnahmen ins Krankenhaus relativ konstant zu bleiben. Hieraus ist zu schließen, dass eine Verschlechterung der COPD nicht automatisch zu längeren Krankenhausaufenthalten führt und somit vermutlich kein Prädiktor für die Mortalität darstellt. Unterschiede in der Länge der Hospitalisierung zeigen für längere Aufenthalte signifikant bessere Patientenergebnisse (Harries et al. 2015). Ergebnisse zum Zusammenhang zwischen der Länge des Krankenhausaufenthaltes und dem Intervall bis zur Wiederaufnahme sind unklar. Es werden kein Einfluss und ein maximales Intervall bis zur Wiederaufnahmen bei einem Krankenhausaufenthalt von einer Woche diskutiert (Rinne et al. 2017; Säynäjäkangas et al. 2004). Ein Einfluss auf die Mortalität scheint bisher nicht Gegenstand der Forschung zu sein. Der gewählte Faktor „Durchschnittliche Dauer der Krankenhausaufenthalte in allen Krankenhäusern“ erfasst die Krankenhausaufenthalte aller Krankheiten und nicht spezifisch für COPD. Dadurch ist eine Interpretation der Ergebnisse und eine Aussage über einen Einfluss auf die Mortalität schwierig. Detailliertere Daten und weitere Untersuchungen sind hierfür notwendig.

Der Einfluss des Faktors „Anerkennung und Anwendung einer evidenzbasierten Behandlungsleitlinie“ wurde bereits im Abschnitt 4.2.3 diskutiert. Bei sachgemäßer Implementierung der Leitlinien ist ein Einfluss auf die Mortalitätsraten und Unterschiede in den Ländern der EU denkbar. Die Ergebnisse sind jedoch unklar, da vermutlich ein Einfluss auch von nicht evidenzbasierten Behandlungsempfehlungen besteht, Leitlinien auch dort Anwendung finden können, wo sie nicht offiziell anerkannt sind und Daten zu einer sachgemäßen Implementierung schwer zu erfassen sind. Weitere Untersuchungen, auch zu Vergleichen der einzelnen Leitlinien, wären hier zielführend.

Die entstehenden Kosten einer Behandlung stehen in einem gesellschaftlichen Gesundheitssystem meist in Abwägung zum entstehenden Nutzen. Unterschiede in den

Ausgaben für Gesundheit wie Behandlungen, Medikamente oder Präventionsmaßnahmen können entsprechend zu Unterschieden in den erzielten Effekten führen. Daher wurden mit den Faktoren „Anteil der Gesundheitsausgaben am BIP“ und „Anteil der Arzneimittelausgaben am BIP pro Kopf“ sowie „Anteil der privaten Haushaltsausgaben für Gesundheit an den gesamten Gesundheitsausgaben“ finanzielle Einflussgrößen mit in die Analysen einbezogen. Das Gesundheitswesen ist in der Regel mit dem sozioökonomischen Status eines Landes verknüpft. Es konnte gezeigt werden, dass Gruppen mit niedrigem sozioökonomischem Status einen schlechteren Zugang zum Gesundheitssystem haben und dieser Zusammenhang teilweise durch eine soziale und gesetzliche Krankenversicherung verringert werden konnte (Pleasant et al. 2016). Es ist anzunehmen, dass eine gesetzliche Krankenversicherung die Gesundheitsausgaben eines Landes erhöhen und die Ausgaben weiter steigen, je mehr Leistungen von der Versicherung abgedeckt werden. Die Kosten für Medikamente variieren von Land zu Land, nicht nur absolut, sondern auch relativ zum Einkommen. Hierdurch haben Patienten aus Ländern mit niedrigem sozioökonomischem Status häufig schlechteren Zugang zu entsprechend den Leitlinien empfohlenen Medikamenten (Beran et al. 2015).

Die Kosten einer Behandlung von COPD variieren stark vom jeweiligen Schweregrad und der damit einhergehenden notwendigen Therapieform. Die Kosten steigen von einem einfachen Arztbesuch über einfache stationäre Aufnahmen, komplexe stationäre Aufnahmen zu intensivmedizinischer stationärer Aufnahme und mit längeren Krankenhausaufenthalten an.

In den USA gingen 2008 5,8% der Krankenhausversorgungen auf komplexe stationäre Aufnahmen zurück. Diese waren für 20,9% der Kosten verantwortlich (Dalal et al. 2011). Hohe Gesundheitsausgaben können also auch Prädiktor für schwere Verläufe oder eine hohe Anzahl an Kranken sein. Es ist damit schwer zu sagen, ob hohe Gesundheits- oder Arzneimittelausgaben einen präventiven Effekt auf COPD haben oder die Ausgaben durch eine hohe Anzahl von Erkrankten verursacht werden und die Gesundheitsausgaben eher einen Prädiktor darstellen als eine Präventionsmaßnahme. Auch der Anteil privater Ausgaben für die Gesundheit ist schwer einzuordnen. In einem sozialen System, in dem die gesetzliche Krankenversicherung für den Großteil an Medikamenten aufkommt, könnte der Anteil privater Ausgaben vergleichsweise gering sein. In einem System, in dem Erkrankte selbst für Medikamente bezahlen müssen, steigen die privaten Ausgaben vermutlich an.

Der Faktor „Anteil der Arzneimittelausgaben am BIP pro Kopf“ war in der Korrelationsanalyse bei keinem Geschlecht signifikant. Der Faktor „Anteil der Gesundheitsausgaben am Bruttoinlandsprodukt“ ist bei den Frauen in der Korrelationsanalyse gleichsinnig und in der Regressionsanalyse gegensinnig korreliert. Bei beiden Geschlechtern ist der Faktor „Anteil der privaten Haushaltsausgaben für Gesundheit an den gesamten Gesundheitsausgaben“ in der Korrelationsanalyse gegensinnig korreliert. Bei Frauen ist dies auch bei den Regressionsanalysen der Fall. Bei Männern ist der Faktor in der einfachen Regression jedoch gleichsinnig korreliert, in der multiplen Regression bringt der Faktor keine Verbesserung des Modells. Bei den Frauen kann nur ein kleiner Anteil der Varianz mit diesem Faktor begründet werden. In den Varianzanalysen sind in den paarweisen Vergleichen nur einzelne signifikante Unterschiede zu beobachten. Die Ergebnisse der drei einbezogenen Faktoren sind dadurch mit Vorsicht zu interpretieren. Zudem sind die genannten Faktoren nicht spezifisch für COPD, sondern beinhalten die Kosten für Gesundheitsausgaben im Allgemeinen. Eine detailliertere Betrachtungsweise nicht nur der

Kosten, sondern auch der einzelnen Gesundheitssysteme in spezifischem Bezug auf COPD wäre für eine verlässliche Aussage zu Effekten auf die Mortalität von COPD nötig.

4.3.4 Gesellschaftliche und soziale Faktoren

Wie bereits in Abschnitt 4.3.3 dargelegt, beeinflussen sozioökonomische Gegebenheiten auch die Gesundheit der in einer Gesellschaft lebenden Menschen. Zu sozioökonomischen Faktoren, die zu einer gesundheitlichen Ungleichheit führen können, gehören das Einkommen, der Bildungsstand, Stress, die soziale und physische Umgebung, Wohngegebenheiten, Zugang zum Gesundheitswesen und Beschäftigung (Pleasant et al. 2016). Entsprechend wurden Faktoren aus diesen Bereichen ausgewählt, in der Datenbank der WHO konnten jedoch nicht für jeden Bereich geeignete Faktoren mit ausreichenden Datenmengen gefunden werden. Eine gegenseitige Abhängigkeit der genannten sozioökonomischen Faktoren liegt jedoch nahe, sodass zur Identifikation von sozioökonomisch bedingten Einflüssen auf die Mortalitätsrate von COPD nicht zwangsläufig jeder der genannten Bereiche abgedeckt werden muss. Ein niedriger sozioökonomischer Status gilt als Risikofaktor für COPD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2020).

Neben einem schlechteren Zugang zum Gesundheitssystem scheint dieser Zusammenhang vor allem auf Umwelteinflüsse wie den Konsum von Tabakprodukten, pränatale und frühkindliche Exposition von Risikofaktoren, respiratorischen Erkrankungen, Beschäftigung in exponierten Berufsfeldern und Luftverschmutzung zurückzugehen, da Menschen mit niedrigem sozioökonomischem Stand diesen vermehrt ausgesetzt sind (Pleasant et al. 2016). In einem systematischen Review von Gershon et al. Aus dem Jahr 2012 konnte gezeigt werden, dass diese Einflüsse signifikant negative Auswirkungen auf die Inzidenz, Prävalenz, Morbidität und Mortalität haben.

Unabhängig von der gewählten Population, den gewählten sozioökonomischen Faktoren und den untersuchten Zielgrößen war mit wenigen Ausnahmen ein signifikant gegensinniger Zusammenhang zwischen sozioökonomischem Status und COPD-Zielgrößen zu erkennen. So haben Menschen aus der untersten sozioökonomischen Schicht im Vergleich zur obersten sozioökonomischen Schicht ein etwa doppelt so hohes Risiko für die genannten negativen Auswirkungen (Gershon et al. 2012). Betrachtet man die sozioökonomischen Gegebenheiten der Länder der EU, wie beispielsweise das BIP pro Kopf oder die Arbeitslosigkeit, ist von Unterschieden auch zwischen den Ländern der EU auszugehen. Faktoren wie die Populationsdichte, das BIP pro Kopf, die Einkommensverteilung oder die Arbeitslosigkeit standen bei den Männern nicht in einer signifikanten Korrelation zur Mortalität. Bei Frauen sind die Arbeitslosigkeit, das BIP pro Kopf und die Einkommensverteilung zwar signifikant korreliert, bei der Arbeitslosigkeit und der Einkommensverteilung aber in der entgegen den Erwartungen gesetzten Richtung und in Korrelations- und Regressionsanalyse unterschiedlich. Dies liegt vermutlich daran, dass in der multiplen Regressionsanalyse Variablen eingeschlossen sind, die einen größeren Einfluss auf die Mortalitätsrate haben, beispielsweise das BIP pro Kopf (Korrelation in Korrelations- und Regressionsanalyse gleich, Prüfgröße F vergleichsweise hoch) im Vergleich zur Arbeitslosigkeit und Einkommensverteilung (Korrelation in Korrelations- und Regressionsanalyse unterschiedlich, Prüfgröße F vergleichsweise niedrig) (siehe **Tabelle 3.4** **Tabelle 3.7**).

Zudem besteht vermutlich auch hier ein störender Einfluss durch den zeitlichen Unterschied zwischen Einfluss und Wirkung. Somit kann nicht ausgeschlossen werden, dass sozioökonomische Faktoren für Unterschiede der Mortalitätsraten in den Ländern der EU erklärend sein können.

Eine Betrachtung sozioökonomischer Faktoren sollte bei der hier angewandten Fragestellung und fortführenden Untersuchungen unbedingt Berücksichtigung finden.

Der Tobacco-Control-Scale wurde in die Analysen einbezogen, weil er auf Landesebene ein Maß für Raucherprävention darstellt und vor allem europäische Länder untersucht. Er beinhaltet nicht nur gesellschaftliche Maßnahmen zum Schutz von Erstrauchern wie Werbeverbote, Warnhinweise oder Tabaksteuern, sondern auch Maßnahmen, die aktiven Rauchern das Aufhören erleichtern sollen wie Anti-Raucher-Programme oder das Erstaten von Nikotinersatzprodukten (Joossens und Raw 2006). Zum Zusammenhang des TCS und COPD konnte keine Studie gefunden werden, das Aufhören ehemaliger Raucher und die Effekte auf COPD wurden jedoch bereits untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass Interventionsprogramme zur Raucherentwöhnung selbst dann einen erheblichen Einfluss auf die Mortalität haben, wenn nur eine Minderheit der Teilnehmer erfolgreich mit dem Rauchen aufhört (Anthonisen et al. 2005). Laut einem systematischen Review ist die Raucherentwöhnung eine der wirkungsvollsten Maßnahmen, die Progression der COPD zu verbessern und die Morbidität und Mortalität zu verringern und sollte bei der Behandlung höchste Priorität haben (Tønnesen 2013). Die Raucherentwöhnung scheint ebenfalls mit dem sozioökonomischen Status zusammenzuhängen. Für Menschen aus niedrigem sozioökonomischem Stand lag die Motivation zur Raucherentwöhnung im Vergleich zu Menschen aus hohem sozioökonomischem Stand vor allem in hohen Kosten und in bereits vorliegenden gesundheitlichen Problemen. Menschen aus niedrigem sozioökonomischem Stand gaben signifikant häufiger an, vorangegangene Versuche der Raucherentwöhnung als schwierig empfunden zu haben und aufgrund von Unruhe, Nervosität und Depressionen wieder mit dem Rauchen begonnen zu haben (Pisinger et al. 2011). Dies könnte an einem erhöhten Stresslevel liegen, dem Menschen niedrigen sozioökonomischen Status ausgesetzt sind (Pleasant et al. 2016). In der Korrelationsanalyse ist der TCS gleichsinnig mit der Mortalität korreliert, in der Regressionsanalyse bei den Frauen gegensinnig und bei den Männern gleichsinnig. Bei einem Effekt des TCS auf die Mortalitätsraten wäre mit steigendem TCS eine niedrigere Mortalität und in der Korrelations- und Regressionsanalyse eine entsprechend gegensinnige Korrelation zu erwarten. Die Höhe des TCS ist in den Ländern der EU heterogen, bei entsprechendem Effekt auf die Mortalitätsraten wäre der Faktor zur Erklärung der unterschiedlichen Mortalitätsraten also geeignet. Da auch bei diesem Faktor mit großem zeitlichem Versatz von der Änderung des Faktors bis zur Wirkung auf die Mortalität zu rechnen ist, sollten für ein besseres Verständnis weitere Untersuchungen folgen. Der TCS kann nach hiesigem Ermessen ein wertvoller Wissensbaustein für Präventionsmaßnahmen sein, da er beschreibt, welche Maßnahmen zu einer geringeren Anzahl an Rauchern führt und sollte bei zukünftigen Untersuchungen berücksichtigt werden.

4.3.5 Zusammenfassende Betrachtung der möglichen Einflussfaktoren

In zusammenfassender Betrachtung ist erkennbar, dass die Faktoren, für die ein Zusammenhang zu COPD außer Frage steht, vor allem länderspezifischer Art sind. Die Zusammenhänge von Alter, Geschlecht und Rauchen sind gut untersucht. Diese Faktoren

eint, dass sie im Krankheitsfall in der Regel erfasst werden und Daten hierzu retrospektiv untersucht werden können.

Es folgen weitere individuelle Faktoren wie medizinische Behandlungen, Gewicht, Beruf und Vorerkrankungen oder Faktoren, die mit Rauchen verknüpft sind wie der sozioökonomische Status oder der Effekt einer Raucherentwöhnung. Auch diese Faktoren werden in der Literatur häufig diskutiert und scheinen vergleichsweise gut untersucht. Ergebnisse zu übergeordneten Faktoren, die individuell schwierig zu erfassen sind wie beispielsweise die Luftverschmutzung oder Faktoren aus dem Gesundheitswesen, scheinen in der bestehenden Literatur zu COPD tendenziell unterrepräsentiert. Ziel dieser Arbeit ist, herauszufinden, welche Faktoren für die Unterschiede der Mortalitätsraten in den Ländern der EU verantwortlich sein könnten. Neben der Einbeziehung bereits bekannter Risikofaktoren wurden auch Faktoren analysiert, die bis dato keinen klaren Zusammenhang zu COPD erkennen ließen. So könnte die Anzahl der Krankenhäuser pro 100.000 Einwohner nach den Ergebnissen dieser Arbeit eine mögliche Einflussgröße auf die Mortalität der COPD sein. Der vermutlich größte Störfaktor in den Analysen ist der beschriebene zeitliche Versatz zwischen der effektiven Änderung der Mortalität und der vorangegangenen Änderung der Einflussgrößen. Bereits für die Bestimmung der Dauer dieses zeitlichen Versatzes sind weitere Untersuchungen angeraten und es wird vermutet, dass der zeitliche Versatz von Faktor zu Faktor variiert. Vermutlich sind longitudinale Studien in diesem Zusammenhang besser geeignet. Dies ist bei weiteren Untersuchungen nach Ansicht des Autors dringend zu beachten.

5 Zusammenfassung

Die COPD gehört in der EU zu den zehn häufigsten Todesursachen und spielt, im Gegensatz zu vielen anderen Erkrankungen, eine weiter zunehmende Rolle bei Mortalität, Morbidität und Gesundheitsausgaben. Diese Arbeit untersucht die Unterschiede in den Risikofaktoren und Präventionsmaßnahmen von COPD bezogen auf die unterschiedlichen Mortalitätsraten der 28 Länder der EU über einen Zeitraum von fünf Jahren. Das Identifizieren von Risikofaktoren und Präventionsmaßnahmen, die Unterschiede in den Mortalitätsraten der einzelnen Länder erklären können, ist Ziel dieser Arbeit.

Um den Faktor des Alters auf die Mortalitätsraten auszuschließen, wurde eine Altersstandardisierung der Mortalitätsraten vorgenommen. Als Referenz wurde die Altersverteilung von Deutschland gewählt. Die Mortalitätsraten und mögliche Einflussfaktoren wurden geschlechterspezifisch betrachtet. Um mögliche Einflussfaktoren auf die Mortalitätsraten zu identifizieren, wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Mit der Mortalität korrelierende Faktoren wurden in Regressionsanalysen weiter auf einen möglichen Einfluss auf die Mortalität untersucht. Länder mit ähnlichen Mortalitätsraten wurden in einer Clusteranalyse identifiziert und hierarchisch zu Cluster zusammengefasst. Diese Cluster wurden hinsichtlich der korrelierenden Einflussfaktoren mittels Varianzanalysen verglichen.

Die Ergebnisse sind für Männer und Frauen unterschiedlich. Für Frauen ergeben sich mehr korrelierende Faktoren als bei Männern. Alle bei Männern signifikant korrelierenden Faktoren korrelieren auch bei Frauen signifikant. Bei beiden Geschlechtern hat Dänemark die höchste Mortalitätsrate. Die Einteilung der Cluster differiert zwischen den Geschlechtern. Separat erfasste Präventionsmaßnahmen wie der TCS und die Anwendung und Anerkennung von Leitlinien zeigen in den Analysen keinen klaren Einfluss auf die Mortalitätsraten. Bei beiden Geschlechtern ist der Faktor „Anzahl der Krankenhäuser pro 100.000“ als einziger Faktor in der Korrelationsanalyse, der Regressionsanalyse und der Varianzanalyse statistisch signifikant. Es ist daher anzunehmen, dass dieser Faktor die Mortalität kausal zu erklären vermag.

Faktoren wie beispielsweise die Anzahl der Raucher, bei denen aus ätiologischen Gründen ein Einfluss auf die Mortalitätsraten zu erwarten wäre, zeigen in den Analysen statistisch keinen klaren Zusammenhang. Hier sollte beachtet werden, dass COPD meist durch langjährigen Einfluss exogener, lungenschädigender Noxen wie Rauch und Stäube entsteht. Die zeitgleiche Betrachtung solcher Risikofaktoren und deren Einfluss auf die Mortalität sollte daher differenziert betrachtet werden. Während bei der Anzahl der Raucher mit einem zeitlich stark verzögerten Effekt auf die Mortalität gerechnet werden sollte, zeigt die Anzahl der Krankenhäuser in der Behandlung von bereits COPD-Erkrankten vermutlich einen zeitlich deutlich naheliegenderen Effekt.

Hierdurch begründet legt diese Arbeit nahe, dass die Anzahl der Krankenhäuser pro 100.000 Einwohner einen signifikanten Einfluss auf die Mortalitätsrate von COPD hat und Unterschiede in den Mortalitätsraten zwischen den Ländern der EU zu einem signifikanten Anteil auf die unterschiedliche Anzahl an Krankenhäusern zurückzuführen ist. Nach Ansicht des Autors sind für handlungsweisende Empfehlungen insbesondere bei Faktoren mit großem zeitlichem Einfluss-Effekt-Versatz weitere Untersuchungen notwendig.

6 Literaturverzeichnis

- Agustí, A. und Faner, R. (2018). **COPD beyond smoking: new paradigm, novel opportunities.** *The Lancet Respiratory Medicine* 6, 324-326, doi: 10.1016/S2213-2600(18)30060-2.
- Agustí, A. und Hogg, J. C. (2019). **Update on the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.** *N Engl J Med* 381, 1248-1256, doi: 10.1056/NEJMra1900475.
- Ahearn, C. P., Gallo, M. C. und Murphy, T. F. (2017). **Insights on persistent airway infection by non-typeable Haemophilus influenzae in chronic obstructive pulmonary disease.** *Pathog Dis* 75, doi: 10.1093/femspd/ftx042.
- Anthonisen, N. R., Skeans, M. A., Wise, R. A., Manfreda, J., Kanner, R. E. und Connett, J. E. (2005). **The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial.** *Ann Intern Med* 142, 233-239, doi: 10.7326/0003-4819-142-4-200502150-00005.
- Aryal, S., Diaz-Guzman, E. und Mannino, D. M. (2014). **Influence of sex on chronic obstructive pulmonary disease risk and treatment outcomes.** *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 9, 1145-1154, doi: 10.2147/COPD.S54476.
- Atsou, K., Chouaid, C. und Hejblum, G. (2011). **Variability of the chronic obstructive pulmonary disease key epidemiological data in Europe: systematic review.** *BMC Med* 9, 7, doi: 10.1186/1741-7015-9-7.
- Barker, D. J., Godfrey, K. M., Fall, C., Osmond, C., Winter, P. D. und Shaheen, S. O. (1991). **Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease.** *BMJ* 303, 671-675, doi: 10.1136/bmj.303.6804.671.
- Barnes, P. J., Burney, P. G. J., Silverman, E. K., Celli, B. R., Vestbo, J., Wedzicha, J. A. und Wouters, E. F. M. (2015). **Chronic obstructive pulmonary disease.** *Nat Rev Dis Primers* 1, 15076, doi: 10.1038/nrdp.2015.76.
- Bellamy, D., Bouchard, J., Henrichsen, S., Johansson, G., Langhammer, A., Reid, J., van Weel, C. und Buist, S. (2006). **International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD).** *Prim Care Respir J* 15, 48-57, doi: 10.1016/j.pcrj.2005.11.003.
- Beran, D., Zar, H. J., Perrin, C., Menezes, A. M. und Burney, P. (2015). **Burden of asthma and chronic obstructive pulmonary disease and access to essential medicines in low-income and middle-income countries.** *The Lancet Respiratory Medicine* 3, 159-170, doi: 10.1016/S2213-2600(15)00004-1.
- Berend, N. (2016). **Contribution of air pollution to COPD and small airway dysfunction.** *Respirology* 21, 237-244, doi: 10.1111/resp.12644.
- Bousquet, J., Hrsg. (2007). **Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases. A comprehensive approach,** WHO, Geneva.
- Breyer-Kohansal, R., Hartl, S., Breyer, M.-K., Schrott, A., Studnicka, M., Neunhäuserer, D., Fülöp, G. und Burghuber, O. C. (2019). **The European COPD audit : Adherence to guidelines, readmission risk and hospital care for acute exacerbations in Austria.** *Wien Klin Wochenschr* 131, 97-103, doi: 10.1007/s00508-019-1441-5.

- Brusselle, G. G. und Gaga, M. (2015). **ERS guidelines, statements and technical standards published in the ERJ in 2014: a year in review.** Eur Respir J 45, 863-866, doi: 10.1183/09031936.00238514.
- Buist, A. S., McBurnie, M. A., Vollmer, W. M., Gillespie, S., Burney, P., Mannino, D. M., Menezes, A. M. B., Sullivan, S. D., Lee, T. A., Weiss, K. B., Jensen, R. L., Marks, G. B., Gulsvik, A. und Nizankowska-Mogilnicka, E. (2007). **International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study.** Lancet 370, 741-750, doi: 10.1016/S0140-6736(07)61377-4.
- Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG) (2020). **ICD-10-GM Version 2021 Systematisches Verzeichnis. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification Stand: 18. September 2020 mit Aktualisierung vom 11.11.2020**, Köln. URL: <https://www.dimdi.de/dynamic/downloads/klassifikationen/icd-10-gm/version2021/icd10gm2021syst-pdf-20201111.zip>.
- Burney, P. und Amaral, A. F. S. (2019). **Air pollution and chronic airway disease: is the evidence always clear?** Lancet 394, 2198-2200, doi: 10.1016/S0140-6736(19)32537-1.
- Burney, P., Jarvis, D. und Perez-Padilla, R. (2015). **The global burden of chronic respiratory disease in adults.** Int J Tuberc Lung Dis 19, 10-20, doi: 10.5588/ijtld.14.0446.
- Burney, P., Patel, J., Minelli, C., Gnatiuc, L., Amaral, A. F. S., Kocabaş, A., Cherkaski, H. H., Gulsvik, A., Nielsen, R., Bateman, E., Jithoo, A., Mortimer, K., Sooronbaev, T. M., Lawin, H., Nejjari, C., Elbiaze, M., El Rhazi, K., Zheng, J.-P., Ran, P., Welte, T., Obaseki, D., Erhabor, G., Elsony, A., Osman, N. B., Ahmed, R., Nizankowska-Mogilnicka, E., Mejza, F., Mannino, D. M., Bárbara, C., Wouters, E. F. M., Idolor, L. F., Loh, L.-C., Rashid, A., Juvekar, S., Gislason, T., Al Ghobain, M., Studnicka, M., Harrabi, I., Denguezli, M., Koul, P. A., Jenkins, C., Marks, G., Jögi, R., Hafizi, H., Janson, C., Tan, W. C., Aquart-Stewart, A., Mbatchou, B., Nafees, A., Gunasekera, K., Seemungal, T., Padukudru Anand, M., Enright, P., Vollmer, W. M., Blangiardo, M., Elfadaly, F. G. und Buist, A. S. (2020). **Prevalence and Population Attributable Risk for Chronic Airflow Obstruction in a Large Multinational Study.** Am J Respir Crit Care Med, doi: 10.1164/rccm.202005-1990OC.
- Byrne, A. L., Marais, B. J., Mitnick, C. D., Lecca, L. und Marks, G. B. (2015). **Tuberculosis and chronic respiratory disease: a systematic review.** Int J Infect Dis 32, 138-146, doi: 10.1016/j.ijid.2014.12.016.
- Celli, B. R., Cote, C. G., Marin, J. M., Casanova, C., Montes de Oca, M., Mendez, R. A., Pinto Plata, V. und Cabral, H. J. (2004). **The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease.** N Engl J Med 350, 1005-1012, doi: 10.1056/NEJMoa021322.
- Celli, B. R. und MacNee, W. (2004). **Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper.** Eur Respir J 23, 932-946, doi: 10.1183/09031936.04.00014304.
- Celli, B. R. und Wedzicha, J. A. (2019). **Update on Clinical Aspects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.** N Engl J Med 381, 1257-1266, doi: 10.1056/NEJMra1900500.
- Choudhury, A. B., Dawson, C. M., Kilvington, H. E., Eldridge, S., James, W.-Y., Wedzicha, J. A., Feder, G. S. und Griffiths, C. J. (2007). **Withdrawal of inhaled corticosteroids in**

- people with COPD in primary care: a randomised controlled trial.** *Respir Res* 8, 93, doi: 10.1186/1465-9921-8-93.
- Cleff, T. (2015). **Deskriptive Statistik und explorative Datenanalyse. Eine computergestützte Einführung mit Excel, SPSS und STATA.** 3., überarbeitete und erweiterte Auflage, Springer, Wiesbaden.
- Connors, A. F., Dawson, N. V., Thomas, C., Harrell, F. E., Desbiens, N., Fulkerson, W. J., Kussin, P., Bellamy, P., Goldman, L. und Knaus, W. A. (1996). **Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments).** *Am J Respir Crit Care Med* 154, 959-967, doi: 10.1164/ajrccm.154.4.8887592.
- Crisafulli, E., Guerrero, M., Chetta, A. und Torres, A. (2016). **Readmission in COPD patients: should we consider it a marker of quality of care or a marker of a more severe disease with a worse prognosis?** *Eur Respir J* 48, 279-281, doi: 10.1183/13993003.00426-2016.
- Croft, P., Malmivaara, A. und van Tulder, M. (2011). **The pros and cons of evidence-based medicine.** *Spine* 36, E1121-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21629165/>, doi: 10.1097/BRS.0b013e318223ae4c.
- Dalal, A. A., Shah, M., D'Souza, A. O. und Rane, P. (2011). **Costs of COPD exacerbations in the emergency department and inpatient setting.** *Respir Med* 105, 454-460, doi: 10.1016/j.rmed.2010.09.003.
- Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation (2019). **Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision - WHO-Ausgabe -, Stand: August 2018,** Köln. URL: <https://www.dimdi.de/dynamic/downloads/klassifikationen/icd-10-who/version2019/icd10who2019syst-pdf.zip> [Stand: 05.02.2021].
- Drummond, M. B., Dasenbrook, E. C., Pitz, M. W., Murphy, D. J. und Fan, E. (2008). **Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis.** *JAMA* 300, 2407-2416, doi: 10.1001/jama.2008.717.
- Eurostat (2021). **Europäische Union: Einwohnerzahl in den EU-Mitgliedstaaten im Jahr 2020 und Prognosen bis zum Jahr 2100.** URL: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/164004/umfrage/prognostizierte-bevoelkerungsentwicklung-in-den-laendern-der-eu/#professional> [Stand: 25.02.2021].
- Fabrizi, L., Pauwels, R. A. und Hurd, S. S. (2004). **Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: GOLD Executive Summary updated 2003.** *COPD* 1, 105-41; discussion 103-4, doi: 10.1081/COPD-120030163.
- Flattet, Y., Garin, N., Serratrice, J., Perrier, A., Stirnemann, J. und Carballo, S. (2017). **Determining prognosis in acute exacerbation of COPD.** *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 12, 467-475, doi: 10.2147/COPD.S122382.
- Forey, B. A., Thornton, A. J. und Lee, P. N. (2011). **Systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence relating smoking to COPD, chronic bronchitis and emphysema.** *BMC Pulm Med* 11, 36, doi: 10.1186/1471-2466-11-36.
- Fukuchi, Y., Nishimura, M., Ichinose, M., Adachi, M., Nagai, A., Kuriyama, T., Takahashi, K., Nishimura, K., Ishioka, S., Aizawa, H. und Zaher, C. (2004). **COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study.** *Respirology* 9, 458-465, doi: 10.1111/j.1440-1843.2004.00637.x.

- Gan, W. Q., FitzGerald, J. M., Carlsten, C., Sadatsafavi, M. und Brauer, M. (2013). **Associations of ambient air pollution with chronic obstructive pulmonary disease hospitalization and mortality.** *Am J Respir Crit Care Med* 187, 721-727, doi: 10.1164/rccm.201211-2004OC.
- Garcia-Aymerich, J., Monsó, E., Marrades, R. M., Escarrabill, J., Félez, M. A., Sunyer, J. und Antó, J. M. (2001). **Risk factors for hospitalization for a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. EFRAM study.** *Am J Respir Crit Care Med* 164, 1002-1007, doi: 10.1164/ajrccm.164.6.2006012.
- Gaus, W. und Muche, R. (2014). **Medizinische Statistik. Angewandte Biometrie für Ärzte und Gesundheitsberufe,** Schattauer, Stuttgart u.a.
- Gershon, A. S., Dolmage, T. E., Stephenson, A. und Jackson, B. (2012). **Chronic obstructive pulmonary disease and socioeconomic status: a systematic review.** *COPD* 9, 216-226, doi: 10.3109/15412555.2011.648030.
- Gibson, G. J., Loddenkemper, R., Lundbäck, B. und Sibille, Y. (2013a). **Respiratory health and disease in Europe: the new European Lung White Book.** *Eur Respir J* 42, 559-563, doi: 10.1183/09031936.00105513.
- Gibson, G. J., Loddenkemper, R., Sibille, Y. und Lundback, B. (2013b). **The European Lung White Book. Respiratory Health and Disease in Europe.** 2nd ed., European Respiratory Society, Sheffield. URL: <http://gbv.ebib.com/patron/FullRecord.aspx?p=1386961>.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2020). © 2020, **Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.** 2020 Report, Fontana, WI, USA. URL: www.goldcopd.org [Stand: 08.02.2021].
- Golpe, R., Suárez-Valor, M., Martín-Robles, I., Sanjuán-López, P., Cano-Jiménez, E., Castro-Añón, O. und Pérez de Llano, L. A. (2018). **Mortality in COPD patients according to clinical phenotypes.** *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 13, 1433-1439, doi: 10.2147/COPD.S159834.
- Halbert, R. J., Natoli, J. L., Gano, A., Badamgarav, E., Buist, A. S. und Mannino, D. M. (2006). **Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis.** *Eur Respir J* 28, 523-532, doi: 10.1183/09031936.06.00124605.
- Han, M. K., Agustí, A., Calverley, P. M., Celli, B. R., Criner, G., Curtis, J. L., Fabbri, L. M., Goldin, J. G., Jones, P. W., Macnee, W., Make, B. J., Rabe, K. F., Rennard, S. I., Sciruba, F. C., Silverman, E. K., Vestbo, J., Washko, G. R., Wouters, E. F. M. und Martinez, F. J. (2010). **Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD.** *Am J Respir Crit Care Med* 182, 598-604, doi: 10.1164/rccm.200912-1843CC.
- Hansel, N. N., McCormack, M. C. und Kim, V. (2016). **The Effects of Air Pollution and Temperature on COPD.** *COPD* 13, 372-379, doi: 10.3109/15412555.2015.1089846.
- Harries, T. H., Thornton, H. V., Crichton, S., Schofield, P., Gilkes, A. und White, P. T. (2015). **Length of stay of COPD hospital admissions between 2006 and 2010: a retrospective longitudinal study.** *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 10, 603-611, doi: 10.2147/COPD.S77092.
- Hartl, S., Lopez-Campos, J. L., Pozo-Rodriguez, F., Castro-Acosta, A., Studnicka, M., Kaiser, B. und Roberts, C. M. (2016). **Risk of death and readmission of hospital-admitted COPD exacerbations: European COPD Audit.** *Eur Respir J* 47, 113-121, doi: 10.1183/13993003.01391-2014.

- Herold, G., Hrsg. (2019). **Innere Medizin. Unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und im Stichwortverzeichnis ; eine vorlesungsorientierte Darstellung**, Gerd Herold, Köln.
- Hooper, R., Burney, P., Vollmer, W. M., McBurnie, M. A., Gislason, T., Tan, W. C., Jithoo, A., Kocabas, A., Welte, T. und Buist, A. S. (2012). **Risk factors for COPD spirometrically defined from the lower limit of normal in the BOLD project**. *Eur Respir J* 39, 1343-1353, doi: 10.1183/09031936.00002711.
- Itoh, M., Tsuji, T., Nemoto, K., Nakamura, H. und Aoshiba, K. (2013). **Undernutrition in patients with COPD and its treatment**. *Nutrients* 5, 1316-1335, doi: 10.3390/nu5041316.
- Janssen, R., Piscaer, I., Franssen, F. M. E. und Wouters, E. F. M. (2019). **Emphysema: looking beyond alpha-1 antitrypsin deficiency**. *Expert Rev Respir Med* 13, 381-397, doi: 10.1080/17476348.2019.1580575.
- Jinot, J. und Bayard, S. (1994). **Dissent (B) Respiratory health effects of passive smoking: EPA's weight-of-evidence analysis**. *Journal of Clinical Epidemiology* 47, 339-349, doi: 10.1016/0895-4356(94)90154-6.
- Joossens, L. und Raw, M. (2006). **The Tobacco Control Scale: a new scale to measure country activity**. *Tob Control* 15, 247-253, doi: 10.1136/tc.2005.015347.
- Joossens, L., Raw, M., Feliu, A. und Fernandes, E. **Tobacco Control Scale**. URL: <https://www.tobaccocontrolscale.org/> [Stand: 17.03.2021].
- Joossens L, Feliu A, Fernandez E. (2020). **The Tobacco Control Scale 2019 in Europe. A report of the Association of European Cancer Leagues**. URL: <http://www.tobaccocontrolscale.org/TCS2019.pdf>.
- Kaluza, J., Harris, H. R., Linden, A. und Wolk, A. (2019). **Alcohol Consumption and Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Prospective Cohort Study of Men**. *Am J Epidemiol* 188, 907-916, doi: 10.1093/aje/kwz020.
- Kawut, S. M. (2013). **COPD: CardiOPulmonary Disease?** *Eur Respir J* 41, 1241-1243, doi: 10.1183/09031936.00009413.
- Kinnula, V. L., Vasankari, T., Kontula, E., Sovijarvi, A., Saynajakangas, O. und Pietinalho, A. (2011). **The 10-year COPD Programme in Finland: effects on quality of diagnosis, smoking, prevalence, hospital admissions and mortality**. *Prim Care Respir J* 20, 178-183, doi: 10.4104/pcrj.2011.00024.
- Kohansal, R., Martinez-Camblor, P., Agustí, A., Buist, A. S., Mannino, D. M. und Soriano, J. B. (2009). **The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort**. *Am J Respir Crit Care Med* 180, 3-10, doi: 10.1164/rccm.200901-0047OC.
- Lacasse, Y., Ferreira, I., Brooks, D., Newman, T. und Goldstein, R. S. (2001). **Critical appraisal of clinical practice guidelines targeting chronic obstructive pulmonary disease**. *Arch Intern Med* 161, 69-74, doi: 10.1001/archinte.161.1.69.
- Lamprecht, B., McBurnie, M. A., Vollmer, W. M., Gudmundsson, G., Welte, T., Nizankowska-Mogilnicka, E., Studnicka, M., Bateman, E., Anto, J. M., Burney, P., Mannino, D. M. und Buist, S. A. (2011). **COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study**. *Chest* 139, 752-763, doi: 10.1378/chest.10-1253.
- Landbo, C., Prescott, E., Lange, P., Vestbo, J. und Almdal, T. P. (1999). **Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease**. *Am J Respir Crit Care Med* 160, 1856-1861, doi: 10.1164/ajrccm.160.6.9902115.

- Lange, P., Marott, J. L., Dahl, M., Ingebrigtsen, T. S., Vestbo, J. und Nordestgaard, B. G. (2012). **Substantial need for early diagnosis, rehabilitation and treatment of chronic obstructive pulmonary disease.** *Dan Med J* 59, A4396.
- Lange, P., Tøttenborg, S. S., Sorknæs, A. D., Andersen, J. S., Søgaard, M., Nielsen, H., Thomsen, R. W. und Nielsen, K. A. (2016). **Danish Register of chronic obstructive pulmonary disease.** *Clin Epidemiol* 8, 673-678, doi: 10.2147/CLEP.S99489.
- Lawlor, D. A., Ebrahim, S. und Davey Smith, G. (2005). **Association of birth weight with adult lung function: findings from the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis.** *Thorax* 60, 851-858, doi: 10.1136/thx.2005.042408.
- Li, Y., Yamagishi, K., Yatsuya, H., Tamakoshi, A. und Iso, H. (2012). **Smoking cessation and COPD mortality among Japanese men and women: the JACC study.** *Prev Med* 55, 639-643, doi: 10.1016/j.ypmed.2012.09.006.
- López-Campos, J. L., Ruiz-Ramos, M. und Soriano, J. B. (2014). **Mortality trends in chronic obstructive pulmonary disease in Europe, 1994–2010: a joinpoint regression analysis.** *The Lancet Respiratory Medicine* 2, 54-62, doi: 10.1016/S2213-2600(13)70232-7.
- Mannino, D. M., Homa, D. M., Akinbami, L. J., Ford, E. S. und Redd, S. C. (2002). **Chronic obstructive pulmonary disease surveillance--United States, 1971-2000.** *MMWR Surveill Summ* 51, 1-16.
- Mannino, D. M. und Kiriz, V. A. (2006). **Changing the burden of COPD mortality.** *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 1, 219-233, doi: 10.2147/copd.2006.1.3.219.
- Marciniuk, D. D. und Schraufnagel, D. E. (2017). **The global impact of respiratory disease. Forum of International Respiratory Societies.** Second revised edition, European Respiratory Society, Sheffield.
- Marco, R. de, Accordini, S., Marcon, A., Cerveri, I., Antó, J. M., Gislason, T., Heinrich, J., Janson, C., Jarvis, D., Kuenzli, N., Leynaert, B., Sunyer, J., Svanes, C., Wjst, M. und Burney, P. (2011). **Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults.** *Am J Respir Crit Care Med* 183, 891-897, doi: 10.1164/rccm.201007-1125OC.
- Matteis, S. de, Jarvis, D., Darnton, A., Hutchings, S., Sadhra, S., Fishwick, D., Rushton, L. und Cullinan, P. (2019). **The occupations at increased risk of COPD: analysis of lifetime job-histories in the population-based UK Biobank Cohort.** *Eur Respir J* 54, doi: 10.1183/13993003.00186-2019.
- Menezes, A. M. B., Hallal, P. C., Perez-Padilla, R., Jardim, J. R. B., Muiño, A., Lopez, M. V., Valdivia, G., Montes de Oca, M., Talamo, C., Pertuze, J. und Victora, C. G. (2007). **Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America.** *Eur Respir J* 30, 1180-1185, doi: 10.1183/09031936.00083507.
- Menezes, A. M. B., Perez-Padilla, R., Jardim, J. B., Muiño, A., Lopez, M. V., Valdivia, G., Oca, M. M. de, Talamo, C., Hallal, P. C. und Victora, C. G. (2005). **Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study.** *Lancet* 366, 1875-1881, doi: 10.1016/S0140-6736(05)67632-5.
- Miller, J., Edwards, L. D., Agustí, A., Bakke, P., Calverley, P. M. A., Celli, B., Coxson, H. O., Crim, C., Lomas, D. A., Miller, B. E., Rennard, S., Silverman, E. K., Tal-Singer, R., Vestbo, J., Wouters, E., Yates, J. C. und Macnee, W. (2013). **Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort.** *Respir Med* 107, 1376-1384, doi: 10.1016/j.rmed.2013.05.001.
- Miravittles, M., Roche, N., Cardoso, J., Halpin, D., Aisanov, Z., Kankaanranta, H., Kobližek, V., Śliwiński, P., Bjermer, L., Tamm, M., Blasi, F. und Vogelmeier, C. F. (2018). **Chronic**

- obstructive pulmonary disease guidelines in Europe: a look into the future.** *Respir Res* 19, 11, doi: 10.1186/s12931-018-0715-1.
- Miravittles, M., Vogelmeier, C., Roche, N., Halpin, D., Cardoso, J., Chuchalin, A. G., Kankaanranta, H., Sandström, T., Śliwiński, P., Zatloukal, J. und Blasi, F. (2016). **A review of national guidelines for management of COPD in Europe.** *Eur Respir J* 47, 625-637, doi: 10.1183/13993003.01170-2015.
- Molin, K. R., Søndergaard, J., Lange, P., Egerod, I., Langberg, H. und Lykkegaard, J. (2020). **Danish general practitioners' management of patients with COPD: a nationwide survey.** *Scand J Prim Health Care* 38, 391-398, doi: 10.1080/02813432.2020.1842964.
- Murray, C. J. L. und Lopez, A. D. (1997). **Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study.** *Lancet* 349, 1498-1504, doi: 10.1016/S0140-6736(96)07492-2.
- Musk, A. W. und Klerk, N. H. de (2003). **History of tobacco and health.** *Respirology* 8, 286-290, doi: 10.1046/j.1440-1843.2003.00483.x.
- O'Reilly, J., Jones, M. M., Parnham, J., Lovibond, K. und Rudolf, M. (2010). **Management of stable chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care: summary of updated NICE guidance.** *BMJ* 340, c3134, doi: 10.1136/bmj.c3134.
- Orozco-Levi, M., Garcia-Aymerich, J., Villar, J., Ramírez-Sarmiento, A., Antó, J. M. und Gea, J. (2006). **Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease.** *Eur Respir J* 27, 542-546, doi: 10.1183/09031936.06.00052705.
- Osthoff, M., Jenkins, C. und Leuppi, J. D. (2013). **Chronic obstructive pulmonary disease—a treatable disease.** *Swiss Med Wkly* 143, w13777, doi: 10.4414/smw.2013.13777.
- Overington, J. D., Huang, Y. C., Abramson, M. J., Brown, J. L., Goddard, J. R., Bowman, R. V., Fong, K. M. und Yang, I. A. (2014). **Implementing clinical guidelines for chronic obstructive pulmonary disease: barriers and solutions.** *J Thorac Dis* 6, 1586-1596, doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.11.25.
- Papi, A., Morandi, L. und Fabbri, L. M. (2020). **Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.** *Clin Chest Med* 41, 453-462, doi: 10.1016/j.ccm.2020.05.004.
- Pathak, U., Gupta, N. C. und Suri, J. C. (2020). **Risk of COPD due to indoor air pollution from biomass cooking fuel: a systematic review and meta-analysis.** *Int J Environ Health Res* 30, 75-88, doi: 10.1080/09603123.2019.1575951.
- Paulin, L. M., Diette, G. B., Blanc, P. D., Putcha, N., Eisner, M. D., Kanner, R. E., Belli, A. J., Christenson, S., Tashkin, D. P., Han, M., Barr, R. G. und Hansel, N. N. (2015). **Occupational exposures are associated with worse morbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease.** *Am J Respir Crit Care Med* 191, 557-565, doi: 10.1164/rccm.201408-1407OC.
- Peces-Barba, G., Albert Barberà, J., Agustí, À., Casanova, C., Casas, A., Luis Izquierdo, J., Jardim, J., Varela, V. L., Monsó, E., Montemayor, T. und Luis Viejo, J. (2008). **Guía clínica SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC.** *Archivos de Bronconeumología* 44, 271-281, doi: 10.1157/13119943.
- Pisinger, C., Aadahl, M., Toft, U. und Jørgensen, T. (2011). **Motives to quit smoking and reasons to relapse differ by socioeconomic status.** *Prev Med* 52, 48-52, doi: 10.1016/j.ypmed.2010.10.007.
- Pleasant, R. A., Riley, I. L. und Mannino, D. M. (2016). **Defining and targeting health disparities in chronic obstructive pulmonary disease.** *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 11, 2475-2496, doi: 10.2147/COPD.S79077.

- Prescott, E., Lange, P. und Vestbo, J. (1999). **Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Heart Study.** *Eur Respir J* 13, 1109-1114, doi: 10.1034/j.1399-3003.1999.13e28.x.
- Raad, D., Gaddam, S., Schunemann, H. J., Irani, J., Abou Jaoude, P., Honeine, R. und Akl, E. A. (2011). **Effects of water-pipe smoking on lung function: a systematic review and meta-analysis.** *Chest* 139, 764-774, doi: 10.1378/chest.10-0991.
- Ragland, M. F., Benway, C. J., Lutz, S. M., Bowler, R. P., Hecker, J., Hokanson, J. E., Crapo, J. D., Castaldi, P. J., DeMeo, D. L., Hersh, C. P., Hobbs, B. D., Lange, C., Beaty, T. H., Cho, M. H. und Silverman, E. K. (2019). **Genetic Advances in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Insights from COPDGene.** *Am J Respir Crit Care Med* 200, 677-690, doi: 10.1164/rccm.201808-1455SO.
- Rana, R., Gow, J., Moloney, C., King, A., Keijzers, G., Beccaria, G. und Mullens, A. (2020). **Does distance to hospital affect emergency department presentations and hospital length of stay among COPD patients?** *Intern Med J*, doi: 10.1111/imj.15014.
- Rao, C. R., Hrsg. (2008). **Epidemiology and medical statistics**, Elsevier, Amsterdam, Heidelberg.
- Rennard, S., Decramer, M., Calverley, P. M. A., Pride, N. B., Soriano, J. B., Vermeire, P. A. und Vestbo, J. (2002). **Impact of COPD in North America and Europe in 2000: subjects' perspective of Confronting COPD International Survey.** *Eur Respir J* 20, 799-805, doi: 10.1183/09031936.02.03242002.
- Rinne, S. T., Graves, M. C., Bastian, L. A., Lindenauer, P. K., Wong, E. S., Hebert, P. L. und Liu, C.-F. (2017). **Association Between Length of Stay and Readmission for COPD.** *Am J Manag Care* 23, e253-8.
- Roth, G. A., Abate, D., Abate, K. H., Abay, S. M., Abbafati, C., Abbasi, N., Abbastabar, H., Abd-Allah, F., Abdela, J., Abdelalim, A., Abdollahpour, I., Abdulkader, R. S., Abebe, H. T., Abebe, M., Abebe, Z., Abejie, A. N., Abera, S. F., Abil, O. Z., Abraha, H. N., Abrham, A. R., Abu-Raddad, L. J., Accrombessi, M. M. K., Acharya, D., Adamu, A. A., Adebayo, O. M., Adedoyin, R. A., Adekanmbi, V., Adetokunboh, O. O., Adhena, B. M., Adib, M. G., Admasie, A., Afshin, A., Agarwal, G., Agesa, K. M., Agrawal, A., Agrawal, S., Ahmadi, A., Ahmadi, M., Ahmed, M. B., Ahmed, S., Aichour, A. N., Aichour, I., Aichour, M. T. E., Akbari, M. E., Akinyemi, R. O., Akseer, N., Al-Aly, Z., Al-Eyadhy, A., Al-Raddadi, R. M., Alahdab, F., Alam, K., Alam, T., Alebel, A., Alene, K. A., Alijanzadeh, M., Alizadeh-Navaei, R., Aljunid, S. M., Alkerwi, A., Alla, F., Allebeck, P., Alonso, J., Altirkawi, K., Alvis-Guzman, N., Amare, A. T., Aminde, L. N., Amini, E., Ammar, W., Amoako, Y. A., Anber, N. H., Andrei, C. L., Androudi, S., Animut, M. D., Anjomshoa, M., Ansari, H., Ansha, M. G., Antonio, C. A. T., Anwari, P., Aremu, O., Ärnlöv, J., Arora, A., Arora, M., Artaman, A., Aryal, K. K., Asayesh, H., Asfaw, E. T., Ataro, Z., Atique, S., Atre, S. R., Ausloos, M., Avokpaho, E. F. G. A., Awasthi, A., Quintanilla, B. P. A., Ayele, Y., Ayer, R., Azzopardi, P. S., Babazadeh, A., Bacha, U., Badali, H., Badawi, A., Bali, A. G., Ballesteros, K. E., Banach, M., Banerjee, K., Bannick, M. S., Banoub, J. A. M., Barboza, M. A., Barker-Collo, S. L., Bärnighausen, T. W., Barquera, S., Barrero, L. H., Bassat, Q., Basu, S., Baune, B. T., Baynes, H. W., Bazargan-Hejazi, S., Bedi, N., Beghi, E., Behzadifar, M., Behzadifar, M., Béjot, Y., Bekele, B. B., Belachew, A. B., Belay, E., Belay, Y. A., Bell, M. L., Bello, A. K., Bennett, D. A., Bensenor, I. M., Berman, A. E., Bernabe, E., Bernstein, R. S., Bertolacci, G. J., Beuran, M., Beyranvand, T., Bhalla, A., Bhattarai, S., Bhaumik, S., Bhutta, Z. A., Biadgo, B., Biehl, M. H., Bijani, A., Bikbov, B., Ver Bilano, Bililign, N., Bin Sayeed, M. S., Bisanzio, D., Biswas, T., Blacker, B. F., Basara, B. B., Borschmann, R., Bosetti, C., Bozorgmehr, K., Brady, O. J., Brant, L. C.,

Brayne, C., Brazinova, A., Breitborde, N. J. K., Brenner, H., Briant, P. S., Britton, G., Brugha, T., Busse, R., Butt, Z. A., Callender, C. S. K. H., Campos-Nonato, I. R., Campuzano Rincon, J. C., Cano, J., Car, M., Cárdenas, R., Carreras, G., Carrero, J. J., Carter, A., Carvalho, F., Castañeda-Orjuela, C. A., Castillo Rivas, J., Castle, C. D., Castro, C., Castro, F., Catalá-López, F., Cerin, E., Chaiah, Y., Chang, J.-C., Charlson, F. J., Chaturvedi, P., Chiang, P. P.-C., Chimed-Ochir, O., Chisumpa, V. H., Chitheer, A., Chowdhury, R., Christensen, H., Christopher, D. J., Chung, S.-C., Cicuttini, F. M., Ciobanu, L. G., Cirillo, M., Cohen, A. J., Cooper, L. T., Cortesi, P. A., Cortinovia, M., Cousin, E., Cowie, B. C., Criqui, M. H., Cromwell, E. A., Crowe, C. S., Crump, J. A., Cunningham, M., Daba, A. K., Dadi, A. F., Dandona, L., Dandona, R., Dang, A. K., Dargan, P. I., Daryani, A., Das, S. K., Gupta, R. D., Neves, J. D., Dasa, T. T., Dash, A. P., Davis, A. C., Davis Weaver, N., Davitoiu, D. V., Davletov, K., La Hoz, F. P. de, Neve, J.-W. de, Degefa, M. G., Degenhardt, L., Degfie, T. T., Deiparine, S., Demoz, G. T., Demtsu, B. B., Denova-Gutiérrez, E., Deribe, K., Derveniz, N., Des Jarlais, D. C., Dessie, G. A., Dey, S., Dharmaratne, S. D., Dicker, D., Dinberu, M. T., Ding, E. L., Dirac, M. A., Djalalinia, S., Dokova, K., Doku, D. T., Donnelly, C. A., Dorsey, E. R., Doshi, P. P., Douwes-Schultz, D., Doyle, K. E., Driscoll, T. R., Dubey, M., Dubljanin, E., Duken, E. E., Duncan, B. B., Duraes, A. R., Ebrahimi, H., Ebrahimpour, S., Edessa, D., Edvardsson, D., Eggen, A. E., El Bcheraoui, C., El Sayed Zaki, M., El-Khatib, Z., Elkout, H., Ellingsen, C. L., Endres, M., Endries, A. Y., Er, B., Erskine, H. E., Eshrati, B., Eskandarieh, S., Esmaeili, R., Esteghamati, A., Fakhari, M., Fakhim, H., Faramarzi, M., Fareed, M., Farhadi, F., Farinha, C. S. E. s., Faro, A., Farvid, M. S., Farzadfar, F., Farzaei, M. H., Feigin, V. L., Feigl, A. B., Fentahun, N., Fereshtehnejad, S.-M., Fernandes, E., Fernandes, J. C., Ferrari, A. J., Feyissa, G. T., Filip, I., Finegold, S., Fischer, F., Fitzmaurice, C., Foigt, N. A., Foreman, K. J., Fornari, C., Frank, T. D., Fukumoto, T., Fuller, J. E., Fullman, N., Fürst, T., Furtado, J. M., Futran, N. D., Gallus, S., Garcia-Basteiro, A. L., Garcia-Gordillo, M. A., Gardner, W. M., Gebre, A. K., Gebrehiwot, T. T., Gebremedhin, A. T., Gebremichael, B., Gebremichael, T. G., Gelano, T. F., Geleijnse, J. M., Genova-Maleras, R., Geramo, Y. C. D., Gething, P. W., Gezae, K. E., Ghadami, M. R., Ghadimi, R., Ghasemi Falavarjani, K., Ghasemi-Kasman, M., Ghimire, M., Gibney, K. B., Gill, P. S., Gill, T. K., Gillum, R. F., Ginawi, I. A., Giroud, M., Giussani, G., Goenka, S., Goldberg, E. M., Goli, S., Gómez-Dantés, H., Gona, P. N., Gopalani, S. V., Gorman, T. M., Goto, A., Goulart, A. C., Gnedovskaya, E. V., Grada, A., Grosso, G., Gughani, H. C., Guimaraes, A. L. S., Guo, Y., Gupta, P. C., Gupta, R., Gupta, R., Gupta, T., Gutiérrez, R. A., Gyawali, B., Haagsma, J. A., Hafezi-Nejad, N., Hagos, T. B., Hailegiyorgis, T. T., Hailu, G. B., Haj-Mirzaian, A., Haj-Mirzaian, A., Hamadeh, R. R., Hamidi, S., Handal, A. J., Hankey, G. J., Harb, H. L., Harikrishnan, S., Haro, J. M., Hasan, M., Hassankhani, H., Hassen, H. Y., Havmoeller, R., Hay, R. J., Hay, S. I., He, Y., Hedayatizadeh-Omran, A., Hegazy, M. I., Heibati, B., Heidari, M., Hendrie, D., Henok, A., Henry, N. J., Herteliu, C., Heydarpour, F., Heydarpour, P., Heydarpour, S., Hibstu, D. T., Hoek, H. W., Hole, M. K., Homaie Rad, E., Hoogar, P., Hosgood, H. D., Hosseini, S. M., Hosseinzadeh, M., Hostiuc, M., Hostiuc, S., Hotez, P. J., Hoy, D. G., Hsiao, T., Hu, G., Huang, J. J., Hussein, A., Hussien, M. M., Hutfless, S., Idrisov, B., Ilesanmi, O. S., Iqbal, U., Irvani, S. S. N., Irvine, C. M. S., Islam, N., Islam, S. M. S., Islami, F., Jacobsen, K. H., Jahangiry, L., Jahanmehr, N., Jain, S. K., Jakovljevic, M., Jalu, M. T., James, S. L., Javanbakht, M., Jayatilleke, A. U., Jeemon, P., Jenkins, K. J., Jha, R. P., Jha, V., Johnson, C. O., Johnson, S. C., Jonas, J. B., Joshi, A., Jozwiak, J. J., Jungari, S. B., Jürisson, M., Kabir, Z., Kadel, R., Kahsay, A., Kalani, R., Karami, M., Karami Matin, B.,

Karch, A., Karema, C., Karimi-Sari, H., Kasaeian, A., Kassa, D. H., Kassa, G. M., Kassa, T. D., Kassebaum, N. J., Katikireddi, S. V., Kaul, A., Kazemi, Z., Karyani, A. K., Kazi, D. S., Kefale, A. T., Keiyoro, P. N., Kemp, G. R., Kengne, A. P., Keren, A., Kesavachandran, C. N., Khader, Y. S., Khafaei, B., Khafaie, M. A., Khajavi, A., Khalid, N., Khalil, I. A., Khan, E. A., Khan, M. S., Khan, M. A., Khang, Y.-H., Khater, M. M., Khoja, A. T., Khosravi, A., Khosravi, M. H., Khubchandani, J., Kiadaliri, A. A., Kibret, G. D., Kidanemariam, Z. T., Kiirithio, D. N., Kim, D., Kim, Y.-E., Kim, Y. J., Kimokoti, R. W., Kinfu, Y., Kisa, A., Kissimova-Skarbek, K., Kivimäki, M., Knudsen, A. K. S., Kocarnik, J. M., Kochhar, S., Kokubo, Y., Kolola, T., Kopec, J. A., Koul, P. A., Koyanagi, A., Kravchenko, M. A., Krishan, K., Kuate Defo, B., Kucuk Bicer, B., Kumar, G. A., Kumar, M., Kumar, P., Kutz, M. J., Kuzin, I., Kyu, H. H., Lad, D. P., Lad, S. D., Lafranconi, A., Lal, D. K., Laloo, R., Lallukka, T., Lam, J. O., Lami, F. H., van Lansingh, C., Lansky, S., Larson, H. J., Latifi, A., Lau, K. M.-M., Lazarus, J. V., Lebedev, G., Lee, P. H., Leigh, J., Leili, M., Leshargie, C. T., Li, S., Li, Y., Liang, J., Lim, L.-L., Lim, S. S., Limenih, M. A., Linn, S., Liu, S., Liu, Y., Lodha, R., Lonsdale, C., Lopez, A. D., Lorkowski, S., Lotufo, P. A., Lozano, R., Lunevicius, R., Ma, S., Macarayan, E. R. K., Mackay, M. T., MacLachlan, J. H., Maddison, E. R., Madotto, F., Magdy Abd El Razek, H., Magdy Abd El Razek, M., Maghavani, D. P., Majdan, M., Majdzadeh, R., Majeed, A., Malekzadeh, R., Malta, D. C., Manda, A.-L., Mandarano-Filho, L. G., Manguerra, H., Mansournia, M. A., Mapoma, C. C., Marami, D., Maravilla, J. C., Marcenes, W., Marczak, L., Marks, A., Marks, G. B., Martinez, G., Martins-Melo, F. R., Martopullo, I., März, W., Marzan, M. B., Masci, J. R., Massenburg, B. B., Mathur, M. R., Mathur, P., Matzopoulos, R., Maulik, P. K., Mazidi, M., McAlinden, C., McGrath, J. J., McKee, M., McMahon, B. J., Mehata, S., Mehndiratta, M. M., Mehrotra, R., Mehta, K. M., Mehta, V., Mekonnen, T. C., Melese, A., Melku, M., Memiah, P. T. N., Memish, Z. A., Mendoza, W., Mengistu, D. T., Mengistu, G., Mensah, G. A., Mereta, S. T., Meretoja, A., Meretoja, T. J., Mestrovic, T., Mezgebe, H. B., Miazgowski, B., Miazgowski, T., Millea, A. I., Miller, T. R., Miller-Petrie, M. K., Mini, G. K., Mirabi, P., Mirarefin, M., Mirica, A., Mirrahimov, E. M., Misganaw, A. T., Mitiku, H., Moazen, B., Mohammad, K. A., Mohammadi, M., Mohammadifard, N., Mohammed, M. A., Mohammed, S., Mohan, V., Mokdad, A. H., Molokhia, M., Monasta, L., Moradi, G., Moradi-Lakeh, M., Moradinazar, M., Moraga, P., Morawska, L., Moreno Velásquez, I., Morgado-Da-Costa, J., Morrison, S. D., Moschos, M. M., Mouodi, S., Mousavi, S. M., Muchie, K. F., Mueller, U. O., Mukhopadhyay, S., Muller, K., Mumford, J. E., Musa, J., Musa, K. I., Mustafa, G., Muthupandian, S., Nachega, J. B., Nagel, G., Naheed, A., Nahvijou, A., Naik, G., Nair, S., Najafi, F., Naldi, L., Nam, H. S., Nangia, V., Nansseu, J. R., Nascimento, B. R., Natarajan, G., Neamati, N., Negoï, I., Negoï, R. I., Neupane, S., Newton, C. R. J., Ngalesoni, F. N., Ngunjiri, J. W., Nguyen, A. Q., Nguyen, G., Nguyen, H. T., Nguyen, H. T., Nguyen, L. H., Nguyen, M., Nguyen, T. H., Nichols, E., Ningrum, D. N. A., Nirayo, Y. L., Nixon, M. R., Nolutshungu, N., Nomura, S., Norheim, O. F., Noroozi, M., Norrving, B., Noubiap, J. J., Nouri, H. R., Nourollahpour Shiadeh, M., Nowroozi, M. R., Nyasulu, P. S., Odell, C. M., Ofori-Asenso, R., Ogbo, F. A., Oh, I.-H., Oladimeji, O., Olagunju, A. T., Olivares, P. R., Olsen, H. E., Olusanya, B. O., Olusanya, J. O., Ong, K. L., Ong, S. K. S., Oren, E., Orpana, H. M., Ortiz, A., Ortiz, J. R., Otstavnov, S. S., Øverland, S., Owolabi, M. O., Özdemir, R., P A, M., Pacella, R., Pakhale, S., Pakhare, A. P., Pakpour, A. H., Pana, A., Panda-Jonas, S., Pandian, J. D., Parisi, A., Park, E.-K., Parry, C. D. H., Parsian, H., Patel, S., Pati, S., Patton, G. C., Paturi, V. R., Paulson, K. R., Pereira, A., Pereira, D. M., Perico, N., Pesudovs, K., Petzold, M., Phillips, M. R., Piel, F. B., Pigott, D. M., Pillay, J. D., Pirsaeheb, M., Pishgar, F., Polinder, S., Postma, M. J.,

Pourshams, A., Poustchi, H., Pujar, A., Prakash, S., Prasad, N., Purcell, C. A., Qorbani, M., Quintana, H., Quistberg, D. A., Rade, K. W., Radfar, A., Rafay, A., Rafiei, A., Rahim, F., Rahimi, K., Rahimi-Movaghar, A., Rahman, M., Rahman, M. H. U., Rahman, M. A., Rai, R. K., Rajsic, S., Ram, U., Ranabhat, C. L., Ranjan, P., Rao, P. C., Rawaf, D. L., Rawaf, S., Razo-García, C., Reddy, K. S., Reiner, R. C., Reitsma, M. B., Remuzzi, G., Renzaho, A. M. N., Resnikoff, S., Rezaei, S., Rezaeian, S., Rezai, M. S., Riahi, S. M., Ribeiro, A. L. P., Rios-Blancas, M. J., Roba, K. T., Roberts, N. L. S., Robinson, S. R., Roeber, L., Ronfani, L., Roshandel, G., Rostami, A., Rothenbacher, D., Roy, A., Rubagotti, E., Sachdev, P. S., Saddik, B., Sadeghi, E., Safari, H., Safdarian, M., Safi, S., Safiri, S., Sagar, R., Sahebkar, A., Sahraian, M. A., Salam, N., Salama, J. S., Salamati, P., Saldanha, R. D. F., Saleem, Z., Salimi, Y., Salvi, S. S., Salz, I., Sambala, E. Z., Samy, A. M., Sanabria, J., Sanchez-Niño, M. D., Santomauro, D. F., Santos, I. S., Santos, J. V., Milicevic, M. M. S., Sao Jose, B. P., Sarker, A. R., Sarmiento-Suárez, R., Sarrafzadegan, N., Sartorius, B., Sarvi, S., Sathian, B., Satpathy, M., Sawant, A. R., Sawhney, M., Saxena, S., Sayyah, M., Schaeffner, E., Schmidt, M. I., Schneider, I. J. C., Schöttker, B., Schutte, A. E., Schwebel, D. C., Schwendicke, F., Scott, J. G., Sekerija, M., Sepanlou, S. G., Serván-Mori, E., Seyedmousavi, S., Shabaninejad, H., Shackelford, K. A., Shafieesabet, A., Shahbazi, M., Shaheen, A. A., Shaikh, M. A., Shams-Beyranvand, M., Shamsi, M., Shamsizadeh, M., Sharafi, K., Sharif, M., Sharif-Alhoseini, M., Sharma, R., She, J., Sheikh, A., Shi, P., Shiferaw, M. S., Shigematsu, M., Shiri, R., Shirkoobi, R., Shiue, I., Shokraneh, F., Shrim, M. G., Si, S., Siabani, S., Siddiqi, T. J., Sigfusdottir, I. D., Sigurvinsdottir, R., Silberberg, D. H., Silva, D. A. S., Silva, J. P., Da Silva, N. T., Silveira, D. G. A., Singh, J. A., Singh, N. P., Singh, P. K., Singh, V., Sinha, D. N., Sliwa, K., Smith, M., Sobaih, B. H., Sobhani, S., Sobngwi, E., Soneji, S. S., Soofi, M., Sorensen, R. J. D., Soriano, J. B., Soyiri, I. N., Sposato, L. A., Sreeramareddy, C. T., Srinivasan, V., Stanaway, J. D., Starodubov, V. I., Stathopoulou, V., Stein, D. J., Steiner, C., Stewart, L. G., Stokes, M. A., Subart, M. L., Sudaryanto, A., Sufiyan, M. B., Sur, P. J., Sutradhar, I., Sykes, B. L., Sylaja, P. N., Sylte, D. O., Szoeki, C. E. I., Tabarés-Seisdedos, R., Tabuchi, T., Tadakamadla, S. K., Takahashi, K., Tandon, N., Tassew, S. G., Taveira, N., Tehrani-Banihashemi, A., Tekalign, T. G., Tekle, M. G., Temsah, M.-H., Temsah, O., Terkawi, A. S., Teshale, M. Y., Tessema, B., Tessema, G. A., Thankappan, K. R., Thirunavukkarasu, S., Thomas, N., Thrift, A. G., Thurston, G. D., Tilahun, B., To, Q. G., Tobe-Gai, R., Tonelli, M., Topor-Madry, R., Torre, A. E., Tortajada-Girbés, M., Touvier, M., Tovani-Palone, M. R., Tran, B. X., Tran, K. B., Tripathi, S., Troeger, C. E., Truelsen, T. C., Truong, N. T., Tsadik, A. G., Tsoi, D., Tudor Car, L., Tuzcu, E. M., Tyrovolas, S., Ukwaja, K. N., Ullah, I., Undurraga, E. A., Updike, R. L., Usman, M. S., Uthman, O. A., Uzun, S. B., Vaduganathan, M., Vaezi, A., Vaidya, G., Valdez, P. R., Varavikova, E., Vasankari, T. J., Venketasubramanian, N., Villafaina, S., Violante, F. S., Vladimirov, S. K., Vlassov, V., Vollset, S. E., Vos, T., Wagner, G. R., Wagnew, F. S., Waheed, Y., Wallin, M. T., Walson, J. L., Wang, Y., Wang, Y.-P., Wassie, M. M., Weiderpass, E., Weintraub, R. G., Weldegebreal, F., Weldegwergs, K. G., Werdecker, A., Werkneh, A. A., West, T. E., Westerman, R., Whiteford, H. A., Widecka, J., Wilner, L. B., Wilson, S., Winkler, A. S., Wiysonge, C. S., Wolfe, C. D. A., Wu, S., Wu, Y.-C., Wyper, G. M. A., Xavier, D., Xu, G., Yadgir, S., Yadollahpour, A., Yahyazadeh Jabbari, S. H., Yakob, B., Yan, L. L., Yano, Y., Yaseri, M., Yasin, Y. J., Yentür, G. K., Yeshaneh, A., Yimer, E. M., Yip, P., Yirsaw, B. D., Yisma, E., Yonemoto, N., Yonga, G., Yoon, S.-J., Yotebieng, M., Younis, M. Z., Yousefifard, M., Yu, C., Zadnik, V., Zaidi, Z., Zaman, S. B., Zamani, M., Zare, Z., Zeleke, A. J., Zenebe, Z. M., Zhang, A. L., Zhang, K., Zhou, M.,

- Zodpey, S., Zuhlke, L. J., Naghavi, M. und Murray, C. J. L. (2018). **Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017**. *Lancet* 392, 1736-1788, doi: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7.
- Sahni, S., Talwar, A., Khanijo, S. und Talwar, A. (2017). **Socioeconomic status and its relationship to chronic respiratory disease**. *Adv Respir Med* 85, 97-108, doi: 10.5603/ARM.2017.0016.
- Savran, O. und Ulrik, C. S. (2018). **Early life insults as determinants of chronic obstructive pulmonary disease in adult life**. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 13, 683-693, doi: 10.2147/COPD.S153555.
- Säynäjäkangas, O., Kinnunen, T., Tuuponen, T. und Keistinen, T. (2004). **Length of stay and interval to readmission in emergency hospital treatment of COPD**. *Age Ageing* 33, 567-570, doi: 10.1093/ageing/afh188.
- Schols, A. M., Slangen, J., Volovics, L. und Wouters, E. F. (1998). **Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease**. *Am J Respir Crit Care Med* 157, 1791-1797, doi: 10.1164/ajrccm.157.6.9705017.
- Schols, A. M., Soeters, P. B., Dingemans, A. M., Mostert, R., Frantzen, P. J. und Wouters, E. F. (1993). **Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation**. *Am Rev Respir Dis* 147, 1151-1156, doi: 10.1164/ajrccm/147.5.1151.
- Silva, G. E., Sherrill, D. L., Guerra, S. und Barbee, R. A. (2004). **Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study**. *Chest* 126, 59-65, doi: 10.1378/chest.126.1.59.
- Silverman, E. K. (2020). **Genetics of COPD**. *Annu Rev Physiol* 82, 413-431, doi: 10.1146/annurev-physiol-021317-121224.
- Silverman, E. K., Weiss, S. T., Drazen, J. M., Chapman, H. A., Carey, V., Campbell, E. J., Denish, P., Silverman, R. A., Celedon, J. C., Reilly, J. J., Ginns, L. C. und Speizer, F. E. (2000). **Gender-related differences in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease**. *Am J Respir Crit Care Med* 162, 2152-2158, doi: 10.1164/ajrccm.162.6.2003112.
- Sin, D. D., Anthonisen, N. R., Soriano, J. B. und Agusti, A. G. (2006). **Mortality in COPD: Role of comorbidities**. *Eur Respir J* 28, 1245-1257, doi: 10.1183/09031936.00133805.
- Soler-Cataluña, J. J., Martínez-García, M. A., Román Sánchez, P., Salcedo, E., Navarro, M. und Ochando, R. (2005). **Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease**. *Thorax* 60, 925-931, doi: 10.1136/thx.2005.040527.
- Soriano, J. B., Abajobir, A. A., Abate, K. H., Abera, S. F., Agrawal, A., Ahmed, M. B., Aichour, A. N., Aichour, I., Aichour, M. T. E., Alam, K., Alam, N., Alkaabi, J. M., Al-Maskari, F., Alvis-Guzman, N., Amberbir, A., Amoako, Y. A., Ansha, M. G., Antó, J. M., Asayesh, H., Atey, T. M., Avokpaho, E. F. G. A., Barac, A., Basu, S., Bedi, N., Bensenor, I. M., Berhane, A., Beyene, A. S., Bhutta, Z. A., Biryukov, S., Boneya, D. J., Brauer, M., Carpenter, D. O., Casey, D., Christopher, D. J., Dandona, L., Dandona, R., Dharmaratne, S. D., Do, H. P., Fischer, F., Gebrehiwot, T. T., Geleto, A., Ghoshal, A. G., Gillum, R. F., Ginawi, I. A. M., Gupta, V., Hay, S. I., Hedayati, M. T., Horita, N., Hosgood, H. D., Jakovljevic, M. B., James, S. L., Jonas, J. B., Kasaeian, A., Khader, Y. S., Khalil, I. A., Khan, E. A., Khang, Y.-H., Khubchandani, J., Knibbs, L. D., Kosen, S., Koul, P. A., Kumar, G. A., Leshargie, C. T., Liang, X., El Razek, H. M. A., Majeed, A., Malta, D. C., Manhertz, T., Marquez, N., Mehari, A., Mensah, G. A., Miller, T. R., Mohammad, K. A., Mohammed, K. E., Mohammed, S., Mokdad, A. H., Naghavi, M., Nguyen, C. T., Nguyen,

- G., Le Nguyen, Q., Nguyen, T. H., Ningrum, D. N. A., Nong, V. M., Obi, J. I., Odeyemi, Y. E., Ogbo, F. A., Oren, E., PA, M., Park, E.-K., Patton, G. C., Paulson, K., Qorbani, M., Quansah, R., Rafay, A., Rahman, M. H. U., Rai, R. K., Rawaf, S., Reinig, N., Safiri, S., Sarmiento-Suarez, R., Sartorius, B., Savic, M., Sawhney, M., Shigematsu, M., Smith, M., Tadese, F., Thurston, G. D., Topor-Madry, R., Tran, B. X., Ukwaja, K. N., van Boven, J. F. M., Vlassov, V. V., Vollset, S. E., Wan, X., Werdecker, A., Hanson, S. W., Yano, Y., Yimam, H. H., Yonemoto, N., Yu, C., Zaidi, Z., El Sayed Zaki, M., Lopez, A. D., Murray, C. J. L. und Vos, T. (2017). **Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015**. *The Lancet Respiratory Medicine* 5, 691-706, doi: 10.1016/S2213-2600(17)30293-X.
- Soriano, J. B. und Lamprecht, B. (2012). **Chronic obstructive pulmonary disease: a worldwide problem**. *Med Clin North Am* 96, 671-680, doi: 10.1016/j.mcna.2012.02.005.
- Statistisches Bundesamt Deutschland (2020). **Todesursachen in Deutschland**, Wiesbaden. URL: <https://de.statista.com/statistik/studie/id/66670/dokument/todesursachen/> [Stand: 04.02.2021].
- Strasser, T. (1978). **Reflections on Cardiovascular Diseases**. *Interdisciplinary Science Reviews* 3, 225-230, doi: 10.1179/030801878791925921.
- Suissa, S., Dell'Aniello, S. und Ernst, P. (2012). **Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality**. *Thorax* 67, 957-963, doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-201518.
- Svanes, C., Sunyer, J., Plana, E., Dharmage, S., Heinrich, J., Jarvis, D., Marco, R. de, Norbäck, D., Raherison, C., Villani, S., Wjst, M., Svanes, K. und Antó, J. M. (2010). **Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease**. *Thorax* 65, 14-20, doi: 10.1136/thx.2008.112136.
- Tabak, C., Smit, H. A., Räsänen, L., Fidanza, F., Menotti, A., Nissinen, A., Feskens, E. J., Heederik, D. und Kromhout, D. (2001). **Alcohol consumption in relation to 20-year COPD mortality and pulmonary function in middle-aged men from three European countries**. *Epidemiology* 12, 239-245, doi: 10.1097/00001648-200103000-00018.
- Tager, I. B., Ngo, L. und Hanrahan, J. P. (1995). **Maternal smoking during pregnancy. Effects on lung function during the first 18 months of life**. *Am J Respir Crit Care Med* 152, 977-983, doi: 10.1164/ajrccm.152.3.7663813.
- Taghizadeh, N., Vonk, J. M. und Boezen, H. M. (2016). **Lifetime Smoking History and Cause-Specific Mortality in a Cohort Study with 43 Years of Follow-Up**. *PLoS One* 11, e0153310, doi: 10.1371/journal.pone.0153310.
- Tan, W. C., Bourbeau, J., FitzGerald, J. M., Cowie, R., Chapman, K., Hernandez, P., Buist, S. A. und Sin, D. D. (2011). **Can age and sex explain the variation in COPD rates across large urban cities? A population study in Canada**. *Int J Tuberc Lung Dis* 15, 1691-1698, doi: 10.5588/ijtld.11.0211.
- Tan, W. C., Lo, C., Jong, A., Xing, L., Fitzgerald, M. J., Vollmer, W. M., Buist, S. A. und Sin, D. D. (2009). **Marijuana and chronic obstructive lung disease: a population-based study**. *CMAJ* 180, 814-820, doi: 10.1503/cmaj.081040.
- Tønnesen, P. (2013). **Smoking cessation and COPD**. *Eur Respir Rev* 22, 37-43, doi: 10.1183/09059180.00007212.
- Torén, K. und Järholm, B. (2014). **Effect of occupational exposure to vapors, gases, dusts, and fumes on COPD mortality risk among Swedish construction workers: a longitudinal cohort study**. *Chest* 145, 992-997, doi: 10.1378/chest.13-1429.

- Urban, D. und Mayerl, J. (2011). **Regressionsanalyse: Theorie, Technik und Anwendung**. 4., überarbeitete und erweiterte Auflage, VS Verl. für Sozialwiss, Wiesbaden.
- Vanfleteren, L. E., Lamprecht, B., Studnicka, M., Kaiser, B., Gnatiuc, L., Burney, P., Wouters, E. F. und Franssen, F. M. (2016). **Body mass index and chronic airflow limitation in a worldwide population-based study**. *Chron Respir Dis* 13, 90-101, doi: 10.1177/1479972315626012.
- Vogelmeier, C. F., Criner, G. J., Martinez, F. J., Anzueto, A., Barnes, P. J., Bourbeau, J., Celli, B. R., Chen, R., Decramer, M., Fabbri, L. M., Frith, P., Halpin, D. M. G., López Varela, M. V., Nishimura, M., Roche, N., Rodriguez-Roisin, R., Sin, D. D., Singh, D., Stockley, R., Vestbo, J., Wedzicha, J. A. und Agustí, A. (2017). **Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary**. *Eur Respir J* 49, doi: 10.1183/13993003.00214-2017.
- Vogelmeier, C. F., Román-Rodríguez, M., Singh, D., Han, M. K., Rodríguez-Roisin, R. und Ferguson, G. T. (2020). **Goals of COPD treatment: Focus on symptoms and exacerbations**. *Respir Med* 166, 105938, doi: 10.1016/j.rmed.2020.105938.
- Weiß, C. (2019). **Basiswissen Medizinische Statistik**, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.
- Weltgesundheitsorganisation (2004). **International statistical classification of diseases and related health problems**. 10. rev., 2. ed., Geneva.
- Weltgesundheitsorganisation Regionalbüro für Europa. **Daten und Erkenntnisse. Datenbanken**. URL: <https://www.euro.who.int/de/data-and-evidence/databases> [Stand: 21.03.2021].
- Wilkinson, T. M. A., Donaldson, G. C., Hurst, J. R., Seemungal, T. A. R. und Wedzicha, J. A. (2004). **Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease**. *Am J Respir Crit Care Med* 169, 1298-1303, doi: 10.1164/rccm.200310-1443OC.
- World Health Organization und ebrary, Inc (2008). **World health statistics 2008**, World Health Organization, Geneva, Switzerland. URL: <http://site.ebrary.com/lib/academiccompletetitles/home.action>.
- Xu, X., Weiss, S. T., Rijcken, B. und Schouten, J. P. (1994). **Smoking, changes in smoking habits, and rate of decline in FEV1: new insight into gender differences**. *Eur Respir J* 7, 1056-1061.
- Yin, P., Jiang, C. Q., Cheng, K. K., Lam, T. H., Lam, K. H., Miller, Zhang, W. S., Thomas, G. N. und Adab, P. (2007). **Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study**. *The Lancet* 370, 751-757, doi: 10.1016/S0140-6736(07)61378-6.

7 Lebenslauf

Persönliche Daten

Felix Preiss
Kreuzerstr. 28/1
72160 Horb am Neckar
Geb. 09.08.1988 in Böblingen
felix.preiss@gmx.de
017638564786

Berufstätigkeit

04/17 - 12/20	Zahnarzt in Praxis „Tobias Hoffmann“ in Kronau
01/21 – 04/21	Verfassen von Promotion und Masterthesis
05/21	Zahnarzt in Klinik „Implaneum“ in Oberndorf am Neckar

Weiterbildung

12/19	Fortbildung „Grundlagen der Betriebswirtschaftslehre“
01/19	Fachkunderwerb digitale Volumetomografie
12/17	Zertifizierungskurs Lachgassedierung
11/17	Fortbildung „Der Weg zur individuellen Implantatversorgung“
09/17	Fortbildung „Digital oder Analog? Implantatprothetische Lösungen“
03/16	Fortbildung „Fürstlich Implantieren“
10/15	Fortbildung „Mannheimer Implantat-Akademie“
08/15	Fortbildung „FIT4CLINIC Oralchirurgie Modul I“

Ausbildung

09/99 - 06/08	Abitur (2,1), Albert-Einstein-Gymnasium, Böblingen
10/09 - 03/10	Studium Biowissenschaften, Universität Heidelberg
04/10 - 06/11	Vorbereitende Maßnahmen zum Studium Industriedesign an Hochschule Pforzheim
10/11	Beginn des Studiums der Zahnheilkunde, Universität Heidelberg
11/09/12	Naturwissenschaftliche Vorprüfung, Universität Heidelberg
08/04/14	Zahnärztliche Vorprüfung, Universität Heidelberg
19/12/16	Staatsexamen in Zahnmedizin mit Note „Sehr gut“, Universität Heidelberg
10/21	M. Sc. Parodontologie und Implantologie

Auslandserfahrung

10/08- 06/09 „Work and Travel“ in Australien

Sprachkenntnisse

Englisch Gute Kenntnisse für den Alltag und Beruf

8 Danksagung

Mein besonderer Dank geht an meine Doktormutter Frau Prof. Dr. Christel Weiß sowie meine Betreuerin Frau Dr. Svetlana Hetjens die mir diese Promotion gemeinsam ermöglicht haben. Ihre fachliche, kompetente, geduldige und unkomplizierte Betreuung hat maßgeblich zur Entwicklung und Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen und mich in allen Stadien der Arbeit immer wieder neu motiviert. Sie beide haben in Ihrer Aufgabe durch konstruktive Kritik, geduldigem Erklären statistischer Methoden, fachlichem Austausch mit anderen Promovierenden und wertvollen Tipps stets überzeugt.

Danken möchte ich meiner Familie und meinen Freunden für die persönliche Unterstützung, dem Mut machen und motivieren. Ein besonderer Dank geht an Frau Katharina Kehrlé, ohne sie wäre diese Arbeit wohl nicht zustande gekommen.