

Extrafinom és finom részecskés inhalációs kortikoszteroiddal indított asztma terápia hatékonyságának összehasonlítása Hollandiában

Effectiveness of initiating extrafine-particle versus fine-particle inhaled corticosteroids as asthma therapy in the Netherlands

van der Molen T, Postma DS, Martin RJ, et al. *BMC Pulm Med* 2016; 16: 80.

Napjainkban az asztma világszerte, így Magyarországon is egyre elterjedtebb betegség. A betegek pontos számára vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre. A *Korányi Bulletin* adatai alapján csak következtetni lehet a valós hazai epidemiológiai adatokra, mivel ez kizárólag a tüdőgondozók és a pulmonológiai szakrendelések által regisztrált betegeket tartalmazza. 2015-ben a nyilvántartott betegek száma 290 422 volt, ami 2,9%-os prevalenciát jelent¹. Ez valamelyest elmarad az európai átlagtól, amely 8,2% a felnőttek és 9,4% gyermekek körében².

Az asztma kezelése költséges és összetett feladat, fő célja a tüneti kontroll elérése és a jelentősebb állapotromlások (exacerbációk) csökkentése³. Ennek érdekében különböző inhalációs eszközök segítségével juttatjuk be a hatóanyagokat, többek között a gyulladáshoz vezető folyamatok gátlására szolgáló, jelenleg leghatékonyabbnak tartott kortikoszteroidokat is⁴. Számos beteg a gyógyszeres terápia ellenére sem megfelelően kontrollált. Az optimálisnak vélt kezelés ellenére a betegek egy részénél progresszív légzésfunkció-rosszabbodás is előfordul⁵.

A fentiek háttérében a jelenlegi gyógyszerekkel nem, vagy csak korlátozottan elérhető – a vezető légutak perifériáját jelentő – kislégutak elégtelen kezelésének szerepe is felmerül. Definíció alapján kislégútnak tekintjük a porcos vázat már nem tartalmazó 2 mm-es vagy annál

kisebb belső, illetve 6 mm-es vagy annál kisebb külső (bazálmembrán-periméter) átmérőjű légutakat, melyeknek utolsó elemei a bronchiolus respiratoriusok^{6,7}.

A kislégutak érintettsége elsősorban a nagy összfelület miatt bír kiemelkedő jelentőséggel. Az asztmás gyulladás a teljes hörgőrendszert érinti. Jelenlétét a kislégutakban is igazolták, sőt az eltérések ezen a területen súlyosabbak lehetnek, mint a nagylégutakban⁸. Ezt kezelt betegek esetében magyarázhatja, hogy a hagyományos, nagyobb átlagos részecskeméretű gyógyszer tartalmazó inhalációs kortikoszteroid (ICS) készítmények jórészt a nagylégutakban deponálódva, a perifériás légutakban nem megfelelő mértékben csökkentik a gyulladást. Az elégtelen kezelés hatására a teljes hörgőrendszer, de hangsúlyosan a kislégutak szerkezete átépül, melynek döntő szerepe lehet a légúti funkció tartós romlásában⁹. A kislégutak érintettsége bizonyos asztma fenotípusokban meghatározóbbnak látszik, ezek a nocturnalis, a súlyos szteroidfüggő, a nehezen kezelhető asztma, illetve a fixált légúti obstrukciójú asztma, a dohányosok, az idősek asztmája és a gyermekkori asztma^{10,11}.

Az inhalációs kezelés előnye az orális kezeléshez képest a gyorsabb hatáskezdés és a kevesebb mellékhatás. Ennek elérése érdekében azonban a belélegzett hatóanyag el kell jutnia a megfelelő helyre, megfelelő koncentrációban. Az elvárt hatóanyag bejutást jelentősen

befolyásolja a részecskeméret, a hajtógáz jellemzői, az inhalációs eszköz típusa, a belélegzett levegő sebessége, a belégzési és benntartási idő, valamint az eszközhasználat helyessége^{12,13}.

Az aeroszolos gyógyszerkészítmények átlagos részecskeméretét tekintve a kibocsátott gyógyszerködben jelenlévő, 5 µm-nél nagyobb átmérőjű részecskék (5–7 µm) alkotják a durva frakciót, az 1–5 µm átmérőjű részecskék a finom, és az 1 µm alatti (0,5–1 µm) átmérőjű részecskék az extrafinom frakciót¹⁴. Inhalációs gyógyszeralkalmazás során az 5 µm-nél kisebb részecskeméret a minimálisan kívánatos, mivel ezek képesek elérni a tüdőt. Az ennél nagyobb méretű részecskék nagyobb valószínűséggel extrapulmonálisan rakódnak le, így az elvárt hatás nem megfelelő, mindemellett a lokális mellékhatásokkal fokozottan lehet számolni.

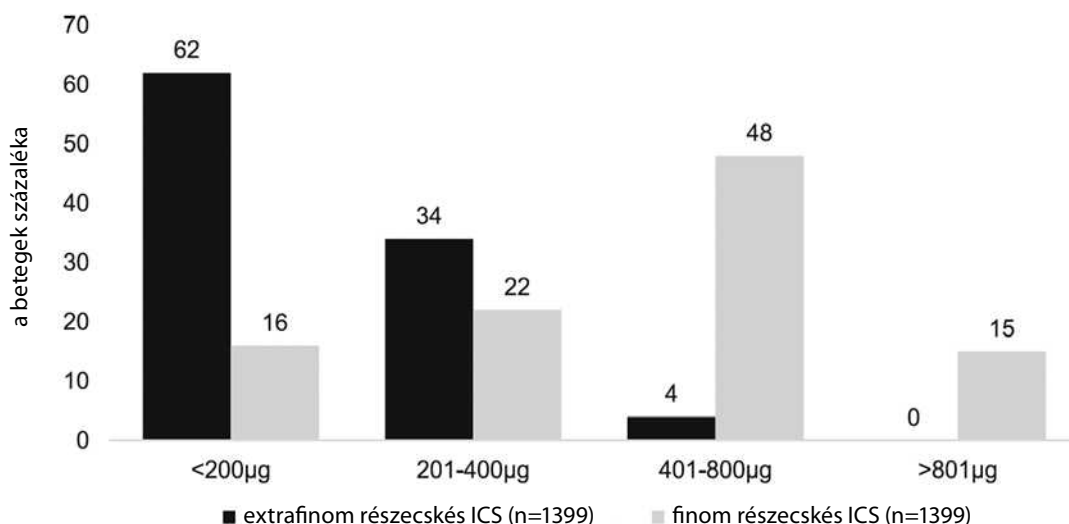
A nagy számban 2 µm-nél kisebb átmérőjű részecskéket kibocsátó eszközök használatával magas tüdőbeli, továbbá magas kislégúti depozíció érhető el^{15,16}. A kisméretű gyógyszerészecske kibocsátására képes inhalációs eszközök (például hidrofluoroalkán beclomethasone-dipropionate, hidrofluoroalkán beclomethasone-dipropionate/formoterol, hidrofluoroalkán ciclesonide) 1 µm közeli átlagos részecskeátmérőjű aeroszol leadásával akár 50%-ot meghaladó tüdődepozíciót is elérhetnek, függetlenül a tüdő funkcionális állapotától (egészséges, asztmás vagy COPD-s)¹⁷.

Alacsony részecskeméret és magas tüdődepozíció esetén a hatóanyag megfelelő hatáskorral a tüdő disztális részeibe is lejut. Számos

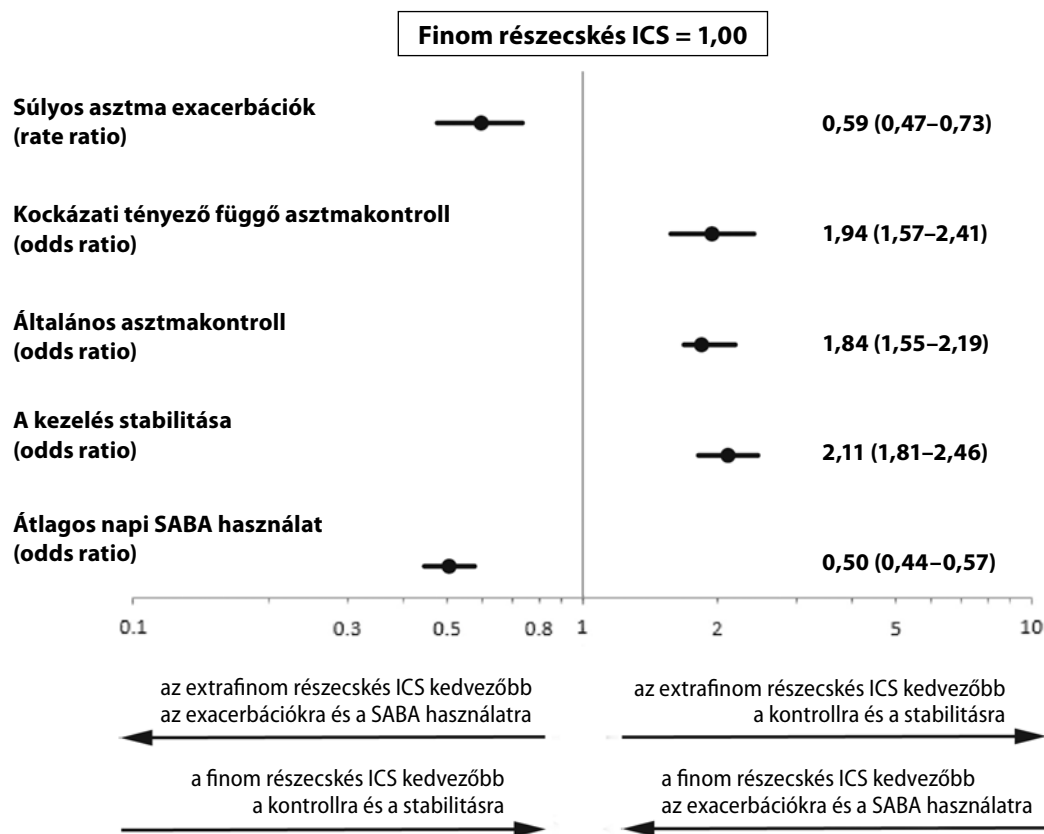
vizsgálat bizonyította, hogy a kisrészecskés ICS-ek, illetve ICS-t tartalmazó ICS+LABA (hosszú hatású β2-agonista) kombinációs készítmények jótékony hatást gyakorolnak a centrális és a disztális légutakban jelen lévő gyulladásra és a folyamatos gyulladás következtében kialakuló diszfunkcióra egyaránt¹⁸⁻²⁷.

Molen és munkatársai a finom és extrafinom részecskés ICS-ek hatását vizsgálták asztmás betegeken. Úgynevezett való élet vizsgálatot végeztek, melynek során az asztmás betegek szélesebb spektrumából próbáltak meríteni. Ilyenformán nem kerültek kizárásra a vizsgálatból a komorbid, a dohányzó, a rossz inhalációs technikát alkalmazó és a rossz terápiás adherenciával rendelkező betegek sem. A randomizált, kontrollált vizsgálatok egyik fő hiányosságát próbálták kiküszöbölni, miszerint ezen kutatások beteganyaga túl „steril”. A sterilitás oka, hogy ezen vizsgálatok célja az, hogy világos és tiszta ok-okozati kapcsolatot tudjanak kimutatni egy adott gyógyszeres beavatkozás és a kialakult hatás között. Emiatt az asztmás betegpopulációnak csupán kb. 5%-át reprezentálják, így talán nem kellően megalapozottak a levont következtetések. A való élet vizsgálatok ezen limitációk kiegyensúlyozásában segíthetnek, ugyanis a való élet körülményei között képesek egy szélesebb asztmás betegpopuláción akár hosszú távú hatásokat is értékelni.

A vizsgálat során Hollandiában a PHARMO Institute for Drug Outcomes Research ún. PHARMO adatbázis hálózatát használták, mely gyógyszerári, általános orvosi és kórházi adatokat tar-



1. ábra: Gyógyszerdózisok a vizsgálat kezdetekor, amikor a betegeknek először írtak fel extrafinom (ciclesonide vagy HFA-BDP) vagy finom részecskés inhalációs kortikoszteroidot (fluticasone-propionate vagy nem extrafinom BDP)



2. ábra: A kiindulási helyzethez és a rögzített komorbiditáshoz (rhinitis, reflux betegség) igazított (CI: 95%) elsődleges és másodlagos kimeneti paraméterek gyakorisága, illetve esélyhányadosai (ICS: inhalációs kortikoszteroid; SABA: rövid hatású hörgőtágító)

talmaz, és így közel 3 millió beteggel a lakosság 20%-áról nyújt információt.

12 és 60 év közötti (átlagéletkor 43 év) asztmás betegek anyagát dolgozták fel, akik rögzített kórtörténetük, illetve a vizsgált időszak során ICS terápiában részesültek. Kizárásra kerültek az asztmán kívül egyéb légzőszervi betegséggel rendelkezők, valamint a fenntartó per os kortikoszteroid terápiát is kapó betegek. Összesen 2798 beteget válogattak be, ebből 1399 beteg tartozott abba a csoportba, melyben extrafinom részecskés ICS-t kaptak (a vizsgálatban meghatározott definíció szerint az MMAD < 2 µm), míg 1399 beteg finom részecskés ICS-t kapott (a vizsgálatban meghatározott definíció szerint az MMAD 2–4 µm).

Az alkalmazott ICS az extrafinom részecskés csoportban ciclesonide (712 beteg–51%) vagy hidrofliuroalkán beclomethasone-dipropionate (HFA-BDP) (687 beteg–49%) volt, míg a finom részecskés ICS csoportban fluticasone-propionate vagy nem extrafinom BDP. Az átlagos ICS dózis 160 µg volt az extrafinom ICS csoportban, míg 500 µg a finom részecskés ICS csoportban (fluticasone ekvivalencia dózissra számítva) (1. ábra).

A kiválasztás után 1 évig követték a betegek adatait. Figyelték az exacerbációs rátát, az asztmakontrollt, valamint a kezelés stabilitását, és a rohamoldó (SABA) használatot. Emellett regisztrálták az orális candidiasis és az asztma miatti kórházi kezelések arányát.

A vizsgálat során azt találták, hogy bár az extrafinom részecskés ICS csoportba került betegek körében korábban, a megfigyeléses vizsgálat megkezdésekor nagyobb arányban volt tapasztalható rhinitis és reflux betegség, több orális szteroid kezelést és kórházi ellátást kaptak. Ezen magasabb kezdeti arányok ellenére az extrafinom ICS kezelést kapó kohorszban a finom részecskés ICS csoporthoz képest 40%-kal kevesebb súlyos exacerbáció jelentkezett a vizsgálati időszakban (1998 és 2012 között). Emellett az extrafinom ICS csoportban jobb lett az asztmakontroll és kevesebben használtak nagyobb dózisban rohamoldót. Az orális candidiasis előfordulása és a kórházi kezelések száma nem mutatott szignifikáns különbséget a vizsgálat ideje alatt a két csoportban (2. ábra).

Az extrafinom ICS kezelés kapcsán a vizsgálat során kimutatható előnyök hátterében a ható-

anyag jobb légúti depozíciója, illetve depozíció megoszlása (beleértve a disztális kislégutakat) és a jobb eszközhasználati tolerancia állhatott. Ez utóbbit az a megfigyelés támasztja alá, amelyben extrafinom HFA-BDP mellett rossz eszközhasználati technikával is adekvát maradt a tüdődepozíció²⁸. Ennek oka lehet, hogy a HFA hajtógázt tartalmazó inhalációs eszközök puhább, melegebb és lassabb gyógyszerkődöt bocsátanak ki. Az így létrejött puff kevésbé érzékeny a rossz inhalációs technikára, mint egyes finom részecskés ICS-t tartalmazó aeroszolok²⁸. A kislégutakba megfelelően eljutó ICS hatékonyabban kontrollálja a gyulladós folyamatokat, emellett – a beteg kritikus hibákkal nem járó eszközhasználat esetén – jobb légúti depozíció érhető el, mint a kibocsátott gyógyszerkődben átlagosan nagyobb részecskeméretű ICS-t tartalmazó gyógyszerkészítményekkel. Az inhalációs technikában jelentkező esetleges hibák ellenére az extrafinom ICS elősegítheti a terápia hatásosságának javulását.

A vizsgálat korlátjaként megemlíthető, hogy a levont következtetések jelentősen függenek a felhasznált adatbázis adatainak helyességétől. Az asztma diagnózis felállítása az ICPC R96 betegségkód alapján történt, ez azonban a vizsgált beteganyag tekintetében csak 12,2%-ban volt elérhető az általános orvosi adatbázisban. Ezenkívül a vizsgálat csak azon betegek eredményeivel számolt, akik az egyéves követési időszak végén is életben voltak. Emellett a vizsgálat során nem végeztek légzésfunkciós méréseket és nem is követték ezen paraméterek változását. Az asztmakontrollt a rohamoldó használat mennyiségével mérték.



Összefoglalva elmondható, hogy bár a vizsgálat során próbáltak kilépni a steril, válogatott beteganyagon dolgozó kutatások keretei közül, mégis kizárólag egy adatbázis információit felhasználva, sokszor csak közvetett adatok segítségével követték a betegek állapotának alakulását. Noha sok hasznos információ levonható ezen kutatás eredményeiből is, hiszen a mindennapok beteginek állapotát próbálta a különböző terápiák tükrében bemutatni, a kellő betegkövetés és a műszeres vizsgálatok (légzésfunkció) hiánya, to-

vábbá a diagnosztika bizonytalan volta behatárolja az eredményességet.

Az obstruktív tüdőbetegségek esetén az inhalált hatóanyag hatásossága attól is függ, hogy milyen arányban jut le a tüdőbe (tüdőbeli depozíció) és milyen arányban oszlik el a különböző nagyságú légutak területén (tüdőbeli disztribúció). Fontos, hogy a gyulladós folyamatok – habár a teljes légutat érintik – döntően a közepes és kislégutak szintjén okoznak funkcionális elváltozásokat, a simaizom és a β -receptorok pedig döntően a konduktív légutakban vannak²⁹. A kis részecskés, ún. extrafinom gyógyszerkődöt (MMAD < 2 μ m) kibocsátó eszközök alkalmazásával magas tüdőbeli, és ezen belül perifériás/kislégúti depozíció érhető el. A készüléket elhagyó gyógyszerkődön belül a finom részecskék aránya és a gyógyszer tüdőben mérhető depozíciója egyenesen arányos egymással, vagyis a gyógyszernek annál nagyobb hányada jut le a tüdőbe (és annál kisebb hányada deponálódik a száj-garatban, és kerül onnan felszívódva a szisztémás keringésbe), minél több a finom részecske a gyógyszerkődben. Az extrafinom részecskék aránya pedig a tüdőbeli disztribúciót növeli, tehát minél nagyobb az arányuk, annál nagyobb mértékben jut le a gyógyszer a közepes- és kislégutak területére is. Az egyes inhalációs eszközök alkalmazása mellett elérhető tüdődepozíció más és más, ezért asztmában, amely ugyan a teljes légúti rendszert érinti, de döntően a közepes és kislégutak betegsége, a szükséges terápiás dózis is eltérhet a különböző inhalációs eszközök által biztosított depozíciós és disztribúciós értékek alapján.

Ezen szempontokat is figyelembe véve a tanulmány jó iránymutatást ad a későbbi kutatásokhoz, hiszen a megfelelő gyógyszeres kezelési protokollok kialakításához elengedhetetlen a betegek minél szélesebb köréből mintát venni. Az így nyert adatok tehát jól beilleszthetők a többi tanulmány sorába. Talán szerencsés is, ha több különböző aspektusból, eltérő logika és kutatási terv alapján vizsgálunk egyes problémákat, mivel az így nyert adatok mozaikjai teljesebb képet adnak a megoldáshoz. ■

Kommentár: dr. Vaskó Attila, dr. Kovács Gábor, Szénási Georgina, Prof. dr. Szilasi Mária

Irodalom

1. Korányi bulletin 2016 <http://www.koranyi.hu/tartalom/bulletin/Evkonyv2016.pdf> (elérés dátuma: 2017.11.22.)
2. Selroos O, Kupczyk M, Kuna P, et al. National and regional asthma programmes in Europe. *European Respiratory Review* 2015; 24: 474-483.
3. Tamási L, Balikó Z, Horváth I, Kovács G, és mtsai. Az asztma kezelése felnőttkorban 2016. *Medicina Thoracalis* 2016; 69: 327-342.
4. Barnes PJ. Inhaled Corticosteroids. Pharmaceuticals (Basel). 2010; 3(3): 514-540.
5. Almind M, Viskum K, Evald T, et al. A seven-year follow-up study of 343 adults with bronchial asthma. *Dan Med Bull* 1992; 39: 561-565.
6. Tashkin DP. The role of small airway inflammation in asthma. *Allergy and Asthma Proc* 2002; 23(4): 233-242.
7. Horváth I. A kislégutak szerepe obstruktív légzőszervi betegségekben. *Medicina Thoracalis* 2010; 6: 437-439.
8. Hamid Q, Song Y, Kotsimbos TC, et al. Inflammation of small airways in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 44-51.
9. Dolnikoff M, da Silva LF, de Araujo BB, et al. The outer wall of small airways is a major site of remodeling in fatal asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 1090-1097.
10. Contoli M, Kraft M, Hamid Q, et al. Do small airway abnormalities characterize asthma phenotypes? In search of proof. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 1150-1160.
11. Ivancsó I, Böcskei R, Müller V, et al. Extrafine inhaled corticosteroid therapy in the control of asthma. *J Asthma Allergy* 2013; 6: 69-80.
12. Jókay Á, Farkas Á, Fűri P, és mtsai. Az asztma kezelésében néhány gyakran használt kombinált aeroszol gyógyszer (ICS-LABA) légúti kiülepedésseljárásának numerikus modellezése. *Medicina Thoracalis* 2015; 68: 46-57.
13. Horváth A, Balásházy I, Tomisa G, és mtsai. Significance of breath-hold time in dry powder aerosol drug therapy of COPD patients. *Eur J Pharm Sci* 2017; 104: 145-149.
14. Kerekes A, Farkas Á, Balásházy I, Horváth A. Aeroszol gyógyszerek légzőrendszeri depozícióeloszlásának mérése és numerikus modellezése. *Medicina Thoracalis* 2013; 66: 11-20.
15. Fink JB, Rau JL. New horizons in respiratory care: the pharmacology of inhaled aerosol drug therapy. *Respir Care* 2000; 45: 824-825.
16. Leach C, Colice GL, Luskin A. Particle size of inhaled corticosteroids: does it matter? *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 88-93.
17. Häussermann S, Acerbi D, Brand P, et al. Lung deposition of formoterol HFA (Atimos/Forair) in healthy volunteers, asthmatic and COPD patients. *J Aerosol Med* 2007; 20: 331-341.
18. Hauber HP, Gotfried M, Newman K, et al. Effect of HFA-flunisolide on peripheral lung inflammation in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 58-63.
19. Bergeron C, Hauber HP, Gotfried M, et al. Evidence of remodeling in peripheral airways of patients with mild to moderate asthma: effect of hydrofluoroalkane-flunisolide. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 983-989.
20. Ohbayashi H. One-year evaluation of the preventative effect of hydrofluoroalkane-beclomethasone dipropionate on eosinophilic inflammation of asthmatic peripheral airways. *Respiration* 2007; 74: 146-153.
21. Goldin JG, Tashkin DP, Kleerup EC, et al. Comparative effects of hydrofluoroalkane and chlorofluorocarbon beclomethasone dipropionate inhalation on small airways: assessment with functional helical thin-section computed tomography. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 258-267.
22. Micheletto C, Guerriero M, Tognella S, et al. Effects of HFA- and CFC-beclomethasone dipropionate on the bronchial response to methacholine (MCh) in mild asthma. *Respir Med* 2005; 99: 850-855.
23. Yamaguchi M, Niimi A, Ueda T, et al. Effect of inhaled corticosteroids on small airways in asthma: investigation using impulse oscillometry. *Pulm Pharmacol Ther* 2009; 22: 326-332.
24. Hoshino M. Comparison of effectiveness in ciclesonide and fluticasone propionate on small airway function in mild asthma. *Allergol Int* 2010; 59: 59-66.
25. Cohen J, Douma WR, ten Hacken NH, et al. Ciclesonide improves measures of small airway involvement in asthma. *Eur Respir J* 2008; 31: 1213-1220.
26. Thongngarm T, Silkoff PE, Kossack WS, et al. Hydrofluoroalkane-134A beclomethasone or chlorofluorocarbon fluticasone: effect on small airways in poorly controlled asthma. *J Asthma* 2005; 42: 257-263.
27. Verbanck S, Schuermans D, Paiva M, et al. The functional benefit of antiinflammatory aerosols in the lung periphery. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 340-346.
28. Herland K, Akelesen J, Skjønberg OH, Bjermer L. How representative are clinical study patients with asthma or COPD for a larger 'real life' population of patients with obstructive lung disease? *Respir Med* 2005; 99: 11-19.
29. Kraft M, Djukanovic R, Wilson S, et al. Alveolar tissue inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1505-1510.

A referátum megjelenését a Chiesi Hungary Kft. támogatta.