

Journal für Pneumologie

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

BRENNPUNKT WISSENSCHAFT – PNEUMOLOGIE, Jänner 2020 Die

Triple-Therapie in der Asthmabehandlung

Virchow C

Journal für Pneumologie 2020; 8 (2), 20-21

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.

Die Triple-Therapie in der Asthmabehandlung*

C. Virchow

Rationale für eine Triple-Therapie

Die Rationale für die Triple-Therapie zur Behandlung des Asthmas leitet sich von unterschiedlichen Fakten ab. So ist bekannt, dass eine Mono-Inhalationstherapie mit Beta-2-Agonisten bei Asthma gefährlich ist. Mit einer Therapie mit inhalativen Kortikosteroiden (ICS) und langwirksamen Beta-2-Agonisten (LABA) erreichen nicht alle Patienten eine normale Lungenfunktion. Dazu kommt, dass die Dosis-Wirkungsbeziehung für ICS im Hinblick auf Bronchodilatation in höheren Dosierungen flach ist, während eine höhere Dosierung von LABA Nebenwirkungen mit sich bringt.

Bereits 1969 erkannte man, dass zunehmend höhere Verschreibungsraten und Mehrverkäufe von – damals wenig selektiven – Beta-2-Agonisten für Asthma mit einer ansteigenden Mortalitätsrate assoziiert war [1]. Die abnehmende Wirkung der Beta-2-Agonisten wurde mit großzügiger Gabe von oralen Kortikosteroiden (OCS) aufgefangen. Erst in den späten 1980er-Jahren wurden hochdosierte ICS verfügbar. Diese zeigten eine beeindruckende Wirkung und ermöglichten zum Teil ein Ersetzen der OCS.

Die erste berühmt gewordene Untersuchung zur dualen Therapie bei mittelschwerem Asthma stellte 1997 die FACET-Studie dar [2]. Dabei zeigte eine Kombination von Budesonid und Formoterol eine Verbesserung der Lungenfunktion, mit steigender Dosis des ICS kam es zusätzlich auch zu einer zunehmenden Reduktion der Rate an schweren Exazerbationen.

Eine Reihe von Studien untersuchte danach unterschiedliche Kombinationen und Dosierungen von ICS und kurzwirksamen Beta-2-Agonisten (SABA) zur bedarfsweisen Behandlung des Asthmas. Generell zeigte sich, dass eine Reduktion der Exazerbationsraten sehr eng mit der Dosierung des ICS vergesellschaftet war [3]. Darüber hinaus konnte nachgewiesen werden, dass zur Erzielung derselben guten Asthmakontrolle im Vergleich zu einer alleinigen Gabe von ICS bei kombinierter ICS/SABA-Gabe die ICS-Dosis eingespart werden konnte [4].

Wirksamkeit der Multi-device-Triple-Therapie

Eine der ersten Studien bezüglich einer Triple-Therapie bei unkontrolliertem Asthma untersuchte Tiotropium, das mit ICS in einer doppelten Dosis und mit Salmeterol verglichen wurde [5]. Die Studienresultate wurden jedoch aufgrund des durch-



C. Virchow

schnittlich sehr hohen BMIs von 31,4 der Patienten zu Recht infrage gestellt [6]. Eine weitere Studie konnte jedoch einwandfrei nachweisen, dass die Rate von Exazerbationen durch eine Zugabe von Tiotropium zu einer Therapie mit ICS und LABA signifikant gesenkt wurde [7]. Die Zugabe von Tiotropium zu ICS/LABA wurde daher in die GINA-Empfehlungen 2015 aufgenommen, erforderte aber damit immer die Verwendung von zwei verschiedenen Inhalatoren.

TRIMARAN- und TRIGGER-Studie

TRIMARAN und TRIGGER sind zwei doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Parallelgruppen-Phase-III-Studien, in denen eine extrafeine Triple-Therapie aus einem einzigen Dosieraerosol bei Patienten mit unkontrolliertem Asthma untersucht wurde [8]. Alle Patienten waren mit ICS und einem LABA vorbehandelt. Die Patienten in der TRIMARAN-Studie erhielten ICS in mittlerer Dosierung, während in der TRIGGER-Studie das ICS hochdosiert war. Bereits vor Studienbeginn wurde eine gepoolte Datenanalyse beider Studien festgelegt.

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). Anschließend erhielten die Patienten für 52 Wochen eine zweimal tägliche Inhalation in TRIMARAN einer fixen Triplekombination 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 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.

Bemerkenswerterweise – auch im Vergleich zu anderen Studien – fand sich bei allen Patientengruppen eine relativ ausgeprägte Reversibilität auf Beta-2-Agonisten von etwa 30 bis 35 Prozent.

Ko-primäre Endpunkte waren in beiden Studien die FEV₁ (vor Medikation) nach 46 Wochen und die Häufigkeit von mittelschweren und schweren Exazerbationen über die Zeit von 52 Wochen.

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 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).

* Vortrag von Univ.-Prof. Dr. J. Christian Virchow, FRCP, FCCP, FAAAAI, Direktor der Abteilung Pneumologie und Interdisziplinäre Internistische Intensivmedizin, Zentrum für Innere Medizin, Klinik I, Universitätsmedizin Rostock, „Brennpunkt Wissenschaft – Pneumologie 2020“, Fa. Chiesi Pharmaceuticals GmbH, Fuschl, Jänner 2020

Die Zahl der mittelschweren 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 mittelschweren 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; $p = 0,0035$).

Darüber hinaus wurde die Hypothese aufgestellt, dass von einer zusätzlichen Gabe eines LAMA insbesondere jene Patienten profitieren könnten, die trotz einer hochdosierten ICS/LABA-Gabe eine persistierende Atemwegsobstruktion („persistent airflow limitation“, PAL) aufweisen. Dies wurde in einer Post-hoc-Analyse der beiden Studien erhoben. Die Post-hoc-Analyse der TRIMARAN-Studie zeigte bei den Patienten mit PAL eine der gesamten Studienpopulation vergleichbare Reduktion von mittelschweren und schweren Exazerbationen durch die Triple-Therapie im Vergleich zur dualen Therapie, jedoch eine deutlichere Reduktion von schweren Exazerbationen [9]. Eine analoge Analyse wurde für die TRIGGER-Studie durchgeführt [10]; hier zeigte sich für die Patienten mit PAL im Vergleich zur gesamten Patientenpopulation eine deutlichere Reduktion durch die Triple-Therapie im Vergleich zur dualen Therapie sowohl von mittelschweren bis schweren als auch von schweren Exazerbationen.

Die Zahl der unerwünschten Ereignisse war in allen Behandlungsgruppen vergleichbar.

Die Studiendaten implizieren also, dass bei Erwachsenen mit unkontrolliertem Asthma, die ein mittel- bis hochdosiertes ICS plus LABA erhalten, die Zugabe eines LAMA als Triple-Therapie von BDP/FF/G in einem einzelnen Inhalator vor allem die Lungenfunktion verbessert, zusätzlich mit einem positiven Effekt auf schwere Exazerbationen assoziiert ist und einen Vorteil bei Asthmasymptomen und Asthmakontrolle aufweist.

Die nicht publizierte Phase-III-Studie CAPTAIN mit einer einmal täglichen Verabreichung von FF/Umeclidinium/Vilan-

terol führte zwar zu einer Verbesserung der Lungenfunktion, zeigte aber keine signifikante Reduktion der Exazerbationen (<https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/phase-iii-captain-study-of-trelegy-ellipta-in-patients-with-asthma-meets-primary-endpoint>).

■ Zusammenfassung

Zusammenfassend darf gesagt werden, dass die Triple-Inhalationstherapie für Asthma aus einem einzelnen Inhalator bei Patienten mit mittelhoch dosierter ICS/LABA-Therapie die Lungenfunktion verbessert und die Exazerbationen verringert. Als besonders wirksam erweist sich die Triple-Therapie bei Patienten mit persistierender Atemwegsobstruktion trotz mittel- bis hochdosierter ICS/LABA-Therapie. Die Triple-Therapie sollte in GINA Stufe 4 und 5 vor der Gabe von Biologika eingesetzt werden. Die Einzelinhalator-Triple-Therapie als neue Option führt zu einer Vereinfachung der Behandlung und möglicherweise zu einer Optimierung der Adhärenz.

Literatur:

1. Inman WH, Adelstein AM. Rise and fall of asthma mortality in England and Wales in relation to use of pressurised aerosols. *Lancet* 1969; 2: 279–85.
2. Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1405–11.
3. O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 129–36.
4. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 836–44.
5. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2010; 363: 1715–26.
6. Lommatzsch M, Julius P, Virchow JC. Tiotropium step-up therapy in asthma. *N Engl J Med* 2011; 364: 578; author reply 578–9.
7. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012; 367: 1198–207.
8. Virchow JC, Kuna P, Paggiaro P 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.
9. Virchow JC et al. Effect of extrafine medium strength (MS) ICS-containing triple therapy on exacerbations in asthmatics with persistent airflow limitation: A post-hoc analysis of the TRIMARAN study. *Eur Respir J* 2019; 54: PA3719. doi: 10.1183/13993003.congress-2019.PA3719
10. Canonica WG et al. Effect of high extrafine strength (HS) ICS-containing triple therapy on exacerbations in patients with severe asthma and persistent airflow limitation: Post-hoc analysis of the TRIGGER study. *Eur Respir J* 2019; 54: OA5339. doi: 10.1183/13993003.congress-2019.OA5339

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](#)