

Wziewna terapia
potrójna w POChP –
kombinacja budesonid/
formoterol /glikopironium
w aktualnych schematach
leczenia



TRIXEO
AEROSPHERE®
(formoterolu fumaran, glikopironium
i budezonid) aerozol inhalacyjny



**WYPRZEDŹ ZAOSTRZENIE
Z TRIXEO AEROSPHERE®**

LEK DLA PACJENTÓW Z POChP NIEOPTYMALNIE KONTROLOWANYCH TERAPIĄ DWUSKŁADNIKOWĄ^{1*}



**Zmniejsza częstość zaostrzeń, redukując
w następstwie ryzyko zgonu²⁻⁴**



**Przebadany w najbardziej
zróżnicowanej populacji pacjentów^{3*}**



Dostępny bezpłatnie na liście 65+⁵



SIL



*Produkt leczniczy TRIXEO AEROSPHERE® jest wskazany w leczeniu podtrzymującym u dorosłych pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy nie są odpowiednio leczeni skojarzeniem kortykosteroidu wziewnego z długo działającym lekiem z grupy agonistów receptora β_2 lub skojarzeniem leku z grupy agonistów receptora β_2 z długo działającym antagonistą receptora muskarynowego.¹

Ref:

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego TRIXEO AEROSPHERE® z dn. 31.08.2023 r.
2. Rabe KF, i wsp. N Engl J Med. 2020;583:35-48.
3. Ferguson GT, i wsp. Lancet Respir Med. 2018;6:747-758.
4. Martinez FJ, i wsp. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2021;16:179-189.
5. Aktualne obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenia-ministra-zdrowia-lista-lekow-refundowanych>.

*Wśród leków trójskładnikowych tylko Triexo ma udowodnioną skuteczność w zmniejszeniu ryzyka umiarkowanych i ciężkich zaostrzeń POChP vs LAMA/LABA w grupie pacjentów z i bez historii zaostrzeń w ciągu ostatnich 12 miesięcy.

Piotr Boros

Wziewna terapia potrójna
w POChP, czyli nowy, stary
znajomy – miejsce kombinacji
budezonid/formoterol/
glikopironium w aktualnych
schematach leczenia

Wziewna terapia potrójna w POChP, czyli nowy, stary znajomy – miejsce kombinacji budesonid/formoterol/glikopironium w aktualnych schematach leczenia

dr hab. n. med. Piotr W. Boros, prof. IG

Zakład Fizjopatologii Oddychania, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

POChP – leki w ujęciu historycznym

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) zgodnie z przewidywaniami sprzed 30 lat stała się trzecią najczęstszą przyczyną zgonów na świecie, powodując 3,23 mln zgonów w 2019 r. Jest także szóstą najczęstszą przyczyną złego stanu zdrowia na świecie mierzoną liczbą lat życia skorygowanych o niepełnosprawność – DALYs (*disability-adjusted life years*)¹. Palenie tytoniu jest przyczyną ponad 70% przypadków POChP w krajach o wysokich dochodach i stało się drugim po podwyższonej wartości ciśnienia tętniczego czynnikiem ryzyka złego stanu zdrowia². Mimo znanych od wielu lat patomechanizmów i metod prewencji nie udało się dotychczas pohamować tempa przyrostu i rosnącej skali tego problemu zdrowotnego.

Na postępowanie terapeutyczne w przypadku tej choroby składają się metody nefarmakologiczne i stosowanie leków, głównie wziewnych. Podstawową interwencją nefarmakologiczną (choć realizowaną czasem z zastosowaniem krótkotrwałej pomocy farmakologicznej) jest nakłonienie chorego do porzucenia nałogu palenia tytoniu (jeśli nadal pali). Należy jednak pamiętać, że choroba jest heterogenna także w swojej patogenezie i bardzo duży odsetek chorych na POChP nigdy nie paliło papierosów^{3,4}. Kolejnym istotnym elementem terapii jest zalecenie aktywności fizycznej oraz szczepień zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami. Leczenie farmakologiczne u znakomitej większości chorych ma charakter inhalacyjny. Stosuje się leki rozszerzające oskrzela z 2 grup: beta-mimetyków i antycholinergików oraz glikokortykosteroidy.

Wszystkie 3 grupy leków zaistniały w farmakoterapii chorób obturacyjnych już w latach 60. i 70. ubiegłego wieku, jakkolwiek w odniesieniu do bronchodylatorów były to początkowo preparaty o krótkim czasie działania (salbutamol, fenoterol, ipratropium). Kolejne lata przyniosły postęp wynikający z pojawiania się preparatów długo działających oraz poprawy efektywności ich działania związanej z modyfikacjami urządzeń podających (inhalatorów). Pierwsze połączenie leków w jednym inhalatorze (ale tylko krótko działających i tylko bronchodylata-

cyjnych) pojawiło się jeszcze w latach 80. XX wieku (fenoterol/ipratropium). Na przełomie wieków zaczęły się pojawiać połączenia glikokortykosteroidów z beta-mimetykami (budesonid/formoterol, flutykazon/salmeterol, beklometazon/formoterol), które znacząco upowszechniły się w leczeniu zarówno astmy, jak i POChP oraz pojawił się pierwszy lek ultradługo działający antycholinergiczny (tiotropium). W drugiej dekadzie XXI wieku pojawiły się nowe leki rozkurczające o długim czasie działania oraz ich połączenia umożliwiające stosowanie ich raz na dobę (tiotropium/olodaterol, umeklidynium/wilanterol, glikopironium/indakaterol). Następnym oczekiwanym od dawna krokiem było zarejestrowanie leków trójskładnikowych, które zawierały oprócz bronchodylatorów glikokortykosteroidy wziewne (beklometazon/formoterol/glikopironium, flutykazon/wilanterol/umeklidynium i budesonid/formoterol/glikopironium). Obecnie (wg GOLD 2024)⁵ dostępne są co najmniej 33 różne terapie wziewne, zawierające różne leki rozszerzające oskrzela (zarówno krótko, jak i długo działające) oraz wziewne kortykosteroidy, pojedynczo lub w kombinacjach. Ponadto terapie te mogą być zastosowane z użyciem 22 różnych urządzeń inhalacyjnych. Wśród tych leków są wspomniane wcześniej 3 kombinacje trójskładnikowe w dwóch typach urządzeń, jedno z nich jest inhalatorem proszkowym (flutykazon/wilanterol/umeklidynium), a drugie inhalatorem ciśnieniowym (beklometazon/formoterol/glikopironium i budesonid/formoterol/glikopironium).

Jeśli przyjrzeć się historii dokładniej, to terapia trójlekowa (choć nie z jednego inhalatora) w POChP była możliwa do zastosowania już od 20 lat i u wielu pacjentów była stosowana. Pokazują to wyniki badań klinicznych, w których nierzadko lek badany był dołączany do stosowanej już u chorego terapii i finalnie część chorych obserwowanych w badaniu pozornie jednej terapii była tak naprawdę leczona trójlekowo. Na przykład w badaniu o akronimie UPLIFT⁶, które miało na celu ocenę efektów leczenia za pomocą tiotropium, 60% chorych stosowało zarówno kortykosteroidy wziewne, jak i beta-mimetyki. Podobnie działo się w praktyce klinicznej. Wobec niespełnionych potrzeb pacjenta eskalowano terapię, dołączając kolejne

leki, co skutkowało tym, że po kilku latach chorzy byli leczeni terapią trójlekową, mimo że nierzadko nie mieli do tego wskazań medycznych^{7,8}.

POChP – zalecenia terapeutyczne

Wraz ze zmieniającymi się możliwościami terapeutycznymi ewoluowały rekomendacje dotyczące postępowania terapeutycznego w POChP. Na przełomie wieków pojawiła się inicjatywa GOLD (od ang. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*), która jest chyba najbardziej znaną i powszechnie rozpoznawalną (choć nie zawsze jej rekomendacje znajdują zastosowanie w praktyce)^{9,10}. O ile naturalne wydaje się stosowanie leków rozkurczających oskrzela w chorobie, w której obturacja jest podstawową cechą diagnostyczną a także czynnikiem związanym z patogenezą, to już stosowanie glikokortykosteroidów budziło kontrowersje i było przeznaczone dla określonych grup chorych. Badania przeprowadzone jeszcze w końcu lat 90. ubiegłego wieku wykazały brak istotnego wpływu na przebieg choroby (steroidy nie modyfikowały istotnie spadku FEV₁)¹¹. Jednocześnie zauważono, że terapia wziewnymi glikokortykosteroidami w POChP skutkuje zmniejszeniem częstości zaostrzeń, ale głównie u chorych ze znacznymi zaburzeniami wentylacji¹². Z tego powodu początkowe wersje raportu GOLD (w latach 2000–2010) zalecały dołączanie tych leków u chorych z FEV₁ <50% należnej i z powtarzającymi się zaostrzeniami¹³. Następnie, w latach 2011–2017, wskazania rozszerzono także na populację chorych z zaburzeniami wentylacji niezależnie, czy cechowali się fenotypem zaostrzeniowym. Wówczas powstała koncepcja kategorii ryzyka (A, B, C, D) zamiast stopni ciężkości bazujących na ciężkości zaburzeń wentylacji¹⁴. Od 2017 r. GOLD zarekomendował, aby decyzje terapeutyczne dotyczące leczenia podejmować, nadal używając kategorii ryzyka, ale wyłącznie na podstawie danych klinicznych (stopień objawowości choroby oceniony z użyciem CAT lub mMRC i ryzyko zaostrzeń ocenione przez dotychczasową historię tychże u pacjenta), a nie wynik badania spirometrycznego¹⁵. Od 2023 r. jeszcze wyraźniej podkreślono wagę fenotypu zaostrzeń w podejmowaniu decyzji terapeutycznych (zarówno inicjacji leczenia, jak i jego kontynuacji/modyfikacji), wydzielając kategorię „E”, czyli pacjentów, u których obserwuje się zaostrzenia (1 ciężkie lub 2 umiarkowane w poprzednim roku) niezależnie od stopnia objawowości oraz dzieląc chorych wymagających kontynuacji/modyfikacji leczenia na tych z zaostrzeniami w przeszłości i tych, których głównym problemem jest objawowość choroby, a nie zaostrzenia¹⁶.

Obecnie terapia potrójna wskazana jest w leczeniu podtrzymującym u chorych na POChP, którzy doświadczyli w przeszłości zaostrzeń choroby (1 ciężkie lub 2 umiarkowane) niezależnie od wartości FEV₁. Najnowsza wersja GOLD (od 2023 r.) dopuszcza nawet taką terapię w inicjacji leczenia (jeśli powtarzającym się zaostrzeniom towarzyszy eozynofilia we krwi obwodowej powyżej 300 komórek na mikrolitr), ale należy podkreślić, że

charakterystyki wszystkich zarejestrowanych produktów jako wskazanie przyjmują nieskuteczność wcześniejszego leczenia z zastosowaniem kombinacji minimum 2 leków (LAMA/LABA lub ICS/LABA).

Jednym z trzech dostępnych obecnie na rynku złożonych leków zawierających glikokortykosteroid z dwoma substancjami rozkurczającymi oskrzela w jednym inhalatorze jest kombinacja budezonidu, formoterolu i glikopironium, znana jako TRIXEO Aerosphere®. Każda pojedyncza dawka inhalacyjna (dawka dostarczona, która wydostaje się z dozownika) zawiera 5 mikrogramów formoterolu fumaranu dwuwodnego, 9 mikrogramów glikopironiowego bromku, co odpowiada 7,2 mikrogramom glikopironium i 160 mikrogramów budezonidu. Warto zwrócić uwagę na nowatorską technologię postaci leku. Lek podawany jest z inhalatora ciśnieniowego, gdzie aerozol powstaje z zawiesiny, w której rolę nośnika dla cząstek leku pełnią biokompatybilne sfery fosfolipidowe, umożliwiające dyspersję i osadzanie kryształów leku na powierzchni dróg oddechowych. Ich amfifilowa powierzchnia, do której przylegają kryształy leku, ogranicza interakcje lek-lek i lek-kanister¹⁷. Tak powstający aerozol ma MMAD ok. 3 μm, czyli optymalną wartość, która zapewnia skuteczne dostarczenie leku do centralnych i obwodowych dróg oddechowych¹⁸. Lek został przebadany w badaniach klinicznych^{19,20}, których wyniki opublikowano w wiodących czasopismach medycznych i stały się one podstawą do włączenia go do kanonu leczenia POChP. Poniżej omówiono wybrane aspekty istotne z punktu widzenia lekarza praktyka.

Skuteczność terapii potrójnej budezonid/formoterol/glikopironium vs terapie podwójne

Przez wiele lat chorych na POChP leczono za pomocą leków złożonych dwuskładnikowych. Chronologicznie jako pierwsze pojawiły się kombinacje ICS/LABA, które dotychczas są bardzo popularną formą leczenia, a następnie dostępne stały się połączenia LAMA/LABA²¹. Naturalne wydaje się pytanie o porównanie skuteczności terapii potrójnej w odniesieniu do wspomnianych wcześniej sposobów leczenia. Należy mieć na uwadze, że skuteczność terapii potrójnej w odniesieniu do podwójnej bronchodylatacji (LAMA/LABA) należy rozpatrywać głównie przez pryzmat redukcji ryzyka zaostrzeń choroby, natomiast w porównaniu z kombinacją ICS/LABA dodatkowym aspektem i potencjalnym benefitem jest poprawa funkcji płuc wynikająca z dodania drugiego bronchodylatora, a co za tym idzie – zmniejszenie objawowości choroby i zmiana jakości życia zależnej od choroby, ale także nie bez znaczenia jest dodatkowy znany efekt leków antycholinergicznym polegający na redukcji ryzyka zaostrzeń. Odpowiedź na pytania o te różnice dają dwa duże badania kliniczne ETHOS¹⁹ i KRONOS²⁰, których wyniki zaowocowały wprowadzeniem do leczenia kombinacji budezonid/formoterol/glikopironium.

W badaniu ETHOS wzięło udział 8509 chorych na POChP, wszyscy cechowali się obturacją z FEV₁ w zakresie 25–65% z towarzyszącą istotną objawowością (CAT >10) oraz dużym ryzykiem zaostrzeń (historia ≥ 1 umiarkowanego bądź ciężkiego zaostrzenia w poprzedzającym roku, jeśli FEV₁ <50% lub ≥ 2 umiarkowanych lub ≥ 1 ciężkiego zaostrzenia, jeśli FEV₁ $\geq 50\%$ – takie kryteria uznane są za najważniejsze predyktory dużego ryzyka zaostrzeń). Chorych zrandomizowano do 4 grup (2 grupy z terapią trójlekową, ale o różnej dawce budezonidu i po jednej grupie z terapiami podwójnymi: budezonid/formoterol i formoterol/glikopironium). Olbrzymim atutem projektu było porównywanie terapii w tym samym typie inhalatora, a komparatory dla terapii trójskładnikowej zawierały te same komponenty w identycznych dawkach.

Uzyskane wyniki potwierdziły oczekiwania. Wykazano, że roczny wskaźnik umiarkowanych lub ciężkich zaostrzeń wynosił 1,08 w grupie leczonej potrójną terapią z budezonidem w dawce 320 μg (2137 pacjentów), 1,07 w grupie leczonej potrójną terapią budezonidem w dawce 160 μg (2121 pacjentów), 1,42 w grupie leczonej glikopironium/formoterol (2120 pacjentów) i 1,24 w grupie leczonej kombinacją budezonid/formoterol (2131 pacjentów). Wskaźnik zaostrzeń (na pacjenta/na rok) był statystycznie istotnie mniejszy w przypadku terapii potrójnej z budezonidem w dawce 320 μg niż przy glikopironium/formoterol o 24% (iloraz wskaźników 0,76; 95% przedział ufności [CI], 0,69 do 0,83; $P < 0,001$) lub budezonid/formoterol o 13% (iloraz wskaźników 0,87; 95% CI, 0,79 do 0,95; $P = 0,003$). Podobnie równie korzystne wyniki uzyskano w przypadku terapii potrójnej z budezonidem w dawce 160 μg : o 25% niższy iloraz wskaźnika zaostrzeń (iloraz wskaźników 0,75; 95% CI, 0,69 do 0,83; $P < 0,001$) w stosunku do kombinacji glikopironium/formoterol oraz o 14% niższy (iloraz wskaźników 0,86; 95% CI, 0,79 do 0,95; $P = 0,002$) dla kombinacji budezonid/formoterol.

Zaostrzenia (średnia szacowana liczba na pacjenta w ciągu roku) były pierwszorzędnym punktem końcowym badania, ale nie jedynym. Punkty końcowe drugorzędowe obejmowały czas do pierwszego umiarkowanego lub ciężkiego zaostrzenia POChP, zmianę od wartości wyjściowych w średnim codziennym użyciu leków ratunkowych przez 24 tygodnie, procent pacjentów, u których zaobserwowano istotną klinicznie odpowiedź w punktacji wg kwestionariusza oddechowego szpitala Św. Jerzego (SGRQ) (zdefiniowaną jako spadek ogólnej punktacji w SGRQ o ≥ 4 punkty w 24. tygodniu), roczną częstość ciężkich zaostrzeń POChP oraz czas do śmierci z dowolnej przyczyny. W każdym ze wspomnianych wyżej punktów końcowych terapia trójlekowa okazała się statystycznie istotnie lepsza od terapii złożonej z dwóch leków bronchodylatoryjnych.

Specjalnego komentarza wymaga zauważalny wpływ terapii na zgony w trakcie badania. Zagadnieniu poświęcono odrębną publikację²². W dogłębnych analizach wykazano, że ryzyko zgonu w przypadku terapii trójlekowej jest nawet o 49% mniejsze w porównaniu z terapią z podwójną bronchodylacją,

choć należy zauważyć, że w badaniu ETHOS odsetek zgonów był niewielki (2,3% w grupie LAMA/LABA i 1,3% w grupie terapii potrójnej). Na wyniki tego badania zwrócono uwagę w ostatnich wersjach raportu GOLD (od 2023 r.), wskazując terapię trójlekową jako interwencję o istotnym efekcie redukującym ryzyko zgonu¹⁶.

Badanie KRONOS²⁰ miało inny charakter, ponieważ pierwszoplanowym celem było wykazanie różnic w zakresie funkcji płuc (wyrażonej jako zmiana pola pod krzywą FEV₁ od 0 do 4 godzin przez 24 tygodnie, zmianę od punktu wyjściowego w porannej wartości FEV₁ [przed podaniem leku] oraz co najmniej równoważność [przy marginesie –50 ml od niższej wartości 95% przedziału ufności]) przez 24 tygodnie. Do badania kwalifikowano chorych na POChP niezależnie od ich statusu odnośnie do historii zaostrzeń (ok. ¾ chorych nie doświadczyło zaostrzenia w roku poprzedzającym udział w badaniu). Przez 24 tygodnie obserwowano znacząco większe wartości AUC (0–4) FEV₁ dla kombinacji budezonid/formoterol/glikopironium w porównaniu z dwuskładnikowymi terapiami budezonid/formoterol w inhalatorach pMDI (średnia najmniejszych kwadratów różnica [LSM] 104 ml, 95% CI 77 do 131; $p < 0,0001$) oraz DPI (91 ml, 64 do 117; $p < 0,0001$). Podobnie zmiana od wartości wyjściowej w porannej przedlekowej wartości FEV₁ przez 24 tygodnie była znacząco lepsza w przypadku kombinacji budezonid/formoterol/glikopironium w porównaniu z terapiami dwuskładnikowymi formoterol/glikopironium pMDI (22 ml, 4–39 ml; $p = 0,0139$) oraz budezonid/formoterol pMDI (74 ml, 52 do 95 ml; $p < 0,0001$). Warto zauważyć, że historia przebytych zaostrzeń nie była wymogiem udziału chorego w badaniu KRONOS, ale mimo to zaobserwowano istotne różnice we wskaźnikach zaostrzeń w zależności od stosowanej terapii. Wskaźnik zaostrzeń w grupie leczonej terapią potrójną w porównaniu z leczonymi wyłącznie lekami bronchodylatoryjnymi był o 52% mniejszy (iloraz wskaźników 0,48; 95% CI: 0,37 do 0,64; $p < 0,0001$). Wyniki tego badania kwestionują zalecenia, że kortykosteroidy wziewne powinny być rozważane jedynie jako opcja leczenia dla pacjentów o dużym ryzyku zaostrzeń i pokazują, że o wiele szersza populacja pacjentów niż obecnie mogłaby skorzystać z terapii potrójnej.

Badanie KRONOS, które pokazało, że populacja pacjentów bez historii zaostrzeń, ale z istotnymi objawami (np. pacjenci z wysokim CAT, pacjenci z przewlekłym produktywnym kaszlem), może odnieść korzyść ze stosowania terapii potrójnej, jest w pewnym sensie unikatowe. Dotychczas tego typu badania z uwagi na wspomniane wcześniej dane¹² prowadzono w populacjach o dużym ryzyku zaostrzeń i zwykle z istotnie upośledzoną czynnością płuc. W badaniu KRONOS wykazano skuteczność nie tylko bronchodylatoryjną, ale także w zakresie redukcji ryzyka zaostrzeń, mimo że tylko połowa badanych miała cechy ciężkiej obturacji (FEV₁ <50%), a większość (3/4) nie miała historii zaostrzeń w roku poprzedzającym badanie.

Tabela. Zestawienie wyników kluczowych badań klinicznych dla terapii trójskładnikowych w POChP

akronim badania	ETHOS	IMPACT	TRIBUTE
składniki leku	BUD/FOR/GLY	FLU/WIL/UME	BDP/FOR/GLY
rodzaj inhalatora	pMDI	DPI	pMDI
aerozol	technologia Aerosphere, MMAD \approx 3 μ m	proszkowy, MMAD \approx 2–4,5 μ m	MMAD \approx 1,1 μ m
liczba badanych (TT vs DB)	2137 / 2120	4151 / 2070	764 / 768
efektywność terapii			
redukcja ryzyka zaostrzeń			
TT vs DB	24% (RR 0,76; 95% CI: 0,69 do 0,83)	25% (RR 0,75; 95% CI: 0,70 do 0,81)	15% (RR 0,85 95% CI 0,72 do 0,99)
TT vs ICS/LABA	13% (RR 0,87; 95% CI: 0,79 do 0,95)	15% (RR 0,85; 95% CI: 0,80 do 0,90)	23% (RR 0,77; 95% CI 0,65 do 0,92) ^a
poprawa FEV ₁			
TT vs DB	+55 ml (95% CI: 30 do 79)	+54 ml (95% CI: 39 do 69)	+25 ml (95% CI: –5 do 55)
TT vs ICS/LABA	+65 ml (95% CI: 40 do 89)	+97 ml (95% CI: 85 do 109)	+63 ml (95% CI: 32 do 94) ^a
dni wolne od leków na żądanie	+4,98% (95% CI: 2,8 do 7,12)	+4,4% (95% CI: 2,6 do 6,5)	– 1,36% (95% CI: –4,28 do 1,56) ^b
redukcja ryzyka zgonu	49% (HR 0,51, 95% CI: 0,33 do 0,80)	28% (HR 0,72, 95% CI: 0,53 do 0,99)	brak danych
bezpieczeństwo terapii (TT vs DB)			
poważne zdarzenia niepożądane	19,9% vs 20,4%	22% vs 23%	15% vs 17%
zapalenia płuc	4,2% vs 2,3%	8% vs 5%	4% vs 4%
zdarzenia niepożądane CV	1,4% vs 2,1%	11% vs 11%	6% vs 7%

^a wyniki badania TRILOGY

^b brak znamienności statystycznej

BDP – beklometazon, BUD – budezonid, DB – (z ang. *dual bronchodilatation*) podwójna bronchodylatacja (LABA/LAMA), FLU – flutykazon, FOR – formoterol, GLY – glikopironium, ICS (z ang. *inhaled corticosteroids*) – wziewne kortykosteroidy, LABA (z ang. *long acting beta2-agonist*) – długo działający beta2-mimetyk, LAMA (z ang. *long acting muscarinic antagonist*) – długo działający antycholinergik, MMAD – (z ang. *mass median aerodynamic diameter*) mediana masy aerodynamicznej średnicy cząstek, TT – terapia trójkłowa (ICS/LABA/LAMA), UME – umeklidynium, WIL – wilanterol

Bezpieczeństwo terapii potrójnej budezonid/formoterol/glikopironium

Stosowanie leków złożonych powoduje niewątpliwie poprawę skuteczności, ale może też wiązać się nasileniem występowania niektórych działań niepożądanych. Główne obawy koncentrują się wokół potencjalnie arytmogennego wpływu leków bronchodylatacyjnych^{23,24} oraz znanego zjawiska zwiększania ryzyka zapaleń płuc u chorych leczonych glikokortykosteroidami wziewnymi²⁵.

W badaniu ETHOS nie wykazano żadnych nieoczekiwanych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. Podobnie jak we wcześniej publikowanych innych badaniach trwających 52 tygodnie i obejmujących pacjentów z POChP, zapalenia płuc występowały częściej w grupach otrzymujących glikokortykosteroid wziewny niż w tych, które otrzymywały kombinację LAMA/LABA. Występowanie potwierdzonego zapalenia płuc

było wyższe w grupie terapii potrójnej z 320 μ g budezonidu (4,2%) niż w grupie otrzymującej formoterol/glikopironium (2,3%). W całej próbie badawczej występowanie zapalenia płuc było wyższe w badaniu ETHOS niż w badaniu KRONOS (1,3% do 1,9%), co może być związane z dłuższym czasem trwania badania (52 tygodnie vs 24 tygodnie) oraz różnicami w populacjach pacjentów; badanie ETHOS obejmowało pacjentów z bardziej zaawansowanym ograniczeniem przepływu powietrza i częstymi zaostrzeniami, a to wiąże się z większym ryzykiem zapalenia płuc.

Działania niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego występowały rzadko, a co ciekawe – w grupie z terapią potrójną było ich relatywnie mniej niż w przypadku terapii podwójną bronchodylatacją (1,4% vs 2,1%), co mogłoby wskazywać na protekcyjne działanie glikokortykosteroidu w tym zakresie. Warto zauważyć, że także odsetek zgonów z powodów sercowo-naczyniowych był dwukrotnie mniejszy

w grupie leczonej terapią potrójną vs LAMA/LABA (0,5% vs 1,0%). Wyniki te są zbliżone z podobnymi obserwacjami dotyczącymi leków z tej samej klasy²⁶.

W badaniu KRONOS poważne zdarzenia niepożądane sercowo-naczyniowe i zapalenia płuc występowały rzadko i z podobną częstością we wszystkich grupach (ok. 1%).

Terapia budesonid/formoterol/glikopironium na tle innych dostępnych terapii trójlekowych w POChP

Obecnie na rynku dostępne są 3 zarejestrowane leki trójskładnikowe dla chorych na POChP. Na wstępie należy podkreślić, że nie ma badań 'head-to-head', które pozwoliłyby na bezpośrednie porównanie efektywności i bezpieczeństwa tych leków. Można jedynie zestawić wyniki uzyskiwane w badaniach klinicznych z zastrzeżeniem, że badania te prowadzono w grupach, które nieznacznie – ale jednak – różniły się pod wieloma względami. W tabeli przedstawiono wskaźniki efektywności i bezpieczeństwa pochodzące z 3 kluczowych badań klinicznych, których wyniki były podstawą do wprowadzenia tych terapii do schematów leczenia POChP.

Powyżej przedstawione argumenty wskazują na niewątpliwie dobrze ugruntowane miejsce terapii budesonid/formoterol/glikopironium (Trixeo) w nowej technologii aerozolowej (Aerosphere) dla chorych na POChP w przypadku nieskuteczności wcześniejszego leczenia z zastosowaniem kombinacji minimum 2 leków. Wyniki badania KRONOS pokazały, że także chorzy, którzy nie doświadczyli zaostrzeń, mogli odnieść korzyści z leczenia terapią trójskładnikową budesonid/formoterol/glikopironium nie tylko w aspekcie czynności płuc, ale także redukcji ryzyka zaostrzeń (należy zastrzec, że nie jest to rekomendowana obecnie forma terapii w tej grupie). Szczególnie obiecujące są dane płynące z badania ETHOS dotyczące potencjalnego wpływu na redukcję ryzyka zgonu. Należy także pamiętać, że przebyte zaostrzenie u chorego na POChP istotnie zwiększa ryzyko następnego zaostrzenia, a także powikłań sercowo-naczyniowych i zgonu. Ważne jest zatem możliwie jak najwcześniejsza po zaostrzeniu inicjacja takiego leczenia ze względu na udowodniony wpływ na redukcję ryzyka kolejnych zaostrzeń²⁷.

PIŚMIENNICTWO

1. GBD Compare [Internet]. Inst. Health Metr. Eval. [cited 2023 Dec 20]. Available from: <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>.
2. Murray C.J.L., Aravkin A.Y., Zheng P. i wsp.: Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Elsevier*; 2020; 396: 1223–1249.
3. Salvi S.S., Barnes P.J.: Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009; 374: 733–743.
4. Terzikhan N., Verhamme K.M.C., Hofman A. i wsp.: Prevalence and incidence of COPD in smokers and non-smokers: the Rotterdam Study. *Eur. J. Epidemiol.* 2016; 31: 785–792.
5. Global Strategy For The Diagnosis, Management, And Prevention Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2024 Report) [Internet]. Available from: <https://goldcopd.org/2024-gold-report/#>.
6. Tashkin D.P., Celli B., Senn S. i wsp.: A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1543–1554.
7. Brusselle G., Price D., Gruffydd-Jones K. i wsp.: The inevitable drift to triple therapy in COPD: an analysis of prescribing pathways in the UK. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 10: 2207–2217.
8. Price D., West D., Brusselle G. i wsp.: Management of COPD in the UK primary-care setting: an analysis of real-life prescribing patterns. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014; 9: 889–904.
9. Larsson K., Ekberg-Jansson A., Stridsman C. i wsp.: Adherence to Treatment Recommendations for Chronic Obstructive Pulmonary Disease – Results from the Swedish National Airway Register. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. Dove Medical Press*; 2021; 16: 909–918.
10. Grewe F.A., Sievi N.A., Bradicich M. i wsp.: Compliance of Pharmacotherapy with GOLD Guidelines: A Longitudinal Study in Patients with COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. Dove Medical Press*; 2020; 15: 627–635.
11. Soriano J.B., Sin D.D., Zhang X. i wsp.: Pooled Analysis of FEV1 Decline in COPD Patients Randomized to Inhaled Corticosteroids or Placebo. *Chest* 2007; 131: 682–689.
12. Sin D.D., McAlister F.A., Man S.F.P., Anthonisen N.R.: Contemporary Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Scientific Review. *JAMA* 2003; 290: 2301–2312.
13. Rabe K.F., Hurd S., Anzueto A. i wsp.: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung D. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 532–555.
14. Vestbo J., Hurd S.S., Agustí A.G. i wsp.: Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med. American Thoracic Society – AJRCCM*; 2013; 187: 347–365.
15. Vogelmeier C.F., Criner G.J., Martinez F.J. i wsp.: Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med. American Thoracic Society*; 2017; 195: 557–582.
16. Global Strategy For The Diagnosis, Management, And Prevention Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2023 Report) [Internet]. Available from: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2023/03/GOLD-2023-ver-1.3-17Feb2023_WMV.pdf.
17. Wauthoz N., Amighi K.: Phospholipids in pulmonary drug delivery. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* 2014; 116: 1114–1128.
18. Taylor G., Warren S., Dwivedi S. i wsp.: Gamma scintigraphic pulmonary deposition study of glycopyrronium/formoterol metered dose inhaler formulated using co-suspension delivery technology. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2018; 111: 450–457.
19. Rabe K.F., Martinez F.J., Ferguson G.T. i wsp.: Ethos Investigators. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383: 35–48.
20. Ferguson G.T., Rabe K.F., Martinez F.J. i wsp.: Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6: 747–758.
21. Stolz D., Mkorombindo T., Schumann D.M. i wsp.: Towards the elimination of chronic obstructive pulmonary disease: a Lancet Commission. *The Lancet Elsevier* 2022; 400: 921–972.
22. Martinez F.J., Rabe K.F., Ferguson G.T. i wsp.: Reduced All-Cause Mortality in the ETHOS Trial of Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Parallel-Group Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2021; 203: 553–564.
23. Gershon A., Croxford R., Calzavara A. i wsp.: Cardiovascular safety of inhaled long-acting bronchodilators in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA Intern. Med.* 2013; 173: 1175–1185.
24. Lahousse L., Verhamme K.M., Stricker B.H., Brusselle G.G.: Cardiac effects of current treatments of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet Respir. Med.* 2016; 4: 149–164.

25. Suissa S., Patenaude V., Lapi F., Ernst P.: Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax* BMJ Publishing Group Ltd; 2013; 68: 1029–1036.
26. Day N.C., Kumar S., Criner G. i wsp.: Single-inhaler triple therapy fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol versus fluticasone furoate/vilanterol and umeclidinium/vilanterol in patients with COPD: results on cardiovascular safety from the IMPACT trial. *Respir. Res.* 2020; 21: 139.
27. Tkacz J., Evans K.A., Touchette D.R. i wsp.: PRIMUS – Prompt initiation of maintenance therapy in the US: a real-world analysis of clinical and economic outcomes among patients initiating triple therapy following a COPD exacerbation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* Dove Press; 2022; 17: 329–342.

medycyna **praktyczna** 

© Medycyna Praktyczna, Kraków 2024

opracowanie redakcyjne

Krystyna Fedko

skład

Katarzyna Opiela

druk

Drukarnia Skleniarz, Kraków

ISBN

978-83-7430-719-2

Medycyna Praktyczna

ul. Rejtana 2

30-510 Kraków

tel. 12 293 40 00, faks 12 293 40 10

www.mp.pl, e-mail: listy@mp.pl

Redakcja i wydawca nie ponoszą odpowiedzialności za treść zamieszczonych ogłoszeń reklamowych.