

Spis treści

- **Optymalizacja leczenia POChP, zmniejszenie ryzyka zaostrzeń, a w konsekwencji ryzyka zdarzeń sercowo-płucnych oraz przedwczesnego zgonu.**
 - Główne slajdy z omówieniem niezaspokojonych potrzeb w leczeniu POChP, w tym zależnego od tej jednostki chorobowej ryzyka zdarzeń dotyczących układu krążenia i oddechowego.
- **Zapobieganie zaostrzeniom i ograniczenie ryzyka przedwczesnego zgonu u chorych na POChP: przegląd badań klinicznych oraz publikacji dotyczących BUD/GLY/FORM**
 - Główne slajdy z omówieniem kluczowych danych świadczących o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania BUD/GLY/FORM
- **Slajdy uzupełniające**
 - Zestaw slajdów przedstawiających dodatkowe dowody uzupełniające główną narrację, przeznaczony do wykorzystania w razie potrzeby z uwzględnieniem docelowych odbiorców i wymogów dotyczących zgodności z lokalnymi przepisami.
- **Opisy przypadków**
 - Do prezentacji dołączono pięć opisów przypadków opracowanych przez klinicystów; każdy z nich dotyczy innego pacjenta kwalifikującego się do leczenia BUD/GLY/FORM

POChP: Czy znane problemy wymagają nowych rozwiązań?

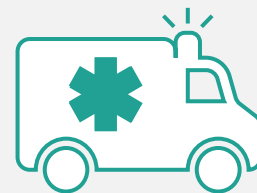
Optymalizacja leczenia POChP, zmniejszenie ryzyka zaostrzeń, a w konsekwencji ryzyka zdarzeń sercowo-płucnych oraz przedwczesnego zgonu

POChP jest trzecią przyczyną zgonów na świecie¹⁻⁵

~2 miliony chorych POChP w Polsce^{1,2}



W Polsce **10%** pacjentów umiera w ciągu 3 miesięcy od wypisu z powodu zaostrzenia POChP^{3,4}



POChP

jest **trzecią wiodącą przyczyną zgonów** na całym świecie^{5*}

POChP

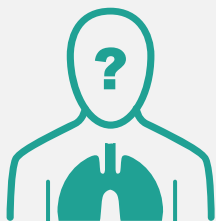
~3 miliony

6% wszystkich zgonów na świecie¹

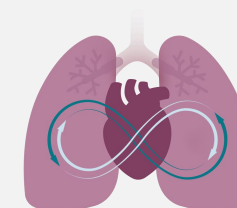
Choroba niedokrwienna serca

Udar mózgu

Zakażenia dolnych dróg oddechowych



Szacuje się, że **ponad połowa** przypadków POChP mogła jeszcze nie zostać **rozpoznana**⁷.



Pacjenci z POChP **umierają głównie z przyczyn związanych z układem oddechowym i chorób sercowo-naczyniowych**^{6†}.

1. Dobek R i wsp. Pneum Pol 2022;3(1-2):23-32 2. Adeloye D i wsp. Lancet Resp Med 2022;10:447-458; 3. https://mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/sites/4_old_0212/2018/05/uklad_oddechowy_20180531.pdf (dostęp 5 września 2023 r.); 4. Nardini S i wsp. Multidiscip Respir Med 2014;9:46; 5. World Health Organization (WHO). The top 10 causes of death. 2020. Dostępne na stronie: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (dostęp: 14 czerwca 2023 r.); 6. Mannino DM i wsp. Respir Med 2006;100:115-122; 7. Diab N i wsp. Am J Respir Crit Care Med 2018;198:1130-1139

Trajektoria POChP¹⁻⁴



Pacjenci, u których występuje przewlekły produktywny kaszel, są obarczeni ~2x większym ryzykiem zaostrzeń

w ciągu kolejnych 12 miesięcy niż pacjenci bez częstego kaszlu mokrego (OR 1,71; 95% CI 1,52, 1,93; N = 5710)².

Wystąpienie zaostrzenia zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia kolejnego i podwyższa ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych^{3,5-8}.

To „błędne koło” może ostatecznie **prowadzić do zgonu**.

Po jednym zaostrzeniu u pacjentów z POChP

ryzyko zdarzenia sercowo-naczyniowego

wzrasta o 280%* w pierwszych 30 dniach i o 90% w następującym po nim roku^{3†}.

Ryzyko zgonu zwiększa się o 80%

u chorych na POChP, u których doszło do dwóch umiarkowanych zaostrzeń w ciągu roku^{4‡}.

Przedrukowano z: Eur J Intern Med, 73, Hurst JR, Skolnik N, Hansen GJ, Anzueto A, Donaldson GC, Dransfield MT, Varghese P, Understanding the impact of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations on patient health and quality of life, 1–6, Copyright (2020), za zgodą Elsevier wyrażoną w imieniu Europejskiej Federacji Medycyny Wewnętrznej (European Federation of Internal Medicine).

Uwaga: mimo że definicję i klasyfikację zaostrzeń zaktualizowano w raporcie GOLD z 2023 r., nasilenie zaostrzeń określono zgodnie z wcześniejszą definicją i klasyfikacją w celu zachowania zgodności z opublikowanymi danymi.* Umiarkowane lub ciężkie nasilenie u pacjentów z czynnikami ryzyka choroby krążenia; † na podstawie hazardu względnego wynoszącego 3,8 (95% CI: 2,7; 5,5); ‡ na podstawie skorygowanego ilorazu szans: 1,80 (1,19; 2,70).

CI: przedział ufności; GOLD: Globalna Inicjatywa na rzecz Zwalczenia Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc; OR: iloraz szans

1. Hurst JR i wsp. Eur J Int Med 2020;73:1–6; 2. Hughes R i wsp. Respir Med 2022;200:106921; 3. Kunisaki KM i wsp. Am J Respir Crit Care Med 2018;198:51–57; 4. Rothnie KJ i wsp. Am J Respir Crit Care Med 2018;198:464–471; 5. Müllerová H i wsp. BMJ Open 2014;4:e00617; 6. Suissa S i wsp. Thorax 2012;67:957–963; 7. Donaldson GC i wsp. Chest 2010;137:1091–1097; 8. Goto T i wsp. J Gen Intern Med 2018;33:1461–1468

U pacjentów z nasilonymi objawami oraz u pacjentów z przewlekłym produktywnym kaszlem ryzyko zaostrzeń jest większe¹⁻³



Nasilająca się duszność (mMRC ≥ 3) miała związek ze zwiększonym ryzykiem zaostrzeń^{1*}.



Przewlekły produktywny kaszel** był wskaźnikiem ryzyka zaostrzeń^{2,3†}.

U ~1 na 2 pacjentów z wynikiem w skali MRC ≥ 3 ‡ do zaostrzenia choroby doszło w ciągu następnych 12 miesięcy¹

U pacjentów z produktywnym kaszlem podczas oceny początkowej występowało ~2x większe ryzyko hospitalizacji z powodu zaostrzenia choroby w ciągu następnych 12 miesięcy^{3§†}.

Retrospektywne obserwacyjne badanie kohortowe, w którym oceniono czynniki ryzyka związane z częstością zaostrzeń u 58 589 pacjentów z POChP z brytyjskiej bazy danych Clinical Practice Research Datalink.

**Przewlekły produktywny kaszel zdefiniowano jako obecność kaszlu i produkcję płwociny w ciągu kilku lub większości dni w tygodniu (wynik oceny kaszlu i produkcji płwociny przy użyciu kwestionariusza SGRQ ≥ 3) w ostatnich 3 miesiącach.

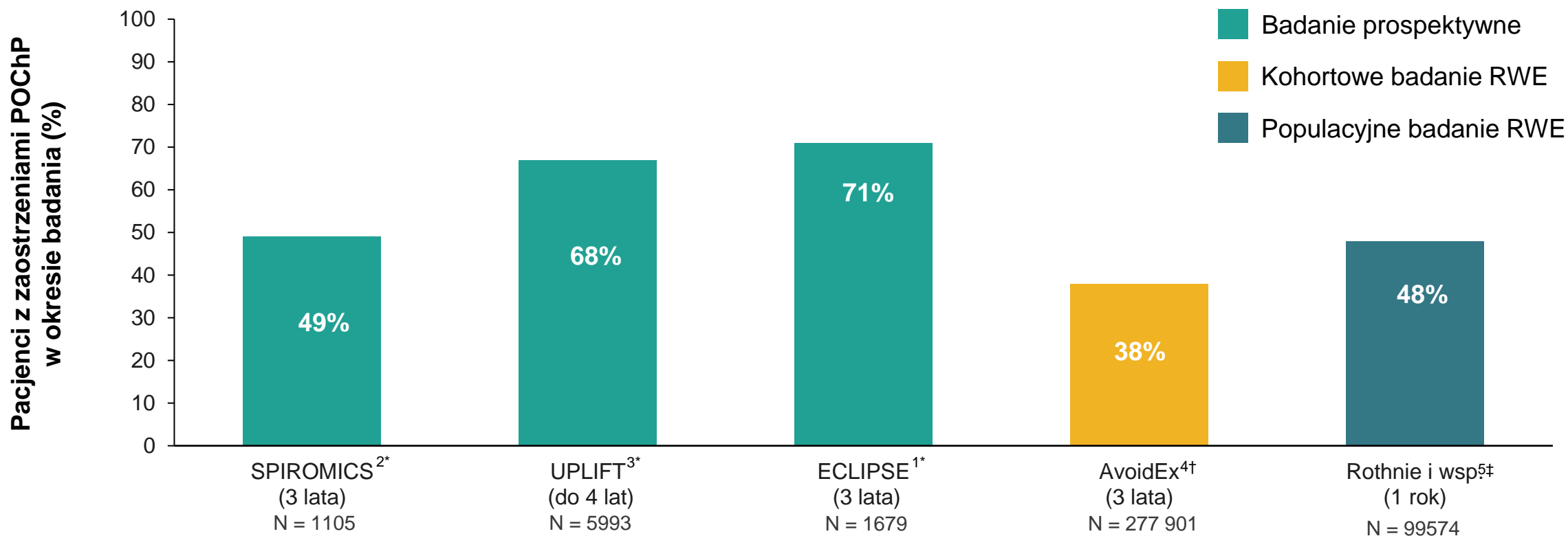
† Analiza 7125 pacjentów z prospektywnego badania obserwacyjnego NOVELTY przeprowadzona w celu opisanego związku pomiędzy częstym kaszlem mokrym a obrazem choroby, związanym z nią obciążeniem i ryzykiem zaostrzeń. ‡ Wartość odpowiadająca wynikowi w skali mMRC ≥ 2 . § Zaostrzenia zgłoszone przez lekarza zdefiniowano na podstawie wytycznych ATS/ERS jako większą niż zwykle dobową zmienność objawów. ¶ Ocena na podstawie ilorazu szans (95% CI) 1,93 (1,50; 2,48) dla częstego kaszlu mokrego podczas oceny początkowej i zaostrzeń zgłoszonych przez lekarza w ciągu następnych 12 miesięcy³.

ATS: Amerykańskie Towarzystwo Chorób Klatki Piersiowej; CI: przedział ufności; ERS: Europejskie Towarzystwo Oddechowe; mMRC: zmodyfikowana skala oceny nasilenia duszności według Medical Research Council; MRC: skala oceny nasilenia duszności Medical Research Council; SGRQ: kwestionariusz szpitala św. Jerzego.

1. Müllerová H i wsp. BMJ Open 2014;4:e006171; 2. Lindberg A i wsp. Respir Med 2015;109:88–95; 3. Hughes R i wsp. Respir Med 2022;200:106921

Większość pacjentów z POChP jest narażonych na wystąpienie zaostrzenia¹

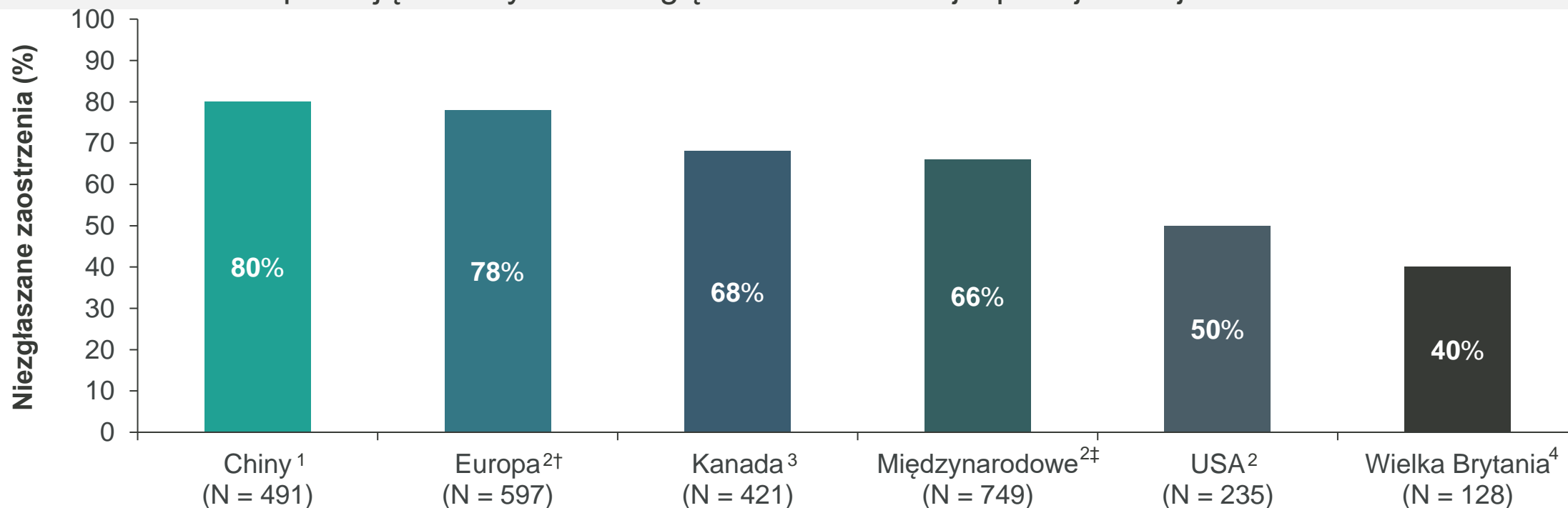
U pacjentów z POChP występuje **istotne ryzyko zaostrzeń**; szczególnie, gdy zaostrzenia występują często lub mają charakter ciężki.



Uwaga: mimo że definicję i klasyfikację zaostrzeń zaktualizowano w raporcie GOLD z 2023 r., nasilenie zaostrzeń określono zgodnie z wcześniejszą definicją i klasyfikacją w celu zachowania zgodności z opublikowanymi danymi.* Do przytoczonych badań nie włączono większej liczby uczestników, u których wystąpiły zdarzenia (zaostrzenia) w momencie rekrutacji do badania; † prowadzone w rzeczywistej praktyce badanie kohortowe pacjentów uwzględnionych w rejestrze; ‡ badanie populacyjne prowadzone w praktyce ogólnej
ECLIPSE: Evaluation of COPD longitudinally to identify predictive surrogate endpoints. GOLD: Globalna Inicjatywa na rzecz Zwalczenia Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc; RWE: dowody z rzeczywistej praktyki lekarskiej; SPIROMICS: Subpopulations and Intermediate Outcome Measures in COPD Study; UPLIFT: Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium
1. Hurst JR i wsp. N Engl J Med 2010;363:1128–1138; 2. Han MK i wsp. Lancet Respir Med 2017;5:619–626; 3. Tashkin DP i wsp. N Engl J Med 2008;359:1543–1554;
4. Vogelmeier C i wsp. Eur Resp J 2020;56(Suppl. 64):4189 (streszczenie); 5. Rothnie KJ i wsp. Am J Respir Crit Care Med 2018;198:464–471

Pacjenci często nie zgłaszają zaostrzeń¹⁻⁴

Znaczna liczba zaostrzeń POChP nie jest zgłaszana, choć spełniają one kryteria uwzględnione w definicji opartej na objawach^{1-4*}.



Nawet **80%** zaostrzeń POChP nie zostało zgłoszonych¹⁻⁴.

Uwaga: mimo że definicję i klasyfikację zaostrzeń zaktualizowano w raporcie GOLD z 2023 r., nasilenie zaostrzeń określono zgodnie z wcześniejszą definicją i klasyfikacją w celu zachowania zgodności z opublikowanymi danymi.

* Definicje nieznacznie się różnią w zależności od badania; † „Europa” odnosi się do Bułgarii, Czech, Węgier, Polski, Rumunii i Słowacji; ‡ „Międzynarodowe” obejmuje Australię, Kanadę, Niemcy, Japonię, Koreę, Filipiny, Polskę, Rosję, Słowację, Tajwan, Ukrainę i USA.

GOLD: Globalna Inicjatywa na rzecz Zwalczenia Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc

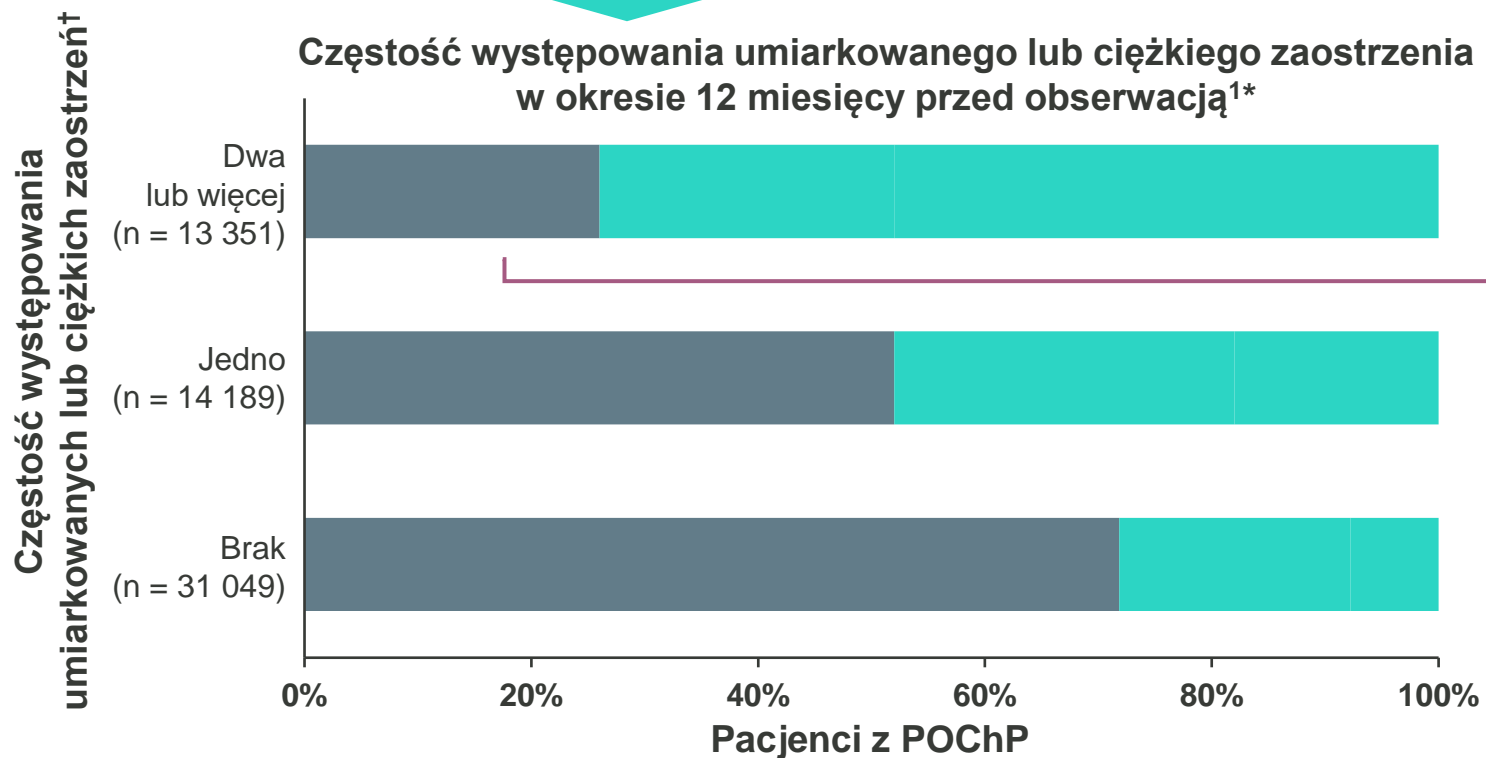
1. Leidy NK i wsp. Ann Am Thorac Soc 2014;11:316–325; 2. Langsetmo L i wsp. Am J Respir Crit Care Med 2008;177:396–401; 3. Xu W i wsp. Eur Respir J 2010;35:1022–1030;

4. Wilkinson TM i wsp. Am J Respir Crit Care Med 2004;169:1298–1303

Brak zaostżeń POChP w wywiadzie nie wyklucza ich wystąpienia w przyszłości¹

Pacjenci z grupy **największego ryzyka** wystąpienia zaostżeń to pacjenci z zaostżeniami w wywiadzie^{1,2*}.

Ale nawet pacjenci **bez zaostżeń** w wywiadzie są narażeni na ich wystąpienie¹.



Ok. 1 na 4 pacjentów z ≥ 2 zaostżeniami nie miał niedawnych zaostżeń w wywiadzie

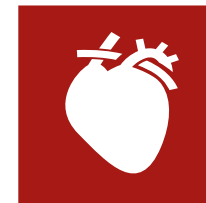
Rycina pochodzi z BMJ Open, Müllerová H, Shukla A, Hawkins A, Quint J, 4, e006171, 2014 i została wykorzystana za zgodą BMJ Publishing Group Ltd.

Uwaga: mimo że definicję i klasyfikację zaostżeń zaktualizowano w raporcie GOLD z 2023 r., nasilenie zaostżeń określono zgodnie z wcześniejszą definicją i klasyfikacją w celu zachowania zgodności z opublikowanymi danymi.

* Retrospektywne obserwacyjne badanie kohortowe, w którym oceniono czynniki ryzyka związane z częstością zaostżeń u 58 589 pacjentów z POChP z brytyjskiej bazy danych Clinical Practice Research Datalink. † zaostżenia umiarkowane i ciężkie odnotowywano podczas 12-miesięcznego okresu obserwacji

GOLD: Globalna Inicjatywa na rzecz Zwalczenia Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc

1. Müllerová H i wsp. BMJ Open 2014;4:e006171; 2. Hurst JR i wsp. N Engl J Med 2010;363:1128–1138



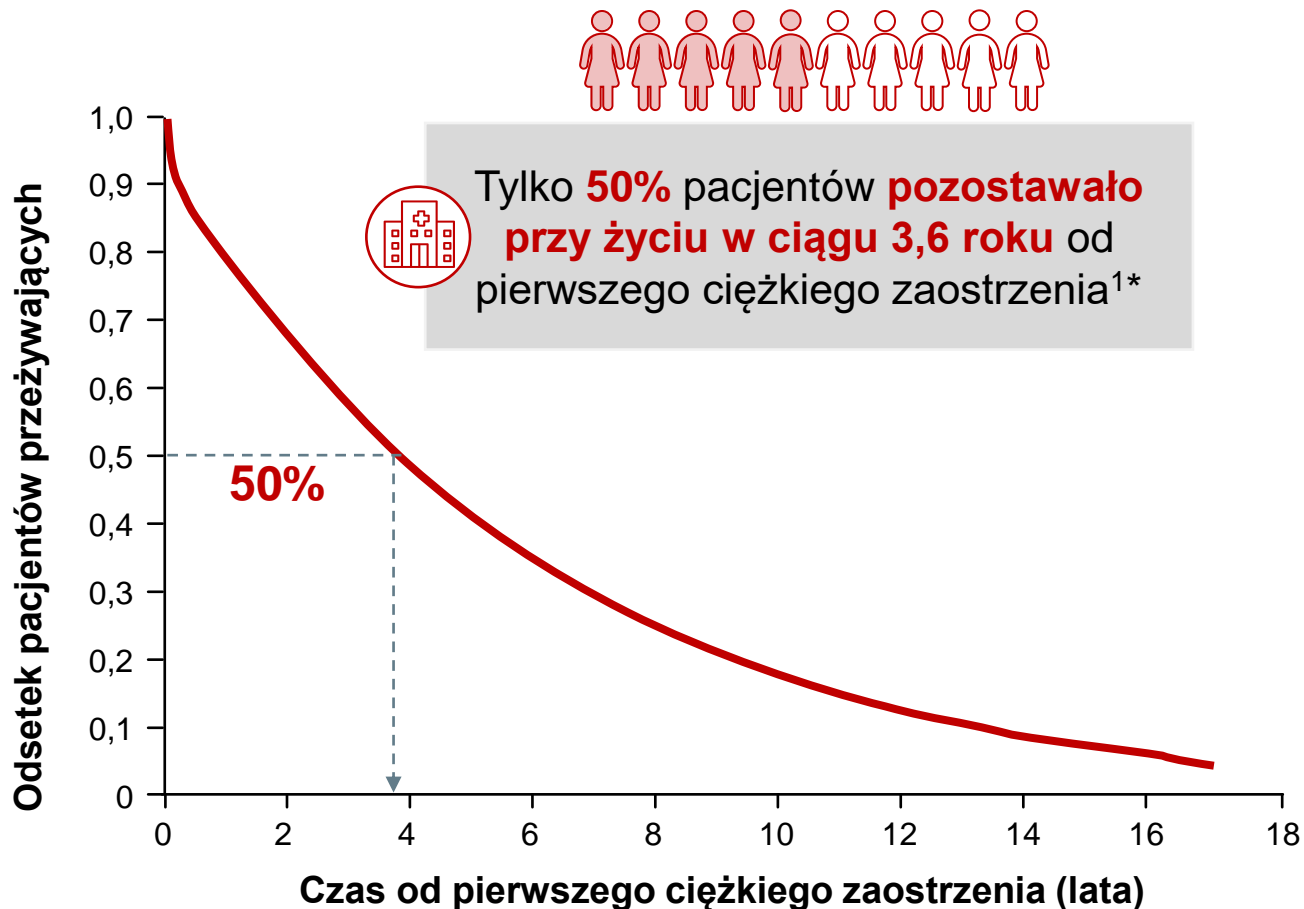
Konsekwencje zaostrzeń POChP wykraczają poza układ oddechowy¹

U pacjentów z POChP po zaostrzeniu zwiększa się **ryzyko wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego***.



Uwaga: mimo że definicję i klasyfikację zaostrzeń zaktualizowano w raporcie GOLD z 2023 r., nasilenie zaostrzeń określono zgodnie z wcześniejszą definicją i klasyfikacją w celu zachowania zgodności z opublikowanymi danymi.
* Analiza *post hoc* danych z badania SUMMIT (n = 16485) miała na celu ustalenie, czy ryzyko zdarzeń s-n zwiększa się po umiarkowanym/ciężkim zaostrzeniu POChP; † HR równy 1 oznacza, że umiarkowane/ciężkie zaostrzenie POChP nie ma wpływu na ryzyko zdarzeń s-n; HR równy 1,25 sugeruje, że ryzyko to rośnie o 25%, natomiast HR równy 0,75 sugeruje, że ryzyko maleje o 25%; ‡ HR (procentowy wzrost ryzyka) dla zdarzenia s-n po umiarkowanym/ciężkim zaostrzeniu wyniósł 3,8 (280%) w dniach 1–30, 1,9 (90%) w dniach 31–90 i 1,9 (90%) w dniach 91–365.
GOLD: Globalna Inicjatywa na rzecz Zwalczania Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc; HR: hazard względny; s-n: sercowo-naczyniowe
Kunisaki KM i wsp. Am J Respir Crit Care Med 2018;198:51–57

Zaostrzenia POChP zwiększają ryzyko zgonu, w tym zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych¹⁻³



Dwa zaostrzenia umiarkowane^{2†‡}

zwiększały **ryzyko zgonu o**
[skorygowany OR: 1,80 (95% CI: 1,19, 2,70)]

80%



Nawet jedno umiarkowane zaostrzenie zwiększa ryzyko zgonu z powodu zdarzeń dotyczących układu krążenia i oddechowego³

Ryzyko zgonu związanego z POChP zwiększało się o

[skorygowany IRR: 1,17 (95% CI: 1,04–1,33)]^{3§}

17%

Ryzyko zgonu z przyczyn s-n zwiększało się o

[skorygowany IRR: 1,23 (95% CI: 1,07–1,42)]^{3§}

23%

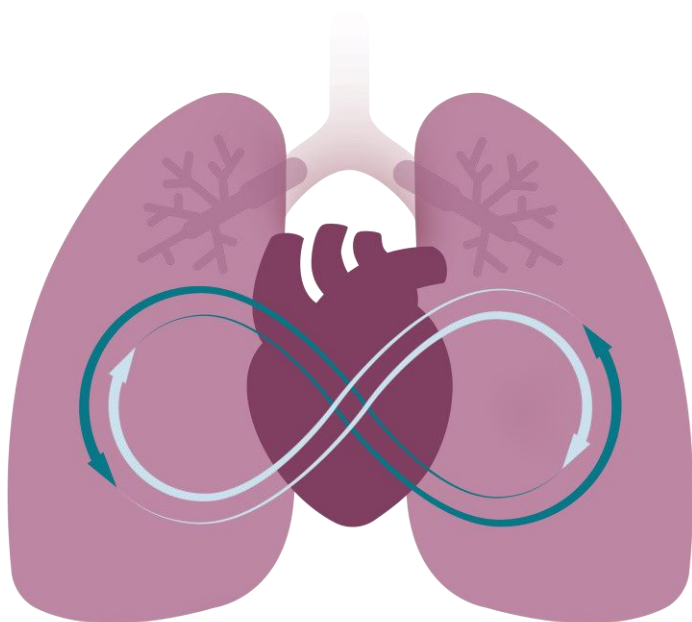
Rycina pochodzi z Thorax, Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P, 67, 957–963, 2012 i została wykorzystana za zgodą BMJ Publishing Group Ltd

Uwaga: mimo że definicję i klasyfikację zaostrzeń zaktualizowano w raporcie GOLD z 2023 r., nasilenie zaostrzeń określono zgodnie z wcześniejszą definicją i klasyfikacją w celu zachowania zgodności z opublikowanymi danymi.

* Badanie kohortowe oceniające ciężkie zaostrzenia POChP i ich związek ze zgonami 73106 pacjentów, u których pierwsze ciężkie zaostrzenie POChP prowadziło do hospitalizacji. Do badania rekrutowano pacjentów, w przypadku których były dostępne dane z lat 1990–2005, a następnie obserwowano ich do momentu zgonu lub do 31 marca 2007 r. † Łącznie 99 574 pacjentów z POChP zidentyfikowano w brytyjskiej bazie danych Clinical Practice Research Datalink w celu zbadania naturalnego przebiegu zaostrzeń POChP podczas 10-letniej obserwacji. ‡ Na podstawie skorygowanych OR w celu porównania częstości zaostrzeń w ciągu ostatnich 12 miesięcy z pacjentami bez zaostrzeń w ciągu ostatnich 12 miesięcy. § Obserwacyjna analiza danych dotyczących 340 515 pacjentów z POChP, które zgromadzono w bazie Clinical Practice Research Datalink w latach 2004–2019. CI: przedział ufności; GOLD: Globalna Inicjatywa na rzecz Zwalczenia Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc; IRR: współczynnik ryzyka występowania; OR: iloraz szans; s-n: sercowo-naczyniowe

1. Suissa S i wsp. Thorax. 2012;67:957–963; 2. Rothnie KJ i wsp. Am J Respir Crit Care Med 2018;198:464–471; 3. Whittaker H i wsp. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2022;17:427–437

POChP może zwiększać ryzyko sercowo-płucne¹⁻⁷



Czynność serca i płuc są ze sobą **ściśle związane**¹.

POChP zwiększa ryzyko sercowo-naczyniowe.
Ryzyko chorób układu krążenia i incydentów sercowo-naczyniowych jest wyższe u osób z POChP niż u osób bez POChP
Ryzyko to nasila się jeszcze bardziej po zaostrzeniu POChP^{4-6*}

POChP może być modyfikowalnym czynnikiem ryzyka chorób układu krążenia. Leczenie choroby powinno być zoptymalizowane tak, aby **zmniejszyło ryzyko zaostrzeń, a przez to także zdarzeń dotyczących serca i płuc oraz przedwczesnego zgonu**^{7,8}.

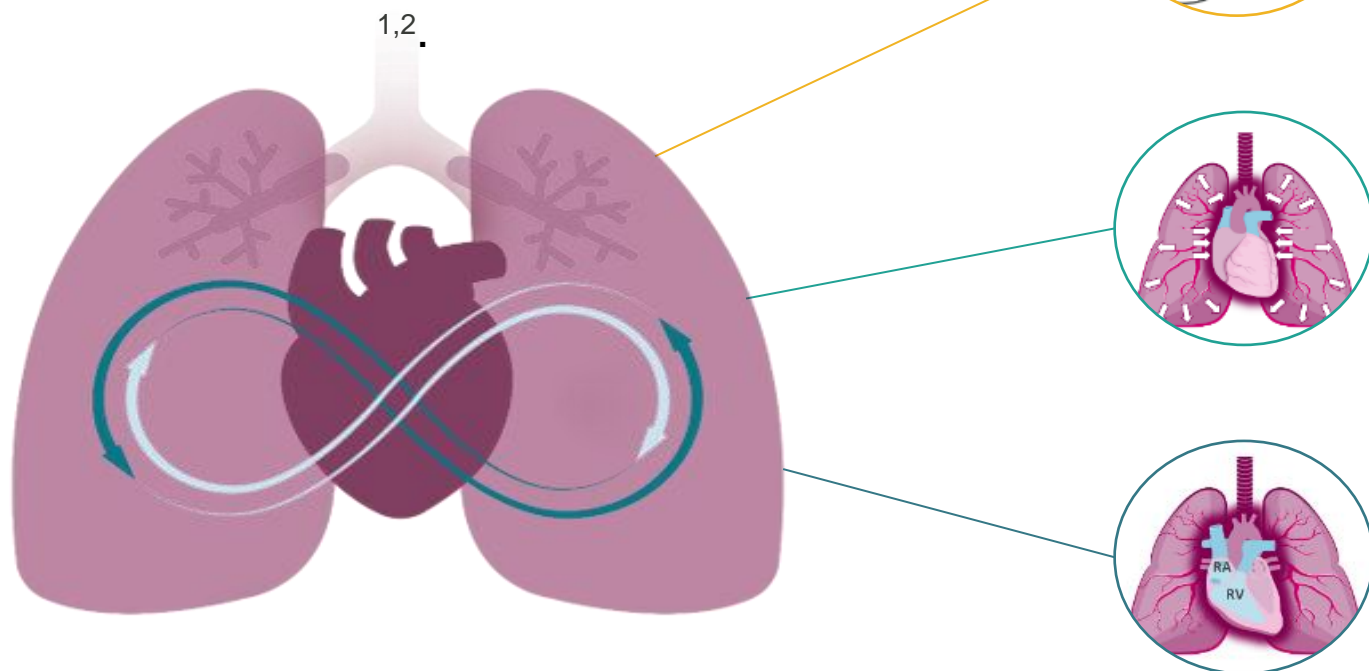
* Istotne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe to zawał mięśnia sercowego, udar mózgu i zgon z przyczyn s-n⁵.

s-n: sercowo-naczyniowe

1. Forfia PR i wsp. Pulm Circ 2013;3:5–19; 2. Hurst JR i wsp. N Engl J Med 2010;363:1128–1138; 3. Han MK i wsp. Lancet Respir Med 2017;5:619–626; 4. Kunisaki KM i wsp. Am J Respir Crit Care Med 2018;198:51–57; 5. Reilev M i wsp. Respirology 2019;24:1183–1190; 6. Finkelstein J i wsp. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2009;4:337–349; 7. Fisk M i wsp. Hypertension 2018;71:499–506; 8. Stone IS i wsp. Heart 2012;98:1055–1062

Potencjalne mechanizmy zwiększonego ryzyka sercowo-płucnego w POChP¹⁻⁷

Zaostrzenie POChP jest katalizatorem stanu zapalnego, hiperinflacji i hipoksemii i często poprzedza incydenty sercowo-naczyniowe



Stan zapalny^{3,4}

Stan zapalny w drogach oddechowych **nasila zapalenie ogólnoustrojowe**, sprzyjając tworzeniu i pękaniu blaszek miażdżycowych.

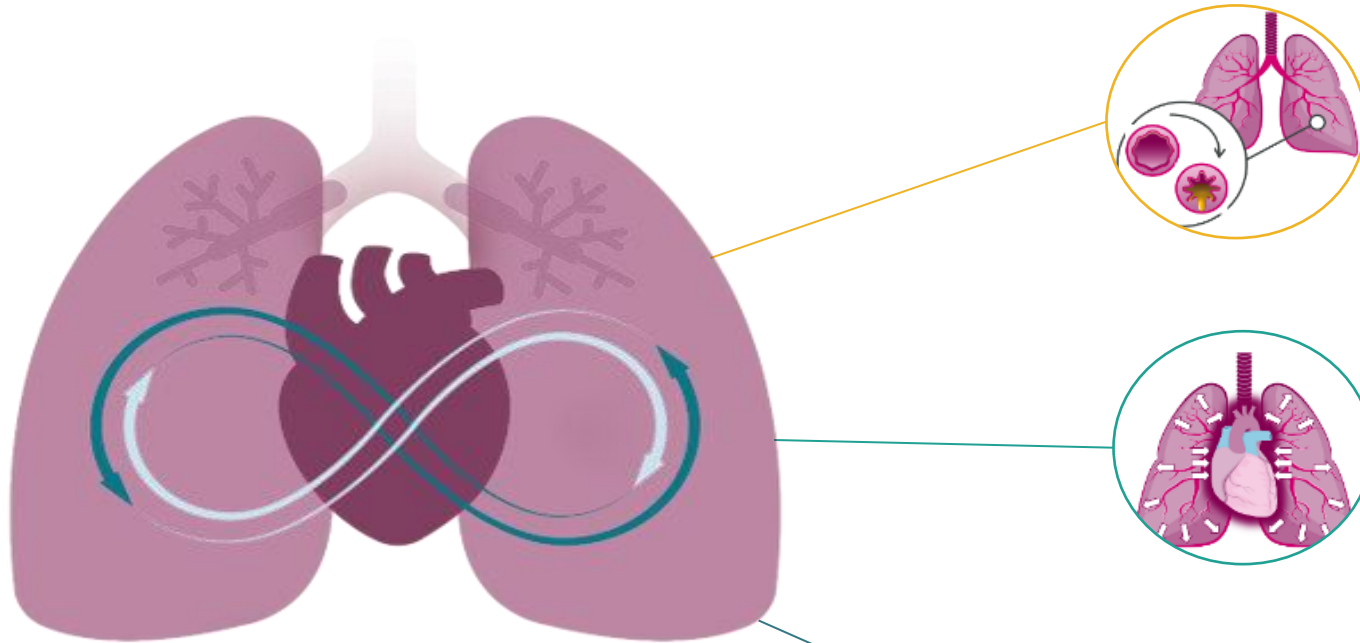
Hiperinflacja⁵⁻⁷

Hiperinflacja powoduje ucisk na serce i **zmniejsza pojemność minutową**.

Hipoksemia²

Hipoksemia może powodować nadciśnienie płucne oraz **niewydolność prawokomorową**.

Optymalizacja leczenia POChP a zmniejszenie ryzyka sercowo-płucnego¹



Wykazano, że stosowanie **wGKS, LABA i LAMA** umożliwia **ograniczenie częstości zaostrzeń**, przy czym korzyści z leczenia są większe **w przypadku terapii skojarzonej**².

Stan zapalny

Składowa wGKS może wpłynąć na zmniejszenie stanu zapalnego i zmniejszenie liczby zaostrzeń³

Hiperinflacja

Podanie LAMA/LABA zmniejsza opór w drogach oddechowych oraz rozdęcie płuc, co pozwala uzyskać lepszą pojemność wdechową, ograniczyć objętość zalegającą i potencjalnie poprawić czynność serca^{4,5}

Hipoksemia

Zarówno wGKS jak i leki rozszerzające oskrzela mogą poprawiać współczynnik wentylacja/perfuzja,⁶⁻⁸ a przez to prowadzić do zmniejszenia hipoksemii^{6,7}.

LABA: długo działający β_2 -mimetyk; LAMA: długo działający antagonistą receptorów muskarynowych; wGKS: wziewny glikokortykosteroid

1. Pullen R i wsp. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2021;16:2301–2322; 2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy For Prevention, Diagnosis And Management Of COPD: 2024 Report.

<https://goldcopd.org/2024-gold-report/> (dostęp 07.02.2024); 3. Celi A i wsp. Ther Adv Chronic Dis 2021;12:20406223211014028; 4. O'Donnell DE i wsp. COPD Res Pract 2015;1:4; 5. Garcia-Rio F. BRN Rev 2020;6:67–86;

6. Hwang HJ i wsp. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2019;14:2195–2203; 7. Singh D i wsp. Respir Res 2022;23:26; 8. Voskresbenzev A i wsp. Radiol Cardiothorac Imaging 2022;4:e210147

Optymalizacja leczenia to zmniejszenie ryzyka zaostrzeń, a w konsekwencji ryzyka zdarzeń sercowo-płucnych oraz przedwczesnego zgonu^{1,2}

1

IDENTYFIKACJA PACJENTÓW Z GRUP RYZYKA^{1,2*}

- Pacjenci objawowi[†] niezależnie od wywiadu dotyczącego zaostrzeń³
 - Narastająca duszność (mMRC ≥ 2)[‡]
 - Częsty kaszel mokry^{5§}
- Pacjenci, u których niedawno doszło do zaostrzenia³.

2

OPTYMALIZACJA LECZENIA^{2,4}

Optymalizacja leczenia aby zmniejszyć ryzyko zaostrzeń i konsekwencji z nimi związanych².

- interwencje niefarmakologiczne^{4¶}
- odpowiedni wybór i intensyfikacja leczenia farmakologicznego⁴

3

POPRAWA WYNIKÓW^{1,2,4}

- Zaprzestanie palenia i rehabilitacja pulmonologiczna zmniejszają śmiertelność⁴
- Terapia trójlekowa^{||}:
 - łagodzi objawy i zmniejsza częstość zaostrzeń⁴ i konsekwencji z tym związanych. Redukcję śmiertelności ogólnej wykazano w przypadku stosowania tylko dwóch terapii trójlekowych⁴

* W tym pacjenci z grupy ryzyka zdarzeń dotyczących serca i płuc. † Pomimo dwulekowej terapii podtrzymującej. ‡ Według raportu GOLD mMRC ≥ 2 (odpowiednik MRC ≥ 3) stanowi wartość graniczną pozwalającą odróżnić „mniejszą duszność” od „nasilenia duszności”. § Zdefiniowany jako obecność kaszlu i produkcja płwociny w ciągu kilku lub większości dni w tygodniu (wynik oceny kaszlu i produkcji płwociny przy użyciu kwestionariusza SGRQ ≥ 3) w ostatnich 3 miesiącach. ¶ Ograniczenie śmiertelności potwierdzono np. w przypadku zaprzestania palenia i podjęcia rehabilitacji pulmonologicznej. || W porównaniu ze stosowaniem LAMA w monoterapii, LAMA/LABA lub wGKS/LABA. LABA: długo działający β_2 -mimetyk; LAMA: długo działający antagonist receptorów muskarynowych; mMRC: zmodyfikowana skala oceny nasilenia duszności według Medical Research Council; SGRQ: kwestionariusz szpitala św. Jerzego; wGKS: wziewny glikokortykosteroid

1. Singh D i wsp. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2021;16:3009–3016; 2. Pullen R i wsp. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2021;16:2301–2322; 3. Müllerová H i wsp. BMJ Open 2014;4:e006171; 4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy For Prevention, Diagnosis And Management Of COPD: 2024 Report. <https://goldcopd.org/2024-gold-report/> (dostęp 07.02.2024); 5. Hughes R i wsp. Respir Med 2022;200:106921

Zmniejszenie ryzyka zaostrzeń i konsekwencji z tym związanych

Przegląd badań klinicznych oraz publikacji dotyczących BUD/GLY/FORM

Badania rejestracyjne BUD/GLY/FORM: ETHOS i KRONOS

2 kluczowe badania kliniczne opisujące skuteczność i bezpieczeństwo
BUD/GLY/FORM obejmujące ponad 10 000 pacjentów z POChP

ETHOS¹ (52-tygodnie)

N=8588^a

Pacjenci z historią zaostrzeń POChP w ciągu
ostatniego roku

KRONOS² (24-tygodnie)

N=1902^a

Większość pacjentów bez historii zaostrzeń
POChP w ciągu ostatniego roku

^a Liczba pacjentów w randomizacji

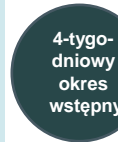
1. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, i wsp. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *N Engl J Med.* 2020;383(1):35-48. 2. Ferguson GT, Rabe KF, Martinez FJ, i wsp. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2018;6(10):747-758.

KRONOS: Większość pacjentów bez historii zaostrzeń POChP w ciągu ostatniego roku¹

24-tygodniowe badanie kliniczne (N = 1902)*

Kryteria włączenia 1902 pacjentów

- POChP o nasileniu od umiarkowanego do bardzo ciężkiego
- Brak wymogu występowania umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń w poprzednim roku
- Choroba objawowa w okresie stosowania co najmniej dwóch wziewnych leków przez co najmniej 6 tygodni przed oceną przesiewową
- FEV₁ od ≥25% do <80% wartości należnej po podaniu leku rozszerzającego oskrzela
- Wiek: 40–80 lat



Ocena przesiewowa

RANDOMIZACJA
2:2:1:1

BUD/GLY/FORM w MDI 320/14,4/10 µg 2x/d. (wGKS/LAMA/LABA) (n = 640)

GLY/FORM w MDI 14,4/10 µg 2x/d. (LAMA/LABA)
(n = 627)

BUD/FORM w MDI[†] 320/10 µg 2x/d. (wGKS/LABA)
(n = 316)

BUD/FORM w DPI 400/12 µg 2x/d. (wGKS/LABA) w otwartej próbie (n = 319)



Populacja pacjentów



Pierwszorzędowe punkty końcowe

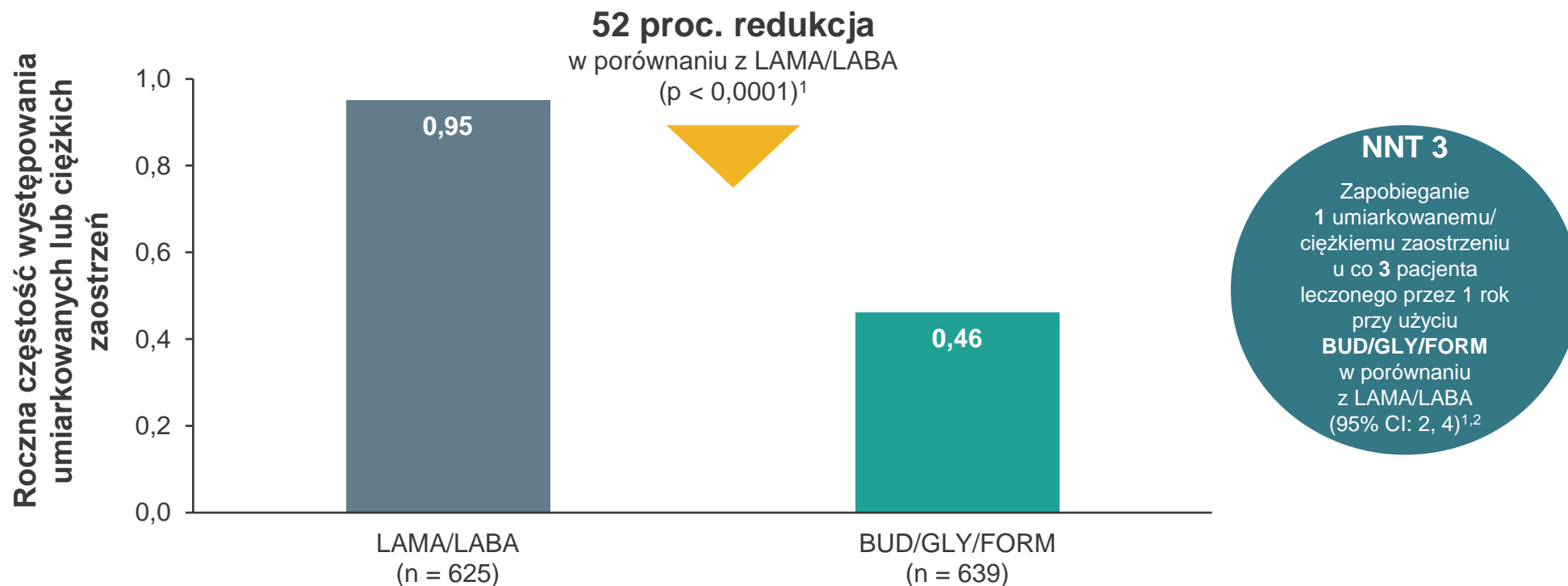
Objawowa POChP o nasileniu od umiarkowanego do bardzo ciężkiego, **bez wymogu występowania zaostrzeń w wywiadzie w poprzednim roku**

FEV₁ AUC₀₋₄ i zmiana **FEV₁** przed podaniem dawki przy najniższym stężeniu leku w stosunku do wartości wyjściowej

Przedrukowano z: Lancet Respir Med, 6, Ferguson GT, Rabe KF, Martinez FJ, Fabbri LM, Wang C, Ichinose M, Bourne E, Ballal S, Darken P, DeAngelis K, Aurivillius M, Dorinsky P, Reisner C, Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial, 747-758, Copyright (2018), za zgodą Elsevier. Wszyscy pacjenci otrzymywali siarczan salbutamolu doraźnie w razie potrzeby. Uwaga: mimo że definicję i klasyfikację zaostrzeń zaktualizowano w raporcie GOLD z 2023 r., nasilenie zaostrzeń określono zgodnie z wcześniejszą definicją i klasyfikacją w celu zachowania zgodności z opublikowanymi danymi. * Wszystkie leki były podawane 2x/d. przy użyciu jednego inhalatora AEROSPHERE[®]. [†] produkt ten nie jest obecnie dopuszczony do użycia na żadnym rynku.

AUC₀₋₄: pole powierzchni pod krzywą w przedziale od 0 do 4 h; 2x/d.: dwa razy na dobę; BUD: budezonid; DPI: inhalator suchego proszku; FEV₁: nasiloną objętość wydechu pierwszosekundowa; FORM: dwuwodny fumaran formoterolu; GLY: glikopirionium; GOLD: Globalna Inicjatywa na rzecz Zwalczenia Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc; LABA: długo działający β₂-mimetyk; LAMA: długo działający antagonistą receptorów muskarynowych; MDI: inhalator z dozownikiem; wGKS: wziewny glikokortykosteroid Ferguson GT i wsp. Lancet Respir Med 2018;6:747–758 (artykuł i dodatek)

BUD/GLY/FORM zmniejsza ryzyko zaostrzeń w porównaniu z LAMA/LABA również w grupie pacjentów, które miały zaostrzeń w wywiadzie w ciągu ostatniego roku¹



wGKS/LABA: budesonid / dwuwodny fumaran formoterolu; LAMA/LABA: glikopironium / dwuwodny fumaran formoterolu

Uwaga: mimo że definicję i klasyfikację zaostrzeń zaktualizowano w raporcie GOLD z 2023 r., nasilenie zaostrzeń określono zgodnie z wcześniejszą definicją i klasyfikacją w celu zachowania zgodności z opublikowanymi danymi. Równorzędne pierwszorzędowe punkty końcowe w badaniu KRONOS: zmiana porannej wartości FEV₁ przed podaniem dawki przy najniższym stężeniu leku w stosunku do wartości wyjściowej w okresie 24 tygodni w porównaniu z LAMA/LABA w pMDI (22 ml; P = 0,0139); i FEV₁ AUC₀₋₄ w porównaniu z wGKS/LABA w pMDI (104 ml; P < 0,0001) i z wGKS/LABA w DPI (91 ml; P < 0,0001)¹.

AUC₀₋₄: pole powierzchni pod krzywą w przedziale od 0 do 4 h; CI: przedział ufności; DPI: inhalator suchego proszku; FEV₁: natężona objętość wydechu pierwszosekundowa; GOLD: Globalna Inicjatywa na rzecz Zwalczenia Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc; LABA: długo działający β₂-mimetyk;

LAMA: długo działający antagonist receptorów muskarynowych; NNT: wymagana liczba leczonych pacjentów; pMDI: inhalator ciśnieniowy z dozownikiem; wGKS: wziewny glikokortykosteroid.

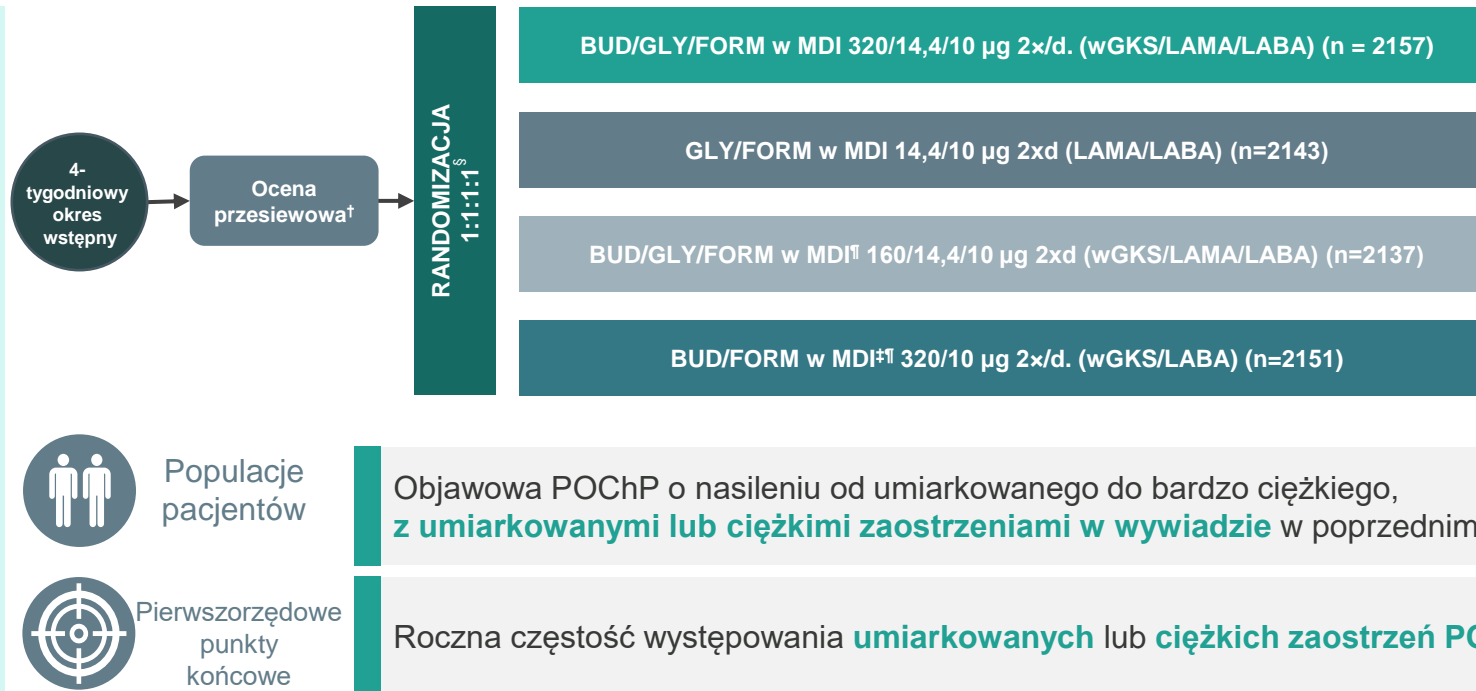
1. Ferguson GT i wsp. Lancet Respir Med 2018;6:747–758; 2. Martinez FJ i wsp. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2021;16:179–189

ETHOS: Pacjenci z historią zaostrzeń POChP w ciągu ostatniego roku^{1,2}

52-tygodniowe badanie kliniczne (N = 8588)^{1,2*}

Kryteria włączenia 8588 pacjentów¹

- POChP o nasileniu od umiarkowanego do bardzo ciężkiego²
- ≥ 1 umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie w ostatnim roku²
- Choroba objawowa w okresie stosowania ≥ 2 wziewnych leków przez co najmniej 6 tygodni przed oceną przesiewową²
- Wskaźnik FEV_1/FVC po podaniu leku rozszerzającego oskrzela $< 0,70^2$
- FEV_1 od 25% do 65% wartości należnej po podaniu leku rozszerzającego oskrzela¹
- Wiek: 40–80 lat¹



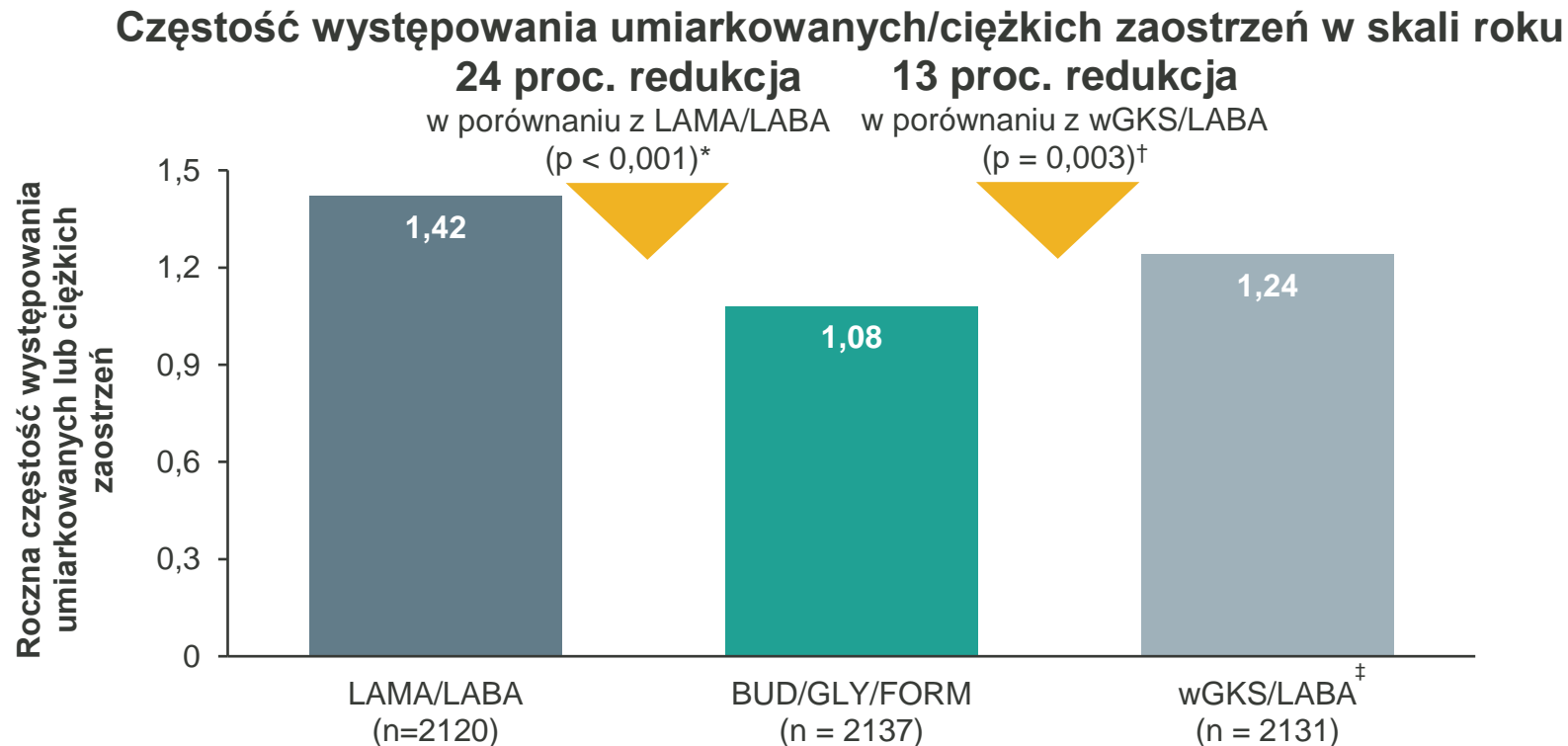
Przedrukowano z: Respiratory Medicine, 158, Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA, Trivedi R, St Rose E, Ballal S, McLaren J, Darken P, Reisner C, Dorinsky P, A phase III study of triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate metered dose inhaler 320/18/9.6 µg and 160/18/9.6 µg using co-suspension delivery technology in moderate to very severe COPD: The ETHOS study protocol, 59–66, Copyright (2019), za zgodą Elsevier. Wszyscy pacjenci otrzymywali siarczan salbutamolu doraźnie w razie potrzeby. Uwaga: mimo że definicję i klasyfikację zaostrzeń zaktualizowano w raporcie GOLD z 2023 r., nasilenie zaostrzeń określono zgodnie z wcześniejszą definicją i klasyfikacją w celu zachowania zgodności z opublikowanymi danymi. * Wszystkie leki były podawane 2x/d. przy użyciu jednego inhalatora AEROSPHERE®. [†] Jeżeli u pacjenta wystąpiło zaostrzenie POChP, okres przesiewowy trwający 1–4 tygodnie mógł być wydłużony do 10 tygodni, aby umożliwić leczenie i powrót do zdrowia. [‡] Produkt BUD/FORM podawany za pomocą MDI AEROSPHERE® nie znajduje się w obrocie. [§] Randomizacja była stratyfikowana według zaostrzeń w wywiadzie (1 lub ≥ 2 umiarkowane/ciężkie zaostrzenia), FEV_1 po podaniu leku rozszerzającego oskrzela (25% do $< 50\%$ lub 50 do $< 65\%$ wartości należnej), liczby eozynofili we krwi (< 150 lub ≥ 150 komórek/mm³) i kraju. [¶] Produkt ten nie jest obecnie dopuszczony do użycia na żadnym rynku.

2x/d.: dwa razy na dobę; BUD: budesonid; FEV_1 : nasiloną objętość wydechuowa pierwszosekundowa; FORM: dwuwodny fumaran formoterolu; FVC: natężona pojemność życiowa; GLY: glikopironium; GOLD: Globalna Inicjatywa na rzecz Zwalczania Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc; LABA: długo działający β_2 -mimetyk; LAMA: długo działający antagonist receptorów muskarynowych; MDI: inhalator z dozownikiem; wGKS: wziewny glikokortykosteroid

1. Rabe KF i wsp. N Engl J Med 2020;383:35–48 (artykuł i dodatek); 2. Rabe KF i wsp. Respir Med 2019;158:59–66

BUD/GLY/FORM zmniejsza ryzyko zaostrzeń POChP¹

BUD/GLY/FORM w sposób istotny zapobiega umiarkowanym i ciężkim zaostrzeniom w porównaniu z LAMA/LABA oraz wGKS/LABA



wGKS/LABA: budesonid / dwuwodny fumaran formoterolu; LAMA/LABA: glikopironium / dwuwodny fumaran formoterolu

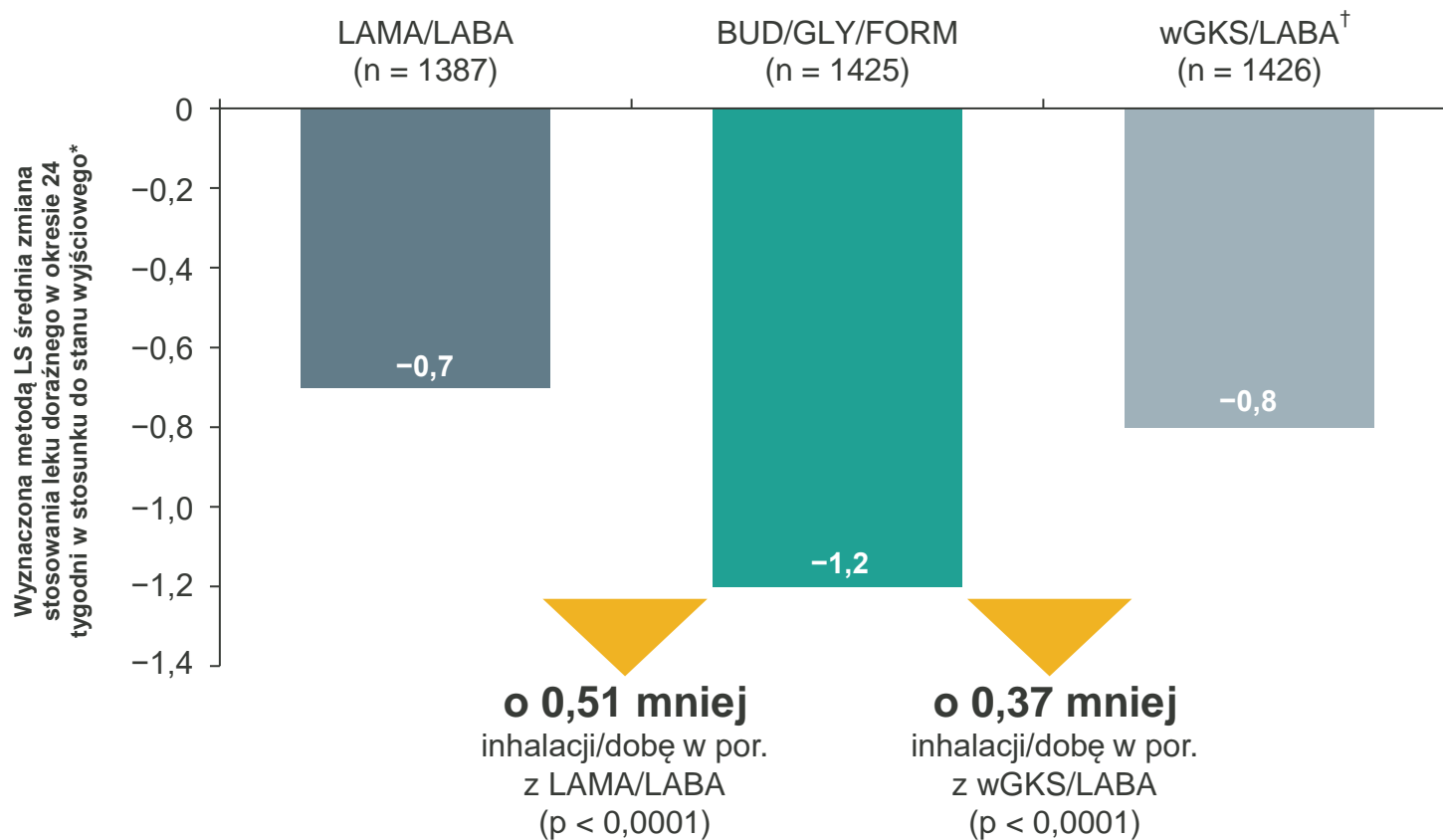
Uwaga: mimo że definicję i klasyfikację zaostrzeń zaktualizowano w raporcie GOLD z 2023 r., nasilenie zaostrzeń określono zgodnie z wcześniejszą definicją i klasyfikacją w celu zachowania zgodności z opublikowanymi danymi.

BUD/GLY/FORM 320/14,4/10 µg w porównaniu z LAMA/LABA: roczna częstość występowania: 1,08 vs 1,42 (RR: 0,76, 95% CI: 0,69-0,83; P < 0,001). † BUD/GLY/FORM 320/14,4/10 µg w porównaniu z wGKS/LABA: roczna częstość występowania: 1,08 vs 1,24 (RR: 0,87, 95% CI: 0,79-0,95; P = 0,003). ‡ Produkt ten nie jest obecnie dopuszczony do użycia na żadnym rynku.

CI: przedział ufności; GOLD: Globalna Inicjatywa na rzecz Zwalczenia Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc; LABA: długo działający β₂-mimetyk; LAMA: długo działający antagonistą receptorów muskarynowych; RR: współczynnik częstości występowania; wGKS: wziewny glikokortykosteroid

BUD/GLY/FORM znacząco łagodzi objawy POChP, zmniejszając zapotrzebowanie na leki doraźne w porównaniu z terapiami dwulekowymi^{1,2}

W okresie 24 tygodni BUD/GLY/FORM znacząco zmniejszył zapotrzebowanie na leki doraźne w porównaniu z terapiami dwulekowymi



wGKS/LABA: budesonid / dwuwodny fumaran formoterolu; LAMA/LABA: glikopironium / dwuwodny fumaran formoterolu

* Populacja korzystająca z leków doraźnych. † Produkt ten nie jest obecnie dopuszczony do użycia na żadnym rynku.

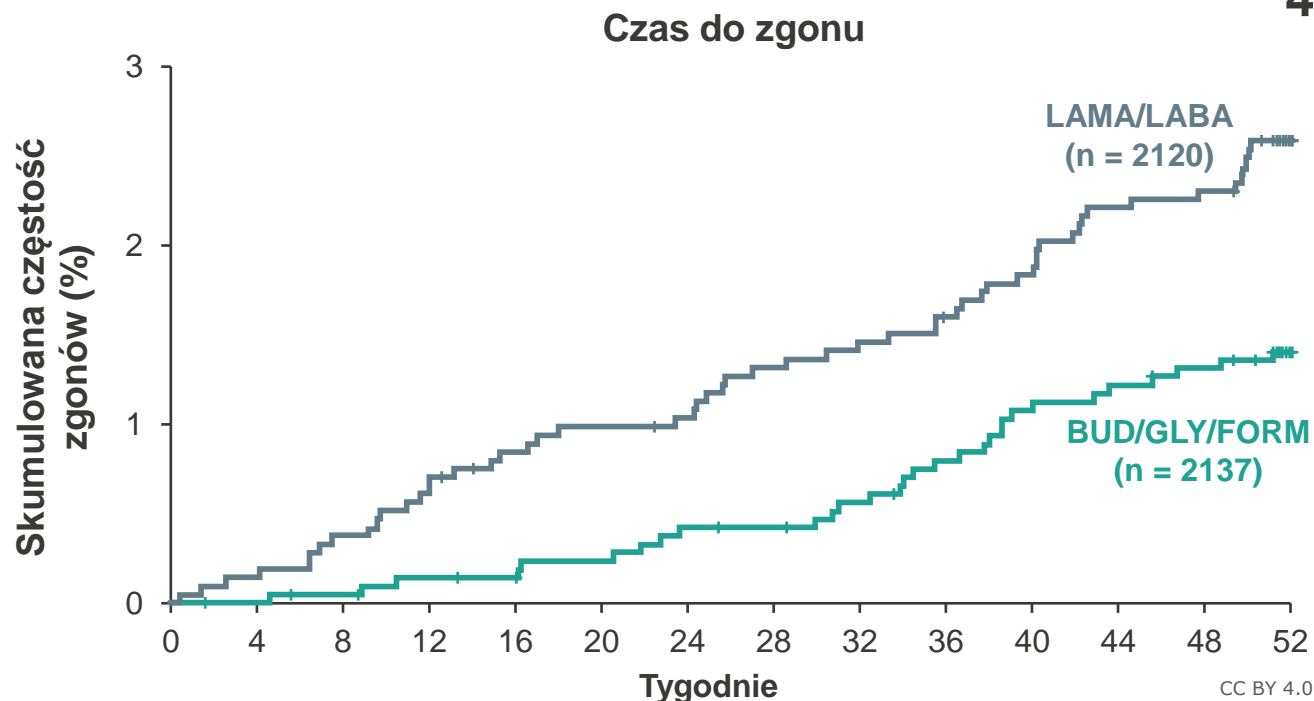
LABA: długo działający β_2 -mimetyk; LAMA: długo działający antagonist receptorów muskarynowych; LS: metoda najmniejszych kwadratów; wGKS: wziewny glikokortykosteroid

1. Rabe KF i wsp. N Engl J Med 2020;383:35–48 (załącznik uzupełniający); 2. Rabe KF i wsp. Am J Respir Crit Care Med 2020;201:A2493 (streszczenie)

BUD/GLY/FORM zmniejsza częstość zaostrzeń, w konsekwencji redukując ryzyko zgonu vs LAMA/LABA¹

49 proc. redukcja

w porównaniu z LAMA/LABA
(HR 0,51, 95% CI 0,33, 0,80;
nieskorygowana wartość
 $p = 0,0035$)^{1*}



Łączny odsetek zgonów w każdej grupie do tygodnia 52 łącznie:
1,4% w grupie BUD/GLY/FORM 320/14,4/10 µg, 2,6% w grupie LAMA/LABA i 1,9% w grupie wGKS/LABA^{1†}.

Wartość p jest uważana za nieskorygowaną, ponieważ punkt końcowy w hierarchii testowania kontroli błędów pierwszego rodzaju nie osiągnął poziomu istotności^{1,3}.

Rycina opracowana na podstawie Martinez FJ i wsp. Am J Respir Crit Care Med 2021;203:553–564; licencja na wykorzystanie ryciny dostępna pod adresem: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0> (dostęp: 14 czerwca 2023 r.)

wGKS/LABA: budesonid / dwuwodny fumaran formoterolu; LAMA/LABA: glikopironium / dwuwodny fumaran formoterolu

Pierwszorzędowy punkt końcowy badania ETHOS: częstość występowania umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP. BUD/GLY/FORM 320/14,4/10 µg w porównaniu z LAMA/LABA: częstość występowania w skali roku: 1,08 w porównaniu z 1,42 (RR 0,76; P < 0,001); w porównaniu z wGKS/LABA: częstość występowania w skali roku: 1,08 w porównaniu z 1,24

(RR 0,87; P = 0,003)². * Dodatkowe dane obejmują 354 pacjentów, w przypadku których odnotowano niekompletny status przeżycia po 1 roku w momencie zakończenia badania. † Produkt ten nie jest obecnie dopuszczony do użycia na żadnym rynku.

CI: przedział ufności; HR: hazard względny; LABA: długo działający β₂-mimetyk; LAMA: długo działający antagonist receptorów muskarynowych;

NNT: liczba niezbędna do leczenia; RR: współczynnik częstości występowania; wGKS: wziewny glikokortykosteroid

1. Martinez FJ i wsp. Am J Respir Crit Care Med 2021;203:553–564; 2. Rabe KF i wsp. N Engl J Med 2020;383:35–48; 3. Rabe KF i wsp. Respir Med 2019;158:59–66

Aktualizacja raportu GOLD z 2023¹

Terapia potrójna wGKS/LAMA/LABA jest **jedynym leczeniem farmakologicznym**, w przypadku którego dowody naukowe potwierdzają **zmniejszenie śmiertelności** u chorych na POChP¹.

Leczenie	RCT*	Wpływ leczenia na śmiertelność	Charakterystyka pacjentów
Farmakoterapia			
LABA + LAMA + wGKS	Tak	Względne zmniejszenie ryzyka dla porównania trójlekowej i dwulekowej terapii LABD: IMPACT: HR 0,72 (95% CI 0,53, 0,99) ² ETHOS: HR 0,51 (95% CI 0,33, 0,80) ³	Pacjenci objawowi z częstymi i (lub) ciężkimi zaostrzeniami w wywiadzie

Interwencje niefarmakologiczne zmniejszające śmiertelność to zaprzestanie palenia, rehabilitacja pulmonologiczna, długoterminowa tlenoterapia, nieinwazyjna wentylacja dodatnim ciśnieniem i operacja zmniejszania objętości płuc.

Strona 68, tabela 3.6

© 2022 Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Wszystkie prawa zastrzeżone. Wykorzystano na podstawie wyraźnej zgody właściciela.

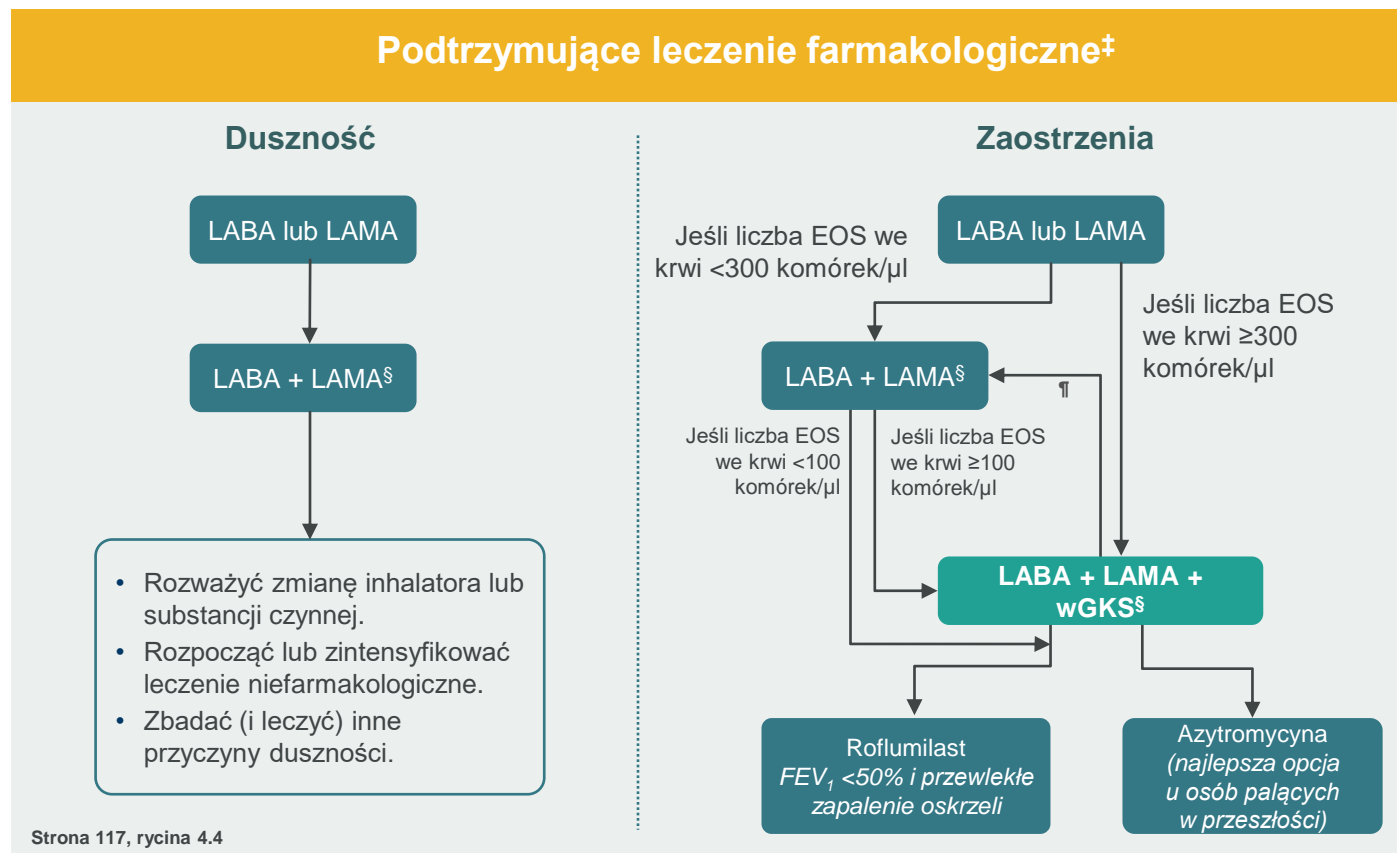
* Badanie RCT obejmujące założoną z góry analizę śmiertelności (pierwszorzędowy lub drugorzędowy punkt końcowy).

CI: przedział ufności; GOLD: Globalna Inicjatywa na rzecz Zwalczania Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc; HR: hazard względny;

LABA: długo działający β_2 -mimetyk; LABD: długo działający lek rozszerzający oskrzela; LAMA: długo działający antagonistą receptorów muskarynowych; RCT: randomizowane badanie z grupą kontrolną; wGKS: wziewny glikokortykosteroid

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD. 2023. Dostępne na stronie: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/#> (dostęp: 14 czerwca 2023 r.); 2. Lipson DA i wsp. Am J Respir Crit Care Med 2020;201:1508–1516; 3. Martinez FJ i wsp. Am J Respir Crit Care Med 2021;203:553–564

Terapia trójlekowa jest zalecana przez GOLD jako leczenie podtrzymujące u pacjentów z zaostrzeniami nieoptymalnie leczonych terapią podwójną*



2022 Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Wszystkie prawa zastrzeżone. Wykorzystano na podstawie wyraźnej zgody właściciela.

* Z wyjątkiem sytuacji, gdy EOS <300 komórek/ μ l; † Z wyjątkiem sytuacji, gdy EOS <100 komórek/ μ l; ‡ W raporcie GOLD zaznaczono, że podane wartości graniczne EOS należy traktować jako przybliżone, a nie sztywno określone. § Stosowanie jednego inhalatora może być wygodniejsze i skuteczniejsze niż korzystanie z wielu urządzeń. ¶ Należy rozważyć zmniejszenie deeskalację leczenia wGKS w przypadku wystąpienia zapalenia płuc lub innych poważnych zdarzeń niepożądanych; jeśli liczba EOS wyniesie \geq 300 komórek/ μ l deeskalacja leczenia może z większym prawdopodobieństwem korelować z wystąpieniem zaostrzeń.

EOS: eozynofile; FEV₁: natężona objętość wydechu pierwszosekundowa; GOLD: Globalna Inicjatywa na rzecz Zwalczenia Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc; LABA: długo działający β_2 -mimetyk; LAMA: długo działający antagonist receptorów muskarynowych; wGKS: wziewny glikokortykosteroid. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy For Prevention, Diagnosis And Management Of COPD: 2024 Report. <https://goldcopd.org/2024-gold-report/> (dostęp 07.02.2024).

Podsumowanie



Istnieje pilna potrzeba zapobiegania zaostrzeniom i zmniejszenia ryzyka zdarzeń dotyczących układu krążenia oraz przedwczesnych zgonów u pacjentów z POChP¹⁻³.



Wczesne wykrycie problemu i szybkie podjęcie odpowiedniego leczenia to klucz do zatrzymania progresji choroby^{3,4}.



GOLD uznaje terapię potrójną wGKS/LAMA/LABA za jedyne leczenie farmakologiczne ograniczające śmiertelność⁵.



BUD/GLY/FORM to lek trójskładnikowy w POChP, dla pacjentów narażonych na zaostrzenia choroby, nieoptymalnie kontrolowanych na terapii podwójnej⁶.

GOLD: Globalna Inicjatywa na rzecz Zwalczenia Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc

1. Watz H i wsp. Respir Res 2018;19:251; 2. Ho T-W i wsp. PLoS One 2014;9:e114866; 3. Hurst JR i wsp. Eur J Intern Med 2020;73:1–6; 4. Tkacz J i wsp. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2022;17:329–342;

5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy For Prevention, Diagnosis And Management Of COPD: 2024 Report. <https://goldcopd.org/2024-gold-report/> (dostęp 07.02.2024); 6. Charakterystyka produktu leczniczego Trixeo Aerosphere z dnia 31.08.2023.

Slajdy uzupełniające

Optymalizacja leczenia POChP, zmniejszenie ryzyka zaostrzeń, a w konsekwencji ryzyka zdarzeń sercowo-płucnych oraz przedwczesnego zgonu

BUD/GLY/FORM: nowa terapia potrójna w POChP¹

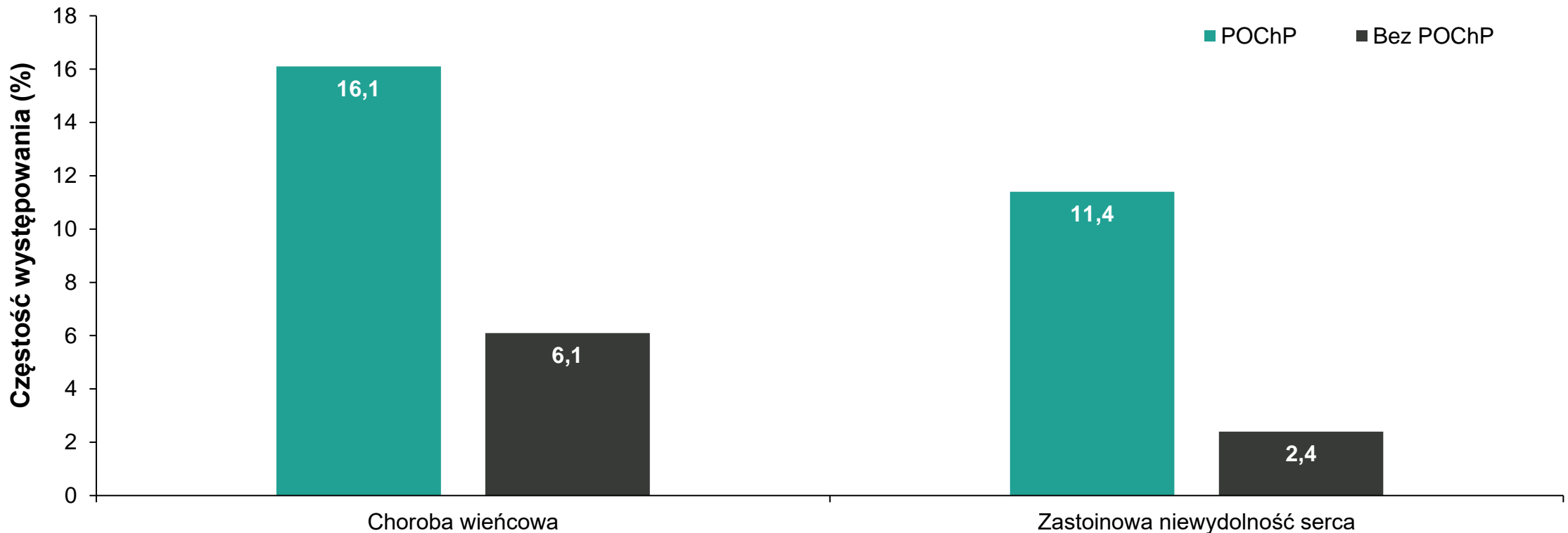
Skład	Budezonid (wGKS)	Glikopironium (LAMA)	Formoterol (LABA)
Dawka dobowa	640 µg	28,8 µg	20 µg
Dawkowanie	Dwa razy na dobę po dwie inhalacje (2 x 2 inhalacje) Rano dwie inhalacje Wieczorem dwie inhalacje		
Typ inhalatora	pMDI + innowacyjna technologia AEROSPHERE Może być używany z komorą inhalacyjną, w tym typu Aerochamber Plus Flow-Vu.		



1. Charakterystyka produktu leczniczego Trixeo Aerosphere z dnia 31.08.2023.

Ryzyko chorób układu krążenia jest wyższe u osób z POChP niż u osób bez POChP...¹⁻⁵

Częstość występowania **kategorii chorób układu krążenia u pacjentów z POChP** (n = 958) i bez POChP (n = 17 384)^{3*†}



* Dane dotyczące dorosłych z przeprowadzonego w 2002 r. badania ankietowego dotyczącego zdrowia publicznego (National Health Interview Survey); †P < 0,0001 dla wszystkich zmiennych (test chi-kwadrat Walda)

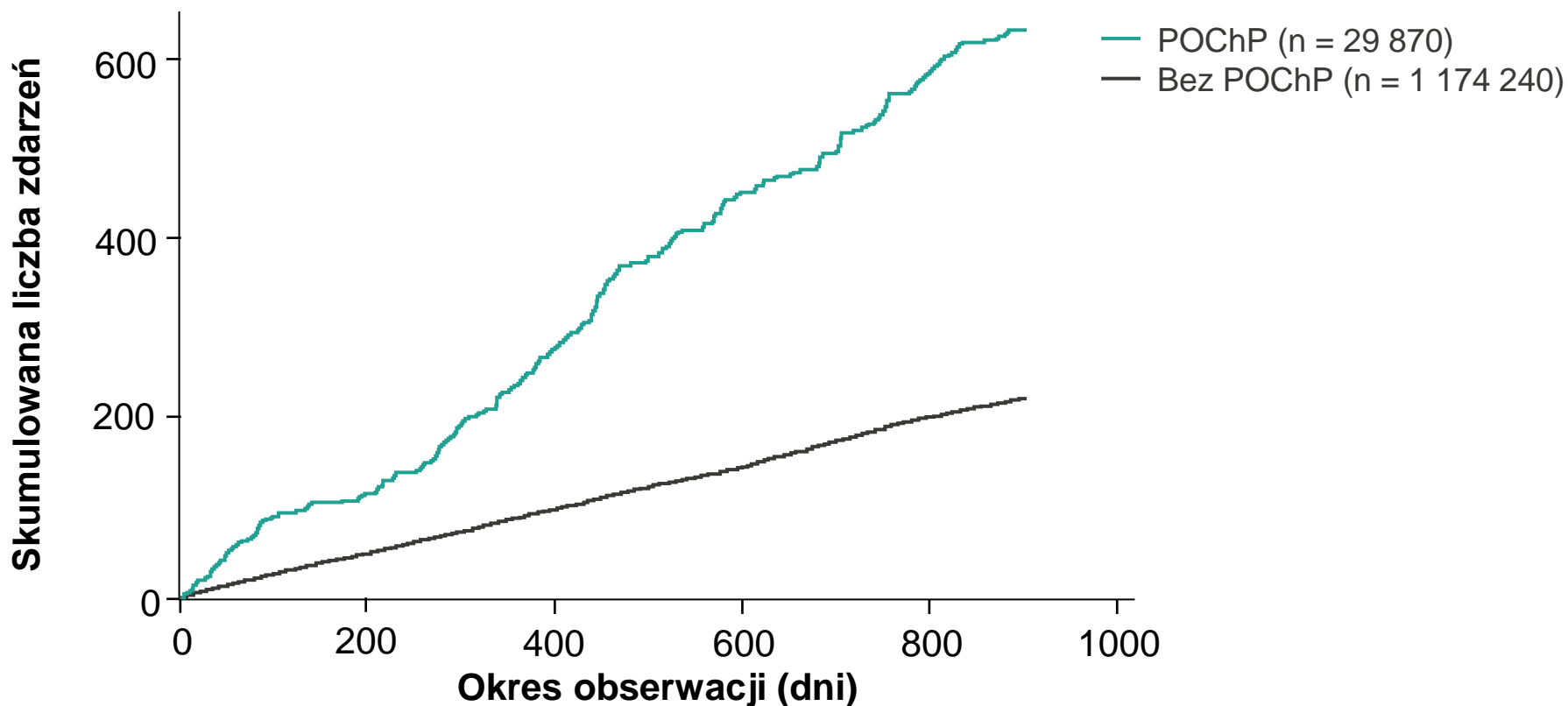
s-n: sercowo-naczyniowe

1. Curkendall SM i wsp. Ann Epidemiol 2006;16:63–70; 2. Müllerova H i wsp. Chest 2013;144:1163–1178; 3. Finkelstein J i wsp. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2009;4:337–349;

4. Chen W i wsp. Lancet Respir Med 2015;3:631–639; 5. Williams MC i wsp. Thorax 2014;69:718–723

... podobnie jak ryzyko wystąpienia zdarzeń s-n (w tym ostrego zawału mięśnia sercowego)^{1,2}

Skumulowana częstość występowania **pierwszego zawału mięśnia sercowego u pacjentów z POChP** w porównaniu z populacją **bez POChP** ^{2*}



Rycina pochodzi z Thorax, Feary JR, Rodrigues LC, Smith CJ, Hubbard RB, Gibson JE, 65, 956–962, 2010 i została wykorzystana za zgodą BMJ Publishing Group Ltd

* Analizowano dane dotyczące wszystkich pacjentów pozostających przy życiu 25 lutego 2005 r. i znajdujące się w bazie danych THIN (N = 1 204 110); mediana okresu obserwacji wynosiła 895 dni.

THIN: The Health Improvement Network

1. Curkendall SM i wsp. Ann Epidemiol 2006;16:63–70; 2. Feary JR i wsp. Thorax 2010;65:956–962

Pacjenci z POChP umierają głównie z przyczyn sercowo-naczyniowych¹

Podstawowe przyczyny zgonu różnią się w zależności od nasilenia POChP

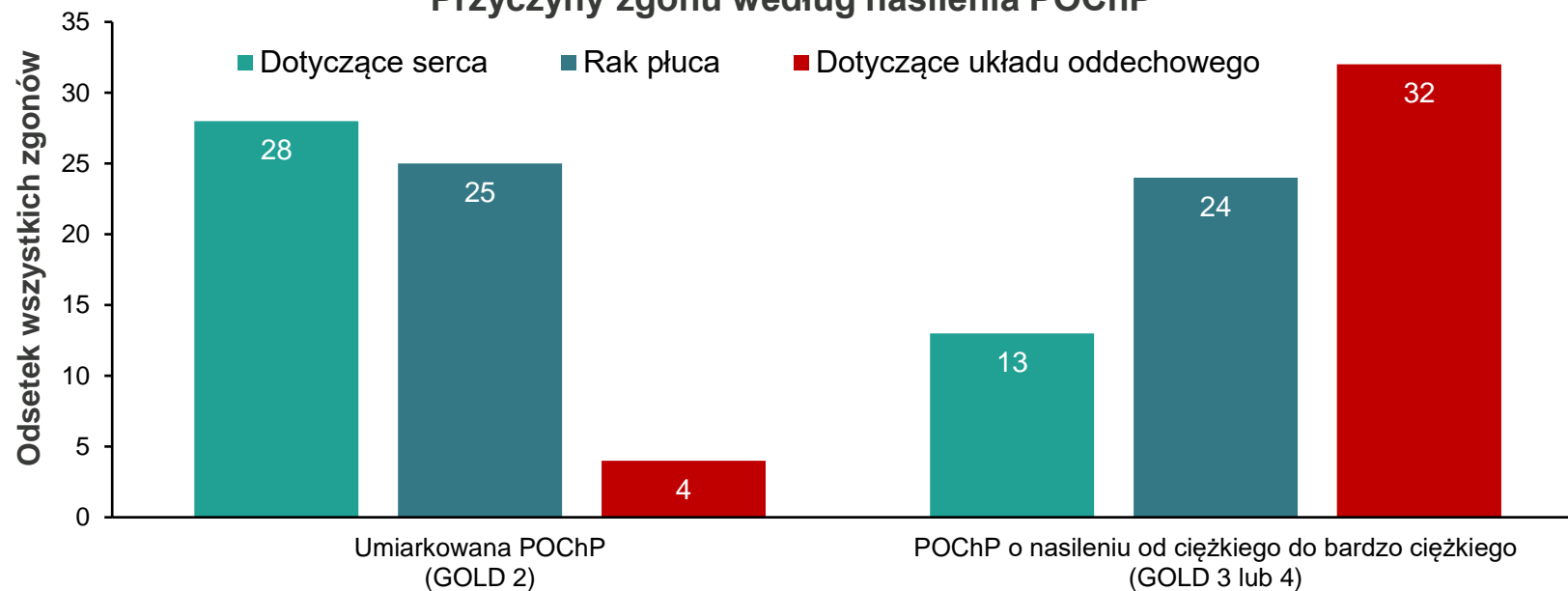
Badanie ARIC

ARIC było podłużnym, populacyjnym badaniem etiologii i klinicznych następstw miażdżycy u ponad 15 tys. pacjentów z czterech amerykańskich społeczności*.

Analizy *post hoc*

W ramach tej analizy uczestników badania ARIC, u których wykonano wyjściowe badania czynności płuc, sklasyfikowano według stopni GOLD w celu określenia śmiertelności w populacji pacjentów z POChP podczas 11 lat obserwacji.

Przyczyny zgonu według nasilenia POChP



	GOLD 2	GOLD 3 lub 4
n	1484	271
Zgony, n (%)	232 (15,6)	92 (34,0)
Zdarzenie dotyczące serca, n	64	12
Rak płuca, n	59	22
Zdarzenie dotyczące układu oddechowego, n	9	29

* Badanie prowadzono w latach 1986–1989, a okres obserwacji trwał do 1997 roku; pacjentów obserwowano przez 11 lat.

ARIC: Atherosclerosis Risk in Communities (ryzyko miażdżycy w społecznościach); GOLD: Globalna Inicjatywa na rzecz Zwalczenia Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc
Mannino DM i wsp. Respir Med 2006;100:115–122



Konsekwencje zaostrzeń POChP wykraczają poza płuca¹

Pacjenci są narażeni na **większe ryzyko** wystąpienia **ostrzych zdarzeń sercowo-naczyniowych** w ciągu pierwszych 30 dni po zaostrzeniu.



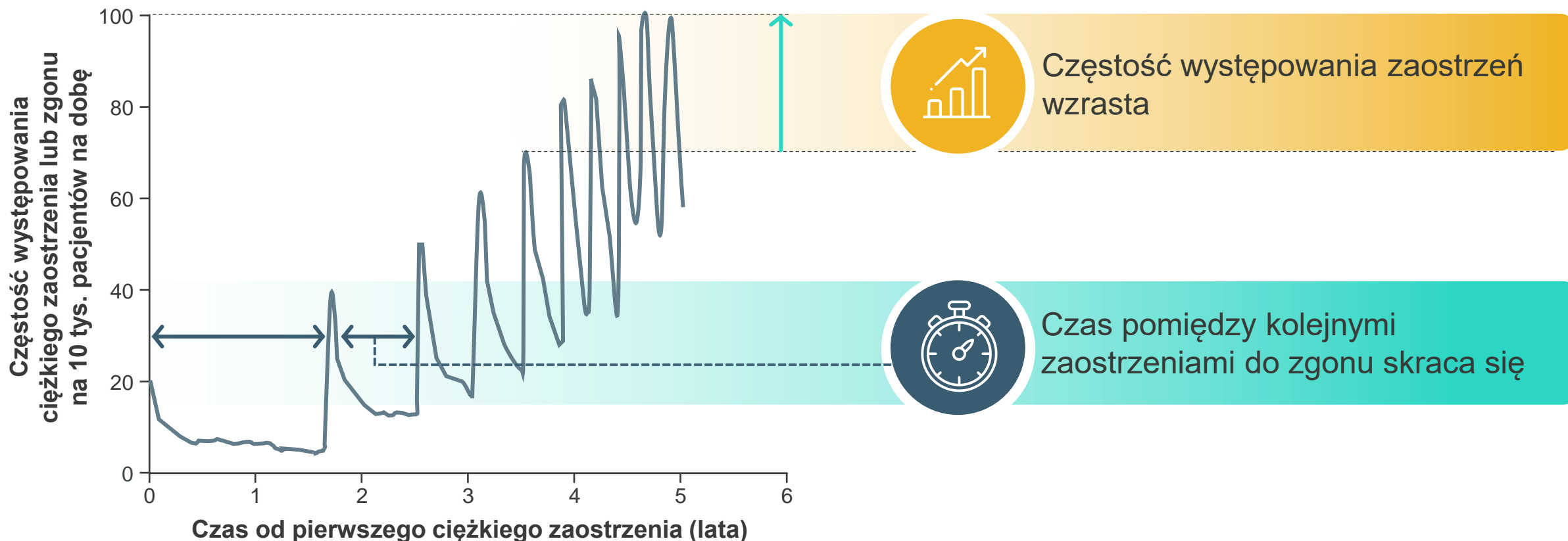
Ryzyko ostrego zdarzenia s-n po zaostrzeniu o dowolnym nasileniu **pozostawało większe przez rok.**

* EXACOS-CV to retrospektywne, kohortowe badanie z udziałem pacjentów w wieku ≥ 40 lat, u których rozpoznano POChP, które oceniało częstość występowania ostrzych zdarzeń sercowo-naczyniowych po wystąpieniu ostrego zaostrzenia POChP.

W badaniu analizowano dane z dużej amerykańskiej bazy HealthCore Integrated Research Database, w której gromadzone są informacje na temat roszczeń z tytułu ubezpieczenia zdrowotnego. Zaostrzenie zdefiniowano jako POChP rozpoznaną ambulatoryjnie z przepisaniem antybiotyków lub glikokortykosteroidów (umiarkowane), POChP rozpoznaną w szpitalu lub na SOR (ciężkie) lub zakażenie układu oddechowego z dodatkowym rozpoznaniem POChP (ciężkiej) ustalone w szpitalu lub na SOR. Co najmniej jedno zaostrzenie wystąpiło u 145 838 z 355 978 pacjentów włączonych do badania. 30-dniowy HR wyniósł: w przypadku zaostrzenia o dowolnym nasileniu: 1,32 (95% CI 1,21, 1,44), o nasileniu umiarkowanym: 1,22 (95% CI 1,11, 1,35), o nasileniu ciężkim: 1,85 (95% CI 1,60, 2,14). Termin ostre zdarzenia sercowo-naczyniowe obejmował: ostry zespół wieńcowy, udar niedokrwienny, ostrą niewydolność serca, zatorowość płucną, zaburzenia rytmu serca lub zatrzymanie akcji serca.

CI: przedział ufności; HR: hazard względny; RWE: dane naukowe z praktyki klinicznej; SOR: szpitalny oddział ratunkowy
Daniels K i wsp. Am J Respir Crit Care Med 2023;207:A3331 (streszczenie)

Częstość występowania zaostrzeń lub zgonu wzrasta po pierwszym zaostrzeniu¹



Rycina pochodzi z Thorax, Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P, 67, 957-63, 2012 i została wykorzystana za zgodą BMJ Publishing Group Ltd

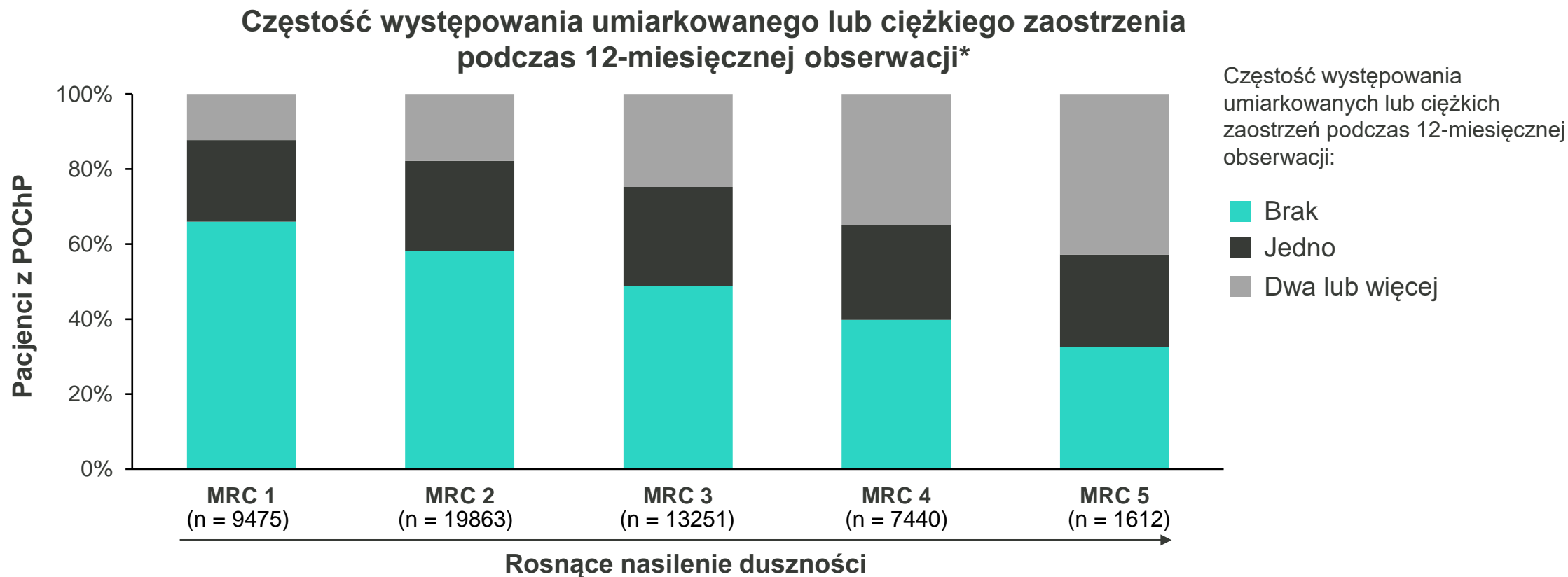
Uwaga: mimo że definicję i klasyfikację zaostrzeń zaktualizowano w raporcie GOLD z 2023 r., nasilenie zaostrzeń określono zgodnie z wcześniejszą definicją i klasyfikacją w celu zachowania zgodności z opublikowanymi danymi. Badanie kohortowe oceniające ciężkie zaostrzenia POChP i ich związek ze zgonami 73106 pacjentów hospitalizowanych z powodu pierwszego ciężkiego zaostrzenia POChP w ramach programu ubezpieczeń zdrowotnych Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) w kanadyjskiej prowincji Quebec.

GOLD: Globalna Inicjatywa na rzecz Zwalczenia Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc

Suissa S i wsp. Thorax 2012;67:957-963

Im bardziej nasilona duszność tym większe ryzyko zaostrzenia¹

Natomiast ryzyko zaostrzeń występuje nawet u pacjentów z mniej nasilonymi objawami.



Rycina pochodzi z BMJ Open, Müllerová H, Shukla A, Hawkins A, Quint J, 4, e006171, 2014 i została wykorzystana za zgodą BMJ Publishing Group Ltd.

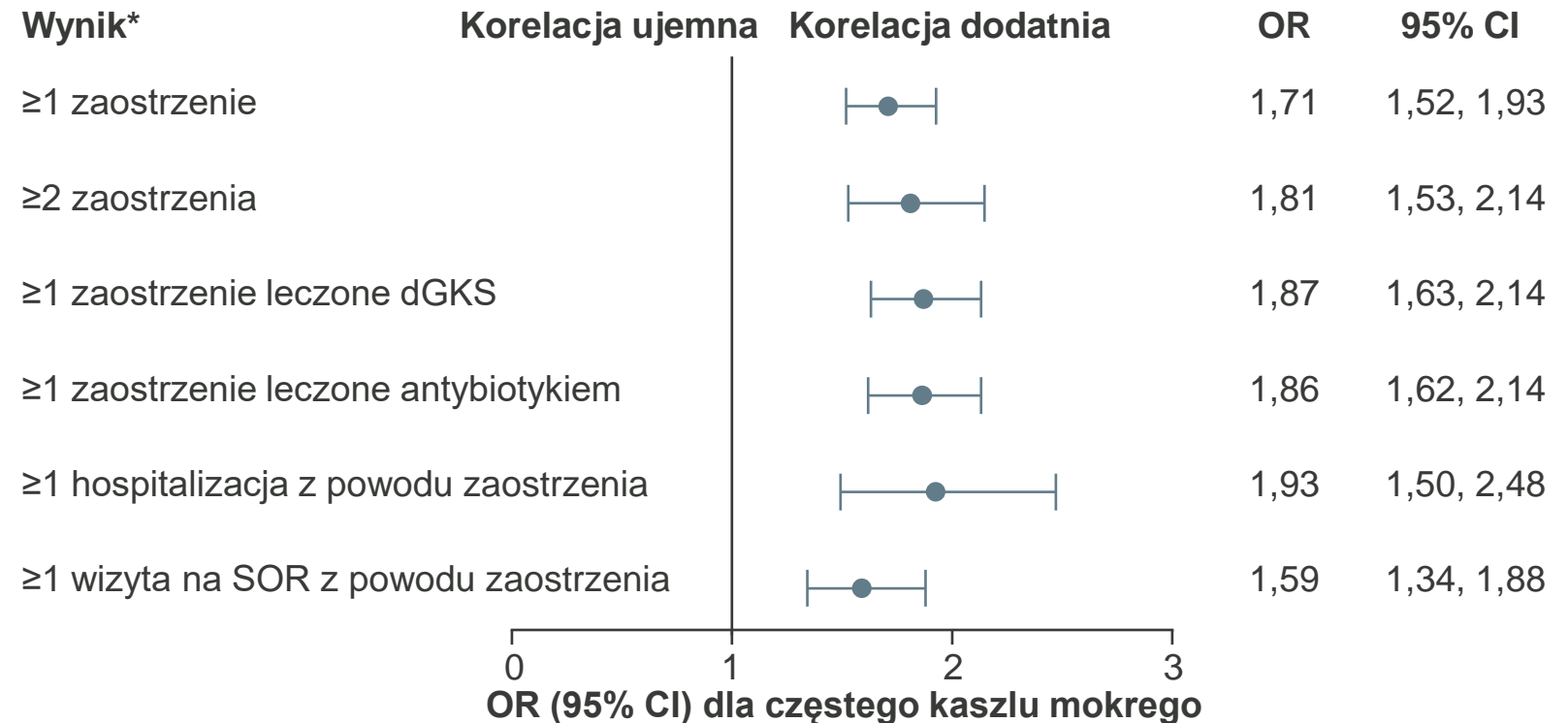
Uwaga: mimo że definicję i klasyfikację zaostrzeń zaktualizowano w raporcie GOLD z 2023 r., nasilenie zaostrzeń określono zgodnie z wcześniejszą definicją i klasyfikacją w celu zachowania zgodności z opublikowanymi danymi.

* Retrospektywne obserwacyjne badanie kohortowe, w którym oceniono czynniki ryzyka związane z częstością zaostrzeń u 58 589 pacjentów z POChP z brytyjskiej bazy danych Clinical Practice Research Datalink.

GOLD: Globalna Inicjatywa na rzecz Zwalczenia Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc; MRC: skala oceny nasilenia duszności Medical Research Council. Müllerová H i wsp. BMJ Open 2014;4:e006171

Pacjenci, u których występuje przewlekły produktywny kaszel są obarczeni ~2× większym ryzykiem zaostrzeń niż pacjenci bez takich objawów¹

Korelacja przewlekłego produktywnego kaszlu podczas oceny początkowej i zaostrzeń zgłoszonych przez lekarza w ciągu następnych 12 miesięcy¹



Ryzyko umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia jest podobne u pacjentów, u których **często występuje produktywny kaszel**^{1†}.

Rycina opracowana na podstawie Hughes R i wsp. Respir Med 2022;200:106921; licencja na wykorzystanie ryciny dostępna pod adresem: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0> (dostęp: 14 czerwca 2023 r.)

Uwaga: mimo że definicję i klasyfikację zaostrzeń zaktualizowano w raporcie GOLD z 2023 r., nasilenie zaostrzeń określono zgodnie z wcześniejszą definicją i klasyfikacją w celu zachowania zgodności z opublikowanymi danymi.

* U 5710 pacjentów z astmą i (lub) POChP zaostrzenia zgłoszone przez lekarza zdefiniowano na podstawie wytycznych ATS/ERS jako większą niż zwykle dobową zmienność objawów. †Częsty kaszel mokry zdefiniowano jako obecność kaszlu i produkcję płwociny w ciągu kilku lub większości dni w tygodniu (wynik oceny kaszlu i produkcji płwociny przy użyciu kwestionariusza SGRQ ≥3) w ostatnich 3 miesiącach.

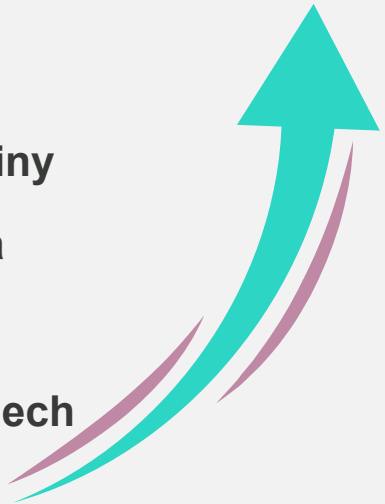
ATS: Amerykańskie Towarzystwo Chorób Klatki Piersiowej; CI: przedział ufności; ERS: Europejskie Towarzystwo Oddechowe; GOLD: Globalna Inicjatywa na rzecz Zwalczenia Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc; dGKS: doustny glikokortykosteroid; OR: iloraz szans; SGRQ: kwestionariusz szpitala św. Jerzego; SOR: szpitalny oddział ratunkowy

1. Hughes R i wsp. Respir Med 2022;200:106921

Zaostrzenia są cechą charakterystyczną POChP¹

W raporcie GOLD 2023 zaostrzenie POChP zdefiniowano jako „zdarzenie charakteryzujące się **dusznością, kaszlem i (lub) odkrztuszaniem plwociny**, które **nasila się w ciągu <14 dni**”^{1*}.

NASILENIE OBJAWÓW

- Duszność
 - Objętość plwociny
 - Ropna plwocina
 - Kaszel
 - Świszczący oddech
- 

Objawy mogą utrzymywać się od 7 do 10 dni, ale niektóre zdarzenia mogą trwać dłużej.

NOWA PROPOZYCJA KLASYFIKACJI ZAOSTRZEŃ^{2†‡}

- **Łagodne (wyjściowe):**
duszność (VAS <5), częstość oddechów (<24 oddechów/min), częstość akcji serca (<95 ud./min), SpO₂ (spoczynkowa ≥92% przy oddychaniu powietrzem atmosferycznym[§] oraz zmiana o ≤3% [¶]) oraz CRP w surowicy (<10 mg/l)^{||}
- **Umiarkowane:**
Pogorszenie co najmniej trzech z pięciu zmiennych określonych dla łagodnego zaostrzenia
- **Ciężkie:**
Wartości takie same jak w przypadku zaostrzenia umiarkowanego plus parametry gazometrii krwi tętniczej wskazujące na hiperkapnię i kwasicę

* Zaostrzeniu POChP może towarzyszyć przyspieszenie oddechu i (lub) tachykardia, a często również nasilony miejscowy i ogólnoustrojowy stan zapalny związany z zakażeniem dróg oddechowych, zanieczyszczeniami lub innym rodzajem uszkodzenia dróg oddechowych¹;

† według propozycji rzymskiej, którą przytoczono w raporcie GOLD z 2023 r.; ‡ nasilenie określane na podstawie nasilenia objawów klinicznych przy przyjęciu pacjenta; § lub przy przepisywanym standardowo przepływie tlenu; ¶ o ile jest znana; || pod warunkiem wykonania oznaczenia.

ud./min: liczba uderzeń na minutę; CRP: białko C-reaktywne; GOLD: Globalna Inicjatywa na rzecz Zwalczenia Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc; SpO₂: wysycenie tlenem; VAS: wizualna skala analogowa.

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD. 2023. Dostępne na stronie: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/#> (dostęp: 14 czerwca 2023 r.); 2. Celli BR i wsp. Am J Respir Crit Care Med 2021;204:1251–1258

Populacje w badaniu KRONOS i ETHOS



Populacja pacjentów

KRONOS¹

- POChP o nasileniu od umiarkowanego do bardzo ciężkiego, **bez wymogu występowania zaostrzeń w wywiadzie w poprzednim roku**
- FEV₁ **≥25% do <80%** wartości należnej

ETHOS^{2,3}

- POChP o nasileniu od umiarkowanego do bardzo ciężkiego, **z umiarkowanymi lub ciężkimi zaostrzeniami w wywiadzie** w poprzednim roku
- FEV₁ **25% do 65%** wartości należnej



Takie same kryteria włączenia

- Wiek: 40–80 lat
- Potwierdzona POChP w wywiadzie klinicznym i stosunek FEV₁ /FVC po podaniu leku rozszerzającego oskrzela <0,70
- Palenie tytoniu obecnie lub w przeszłości (≥10 paczkolet w wywiadzie)
- Choroba objawowa (CAT ≥10)
- W trakcie ≥2 wziewnych terapii podtrzymujących* w związku z POChP przez ≥6 tygodni przed oceną przesiewową



Pierwszorzędowe punkty końcowe

- **FEV₁ AUC₀₋₄[†]**
- **Zmiana FEV₁ przed podaniem dawki przy najniższym stężeniu leku[†] w stosunku do wartości wyjściowej**

- Roczna częstość występowania **umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń POChP**

Uwaga: mimo że definicję i klasyfikację zaostrzeń zaktualizowano w raporcie GOLD z 2023 r., nasilenie zaostrzeń określono zgodnie z wcześniejszą definicją i klasyfikacją w celu zachowania zgodności z opublikowanymi danymi.

* Obejmujące zaplanowane SABA i (lub) SAMA. † Podwójne pierwszorzędowe punkty końcowe.

AUC₀₋₄: pole powierzchni pod krzywą w przedziale od 0 do 4 h; CAT: test oceny POChP; FEV₁: natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; FVC: natężona pojemność życiowa; GOLD: Globalna Inicjatywa na rzecz Zwalczenia Przewlekłej

Obturacyjnej Choroby Płuc; SABA: krótko działający β₂-mimetyk; SAMA: krótko działający antagonistą receptorów muskarynowych.

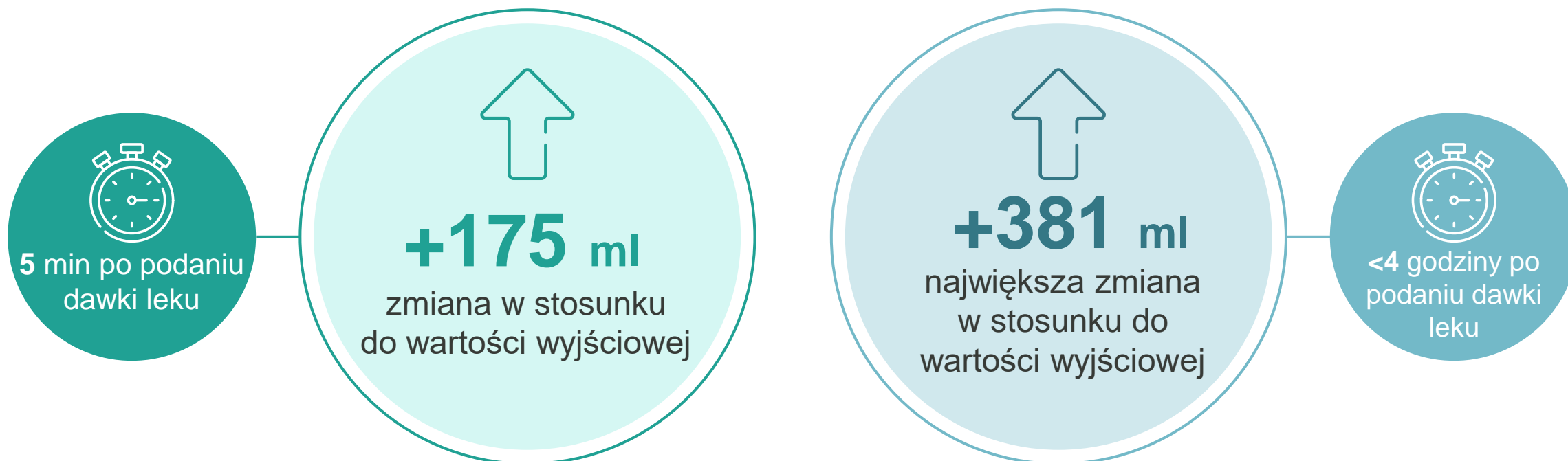
1. Ferguson GT i wsp. Lancet Respir Med 2018;6:747–758 (artykuł i dodatek); 2. Rabe KF i wsp. Respir Med 2019;158:59–66; 3. Rabe KF i wsp. N Engl J Med 2020;383:35–48

(artykuł i dodatek)

BUD/GLY/FORM - czas do rozpoczęcia działania leku[†] w dniu 1 wyniósł 5 minut¹

W badaniu **KRONOS** czas do rozpoczęcia działania leku[†] w dniu 1 wyniósł **5 minut¹**.

BUD/GLY/FORM zapewniał **średnią poprawę** FEV₁ względem wartości wyjściowej w zakresie:



* BUD/GLY/FORM NIE jest lekiem doraźnym i NIE zastępuje szybko działających leków wziewnych w leczeniu ostrych objawów². † Czas do rozpoczęcia działania jest definiowany jako pierwszy punkt czasowy po podaniu dawki, w którym średnia zmiana FEV₁ w stosunku do wartości wyjściowej przekroczyła 100 ml; jest to drugorzędowy punkt końcowy badania KRONOS.

FEV₁: natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa

1. Ferguson GT i wsp. Lancet Respir Med 2018;6:747–758; 2. Charakterystyka produktu leczniczego Trixeo Aerosphere z dnia 31.08.2023.

Zmniejszenie śmiertelności w grupie leczonej BUD/GLY/FORM w porównaniu z grupą LAMA/LABA wynikało w dużej mierze ze zmniejszenia częstości zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych^{1,2}

Podsumowanie uwzględnionych przyczyn zgonu (populacja ITT)¹

	BUD/GLY/FORM 320/14,4/10 µg (n = 2137)	LAMA/LABA 14,4/10 µg (n = 2120)	BUD/GLY/FORM* 160/14,4/10 µg (n = 2121)	wGKS/LABA* 320/10 µg (n = 2131)	Wszyscy pacjenci (N = 8509)
Uwzględnione przyczyny zgonu, n (%)[†]					
Ostateczny zbiór danych [‡]	28 (1,3)	50 (2,4)	43 (2,0)	35 (1,6)	156 (1,8) [‡]
S-N	11 (0,5)	29 (1,4)	16 (0,8)	11 (0,5)	67 (0,8)
Oddechowe	7 (0,3)	8 (0,4)	13 (0,6)	6 (0,3)	34 (0,4)
POChP	5 (0,2)	5 (0,2)	7 (0,3)	5 (0,2)	22 (0,3)
Zapalenie płuc	2 (<0,1)	3 (0,1)	3 (0,1)	1 (<0,1)	9 (0,1)
Inne oddechowe	0	0	3 (0,1)	0	3 (<0,1)
Nowotwór	2 (<0,1)	3 (0,1)	6 (0,3)	7 (0,3)	18 (0,2)
Inne	8 (0,4)	10 (0,5)	8 (0,4)	11 (0,5)	37 (0,4)

wGKS/LAMA/LABA: budesonid / glikopironium/ dwuwodny fumaran formoterolu; wGKS/LABA: budesonid / dwuwodny fumaran formoterolu; LAMA/LABA: glikopironium / dwuwodny fumaran formoterolu

Rycina opracowana na podstawie Martinez FJ i wsp. Am J Respir Crit Care Med 2021;203:553–564; licencja na wykorzystanie ryciny dostępna pod adresem: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0> (dostęp: 14 czerwca 2023 r.)

* Produkt ten nie jest obecnie dopuszczony do użycia na żadnym rynku. † W analizie uwzględniano tylko zgony związane z ≥ 1 SAE (tzn. zgony niepowiązane z określonym AE nie były uwzględniane).

‡W ostatecznym zbiorze danych uwzględniono pięć następujących dodatkowych przyczyn zgonu: s-n: n = 1 (LAMA/LABA); inne: n = 4 (LAMA/LABA, n = 2; BUD/GLY/FORM 320/14,4/10 µg, n = 1; i wGKS/LAMA/LABA, n = 1).

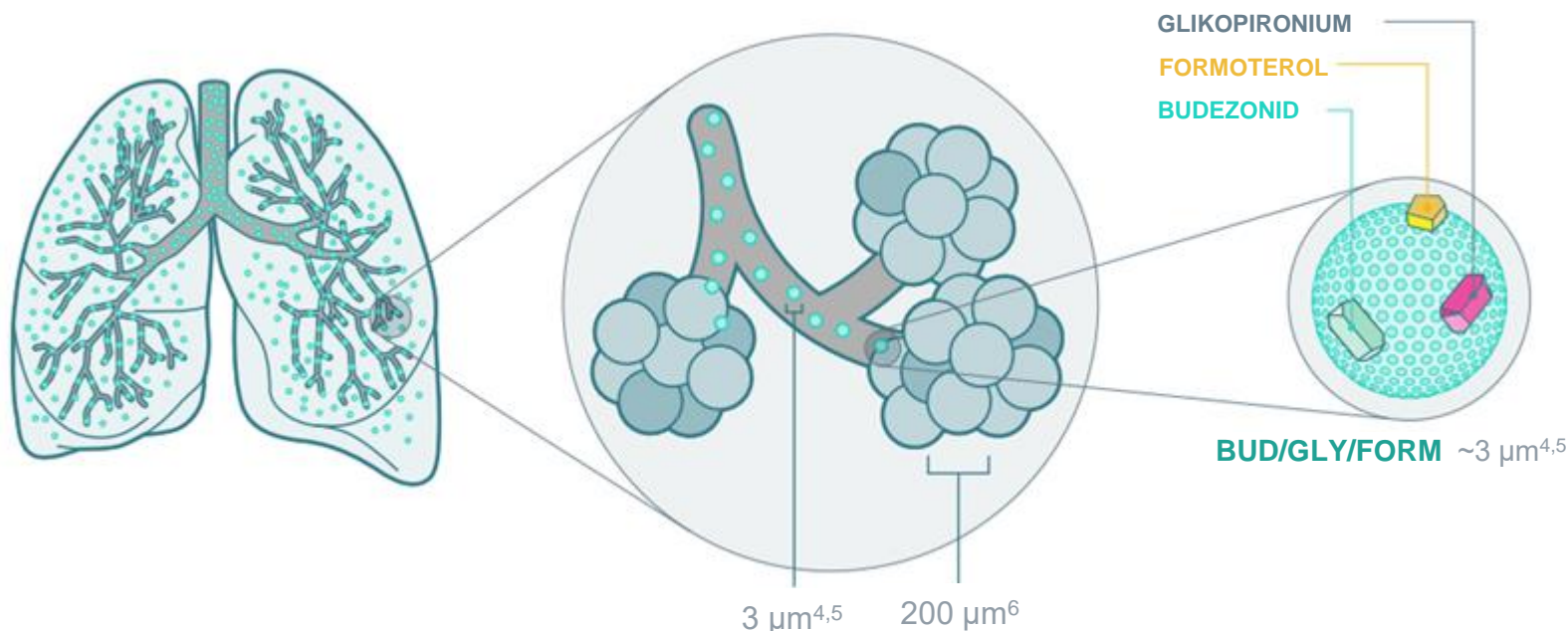
AE: zdarzenie niepożądane; s-n: sercowo-naczyniowy ITT: populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem; LABA: długo działający β_2 -mimetyk;

LAMA: długo działający antagonistą receptorów muskarynowych; SAE: poważne zdarzenie niepożądane; wGKS: wziewny glikokortykosteroid

1. Martinez FJ i wsp. Am J Respir Crit Care Med 2021;203:553–564; 2. Lipson DA i wsp. N Engl J Med 2018;378:1671–1680

Technologia AEROSPHERE®: optymalizacja właściwości aerozolu oraz jego depozycji w centralnych i obwodowych drogach oddechowych¹⁻³

BUD/GLY/FORM zapewnia **optymalną depozycję** ¹⁻³



BUD/GLY/FORM w inhalatorze Aerosphere - **MMAD* ~3 μm** – optymalny rozmiar cząstek zapewnia skuteczne dostarczenie leku do centralnych i obwodowych dróg oddechowych^{4,7}.

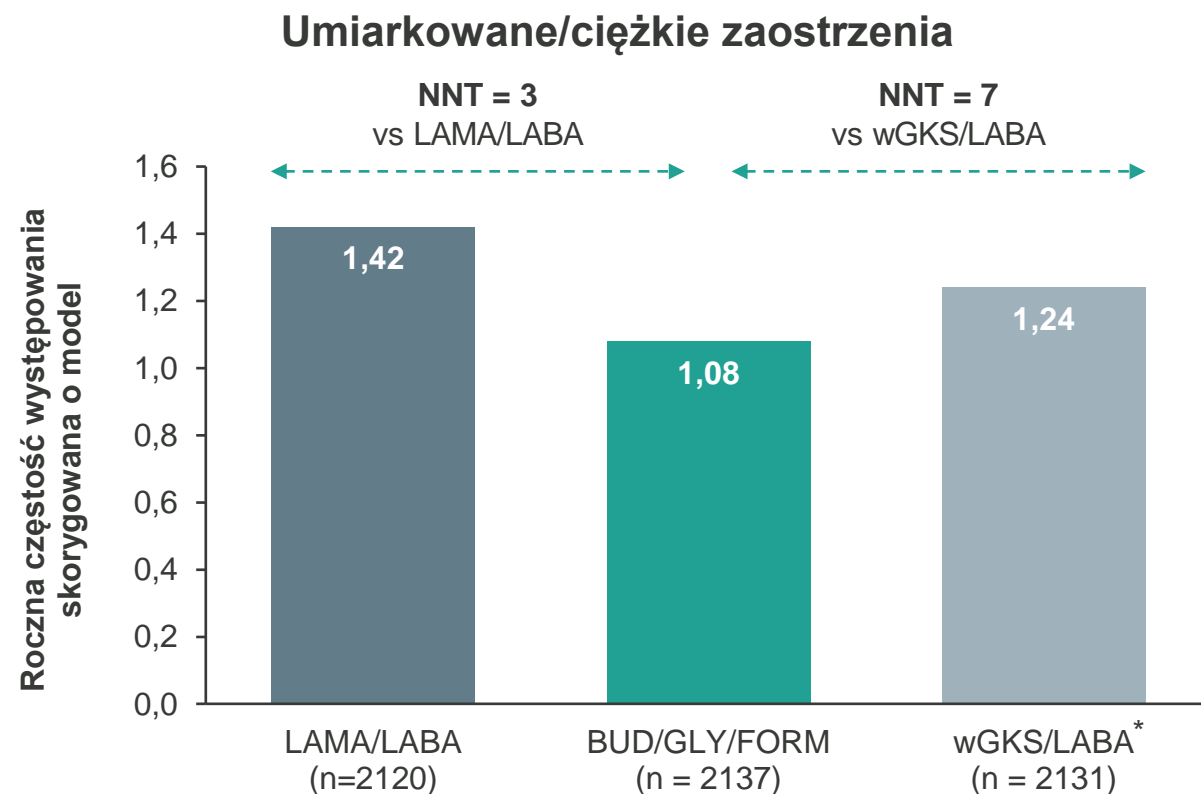
Rycina wyłącznie do celów ilustracyjnych, może nie być dokładnym odwzorowaniem. Ryciny nie są przedstawione w odpowiedniej skali*.

* Wielkość cząstek ustalono na podstawie wielkości cząstek poszczególnych składników⁵.

pMDI: inhalator ciśnieniowy z dozownikiem

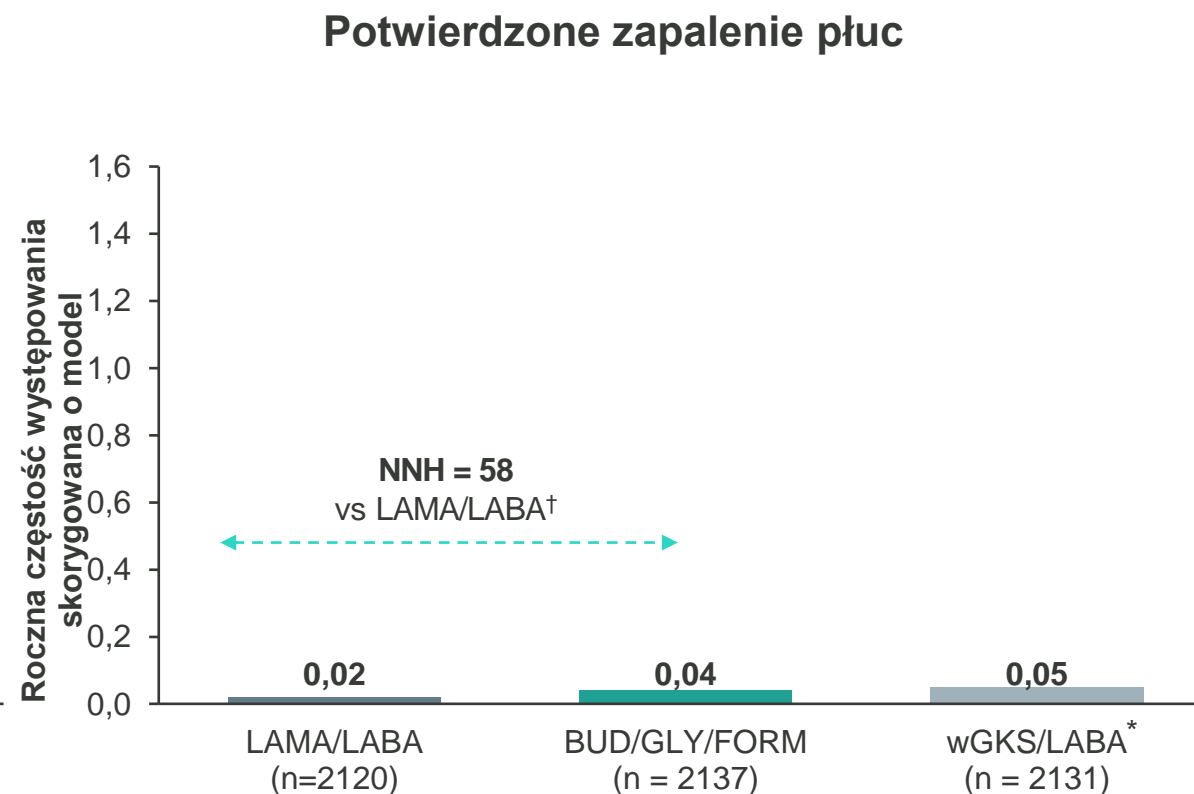
1. Usmani O i wsp. Respir Res 2021;22:261; 2. Fernández Tena A, Casan Clarà P. Arch Bronconeumol 2012;48:240–246; 3. Gardenhire DS i wsp. A guide to aerosol delivery devices for respiratory therapists (5th Edn). 2023. Dostępne na stronie: <https://www.aarc.org/wp-content/uploads/2018/03/aersol-guides-for-rt-s.pdf> (dostęp: 14 czerwca 2023 r.); 4. Usmani OS i wsp. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2021;16:113–124; 5. Wu L i wsp. Plakat przedstawiony podczas konferencji AAPS PharmaSci 360, Filadelfia, PA, USA, 17–20 października 2021 (streszczenie T1530-13-89); 6. Ochs M i wsp. Am J Respir Crit Care Med 2004;169:120–124; 7. Demoly P i wsp. Respir Med 2014;108:1195–1203

BUD/GLY/FORM: korzyści wynikające z redukcji liczby zaostrzeń przewyższają ryzyko wystąpienia zapalenia płuc podczas stosowania wGKS^{1,2}



Zapobiega jednemu umiarkowanemu/ciężkiemu zaostrzeniu:

- u co trzeciego pacjenta leczonego przez rok przy użyciu BUD/GLY/FORM w porównaniu z LAMA/LABA (95% CI: 3, 5)¹
- u co siódmego pacjenta leczonego przez rok przy użyciu BUD/GLY/FORM w porównaniu z wGKS/LABA (95% CI: 4, 18)¹



Jeden dodatkowy przypadek potwierdzonego zapalenia płuc:

- u co 58. pacjenta leczonego przez rok przy użyciu BUD/GLY/FORM w porównaniu z LAMA/LABA (95% CI: 29, 152)¹

wGKS/LABA: budesonid / dwuwodny fumaran formoterolu; LAMA/LABA: glikopironium / dwuwodny fumaran formoterolu

Uwaga: mimo że definicję i klasyfikację zaostrzeń zaktualizowano w raporcie GOLD z 2023 r., nasilenie zaostrzeń określono zgodnie z wcześniejszą definicją i klasyfikacją w celu zachowania zgodności z opublikowanymi danymi.

* Produkt ten nie jest obecnie dopuszczony do użycia na żadnym rynku. † NNH dla BUD/GLY/FORM w porównaniu z wGKS/LABA nie została podana, ponieważ częstość występowania zaostrzeń była w tym przypadku niższa w porównaniu z LAMA/LABA niż w porównaniu z wGKS/LABA¹.

CI: przedział ufności; GOLD: Globalna Inicjatywa na rzecz Zwalczenia Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc; LABA: długo działający β_2 -mimetyk; LAMA: długo działający antagonist receptorów muskarynowych; NNT: wymagana liczba leczonych pacjentów;

wGKS: wziewny glikokortykosteroid

1. Rabe KF i wsp. Eur Respir J 2020;56(Suppl. 64):5230 (streszczenie); 2. Bourbeau J i wsp. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2021;16:499–517

Profil bezpieczeństwa BUD/GLY/FORM jest porównywalny z profilem bezpieczeństwa GLY/FORM i BUD/FORM¹

	ETHOS ¹ N=8529 ^a			KRONOS ² N=1896 ^a		
	BUD/GLY/FORM (n=2144)	GLY/FORM (n=2125)	BUD/FORM (n=2136)	BUD/GLY/FORM (n=639)	GLY/FORM (n=625)	BUD/FORM (n=314)
Jakiegokolwiek działanie niepożądane, (% pacjentów)	63,8	61,7	64,5	61	61	56
Poważne działania niepożądane, (%)	19,9	20,4	20,6	9	11	7
AE that led to early discontinuation, % of	5,6	6,9	6,6	5	5	4
Poważne zdarzenie SN^b, (%)	1,4	2,1	1,1	0,3	0,5	0,6
Zapalenie płuc^b, (%)	90 (4,2)	48 (2,3)	96 (4,5)	12 (1,9)	10 (1,6)	6 (1,9)

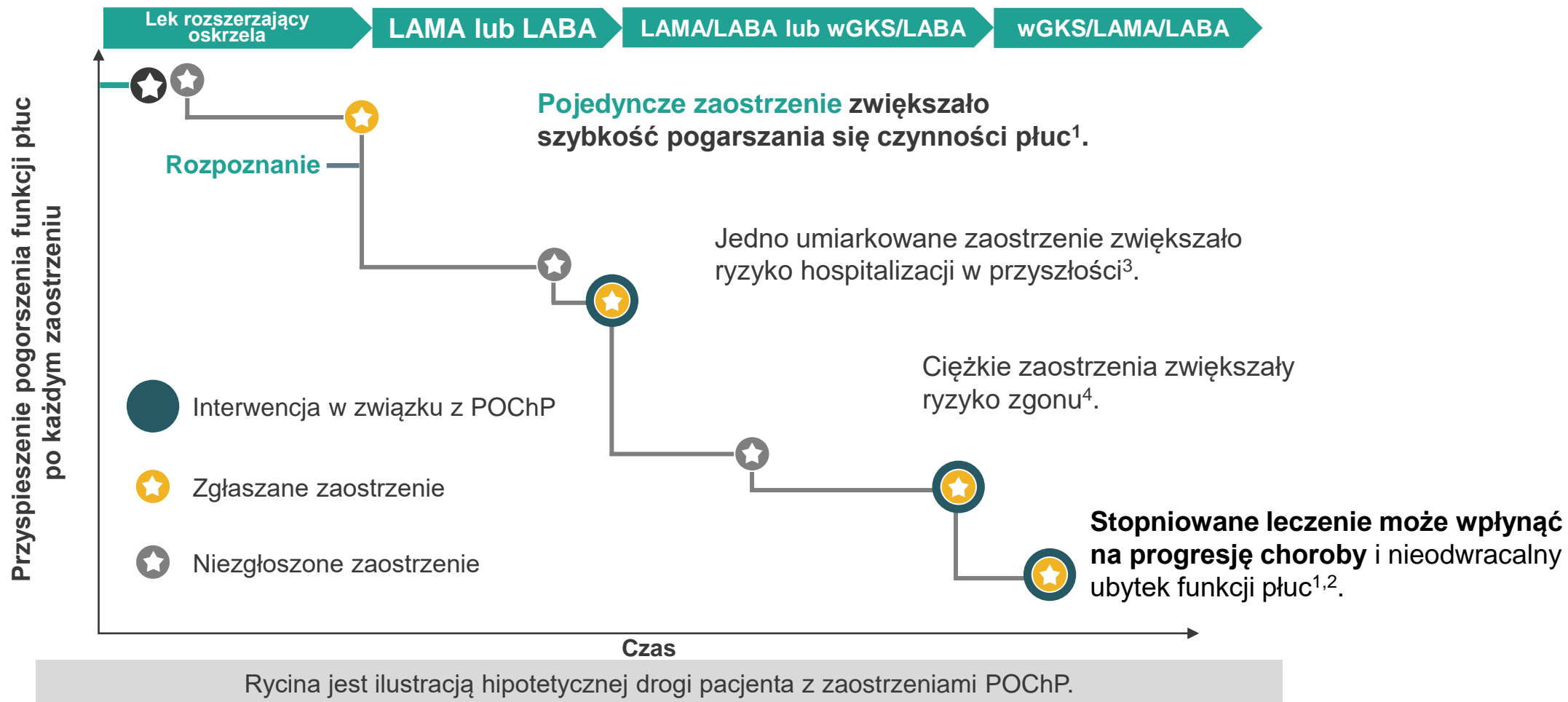
Wyników nie można porównywać pomiędzy badaniami ze względu na różnice w projektach badań i populacji.

SN: sercowo-naczyniowe

^aSafety population; ^bPotwierdzone przez Komitet orzekający w sprawie punktu końcowego (Clinical Endpoint Committee);

1. Rabe KF et al. Article and supplementary appendix. *N Engl J Med.* 2020;383:35-48; 2. Ferguson GT et al. Article and supplementary appendix. *Lancet Respir Med.* 2018;6:747-758.

Opóźnienie wdrożenia terapii trójskładnikowej może skutkować progresją choroby i powstaniem nieodwracalnych konsekwencji^{1,2}



wGKS/LABA: budesonid / dwuwodny fumaran formoterolu; wGKS/LAMA/LABA: budesonid / glikopironium / dwuwodny fumaran formoterolu; LAMA/LABA: glikopironium / dwuwodny fumaran formoterolu

Uwaga: mimo że definicję i klasyfikację zaostrzeń zaktualizowano w raporcie GOLD z 2023 r., nasilenie zaostrzeń określono zgodnie z wcześniejszą definicją i klasyfikacją w celu zachowania zgodności z opublikowanymi danymi.

GOLD: Globalna Inicjatywa na rzecz Zwalczania Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc; LABA: długo działający β_2 -mimetyk; LAMA: długo działający antagonist receptorów muskarynowych; wGKS: wziewny glikokortykosteroid

1. Dransfield MT i wsp. Am J Respir Crit Care Med 2017;195:324–330; 2. Watz H i wsp. Respir Res 2018;19:251; 3. Vogelmeier CF i wsp. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2021;16:2407–2417;

4. Suissa S i wsp. Thorax 2012;67:957–963

Terapia trójlekowa powinna być elementem szerszej zakrojonej strategii leczenia POChP¹⁻¹⁰

Wziewne leczenie podtrzymujące^{2,4}

Zaprzestanie palenia tytoniu¹

Rehabilitacja pulmonologiczna^{2,3}

Aktywność fizyczna⁵

Interwencja podejmowana samodzielnie przez pacjenta⁶

Szczepienie przeciwko grypie i pneumokokom^{2,7}

Profilaktyczne stosowanie antybiotyków^{2,8}

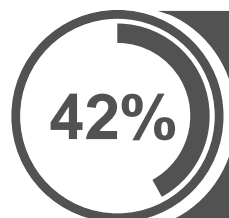
Tlenoterapia⁹



Zmniejszenie częstości zaostrzeń dzięki wczesnemu rozpoczęciu **terapii trójlekowej przed upływem 12 miesięcy** w porównaniu z jej opóźnionym zastosowaniem¹⁰



Zmniejszenie ryzyka wystąpienia zaostrzenia u **osób palących w przeszłości** w porównaniu z osobami palącymi obecnie¹



Zmniejszenie ryzyka zgonu przy wczesnym rozpoczęciu **rehabilitacji pulmonologicznej** w porównaniu z leczeniem standardowym (bez wczesnej rehabilitacji pulmonologicznej)³.

1. Au DH i wsp. J Gen Intern Med 2009;24:457–463; 2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy For Prevention, Diagnosis And Management Of COPD: 2024 Report. <https://goldcopd.org/2024-gold-report/> (dostęp 07.02.2024); 3. Rysø CK i wsp. BMC Pulm Med 2018;18:154; 4. Cazzola M i wsp. Eur Respir J 2018;52:1801586; 5. Donaire-Gonzalez D i wsp. Eur Respir J 2015;46:1281–1289; 6. Zwerink M i wsp. Cochrane Database Syst Rev 2014;2014:CD002990; 7. Garrastazu R i wsp. Arch Bronconeumol 2016;52:88–95; 8. Wilson R i wsp. J Infect 2013;67:497–515; 9. Ringbaek TJ i wsp. Eur Respir J 2002;20:38–42; 10. Tkacz J i wsp. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2022;17:329–342

Slajdy uzupełniające

Wyjściowe dane demograficzne pacjentów w badaniu KRONOS (populacja mITT)¹

Najważniejsze cechy		KRONOS N = 1896
Rasa, n (%)		
	Biała	950 (50,1)
	Żółta	852 (44,9)
	Czarna	90 (4,7)
	Inna	4 (0,2)
Liczba eozynofiliów, n (%)		
	≥150 komórek/mm ³	983 (51,8)
	≥300 komórek/mm ³	–
Umiarkowane lub ciężkie zaostrzenia w ciągu ostatnich 12 miesięcy, n (%)		
	0	1411 (74,4)
	1	353 (18,6)
	≥2	132 (7,0)
Stopień ciężkości POChP, n (%)		
	Umiarkowana	930 (49,1)
	Ciężka	813 (42,9)
	Bardzo ciężka	150 (7,9)
Odwracalność po podaniu albuterolu*, n (%)		822 (43,4)
Pacjenci stosujący wGKS w czasie przystąpienia do badania, n (%)		1361 (71,8)

Przedrukowano z: Lancet Respir Med, 6, Ferguson GT, Rabe KF, Martinez FJ, Fabbri LM, Wang C, Ichinose M, Bourne E, Ballal S, Darken P, DeAngelis K, Aurivillius M, Dorinsky P, Reisner C, Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial, 747-758, Copyright (2018), za zgodą Elsevier
Uwaga: mimo że definicję i klasyfikację zaostrzeń zaktualizowano w raporcie GOLD z 2023 r., nasilenie zaostrzeń określono zgodnie z wcześniejszą definicją i klasyfikacją w celu zachowania zgodności z opublikowanymi danymi.

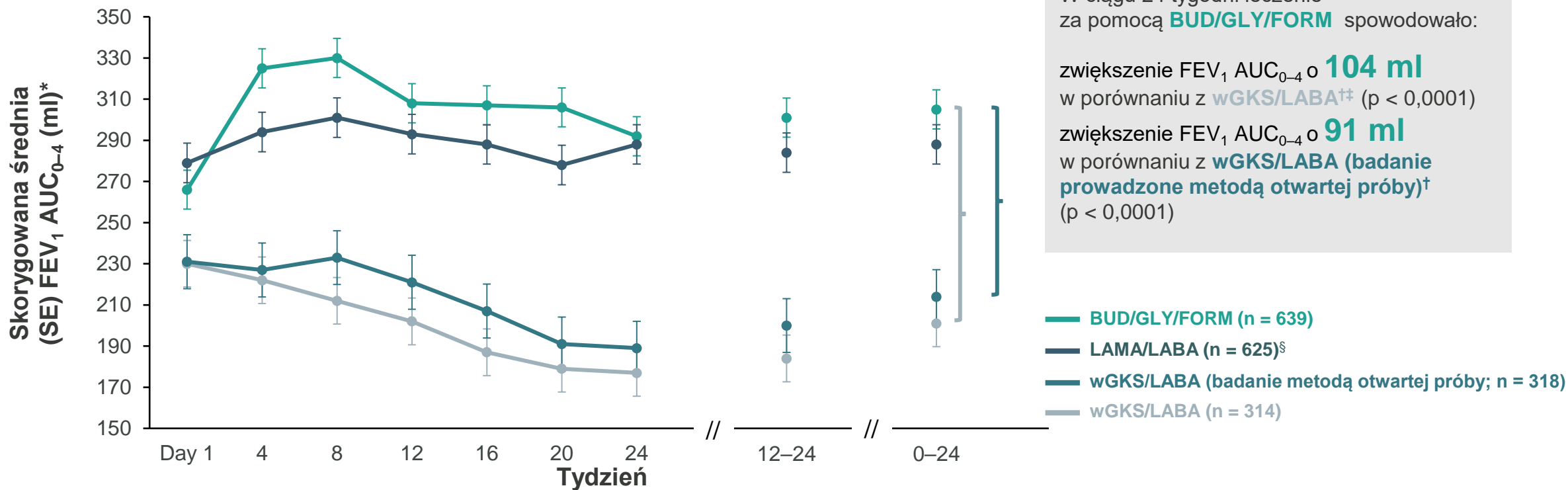
* „Odwracalność” definiowana jest jako poprawa FEV₁ po podaniu albuterolu wynosząca ≥12% i ≥200 ml w porównaniu do stanu przed podaniem albuterolu.

FEV₁: natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; GOLD: Globalna Inicjatywa na rzecz Zwalczenia Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc; mITT: zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem;

wGKS: wziewny glikokortykosteroid

Ferguson GT i wsp. Lancet Respir Med 2018;6:747–758

BUD/GLY/FORM znacząco poprawia czynność płuc w porównaniu z wGKS/LABA, co potwierdza FEV₁ AUC₀₋₄¹



wGKS/LABA: budezonid / dwuwodny fumaran formoterolu; LAMA/LABA: glikopironium / dwuwodny fumaran formoterolu

Przedrukowano z: Lancet Respir Med, 6, Ferguson GT, Rabe KF, Martinez FJ, Fabbri LM, Wang C, Ichinose M, Bourne E, Ballal S, Darken P, DeAngelis K, Aurivillius M, Dorinsky P, Reisner C, Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial, 747-758, Copyright (2018), za zgodą Elsevier

* Populacja mITT. † Pierwszorzędowy punkt końcowy w UE/Kanadzie. ‡ Produkt ten nie jest obecnie dopuszczony do użycia na żadnym rynku. § BUD/GLY/FORM vs LAMA/LABA: różnica 16 ml pod względem FEV₁ AUC₀₋₄ (P = 0,1448)

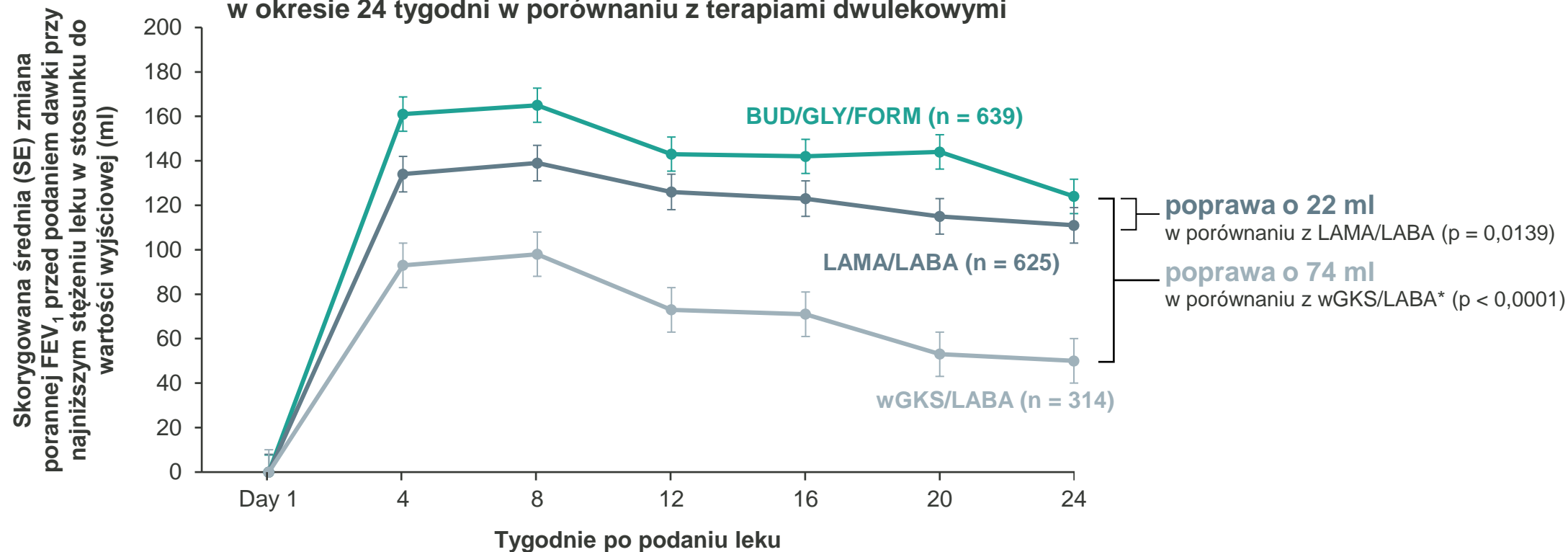
AUC: pole pod krzywą; AUC₀₋₄: pole powierzchni pod krzywą w przedziale od 0 do 4 h; FEV₁: natężona objętość wydechu pierwszosekundowa; mITT: zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem;

LABA: długo działający β₂-mimetyk; LAMA: długo działający antagonist receptorów muskarynowych; SE: błąd standardowy; wGKS: wziewny glikokortykosteroid.

Ferguson GT i wsp. Lancet Respir Med 2018;6:747-758

BUD/GLY/FORM: poprawa czynności płuc¹

BUD/GLY/FORM w znacznym stopniu poprawiał poranną FEV₁ przed podaniem dawki przy najniższym stężeniu leku w okresie 24 tygodni w porównaniu z terapiami dwulekowymi



wGKS/LABA: budesonid / dwuwodny fumaran formoterolu; LAMA/LABA: glikopironium / dwuwodny fumaran formoterolu

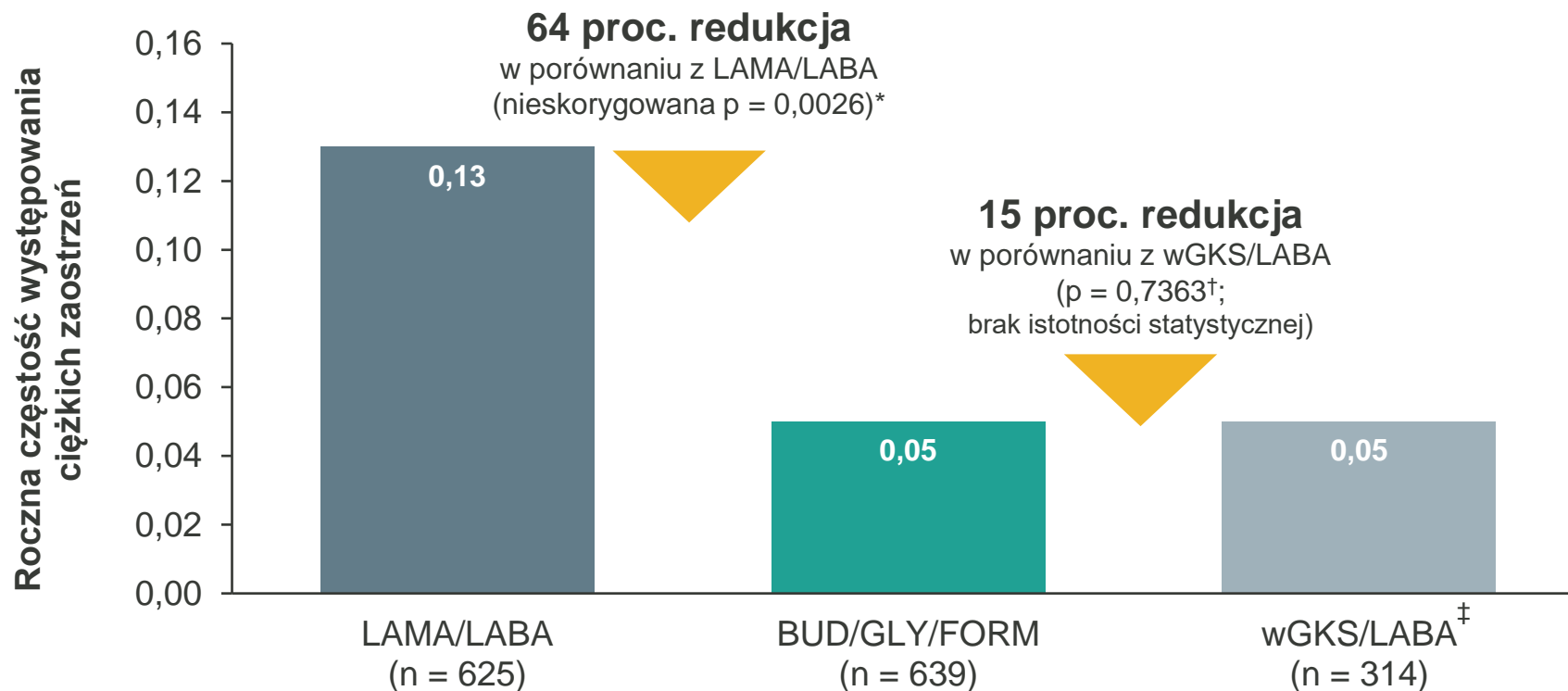
Przedrukowano z: Lancet Respir Med, 6, Ferguson GT, Rabe KF, Martinez FJ, Fabbri LM, Wang C, Ichinose M, Bourne E, Ballal S, Darken P, DeAngelis K, Aurivillius M, Dorinsky P, Reisner C, Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial, 747-758, Copyright (2018), za zgodą Elsevier

* Produkt ten nie jest obecnie dopuszczony do użycia na żadnym rynku.

FEV₁: natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; LABA: długo działający β_2 -mimetyk; LAMA: długo działający antagonistą receptorów muskarynowych; SE: błąd standardowy; wGKS: glikokortykosteroidy wziewne Ferguson GT i wsp. Lancet Respir Med 2018;6:747-758

BUD/GLY/FORM istotnie zmniejsza częstość hospitalizacji z powodu POChP w porównaniu z LAMA/LABA¹

Częstość występowania ciężkich zaostrzeń prowadzących do hospitalizacji lub zgonów związanych z POChP w skali roku¹



Wartość p nie jest skorygowana, ponieważ nie została uwzględniona w planie kontroli błędów pierwszego rodzaju dla badania KRONOS².

wGKS/LABA: budesonid / dwuwodny fumaran formoterolu; LAMA/LABA: glikopironium / dwuwodny fumaran formoterolu

Uwaga: mimo że definicję i klasyfikację zaostrzeń zaktualizowano w raporcie GOLD z 2023 r., nasilenie zaostrzeń określono zgodnie z wcześniejszą definicją i klasyfikacją w celu zachowania zgodności z opublikowanymi danymi.

*BUD/GLY/FORM w porównaniu z LAMA/LABA: roczna częstość zaostrzeń: 0,05 vs 0,13 (RR 0,36, 95% CI: 0,18, 0,70; skorygowana wartość P = 0,0026)¹; †BUD/GLY/FORM vs wGKS/LABA: roczna częstość zaostrzeń 0,05 vs 0,05

(RR: 0,85, 95% CI: 0,34, 2,13; P = 0,7363)[†]; ‡ Produkt ten nie jest obecnie dopuszczony do użycia na żadnym rynku.

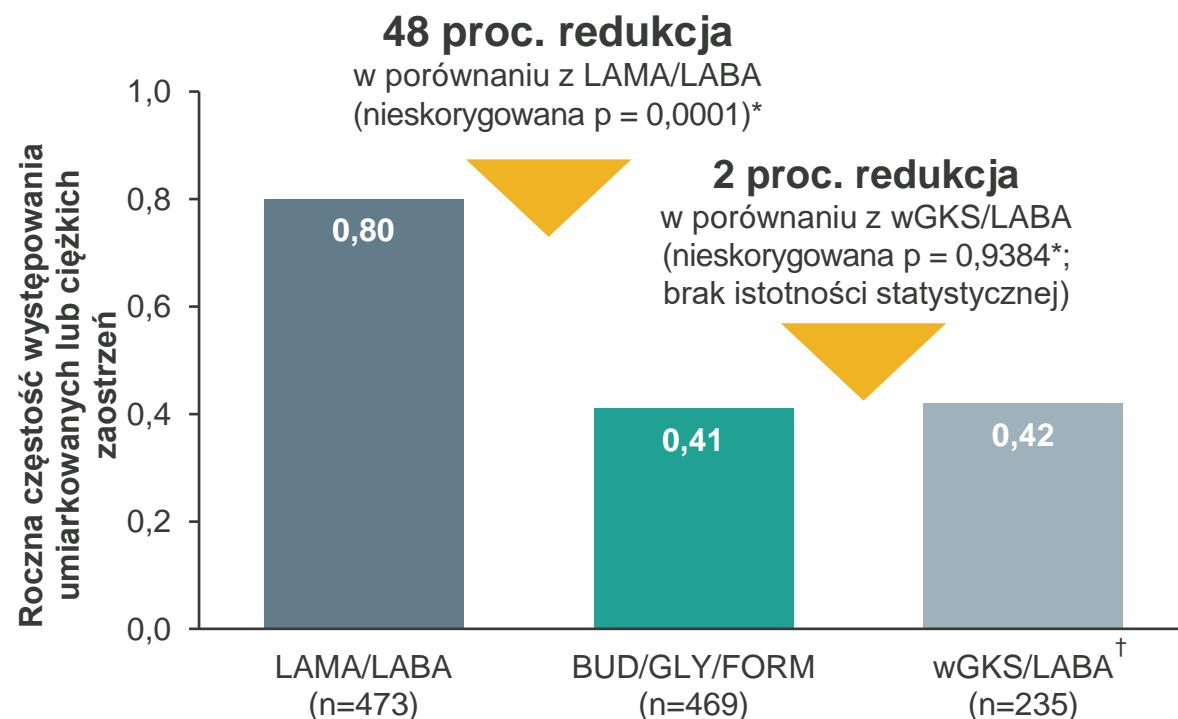
CI: przedział ufności; GOLD: Globalna Inicjatywa na rzecz Zwalczenia Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc; LABA: długo działający β_2 -mimetyk; LAMA: długo działający antagonistą receptorów muskarynowych; RR: współczynnik częstości występowania;

wGKS: wziewny glikokortykosteroid

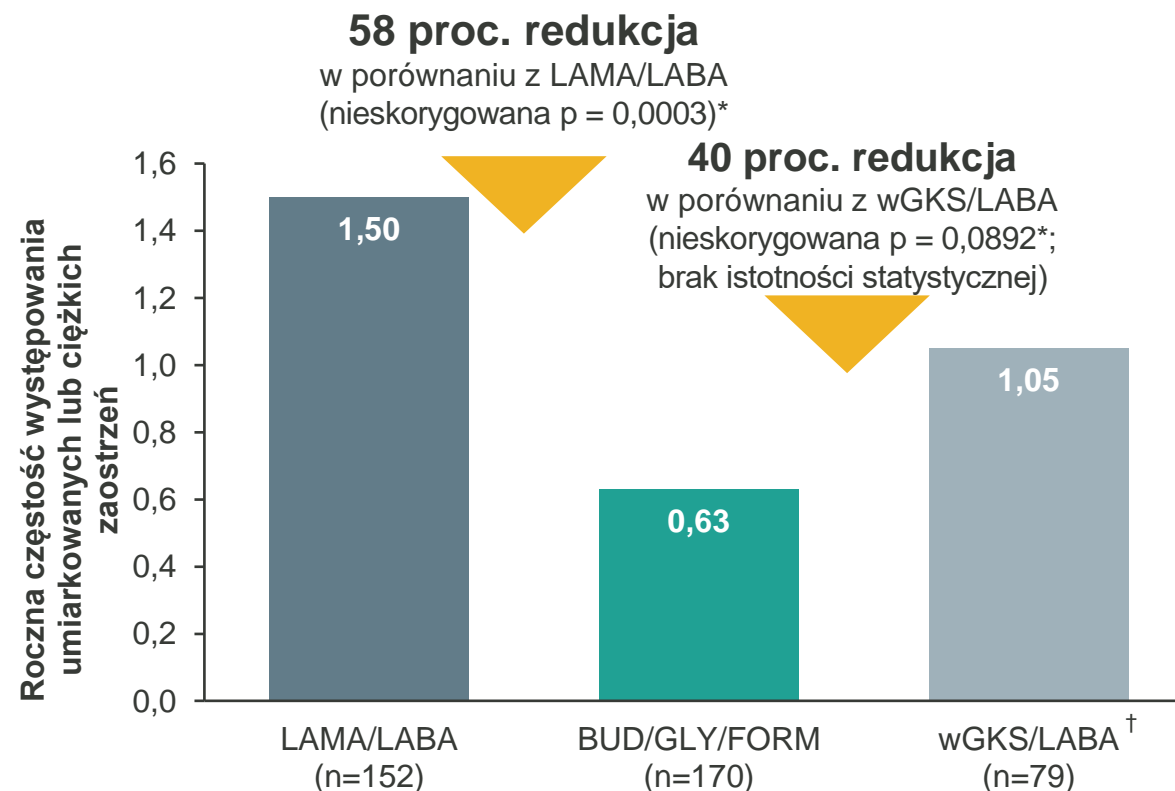
1. AstraZeneca. Dane własne. Nr zatwierdzenia Veeva: REF-54777; 2. Ferguson GT i wsp. Lancet Respir Med 2018;6:747–758 (załącznik uzupełniający)

BUD/GLY/FORM zmniejsza ryzyko umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń w zróżnicowanej grupie pacjentów¹

KRONOS: pacjenci bez zaostrzeń w wywiadzie w ciągu ostatniego roku



KRONOS: pacjenci z zaostrzeniami w ciągu ostatniego roku



wGKS/LABA: budezonid / dwuwodny fumaran formoterolu; LAMA/LABA: glikopironium / dwuwodny fumaran formoterolu

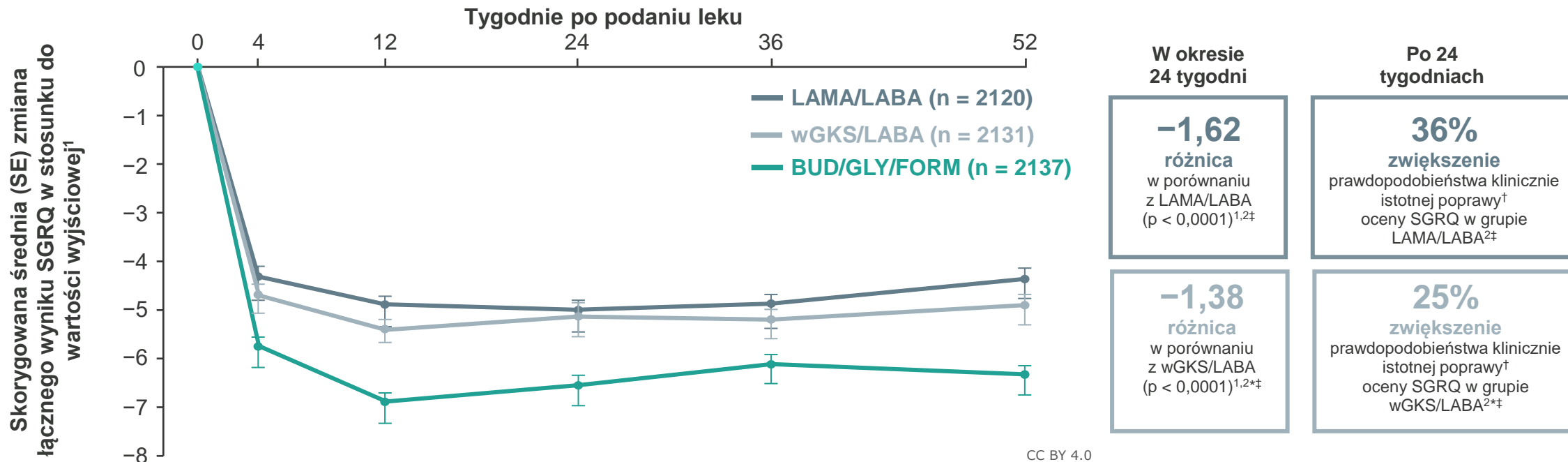
Uwaga: mimo że definicję i klasyfikację zaostrzeń zaktualizowano w raporcie GOLD z 2023 r., nasilenie zaostrzeń określono zgodnie z wcześniejszą definicją i klasyfikacją w celu zachowania zgodności z opublikowanymi danymi.

* Wartość p uznano za nieskorygowaną, ponieważ analiza nie została uwzględniona w planie kontroli błędów pierwszego rodzaju dla tego badania. † Produkt ten nie jest obecnie dopuszczony do użycia na żadnym rynku.

GOLD: Globalna Inicjatywa na rzecz Zwalczenia Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc; LABA: długo działający β_2 -mimetyk; LAMA: długo działający antagonistą receptorów muskarynowych; wGKS: wziewny glikokortykosteroid
Martinez FJ i wsp. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2021;16:179–189

BUD/GLY/FORM: skutecznie łagodzi objawy POChP i poprawia jakość życia^{1,2}

BUD/GLY/FORM istotnie poprawia wynik SGRQ i ogranicza stosowanie leków doraźnych w okresie 24 tygodni w porównaniu z terapiami dwulekowymi – efekt utrzymuje się 52 tygodnie^{1,2}.



Istotne zmniejszenie średniego codziennego stosowania leków doraźnych podczas leczenia BUD/GLY/FORM w ciągu 24 tygodni^{1,2§}:
0,51 mniej rozpyleń na dobę w porównaniu z LAMA/LABA (p < 0,0001) | **0,37 mniej rozpyleń na dobę** w porównaniu z wGKS/LABA* (p < 0,0001)

wGKS/LABA: budezonid / dwuwodny fumaran formoterolu; LAMA/LABA: glikopironium / dwuwodny fumaran formoterolu

Rycina opracowana na podstawie Martinez FJ i wsp. Respir Med 2021;185:106509; licencja na wykorzystanie ryciny dostępna pod adresem: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0> (dostęp: 14 czerwca 2023 r.)

* Produkt ten nie jest obecnie dopuszczony do użycia na żadnym rynku. † MCID: 4 jednostki¹, klinicznie znaczącą poprawę zdefiniowano jako zmniejszenie MCID o ≥ 4 jednostki². ‡ Liczba pacjentów ocenianych w okresie 24 tygodni: BUD/GLY/FORM (n = 2076) w por.

z LAMA/LABA (n = 2017) w por. z wGKS/LABA (n = 2056)¹. § Populacja pacjentów stosujących leki doraźne^{1,2}. Liczba pacjentów ocenianych w okresie 24 tygodni: BUD/GLY/FORM (n = 1425) w por. z LAMA/LABA (n = 1387) w por. z wGKS/LABA (n = 1426)¹.

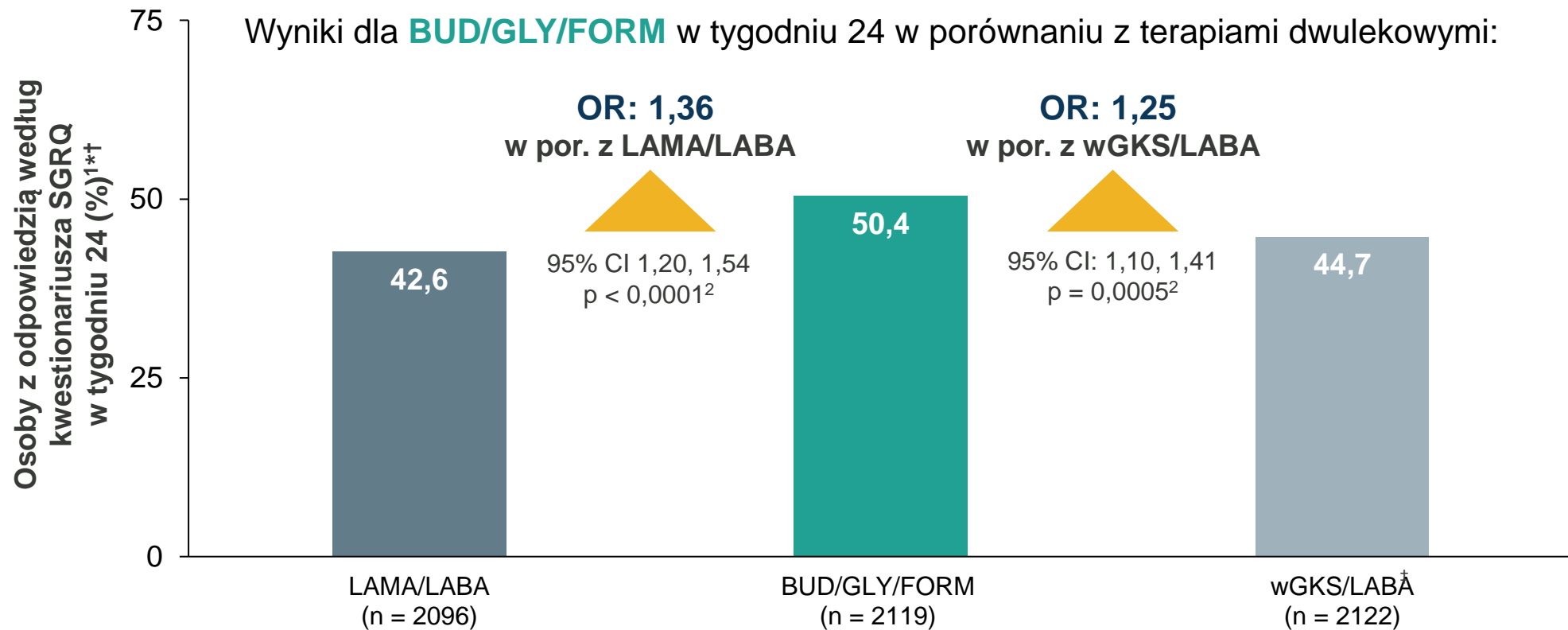
LABA: długo działający β_2 -mimetyk; LAMA: długo działający antagonistą receptorów muskarynowych;

MCID: minimalna istotna klinicznie różnica; SE: błąd standardowy; SGRQ: kwestionariusz szpitala św. Jerzego; wGKS: wziewny glikokortykosteroid

1. Rabe KF i wsp. N Engl J Med 2020;383:35–48 (artykuł i dodatek); 2. Martinez FJ i wsp. Respir Med 2021;185:106509

BUD/GLY/FORM istotnie zwiększa prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie wg kwestionariusza SGRQ w porównaniu z terapiami dwulekowymi¹

50,4% pacjentów w grupie BUD/GLY/FORM osiągnęło **MCID** dla zmiany łącznego wyniku w skali SGRQ w tygodniu 24 w stosunku do wartości wyjściowej



wGKS/LABA: budezonid / dwuwodny fumaran formoterolu; LAMA/LABA: glikopironium / dwuwodny fumaran formoterolu; Wszystkie leki były podawane 2x/d.

* Pacjenci, u których nastąpiło zmniejszenie łącznego wyniku w skali SGRQ o ≥ 4 jednostki. † Populacja mITT. ‡ Produkt ten nie jest obecnie dopuszczony do użycia na żadnym rynku.

CI: przedział ufności; LABA: długo działający β_2 -mimetyk; LAMA: długo działający antagonist receptorów muskarynowych;

MCID: minimalna istotna klinicznie różnica; mITT: zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem; OR: iloraz szans; SGRQ: kwestionariusz szpitala św. Jerzego; wGKS: wziewny glikokortykosteroid.

1. Rabe KF i wsp. N Engl J Med 2020;383:35–48 (artykuł i dodatek); 2. Rabe KF i wsp. Am J Respir Crit Care Med 2020;201:A2493 (streszczenie)

Opisy przypadków

Zastrzeżenie: Przedstawione opisy przypadków ilustrują indywidualne doświadczenia pacjentów, których leczenie prowadzono zgodnie z oceną kliniczną lekarza prowadzącego. Postępowanie lecznicze może się różnić w zależności od lokalnych warunków i wytycznych. Przedstawione dane zgromadzono podczas oceny i kontroli pacjentów w warunkach rzeczywistej praktyki.

Janina, 55 lat

Informacje podstawowe

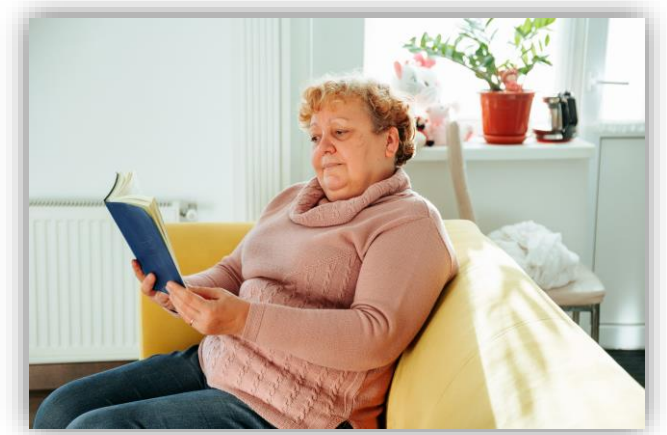
Janina, 55 lat

- Była kierowniczka biura.
- Była palaczka (20 paczkolet); rzuciła palenie 5 lat temu.
- Wzrost: 157,5 cm; masa ciała: 81,6 kg; BMI: 33 kg/m²
- Ograniczony poziom aktywności fizycznej.
- Aktualne leczenie POChP: **wGKS/LABA**.
- **Dobra technika** inhalacji; **przestrzega zasad leczenia**.
- Stosuje SABA **kilka razy w tygodniu**.
- Ostatnio nie stosowała ogólnoustrojowych kortykosteroidów ani antybiotyków.
- Objawy: **okresowo kaszel mokry; utrzymująca się duszność wysiłkowa**.
- W ostatnim czasie brak zaostrzeń w wywiadzie.



„Spacery z rodziną stają się cięższe. Muszę się zatrzymać, aby złapać oddech po przejściu krótkiego kawałka drogi”.

**Jaki plan leczenia
będzie najbardziej
odpowiedni dla Janiny
– pacjentki
z nasilonymi objawami,
u której w ostatnim
czasie nie wystąpiły
zaostżenia?***



Przypadek własny. Zdjęcie stockowe.

* W ostatnich 12 miesiącach.

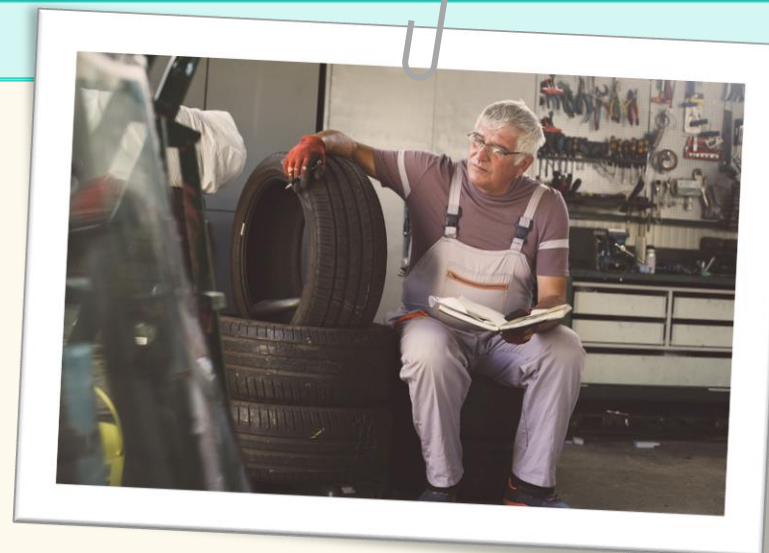
LABA: długo działający β_2 -mimetyk; SABA: krótko działający β_2 -mimetyk; wGKS: wziewny glikokortykosteroid

Michał, 63 lata

Informacje podstawowe

Michał, 63 lata

- Właściciel zakładu mechanicznego, mechanik.
- Pali papierosy (30 paczkołat).
- Wzrost: 180 cm; masa ciała: 95 kg; BMI: 29 kg/m².
- Niski poziom aktywności fizycznej.
- Aktualne leczenie POChP: **wGKS/LABA**.
- Ma nieprawidłową **technikę inhalacji**; przestrzega zasad leczenia **w wystarczającym stopniu**.
- Przyjmuje SABA **trzy razy w tygodniu**.
- Objawy: **kaszel mokry; biała/śluzowa plwocina; duszność wysiłkowa**.
- **Trzy niezgłoszone zaostrzenia leczone samodzielnie** w ostatnich 12 miesiącach.
- Leczy zaostrzenia samodzielnie, przyjmując trzy krótkie kursy **dGKS 3–4 razy w roku** i **antybiotyki 2–3 razy w roku**.



„Nie mogę już pracować tak jak kiedyś. Zatrudniłem praktykanta i ograniczyłem ilość pracy, bo jestem zbyt zmęczony”.



**Jaki plan leczenia
będzie najbardziej
odpowiedni dla Michała
– pacjenta z objawami,
u którego w ostatnim
czasie wystąpiły
zaostżenia?***



Przypadek własny. Zdjęcie stockowe.

* W ostatnich 12 miesiącach.

LABA: długo działający β_2 -mimetyk; SABA: krótko działający β_2 -mimetyk; wGKS: wziewny glikokortykosteroid

Dorota, 53 lata

Informacje podstawowe

Dorota, 53 lata

- Nauczycielka edukacji przedszkolnej.
- Pali papierosy (ok. 20 paczolat).
- Wzrost: 163 cm; masa ciała: 58 kg; BMI: 21,8 kg/m².
- Niski poziom aktywności fizycznej.
- Aktualne leczenie POChP: **LAMA/LABA**.
- **Niski** przepływ wdechowy, bez głębokich wdechów; poziom **techniki inhalacji** i **przestrzegania zasad leczenia wymagają poprawy**.
- Stosuje SABA **2–3 razy na dobę***.
- Objawy: częsty **kaszel mokry**; **duszność** wysiłkowa.
- **Jedno umiarkowane zaostrzenie** w ostatnich 12 miesiącach.



„Kaszel i duszności zniechęcają mnie do aktywności fizycznej z rodziną i znajomymi – jestem na to za młoda”.

Przypadek własny. Zdjęcie stockowe.

* Pięć inhalatorów na rok.

BMI: wskaźnik masy ciała; LABA: długo działający β_2 -mimetyk; LAMA: długo działający antagonistą receptorów muskarynowych; SABA: krótko działający β_2 -mimetyk

**Jaki plan leczenia
będzie najbardziej
odpowiedni dla Doroty
– pacjentki
z objawami, u której
w ostatnim czasie
doszło do
zaostżenia?***



Przypadek własny. Zdjęcie stockowe.

* W ostatnich 12 miesiącach.

LABA: długo działający β_2 -mimetyk; LAMA: długo działający antagonistą receptorów muskarynowych; SABA: krótko działający β_2 -mimetyk

Aktualna informacja o produkcie leczniczym Trixeo Aerosphere®

**AKTUALNA INFORMACJA
O PRODUKCIE LECZNICZYM
TRIXEO AEROSPHERE®**



Dodatkowa informacja dostępna na życzenie:

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
ul. Postępu 14
02-676 Warszawa
tel. +48 22 245 73 00
fax +48 22 485 30 07
www.astrazeneca.pl