

Az aklidinium és a tiotropium 24 órás hörgőtágító és tünetcsökkentő hatásának összehasonlítása tünetes COPD-s betegeknek

Improvement in 24-hour bronchodilation and symptom control with aclidinium bromide versus tiotropium and placebo in symptomatic patients with COPD: post hoc analysis of a Phase IIIb study
Beier J, Mroz R, Kirsten AM, et al. *International Journal of COPD* 2017; 12: 1731-1740.

A krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) egy ernyő megnevezés, melynek két szélső formája az emphysema és a krónikus obstruktív bronchitis. A tiszta formákon kívül a két kórképnek különböző arányú keveredése és akár egy lebenyen belüli együttes előfordulása is gyakori. Magyarul tüdőfogyatkozásként lehet leírni azt a szövetvesztést, ami az emphysema kialakulását jellemzi és azt a légzésfunkciós veszteséget, amelyet mindkét kórforma előfordulása esetén obstruktív légzészavarként észlelünk.

A spirometriával jól detektálható légúti obstrukció enyhébb formái nem okoznak tüneteket, előrehaladottabb állapotban azonban – típusosan fizikai terhelés hatására – légszomj jelentkezik. A terhelésre fellépő légszomj nem specifikus a COPD-re, előfordulhat vérszegénység, szívelégtelenség, szívritmuszavar, de akár tüdőfibrózis vagy asthma bronchiale kapcsán is. Jelentős szerepe van ezért a megfelelő differenciáldiagnosztikának. A COPD előrehaladtával nemcsak nagyobb fizikai munka hatására alakul ki nehézlégzés, hanem már vízszintesen való gyaloglás

esetén, sőt spontán is fellépnek. Ez a panasz az, amelyet a legtöbb COPD-s beteg jelez.

A dyspnoe mellett előfordulhat, bár kevésbé gyakori a betegek körében köhögés, köpetürítés is. A tünetek a nap folyamán változó intenzitásúak. A nappali tevékenységek mellett az éjszakaiknál nagyobb mértékű fizikai aktivitás, a környezet stimulusai a szimpatikus idegi aktivitás fokozott működésével járnak együtt. A fokozott szimpatikus aktivitás pedig a légutak tágulatához, bronchodilatációhoz vezet. Ezzel szemben az éjszakai órákban, általánosságban hajnali négy óra táján a legmagasabb az ún. cholinerg tónus, ami a légutak szűkebb állapotával jár. A fentiek értelmében valószínűleg a vegetatív idegrendszer aktivitásának változásai is hozzájárulnak a COPD-s betegek körében jól ismert diurnális ciklusú tünet- és panaszintenzitáshoz.

Általánosságban jellemző, hogy a betegek a hajnali, kora reggeli órákban fulladnak, köhögésük, köpetürítésük fokozódik. A betegek egy részénél a nehézlégzés éjszaka is fellép és a légzési probléma nehezíti az éjszakai alvást. Az alvászavar hatására romlik a betegek napi fizikai

aktivitása, ami az életminőség rosszabbodását vonja maga után¹.

A cholinerg idegi aktivitás diurnális változása jelentős szerepet játszhat az éjszakai, kora reggeli tünetek jelentkezésében. A cholinerg idegvégződésekből felszabaduló acetilcholin bronchoconstrictiót hoz létre a légutak falában levő simaizmok muszkarinerg 3 (M3) receptorainak stimulálásával. A légutakban levő M2 receptorok az idegvégzésekben negatív visszacsatolást biztosítanak és gátló idegi receptorok, melyek blokkolása átmeneti bronchoconstrictiót eredményezhet.

Ezek az ismeretek vezettek oda, hogy a cholinerg idegátvitelt gátló hatóanyagok a COPD-s betegek kezelésének központi részét képezik. Mivel a szisztémásan adott anticholinerg szereknek számos más szerven létrejövő mellékhatása van, a COPD kezelésében a légutakba lokálisan bejuttatható készítmények nyertek teret. Évtizedek óta hozzáférhetőek az ún. rövid hatású anticholinerg szerek (pl. ipratropium), melyek azonban nemcsak viszonylag rövid hatástartamukról (6–8 óra), hanem az M3 receptorokon kívül az M2 receptorokat is gátló hatásukról ismertek. Utóbbi csökkenti a bronchodilatációt okozó hatásukat.

Az elmúlt évtizedek fejlesztéseinek eredményeképpen hozzáférhetővé váltak az inhalációs ún. hosszú hatású muszkarinerg antagonisták (LAMA). Ezek a készítmények tartósan kötődnek az M3 receptorokhoz és viszonylag gyorsan disszociálnak az M2 receptorokról, ezáltal viszonylag hosszú ideig megmarad hörgtágító hatásuk. A LAMÁ-k között több hatóanyag érhető el (tiotropium-bromid, aklidinium-bromid, glikopirronium-bromid és umeklidinium). A hatóanyagok közül van, amit napi egyszer szükséges adni (tiotropium, umeklidinium), más napi kétszer (aklidinium) és olyan is van, amit az Egyesült Államokban napi kétszer, míg Európában napi egyszer adnak (glikopirronium).

Több klinikai vizsgálat igazolta, hogy a LAMÁ-k a tartósan fennmaradó hörgtágító hatás mellett enyhítik a tüneteket, fokozzák a betegek fizikai állóképességét, enyhítik a nehézlégzést és javítják az életminőséget²⁻⁵. A betegség egyéb klinikai jellemzői közül csökkentik az állapotrosszabbodások előfordulásának valószínűségét és a kórházi ápolást igénylő exacerbációk számát, valamint növelik a légzésrehabilitáció hatékonyságát^{4,5}. Az exacerbációkat megelőző hatásokban jobbak a hosszú hatású β_2 -agonistáknál (LABA). Ezek a hatások a betegek különböző klinikai állapotában egyaránt észlelhetőek, ami a COPD kezelés alapkészítményévé tette a LAMÁ-kat.

A különböző hatóanyag-molekulák egymáshoz képest kisebb eltéréseket mutatnak hatékonyság és mellékhatásprofil szempontjából. Mivel a különböző gyógyszerek egymástól eltérő inhalációs eszközökből kerülnek alkalmazásra, a klinikai hatékonyságot a molekula hatékonysága és a belégző eszköz mutatói egyaránt befolyásolhatják.

Általánosságban ismertek azok az adatok, melyek szerint a betegek inkább a napi egyszeri adagolást preferálják a napi többszöri adagolással szemben. A napi egyszeri és a napi kétszeri használat közötti eltérések a beteg-együttműködés terén jelenleg azonban még nem teljesen ismertek. A betegek együttműködését befolyásolja a belégző eszköz használatának egyszerűsége. Az egyszerűen működő eszközökkel bizonyított, hogy jó betegadherencia érhető el a napi kétszeri használat ellenére is. A mindennapi gyakorlatot vizsgáló tanulmányok arra utalnak, hogy az orvosok receptfelírási szokásaiban vannak eltérések a különböző LAMÁ-k között, annak ellenére, hogy a nagy metaanalízisekben nem igazoltak különbséget a hatékonyságban^{6,7}.

A fentiekkel is magyarázható, hogy a LAMA hatóanyagcsoportba tartozó szerek egymással

való összehasonlítására, a készítmények közötti finom különbségek feltárására több vizsgálatot is végeztek. A klinikai vizsgálatok több mint húszezer betegének adatain végzett metaanalízis szerint az aklidinium a tiotropium és a glikopirronium hatásához hasonló mértékben javítja a légzésfunkciót, az életminőséget és csökkenti a nehézlégzést².

Beier és munkatársai az aklidinium hatékonyságát vizsgálták tünetes COPD-s betegeknél. Az aklidinium-bromid hatékony, szelektív LAMA. A gyors hatáskezdés és a hatás tartós fennállása jellemzi, kiváló kardiovaszkuláris biztonsági profil mellett. Az aklidinium klinikai vizsgálatai igazolták, hogy hörgőtágító hatása 24 órán keresztül fennmarad, bár csökkenő tendenciát mutat. A hatás maximalizálására napi kétszeri használattal került forgalomba, ami mellett az éjszakai órákban is megfelelő hörgőtágító hatást biztosít. A LAMÁ-k csoportjában a legrégebben használt molekula, a tiotropium vált a „gold standarddá” az összehasonlító vizsgálatokban. A tiotropium napi egyszeri alkalmazásával 24 órán át fennálló hörgőtágító hatás érhető el.

Beier és munkatársai a korábbi, 2013-ban megjelent közleményükben közepesen súlyos és súlyos COPD-ben szenvedő betegekben hasonlítottak össze két LAMA hatóanyagú készítményt, a napi 2×400 mikrogramm aklidinium-bromidot és a napi 1×18 mikrogramm tiotropium-bromidot⁸. A 6 hetes vizsgálatban mindkét szer szignifikáns hörgőtágító hatást fejtett ki. A hatás mértéke nagyobb volt az aklidinium karon, mint a tiotropium karon. Csak az aklidinium karon volt szignifikáns javulás a reggeli tünetekben (a nehézlégzésben, a köhögésben és a köpetürítésben) a placebohoz képest. Az aklidinium a tiotropiumhoz képest szignifikánsan javította a tünet jelentkezéséig tartó aktivitás mértékét⁸. A klinikai vizsgálatban résztvevő 414 betegnek körülbelül 10%-a hazánkban került bevonásra.

A publikáció a fenti vizsgálat post hoc analízise, amelybe a szerzők az eredeti vizsgálat tünetes betegeit válogatták be és elemezték az eredményeiket⁹. A beválogatott betegeknél az aklidinium a tiotropiumnál szignifikánsan jobbnak bizonyult a légzésfunkció javulása és a tüneti pontszámok tekintetében. Az elemzésben külön vizsgálták az éjszakai és a kora reggeli tünetek, valamint a reggeli aktivitás korlátozottság csökkenését. Ezek a változások nagyobb mértékűek voltak aklidinium esetén, mint tiotropium mellett. A vizsgálat viszonylag rövid időtartama (6 hét) és a bevont betegek viszonylag alacsony száma (414 a vizsgálatban, 277 a post hoc analízisben) korlátozza a széles betegkörre való értelmezést, de megerősíti a hasonló tendenciára utaló korábbi eredményeket.

Az aklidinium éjszakai és kora reggeli tünetekre gyakorolt hatásával, különösen az alvás minőségével kapcsolatosan más vizsgálatokat is végeztek. Ezek eredménye alapján alvási apnoében nem szenvedő COPDs betegekben az aklidinium javítja az alvásminőséget, továbbá a kora reggeli és a napi fizikai aktivitásra is jó hatást gyakorol placebóval szemben¹⁰. A vizsgálatban kimutatták, hogy a légzésfunkción túl, a betegek nappali fizikai aktivitása és az alvás minősége is szignifikánsan javult aklidinium használata mellett.



Összefoglalva, *Beier és munkatársai* post hoc analízise megerősíti, hogy a LAMA aklidinium monoterápia a tünetes COPD-s betegek kezelésének hatékony módja¹¹. Az elvárt terápiás célokat biztosítja, jelentősen csökkenti az éjszakai és kora reggeli tüneteket, és növeli a betegek fizikai aktivitásának mértékét. A kezelés hatása kifejezettebb tünetes betegeken a kevésbé tünetesekhez képest. ■

Kommentár: Prof. dr. Horváth Ildikó

Irodalom

1. Lange P, Marott JL, Vestbo J, Nordestgaard BG. Prevalence of night-time dyspnoea in COPD and its implications for prognosis. *Eur Respir J* 2014; 43: 1590-1598.
2. Karabis A, Lindner L, Mocarski M, et al. Comparative efficacy of aclidinium versus glycopyrronium and tiotropium, as maintenance treatment of moderate to severe COPD patients: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013; 8: 405-23.
3. Pleasants RA, Wang T, Gao J, et al. Inhaled umeclidinium in COPD patients: A review and meta-analysis. *Drugs* 2016; 76(3): 343-361.
4. Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 7: CD009285.
5. Ni H, Soe Z, Moe S. Aclidinium bromide for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 9: CD010509
6. Monteagudo M, Roset M, Rodriguez-Blanco T, et al. Characteristics of COPD patients initiating treatment with aclidinium or tiotropium in primary care in Catalonia: a population-based study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12: 1145-1152.
7. Marsh K, Zaiser E, Orfanos P, et al. Evaluation of COPD treatments: A multicriteria decision analysis of aclidinium and tiotropium in the United States. *Value Health* 2017; 20(1): 132-140.
8. Beier J, Kirsten AM, Mróz R, et al. Efficacy and safety of aclidinium bromide compared with placebo and tiotropium in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease: results from a 6-week, randomized, controlled Phase IIIb study. *COPD* 2013; 10(4): 511-522.
9. Beier J, Mróz R, Kirsten AM, et al. Improvement in 24-hour bronchodilation and symptom control with aclidinium bromide versus tiotropium and placebo in symptomatic patients with COPD: post hoc analysis of a Phase IIIb study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12: 1731-1740.
10. Magnussen H, Arzt M, Andreas S, et al. Aclidinium bromide improves symptoms and sleep quality in COPD: a pilot study. *Eur Respir J* 2017; 49(6):
11. Blasi F, Canonica GW, Miravittles M. Is aclidinium alone or combined with a LABA a rational choice for symptomatic COPD patients? *Respir Res* 2017; 18(1): 19.