



Mortalitätsrisiko bei COPD

Faktoren und Gegenmaßnahmen

Priv.-Doz. Dr. med. Christian Geßner

Interessenkonflikte

- Berlin-Chemie
- AstraZeneca
- MSD
- Bristol-Myers-Squibb
- Chiesi
- Boehringer Ingelheim
- Teva
- Roche
- GSK
- Novartis
- Sanofi



Patient unter LAMA/LABA

- Begleiterkrankung: arterieller Hypertonus

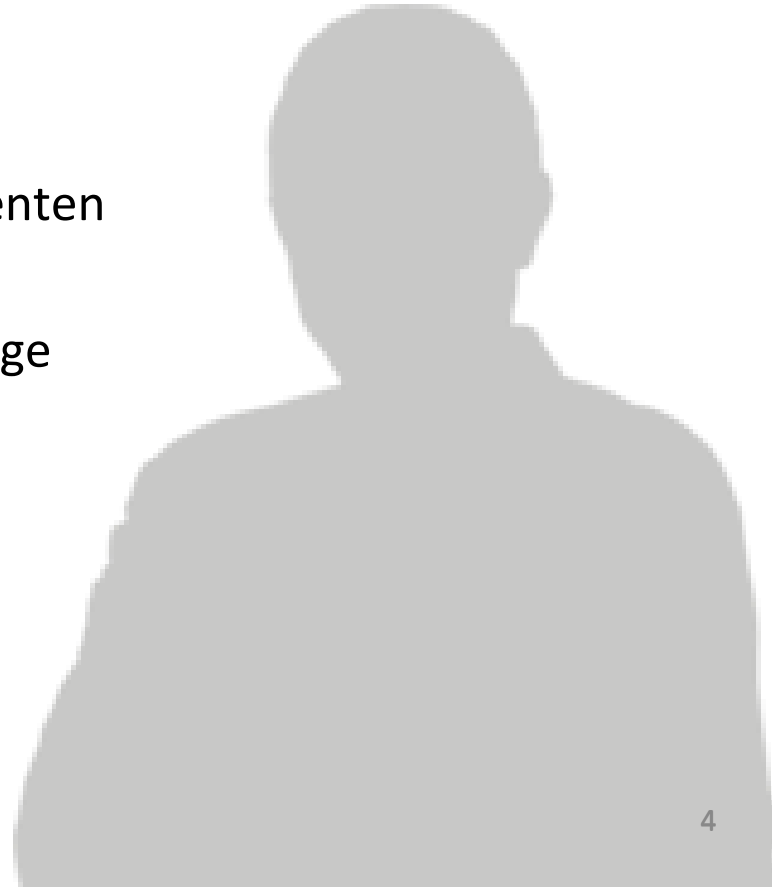
Symptome:

- Belastungsdyspnoe,
 - kann Treppen kaum hoch steigen und hat bei hohen Temperaturen Luftnot
- Produktiver Husten (vor allem morgens)
- Hatte 2 Exazerbationen in den letzten 12 Monaten (ambulant mit Prednisolonstoß)
- Differentialblutbild: erhöhte eosinophile Granulozyten $> 300/\mu\text{l}$





- Welche **Faktoren** müssen bei diesem Patienten berücksichtigt werden?
- Welche **Maßnahmen** müssen für die richtige Versorgung getroffen werden?
- Wie arbeite ich **präventiv** gegen weitere Exazerbationen?



Exazerbationen - Einteilung nach NVL¹

Patient führt eine Behandlung mit Bedarfsmedikation durch, ohne zum Arzt zu gehen.



Leichte
Exazerbationen

Schwere
Exazerbationen



stationäre Behandlung erforderlich bei zunehmender Atemnot und Verschlechterung des Allgemeinzustandes des Patienten

Verschreibung zusätzlicher Medikamente durch den Arzt, z. B. Kortison oder Antibiotikum.



Mittelschwere
Exazerbationen

Sehr schwere
Exazerbationen

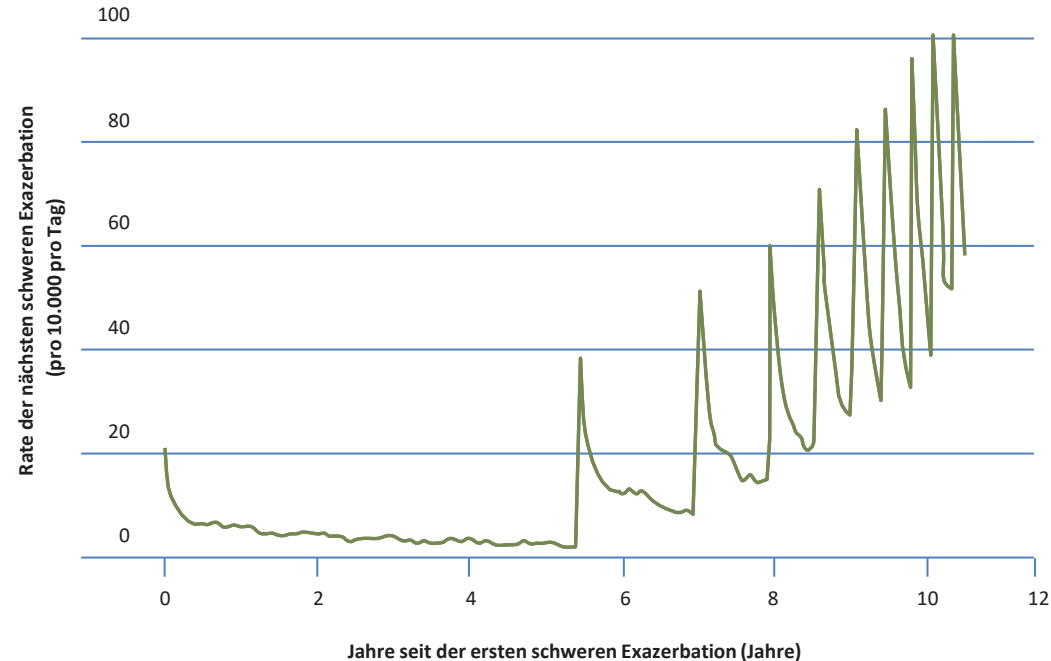


Behandlung erfolgt stationär auf einer Intensivstation, bei starker Atemnot und anhaltendem Sauerstoffmangel im Blut.²

COPD-Exazerbationen - Abstände verkürzen sich

Suissa et al. zu Exazerbationen

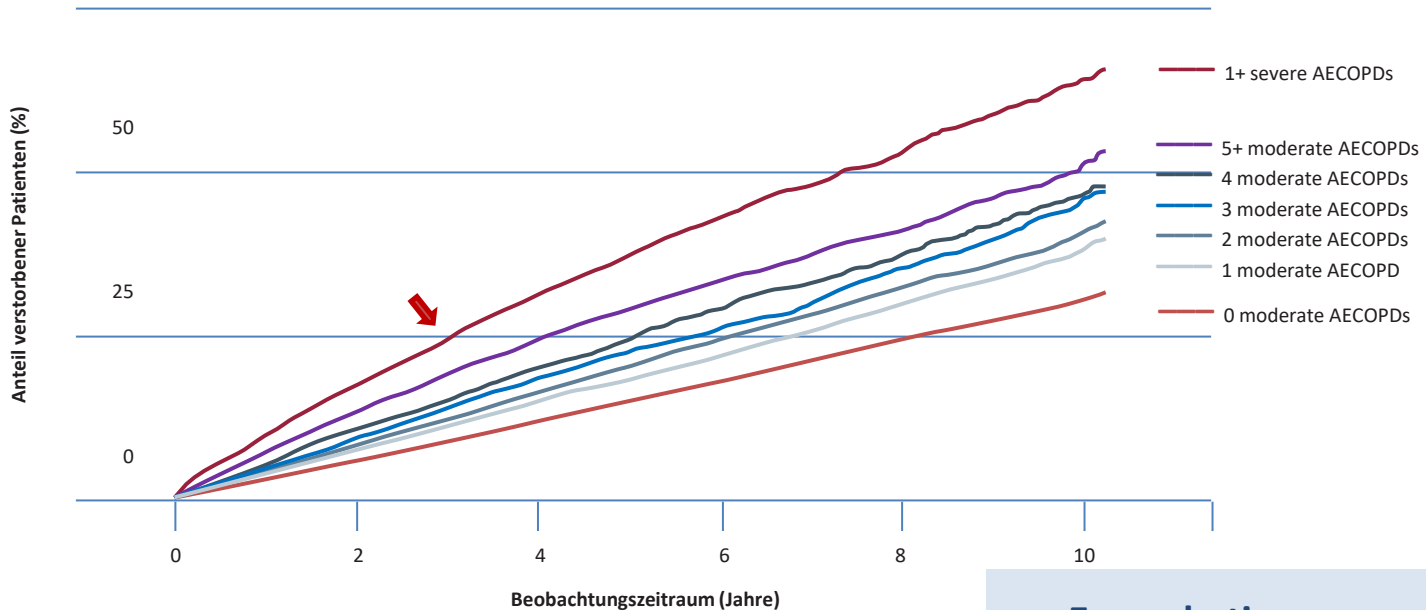
- Kohorte von 73.106 COPD-Patienten nach der ersten Krankenhausentlassung wegen einer COPD-Exazerbation
- Eine schwere Exazerbation steigerte das Risiko für eine erneute schwere Exazerbation
- Die Zeitabstände zwischen den schweren Exazerbationen wurden immer kürzer



COPD-Exazerbationen und Mortalität korrelieren

Jede COPD-Exazerbation – auch jede moderate – erhöhte das Sterberisiko

Nach ≥ 1 schweren Exazerbation (1+) verstarben 25 % der COPD-Patienten nach ca. 3 Jahren.



**Exazerbationen vermeiden
bedeutet Mortalität reduzieren!**

AECOPD = akute Exazerbation einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung

Es handelt sich um Real-World Daten einer offenen Kohortenstudie aus dem UK Clinical Practice Research Datalink im Zeitraum von Januar 2004 bis März 2015. Ausgewertet wurde das Auftreten akuter COPD-Exazerbationen bei 99.574 COPD-Patienten in Großbritannien in einem Beobachtungszeitraum von bis zu 10 Jahren (Durchschnitt 4,9 Jahre)

Abb. mod. nach Rothnie K et al. Am J Respir Crit Care Med 2018; 198 (4):464–471.

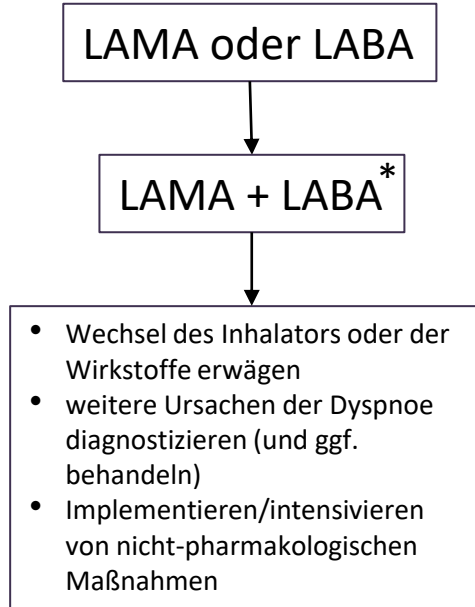


Behandlung exazerbierender Patienten

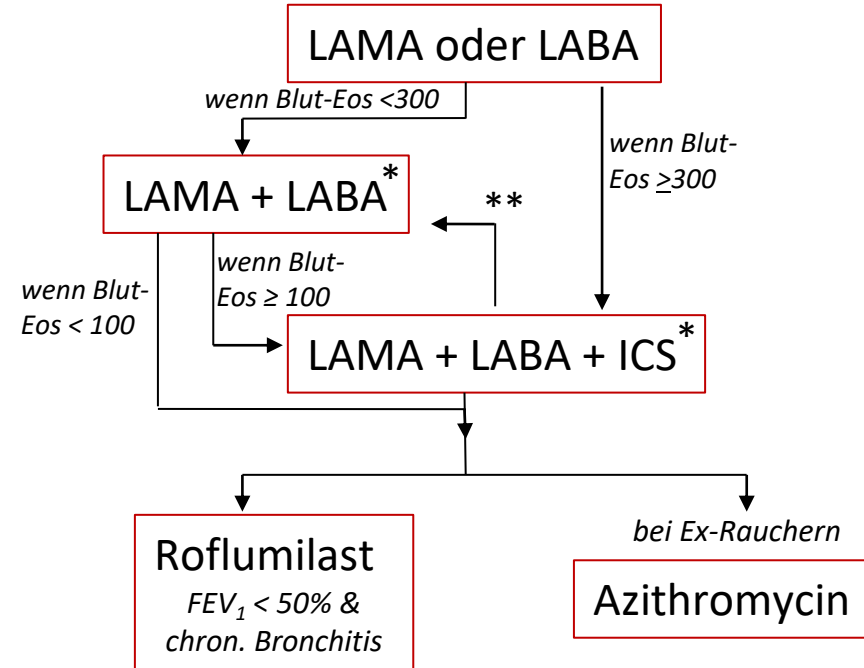
Was sagen die Leitlinien?

Einordnung in den Leitlinien: GOLD 2023¹

bei Luftnot



Therapieanpassung[#]: bei Exazerbationen



Die Empfehlungen in GOLD können von den Zulassungen der einzelnen Arzneimittel abweichen, sodass vor einer Verordnung die jeweiligen Fachinformationen zu berücksichtigen sind.

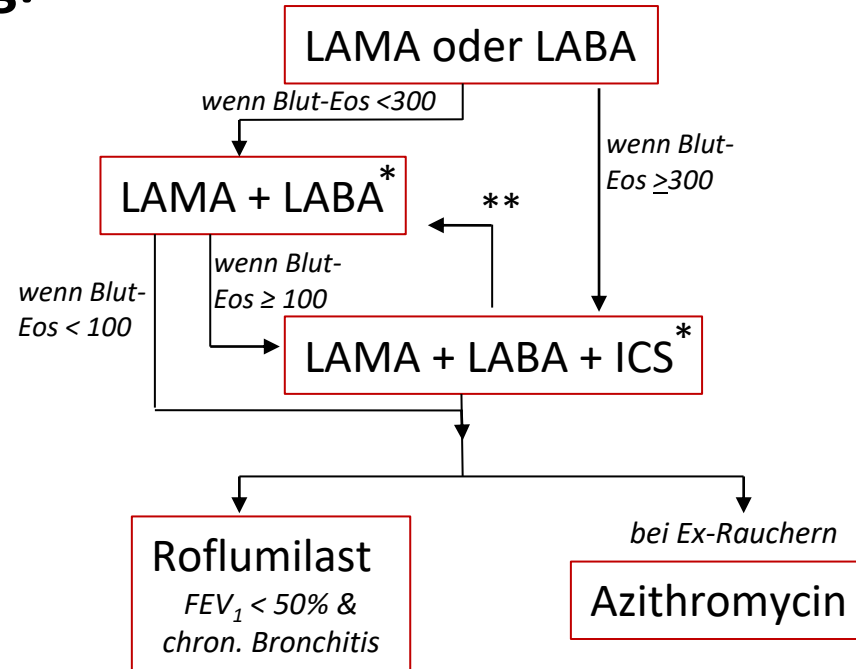
Eos = eosinophile Granulozyten (Zellen pro μl), # Exazerbationen-Pfad befolgen, wenn beide Symptome vorliegen

* Therapie mit einem einzigen Inhalationsgerät kann im Vergleich zu einer Therapie mit mehreren Inhalationsgeräten einfacher und effektiver sein.

** ICS- De-Eskalation erwägen bei Pneumonie oder anderen relevanten Nebenwirkungen. Im Fall von ≥ 300 Eosinophilen Zellen/ μl ist die De-Eskalation mit einer größeren Wahrscheinlichkeit assoziiert, Exazerbationen zu erleiden.

Abb. mod. nach 1 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Update 2023

Therapieanpassung: bei Exazerbationen



Die Empfehlungen in GOLD können von den Zulassungen der einzelnen Arzneimittel abweichen, sodass vor einer Verordnung die jeweiligen Fachinformationen zu berücksichtigen sind.

Eos = eosinophile Granulozyten (Zellen pro μl), # Exazerbationen-Pfad befolgen, wenn beide Symptome vorliegen

* Therapie mit einem einzigen Inhalationsgerät kann im Vergleich zu einer Therapie mit mehreren Inhalationsgeräten einfacher und effektiver sein.

** ICS- De-Eskalation erwägen bei Pneumonie oder anderen relevanten Nebenwirkungen. Im Fall von ≥ 300 Eosinophilen Zellen/ μl ist die De-Eskalation mit einer größeren Wahrscheinlichkeit assoziiert, Exazerbationen zu erleiden.

Abb. mod. nach 1 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Update 2023



Exazerbationen und Mortalität reduzieren – geht das?

Studien zum Einfluss medikamentöser Therapie
auf das Mortalitätsrisiko bei COPD

COPD

Vor allem:

- Rauchen
- Toxische Partikel und Gase
- PaCO₂ erhöht, Lungenhochdruck

COPD-Mortalität

Vor allem:

- Höheres Alter
- Gewichtsverlust/niedriger BMI
- Komorbiditäten (z.B. Lungenkrebs und kardiovaskuläre Komorbidität)
- Vormalige Hospitalisierung aufgrund COPD-Exazerbation
- Schlechte Lebensqualität

- Vor der IMPACT¹-Studie konnte keine pharmakologische Therapie eine Reduktion des Mortalitätsrisikos* bei COPD-Patienten in prospektiven klinischen Studien zeigen.
- Mehrere Studien gaben Hinweise, dass eine ICS-haltige Therapie das Mortalitätsrisiko bei COPD-Patienten senken könnte. ^{2,3,4,5}

Bietet eine ICS-haltige Triple-Therapie bei symptomatischen COPD-Patienten einen Überlebensvorteil?


ICS = inhalative Kortikosteroide

* all-cause Mortality = Gesamtsterblichkeit

¹ Lipson DA et al., NEJM 2018; 378: 1671-80; IMPACT-Studie: random., doppelbl. Phase III Studie, primärer Endpunkt: jährl. Rate moderater/ schwerer Exazerbationen zw. FF/UMEC/VI vs. FF/VI 92/22 µg und vs. UMEC/VI signifikant reduziert.

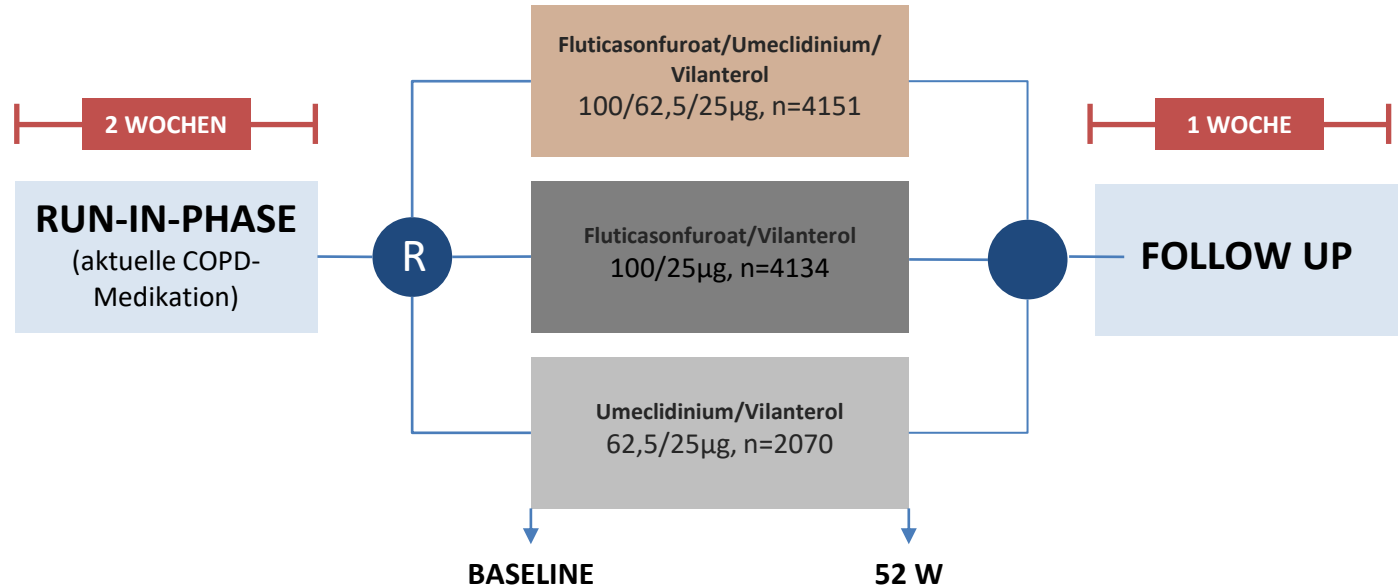
² Calverley PM et al. N Engl J Med. 2007;356(8):775-89; ³ Vestbo J et al. Lancet. 2016;387(10030):1817-26; ⁴ Wedzicha J et al. Am J Respir Crit Care Med. 2008;177(1):19-26; ⁵ Rabe KF et al. N Engl J Med. 2020;383(1):35-48,

IMPACT-Studie – Studiendesign


10.355
COPD-Patienten


52 Wochen


Gleicher Inhalator



FF = Fluticason-Furoat, UMEC = Umeclidinium, VI = Vilanterol

Abb. mod. nach Lipson DA et al. N Engl J Med. 2018; 378:1671-1680; IMPACT-Studie: random., doppelbl. Phase III Studie, primärer Endpunkt: jährl. Rate moderater/ schwerer Exazerbationen zw. FF/UMEC/VI vs. FF/VI 92/22 µg und vs. UMEC/VI signifikant reduziert.

EINSCHLUSSKRITERIEN¹

COPD-Patienten ≥ 40 Jahre und CAT ≥ 10



FEV₁ $< 50\%$ + ≥ 1 moderate oder schwere Exazerbation im vergangenen Jahr



FEV₁ $\geq 50 - < 80\%$ + ≥ 2 moderate oder ≥ 1 schwere Exazerbation(en) im vergangenen Jahr

AUSSCHLUSSKRITERIEN²

u. a.

- aktuelle Asthma-Symptomatik (Asthma-Historie erlaubt)
- alpha-1-Antitrypsinmangel
- andere Lungenerkrankungen

Erhöhte Blut-Eosinophile waren kein Einschlusskriterium

IMPACT-Studie – Studiendesign



Co-PRIMÄRE ENDPUNKTE

- Jährliche Rate moderater/schwerer Exazerbationen



FF/UMEC/VI vs. FF/VI

FF/UMEC/VI vs. UMEC/VI

Kein sekundärer aber vordefinierter weiterer Endpunkt



SEKUNDÄRE ENDPUNKTE (u. a.)

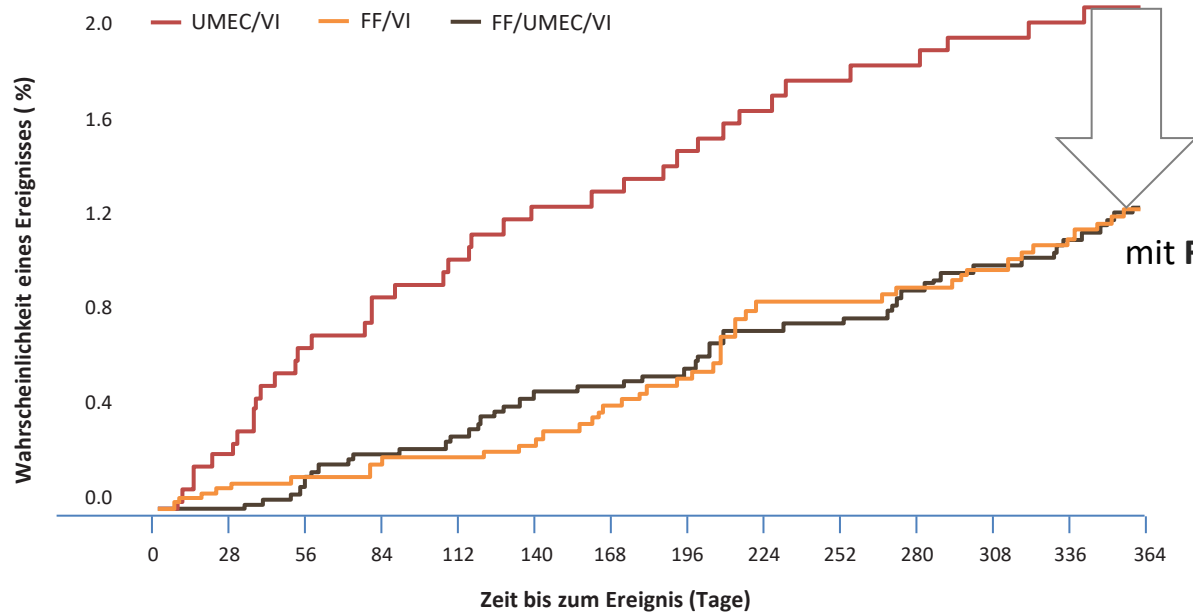
- trough FEV₁ vs. Baseline in Woche 52
- SGRQ vs. Baseline in Woche 52
- Zeit bis zur ersten moderaten/schweren Exazerbation



- Rate moderater oder schwerer Exazerbationen bei Patienten mit einer Eosinophilenzahl ≥ 150 Zellen/ μ l (Subgruppenanalyse)



- Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (On-/Off-Treatment)**



relative Reduktion
der Mortalitätsrate um

42,1 %

mit Fluticasonfuroat/Umeclidinium/
Vilanterol

vs. Umeclidinium/Vilanterol

HR (Hazard Ratio): 0.58
(95 % KI: 0.38- 0.88), **p=0.011**

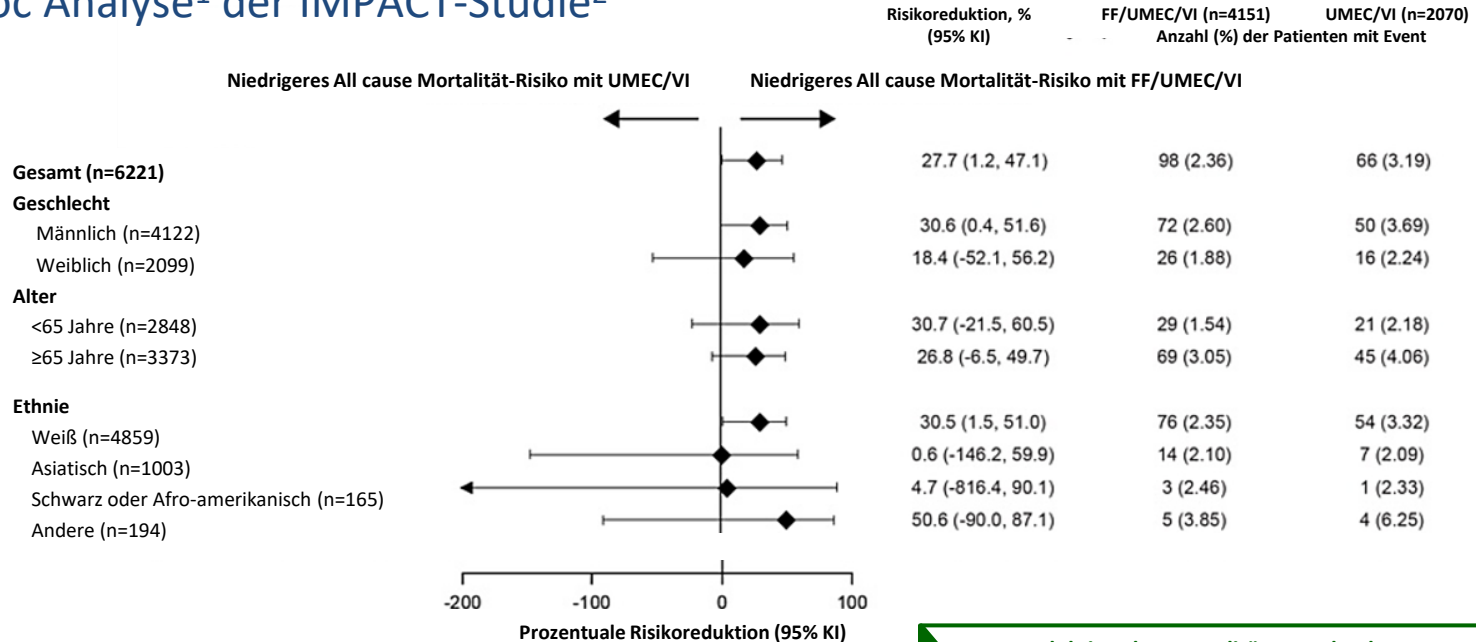
FF = Fluticason-Furoat, UMEC = Umeclidinium, VI = Vilanterol, KI = Konfidenzintervall

Die vorgelegten Daten beziehen sich auf die ITT-Population. Die Gesamtmortalität unter Behandlung war kein primärer, aber ein vorab festgelegter weiterer Endpunkt der IMPACT-Studie.

Todesfälle jeglicher Ursache während des Behandlungszeitraumes (52 Wochen) + 7 Tage wurden ausgewertet. (On-Treatment Daten)

Lipson DA et al. N Engl J Med 2018;378:1671–1680. IMPACT-Studie: 52-wöch. random., doppelbl. Phase III Studie, 10.355 COPD-Patienten. Primärer Endpunkt: jährl. Rate moderater/ schwerer Exazerbationen zw. FF/UMEC/VI vs. FF/VI 92/22 µg und vs. UMEC/VI signifikant reduziert. Erweiterte Auswertung der Mortalitätsdaten der IMPACT-Studie: Lipson DA et al.; Am J Respir Crit Care Med 2020; 201: 1508-16. FF/UMEC/VI (n = 4.151) vs. UMEC/VI (n = 2.070) vs. FF/VI (n = 4.134). Relative Reduktion der Mortalitätsrate; HR: 0,58 (95 %-KI 0,38, 0,88), p = 0,011 vs. UMEC/VI. HR: 0,95 (95 %-KI 0,64, 1,40), p = 0,780 vs. FF/VI. Die vorgelegten Daten beziehen sich auf die ITT-Population. Die Gesamtmortalität unter Behandlung war kein primärer, aber ein vorab festgelegter weiterer Endpunkt der IMPACT-Studie. Todesfälle jeglicher Ursache während des Behandlungszeitraumes (52 Wochen) + 7 Tage wurden ausgewertet (on-treatment Daten).

Post-hoc Analyse¹ der IMPACT-Studie²



Reduktion der Mortalitätsrate durch Fluticasonfuroat/Umeclidinium/Vilanterol vs. Umeclidinium/Vilanterol war über die untersuchten Subgruppen hinweg konsistent

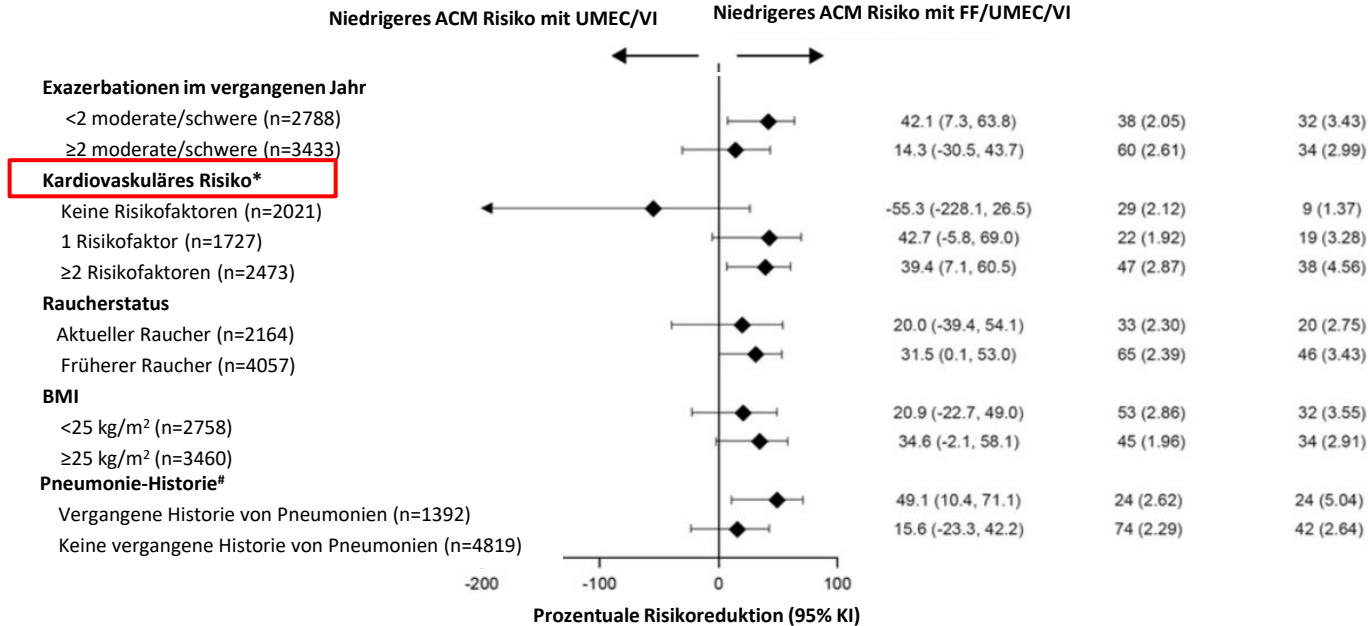
FF = Fluticason-Furoat, UMEC = Umeclidinium, VI = Vilanterol, KI = Konfidenzintervall, ACM = All cause mortality (Tod jeglicher Ursache) Die vorgelegten Daten beziehen sich auf die ITT-Population. Die Gesamtmortalität unter Behandlung war kein primärer, aber ein vorab festgelegter weiterer Endpunkt der IMPACT-Studie.

Todesfälle jeglicher Ursache während des Behandlungszeitraumes (52 Wochen) + 7 Tage wurden ausgewertet. (On-Treatment Daten)

Auszug aus **Abb. 1 mod. nach** Mammen MJ et al ATS 2021 A224, Post-hoc Analyse der IMPACT Studie; 2 Lipson DA et al. N Engl J Med. 2018; 378:1671-1680. IMPACT-Studie: random., doppelbl. Phase III Studie, primärer Endpunkt: jährl. Rate moderater/ schwerer Exazerbationen zw. FF/UMEC/VI vs. FF/VI 92/22 µg und vs. UMEC/VI signifikant reduziert.

Post-hoc Analyse¹ der IMPACT-Studie²

Risikoreduktion, % (95% KI) FF/UMEC/VI (n=4151) UMEC/VI (n=2070)
Anzahl (%) der Patienten mit Event



Reduktion der Mortalitätsrate war über die untersuchten Subgruppen hinweg konsistent

*Kardiovaskuläre Risikofaktoren beinhalten: Angina Pectoris; Koronare Herzkrankheit; Mykarditis; Arrhythmie; kongestive Herzinsuffizienz; Hypertonie; Schlaganfall; Erkrankungen der Arteria femoralis oder der Arteria carotis; Diabetes mellitus; Hypercholesterinämie

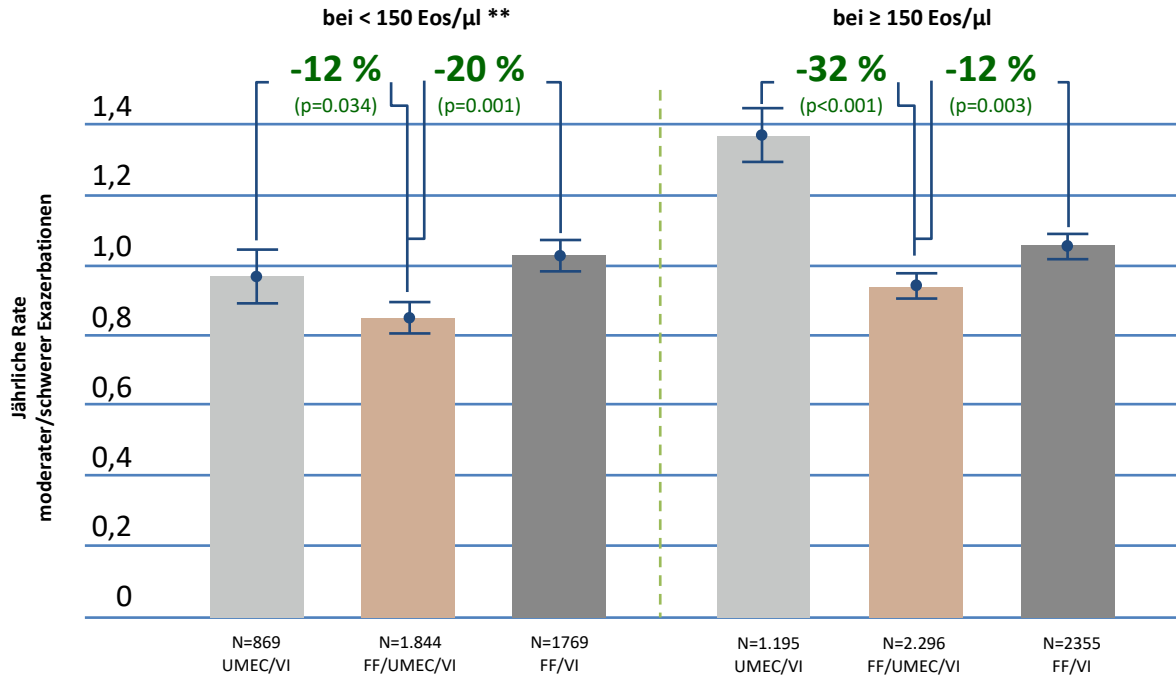
[#] jegliche Historie mit Pneumonien

FF = Fluticason-Furoat, UMEC = Umeclidinium, VI = Vilanterol, KI = Konfidenzintervall, ACM = All cause mortality (Tod jeglicher Ursache)

Die vorgelegten Daten beziehen sich auf die ITT-Population. Die Gesamtmortalität unter Behandlung war kein primärer, aber ein vorab festgelegter weiterer Endpunkt der IMPACT-Studie.

Todesfälle jeglicher Ursache während des Behandlungszeitraumes (52 Wochen) + 7 Tage wurden ausgewertet. (On-Treatment Daten)

Auszug aus **Abb. 1 mod. nach** Mammen MJ et al ATS 2021 A224, Post-hoc Analyse der IMPACT Studie; **2** Lipson DA et al. N Engl J Med. 2018; 378:1671-1680. IMPACT-Studie: random., doppelbl. Phase III Studie, primärer Endpunkt: jährl. Rate moderater/ schwerer Exazerbationen zw. FF/UMEC/VI vs. FF/VI 92/22 µg und vs. UMEC/VI signifikant reduziert.



Geringere Exazerbationsrate mit FF/UMEC/VI bei höherer Zahl eosinophiler Granulozyten vs. UMEC/VI (LAMA/LABA)

Subgruppenanalyse für den weiteren Endpunkt Gesamtmortalität statistisch nicht auswertbar aufgrund geringer Sterberate

FF = Fluticason-Furoat, UMEC = Umeclidinium, VI = Vilanterol, Eos = eosinophile Granulozyten (Zellen pro μl), KI = Konfidenzintervall, LAMA = langwirksamer Muscarinrezeptor-Antagonist,

LABA = langwirksames Beta₂-Sympathomimetikum

* Hierbei handelt es sich um eine Subgruppen-Analyse.

** Hierbei handelt es sich um einen nicht vorab definierten Sek. Endpunkt.

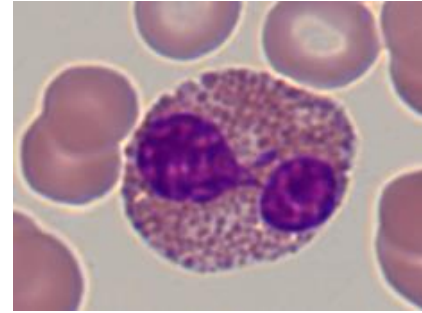
Abb. mod. nach Lipson DA et al. N Engl J Med. 2018; 378:1671-1680. IMPACT-Studie: random., doppelbl. Phase III Studie, primärer Endpunkt: jährl. Rate moderater/ schwerer Exazerbationen zw. FF/UMEC/VI vs. FF/VI 92/22 μg und vs. UMEC/VI signifikant reduziert.

EOSINOPHILE & COPD

- COPD ist eine chronisch entzündliche Erkrankung, an der u. a. neutrophile und eosinophile Granulozyten beteiligt sind
- $\frac{1}{3}$ der COPD-Patienten weisen Sputum-Eosinophilie auf
- gute Korrelation von Eosinophilen im Sputum, Blut und Lungengewebe

- COPD-Patienten mit erhöhten Eosinophilen haben:
 - Erhöhtes Exazerbationsrisiko
 - stärkerer FEV₁-Abfall
 - besseres Ansprechen auf ICS
 - geringere Pneumonierate

- Patienten sind gefährdeter, aber auch besser zu behandeln
- Eosinophile Granulozyten können zur Therapieentscheidung herangezogen werden



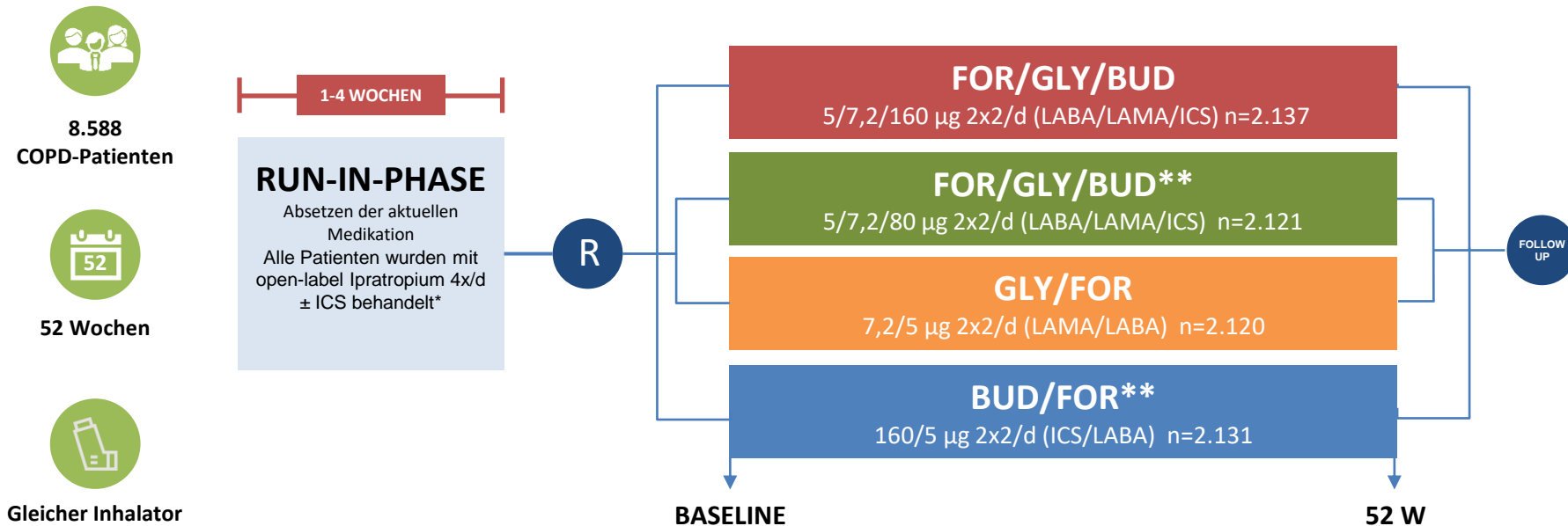


Die Mortalitätsdaten der IMPACT-Studie wurden erstmalig 2020 in die GOLD-Empfehlung aufgenommen und 2021 durch ETHOS ergänzt!

Kürzlich hat die Evidenz aus zwei großen randomisierten klinischen Studien ergeben, IMPACT und ETHOS, dass Dreifachfixkombinationen (LABA+LAMA+ICS) die Mortalität jeglicher Ursache reduzieren, verglichen mit langwirksamer dualer bronchodilatatorischer Therapie.

ETHOS-Studie – Studiendesign

Multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase-III-Parallelgruppenstudie¹



BUD = Budesonid, d = täglich, FOR = Formoterolfumarat-Dihydrat, GLY = Glycopyrronium, ICS = Inhalatives Kortikosteroid, LAMA = langwirksamer Muscarinrezeptor-Antagonist,

LABA = langwirksames Beta₂-Sympathomimetikum

* Patienten erhielten planmäßige Behandlung mit Ipratropium und Albuterol während des Screeningzeitraums. Ipratropium und ICS wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung abgesetzt.

** in Deutschland nicht zugelassen

Abb. mod. nach 1 Rabe KF et al. N Engl J Med. 2020;383(1):35-48 und Supplement. ETHOS Studie: multizentrische, random., doppelbl. Phase III Studie, primärer Endpunkt: jährl. Rate moderater/ schwerer Exazerbationen zw. FOR/GLY/BUD 5/7,2/160 µ und 5/7,2/80 µg vs. GLY/FOR 7,2/5 µg und vs. BUD/FOR 160/5 signifikant reduziert.

EINSCHLUSSKRITERIEN¹

- COPD-Patienten 40-80 Jahre und CAT ≥ 10
- FEV₁/FVC (post Bronchodilatation) $< 0,7$
- FEV₁ (post Bronchodilatation) 25-65 %
- min. 2 inhalative Erhaltungstherapien zum Zeitpunkt des Screenings
- 10 Pack-years



FEV₁ $< 50 \%$ + ≥ 1 moderate oder schwere Exazerbation im vergangenen Jahr

oder

FEV₁ $\geq 50 \%$ + ≥ 2 moderate bzw. ≥ 1 schwere Exazerbation(en) im vergangenen Jahr

AUSSCHLUSSKRITERIEN¹

aktuelle Asthma-Diagnose
Diagnose Asthma vor 5-10 Jahren

Erhöhte Blut-Eosinophile waren kein Einschlusskriterium

ETHOS-Studie – Studiendesign



Co-PRIMÄRE ENDPUNKTE

- Jährliche Rate moderater/schwerer Exazerbationen



FOR/GLY/BUD* vs. GLY/FOR
FOR/GLY/BUD* vs. BUD/FOR

**Sekundärer
Endpunkt**



WEITERE SEKUNDÄRE ENDPUNKTE (u. a.)

- SGRQ vs. Baseline in Woche 24



- Zeit bis zur ersten moderaten/schweren Exazerbation



- Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache (On-/Off-Treatment)



- Rate schwerer Exazerbationen

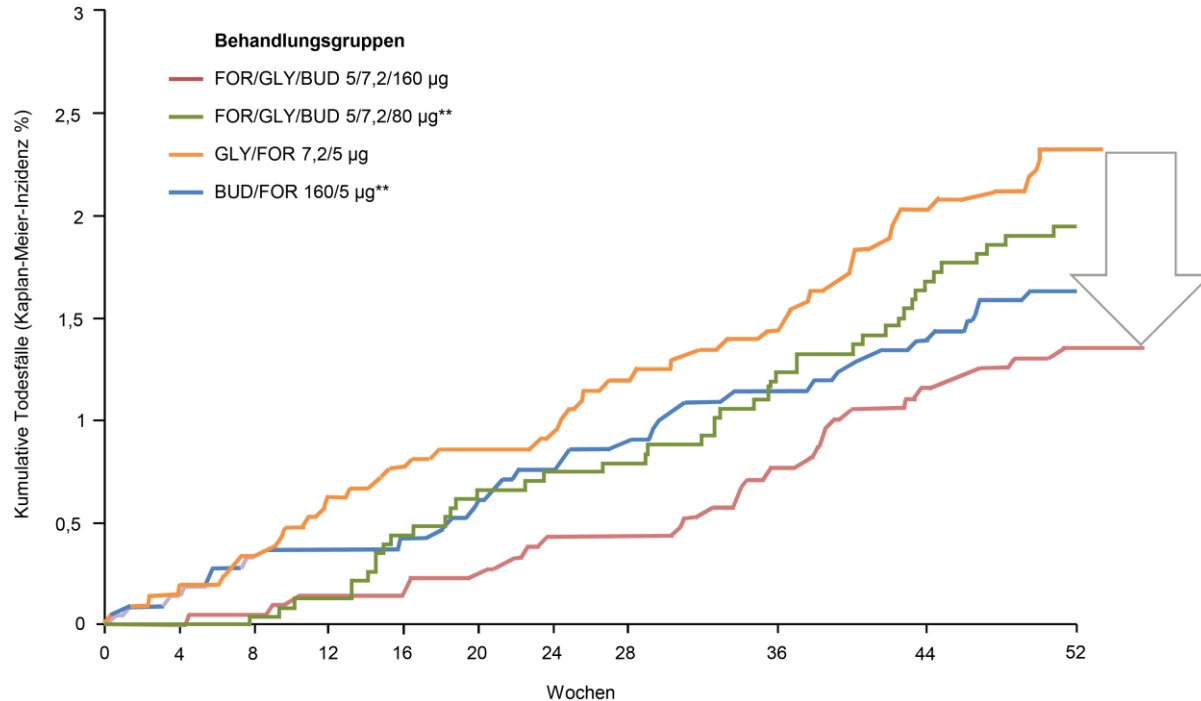


BUD = Budesonid, FOR = Formoterolfumarat-Dihydrat, GLY = Glycopyrronium, SGRQ = St. George's Respiratory Questionnaire,

* beide ICS-Wirkstärken

Rabe KF et al. N Engl J Med. 2020;383(1):35-48 und Supplement. ETHOS Studie: multizentrische, random., doppelbl. Phase III Studie, primärer Endpunkt: jährl. Rate moderater/ schwerer Exazerbationen zw. FOR/GLY/BUD 5/7,2/160 µ und 5/7,2/80 µg vs. GLY/FOR 7,2/5 µg und vs. BUD/FOR 160/5 signifikant reduziert.

ETHOS Weiterer Endpunkt: Gesamtmortalitätsrisiko (On-/Off-Treatment*)



relative Reduktion
der Mortalitätsrate um

49%

mit FOR/GLY/BUD
(5/7,2/160 µg)

vs. GLY/FOR

HR (Hazard Ratio): 0.51
(95% KI: 0.33;0.80),
nicht-adjustiert p = 0.0035^{1,2,*}

BUD = Budesonid, FOR = Formoterolfumarat-Dihydrat, GLY = Glycopyrronium,
*final retrieved dataset: kompletter Vitalstatus aller Probanden nach 52 Wochen
**In Deutschland nicht zugelassen

Abb. mod. nach Martinez FJ. Am J Respir Crit Care Med. 2021;203(5):553-564.

Studienpopulation bei Rabe et al.:²

Die ITT Population umfasste 8.509 Patienten

Ergänzende Daten (supplements) bestätigen den Vitalstatus für 354 Patienten, welche einen unbekanntem Vitalstatus in Woche 52 hatten (im originalen Dataset)

- Mortalitätsratensenkung Nachberechnung:
49% Budesonid/Glycopyrronium/Formoterol (320/18/9,6 µg)*
vs. Glycopyrronium/Formoterol (18/9,6 µg)*
- **Baseline-EOS scheinen eine Rolle bei der Mortalität zu spielen**
Budesonid/Glycopyrronium/Formoterol (320/18/9,6 µg)* vs.
Glycopyrronium/Formoterol (18/9,6 µg)*

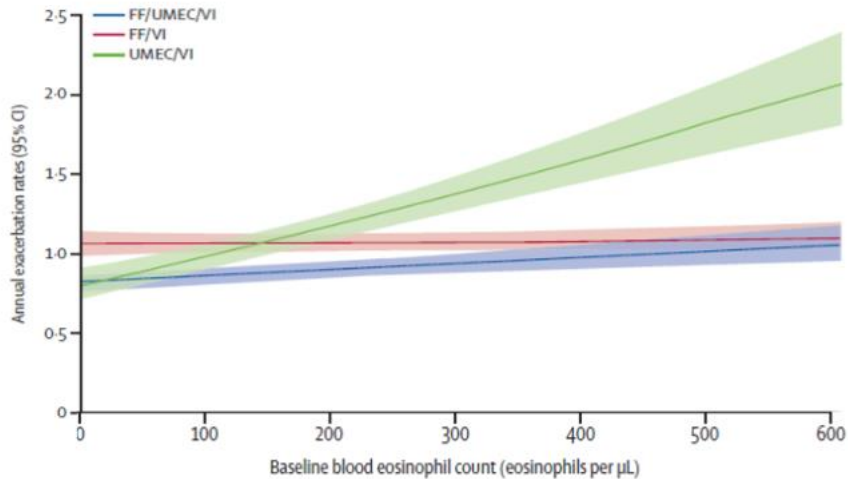
* zwei Hübe je Inhalationszeitpunkt

¹ Martinez FJ. Am J Respir Crit Care Med. 2021;203(5):553-564; ² Rabe KF et al. N Engl J Med. 2020;383(1):35-48 und Supplement. ETHOS Studie: multizentrische, random., doppelbl. Phase III Studie, primärer Endpunkt: jährl. Rate moderater/ schwerer Exazerbationen zw. FOR/GLY/BUD 5/7,2/80 µ und 5/7,2/160 µg vs. GLY/FOR 7,2/5 µg und vs. BUD/FOR 160/5 signifikant reduziert. Sek. Endpunkt: Zeit bis zum Todeseintritt.

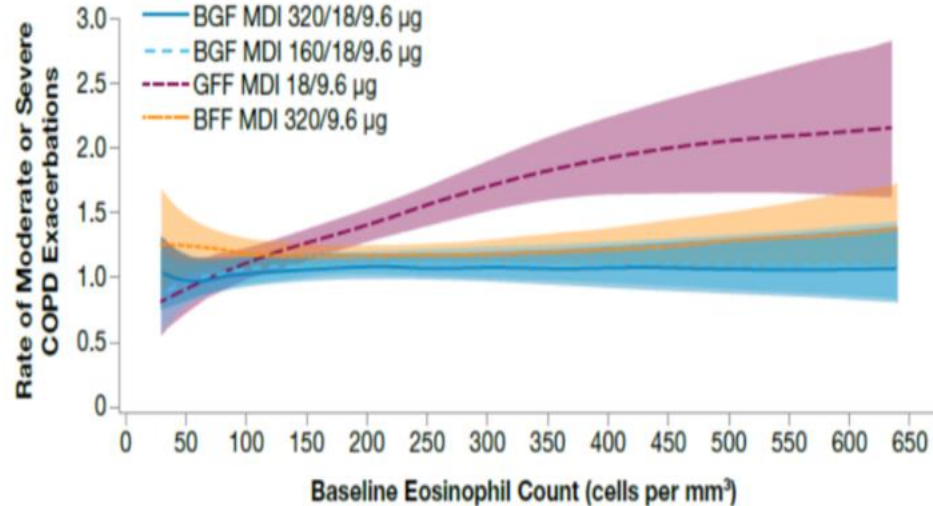
Jährliche Exazerbationsraten und Eosinophilenzahl im Blut

Fazit: Beide Studien zeigten, dass die Eosinophilenzahl im Blut eine kontinuierliche Variable ist, die mit der Häufigkeit von Exazerbationen und dem Ansprechen auf ICS zusammenhängt

IMPACT Trial ¹



ETHOS Trial ^{2, *}



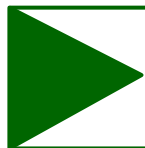
* Wirkstoffmengen entsprechen zwei Hüben

Abb. mod. nach **1** Pascoe S et al. Lancet Respir Med. 2019;7(9):745-756; IMPACT-Studie: random., doppelbl. Phase III Studie, primärer Endpunkt: jährl. Rate moderater/ schwerer Exazerbationen zw. FF/UMEC/VI vs. FF/VI 92/22 µg und vs. UMEC/VI signifikant reduziert. **2** Rabe KF et al. N Engl J Med. 2020;383(1):35-48 und Supplement. ETHOS Studie: multizentrische, random., doppelbl. Phase III Studie, primärer Endpunkt: jährl. Rate moderater/ schwerer Exazerbationen zw. FOR/GLY/BUD 5/7,2/80 µg und 5/7,2/160 µg vs. GLY/FOR 7,2/5 µg und vs. BUD/FOR 160/5 signifikant reduziert.



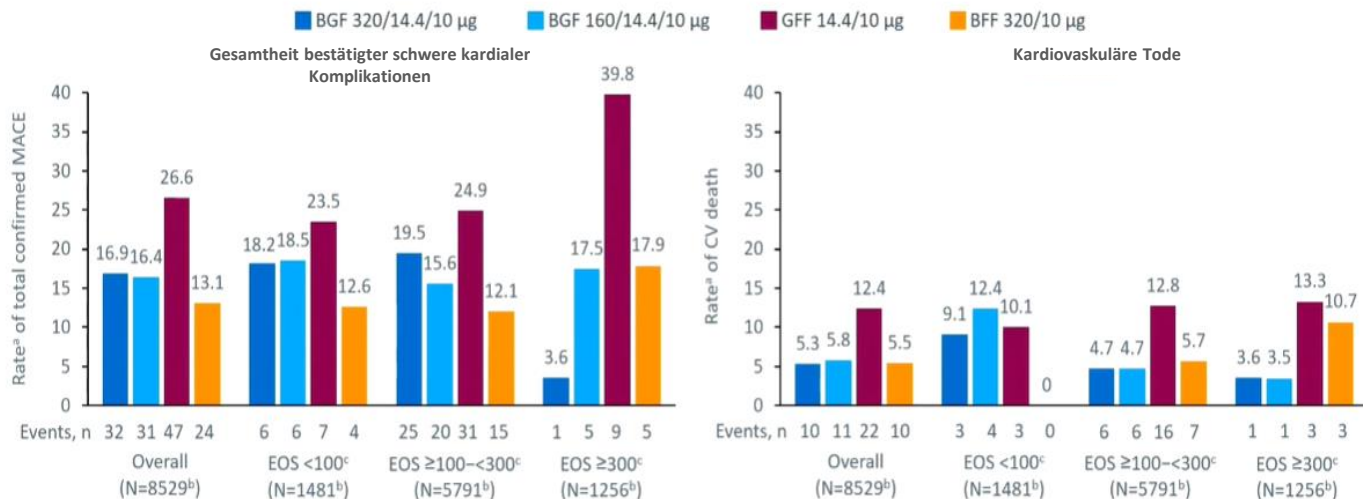
Bafadhel M et al.

The relationship between eosinophils and reduction in major adverse cardiac events (MACE) in ETHOS



erhöhte EOS scheinen eine Rolle bei COPD-Patienten hinsichtlich der Mortalität zu spielen (Therapie: BGF vs. GFF)

ETHOS Einfluss der Eosinophilen auf kardiovaskuläre Ereignisse



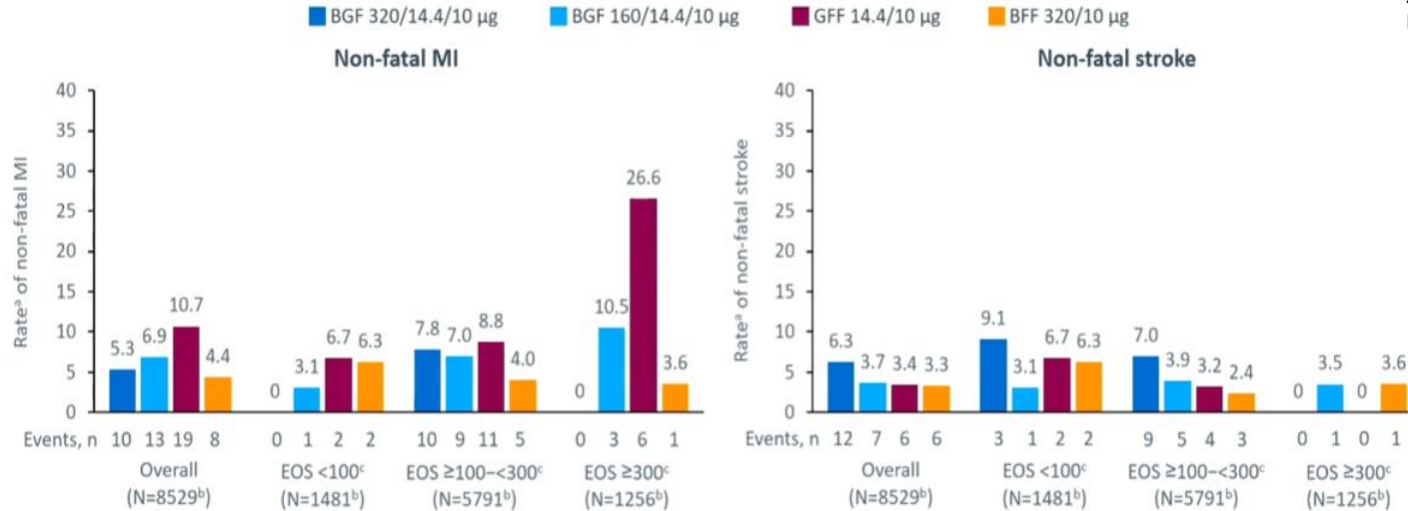
Alle angegebenen Dosierungen beziehen sich auf zwei Hübe.

- Rate der gesamten bestätigten schweren kardialen Komplikationen (MACE) und kardiovaskulärer Tode war numerisch niedriger mit ICS-enthaltenden Therapien (BGF 320, BGF 160 und BFF)
- Der Unterschied zwischen BGF 320 vs GFF in den Raten der gesamten bestätigten schweren kardialen Komplikationen (MACE) und kardiovaskulärer Tode erhöhte sich allgemein mit dem Ansteigen der baseline EOS

Rate der schweren kardialen Komplikation (MACE) und Tode durch kardiovaskuläre Events ist numerisch gesenkt unter ICS-haltiger Therapie

Sicherheitspopulation (on-treatment Daten): ^aAnzahl der Ereignisse pro 1000 Patienten-Jahre, berechnet als Anzahl der Ereignisse × 1000, geteilt durch die gesamte Risikodauer. ^bGesamtpopulation ETHOS: BGF 320, N=2144; BGF 160, N=2124; GFF, N=2125; BFF, N=2136. Baseline EOS-Zahl <100 Zellen/mm³: BGF 320, n=382; BGF 160, n=368; GFF, n=348; BFF, n=383. Baseline EOS-Zahl ≥100-300 Zellen/mm³: BGF 320, n=1452; BGF 160, n=1438; GFF, n=1481; BFF, n=1420. Baseline EOS-Zahl ≥300 Zellen/mm³: BGF 320, n=310; BGF 160, n=318; GFF, n=295; BFF, n=333. ^cBaseline EOS-Zahl in Zellen/mm³. BFF = Budesonid/Formoterolfumarat-Dihydrat, BGF = Budesonid/Glycopyrronium/Formoterolfumarat-Dihydrat, CV = kardiovaskulär, EOS = Eosinophilen, GFF = Glycopyrronium/Formoterolfumarat-Dihydrat, ICS = inhalative Kortikosteroide, MACE = schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse

Abb. mod. nach Bafadhel M et al, European Respiratory Journal 2021 58: RCT208



Alle angegebenen Dosierungen beziehen sich auf zwei Hübe.

- Die Reduktion zwischen BGF 320 vs GFF in den Raten von nicht-fatalen Myokardinfarkten erhöhte sich generell wenn die baseline EOS anstiegen
- Dieser Effekt konnte nicht beobachtet werden für nicht-fatale Schlaganfälle

Rate der Tode durch nicht-fatale Myokardinfarkte ist numerisch gesenkt unter ICS-haltiger Therapie

Sicherheitspopulation (on-treatment Daten). ^aAnzahl der Ereignisse pro 1000 Patienten-Jahre, berechnet als Anzahl der Ereignisse × 1000, geteilt durch die gesamte Risikodauer. ^bGesamtpopulation ETHOS: BGF 320, n=2144; BGF 160, n=2124; GFF, n=2125; BFF, n=2136. Baseline EOS-Zahl <100 Zellen/mm³: BGF 320, n=382; BGF 160, n=368; GFF, n=348; BFF, n=383. Baseline EOS-Zahl ≥100-<300 Zellen/mm³: BGF 320, n=1452; BGF 160, n=1438; GFF, n=1481; BFF, n=1420. Baseline EOS-Zahl ≥300 Zellen/mm³: BGF 320, n=310; BGF 160, n=318; GFF, n=295; BFF, n=333. ^cBaseline EOS-Zahl in Zellen/mm³. BFF = Budesonid/Formoterolfumarat-Dihydrat, BGF = Budesonid/Glycopyrronium/Formoterolfumarat-Dihydrat, EOS = Eosinophilen, GFF = Glycopyrronium/Formoterolfumarat-Dihydrat, MI = Myokardinfarkt

Abb. mod. nach Bafadhel M et al, European Respiratory Journal 2021 58: RCT208

Fazit Mortalitätssenkung mit Triple-Fixkombinationen



Kriterien zum Einsatz von ICS bei COPD

nach GOLD 2023¹

Zu berücksichtigende Faktoren bei Einleitung einer ICS-Therapie in Kombination mit langwirksamen Bronchodilatoren.

Empfohlen bei COPD-Patienten mit ...	In Erwägung ziehen bei COPD-Patienten mit ...	Ablehnen bei COPD-Patienten mit ...
<ul style="list-style-type: none">• Hospitalisierungshistorie aufgrund von COPD-Exazerbationen[#]• ≥2 moderate COPD-Exazerbationen pro Jahr[#]• Eosinophilenzahl ≥300 Zellen/μl• Astmahistorie oder begleitend	<ul style="list-style-type: none">• 1 moderate COPD-Exazerbation pro Jahr[#]• Eosinophilenzahl 100 bis <300 Zellen/μl	<ul style="list-style-type: none">• Wiederholte Pneumonien• Eosinophilenzahl < 100 Zellen/μl• Historie von mykobakteriellen Infektionen

Zu beachten: Eosinophilen im Blut sind als Kontinuum zu betrachten; die angegebenen Werte stellen ungefähre Grenzwerte dar; die Eosinophilenzahl kann schwanken



Behandlung exazerbierender Patienten

Welche Maßnahmen können einen Einfluss auf das
Mortalitätsrisiko nehmen?

Abwärtsspirale der COPD



* Hospitalisierung als Folge schwerer Exazerbationen

1. **Abb. mod. nach** Suissa S et al. Thorax 2012; 67:957-63 (Kohortenstudie mit Gesundheitsdaten von 73.106 COPD-Patienten aus Quebec, Kanada, die zwischen 1990 und 2005 das erste Mal wegen COPD hospitalisiert wurden, durchschnittliches Follow-up 3,6 Jahre)

Patient mit COPD und Exazerbationen



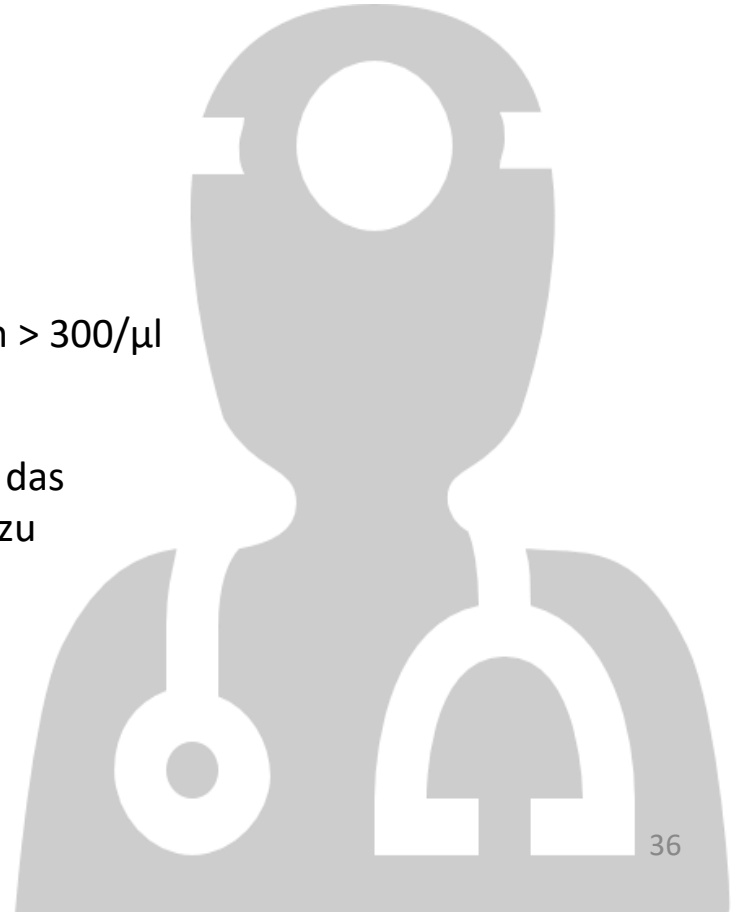
Patient unter LAMA/LABA

- Belastungsdyspnoe
- Produktiver Husten (vor allem morgens)
- 2 Exazerbationen in den letzten 12 Monaten
- Differentialblutbild: erhöhte Eosinophile Granulozyten $> 300/\mu\text{l}$

Eskalationsoption:

- ICS als zusätzliche, antientzündliche Komponente, um das Risiko für Verschlechterungsphasen (Exazerbationen) zu reduzieren

Die Kombination medikamentöser und nicht-medikamentöser Maßnahmen ist für die Entschleunigung der Abwärtsspirale der COPD nötig!





Positiven Einfluss auf die Mortalität von COPD-Patienten nehmen:

- Adhärenz der Patienten¹
- Behandlung der Komorbiditäten¹
- Rauchentwöhnung¹
- Sauerstoffbehandlung bei hypoxämischen Patienten¹
- Nutzung von Begleitmaßnahmen wie Atem-, Physio- und ggf. Ernährungstherapie¹
 - z. B. nicht-invasive Ventilation²
- Körperliche Aktivität¹
- Regelmäßige Schutzimpfungen – zum Beispiel gegen Grippe, COVID und Pneumokokken¹

¹ Vogelmeier C et al. Pneumologie 2018; 72(04): 253-308

² Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Update 2023

- Bei häufigen Exazerbationen und Bluteosinophilen sollte nach GOLD eine ICS-haltige Therapie erwogen werden
- Die Studien ETHOS und IMPACT sind durch ihre Mortalitätssignale auch in die GOLD-Leitlinien eingegangen
- Zur bestmöglichen Behandlung sollte die medikamentöse Therapie durch nicht-medikamentöse Maßnahmen und ein enges Monitoring ergänzt werden



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!