

lungdocs

# Warum Gina Gold altmodisch findet und LLN (nicht LLM) bevorzugt –

---

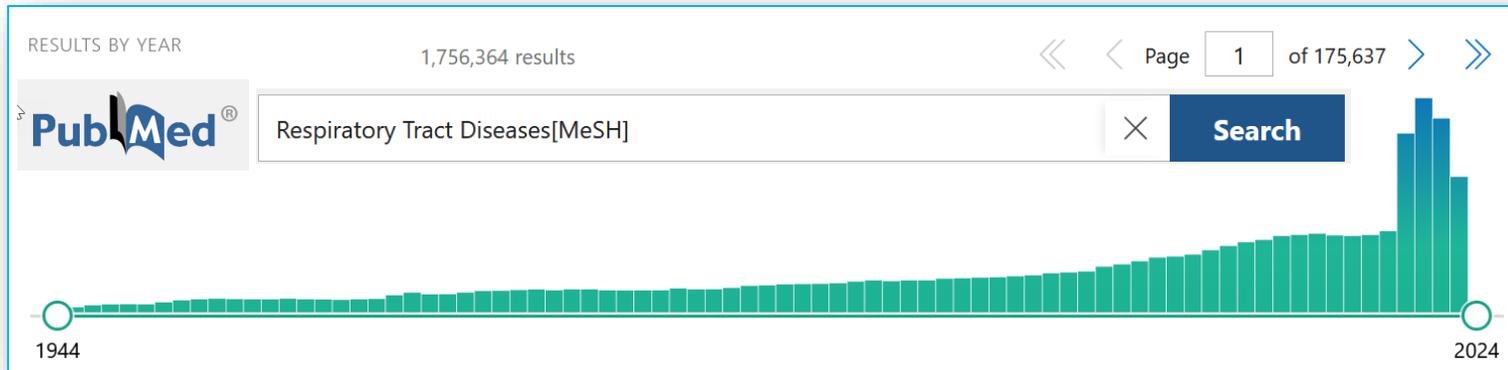
## Ein Update zu Asthma, COPD und Spirometrie

IHAMZ-zmed-Fortbildung 4. Juli 2024

Dr. med. Stephan Keusch & dipl. Arzt Stefan Wyden

Praxisgemeinschaft Lungdocs

Seefeldstrasse 15, 8008 Zürich, keusch@lungdocs.ch




**2024** Global Strategy for Asthma Management and Prevention

## Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2024 update)

**Dokument: 261 Seiten ! | 943 Referenzen |**

943. Nkoy F, Fassl B, Stone B, et al. Improving pediatric asthma care and outcomes across multiple hospitals. *Pediatrics* 2015; 136: e1602-1610.


**GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE**

## Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

**Dokument: 140 Seiten ! | 1626 Referenzen | (Pocket-Guide 48 Seiten)**

1626. Bourbeau J, Nault D, Sedeno M. Action Plan from the Living Well with COPD series 2005. Available at <https://www.livingwellwithcopd.com/en/copd-treatment.html> [accessed Oct 2023].



RESULTS BY YEAR 1,756,364 results

PubMed® Respiratory Tract Diseases[MeSH] Search

1944

GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA 2024

Dokument:  
943. Nkoy F,  
Pediatrics 2015

GLOBAL INITIATIVE FOR COPD GLOB FOR CHE LUN

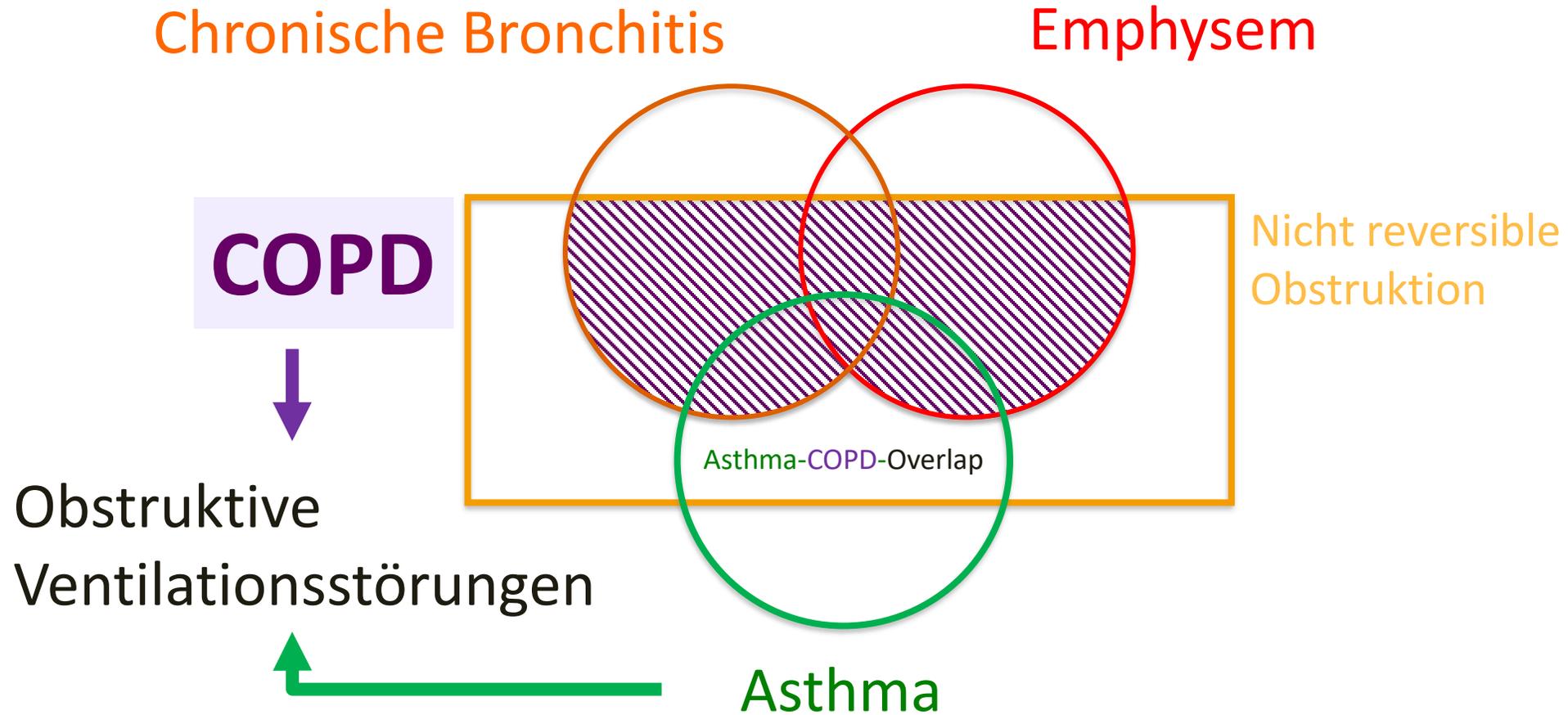
Dokument:  
1626. Bourbea  
<https://>

### Disclaimer

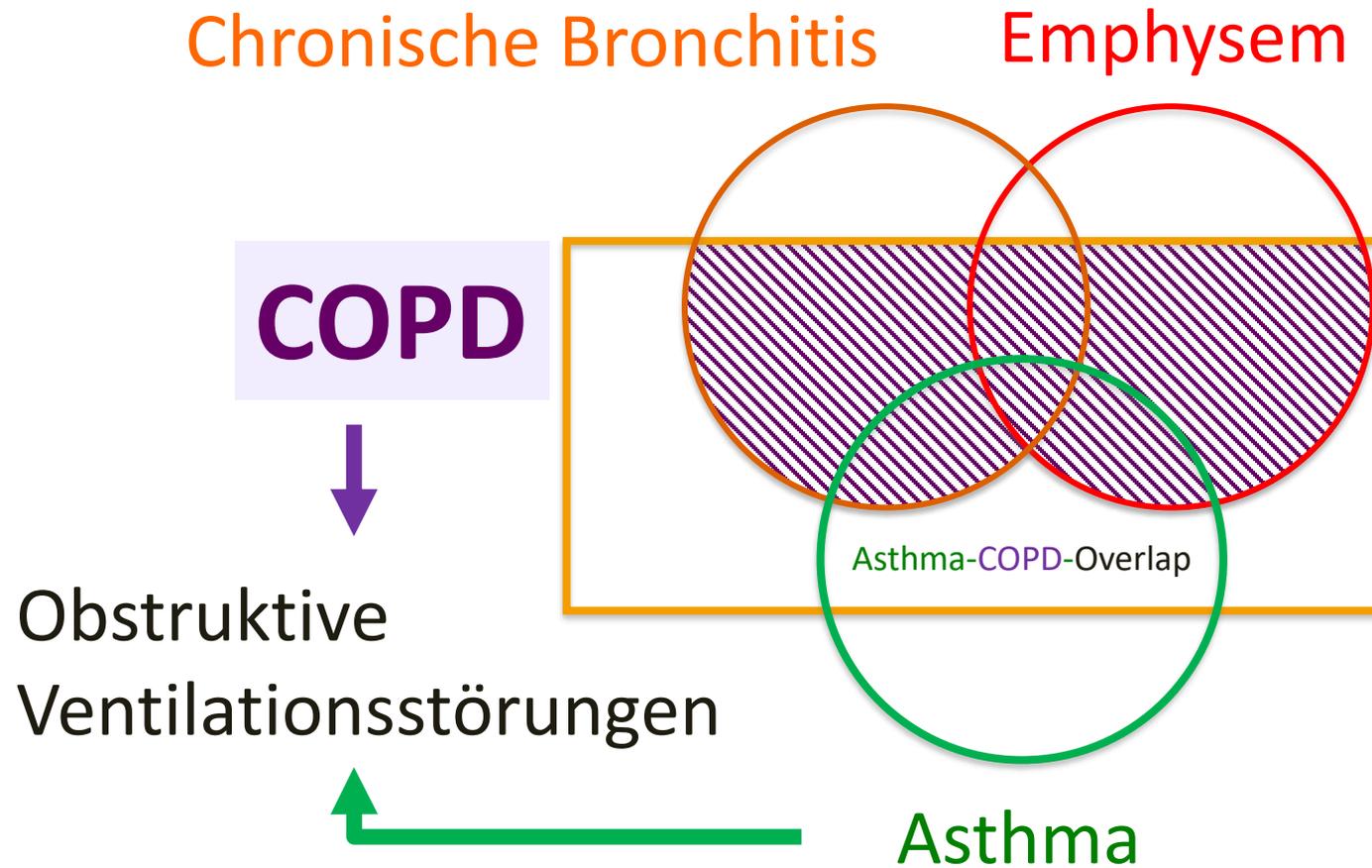
In diesem Referat...

- Fokus nicht auf einzelnen Studien, sondern auf den (robusten) Konzepten und Erkenntnissen
  - In Praxis präsentiert sich ohnehin selten der „Studienpatient“
  - „real life“-Patienten sind in der Regel in RCT-Studien aufgrund von Komorbiditäten ausgeschlossen

# Obstruktive Ventilationsstörungen

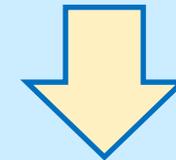


# Obstruktive Ventilationsstörungen

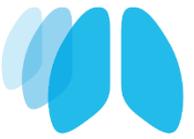


Was heisst Obstruktion?

- Wie erkennen / definieren wir eine Obstruktion?
- „nicht trivial,, Grenzwerte? Grauzonen....



- **Lungenfunktion**



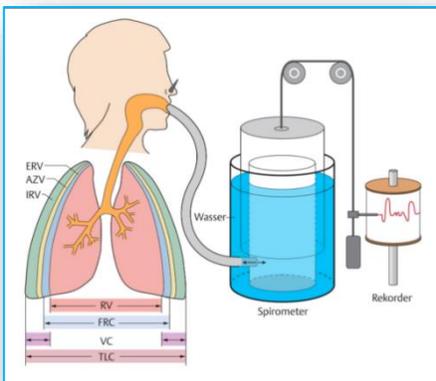
# Einführung - Lungenfunktion

---

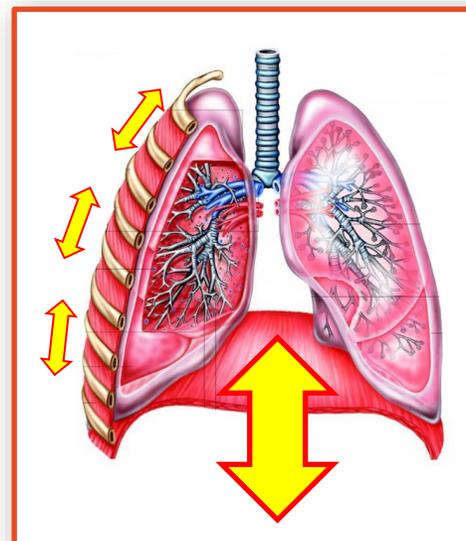
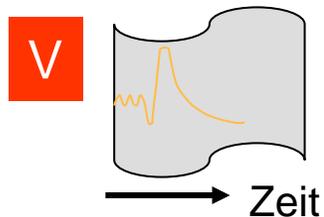
**Was messen wir in der  
Lungenfunktionsdiagnostik genau?**

# Einführung - Lungenfunktion

historisch



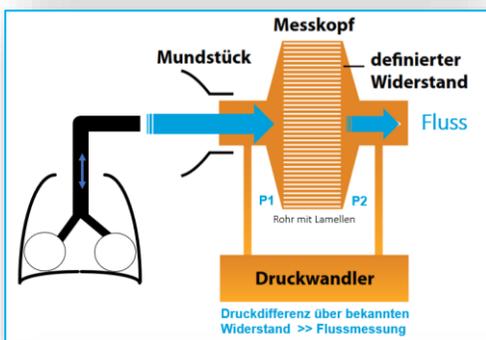
Glockenspirometer  
Volumen-Messung



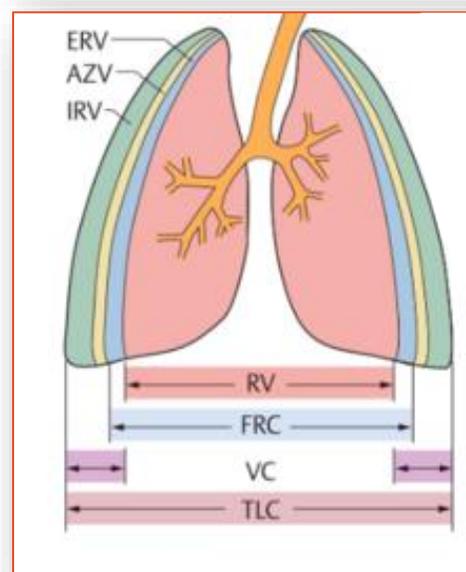
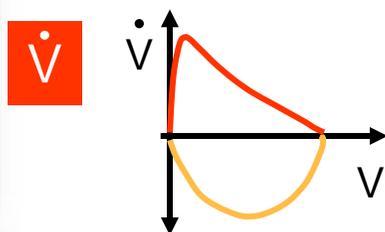
## Spirometrie

= Messung der **dynamischen** Lungenvolumina  
 = Lungenvolumina während dem Ein- und Ausatmen

aktuell

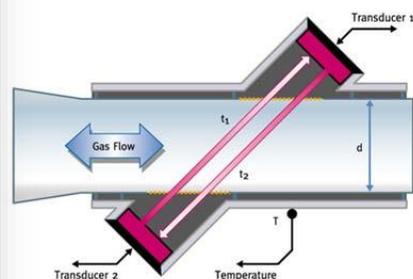


Pneumotachograph  
Fluss-Messung



## Bodyplethysmografie

= Messung der **statischen** Lungenvolumina  
 = Messung der Füllung (Volumen) der Lunge zu einem gewissen Zeitpunkt



## Kurven und Parameter

---

Welches sind die wichtigsten **Parameter** der Spirometrie?

Weche **Kurven** der Spirometrie kennen Sie?

# Lungenfunktion (Interpretation & Durchführung) –

Updates 2019-2021

## Durchführung

Eur Respir J 2005; 26: 319–338  
DOI: 10.1183/09031936.05.00034805  
Copyright ©ERS Journals Ltd 2005

# 2005

**SERIES “ATS/ERS TASK FORCE: STANDARDISATION OF LUNG FUNCTION TESTING”**  
Edited by V. Brusasco, R. Crapo and G. Viegli  
Number 2 in this Series

Standardisation of spirometry

M.R. Miller, J. Hankinson, V. Brusasco, F. Burgos, R. Casaburi, A. Coates, R. Crapo, P. Enright, C.P.M. van der Grinten, P. Gustafsson, R. Jensen, D.C. Johnson, N. MacIntyre, R. McKay, D. Navajas, O.F. Pedersen, R. Pellegrino, G. Viegli and J. Wanger



## AMERICAN THORACIC SOCIETY DOCUMENTS

### Standardization of Spirometry 2019 Update

An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement

Ⓐ Brian L. Graham, Irene Steenbruggen, Martin R. Miller, Igor Z. Barjaktarevic, Brendan G. Cooper, Graham L. Hall, Teal S. Hallstrand, David A. Kaminsky, Kevin McCarthy, Meredith C. McCormack, Cristine E. Oropez, Margaret Rosenfeld, Sanja Stanojevic, Maureen P. Swanney<sup>1</sup>, and Bruce R. Thompson; on behalf of the American Thoracic Society and the European Respiratory Society

THIS OFFICIAL TECHNICAL STATEMENT WAS APPROVED BY THE AMERICAN THORACIC SOCIETY AND THE EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY SEPTEMBER 2019

**Update  
2019**

## Interpretation



EUR

### ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests

Sanja Stanojevic<sup>1</sup>, David A. Kaminsky<sup>2</sup>, Martin R. Miller<sup>3</sup>, Bruce Thompson<sup>4</sup>, Andrea Aliverti<sup>5</sup>, Igor Barjaktarevic<sup>6</sup>, Brendan G. Cooper<sup>7</sup>, Bruce Culver<sup>8</sup>, Eric Derom<sup>9</sup>, Graham L. Hall<sup>10</sup>, Teal S. Hallstrand<sup>8</sup>, Joerg D. Leuppi<sup>11,12</sup>, Neil MacIntyre<sup>13</sup>, Meredith McCormack<sup>14</sup>, Margaret Rosenfeld<sup>15</sup> and Erik R. Swenson<sup>8,16</sup>

**Update  
2021**

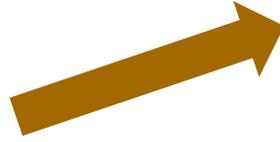
- Normwerte
- Interpretation Obstruktion
- Schweregradeinteilung

# Normwerte Spirometrie

- **Normwerte:**

–**EGKS** → alt

Europ. Gemeinschaft für Kohle +Stahl



## Regressionsgleichungen

Sollwert  $\pm 1.65 * RSD$

~ 95% Konfidenzintervall

~ 80% bei FEV<sub>1</sub> und VC

RSD: relative Standardabweichung

Regressionsgleichung = Gleichung, mit der die Ausprägung eines Merkmals aufgrund der Ausprägung eines anderen, korrelierenden Merkmals vorhergesagt werden kann.

## Männer:

$$FEV_1 = 4.3H - 0.029A - 2.492$$

H: Höhe (m), A: Alter (J)

Beispiele:

20 J, 170 cm: FEV<sub>1</sub> = 4.24 L (100%)

80 J, 170 cm: FEV<sub>1</sub> = 2.5 L (100%)

## Frauen:

$$FEV_1 = 3.95H - 0.025A - 2.604$$

Beispiele:

20 J, 170 cm: FEV<sub>1</sub> = 3.61 L (100%)

80 J, 170 cm: FEV<sub>1</sub> = 2.11 L (100%)

–**GLI** → neu  
Global lung initiative

Update  
2012/19/21

## • Lower Limit of Normal (LLN)

- 5. Perzentil (und 2,5. Perzentil)  
Z-Score (± 1.64 und ± 1.96)

- GLI-Datenset:  
>70'000 Daten/Lufu, >30  
Länder, Alter 3-95 Jahre

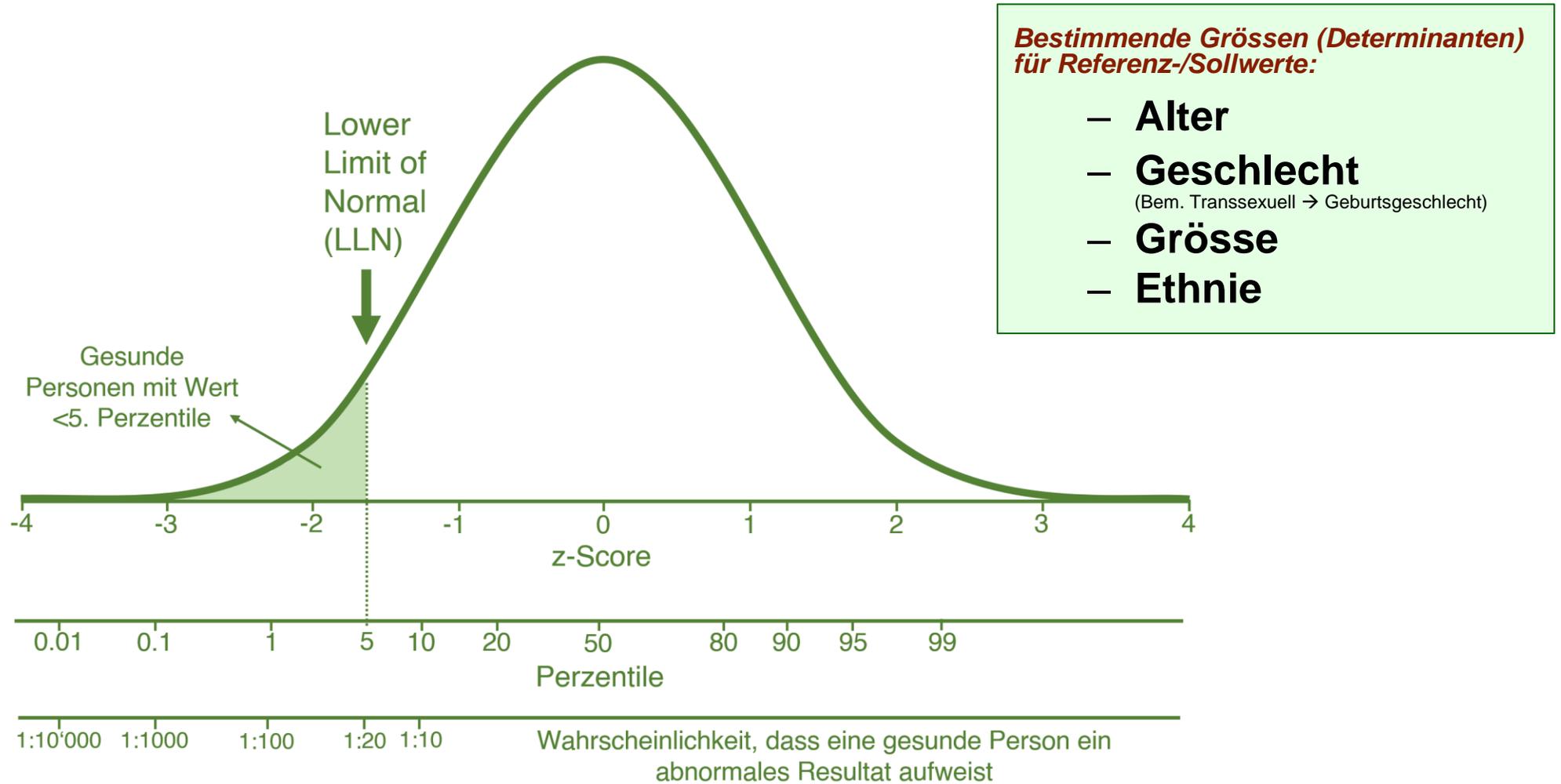
Berücksichtigt:

- erhöhte interpersonelle Variabilität
- Altersabhängigkeit (nicht linear)

Bsp.

- ♂ 22-jährig: LLN (5. Perzentil) 81.1% Soll
- ♂ 85-jährig: LLN (5. Perzentil) 67.9% Soll

# Prinzip LLN



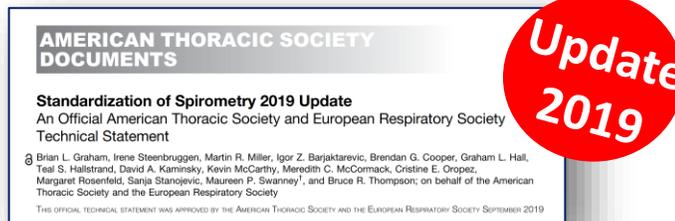
# Definition Obstruktion

Früher

$FEV_1/FVC < 0.7$

vs.

$FEV_1/FVC < LLN$



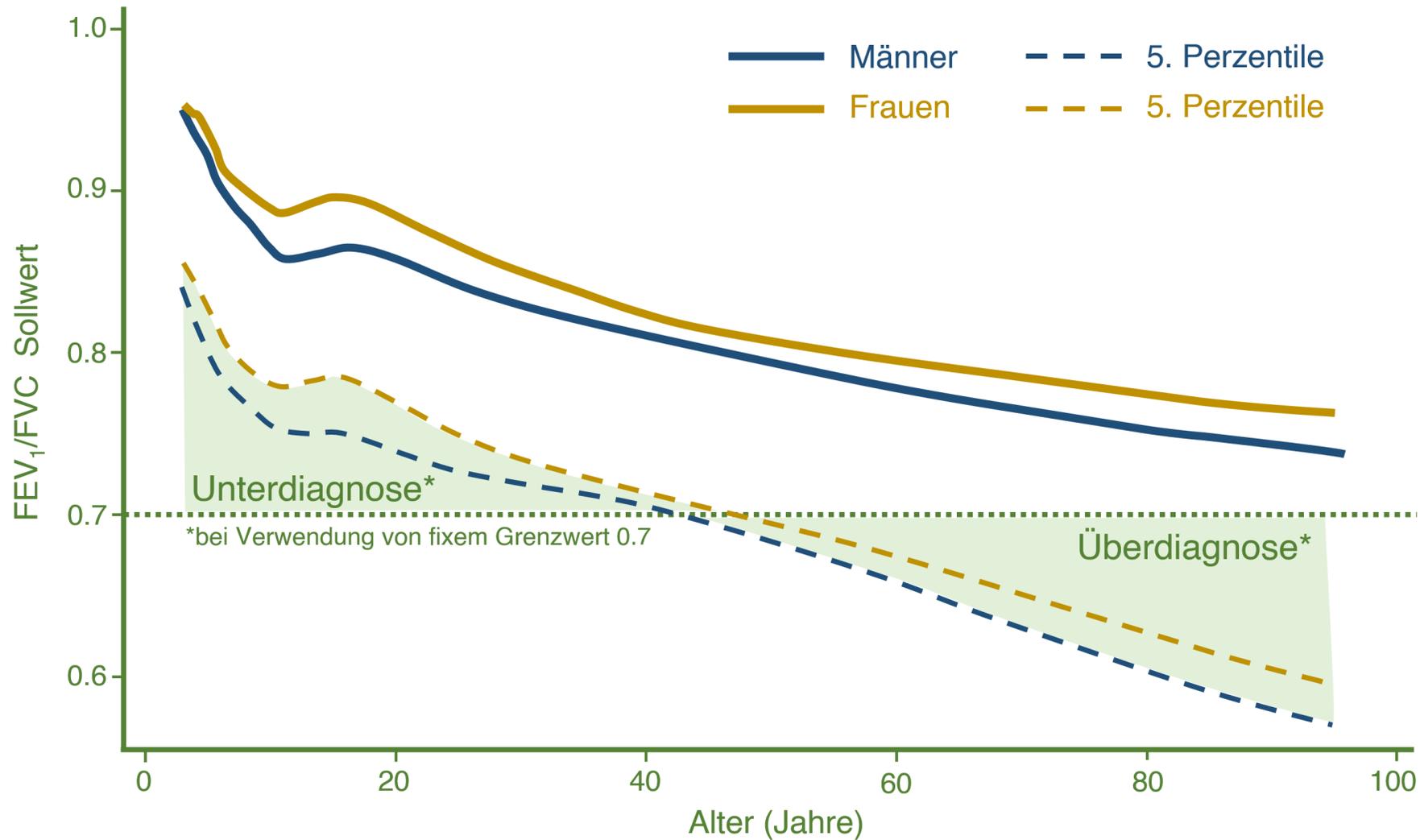
AJRCCM, Vol 200:8; pp e70–e88, Oct 15, 2019



Eur Respir J. 2022 Jul 13;60(1):2101499.

# Interpretation Spirometrie

## Definition Obstruktion?



# Definition Obstruktion in Leitlinien

**FEV1/FVC  
<0.7**

**(GOLD – COPD\*)**

- Verpasst Obstruktion bei Jüngeren
- Überdiagnose bei Älteren

**FEV1/FVC  
<LLN**

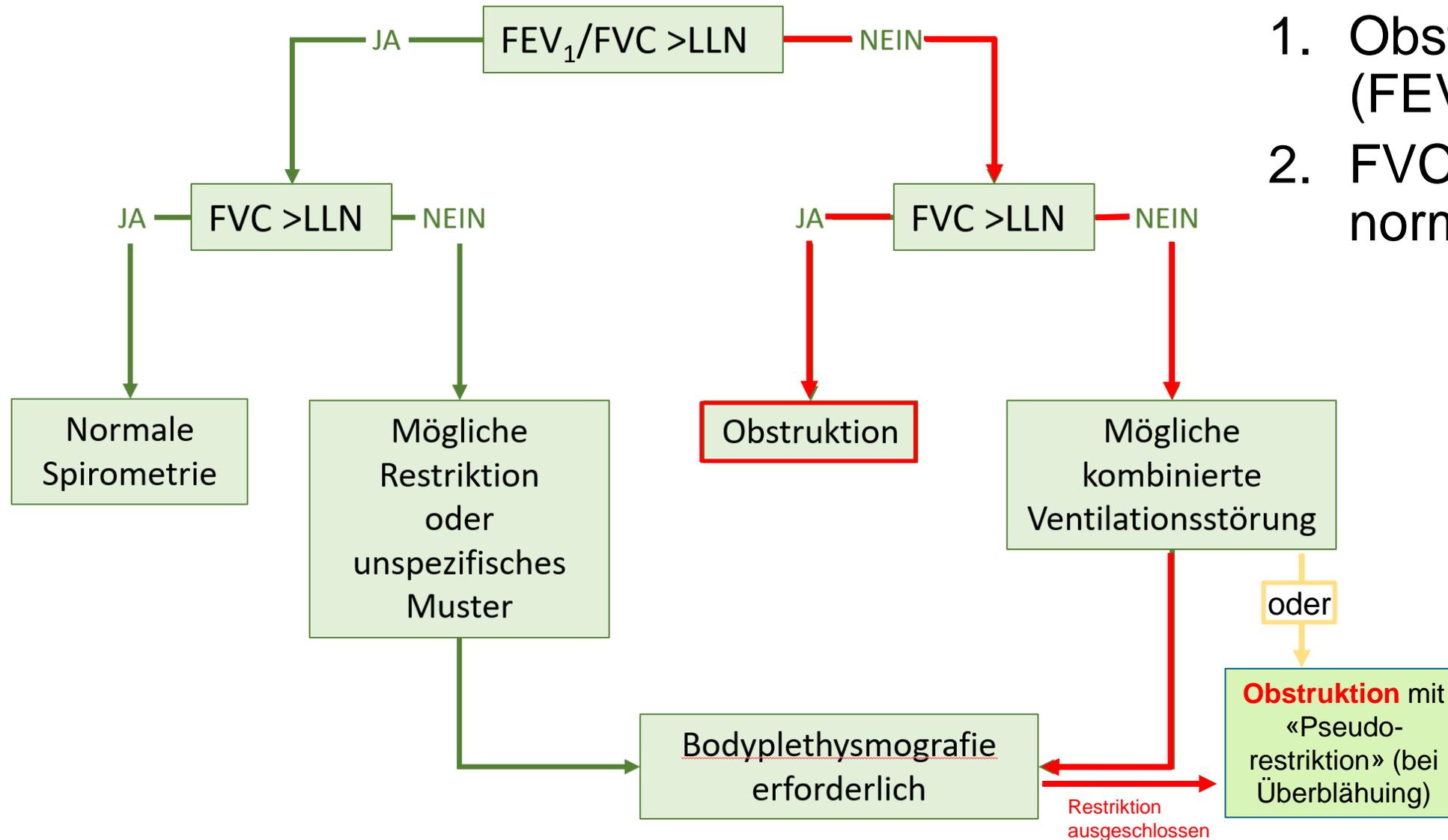
**(GINA – Asthma)**

- Verpasst ev. Obstruktion bei Älteren

**CAVE:** Lungenfunktion und Grenzwerte sind EIN Puzzleteil in Diagnosestellung. Im Grenzbereich um definierte Schwellenwerte gibt es immer ein gewisser diagnostischer Fehlerbereich (falsch pos./neg.); es gibt kein immer korrekter Grenzwert.

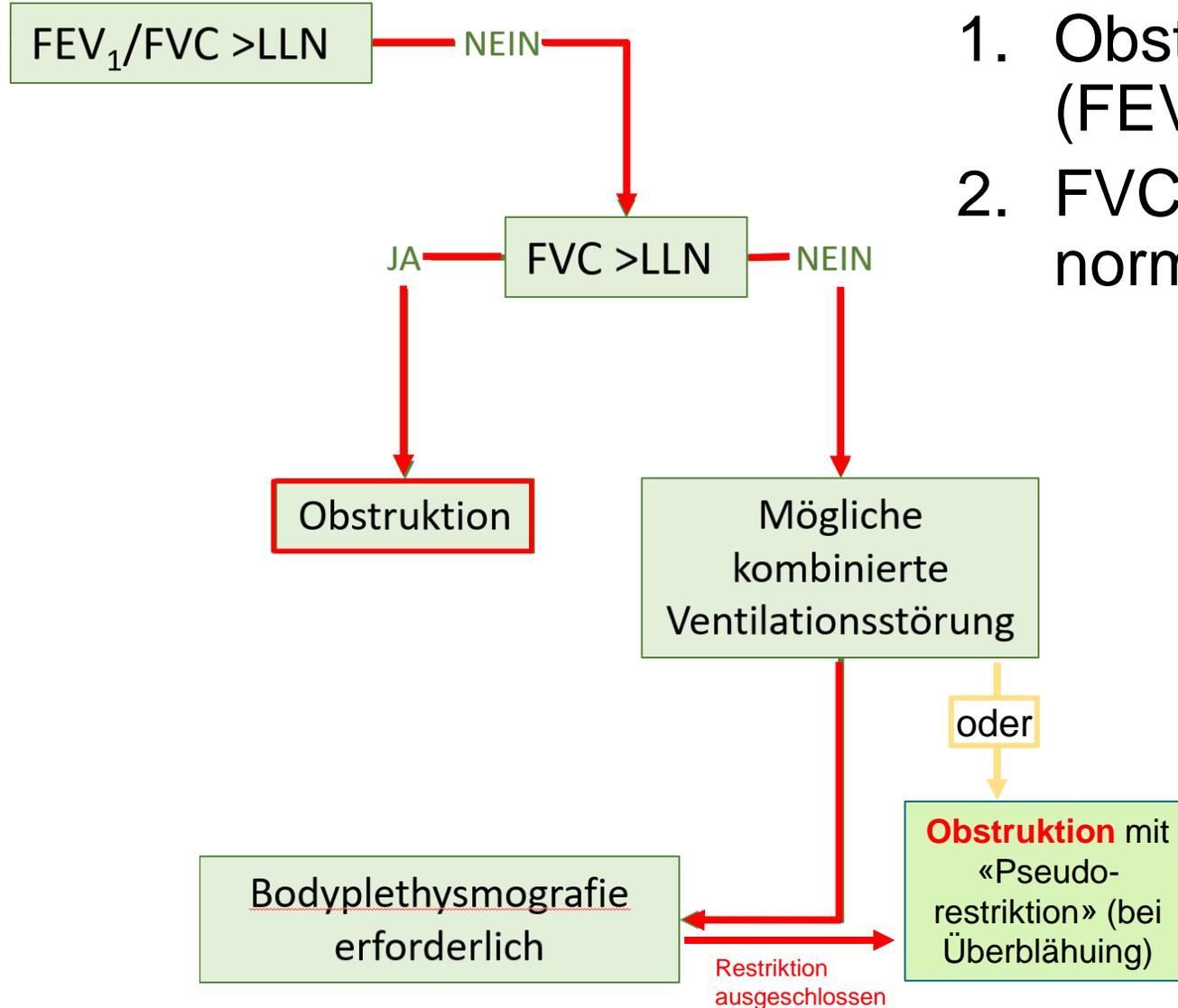
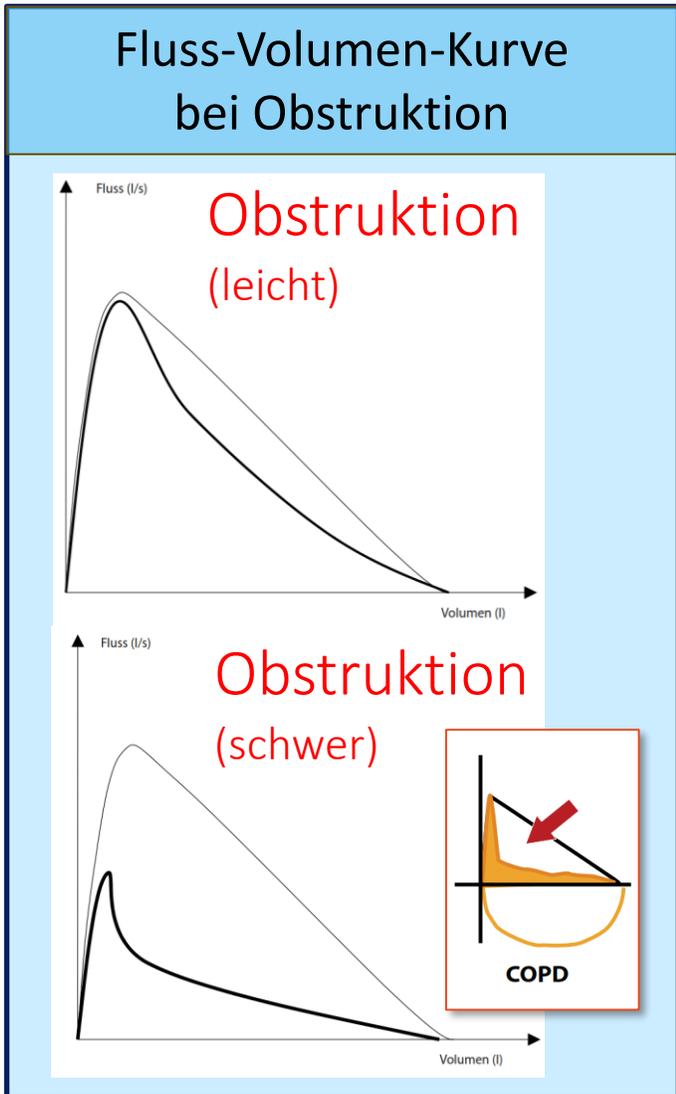
\*jedoch Hinweis in der aktualisierten GOLD-Strategie (2023), dass hierdurch eventuell Überdiagnosen im Alter und Unterdiagnosen bei jungen Patienten passieren.

# Vorgehen Beurteilung Spirometrie



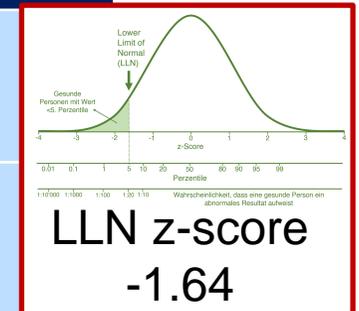
1. Obstruktion?  
(FEV<sub>1</sub>/FVC)
2. FVC  
normal?

# Vorgehen Beurteilung Spirometrie



## Übersicht zu Veränderungen in Durchführung & Interpretation der Spirometrie

	Früher 	Neu (gem. Guideline ATS-ERS und GLI) 
<b>Definition Normalwert</b>		
Referenzdaten/-formeln	EGKS 	GLI
<b>Beurteilung</b>		
Definition abnormal	<80% 	< 5. Perzentile (LLN)
Definition Obstruktion	<0.7	< 5. Perzentile (LLN)*
Ansprechen auf Bronchodilatator	>200ml UND 12%	>10% von Sollwert
<b>Durchführung</b>		
Empfohlene Ausatemzeit	>6s	>15s od. Plateau (<25ml Vol.änderung/s)



\*gemäss GOLD-Guideline weiterhin fixer Grenzwert <0.7, jedoch Hinweis in der aktualisierten Leitlinie (2023), dass hierdurch eventuell Überdiagnosen im Alter und Unterdiagnosen bei jungen Patienten passieren.

GLI: Global Lung Function Initiative. EGKS: Europäische Gesellschaft für Kohle und Stahl. LLN: Lower Limit of Normal. ATS: American Thoracic Society. ERS : European Respiratory Society. GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

# Schweregradeinteilung Obstruktion

	<b>GOLD (2023)</b>	<b>ATS/ERS 2005</b>	<b>ATS/ERS 2021 (z-Score)</b>
<b>Leicht</b>	>80%	>70%	-1.65 bis -2.5
<b>Mittel Mittel bis schwer</b>	50-80%	60-70% 50-60%	-2.51 bis -4
<b>Schwer</b>	30-50%	35-50%	< -4.1
<b>Sehr schwer</b>	<30%	<35%	

ATS: American Thoracic Society.

ERS: European Respiratory Society.

GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

# Spirometrie - Literatur

## Übersichtsartikel (kurz)

- <https://www.medinfo-verlag.ch/spirometrie-update-in-durchfuehrung-und-beurteilung/>  
– Kurzlink:  
<https://bit.ly/spiro-fomf>

PNEUMOLOGIE

## FORTBILDUNG AIM

Spirometrie – Update in Durchführung und Beurteilung



Dr. med.  
Stephan Keusch

Die Spirometrie ist ein weit verbreiteter diagnostischer Test. Sie sollte in der hausärztlichen Praxis routinemässig als Diagnose- und Überwachungsverfahren eingesetzt werden. Aktuelle technologische Fortschritte und neue solide Daten zu Referenzwerten und Interpretationsstrategien haben zu neuen Standards geführt. Die Global Lung Function Initiative (GLI) hat aufgrund umfassender Daten aus verschiedenen ethnischen Gruppen und Altersgruppen neue Referenzwerte veröffentlicht. Die neuen Interpretationsstrategien orientieren sich nicht mehr an festen Grenzwerten, sondern an altersspezifischen Perzentilen. Die neuen Standards sind eine Bestrebung, lungenfunktionelle Muster und Einschränkungen zutreffender zu beschreiben und eine bessere Verlaufsbeobachtung in der klinischen Praxis vornehmen zu können.



## Guidelines

- ERS/ATS technical standard on **interpretive strategies** for routine lung function tests  
<https://erj.ersjournals.com/content/60/1/2101499>
- **Standardization of Spirometry 2019 Update.**  
An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6794117/>

# Take-Home-Message 1

---

- Verwendung der neuen Referenzwerte: **GLI-Daten**
- **Interpretation** der Spirometrie nach einem einfachen **Algorithmus**
  - 1. Obstruktion?
  - 2. FVC normal/reduziert?
- Interpretation nach **LLN** (cut-off zu abnormal 5. Perzentile)
  - nicht mehr nach  $<80\%$  Soll
  - Obstruktion nicht mehr nach  $<0.7$  (FEV1/FVC)





# Asthma

# Diagnosestellung – GINA

- **Definition:**
    - **Respiratorische Symptome** (variabel in Zeit & Intensität)
- UND**
- **Variable Atemwegsobstruktion**

Bemerkung: heterogene Erkrankung mit vielen Variationen in Symptomen und klinischer Präsentation.

## Symptome

- Wheezing (Pfeiffen), Atemnot, thorakale Enge, Husten
- Variabel, Verschlechterung durch Triggerfaktoren (Allergene, Sport, kalte trockene Luft, Infekte, etc.)

## Atemwegsobstruktion

- FEV1/FVC <LLN
- Variabilität Lungenfunktion in Reversibilitätsprüfung (Beta-Mimetikum) oder nach 4 Wochen auf Behandlung mit ICS
- tägl. PEF-Variabilität >10% (2x/d messen)
- PEF-Variabilität >20% (ERS Guidelines)

# Diagnosestellung – GINA

## • Definition:

- **Respiratorische Symptome**  
(variabel in Zeit & Intensität)

### UND

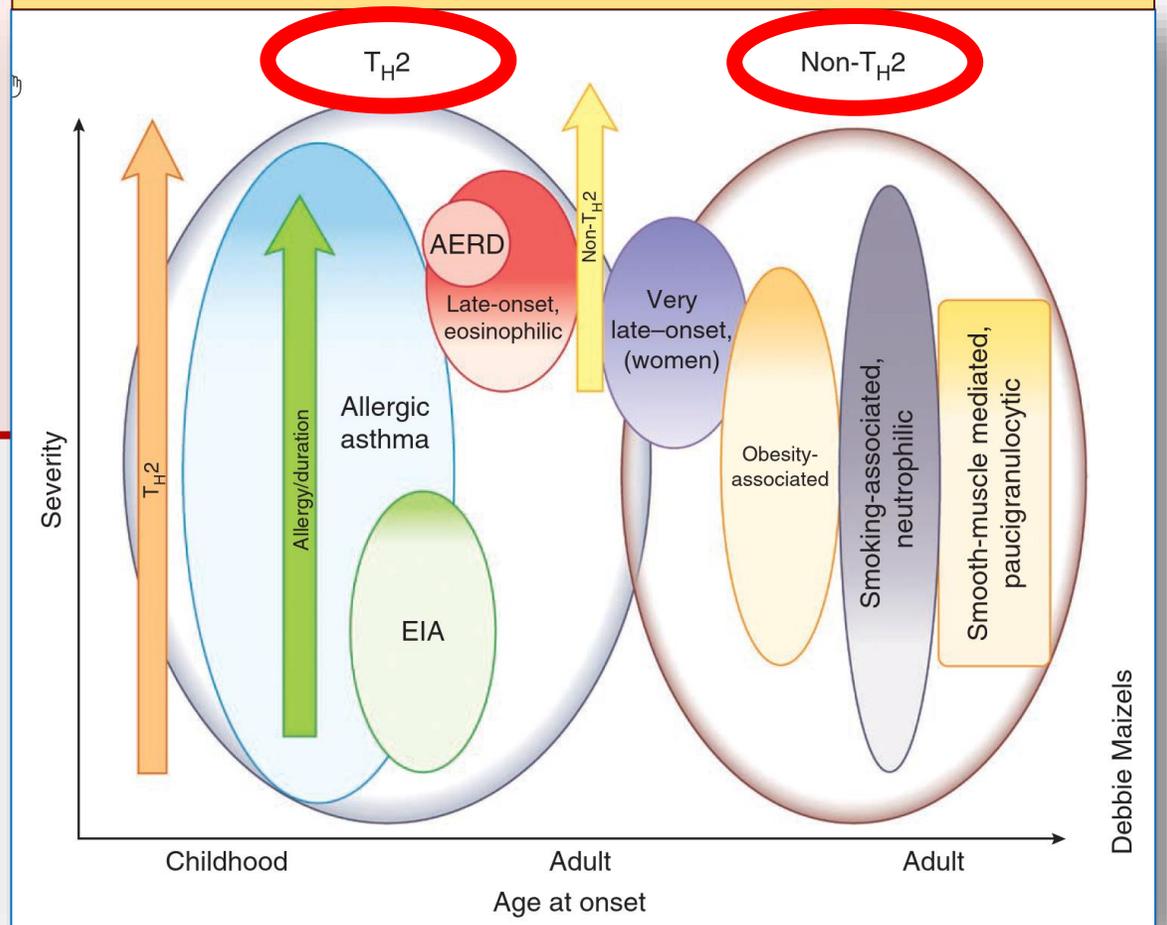
- **Variable Atemwegsobstruktion**

Bemerkung: **heterogene** Erkrankung mit vielen Variationen in Symptomen und klinischer Präsentation.

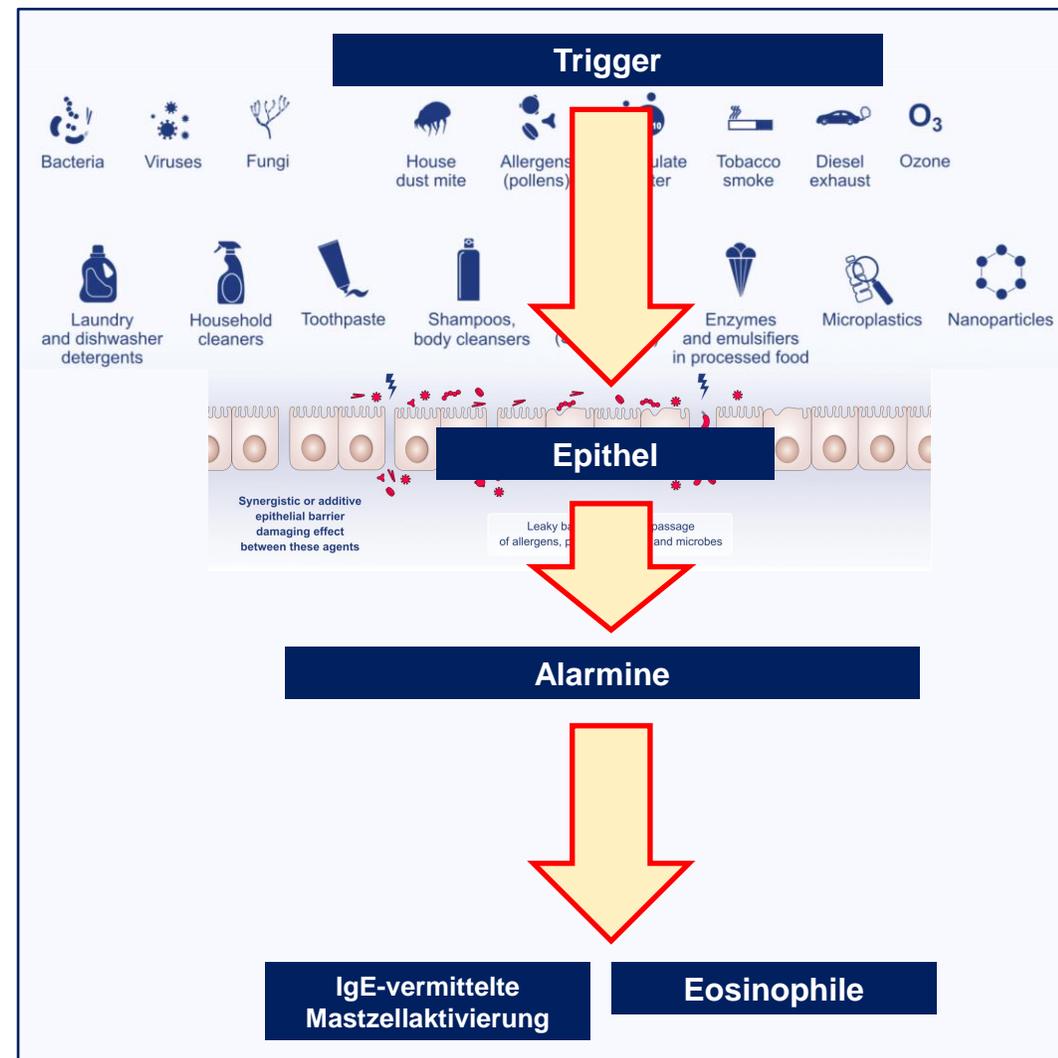
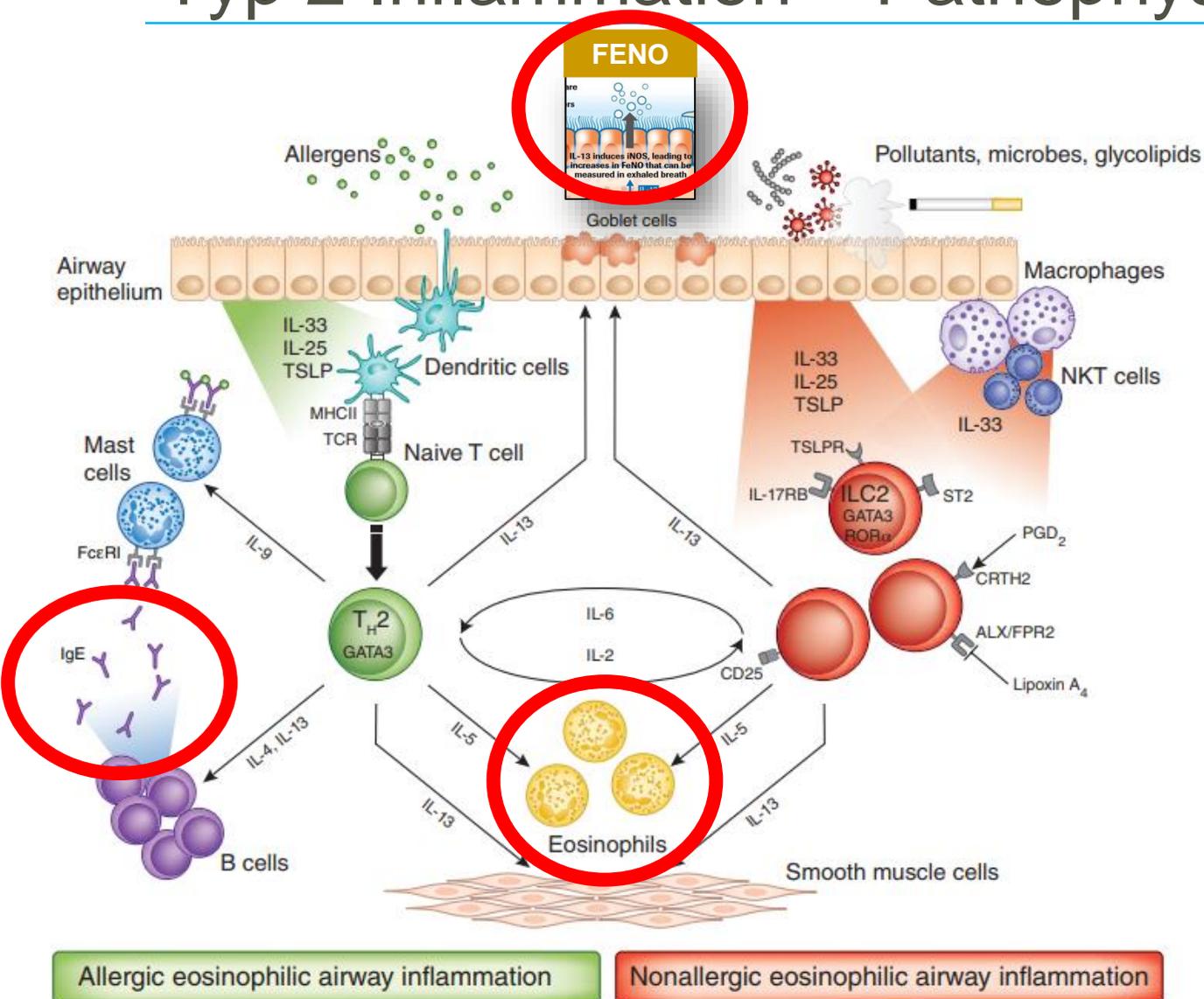
## Symptome

- Wheezing (Pfeifen), Atemnot, thorakale Enge, Husten
- Variabel, Verschlechterung durch Triggerfaktoren  
(Allergene, Sport, kalte trockene Luft, Infekte, etc.)

## Asthma-Phänotypen



# Typ 2 Inflammation – Pathophysiologie



= Biomarker der Typ 2-Inflammation

Brusselle G. Nat Med. 2013 Aug;19(8):977-9.

# GINA „Strategy“ 2019 – Paradigmenwechsel

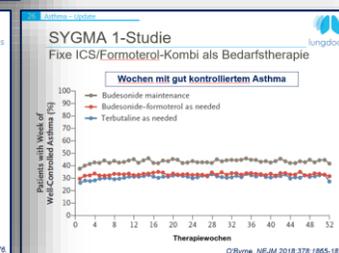
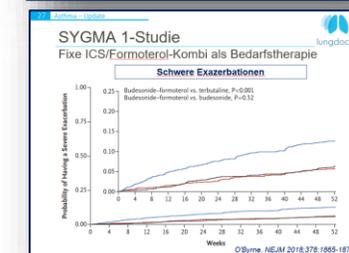
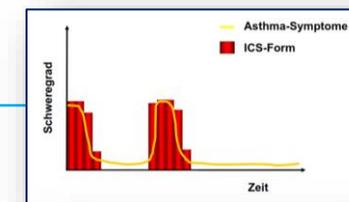
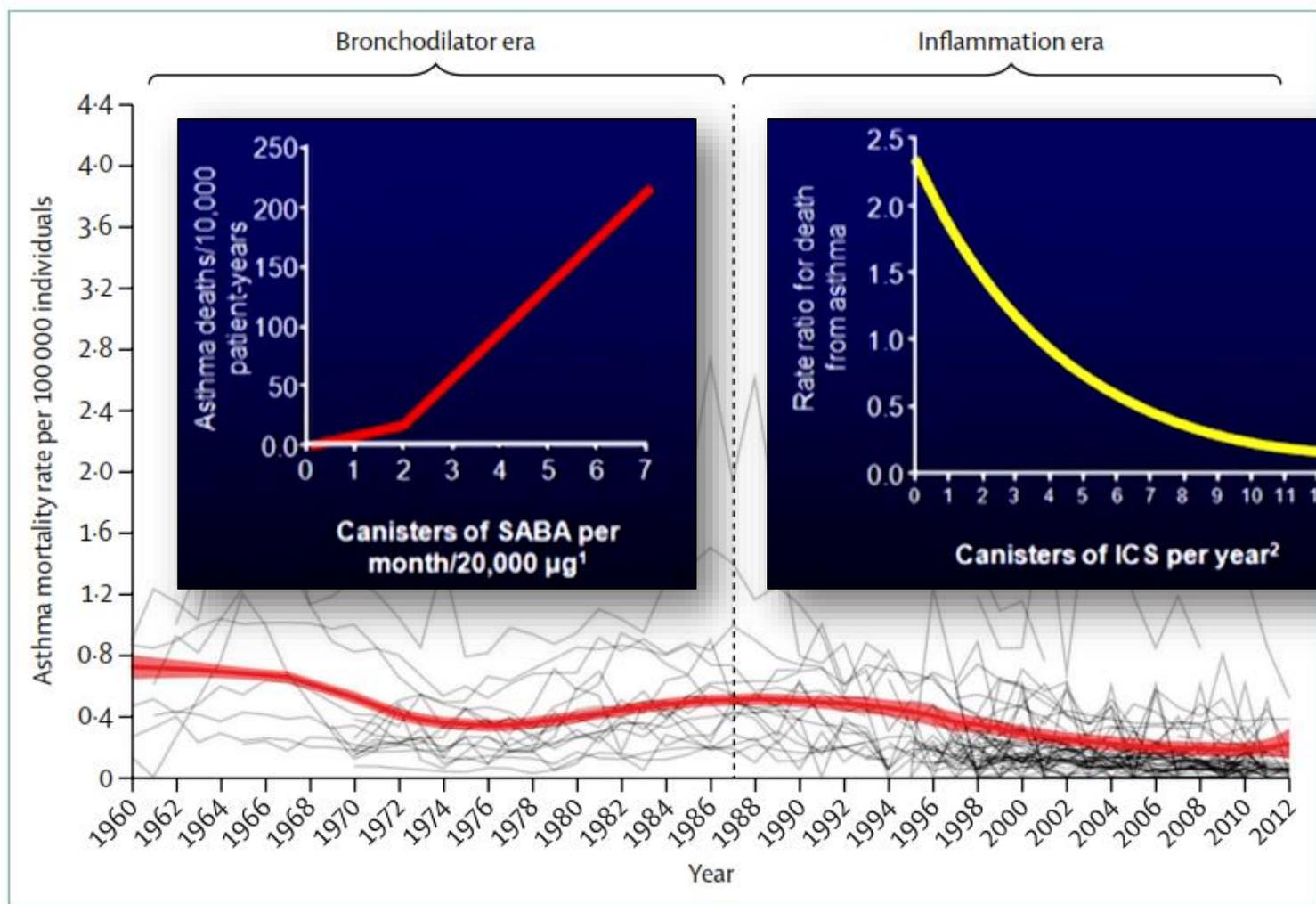
## Stufe 1



- SABA-only aus Sicherheitsgründen nicht mehr empfohlen  
**(Risiko von schweren Exazerbationen)**
- entweder Symptom-orientiert oder dauerhaft **ICS-enthaltendes Kontrollmedikament**, ggf. Kombiniert mit SABA od. LABA

**ICS = Eckpfeiler der Asthmatherapie**

# Asthma Mortalitätsraten (5-34j.; 46 Länder)



## SYGMA studies (I + II)

- O'Byrne PM, et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N Engl J Med.* 2018;378(20):1865–1876.
- Bateman ED, et al. As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. *N Engl J Med.* 2018;378(20):1877–1887.

## Novel START study

- Beasley R, et al. Controlled trial of budesonide-Formoterol as needed for mild asthma. *N Engl J Med.* 2019;380(21):2020–2030.

## PRACTICAL study

- Hardy J, et al. Budesonide-formoterol reliever therapy versus maintenance budesonide plus terbutaline reliever therapy in adults with mild to moderate asthma (PRACTICAL). *Lancet.* 2019;394(10202):919–928.

**Figure 1: Crude asthma mortality rates between 1960 and 2012 for individuals aged 5–34 years in 46 countries during the bronchodilator and inflammation eras of asthma management**

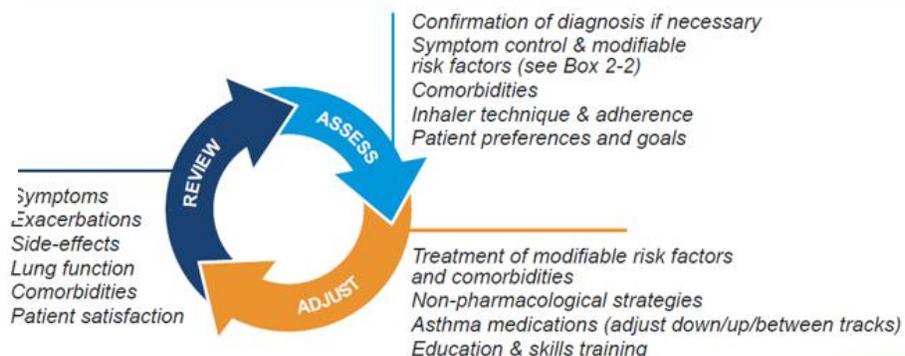
*Pavord I, Lancet. 2018;391:350-400.*

# GINA Strategie 2024

## GINA 2024 – Adults & adolescents 12+ years

### Personalized asthma management

Assess, Adjust, Review  
for individual patient needs



### TRACK 1: PREFERRED CONTROLLER and RELIEVER

Using ICS-formoterol as the reliever\* reduces the risk of exacerbations compared with using a SABA reliever, and is a simpler regimen

#### STEPS 1 – 2

As-needed-only low dose ICS-formoterol

#### STEP 3

Low dose maintenance ICS-formoterol

#### STEP 4

Medium dose maintenance ICS-formoterol

#### STEP 5

Add-on LAMA  
Refer for assessment of phenotype. Consider high dose maintenance ICS-formoterol, ± anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4Rα, anti-TSLP

RELIEVER: As-needed low-dose ICS-formoterol\*

See GINA severe asthma guide



### TRACK 2: Alternative CONTROLLER and RELIEVER

Before considering a regimen with SABA reliever, check if the patient is likely to adhere to daily controller treatment

#### STEP 1

Take ICS whenever SABA taken\*

#### STEP 2

Low dose maintenance ICS

#### STEP 3

Low dose maintenance ICS-LABA

#### STEP 4

Medium/high dose maintenance ICS-LABA

#### STEP 5

Add-on LAMA  
Refer for assessment of phenotype. Consider high dose maintenance ICS-LABA, ± anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4Rα, anti-TSLP

RELIEVER: as-needed ICS-SABA\*, or as-needed SABA

Other controller options (limited indications, or less evidence for efficacy or safety – see text)

Low dose ICS whenever SABA taken\*, or daily LTRA<sup>†</sup>, or add HDM SLIT

Medium dose ICS, or add LTRA<sup>†</sup>, or add HDM SLIT

Add LAMA or add LTRA<sup>†</sup> or add HDM SLIT, or switch to high dose ICS-only

Add azithromycin (adults) or add LTRA<sup>†</sup>. As last resort consider adding low dose OCS but consider side-effects

# GINA Strategie 2024

## GINA 2024 – Adults & adolescents Track 1

Personalized asthma management  
Assess, Adjust, Review  
for individual patient needs

### ICS/Formoterol



### LAMA



As-needed-only ICS-formoterol  
 („AIR-only“)

Maintenance and reliever therapy  
(MART) with ICS-formoterol

**TRACK 1: PREFERRED CONTROLLER and RELIEVER**  
Using ICS-formoterol as the reliever\* reduces the risk of exacerbations compared with using a SABA reliever, and is a simpler regimen

#### STEPS 1 – 2

As-needed-only low dose ICS-formoterol\*

#### STEP 3

Low dose maintenance ICS-formoterol\*

#### STEP 4

Medium dose maintenance ICS-formoterol

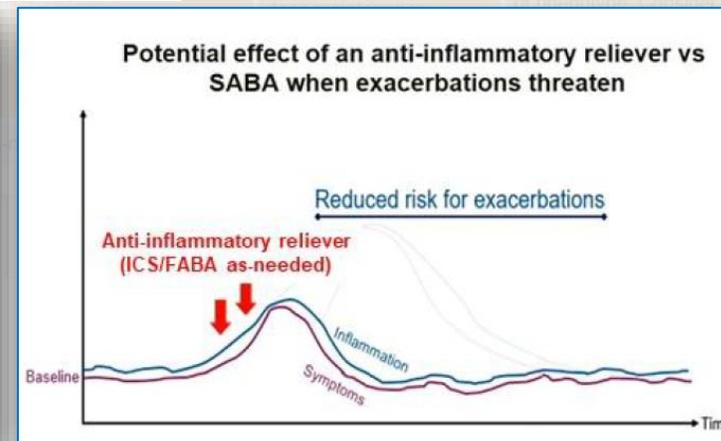
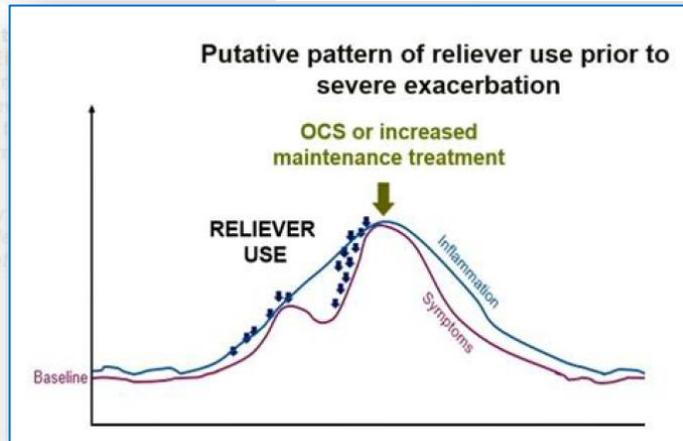
#### STEP 5

Add-on LAMA  
Refer for assessment of phenotype. Consider high dose maintenance ICS-formoterol, ± anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4Rα, anti-TSLP

RELIEVER: As-needed low-dose ICS-formoterol\*

\*anti-inflammatory reliever (AIR)

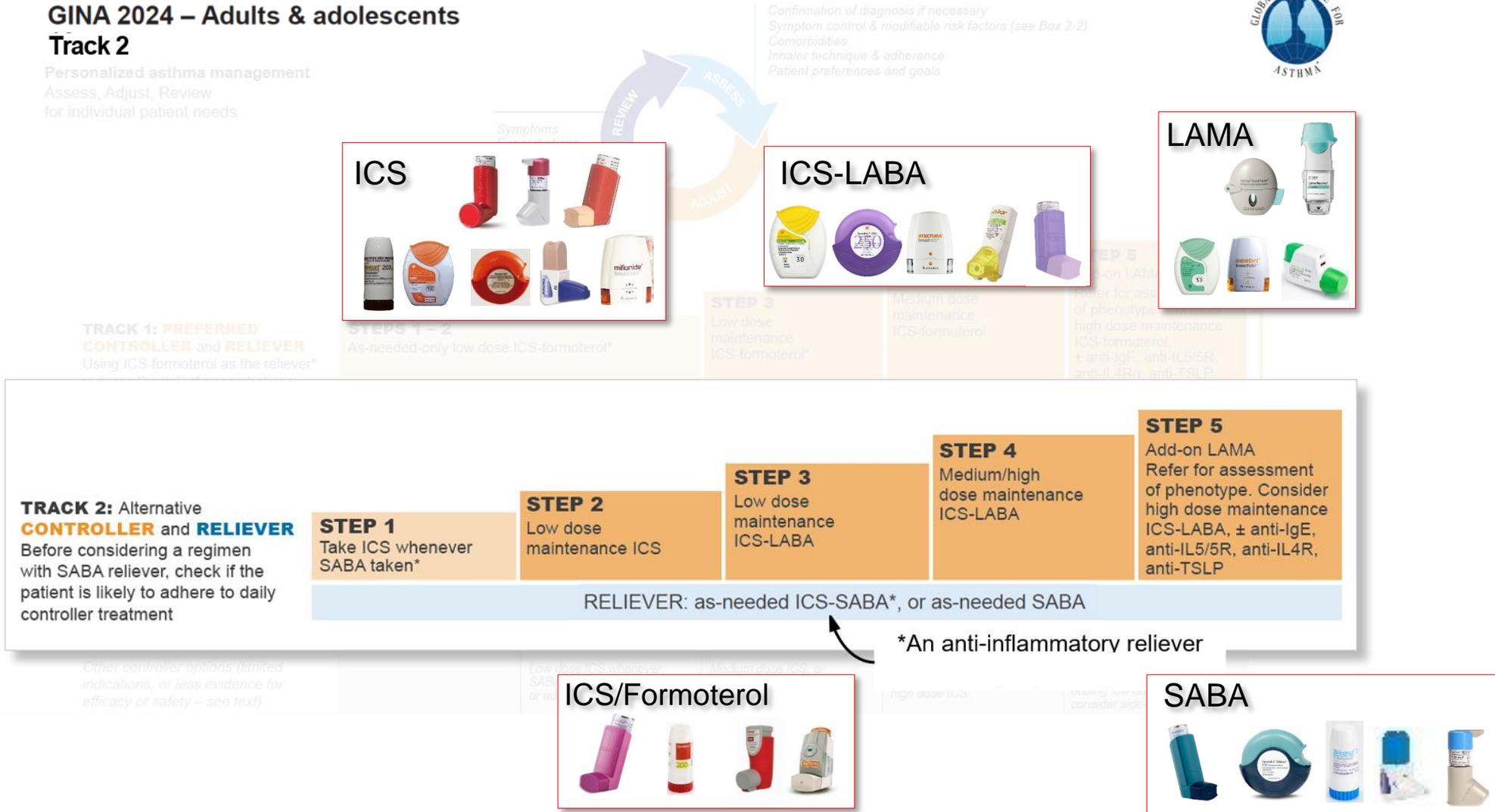
TRACK 2: All CONTROLLER  
Before consider with SABA reliever patient is likely controller treat  
Other controller indications, or efficacy or safe



# GINA Strategie 2024

## GINA 2024 – Adults & adolescents Track 2

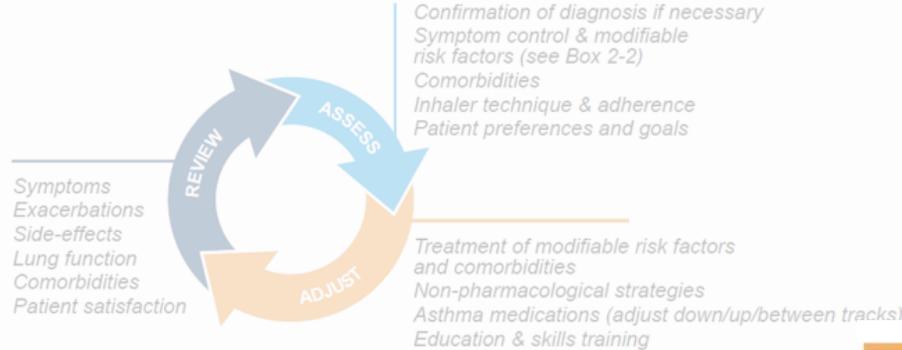
Personalized asthma management  
Assess, Adjust, Review  
for individual patient needs



# GINA Strategie 2024

## GINA 2024 – Adults & adolescents 12+ years

**Personalized asthma management**  
Assess, Adjust, Review  
for individual patient needs



**TRACK 1: PREFERRED CONTROLLER and RELIEVER**  
Using ICS-formoterol as the reliever\* reduces the risk of exacerbations compared with using a SABA reliever, and is a simpler regimen



**TRACK 2: Alternative CONTROLLER and RELIEVER**  
Before considering a regimen with SABA reliever, check if the patient is likely to adhere to daily controller treatment

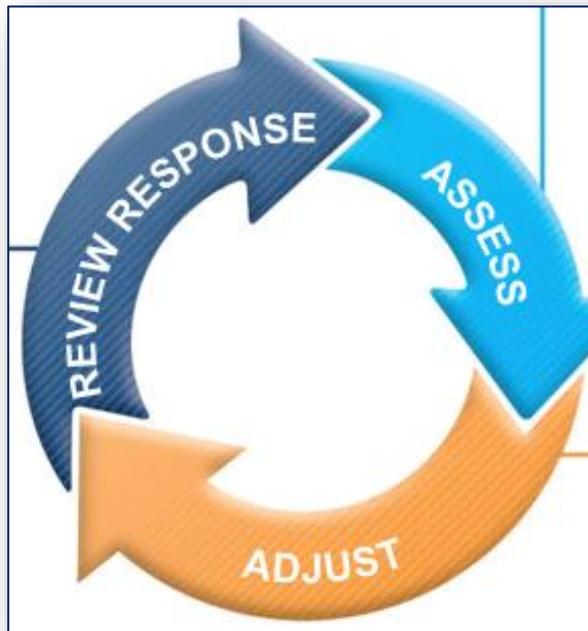


See GINA severe asthma guide

**Schweres Asthma vs. Difficult-to-treat Asthma**

<p>Other controller options (limited indications, or less evidence for efficacy or safety – see text)</p>	<p>Low dose ICS whenever SABA taken*, or daily LTRA<sup>†</sup>, or add HDM SLIT</p>	<p>Medium dose ICS, or add LTRA<sup>†</sup>, or add HDM SLIT</p>	<p>Add LAMA or add LTRA<sup>†</sup> or add HDM SLIT, or switch to high dose ICS-only</p>	<p>Add azithromycin (adults) or add LTRA<sup>†</sup>. As last resort consider adding low dose OCS but consider side-effects</p>
---	--	--	--	---

# Definition schweres Asthma (vs. difficult-to-treat Asthma)



● GINA Step 4-5 treatment



## Differential-diagnose:

- ABPA
- ACOS
- CSS
- cF
- EAA
- VCD ...

## Vorgehen bei ungenügendem Ansprechen (difficult-to-treat)

### Schlechte Therapieadhärenz/-compliance

Schlechte Inhalertechnik

Umweltfaktoren / Begleitumstände

- Allergenexposition (z.B. Katze, etc.)
- Rauchen

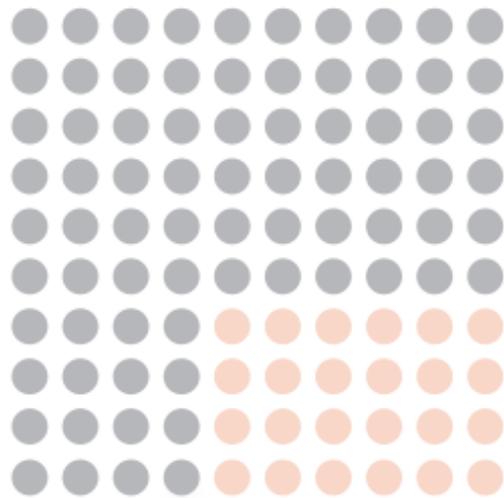
Diagnose überprüfen

Signifikante Komorbiditäten, z.B.

- Stimmlippenkoordinationsstörung
- Dysfunktionales Atmen
- Rhinosinusitis / Polyposis nasi
- Schlafapnoe
- Gastroösophagealer Reflux
- COPD
- Bronchiektasen, etc.

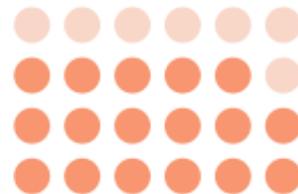
Phänotypisierung

# Häufigkeit von schwerem Asthma



24%

● GINA Step 4-5  
treatment



17%

● **difficult-to-treat asthma**  
= GINA Step 4-5 treatment  
+ poor symptom control

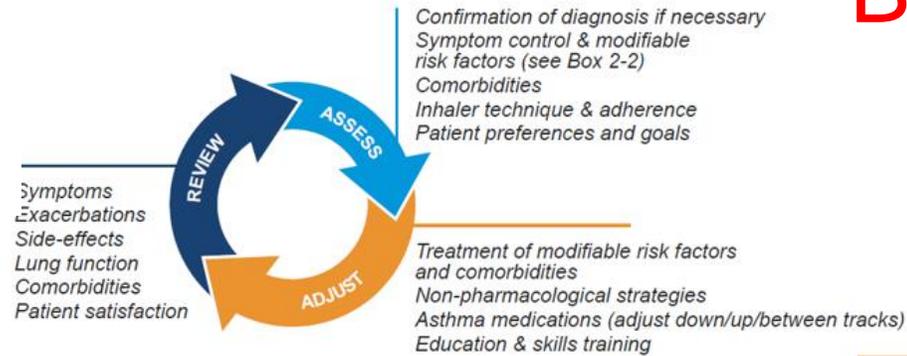
● **severe asthma**  
= GINA Step 4-5 treatment  
+ poor symptom control  
+ good adherence and  
inhaler technique

# GINA Strategie 2024

## GINA 2024 – Adults & adolescents 12+ years

### Personalized asthma management

Assess, Adjust, Review  
for individual patient needs



## Biologika

### TRACK 1: PREFERRED CONTROLLER and RELIEVER

Using ICS-formoterol as the reliever\* reduces the risk of exacerbations compared with using a SABA reliever, and is a simpler regimen

#### STEPS 1 – 2

As-needed-only low dose ICS-formoterol

#### STEP 3

Low dose maintenance ICS-formoterol

#### STEP 4

Medium dose maintenance ICS-formoterol

#### STEP 5

Add-on LAMA  
Refer for assessment of phenotype. Consider high dose maintenance ICS-formoterol

± anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R $\alpha$ , anti-TSLP

RELIEVER: As-needed low-dose ICS-formoterol\*

See GINA severe asthma guide

### TRACK 2: Alternative CONTROLLER and RELIEVER

Before considering a regimen with SABA reliever, check if the patient is likely to adhere to daily controller treatment

#### STEP 1

Take ICS whenever SABA taken\*

#### STEP 2

Low dose maintenance ICS

#### STEP 3

Low dose maintenance ICS-LABA

#### STEP 4

Medium/high dose maintenance ICS-LABA

#### STEP 5

Add-on LAMA  
Refer for assessment of phenotype. Consider high dose maintenance

ICS-LABA, ± anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL4R $\alpha$ , anti-TSLP

RELIEVER: as-needed ICS-SABA\*, or as-needed SABA

Other controller options (limited indications, or less evidence for efficacy or safety – see text)

Low dose ICS whenever SABA taken\*, or daily LTRA, or add HDM SLIT

Medium dose ICS, or add LTRA, or add HDM SLIT

Add LAMA or LTRA or HDM SLIT, or switch to high dose ICS

Add azithromycin (adults) or LTRA. As last resort consider adding low dose OCS but consider side-effects

# Biologika



Xolair, 2006  
Anti-IgE

Cinquaero, 2017  
Anti-IL5

Nucala, 2016  
Anti-IL5

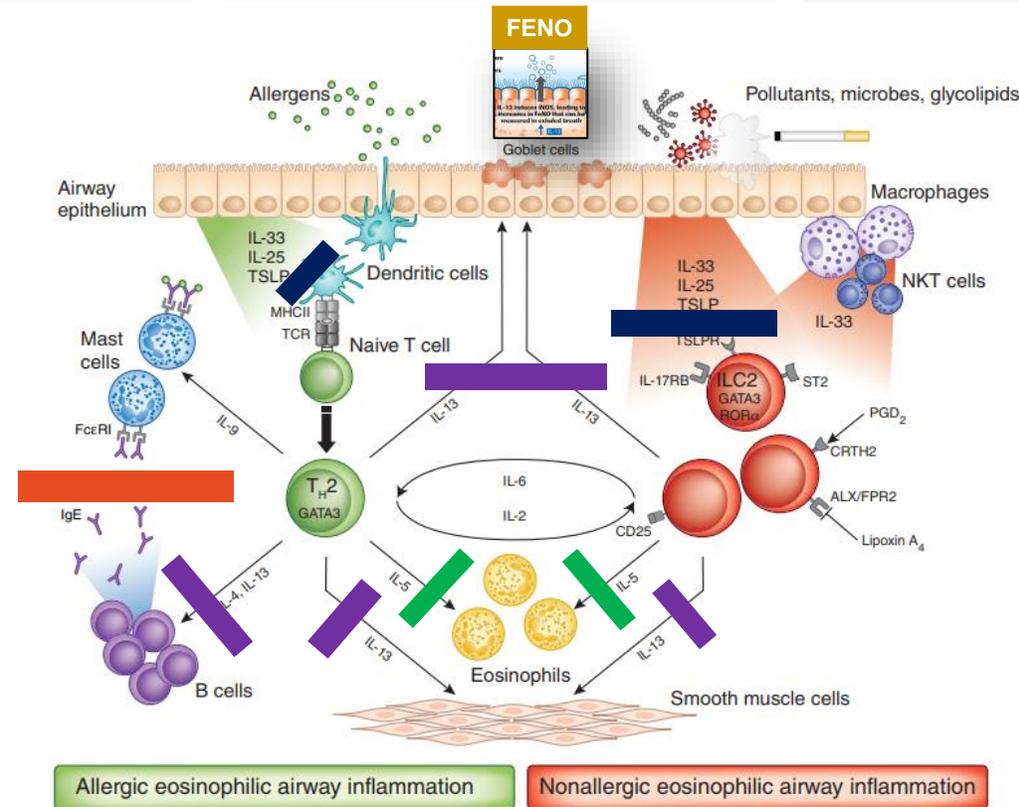
Fasenra, 2018  
Anti-IL5R

Dupixent, 2021  
Anti-IL4/IL13

Tezspire, 2022  
Anti-TSLP

....  
Weitere Biologika in der «Pipeline»

**Anti-IgE**  
- Xolair (Omalizumab)



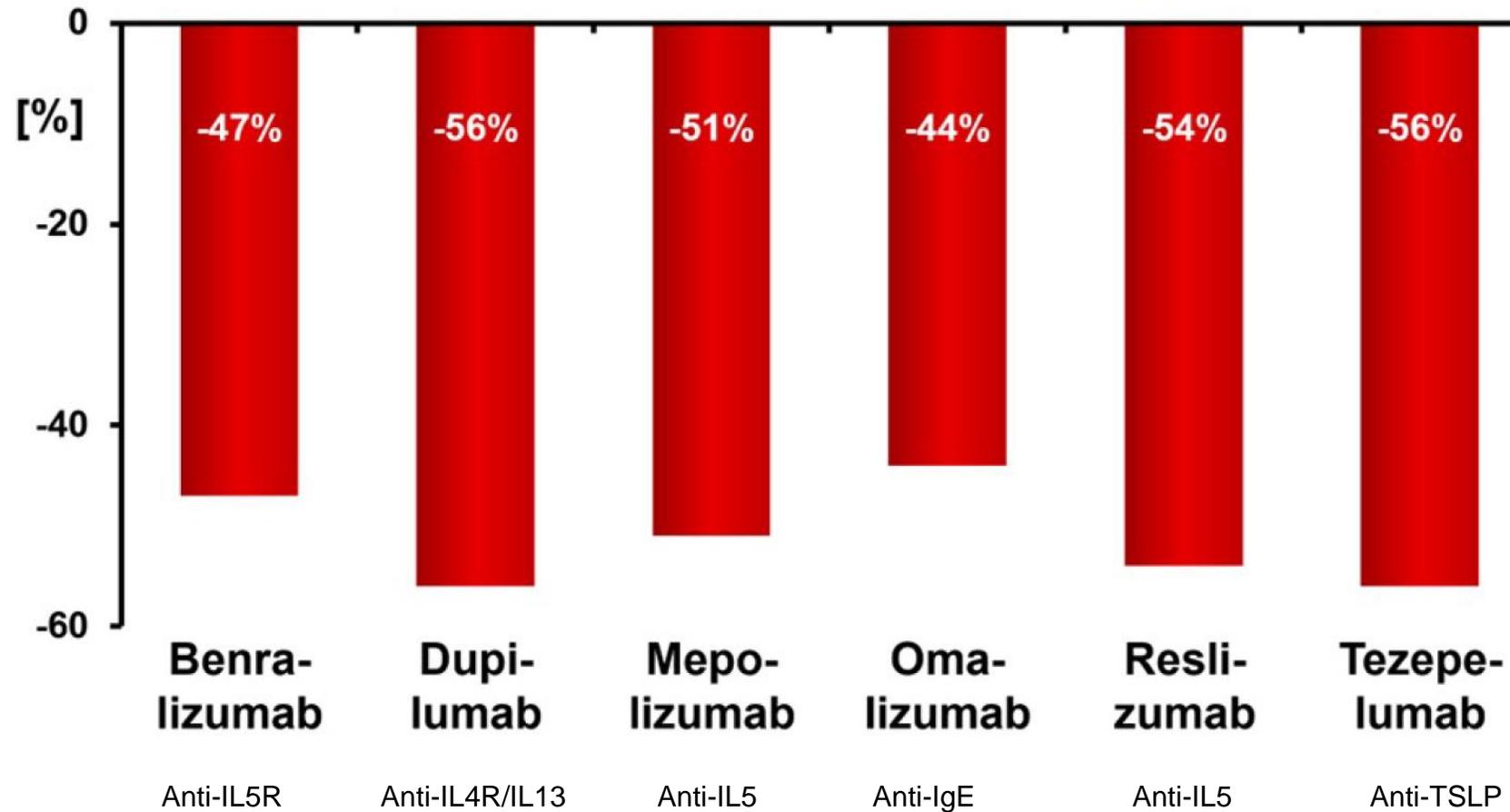
**Anti-TSLP**  
- Tezspire (Tezepelumab)

**Anti-IL4/13**  
- Dupixent (Dupilumab)

**Anti-IL5**  
- Nucala (Mepolizumab)  
- Fasenra (Benralizumab)  
- Cinquaero (Reslizumab)

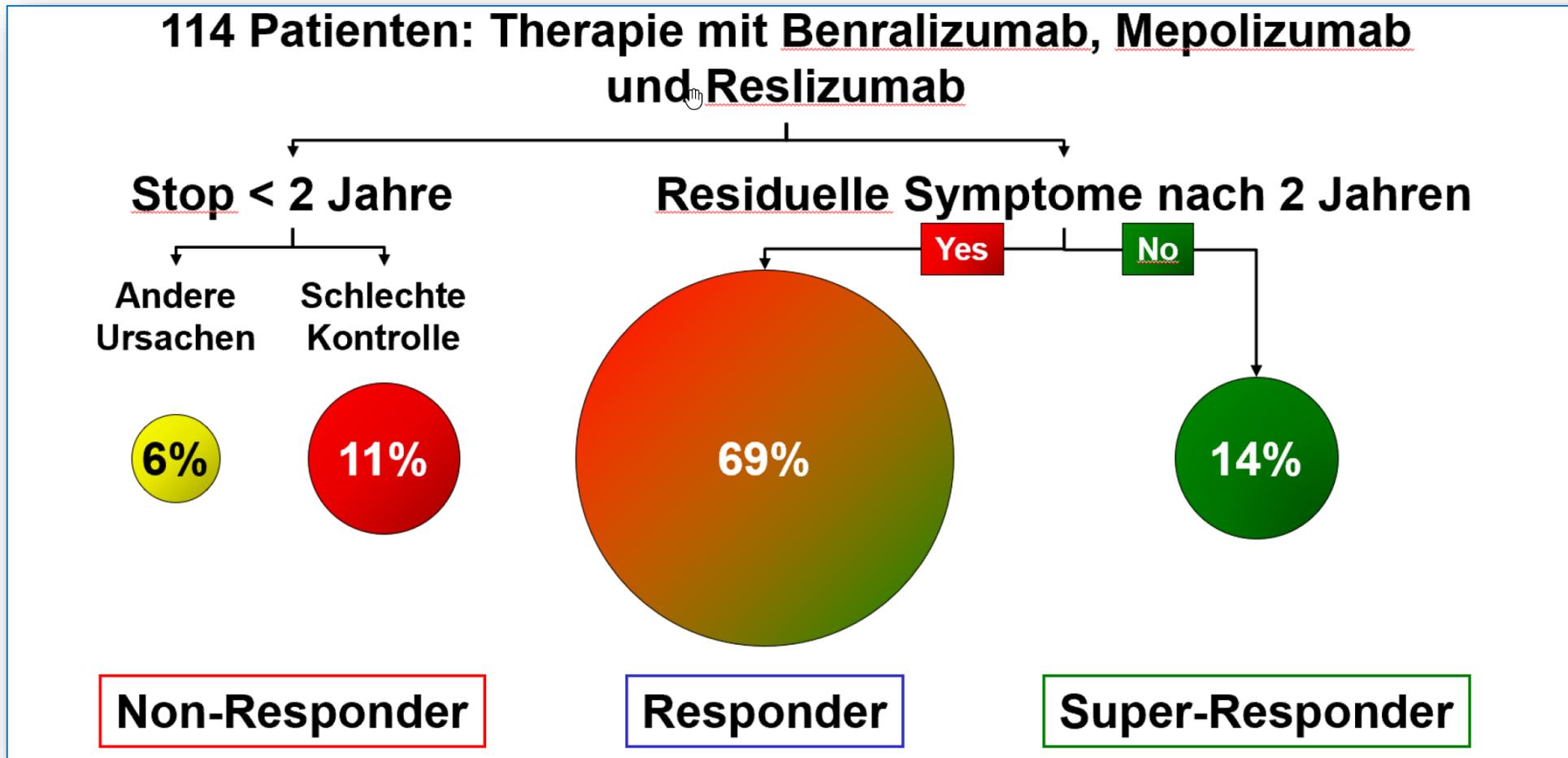
# Therapie-Effekte Biologika –

Reduktion von Exazerbationen pro Jahr



# Therapie-Effekte Biologika – Anti-IL5

Responder (Indikation: schweres Asthma)



# Biologika



Xolair, 2006  
Anti-IgE



Cinqaero, 2017  
Anti-IL5



Nucala, 2016  
Anti-IL5



Fasenra, 2018  
Anti-IL5R



Dupixent, 2021  
Anti-IL4/IL13



Tezspire, 2022  
Anti-TSLP

Weitere  
Biologika  
in der  
«Pipeline»

**Jahreskosten:**  
zwischen  
2'300 CHF  
bis  
21'500 CHF

**Jahreskosten:**  
zwischen  
8'300 CHF  
bis  
33'000 CHF

**Jahreskosten:**  
ca.  
14'640 CHF

**Jahreskosten:**  
zwischen  
15'645 CHF  
bis  
18'250 CHF

**Jahreskosten:**  
zwischen  
14'765 CHF  
bis  
16'010 CHF

**Jahreskosten:**  
ca.  
14'990 CHF

**Zusätzl. Indikationen:**  
Nasenpolypen  
Chron.  
spontane  
Urtikaria

**Zusätzl. Indikationen:**  
keine

**Zusätzl. Indikationen:**  
Nasenpolypen  
EGPA  
HES

**Zusätzl. Indikationen:**  
keine

**Zusätzl. Indikationen:**  
Atop. Dermatitis  
Nasenpolypen

**Zusätzl. Indikationen:**  
keine

**Dosisintervall:**  
Alle (2-) 4 Wo

**Dosisintervall:**  
Alle 4 Wo

**Dosisintervall:**  
Alle 4 Wo

**Dosisintervall:**  
Alle 2 Mt

**Dosisintervall:**  
Alle 2 Wo

**Dosisintervall:**  
Alle 4 Wo

Allergic eosinophilic airway inflammation

Nonallergic eosinophilic airway inflammation

# Asthma im Wandel – Konzept der „Remission“

## Asthma management: Evolution, precision and innovation

20<sup>th</sup> century  21<sup>st</sup> century

Maintenance or intermittent treatment



Reliever (as needed)

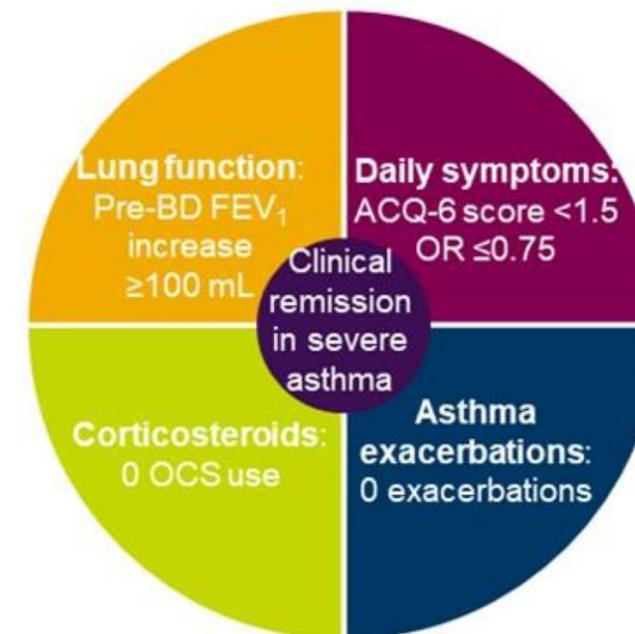


„Rescue“ medications	Treatment with	„Preventive“ medications
Short-term benefits: Acute relief of symptoms	Treatment Concept & Aim	Long-term benefits: Disease modification Remission
Major adverse effects	Side Effects	Collateral efficacy
„One size fits all“	Applicability	Individual treatment
Anxiety Recurrent symptoms	Patients` perspective	Safety No symptoms

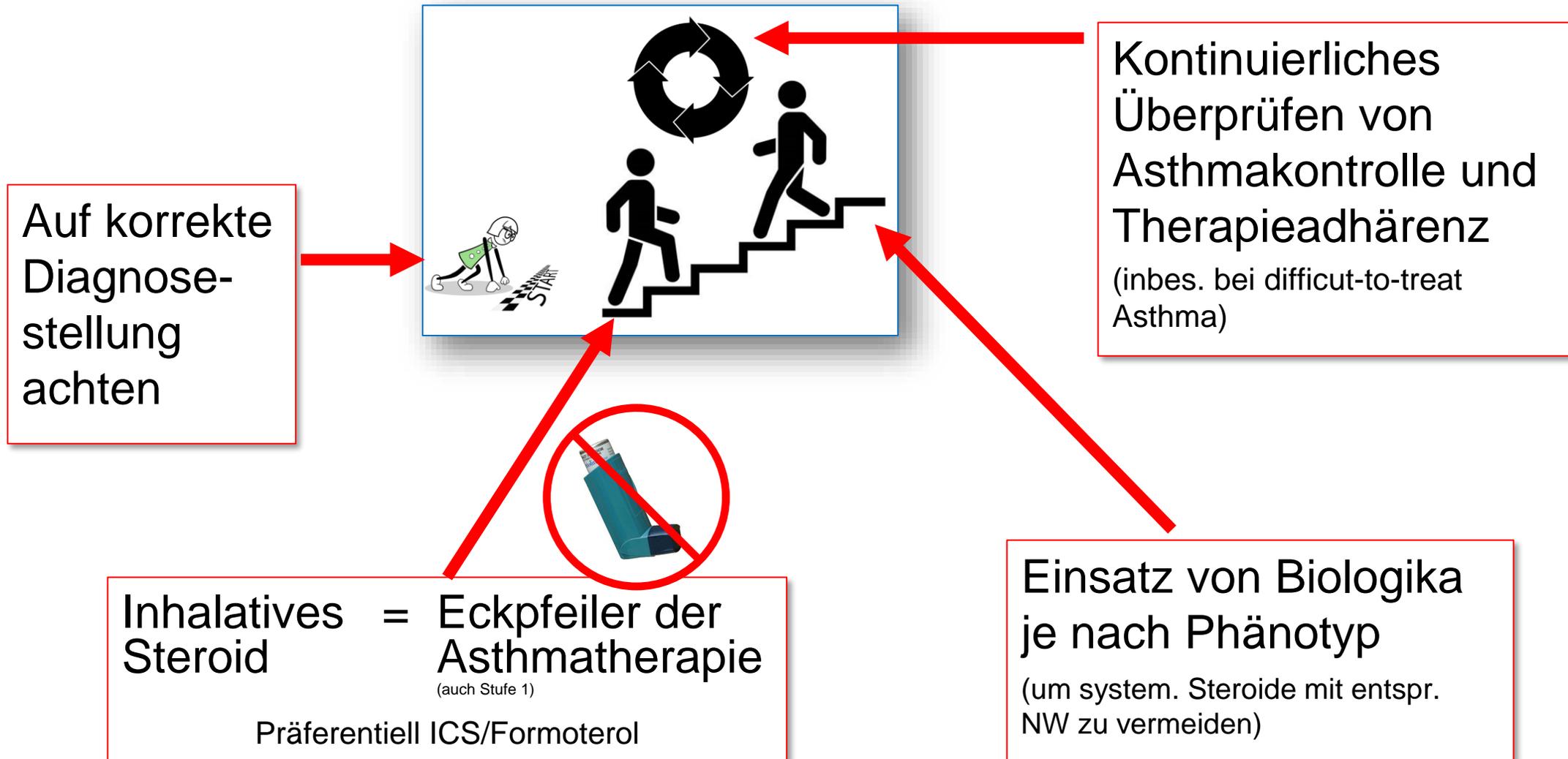
Lommatzsch et al. Lancet 399:1664-8, 2022

Was heisst Remission? –  
Vorschlag:

- Kein Bedarf an system. Steroiden
- keine Exazerbationen
- keine Asthmasymptome
- optimierte, stabile Lungenfunktion



## Take-Home-Message 2



# Fallbeispiel

67j. pensionierter  
Aussendienstler.  
Exraucher.

Produktiver Husten und  
Belastungsdyspnoe.

### Befund:

Schwere fixierte  
Obstruktion.

### Diagnose:

Schwere COPD.

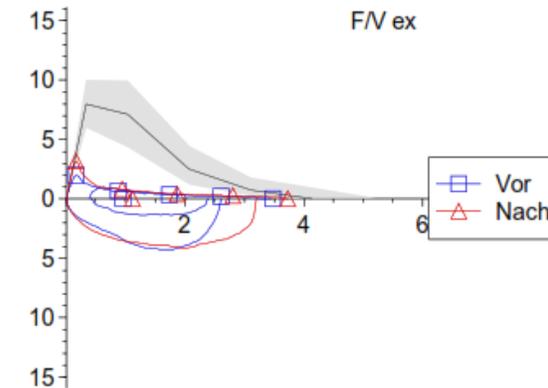
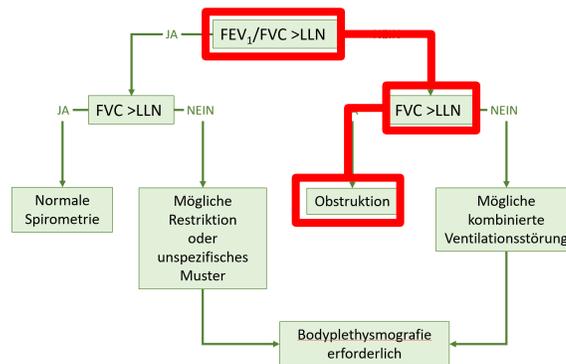
## Welche Antwort ist korrekt?

**A:** normale Spirometrie

**B:** Obstruktion

**C:** Restriktion

**D:** Anderes (z.B. Atemwegsstenose)



	Soll	LLN	Vor	%soll	Z-Score	Nach	%soll	Z-Score	%V/N
					-3 -2 -1 0 1 2 3			-3 -2 -1 0 1 2 3	
Testdatum			08.02.21			08.02.21			
Testzeit			08:44			09:04			

VC MAX	[L]	4.13	3.09	3.47	84	●		3.73	90	●		108
FVC	[L]	4.13	3.09	3.47	84	●		3.73	90	●		108
FEV1	[L]	3.16	2.31	0.96	30	●		1.11	35	●		116
FEV1% FVC	[%]	76.64	63.59	27.57	36	●		29.76	39	●		108
FEV1% VC MAX	[%]	76.64	63.59	27.57	36	●		29.76	39	●		108
PEF	[L/s]	7.95	5.96	1.94	24	●		3.15	40	●		162
MEF25	[L/s]	0.69	0.26	0.17	25	●		0.21	31	●		123
MMEF	[L/s]	2.49	1.12	0.29	12	●		0.35	14	●		120
FET	[s]			14.23				12.89				91

# COPD

$$\sum_{n=1}^? (\text{COPD})_n$$

# Diagnosestellung

$$\sum_{n=1}^? (\text{COPD})_n$$

## Definition

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a **heterogeneous** lung condition characterized by **chronic respiratory symptoms** (dyspnea, cough, sputum production and/or exacerbations) due to abnormalities of the **airways** (bronchitis, bronchiolitis) **and/or alveoli** (emphysema) that cause **persistent, often progressive, airflow obstruction**.<sup>(6)</sup>

GOLD Report, 2024

Anamnese, Untersuchung (Klinik)  
→ Wahrscheinlichkeit

**A**temnot

Chronischer

**H**usten



Chronischer

**A**uswurf

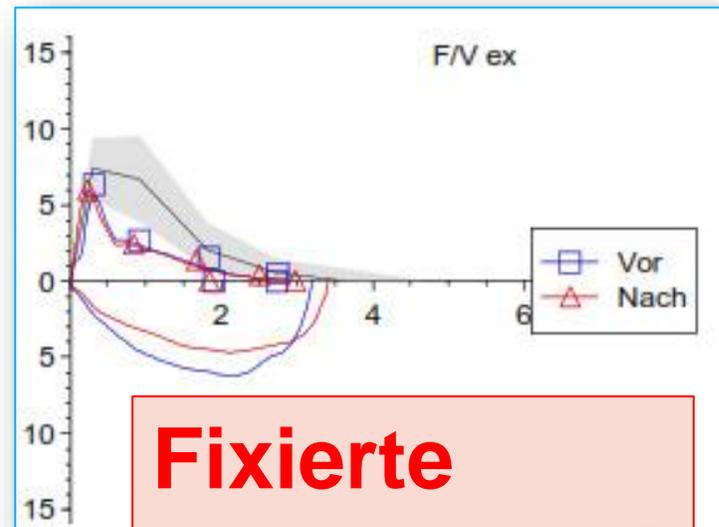
Rezidivierende untere  
Atemwegsinfektionen

Intermittierend  
pfeifende Atmung  
(wheeze)

Risikofaktoren

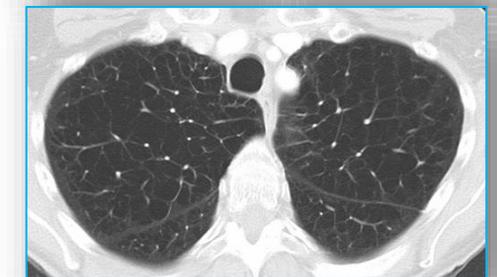
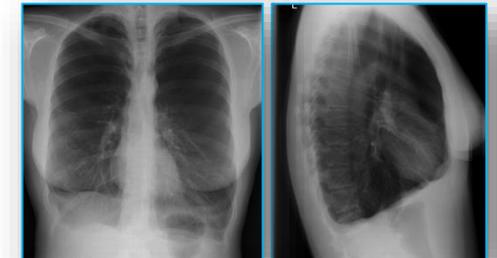
&

## Lungenfunktion



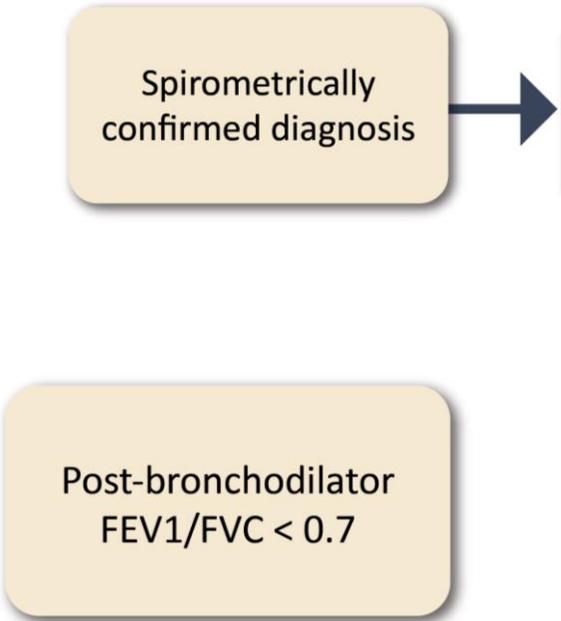
**Fixierte  
Obstruktion!**

Ev. Bildgebung



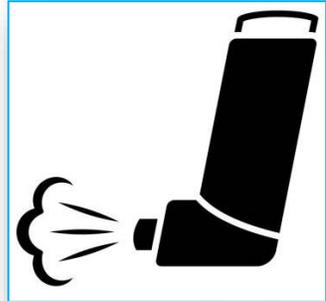
# Diagnosestellung

Spirometrically  
confirmed diagnosis



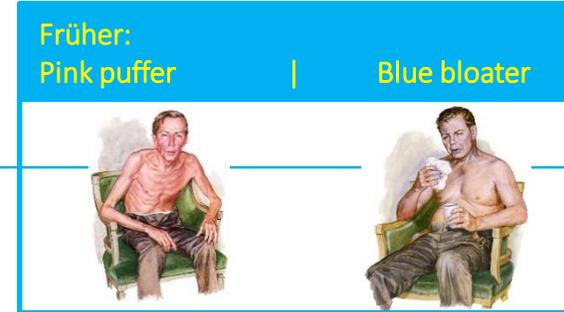
Post-bronchodilator  
FEV1/FVC < 0.7

# Ätio-, Phäno- & Endotypen



Patients

**Ätiologie**  
**Endotypen**  
**Phänotypen**  
 → Einteilung  
 aufgrund von:  
**Risikofaktoren,**  
**Pathomechanismen,**  
**Biomarker**



Behandlungspfade  
(treatable Traits) /  
Personalisierte  
Medizin

Beispiele:

**Ätiotypen** (Ursache)

- Genetisch determiniert (Alpha-1-Antitrypsin)
- Umweltbedingt (Rauchen, In-/Outdoor Luft)
- Rezidivierende Infektionen
- Asthma & COPD (ACO)
- Lungenentwicklung

**Phänotypen** (klinische Merkmale)

- Häufig „Exazerbierer“
- „rapid decliner“
- Chronische Bronchitis
- Lungenemphysem
- Überblähung
- Lungenfibrose und Emphysem
- u.a.

**Endotypen** (biolog. Mechanismen)

- Eosinophile Inflammation
- Atemwegsremodelling
- Proteasen-Imbalance / oxidativer Stress
- u.a.



# Ätio-, Phäno- & Endotypen

## Ätiotypen

## Endotypen

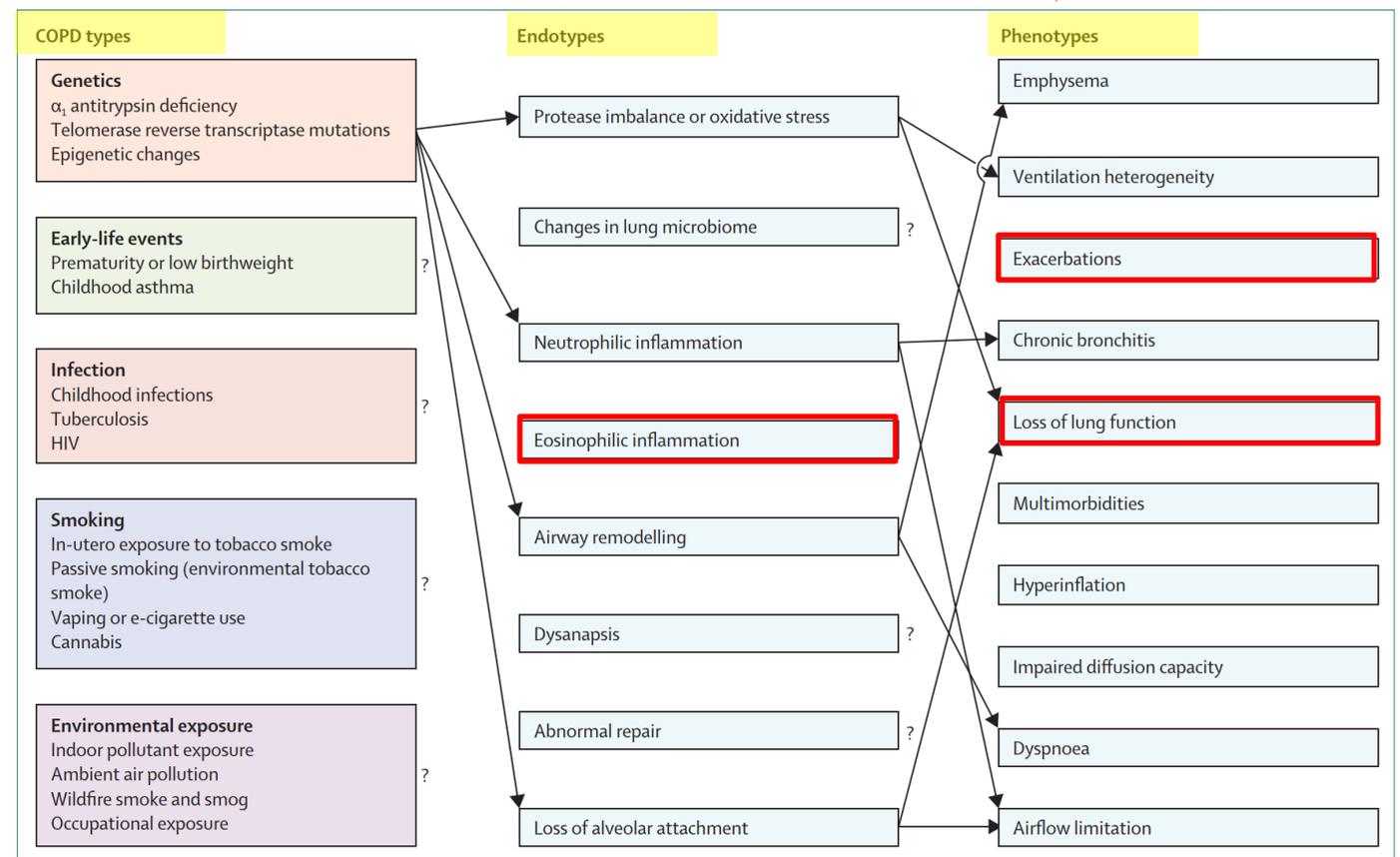
## Phänotypen

**Proposed Taxonomy (Etiotypes) for COPD** Figure 1.2

Classification	Description
<b>Genetically determined COPD (COPD-G)</b>	Alpha-1 antitrypsin deficiency (AATD) Other genetic variants with smaller effects acting in combination
<b>COPD due to abnormal lung development (COPD-D)</b>	Early life events, including premature birth and low birthweight, among others
<b>Environmental COPD</b>	
<b>Cigarette smoking COPD (COPD-C)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Exposure to tobacco smoke, including <i>in utero</i> or via passive smoking</li> <li>Vaping or e-cigarette use</li> <li>Cannabis</li> </ul>
<b>Biomass and pollution exposure COPD (COPD-P)</b>	Exposure to household pollution, ambient air pollution, wildfire smoke, occupational hazards
<b>COPD due to infections (COPD-I)</b>	Childhood infections, tuberculosis-associated COPD, HIV-associated COPD
<b>COPD &amp; asthma (COPD-A)</b>	Particularly childhood asthma
<b>COPD of unknown cause (COPD-U)</b>	

\*Adapted from Celli et al. (2022) and Stolz et al. (2022)

tobacco smoke



GOLD Report, 2024

**Towards the elimination of chronic obstructive pulmonary disease: a Lancet Commission** Stolz D. Lancet 2022; 400: 921–72



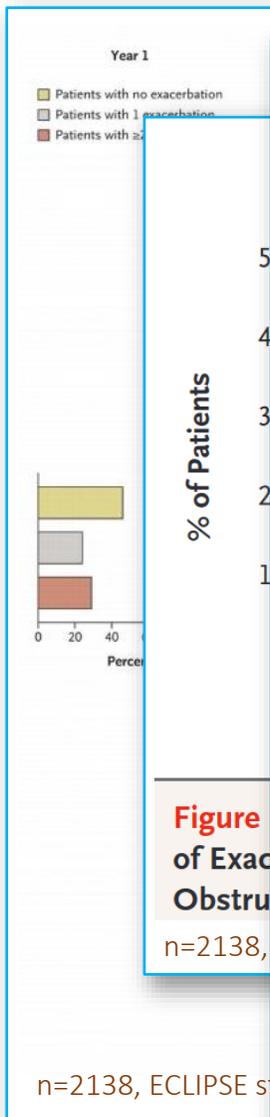
**2024 REPORT**

© 2023, 2024 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

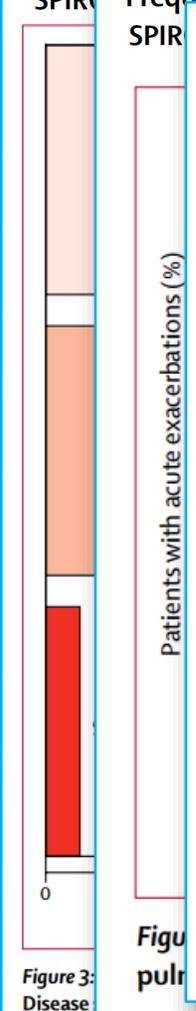
Publikation von **52 Seiten.** | **321 Referenzen.**



# Exazerbationen & Phänotyp „Exazerbierer“



Frequency of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of the SPIROMICS study



## Viele Patienten mit COPD werden eine Exazerbation durchmachen<sup>1</sup>

Patienten mit COPD haben ein **erhebliches Risiko, eine Exazerbation zu erleiden**; dieses Risiko ist bei Patienten mit häufigen oder schweren Exazerbationen erhöht

Studie	Studienzeitraum	n	Prozent	Studienart
SPIROMICS <sup>2*</sup>	(3 Jahre)	1.105	49 %	Prospektive Studie
UPLIFT <sup>3*</sup>	(bis zu 4 Jahren)	5.993	68 %	Prospektive Studie
ECLIPSE <sup>1*</sup>	(3 Jahre)	1.679	71 %	Prospektive Studie
AvoidEx <sup>4†</sup>	(3 Jahre)	277.901	38 %	RWE Kohortenstudie
Rothnie et al <sup>5‡</sup>	(1 Jahre)	99.574	48 %	RWE Bevölkerungsstudie

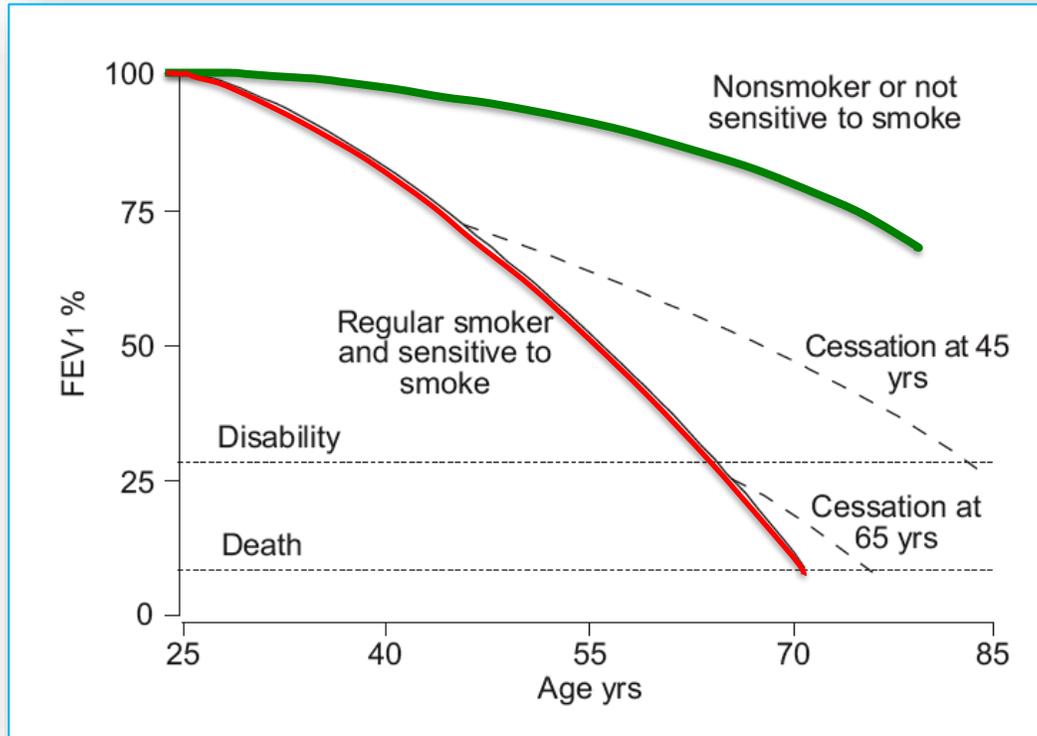
**Patienten mit COPD-Exazerbationen während des Studienzeitraums (%)**

Hinweis: Obwohl die Definition und Klassifikation von Exazerbationen 2023 im GOLD Report aktualisiert wurden, richtet sich hier die Schwere der Exazerbationen nach alten Richtlinien und Klassifikationen, damit sie mit vorherigen Publikationen vergleichbar sind. \*Diese Studien waren nicht mit Exazerbationen angereichert bei Studienbeginn; †real-world register-based cohort study; ‡allgemeine praxisbezogene Bevölkerungsstudie. ECLIPSE, Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints; RWE, Real World Evidence; SPIROMICS, Subpopulations and Intermediate Outcome Measures in COPD Study; 1. Hurst JR, et al. N Engl J Med 2010;363:1128–1138; 2. Han MK, et al. Lancet Respir Med 2017;5:619–626; 3. Tashkin DP, et al. N Engl J Med 2008;359:1543–1554; 4. Vogelmeier C, et al. Eur Resp J 2020;56(Suppl. 64):4189 (Abstract); 5. Rothnie KJ, et al. Am J Respir Crit Care Med 2018;198:464–471



# Lungenfunktionsverläufe

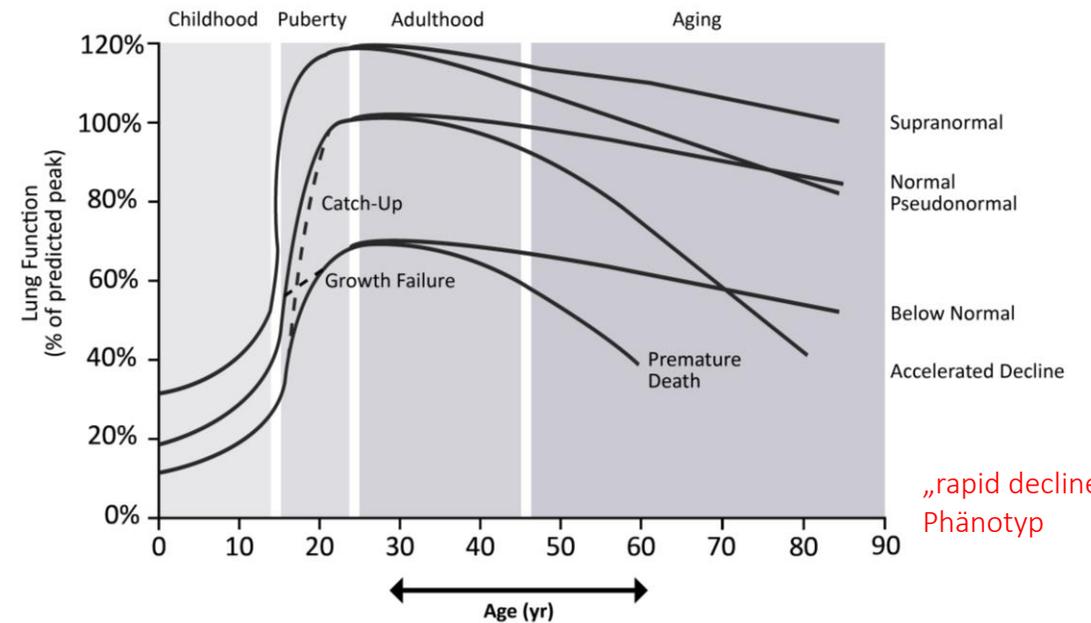
Früher:



Fletcher C, BMJ 1977

## FEV1 Trajectories (TR) Over the Life Course

Figure 1.1



2024  
REPORT

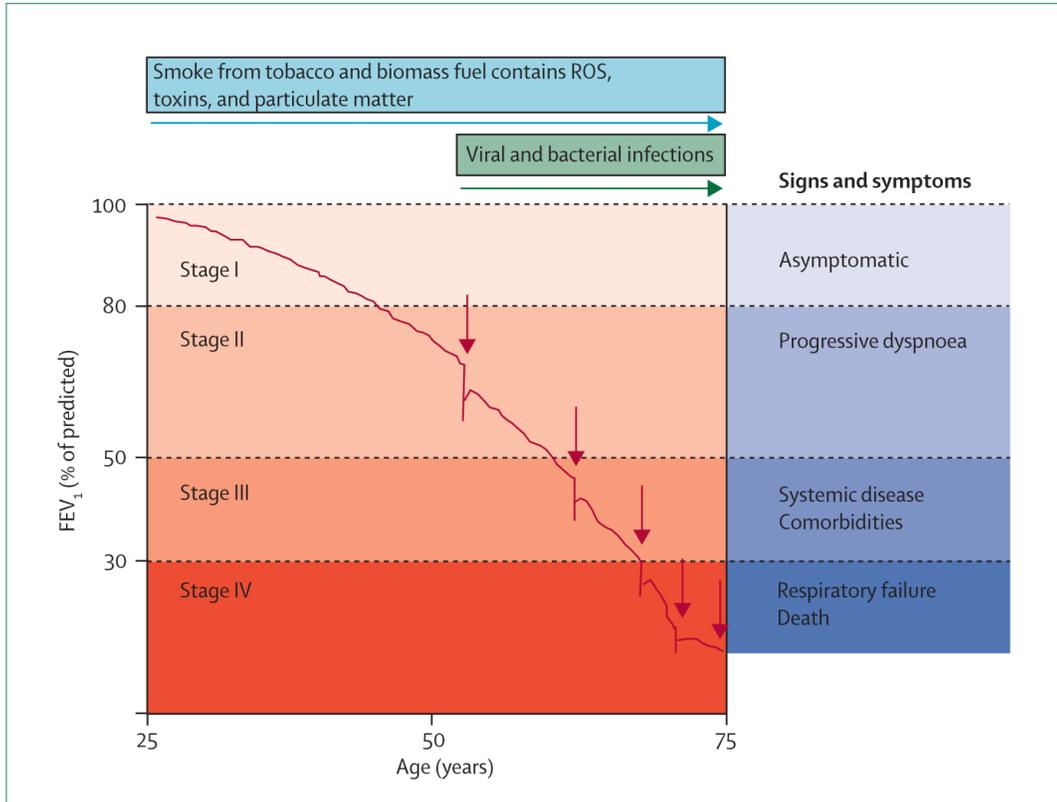
Modified from: Agusti A, Hogg JC. Update on the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N Engl J Med. 2019;381:1248-56.

© 2023, 2024 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

GOLD Report, 2024

# Lungenfunktionsverläufe

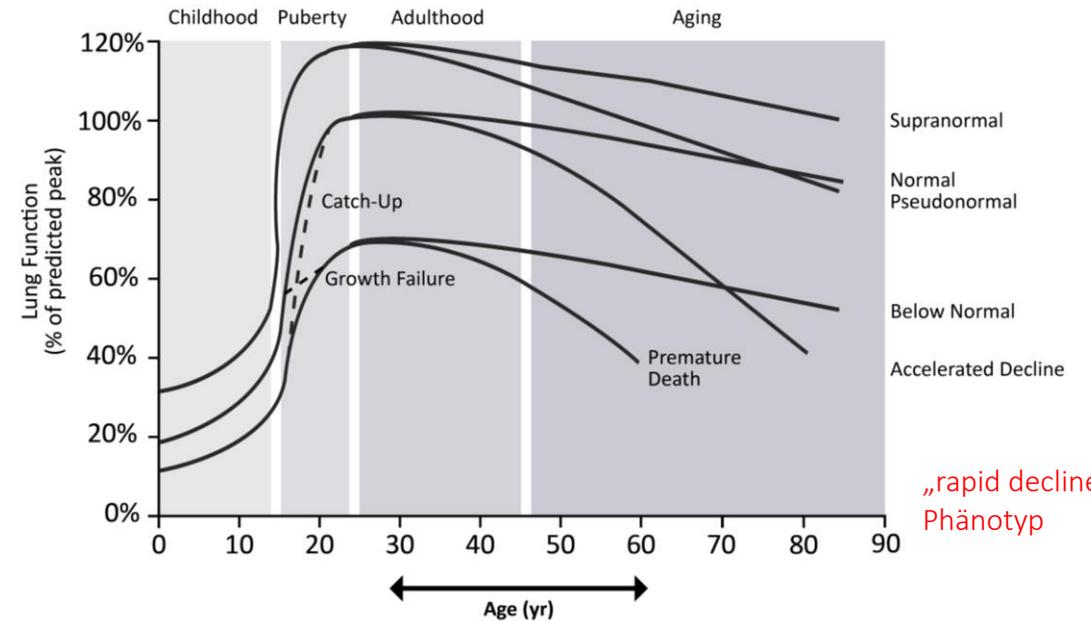
## Exazerbationen & Lungenfunktion:



Hansel et al. Lancet 2009;374:744-755

## FEV1 Trajectories (TR) Over the Life Course

Figure 1.1



Modified from: Agusti A, Hogg JC. Update on the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N Engl J Med. 2019;381:1248-56.



2024  
REPORT

© 2023, 2024 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

GOLD Report, 2024

# Exazerbationen und Mortalität



## *Exazerbationen und Mortalität*

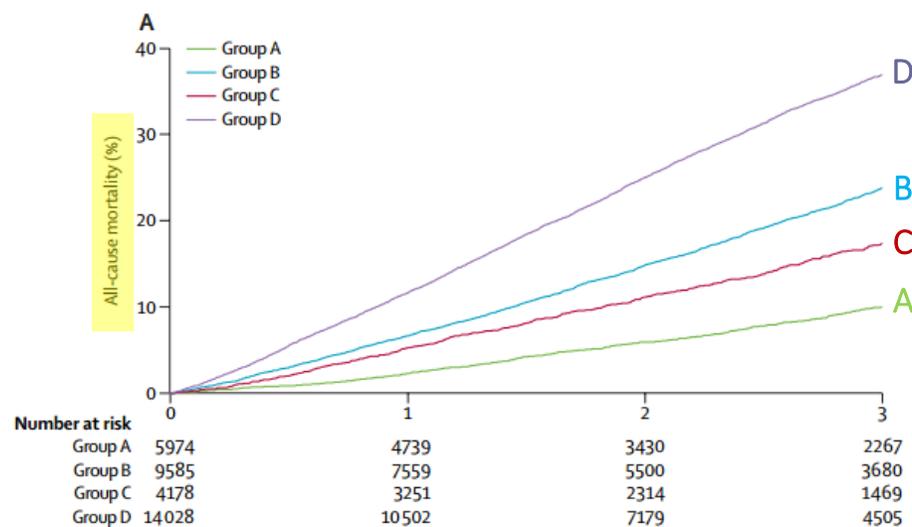
- Exazerbationen sind wichtig, da...
  - **erhöhen Mortalitätsrisiko**
  - **beeinflussen Lebensqualität**

# Exazerbationen korrelieren mit Mortalität

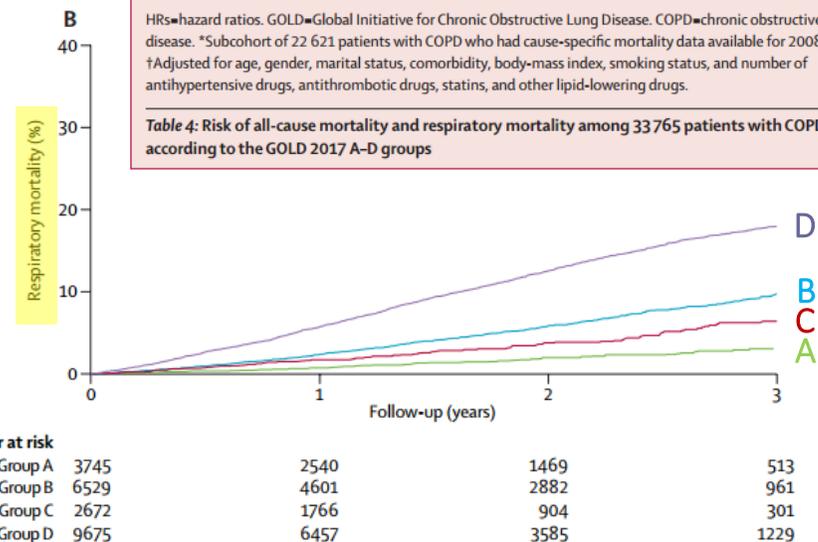


Überlebenswahrscheinlichkeit

Prediction of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease with the new [Kein Titel] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2017 classification: a cohort study



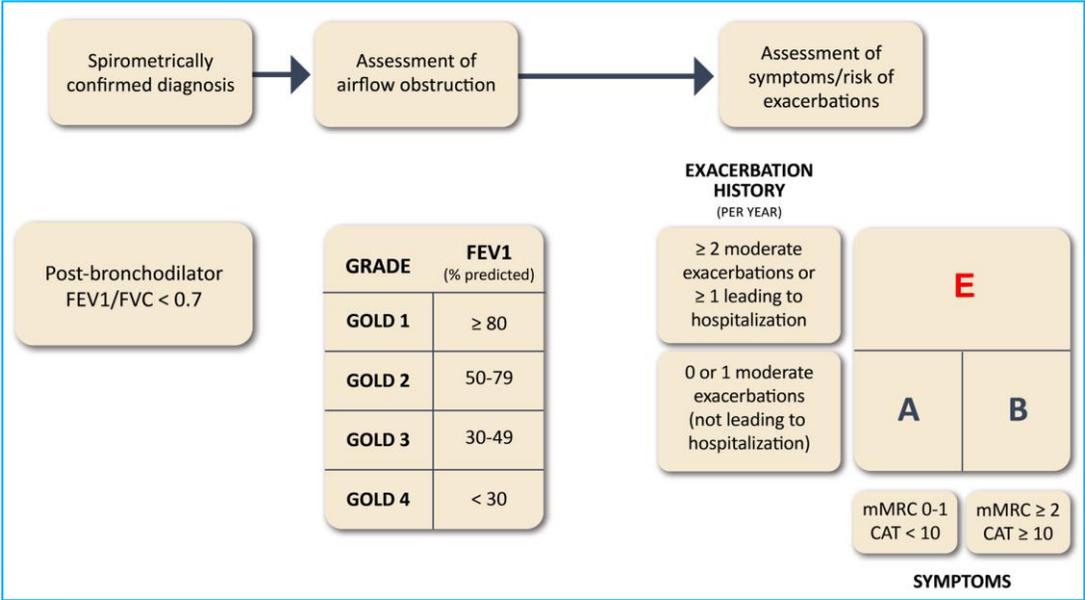
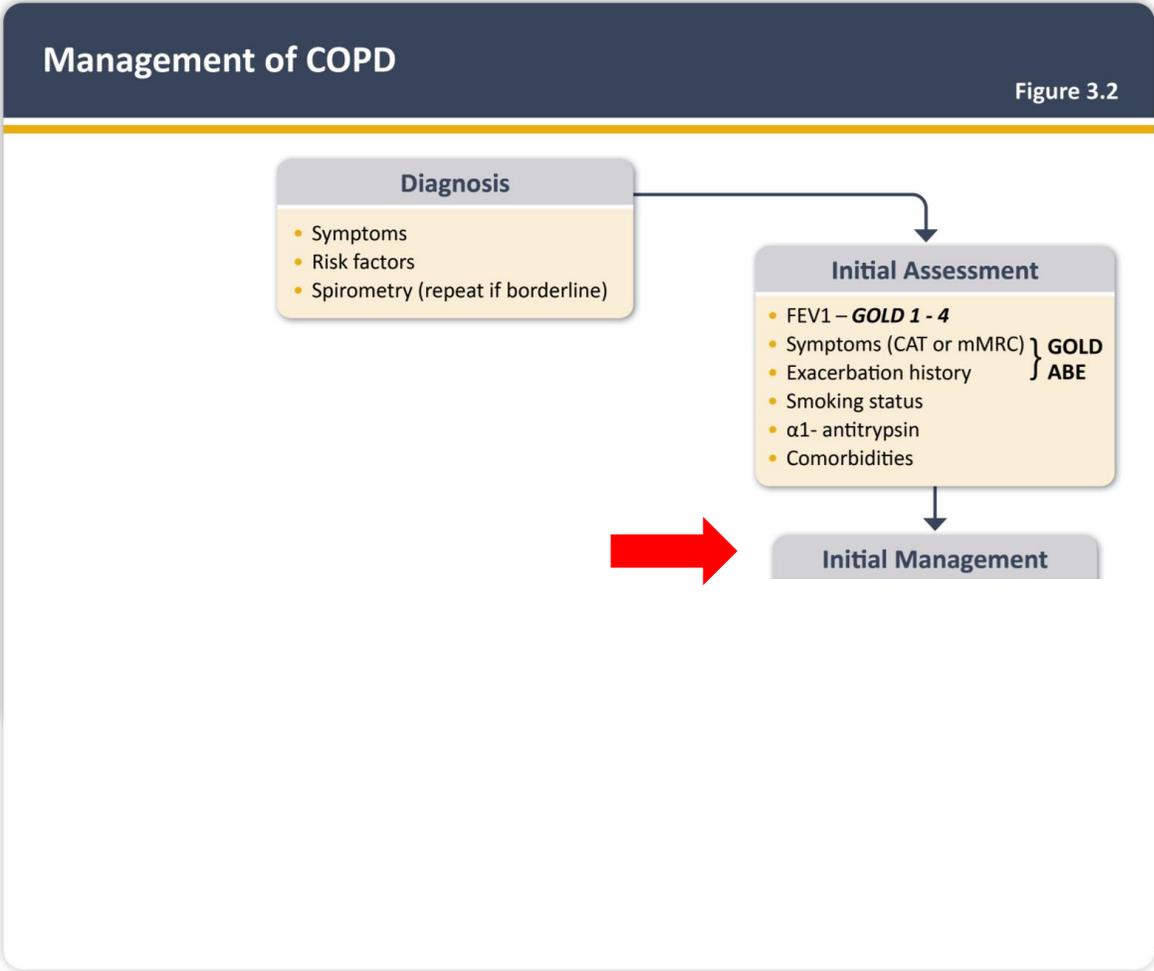
Gruppe A



	All-cause mortality		Respiratory mortality*	
	Crude HRs (95% CI)	Adjusted HRs† (95% CI)	Crude HRs (95% CI)	Adjusted HRs† (95% CI)
Group A	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)
Group B	2.58 (2.35-2.83)	2.05 (1.87-2.26)	3.44 (2.66-4.45)	2.74 (2.11-3.54)
Group C	1.82 (1.62-2.04)	1.47 (1.31-1.65)	2.19 (1.61-2.99)	1.78 (1.31-2.43)
Group D	4.40 (4.03-4.81)	3.01 (2.75-3.30)	7.63 (5.97-9.75)	5.11 (3.99-6.55)

HRs= hazard ratios. GOLD= Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. COPD= chronic obstructive pulmonary disease. \*Subcohort of 22 621 patients with COPD who had cause-specific mortality data available for 2008-11. †Adjusted for age, gender, marital status, comorbidity, body-mass index, smoking status, and number of antihypertensive drugs, antithrombotic drugs, statins, and other lipid-lowering drugs.

Table 4: Risk of all-cause mortality and respiratory mortality among 33 765 patients with COPD, according to the GOLD 2017 A-D groups



# Initiale Pharmakotherapie

## Therapieziele

- Symptomreduktion
  - Symptome lindern
  - Leistungsfähigkeit verbessern
  - Allgemeinzustand verbessern
- Risikoreduktion
  - Krankheitsprogression vermindern/-hindern
  - Exazerbationen vermindern/-hindern
  - Mortalität reduzieren

## Initial Pharmacological Treatment

Figure 3.7



\*Single inhaler therapy may be more convenient and effective than multiple inhalers; single inhalers improve adherence to treatment

Exacerbations refers to the number of exacerbations per year; eos: blood eosinophil count in cells per microliter; mMRC: modified Medical Research Council dyspnea questionnaire; CAT™: COPD Assessment Test™.

## LABA/LAMA

Zugelassen in CH für COPD



Spiolto®



Ultibro®



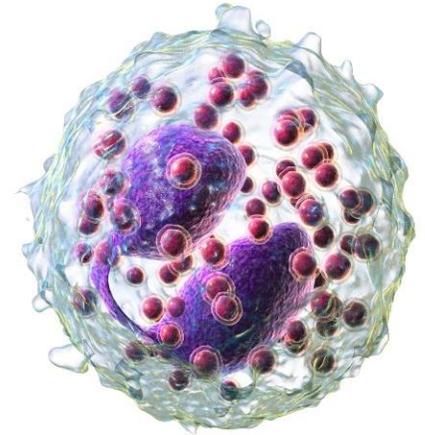
Anoro®

# Eosinophile als Biomarker für ICS-Ansprechen



## *Eosinophile und inhalative Steroide (ICS)*

- ICS ist wichtig für eine Subgruppe der COPD-Patienten:  
**eosinophiler Phänotyp**
- ICS können unerwünschte NW oder Schaden verursachen:  
**Infektrisiko & Dysbiose (Mikrobiom)**

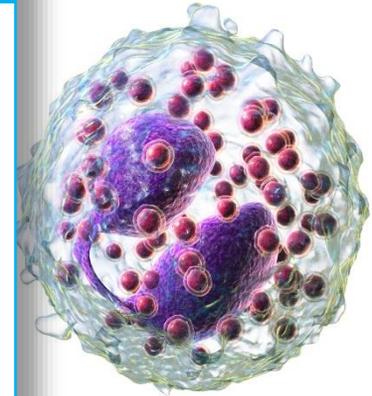
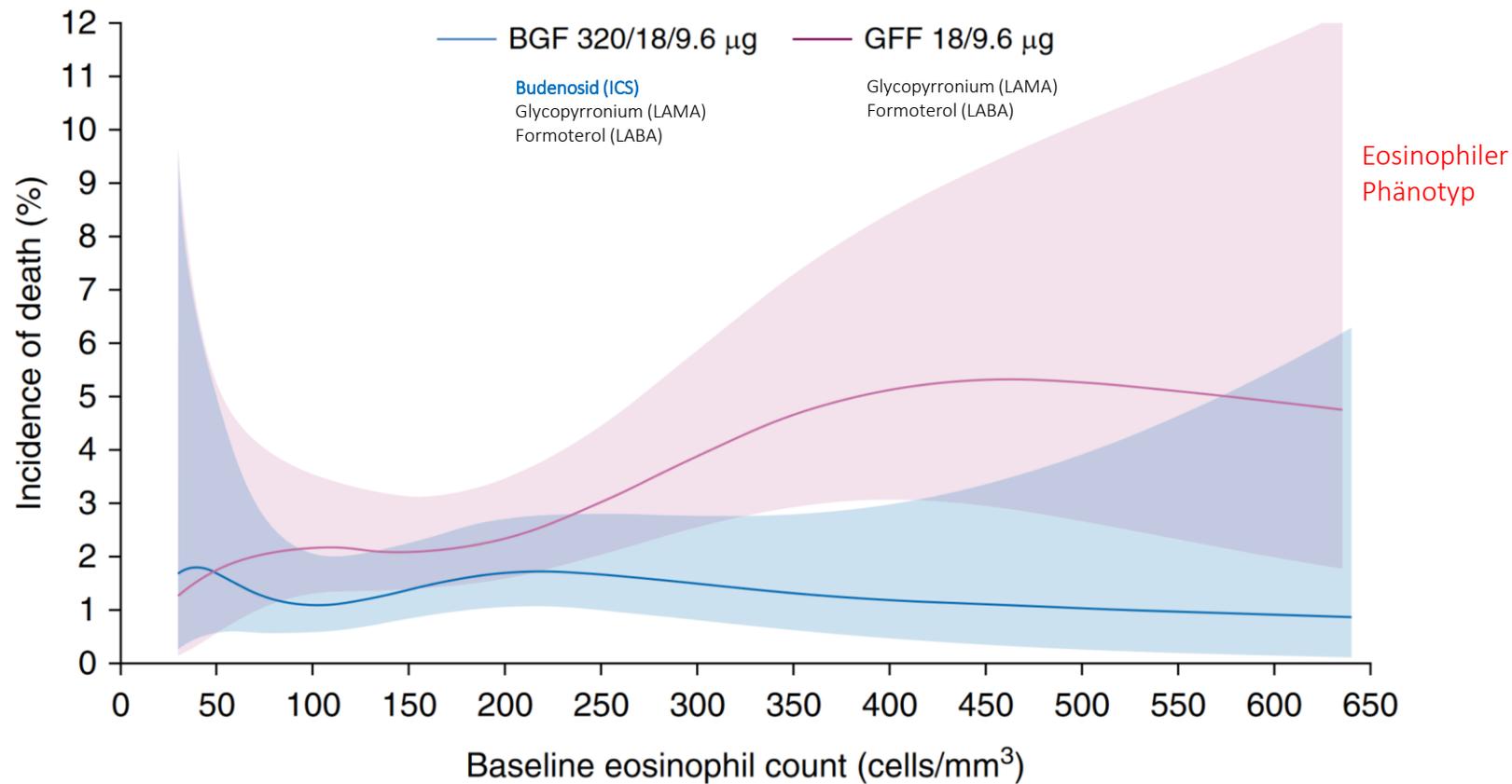


# Eosinophile als Biomarker für ICS-Ansprechen

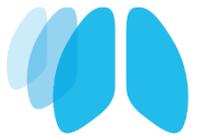


Eosinophile und Ansprechen auf ICS-Therapie (Triple Therapie = ICS/LABA/LAMA) – Exazerbationen; ETHOS-Studie

Eosinophile und Ansprechen auf ICS-Therapie (Triple Therapie = ICS/LABA/LAMA) – Mortalität; ETHOS-Studie



Source Image: Wikipedia  
<https://en.wikipedia.org/wiki/Eosinophil>



# ICS Risiko

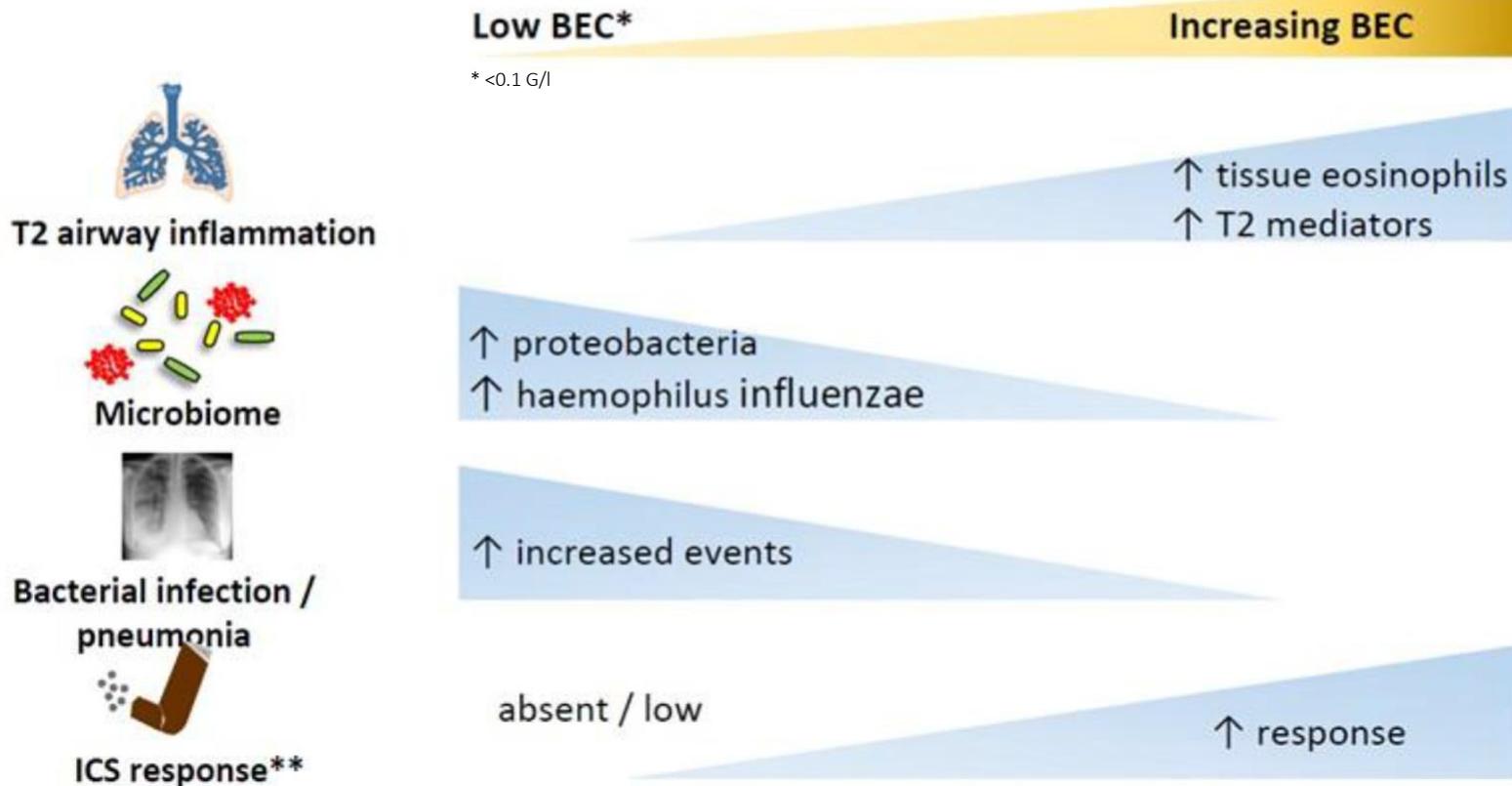


## ICS und Pneumonie-Risiko

### ICS und Risiko einer chronischen Besiedelung mit Pseudomonas aeruginosa

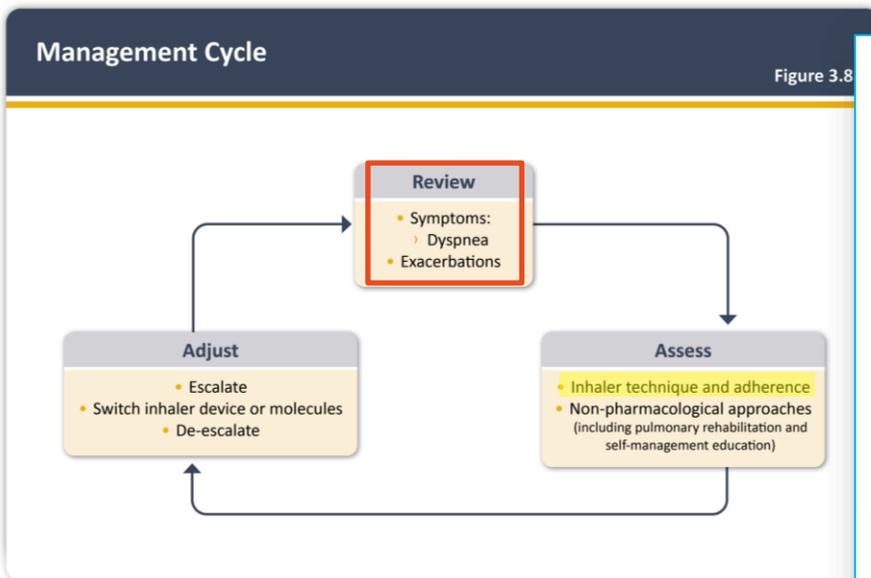
#### ICS Nutzen-Risiko

Pseudomonas aeruginosa Besiedelung

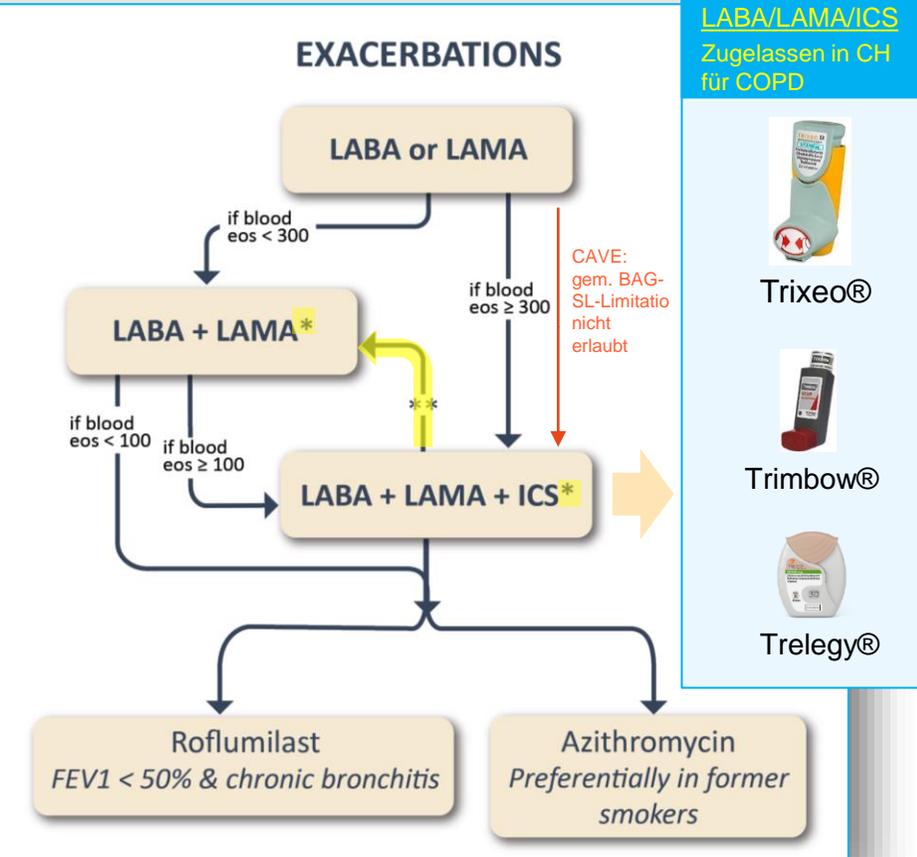
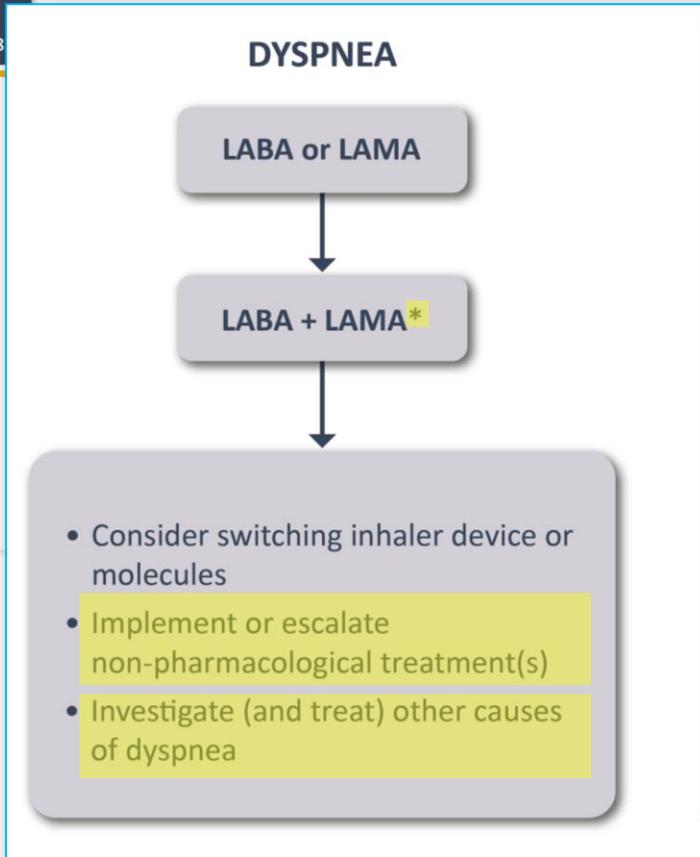


\*\* bei COPD Patienten mit erhöhtem Exazerbationsrisiko

# Pharmakotherapie im weiteren Verlauf



- Check**
- Inhalertechnik
  - Adhärenz
  - Nicht-pharmakolog. Massnahmen
  - Differentialdiagnosen von Exazerbationen & Dyspnoe



\*single Inhaler (praktischer, effektiver, bessere Adhärenz).  
 \*\* De-Eskalation von ICS überprüfen, falls Pneumonie oder unerwünschte NW. Wenn Eos >300 Zellen/ul, dann Risiko für Exazerbationen höher.

Limitatio Triple-Therapie (LABA/LAMA/ICS) gemäss Spezialitätenliste BAG

- Mittelschwere COPD,  $\geq 1$  Exazerbation trotz mind. 3 Mt. optimierter LABA/LAMA-Therapie, Eos  $\geq 100/\mu\text{l}$ , nicht ausreichend behandelt  
**ODER**
- mittelschwere bis schwere COPD,  $\geq 2$  moderaten Exazerbationen od. 1 schwerer Exazerbation (Hospitalisation) trotz mind. 3 Mt. ICS/LABA- oder LABA/LAMA-Therapie (mit Eos  $\geq 100/\mu\text{l}$ ) und nicht ausreichend eingestellt  
**ODER**
- COPD, bereits unter Therapie mit Dreifach-Kombination mit 1 oder mehreren Inhalatoren

# ICS De-Eskalation

## Factors to Consider when Initiating ICS Treatment

Figure 3.21

### Factors to consider when adding ICS to long-acting bronchodilators:

(note the scenario is different when considering ICS withdrawal)

#### STRONGLY FAVORS USE

History of hospitalization(s) for exacerbations of COPD<sup>#</sup>

≥ 2 moderate exacerbations of COPD per year<sup>#</sup>

Blood eosinophils ≥ 300 cells/μL

History of, or concomitant asthma

#### FAVORS USE

1 moderate exacerbation of COPD per year<sup>#</sup>

Blood eosinophils 100 to < 300 cells/μL

#### AGAINST USE

Repeated pneumonia events

Blood eosinophils < 100 cells/μL

History of mycobacterial infection

<sup>#</sup>despite appropriate long-acting bronchodilator maintenance therapy (see Figures 3.7 & 3.18 for recommendations); \*note that blood eosinophils should be seen as a continuum; quoted values represent approximate cut-points; eosinophil counts are likely to fluctuate.

Adapted from & reproduced with permission of the © ERS 2019: *European Respiratory Journal* 52 (6) 1801219; DOI: 10.1183/13993003.01219-2018 Published 13 December 2018

# Nicht-pharmakolog. Therapie

**Pulmonale Rehabilitation**  
 Physische Aktivität propagieren (im Alltag)  
 Patientenedukation / Selbstmanagement

**Anzahl RCTs und Teilnehmer von 1995-2015**

	Lacasse/McCarthy SR Rehabilitation bei stabiler COPD <sup>1</sup>	Puhan SR Rehabilitation nach COPD Exazerbation <sup>2</sup>
1996 Angs	Lebensqualität (CRQ)	≈0.79 – 1.0 (MID 0.5)
2005/6 Meid	6-Min.-Gehtest	≈44 – 66 m (MID 30m)
2015 Kond	Re-Hospitalisation	OR ≈0.13 – 0.42
Inakt	Mortalität	OR ≈0.29 – 0.58
Vertr		
Isola		

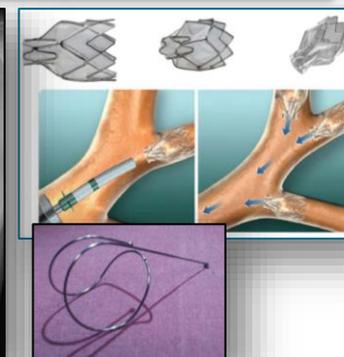
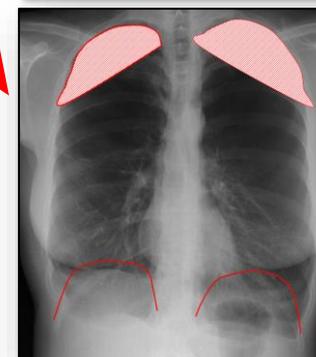
<sup>1</sup> Lancet 1998  
<sup>2</sup> Respirator



## Rauchstopp

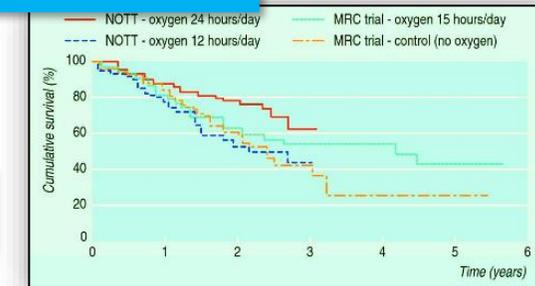
- Beratung
- Nikotinersatz
- Medikamentös (Champix, Zyban)
- Alternative Methoden

## Lungenvolumen-Reduktions-Interventionen (chirurgisch, bronchoskopisch)

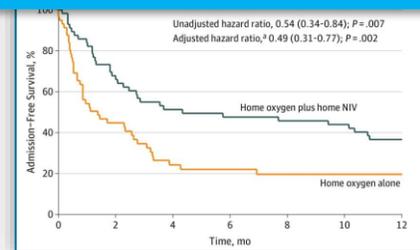


### Nicht-pharmakolog. Therapien

## Heimsauerstoff (pO2 <7.3 kPa)



## Nicht-invasive Ventilation (hyperkapn. ventilator. Versagen)



## Palliative Therapie

insbes. Opiate zur Linderung von Dyspnoe

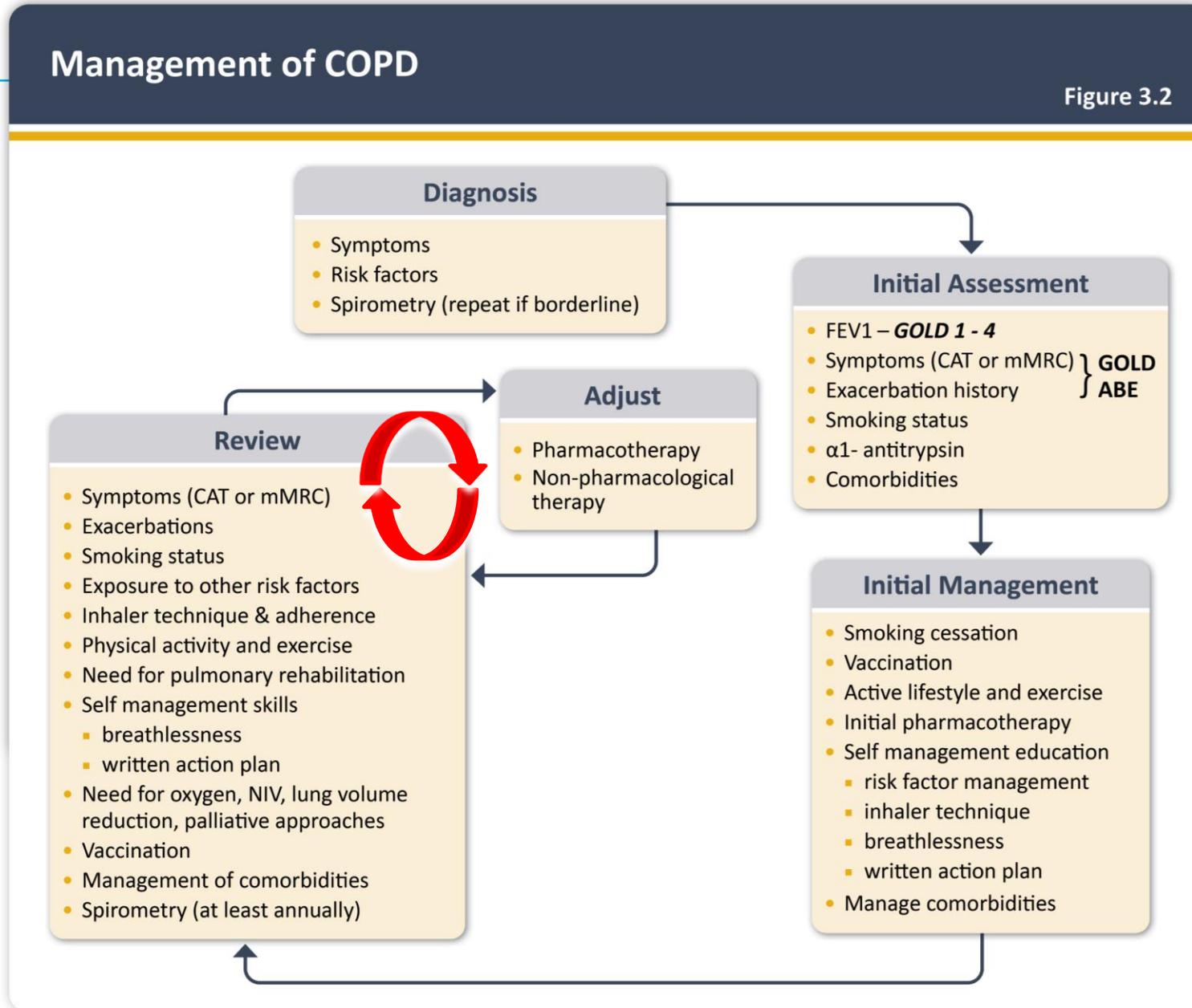
## Lungen-Transplantation

## Impfen

GOLD Report 2024	BAG Impfplan 2023
Influenza vaccination	Influenza (empfohlen)
COVID-19 vaccinations	COVID-19 (ab mittelschwere COPD)
Pneumococcal vaccination	Pneumokokken (empfohlen)
Pertussis vaccination	Herpes Zoster (empfohlen, >50jährig)
Shingles vaccination	
RSV vaccination	

## Management of COPD

Figure 3.2

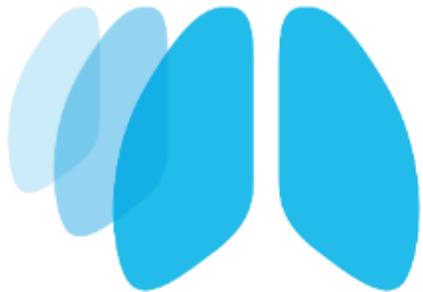


## Take-Home-Message 3

---

- COPD ist eine heterogene Erkrankung mit unterschiedlichen Ätiotypen, Endotypen und Phänotypen
- Behandlungsziel ist Symptomreduktion/-kontrolle & Risikoreduktion (inbes. Exazerbationen)
- ICS ist für eine Subgruppe von COPD-Patienten wichtig (eosinophiler Endotyp)
- ICS ohne gute Indikation können ungünstige NW verursachen (Pneumonie/Infekt, Dysbiose)
- Exazerbationen erhöhen Mortalitätsrisiko
- unbedingt auch nicht-pharmakologische Interventionen angehen

Vielen Dank  
für Ihre  
Aufmerksamkeit



Download Slides:



SCAN ME

Link: [https://bit.ly/slides\\_zmed\\_referat](https://bit.ly/slides_zmed_referat)



# Anhang

# Konzept / Trigger

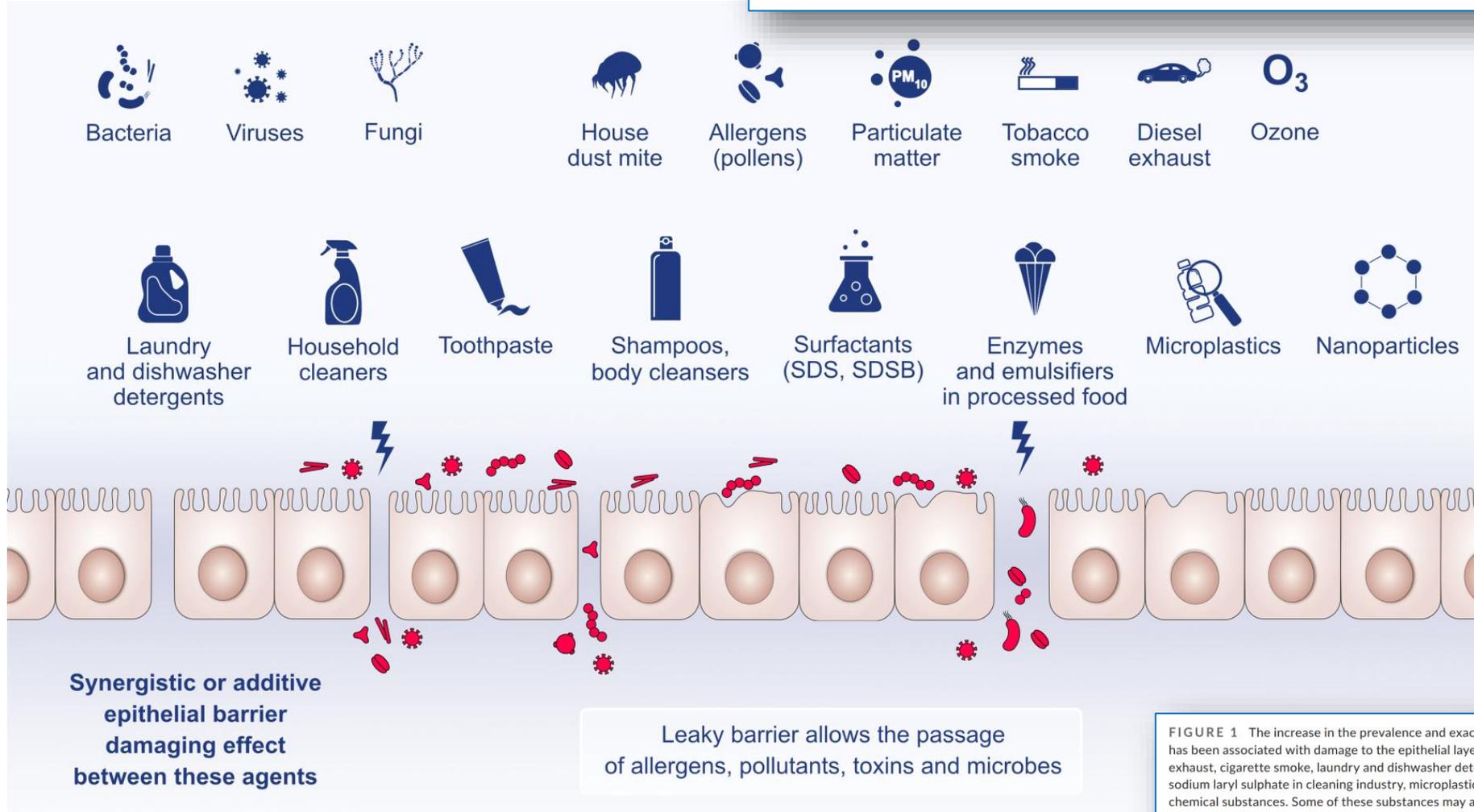
Received: 22 June 2023 | Revised: 17 August 2023 | Accepted: 1 September 2023

DOI: 10.1111/all.15885

EDITORIAL

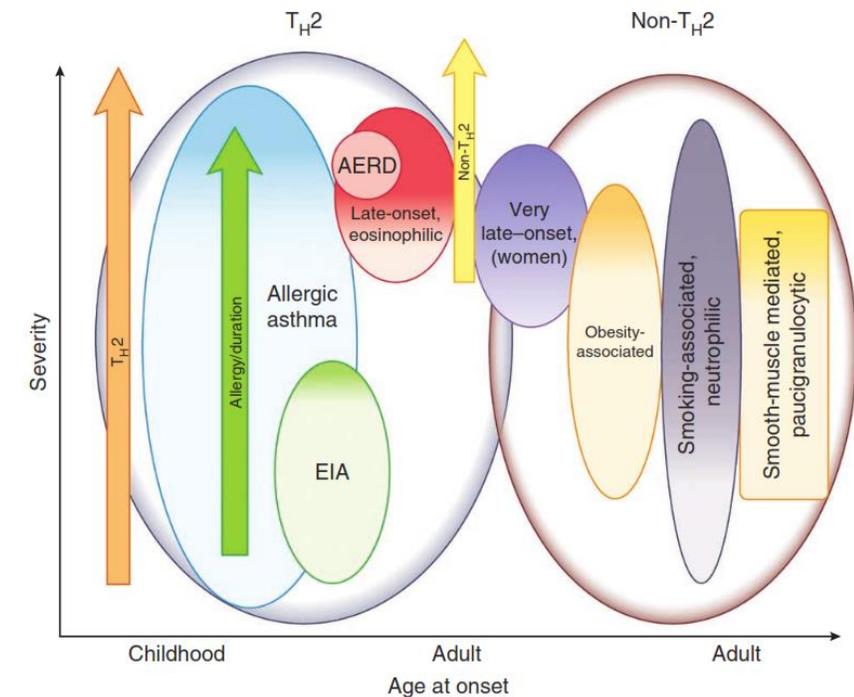
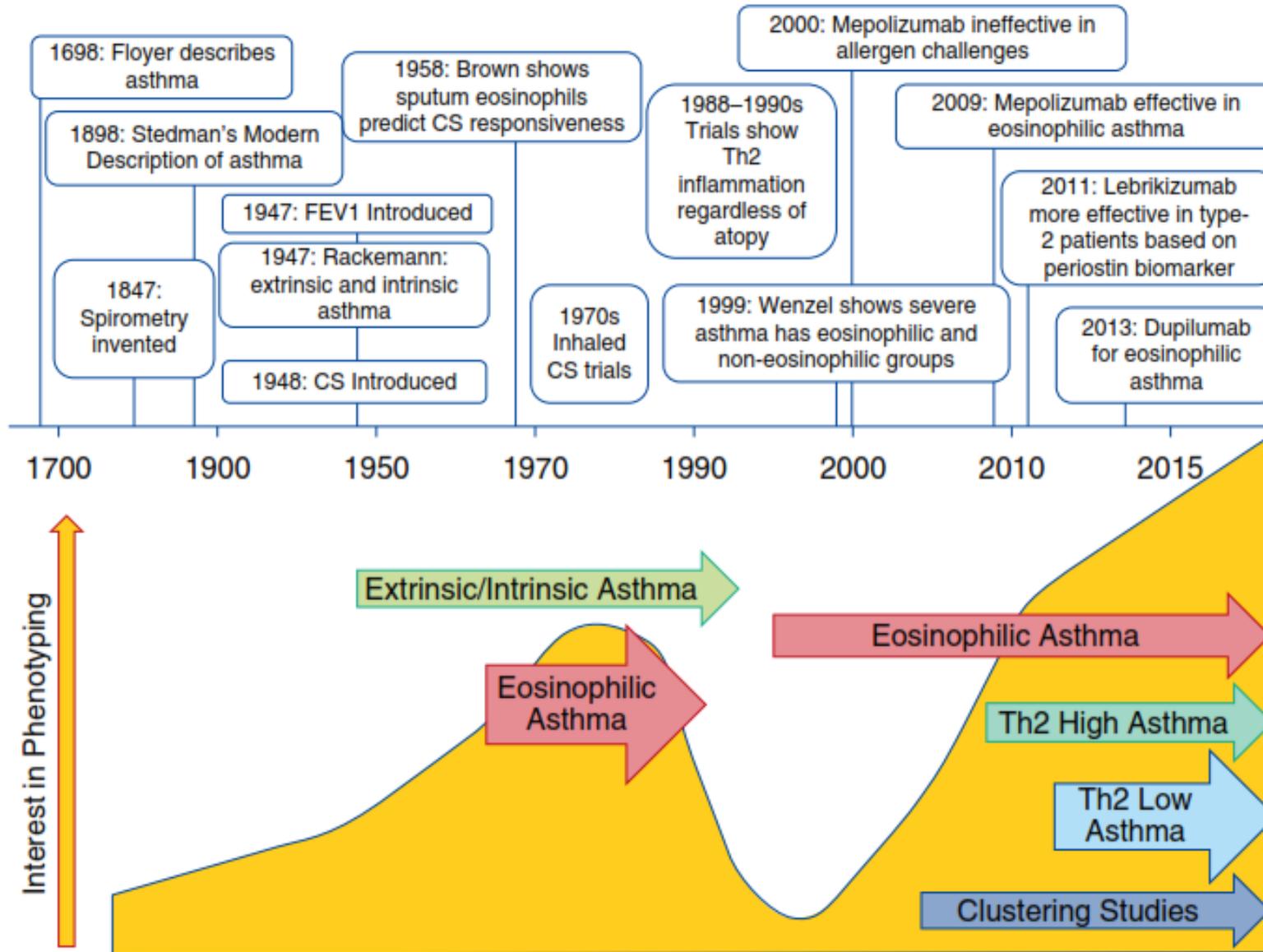
Allergy  
EUROPEAN JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY  
 EAACI WILEY

## Climate change and the epithelial barrier theory in allergic diseases: A One Health approach to a green environment



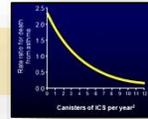
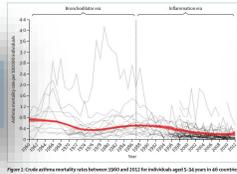
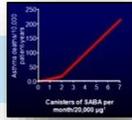
**FIGURE 1** The increase in the prevalence and exacerbations of many allergic, autoimmune, metabolic and neurodegenerative diseases has been associated with damage to the epithelial layer induced by exposure to infectious agents, allergens, particulate matter, diesel exhaust, cigarette smoke, laundry and dishwasher detergents and rinse aids, household cleaners, toothpaste, shampoos, surfactants such as sodium lauryl sulphate in cleaning industry, microplastics, nanoparticles, ozone, processed food additives, emulsifiers and other unidentified chemical substances. Some of these substances may act synergistically in the damage of epithelial barriers. Leaky barriers allow the passage of allergens, pollutants, toxins and microbes, leading to dysbiosis, inflammation and hyperreactivity of the immune system.

# Phänotypisierung

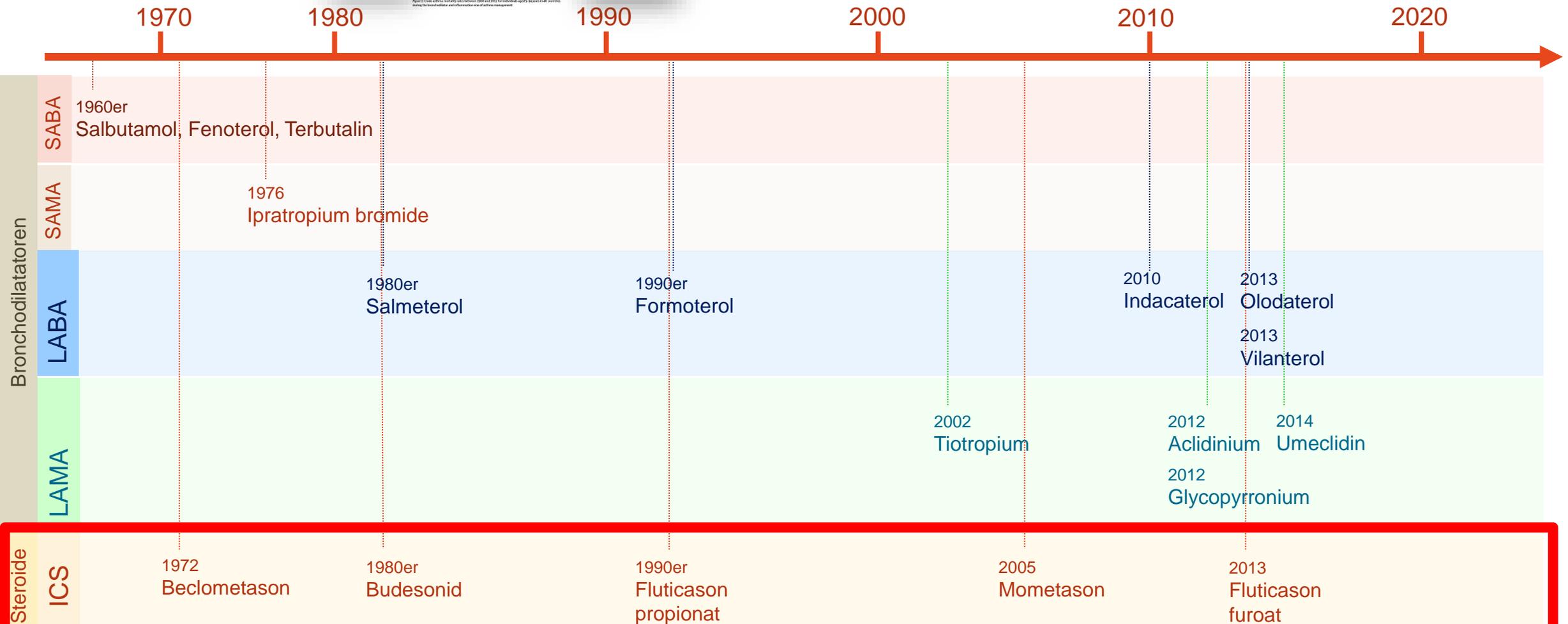


# Historische Entwicklung Inhalativa

## Historische Asthma-Behandlung Bronchodilatator Epoche



## Inflammations Epoche



# Phänotypen, Biomarker + Biologikawahl

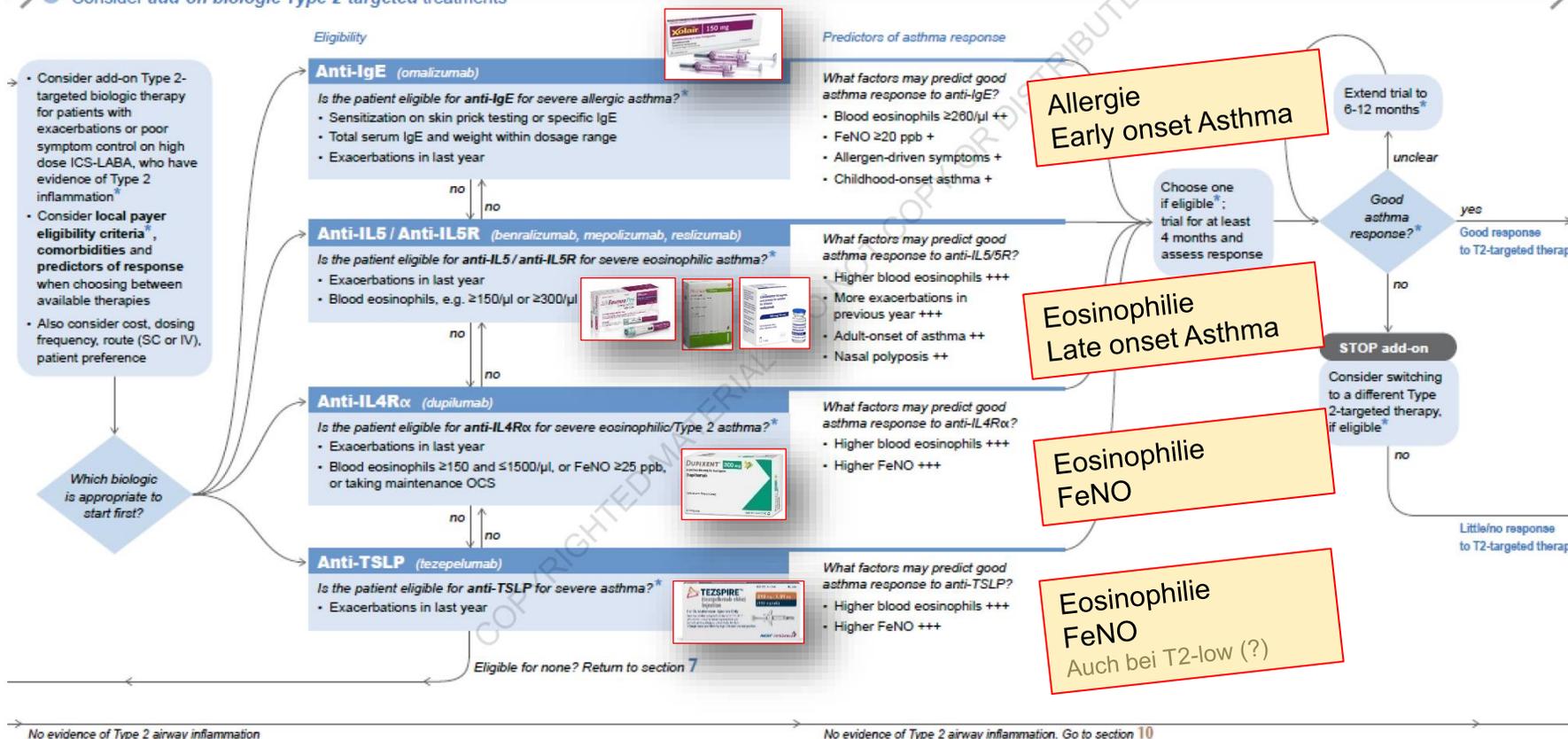
## Box 3-28. Decision tree – consider add-on biologic Type 2-targeted treatments

SPECIALIST CARE; SEVERE ASTHMA CLINIC IF AVAILABLE

### Assess and treat severe asthma phenotypes *cont'd*

Continue to optimize management as in section 3 (including inhaler technique, adherence, comorbidities, non-pharmacologic strategies)

### 8 Consider add-on biologic Type 2-targeted treatments



\* Check local eligibility criteria for specific biologic therapies as these may vary from those listed

# Risiko für Exazerbationen & Auswirkungen

## Assoziierte Faktoren mit vermehrten Exazerbationen

- Schweregrad COPD
- Produktiver Husten / chron. Bronchitis
- Vorangegangene Exazerbationen  
resp. Antibiotika- od. Steroidgebrauch im vergangenen Jahr
- Ausgeprägtere Dyspnoe (Symptomlast)
- Zeitdauer COPD
- Schlechte Lebensqualität
- Höheres Alter
- Bakterielle Kolonisation
- Komorbiditäten  
(insbes. kardiovaskuläre Erkrankungen)

## Auswirkungen von (häufigen Exazerbationen)

- Niedrigere Lebensqualität
- Erhöhte Mortalität
- Erhöhtes Risiko von weiteren Exazerbationen
- Raschere Krankheitsprogression
- Erhöhte Wahrscheinlichkeit von Hospitalisationen
- Erhöhte system. Inflammation

# Exazerbationen –

Definition & Einteilung Schweregrad

Exazerbation =

Ereignis von **Dyspnoe und/oder Husten und Auswurf**, welches sich **innerhalb < 14 Tagen verschlimmert**.

Schweregrad (Beurteilung von...)

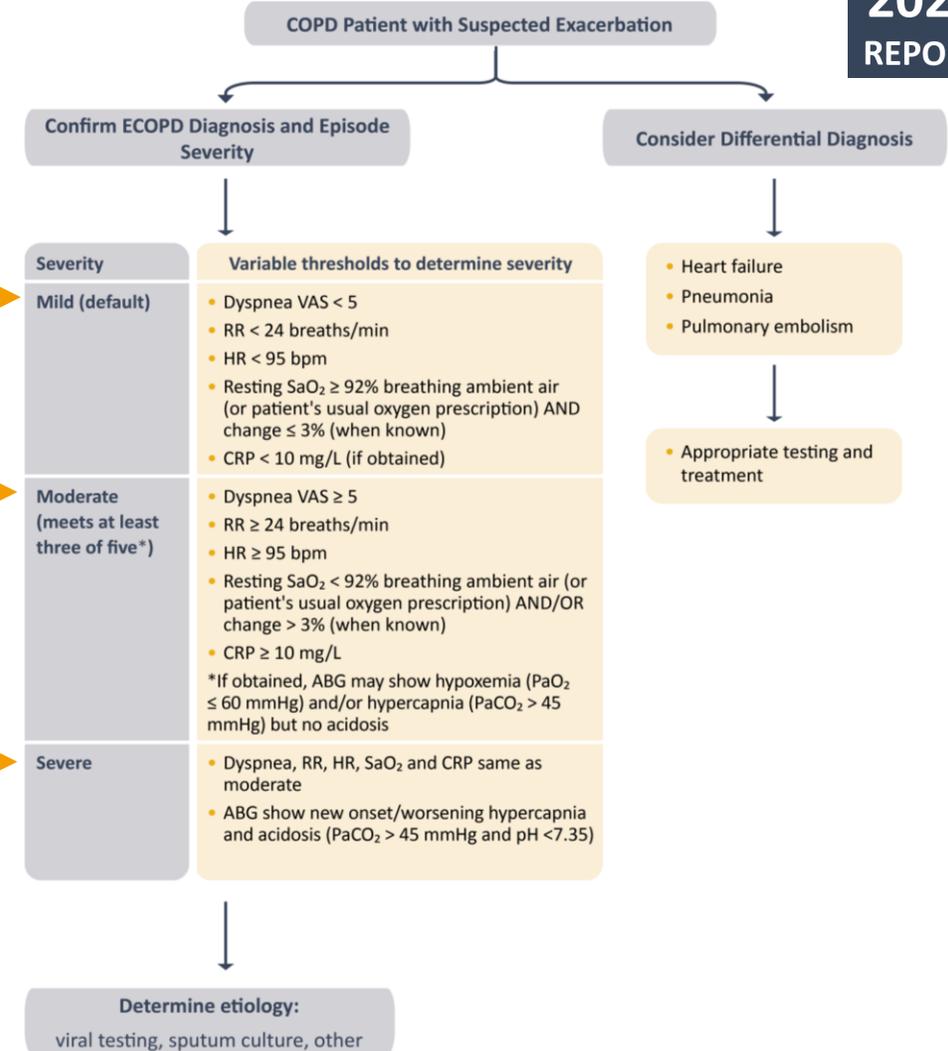
- Dyspnoe (VAS) < 5
- Atemfrequenz < 24/min
- Herzfrequenz < 95 /min
- Sättigung  $\geq 92\%$
- CRP < 10 mg/l

3/5

+

Globalinsuffizienz /  
respir. Azidose

## Classification of the Severity of COPD Exacerbations



Adapted from: The ROME Proposal, Celli et al. (2021) Am J Respir Crit Care Med. 204(11): 1251-8.

Abbreviations: VAS visual analog dyspnea scale; RR respiratory rate; HR heart rate; SaO<sub>2</sub> oxygen saturation; CRP C-reactive protein; ABG arterial blood gases; PaO<sub>2</sub> Arterial pressure of oxygen.

# Management von Exazerbationen

## Ursache / Mechanismus der Exazerbation

- Infekt
  - Meist viral
  - Pneumonie, bakt. Bronchitis
- Adhärenz (& Inhalertechnik)
  - Inhaler, Sauerstoff, NIV
- Rauchen

Schweregrad erfassen



Ursache / Ätiologie suchen



Differentialdiagnosen erwägen  
+ entsprechende Diagnostik veranlassen



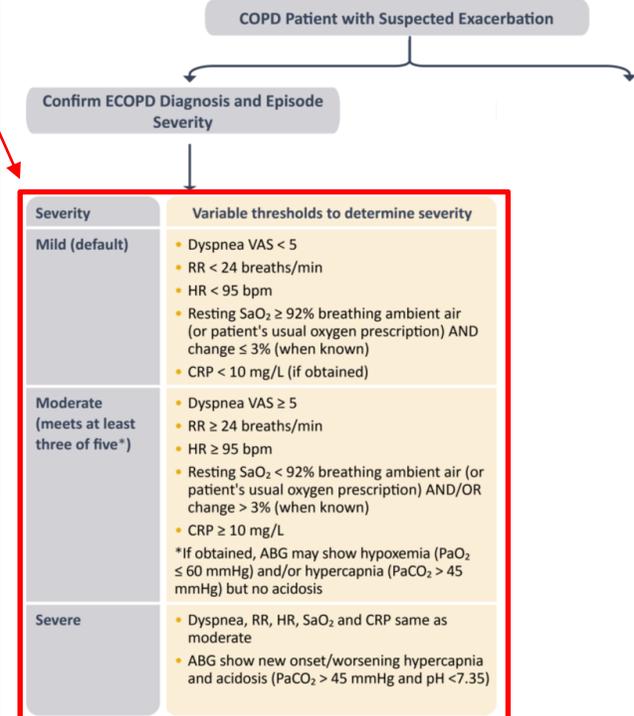
## Behandlung ableiten:

Infekt / entzündlich

- Inhalative Therapie steigern/etablieren (SABA, SABA/SAMA)
  - Ev. Vorschaltkammer od. Vernebler
- PDN 40mg für 3-5 Tage
  - Bakterieller Infekt + Antibiotikum (Pneumokokken wirksam, bei Pseudomonas-Risiko breiteres Spektrum mit Inklusion von Pseudomonas)
- Bei schwerer Exazerbation je nach Situation: Sauerstoff u/o nichtinvasive Beatmung (NIV)
- Zusätzlich weitere Behandlung je nach Mechanismus / Ursache

## Classification of the Severity of COPD Exacerbations

Figure 4.3



Adapted from: The ROME Proposal, Celli et al. (2021) Am J Respir Crit Care Med. 204(11): 1251-8.

Abbreviations: VAS visual analog dyspnea scale; RR respiratory rate; HR heart rate; SaO<sub>2</sub> oxygen saturation; CRP C-reactive protein; ABG arterial blood gases; PaO<sub>2</sub> Arterial pressure of oxygen.





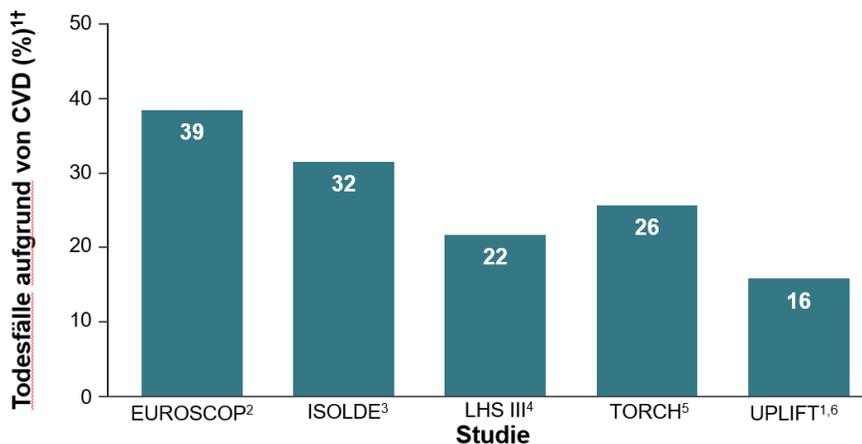
# Exazerbationen korrelieren mit Mortalität

## Gruppe A

Überlebenswahrscheinlichkeit

Prevalenz  
pulmonale  
Observation

Kardiovaskuläre Todesfälle – Ergebnisse aus 5 COPD-Studien<sup>1\*</sup>



n	EUROSCOP <sup>2</sup>	ISOLDE <sup>3</sup>	LHS III <sup>4</sup>	TORCH <sup>5</sup>	UPLIFT <sup>1,6</sup>
Studiengröße	1.277	751	5.887	6.184	5.993
Todesfälle insgesamt	18	68	731	911	941
CV Todesfälle	7	22	163	237 <sup>‡</sup>	151 <sup>‡</sup>

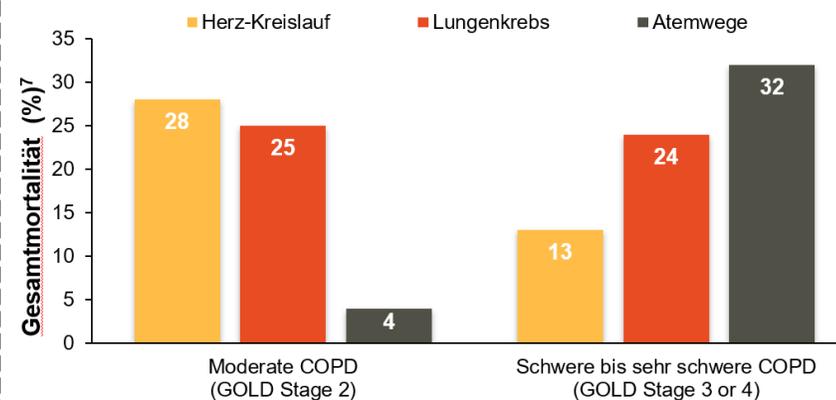
Number at  
Gro  
Gro  
Gro  
Gro

Die Studienteilnehmer wurden über 3 bis ~14 Jahre nachbeobachtet.<sup>1</sup> <sup>†</sup>Daten aus fünf grossen COPD-Studien; der prozentuale Anteil der Todesfälle aufgrund von CVD wurde auf der Grundlage der prozentualen Anteile der einzelnen Todesursachen und der Gesamtzahl der Todesfälle in jeder Studie berechnet; <sup>‡</sup>Die Zahl der CV-bedingten Todesfälle wurde auf der Grundlage des Prozentsatzes der CV-bedingten Todesfälle und der Gesamtzahl der Todesfälle in der Studie berechnet.

CV, kardiovaskulär; CVD, kardiovaskuläre Erkrankungen; EUROSCOP, European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease; ISOLDE, Inhaled Steroids in Obstructive Lung Disease in Europe; LHS, Lung Health Study; TORCH, Towards a Revolution in COPD Health; UPLIFT, Understanding Potential Long-Term Impacts on Function with Tiotropium

1. Berry CE, Wise RA. COPD 2010;7:375–382; 2. Pauwels RA, et al. N Engl J Med 1999;340:1948–1953; 3. Burge PS, et al. BMJ 2000;320:1297–1303; 4. Anthonisen NR, et al. Ann Intern Med 2005;142:233–239; 5. McGarvey LP, et al. Thorax 2007;62:411–415; 6. Tashkin DP, et al. N Engl J Med 2008;359:1543–1554; 7. Mannino DM, et al. Respir Med 2006;100:115–122

Todesursache nach COPD-Schweregrad



n	232 Todesfälle insgesamt GOLD Stage 2	92 Todesfälle insgesamt GOLD Stage 3 or 4
Herz-Kreislauf	64	12
Lungenkrebs	59	22
Atemwege	8	29

# Effekt Triple-Therapie (LABA/LAMA/ICS)



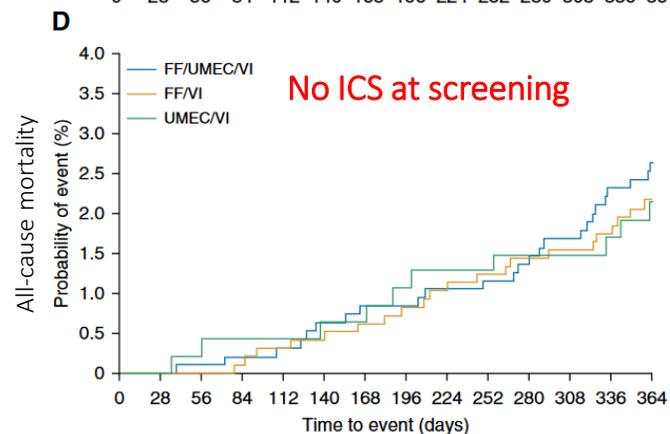
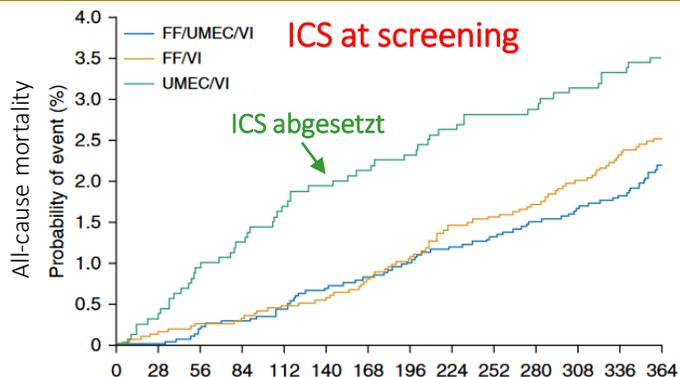
Eosinophile und Ansprechen auf ICS-Therapie (Triple Therapie = ICS/LABA/LAMA) – Exazerbationen: ETHOS-Studie

Triple-Therapie (= ICS/LABA/LAMA ) und Mortalität (all-cause); ETHOS-Studie

Triple-Therapie (= ICS/LABA/LAMA ) und Mortalität (all-cause); IMPACT-Studie

Triple-Therapie (= ICS/LABA/LAMA ), Mortalität (all-cause), Subgruppenanalyse; ETHOS- & IMPACT-Studie

## IMPACT-Studie



Lipson DA. Am J Respir Crit Care Med. 2020;201:1508-1516.

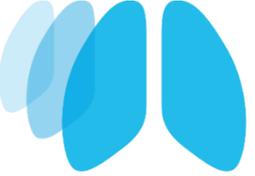
## ETHOS-Studie

A

Subgroup	Patients with an event, n (%)		BGF 320/18/9.6 µg vs. GFF Trixeo®	HR (95% CI)	P-value
	BGF 320/18/9.6 µg (N=2,137)	GFF 18/9.6 µg (N=2,120)			
1 moderate or severe exacerbation	18/942 (1.9)	22/909 (2.4)		0.74 (0.39, 1.40)	0.3539
≥2 moderate or severe exacerbations	12/1,195 (1.0)	34/1,211 (2.8)		0.36 (0.19, 0.70)	0.0024
0 severe exacerbations	23/1,687 (1.4)	43/1,691 (2.5)		0.51 (0.31, 0.85)	0.0105
≥1 severe exacerbation	7/450 (1.6)	13/429 (3.0)		0.52 (0.21, 1.30)	0.1634
Post-bronchodilator FEV <sub>1</sub> <50 % predicted	27/1,522 (1.8)	44/1,522 (2.9)		0.62 (0.38, 0.99)	0.0468
Post-bronchodilator FEV <sub>1</sub> ≥50 % predicted	2/613 (0.3)	12/596 (2.0)		0.16 (0.04, 0.72)	0.0171
Triple therapy at screening	11/983 (1.1)	32/979 (3.3)		0.31 (0.15, 0.63)	0.0013
No triple therapy at screening	19/1,154 (1.6)	24/1,141 (2.1)		0.78 (0.43, 1.42)	0.4131
ICS at screening	22/1,696 (1.3)	51/1,698 (3.0)		0.41 (0.25, 0.69)	0.0006
No ICS at screening	8/441 (1.8)	5/422 (1.2)		1.49 (0.49, 4.55)	0.4869

Martinez FJ. Am J Respir Crit Care Med. 2021;203:553-564

... in eigener Sache



lungdocs

**Wir sind  
umgezogen!**

Seit 30. Oktober an der:

**Seefeldstrasse 15**

