

DISS. ETH NO. 25408

**Patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)
travelling to altitude: physiological and clinical changes and their
prevention**

A thesis submitted to attain the degree of
DOCTOR OF SCIENCES of ETH ZURICH
(Dr. sc. ETH Zurich)

presented by

MICHAEL FURIAN

MSc HMS, ETH Zurich

born on 31.10.1987

citizen of Illnau-Effretikon

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. Christina M. Spengler, examiner

Prof. Dr. Konrad E. Bloch, co-examiner

Prof. Dr. Nicole Wenderoth, co-examiner

2018

1 Summary

Due to the reduced barometric pressure at altitude, humans have to cope with a lower inspired partial pressure of oxygen (PI_{O_2}), which induces several physiological responses to compensate the reduced PI_{O_2} and content of oxygen in the blood (hypoxemia). To improve arterial oxygenation, heart rate and minute ventilation increase within the first seconds to minutes at altitude. Dependent on the ascent rate and absolute altitude reached, hikers suffer not only from shortness of breath (dyspnea), but also from physical exercise intolerance, sleep-related breathing instabilities and acute mountain sickness (AMS), an altitude-related illness associated with headache, gastrointestinal symptoms, weakness and sleeping difficulties. To prevent AMS in healthy trekkers, acetazolamide, a carbonic anhydrase inhibitor that improves arterial oxygenation by increasing minute ventilation, is recommended in the first line. Alternatively, if acetazolamide is contraindicated, dexamethasone, a glucocorticoid, can be prescribed. Without treatment, worsening of AMS can lead to life-threatening situations, forcing trekkers to stop further ascents, take rescue medication such as acetazolamide, dexamethasone or supplemental oxygen, and force them to evacuate. As mountain tourism becomes more popular, millions of lowlanders travel to altitudes up to 4'000 meters above sea level (which will be abbreviated as "m" throughout this manuscript). Many patients with respiratory diseases such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are also expected to be among them. COPD is characterized by chronic airflow obstruction related to airway inflammation and remodeling, as well as parenchymal destruction of the lung. This condition causes dyspnea, impaired exercise performance, hypoxemia, elevated pulmonary artery pressure and other manifestations already at low altitude. Although COPD is highly prevalent and the 4th leading cause of death worldwide, the degree and susceptibility to altitude-induced physiological and clinical changes and their prevention in COPD patients are currently unknown and are therefore the focus of this doctoral thesis encompassing three consecutive randomized controlled trials.

In a first, randomized cross-over trial in 32 patients with moderate to severe COPD, the purpose was to assess exercise endurance and elucidate contributing physiological limitation factors at 2'590 m compared to 490 m. Patients cycled at both altitudes in semi-recumbent position at 60 % of their maximum work capacity at 490 m until exhaustion. Altitude allocation sequence was randomized. At 2'590 m, patients had a 54 % reduction in exercise endurance associated with systemic and cerebral hypoxemia, exaggerated perception of dyspnea and worse pulmonary gas exchange compared to 490 m.

In a second study, a randomized, placebo-controlled, double-blind parallel trial in 118 patients with mild to moderate COPD, we assessed the efficacy of preventive dexamethasone intake on the incidence of altitude-related adverse health effects (ARAHE) during a 2-day stay at 3'100 m. Patients were randomized to either 2 x 4 mg dexamethasone daily or placebo starting 24 hours before ascending by minibus within 3 – 5 hours from 760 m to 3'100 m. ARAHE, a combined primary outcome, was defined as experiencing AMS or any other adverse health condition forcing the patient to receive medication, supplemental oxygen therapy or to relocate to lower altitude. In the placebo group, 24 % of all patients experienced an ARAHE, whereas in the dexamethasone group a similar incidence of 22 % was observed. Despite better arterial oxygenation, no effect in prevention of ARAHE with dexamethasone was observed. However, dexamethasone induced hyperglycemia, a common side effect of glucocorticoids, in 16 of 60 (28 %) patients assigned to dexamethasone.

The third study of this thesis was incorporated in the trial examining the effect of dexamethasone on the incidence of ARAHE. The same design and participants as in the second study were used with the purpose to assess the effect of preventive dexamethasone treatment on the nocturnal arterial oxygenation and breathing pattern at 3'100 m compared to placebo. During the two nights at 3'100 m, patients in the placebo group suffered from hypoxemia, breathing instability including periodic breathing pauses (apneas) and reported poor sleep quality. In the mornings, patients had higher heart rate and systemic blood pressure at 3'100 m compared to 760 m. Dexamethasone improved the nocturnal arterial oxygenation and breathing stability by reducing the number of apneas. Furthermore, dexamethasone reduced the heart rate and the systemic blood pressure in the morning and patients rated their sleep quality significantly higher compared to placebo.

In conclusion, this thesis quantified for the first time the degree of impairment in exercise endurance, the incidence of ARAHE, the nocturnal hypoxemia and the amount of periodic breathing that lowlanders with COPD experience during the first 2 nights at high altitude. The studies have further revealed that the altitude-induced nocturnal hypoxemia and breathing instability can be partly mitigated by preventive dexamethasone. Despite the exacerbation of hypoxemia at altitude, patients with COPD had an only moderate incidence of ARAHE and tolerated the altitude generally well. Dexamethasone, a medication used in healthy trekkers to prevent AMS, did not reduce the incidence of ARAHE in COPD patients but induced hyperglycemia, suggesting that this drug is not suitable to prevent ARAHE in patients with COPD.

2 Zusammenfassung

Der reduzierte Barometerdruck in den Bergen und der dadurch reduzierte inspiratorische Sauerstoffpartialdruck verringert den Sauerstoffgehalt im Blut (Hypoxämie) und dies führt zu verschiedenen physiologischen Adaptationsmechanismen: Um den Sauerstoffgehalt im Blut zu erhöhen werden die Herzfrequenz und die Ventilation innerhalb von Sekunden bis wenigen Minuten gesteigert. Abhängig von der Aufstiegs geschwindigkeit, der erreichten Höhe und der individuellen Höhentoleranz können Berggänger unter Atemnot, körperlicher Leistungsintoleranz, nächtlichen Störungen der Atmung und an akuter Bergkrankheit (AMS) leiden. Zur Prävention von AMS wird in der Regel die Einnahme von Acetazolamid, einem Carboanhydrase Hemmer welcher die Ventilation stimuliert, empfohlen. Bei Unverträglichkeit gegenüber Acetazolamid kann Dexamethason, ein Glukokortikoid, eingesetzt werden. Die Verschlimmerung der AMS Symptome kann den weiteren Aufstieg verhindern und sogar zu lebensgefährlichen Situationen wie Hirn- oder Lungenödem führen, welche eine sofortige Behandlung, sowie eine Evakuierung erfordern. Der Bergtourismus erfährt einen starken Aufschwung. Millionen von Tiefländern reisen jährlich in Bergregionen bis oder gar über 4'000 m Höhe. Darunter sind auch viele Personen mit chronischen Lungenkrankheiten, wie z.B. chronisch obstruktiver Lungenkrankheit (COPD), die bereits im Tiefland zur Hypoxämie führen kann und sich in der Höhe noch verschlimmert. Patienten mit COPD leiden an einer chronischen Entzündung mit Verengung der Atemwege sowie Umbau und Zerstörung des Lungenparenchyms. Dies führt zu Atemnot, Belastungsintoleranz, Hypoxämie, erhöhtem Lungenarteriendruck und weiteren Manifestationen. Obwohl die COPD sehr häufig ist und die World Health Organisation COPD als die 4. häufigste Todesursache weltweit eingestuft hat, sind die physiologischen und klinischen Auswirkungen der Höhe auf Patienten mit COPD noch nicht genau bekannt. Das Ausmass von Höhen-assoziierten physiologischen und klinischen Veränderungen und Massnahmen zur Vermeidung schädlicher Auswirkungen eines Höhenaufenthalts bei COPD Patienten wurden bisher nicht wissenschaftlich untersucht. Aus diesem Grund werden die damit verbundenen Fragen in dieser Doktorarbeit untersucht.

In einer ersten randomisierten cross-over Studie bei 32 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD, wurde die körperliche Leistungsfähigkeit zwischen 2'590 m und 490 m verglichen. Die Patienten fuhren, auf beiden Höhen, auf einem Halb-Liegefahrrad mit 60 % ihrer maximal körperlichen Leistung von 490 m, bis zur Erschöpfung. Die Reihenfolge der Höhenaufenthalte wurde randomisiert. Die Ergebnisse zeigten, dass die körperliche Ausdauer der Patienten auf

2'590 m auf rund die Hälfte derjenigen auf 490 m reduziert war. Dies war auf eine systemische und zerebrale Hypoxämie aufgrund des schlechteren Gasaustausch in der Lunge und ausgeprägter Atemnot zurückzuführen.

In einer zweiten randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelt-verblindeten parallel-Gruppen Studie bei 118 Patienten mit leichter bis mittelschwerer COPD wurde die Wirksamkeit von Dexamethason zur Prävention von Höhen-assoziierten schädlichen Gesundheitseffekten (altitude related adverse health effects, ARAHE) bei einem 2-tägigem Höhengenaufenthalt auf 3'100 m geprüft. Die Patienten wurden zu 2 x 4 mg Dexamethason täglich oder Placebo randomisiert. Die Einnahme begann 24 Stunden vor der 3 – 5 stündigen Fahrt auf 3'100 m. ARAHE war definiert als kombinierter Endpunkt, zusammengesetzt aus AMS und / oder anderen Zuständen, welche eine Sauerstoff- oder Medikamententherapie, oder sogar die Evakuierung des Patienten erforderte. Auf 3'100 m erfüllten 24 % der Patienten in der Placebo und 22 % in der Dexamethason Gruppe die Kriterien eines ARAHE. Die Einnahme von Dexamethason hatte keine Wirksamkeit zur Verhinderung von ARAHE, hingegen verursachte Dexamethason bei 16 der 60 (28 %) Patienten mit Dexamethason eine Hyperglykämie als Nebenwirkung.

Die dritte Untersuchung dieser Doktorarbeit wurde im Rahmen der zweiten randomisierten Studie durchgeführt und verwendete somit das gleiche Studiendesign und die gleichen Patienten, jedoch war die Fragestellung hier, ob Dexamethason die nächtliche Sauerstoffsättigung und die Störung des Atemmusters auf 3'100 m verbessern kann. Während den 2 Nächten auf 3'100 m, litten Patienten in der Placebo Gruppe an ausgeprägter nächtlicher Hypoxämie, periodischer Atmung und verringerter Schlafqualität. Die Herzfrequenz und der Blutdruck waren am folgenden Morgen gegenüber 760 m erhöht. Dexamethason, verglichen zu Placebo, erhöhte die arterielle Sauerstoffsättigung, stabilisierte die Atmung, reduzierte die Herzfrequenz und den Blutdruck, und die Patienten empfanden eine bessere Schlafqualität.

Die Resultate dieser Doktorarbeit zeigen erstmals die quantitative Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit, die ARAHE Inzidenz, das Ausmass der nächtlichen Hypoxämie und der dadurch bedingten periodischen Atmung von Patienten mit COPD bei einem 2-tägigem Höhengenaufenthalt. Die Auswirkungen des Höhengenaufenthaltes auf die nächtliche Oxygenierung und das Atemmuster können durch eine prophylaktische Einnahme von Dexamethason gemildert oder sogar verhindert werden. Hingegen wurde die insgesamt eher geringe Inzidenz von ARAHE von 24 % auf 3'100 m durch eine prophylaktische Dexamethason Behandlung nicht weiter reduziert, zudem begünstigte Dexamethason das Auftreten von Hyperglykämie.