

## TRISTAN-Studie – zukunftsweisend bei COPD

## Optimistischer Approach statt tristem therapeutischem Nihilismus

**MÜNCHEN – Vielen COPD-Patienten geht es nicht deshalb so schlecht, weil es an therapeutischen Möglichkeiten fehlt – es geht ihnen schlecht, weil sie inadäquat oder gar nicht behandelt werden. Dass selbst starke Raucher mit mittelschwerer bis schwerer COPD von einer Steroid/Betamimetikum-Kombitherapie profitieren können, hat die kürzlich publizierte TRISTAN-Studie<sup>1</sup> gezeigt, deren Resultate von Professor Dr. Peter Calverley, University Hospital Aintree, Liverpool, anlässlich eines internationalen Experten-Symposiums vorgestellt wurden.**

An der TRISTAN-Studie (Trial of Inhaled Steroids and Long-acting Beta-2-Agonists) hatten 1465 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer COPD teilgenommen, wobei sich die Einschlusskriterien an der Praxisrealität orientierten: alle blickten auf eine eindrucksvolle Raucherkarriere zurück, und etwa die Hälfte rauchte

immer noch, obwohl die Lungenfunktion stark beeinträchtigt war, mit mindestens einer Exazerbation pro Jahr in den letzten drei Jahren. Im Rahmen der randomisierten, plazebokontrollierten Doppelblindstudie wurden die Patienten in vier Gruppen über ein Jahr nach folgendem Schema behandelt: entweder 2 mal

täglich 50 µg Salmeterol, 2 mal täglich 500 µg Fluticason, 2 mal täglich 50 µg Salmeterol plus 500 µg Fluticason oder Plazebo.

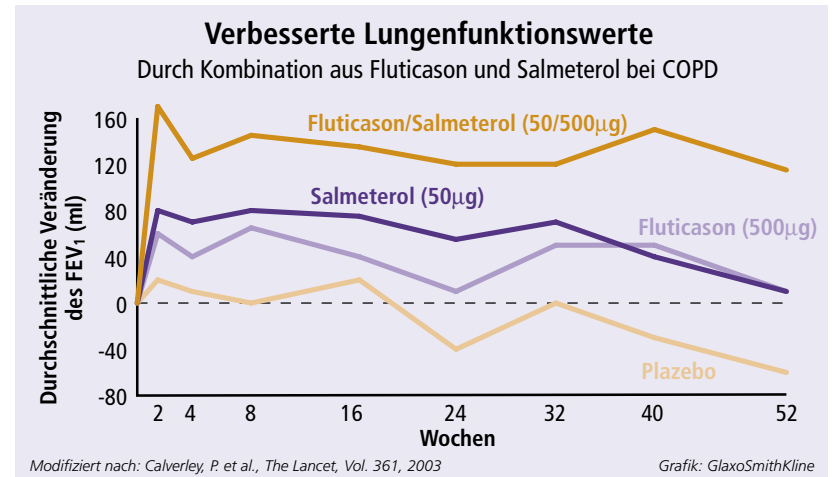
Die Resultate fasste Prof. Calverley folgendermassen zusammen: Alle drei aktiven Therapien führten zu einem gegenüber Plazebo signifikanten Anstieg des FEV<sub>1</sub>, dem Hauptkriterium der Wirksamkeit; der FEV<sub>1</sub>-Anstieg mit der fixen Kombination war dem Effekt mit den Einzelkomponenten signifikant überlegen (s. Abbildung). Mit der Kombination erreichte man eine klinisch signifikante Verbesserung des Gesundheitszustandes, einen deutlichen Rückgang der Symptome sowie eine relevante Verbesserung der Lebensqualität.

Der Verbrauch an Notfallmedikamenten ging unter allen aktiven Therapien zurück. Die Exazerbationsfrequenz konnte am deutlichsten



Professor Dr. Peter Calverley

mit der Salmeterol/Fluticason-Kombination (Seretide®) gesenkt werden, wobei die am schwersten betroffenen COPD-Patienten den ausgeprägtesten Benefit aufwiesen.



## Praxisrelevanz der TRISTAN-Studie

Interview mit PD Dr. Martin Brutsche, Abt. Pneumologie, Universitätsspital Basel

**?** Bei der COPD ist die chronische Obstruktion nur ein Aspekt; inzwischen weiss man, dass es sich um eine multifaktorielle Erkrankung handelt. Was hat man darunter zu verstehen?

Bis vor kurzem ging man davon aus, dass die COPD mit einer chronischen Obstruktion gleichzusetzen ist, welche darauf beruht, dass Lungengewebe irreversibel zerstört wurde. Und das vor dem Hintergrund einer genetischen Prädisposition. Neue Studien haben uns inzwischen gezeigt, dass immer wiederkehrende Entzündungsphänomene ebenso am Fortschreiten der Erkrankung beteiligt sind wie die wiederholten Infektionen. Bei einem Teil der COPD-Patienten muss man von einer permanenten bakteriellen Besiedlung des Bronchialsystems ausgehen, was eine Herausforderung für das Immunsystem darstellt. Demnach sind Infektionen und Entzündungen ein entscheidendes Problem bei diesen Patienten, welches sich im Übrigen auf den gesamten Organismus auswirkt. Das ist auch der Grund, weshalb man die COPD als Systemerkrankung verstehen muss. So bestehen u.a. messbare Veränderungen im Muskelstoffwechsel, weshalb COPD-Patienten für eine definierte Leistung mehr Sauerstoff verbrauchen als Menschen mit gesunder Lunge.

**?** Welche therapeutischen Konsequenzen hat dieses veränderte pathogenetische Verständnis?

Früher hat man alle Karten auf die Bronchodilatation gesetzt, weil man die Obstruktion für das wichtigste Phänomen hielt. Inzwischen hat die Entzündungshemmung mit den inhalierbaren Kortikosteroiden (ICS) einen bedeutenden Stellenwert erlangt. Darüber hinaus muss man mit geeigneten Trainingsprogrammen eine pulmonale Rehabilitation anstreben und alle Möglichkeiten der Raucherentwöhnung ausschöpfen.



PD Dr. Martin Brutsche

**?** Im Februar 2003 wurden die Resultate der TRISTAN-Studie<sup>1</sup> publiziert: Haben die neuen Daten Ihr Verordnungsverhalten bestätigt oder verändert?

Da ich der Anwendung von ICS bei COPD schon länger positiv gegenüberstehe, hat die TRISTAN-Studie meine Position bestätigt. Allerdings ist die therapeutische Situation wesentlich befriedigender, wenn das eigene Vorgehen, in dem Fall die kombinierte Gabe von langwirkenden Beta-2-Agonisten (LABA) und

ICS, durch wissenschaftliche Evidenz gestützt wird. Praktisch gleichzeitig wurden zwei weitere Studien<sup>2,3</sup> veröffentlicht, die zeigen konnten, dass die Mortalität von COPD-Patienten durch ICS und speziell in Kombination mit LABA um etwa 25 % gesenkt werden kann. Damit haben wir – bis hin zur reduzierten Mortalität – eine exzellente Dokumentation für den kombinierten Einsatz von LABA plus ICS, bei TRISTAN demonstriert am Beispiel von Salmeterol und Fluticason. Durch diese Resultate sehen wir auch unsere Basler Befunde<sup>4</sup> bestätigt, dass man mit der Kombination nicht nur additive, sondern synergistische Effekte erzielen kann, weil LABA den Glukokortikoidrezeptor aktivieren.

**?** Wie werden Sie diese Erkenntnisse den Kollegen in der Praxis kommunizieren?

Wir führen in der Region regelmässige Weiterbildungsveranstaltungen durch und konnten feststellen, dass viele Allgemeinpraktiker bereits vor der Präsentation der Studien diese Kombination eingesetzt haben. Doch nun haben wir die wissenschaftlichen Daten und können das noch konsequenter praktizieren.

**?** Wann kombinieren Sie die bronchodilatatorische Therapie mit inhalierbaren Kortikosteroiden?

Wenn das FEV<sub>1</sub> unter 50 % liegt, wenn der Patient mindestens eine

mittelschwere COPD hat. Es gibt aber auch Situationen, bei denen die Kombinationstherapie früher zum Einsatz kommen sollte. Wenn sich der Zustand des Patienten innerhalb kurzer Zeit deutlich verschlechtert hat, ist die Kombinationsbehandlung sicherlich dringend notwendig. Ein weiterer wichtiger Aspekt: Gewisse Patienten haben eine asthmoide Komponente. Da die Trennschärfe zwischen Asthma und COPD nicht in allen Fällen so klar ist oder beide Krankheiten gleichzeitig vorkommen können, sollte man auch in solchen Situationen die Kombination bevorzugen. Momentan läuft bei uns ein Projekt, um diese asthmoide Komponente zu messen. Wir prüfen, ob man Patienten mit potenziell gutem Ansprechen auf Steroide mit dem Mannitol-Bronchoprovokationstest künftig früher und gezielter erfassen kann.

**?** Wie profitieren COPD-Patienten aus Ihrer Sicht von der kombinierten TRISTAN-Studienmedikation?

Der schleichende, progrediente Verlauf der COPD hat dazu beigetragen, dass man früher eine eher pessimistische Haltung eingenommen hat: „Da kann man therapeutisch nichts erreichen, die kommen ohnehin wieder ins Spital.“ Daher hat es diese grossen Studien gebraucht, die uns demonstrieren haben, dass die Patienten mit der Kombination nicht nur messbare Unterschiede in der Lungenfunktion, sondern auch eine bessere Lebensqualität und weniger Exazerbationen aufweisen. Ein weite-

res starkes Argument ist die verringerte Mortalität. In der Praxis spüren die Patienten den Unterschied und bringen das bei den Konsultationen zum Ausdruck.

**?** Haben Sie einen Tipp, wie man rauchende COPD-Patienten erfolgreich zum Nichtraucher machen kann?

Das ist die Goldfrage! Entscheidend ist für mich, dass man dieses Ziel konsequent verfolgt und sich durch Rückschläge nicht entmutigen lässt. Studien haben uns gezeigt, dass Raucherentwöhnung möglich ist – wir müssen dem individuellen Patienten einfach ein individuell massgeschneidertes Programm anbieten. Ohne Motivation und Entschlossenheit seitens des COPD-Patienten erreichen wir nichts. Wir müssen die Ebene herausfinden, auf welcher der einzelne Patient ansprechbar ist, und ihm allenfalls mit Nikotinersatzprodukten oder Bupropion Unterstützung anbieten. Wir erproben derzeit den Effekt von Rimonabant, einem neuartigen Cannabinoid-Rezeptorantagonisten, für diese Indikation.

## Quellen:

- Calverley et al.: Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. The Lancet 2003; 361: 449–56
- Soriano et al.: Survival in COPD patients after regular use of fluticasone propionate and salmeterol in general practice. Eur Respir J 2002; 20: 819–825
- Sin DD, Man SF: Inhaled corticosteroids and survival in chronic obstructive pulmonary disease: does the dose matter? Eur Respir J 2003; 21: 260–266
- Roth M, et al.: Interaction between glucocorticoids and beta-2 agonists on bronchial airway smooth muscle cells through synchronised cellular signalling. The Lancet 2002; 360: 1293–1299

**Seretide® Diskus® (Multidosen-Pulverinhalator), Dosier-Aerosol: Wirkstoffe:** Diskus: Salmeterolum (ut Salmeteroli xinafoas) 50 µg, Fluticasonum (ut Fluticasoni-17-propionas) 100, 250 und 500 µg. **Dosier-Aerosol:** Salmeterolum (ut Salmeteroli xinafoas) 25 µg, Fluticasonum (ut Fluticasoni-17-propionas) 50, 125 und 250 µg. **Indikationen:** Langzeitbehandlung des Asthma bronchiale. Langzeitbehandlung der COPD, falls eine Kombinationstherapie gemäss aktuellen Richtlinien indiziert: spirometrisch dokumentierte Verbesserung des postbronchodilatatorischen FEV<sub>1</sub> von >15 % und 200ml innerhalb von 6–12 Wochen; Patienten mit schwerer COPD (FEV<sub>1</sub> <50 %) und wiederholten Exazerbationen, welche systemische Steroide und/oder Antibiotika bedürften. **Dosierung/Anwendung:** Seretide® wird inhalativ verabreicht. **Asthma bronchiale:** Diskus: Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren: 2 mal täglich 1 Einzeldosis Seretide® Diskus® 100, 250 oder 500. Kinder ab 4 Jahren: 2 mal täglich 1 Einzeldosis Seretide® Diskus® 100. **Dosier-Aerosol:** Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren: 2 mal täglich 2 Stösse Seretide® Dosier-Aerosol 50, 125 oder 250. **COPD:** Diskus: Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren: 2 mal täglich 1 Einzeldosis Seretide® Diskus® 500. **Anwendungseinschränkungen:** **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegenüber einem Inhaltsstoffes von Seretide®. **Vorsichtsmassnahmen:** Vorsicht bei Patienten mit hohem Blutdruck, idiopathischer hypertrophischer Subaortenstenose, Herz-Kreislauf-Leiden mit Arrhythmie, frischem Herzinfarkt, Diabetes mellitus, Hyperthyreose, aktiver oder latenter Lungentuberkulose, Lungenmykosen oder Leberinsuffizienz. Beim akuten Asthma-Anfall ist ein kurzwirksamer β<sub>2</sub>-Agonist mit raschem Wirkungseintritt (z.B. Ventolin®) zu verabreichen. Schwangerschaftskategorie C. **Unerwünschte Wirkungen:** Tremor, Unruhe, Mundtrockenheit, Reizungen der Mund- und Rachenschleimhaut, Heiserkeit, lokalisierte Candida albicans-Infektion der Mund- und Rachenschleimhaut, Kopfschmerzen, Herzklappen, Tachykardie, Muskelkrämpfe, Myalgien, Arthralgie, Überempfindlichkeitsreaktionen, paradoxer Bronchospasmus. **Interaktionen:** Nicht-selektive β-Blocker (z. B. Propranolol); Vorsicht bei kardioselektiven β-Blockern. Möglicherweise Interaktionen mit anderen β<sub>2</sub>-Stimulatoren oder Anticholinergika (additive Wirkung), mit Hemmern des Enzyms CYP3A4, MAO-Hemmern, trizyklischen Antidepressiva, L-Dopa, L-Thyroxin, Oxytocin, Xanthinen und z.T. auch Antiarrhythmika. Verkaufskategorie B. Ausführliche Informationen sind dem Schweizerischen Arzneimittel-Kompodium zu entnehmen. (Stand: März 2002)

## Idee und Konzeption:

INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8, Postfach 368, 4020 Basel  
Information: GlaxoSmithKline AG  
Redaktion: Renate Weber, Winfried Powollik  
Layout: Patrik Brunner  
Produktion: Patricia Stachniss  
© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages.