

# Journal für Pneumologie

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

## Für Sie gelesen

Steiner M

*Journal für Pneumologie 2021; 9 (1), 14-16*

Homepage:

[www.kup.at/pneumologie](http://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.

## Für Sie gelesen

Zusammengefasst von Dr. Michaela Steiner

### ■ Extrafeine Triple-Therapie aus einem Inhalator bei unkontrolliertem Asthma bronchiale

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

Erstmals untersuchten zwei große Studien – TRIMARAN und TRIGGER – bei Patienten mit unkontrolliertem Asthma bronchiale eine extrafeine Triple-Therapie in einem Inhalator. 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. Aller-

dings erreichen dieses Ziel mit einer regelmäßigen Therapie von inhalativen Kortikosteroiden (ICS) und lang wirk-samen Beta-2-Agonisten (LABA) nicht alle Patienten.

Eine notwendige zusätzliche Gabe von dem langwirksamen Muskarinrezeptor-Antagonisten (LAMA) Tiotropium führt zu einer weiteren Bronchodilatation, erfordert aber auch die Verwendung eines zusätzlichen Inhalators. Dies kann die Behandlungadhärenz negativ beeinflussen.

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

#### 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 mehr Exazerbationen im Vorjahr auf, die eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden, das Aufsuchen einer Notfallambulanz oder eine Krankenhausaufnahme erforderten. 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 in TRIMARAN erhielten die Patienten für 52 Wochen zwei Mal täglich zwei Inhalationen der fixen Triple-Kombination von BDP/FF/G (100 µg/6 µg/10 µg) oder die Kombination BDP/FF (100 µg/6 µg). In TRIGGER hingegen erhielten die Patienten zweimal täglich zwei Inhalationen 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.

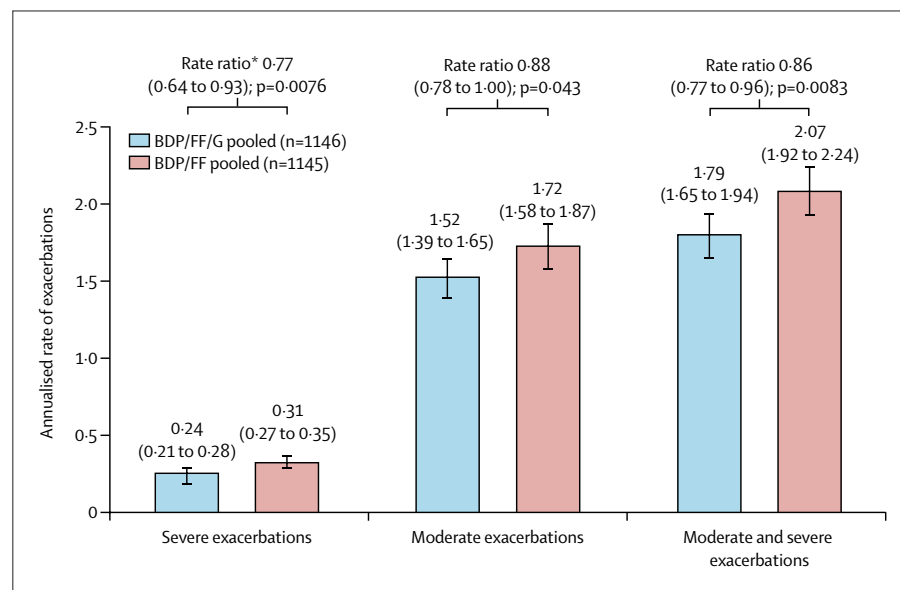
Primäre Ko-Endpunkte waren in beiden Studien der Predose- $FEV_1$  am Morgen nach 26 Wochen und die Häufigkeit von moderaten und schweren Exazerbationen über den Zeitraum von 52 Wochen. Die Sicherheit wurde bei allen Patienten überprüft, die zumindest eine Behandlungsdosis erhalten hatten.

Zu den sekundären Endpunkten zählte die Rate schwerer Exazerbationen aus der gepoolten Datenanalyse 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 der  $FEV_1$  nach 26 Wochen in TRIMARAN unter der Fixkombination



**Abbildung 1:** Annualisierte Exazerbationsrate (gepoolte Analyse)\*[Reprinted from The Lancet 394; 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, 1737-49, (C) 2019, with permission from Elsevier]

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;  $p = 0,0025$ ), jeweils im Vergleich zur BDP/FF-Gruppe.

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;  $p = 0,11$ ), jeweils im Vergleich zur BDP/FF-Gruppe.

Die Zeit bis zur ersten moderaten oder schweren Exazerbation war in der BDP/FF/G-Gruppe länger als in der BDP/FF-Gruppe, 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 „number needed to treat“ (NNT) betrug in der gepoolten Analyse drei, um mit einer Behandlung mit BDP/FF/G eine moderate oder schwere Exazerbation im Vergleich zu BDP/FF zu verhindern.

Die gepoolte Analyse zeigte bei den Patienten mit der fixen Triple-Kombination BDP/FF/G im Vergleich zu den Patienten mit der BDP/FF-Therapie eine Reduktion der Rate von schweren Exazerbationen um signifikante 23 % (Abb. 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. 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 primären Ko-Endpunkten „Verbesserung des  $FEV_1$ “ und „Reduktion der Exazerbationsrate“ gegenüber der Zweifachtherapie als überlegen.

Die Verbesserung des  $FEV_1$  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 einen signifikanten Rückgang der

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

Die Verwendung eines einzigen Inhalators zur Applikation der Triple-Therapie führt potenziell zu einer Verbesserung der Behandlungadhärenz.

Die Ergebnisse von TRIMARAN und TRIGGER zeigen, dass die extrafeine

fixe Triple-Kombination BDP/FF/G bei erwachsenen Patienten mit Asthma, die im vergangenen Jahr mindestens eine Asthma-Exazerbation hatten und mit einer Therapie bestehend aus ICS plus einem LABA unkontrolliert sind, effektiv behandelt werden können.

## ■ Extrafeine Triple-Therapie bei Patienten mit Asthma bronchiale und persistierender Atemflusslimitierung (PAL)

*Singh D et al. Extrafine triple therapy in patients with asthma and persistent airflow limitation. Eur Respir J 2020; 56: 2000476*

Patienten mit suboptimal kontrolliertem Asthma und PAL scheinen von einer extrafeinen Triple-Therapie besonders zu profitieren.

### Hintergrund

Die Studien TRIMARAN und TRIGGER untersuchten die Wirksamkeit und Sicherheit einer Fixkombination aus ICS, LABA und LAMA. Primäre Ko-Endpunkte waren in beiden Studien die Änderung des FEV<sub>1</sub> vor Medikation nach 26 Wochen und die Rate von moderaten und schweren Exazerbationen über einen Zeitraum von 52 Wochen in jeder Studie.

Sowohl TRIMARAN als auch TRIGGER rekrutierte Populationen mit unkontrolliertem Asthma, die einen prä-bronchodilatatorischen FEV<sub>1</sub> < 80 % des Sollwerts, aber keine Limitation des post-bronchodilatatorischen FEV<sub>1</sub> oder der Ratio FEV<sub>1</sub>/FVC aufwiesen. Im Gegensatz dazu hatten frühere Asthmastudien, die die Wirksamkeit von Tiotropium zusätzlich zu ICS/LABA untersuchten, die Rekrutierung auf Patienten mit einem post-bronchodilatatorischen FEV<sub>1</sub> ≤ 80 % des Sollwerts und einer FEV<sub>1</sub>/FVC-Ratio von ≤ 0,07 beschränkt [1].

Dieser spirometrische Befund wurde von den Autoren als „persistierende Atemflusslimitierung“ (PAL) beschrieben, da sich bei diesen Patienten die Atemwegsobstruktion nach Bronchodilatation nicht normalisierte. Es konnte gezeigt werden, dass eine niedrigere FEV<sub>1</sub>/FVC-Ratio eine größere Response auf das LAMA Tiotropium als auf das LABA Salmeterol verursacht [2].

### Ergebnisse der Post-Hoc-Analyse

Insgesamt wurden in TRIMARAN 1.149 Patienten in die Intention-to-treat- (ITT-) Population eingeschlossen, von denen 658 Patienten (57,3 %) der Definition einer PAL entsprachen. In TRIGGER wurden 1.429 Patienten in die ITT-Population eingeschlossen, von denen 880 Patienten (61,6 %) die PAL-Definition erfüllten.

Für die drei Spirometrie-basierten Endpunkte (Pre-dose-FEV<sub>1</sub>, Peak-FEV<sub>1</sub>, PEF) wies BDP/FF/G konsistent eine statistisch größere Wirksamkeit im Vergleich zu BDP/FF auf, wobei für das PAL-Subset im Vergleich zur Gesamtpopulation in beiden Studien eine numerisch größere Wirksamkeit nachgewiesen wurde.

In TRIMARAN reduzierte BDP/FF/G die Rate von moderaten und schweren Exazerbationen im Vergleich zu BDP/FF um 15,4 % (p = 0,033) in der Gesamtpopulation, im PAL-Subset um 15,2 % (p = 0,106). In TRIGGER lag die Reduktion von moderaten und schweren Exazerbationen in der Gesamtpopulation versus BDP/FF bei 12,0 % (p = 0,110) und im PAL-Subset bei 25,9 % (p = 0,002). Die gepoolten Daten beider Studien zeigen eine signifikante Reduktion der Rate an jährlichen schweren Exazerbationen von 23 % (p = 0,008) in der Gesamtpopulation und von 33,5 % (p < 0,001) bei den PAL-Patienten.

Die Ergebnisse legen nahe, dass eine extrafeine Triple-Therapie aus einem Inhalator von speziellem Benefit für Patienten mit dem Phänotyp Asthma und PAL ist, deren Asthma trotz einer Therapie mit ICS/LABA suboptimal kontrolliert ist.

### Literatur:

1. Kerstjens HA et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012; 367: 1198–207.
2. Peters SP et al. Predictors of response to tiotropium versus salmeterol in asthmatic adults. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 1068–74.e1061.

### Korrespondenzadresse:

Dr. Michaela Steiner

E-mail: med.steiner@chello.at

# 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](#)