

A fizikai funkció beteg által jelzett javulása tiotropium/olodaterol kezelés mellett közép-kelet-európai COPD-s betegekben

„Improvement in self-reported physical functioning with tiotropium/olodaterol in Central and Eastern European COPD patients”

Valipour A. et al, Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2019, 14:2343-2354,
<http://doi.org/10.2147/COPD.S204388>

A fizikai terhelésre fellépő légszomj a leggyakoribb tünet, ami miatt a COPD-s betegek orvoshoz fordulnak. A panasz hátterében a betegség meghatározó kórélettani elváltozása, a légutak krónikus szűkülete áll. Az effort dyspnoe miatt a betegek kerülnek a kellemetlen tünetet provokáló helyzeteket, a fizikai terheléssel járó tevékenységeket. A testi aktivitás csökkenése a napi mozgáshoz szükséges izomrendszer dekondicionálódásához vezet, ami egy lefelé gyűrűző spirálon keresztül egyre inaktívabb életforma felé sodorja a beteget. A csökkent fizikai aktivitás a klinikai állapot progresszióját is eredményezi gyakoribb exacerbációval, hospitalizációval, melyhez depresszió, szorongás és megnövekedett költségek is társulnak. Ezen túlmenően a dekondicionálódás COPD-s betegekben a mortalitás előjelzője is.

A COPD fenntartó gyógyszeres kezelésében az inhalációban alkalmazott hosszú hatású hörgőtágító kezelés (LAMA, LABA) mono- vagy kombinációs formában kitüntetett szereppel bír. Több vizsgálat igazolta, hogy a tiotropium/olodaterol kombináció a tüdőfunkció javulása és a hiperinfláció csökkenése mellett jobb fizikai terhelhetőséget és állóképességet is eredményez a placebohoz és a monoterápiához képest. A nagyszámú kontrollált vizsgálatok mellett azonban való élet körülményei között csak korlátozott megfigyelés áll rendelkezésre a fenti terápia fizikai aktivitásra gyakorolt hatásának vonatkozásában.

Mivel a napi gyakorlatban a fizikai terhelhetőség és aktivitás mérésére széles körben alkalmazható, elfogadott módszer még nincs, ennek helyet-

tesítésére a fizikai funkció felmérése kérdőívek segítségével egy elfogadott metodika. Jelen vizsgálatban a 6 hetes tiotropium/olodaterol fix kombináció (Spiolto Respimat) terápia hatását vizsgálták a fizikális funkció változására való élet körülmények között közép-kelet-európai COPD-s betegekben.

Betegek és módszerek

A 9 ország (Ausztria, Csehország, Magyarország, Izrael, Oroszország, Románia, Svájc, Szlovákia és Szlovénia) részvételével tervezett nem-intervenciós, nem-kontrollált, megfigyeléses vizsgálatra 2016 áprilisa és 2017 májusa között került sor. A bevonási kritérium: 40 év feletti COPD-s beteg, aki az orvos indikációja alapján LAMA+LABA kezelést igényelt és az Spiolto Respimat formájában valósult meg. Nem lehetett bevonnni olyan beteget, aki a vizsgálat előtti 6 hónapon belül bármely LAMA+LABA (fix- vagy szabad kombináció) kezelést kapott vagy a vizsgált gyógyszer alkalmazási előiratában szereplő kontraindikációval rendelkezett. Kizárást jelentett még korábbi LABA/ICS kezelés folytatása, terhesség, laktáció, transzplantációs előjegyzés.

Két vizitból álló, 6 hetes vizsgálatot terveztek, hogy minimalizálják a lemorzsolódást és a pontatlan adatszolgáltatást. Az első viziten rögzítették a dohányzási anamnézist és azt, hogy a betegek milyen tüdőgyógyászati, illetve más betegségre kapott gyógyszert szedtek. A betegeket Spiolto Respimat kezelésre állították be és számos kérdőívet kellett kitölteni: mMRC (1. vizit); exacerbációs előzmény és posztbronchodilatátor FEV₁ a GOLD stádium kal-

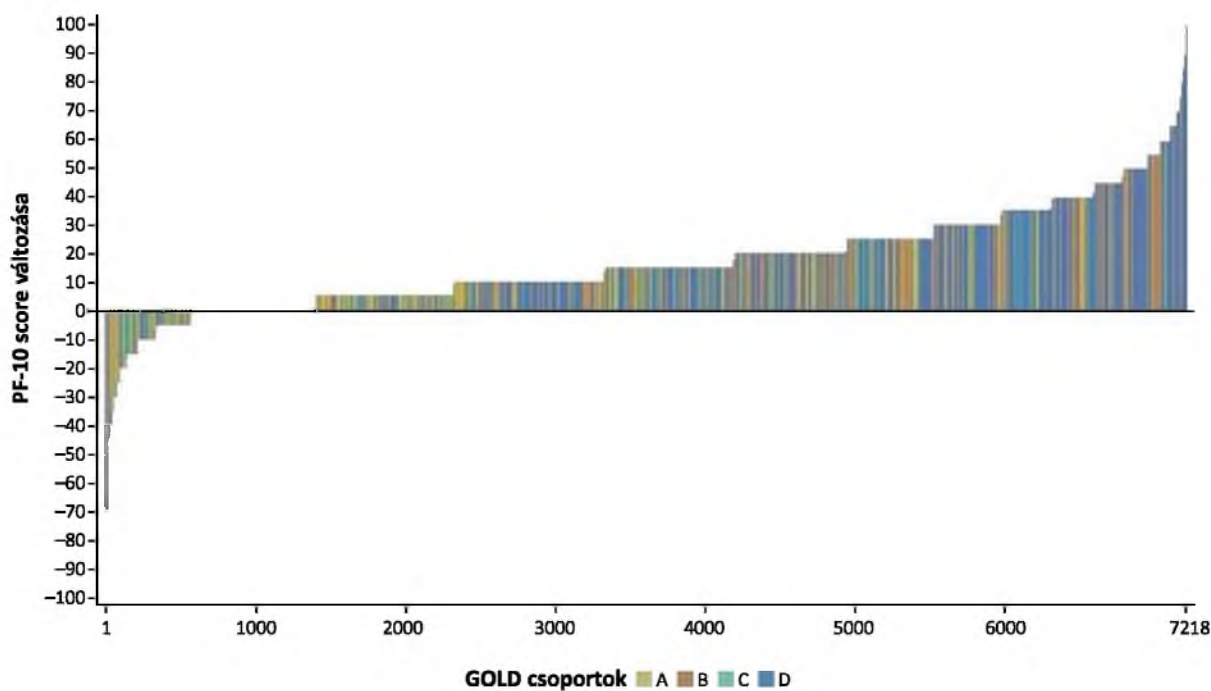
kulálására (1. vizit); Physical Functioning Questionnaire (PF-10, 1. és 2. vizit), ami 10 kérdést tartalmaz a beteg napi aktivitása során észlelt limitációkról, és a validált SF-36 életminőség kérdőív alcsoportját képezi. Mind a 10 kérdésre 3 válasz volt adható: „igen, nagyon korlátozott”, „igen, kissé korlátozott”, „nem, egyáltalán nem korlátozott”. A tevékenység korlátozottságát az alábbi területeken vizsgálták: erős aktivitás (pl. futás, nehéz tárgyak cipelése), közepes aktivitás (pl. asztaltolás, porszívózás, úszás, biciklizés), bevásárlás, több emelet megtétele, 1 emelet megtétele, hajolás vagy térdelés, gyaloglás – több mint 1 km, több száz méter, 100 méter, mosakodás vagy öltözködés. A pontozás standardizált módon történt, nagyobb pontszám jobb funkciót jelentett és minimálisan 10 pont változás számított klinikailag jelentősnek. A betegek elégedettségének mérése a kezeléssel, az inhalációval és az eszközzel egy 7-pontos skálával (nagyon elégedett...nagyon elégedetlen, 2. vizit) történt. Az orvos mindkét viziten minősítette a betegek általános állapotát a PGE score (Physicians's Global Evaluation) segítségével: gyenge (1–2), megfelelő (3–4), jó (5–6), kiváló

(7–8). Az orvos ezen kívül még számos klinikai és funkcionális változót rögzített a két viziten, valamint a nem kívánatos eseményeket (AE) és a beteg hajlandóságát a terápia folytatására a 2. viziten.

Az értékelésben az elsődleges végpont a terápiás sikerrel (legalább 10 pont emelkedés a PF-10-ben) rendelkezők aránya volt. Másodlagos végpontok az alábbiak voltak: PF-10 pont változás, PGE score az 1. és 2. viziten, betegelégedettség a 2. viziten.

Statisztika

A teljes kezelés csoportba (TS, treated set) a legalább egy dózis tiotropium/olodaterol kezelést kaptak tartoztak, míg a teljes analízisben (FAS, full analysis set) azokat értékelték, akiknek mindkét viziten volt PF-10 pontszámuk. Valamennyi esetben leíró statisztika történt az elsődleges és másodlagos végpontokban a FAS csoportban. A PF-10 értékeket számos alcsoportban is vizsgálták: GOLD ABCD, korábban kezelést kapók – nem kapók, korábban ICS-sel kezeltek – ICS-sel nem kezeltek, ritka – gyakori exacerbátorok.



1. ábra A PF-10 pontszám változása 6 hét alatt a négy GOLD csoportban

Eredmények

7477 szűrt betegből 7443 került a TS és 7218 a FAS csoportba, életkor 65 év, férfi 68%, aktív dohányos 41%. A betegek döntő része GOLD B (49%) és D (24%) csoportú volt, de sok A-s (22%) is szerepelt. 72% jelzett társbetegséget, melyek főleg cardialis (42%), vascularis (29%), metabolikus (24%) és gastrointestinalis (12%) eredetű volt.

Kiinduláskor a betegek főleg mMRC 2 (42%) és 3 (25%) fokozatba tartoztak, dominálónan kielégítő állapotban (PGE 3–4: 56%) és 32% nem kapott gyógyszeres kezelést COPD-re a vizsgálat előtti 6 hónapban. A kezeltékben a gyógyszeres megoszlás az alábbi volt: LAMA 27%, LABA 15%, SABA 14%, LABA/ICS 12%.

Terápiás sikert (legalább 10 pontos PF-10 score emelkedést) a betegek 68%-a (n=4891) ért el, míg az átlagos javulás a kiinduláshoz képest 16,6 pont volt a FAS csoportban. A legjobb eredményt a GOLD D (80%) és GOLD B (71%) csoportban figyelték meg. Az abszolút pontszám változások GOLD stádium szerinti megoszlását az 1. ábra mutatja.

A terápiás siker független volt a légúti obstrukció súlyosságától (GOLD 1-2: 64%, GOLD 3-4: 71%) és korábbi kezelést nem kapókban (68%) és előkezeltekben (67%) is megfigyelhető volt és ICS elő-

kezelés sem befolyásolta (ICS naív 67%, ICS előkezelte 68%).

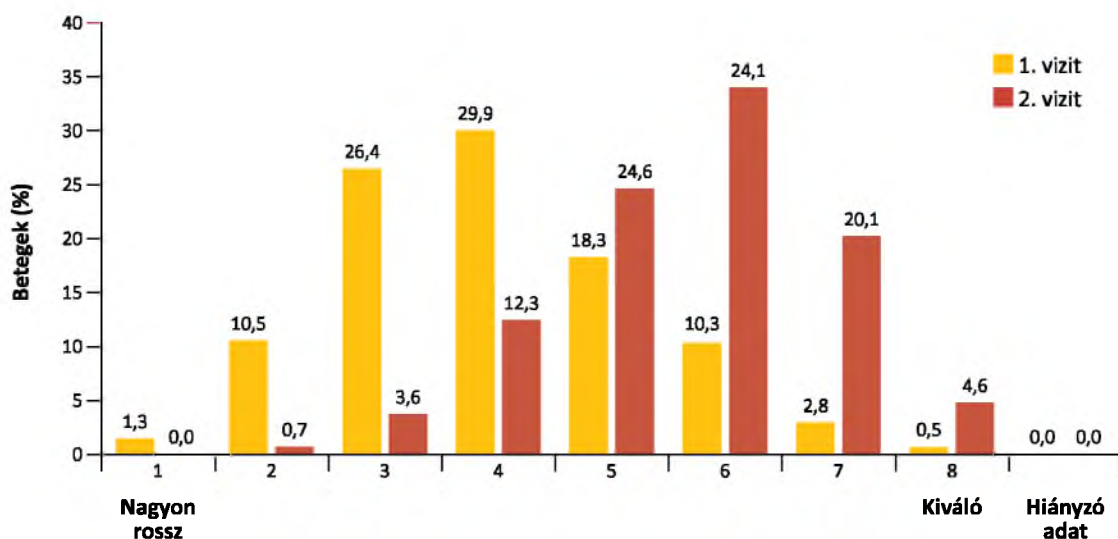
A betegek általános állapotának javulása (jó-kiváló állapot 32%-ról 82%-ra nőtt) mellett az alkalmazott tiotropium/olodaterol terápiával elégedettek aránya is 80% körül volt a 6 hetes megfigyelési időszak végén (2. és 3. ábra) (1).

110 gyógyszerrel összefüggésbe hozható kedvezőtlen esemény (AE) 96 betegben fordult elő, melyek között 5 súlyos AE szerepelt (pitvarfibrilláció, pneumonia, sepsis, malignoma, malignoma progressio) és ebből 4 exitus-szal végződött.

Magyarországról 36 tüdőgondozóból (koordinátor dr. Mucsi János) 1058 beteget vontak be a vizsgálatba.

Megbeszélés

A kettős hörgőtágító tiotropium/olodaterol kezelés mellett 6 hét után a fizikai képességük jelentős javulását jelezték a közép-kelet-európai COPD-s betegek. A vizsgáltak többsége elérte vagy meghaladta a funkcionális állapot mérésére alkalmas PF-10 score-ban a klinikailag jelentős javulást jelző 10 pont emelkedést. A terápiás eredmény független volt a COPD súlyosságától (GOLD 1–4), a korábbi



2. ábra: A betegek általános állapotának változása

kezelés – beleértve az ICS-t is – meglététől vagy hiányától és az exacerbációs előzménytől. A betegek általános állapota is javult és a döntő többségük a választott terápiás készítménnyel is elégedett volt.

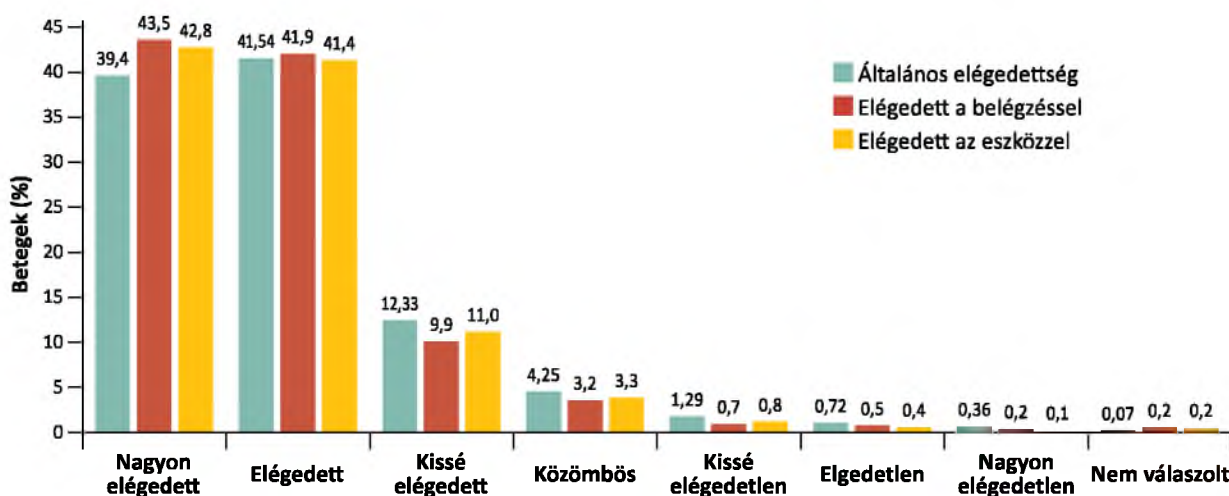
Több klinikai vizsgálat igazolta a morbiditási és mortalitási mutatókban független prediktor fizikai aktivitás javulását kettős hörgőtágító kezelés mellett COPD-s betegek széles spektrumában. A hatásmechanizmusban több komponens mellett kitüntetett szerepe van a légszomj és hiperinfláció csökkenésének, valamint a kardiovaszkuláris funkció és fizikai terhelhetőség javulásának. A kettős bronchodilatátor kezelés ezen kedvező hatását nem csak placeboval, hanem monoterápiával szemben is igazolták több tanulmányban. Májig kétséges azonban, hogy a terhelhetőség javulása megjelenik-e a betegek napi fizikai aktivitásában.

A napi életben megvalósuló fizikai aktivitásban az élettani funkciók mellett lélektani, motivációs és magatartásbeli attitűdök is szerepet játszanak, ezért a beteg percepciójának felmérése nélkülözhetetlen komponens a teljes terápiás cél eléréséhez. Jelen – OTIVACTO – vizsgálat igazolta, hogy a beteg által adott válaszok a PF-10 kérdőívben feltett kérdésekre ezen szubjektív komponensek reális megközelítésében értékelhető és értelmezhető eredményre vezettek. A kérdőív egyszerűen és gyorsan kitölthető, validált változata a fizikai funkció mérésére alkal-

mazott SF-36 kérdőívnek és több korábbi, szintén 6-hetes vizsgálatban használták a gyógyszeres terápia fizikai funkcióra kifejtett hatásának jellemzésére. Míg az előző, mono- vagy szabad kombinációs tiotropium/olodaterol terápiás vizsgálatokban a PF-10 score-ban 13,4, illetve 10,2 pont emelkedést észleltek, addig jelen tanulmányban, a Spiolto Respimat kezelés mellett a javulás mértéke nagyobb, 16,6 pont volt.

Az OTIVACTO vizsgálatban szereplő betegek többsége a való életre jellemzően B és D csoportba tartozott, a relatíve sok A-s beteg a kategorizálásban alkalmazott mMRC-vel magyarázható (CAT mellett biztosan többen a B-be sorolódtak volna). Az A-s betegek kombinációs hörgőtágító kezelése egy példa arra, hogy a valós gyakorlat nem mindig tükrözi az irányelvekben megfogalmazottakat. Fontos megfigyelése a vizsgálatnak, hogy a PF-10 responderek aránya a gyakori exacerbátorokban magasabb volt, mint a ritka exacerbátorokban (80% vs. 71%). Mellékhatások vonatkozásában új fejlemény nem igazolódott.

A vizsgálat igazolta, hogy már 6 hetes Spiolto Respimat terápia mellett a betegek által jelzett fizikai funkció és általános állapot javulása reális terápiás elvárás ami hozzájárulhat a vizsgált készítmény további, tartós alkalmazásához.



3. ábra Betegek elégedettsége a vizsgált készítménnyel 6 hét kezelés után

A referens megjegyzése

Magyarországon 36 intézményben 37 centrum vett részt a vizsgálatban. A vizsgálóhelyek túlnyomó többsége tüdőgondozó vagy tüdőgyógyászati járóbeteg szakrendelés volt. 1058 beteget (99,4%) lehetett bevonni a Kezelt halmazba, valamint 1036 beteget (96,5%) a Teljes elemzési halmazba. A betegek adatait és csoportosítását a 1. táblázat és a 4. ábra mutatja.

A betegek többsége GOLD 2 (54%) és GOLD 3 (37%) csoportba tartozott, az mMRC-ben a 2-es (46%) és 1-es (23%) fokozat dominált. Sok betegnek nem volt exacerbációja (473 beteg, 44,7%), vagy egy (318 beteg, 30,1%) vagy két (219 beteg, 20,7%) fellángolása volt az utolsó 12 hónapban. A betegek többsége (50,1%) B besorolású volt, amit az A (24,7%), a D (21,5%) és a C (3,8%) besorolás követett. A kezelt betegek 70%-ában dokumentáltak egyidejűleg fennálló betegségeket, leggyakrabban cardialis (47%), és érrendszeri (a betegek 25%) eredetűt. A legtöbb beteg hosszú hatású antikolinerg szert (31%) kapott, amit a rövid hatású béta-2 agonista (16%) és a hosszú hatású béta-2 agonista (160 beteg, 15%) szerek követtek.

A terápiás sikert a betegek 71%-ánál megfigyelték. A PF-10 átlagos értéke 18 ponttal nőtt. Az általános állapot javulását jelezte a PGE csoportok változása is a magasabb fokozatok felé. A betegek több mint 85%-a legalább elégedett (azaz elégedett

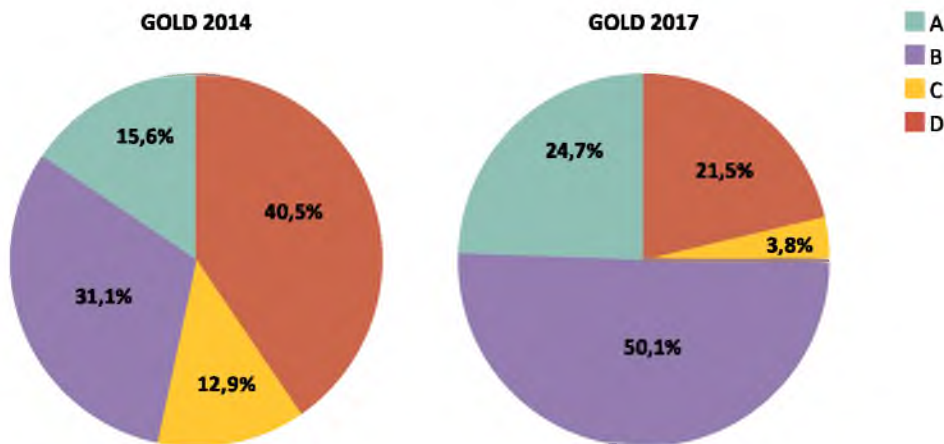
1. táblázat A vizsgálatba bevont betegek adatai

Átlagos életkor	66 év
65 évesnél fiatalabb	56,2%
Nő	554 fő (52,4%)
Férfi	504 fő (47,6%)
Átlagos testmagasság	166 cm
Átlagos testtömeg	75 kg
Aktív dohányos a vizsgálat kezdetén	53,7%
Leszokott dohányos	34,1%
Nem dohányos	12,2%
COPD első diagnózisától a bevonásig eltelt átlagos idő	3 év

és nagyon elégedett) volt a Spiolto® Respimat®-kezeléssel (88%), a Respimat® eszközből történő belégzéssel (91%), valamint az eszköz kezelésével (90%).

Négy betegnél (0,4%) mutatkozott legalább egy, a vizsgáló által meghatározott, készítménnyel kapcsolatos nemkívánatos esemény, ezek részleteikben „székrekedés”, „szájszárazság”, „nyelési nehézség” és „köhögés” voltak. Ezen betegek közül 3-nál a „köhögés”, a „székrekedés” vagy a „nyelési nehézség” miatt a vizsgálati készítmény alkalmazását leállították.

A vizsgálat egyik nagy előnye volt, hogy rávilágított arra a tényre, hogy a betegek igénylik a megfelelő tájékoztatást, az inhalációs eszközök alkal-



4. ábra A kezelésbe bevont betegek COPD súlyossági besorolása a 2014. és a 2017. évi GOLD irányelv szerint

mazásának betanítását, ellenőrzését, az esetleges hibák kijavítását. Ha a beteget akár egy megállapodás aláírásával felelőssé tesszük a megbeszélte feladatok, ebben az esetben a Spiolto Respimat helyes és rendszeres alkalmazásában, akkor a compliance és az adherencia jelentősen javul. A betegek együttműködésének és a gyógyszerhasználat javulásának eredményeképpen csökkentek a betegek légúti panaszai, és javult a betegek fizikai terhelhetősége, illetve a közérzete.

Ugyanakkor a magyar adatok is rámutatnak arra – a régió összevont adataiban is szereplő – tényre, hogy a hazai és nemzetközi szakmai iránymutatók nem mindig teljesülnek a klinikai gyakorlatban (GOLD A besorolás mellett kettős hörgőtágító kezelés – igaz, ebben az mMRC-alapú csoportosítás is ludas lehetett).

Ezúton mondunk köszönetet a vizsgálatban résztvevő tüdőgyógyász szakorvosoknak:

dr. Bánvölgyi Aranka, dr. Bartha Anna, dr. Bende Zoltán, dr. Bitay Zsuzsanna, dr. Burzuk Valéria,

dr. Csicsári Katalin, dr. Csontos Éva, dr. Czompó Márta, dr. Donka Tünde, dr. Hangonyi Csilla, dr. Horváth Magdolna, dr. Huszár Hermína, dr. Kecskés Teréz, dr. Kerényi Ildikó, dr. Keszthelyi Réka, dr. Kiss Gabriella, dr. Kosztyu Nelli, dr. Kuberka Zoltán, dr. Lengyel László, dr. Lovász Orsolya, dr. Makk László, dr. Mucsi János, dr. Nagy Andrea, dr. Nyíró Melinda, dr. Papp Márta, dr. Póczi Magdolna, dr. Schlezák Judit, dr. Selypes Ágnes, dr. Stifter Aranka, dr. Szabó Csilla, dr. Szabó Melinda, dr. Szilágyi Éva, dr. Szilas Gábor, dr. Szima Barna, dr. Szolnoki Erzsébet, dr. Udud Katalin, dr. Várnai Beáta.

dr. Mucsi János¹, dr. Somfay Attila²

¹Erzsébet Gondozóház, Gödöllő

²Szegedi Tudományegyetem Tüdőgyógyászati Tanszék, Deszk

A klinikai vizsgálatot

a Boehringer Ingelheim szponzorálta.

Engedélyszám: SC-HU-00472

Jóváhagyás dátuma: 2019. 12. 06.

Kedves Kollégák!

Az Alapítvány célja a magyar pulmonológia színvonalának emelése, gondozása az utánpótlás szakmai fejlődésének biztosításával. Ennek érdekében amennyiben módjukban áll, kérem **adójuk 1%-át** ajánlják fel a Magyar Pulmonológiai Alapítvány számára.

Adóbevalláskor a „Rendelkező nyilatkozat a befizetett adó egy százalékáról” formanyomtatványon a következő adatokat szükséges feltüntetni:

Kedvezményezett adószáma:

1901211-2-13

Kedvezményezett neve:

Magyar Pulmonológiai Alapítvány

RENDELKEZŐ NYILATKOZAT A BEFIZETETT ADÓ EGY SZÁZALÉKÁRÓL	
A kedvezményezett adószáma:	
1 9 0 1 1 2 1 1 – 2 – 1 3	
A kedvezményezett neve:	
Elnök a kitöltése nem kötelező	
----- Magyar Pulmonológiai Alapítvány -----	
TUDNIVALÓK	
Ezt a nyilatkozatot csak akkor töltsé ki, ha valamely társadalmi szervezeti, alapítványi vagy külön nevesített intézmény, elkülönített alap javára kíván rendelkezni.	
A nyilatkozatot tegye egy olyan postai szabvány méretű borítékba, amely e lap méretét csak annyiban haladja meg, hogy abba a nyilatkozat elhelyezhető legyen.	
FONTOS	
A rendelkezése csak akkor érvényes és teljesíthető, ha a nyilatkozaton a kedvezményezett adószámát, elnevezését, a borítékon pedig az ÖN NEVÉT, LAKCÍMÉT ÉS AZ ADÓZÓ- NOSÍTÓ JELET pontosan tüntette fel.	

Támogatásunkat megköszönve, a Magyar Pulmonológiai Alapítvány Kuratóriuma