

## CPD-Tripeltherapie: Wieviel Steroid muss sein?

Rabe K et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *N Engl J Med* 2020; 383: 35–48. doi:10.1056/NEJMoa1916046

**Bei mittelschwerer bis schwerer chronisch-obstruktiver Atemwegserkrankung (COPD) ohne ausreichende Kontrolle stehen Tripelkombinationen aus inhalativen Kortikosteroiden (ICS), einem langwirksamen muskarinischen Antagonisten (LAMA) und einem langwirksamen Betamimetikum (LABA) zur Verfügung. Die Bedeutung der Steroiddosis ist bislang unklar, weil Studien nur eine Dosis verwendet hatten.**

Klaus Rabe von der LungenClinic Grosshansdorf und ein internationales Wissenschaftlerteam führten daher unterstützt von Astra Zeneca die ETHOS-Studie durch, die 2 ICS-Dosierungen berücksichtigte. Für die 52 Wochen dauernde randomisierte Phase-3-Studie rekrutierten sie Patienten mit moderater bis schwerer COPD und mindestens einer Exazerbation im vorausgegangenen Jahr und randomisierten sie zu gleichen Teilen in 4 Studienarme:

- 2-mal tägliche Inhalation einer Tripeltherapie mit dem ICS Budesonid in einer Dosierung von 320 µg zusammen mit dem LAMA Glykopyrroniumbromid in einer Dosis von 18 µg und dem LABA Formoterol in einer Dosis von 9,6 µg
- 2-mal tägliche Inhalation einer Tripeltherapie wie oben, aber mit einer Budesonid-Dosis von 160 µg
- eine duale LAMA-LABA-Therapie mit 18 µg Glykopyrroniumbromid plus 9,6 µg Formoterol
- eine duale Therapie mit ICS plus LABA (320 µg Budesonid plus 9,6 µg Formoterol).
- Primärer Endpunkt der Studie war die auf ein Jahr bezogene Rate moderater oder schwerer Exazerbationen in der

modifizierten Intention-to-Treat (mITT)-Population, die alle Patienten umfasste, die eine Behandlung entsprechend der Randomisierung begonnen hatten.

### Tripel unabhängig von ICS-Dosis überlegen

Randomisiert worden waren insgesamt 8588 Patienten, die mITT-Population umfasste 8509 Patienten. Die mittlere jährliche Rate moderater oder schwerer Exazerbationen lag bei den 2137 Patienten mit Tripeltherapie und der höheren Budesonid-Dosis bei 1,08 und bei den 2121 Patienten mit Tripeltherapie mit der niedrigeren ICS-Dosis bei 1,07. Bei dualer LAMA-LABA-Therapie betrug die geschätzte jährliche Rate moderater oder schwerer Exazerbationen bei dualer Therapie mit der 1,42 (n=2120 Patienten) und mit der ICS-LABA-Kombination 1,24 (n=2131 Patienten).

Die Exazerbationsrate war damit bei Tripeltherapie mit der höheren ICS-Dosis signifikant niedriger als bei der LAMA-LABA-Kombination (Ratenverhältnis [Rate Ratio, RR] 0,76; 95% Konfidenzintervall [KI] 0,69–0,83;  $p < 0,001$ ) oder der ICS-LABA-Kombination (RR 0,87; 95% KI 0,79–0,95;  $p = 0,003$ ). Entsprechend war auch die Tripeltherapie mit der niedrigeren ICS-Dosis den dualen Therapien überlegen; das RR im Vergleich zur Glykopyrroniumbromid-Formoterol-Therapie lag bei 0,75 (95% KI 0,69–0,83;  $p < 0,001$ ) und im Vergleich zur Budesonid-Formoterol-Kombination bei 0,86 (95% KI 0,79–0,95;  $p = 0,002$ ).

Die Wissenschaftler fanden auch eine gegenüber beiden dualen Therapien signifikant reduzierte Mortalität bei der Tripeltherapie mit der höheren Budesonid-Dosis, während die Mortalität bei der niedrigeren Budesoniddosis nur im Vergleich zur LAMA-LABA-Kombination signifikant niedriger war.

Nebenwirkungen traten mit 61,7%–64,5% betroffenen Patienten in den Studienarmen vergleichbar häufig auf. Bestätigte Pneumonien waren mit ICS häufiger mit 3,5%–4,5%, während nur 2,3% der Patienten in der Glykopyrroniumbromid-Formoterol-Gruppe unter der Therapie eine Pneumonie entwickelten. In den ICS-Gruppen waren auch bekannte lokale Nebenwirkungen von ICS häufiger wie Dysphonie oder Candidiasis, nicht aber systemische Kortikosteroidnebenwirkungen wie Diabetes mellitus, Frakturen oder okuläre unerwünschte Effekte.

#### FAZIT

Die Studie bestätigt die Tripeltherapie bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD und Exazerbationen, wobei mit der niedrigeren Budesonid-Dosis eine bessere Krankheitskontrolle erreicht wurde als mit der dualen Therapie bei höherer Budesonid-Dosis. Deshalb ist nach Meinung der Autoren die Empfehlung zu überprüfen, bei symptomatischer COPD mit Exazerbationen trotz LAMA- oder LABA-Therapie die Therapie zuerst durch die Addition eines ICS in einer dualen Therapie zu eskalieren.

Friederike Klein, München