

Was bringt die kombinierte Dreifach-Inhalation?

r -- Vestbo J, Papi A, Corradi M et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. Lancet 2017

[\[LINK\]](#)

Zusammenfassung: Markus Gnädinger

Kommentar: Robert Thurnheer

Studienziele

Die Prognose der chronisch-obstruktiven Lungenkrankheit (COPD) wird hauptsächlich durch Exazerbationen und einen progressiven Abfall des Erstsekundenvolumens (FEV1) bestimmt. Die symptomatische Therapie besteht aus langwirksamen Beta-Agonisten (LABA) und/oder Anticholinergika (LAMA). Unklar ist der Stellenwert der inhalativen Steroide (ICS) und wie weit die kombinierte Behandlung einer einfachen überlegen ist. Anhand der vorliegenden Studie sollte die Wirksamkeit eines neu entwickelten Inhalators, mit dem alle drei Substanzklassen gleichzeitig inhaliert werden können, dokumentiert werden.

Methoden

An der Studie, welche von der Herstellerfirma des untersuchten Dreifachinhalators finanziert wurde, beteiligten sich 224 Studienzentren aus 15 Ländern. Es wurden COPD-Kranke untersucht, die bereits mit inhalativen Medikamenten behandelt worden waren und im Vorjahr mindestens eine mittel- bis schwergradige Exazerbation hatten. Zudem musste das FEV1 weniger als 50% des Solls und der «COPD-Assessment Score» (CAT) mindestens 10 Punkte betragen. Nach dem Zufall erhielten die Betroffenen entweder 100 mcg Beclomethason (Beconase® u.a.), 6 mcg Formoterol (Foradil® u.a.) und 12,5 mcg Glycopyrronium (Seebri® u.a.) zusammen als tägliche Einmaldosis in einem einzelnen Inhalator, oder eine einmal tägliche Inhalation mit 18 mcg Tiotropium (Spiriva® u.a.). Während dieser Vergleich placebokontrolliert durchgeführt wurde, erhielt eine dritte Gruppe offen Beclomethason, Formoterol und Tiotropium in analoger Dosierung, aber mit drei verschiedenen Inhalatoren verabreicht. Primärer Endpunkt war die Exazerbationsrate, wichtigster sekundärer Endpunkt das FEV1 vor Inhalation.

Ergebnisse

Es wurden 2'691 Personen in die Studie einbezogen; 76% davon waren männlich, das mittlere Alter betrug 63 Jahre, knapp die Hälfte rauchten noch, 84% der Untersuchten hatten mindestens eine Begleiterkrankung. Die jährliche Exazerbationsrate betrug in der Gruppe mit kombinierter Dreifachinhalation 0,46, diejenige in der Tiotropium-Gruppe 0,57, was einer «adjusted rate ratio» von 0,80 (95% CI 0,69-0,92) entsprach. Das FEV1 war während der ganzen Studie mit Dreifachinhalation etwa 60 ml besser als mit Tiotropium allein. Die Resultate

der offen geführten Gruppe mit Dreifachinhalation aus verschiedenen Inhalatoren unterschieden sich kaum von denjenigen mit der kombinierten Dreifachinhalation aus dem neuentwickelten Gerät. Unerwünschte Wirkungen waren in allen drei Gruppen gleich häufig.

Schlussfolgerungen

Die Studienverantwortlichen folgern, dass die einmal täglich verabreichte, kombinierte Dreifachinhalation von Beclomethason, Formoterol und Glycopyrronium der Monotherapie mit Tiotropium überlegen sei, da sie die Exazerbationsrate um etwa 20% verringere sowie das FEV1 verbesserte.

Zusammengefasst von Markus Gnädinger

Kombinationstherapien werden bei verschiedenen chronischen Erkrankungen erfolgreich eingesetzt. Während LAMA und LABA in der COPD-Behandlung ihren festen Platz gefunden haben, bleibt der Einsatz von ICS unklar. Ihr Nutzen ist einzig beim sogenannten «Asthma/COPD overlap» und bei Personen mit einer Eosinophilenzahl von über 2% nachgewiesen. In der aktuell vorliegenden Untersuchung zeigte sich die Kombination von LABA/LAMA/ICS bezüglich Lungenfunktion und Exazerbationsrate einer alleinigen LAMA-Therapie überlegen, obwohl im gesamten Kollektiv eher wenig Exazerbationen auftraten. Da die «Häufig-Exazerbierer» mit lediglich 20% untervertreten waren, lassen sich die Resultate nicht verallgemeinern. Ausserdem wurde die Dreier-Kombination nicht mit der LABA/LAMA-Kombination verglichen. Immerhin war die Pneumonierate unter Zugabe von ICS nicht erhöht. Ob die Tripel-Therapie fundamentale Endpunkte wie Hospitalisationen oder Tod verhindern kann, bleibt zurzeit noch unklar. Die ICS-Gabe zusätzlich zu LABA/LAMA wäre nach den vorliegenden Resultaten somit für die stark symptomatischen COPD-Patienten (Risikogruppe B) vertretbar, was aber (noch) nicht in den GOLD-Guidelines implementiert ist. Für symptomatische «Häufig-Exazerbierer» wäre ein Vergleich von LABA/LAMA versus Tripel-Therapie zu fordern.

Robert Thurnheer