

# Skuteczność stosowania tiotropium u chorych na astmę

dr n. med. Tadeusz Przybyłowski

W wrześniowym wydaniu „New England Journal of Medicine” ukazały się dwa interesujące artykuły dotyczące stosowania u pacjentów chorujących na astmę długo działającego leku cholinolitycznego – tiotropium. Pierwszy z nich to publikacja dotycząca wyników wielośrodkowego badania klinicznego,<sup>1</sup> drugi zaś jest krótkim omówieniem pracy oryginalnej z kilkoma dodatkowymi informacjami na temat aktualnego stanu wiedzy.<sup>2</sup>

## Opis badania TALC (Tiotropium Bromide as an Alternative to Increased Inhaled Corticosteroid in Patients Inadequately Controlled on a Lower Dose of Inhaled Corticosteroid)<sup>1</sup>

**Metodyka:** Wielośrodkowe badanie o charakterze krzyżowym, potrójnie pozorowane; jego podstawowym celem było sprawdzenie dwóch hipotez:

- U chorych ze źle kontrolowaną astmą mimo leczenia wziewnymi glikokortykosteroidami (ICS – *inhaled corticosteroid*) dołączenie bromku tiotropium jest skuteczniejsze niż podwojenie dawki ICS.
- W przypadku źle kontrolowanej astmy leczenie za pomocą bromku tiotropium nie jest mniej skuteczne niż dodanie do ICS długo działającego  $\beta_2$ -mimetyku (LABA – *long-acting beta agonist*) – ta część projektu miała charakter badania równoważności terapii (*non-inferiority study*).

### Schemat badania:

W okresie wstępnym (4 tygodnie) pacjenci otrzymywali tylko beklometazon wziewnie w dawce  $2 \times 80 \mu\text{g}$  oraz leki do stosowania doraźnego.

Na następnym etapie pacjentów w sposób krzyżowy przydzielono do grup, w których przez 14 tygodni stosowano jeden ze schematów wziewnego leczenia:

- dwukrotne zwiększenie dawki beklometazonu (tj. beklometazon HFA [HFA – nośnik hydrofluoroalkanowy]  $2 \times 160 \mu\text{g}$ ) + salmeterol-placebo + tiotropium-placebo
- beklometazon  $2 \times 80 \mu\text{g}$  + salmeterol  $2 \times 50 \mu\text{g}$  + tiotropium-placebo
- beklometazon  $2 \times 80 \mu\text{g}$  + salmeterol-placebo + tiotropium  $2 \times 18 \mu\text{g}$ .

Kolejne schematy leczenia poprzedzone były 2-tygodniowym okresem przerwy w stosowaniu leków rozszerzających oskrzela, tzw. *wash-out*, podczas którego stosowano tylko beklometazon w dawce  $2 \times 80 \mu\text{g}$ .

Głównym punktem oceny końcowej był szczytowy przepływ wydechowy (PEF – *peak expiratory flow*) w godzinach rannych. Drugorzędowe punkty oceny końcowej to m.in.: FEV<sub>1</sub> (*forced expiratory volume in 1 second* – natężona objętość wydechu pierwszosekundowa) przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela, wskaźnik liczby dni z dobrą kontrolą astmy (dni bez dolegliwości oraz konieczności stosowania doraźnych leków), nasilenie dolegliwości, wykorzystanie leków stosowanych doraźnie, zaostrzenia astmy oraz zmiany punktacji w wybranych kwestionariuszach kontroli astmy.

Aby wyodrębnić grupę pacjentów z optymalną reakcją na leczenie, skonstruowano dodatkowy statystyczny model odpowiedzi dwuwymiarowej uwzględniający korzystny wpływ na jeden z wykładników czynnościowych (PEF lub FEV<sub>1</sub>), wskaźnik liczby dni z dobrą kontrolą astmy oraz brak zaostrzeń. Analiza statystyczna została przeprowadzona w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (*intention to treat analysis*).

**Wyniki:** Średni wiek grupy (n=210, 33% mężczyzn)  $42 \pm 12$  lat, wyjściowa wartość FEV<sub>1</sub>  $71 \pm 15\%$  w.n. Po podaniu 4 dawek salbutamolu obserwowano przyrost FEV<sub>1</sub> o  $15 \pm 10\%$ , a po podaniu 4 dawek bromku tiotropium o  $12 \pm 10\%$ .

**Główny punkt oceny końcowej:** Podczas leczenia z zastosowaniem tiotropium poranna wartość PEF była większa niż w okresie podawania podwójnej dawki beklometazonu o  $25,8 \text{ l/min}$  ( $p < 0,001$ ), a FEV<sub>1</sub> przed podaniem leku rozszerzającego oskrzela o  $0,1 \text{ l}$  ( $p=0,004$ ). Obserwowano także znamienne zwiększenie wskaźnika liczby dni z dobrą kontrolą astmy, zmniejszenie nasilenia objawów oraz poprawę w Asthma Control Questionnaire.

**Drugorzędowy punkt oceny końcowej:** Przy porównywaniu schematów leczenia z zastosowaniem tiotropium oraz salmeterolu nie zaobserwowano istotnych różnic w zakresie porannej wartości PEF, wskaźnika liczby dni z zadowalającą kontrolą astmy oraz nasilenia objawów. Dwuwymiarową odpowiedź na zastosowanie tiotropium obserwowano łącznie u 66,3% pacjentów, w przypadku salmeterolu odsetek ten wynosił 70,6%, a po podwojeniu dawki beklometazonu 53,1%.

### Wnioski:

Stosowanie tiotropium u pacjentów, u których beklometazon w dawce  $2 \times 80 \mu\text{g}$  nie zapewnia zadowalającej kontroli astmy, jest skuteczniejsze niż podwojenie dawki beklometazonu.

Nie wykazano, aby leczenie za pomocą tiotropium było mniej skuteczne w stosunku do zastosowania salmeterolu u pacjentów ze złą kontrolą astmy podczas leczenia beklometazonem w dawce  $2 \times 80 \mu\text{g}$ .

### Opracowanie<sup>2</sup>

Analizując wyniki badania Petersa i wsp.,<sup>1</sup> autor zwraca uwagę, że co prawda poprawy parametrów spirometrycznych i lepszej kontroli objawów po dołączeniu tiotropium można się było spodziewać, ale dużym zaskoczeniem jest podobny skutek stosowania tiotropium i salmeterolu.

Istotne jest również pytanie: dlaczego badanie tego typu przeprowadzono dopiero teraz, skoro krótko działające leki cholinolityczne podaje się w leczeniu obturacyjnych chorób układu oddechowego od wielu lat, a tiotropium dopuszczono do stosowania w POChP (przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc) w 2004 r.? Prawdopodobnie jedną z podstawowych przyczyn były wyniki wcześniejszych analiz sugerujące, że dodanie leków z tej grupy do krótko działających  $\beta_2$ -mimetyków (SABA – *short-acting beta-agonist*) nie poprawia istotnie parametrów czynnościowych ani nie zmniejsza

sz nasilenia dolegliwości. W praktyce od dawna jest przyjęte, że  $\beta_2$ -mimetyki to główne leki stosowane w astmie, natomiast leki cholinolityczne podaje się przede wszystkim w POChP. Należy jednak zaznaczyć, że w ostatnim czasie zainteresowanie możliwością zastosowania tiotropium w astmie sukcesywnie rośnie, a praca Petersa i wsp. to podsumowanie tylko jednego z badań klinicznych; kilka innych trwa. Pytanie o praktyczne zastosowanie wniosków płynących z tej pracy pozostaje na razie bez jednoznacznej odpowiedzi. Co prawda część lekarzy u pacjentów, u których nie uzyskuje się zadowalającej kontroli astmy podczas leczenia niewielką dawką ICS, już zaczęła zastępować LABA (takie jak salmeterol i formoterol) tiotropium, ale kilka zagadnień wymaga dalszych badań i dokładnej analizy. Najważniejsze z nich to ocena odległego wpływu tiotropium na częstość występowania zaostrzeń astmy, istotnego czynnika kontroli choroby, oraz wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej. Kolejne to określenie profilu bezpieczeństwa i tolerancji tiotropium u chorych na astmę w aspekcie długoterminowym, a 14-tygodniowy okres leczenia nie pozwala na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków.

### Komentarz:

dr n. med. Tadeusz Przybyłowski

U części chorych na astmę pomimo stosowania wziewnych glikokortykosteroidów w małej lub średniej dawce nie uzyskuje się zadowalającej kontroli choroby. Zgodnie z obowiązującymi zaleceniami modyfikacja dotychczasowego sposobu leczenia (3. stopień leczenia) polega na dołączeniu leku antyleukotrienowego, preparatu teofiliny o powolnym uwalnianiu, długo działającego  $\beta_2$ -mimetyku lub na zwiększeniu dawki ICS; preferowanym sposobem postępowania powinno być jednak zwiększenie dawki ICS lub dołączenie LABA.<sup>3,4</sup> Według autorów raportu GINA leki cholinolityczne – bromek ipratropium oraz bromek oksytropium (tiotropium nie zostało w tym opracowaniu uwzględnione) – w terapii astmy mogą znaleźć zastosowanie w następujących sytuacjach:

- jako leki do stosowania doraźnego, ale głównie w zastępstwie krótko działających  $\beta_2$ -mimetyków u pacjentów, u których po ich podaniu występują takie działania niepożądane, jak tachykardia, zaburzenia rytmu serca, drżenie mięśniowe
- w leczeniu zaostrzeń astmy, łącznie z krótko działającymi  $\beta_2$ -mimetykami podawanymi wziewnie.

We wcześniejszych metaanalizach dotyczących leków cholinolitycznych wykazano, że leki z tej grupy stosowane przewlekłe w astmie, w porównaniu z placebo, istotnie zmniejszają nasilenie dolegliwości i prowadzą do poprawy w zakresie PEF. Podobnych różnic nie wykazano jednak, gdy analizowano różnice między grupami pacjentów stosującymi wyłącznie SABA oraz SABA w skojarzeniu z bromkiem ipratropium.<sup>5</sup>

Dołączenie bromku ipratropium (krótko działającego leku cholinolitycznego stosowanego już od dawna) do SABA u chorych z zaostrzeniem astmy prowadzi do nieznacznego zwiększenia

FEV<sub>1</sub>, zmniejsza również ryzyko hospitalizacji i konieczność stosowania dodatkowego leczenia.<sup>6,7</sup>

Natomiast praca Petersa i wsp.<sup>1</sup> to pierwsze tak dokładnie przeprowadzone badanie kliniczne poświęcone działaniu tiotropium (czyli długo działającego leku cholinolitycznego) w astmie. Jego dwa główne wnioski to:

- U chorych ze źle kontrolowaną astmą podczas leczenia wziewnym glikokortykosteroidem dołączenie tiotropium w standardowej dawce  $1 \times 18 \mu\text{g}$  ma lepszy wpływ na podstawowe parametry czynnościowe (PEF oraz FEV<sub>1</sub>) oraz objawy kliniczne niż podwojenie dawki ICS.
- Leczenie za pomocą tiotropium nie jest mniej skuteczne niż ogólnie zalecany do tej pory schemat postępowania, czyli dołączenie długo działającego  $\beta_2$ -mimetyku.

W bazie piśmiennictwa medycznego Ovid nie ma zbyt wielu publikacji dotyczących zastosowania tiotropium u chorych na astmę. Większość z kilkunastu dostępnych odnośników to doniesienia zjazdowe. W jednym z opublikowanych badań (badanie z randomizacją, podwójnie ślepą próbą, równoległe, kontrolowane placebo), ale przeprowadzonym w grupie pacjentów ze współistnieniem astmy i POChP, wykazano, że tiotropium prowadzi do istotnej poprawy w zakresie FEV<sub>1</sub>, FVC (*forced vital capacity* – natężona pojemność życiowa) oraz zmniejsza zużycie leków stosowanych doraźnie.<sup>8</sup> W kolejnym badaniu, przeprowadzonym w grupie 17 chorych na ciężką astmę, Iwamoto i wsp. wykazali ujemną korelację między zwiększeniem FEV<sub>1</sub> po zastosowaniu tiotropium a odsetkiem eozynofili w płwocinie. Skłoniło to autorów do wysunięcia hipotezy, że tiotropium może znaleźć większe zastosowanie u chorych z nieeozynofilowym zapaleniem dróg oddechowych.<sup>9</sup>

Czy obserwacje Petersa i wsp. zmienia w istotny sposób schemat postępowania w astmie? Na to pytanie trudno w tej chwili jednoznacznie odpowiedzieć. Dwa najistotniejsze zagadnienia poruszono już wcześniej. Pierwsze to bezpieczeństwo przewlekłego leczenia za pomocą tiotropium u chorych na astmę. Singh i wsp. po analizie 17 badań klinicznych z udziałem prawie 15 tys. pacjentów z POChP zasugerowali, że leczenie lekami cholinolitycznymi zwiększa znamienne ryzyko zgonu z powodu zawału mięśnia sercowego oraz innych chorób układu krążenia (z wyjątkiem udaru mózgu).<sup>10</sup> W związku z tym pojawiło się wiele wątpliwości dotyczących powszechnego zastosowania leków z tej grupy. Niemniej wyniki 4-letniej obserwacji dużej grupy chorych na POChP leczonych tiotropium w ramach projektu UPLIFT (Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium) nie potwierdziły niekorzystnego wpływu tego leku na umieralność.<sup>11</sup> Jaki będzie profil bezpie-

czeństwa tiotropium u chorych na astmę oraz wpływ tego leku na częstość zaostrzeń, mogą wykazać jedynie wyniki przyszłych dużych badań klinicznych.

Mimo tych wątpliwości należy przyznać, że wyniki omawianego badania są niezmiernie interesujące. Przy analizie wyników badań czynnościowych warto zwrócić uwagę na bardzo podobny wynik spirometrycznej próby rozkurczowej po zastosowaniu salbutamolu i bromku tiotropium oraz istotne zwiększenie FEV<sub>1</sub> po zastosowaniu tiotropium.

Jeżeli tiotropium znajdzie na stałe miejsce w leczeniu astmy, to nie tylko będzie nowym lekiem do stosowania przewlekłego, ale jednocześnie – dzięki temu, że jest to lek do stosowania tylko raz dziennie – może istotnie wpłynąć na stosowanie się chorych do zaleceń lekarskich. Należy jednak pamiętać, że obecnie tiotropium jest zarejestrowane jako lek rozszerzający oskrzela w leczeniu podtrzymującym POChP.

#### Piśmiennictwo:

1. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *New England Journal of Medicine* 2010; doi:10.1056/NEJMoa1008770.
2. Smith LJ. Anticholinergics for patients with asthma? *New England Journal of Medicine* 2010; doi:10.1056/NEJMe1009429.
3. GINA. Global Strategy for asthma management and prevention. Global Initiative for Asthma (GINA). Dokument dostępny na stronie [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org). Uaktualnienie 2009.
4. National Asthma Education and Prevention Program Expert panel report III: guidelines for the diagnosis and management of asthma. (NIH publication no 08-4051) (<http://www.nlm.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdlnhtm>) 2007.
5. Westby MJ, Benson MK, Gibson PG. Anticholinergic agents for chronic asthma in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009(1).
6. Lanes SF, Garrett JE, Wentworth CE, et al. The effect of adding ipratropium bromide to salbutamol in the treatment of acute asthma: a pooled analysis of three trials. *Chest* 1998;114(2): 365-372.
7. Rodrigo G, Rodrigo C, Burschtin O. A meta-analysis of the effects of ipratropium bromide in adults with acute asthma. *Am J Med* 1999;107(4):363-370.
8. Magnussen H, Bugnas B, van Noord J, et al. Improvements with tiotropium in COPD patients with concomitant asthma. *Respir Med* 2008;102(1):50-56.
9. Iwamoto H, Yokoyama A, Shiota N, et al. Tiotropium bromide is effective for severe asthma with noneosinophilic phenotype. *European Respiratory Journal* 2008;31(6):1379-1380.
10. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008;300(12):1439-1450.
11. Celli B, Decramer M, Kesten S, et al. Mortality in the 4-year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180(10):948-955.