

Journal für Pneumologie

Asthma – COPD – Imaging – Funktionsdiagnostik –
Thoraxchirurgie – Interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) –
Schlafapnoe – Thoraxtumor – Infektiologie – Rehabilitation

**Für Sie gelesen: Extrafeine Triple-Therapie aus einem
Inhalator bei unkontrolliertem Asthma bronchiale**

Journal für Pneumologie 2020; 8 (1), 14-15

Homepage:

www.kup.at/pneumologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Journal für Pneumologie

e-Abo kostenlos

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Pneumologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Pneumologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Pneumologie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Extrafeine Triple-Therapie aus einem Inhalator bei unkontrolliertem Asthma bronchiale

Zusammengefasst von Dr. M. Steiner

Erstmals untersuchten zwei große Studien – TRIMARAN und TRIGGER – bei Patienten mit unkontrolliertem Asthma bronchiale eine extrafeine Triple-Therapie in einem Inhalator [1]. Neben einer Verbesserung der Lungenfunktion konnte eine Senkung der Exazerbationsrate erzielt werden.

Hintergrund

Ziele einer Asthmatherapie sind das Erreichen von Symptomkontrolle und das Vermeiden zukünftiger Risiken, speziell das Risiko von Exazerbationen. Allerdings werden diese Ziele mit einer Standardtherapie von inhalativen Kortikosteroiden (ICS) und lang wirksamen Beta-2-Agonisten (LABA) nicht von allen Patienten erreicht. Eine Step-Up-Therapie mit dem lang wirksamen Muskarin-Antagonisten (LAMA) Tiotropium führt zwar zu einer besseren Asthmakontrolle und einer Reduktion des Exazerbationsrisikos, allerdings nur bei Patienten mit persistierender Atemflusslimitierung. Diese Therapie erfordert die Verwendung zweier unterschiedlicher Inhalatoren – ein Umstand, der die Behandlungadhärenz negativ beeinflussen kann.

Bisher gab es keine Studien, die die Wirksamkeit einer Triple-Therapie aus einem Inhalator bei Asthma bronchiale untersuchten.

Vor kurzem wurden zwei doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studien mit parallelen Behandlungsgruppen publiziert, die eine extrafeine Triple-Therapie aus einem Inhalator bei unkontrolliertem Asthma untersuchten (Triple in Asthma With Uncontrolled Patients on Medium Strength of ICS + LABA [TRIMARAN] und Triple in Asthma High Strength Versus ICS/LABA HS and Tiotropium [TRIGGER]) [1].

Studiendesign

In TRIMARAN wurden Patienten aus 171 Zentren in 16 Ländern rekrutiert,

in TRIGGER Patienten aus 221 Zentren in 17 Ländern. Die Patienten waren zwischen 18 und 75 Jahre alt, wiesen unkontrolliertes Asthma sowie eine Historie von einer oder mehreren Exazerbationen im Vorjahr auf, die eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden, das Aufsuchen einer Notfallambulanz oder eine Krankenhausaufnahme erforderten. Eine persistierende Atemflusslimitierung war nicht gefordert. Alle Patienten waren mit ICS (TRIMARAN mittlere Dosierung, TRIGGER hohe Dosierung) und einem LABA vorbehandelt.

In einer zweiwöchigen Einleitungsphase erhielten alle Patienten eine Kombination aus dem ICS Beclometasondipropionat (BDP) und dem LABA Formoterolfumarat (FF) (TRIMARAN 100 µg BDP und 6 µg FF; TRIGGER 200 µg BDP und 6 µg FF). Während der Studienphase erhielten die Patienten in TRIMARAN für 52 Wochen eine zweimal tägliche Inhalation einer fixen Triple-Kombination von BDP/FF und dem LAMA Glycopyrronium (G) (100 µg BDP, 6 µg FF, 10 µg G) oder die Kombination BDP/FF (100 µg BDP und 6 µg FF). In TRIGGER hingegen erhielten die Patienten eine zweimal tägliche Inhalation mit der

fixen Triple-Kombination BDP/FF/G (200 µg BDP, 6 µg FF, 10 µg G) oder der Kombination BDP/FF (200 µg BDP, 6 µg FF), oder als dritten Arm „open-label“ BDP/FF (200 µg BDP, 6 µg FF) plus Tiotropium 2,5 µg zwei Inhalationen einmal täglich.

Ko-primäre Endpunkte waren in beiden Studien die FEV1 vor Medikation nach 26 Wochen und die Häufigkeit von moderaten und schweren Exazerbationen über den Zeitraum von 52 Wochen. Die Sicherheit wurde bei allen Patienten überprüft, die zumindest eine Behandlungsdosis erhalten hatten.

Zu den sekundären Endpunkten zählte die Rate schwerer Exazerbationen aus gepoolten Datenanalysen beider Studien.

Ergebnisse

In TRIMARAN wurden insgesamt 1.155 Patienten eingeschlossen, in TRIGGER 1.437. Die Baseline-Charakteristika waren in allen Behandlungsgruppen vergleichbar. Im Vergleich zur Kontrollgruppe verbesserte sich die FEV1 nach 26 Wochen in TRIMARAN unter der

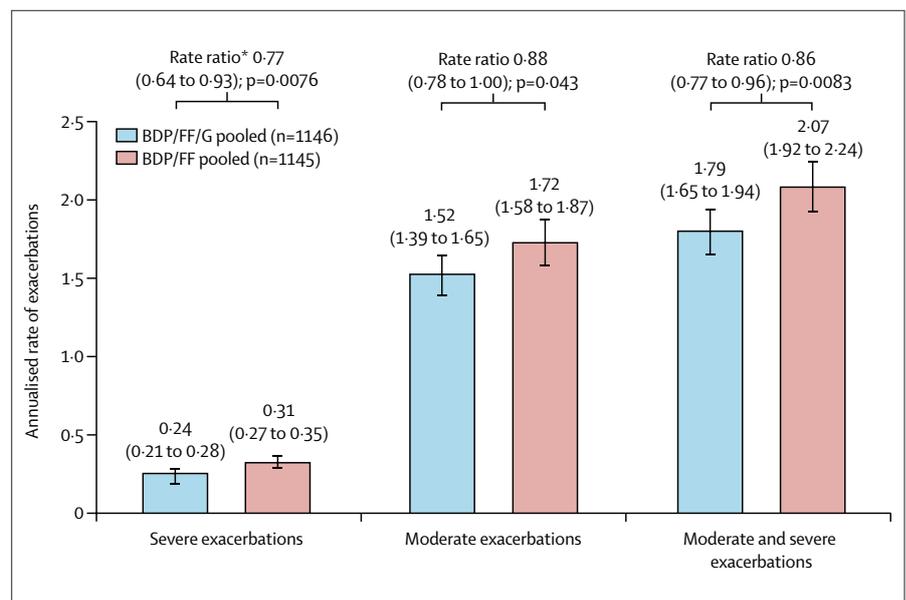


Abbildung 1: Annualisierte Exazerbationsrate (gepoolte Analyse)* (Reprinted from: The Lancet 2019; 394: 1737–49. © 2019, with permission from Elsevier)

Fixkombination BDP/FF/G um signifikante 57 ml (95 % CI 15–99; $p = 0,0080$) und in TRIGGER um signifikante 73 ml (95 % CI 26–120; $p = 0,0025$).

Die Zahl der moderaten und schweren Exazerbationen über 52 Wochen reduzierte sich in TRIMARAN um signifikante 15 % (RR 0,85; 95 % CI 0,73–0,99; $p = 0,033$) und in TRIGGER um 12 % (RR 0,88; 95 % CI 0,75–1,03; $p = 0,11$). Die Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren Exazerbation war in der BDP/FF/G-Gruppe länger als in der BDP/FF-Gruppe, und zwar sowohl in TRIMARAN (HR 0,84, 95 % CI 0,73–0,98; $p = 0,022$) als auch in TRIGGER (HR 0,80, 95 % CI 0,69–0,93; $p = 0,0035$). Die NNT, um mit einer Behandlung mit BDP/FF/G eher als mit einer Behandlung mit BDP/FF eine moderate oder schwere Exazerbation zu verhindern, betrug 3.

Die gepoolte Analyse zeigte bei den Patienten mit der fixen Triplekombination BDP/FF/G im Vergleich zu den Patienten mit der BDP/FF-Therapie eine Reduktion der Rate von schweren Exazerbationen um signifikante 23 % (RR 0,77; 95 % CI 0,64–0,93; $p = 0,0076$) (Abbildung 1). Bei der Rate der moderaten Exazerbationen fand sich in der Gruppe der BDP/FF/G-Patienten im Vergleich zu den BDP/FF-Patienten eine Reduktion um 12 %, bei der kombinierten Rate aus moderaten und schweren Exazerbationen eine Reduktion um 14 %.

Die Zahl der unerwünschten Ereignisse war in allen Behandlungsgruppen vergleichbar. Nur wenige wurden als behandlungsassoziiert eingestuft. Vier Patienten hatten behandlungsassoziierte schwere unerwünschte Ereignisse. Diese wiesen einen mäßigen Schweregrad auf und erforderten keine Änderung der Studienbehandlung.

■ Diskussion

TRIMARAN und TRIGGER sind die ersten beiden Studien, die eine extrafeine Triple-Therapie aus einem einzigen Inhalator bei einer großen Patientenpopulation mit unkontrolliertem Asthma untersuchten. In beiden Studien erwies sich die Triple-Therapie in den ko-primären Endpunkten „Verbesserung der FEV1“ und „Reduktion der Exazerbationsraten“ gegenüber der Zweifachtherapie als überlegen.

Die Verbesserung der FEV1 unter der extrafeinen Triple-Therapie mit BDP/FF/G nach einem halben Jahr wurde in beiden Studien erreicht. Die Rate an moderaten und schweren Exazerbationen als weiterer ko-primärer Endpunkt wurde in TRIMARAN mit 15 % signifikant gesenkt. Einen weiteren positiven Effekt auf die Exazerbationsrate ergab eine gepoolte Datenanalyse beider Studien, die in TRIMARAN einen signifikanten Rückgang der Rate an schweren Exazer-

bationen um 23 % nachweisen konnte. Die Exazerbationsdaten insgesamt legen nahe, dass die extrafeine Triple-Therapie mit BDP/FF/G Exazerbationen in einem größeren Ausmaß verhindert als eine Therapie mit BDP/FF.

Die Verwendung eines einzigen Inhalators zur Applikation der Triple-Therapie führt potenziell zu einer Optimierung der Behandlungadhärenz. Die gute Verträglichkeit der Triple-Therapie unterstützt dies zusätzlich.

Aufgrund der breiten Einschlusskriterien von TRIMARAN und TRIGGER sollten die Ergebnisse auf Erwachsene generalisierbar sein, deren Asthma unter einer Therapie mit ICS plus einem LABA unkontrolliert ist.

Literatur:

1. Virchow JC et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. *Lancet* 2019; 394: 1737–49.

■ Kommentar von Prim. PD Dr. A. Valipour, Wien

Die rezente Veröffentlichung der beiden Studien (Trimaran und Trigger) bestätigen das bereits seit einigen Jahren für Tiotropium nachgewiesene Grundkonzept, eine inhalative LABA/ICS-Therapie bei unkontrollierten Asthma bronchiale um ein langwirksames Anticholinergikum zu erweitern.

In der klinischen Praxis ergeben sich hier jedoch noch weitere Vorteile aus diesen Daten. Patientinnen und Patienten mit Symptomatik trotz inhalativer Therapie mit Formoterol und Beclomethason (via Dosieraerosol) könnten zukünftig ganz im Sinne der GINA-Guidelines einem Step-up- (von LABA/ICS auf Triple) und Step-down- (von Triple auf LABA/ICS) Behandlungskonzept unterzogen werden. Dabei wird die Therapie immer aus dem gleichen Inhalationsdevice verabreicht und die Therapieadhärenz unterstützt.

Auch die Schulung auf einen einzigen Inhalator und der Feinpartikelanteil in der untersuchten Kombination kann einen zusätzlichen klinischen Benefit nach sich ziehen. Neben Problemen bei Adhärenz und Inhalationstechnik ist es auch wichtig, immer an aggravierende Faktoren zu denken, die zu einer schlechten Asthmakontrolle beitragen können. Dazu zählen vor allem das Rauchen, Komorbiditäten (Reflux, chronische Rhinosinusitis, Adipositas), und psychosoziale Umgebungsfaktoren.

Prim. Priv.-Doz. Dr. Arschang Valipour

Vorstand der Abteilung für Innere Medizin und Pneumologie, Karl-Landsteiner-Institut für Lungenforschung und Pneumologische Onkologie, Krankenhaus Nord-Klinik Floridsdorf, Wien

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)