

A tiotropium hatása klinikai remisszióban lévő krónikus obstruktív tüdőbetegségben

Metaanalízis

A krónikus obstruktív tüdőbetegség (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) jelenleg az ipari világban a halálozás okai között a negyedik-ötödik helyen áll, 2020-ra már a harmadik halálórá válik. A betegség kínzó panaszokat okoz hosszú évtizedeken át, és költséges fenntartó kezelést igényel; a betegek halálát végül légzési, keringési szövődmények okozzák.

A kezelésre használt gyógyszerek többsége antiasztmatikum, megfelelő a tüneti hatásuk, de bizonytalan a COPD kórfejlődését, az erőltetett kilégzési másodperctérfogatot (FEV₁) befolyásoló effektusuk.

Az antikolinerg hatású ipratropium bromid aeroszol évtizedek óta nélkülözhetetlen eleme a krónikus obstruktív tüdőbetegség fenntartó kezelésének, mivel krónikus obstruktív bronchitisben hatásosan csökkenti a fokozott kolinerg légúti simaizomtónust. Az ipratropium hatástartama hat-nyolc óra, ezért adása naponta négyszer javasolt. Az említett hatóanyagból fejlesztett tiotropium elhúzódo antagonizmust mutat az M₃-muszkarinreceptorral, így napi egyszeri inhalációja legalább 24 órás hörgtágulatot eredményez. Az antikolinerg hörgtágítók kezdettől a krónikus obstruktív tüdőbetegség gyógyszerei voltak, asthma bronchialisban indikációjuk korlátozott.

Az elemzés célja

Az elhúzódo antikolinerg hörgtágító tiotropium hatásosságát krónikus obstruktív tüdőbetegségben a klinikai tünetek, a légúti funkció változása és a mellékhatások gyakorisága alapján értékelték.

Az értékelt adatok forrásai

A szerzők a Cochrane Kontrollált Vizsgálati Regiszter, valamint a MEDLINE, EMBASE, CINAHL adatbázisokat használták és 20 respirációs szakfolyóirat közleményeit elemezték. (Néhány hiányzó adatsort a tanulmányok szerzőitől, a Food and Drug Administration honlapjáról és a tiotropium gyártójától szereztek be.)

Az elemzés olyan, legalább 12 héten át tartó, randomizált és kontrollált klinikai tanulmányokon alapult, amelyekben a placebo, az ipratropium bromid, a tiotropium és az elhúzódo hatású β -receptor-agonisták (long acting beta-agonist) hatását hasonlították össze. A vizsgálati eredményeket összevonva esélyhányadosot (odds ratio, OR) vagy súlyozott átlagérték-különbséget (95%-os konfidenciaintervallum) számítottak.

Az összesített esélyhányadosokból a kezelendő betegszámot is kiszámították: ez megmutatja, hány beteget kell kezelni ahhoz, hogy megakadályozzunk egy káros kimenetelt, például exacerbatiót (numbers needed-to-treat, NNT).

A beválogatott betegek – az American Thoracic Society és a European Respiratory Society kritériumainak megfelelően – klinikai remisszióban, „stabil” állapotban voltak, akut exacerbatio nem zajlott a vizsgálatba való belépést megelőzően egy hónappal. Lehetőség szerint a beválasztás szerinti populáció (intention-to-treat) adatait értékelték.

Az elsődleges klinikai hatásmutatók (végpontok) a krónikus obstruktív tüdőbetegség exacerbatiói, a kórházi kezelések gyakorisága és az összmortalitás; a másodlagos végpontok az egészséggel összefüggő életminőség (St. George’s Respiratory Questionnaire, SGRQ), a légszomj súlyossága (transitional dyspnoea index, TDI), az erőltetett kilégzési másodperctérfogat és az erőltetett kilégzési vitálkapacitás (FVC) változása, valamint a gyógyszer-mellékhatások (szájszárazság, húgyúti fertőzés, bronchialis obstrukció, mellkasi fájdalom, szívritmuszavarok, pangásos szívelégtelenség) voltak. Két szakértő egymástól függetlenül értékelték a kiválogatott tanulmányokat.

A metaanalízis olyan statisztikai módszer, amely a különböző vizsgálatok eredményeinek összegzésére alkalmas. Az eredeti vizsgálatok esetszáma gyakran nem elég nagy ahhoz, hogy a klinikai szempontból fontos, de viszonylag kis terápiás hatások vizsgálhatók legye-

A tiotropium szignifikánsan csökkenti a krónikus obstruktív tüdőbetegség exacerbatióinak számát és az ezzel összefüggő kórházi kezeléseket gyakoriságát.

Kivonatos ismertetés. A teljes közlemény: Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FSF. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. Thorax published online 14. jul. 2006.

nek. A progresszív légúti és tüdőparenchyma-degenerációt okozó, krónikus obstruktív tüdőbetegség kezelésére használt gyógyszerek hatása gyakran – még több terápiás végpont alkalmazása esetén is – szerény: az eredeti vizsgálatok eredménye nem bizonyul szignifikánsnak, jöllehet, a valóságban létezik a pozitív gyógyszerhatás. A metaanalízisek tehát igen fontosak az idült légúti betegségek kezelési ajánlásainak a kialakításában.

Eredmények

Az értékelésbe kilenc vizsgálatot vontak be (8002 véletlenszerűen beválogatott, közepesen súlyos vagy súlyos, az ERS/ATS kritériumai szerint III-IV. súlyossági csoportba sorolható beteg); a vizsgálatok időtartama három hónaptól 12 hónapig terjedt (a súlyozott átlag hét hónap). Hat vizsgálatban hasonlították össze a tiotropium hatását placebóval, egy vizsgálatban az ipratropiuméval, egy másikban a salmeterollal.

Exacerbatiók

A tiotropium – a placebóval és az ipratropiummal összehasonlítva – jelentősen csökkentette az exacerbatiók számát, míg a salbutamolhoz képest kisebb, nem szignifikáns különbség mutatkozott. A tiotropiumra vonatkozó esélyhányados placebóval és ipratropiummal összevetve: 0,73 (95%-os CI: 0,66–0,81).

Az exacerbatióval összefüggő kórházi kezelések: A tiotropium csökkentette a kórházi kezelés kockázatát a placebóhoz és az ipratropiumhoz képest (esélyhányados 0,68, 95%-os CI: 0,54–0,84).

Kumulatív öszzmortalitás

Az egy éven át tartó vizsgálatok összhálozása 1,7% volt. A placebo-, ipratropium-, tiotropium- és salmeterolág mortalitása között nem találtak értékelhető különbséget. Ugyanígy nem észleltek különbséget a különböző terápiás csoportok cardiovascularis és respirációs halálozásában sem.

Egészséggel összefüggő életminőség

Az SGRQ-értékekben a tiotropium lényegesen nagyobb változást eredményezett a placebóval és az ipratropiummal összehasonlítva (WMD: –3,3, 95%-os CI: –4,4-től –2,0-ig).

A heterogén csoportok miatt a TDI-értékek nem voltak alkalmasak metaanalízisre.

Spirometria

A kiindulási FEV₁ értéke tiotropium hatására – placebóval és ipratropiummal összehasonlítva – szignifikánsan javult. A salmeterolhoz képest nem találtak értékelhető változást.

Gyógyszer-mellékhatások

A szájszárazság és az urogenitalis infekciók gyakrabban fordultak elő a tiotropiummal kezelt csoportban, mint a placebót és ipratropiumot kapó betegek körében; a salmeterolcsoportot nem értékelték.

Következtetések

A jelenleg rendelkezésre álló randomizált vizsgálatok eredményein alapuló metaanalízis igazolta, hogy a tiotropium – placebóval és ipratropiummal összehasonlítva – szignifikánsan csökkenti a krónikus obstruktív tüdőbetegség exacerbatióinak számát és az ezzel összefüggő kórházi kezelések gyakoriságát. A kiindulási értékekhez viszonyított FEV₁- és FVC-emelkedés magasabb a tiotropiumágban, mint a placebót, ipratropiumot, illetve salmeterolt kapó csoportokban. A steady state állapot kialakulása után kisebb FEV₁-csökkenést mértek a tiotropiummal kezelt csoportjában, mint a kontrollban (a különbség meghaladta az inhalációs kortikoszteroiddal elérhető funkcióromlás-csökkenést).

Az egészséggel összefüggő életminőség is jelentősebben javult tiotropium hatására, mint a placebo-, tiotropium- és salmeterolcsoportban (a 3,3 SGRQ-egység megközelíti a szignifikáns változás 4-es küszöbét).

A vizsgálat eredménye alapján a tiotropium hatásos gyógyszer a krónikus obstruktív tüdőbetegség klinikai remissziójában. Az eredmények azt a várakozást is támogatják, hogy a tiotropium előnyösen befolyásolja a krónikus obstruktív tüdőbetegség kórfejlődését, lassítja a légúti funkció vesztesét, jöllehet, ez csak további hosszú, randomizált klinikai vizsgálatokkal bizonyítható egyértelműen.

dr. Böszörményi Nagy György

Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet,
Budapest