

## Bessere COPD-Kontrolle dank fixer Tripelkombination in extrafeiner Formulierung

Seit Kurzem ist in der Schweiz mit Trimbow® die erste und einzige fixe Tripelkombination mit extrafeiner Formulierung aus einem inhalativen Kortikosteroid, einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einem langwirksamen Anticholinergikum zur Behandlung der mittelschweren bis schweren COPD auf dem Markt.<sup>1</sup> Neben der Verbesserung von Lungenfunktion und Symptomatik konnte die fixe Tripelkombination die Exazerbationsrate signifikant reduzieren.<sup>2-4</sup>

In der Pathogenese von obstruktiven Lungenerkrankungen spielen die kleinen Atemwege, also die Verbindung zwischen den grossen Atemwegen und den Alveolen, eine wichtige Rolle.<sup>5</sup> Die therapeutische Herausforderung besteht darin, Medikamente zu entwickeln, die bis in diese kleinen Atemwege gelangen. Die Lösung sind extrafeine Formulierungen, die bis in die feinsten Verästelungen der Bronchien vordringen und auch dort wirken können.<sup>6</sup>

Neben der Verminderung der Dyspnoe und der Verbesserung der Lebensqualität gehört die Prävention von Exazerbationen zu den zentralen Therapiezielen in der Behandlung der COPD. Exazerbationen gehen mit einer erhöhten Entzündungsaktivität in den Atemwegen einher, welche mit inhalativen Kortikosteroiden (ICS) gemildert werden kann.<sup>7,8</sup> Der Einsatz von ICS bei COPD wird seit der Publikation der FLAME-Studie<sup>9</sup>, welche in Bezug auf die Exazerbationshäufigkeit eine Überlegenheit der dualen Bronchodilatation (LAMA [langwirksames Anticholinergikum] plus LABA [langwirksamer Beta-2-Agonist]) gegenüber der Kombination aus LABA plus ICS gezeigt hat, zwar kontrovers diskutiert, und die GOLD-Leitlinien<sup>10</sup> empfehlen, nur bei symptomatischen Patienten mit mindestens zwei Exazerbationen oder einer hospitalisationsbedürftigen Exazerbation pro Jahr (GOLD-Gruppe D) zusätzlich zur dualen Bronchodilatation ein ICS zu verschreiben. Mehrere grosse randomisierte Studien, die in den letzten Jahren mit den beiden verfügbaren fixen Tripelkombinationen (ICS/LABA/LAMA) durchgeführt wurden, zeigen jedoch ein anderes Bild.<sup>2-4, 11-14</sup> Im

Vergleich zu LAMA, ICS/LABA oder LAMA/LABA erwies sich die extrafeine Tripeltherapie bei Patienten mit schwerer bis sehr schwerer Ventilationseinschränkung (GOLD-Gruppe B und D) in Bezug auf die Exazerbationshäufigkeit, die Lungenfunktion, den Bedarf an Notfallmedikamenten und die Lebensqualität als überlegen – dies bei einem günstigen Nutzen-Risiko-Verhältnis unter der Tripeltherapie.<sup>2-4, 14</sup>

### Wirksamkeit der fixen Tripelkombination

Die Wirksamkeit der fixen Tripeltherapie aus Beclometason, Formoterol und Glycopyrronium (BDP/FF/GB; Trimbow®) in einer extrafeinen Formulierung wurde in den doppelblind randomisierten, aktiv kontrollierten Parallelgruppenstudien TRILOGY<sup>2</sup>, TRINITY<sup>3</sup> und TRIBUTE<sup>4</sup> bei symptomatischen COPD-Patienten mit inhalativer Erhaltungstherapie untersucht. Zu den Einschlusskriterien gehörten in allen drei Studien ein postbronchodilatatorisches FEV<sub>1</sub> < 50 %, ein FEV<sub>1</sub>/FVC-Quotient < 0,7, ein «COPD Assessment Test»-Gesamtscore ≥ 10 sowie mindestens eine mittelschwere bis schwere Exazerbation im vorangegangenen Jahr trotz Inhalationstherapie. Hauptausschlusskriterium war eine Asthma-Diagnose.

### TRILOGY-Studie<sup>2</sup>

In diese Studie wurden 1368 COPD-Patienten aus 14 Ländern eingeschlossen. Nach der zweiwöchigen Run-in-Phase, in der die Patienten mit BDP/FF in einer extrafeinen Formulierung behandelt

wurden, wurden sie 1:1 randomisiert und führten entweder die Behandlung mit BDP/FF weiter oder erhielten die fixe Tripeltherapie BDP/FF/GB in extrafeiner Formulierung.

Die Studie war als Überlegenheitsstudie angelegt und hatte einen dreigeteilten coprimären Studienendpunkt (Veränderung des FEV<sub>1</sub> vor Inhalation, Veränderung des FEV<sub>1</sub> zwei Stunden nach Inhalation sowie Veränderung des TDI [«Transition Dyspnea Index»] im Vergleich zum BDI [«Baseline Dyspnea Index»]). Bereits in Woche 26 zeigte sich eine signifikante Überlegenheit der Tripeltherapie gegenüber der dualen Therapie (ICS/LABA) in Bezug auf die Verbesserung des morgendlichen FEV<sub>1</sub> (vor Inhalation) sowie des FEV<sub>1</sub> zwei Stunden nach Inhalation (0,081 l; 95 % CI: 0,052–0,109; p < 0,001; resp. 0,117 l; 95 % CI: 0,086–0,147; p < 0,001). Die Überlegenheit blieb während der ganzen Studiendauer bestehen. Auch der Anteil an Patienten, die auf die Behandlung ansprachen (definiert als Anstieg des morgendlichen FEV<sub>1</sub> um ≥ 100 ml), war unter der Tripeltherapie signifikant höher als unter der dualen Therapie (Woche 26: 42 % vs. 24 % [OR: 2,30; 95 % CI: 1,82–2,91; p < 0,001]). Der TDI verbesserte sich in beiden Gruppen, wobei der Unterschied zugunsten der Tripeltherapie nur anlässlich der beiden ersten Untersuchungen (Woche 4 und 12) statistisch signifikant war. Anders beim SGRQ-Score: Hier war die Verbesserung in der BDP/FF/GB-Gruppe während der ganzen Studiendauer signifikant ausgeprägter als unter BDP/FF. Die jährliche Rate an moderaten bis schweren Exazerbationen war unter der Tripeltherapie um 23 % signifikant niedriger als unter der dualen Therapie (RR: 0,77; 95 % CI: 0,65–0,92; p = 0,005), und dies unabhängig von der Anzahl der eosinophilen Granulozyten. In der Subgruppe von Patienten mit mehr als einer Exazerbation im vorangegangenen Jahr betrug die Risikoreduktion unter BDP/FF/GB im Vergleich zu BDP/FF 33 % (Abb. 1A). Die Patienten unter der fixen Tripeltherapie in extrafeiner Formulierung benötigten seltener ein Notfallmedikament als die Patienten in der Vergleichsgruppe.

### **TRINITY-Studie<sup>3</sup>**

Insgesamt wurden 2691 Patienten aus 15 Ländern in die Studie eingeschlossen und nach einer zweiwöchigen Run-in-Phase mit einer Tiotropium-Monotherapie im Verhältnis 2:2:1 in drei Therapiearme randomisiert. Während 52 Wochen erhielten die Patienten entweder eine Tiotropium-Monotherapie, eine fixe Tripeltherapie in extrafeiner Formulierung (BDP/FF/GB) oder eine offene Tripeltherapie (BDP/FF plus Tiotropium in zwei Inhalatoren).

Die Rate an moderaten bis schweren Exazerbationen während 52 Wochen betrug in der Gruppe mit fixer Tripeltherapie 46 % und unter Tiotropium-Monotherapie 57 %. Die Studie erreichte ihren primären Überlegenheitsstudienendpunkt mit einer signifikanten Reduktion der Exazerbationsrate von 20 % unter der fixen Tripeltherapie im Vergleich zur LAMA-Monotherapie (RR: 0,80; 95 % CI: 0,69–0,92; p = 0,0025). In der Subgruppe von Patienten mit mehr als einer Exazerbation im vorangegangenen Jahr betrug die Risikoreduktion unter BDP/FF/GB im Vergleich zur LAMA-Monotherapie 28 % und gegenüber der offenen Tripeltherapie 29 % (Abb. 1B). Die Zeit bis zum Auftreten der ersten schweren Exazerbation war unter der fixen Tripeltherapie signifikant länger als unter Tiotropium allein (HR: 0,70; 95 % CI: 0,52–0,95; p = 0,0208). Auch in Bezug auf die Veränderung des Prä-Inhalations-FEV<sub>1</sub> in Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert

war BDP/FF/GB der LAMA-Monotherapie überlegen (adjustierte mittlere Differenz: 0,061 l; 95 % CI: 0,037–0,086; p < 0,0001). Ein Ansprechen auf die Behandlung im Sinne einer prädefinierten Verbesserung des FEV<sub>1</sub> um ≥ 100 ml zeigten Patienten im BDP/FF/GB-Arm signifikant häufiger als jene unter Tiotropium allein. Das Gleiche gilt für die prädefinierte Verbesserung des SGRQ («St George's Respiratory Questionnaire»)-Scores um ≥ 4 Einheiten. Zudem benötigten die Patienten unter BDP/FF/GB auch in dieser Studie seltener ein Notfallmedikament als diejenigen unter Tiotropium. Im Vergleich zur offenen Tripeltherapie zeigten sich für die fixe Tripeltherapie keine Unterschiede in Bezug auf die erwähnten Endpunkte.

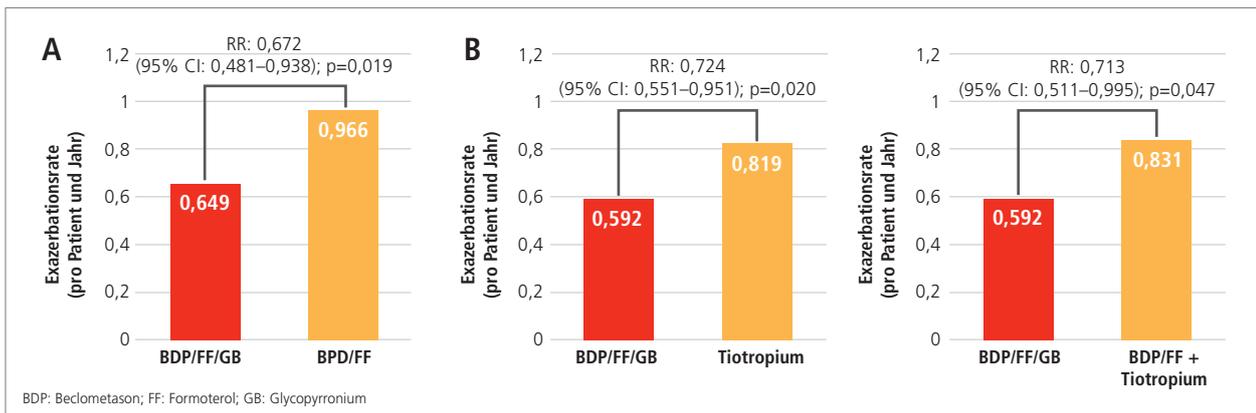
### **TRIBUTE-Studie<sup>4</sup>**

In dieser Studie wurde die fixe Tripelkombination BDP/FF/GB in extrafeiner Formulierung bei 1532 COPD-Patienten aus 17 Ländern während 52 Wochen mit der LABA/LAMA-Fixkombination aus Indacaterol und Glycopyrronium (IND/GB) verglichen. In der 2-wöchigen Run-in-Phase erhielten alle Patienten IND/GB, bevor sie 1:1 in die beiden Behandlungsarme randomisiert wurden. Die jährliche Rate an moderaten oder schweren Exazerbationen betrug unter BDP/FF/GB 50 % und unter IND/GB 59 %, entsprechend einer signifikanten 15%igen Reduktion der Exazerbationsrate unter der Tripeltherapie im Vergleich zur dualen Bronchodilatation (RR: 0,848; 95 % CI: 0,723–0,995; p = 0,043). Auch hier wurde der primäre Studienendpunkt «Überlegenheit der fixen Tripeltherapie» erreicht. Die Zeit bis zum Auftreten der ersten Exazerbation war in beiden Gruppen vergleichbar. Die Veränderung des FEV<sub>1</sub> im Vergleich zum Ausgangswert war unter BDP/FF/GB zu Woche 12, Woche 40 sowie gemittelt über den gesamten Behandlungszeitraum signifikant grösser als unter IND/GB. Die Verbesserung des SGRQ-Scores war unter der Tripeltherapie zu allen Zeitpunkten signifikant ausgeprägter als unter der dualen Bronchodilatation. Der Anteil an Patienten, die im Sinne einer klinisch relevanten Verbesserung des FEV<sub>1</sub> sowie des SGRQ-Scores auf die Behandlung ansprachen, war unter der Tripeltherapie numerisch höher als in der Vergleichsgruppe. Der Gebrauch von Notfallmedikamenten war in beiden Gruppen vergleichbar.

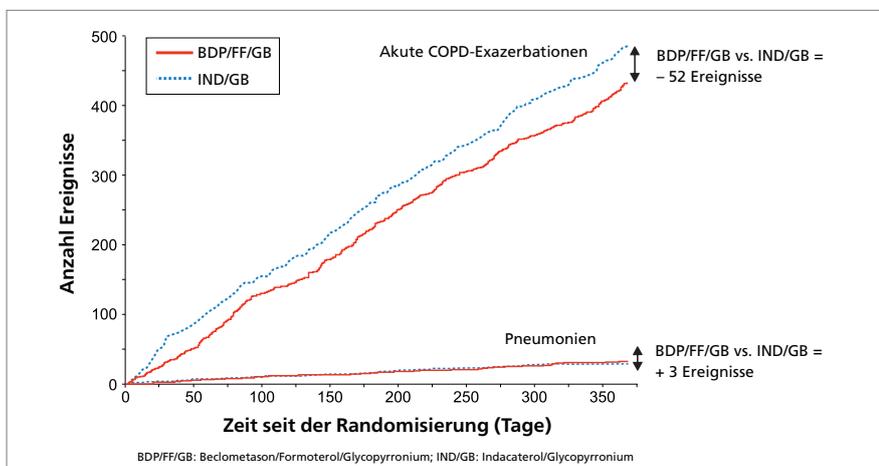
### **Sicherheit der fixen Tripelkombination**

In den drei Studien war die Rate an unerwünschten Ereignissen jeweils in allen Behandlungsgruppen vergleichbar.<sup>2–4</sup> Ein besonderes Augenmerk wurde in den drei Studien auf das Pneumonierisiko gelegt, da dieses unter ICS potenziell erhöht ist. In allen drei Studien war das Pneumonierisiko unter der fixen Tripeltherapie vergleichbar mit dem der Komparatorarme und lag bei 3–4 %.<sup>2–4</sup> Dies steht in Kontrast zu den Resultaten der Studien FLAME<sup>9</sup>, FULFIL<sup>11</sup> und IMPACT<sup>12</sup>, in denen die Pneumonierate unter der ICS-haltigen Behandlung jeweils höher war als unter den Vergleichstherapien ohne ICS. Vanfleteren diskutiert in seinem Review-Artikel zu den Studien mit fixen Tripelkombinationen die Möglichkeit der Assoziation von ICS und Pneumonierisiko in Abhängigkeit von der Dosis und von pharmakologischen Eigenschaften, wie z.B. der Partikelgrösse des ICS.<sup>14</sup>

In der BDP/FF/GB-Gruppe kam es zu weniger Studienabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen als unter Tiotropium allein und IND/GB, wobei die häufigste Ursache für einen Studienabbruch das Auftreten einer Exazerbation war.<sup>2–4</sup>



**Abb. 1:** Rate an moderaten bis schweren Exazerbationen bei COPD-Patienten mit zwei oder mehr moderaten bis schweren Exazerbationen im Jahr vor dem Studieneinschluss. A: TRILOGY-Studie; B: TRINITY-Studie (Intention-to-treat-Population; adaptiert nach Singh et al. 2017)<sup>15</sup>



**Abb. 2:** Nutzen-Risiko-Verhältnis (Exazerbationen vs. Pneumonien) in der TRIBUTE-Studie (Post-hoc-Analyse; nach Vanfleteren et al.)<sup>14</sup>

## Fazit

Es wurde gezeigt, dass der Step-up zur fixen Kombination aus Beclometason, Formoterol und Glycopyrronium (Trimbow®) in extrafeiner Formulierung bei Patienten mit schwerer bis sehr schwerer Ventilationsbeeinträchtigung, die trotz Therapie symptomatisch sind, einen positiven Einfluss auf Exazerbationsrate, Atemnot und Lebensqualität hat.<sup>2–4</sup> So konnte Trimbow® in der TRIBUTE-Studie im Vergleich zu LAMA/LABA jährlich 52 Exazerbationen verhindern, bei gleichzeitig nur drei zusätzlichen Pneumoniefällen (Abb. 2) – der Nutzen ist gegenüber dem Pneumonierisiko also deutlich.<sup>14</sup>

Auch der Anteil an Patienten mit klinisch relevant besserer Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub>) und klinisch relevant besserer Lebensqualität war unter der fixen Tripelkombination grösser als unter den Vergleichstherapien. Das Sicherheitsprofil war in allen Behandlungsgruppen vergleichbar; insbesondere war unter der fixen Tripelkombination auch keine signifikante Erhöhung der Pneumonierate zu verzeichnen.

## Literatur:

<sup>1</sup> Fachinformation Trimbow®: [www.swissmedinfo.ch](http://www.swissmedinfo.ch)

<sup>2</sup> Singh D et al.: Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β<sub>2</sub>-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 388: 963-73

<sup>3</sup> Vestbo J 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; 389: 1919-29

<sup>4</sup> Papi A et al.: Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 391: 1076-84

<sup>5</sup> McDonough JE et al.: Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 1567-75

<sup>6</sup> Usmani OS: Latest insights in treatment of small airway diseases. Präsentation Nr. 135 am ERS 2019, Madrid

<sup>7</sup> Papi A et al.: Pathophysiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 245-51

<sup>8</sup> Plumb J et al.: Evaluation of glucocorticoid receptor function in COPD lung macrophages using beclomethasone-17-monopropionate. *PLoS One* 2013; 8: e64257

<sup>9</sup> Wedzicha JA et al.: Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016; 374: 2222-34

<sup>10</sup> GOLD: 2020 Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD. <https://goldcopd.org/gold-reports/>

<sup>11</sup> Lipson DA et al.: FULFIL Trial: once-daily triple therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 438-46

<sup>12</sup> Lipson DA et al.: Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med* 2018; 378: 1671-80

<sup>13</sup> Lipson DA et al.: Reduction in all-cause mortality with single inhaler triple therapy (FF/UMEC/VI) versus dual therapy (FF/VI and UMEC/VI) in symptomatic patients with COPD: prespecified analysis of the Phase III IMPACT Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197: A1015

<sup>14</sup> Vanfleteren et al.: Triple therapy (ICS/LABA/LAMA) in COPD: Time for a reappraisal. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018; 13: 3971-81

<sup>15</sup> Singh D et al.: Triple therapy in COPD: new evidence with the extrafine fixed combination of beclomethasone dipropionate, formoterol fumarate, and glycopyrronium bromide. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12: 2917-28

## Expertenstatement



**Prof. Dr. med. Martin Brutsche,  
St. Gallen**

*Herr Prof. Brutsche, wie beurteilen Sie die klinische Wirksamkeit von Trimbow®?*

**M. Brutsche:** Wir sind froh, mit Trimbow® ein weiteres Produkt für die inhalative Tri-

peltherapie zu haben, dessen Wirksamkeit klar bewiesen wurde. Die Studien TRILOGY, TRINITY und TRIBUTE zeigen klar, dass Patienten mit einer fortgeschrittenen COPD, die trotz Therapie symptomatisch sind und im letzten Jahr mindestens eine mittelschwere bis schwere Exazerbation hatten, von einer Tripeltherapie profitieren. Für GOLD-D-Patienten wird dies in den Guidelines bereits so empfohlen. Die Studien weisen nun darauf hin, dass Patienten in der GOLD-Gruppe B, welche eine mittelschwere Exazerbation im laufenden Jahr hatten, ebenfalls profitieren können.

*Welcher klinische Parameter ist für Sie am wichtigsten bei der Wahl der Therapie? Welche Patienten profitieren Ihrer Meinung nach am meisten von einer Tripeltherapie?*

**M. Brutsche:** Der wichtigste klinische Parameter sind die Exazerbationen. Sie sind für die Patienten sehr einschneidend und gehen mit einer Verschlechterung der Lebensqualität oft über mehrere Wochen einher. Insofern ist die wichtigste Indikation für eine Tripeltherapie das Auftreten von Exazerbationen.

*Wie beurteilen Sie das Verhältnis von Exazerbationsrisiko zu Pneumonierisiko in den Studien mit Trimbow®?*

**M. Brutsche:** Es ist sehr beruhigend zu wissen, dass Trimbow® in den Zulassungsstudien keinen wesentlichen Einfluss auf das Pneumonierisiko hatte. Dies hängt wahrscheinlich vor allem mit

der eher niedrigen Steroiddosis zusammen. Bestimmt beeinflussen bei topischen Steroiden aber auch die Bindungsaffinität, die Lipophilie und die funktionelle Halbwertszeit im Gewebe das Pneumonierisiko.

*Wie beurteilen Sie die Wirksamkeit einer extrafeinen Formulierung für die Therapie von COPD-Patienten und welche Rolle spielt die «small airway disease» bei COPD?*

**M. Brutsche:** Das Konzept der «small airway disease» ist sehr attraktiv und potenziell sehr wichtig. Es gibt dazu aber noch viele offene Fragen. So wissen wir z.B. nicht, ob die «small airway disease» vor allem für die Symptomatik eine Rolle spielt oder auch für die Krankheitsprogression. Wir wissen zwar, dass die extrafeinen Partikel bis in die kleinen Atemwege gelangen, wir wissen aber noch nicht, ob sich dies auch in einer Verbesserung klinischer Endpunkte niederschlägt. Es ist deshalb noch zu früh, um den Stellenwert der extrafeinen Formulierungen bei COPD zu beurteilen.

*Wo besteht in der Diagnose und Therapie der COPD noch Forschungsbedarf?*

**M. Brutsche:** Sicher im Bereich der «small airway disease», aber auch der Effekt von Inhalationstherapien auf die Mortalität ist immer noch ein ungelöstes Problem. Forschungsbedarf besteht auch im Bereich der Compliance und des Managements von COPD-Patienten und der Frage, wie wir den Verlauf der COPD besser beeinflussen könnten.

*Vielen Dank für das Gespräch!*

**Bericht und Interview:  
Dr. med. Sabina Ludin  
Chefredaktorin**

**Mit freundlicher Unterstützung durch die Firma OM Pharma Schweiz, Vifor AG.**

### Kurzfachinformation

Trimbow® 87/5/9, Lösung zur Druckgasinhalation. Z: Jede abgegebene Dosis (die das Mundstück verlässt) enthält 87 µg Beclometasondipropionat, 5 µg Formoterolfumarat-Dihydrat und 9 µg Glycopyrronium (als 11 µg Glycopyrroniumbromid). I: Zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) mit ≥1 Exazerbation in den letzten 12 Monaten, die mit einer Kombination aus einem inhalativen Kortikosteroid und einem langwirksamen Beta-2-Agonisten oder einer Kombination aus einem langwirksamen Beta-2-Agonisten und einem langwirksamen Muskarin-Antagonisten nicht ausreichend eingestellt sind. D: Zweimal täglich 2 Inhalationen. KI: Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der Hilfsstoffe. VM: Trimbow sollte nicht zur Akuttherapie von Bronchospasmen oder von Exazerbationen bei COPD angewendet werden. Nach Anwendung mit Trimbow kann ein paradoxer Bronchospasmus mit stärkerem Giemen und Atemnot auftreten, ebenso wurden Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp berichtet. Vorsicht ist bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen oder Herzrhythmusstörungen, Thyreotoxikose, Diabetes mellitus, Phäochromozytom und unkorrigierter Hypokaliämie geboten. Es sollte auf eine mögliche Entwicklung einer Pneumonie geachtet werden. Gurgeln oder Spülen mit Wasser nach Verwendung des Produktes ist empfohlen. S/S: Während Schwangerschaft und Stillzeit wenn möglich nicht anwenden. UAW: Häufig: Pneumonie, Pharyngitis, orale Candidose, Harnwegsinfektion, Nasopharyngitis, Kopfschmerzen, Dysphonie. IA: Anwendung nicht kardioselektiver Beta-Blocker vermeiden, Vorsicht ist bei gleichzeitiger Anwendung anderer beta-adrenerger Arzneimittel geboten. L: Packung mit 120 und 360 Hüben. Apotheke: im Kühlschrank lagern bis 18 Monate (2–8°C). Keinen Temperaturen über 50°C aussetzen. Nach Abgabe an Patienten: 4 Monate bei Raumtemperatur (bis 25°C). LISTE B. Detaillierte Informationen: www.swissmedinfo.ch. ZulassungsinhaberIn: Chiesi AG. Auslieferungsfirma: Vifor AG, CH-1752 Villars-sur-Glâne. Stand der Information: Januar 2020.