Fix hármas kombináció COPD-ben
ÚJ ADATOK A VALÓ VILÁGBÓL

Dr. Rónai Zoltán
MyClinic Magánklinika, Pécs

Ez a referátum *David Mannino* és *Erica Gregonis* előadása alapján készült, ami 2025. május 18-án hangzott el San Franciscóban, az American Thoracic Society 2025. évi kongresszusán[1].

A krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD) szenvedő betegek számára az elsőként megjelent és máig egyetlen, napi egyszeri adagolású fix hármas kombinációs terápia összetevői a flutikazon-furoát (FF), az umeklidinium (UMEC) és a vilanterol (VI). Ez a három összetevő különböző hatásmechanizmusokon keresztül együttesen segít a betegeknek: az FF csökkenti a légúti gyulladást, az UMEC tartósan csökkenti a bronchokonstrikciót, a VI pedig tartós bronchodilatációt hoz létre.

Beszélni kell a biztonságosságról is. Rá kell kérdezni a súlyos tejfehérje-érzékenységre és férfiaknál a prosztata-hipertrófiára. Az FF/UMEC/VI kezelés megkezdésekor el kell mondani a betegnek, hogy ebből naponta egy szippantásra van szükség, nem többre, nem kevesebbre. Ezzel azt is megértethetjük, hogy ez egy fenntartó gyógyszer, és nem valami olyan, amit akut állapotromlás esetén kell alkalmazni. Figyelni kell arra, hogy nem szabad az FF/UMEC/VI kombinációval együtt – a betegnek esetleg korábban máshol rendelt – hosszú hatású hörgőtágító monoterápiát is használni. El kell mondani az inhalációs kortikoszteroidok kockázatait, kitérve a szájpenészre és a szájöblítés fontosságára, illetve arra, hogy az alsó légúti fertőzések és a tüdőgyulladás kockázata is nőhet. Tisztázni kell az inhalációs és az orális kortikoszteroidok közötti különbséget, és különös figyelmet kell fordítani a korábban orális szteroiddal kezelt betegeknél a mellékvesekéreg-elégtelenség tüneteire[2,3].

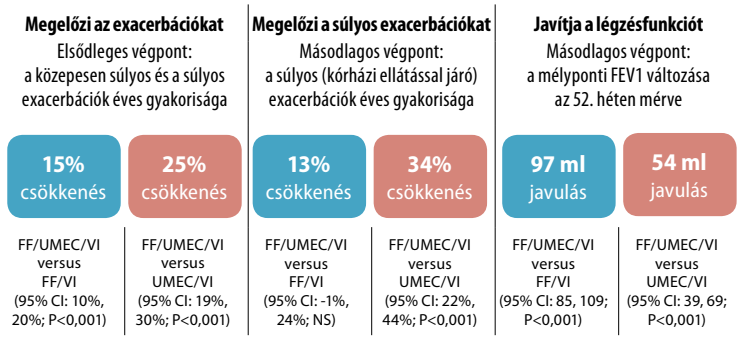
Ebben az összefoglalóban bemutatjuk azokat a való világból nyert evidenciákat, amelyek a minél korábban megkezdett FF/UMEC/VI kezelés hatékonyságáról, valamint az FF/UMEC/VI kombinációt használó betegek adherenciájáról és perzisztenciájáról szólnak, végül röviden rátérünk az exacerbációk és az életminőség, a mindennapi élet minőségének összefüggéseire.

MI OKOZZA A LEGNAGYOBB AGGODALMAT EXACERBÁCIÓ ESETÉN?

Közepesen súlyos COPD exacerbációról akkor beszélünk, ha a beteget járóbeteg-ellátás során vagy sürgősségi osztályon látták el, és legalább egyszer szisztémás kortikoszteroidot vagy antibiotikumot kapott a vizit előtti vagy utáni 5 napon belül. Súlyos COPD exacerbációról van szó akkor, ha kórházi kezelés vált szükségessé. Az exacerbáció komoly hatással van a beteg életminőségére és a hosszú távú kórlefolyásra egyaránt. Már akár egyetlen közepesen súlyos vagy súlyos exacerbá-

RÖVIDÍTÉSEK

BUD: budezonid; COPD: krónikus obstruktív tüdőbetegség; FEV1: erőltetett kilégzési másodperctérfogat; FF: flutikazon-furoát; FORM: formoterol; GLY: glikopirrónium; GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; ICS: inhalációs kortikoszteroid; LABA: hosszú hatású hörgőtágító; LAMA: hosszú hatású muszkarinerg antagonista; UMEC: umeklidinium; VI: vilanterol



1. ábra: Az FF/UMEC/VI hármas kombinációt az FF/VI és az UMEC/VI kettős kombinációval összehasonlító vizsgálat legfontosabb eredményei[7]

ció is lényeges romlást okozhat a légzésfunkcióban[4]. Ahogy romlik a légzésfunkció, sokkal nagyobb valószínűséggel jelentkeznek újabb, súlyosabb és gyakoribb exacerbációk[5]. Ez egy ördögi kör, amit a klinikus próbál megszakítani. Egy vizsgálatban a Medicare által ellátott, exacerbáció miatt kórházba utalt betegeket hasonlították össze az általános Medicare populációval. A kórházi ellátást követő első 30 napban 13,7-szer nagyobb volt az ismételt kórházi kezelés valószínűsége és 12,6-szor nagyobb a halálozás kockázata[6]. Ezek nagy számok, más perspektívába helyezik az exacerbáció kockázatát, és ezért összpontosítunk az exacerbációk megelőzésére.

MIT MOND A GOLD AJÁNLÁS?

A GOLD támogatja a fenntartó kezelés kiterjesztését azoknál a COPD-s betegeknél, akiknél ICS/LABA mellett exacerbáció lép fel vagy perzisztáló tüneteik vannak. Ne feledjük, hogy a GOLD ajánlás szerint az ICS/LABA alkalmazása COPD esetén már nem javasolt. Ha ICS alkalmazása javallt, akkor a hármas kombináció (ICS/LABA/LAMA) választandó, mert jobbnak bizonyult az ICS/LABA-nál. Azoknál a betegeknél, akiknél ICS/LABA mellett exacerbációk jelentkeznek, a hármas kombinációra való továbblépés ajánlott. Azoknál a betegeknél is meg kell fontolni a hármas kombinációra való átállítást, akiknek a kórtörténetében exacerbációk szerepeltek, és bár reagáltak az ICS/LABA-ra és jelenleg is szedik, de továbbra is tünetesek[2].

AZ IMPACT VIZSGÁLAT EREDMÉNYEI

Az IMPACT vizsgálatban randomizált, kettős vak módszerrel hasonlították össze az FF/UMEC/VI hármas kombinációt két másik kettős kombinációval, az ICS/LABA-val és a LAMA/LABA-val[7]. A COPD-s tüneteket mutató betegek folytatták az addigi szokásos gyógyszereiket, majd véletlenszerűen FF/UMEC/VI, FF/VI vagy UMEC/VI csoportba sorolták be őket. Egy éven át tartó követés után kontrollvizsgálat történt, elsődleges végpontként a közepesen súlyos vagy súlyos exacerbációk számát rögzítették. A betegek légzésfunkciós szempontból vagy a közepesen súlyos tartományba estek legalább két közepesen súlyos vagy egy súlyos exacerbációval a vizsgálat előtti évben; vagy súlyos COPD-jük volt 50% alatti FEV_1 értékkel, a vizsgálat előtti évben egy közepesen súlyos vagy súlyos exacerbációval. Az alapjellemzők tekintetében kiemelendő, hogy a betegek legalább 70%-ának legalább két közepesen súlyos vagy súlyos exacerbációja volt a megelőző egy évben. Ezek azok a betegek, akiket gyakran látunk a klinikán, mert hajlamosak az exacerbációra.

Az FF/UMEC/VI kombináció adásakor a közepesen súlyos és súlyos exacerbációk arányában az FF/VI kezeléshez képest 15%-os, az UMEC/VI kezeléshez képest pedig 25%-os szignifikáns csökkenést láttak. A kórházi ellátást igénylő exacerbációk számát az FF/UMEC/VI kombináció az FF/VI-val összehasonlítva nem szignifikánsan 13%-kal, az UMEC/VI-val összehasonlítva pedig szignifikánsan 34%-kal csökkentette. Az FF/UMEC/VI kombináció az exacerbációk számának csökkentése mellett a légzésfunkciót is javította. Az FF/UMEC/VI az FF/VI-hoz képest 97 ml-es, az UMEC/VI-hez képest pedig 54 ml-es szignifikáns javulást eredményezett a légzésfunkcióban (1. ábra).

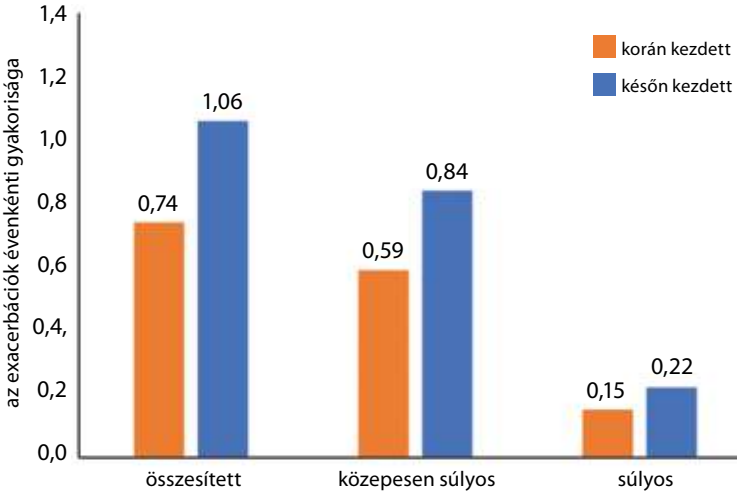
MIKOR ADJUNK FIX HÁRMAS KOMBINÁCIÓT?

Fontos kérdés, hogy az exacerbáció után milyen gyorsan váltsunk fix hármas kombinációra. Jelenleg a GOLD guideline túl szigorúan értelmezi a súlyos vagy a közepesen súlyos exacerbáció definícióját[2], holott lehet, hogy a betegnél éppen az első – kórházi ellátást nem is igénylő – exacerbáció zajlott le, és akár ez az egyetlen közepesen súlyos exacerbáció is elegendő lehet a terápia fokozásának megfontolásához[4]. Több munkacsoport is foglalkozott ezzel a témával[8-12].

Mannino és munkatársai a való világ körülményei között próbálták megválaszolni ezt a kérdést[12]. Olyan betegeket vizsgáltak, akiknél exacerbáció alakult ki, majd két csoportba osztották őket. Az egyik csoportba azok kerültek, akiknél a hármas kombinációt a betegség korai szakaszában, az exacerbáció utáni első 30 napban kezdték, a másikba pedig azok, akiknél a kezelést 30 napnál később kezdték el. A betegeket követték, majd összehasonlították a COPD exacerbációk arányát a két kohorszban.

Hangsúlyozni kell, hogy ezek a való világból származó adatok, tehát nem randomizáltak egy betegcsoportot a korai terápiába, egy másikat pedig a későbbibe. A randomizált klinikai vizsgálatoknak komoly előnyei vannak, de ott a szigorú beválasztási és kizárási kritériumok miatt nem láthatjuk, hogy mi történik a való élet körülményei között. Természetesen vannak a vizsgálatnak korlátai, hiszen a cél a változók közötti összefüggések értékelése volt, nem pedig az oksági összefüggések végleges megállapítása. Nem a hatékonyság összehasonlítására tervezték, ezért nem szolgáltathat bizonyítékot egyik vagy másik készítmény jobb vagy rosszabb hatásáról. A randomizált, kontrollált vizsgálatokhoz képest lényeges különbségek voltak a betegpopulációkban és az adatgyűjtésben is. A gyógyszerhasználat vélelmezése a kiváltott recepteken alapult, és nem bizonyosodtak meg arról, hogy a beteg ténylegesen beszippantotta-e a gyógyszert vagy sem. A vizsgálati időszak magában foglalta a koronavírus-járványt, amely hatással lehetett az eredményekre, azonban nincs okunk feltételezni azt, hogy a pandémia eltérően érintette volna a különböző kohorszokat. A korábbi asztma diagnózis kizáró ok volt. Az alapterápiát a beteg hozta magával a vizsgálatba.

Amikor összehasonlították a 30 napon belül hármas kombinációval kezelt betegeket a később kezelni kezdett betegekkel, akkor körülbelül 30%-os csökkenést láttak mind a közepesen súlyos, mind a súlyos exacerbációk éves gyakorisága tekintetében. Az évi 1 közepesen súlyos exacerbáció évi 0,74-re csökkent,



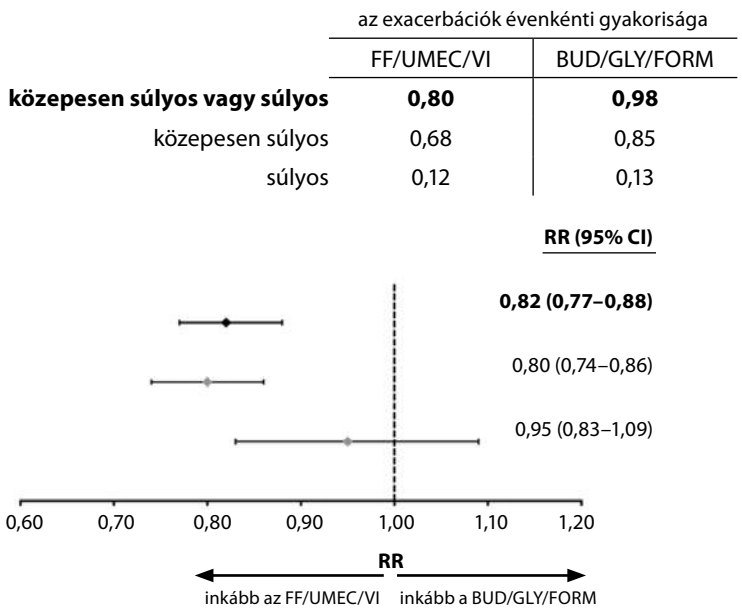
2. ábra: A COPD exacerbációk gyakorisága korán, illetve később megkezdett fix hármas kombinációs kezelés esetén az egyéves követés végén[11]

az évi 0,22 súlyos exacerbáció pedig 0,15-re mérséklődött, ami ugyancsak bizonyítja a korai kezelés előnyét. Az adatok hétről hétre lebontott elemzésekor kiderült, hogy a hármas kombinációs kezelés késleltetésének minden egyes hete 2%-kal növelte az exacerbációk gyakoriságát[12].

FIX HÁRMAS KOMBINÁCIÓK ÖSSZEHASONLÍTÁSA

Mannino és munkatársai egy másik retrospektív való világ vizsgálatban az FF/UMEC/VI és a BUD/GLY/FORM fix hármas kombinációkkal végzett kezeléseket hasonlították össze[13,14]. Az elsődleges kimeneteli paraméter a közepesen súlyos vagy súlyos exacerbációk évesített aránya volt, és még néhány más, másodlagos kimeneteli paramétert is elemeztek. A beválasztási kritériumok hasonlóak voltak ahhoz, amit az előző tanulmány kapcsán már tárgyaltunk. Az asztmás betegeket kizárták a vizsgálatból. Ebben a kohorszban magasabb volt az átlagéletkor (74 év), mint az előző vizsgálatban (60 év), és a betegek valamivel több mint a fele (54%) nő volt. Legalább egy közepesen súlyos vagy súlyos exacerbáció a betegek 48%-ánál fordult elő, de ez nem volt beválasztási kritérium.

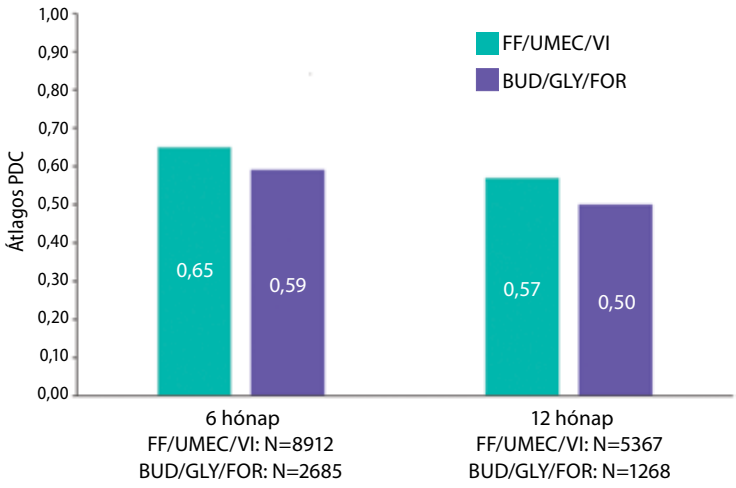
A betegek adatait különböző adatbázisokban vizsgálták, beleértve a Medicare Advantage, a Medicaid, illetve a Commercial Health egészségbiztosítást is. A betegeket nem randomizálták az egyik vagy a másik csoportba, a klinikusok döntötték el, hogy a beteget melyik terápiás csoportba osztják be. Ilyen esetben nem lehet összehasonlítani a két kezelés hatékonyságát. Nem tudjuk, hogy a gyógyszerelésben, az adagolásban vagy a betegpopulációban van-e különbség. A gyógyszerhasználat vélelmezése a felírt, illetve a kiváltott re-



3. ábra: Az FF/UMEC/VI kohorsz betegeinél szignifikánsan alacsonyabb volt a közepesen súlyos és súlyos COPD exacerbációk évesített aránya, mint a BUD/GLY/FORM kohorsz betegeinél [0,80 vs. 0,91; RR (95% CI): 0,88 (0,85–0,92); P < 0,001][14]

cepteken alapult, és nem tudjuk, hogy a kiváltott gyógyszert ténylegesen beszippantották-e. Éppen ezért óvatosnak kell lennünk az eredmények értelmezésekor.

Mindenesetre a primer végpont, az exacerbációk gyakoriságának csökkenése jól jelzi a változásokat. Az eltérés leginkább a közepesen súlyos exacerbációknál szembetűnő. A korábban kettős kombinációval kezelt COPD-s betegeknél az FF/UMEC/VI fix hármas kombináció szignifikánsan alacsonyabb



4. ábra: Az átlagos PDC (adherencia) FF/UMEC/VI és BUD/GLY/FOR fix hármas kombinációk esetén 6 és 12 hónap után (a különbségek szignifikánsak; p<0,001)[16]

rohamaránnyal járt, mint a BUD/GLY/FORM[13,14]. Az FF/UMEC/VI kezelésre átállított betegeknél 18%-kal alacsonyabb volt az exacerbációk aránya, mint BUD/GLY/FORM esetén. Egy évvel a kezelés megkezdése után 14%-kal alacsonyabb volt az exacerbációs kockázat, és 18%-kal alacsonyabb volt a halálozás kockázata[14]. Ezek az eredmények segíthetnek az optimális kezelés kiválasztásában azoknál a COPD-s betegeknél, akiket a kettős terápia nem kontrollál megfelelően, és akiknek fix hármas kombinációra van szükségük.

TERÁPIÁS ADHERENCIA ÉS PERZISZTENCIA

Legyünk őszinték: az orvosok tudják, hogy a betegek sokszor nem szedik be a gyógyszereiket. Az elégtelen adherencia gyakori jelenség a mindennapi gyakorlatban.

Bhattarai és munkatársai részletesen áttekintették a COPD-s betegek gyógyszerhasználatát elemző összes eddigi vizsgálatot[15]. A tanulmányok több mint felében a betegek több mint 50%-a nem tartotta be a gyógyszerelési utasításokat; nem használták megfelelően a gyógyszert, de volt olyan, aki ki sem váltotta a recepteket[15]. A GOLD újra és újra emlékeztet arra, hogy a terápiás adherenciára oda kell figyelni, ahogyan arra is, hogy a lehető legegyszerűbb gyógyszeradagolási módot célszerű választani[2].

A terápiás adherenciát a kezeléssel lefedett napok arányával (PDC = Proportion of Days Covered) jellemzik, ami azt jelenti, hogy a beteg a megfigyelési idő hány százalékában fér hozzá a gyógyszeréhez. Ez gyakori módja a terápiahűség vizsgálatának, más tanulmányokban is alkalmazzák, normál határértéke 0,8.

Young és munkatársai a való élet körülményei között, egy retrospektív kohorszvizsgálatban a terápiás adherenciát vizsgálták FF/UMEC/VI (N=8912) és BUD/GLY/FOR (N=2685) kezelés esetén[16]. A betegeket a gyógyszer első kiváltása után 12 hónapon át követték. Az elsődleges vizsgálati paraméter a terápiás adherencia

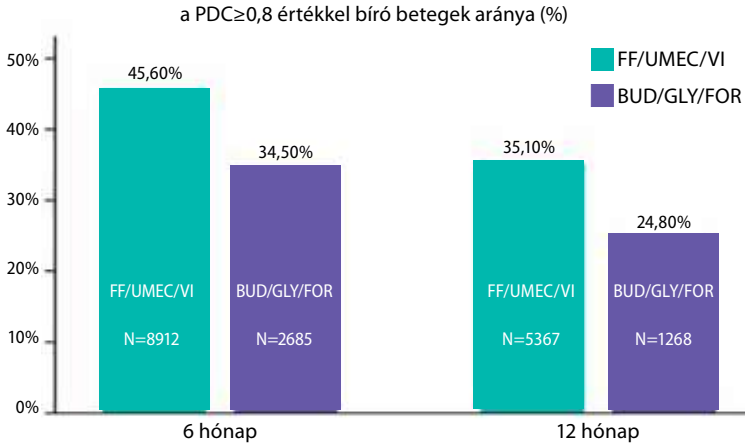
volt. Több mint 11 ezer, legalább 40 éves olyan COPD-s beteg volt, aki kiváltott FF/UMEC/VI vagy BUD/GLY/FOR receptet a megfigyelési időszak index dátumától kezdődően.

A vizsgálat során legalább két különböző időpontban kellett történnie receptkiváltásnak COPD betegségkóddal. Az asztma diagnózis ebben a vizsgálatban is kizáró ok volt. A betegek átlagéletkora 64 év volt, az FF/UMEC/VI-vel kezeltek 60%-a, a BUD/GLY/FOR-ral kezeltek 64%-a rendelkezett valamilyen egészségbiztosítással.

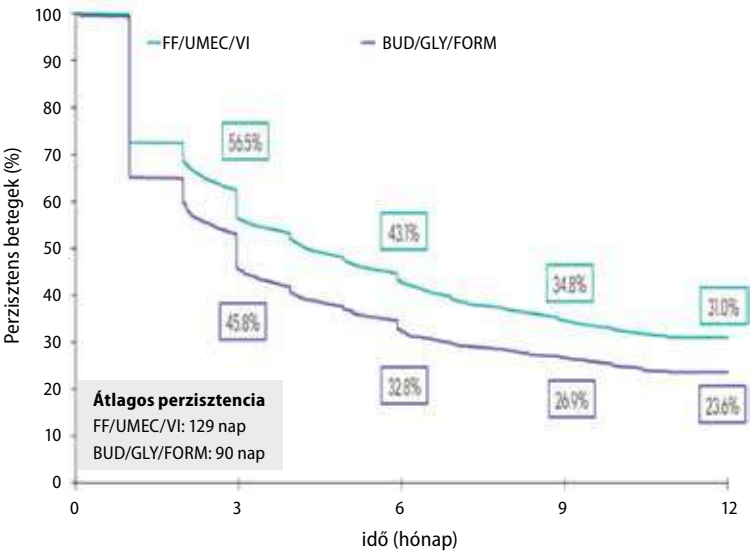
Nagyon fontos ismét hangsúlyozni, hogy a vizsgálat során a receptkiváltási adatokat elemezték az egészségbiztosító adatbázisában, tehát azt, hogy a beteg kiváltotta-e a receptet. Ezt a módszert széles körben használják az adherencia vizsgálatára, és ez a legjobb, amivel jelenleg rendelkezünk, annak ellenére, hogy ennek alapján azt nem lehet biztonsággal állítani, hogy a beteg használta-e a gyógyszerét.

A vizsgálat elsődleges végpontja az átlagos PDC volt, ami 6 hónap után FF/UMEC/VI esetén 0,65, BUD/GLY/FOR esetén 0,59, 12 hónap után pedig 0,57, illetve 0,50 volt (4. ábra). Másodlagos végpont volt a megfelelő adherenciát mutató, a 0,8 feletti PDC értékkel bíró betegek aránya. Ez 6 hónap után FF/UMEC/VI esetén 45,6%, a BUD/GLY/FOR esetén 34,5%, 12 hónap után pedig 35,1%, illetve 24,8% volt (5. ábra).

A vizsgálat másik másodlagos végpontja a kezelés folytonossága, a perzisztencia ráta volt, vagyis az, hogy a betegek hány százaléka várt túl sokáig a recept újrakiváltásával. Ha a beteg nem váltotta ki időben a következő gyógyszeradagot, több mint 30 napot hagyott ki az indokolt gyógyszerkiváltási dátum után, akkor a kezelést nem tekintették perzisztensnek. Az FF/UMEC/VI-vel kezelt betegek perzisztenciája 129 napig tartott. Ennyi idő telt el, amíg a „nem perzisztencia” kritériumai teljesültek az esetükben. A BUD/GLY/FOR esetén ez 90 nap volt. 12 hónap elteltével FF/UMEC/VI esetén a betegek 31%-a volt terápia perzisztens, szemben a BUD/GLY/FOR 23,8%-os értékével (6. ábra).



5. ábra: Az adherencia változása FF/UMEC/VI és BUD/GLY/FOR fix hármas kombinációk esetén 6 és 12 hónap után[16]



6. ábra: A perzisztencia változása FF/UMEC/VI és BUD/GLY/FOR fix hármas kombinációk esetén[16]

Ismerjük a betegeinket, látjuk az új információkat, és megpróbáljuk meghozni a legjobb döntéseket, amikor kiválasztjuk a gyógyszereiket. Éppen ezért beszélnünk kell arról, hogy mennyire egyszerű az FF/UMEC/VI fix hármas kombinációt bejuttató inhalációs eszköz használata. Sok az idős COPD-s beteg, ők sokkal nehezebben tanulják meg az inhalátorok használatát. Az Ellipta® megkönnyíti a dolgukat: előre fel van töltve, nincs szükség kéz–légzés koordinációra, és naponta csak egyszer kell használni. Sok idős betegnek a családja segít, átmennek hozzá reggel, odaadják az aznapi gyógyszereket, és szeretnék, ha ezt könnyen megtehetnék, és biztosan tudnák, hogy a hozzátartozójuk megkapta az összes szükséges gyógyszert. A naponta egyszeri adagolású Ellipta® komoly segítség e tekintetben is.

ÖSSZEFOGLALÁS

Az exacerbációk a COPD-s beteg életének kritikus eseményei, és döntően befolyásolják a kórlefolyást[2,4-6]. A megfelelő terápiás adherencia elérése és fenntartása igazi kihívás, éppen ezért célszerű olyan fenntartó kezelést választani, melynél erre nagyobb esélyünk van[2]. Ha az ICS/LABA kombinációval kezelt betegeknél a naponta egyszer adandó FF/UMEC/VI fix hármas kombinációra váltunk, akkor csökken az exacerbációk kockázata és javul a légzésfunkció[7]. Mérlegeljük a minél korábbi váltást azoknál a betegeknél, akiknél már lezajlott az első közepesen súlyos vagy súlyos exacerbáció[12]. Végül ne feledjük, hogy a napi egyszeri adagolás és az egyszerűen használható inhalációs eszköz komoly lépés a jó adherencia felé vezető úton[13,14,16]. ■

IRODALOM

1. Mannino D, Gregoris E. A closer look at single inhaler triple therapy for COPD and latest real-world evidence. ATS 2025, San Francisco, 2025. május 18.

2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD: 2025 report. https://goldcopd.org/2025-gold-report/.

3. Trelegy alkalmazási előírás. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200221147413/anx_147413_hu.pdf

4. Halpin DMG, Decramer M, Celli BR, et al. Effect of a single exacerbation on decline in lung function in COPD. *Respir Med* 2017; 128: 85-91.

5. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1128-1138.

6. Lindenauer PK, Dharmarajan K, Qin L, et al. Risk trajectories of readmission and death in the first year after hospitalization for chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197(8): 1009-1017.

7. 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(18): 1671-1680.

8. Evans KA, Pollack M, Portillo E, et al. Prompt initiation of triple therapy following hospitalization for a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation in the United States: An analysis of the PRIMUS study. *J Manag Care Spec Pharm* 2022; 28(12): 1366-77.

9. Mountain R, Duan KI, Johnson KM. Benefit–harm analysis of earlier initiation of triple therapy for prevention of acute exacerbation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 2024; 21(8): 1139-1146.

10. Singh D, Litewka DF, Soriano JB, et al. Delaying disease progression in COPD with early escalation to triple therapy: a modelling study (DEPICT-2). *ERJ Open Res* 2025; 11: 00438-2024.

11. Noorduyn S, Mannino D, Dirocco K, et al. An investigation on the effects of prompt versus delayed initiation of FF/UMEC/VI single-inhaler triple therapy among patients with chronic obstructive pulmonary disease in the United States (abstract). *Am J Respir Crit Care Med* 2024; 209: A3302.

12. Mannino D, DiRocco K, Germain G, et al. Fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol initiation following a COPD exacerbation: benefits of prompt initiation on COPD outcomes. *Adv Ther* 2024; 41(12): 4557-4580.

13. Mannino D, Weng S, Germain G, et al. Comparative effectiveness of fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol and budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate among US patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Adv Ther* 2025; 42(2): 1131-1146.

14. Wedzicha JA, Noorduyn SG, Di Boscio V, et al. Comparative effectiveness of FF/UMEC/VI and BUD/GLY/FORM in patients with COPD stepping up from dual therapy. *Adv Ther* https://doi.org/10.1007/s12325-025-03295-4.

15. Bhattarai B, Walpola R, Mey A, et al. Barriers and strategies for improving medication adherence among people living with COPD: A systematic review. *Respir Care* 2020; 65(11): 1738-1750.

16. Young C, Lee LY, DiRocco KK, et al. Adherence and persistence with single-inhaler triple therapy among patients with COPD using commercial and Medicare Advantage US health plan claims data. *Adv Ther* 2025; 42: 830-848.