



UPLIFT



UPLIFT[®]



Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium



UPLIFT

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

OCTOBER 9, 2008

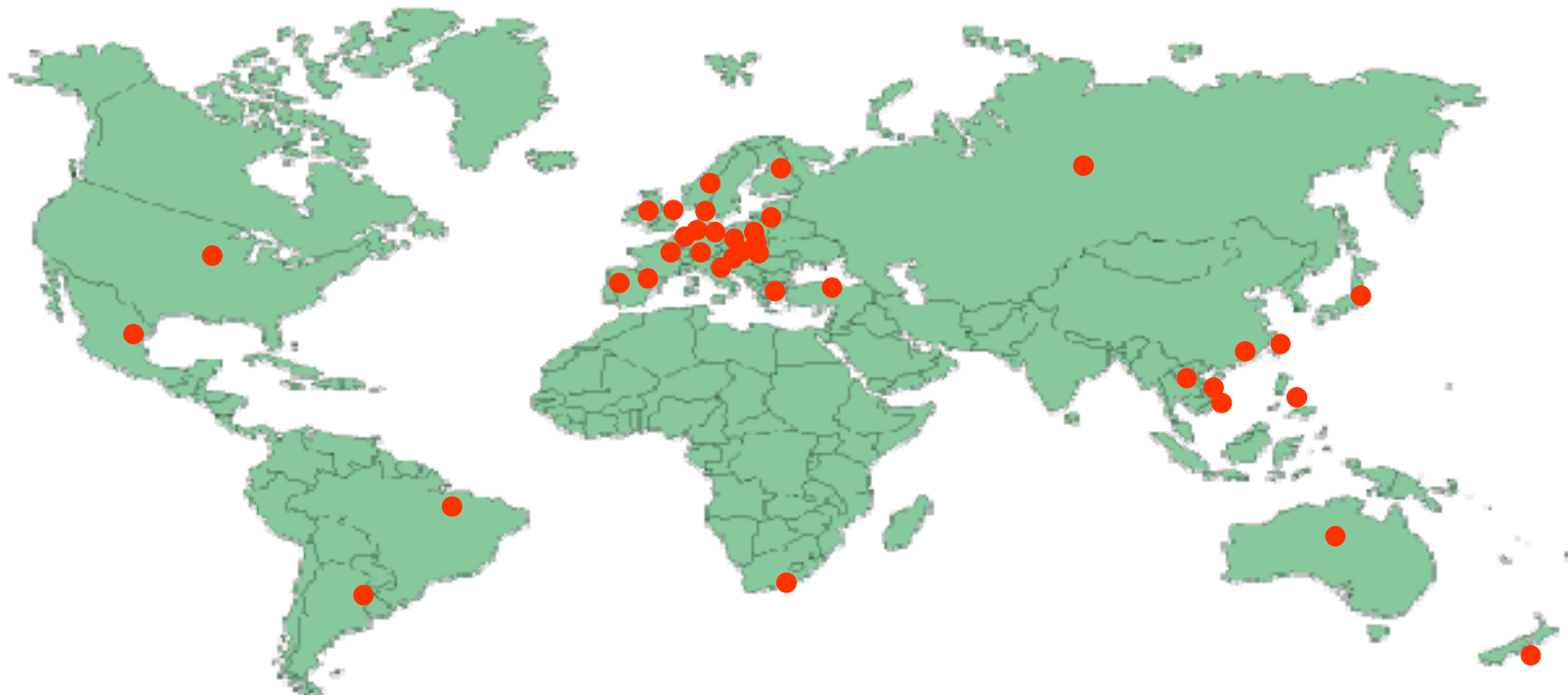
VOL. 359 NO. 15

A 4-Year Trial of Tiotropium in Chronic Obstructive
Pulmonary Disease

Donald P. Tashkin, M.D., Bartolome Celli, M.D., Stephen Senn, Ph.D., Deborah Burkhart, B.S.N., Steven Kesten, M.D.,
Shailendra Menjoge, Ph.D., and Marc Decramer, M.D., Ph.D., for the UPLIFT Study Investigators*

490 Studienzentren weltweit 6 Zentren in der Schweiz

UPLIFT



UPLIFT

Understanding the Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium

Endpunkte der U P L I F T Studie



Primäre Endpunkte

- Jährlicher Abfall der Lungenfunktion (prä- und postbronchodilatatorisches FEV₁)

Sekundäre Endpunkte

- Mortalität
- COPD Exazerbationen
- Hospitalizationen wegen Exazerbationen
- Lungenfunktion (FEV₁, FVC und SVC zu allen Zeitpunkten)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (St. George's Respiratory Questionnaire)



UPLIFT

Demografie

Patienten-Demografie zu Studienbeginn



UPLIFT

Charakteristika	Tiotropium (n = 2986)	Kontrollgruppe (n = 3006)
Männer (%)	75.4	73.9
Alter (Jahre)*	64.5 ± 8.4	64.5 ± 8.5
Body Mass Index*	26.0 ± 5.1	25.9 ± 5.1
Raucher-Status		
Aktuelle Raucher (%)	29.3	29.9
Pack-years*	49.0 ± 28.0	48.4 ± 27.9
Dauer der COPD (Jahre)*	9.9 ± 7.6	9.7 ± 7.4
GOLD Stadium (II / III / IV) (%)	46 / 44 / 8	45 / 44 / 9
SGRQ Gesamtscore (Einheiten)*	45.7 ± 17.0	46.0 ± 17.2

*Mittelwert±Standardabweichung

Spirometrie zu Studienbeginn

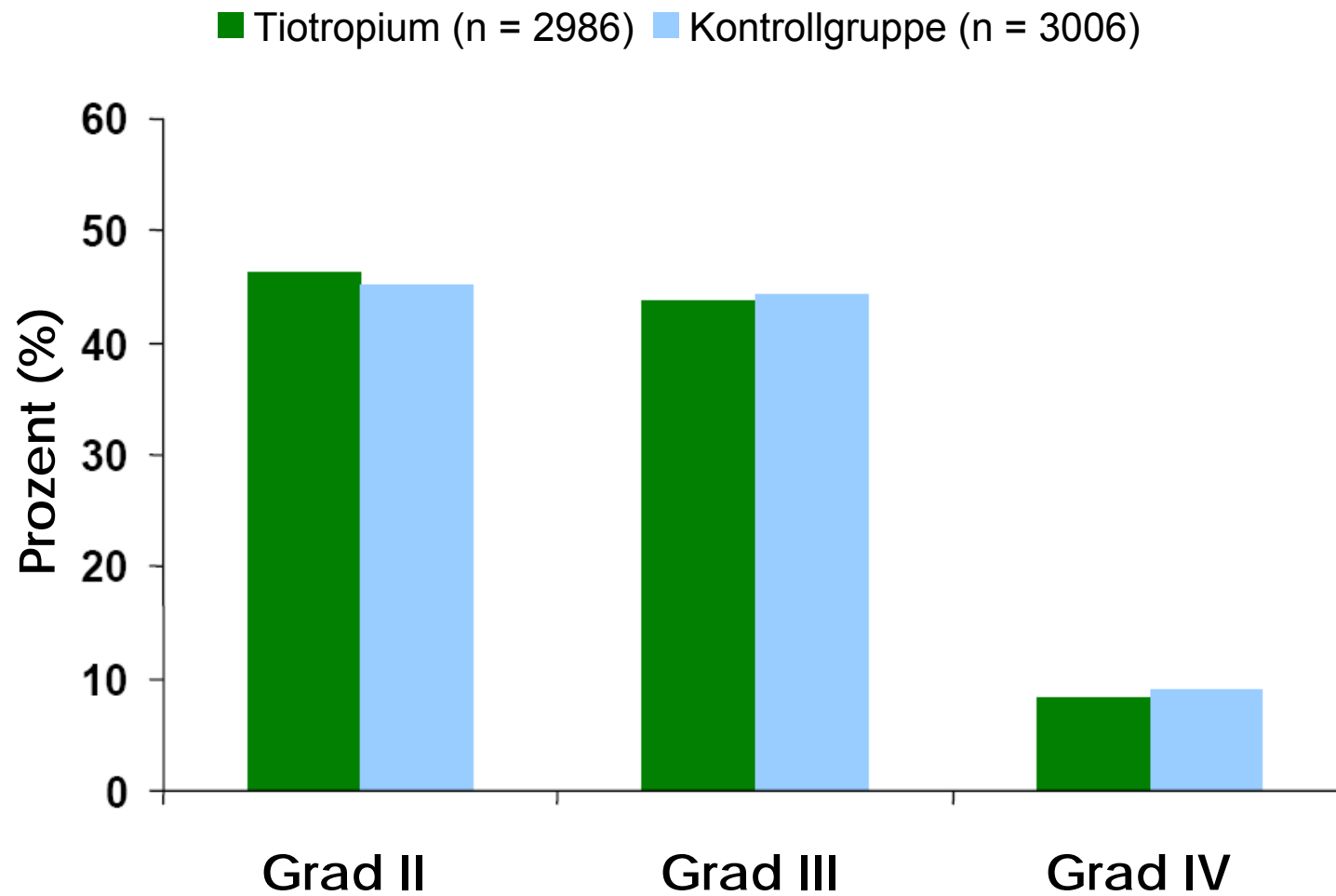
UPLIFT

	Präbronchodilatatorisch		Postbronchodilatatorisch	
	Tiotropium (n = 2986)	Kontrolle (n = 3006)	Tiotropium (n = 2986)	Kontrolle (n = 3006)
FEV₁ (L)	1.10 ± 0.40	1.09 ± 0.40	1.33 ± 0.44	1.32 ± 0.44
FEV₁ (% Sollwert)	39.5 ± 12.0	39.3 ± 11.9	47.7 ± 12.7	47.4 ± 12.6
FVC (L)	2.63 ± 0.81	2.63 ± 0.83	3.09 ± 0.86	3.09 ± 0.90
FEV₁/FVC	42.4 ± 10.5	42.1 ± 10.5	43.6 ± 10.8	43.3 ± 10.7
SVC	2.80 ± 0.82	2.80 ± 0.83	3.21 ± 0.88	3.20 ± 0.90

*Mittelwert±Standardabweichung

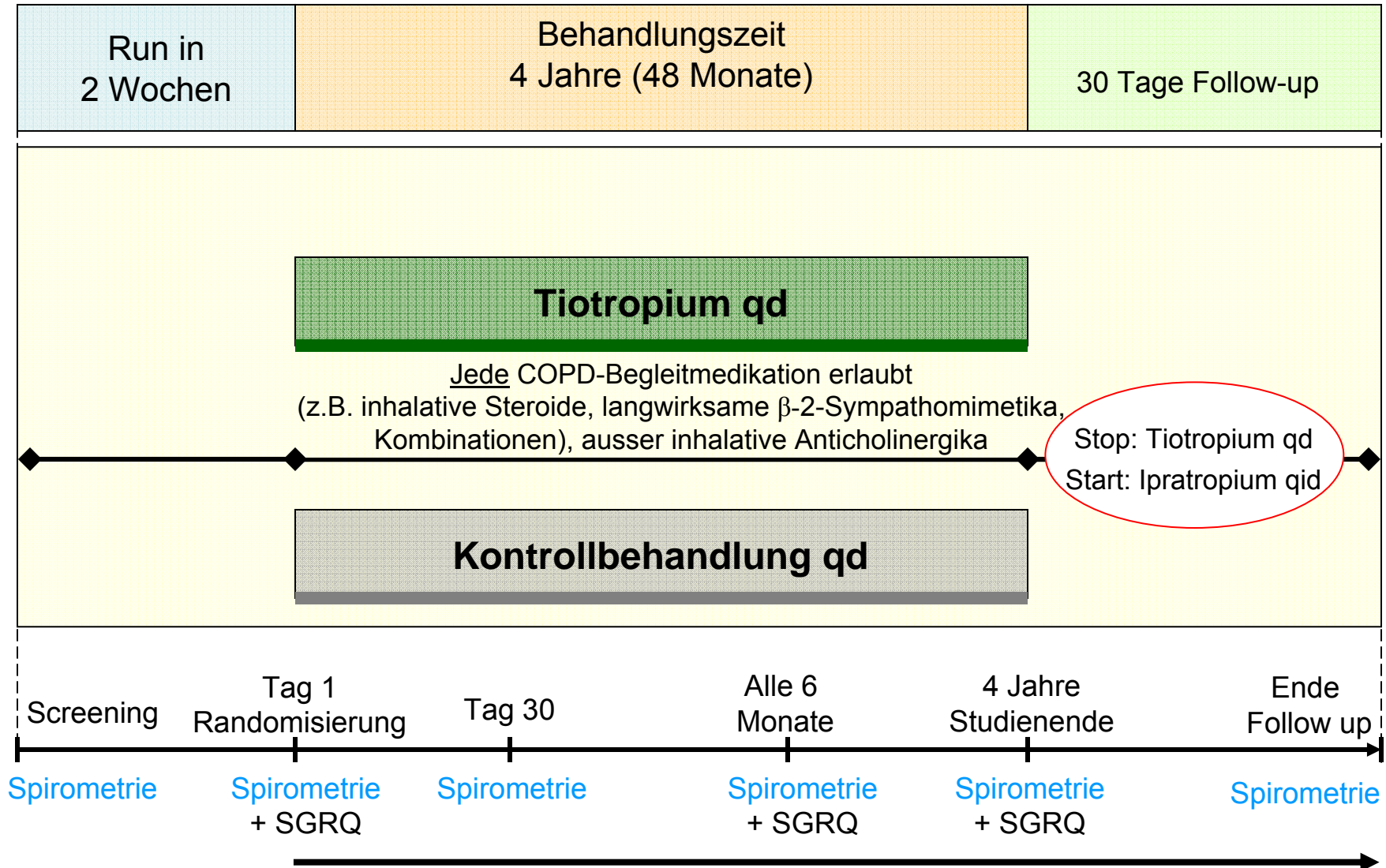
Mehrzahl in GOLD Stadien II & III

UPLIFT



Studiendesign UPLIFT

UPLIFT



Respiratorische Medikation

Studienbeginn und unter Behandlung

UPLIFT

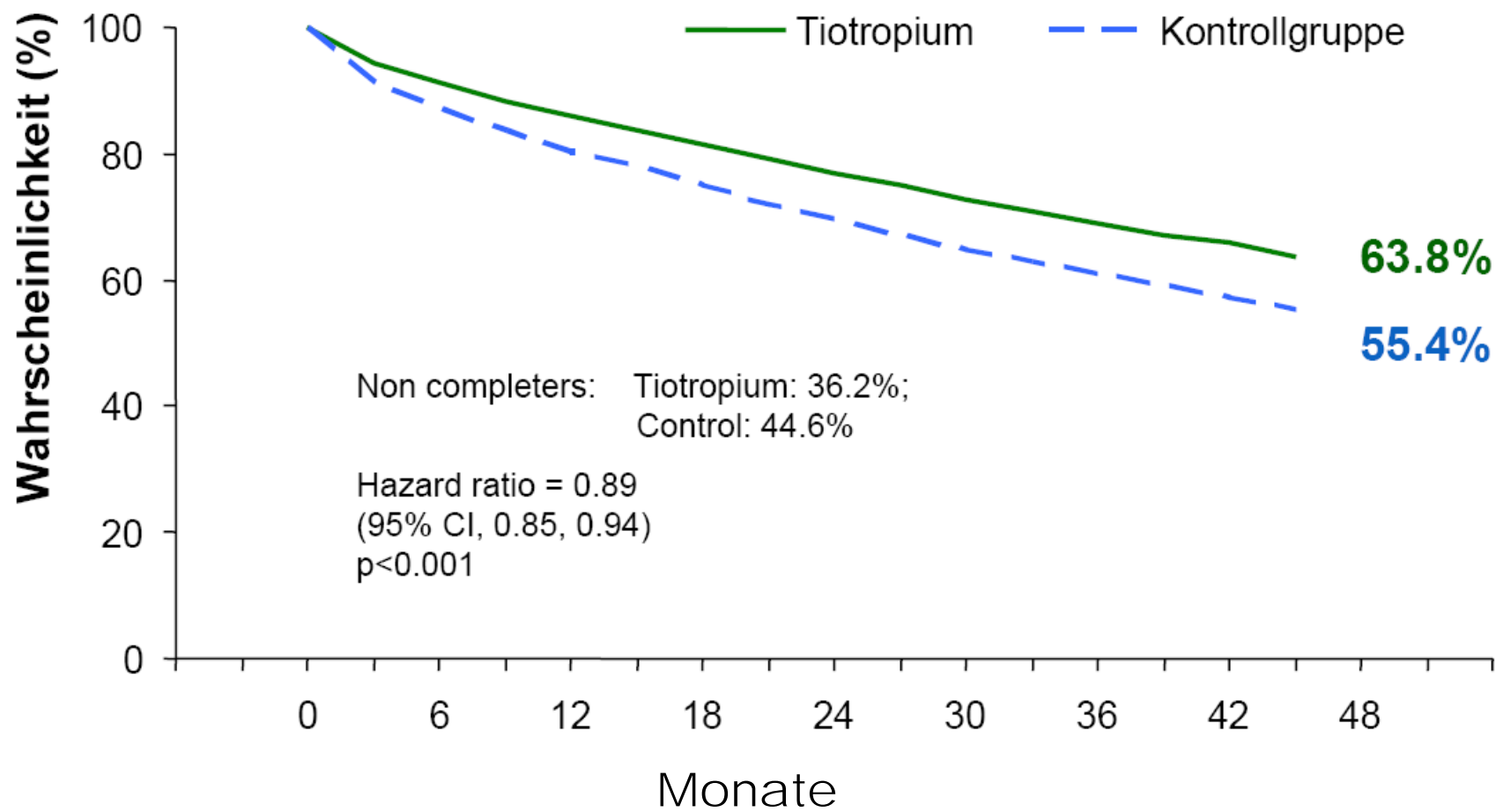
Medikation (% Patienten)	Tiotropium (n = 2986)		Kontrollgruppe (n = 3006)	
	Beginn	Während Behandlung +	Beginn	Während Behandlung +
Jede respiratorische Medikation	93.4	95.8	93.1	93.8
Kurzwirksame Anticholinergika	44.9	16.8	44.1	17.3
Kurzwirksame Betaagonisten	68.5	80.5	68.1	78.9
Langwirksame Betaagonisten*	60.1	71.7	60.1	72.1
Inhalierte Steroide*	61.6	74.0	61.9	73.9
Theophyllin	22.8	34.7	23,1	35.2
Systemische Steroide	8.4	53.2	8.3	55.0
Mukolytika	7.4	27.4	6.9	26.7
Leukotrienantagonisten	3.3	4.7	3.1	4.7
Sauerstofftherapie	2.3	12.0	1.9	12.2

+ zu jedem Zeitpunkt während Behandlung, auch Kurzanwendung bei Exazerbationen

* allein oder in Kombination

Weniger Studienabbrüche unter Tiotropium

UPLIFT



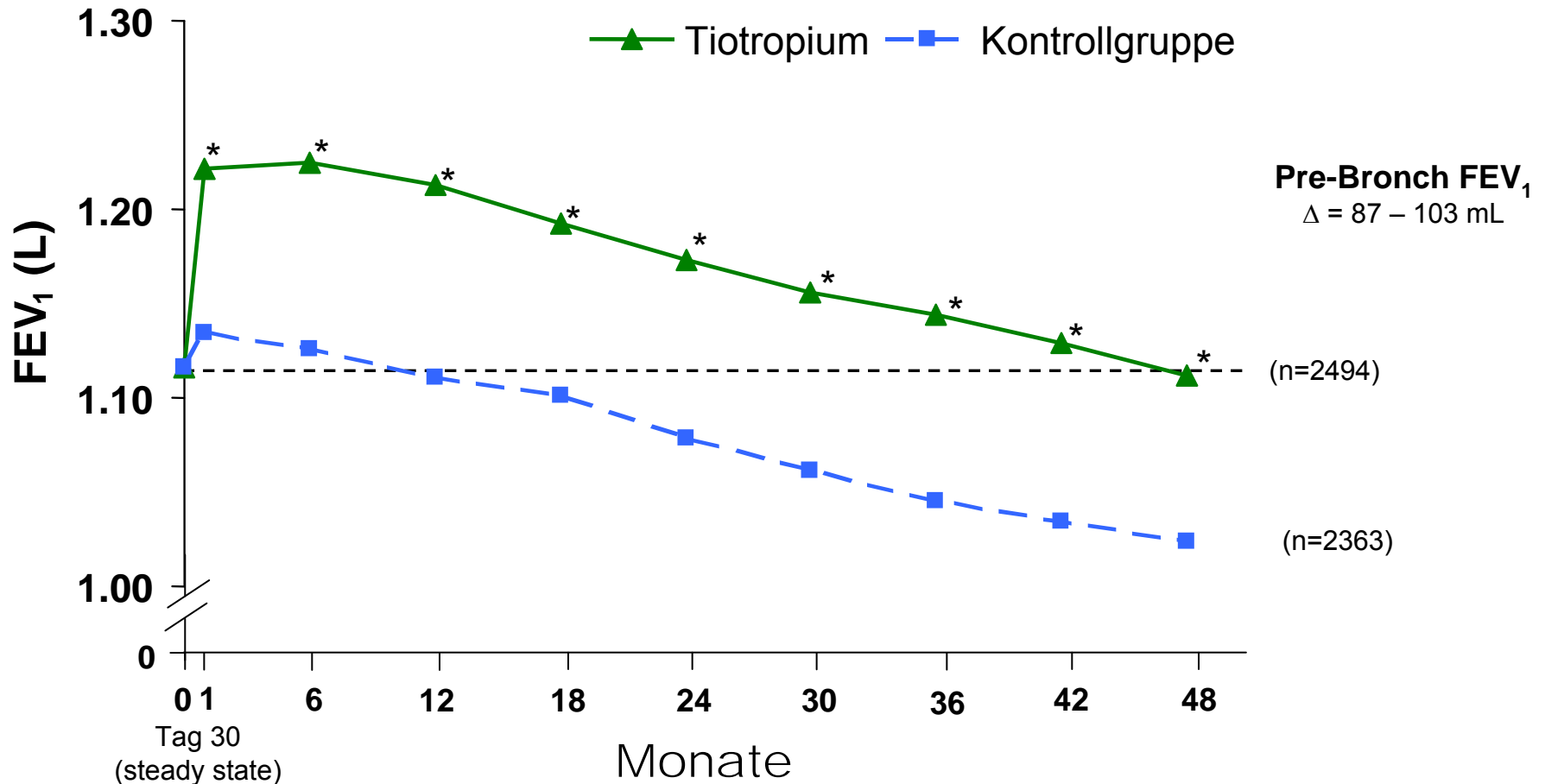


UPLIFT

Lungenfunktion

Prebronchodilatorisches FEV₁ UPLIFT

Durchschnittlicher Unterschied über die Studiendauer

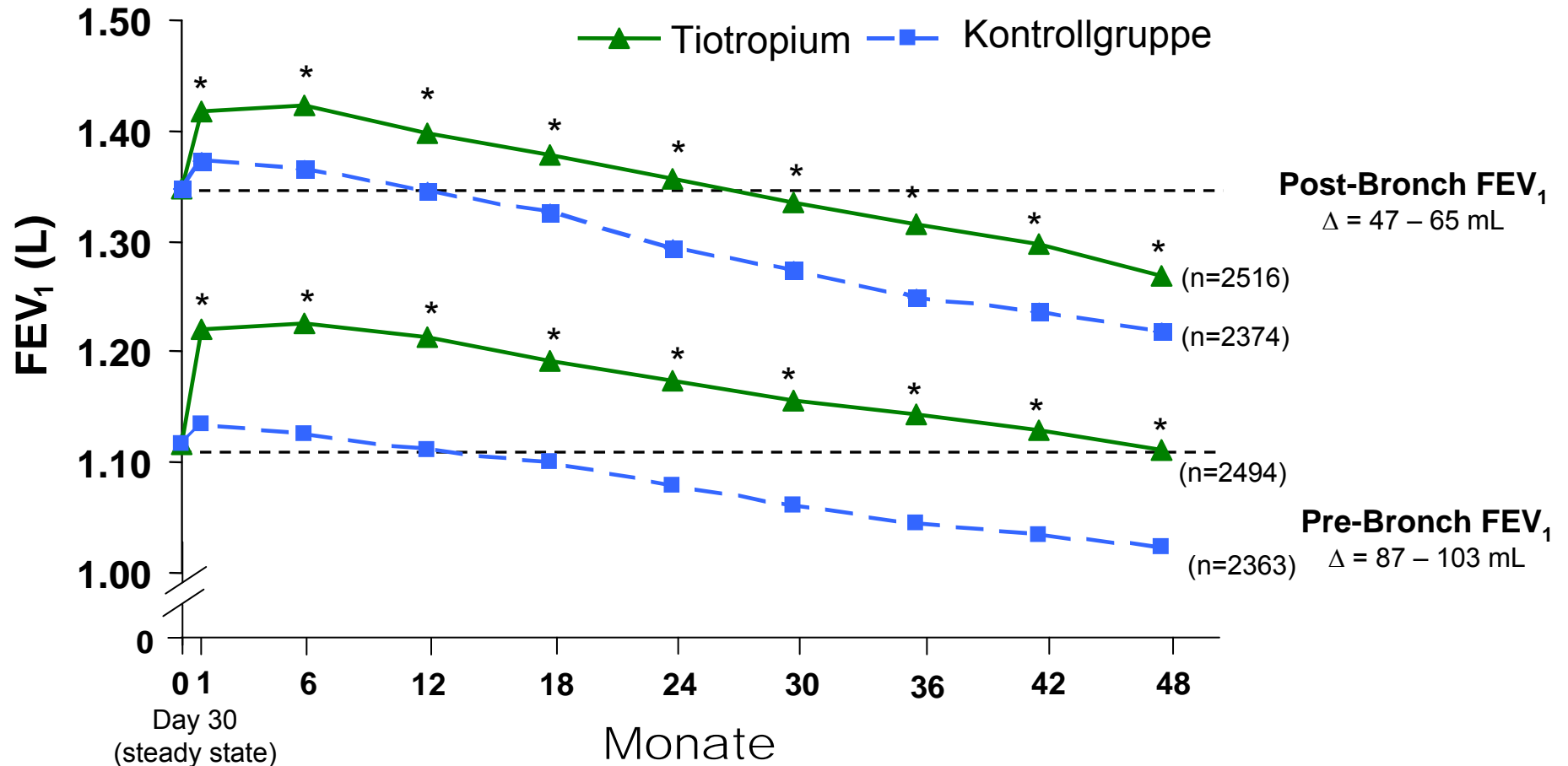


Anhaltende Verbesserung des FEV₁ über die Studiendauer

*P<0.001 vs. control. Repeated measure ANOVA was used to estimate means. Means are adjusted for baseline measurements. Baseline trough FEV₁ (observed mean) = 1.116 (trough), 1.347 (peak). Patients with ≥3 acceptable PFTs after day 30 were included in the analysis.

Pre- und Postbronchodilatatorischer FEV₁ UPLIFT

Durchschnittlicher Unterschied über die Studiendauer

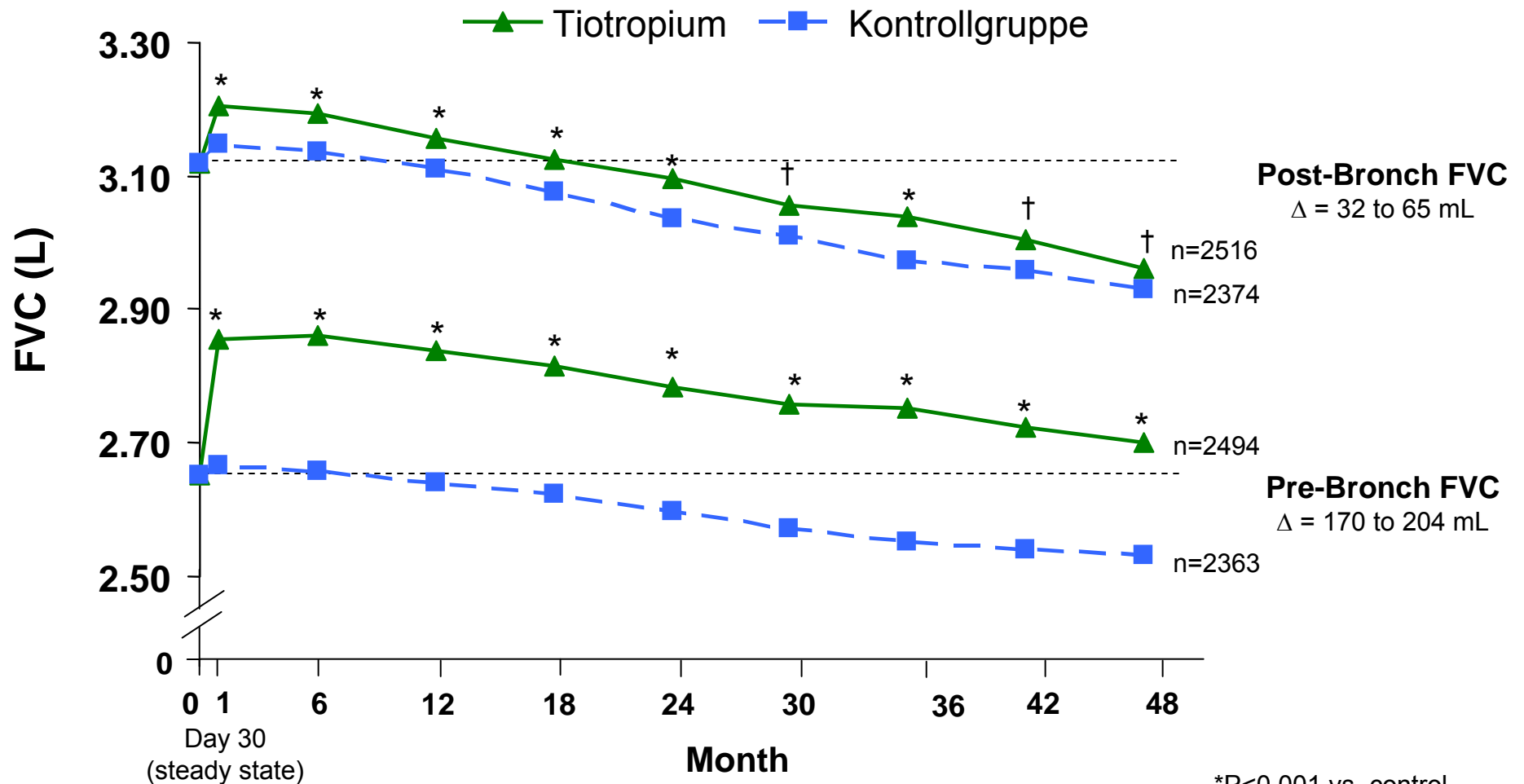


Anhaltende Verbesserung des FEV₁ über die Studiendauer

*P < 0.001 vs. control. Repeated measure ANOVA was used to estimate means. Means are adjusted for baseline measurements. Baseline trough FEV₁ (observed mean) = 1.116 (trough), 1.347 (peak). Patients with ≥ 3 acceptable PFTs after day 30 were included in the analysis.

Pre- und Postbronchodilatatorischer FVC

Durchschnittlicher Unterschied über die Studiendauer



Anhaltende Verbesserung des FVC über die Studiendauer

*P<0.001 vs. control
 †P<0.05 vs. control

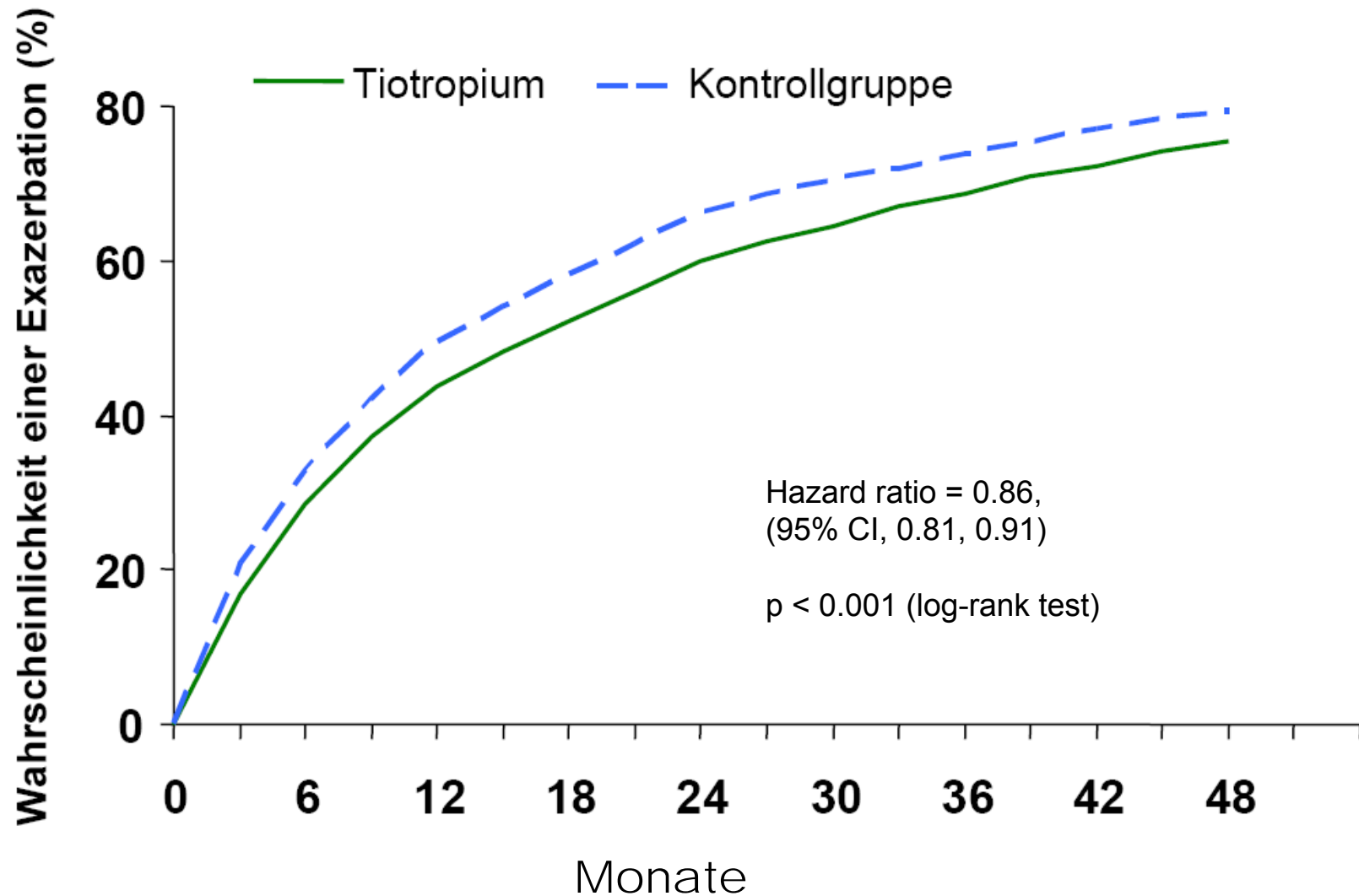


UPLIFT

Exazerbationen

Weniger Wahrscheinlichkeit, eine Exazerbation zu erleiden

UPLIFT



14% weniger Risiko für Exazerbationen



UPLIFT

	Tiotropium Mean (SE)	Kontrolle Mittelwert (SE)	Risk Ratio	95% CI	P-Wert
# Exazerbationen/ Patientenjahr	0.73 (0.02)	0.85 (0.02)	0.86	0.81, 0.91	<0.001
# Exazerbations- tage/Patientenjahr	12.1 (0.32)	13.6 (0.35)	0.89	0.83, 0.95	< 0.001

Risk Ratio >1,0



erhöhtes Risiko

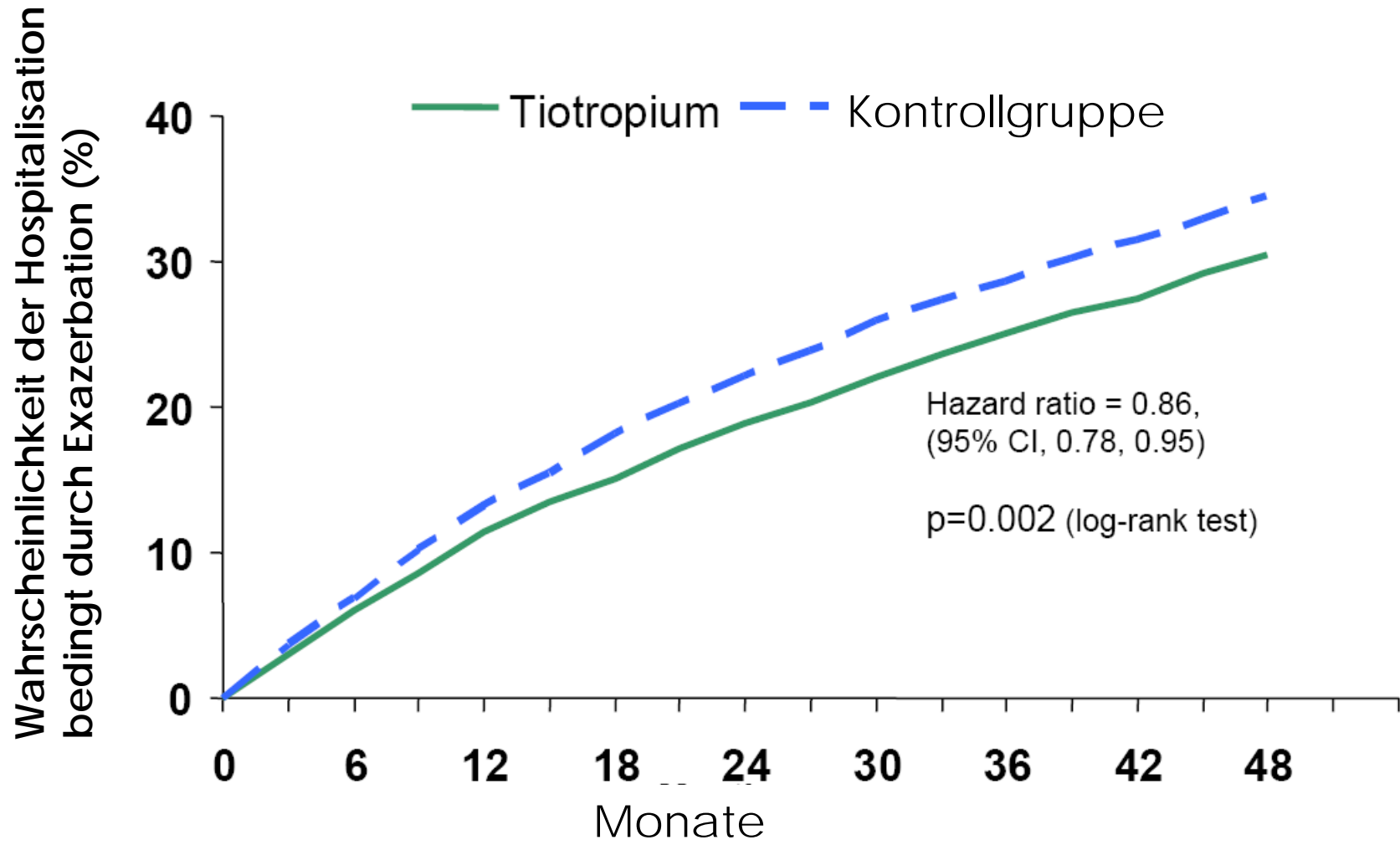
Risk Ratio <1,0



erniedrigtes Risiko

Weniger Wahrscheinlichkeit einer Hospitalisation wegen Exazerbation

UPLIFT





UPLIFT

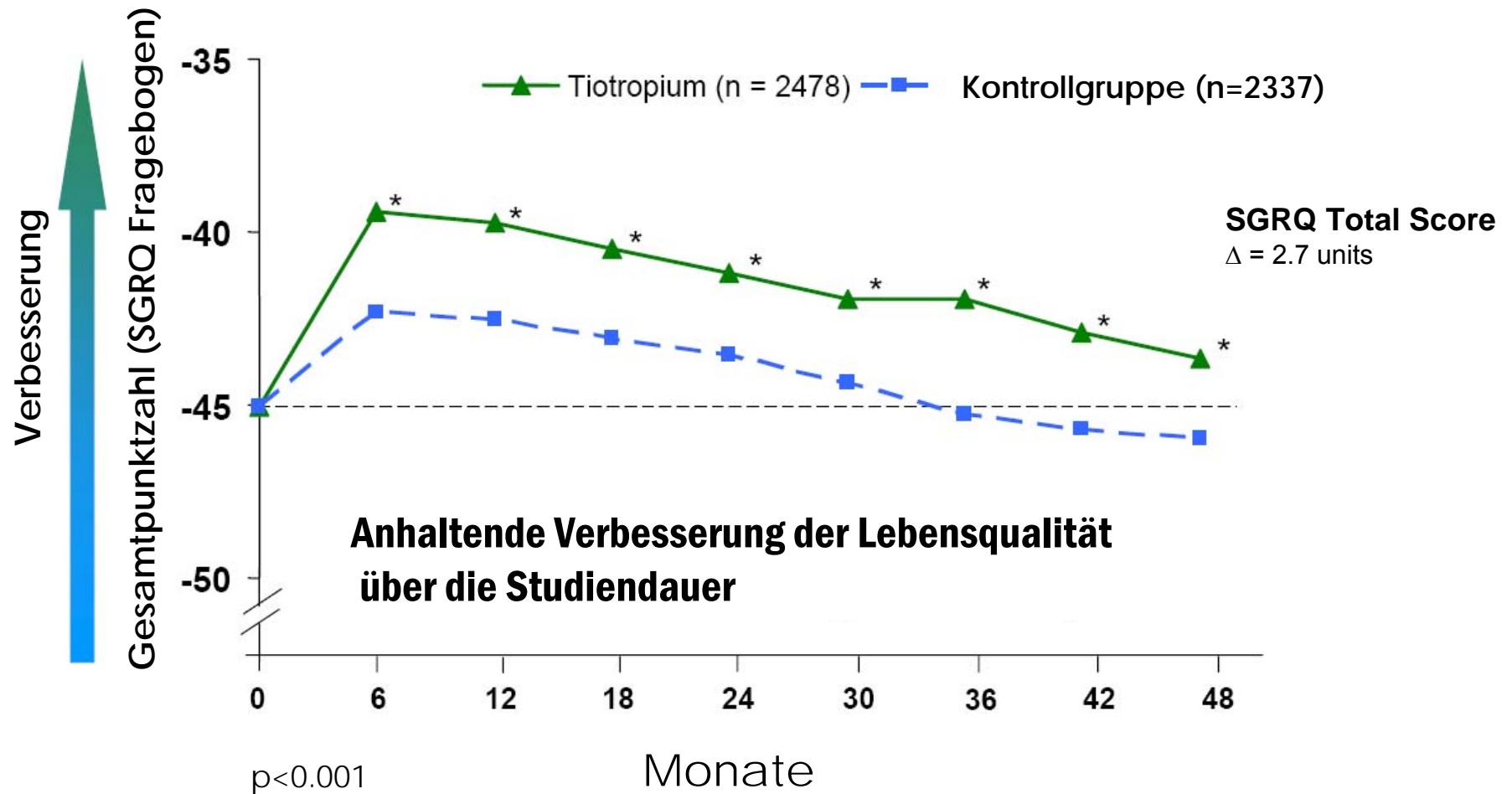
Lebensqualität

St. George's Respiratory Questionnaire

Verbesserung der Lebensqualität



UPLIFT





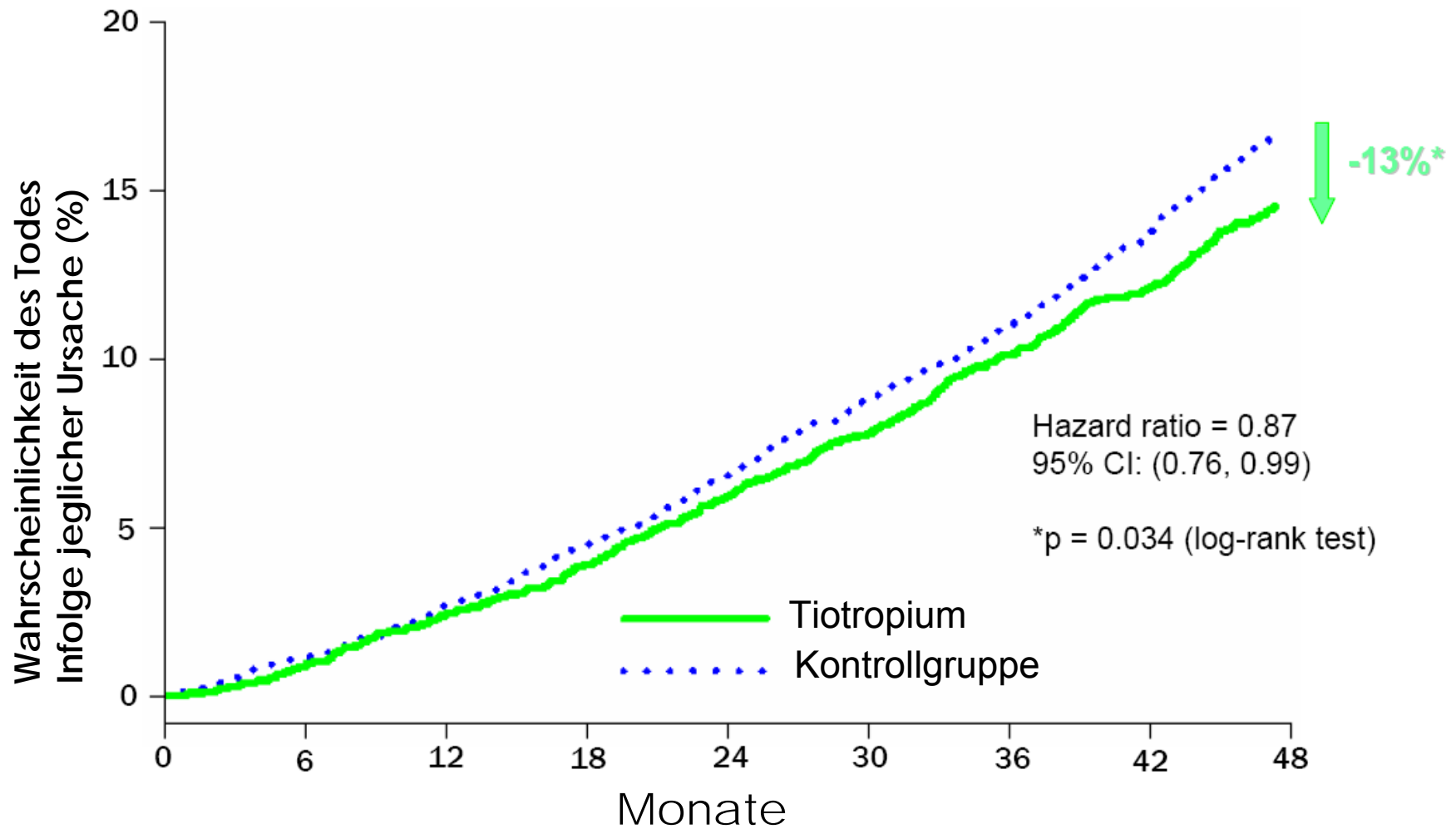
UPLIFT

Mortalität

Weniger Wahrscheinlichkeit der Mortalität jeder Ursache – unter Behandlung + Vital Status bis Tag 1440



UPLIFT



Inzidenz SAE (pro 100 Patientenjahre) Meldung >1% in allen Behandlungsgruppen** UPLIFT

	Tiotropium n=2986	Kontrolle n=3006	Rate Ratio (Tio/Kon)	95% CI
Kardial	3.56	4.21	0.84	0.73, 0.98*
Angina	0.51	0.36	1.44	0.91, 2.26
Vorhofflimmern	0.74	0.77	0.95	0.68, 1.33
Herzinsuffizienz	0.61	0.48	1.25	0.84, 1.87
Kongestives Herzversagen	0.29	0.48	0.59	0.37, 0.96*
Koronare Herzkrankheit	0.21	0.37	0.58	0.33, 1.01
Herzinfarkt	0.69	0.97	0.71	0.52, 0.99*
Respiratorisch (unt. Atemwege)	11.32	13.47	0.84	0.77, 0.92*
Bronchitis	0.37	0.31	1.20	0.73, 1.98
COPD Exazerbation	8.19	9.70	0.84	0.76, 0.94*
Dyspnoe	0.38	0.62	0.61	0.40, 0.94*
Pneumonie	3.28	3.46	0.95	0.81, 1.11
Respiratorische Insuffizienz	0.90	1.31	0.69	0.52, 0.92*

*p<0.05; **Lungenkrebs inbegriffen

Unerwünschte Ereignisse

UPLIFT

	Tiotropium n = 2986	Kontrollgruppe n = 3006
	n (%)	n (%)
Alle unerwünschten Ereignisse	2764 (93)	2774 (92)
Unerwünschte Wirkung mit Studienabbruch	618 (21)	735 (25)
Schwere unerwünschte Wirkung	1540 (52)	1509 (50)
Fatale unerwünschte Wirkung	381 (13)	411 (14)

Unerwünschte Ereignisse während der Behandlungszeit

Myokardinfarkt

Rate pro 100 Patientenjahre



UPLIFT

	Tiotropium (n = 2986)		Kontrollgruppe (n = 3006)		Risk Ratio Tio/Kon	95% CI
	N mit Ereign is	Rate / 100 pt-yrs	N mit Ereign is	Rate / 100 pt-yrs		
Unerwünschte Wirkung	67	0.71	85	0.98	0.73	0.53, 1.00
Schwere unerwünschte Wirkung	65	0.69	84	0.97	0.71	0.52, 0.99
Fatal (während Behandlung)	14	0.5	22	0.25	0.59	0.30, 1.15
Fatal (während Behandlung, überprüft)	9	0.10	8	0.09	1.04	0.40, 2.69
Fatal (Vital Status, Tag 1470, überprüft)	11	0.4	11	0.4	1.00	0.43, 2.30

Schlaganfall

Rate pro 100 Patientenjahre

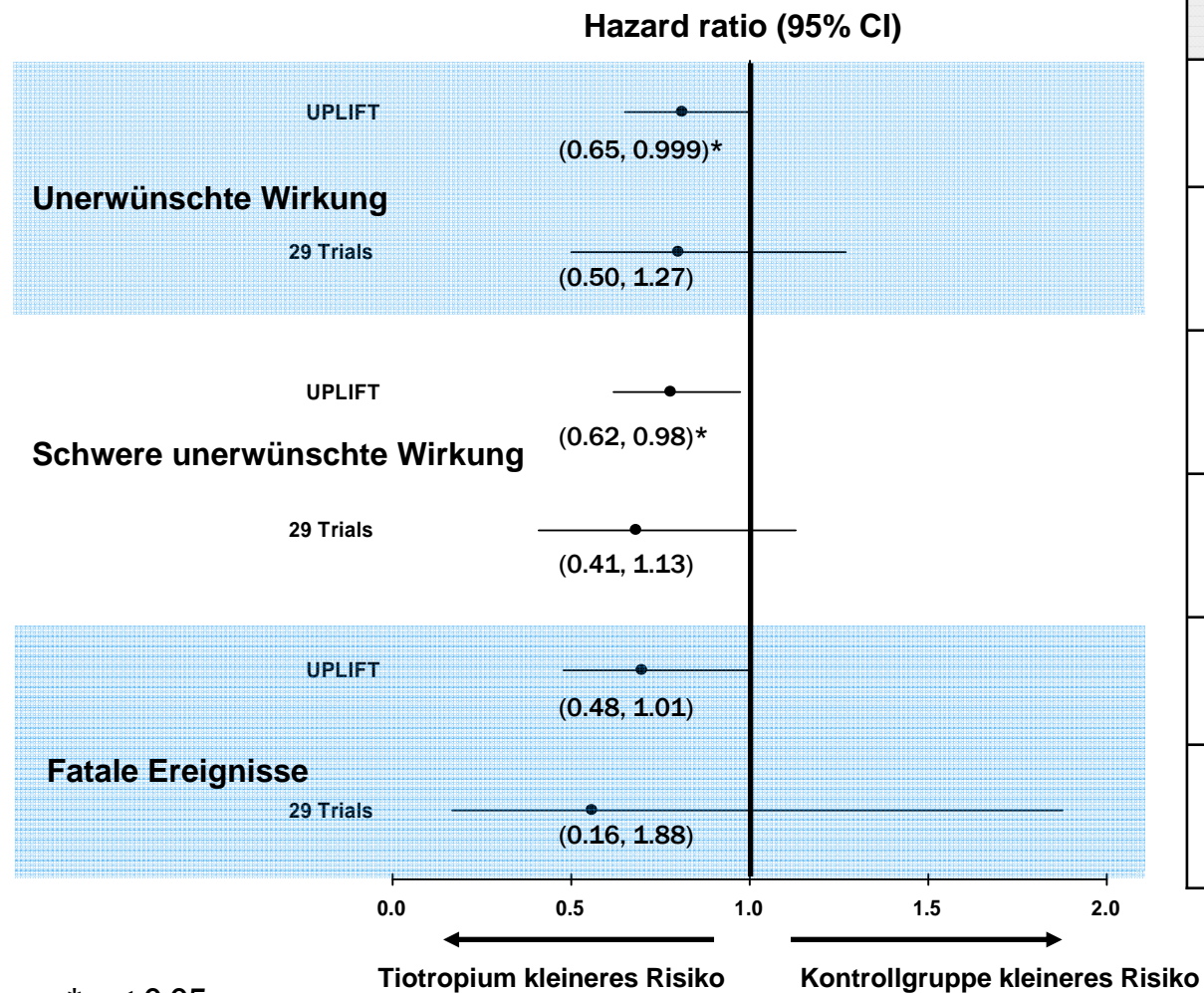


UPLIFT

	Tiotropium (n = 2986)		Kontrollgruppe (n = 3006)		Risk Ratio Tio/Kon	95% CI
	N mit Ereignis	Rate/ 100 Pat' jahre	N mit Ereignis	Rate/ 100 Pat' jahre		
Unerwünschtes Ereignis	82	0.88	80	0.93	0.95	0.70, 1.29
Schwere unerwünschte Wirkung	66	0.70	63	0.73	0.97	0.70, 1.37
Fatal (während Behandlung)	12	0.13	12	0.14	0.92	0.41, 2.05
Fatal (während Behandlung, überprüft)	12	0.13	13	0.15	0.85	0.39, 1.87
Fatal (Vital Status, Tag 1470, überprüft)	14	0.13	17	0.15	0.82	0.40, 1.66

Respiratorische Insuffizienz

UPLIFT



* p < 0.05

n	Hazard Ratio
336	0.81
75	0.80
297	0.78
63	0.68
112	0.69
13	0.55

Häufigste unerwünschte Wirkungen (>3%) Inzidenzrate*: Tiotropium > Kontrollgruppe (pro 100 Patientenjahre)

UPLIFT

	Tiotropium n=2986	Kontrolle n=3006	Rate Ratio (Tio/Kon)	95 % CI
Bauchschmerzen	1.22	1.12	1.09	0.83, 1.43
Gelenkschmerzen	1.36	1.10	1.24	0.95, 1.62
Benigne Prostata Hyperplasie	1.32	1.12	1.18	0.90, 1.54
Verstopfung	1.63	1.29	1.26	0.99, 1.61
Husten	2.64	2.57	1.03	0.86, 1.24
Depression	1.42	1.14	1.25	0.96, 1.62
Durchfall	1.50	1.43	1.04	0.82, 1.33
Schwindel	1.11	0.94	1.18	0.88, 1.58
Kopfschmerzen	1.88	1.61	1.17	0.94, 1.47
Schlaflosigkeit	1.42	1.06	1.34	1.02, 1.75
Mundtrockenheit	1.68	0.93	1.80	1.37, 2.36
Nasopharyngitis	4.33	4.06	1.07	0.92, 1.24
Ödeme	1.57	1.52	1.03	0.82, 1.31
Sinusitis	2.14	1.90	1.12	0.91, 1.39
Harnwegsinfekte	2.08	2.00	1.04	0.85, 1.28

Was sagt uns U P L I F T ?

UPLIFT

- Reduktion der Mortalität
 - Evidenz für reduzierte respiratorische und kardiale Morbidität
 - Positive Effekte auf Reduktion von Schlaganfall und Herzinfarkt
 - Reduziertes Risiko für respiratorische Insuffizienz
- Verbesserung der Lungenfunktion während der ganzen Studiendauer (FEV₁, FVC und SVC)
- Keine signifikante oder relevante Abnahme des Abfalls der Lungenfunktion (prä- und postbronchodilatatorisch)
- Signifikante Reduktion des Risikos für Exazerbationen
- Verbesserung der Lebensqualität während der ganzen Studiendauer