

# A tiotropium hatása a krónikus obstruktív tüdőbetegség akut exacerbatióira és a légúti áramlásra

A krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) magába foglalja a krónikus bronchitist és az emphysemát. A folyamatosan progrediáló kórfolyamat világviszonylatban a felnőtt lakosságnak körülbelül az 5%-át érinti, és előrejelzések szerint 2020-ra a negyedik vezető halálok lesz. A morbiditás és mortalitás főként a betegség akut exacerbatiójával függ össze, amely nemcsak a beteg állapotának rosszabbodását okozza, hanem jelentős anyagi terheket is ró az egészségügyre. Az exacerbatiót leggyakrabban bakteriális vagy vírusinfekció, illetve a légszennyeződés fokozódása váltja ki, és ennek során a légúti tünetek (köhögés, köpetürítés, nehézlégzés) súlyosbodása mellett a légzésfunkció romlása is megfigyelhető. A gyakori exacerbatiók a fokozott gyógyszerigény és a nemritkán szükségessé váló kórházi felvétel következtében emelik a COPD-s beteg ellátási költségeit, emellett rontják a beteg életminőségét és felgyorsítják a tüdőfunkció idővel amúgy is együtt járó romlását.

Számos vizsgálat igazolta a hosszú hatású hörgőtágítók ( $\beta_2$ -agonisták, antikolinerg szerek) hatékonyságát az akut exacerbatio megelőzésében. A tiotropium napi egyszer alkalmazandó inhalációs antikolinerg hörgőtágító, amely igazoltan fokozza az erőltetett kilégzési másodperctérfogatot (forced expiratory volume, FEV<sub>1</sub>), az erőltetett vitálkapacitást (forced vital capacity, FVC), a tüdőtérfogatot és a fizikai terhelhetőséget, továbbá csökkenti a dyspnoét és javítja a beteg életminőségét. Számos alkalommal kimutatták, hogy a tiotropium csökkenti az exacerbatiók számát, valamint – összehasonlítva az ipratropiummal vagy placebóval – késlelteti az első exacerbatio fellépését. E vizsgálatok ugyanakkor az exacerbatiót mint nemkívánatos eseményt tekintették.

A jelen tanulmányban ezzel szemben a szerzők kitérnek az exacerbatiók súlyossági fokaira, valamint a tünetek és az alkalmazott kezelések részleteire is. Céljuk az volt, hogy franciaországi COPD-s betegek vizsgálgják a tiotropium hatékonyságát az exacerbatiók gyakoriságára, az egészségügyi kiadásokra, valamint a légúti áramlás korlátozottságára. Elemezték továbbá a csúcsáramlás (peak expiratory flow, PEF) és az exacerbatiók kapcsolatát is.

## A vizsgálat felépítése

A vizsgálat egy éven át tartó, multicentrikus, kettős vak, parallel csoportos volt, amelynek során összehasonlították a tiotropium és a placebo hatását a COPD akut exacerbatiójára, az egészségügyi források felhasználására, illetve a légúti áramlás korlátozottságára vonatkozóan.

## Betegek

Negyvenéves vagy idősebb, COPD-ben szenvedőket vizsgáltak. A bevonási kritériumok között a következők szerepeltek: bronchustágító előtt a FEV<sub>1</sub> 30–65%, FEV<sub>1</sub>/FVC  $\leq$ 70%, dohányzási csomag-év index  $\geq$ 10, valamint egy vagy több exacerbatio az elmúlt évben. Kizárási kritérium volt az asthma, az allergiás rhinitis vagy atópia, az elmúlt hat hétben lezajlott alsó légúti infekció, a rendszeres napi oxigénhasználat, a hat héten belüli, változó dóziszú vagy napi 10 mg prednisolonnál nagyobb dóziszú orális kortikoszteroidterápia, valamint súlyos társbetegség jelenléte.

## Vizsgálati protokoll

A betegek 1:1 arányú randomizáció szerint kaptak HandiHalerrel bejuttatott napi 18  $\mu$ g tiotropiumot, illetve placebót 48 héten át. Akut tünetek enyhítésére engedélyezett volt rövid hatású  $\beta_2$ -agonista használata. Egyidejű inhalációs kortikoszteroid, valamint napi 10 mg prednisolonnál kisebb dóziszú per os szteroidkezelés lehetséges volt, ha a dózis a bevonás előtt  $\geq$ 6 héten át változatlan volt. A COPD exacerbatiók kezelésére egyéb antikolinerg szeren és hosszú hatású  $\beta_2$ -agonistán kívül minden más megengedett volt. A stabil COPD kezelésére nem lehetett per os vagy inhalációs hosszú hatású  $\beta_2$ -agonistát, antikolinerg szert (mást, mint tiotropium), illetve teofillint használni.

A vizsgálat során rögzítették az exacerbatiók számát, az amiatti hospitalizációkat, az egyéb gyógyszeres kezeléseket, a nem tervezett orvosi viziteket, valamint az

Kivonatos ismertetés. A teljes közlemény megjelent: Dusser D, Bravo ML, Iacono P. The effect of tiotropium on exacerbations and airflow in patients with COPD. Eur Respir J 2006;27:547-555.

egészségügyi kiadásokkal járó eseményeket. Az exacerbatiók megléte mellett pontosították annak súlyossági fokait (enyhe, közepesen súlyos, súlyos), és a súlyos esetekben azt, hogy ez szükségessé tett-e kórházi felvételt.

Exacerbationak tekintették, ha a következők közül legalább egy fennállt: a nehézlégzés, a köhögés vagy a köpetürítés súlyosbodása, purulens köpet, 38 °C-nál magasabb láz, új mellkasröntgen-eltérés; továbbá, ha az állapot rosszabbodása két napig vagy tovább tartott, és  $\beta_2$ -agonista, antibiotikum vagy kortikoszteroid adását vagy adagjának növelését tette szükségessé. A súlyos exacerbatio kritériuma a kórházi felvétel szükségessége, illetve az exacerbatio mellett az alábbiak legalább egyikének megléte volt: a FEV<sub>1</sub> és vagy a PEF kiindulási értékhez képest >30%-os csökkenése legalább két egymást követő napon; PaO<sub>2</sub> csökkenése  $\geq 10$  Hgmm-rel (1,33 kPa) vagy 60 Hgmm-re (7,98 kPa), illetve az alá; PaCO<sub>2</sub>  $\geq 5$  Hgmm-rel (0,66 kPa) vagy 45 Hgmm-re (5,98 kPa), illetve afölé való emelkedése.

Regisztrálták a napi reggeli – gyógyszerbevétel előtti – PEF-értékeket, valamint az akut tünetenyhítés céljából használt inhalációs gyógyszer mennyiségét. A betegek naponta értékelték légzési állapotukat egy 0–10 numerikus skálán (0: legrosszabb, 10: legjobb).

A klinikai vizitek során – 30 perccel a gyógyszer alkalmazását megelőzően – mérték a FEV<sub>1</sub>-et, az FVC-t, a lassú vitálkapacitást (slow vital capacity, SVC) és a belégzési kapacitást (inspiratory capacity, IC).

A statisztikai feldolgozások során Fisher's egzakt tesztet, Wilcoxon–Mann–Whitney-tesztet, log-rank tesztet, valamint  $\chi^2$ -tesztet alkalmaztak. A statisztikai szignifikanciaszint  $p < 0,05$  volt.

## Eredmények

Összesen 1010 beteget randomizáltak 177 francia centrumból; 500-an tiotropiumot, 510-en placebót kaptak. Az átlagos kiindulási értékek az alábbiak voltak: exacerbatiók száma a megelőző évben:  $2,14 \pm 1,4$ , reggeli csúcsáramlások heti átlaga:  $259,6 \pm 96,1$  l/perc, FEV<sub>1</sub>:  $1,37 \pm 0,45$  l. A tiotropiumcsoportból a betegek 76,6%-a, míg a placebocsoportból 71,2%-a teljesítette a vizsgálatot.

### Exacerbatiók

Az egy vagy több exacerbatiót elszenvedett betegek aránya lényegesen alacsonyabb volt a tiotropiumcsoportban (17% csökkenés;  $p < 0,01$ ), továbbá ebben a csoportban az exacerbatiók száma (35% csökkenés;  $p < 0,001$ ) és az ezzel töltött napok száma (37% csökkenés;  $p < 0,001$ ) is szignifikánsan alacsonyabb volt a placebocsoporthoz képest. A tiotropium emellett mintegy 100 nappal késleltette az első exacerbatio megjelenésének idejét ( $p < 0,001$ ). A tiotropium a placebohoz képest csökkentette az egy vagy több közepesen súlyos-súlyos exacerbatiót átélt betegek arányát (30% csökkenés;  $p < 0,0001$ ), az ilyen exacerbatiók számát (36% csökkenés;  $p < 0,0001$ ), valamint az ezzel töltött

napok számát (34% csökkenés;  $p < 0,0001$ ). Összehasonlítva a placeboval, a tiotropium a kiindulási COPD súlyossági fokától, valamint az esetleges inhalációs kortikoszteroidterápiától és a beteg exacerbatióra vonatkozó anamnézisétől függetlenül is csökkentette az exacerbatiók számát.

### Egészségügyi források felhasználása

A placebohoz képest a tiotropiumot használók körében kevesebb alkalommal került sor exacerbatio miatti kórházi felvételre, és összességében a bent töltött napok száma is alacsonyabb volt, azonban ezek a különbségek nem érték el a statisztikailag szignifikáns szintet. A tiotropiumot használók ritkábban jelentek meg nem tervezett viziten, és az orvosi telefonhívások száma is alacsonyabb volt (mindkettőnél  $p < 0,05$ ). A két csoport között nem volt lényeges különbség az exacerbatiók gyógyszeres ellátását illetően. Ugyanakkor, az exacerbatiók során a tiotropiumcsoportban kevesebb beteg szorult kiegészítő terápiára ( $p < 0,0001$ ), ráadásul a tiotropiummal kezelték esetében ilyenkor ritkábban és rövidebb ideig volt szükség orális kortikoszteroid (mindkettőnél  $p < 0,01$ ), illetve antibiotikus kezelésre (mindkettőnél  $p < 0,001$ ).

### Csúcsáramlás és légzésfunkció

A heti reggeli PEF-értékek szignifikánsan magasabbak voltak a tiotropiumcsoportban, mint a placebocsoportban az első vizsgálati héttől kezdve folyamatosan a vizsgálat végéig ( $p < 0,0001$ ). A két csoport közti átlagos különbség az egyéves vizsgálati periódus során 25 l/min volt. A vizsgálat végén mért értékek alapján a tiotropium a FEV<sub>1</sub>-et  $0,12 \pm 0,02$  literrel ( $p < 0,0001$ ), az FVC-t és az SVC-t egyaránt  $0,17 \pm 0,03$  literrel ( $p < 0,0001$ ), míg az IC-t  $0,14 \pm 0,04$  literrel ( $p < 0,001$ ) javította a placebohoz képest.

### Rohamoldók

A tiotropiumot kapott betegek hetente átlagosan öt-tel kevesebbszer inhaláltak rohamoldó gyógyszert ( $p < 0,01$ ), mint a placebocsoportban lévők.

### A légzési állapot felmérése

A tiotropiumcsoport tagjainak a légzési állapotukra vonatkozó pontszáma az 52 hétből 50-ben szignifikánsan magasabb, tehát kedvezőbb volt, ( $p < 0,05$ ), mint a placebocsoportban lévőké.

### Nemkívánatos események

Nemkívánatos események a betegek hasonló arányában jelentkeztek mind a tiotropium- (46,4%), mind pedig a placebocsoportban (45,1%). A kezelés megszakításához vezető nemkívánatos esemény a tiotropiumcsoportban a betegek 3%-ánál, míg a placebocsoportban 3,5%-ánál lépett fel. Az egyetlen nemkívánatos

esemény, amely minden bizonnyal a tiotropium használatával állt összefüggésben, a szájszárazság volt, amit a tiotropiumot használók 4%-a, a placebót kapottaknak pedig 1,4%-a észlelt. Szájszárazság miatt a tiotropiumcsoportban egy betegnél, míg a placebo csoportban két betegnél függesztették fel a vizsgálatot.

## Megbeszélés

A stabil COPD kezelésének célja a tünetek enyhítése és az exacerbatiók számának csökkentése. Az exacerbatiók, különösen a kórházi felvételt szükségessé tevők, eredményezik a COPD kezelésének fő költségterheit, továbbá a gyakori exacerbatiók rontják a beteg egészségi állapotát és felgyorsítják a tüdőfunkció csökkenésének ütemét. A jelen egyéves vizsgálat azt igazolta, hogy a napi 18 µg tiotropiummal folytatott fenntartó kezelés csökkenti a COPD-exacerbatiók számát, illetve az azzal kapcsolatos egészségügyi források felhasználását, továbbá csökkenti a légúti áramlás korlátozottságát. Miután a vizsgálat egyetlen országon belül, tehát egyetlen egészségügyi rendszerben történt, kiküszöbölhető volt a több rendszer esetén fennálló adategyeztetési hibalehetőség. Meglepő volt ugyanakkor a vizsgálatban részt vevők között a nők alacsony aránya (13%), ami azonban egy másik tanulmány szerint jellemző lehet a franciaországi COPD-s betegekre.

Bár a bevonási kritériumok között szerepelt a 10 vagy nagyobb dohányzási csomag-év index, elgondolkodtató a vizsgálatban részt vettek között az aktuálisan dohányzók alacsony aránya (tiotropiumcsoportban 27%, placebo csoportban 24%) (*a referátumot készítő megjegyzése*).

Szemben a korábbi, hasonló vizsgálatokkal, a jelen tanulmányban hangsúlyt helyeztek az exacerbatiók részleteire, azok súlyossági fokozataira. Miután a bevonási kritériumok között szerepelt a megelőző évben lezajlott, legalább egy exacerbatio, nem meglepő a vizsgálat során észlelt magasabb átlagos exacerbatiós arány

(2, szemben a korábbi vizsgálatok 0,8–1,3 arányával). Ezen magasabb arány másik lehetséges oka az, hogy a tünetek és panaszok súlyosbodásának minimális időtartama  $\geq 2$  nap volt, ellentétben a más vizsgálatok során alkalmazott  $\geq 3$  nappal.

A tiotropium a kevésbé súlyos COPD-ben szenvedőknél ( $FEV_1 > 50\%$ ) is kedvező hatásúnak bizonyult, hasonlóképpen a súlyos COPD-s betegekhez.

A tiotropium exacerbatiót csökkentő hatásának pontos mechanizmusa még nem teljesen ismert. Feltehetően direkt gyulladáscsökkentő hatás érvényesül, emellett szerepe lehet a tartós bronchodilatationak, továbbá a tüdő hiperinflációja csökkentésének is. A légáramlási korlátozottság hiperinflációt eredményez, és a betegek igen hamar észlelik a nehézlégzést, ha például terhelés vagy exacerbatio esetén nő a légzésszám. A tanulmány szerzői szerint a hiperinfláció tartós csökkentése révén a tiotropium elősegíti, hogy a betegek jobban tolerálják a nehézlégzést.

Az exacerbatiók gyakoriságának és időtartamának csökkentése révén a tiotropium jelentősen mérsékelte a COPD-s betegek ellátásával kapcsolatos egészségügyi kiadásokat. Miután a tiotropiumcsoportban a hospitalizációk száma is csökkent volt a placebo csoportéhoz képest, ez is nagyban hozzájárulhat a kiadások csökkentéséhez. Mindemellett az orvosi vizitek kisebb száma és a kiegészítő gyógyszerek mennyiségének csökkenése is fokozza a költséghatékonyságot.

Összegzés: A 48 héten át alkalmazott napi 18 µg tiotropium alkalmazása szignifikáns csökkenést eredményezett az akut exacerbatiók számában, ennek következtében az egészségügyi források felhasználásában és a légúti áramlási korlátozottságban. A tiotropiumkezelés kedvező hatása független volt az inhalációs kortikoszteroidok esetleges alkalmazásától, valamint a COPD kezdeti súlyossági fokozatától és a korábbi exacerbatiók számától.

**dr. Moldvay Judit**

Semmelweis Egyetem,  
Pulmonológiai Klinika, Budapest