Már egyetlen COPD-exacerbáció is elég ok a váltásra

ITT AZ IDŐ

Dr. Rónai Zoltán
MyClinic Magánklinika, Pécs

Az ERS 2026. évi kongresszusán tartott szimpózium címe magáért beszélt: *„Now is the time"* – „Itt az idő". Az előadók, *Dave Singh* (Manchesteri Egyetem, Egyesült Királyság) és *Wisia Wedzicha* (Imperial College London) két fő kérdést jártak körül a krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) kezelésével kapcsolatban: elegendő jelzés-e egyetlen mérsékelt exacerbáció ahhoz, hogy a beteget átállítsuk kettős kombinációról egyinhalátoros hármas terápiára, és ha igen, akkor melyik hármas kombinációt válasszuk a jelenleg elérhetők közül[1].

ITT AZ IDŐ A VÁLTÁSRA: AZ EXACERBÁCIÓK VALÓDI SÚLYA

A cél: megváltoztatni a betegség lefolyását

Dave Singh azzal indított, hogy a COPD természetes lefolyása szorosan összefügg az exacerbációk gyakoriságával – ha ebbe korábban avatkozunk be, esélyünk van megváltoztatni ezt. Az előadás négy fő témát járt körül: (1) az exacerbációk súlya a jövőbeli kimenetel szempontjából; (2) az evidenciák fejlődése a megelőzésről; (3) a kezelési célok, köztük a „betegségaktivitás" fogalma; és (4) a „stabilitás" mint elérhető kezelési cél.

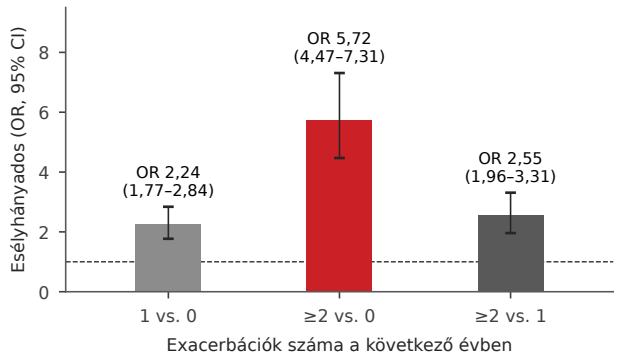
Egy 15 évvel ezelőtti tévedés, amit ma korrigálunk

Dave Singh visszavitte a hallgatóságot 2011-be, amikor a GOLD-jelentés bevezette az ABCD-besorolási rendszert. Bár addig is tudtuk, hogy az exacerbációk fontos események a COPD-s betegek számára, korábban a légáramlás-korlátozottság számított a legfontosabb mérőszámnak a kezelés meghatározásában.

Az egyik legfontosabb tanulmány, az ECLIPSE-vizsgálat, több mint 2100 beteget követett három éven át. A legtöbbet idézett adat: azoknál, akiknek az előző évben volt exacerbációjuk, több mint ötszörös volt az esélye annak, hogy a következő évben gyakori exacerbálók legyenek (legalább két exacerbáció), mint annak, hogy exacerbációmentesek maradjanak – ez pontosabb előrejelzésnek bizonyult, mint a légzésfunkció (1. ábra)[2]. Ez vezetett a „gyakori exacerbáló" fogalom megszületéséhez.

Dave Singh szerint azonban itt egy hibát követtünk el. Ugyanez az elemzés azt is megmutatta, hogy az előző évi exacerbáció nemcsak a gyakori exacerbálóvá válás esélyét növelte: már egyetlen következő évi exacerbáció esélyét is több mint kétszeresére emelte, a gyakori exacerbálóvá válását pedig az egy exacerbációhoz képest is 2,5-szeresére[2]. A kockázat tehát fokozatosan nő, nem egy éles küszöbnél – a figyelem mégis a „kettő vagy több" kategóriára összpontosult, és alulértékeltük az egyeseményes betegeket, holott többségük már fenntartó kezelésen volt.

Ez vezetett az ABCD-mátrixhoz. A FEV_1 (a légzésfunkció) fontos prognosztikai eszköz volt és maradt a mortalitás szempontjából, ezért bekerült az eredeti besorolásba, majd később – mivel a gyógyszeres terápia meghatározásához nincs rá szükség (nem mondja meg, hogy csak hörgtágítót adjunk-e, vagy inhalációs szteroidot is) – kikerült onnan. Így lett az ABCD-ből



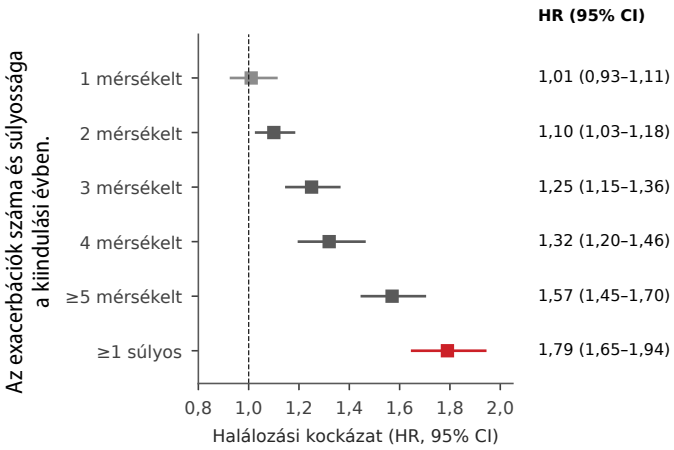
1. ábra: Az előző évi exacerbáció előrejelző ereje: a következő évi exacerbációk számának esélyhányadosai az ECLIPSE-vizsgálatban (N = 2138)[2]

ABE, ahol az E kategória két vagy több exacerbációt, vagy egy kórházi kezelést jelentett[3].

Az exacerbációk következményei: életminőség, légzésfunkció, halálozás

Az exacerbációk előre jelzik a jövőbeli exacerbációkat – ebben valószínűleg mindenki egyetért. De emellett tartós életminőség-romláshoz és tartósan súlyosbodó tünetekhez is vezethetnek sok betegnél. Különböző vizsgálatok szerint minden egyes exacerbáció évente néhány ml-rel gyorsítja a légzésfunkció (FEV_1) hanyatlását, enyhe COPD-ben ennél jóval nagyobb mértékben is – tehát minden egyes esemény megelőzése önmagában is értékes az életminőség és a tartós légzésfunkció-veszteség szempontjából[3].

A COPD a vezető halálokok között van világszerte, és az exacerbációk a rosszabb prognózissal is összefüggenek. *Dave Singh* egy közel 100 ezer fős, valós adatokon alapuló brit elemzést mutatott be (2. ábra): az exacerbációmentes



2. ábra: A halálozás kockázata a kiindulási év exacerbációinak száma és súlyossága szerint, a kiindulási évben exacerbációmentes betegekhez viszonyítva (korrigált HR, 95% CI). 99 574 fős brit alapellátási adatbázis-vizsgálat[4]

betegekhez képest a halálozási kockázat az exacerbációk számával fokozatosan nőtt – két mérsékelt exacerbáció esetén 10%-kal, öt vagy több esetén 57%-kal, egy vagy több súlyos exacerbáció esetén pedig 79%-kal. Egyetlen mérsékelt exacerbáció a teljes populációban még nem járt szignifikánsan nagyobb halálozással, a frissen diagnosztizált betegeknél azonban már igen[4]. Ez alátámasztja, hogy minden további exacerbáció számít, és különösen a frissen diagnosztizált betegeknél már egyetlen mérsékelt esemény után is érdemes alaposabban átgondolni a kezelés optimalizálását.

A rejtett kardiovaszkuláris kockázat

Miért is halnak meg korábban ezek a betegek? A kórházi kezelést igénylő exacerbációk esetében ez a klinikai gyakorlatban is látható – a hospitalizált COPD-s betegek 15–20%-a 30–90 napon belül meghal. Ami kevésbé látható, az a közösségben lezajló, mérsékelt exacerbációk hatása.

Dave Singh bemutatott egy 2010-es tanulmányt, amely dózis-válasz összefüggést mutatott: minél több exacerbációja volt egy betegnek, annál valószínűbb volt a szívinfarktus[5]. A mechanizmus: a vírusfertőzés kiváltotta exacerbáció szisztémás gyulladást, hipoxiát és fokozott légcsapdaképződést okozhat, amely összenyomja a koszorúereket, rontva a szív működését.

Ezt támasztja alá az EXACOS-vizsgálat: az exacerbáció kezdetét követő 7 napban – szívinfarktust, stroke-ot, szívelégtelenséget és halálozást együtt nézve – kilencszeres a kockázatnövekedés, kórházi kezelés esetén hússzoros. Ez a kockázat sok betegnél 180 napig, egyeseknél egy évig is fennáll[6].

Már a diagnózis pillanatában is számít

Egy másik, valós adatokon alapuló, több mint 73 ezer újonnan diagnosztizált brit beteget felölelő elemzés nagy hatással volt a szemléletváltásra: azoknál, akiknek a diagnózist megelőző évben nem volt exacerbációjuk, és nem kezdtek náluk fenntartó kezelést, a diagnózist követő évben alacsony volt az exacerbációs ráta (évente 0,34 exacerbáció/beteg). Azoknál viszont, akiknek a

diagnózist megelőző évben egy mérsékelt exacerbációjuk volt, ez évi 0,59-re emelkedett – vagyis több mint 70%-kal nőtt a kockázat. A vizsgálat szerzői ennek alapján javasolták, hogy a GOLD már egyetlen mérsékelt exacerbáció esetén is az E kategóriába sorolja a beteget[3].

Mindez együttesen azt üzeni, hogy egyetlen mérsékelt exacerbáció – akár frissen diagnosztizált, akár már kezelt betegről van szó – előre jelzi a jövőbeli exacerbációkat, azok pedig kardiovaszkuláris kockázattal és minden egyes esemény során mortalitási kockázattal is járnak. Ez vezetett a GOLD-dokumentum változásához. Az ABE-besorolásból eltűnt a légzésfunkció, és az E kategóriát (kizárólag kezelésnaiv, vagyis még fenntartó kezelést nem kapó betegeknél, nem a követés során) immár egyetlen, akár mérsékelt, akár súlyos, az elmúlt évben zajlott exacerbáció is kimeríti[3].

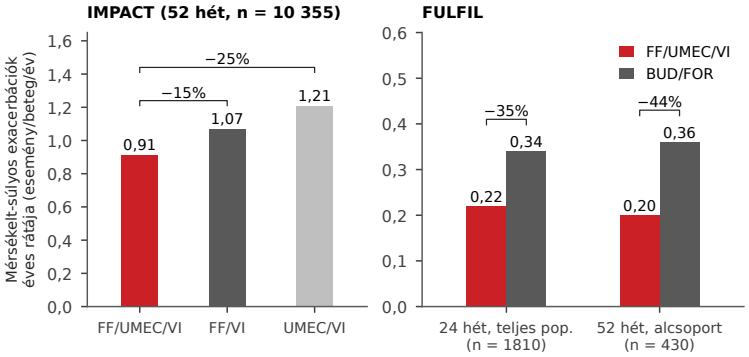
A precíziós medicina az inhalációs szteroidok alkalmazásában

Hogyan fejlődtek az evidenciák az exacerbációk megelőzéséről? Nagy előrelépést tettünk a precíziós medicina terén. Egy vérvizsgálat, a vér eozinofilszáma, jó támpontot ad arra, hogy a betegnek van-e T2-típusú gyulladása a tüdejében – és ma már tudjuk, hogy az inhalációs szteroidok pontosan ezt a T2-gyulladást célozzák.

100 sejt/µl-es vér-eozinofilszám alatt elég biztosak lehetünk abban, hogy az inhalációs szteroid nem fog hatni, e fölött azonban már van esély a hatásra. *Dave Singh* hangsúlyozta, hogy ez egy folytonos összefüggés, nem éles határ: 100 fölött nagyobb az esély a javulásra, 200-nál még nagyobb, és 300-nál van a legnagyobb valószínűsége annak, hogy a beteg profitál a kezelésből[3].

Az IMPACT- és a FULFIL-vizsgálat: miért jobb a hármas kombináció?

A nagy, sok ezer beteget felölelő vizsgálatok ma már egyértelműen mutatják, hogy ha a beteg exacerbáció kockázata magas, akkor a precízen megválasztott hármas terápia jobb választás, mint a kettős kombinációk (akár a kettős hörgtágító, akár az ICS/LABA).



3. ábra: A mérsékelt-súlyos exacerbációk éves rátája a hármas kombináció, illetve a kettős kombinációk mellett az IMPACT- és a FULFIL-vizsgálatban[7,8]

Az IMPACT-vizsgálatban (10 ezer beteg, egy év) – amelybe minden beteg magas kockázattal került be – a flutikazon-furoát/umeklidínium/vilanterol hármas kombinációval volt a legalacsonyabb exacerbációs ráta: átlagosan 15%-kal alacsonyabb, mint az ICS/LABA, és 25%-kal alacsonyabb, mint a kettős hörgtágító esetén (3. ábra)[7]. Alacsony eozinofilszámnál nem volt előny, magasabbnál egyre nagyobb volt a szteroid hozzáadott haszna.

Dave Singh kitért egy szemléletváltásra is: néhány éve a GOLD még az ICS/LABA kerülésére biztatott[3]. Ezzel a kezeléssel nincs baj – csak ha egy betegnél már eldöntöttük, hogy inhalációs szteroidra van szüksége, akkor nem sok értelme van megállni az ICS/LABA-nál, amikor a hármas kombináció egyszerűen jobb. Ezt erősíti meg a FULFIL-vizsgálat is: vegyes kockázatú populációban a hármas terápia 24 hét alatt 35%-kal csökkentette a mérsékelt-súlyos exacerbációk rátáját az ICS/LABA-hoz (budezonid/formoterol) képest, az 52 hétig kezelt alcsoportban pedig 44%-kal[8].

Minél előbb, annál jobb: a késlekedés ára

Ha egyszer eldöntöttük, hogy hármas terápiára váltunk, érdemes ezt minél gyorsabban megtenni, mert a késlekedés növeli a jövőbeli kockázatot. Egy vizsgálat, amely szintén a flutikazon-furoát/umeklidínium/vilanterol hármas kombinációt vizsgálta, azt nézte, mi történik, ha a beteget a kockázat felismerése után 14 napon belül (prompt indítás) vagy 15–180 napon belül (késleltetett indítás) állítjuk át hármas terápiára. Az eredmény: a prompt indítású csoportban 19%-kal alacsonyabb volt a jövőbeli exacerbációs ráta[9].

A „betegségaktivitás” fogalma

Dave Singh bevezette a hallgatóságnak a betegségaktivitás (disease activity) fogalmát – ezt nem ő találta ki, hanem más

krónikus gyulladásos betegségekből (pl. reumatológiából) kölcsönözte. A betegségaktivitás biológiai fogalom, azokra a biológiai útvonalakra utal, amelyek végső soron szervkárosodáshoz vezetnek. Ha ezeket az útvonalakat el tudjuk nyomni, meg tudjuk fordítani vagy gátolni tudjuk, akkor lehetőségünk nyílik arra, hogy megváltoztassuk a betegség természetes lefolyását. A reumatológusoknak megvan az a „luxusuk", hogy közvetlenül mérhetik a C-reaktív proteint. A COPD-ben nincs ilyen közvetlen markerünk – de használhatjuk erre az exacerbációkat. Ha egy betegnek az előző évi három exacerbációhoz képest egy éven át egy sem volt, akkor jó eséllyel mondhatjuk, hogy csökkent a betegségaktivitása.

Nulla exacerbáció és betegségstabilitás

A legújabb GOLD-jelentésben kezelési célként megjelent az alacsony betegségaktivitás, amelyet az exacerbációk hiánya jellemez[3]. (A betegségstabilitás fogalmát az Amega 2026. júniusi ATS-beszámolójában már bemutattuk[10] – itt *Dave Singh* gyakorlati alkalmazását emeljük ki.)

Ez ésszerű célkitűzés, amit érdemes a beteg kontrollvizsgálatához időzíteni: súlyosabb betegségterhű beteget 3 hónap, az enyhébbet 6 hónap – 1 év múlva érdemes visszahívni – a cél személyre szabott. Amikor a beteg 6 hónap múlva visszatér, és azt mondja: „nem volt exacerbációm, a tüneteim nem rosszabbodtak, sőt, valamivel jobban is érzem magam", és ha a légzésfunkciót is nyomon követjük, és nem látunk gyorsult romlást – akkor a betegkarton feljegyzésébe azt írhatjuk: „a betegem stabil".

Dave Singh szerint ez egy gyakorlatban is jól használható, kétkomponensű fogalom: hány exacerbációja volt a betegnek, és hogyan alakultak a tünetei (CAT-kérdőívvel mérve, vagy szóban megkérdezve). Ha egy lépéssel tovább megyünk, a légzésfunkció rendszeres mérése egy harmadik, objektív eszközt ad hozzá ehhez a háromkomponensű stabilitás-definícióhoz[11].

Egy 1600 beteget felölelő, valós adatokon alapuló koreai vizsgálat szerint azok a betegek, akik az első évben megfeleltek ennek a háromkomponensű stabilitás-definíciónak, a későbbi követés során alacsonyabb exacerbációs kockázatot mutattak, és 10 éves távlatban is jobb volt a prognózisuk[12]. Ez arra utal, hogy a stabilitás időszakainak önmagukban is prognosztikai értékük van. Ha egy beteg egy évig stabil, előfordulhat, hogy ezt követően elveszíti ezt az állapotot, de az az egy stabil év mégis nagyon fontos lehetett a számára.

Mennyire elérhető a betegségstabilitás a valóságban?

Azt, hogy az IMPACT-vizsgálatban a hármas terápiával kezelt betegek 22%-a elérte a betegségstabilitást, már korábban leírtuk[10]. Ami ehhez képest új adat, hogy ugyanez az elemzés a FULFIL-vizsgálat adatait is feldolgozta, ahol a stabil betegek aránya jóval magasabb, 46% volt. Vagyis a stabil betegek aránya akár közel 50%-ra is felkúszhat, a betegségteher és az exacerbáció kockázatának függvényében[11].

A koreai eredményeket megerősítve, az IMPACT-vizsgálatban az első 6 hónapban stabil betegek a második 6 hónapban jobb prognózist mutattak[11]. Ez megerősíti, hogy a betegségstabilitást rövid távú célként érdemes kitűzni – egy élethosszig tartó cél a legtöbb betegnek elérhetetlen, de 3–12 hónapos szakaszokban ez reális és értékes lehet.

***Dave Singh* előadásának összefoglalása**

Dave Singh zárszava szerint egyetlen exacerbáció is számít, törekedjünk a nullára; a hármas terápiát korábban kell alkalmaznunk, de az inhalációs szteroid használata személyre szabott marad; gondolkodjunk betegségaktivitásban, és használjuk kezelési célként a betegségstabilitást is – ennek időszakai nagyon fontosak lehetnek a betegek számára.

MELYIK HÁRMAS KOMBINÁCIÓT VÁLASSZUK?

Wisia Wedzicha válaszolta meg a másik nagy kérdést, hogy az elérhető egyinhalátoros hármas kombinációk közül melyiket válasszuk. Három kulcskérdésre kereste a választ: (1) Ho-

gyan hasonlíthatjuk össze az egyinhalátoros hármas terápiákat fej-fej melletti (head-to-head) randomizált vizsgálatok hiányában? (2) Hogyan teljesít a flutikazon-tartalmú hármas kombináció a budezonid-, illetve a beklometazon-tartalmú hármas kombinációkhoz képest? (3) Milyen egyéb szempontokat érdemes figyelembe venni a választásnál?

Az evidenciapiramis és a valós adatokon alapuló vizsgálatok szerepe

Mivel a hármas kombinációk között nincsenek fej-fej melletti randomizált vizsgálatok (ehhez irreálisan nagy betegszám kellene), *Wisia Wedzicha* az evidenciapiramison vezette végig a hallgatóságot. Legalul a szakértői vélemény, fölötte a kevésbé robusztus hálózati metaanalízisek, azt követően a szigorúbb valós adatokon alapuló kohorszvizsgálatok, a csúcson pedig a randomizált, kontrollált vizsgálatok és metaanalízisek állnak.

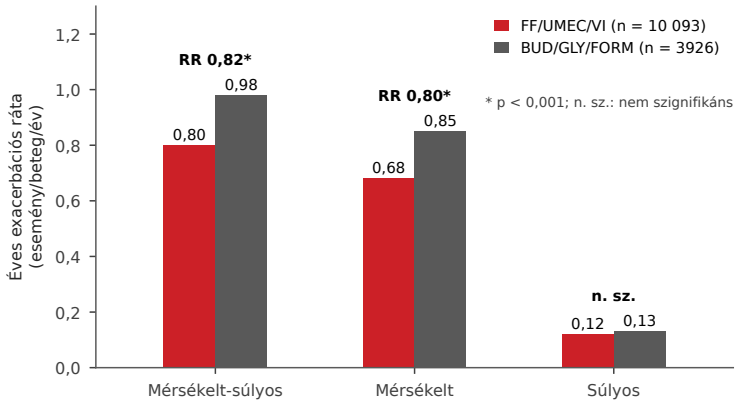
A flutikazon-tartalmú hármas kombináció hatékonyságát már korábban, robusztus módon igazolták. A FULFIL-vizsgálatban[8] a budezonid-formoterol kettős kombinációval szemben, az IMPACT-vizsgálatban[7] pedig mind a flutikazon-vilanterol, mind az umeklidínium-vilanterol kettős kombinációkkal szemben. Ugyanakkor van egy evidenciahézag. Mivel nem végezhetők fej-fej melletti vizsgálatok a hármas kombinációk között, a valós adatokon alapuló vizsgálatoknak kiemelt szerepük van. Ezeknek több előnyük is van. Jól reprezentálják a mindennapi klinikai gyakorlatot, bevonják a multimorbid betegeket is, és olyan tényezőket is figyelembe vesznek, mint az inhalációs technika változatossága – emellett jóval nagyobb populációkat és hosszabb követési időt tesznek lehetővé, mint a 12 hónapos randomizált vizsgálatok.

Két friss, valós adatokon alapuló összehasonlító vizsgálat

Wisia Wedzicha két, egymást kiegészítő vizsgálatot mutatott be:

1. Egy amerikai Medicare-vizsgálatot (GSK által támogatott, tavaly publikált), amely 14 ezer amerikai Medicare-beteg adatait elemezte, összehasonlítva a flutikazon- és a budezonid-tartalmú hármas kombináció hatékonyságát a COPD-exacerbációk csökkentésében[13].

2. Egy brit vizsgálatot, amely 74 ezer beteg adatait dolgozta fel a brit alapellátási CPRD-adatbázisból (Clinical Practice Research Datalink), összehasonlítva a flutikazon- és a beklometazon-tartalmú hármas kombinációt – itt az exacerbációk mellett egy biztonságossági végpontot (tüdőgyulladás) is vizsgáltak[14].



4. ábra: Az éves exacerbációs ráta flutikazon- vs. budezonid-tartalmú hármas kombináció mellett, kettős terápiáról váltó Medicare-betegeknél (súlyozott kohorszok)[13]

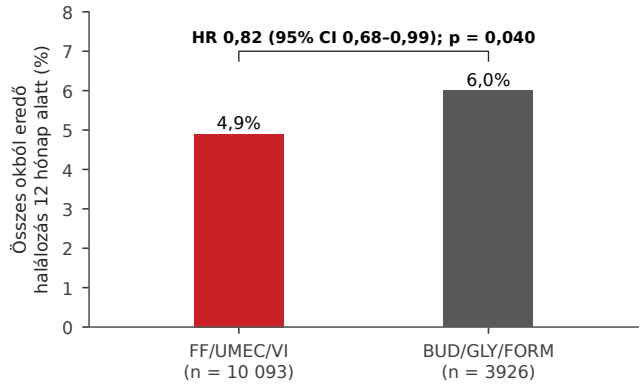
Az amerikai Medicare-vizsgálat módszertana

A vizsgálatba 40 év feletti, korábban hármas terápiát nem kapott betegeket vontak be, akik kettős kombinációról (LABA/LAMA vagy ICS/LABA) váltottak hármas terápiára; az indexdátumot megelőző 90 napban a legutolsó kezelésüknek kettős kombinációnak kellett lennie. Az indexdátum 2021. január 1-je vagy az utáni volt, mert ekkorra gyűlt össze elég budezonid-hármast kapó beteg.

A betegeket 12 hónapig követték. Az exacerbációkat receptadatokból és COPD-exacerbációs kódokból azonosították; súlyosnak a kórházi felvételt igénylő eseményt tekintették. Feltáró végpontként az összes okból eredő halálozást is vizsgálták, ehhez akár gyászjelentéseket is felhasználtak. Mivel a betegeket nem sorsolták be, a két csoportot statisztikai súlyozással tették a lehető leginkább hasonlóvá. A bevonás előtti évben a betegek 66%-a kapott ICS/LABA-t, 38%-a LABA/LAMA-t (egyesek mindkettőt), felüknek volt mérsékelt vagy súlyos, 8%-uknak súlyos exacerbációja[13].

Az amerikai Medicare-vizsgálat eredményei

Az elsődleges végpont szerint a flutikazon-tartalmú hármas kombinációval kezelt betegeknél 18%-kal kevesebb mérsékelt-súlyos exacerbáció fordult elő, mint a budezonid-tartalmú



5. ábra: Az összes okból eredő 12 hónapos halálozás flutikazon- vs. budezonid-tartalmú hármas kombináció mellett (feltáró végpont)[13]

hármas kombinációnál (4. ábra). Ha ezt szétbontjuk, a mérsékelt exacerbációk esetében 20%-os volt a csökkenés, a súlyos exacerbációk esetében pedig volt egy trend, de ez nem érte el a statisztikai szignifikanciát – *Wisia Wedzicha* szerint ez valószínűleg a vizsgálatba bevont betegek számának korlátaiból adódott[13].

Az első mérsékelt-súlyos exacerbációig eltelt idő tekintetében a flutikazon-tartalmú hármas kombinációnál 14%-kal alacsonyabb volt a kockázat a budezonid-hármashoz képest. Ha csak a mérsékelt eseményeket nézzük, ez 15%-os előnyt jelentett; a súlyos exacerbáció vagy kórházi kezelés kockázatában viszont ismét nem volt szignifikáns különbség[13].

A halálozási adatok (feltáró jellegűek, hiszen csak 12 hónapos követésről van szó) szerint a flutikazon-tartalmú hármas kombinációnál 18%-kal alacsonyabb volt az összes okból eredő halálozás kockázata a budezonid-hármashoz képest (5. ábra)[13].

Egy kiegészítő publikációban alcsoport-elemzést is végeztek a kiindulási exacerbációs előzmény szerint (kb. fele-fele arányban megoszló csoportok). Mindkettőben alacsonyabb volt a kockázat a flutikazon-tartalmú hármassal – 14%-kal a kiindulási exacerbáció nélküli, és 19%-kal az egy vagy több exacerbációjú csoportban[1].

A brit CPRD-vizsgálat

Ez a vizsgálat a brit alapellátási CPRD-adatbázist a kórházi statisztikákkal (Hospital Episode Statistics) is összekapcsolta[14]. Itt sem volt hármas terápia az előző 12 hónapban, de – az amerikai vizsgálattal ellentétben – nem volt szigorú 90 napos, kizárólag kettős kombinációra vonatkozó előzetes követelmény.

Ez a vizsgálat a flutikazon-tartalmú hármas kombinációt a beklometazon-tartalmú hármassal hasonlította össze. A két készítmény nagyjából egy időben (2017-ben) került forgalomba, így a betegek azonos időszakban kaphatták őket. Az elsődleges végpont a mérsékelt-súlyos exacerbáció kockázata volt (mérsékelt = szisztémás szteroid-kezelés, súlyos = kórházi kezelés), emellett egy elsődleges biztonságossági végpontot is vizsgáltak, a súlyos, kórházi kezelést igénylő tüdőgyulladás kockázatát 12 hónap alatt. (Az amerikai vizsgálatban biztonságossági végpontot nem elemeztek, mivel igényalapú adatbázisban nem állapítható meg biztosan az ok-okozati összefüggés[1].)

A kohorszok itt jóval nagyobbak voltak – 34 825 flutikazon- és 39 288 beklometazon-hármast kezdő beteg, akiket propensity score alapú súlyozással tettek összehasonlíthatóvá –, továbbá vér-eozinofilszám és légzésfunkciós adatok (átlagos FEV_1: 56%) is rendelkezésre álltak. A betegek 60%-ának volt kiindulási exacerbációja – valamivel gyakoribb, mint az amerikai vizsgálatban –, és bevontak konkomittáló asztmás betegeket is (a betegek 25%-a), míg az amerikai vizsgálatból ezeket kizárták[14].

A brit CPRD-vizsgálat eredményei

A teljes populációban a flutikazon-tartalmú hármas kombinációval kezelt betegeknél 9%-kal alacsonyabb volt az első mérsékelt-súlyos exacerbáció kockázata a beklometazon-tartalmú hármas kombinációhoz képest, 12 hónap alatt. A betegek körülbelül 60–64%-ának volt exacerbációja az év során – ez egybevág azzal, amit a mindennapi klinikai gyakorlatban is látunk. Az összes vizsgált alcsoportban hasonló, a flutikazon-tartalmú hármas kombináció javára mutatkozó csökkenést figyeltek meg[14]. A súlyos exacerbáció/kórházi kezelés kockázata 8%-kal volt alacsonyabb a flutikazon-tartalmú hármas kombinációnál – és mivel itt jóval nagyobb volt a betegszám, ez a különbség statisztikailag szignifikánsnak bizonyult (szemben az amerikai vizsgálat hasonló, de nem szignifikáns eredményével, ami valószínűleg a kisebb mintaszám miatt volt)[14].

A tüdőgyulladás biztonságossági végpont tekintetében a teljes populációban nem volt szignifikáns különbség a két hármas kombináció között. Néhány alcsoportban azonban

eltérést találtak. Az asztmás, jobb FEV_1-értékű, illetve magasabb kiindulási eozinofilszámú alcsoportokban nem volt különbség, ugyanakkor a gyakoribb exacerbálóknál és az alacsony kiindulási eozinofilszámú betegeknél több tüdőgyulladásos esemény fordult elő a flutikazon-tartalmú hármas kombinációval a beklometazon-tartalmú hármashoz képest[14].

Korlátok, amelyeket érdemes szem előtt tartani

Wisia Wedzicha felsorolta a valós vizsgálatok korlátait is. Hiányoznak az adatok a vény nélküli kezelésekről és a tényleges adherenciáról, és előfordulhatnak kódolási pontatlanságok. Az amerikai vizsgálatban a 90 napos ablak kizárhatott betegeket, és – igényalapú adatbázisról lévén szó – nem álltak rendelkezésre adatok a tüdőfunkcióról, tünetekről és eozinofilszámról[13].

A brit CPRD-vizsgálatban a különböző betegcsoportok közötti eltérő felírási preferenciák torzító hatását nem sikerült teljesen kiküszöbölni, és voltak a csúcsáramlásmérés megbízhatóságával kapcsolatos problémák is; a betegek negyedénél komorbid asztma is fennállt. Mindkét vizsgálatban közös korlát, hogy „csak" egy éves követési idő állt rendelkezésre – *Wisia Wedzicha* szerint érdemes lenne ezeket a vizsgálatokat hosszabb távú utánkövetéssel megismételni[14].

Miért a flutikazon-furoát/umeklidínium/vilanterol kombináció?

Wisia Wedzicha zárásként kiemelte, hogy a flutikazon-furoát/umeklidínium/vilanterol kombináció az egyetlen olyan egyinhalátoros hármas terápia, amely 24 órás hatékonysággal rendelkezik. A készítmény három komponensét kifejezetten úgy tervezték, hogy egy eszközben, napi egyszeri alkalmazásban működjenek együtt – ez javítja az adherenciát, egyszerűen használható, és a rendelőben is gyorsan megtanítható a betegnek.

Összefoglalva: a flutikazon/umeklidínium/vilanterol hármas kombináció hatékonyságát és biztonságosságát két III. fázisú vizsgálat már igazolta, de a valódi, mindennapi klinikai hatásosság megismeréséhez a valós világ adataira is szükség van. Az amerikai vizsgálatban a flutikazon-tartalmú hármas kombinációval kezelt betegeknél 18%-kal kevesebb mérsékelt-súlyos exacerbáció fordult elő a budezonid-tartalmú hármashoz képest[13]; a brit vizsgálatban pedig 9%-kal alacsonyabb volt a mérsékelt-súlyos exacerbáció kockázata a beklometazon-tartalmú hármas kombinációhoz képest[14].

MIT VIGYÜNK HAZA A RENDELŐNKBE?

A két előadás üzenete szorosan összefonódik, és a mindennapi COPD-ellátás szempontjából is releváns:

1. Egyetlen mérsékelt exacerbáció is elég jelzés a kezelés fokozására. A történelmi „két vagy több exacerbáció" küszöb alulértékelte azokat a betegeket, akiknek csak egy eseményük volt – pedig náluk is jóval nagyobb a további exacerbációk kockázata, mint az exacerbációmentes betegeknél. A friss GOLD-definíció ezt már tükrözi: kezelésnaiv betegeknél egyetlen, akár mérsékelt exacerbáció is az „E" kategóriába sorolja a beteget – ez kezelésnaivaknál LABA/LAMA kezdést jelent (ICS-sel, ha az eozinofilszám >300 sejt/µl), kettős kombinációt már használóknál pedig a hármas terápiára váltás megfontolását.
2. Az exacerbációk nem csupán légúti események – szisztémás gyulladáson, hipoxián és fokozott légcsapdaképződésen keresztül jelentős, hetekig-hónapokig tartó kardiovaszkuláris kockázatot (szívinfarktus, stroke, szívelégtelenség) hordoznak, és gyakoriságukkal, illetve súlyosságukkal a halálozási kockázat is nő.
3. A vér-eozinofilszám ma már gyakorlati eszköz annak eldöntésére, kinél várható haszon az inhalációs szteroidtól – a 100–300 sejt/µl közötti tartományban fokozatosan nő a valószínűsége a jó válasznak.
4. Ha egy COPD-s betegnél már inhalációs szteroidra van szükség a megnövekedett exacerbációs kockázat miatt, a hármas kombináció jobb választás, mint az ICS/LABA – és ezt minél gyorsabban érdemes bevezetni, mert a

késlekedés (15–180 nap) rontja a jövőbeli exacerbációs rátát a prompt (14 napon belüli) indításhoz képest.

5. A „betegségaktivitás" és a „betegségstabilitás" új, a gyakorlatban is használható kezelési célok. A stabilitás – nincs exacerbáció, nem roszszabbodnak a tünetek, és ideális esetben nincs gyorsult légzésfunkció-vesztés – rövid távon (3–12 hónap) reálisan kitűzhető cél, és már egy stabil év is javíthatja a hosszú távú prognózist.

6. A valós adatokon alapuló összehasonlító vizsgálatok egyre fontosabb szerepet töltenek be a hármas kombinációk közötti választásban, mivel fej-fej melletti randomizált vizsgálatok hiányában ezek adják a legerősebb elérhető evidenciát. A rendelkezésre álló adatok szerint a flutikazon-tartalmú hármas kombináció mind a budezonid-, mind a beklometazon-tartalmú hármas kombinációkhoz képest kedvezőbb exacerbáció-csökkentést mutatott valós klinikai körülmények között, napi egyszeri, 24 órás hatástartamú alkalmazás mellett. ■

— ♦ —

A referátum *Dave Singh* (Manchesteri Egyetem) és *Wisia Wedzicha* (Imperial College London) előadásainak alapján készült, melyek az ERS 2026. évi kongresszusán, a „*Now is the time*" című szimpóziumon hangzottak el Barcelonában.

IRODALOMJEGYZÉK

1. Singh D, Wedzicha JA. Now is the time: One moderate COPD exacerbation – Time to step up from dual to single-inhaler triple therapy [szimpóziumi előadás]. European Respiratory Society (ERS) Annual Congress; 2026. szeptember 7.; Barcelona

2. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363(12): 1128-1138.

3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [internet]. Fontana, WI: GOLD; 2026 [hozzáférés: 2026. szept.]. Elérhető: https://goldcopd.org

4. Rothnie KJ, Müllerová H, Smeeth L, et al. Natural history of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in a general practice-based population with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198(4): 464-471.

5. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, et al. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest* 2010; 137(5): 1091-1097.

6. Vogelmeier CF, Rhodes K, Garbe E, et al. Elucidating the risk of cardiopulmonary consequences of an exacerbation of COPD: results of the EXACOS-CV study in Germany. *BMJ Open Respir Res* 2024; 11: e002153.

7. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD (IMPACT-study). *N Engl J Med* 2018; 378(18): 1671-1680.

8. Lipson DA, Barnacle H, Birk R, et al. FULFIL Trial: Once-daily triple therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196(4): 438-446.

9. Ismaila AS, Rothnie KJ, Wood RP, et al. Benefit of prompt initiation of single-inhaler fluticasone furoate, umeclidinium, and vilanterol (FF/UMEC/VI) in patients with COPD in England following an exacerbation: a retrospective cohort study. *Respir Res* 2023; 24: 229 (Korrekció: *Respir Res* 2024; 25: 152).

10. Rónai Z. Fix hármas kombináció COPD-ben. Megfelelő betegnek a megfelelő időben. *Amega* 2026; 33(3): 11-16.

11. Singh D, Han MK, Bhatt SP, et al. Is disease stability an attainable chronic obstructive pulmonary disease treatment goal? *Am J Respir Crit Care Med* 2025; 211(3): 452-463.

12. Son E, Seo H, Ra SW, et al. Clinical Outcomes in patients with COPD with disease stability: Data from the Korea COPD Subgroup Study Cohort. *Chest* 2026; 169(4): 958-967.

13. 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* 2025; 42(9): 4432-4446.

14. Cherian M, Dell'Aniello S, Suissa S. Comparative effectiveness and safety of fluticasone-umeclidinium-vilanterol and beclomethasone-glycopyrronium-formoterol single-inhaler triple therapies for COPD: Real-world observational study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2026; 21: 585037.