

## STARR-2, RETHINC, CELEB, High Flow O<sub>2</sub> bei ARDS, INCASun

# Studien mit Gamechanger-Potenzial

**Im Rahmen der ALERT-Sitzungen wurden am Jahreskongress der European Respiratory Society wegen ihrer klinischen Relevanz ausgewählte Arbeiten und Late Breaking Abstracts präsentiert. Einige dieser Studien könnten die klinische Praxis nachhaltig verändern.**

Eine der Studien, die das Potenzial hat, das tägliche klinische Handeln massgeblich zu beeinflussen, ist die Studie STARR-2 (Stratified Treatment to Reduce Risk in COPD), die von Prof. Dr. Mona Bafadhel vom King's College, London, vorgestellt wurde. Mit der multizentrischen, plazebokontrollierten, randomisierten Studie aus dem allgemeinmedizinischen Bereich wollte man herausfinden, ob sich anhand der Zahl der eosinophilen Granulozyten im Blut eine Population von COPD-Patienten definieren lässt, die im Falle einer COPD-Exazerbation systemische Steroide benötigen. Diese Frage ist von hoher Relevanz, zumal systemische Steroide als wichtige Stütze des Managements schwerer COPD-Exazerbationen betrachtet werden und die Standardtherapie in dieser Indikation darstellen. Dem stehen nicht zu unterschätzende Risiken dieser Substanzklasse gegenüber. So verweist Bafadhel auf eine Studie, die bei COPD-Patienten eine Assoziation der kumulativen Dosis oraler Kortikosteroide mit der Mortalität fand. Selbst kurze Behandlungen mit oralen Kortikosteroiden erhöhen das Risiko für eine Sepsis, tiefe Beinvenenthrombosen und Frakturen signifikant (1). Gleichzeitig sei die Evidenz für den Einsatz systemischer Steroide eher dünn, zumal bislang weniger als 1000 Patienten in randomisierten, kontrollierten Studien so behandelt worden seien, von diesen nur wenige positiv gewesen seien und die Evidenz obendrein mehr als 20 Jahre alt sei, so Bafadhel.

### Biomarker dringend gesucht

Biomarker, anhand deren sich eine Entscheidung für oder gegen systemische Steroide treffen lässt, wären deshalb dringend gefragt. Sie könnten die Identifikation jener Patienten ermöglichen, die tatsächlich von systemischen Kortikosteroiden profitieren. Könnte man die Therapie auf diese Patienten beschränken, liesse sich das Verhältnis von Nutzen zu Risiko erheblich verbessern. Solch einen potenziellen Biomarker, anhand dessen diese Entscheidung getroffen werden könnte, stellt die Zahl der Eosinophilen im Blut dar, wie eine randomisierte, plazebokontrollierte Proof-of-Concept-Studie zeigte (2). Darüber hinaus zeigte eine multizentrische, offene Studie mit Patienten mit schweren Exazerbationen die Nichtunterlegenheit einer auf der Eosinophilenzahl basierenden Therapie (3). Diese Evidenz habe bislang jedoch nicht ausgereicht, um zu einer Änderung der Empfehlungen zu führen, so Bafadhel. In der Studie STARR-2 wurden Patienten mit COPD-Exazerbationen im niedergelassenen Bereich in 2 Gruppen randomisiert (4). Bei den Patienten im Interventionsarm wurde mittels Point-of-Care-Test der Anteil der eosinophilen Granulo-

zyten im peripheren Blut bestimmt. Lag dieser bei mindestens 2 Prozent, erhielt der Patient eine Behandlung mit Prednisolon. Bei einem Eosinophilenanteil unter 2 Prozent erhielt der Patient Plazebo. Im Kontrollarm wurden alle Patienten leitliniengerecht mit Prednisolon behandelt. Der primäre Endpunkt war ein Therapieversagen zu Tag 30 und zu Tag 90. Als sekundärer Endpunkt wurde unter anderem die Lungenfunktion erhoben. Die Studie fand hinsichtlich des primären Endpunkts keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Ein Therapieversagen trat bei 27 Prozent der Patienten in der Interventions- und bei 34 Prozent in der Kontrollgruppe ein, woraus sich ein Risikoverhältnis von 0,82 (95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,54–1,23;  $p = 0,34$ ) ergibt. Damit konnte die Nichtunterlegenheit eines auf die Eosinophilenzahl gestützten Vorgehens gezeigt werden. In der Per-Protokoll-Analyse ergaben sich sogar Hinweise auf eine Überlegenheit im Interventionsarm. Auch hinsichtlich der Lungenfunktion sowie der Scores im COPD-Assessment-Test (CAT) und auf der visuellen Analogskala (VAS) ergaben sich keine Unterschiede zwischen den beiden Armen. Angesichts dieser Daten vertrat Bafadhel die Ansicht, dass die personalisierte Steroidverschreibung auf Basis der Eosinophilenzahl in die Leitlinien aufgenommen werden sollte. STARR-2 war mit 203 randomisierten Exazerbationen die bislang grösste Studie zum Einsatz oraler Kortikosteroide bei COPD-Exazerbationen.

### Raucher mit Atemwegssymptomen profitieren nicht von Bronchodilatoren

Aktive oder ehemalige Raucher haben ein massiv erhöhtes Risiko, an einer COPD zu erkranken. Sie können jedoch sogar dann COPD-Symptome zeigen, wenn sie die Diagnosekriterien für eine COPD nicht erfüllen und in der Spirometrie keine Obstruktion der Atemwege ersichtlich ist. Die Symptomlast der Betroffenen könne mit  $\geq 10$  Punkten im CAT-Score dennoch beträchtlich sein, wie Prof. Meilan K. Han von der University of Michigan ausführte. Die Therapie dieser Patienten erfolge meist gleichsam «gefühlsmässig» mit Bronchodilatoren oder inhalativen Kortikosteroiden (ICS), obwohl es dafür weder Zulassungen noch Evidenz aus klinischen Studien gibt. Abgesehen vom Fehlen der Obstruktion zeigen diese Patienten durchaus Auffälligkeiten wie zum Beispiel einen höheren Mucingehalt im Sputum (5). Aktuelle und ehemalige Raucher zeigten mit jährlichen Exazerbationsraten von  $0,27 \pm 0,67$  bzw.  $0,08 \pm 0,31$  ein signifikant ( $p < 0,001$ ) höheres Exazerbationsrisiko als Niemals-Raucher mit  $0,03 \pm 0,21$  Exazerbationen pro Jahr (6).

Um Evidenz in dieser Frage zu generieren, wurde die RETHINC-Studie konzipiert, die mehr als 500 aktuelle und ehemalige Raucher mit einer Historie von mindestens 10 Packungsjahren, respiratorischen Symptomen mit einem CAT-Score  $\geq 10$  sowie erhaltener Lungenfunktion in der Spirometrie (Postbronchodilatator  $FEV_1/FVC \geq 0,70$ ) einschloss. Die Patienten wurden über 12 Wochen randomisiert und verblindet inhalativ entweder mit Indacaterol/Glycopyrroniumbromid 27,5/15,6  $\mu\text{g}$  oder Plazebo jeweils 2-mal täglich behandelt. Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten, die eine Verbesserung im St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) um mindestens 4 Einheiten ohne Therapieversagen erreichten. Ein Therapieversagen war definiert als eine Zunahme von Symptomen der unteren Atemwege, die eine Behandlung mit einem lang wirksamen Bronchodilatator, einem ICS oder einem Antibiotikum erforderlich machten. Als sekundäre Endpunkte wurden unter anderem Verbesserungen im CAT-Score sowie der Lungenfunktion ermittelt. Die Durchführung der Studie wurde durch die SARS-CoV-2-Pandemie erschwert, die dazu führte, dass nur 535 Patienten in die Studie eingeschlossen werden konnten – etwas zu wenig, um eine Teststärke von 90 Prozent zu erreichen. Die Studie RETHINC verlief negativ, die untersuchte Therapie zeigte keinen Effekt auf den primären Endpunkt. In der modifizierten Intention-to-Treat-Analyse von 471 Patienten erreichten 128 (56,4%) versus 144 Teilnehmer (59,0%) in der Interventions- und in der Kontrollgruppe den primären Endpunkt. Das entspricht einer nicht signifikanten Differenz von 2,6 Prozent zwischen den Gruppen. Dieses Ergebnis war durch alle Subgruppen konsistent. Allerdings weisen die Autoren auf einen starken Plazeboeffekt hin, der dazu führte, dass sich der Wert im SGRQ in beiden Studienarmen deutlich verbesserte. In der Verumgruppe zeigte sich eine signifikante Wirkung auf die Lungenfunktion, die allerdings nicht mit den Symptomen und der Lebensqualität korrelierte. Die Autoren spekulieren deshalb, dass die Beobachtungszeit von 12 Wochen zu kurz gewesen sein könnte, um die Lebensqualität der Patienten zu verbessern. Die Studie wurde simultan mit der Präsentation im «New England Journal of Medicine» publiziert (7).

### **High-Flow-Sauerstofftherapie reduziert den Bedarf nach dem Tubus**

Eine High-Flow-Sauerstofftherapie (HFNC) hat sich im Verlauf der SARS-CoV-2-Pandemie als nicht invasive Beatmung schwer erkrankter Patienten als erfolgreich erwiesen. Nun liegen die Ergebnisse einer grossen randomisierten Studie vor, die die Sinnhaftigkeit dieser Methode in einer Population von Patienten mit akutem hypoxischem, respiratorischem Versagen zeigte und zum Teil bereits vor Beginn der Pandemie, von März 2019 bis Mai 2020, durchgeführt wurde. Die HFNC wurde mit einer konventionellen, nicht invasiven Beatmung im Hinblick auf den Anteil der Patienten verglichen, die intubiert und mechanisch beatmet werden mussten. Als sekundäre Endpunkte wurden unter anderem die Mortalität, die Dauer des Krankenhausaufenthalts und die Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation sowie die Dyspnoe- und Lebensqualitätsscores erhoben (8).

In die Studie wurden 100 Patienten mit akutem respiratorischem Versagen aufgenommen, das durch einen  $O_2$ -Partialdruck unter 60 mmHg definiert war. Einschlusskriterien

waren eine Atemfrequenz über 25 pro Minute, ein Verhältnis von Sauerstoffpartialdruck zu inspiratorischer Sauerstofffraktion unter 300 sowie Auffälligkeiten in der Atmung wie Verwendung akzessorischer Muskeln für die Einatmung, paradoxe Atmung oder eine thorakoabdominale Asynchronität. Ausschlussgründe waren neben einem dringenden Bedarf nach Intubation unter anderem Schock, eingeschränktes Bewusstsein oder ein Pneumothorax.

Die Ergebnisse wurden im Rahmen des ERS-Kongresses 2022 von Prof. Dr. Gamal Rabea Agmy von der Universität Assiut in Ägypten präsentiert. Sie zeigen eine signifikante Überlegenheit für die HFNC. Während in der HFNC-Gruppe letztlich 18 Prozent der Patienten invasiv beatmet werden mussten, waren es in der konventionell nicht invasiv beatmeten Gruppe 50 Prozent. Dabei löste der Tubus keineswegs alle Probleme, denn auch die Mortalität war mit HFNC geringer (18% vs. 48%). Die Ursachen für eine notwendige Intubation waren in beiden Gruppen mehrheitlich ein zunehmender respiratorischer Distress sowie eine zunehmende Hypoxie. Darüber hinaus kam es bei manchen Patienten in der konventionell behandelten Gruppe zunehmend zu einer Bewusstseinstäubung und/oder zu einer Sekretretention in der Trachea, die letztlich zur Intubation führte. Diese Phänomene wurden in der HFNC-Gruppe nicht beobachtet. Patienten, die mit HFNC beatmet wurden, waren signifikant kürzer auf der Intensivstation sowie im Spital. Falls sie intubiert werden mussten, erfolgte dieser Schritt später als bei den konventionell beatmeten Patienten. Patienten fühlten sich mit der HFNC signifikant wohler, wie Messungen sowohl mit der VAS als auch mit der modifizierten Borg-Skala nach 24, 48, 72 und 96 Stunden zeigten. Komplikationen seitens der Patienten (Klaustrophobie, nasale Ulzeration usw.) sowie der Devices (Lecks) traten mit konventioneller Beatmung häufiger auf. Im Hinblick auf den Sequential-Organ-Failure-Assessment-(SOFA-)Score zeigte sich die HFNC nach 24, 48 und 72 Stunden signifikant überlegen. Zusammenfassend hielt Agmy fest, dass der durch die HFNC erzeugte Strom von befeuchtetem und erwärmtem Sauerstoff mit hoher Flussrate von den Patienten sehr gut vertragen werde (8).

### **Reduktion des Lungenvolumens: Chirurgie und Ventile gleich wirksam**

Im Rahmen der ALERT-Sessions des ERS-Kongresses 2022 wurden ausserdem die Ergebnisse der CELEB-Studie vorgestellt – die erste Studie, die unterschiedliche Methoden der Lungenvolumenreduktion verglich. Eine Verkleinerung der Lunge (im Sinne einer Entfernung oder Stilllegung betroffener Lungenareale) kann bei Patienten mit ausgeprägtem Emphysem die Belüftung der gesunden Lungenabschnitte und damit die Lungenfunktion und die Lebensqualität der Betroffenen verbessern. Das kann mittels unterschiedlicher Techniken bzw. Methoden erfolgen. Das Emphysem kann chirurgisch entfernt werden (lung volume reduction surgery, LVRS) oder interventionell, indem im Rahmen einer Bronchoskopie Ventile in die Segmentbronchien eingesetzt werden, die zu den emphysematösen Lungenbereichen führen (bronchoscopic lung volume reduction, BLVR). Diese Ventile lassen den Luftstrom nur in eine Richtung zu: Luft kann aus dem Bronchus ausströmen, nicht jedoch in diesen hinein. Das führt zum Kollaps der Lungenbereiche distal des Ventils. Das

hat keine ungünstigen Auswirkungen auf die Lungenfunktion, da die emphysematösen Bereiche nicht mehr am Gasaustausch teilnehmen. Beide Methoden haben sich in Studien im Vergleich zu einem konservativen Management als wirksam erwiesen (9, 10). Anlässlich der Präsentation der Daten aus der CELEB-Studie hielt Sara Catherine Buttery, Dissertantin am National Heart and Lung Institute des Imperial College, London, fest, dass für beide Verfahren günstige Effekte auf Lungenfunktion, Dyspnoe, Belastbarkeit und Lebensqualität nachgewiesen worden seien, es bislang jedoch keine direkten Vergleiche zwischen diesen Methoden gebe. Angesichts dieser Evidenzlücke sei es zuweilen schwierig, in der klinischen Praxis informierte Entscheidungen zu treffen. Da die bronchoskopische Vorgangsweise weniger invasiv sei, werde sie als weniger riskant betrachtet – wofür es allerdings ebenfalls keine belastbare Evidenz gebe.

In die CELEB-Studie wurden 88 Patienten aufgenommen, die die Kriterien für eine Verkleinerung des Lungenvolumens erfüllten. Die Patienten wurden randomisiert einer LVRS (41 Patienten) oder einer BLVR (47 Patienten) unterzogen und über 1 Jahr beobachtet (11). Eine doppelte Verblindung war wegen des unterschiedlichen Aufwands der Eingriffe nicht möglich, die Ergebnisse wurden jedoch verblindet ausgewertet. Das Ansprechen der Patienten wurde mit dem iBODE-Score gemessen, der sich aus den Komponenten Body-Mass-Index, Atemwegsobstruktion, Dyspnoe und Belastbarkeit zusammensetzt. Auch die Veränderung des Residualvolumens wurde bestimmt. Die Studie ergab hinsichtlich der untersuchten Endpunkte keine Unterschiede zwischen den beiden Methoden, zeigte jedoch insgesamt gute klinische Ergebnisse für eine Reduktion des Lungenvolumens. In beiden Armen verbesserte sich der Zustand der Patienten nach der Behandlung in gleichem klinisch signifikantem Ausmass. Weder hinsichtlich des iBODE-Scores noch seiner Einzelkomponenten wurden Unterschiede zwischen den Gruppen beobachtet. Ebenso nahm das Residualvolumen in beiden Armen in vergleichbarem Ausmass ab. Bei den chirurgisch versorgten Patienten zeigten sich keine höheren Komplikationsraten. In beiden Studienarmen verstarb innerhalb der Beobachtungszeit jeweils ein Patient. Das entspräche in einer so schwer kranken Patientengruppe durchaus einem erfreulichen Resultat, so Buttery. Die weitere Forschung solle sich nun auf die Frage konzentrieren, ob die Vergleichbarkeit der beiden Methoden durch alle Subgruppen konsistent sei, oder ob vielleicht doch Populationen definiert werden könnten, für die sich das eine oder andere Verfahren besser eigne (12).

### **Asthmathherapie: Kontrolle über den smarten Inhaler**

Bei Patienten mit chronischen Erkrankungen, die eine lebenslange Medikamenteneinnahme erfordern, kommt es oft zu Problemen mit der Compliance und der Adhärenz. Und es stellt sich die Frage, ob und wie genau die Betroffenen ihre Therapietreue den Behandlern kommunizieren. Bei einem Asthma bronchiale beispielsweise könne die Interpretation ungünstiger Therapieergebnisse schwierig sein, denn eine mangelnde Asthmakontrolle könne ihre Ursachen sowohl in der Erkrankung als auch in der fehlerhaften Durchführung der Therapie haben, so Prof. Dr. Richard Costello vom Beau-

mont Hospital in Dublin. Es sei deshalb immer erforderlich, vor einer Eskalation der Therapie die Adhärenz und die Inhalationstechnik zu überprüfen und Komorbiditäten auszuschliessen. Leider zeige die klinische Erfahrung, dass Patienten in ihren Angaben zur Adhärenz nicht immer zuverlässig seien. Gemäss Schätzungen liege die Adhärenz bei inhalativen Therapien lediglich bei rund 50 Prozent, so Costello, weshalb man es bei einem schwer therapierbaren Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit mit einem nicht adhärennten Patienten zu tun habe. Eine mögliche Antwort heisst Kontrolle. Costello und seine Gruppe haben zu diesem Zweck ein Device entwickelt, das am Inhaler angebracht ist und das bei der Inhalation entstehende Geräusch aufnimmt. Die Auswertung der generierten Daten erlaubt eine Reihe relevanter Aussagen. So kann die Frequenz der Anwendung festgestellt werden, es zeigen sich jedoch auch Fehler in der Inhalationstechnik, die mit geeigneter Software detektiert werden können. Mit Biofeedback kann auf diesem Wege sogar die richtige Inhalation trainiert werden. Zusätzlich wurde ein Digital Decision Tool entwickelt, das objektive Hilfe bei der Entscheidungsfindung, beispielsweise betreffend Eskalation zur Biologikatherapie, leistet.

Im Rahmen der INCASun-Studie wurde die klinische Effektivität des intelligenten Inhalers evaluiert. Konkret wurde erhoben, ob die Kombination von digital überwachter Adhärenz und Inhalationstechnik zusammen mit Peak-Flow-Selbstmessungen das Management von Patienten mit schwer zu behandelnden Asthma verbessert und ob damit eine Abgrenzung zum schweren Asthma möglich ist. In die randomisierte Studie wurden Patienten (n = 213) > 18 Jahre mit schwerem unkontrolliertem Asthma trotz Therapie mit 500 bis 1000 µg Fluticasonpropionat/LABA über mehr als 12 Monate eingeschlossen. Die Interventionsgruppe verwendete das erwähnte Device, die Patienten in der Kontrollgruppe wurden nach aktuellen Guidelines behandelt.

Die Studie INCASun zeigte die Überlegenheit einer elektronisch überwachten Asthmatherapie. Zu Woche 32 benötigten 11 Prozent der Patienten im Interventionsarm und 21 Prozent der Patienten im Kontrollarm eine Biologikatherapie. Eine Erhöhung der ICS-Dosis wurde ebenfalls im Kontrollarm häufiger notwendig. Im Interventionsarm konnte die Steroiddosis öfter reduziert werden. Der Einsatz des digitalen Devices reduzierte die Behandlungskosten um rund 3000 Euro pro Patient. Die Studie INCASun zeige, so Costello, dass der Einsatz digital kontrollierter Inhaler eine kostengünstige Methode zur Verbesserung bzw. zur Deeskalation der Therapie ohne Verlust an Behandlungsqualität bedeute. Die Studie zeigte zudem, dass ein Teil der Patienten unter Therapie symptomatisch blieb, obwohl keine Einschränkung der Lungenfunktion feststellbar war. Bei diesen wurde der Fokus auf das Management der Komorbiditäten gelegt. ▲

Reno Barth

Quellen: ERS 2022, Sessions «ALERT 1: COPD and hospital management» am 4. September und «ALERT 4: Interventional pulmonology and asthma» am 6. September 2022 in Barcelona.

## Referenzen:

1. Waljee AK et al.: Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ*. 2017;357:j1415.
2. Bafadhel M et al.: Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(1):48-55.
3. Sivapalan P et al.: Eosinophil-guided corticosteroid therapy in patients admitted to hospital with COPD exacerbation (CORTICO-COP): a multicentre, randomised, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Respir Med*. 2019;7(8):699-709.
4. Ramakrishnan S et al.: Point of care blood eosinophil guided oral prednisolone for COPD exacerbations: a multi-centre double blind randomised controlled trial (The STARR2 trial). Abstract presented at ERS 2022, Presentation RCT711.
5. Woodruff PG et al.: Clinical Significance of Symptoms in Smokers with Preserved Pulmonary Function. *N Engl J Med*. 2016;374(19):1811-21.
6. Kesimer M et al.: Airway Mucin Concentration as a Marker of Chronic Bronchitis. *N Engl J Med*. 2017;377(10):911-922.
7. Han DS et al.: RETHINCKing COPD – Bronchodilators for Symptomatic Tobacco-Exposed Persons with Preserved Lung Function? *N Engl J Med* 2022; 387:1230-1231.
8. Agmy G et al.: High-flow nasal cannula versus noninvasive ventilation in the prevention of escalation to invasive mechanical ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure Abstract presented at ERS 2022, Presentation RCT711.
9. Criner GJ et al.: The National Emphysema Treatment Trial (NETT) Part II: Lessons learned about lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(8):881-93.
10. Kemp SV et al.: A Multicenter Randomized Controlled Trial of Zephyr Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (TRANSFORM). *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(12):1535-1543.
11. Buttery et al.: Comparative effect of lung volume reduction surgery for emphysema and bronchoscopic lung volume reduction with valve placement: the CELEB trial. Abstract RCT 4448, presented at ERS 2022.
12. Costello R et al.: Use of digital measurement of medication adherence and lung function to guide the management of uncontrolled asthma: The INCASun randomized clinical trial. Abstract presented at ERS 2022, Presentation RCT4446.