

HÁROM AZ EGYBEN —

A KÖZÉPSÚLYOS ÉS SÚLYOS EXACERBÁCIÓK MEGELŐZÉSÉÉRT

Dr. Böcskei Csaba PhD

Szent Borbála Kórház, Tüdőgyógyászati Osztály, Tatabánya

Az utóbbi években egyre jobban megismertük a krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) patofiziológiájának részleteit. Kiderült, hogy a légszomj hátterében álló légúti obstrukció csak részben – és nem elsősorban – a simaizomzat összehúzódása, ebben sokkal inkább a krónikus gyulladás következményei (ödéma, fokozott nyákszekréció, tartószalagok elvesztése) játszanak szerepet¹. A helyzetet tovább rontja a betegség progressziójával beinduló remodeling (bazálmembrán megvastagodás, simaizom hiperplázia). A kislégúti károsodás a tünetes COPD-s betegek 90%-ánál igazolható².

A COPD kezelésének egyik legfontosabb célja a betegség fellángolásának (exacerbáció) megelőzése¹. A közelmúltig lezárult nagy klinikai vizsgálatok fontos új adatokat szolgáltatottak az inhalációs kortikoszteroidok (ICS) és a hosszú hatású béta2-agonisták (LABA) exacerbációkra kifejtett hatásának megértéséhez³⁻¹⁰. Ezek fontos darabkái annak a „puzzle”-nek, melynek kirakásával egyértelműbbé válhatnak a megelőzés hatékonyabb módjai.

Ma már tudjuk, hogy olyan betegségről van szó, amit bár mindig a perzisztáló légúti ob-

strukció jellemez, a hátterében mégis több fenotípus állhat¹¹. Fontos, hogy minél jobban ismerjük a betegség kórtani alapjait, melynek alapján kategorizálhatjuk a betegeket és egyre jobban személyre szabhatjuk a kezelésüket, akár túllépve a klasszikus, spirometrián és exacerbációs gyakoriságon alapuló standardizált COPD kategóriákon (1. táblázat)¹. A terápiás opciók folyamatos bővülése erre ma már széleskörűen lehetőséget teremt.

A COPD KORSZERŰ KEZELÉSÉNEK KEZDETEI

COPD esetén az első másodperc alatt kilélegzett levegő mennyisége (FEV₁) fokozott ütemben csökken, ami a kórkép előrehaladott állapotában a betegek egy részénél súlyos aktivitás korlátozottságot, majd korai halált okoz¹². Feltételezték, hogy a FEV₁ romlás lassítása javíthatja a többi klinikai paramétert is, és ez csökkentheti a mortalitást, ezért régi célkitűzés volt annak a gyógyszeres kezelési módnak a megtalálása, ami csökkenti a FEV₁ romlásának ütemét. A középsúlyos és súlyos exacerbációkról tudjuk, hogy gyors FEV₁ veszteséhez vezetnek, ami a beteg állapotának rendezése után már nem

1. táblázat: A COPD-s betegek GOLD 2019 szerinti súlyossági csoportjai¹

A csoport	nem volt exacerbáció vagy csak egy, de az nem igényelt kórházi kezelést + legfeljebb közepesen súlyos tünetek vannak (mMRC 0–1, CAT<10)
B csoport	nem volt exacerbáció vagy csak egy, de az nem igényelt kórházi kezelést + súlyos tünetek vannak (mMRC ≥2, CAT≥10)
C csoport	legalább egy kórházi ellátást igénylő exacerbáció vagy legalább kettő, kórházi ellátást nem igénylő exacerbáció volt + legfeljebb közepesen súlyos tünetek vannak (mMRC 0–1, CAT<10)
D csoport	legalább egy kórházi ellátást igénylő exacerbáció vagy legalább kettő, kórházi ellátást nem igénylő exacerbáció volt + súlyos tünetek vannak (mMRC ≥2, CAT≥10)

tér vissza teljes mértékben az exacerbációt megelőző szintre. Az is igazolást nyert, hogy a súlyos exacerbációk az idő és a kórfolyamat előrehaladtával egyre sűrűbbé és súlyosabbá válnak, és egyre nagyobb erővel lökik a beteget a légzési rokkantság irányába¹². Ezért is a korszerű COPD kezelés egyik legfontosabb jellemzője, hogy mennyire képes a középsúlyos és súlyos exacerbációkat csökkenteni.

Vajon a tartós tiotropium kezelés képes-e csökkenteni a COPD-betegek FEV₁ romlásának ütemét, tudja-e javítani a St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) segítségével mért életminőségüket, mérsékli-e az exacerbációik gyakoriságát és az ehhez kapcsolódó kórházi kezeléseket? – tették fel a kérdést az UPLIFT vizsgálat tervezésekor³.

A közepesen súlyos/súlyos COPD-s betegeknél a tiotropium javította az átlagos FEV₁ és FVC értékeket, viszont azt is megtudtuk a vizsgálatból, hogy a FEV₁ csökkenésének ütemét a tiotropium nem képes lassítani. Kiemelendő, hogy az életminőséget kedvezően befolyásolta. Áttörésnek számított, hogy a tiotropiummal kezelt csoportban szignifikánsan később jelentkezett az első exacerbáció, és az exacerbációk száma is 14%-kal csökkent a placebohoz képest³. Ez utóbbi paraméterek javulása a beteg mindennapi élete vonatkozásában valószínűleg jelentősebb, mint a légzésfunkciós értékek romlási ütemének változása. Összességében azt mondhatjuk, hogy egyértelműen pozitív hatások tulajdoníthatók a hosszú hatású muszkarinerg antagonistá (LAMA) hatóanyagoknak.

A következőkben a COPD-ben leggyakrabban használt tiotropiumhoz képest nézzük meg, hogy az egyes hatóanyag-kombinációk milyen mértékben képesek további exacerbációs védelmet nyújtani a beteg számára (1. ábra).

VIZSGÁLATOK LABA/LAMA KOMBINÁCIÓKKAL

SPARK

A SPARK elnevezésű, 64 hetes, parallel csoportos vizsgálatban több mint 2200 súlyos vagy nagyon súlyos COPD-s betegnél (GOLD III és IV stádium, legalább egy mérsékelt súlyos exacerbáció a megelőző egy évben) az indakaterol (IND)/glikopirronium-bromid (GB) exacerbáció csökkentő hatását hasonlították össze egyrészt a glikopirroniuméval, másrészt a tiotropiuméval⁴. Az IND/GB a GB-hoz képest 12%-kal, a tiotropiumhoz képest 10%-kal csökkentette a közepesen súlyos/súlyos exacerbációk számát. A kutatók meglepetésére a tiotropiumhoz képest elért 10%-os exacerbáció csökkentés nem bizonyult szignifikánsnak⁴.

DYNAGITO

Mennyivel jobb a tiotropium/olodaterol a tiotropiumnál? A DYNAGITO vizsgálatban, ami 51 országban 818 helyszínen közel 8000 betegnél zajlott, arra a kérdésre keresték a választ, vajon a tiotropiumhoz hozzáadott LABA (olodaterol) milyen mértékben csökkenti az exacerbációkat az egyedül adott tiotropiumhoz képest⁵. Az 52 hetes kettős vak, randomizált, parallel csoportos vizsgálatban a COPD-s betegek tiotropium/olodaterol 5µg–5µg kezelést vagy tio-

tiotropium 5 µg kezelést kaptak naponta 1x. Az elsődleges végpont a mérsékelten súlyos/súlyos exacerbációk számának alakulása volt a kezelés alatt. Ez a tiotropium/olodaterol kezelés mellett szignifikánsan, 7%-kal alacsonyabb volt, mint tiotropium esetén, azonban az elvárt szignifikancia szintet (0,01) nem érte el⁵. Azaz a tiotropium/olodaterol kombináció nem csökkenti az exacerbációkat olyan mértékben, mint amire a vizsgálat tervezésekor számítottak⁵. Maguk a kutatók írták le a közleményben, hogy az eredmény elmaradt a várakozásaiktól. A szigorúbb szignifikancia cél oka pedig az volt, hogy ennek a vizsgálati eredménynek az alapján tervezték volna törzskönyvezni exacerbáció csökkentésre a tiotropium/olodaterolt⁵.

A SPARK és a DYNAGITO vizsgálatokból kiderült, hogy a LAMA-hoz hozzáadott LABA exacerbáció csökkentő hatása ellaposodó, platózó mintát mutat a tiotropium UPLIFT-ben elért 14%-os eredményéhez képest. Ezen a ponton merül fel a kérdés, hogy ha nem kizárólag a hörgőtágítókra alapozzuk a terápiát, hanem gyulladásgátlóval is megerősítjük, akkor javítható-e tovább az exacerbációs védelem.

Az ICS exacerbáció csökkentő hatását korábban a LABA-hoz képest vizsgálták, például a TORCH⁶ (flutikazon/szalmeterol vs. szalmeterol) vagy a FORWARD⁷ (beklometazon-dipro-

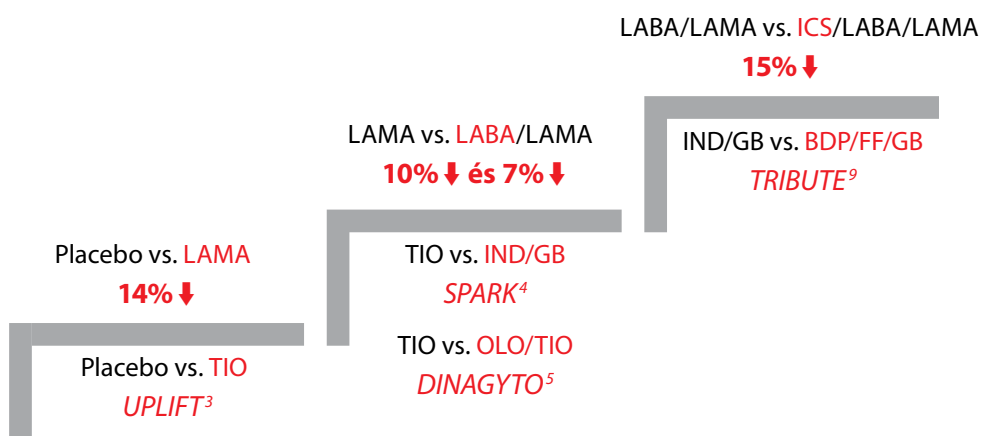
pionát/formoterol vs. formoterol) study-kban. Ezek eredményei meggyőzőek voltak, de nem adtak bizonyítékot arra, hogy a tiotropiumhoz vagy a kettős hörgőtágítókhoz képest az ICS tartalmú hármas kombinációk erősebb exacerbációs védelmet képesek-e nyújtani.

VIZSGÁLATOK FIX HÁRMAS KOMBINÁCIÓVAL

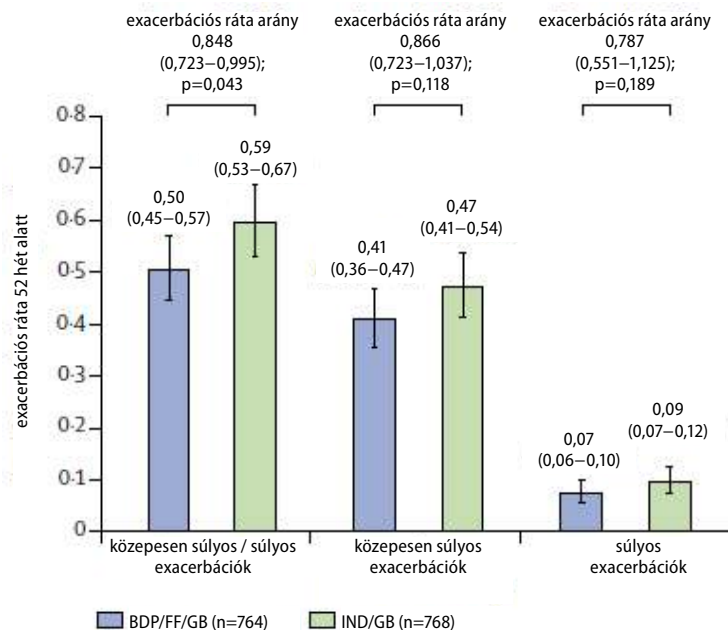
A hármas kombinációhoz több terápiás út is vezethet COPD-ben a személyre szabott kezelés során. Ezek alapján egy adott beteg esetében jelentheti a LAMA kiegészítését ICS/LABA-val, vagy a LABA/LAMA kiegészítését ICS-sel, de az ICS/LABA LAMA-val történő kiegészítéseként is megjelenhet a GOLD D csoportba tartozó betegek esetén¹.

TRINITY

A középsúlyos és súlyos exacerbációk csökkentése tekintetében a tiotropiumot a TRINITY vizsgálatban hasonlították össze a beklometazon-dipropionát(BDP)/formoterol-fumarát(FF)/glikopirronium-bromid (GB) fix hármas kombinációval⁸. *Vestbo és munkatársai* elsődleges végpontként az exacerbációs ráta alakulását határozták meg. A vizsgálat elsőként bizonyította, hogy az extrafinom fix hármas kombináció 20%-kal csökkenti a középsúlyos/súlyos exacerbációk rátáját az önállóan adott LAMA-hoz,



1. ábra: Hatóanyagok egymásra épülő hozzáadott értéke a középsúlyos és súlyos COPD exacerbációk csökkentésében. A vizsgálatok eltérő vizsgálati időtartammal, betegszámmal, beválasztási/kizárási kritériumokkal és végpontokkal készültek. Direkt összehasonlításra nem alkalmasak (LAMA: hosszú hatású muszkarinerg antagonistá; TIO: tiotropium; IND: indakaterol; GB: glikopirronium-bromid; OLO: olodaterol; BDP: beklometazon-dipropionát; FF: formoterol-fumarát).



2. ábra: TRIBUTE: A különböző súlyosságú COPD exacerbációk éves gyakorisága hármias kombinációval és LABA/LAMA kombinációval történt kezelés esetén⁹. (BDP: beklometazon-dipropionát; FF: formoterol-fumarát; GB: glikopirronium-bromid; IND: indakaterol) A szórások és az exacerbációs ráták, illetve azok arányainak zárójelben lévő értékei 95% konfidencia intervallumra vonatkoznak.

egészen pontosan a tiotropiumhoz képest – és teszi mindezt a pneumónia kockázatának emelkedése nélkül⁸.

TRIBUTE

Ez az a vizsgálat, amelynek eredményeire az egész szakma kíváncsian várt, és amelynek hatására az extrafinom BDP/FF/GB már LABA/LAMA helyett is felírható. Az 52 hetes TRIBUTE vizsgálatban több mint 1500 beteg vett részt. Elsődlegesen arra voltak kíváncsiak, hogyan alakul az exacerbációs ráta BDP/FF/GB extrafinom fix hármias, illetve IND/GB kettős hörgőtágító kombinációval⁹. Az IND/GB kettős hörgőtágító kombinációt azért választották komparátorként, mert ez az egyetlen LABA/LAMA, melynek van exacerbációs eredménye ICS/LABA készítménnyel szemben (FLAME vizsgálat)¹⁰.

A TRIBUTE vizsgálatban az egy eszközben adott fix hármias kombináció napi 2x2 puff adagjának hatását hasonlították össze az egy eszközben napi 1x adott IND/GB kettős hörgőtágító kombináció hatásával tünetes, súlyos légúti áramláskorlátozottsággal élő COPD-s

betegeknél, akiknek a megelőző egy évben legalább egy közepesen súlyos vagy súlyos exacerbációja volt. A betegek a randomizálás előtt IND/GB-ot kaptak, majd a kutatók két karra osztották őket: egy részük folytatta to-

2. táblázat: A TRIBUTE vizsgálat során tapasztalt súlyos szövődmények hármias kombinációval és LABA/LAMA kombinációval történt kezelés esetén⁹. A pneumónia előfordulási gyakoriságában nem volt eltérés (BDP: beklometazon-dipropionát; FF: formoterol-fumarát; GB: glikopirronium-bromid; IND: indakaterol)

	BDP/FF/GB (n=764)	IND/GB (n=768)
Súlyos szövődmények összesen	117 (15%)	130 (17%)
COPD	61 (8%)	69 (9%)
Pneumónia	18 (2%)	17 (2%)
Szívelégtelenség	6 (1%)	7 (1%)
Halál	3 (<1%)	8 (1%)
Ischaemiás szívbetegség	2 (<1%)	11 (1%)
myocardialis infarctus	1 (<1%)	8 (1%)
koszorúér-betegség	1 (<1%)	2 (<1%)
myocardialis ischaemia	0	1 (<1%)
Pitvarfibrilláció	0	7 (1%)
Légzési elégtelenség	3 (<1%)	4 (1%)
Tüdő rosszindulatú daganata	4 (1%)	2 (<1%)

vább IND/GB-mal, a másik részük pedig BDP/FF/GB-t kapott.

A középsúlyos/súlyos exacerbációs rátát a fix hármaskombináció BDP/FF/GB szignifikánsan jobban (15%-kal) csökkentette az IND/GB kettős hörgőtágító kombinációhoz képest anélkül, hogy a pneumónia kockázata emelkedett volna (2. táblázat)⁹.

Lipson és munkatársai az IMPACT vizsgálatban kimutatták, hogy hasonló előny mutatkozott az éves exacerbációs ráta csökkentésében a flutikazon furoát/vilanterol/umeclidinium fix hármaskombináció javára az umeclidinium/vilanterol kettős kombinációval szemben¹³. Itt 52 héten át a napi egyszer adott hármaskombináció hatását hasonlították össze. Tripla kezelés esetén kevesebb exacerbáció jelentkezett, és kevesebb volt a hospitalizáció¹³.

ÖSSZEFOGLALÁS

Megállapíthatjuk, hogy a tiotropium értelmezhető igazodási pontként az egyes hatóanyag-kombinációk exacerbációra gyakorolt hatásainak értékelésekor¹⁴. Míg a LAMA-hoz hozzáadott LABA esetén a LABA/LAMA exacerbáció csökkentő hatása ellaposodó, platózó mintát mutat a tiotropium UPLIFT-ben elért 14%-os eredményéhez képest, addig a LABA/LAMA-hoz képest a fix hármaskombinációban adott ICS/LABA/LAMA-t tartalmazó BDP/FF/GB klinikailag jelentős mértékű többletvédelmet nyújt a betegeknek.

A fenti vizsgálatok egyértelműen pozitív választ adnak arra a kérdésre, hogy ha nem kizárólag a hörgőtágítókra alapozzuk a terápiát, hanem gyulladásgátlóval is megerősítjük, akkor tovább javítható az exacerbációs védelem.

Ezt a legújabb diagnosztikus és terápiás ajánlást, a GOLD 2019 „A” evidenciaként deklarálja: az ICS/LABA/LAMA hármaskombináció az ICS/LABA, a LABA/LAMA és a mono LAMA kezeléshez képest csökkenti az exacerbációk előfordulását, valamint javítja a légzésfunkciót és a tüneti státuszt¹. ■

IRODALOM

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2019 report. <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14N>. Elérés: 2019. október 25.
2. Crisafulli E, Pisi R, Aiello M, et al. Prevalence of small-airway dysfunction among COPD patients with different GOLD stages and its role in the impact of disease. *Respiration* 2017; 93(1): 32-41.
3. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 1543-54.
4. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 199-209.
5. Calverley PMA, Anzueto AR, Carter K, et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018; 6(5): 337-344.
6. Vestbo J, The TORCH Study Group. The TORCH (TOwards a Revolution in COPD Health) survival study protocol. *Eur Respir J* 2004; 24: 206-210.
7. Agusti A, Corradi M, Cohuet G, et al. FORWARD: A study of extrafine beclomethasone/formoterol compared with formoterol alone in patients with severe COPD and a history of exacerbations. *Eur Respir J* 2013; 42 (Suppl 57): P762
8. 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(10082): 1919-1929.
9. 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 (10125): 1076-1084.
10. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016; 374: 2222-2234.
11. Montuschi P, Malerba M, Santini G, et al. Pharmacological treatment of chronic obstructive pulmonary disease: from evidence-based medicine to phenotyping. *Drug Discov Today* 2014; 19(12): 1928-35.
12. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax* 2012; 67(11): 957-63.
13. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med* 2018; 378: 1671-80.
14. Halpin DM, Vogelmeier C, Pieper MP, et al. Effect of tiotropium on COPD exacerbations: A systematic review. *Resp Med* 2016; 114: 1-8.

A közlemény megjelenését a Chiesi Hungary Kft. támogatta.