

Einsatz von langwirksamen Dreifachkombinationen in der Praxis zur Therapie der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) – Die ELETHON-Versorgungsstudie

Use of long-acting triple therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in practice: The ELETHON physicians' survey



Autorinnen/Autoren

Kai-Michael Beeh¹, Saskia Krüger²

Institute

- 1 Institut für Atemwegsforschung GmbH, insaf, Taunusstein, Deutschland
- 2 Medical Department, Berlin-Chemie AG, Berlin, Deutschland

Schlüsselwörter

COPD, Dreifachtherapie, Sekundärprävention, Exazerbationen, Therapieeskalation, Versorgungsforschung

Key words

COPD, triple therapy, secondary prevention, exacerbations, therapy escalation, health services research

eingereicht 22.4.2024

akzeptiert nach Revision 26.8.2024

online publiziert 22.10.2024

Bibliografie

Pneumologie 2025; 79: 366–376

DOI 10.1055/a-2414-4197

ISSN 0934-8387

© 2024. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Dr. Kai-Michael Beeh, Institut für Atemwegsforschung GmbH, insaf, Hennethaler Weg 18, 65232 Taunusstein, Deutschland
k.beeh@insaf-wi.de

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund Studiendaten weisen auf Versorgungslücken im COPD-Langzeitmanagement mit Diskrepanzen zwischen Leitlinienempfehlungen und deren praktischer Umsetzung hin. Die Gründe sind nur unzureichend bekannt. Ziel der ELETHON-Arztbefragung war die Erfassung ärztlicher Einstellungen und Meinungen zu allgemeinen Konzepten der COPD-Therapie, und im Speziellen zur Initiierung einer inhalativen Dreifachtherapie.

Methodik ELETHON war eine bundesweit durchgeführte Querschnittstudie im ambulanten Sektor bei Hausärzten und Pneumologen unter Verwendung eines strukturierten Fragebogens (17 geschlossene Single- bzw. Multiple-Choice-Fragen) zu den Themen Sekundärprävention, Erfassung von Exazerbationen, Therapieeskalation, Auswahl von inhalativen Dreifachtherapien und Prüfung des Therapieerfolgs bei COPD.

Ergebnisse Fragebögen von n = 2028 Hausärzten (HA) und n = 371 Pneumologen (FA) wurden ausgewertet. Beide Gruppen weisen der Sekundärprävention bei COPD einen hohen Stellenwert zu (HA/FA 76,4%/90,6%), mit Prüfung von Inhalationstechnik, Impfstatus und adäquater inhalativer Pharmakotherapie als wichtigste Bausteine. Aktivität/Rehabilitation wurde bei Hausärzten deutlich seltener genannt (48,3 vs. 84,5%). Exazerbationen und Symptomverschlechterung gelten als dominierende Parameter für eine Therapieeskalation, werden jedoch mehrheitlich unsystematisch erfasst. Als Schwelle wurden „Hospitalisierung“ und „≥2 ambulante Exazerbationen“ am häufigsten genannt. Eosinophile werden mehrheitlich nicht bestimmt. Bei der Auswahl von Dreifachtherapien werden Festkombinationen bevorzugt, die Verfügbarkeit im gleichen Inhalator wie eine Mono- oder duale Therapie als wichtig betont. Der Therapieerfolg wird anhand von Exazerbationen, Lebensqualität, Symptomen, Lungenfunktion und Bedarfsmedikation bewertet. Der COPD Assessment Test (CAT)-Score kommt nur bei wenigen HA/FA zum Einsatz.

Diskussion und Schlussfolgerung Die ELETHON-Arztbefragung zeigt Lücken im COPD-Management auf. Das Konzept der Sekundärprävention wird als wichtig angesehen, dennoch erfolgt eine Therapieeskalation eher spät. Die Bedeutung des Impfstatus deckt sich nicht mit aktuellen Impfquoten, nicht-pharmakologische Maßnahmen werden unzureichend genutzt. Die Erfassung von Exazerbationen und Symptomatik erfolgt unsystematisch; validierte Fragebögen und Eosinophile haben nur einen untergeordneten Stellenwert. ELETHON liefert wichtige Erkenntnisse zu Barrieren und versteckten Potenzialen im Versorgungsalltag der COPD bei Haus- und Fachärzten in Deutschland.

ABSTRACT

Background Gaps in optimal COPD management have been identified in clinical practice, with discrepancies between guideline recommendations and routine care. The reasons for such discrepancies are incompletely understood. The ELETHON survey aimed to identify physicians' attitudes towards general concepts of COPD management and, in particular, initiation of inhaled triple therapies.

Method ELETHON was a nationwide cross-sectional survey with general practitioners (GP) and pulmonary specialists (PS) working in the ambulatory outpatient setting in Germany, using a structured 17-item questionnaire (single or multiple choice questions) addressing the topics of secondary prevention, exacerbation detection, strategies for therapy escalation, choice of inhaled triple therapies and evaluation of treatment benefits.

Results Questionnaires filled by $n = 2028$ GPs and $n = 371$ PS were analyzed. In both groups, secondary prevention was deemed important in COPD care (GP/PS 76.4%/90.6%), with inhalation technique, vaccination status, and appropriate inhaled pharmacotherapy as key components. Activity/rehabilitation was rarely mentioned by GPs (48.3% vs. 84.5%). Exacerbations and symptomatic worsening were the main triggers for therapy escalation, but were not recorded in a structured way. "Hospitalization" and "≥ 2 ambulatory exacerbations" were mentioned most frequently as thresholds. Neither GPs nor PS measured eosinophils in the majority of patients. Fixed triple combinations were preferred, with availability of different treatment steps in the same device as important decision aid. Treatment success was evaluated by exacerbations, quality of life, symptoms, lung function and rescue medication use, while COPD Assessment Test (CAT) score was rarely used by GPs and PS.

Discussion and conclusion The ELETHON survey identified gaps in COPD management in Germany. While secondary prevention is deemed important, escalation of inhaled therapy is undertaken rather late, the reported importance of vaccinations does not match current quota in German COPD patients, and non-pharmacological measures are often unused. Exacerbation and symptom documentation is rather subjective, validated questionnaires and blood eosinophils are of minor relevance. These results provide evidence of barriers and hidden potentials towards optimization of routine ambulatory care for COPD patients in Germany.

Einleitung

Aufgrund ihrer Bedeutung für Morbidität, Mortalität, Lebensqualität, Krankheitsprogression und assoziierter Kosten stellt die Vermeidung akuter Exazerbationen einen zentralen Baustein in der Sekundärprävention der COPD dar [1,2]. Eine evidenzbasierte Prävention umfasst neben der Pharmakotherapie in erster Linie auch Impfungen und allgemeine Maßnahmen wie Schulung und den Erhalt körperlicher Aktivität [3,4]. Zur inhalativen Dauertherapie werden aktuell drei Wirkstoffgruppen eingesetzt: langwirksame Muskarinantagonisten (LAMA), langwirksame β_2 -Agonisten (LABA) sowie die antiinflammatorischen inhalativen Kortikosteroide (ICS). Nach neuesten Therapiestrategien wie z. B. der GOLD [3] sollen präferenziell Kombinationstherapien eingesetzt werden: eine duale LAMA/LABA-Bronchodilatation zur Behandlung symptomatischer Patienten, ergänzt um ein ICS in Form einer Dreifachkombination LAMA/LABA/ICS bei Patienten, die zusätzlich Exazerbationen in der Anamnese aufweisen. Bei letztgenanntem Schritt wird zudem empfohlen, zur Entscheidung für eine Dreifachtherapie den Biomarker „Bluteosinophile“ heranzuziehen, da die absolute (und begrenzt auch prozentuale) Eosinophilenzahl im Differenzialblutbild einen prädiktiven Wert für den klinischen Erfolg einer ICS-haltigen Kombinationstherapie bei COPD aufweist [5].

In der EU sind drei verschiedene Dreifachtherapien zur Behandlung der COPD zugelassen [6–8]. Indiziert ist die Behandlung jeweils bei COPD-Patienten, die unter einer inhalativen Zweifachtherapie (LABA/ICS oder LAMA/LABA) nicht ausreichend kontrolliert sind und somit eine Eskalation rechtfertigen. Die Zulassung ist somit – in Abweichung vom Stellenwert der Dreifachtherapie in Leitlinien – nicht auf Patienten mit häufigen Exazerbationen beschränkt, sondern umfasst auch symptomatisch „unkontrollierte“ Patienten. Dies wird dadurch begründet, dass in den relevanten Zulassungsstudien [9–12] die geprüften Dreifach-Kombinationstherapien LAMA/LABA/ICS insgesamt nicht nur hinsichtlich Exazerbationsprävention [10–12], Hospitalisierungen und teilweise auch Mortalität [10,11] gegenüber den dualen Therapien im Kontrollarm überlegen waren, sondern auch in Bezug auf Symptomkontrolle und krankheitsbezogener Lebensqualität [9–12]. Neuere systematische Reviews bzw. Modelle weisen zudem daraufhin, dass ICS-haltige Kombinationstherapien die Progression der COPD (gemessen am jährlichen FEV_1 -Verlust) geringgradig, über längere Zeiträume jedoch klinisch relevant verlangsamen können [13,14]. Dreifachkombinationen stellen daher einen wichtigen Baustein einer optimalen Sekundär- und Tertiärprävention der COPD dar.

Trotz des zentralen Stellenwerts einer Dreifachtherapie für die Reduktion von COPD-Exazerbationen weisen Versorgungsdaten darauf hin, dass für Patienten mit (auch schweren) Exazer-

bationen erhebliche Versorgungsdiskrepanzen bestehen, d. h. eine leitliniengerechte Therapie aus unbekannten Gründen gar nicht oder erst deutlich verzögert umgesetzt wird [15, 16]. Hieraus resultiert eine nicht unerhebliche, häufig vermeidbare zusätzliche Krankheitslast. Die Ursachen sind nur unzureichend verstanden, die Versorgungsdaten deuten aber darauf hin, dass das Konzept der Sekundärprävention bei COPD gegenüber der rein symptomatischen Therapie im Versorgungsalltag eine geringere Bedeutung einnimmt [17]. Dies obwohl die Sekundär- und Tertiärprävention in der allgemeinen ärztlichen Versorgung anderer Indikationen mit hoher Prävalenz (u. a. kardiovaskuläre und metabolische Erkrankungen) fest etabliert ist [18, 19]. Grundsätzliche Bedenken gegenüber potenziellen ICS-Nebenwirkungen könnten eine Rolle spielen [20].

In der klinischen Praxis wird die Entscheidung für (oder gegen) eine inhalative Dreifachtherapie der COPD von vielfältigen Faktoren (sowohl auf Arzt- als auch Patientenseite) beeinflusst. Dies können sowohl evidenzbasierte (allgemeine Datenlage zu einem bestimmten Produkt, optimale Inhalatorauswahl etc.), als auch „weiche“ (persönliche positive/negative Erfahrungen, Präferenzen etc.) Faktoren sein. Ein systematisches Erfassen und Verstehen dieser Entscheidungsprozesse kann helfen, Therapieempfehlungen auf lokaler oder nationaler Ebene an die Bedürfnisse und Erfahrungswerte klinisch tätiger Ärzte anzupassen. Darüber hinaus ermöglichen es Umfragen insbesondere, Barrieren und Vorbehalte von Behandlern gegenüber Leitlinienempfehlungen zu identifizieren und ggf. gezielt zu adressieren [21]. Es konnte gezeigt werden, dass die Leitlinienadhärenz und -akzeptanz u. a. davon beeinflusst werden, in welchem Maße publizierte Leitlinien die Realitäten des Behandlungsalltags berücksichtigen oder zumindest reflektieren [22, 23].

Ziel der ELETHON-Arztbefragung war die systematische Erfassung ärztlicher Einstellungen und Meinungen zu Konzepten der COPD-Therapie im Allgemeinen (z. B. Bedeutung der Sekundärprävention in der Praxis, Erfassung von Exazerbationen) und zu Initiierung und Auswahl einer inhalativen Dreifachtherapie im Speziellen.

Methodik

ELETHON (**E**insatz von **L**angwirksamen **D**reifachkombinationen in der Praxis zur **T**herapie der chronisch **O**bstruktiven Atemwegserkranku**Ng**) war eine bundesweite Querschnittstudie bei niedergelassenen Ärzten unter Verwendung eines strukturierten Fragebogens. Die Autoren konzipierten die Studie und entwickelten den Fragebogen (wissenschaftliche Leitung KMB). Die Berlin-Chemie AG finanzierte das Projekt und lieferte logistische Unterstützung bei der Durchführung und Publikation der Studie. Mit der Datenerfassung und Auswertung der Versorgungsstudie wurde die CSG Clinische Studien Gesellschaft mbH beauftragt.

Für die Teilnahme angefragt wurden hausärztlich tätige Ärzte (Allgemeinmediziner, Hausärzte und Internisten) sowie Fachärzte mit Zusatzbezeichnung Pneumologie im niedergelassenen Bereich. Die Versorgungsstudie erfolgte als standardisiertes, geschlossenes Interview mit vorgegebenen Fragen und festen Antwortkategorien in den Praxen oder per Videocall. Die Kor-

rektheit der Eintragungen im Fragebogen wurde von den Ärzten bestätigt. Insgesamt wurden 2050 Fragebögen an hausärztlich tätige Ärzte und 460 Fragebögen an Fachärzte verteilt.

Die Befragung fand über einen Zeitraum von 7 Monaten (April bis Oktober 2022) statt. Der strukturierte, nicht-validierte Fragebogen umfasste 17 geschlossene Fragen (Single- bzw. Multiple-Choice-Fragen). Es gab separate Interviewbögen für Hausärzte bzw. Fachärzte (Seiten 1–18 für Hausärzte; Seiten 19–36 für Fachärzte). Mit den Fragen wurden u. a. die Themen Sekundärprävention, Erfassung von Exazerbationen, Therapieeskalation, Auswahl von inhalativen Dreifachtherapien und Prüfung des Therapieerfolgs bei COPD beleuchtet. Die Fragen und Antwortmöglichkeiten wurden vom wissenschaftlichen Leiter der Versorgungsstudie vorgeschlagen und mit der medizinisch-wissenschaftlichen Abteilung des Sponsors koordiniert.

Statistische Methoden

Es handelte sich um eine explorative, nicht hypothesengetriebene Befragung ohne Fallzahlplanung. Die Auswertung aller Dokumentationsbögen erfolgte mit deskriptiven statistischen Methoden durch die IGES Institut GmbH. Nominale Daten wurden anhand deskriptiver Häufigkeiten dargestellt (Anzahl, Prozent), metrische Daten anhand von Mittelwert und Standardabweichung.

Ergebnisse

Insgesamt wurden Interviewbögen von $n = 2028$ Hausärzten und $n = 371$ Fachärzten ausgewertet. Die Mehrzahl der befragten Ärzte war bei der Befragung über 50 Jahre alt. Hausärzte waren vornehmlich in Einzelpraxen, Fachärzte in Gemeinschaftspraxen tätig. Hausärzte waren relativ ähnlich verteilt in unterschiedlich großen Städten, Fachärzte waren größtenteils in Groß- und mittelgroßen Städten lokalisiert (► **Tab. 1**).

Stellenwert der Sekundärprävention im therapeutischen Management

Sekundärprävention wurde als wichtiger Baustein bei der Behandlung der COPD angesehen, bei Fachärzten häufiger als bei Hausärzten (90,6 vs. 76,4%). Hinsichtlich evidenzbasierter Maßnahmen zur Sekundärprävention wurden Patientenschulung und auf körperliche Aktivität zielende Interventionen (Rehabilitation, Lungensport) deutlich häufiger bei Fachärzten genannt (► **Abb. 1**).

Die Sekundärprävention der COPD-Exazerbation hatte bei Fachärzten einen ähnlich hohen Stellenwert wie bei einem Herzinfarkt, bei Hausärzten deutlich weniger. Präventive Maßnahmen werden jedoch mehrheitlich erst nach der ersten Exazerbation ergriffen (► **Abb. 1**).

Therapieeskalation nach Exazerbation

Viele Ärzte orientieren sich an den Leitlinien zur Therapie der COPD. Hausärzte und Pneumologen unterschieden sich darin kaum. Beide Gruppen stellen ihre Patienten jeweils zum Großteil selber auf eine Dreifachtherapie ein (Fachärzte 99,5 vs. Hausärzte 89,5%). Die duale Therapie aus LAMA/LABA ist mit 65 % der Angaben die häufigste Vortherapie. Fachärzte stellen dop-

► **Tab. 1** Charakteristika der befragten Ärzte.

	Hausärzte n = 2028	Fachärzte n = 371
Geschlecht		
männlich, n (%)	1126 (55,5)	262 (70,6)
weiblich, n (%)	835 (41,2)	101 (27,2)
divers, n (%)	3 (0,1)	–
keine Angabe (k.A.), n (%)	64 (3,2)	8 (2,2)
Alter		
≤ 39 Jahre, n (%)	207 (10,2)	21 (5,7)
40–49 Jahre, n (%)	523 (25,7)	107 (28,8)
50–59 Jahre, n (%)	723 (35,7)	136 (36,7)
≥ 60 Jahre, n (%)	511 (25,2)	99 (26,7)
k.A., n (%)	64 (3,2)	8 (2,2)
Praxistyp		
Einzelpraxis, n (%)	1053 (51,9)	129 (34,8)
Gemeinschaftspraxis/BAG, n (%)	751 (37,0)	175 (47,2)
MVZ, n (%)	59 (2,9)	36 (9,7)
Praxisgemeinschaft, n (%)	93 (4,6)	21 (5,7)
k.A., n (%)	72 (3,6)	10 (2,7)
Ort der Praxis		
Großstadt (≥ 100.000 Einwohner, Ew.), n (%)	616 (30,4)	192 (51,8)
mittelgroße Stadt (20.000 bis < 100.000 Ew.), n (%)	528 (26,0)	129 (34,8)
Kleinstadt (< 20.000 Ew.), n (%)	797 (39,3)	38 (10,2)
k.A., n (%)	87 (4,3)	12 (3,2)

pelt so häufig von einer freien auf eine fixe Dreifachkombination um wie Hausärzte (► **Abb. 2**).

Die häufigsten Gründe für eine Therapieanpassung sind systemische Kortikoidstoßtherapien, Hospitalisierungen, Symptom- oder FEV₁-Verschlechterung und Exazerbationen, wobei hier die Mehrzahl der Antworten erst nach zwei Exazerbationen (ohne Hospitalisierung) eine Indikation für Therapieeskalation signalisierte. Auffallend war, dass unter Hausärzten auch Antibiotikaverschreibungen häufig als Grund für eine Eskalation angegeben wurden, was bei Fachärzten deutlich seltener genannt wurde (73,5 vs. 37,2%).

Erfassung und Dokumentation von Exazerbationen

Die Erfassung von Exazerbationen erfolgt bei beiden Arztgruppen in der Mehrheit über Anamnese, Prednisolon- und Antibiotikaeinsatz. Pneumologen nutzen häufiger (jedoch insgesamt auch nur in einem Drittel der Befragten) als Hausärzte Fragebögen zur Erfassung von Exazerbationen (► **Abb. 3**).

Biomarker als Entscheidungshilfe

Die jeweilige Mehrheit der Befragten gab an, Bluteosinophile als Biomarker bei COPD in weniger als 50 % der Patienten zu bestimmen. Wenn Eosinophile bestimmt wurden, dienten sie häufig auch als Entscheidungshilfe für die Umstellung auf eine Dreifachtherapie (► **Abb. 4**).

Auswahl spezifischer Dreifachtherapien

Den Ärzten ist es wichtig bis sehr wichtig, dass Mono-, duale und Dreifachtherapie im gleichen Inhalationsdevice zur Verfügung stehen (► **Tab. 2**).

Unterschiede in den Dreifachtherapien sehen die Arztgruppen insbesondere in der Handhabung des Inhalators und an der Therapietreue. Immerhin ein Viertel der Hausärzte und Pneumologen sieht Unterschiede in der möglichen systemischen Wirkung der für COPD zugelassenen ICS-Wirkstoffe in der jeweils empfohlenen Dosierung (► **Abb. 5**).

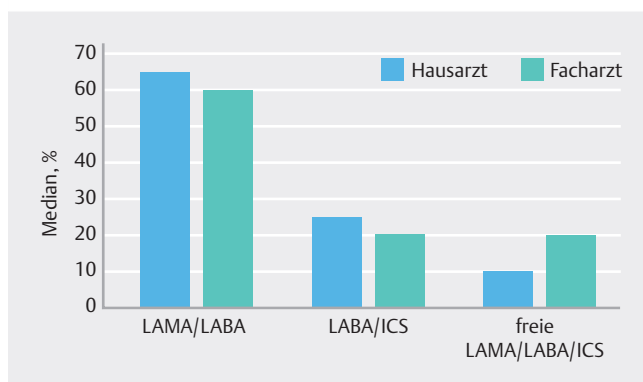
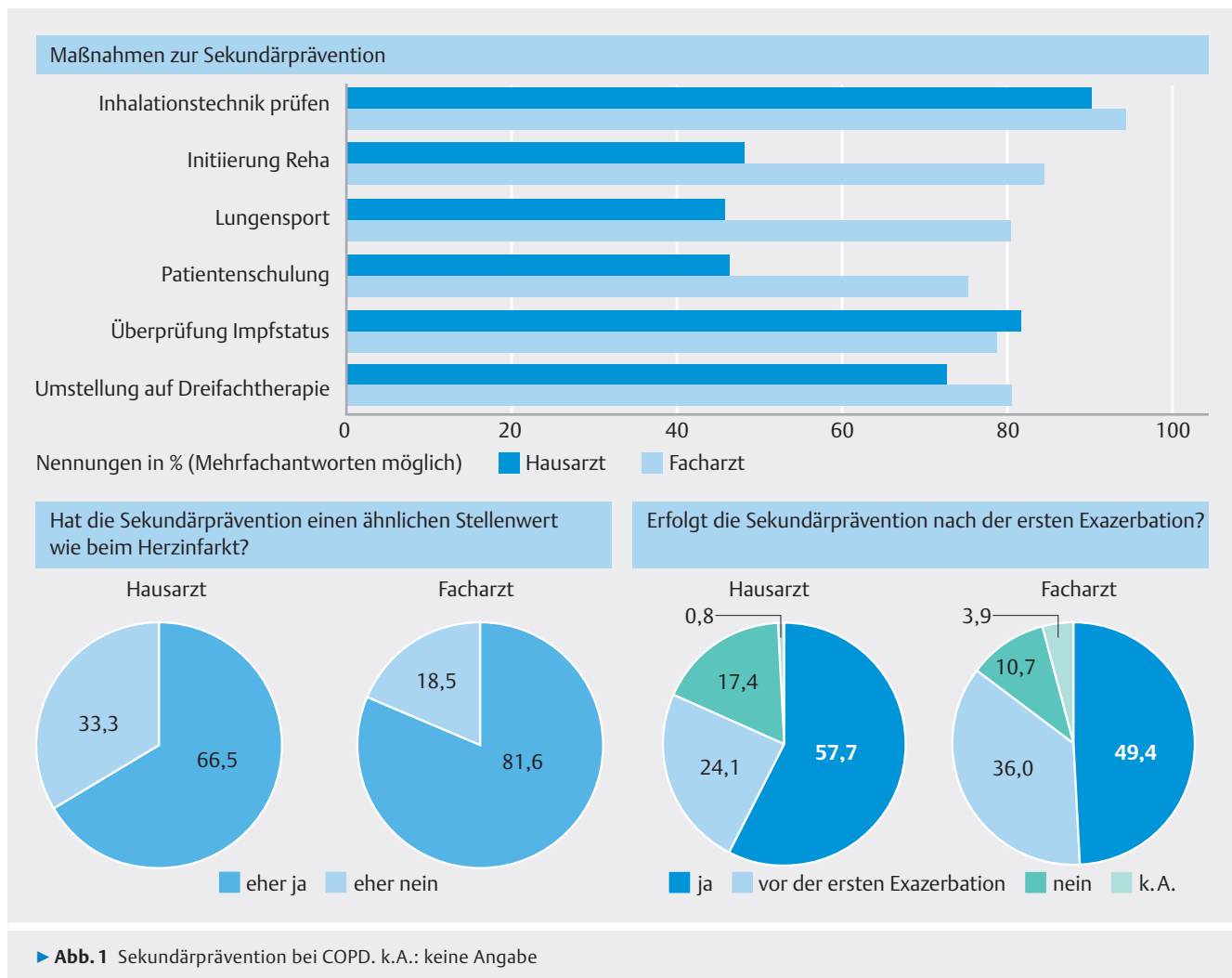
Überprüfung des Therapieerfolgs nach Umstellung

Zur Einschätzung des Therapieerfolgs nach Eskalation auf Dreifachtherapie nutzen sowohl Haus- als auch Fachärzte das Auftreten von Exazerbationen, die Verbesserung von Lebensqualität und Symptomen sowie eine Reduktion der Bedarfsmedikation. Sehr häufig wurde in beiden Gruppen auch die objektive Verbesserung der Lungenfunktion genannt, während der validierte CAT-Fragebogen v. a. bei Hausärzten deutlich seltener zum Einsatz kommt (► **Abb. 6**).

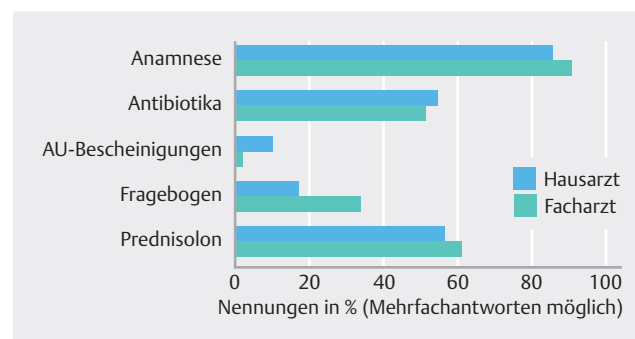
Diskussion

Ziel der hier vorgestellten ELETHON-Arztbefragung war die systematische Erfassung ärztlicher Einstellungen zu präventiven Konzepten der COPD-Therapie und damit verbundenen Entscheidungsgrundlagen für die Initiierung einer inhalativen Dreifach-Kombinationstherapie (LABA/LAMA/ICS). Die Daten belegen zunächst, dass das Konzept der Sekundärprävention bei einer großen Anzahl von Haus- und Fachärzten eine wichtige Rolle spielt. Fachärzte sprachen dem Konzept tendenziell eine größere Bedeutung zu, in Übereinstimmung hierzu sahen Fachärzte z.B. die Bedeutung einer COPD-Exazerbation eher als gleichwertig zu einem Myokardinfarkt an als Hausärzte. Entsprechend nahm auch die Ausschöpfung der inhalativen Therapie mittels Dreifachkombination bei Fachärzten einen höheren Stellenwert ein. Neben medikamentösen Maßnahmen wurde in erster Linie die Überprüfung des Impfstatus als wichtiger Baustein der Sekundärprävention genannt, vor einer Überprüfung der Inhalationstechnik. Trotz des hohen Stellenwerts der Impfung in der Sekundärprävention bei Haus- und Fachärzten sind jedoch die Impfquoten für relevante Erreger (Pneumokokken, Influenza, SARS-CoV-2) bei COPD-Patienten in Deutschland weiterhin niedrig [24, 25]. Diese Diskrepanz könnte darauf hindeuten, dass die Barrieren gegenüber präventiven Impfungen hier eher aufseiten der Patienten zu liegen scheinen [26, 27].

Auffallend war zudem, dass Maßnahmen zur Erhaltung der allgemeinen körperlichen Leistungsfähigkeit bei Hausärzten eine deutlich geringere Rolle spielten als bei Fachärzten (Lun-



► **Abb. 2** Verteilung der Vortherapien vor Umstellung auf Dreifachtherapie. ICS: Inhalative Kortikosteroide; LABA: langwirksame Beta₂-Agonisten; LAMA: langwirksame Muskarinrezeptorantagonisten

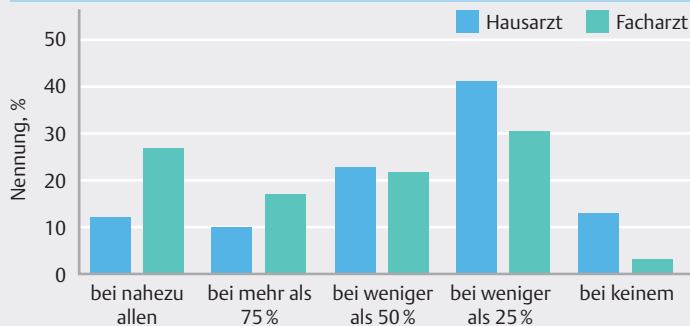


► **Abb. 3** Parameter zur Erfassung von Exazerbationen. AU: Arbeitsunfähigkeit

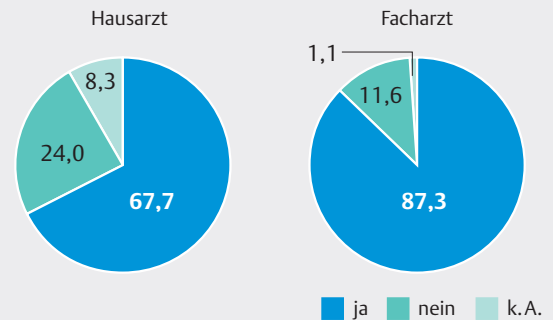
gensport, Rehabilitation, Schulung). Die breiten, evidenzbasierten klinischen Effekte körperlicher Aktivität sind bei Hausärzten möglicherweise weniger bekannt oder werden aufgrund von Alltagsbarrieren nicht konsequenter umgesetzt [21]. Hier könnten eine bessere Schulung und Zugangsmöglichkeiten, Klärung von

Zuständigkeiten (Initiierung) und schärfere Definition von Patienten Kriterien für z. B. Rehabilitationsmaßnahmen eine insgesamt bessere Versorgungssituation bewirken [28]. Denkbar ist auch, dass negative Erfahrungen im Praxisalltag sich auf die Einstellung zu Rehabilitationsmaßnahmen auswirken, da viele COPD-Patienten der Teilnahme an solchen Verfahren ablehnend gegenüberstehen [29]. Alternativ oder ergänzend könnten

Bestimmung der Eosinophilen



Höhe der Eosinophilen ein Kriterium für Umstellung auf Dreifachtherapie?



► **Abb. 4** Relevanz der Eosinophilen bei COPD. k.A.: keine Angabe

► **Tab. 2** Verfügbarkeit verschiedener Therapieoptionen im gleichen Device.

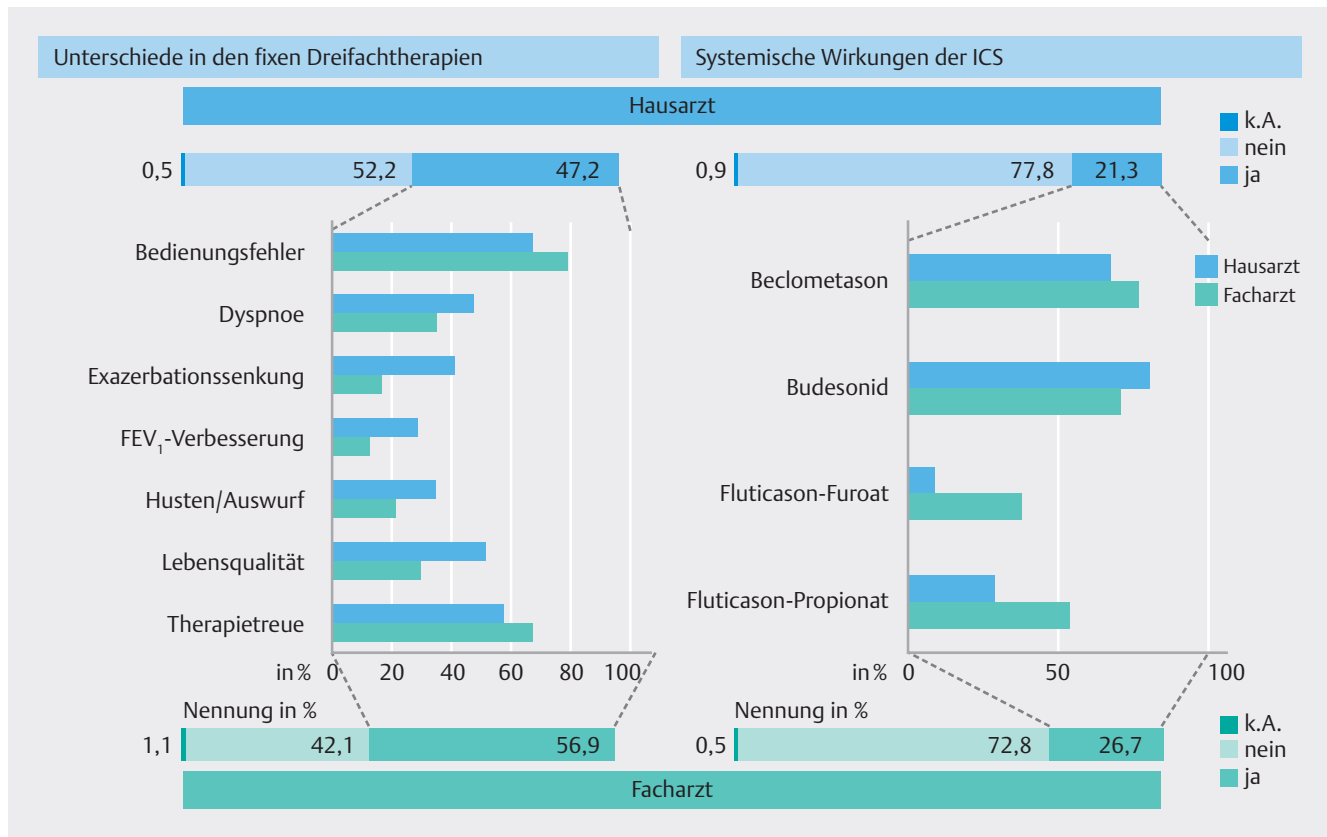
Mono-, duale und Dreifachtherapie in einem Device		
	Hausarzt (n = 2028)	Facharzt (n = 371)
sehr wichtig, n (%)	797 (39,3)	175 (47,2)
wichtig, n (%)	1163 (57,4)	166 (44,7)
weniger wichtig, n (%)	49 (2,4)	28 (7,6)
unwichtig, n (%)	12 (0,6)	0
keine Angabe, n (%)	7 (0,4)	2 (0,5)

niederschwellige Angebote zur Aktivitätssteigerung positive Effekte zeigen [30].

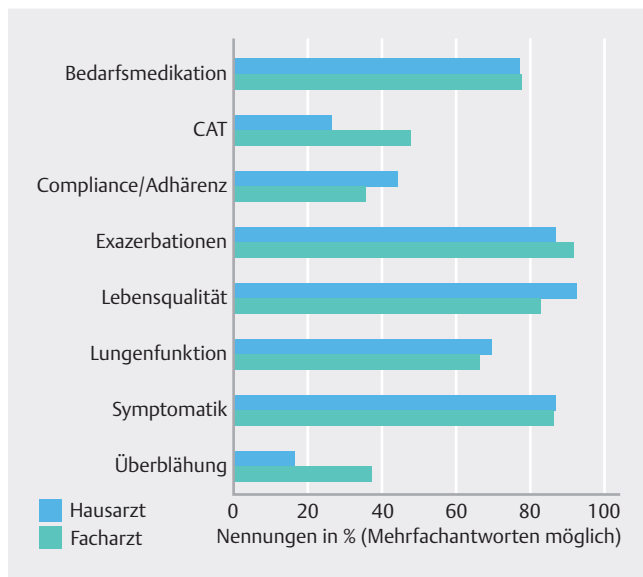
Insgesamt etwas widersprüchlich erscheint die Haltung zum Zeitpunkt der Initiierung sekundärpräventiver Maßnahmen. Obwohl die Mehrzahl der befragten Ärzte der Exazerbation eine dem Myokardinfarkt vergleichbare Bedeutung zumaß, initiierten die meisten Ärzte wichtige präventive Maßnahmen erst nach einer erfolgten Exazerbation. Dies widerspricht der praktischen Vorgehensweise in der kardiovaskulären Medizin, wo eine präventive Therapie nach definierten Risiken erfolgt, ohne erst das „Ereignis“ (Myokardinfarkt, Schlaganfall etc.) „abzuwarten“. Allerdings fehlen im Management der COPD vergleichbare, prospektive oder prädiktive Risikoalgorithmen, weshalb die Therapieeskalation nach Exazerbation dem Empfehlungsstand nationaler und internationaler Leitlinien entspricht. Dieser „Treat-to-Fail“-Ansatz wurde wiederholt kritisiert [31], insbesondere vor dem Hintergrund neuerer Studiendaten zur Mortalitätsreduktion unter inhalativer Dreifachtherapie [10,11]. Allerdings zeigen Daten aus der ECLIPSE-Studie, dass ein Großteil der COPD-Patienten, die im ersten Beobachtungsjahr exazerbationsfrei blieben, auch im 2. und 3. Jahr keine Exazerbationen erlitten. Vor diesem Hintergrund kann ein zunächst abwarten-des Verhalten plausibel erscheinen [32].

In Ermangelung einer eindeutigen, „wasserdichten“ Definition der Exazerbation [33] erfolgt die Erfassung dieser Ereignisse insgesamt unsystematisch. Dies führt in der Praxis eher zu einer Unter- als Überschätzung der Exazerbationshäufigkeit [34]. Insbesondere vom Patienten nicht berichtete Exazerbationen führen langfristig zu schlechterer Lebensqualität und Krankheitsprogredienz [35]. Nicht dokumentierte Stoßtherapien mit oralen Kortikosteroiden (OCS) z.B. durch Selbstmedikation erschweren zudem die Abschätzung von kumulativer OCS-Gesamtexposition und damit einhergehenden Risiken für Kortikosteroidnebenwirkungen [36,37]. Strukturierte Fragebögen wie der „MEP“ (Monitoring of Exacerbation Probability) [38] könnten hier Abhilfe schaffen. In der ELETHON-Studie benutzten mehr Fachärzte einen Fragebogen zur Erfassung von Exazerbationen (inklusive des MEP), insgesamt war die Quote aber in beiden Arztgruppen niedrig, was möglicherweise auf eine generell geringe Akzeptanz oder Kenntnis von Fragebögen schließen lässt [39].

In Übereinstimmung mit der vorherrschenden Exazerbationsdefinition galt eine OCS- oder Antibiotikaverschreibung bei vielen Ärzten als Surrogat für das klinische Ereignis. Allerdings gab die große Mehrheit von Haus- und Fachärzten an, erst ab zwei mittelschweren oder einer schweren (hospitalisierungsbedürftigen) Exazerbation eine Eskalation der inhalativen Therapie (auf eine Dreifachtherapie) vorzunehmen, obwohl eskalierte Patienten in der großen Mehrzahl auf eine duale Vortherapie eingestellt waren (ICS/LABA oder LAMA/LABA). Tatsächlich werden in Leitlinien COPD-Patienten mit mindestens zwei mittelschweren oder einer schweren Exazerbation in der Anamnese der Risikogruppe „E“ zugeordnet [3]. Allerdings gilt dies für die Initialeinstufung ohne bestehende Hintergrundtherapie, während für das Auftreten von Exazerbationen unter Dauertherapie (z.B. mit LABA/LAMA) ein anderer Eskalationsalgorithmus gilt. Dieser Algorithmus unter bestehender Therapie wurde in z.B. GOLD jedoch erst 2019 hinzugefügt, weshalb erklärbar wird, warum bei vielen Haus- und Fachärzten offenbar eine gewisse Unklarheit bezüglich der Kriterien für eine Eskalation auf eine Dreifachtherapie besteht. Dies ist insofern bei Fachärzten problematisch, da hier nach den ELETHON-Daten seltener aufgrund



► **Abb. 5** Unterschiede in den fixen Dreifachtherapien und der systemischen Wirkungen von ICS. Bei Positivantworten jeweils Mehrfachantworten möglich; ICS: Inhalative Kortikosteroide, k.A.: keine Angabe



► **Abb. 6** Parameter zur Erfassung des Therapieerfolgs. CAT: COPD Assessment Test

von persistierenden COPD-Symptomen unter bestehender Dauertherapie auf eine Dreifachtherapie eskaliert wird als bei Hausärzten. Daten einer Versorgungsstudie zeigen, dass trotz z.T.

schwerer Exazerbationen die inhalative Therapie im Nachgang des Ereignisses dennoch nicht ausgeschöpft wird [15]. Viele COPD-Patienten sind systemischen Kortikoid Dosen von >500 mg/Jahr mit erhöhtem Risiko für Langzeitnebenwirkungen exponiert [40,41]. Aktuelle Studien liefern Hinweise, dass eine verzögerte Eskalation auf eine inhalative Dreifachtherapie nach mittelschwerer bis schwerer Exazerbation das Risiko für erneute Exazerbationen und Hospitalisierungen erhöht [42, 43]. Auch die kumulative OCS-Exposition (Dauer- und Stoßtherapie) kann durch eine zeitige Umstellung auf Dreifachtherapie nach Exazerbationen reduziert werden [44]. Es ist unklar, ob die umfangreichen dokumentierten Versorgungsdiskrepanzen nicht zumindest teilweise auf einer fälschlich zu hoch angesetzten Exazerbationsschwelle für eine Therapieeskalation beruhen. Hier könnten einfache, evidenzbasierte Eskalationsalgorithmen gerade in der Hausarztpraxis Abhilfe schaffen.

Die Zulassung inhalativer Dreifachtherapien erstreckt sich für alle verfügbaren Präparate auch auf Patienten, die unter bestehender dualer Therapie weiterhin symptomatisch unkontrolliert sind. Die Indikation ist somit breiter als die Leitlinienempfehlung, die eine Dreifachtherapie nur für Patienten mit Exazerbationen empfiehlt. Die Daten der ELETHON-Befragung zeigen, dass in der haus- und fachärztlichen Praxis zulassungskonform auch aufgrund der Symptombelastung auf eine Dreifachtherapie eskaliert wird. Tatsächlich ist das Fehlen der Dreifachtherapie als Option zur symptomatischen COPD-Behandlung in z.B.

GOLD oder der NVL zu kritisieren, da sowohl in kontrollierten Zulassungsstudien [9–12] als auch „Real-World“-Kohorten [45, 46] konsistent symptomatische Verbesserungen unter Dreifachtherapie gegenüber dualen Therapien belegt wurden. Wie die Exazerbationen wird auch der Symptomstatus bei Haus- und Fachärzten zumeist unstrukturiert erfasst, während validierte Fragebögen wie der CAT-Score selten verwendet werden. Dies erstaunt insofern, als der Nachweis persistierender Symptome mit einem anerkannten Instrument (CAT) eigentlich zur Dokumentationssicherheit im Praxisalltag beitragen sollte. Andererseits zeigen Untersuchungen, dass die subjektive Einschätzung des COPD-Schweregrads durch den Behandler auch ohne Kenntnis des CAT-Scores erstaunlich gut mit dem objektiven Befund korrelieren kann [47, 48]. Zudem existieren nach unserem Wissensstand keine Studien, die belegen, dass eine Therapiesteuerung nach CAT-Score bei COPD einer unsystematischen, subjektiven Symptomabfrage überlegen ist [49].

Die Bestimmung von Eosinophilen als COPD-Biomarker spielte bei den befragten Ärzten eine relativ geringe Rolle. Die meisten Haus- und Fachärzte gaben an, Bluteosinophile nur bei weniger als 25% der COPD-Patienten zu bestimmen. Diese Daten decken sich mit neueren Ergebnissen z.B. aus der ELLITHE-Studie, wo vor Einstellung auf eine inhalative Dreifachtherapie insgesamt nur bei etwa 15% der Patienten ein Differenzialblutbild vorlag [45]. Wenn die Eosinophilenzahl vorlag, nutzten sowohl Haus- als auch Fachärzte den Parameter zumindest dahingehend als Entscheidungshilfe, dass nur sehr wenige Ärzte bei Eosinophilen $< 100/\mu\text{L}$ eine Dreifachtherapie initiierten. Die Gründe für die vergleichsweise seltene Nutzung dieses einfachen, kostengünstigen Biomarkers sind unklar, dürften aber gerade in der Hausarztpraxis in der zusätzlichen Logistik liegen (ggf. Notwendigkeit eines Zusatztermins zur Blutentnahme, Ergebnisbesprechung). Auch sind die Möglichkeiten der Therapieeskalation bei niedrigen Eosinophilenzahlen begrenzt (orale PDE4-Hemmung), sodass viele Hausärzte ggf. eine empirische Dreifachtherapie ohne Biomarkerbestimmung anderen Optionen vorziehen. Grundsätzlich ist aufgrund der prospektiven Bedeutung eine häufigere Eosinophilenbestimmung bei COPD-Patienten wünschenswert. Es ist zu erwarten, dass durch die mögliche Einführung neuer Biologika der Eosinophilenbestimmung eine noch größere Rolle zukommen wird [50]. Hier könnten einfache Point-of-Care-Tests in der Praxis in Zukunft hilfreich sein.

Bei der Auswahl einer spezifischen Dreifachtherapie werden von den weitaus meisten befragten Ärzten fixe Kombinationen bevorzugt, hierbei wurde zudem die Bedeutung des Inhalationsdevices bzw. Vorteile der Verfügbarkeit des gleichen Devices für unterschiedliche Therapiestufen (Monotherapie, duale Therapie) betont. Tatsächlich zeigt eine Real-World-Studie, dass die Verwendung fixer Dreifachkombinationen klinisch bessere Resultate erzielt als offene Kombinationen mit unterschiedlichen Inhalationssystemen [51]. Anzahl und Bedienungsunterschiede von Inhalatoren sind in der Therapie von Atemwegserkrankungen generell mit höheren Fehlerquoten und geringerer Adhärenz assoziiert [52, 53].

Die inhalative Therapie mit ICS ist in erster Linie bei schwergradigerer COPD mit einer erhöhten Pneumonierate assoziiert, wobei hier keine eindeutigen substanzspezifischen Unterschiede evident sind („Klasseneffekt“) [3]. Darüber hinaus können ICS insbesondere in höherer Dosis auch systemische Nebenwirkungen haben [20]. Eine adrenale Suppression bspw. kann bei Menschen mit Asthma unter Verwendung zugelassener Höchstdosen ausgewählter ICS beobachtet werden [54]. Bei den für ELETHON befragten Haus- wie Fachärzten wurden dem Wirkstoff Fluticasonfuroat seltener systemische Effekte zugeschrieben. Ob und in welchem Ausmaß dies für die Auswahl bzw. Präferenz einer spezifischen Dreifachtherapie eine Rolle spielte, wurde jedoch nicht erfasst.

In Einklang mit der primären Indikation für die inhalative Dreifachtherapie überprüfte der Großteil der Haus- und Fachärzte die Wirkung der Behandlung anhand der Exazerbationshäufigkeit nach Eskalation, gefolgt von COPD-Symptomen und allgemeiner Lebensqualität. Auch in der Therapiekontrolle spielte der validierte CAT-Fragebogen in beiden Arztgruppen nur eine untergeordnete Rolle. Allerdings schrieben die Ärzte auch der Lungenfunktion (nicht aber „Überblähung“, fachärztlicherseits) und der Reduktion von Bedarfsmedikation einen großen Stellenwert in der Verlaufskontrolle zu. Positive Effekte auf klassische Lungenfunktionsparameter wie FEV_1 sind sowohl in Zulassungs- [55] als auch Real-World-Studien [45, 46] konsistent belegt. Die Betonung des letztgenannten Punktes in der ELETHON-Befragung mag jedoch überraschen, da die Reduktion von Bedarfsmedikation bislang bei Asthma, nicht jedoch COPD ein wichtiges Therapieziel in Leitlinien darstellt [56]. Erst neuere Analysen weisen darauf hin, dass dieser Parameter auch bei COPD ein geeignetes Surrogat für relevante Therapieeffekte sein könnte [57].

Die Versorgungsstudie ELETHON weist einige relevante Limitationen auf, die für die Interpretation der Daten und daraus abgeleiteten Schlussfolgerungen relevant sein dürften. Die Auswahl der befragten Ärzte erfolgte unabhängig vom Ordnungsverhalten, insbesondere hinsichtlich der Inhalativa, jedoch nicht zufällig, und demnach stellt die Population keinen repräsentativen Querschnitt dar. Das Risiko eines Selektionsbias ist nicht auszuschließen, da die Kontaktaufnahme zu angefragten Arztpraxen über Außendienstmitarbeiter des Sponsors erfolgte. Auf der anderen Seite konnte auf diesem Weg unkompliziert und flächendeckend eine große Zahl von Arztpraxen für die Studie rekrutiert werden. Da der überwiegende Teil der Befragung sich jedoch auf allgemeine Prinzipien der COPD-Therapie fokussierte und keinen Produktbezug hatte, dürfte ein etwaiger Einfluss auf die Antworten minimal einzuschätzen sein. Vor dem Hintergrund der in dieser Befragung aufgezeigten Versorgungsdiskrepanzen soll auch auf das Problem einer möglichen Überversorgung im Praxisalltag hingewiesen werden [58]. Eine Quantifizierung (und damit Gegenüberstellung) möglicher Überversorgung lag jedoch außerhalb der Zielsetzung dieser Befragung.

Fazit und Schlussfolgerung

Die ELETHON-Arztbefragung zeigt Diskrepanzen zwischen ärztlichen Einstellungen und Vorgehensweisen im Praxisalltag des COPD-Managements auf. Wenngleich das Konzept der Sekundärprävention beim Großteil der befragten Haus- und Fachärzte als wichtig angesehen wird, erfolgen relevante Maßnahmen dennoch z. T. erst spät im Krankheitsverlauf (Eskalation der inhalativen Therapie nach mehreren Exazerbationen unter bestehender Medikation) oder zeigen Mängel in der Umsetzung (Stellenwert von Impfungen versus aktuelle Impfquoten). Obwohl der Exazerbation und Symptomatik eine zentrale Bedeutung zukommt, erfolgt deren Erfassung unsystematisch und mehrheitlich ohne Verwendung strukturierter Fragebögen wie MEP oder CAT. Bei Hausärzten spielen zudem evidenzbasierte Maßnahmen zu Erhalt/Steigerung der körperlichen Aktivität eine geringere Rolle. Biomarker als Therapieentscheidungshilfe, wie Bluteosinophile, haben in deutlichem Kontrast zu Leitlinienempfehlungen nur einen untergeordneten Stellenwert. Die Initiierung von Dreifachtherapien erfolgt bei Haus- und Fachärzten zulassungskonform bei Therapieversagen (Exazerbationen und/oder Symptome) unter zumeist dualer Vortherapie. Dabei werden Festkombinationen bevorzugt. Bei der Auswahl spielt das Inhalationssystem ebenso eine wichtige Rolle wie Einstellungen zu pharmakologischen Eigenschaften z. B. der ICS-Komponente. Als zusätzlicher Parameter für die Bewertung der Therapiekontrolle wurde neben Exazerbationen, Symptomatik und Lebensqualität häufig auch die Lungenfunktion genannt, die in Leitlinien diesbezüglich nur eine untergeordnete Rolle spielt. Die ELETHON-Befragung liefert daher insgesamt wichtige Daten zur Erkennung von versteckten Potenzialen im Versorgungsalltag der COPD bei Haus- und Fachärzten. Diese können gezielt adressiert und umgesetzt werden, um die Behandlungsqualität von COPD-Patienten in Deutschland weiter zu verbessern.

Fördermittel

BERLIN-CHEMIE

Interessenkonflikt

Referentenhonorare und ggf. Reisekosten (persönlich oder Institution): AstraZeneca, Berlin Chemie, Chiesi, Clario, GSK, Hormosan, MSD, Novartis, Orion Pharma, Pohl Boskamp, Forum Institut. Vergütung wissenschaftlicher Beratung (persönlich oder Institution): AstraZeneca, Berlin Chemie, Chiesi, Clario, GSK, MSD, Novartis, Orion Pharma, Pohl Boskamp, Sanofi, Sterna. Vergütung für die Durchführung klinischer Studien (Institution): AstraZeneca, Chiesi, GSK, Novartis, Pearl Therapeutics, Sterna GmbH.

Literatur

- [1] Ritchie AJ, Wedzicha JA. Definition, Causes, Pathogenesis, and Consequences of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. *Clin Chest Med* 2020; 41: 421–438 doi:10.1016/j.ccm.2020.06.007
- [2] Halpin DM. Preventing chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Respir Med* 2009; 3: 449–452 doi:10.1586/ers.09.40
- [3] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2024 Report. Zugriff am 12. April 2024: <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>
- [4] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie COPD – Teilpublikation der Langfassung, 2. Auflage, Version 1. 2021. <https://www.leitlinien.de/themen/copd> doi:10.6101/AZQ/000477
- [5] Singh D, Agusti A, Anzueto A et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J* 2019; 53: 1–12 doi:10.1183/13993003.00164-2019
- [6] European Medicines Agency. EMA/697484/2018 – Elebrato Ellipta. Zugriff am 12. April 2024: https://www.ema.europa.eu/de/documents/overview/elebrato-ellipta-epar-medicine-overview_de.pdf
- [7] European Medicines Agency. EMA/229136/2019 – Trimbow. Zugriff am 12. April 2024: https://www.ema.europa.eu/de/documents/overview/trimbow-epar-medicine-overview_de.pdf
- [8] European Medicines Agency. EMA/561272/2020 – Trixeo Aerosphere. Zugriff am 12. April 2024: https://www.ema.europa.eu/de/documents/overview/trixeo-aerosphere-epar-medicine-overview_de.pdf
- [9] Lipson DA, Barnacle H, Birk R et al. FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 438–446 doi:10.1164/rccm.201703-0449OC
- [10] Lipson DA, Barnhart F, Brealey N et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med* 2018; 378: 1671–1680 doi:10.1056/NEJMoa1713901
- [11] Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *N Engl J Med* 2020; 383: 35–48 doi:10.1056/NEJMoa1916046
- [12] Papi A, Vestbo J, Fabbri L et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 391: 1076–1084 doi:10.1016/S0140-6736(18)30206-X
- [13] Celli BR, Anderson JA, Cowans NJ et al. Pharmacotherapy and Lung Function Decline in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Systematic Review. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 203: 689–698 doi:10.1164/rccm.202005-1854OC
- [14] Singh D, Litewka D, Páramo R et al. Delaying Disease Progression In COPD with Early Initiation of Dual Bronchodilator or Triple Inhaled Pharmacotherapy (DEPICT): A Predictive Modelling Approach. *Adv Ther* 2023; 40: 4282–4297 doi:10.1007/s12325-023-02583-1
- [15] Bogart M, Germain G, Laliberté F et al. Real-World Treatment Patterns and Switching Following Moderate/Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation in Patients with Commercial or Medicare Insurance in the United States. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2023; 18: 1575–1586 doi:10.2147/copd.S398816
- [16] Mannino D, Bogart M, Germain G et al. Benefit of Prompt versus Delayed Use of Single-Inhaler Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol (FF/UMEC/VI) Following a COPD Exacerbation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2022; 17: 491–504 doi:10.2147/copd.s337668
- [17] Hillas G, Perlikos F, Tzanakis N. Acute exacerbation of COPD: is it the “stroke of the lungs”? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11: 1579–1586 doi:10.2147/COPD.S106160

- [18] Del Pinto R, Giua C, Keber E et al. Impact of 2021 ESC Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention on Hypertensive Patients Risk: Secondary Analysis of Save Your Heart Study. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2023; 30: 167–173 doi:10.1007/s40292-023-00568-3
- [19] Davies MJ, Aroda VR, Collins BS et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2022; 65: 1925–1966 doi:10.1007/s00125-022-05787-2
- [20] Lu C, Mao X. Risk of adverse reactions associated with inhaled corticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2024; 103: e36609 doi:10.1097/md.00000000000036609
- [21] Yawn BP, Wollan PC. Knowledge and attitudes of family physicians coming to COPD continuing medical education. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008; 3: 311–317 doi:10.2147/copd.s2486
- [22] Lugtenberg M, Burgers JS, Besters CF et al. Perceived barriers to guideline adherence: a survey among general practitioners. *BMC Fam Pract* 2011; 12: 98 doi:10.1186/1471-2296-12-98
- [23] Cabana MD, Rand CS, Powe NR et al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA* 1999; 282: 1458–1465 doi:10.1001/jama.282.15.1458
- [24] Akmatov M, Holstiege J, Steffen A, ZfdkViD et al. Inanspruchnahme von Influenzaimpfungen bei chronisch kranken Personen im vertragsärztlichen Sektor – Auswertung der Abrechnungsdaten für den Zeitraum 2009 bis 2018. In: *Versorgungsatlas-Bericht Nr 20/03*. Berlin: 2020: doi:10.20364/VA-20.03
- [25] Mihm S, Schelling J, Wölle R et al. Pneumococcal Vaccination Coverage Rates (VCRs) Among Persons with Vaccine-Relevant Underlying Conditions and Persons Aged 60 Years and Older – An Analysis of Secondary Data from the Statutory Health Insurance (SHI) System. *Dtsch Med Wochenschr* 2024; 149: e1–e10 doi:10.1055/a-2178-8306
- [26] Ishigami J, Jaar BG, Charleston JB et al. Factors Associated With Non-vaccination for Influenza Among Patients With CKD: Findings From the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis* 2024; 83: 196–207.e191 doi:10.1053/j.ajkd.2023.06.007
- [27] Yawn BP, Merrill DD, Martinez S et al. Knowledge and Attitudes Concerning Herpes Zoster among People with COPD: An Interventional Survey Study. *Vaccines* 2022; 10: 420 doi:10.3390/vaccines10030420
- [28] Keating A, Lee A, Holland AE. What prevents people with chronic obstructive pulmonary disease from attending pulmonary rehabilitation? A systematic review. *Chron Respir Dis* 2011; 8: 89–99 doi:10.1177/1479972310393756
- [29] Bjoernshave B, Korsgaard J, Jensen C et al. Participation in pulmonary rehabilitation in routine clinical practice. *Clin Respir J* 2011; 5: 235–244 doi:10.1111/j.1752-699X.2011.00237.x
- [30] Burge AT, Cox NS, Abramson MJ et al. Interventions for promoting physical activity in people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 4: Cd012626 doi:10.1002/14651858.CD012626.pub2
- [31] Matsunaga K, Oishi K, Miravittles M et al. Time To Revise COPD Treatment Algorithm. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019; 14: 2229–2234 doi:10.2147/copd.s219051
- [32] Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1128–1138 doi:10.1056/NEJMoa0909883
- [33] Celli BR, Fabbri LM, Aaron SD et al. An Updated Definition and Severity Classification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: The Rome Proposal. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 204: 1251–1258 doi:10.1164/rccm.202108-1819PP
- [34] Jones PW, Lamarca R, Chuecos F et al. Characterisation and impact of reported and unreported exacerbations: results from ATTAIN. *Eur Respir J* 2014; 44: 1156–1165 doi:10.1183/09031936.00038814
- [35] Langsetmo L, Platt RW, Ernst P et al. Underreporting exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in a longitudinal cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 396–401 doi:10.1164/rccm.200708-1290OC
- [36] Waljee AK, Rogers MA, Lin P 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 doi:10.1136/bmj.j1415
- [37] Yao TC, Huang YW, Chang SM et al. Association Between Oral Corticosteroid Bursts and Severe Adverse Events: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med* 2020; 173: 325–330 doi:10.7326/m20-0432
- [38] Hering T, Krinner A, Bulenda D. Validation study of MEP questionnaire for simplified detection of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Pneumologie* 2022; 76: 671–678 doi:10.1055/a-1925-7281
- [39] Braido F, Baiardini I, Stagi E et al. Unsatisfactory asthma control: astonishing evidence from general practitioners and respiratory medicine specialists. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20: 9–12
- [40] Tse G, Emmanuel B, Ariti C et al. A Long-Term Study of Adverse Outcomes Associated With Oral Corticosteroid Use in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2023; 18: 2565–2580 doi:10.2147/copd.S43326
- [41] Bazell C, Pollack M, Comellas AP et al. A 4-Year Retrospective Claims Analysis of Oral Corticosteroid Use and Health Conditions in Newly Diagnosed Medicare FFS Patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2022; 17: 2635–2652 doi:10.2147/copd.S373590
- [42] Strange C, Tkacz J, Schinkel J et al. Exacerbations and Real-World Outcomes After Single-Inhaler Triple Therapy of Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol Fumarate, Among Patients with COPD: Results from the EROS (US) Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2023; 18: 2245–2256 doi:10.2147/copd.S432963
- [43] Ismaila AS, Rothnie KJ, Wood RP et al. Benefit of prompt initiation of single-inhaler fluticasone furoate, umecclidinium, and vilanterol (FF/UMEC/VI) in patients with COPD in England following an exacerbation: a retrospective cohort study. *Respir Res* 2023; 24: 229 doi:10.1186/s12931-023-02523-1
- [44] Bogart M, Abbott CB, Bangalore M et al. Changes in Oral Corticosteroid Utilization in Patients with COPD Following Initiation of FF/UMEC/VI. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2023; 18: 2367–2379 doi:10.2147/copd.S419272
- [45] Beeh KM, Scheithe K, Schmutzler H et al. Real-World Effectiveness of Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol Once-Daily Single-Inhaler Triple Therapy for Symptomatic COPD: The ELLITHE Non-Interventional Trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2024; 19: 205–216 doi:10.2147/copd.S427770
- [46] Gessner C, Trinkmann F, Bahari Javan S et al. Effectiveness of Extrafine Single Inhaler Triple Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in Germany – The TriOptimize Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2022; 17: 3019–3031 doi:10.2147/copd.s382405
- [47] Jones PW, Brusselle G, Dal Negro RW et al. Patient-centred assessment of COPD in primary care: experience from a cross-sectional study of health-related quality of life in Europe. *Prim Care Respir J* 2012; 21: 329–336 doi:10.4104/pcrj.2012.00065
- [48] Gruffydd-Jones K, Marsden HC, Holmes S et al. Utility of COPD Assessment Test (CAT) in primary care consultations: a randomised controlled trial. *Prim Care Respir J* 2013; 22: 37–43 doi:10.4104/pcrj.2013.00001
- [49] Jones PW, Tabberer M, Chen WH. Creating scenarios of the impact of COPD and their relationship to COPD Assessment Test (CAT) scores. *BMC Pulm Med* 2011; 11: 42 doi:10.1186/1471-2466-11-42

- [50] European Medicines Agency. Dupixent – Summary of opinion EMA/CHMP/146624/2024 2024. Zugriff am 20. Juni 2024: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-dupixent_en.pdf
- [51] Halpin DMG, Worsley S, Ismaila AS et al. INTREPID: single- versus multiple-inhaler triple therapy for COPD in usual clinical practice. *ERJ Open Res* 2021; 7: 00950-2020 doi:10.1183/23120541.00950-2020
- [52] Zhang S, King D, Rosen VM et al. Impact of Single Combination Inhaler versus Multiple Inhalers to Deliver the Same Medications for Patients with Asthma or COPD: A Systematic Literature Review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020; 15: 417–438 doi:10.2147/copd.S234823
- [53] Mäkelä MJ, Backer V, Hedegaard M et al. Adherence to inhaled therapies, health outcomes and costs in patients with asthma and COPD. *Respir Med* 2013; 107: 1481–1490 doi:10.1016/j.rmed.2013.04.005
- [54] Daley-Yates P, Brealey N, Thomas S et al. Therapeutic index of inhaled corticosteroids in asthma: A dose-response comparison on airway hyperresponsiveness and adrenal axis suppression. *Br J Clin Pharmacol* 2021; 87: 483–493 doi:10.1111/bcp.14406
- [55] Zayed Y, Barbarawi M, Kheiri B et al. Triple versus dual inhaler therapy in moderate-to-severe COPD: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Respir J* 2019; 13: 413–428 doi:10.1111/crj.13026
- [56] Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Report 2023. Zugriff am 12. April 2024: <https://ginasthma.org/2023-gina-main-report/>
- [57] Puneekar YS, Sharma S, Pahwa A et al. Rescue medication use as a patient-reported outcome in COPD: a systematic review and regression analysis. *Respir Res* 2017; 18: 86 doi:10.1186/s12931-017-0566-1
- [58] Chalmers JD, Tebbboth A, Gayle A et al. Determinants of initial inhaled corticosteroid use in patients with GOLD A/B COPD: a retrospective study of UK general practice. *NPJ Prim Care Respir Med* 2017; 27: 43 doi:10.1038/s41533-017-0040-z