



## Beclometason/Formoterol/ Glycopyrronium

### Die wichtigsten Fakten auf einen Blick (Drug Facts)

- Indikation:** Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombination aus inhalativem Kortikosteroid und langwirksamem Beta-2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind.
- Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise:** Die Fixkombination Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium (BDP<sup>1</sup>/FOR/GL) zeigte bei Patienten mit moderater bis schwerer COPD und einer Exazerbation pro Jahr geringe Verbesserungen der FEV<sub>1</sub> und eine geringfügige Reduktion moderater bis schwerer Exazerbationen gegenüber BDP/FOR oder Tiotropium sowie gegenüber der Kombination Indacaterol/Glycopyrronium. Vorteile gegenüber der freien Kombination BDP/FOR plus Tiotropium fanden sich nicht. Daten für einen Vergleich zu der bereits zur Verfügung stehenden fixen Dreifachkombination Fluticason/Umeclidinium/Vilanterol liegen nicht vor. Die Fixkombination BDP/FOR/GL kann Patienten mit persistierender Symptomatik und anhaltenden Exazerbationen (GOLD Gruppe D) verordnet werden, wenn unter einer Therapie mit der Kombination LABA/LAMA keine Verbesserung erzielt wird.
- Wirkungsweise:** Beclometason ist ein inhalatives Kortikosteroid, Formoterol ein langwirksamer Beta-2-Agonist (LABA) und Glycopyrronium ein langwirksamer Muskarinrezeptor-Antagonist (LAMA).
- Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Warnhinweise:** Bei Auftreten eines paradoxen Bronchospasmus sollte sofort mit einem schnellwirksamen inhalativen Bronchodilatator behandelt werden. BDP/FOR/GL sollte bei Patienten mit Herzerkrankungen mit Vorsicht angewendet werden.

#### Studie TRILOGY

	BDP/FOR/GL (n = 687)	BDP/FOR (n = 680)	BDP/FOR/GL vs. BDP/FOR	p-Wert
moderate bis schwere Exazerbationen/Jahr (95 % CI)	0,410	0,530	RR 0,773 (0,647–0,924)	0,005
FEV <sub>1</sub> (l) Woche 52 (95 % CI)	0,071 (0,050–0,093)	0,008 (–0,014 bis 0,030)	0,063 (0,032–0,094)	< 0,001

#### Studie TRINITY

	BDP/FOR/GL (n = 1077)	Tiotropium (n = 1074)	BDP/FOR/GL vs. Tiotropium	p-Wert
moderate bis schwere Exazerbationen/Jahr (95 % CI)	0,457 (0,41–0,51)	0,571 (0,52–0,63)	RR 0,801 (0,693–0,925)	0,0025
FEV <sub>1</sub> (l) Woche 52 (95 % CI)	0,082 (0,065–0,100)	0,021 (0,003–0,039)	0,061 (0,037–0,086)	< 0,001

CI: Konfidenzintervall

<sup>1</sup> Beclometasondiproponiat

Zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), die mit einer Kombination aus einem inhalativen Kortikosteroid und einem langwirksamem Beta-2-Agonisten nicht ausreichend eingestellt sind.

### Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise (1–4)

- Bronchodilatoren sind die Basismedikamente zur Behandlung der Beschwerden und Verminderung von Exazerbationen bei COPD.
- Bei Patienten mit geringer Symptomatik einer COPD sollte zur Verbesserung der Atemnot eine medikamentöse Behandlung mit einem kurzwirksamen Beta-2-Agonisten (SABA) oder kurzwirksamen Muskarinantagonisten (SAMA) erfolgen. Sie verbessern die FEV<sub>1</sub> und die Symptomatik.
- Die kurzwirksamen Bronchodilatoren können auch bei fortgeschrittenen Stadien bedarfsweise zur Symptomlinderung eingesetzt werden.
- Patienten mit geringer Symptomatik (mMRC ≤ 1 oder CAT < 10 oder CCQ < 1)<sup>1</sup> und ≤ 1 ambulant behandelte mittelschwere Exazerbation pro Jahr (GOLD Gruppe A) können neben einem SABA oder SAMA auch mit einem LABA oder LAMA behandelt werden.
- Patienten mit höhergradiger Symptomatik (mMRC ≥ 2 oder CAT ≥ 10 oder CCQ ≥ 1) und ≤ 1 ambulant behandelten mittelschweren Exazerbation pro Jahr (GOLD Gruppe B) sollte entweder ein LABA oder ein LAMA oder eine Kombination beider verabreicht werden.
- Patienten mit geringer Symptomatik (mMRC ≤ 1 oder CAT < 10 oder CCQ < 1) und ≤ 1 einer krankenhauspflchtigen Exazerbation pro Jahr oder ≥ 2 ambulant behandelten mittelschweren Exazerbationen pro Jahr mit Bedarf an Antibiotika oder an systemischer Steroidtherapie (GOLD Gruppe C) sollten initial einen langwirksamen inhalativen Bronchodilatator (LAMA oder LABA), bevorzugt ein LAMA, erhalten. Patienten mit persistierenden Exazerbationen sollte zusätzlich ein zweiter langwirksamer inhalativer Bronchodilatator verordnet werden. Alternativ kann die zusätzliche Gabe eines inhalativen Kortikosteroids (ICS) erfolgen. Aufgrund des Risikos der Entwicklung von Pneumonien unter der Behandlung mit einem ICS ist die Kombination eines LAMA mit einem LABA als Eskalationstherapie zu bevorzugen.
- Bei Patienten mit höhergradiger Symptomatik (mMRC ≥ 2 oder CAT ≥ 10 oder CCQ ≥ 1) und einer krankenhauspflchtigen Exazerbation pro Jahr oder ≥ 2 ambulant behandelten mittelschweren Exazerbationen pro Jahr mit Bedarf an Antibiotika oder an systemischer Steroidtherapie (GOLD Gruppe D) gehört die Gabe eines oder mehrerer langwirksamer inhalativer Bronchodilatoren (LABA und/oder LAMA) zur Standardtherapie der COPD. Kombinationen aus LABA/LAMA sind effektiver als die Monotherapie. Patienten mit persistierender Symptomatik und anhaltenden Exazerbationen können als Eskalationstherapie eine Kombination aus LAMA, LABA und ICS erhalten.
- Die Wahl eines LAMA und/oder LABA hängt vom individuellen Ansprechen des Patienten bezüglich der Effekte und der unerwünschten Wirkungen ab.
- ICS sollten nur bei Patienten verordnet werden, die zwei oder mehr Exazerbationen pro Jahr haben, die eine Antibiotikatherapie und/oder eine orale Kortikosteroid-Therapie erfordern, oder die eine oder mehrere Exazerbationen pro Jahr haben, die eine stationäre Behandlung erfordern. In der Regel sollte die Kombination LAMA + LABA einer Kombination LAMA + ICS oder LABA + ICS vorgezogen werden. Die Indikationsstellung sollte im Verlauf regelmäßig überprüft werden. Behandlungsziele sind eine Verringerung der Exazerbationsrate, eine Verlangsamung der Verschlechterung des Gesundheitszustandes und die Erhaltung der körperlichen Belastbarkeit.
- Die fixe Dreifachkombination BDP/FOR/GL (ICS/LABA/LAMA) zeigte bei moderater bis schwerer COPD mit einer Exazerbation pro Jahr gegenüber der fixen Zweifachkombination BDP/FOR (ICS/LABA) eine geringe, aber signifikante und gegenüber der Zweifachkombination Indacaterol/Glycopyrronium (LABA/LAMA) eine statistisch signifikante, aber nicht relevante Verbesserung der FEV<sub>1</sub>. Gegenüber einer freien Kombination von BDP/FOR mit Tiotropium wurde für BDP/FOR/GL eine Nichtunterlegenheit gezeigt.

- Für BDP/FOR/GL konnte eine signifikante, aber nur geringfügige Reduktion moderater bis schwerer Exazerbationen gegenüber BDP/FOR, Indacaterol/Glycopyrronium oder einer Monotherapie mit Tiotropium gezeigt werden. Die klinische Relevanz der Reduktion, etwa eine Exazerbation in zehn Jahren, ist unklar.
- Ausreichende Daten für Patienten mit mehr als einer Exazerbation pro Jahr liegen nicht vor.
- Ob die Gabe der fixen Kombination BDP/FOR/GL bei Patienten mit mäßiger Therapieadhärenz von Vorteil ist, kann erst die klinische Praxis zeigen (5;6). Ein Vorteil für die Gabe von BDP/FOR/GL gegenüber der Applikation der drei Einzelwirkstoffe ist bisher nicht belegt. Die mit fixen Kombinationen erreichten Verbesserungen der Lungenfunktion scheinen geringer zu sein, als bei einer Addition der Effekte der einzelnen Komponenten zu erwarten gewesen wäre (7).
- Daten für einen Vergleich von BDP/FOR/GL mit der bereits in den Markt eingeführten Fixkombination Fluticason/Umeclidinium/Vilanterol liegen nicht vor.
- Hinsichtlich des Sicherheitsprofils zeigt die Kombination BDP/FOR/GL die typischen Nebenwirkungen anderer LAMA (u. a. Mundtrockenheit), LABA (u. a. Tachykardie) und ICS (u. a. orale Candidiasis) und ein erhöhtes Risiko für Pneumonien.
- BDP/FOR/GL ist nicht für die Indikation Asthma bronchiale zugelassen. Bei einem Off-Label-Use sind die haftungs- und sozialrechtlichen Konsequenzen zu beachten.

## Wirkungsweise (4)

**Beclometason** ist ein synthetisches Kortikosteroid. Nach Inhalation hat es einen lokalen entzündungshemmenden Effekt auf die Bronchialschleimhaut. Es bindet an intrazelluläre Rezeptoren, die das Expressionsmuster von Proteinen der Zellen verändern, die die Entzündung unterhalten. Es vermindert u. a. die Akkumulation von Eosinophilen, die Bildung von Zytokinen und die Freisetzung inflammatorischer Mediatoren. Die Hyperreagibilität des Bronchialsystems auf exogene Reize wird reduziert.

**Formoterol** ist ein überwiegend selektiver Beta-2-Agonist. Die Bronchodilatation tritt 1–3 Minuten nach Inhalation ein und hält im Mittel zwölf Stunden an. Nur ein Teil der inhalierten Menge (10–30 %) erreicht zur lokalen Wirkung die Bronchialschleimhaut, der übrige Anteil wird verschluckt und im Gastrointestinaltrakt resorbiert. Aufgenommenes Formoterol wird primär über eine direkte Glukuronidierung metabolisiert und mit einer Halbwertszeit von fünf Stunden vorwiegend renal ausge-

schieden. Verschlucktes und gastrointestinal resorbiertes Formoterol leistet nur einen geringen Beitrag zur bronchodilatatorischen Wirkung.

**Glycopyrronium** ist ein langwirksamer Muskarinrezeptorantagonist mit Präferenz für die Rezeptoren M1 und M3, der inhalativ zur bronchodilatativen Erhaltungstherapie bei COPD eingesetzt wird. Die Wirkung von Glycopyrronium beruht darauf, dass die bronchokonstriktive Wirkung von Acetylcholin auf die glatten Muskelzellen der Atemwege durch Blockade der muskarinergen Rezeptoren verhindert wird. Nach Inhalation wird der Spitzenplasmaspiegel innerhalb von fünf Minuten erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Glycopyrronium nach Inhalation wird auf 45 % der verabreichten Dosis geschätzt. Die systemische Exposition nach Inhalation ist zu 90 % auf eine Aufnahme über die Lunge und zu 10 % auf gastrointestinale Resorption zurückzuführen.

In der randomisierten, doppelblinden TRILOGY-Studie über 26 Wochen verbesserte BDP/FOR/GL die FEV<sub>1</sub> (koprimärer Endpunkt) um 0,081 l (95 % Konfidenzintervall (CI) 0,052–0,109;  $p < 0,001$ ) im Vergleich zu der Kombination von BDP/FOR. Obwohl nach allgemeiner Einschätzung nur eine Verbesserung der FEV<sub>1</sub> um 0,100 l und mehr als klinisch relevant gilt, stuft die EMA diesen Befund als bedeutsam für Patienten mit schwerer COPD ein. Nach 52 Wochen war die Verbesserung der FEV<sub>1</sub> weiterhin signifikant, jedoch etwas geringer. Der Transition Dyspnea Index (TDI) (koprimärer Endpunkt) zeigte unter BDP/FOR/GL keinen statistisch signifikanten Unterschied zu BDP/FOR nach 26 ( $p = 0,160$ ) oder 52 Wochen ( $p = 0,186$ ). Die Rate moderater bis schwerer Exazerbationen war über 52 Wochen unter BDP/FOR/GL statistisch signifikant um 23 % gegenüber BDP/FOR reduziert, entsprechend 0,12 Exazerbationen pro Jahr (relatives Risiko (RR) 0,77; 95 % CI 0,65–0,92;  $p = 0,005$ ; NNT = 8). Die Rate aufgetretener Pneumonien lag im BDP/FOR/GL-Arm bei 3,3 %, im BDP/FOR-Arm bei 2,6 % (8).

In der randomisierten, doppelblinden TRINITY-Studie wurde nach 52 Wochen unter BDP/FOR/GL eine Verbesserung der FEV<sub>1</sub> (sekundärer Endpunkt) gegenüber Tiotropium erreicht (0,061 l; 95 % CI 0,037–0,086;  $p < 0,0001$ ). Die Rate an moderaten bis schweren Exazerbationen (primärer Endpunkt) war über 52 Wochen unter BDP/FOR/GL statistisch signifikant um 20 % gegenüber Tiotropium reduziert, dies entspricht 0,11 Exazerbationen pro Jahr (0,46 vs. 0,57 (95 % CI 0,41–0,51); RR 0,801 (95 % CI 0,693–0,925);  $p = 0,0025$ ; NNT = 9). Im Vergleich zur

freien Kombination aus BDP/FOR plus Tiotropium konnte für BDP/FOR/GL nach 52 Wochen hinsichtlich der FEV<sub>1</sub> (sekundärer Endpunkt) eine Nichtunterlegenheit gezeigt werden (–0,003 l; 95 % CI –0,033 bis 0,027;  $p = 0,85$ ). Der TDI wurde nicht untersucht. Pneumonien traten unter BDP/FOR/GL bei 2,6 % der Patienten auf, in der Vergleichsgruppe unter Tiotropium bei 1,8 % der Patienten (9).

In der randomisierten, doppelblinden TRIBUTE-Studie lag die Verbesserung der FEV<sub>1</sub> (sekundärer Endpunkt) unter BDP/FOR/GL gegenüber Indacaterol/Glycopyrronium nach 52 Wochen bei 0,022 l ( $p < 0,05$ ). Die Rate an moderaten bis schweren Exazerbationen (primärer Endpunkt) wurde unter BDP/FOR/GL um 15 % über 52 Wochen gegenüber Indacaterol/Glycopyrronium reduziert, dies entspricht 0,09 Exazerbationen pro Jahr (annualisierte Rate 0,50 vs. 0,59; RR 0,85; 95 % CI 0,72–0,99;  $p = 0,043$ ; NNT = 11). Der TDI wurde nicht untersucht. Die Aussagefähigkeit der Studie ist aufgrund der unterschiedlichen Devices von BDP/FOR/GL und Indacaterol/Glycopyrronium beschränkt. Jeweils bei 4 % der Patienten der BDP/FOR/GL-Gruppe und der Indacaterol/Glycopyrronium-Gruppe wurde über das Auftreten von Pneumonien berichtet (10).

Der Einsatz an Notfallmedikation gemessen in Hüben pro Tag wurde in der TRILOGY- und der TRINITY-Studie reduziert, in der TRIBUTE-Studie nicht. In allen drei Studien waren die Exazerbationen als Notwendigkeit systemischer Steroide oder Antibiotika oder stationärer Aufnahme definiert. Welche Komponenten dieses Endpunkts günstig beeinflusst wurden, wird nicht berichtet.

### □ Kontraindikationen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile des Fertigarzneimittels.

### □ Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- BDP/FOR/GL ist nicht angezeigt zur Behandlung akuter Episoden von Bronchospasmen oder akuter Exazerbationen bei COPD (Notfallmedikation).
- Bei Anzeichen einer allergischen Reaktion und insbesondere Angioödem (einschließlich Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken sowie Schwellung von Zunge, Lippen und Gesicht), von Urtikaria oder Hautausschlag muss BDP/FOR/GL unverzüglich abgesetzt und eine alternative Therapie eingeleitet werden.
- Bei Auftreten eines paradoxen Bronchospasmus sollte sofort mit einem schnellwirksamen inhalativen Bronchodilatator (zur Bedarfstherapie) behandelt werden. BDP/FOR/GL sollte umgehend abgesetzt, der Patient untersucht und gegebenenfalls eine alternative Therapie eingeleitet werden.
- Eine Behandlung mit BDP/FOR/GL sollte nicht abrupt beendet werden. Wenn Patienten die Behandlung als ineffektiv empfinden, sollten sie die Behandlung fortsetzen und sich an einen Arzt wenden. Ein zunehmender Gebrauch von Bronchodilatoren als Bedarfstherapie deutet auf eine Verschlechterung der Grunderkrankung hin. Eine Anpassung der Therapie kann erforderlich sein.
- BDP/FOR/GL sollte bei Patienten mit den folgenden Erkrankungen mit Vorsicht angewendet werden: Herzrhythmusstörungen, insbesondere atrioventrikulärer Block dritten Grades und Tachyarrhythmien (beschleunigter und/oder unregelmäßiger Herzschlag), idiopathische subvalvuläre Aortenstenose, hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie, schwere Herzerkrankungen (insbesondere akuter Myokardinfarkt, ischämische Herzerkrankung, kongestive Herzinsuffizienz), okklusive Gefäßerkrankungen (insbesondere Arteriosklerose), arterielle Hypertonie und Aneurysma.
- Vorsicht ist außerdem geboten bei der Behandlung von Patienten mit bekannter oder vermuteter Verlängerung des QTc-Intervalls (QTc > 450 Millisekunden bei Männern bzw. > 470 Millisekunden bei Frauen).
- Patienten, die inhalative Kortikosteroide erhalten, haben eine erhöhte Inzidenz an Pneumonien. Bei COPD-Patienten sollte auf klinische Zeichen einer Pneumonie geachtet werden. Zu-

sätzliche Risikofaktoren sind Rauchen, höheres Alter, niedriger Body Mass Index (BMI) und schwere COPD-Ausprägungen.

- Systemische Wirkungen können bei jedem inhalativen Kortikosteroid auftreten, so auch bei Beclometason. Mögliche systemische Wirkungen sind: Cushing-Syndrom, cushingoide Erscheinungen, Nebennierenrindensuppression, Wachstumsverzögerung, verringerte Knochenmineraldichte, Katarakt und Glaukom und seltener eine Reihe von Auswirkungen auf die Psyche oder das Verhalten, einschließlich psychomotorischer Hyperaktivität, Schlafstörungen, Angstzustände, Depression oder Aggression.

### □ Wechselwirkungen

#### In Bezug auf Formoterol:

- Nicht kardioselektive Betablocker (einschließlich Augentropfen) sind bei Patienten, die Formoterol inhalieren, zu vermeiden. Ist eine solche Gabe zwingend erforderlich, wird die Wirkung von Formoterol vermindert oder aufgehoben.
- Die gleichzeitige Anwendung von anderen beta-adrenergen Arzneimitteln kann potenziell additive Wirkungen haben. Daher ist bei gleichzeitiger Verordnung von anderen beta-adrenergen Arzneimitteln zusammen mit Formoterol Vorsicht geboten.
- Die gleichzeitige Behandlung mit Chinidin, Disopyramid, Procainamid, Antihistaminika, Monoaminoxidase(MAO)-Hemmern, trizyklischen Antidepressiva und Phenothiazinen kann das QT-Intervall verlängern und das Risiko für ventrikuläre Arrhythmien erhöhen. Zusätzlich können L-Dopa, L-Thyroxin, Oxytocin und Alkohol die kardiale Toleranz gegenüber Beta-2-Agonisten beeinträchtigen.
- Die gleichzeitige Behandlung mit MAO-Hemmern, einschließlich Arzneimitteln mit ähnlichen Eigenschaften wie z. B. Furazolidon und Procarbazin, kann hypertensive Reaktionen hervorrufen.
- Bei Patienten, die begleitend eine Narkose mit halogenierten Kohlenwasserstoffen erhalten, besteht ein erhöhtes Risiko für Arrhythmien.
- Die gleichzeitige Behandlung mit Xanthinderivaten, Steroiden oder Diuretika kann eine mögliche hypokaliämische Wirkung von Beta-2-Agonisten verstärken. Bei Patienten, die mit Digitalisglykosiden behandelt werden, kann eine Hypokaliämie die Anfälligkeit für Arrhythmien erhöhen.

<sup>1</sup> Die Informationen zu Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Weitere Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen. Aktuelle Warnhinweise wie z. B. Rote-Hand-Briefe sind zu beachten.



### In Bezug auf Glycopyrronium:

- Da Glycopyrronium hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden wird, könnte es möglicherweise zu Wechselwirkungen mit Arzneimitteln kommen, die die renalen Ausscheidungsmechanismen beeinflussen.
- Die langfristige gemeinsame Anwendung von BDP/FOR/GL mit anderen Anticholinergika-haltigen Arzneimitteln wurde nicht untersucht und wird daher nicht empfohlen.

Nebenwirkungen	
häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Pneumonie, Pharyngitis, orale Candidose, Harnwegsinfektion, Nasopharyngitis, Kopfschmerz
gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100)	Grippe, orale Pilzinfektion, Candidose des Oropharynx, Candidose des Ösophagus, Sinusitis, Rhinitis, Gastroenteritis, vulvovaginale Candidose, Granulozytopenie, allergische Dermatitis, Hypokaliämie, Hyperglykämie, Unruhe, Tremor, Schwindelgefühl, Geschmacksstörung, Hypoästhesie, Otosalpingitis, Vorhofflimmern, QT im Elektrokardiogramm verlängert, Tachykardie, Tachyarrhythmie, Palpitationen, Hyperämie, Hautrötung, Husten ohne/mit Auswurf, Rachenreizung, Epistaxis, Diarrhö, Mundtrockenheit, Dysphagie, Übelkeit, Dyspepsie, brennendes Gefühl auf den Lippen, Zahnkaries, Ausschlag, Urtikaria, Pruritus, Hyperhidrose, Muskelkrämpfe, Myalgie, Schmerz in den Extremitäten, die Skelettmuskulatur betreffende Brustschmerzen, Dysurie, Harnretention, Ermüdung, Asthenie, C-reaktives Protein erhöht, Thrombozytenzahl erhöht, freie Fettsäuren erhöht, Insulin im Blut erhöht, Ketonkörper im Blut erhöht, Kortisol im Blut erniedrigt
selten (≥ 1/10.000, < 1/1000)	(Pilz-)Infektion der unteren Atemwege, Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Erythem und Ödem von Lippen, Gesicht, Augen und Pharynx, verminderter Appetit, Schlaflosigkeit, Hypersomnie, Angina pectoris (stabil und instabil), ventrikuläre Extrasystolen, Knotenrhythmus, Sinusbradykardie, Austritt von Blut, Hypertonie, paradoxer Bronchospasmus, Schmerzen im Oropharynx, Angioödem, Nephritis, Blutdruck erhöht, Blutdruck erniedrigt
sehr selten (< 1/10.000)	Thrombozytopenie, Nebennierensuppression, Glaukom, Katarakt, Dyspnoe, Wachstumsverzögerung, peripheres Ödem, Knochendichte erniedrigt
nicht bekannt	psychomotorische Hyperaktivität, Schlafstörungen, Angstzustände, Depression, Aggression, Verhaltensänderungen (besonders bei Kindern)

Hinweise zu besonderen Patientengruppen	
Ältere Patienten	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Kinder und Jugendliche	Keine Zulassung.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung kann BDP/FOR/GL in der empfohlenen Dosis angewendet werden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz sollte, insbesondere wenn diese mit einer starken Abnahme des Körpergewichts einhergeht, die Anwendung von BDP/FOR/GL nur dann erwogen werden, wenn der erwartete Nutzen das mögliche Risiko überwiegt.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Es liegen keine relevanten Daten zur Anwendung von BDP/FOR/GL bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vor. Das Arzneimittel ist bei diesen Patienten mit Vorsicht anzuwenden.
Anwendung bei Schwangeren und Stillenden	Anwendung während der Schwangerschaft bzw. Stillzeit nur, wenn der erwartete Nutzen für die Patientin das potenzielle Risiko für das ungeborene bzw. gestillte Kind überwiegt.

## Kosten

Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben (µg) <sup>1</sup>	Dosis (µg/Tag) <sup>2</sup>	Kosten pro Jahr [€] <sup>3,4</sup>
<b>ICS + LABA + LAMA (Kombinationspräparate)</b>				
Beclometason-dipropionat/ Formoterol-hemifumarat-monohydrat/ Glycopyrronium	Trimbow® 87 µg/5 µg/9 µg Druckgasinhalation, Lösung	Standarddosis: 4 DE	4 x 87 <sup>5</sup> /5 <sup>5</sup> /9 <sup>5</sup>	1022,65 <sup>6</sup>
Fluticasonfuroat/ Umeclidinium/ Vilanterol	Trelegy® Ellipta® 92 µg/55 µg/22 µg Pulver zur Inhalation	–	1 x 92 <sup>5</sup> /55 <sup>5</sup> /22 <sup>5</sup>	1008,50 <sup>6,7</sup>
<b>LAMA + LABA (Kombinationspräparate)</b>				
Aclidinium/ Formoterol-hemifumarat-monohydrat	Duaklir® Genuair® 340 µg/12 µg Pulver zur Inhalation	Standarddosis: 2 DE	2 x 340 <sup>5</sup> /12 <sup>8</sup>	768,24 <sup>6</sup>
Indacaterol/ Glycopyrronium	Ultibro® Breezhaler® 85 µg/43 µg Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation	Standarddosis: 1 DE	1 x 85 <sup>5</sup> /43 <sup>5</sup>	801,99 <sup>6</sup>
Tiotropium/ Olodaterol	Spiolto® RespiMat® 2,5 µg/2,5 µg Lösung zur Inhalation	Standarddosis: 2 DE	1 x 5 <sup>5</sup> /5 <sup>5</sup>	770,31 <sup>6</sup>
Umeclidinium/ Vilanterol	Anoro® 55 µg/22 µg einzeldosiertes Pulver zur Inhalation	Standarddosis: 1 DE	1 x 55 <sup>5</sup> /22 <sup>5</sup>	589,27 <sup>6</sup>
<b>ICS + LABA (Kombinationspräparate)</b>				
Beclometason-dipropionat/ Formoterol-hemifumarat-monohydrat	Foster® 100 µg/6 µg, Druckgasinhalation, Lösung	24 <sup>9</sup>	4 x 100/6	637,59 <sup>6</sup>
Budesonid/ Formoterol-hemifumarat-monohydrat	Generikum 320/9 µg Pulver zur Inhalation	24 <sup>9</sup>	2 x 320 <sup>5</sup> /9 <sup>5</sup>	524,42 <sup>6</sup>
Fluticasonfuroat/ Vilanterol	Relvar® Ellipta® 92 µg/22 µg einzeldosiertes Pulver zur Inhalation	25 <sup>10</sup>	1 x 92 <sup>5</sup> /22 <sup>5</sup>	418,61
Salmeterol/ Fluticasonpropionat	Generikum 50 µg/500 µg Pulver zur Inhalation	100 <sup>11</sup>	2 x 50/500	494,90
<b>ICS</b>				
Beclometason-dipropionat	Generikum 200 µg Druckgasinhalation, Lösung	800	2 x 200	109,90
Budesonid	Generikum 200 µg Druckgasinhalation, Lösung	800	2 x 200	65,30
Fluticasonpropionat <sup>12</sup>	Generikum 250 µg Druckgasinhalation, Suspension	600	2 x 500	303,62
<b>LABA</b>				
Formoterol-hemifumarat-monohydrat	Forair® 12 µg Druckgasinhalation, Lösung	24	2 x 12	351,92 <sup>6</sup>
Indacaterol	Onbrez® Breezhaler® 150 µg Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation	150	1 x 150	478,07 <sup>6</sup>
Olodaterol	Striverdi® RespiMat® 2,5 µg Lösung zur Inhalation	5 <sup>5</sup>	1 x 5 <sup>5</sup>	530,75 <sup>6</sup>
Salmeterol	Generikum 25 µg Druckgasinhalation, Suspension	100	2 x 50	409,10

Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben (µg) <sup>1</sup>	Dosis (µg/Tag) <sup>2</sup>	Kosten pro Jahr [€] <sup>3,4</sup>
<b>LAMA</b>				
Acclidinium	Bretaris® Genuair® / Eklira® Genuair® 322 µg Pulver zur Inhalation	644 <sup>5</sup>	2 x 322 <sup>5</sup>	485,00
Glycopyrronium	Tovano® Breezhaler® 44 µg <sup>13</sup> Hartkapseln mit Pulver zur Inhalation	44 <sup>5</sup>	1 x 44 <sup>5</sup>	584,41 <sup>6</sup>
Tiotropium	Spiriva® Respimat® 2,5 µg Lösung zur Inhalation	5 <sup>5</sup>	1 x 5 <sup>5</sup>	658,22 <sup>6</sup>
Umeclidinium	Incruse® 55 µg einzeldosiertes Pulver zur Inhalation	55 <sup>5</sup>	1 x 55 <sup>5</sup>	446,84 <sup>6</sup>

Stand Lauerfaxe: 15.08.2018

<sup>1</sup>Nach (12); <sup>2</sup>Dosierung gemäß Fachinformation; <sup>3</sup>Kostenberechnung anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt; <sup>4</sup>Kosten inkl. Inhalationsgerät; <sup>5</sup>aus dem Mundstück abgegebene Dosis; <sup>6</sup>preisgünstiger Import; <sup>7</sup>Verhandlungen zum Erstattungsbetrag standen zum Zeitpunkt der Kostenberechnung noch aus; <sup>8</sup>abgemessene Dosis; <sup>9</sup>bezogen auf Formoterolhemifumaratmonohydrat; <sup>10</sup>bezogen auf Vilanterol; <sup>11</sup>bezogen auf Salmeterol; <sup>12</sup>in Kombinationsbehandlung mit LABA; <sup>13</sup>preisgünstiger Import des Originalpräparates Seebri® Breezhaler® 44 µg.

Vor dem Hintergrund, dass Beclometason/Formoterol/Glycopyrronium nur als Lösung zur Druckgasinhalation zur Verfügung steht, wurden die Kosten für die Vergleichstherapien – soweit vorhanden – ebenfalls nur als Lösung zur Druckgasinhalation dargestellt.

Neben den dargestellten inhalativen Darreichungsformen/Wirkstärken stehen noch weitere zur Verfügung. Weitere Angaben zu Dosierungen sind den Fachinformationen zu entnehmen. Die Kostendarstellung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

## Literatur

- Vogelmeier C, Buhl R, Burghuber O et al.: [Guideline for the Diagnosis and Treatment of COPD Patients - Issued by the German Respiratory Society and the German Atemwegsliga in Cooperation with the Austrian Society of Pneumology]. Pneumologie 2018; 72: 253-308.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Chronic obstructive pulmonary disease: beclometasone, formoterol and glycopyrronium (Trimbow) - evidence summary: www.nice.org.uk/guidance/es17. Published: 3 May 2018.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2018 Report): [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov\\_WMS.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf) (letzter Zugriff 28. August 2018). Global Initiative for Chronic Lung Disease, 2018.
- EMA: Trimbow®: European Public Assessment Report (EPAR): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004257/WC500233165.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004257/WC500233165.pdf) (letzter Zugriff: 28. August 2018). Stand: 18. Mai 2018.
- Gorenoi V, Schönemark MP, Hagen A: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Hrsg.): Maßnahmen zur Verbesserung der Compliance bzw. Adherence in der Arzneimitteltherapie mit Hinblick auf den Therapieerfolg. Schriftenreihe Health Technologie Assessment, Bd 65. 1. Aufl.; Köln: DIMDI, 2007.
- Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T et al.: Interventions for enhancing medication adherence. Cochrane Database Syst Rev 2014; Issue 11: CD000011.
- Farne HA, Cates CJ: Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2015; Issue 10: CD008989.
- Singh D, Papi A, Corradi M et al.: Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting beta2-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. Lancet 2016; 388: 963-973.
- 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; 389: 1919-1929.
- Papi A, Vestbo J, Fabbri L 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: 1076-1084.
- Chiesi: Fachinformation "Trimbow® 87 Mikrogramm/5 Mikrogramm/9 Mikrogramm Druckgasinhalation, Lösung". Stand: Juli 2017.
- GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2018. Berlin 2018.