

SAMD Program

Symbicort Adjustable Maintenance Dosing Programme



Dr. Vadász Imre • Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézet, Budapest

Az asthma természetéhez tartozik, hogy a beteg állapota rövid idő alatt változhat, romolhat, s ilyenkor a korábban meghatározott gyógyszeradag nem elegendő az exacerbáció megelőzéséhez. Ezt a nehézséget olyan, a mindenkori aktuális szükséglethez igazítható gyógyszerrel lehet kiküszöbölni, amelyet a beteg, felismerve állapota rosszabbodásának jeleit, maga tud az adott helyzetnek megfelelően és attól függő dózisban adagolni. Az SAMD Program keretében arra a kérdésre keresték a választ, hogy a budesonid és a formoterol közös belélegzőkészülékkel történő, az állapothoz igazodó adagolása közelebb visz-e az optimális asthma-kontrollhoz. Az eredmények azt mutatták, hogy az állapothoz igazodó adagolással kevesebb gyógyszer alkalmazása mellett jobb asthma-kontrollt lehetett megvalósítani, a biztonságosság romlása nélkül.

Előzmények

Az asthma kezelésére vonatkozó, nemzetközi és nemzeti szakmai grémiumok által kidolgozott, széles körben, szakmai konszenzussal elfogadott ajánlások célkitűzése az optimális kontroll, azaz a tünetek minimalizálása és az

egészségesekéhez hasonló életvitel, életminőség biztosítása a beteg számára.^{1,2} Ennek megvalósításához hatásos gyógyszerek állnak rendelkezésre. Az említett irányelvek szerint a kezelés alapja az inhalációs kortikoszteroid (ICS) korán elkezdett alkalmazása olyan dózisban, amely lehetővé teszi a betegség kontrollját, szükség esetén hosszú hatástartamú béta₂-agonista vagy más készítmény (pl. lassú felszívódású theophyllin vagy leukotrién-antagonista) hozzáadásával. Az irányelvek szerint a megfelelő asthma-kontroll elérése után a kortikoszteroid adagját a legkisebb, még hatásos mértékre kell csökkenteni, azzal a fenntartással, hogy a tünetek súlyosbodása esetén ismét emelni kell a kortikoszteroid adagját. Ez az asthma kezelésének lépcsős stratégiája, amelyre jellemző, hogy a beteg állapotának megfelelően a lépcsőn felfelé is, lefelé is léphetünk. Ezt a stratégiát helyesen alkalmazva el lehet érni az asthma hosszú távú kontrollját. Az ilyen módon ellátott beteg nem (vagy ritkábban) szorul sürgősségi ellátásra, kórházi felvételre, soron kívüli orvosi ellátásra, és ilyen kezelés mellett az asthmával összefüggő halálozás is kisebb. A lépcsős stratégia megfelelő alkalmazásával mérsékelni lehet az alkalmazott gyógyszer mennyiségét, ezzel együtt az esetleges mellékhatásokat, és mindent egybevetve a kezelés költségét. A tartós hatású béta₂-agonista a kortikoszteroid kisebb fenntartó adagjával is megfelelő kontrollt biztosíthat.

A leírtak tükrében úgy tűnhet, hogy az asthma más betegek kezelése megoldott kérdés. A mindennapok valósága azonban messze van ettől az ideális állapottól. A betegeknek – bár többségük úgy itéli meg, hogy állapota megfelelő – kifejezett asthma tünetei vannak, gyakran

van szükségük gyors hatású hörgőtágító készítmény belélegzésére, gyakori az exacerbáció.³ Egy kanadai vizsgálatban a betegek 91%-a úgy nyilatkozott, hogy az asthma szempontjából kielégítő állapotban van, de 57%-uk esetében ennek legalább két feltétele hiányzott a következő hatból: nappali tünetmentesség, zavartalan alvás, zavartalan fizikai aktivitás, exacerbációktól való mentesség, munkaképesség, a szükség esetén alkalmazandó hörgőtágító nélkülözhető volta.⁴

Az asthma elégtelen kontrolljának számos oka lehet; az egyik leggyakoribb, hogy a beteg nem ismeri elég jól betegségének természetét és az alkalmazott gyógyszerek hatását, fél az esetleges mellékhatásoktól, nem tudja helyesen alkalmazni a különböző gyógyszereket, mert arra nem tanították meg, azt nem gyakoroltatták be vele. Mindezek miatt a beteg nem jól és nem jókor használja gyógyszereit (nem megfelelő compliance). Jellemző hiba például, hogy mivel tünetfokozódás esetén a gyors hatású hörgőtágítóval azonnali kedvező hatást lehet elérni, a beteg ezt használja rendszeresen; az ICS-nek nem tapasztalja ilyen hatását, ezért azt nem is használja. Ezt bizonyítja az az európai vizsgálat (AIRE), amelyben azt találták, hogy az asthma betegeknek csupán a 23%-a használta a megelőző hónapban az ICS-t.⁵

További nehézség, hogy a gyógyszerek adagját az orvosi vizsgálat alkalmával észlelt tünetek és vizsgálati eredmények alapján határozzák meg, és ennek az adagnak a tartós alkalmazását írja elő az orvos (fix adagolás). Az asthma természetéhez tartozik azonban, hogy a beteg állapota rövid idő alatt változhat, romolhat, s ilyenkor a korábban meghatározott gyógyszeradag nem elég az exacerbáció

megelőzésére. Ennek a kihívásnak olyan, a mindenkori aktuális szükséglethez igazítható gyógyszerrel lehet megfelelni, amelyet a beteg, felismerve állapota rosszabbodásának fenyegető jeleit, maga tud az adott helyzetnek megfelelően és attól függő dózisban adagolni. Előfeltétel ehhez a személyre szóló, írásban lefektetett kezelési terv, amelyet követve a kezelést maga a beteg gyorsan és könnyen aktuális állapotához igazíthatja. A betegnek fel kell tudnia ismerni azt az állapotváltozást, amely a terápia módosítását szükségessé teszi. Ennek legalkalmasabb, legobjektívebb módja az asthma tüneteinek vagy a rendszeresen mért csúcsáramlás alakulásának megfigyelése, követése.

Ahhoz, hogy a beteg, felismerve a fenyegető exacerbációt, megfelelő módon reagálhasson, olyan gyógyszerre van szükség, amely nagyobb adagban hatásosabb, kedvező hatását gyorsan kifejti, és egyszerűen alkalmazható, más szóval tehát arra, hogy ugyanazt a gyógszert használhassa a beteg ilyenkor is, mint korábban, csupán az adagot kelljen emelnie. Ennek a kezelési stratégiának a megvalósítására hozták létre azt a készítményt, amely együtt, egy belégzőkészületben ICS-t (budesonid) is és gyors hatáskezdetű, tartós hatású béta₂-agonistát (formoterol) is tartalmaz. Korábbi vizsgálatokban azt találták, hogy a budesonid hatásos és jól tolerálható asthmás felnőttek és gyermekek tartós kezelése során, és alkalmazásával csökkenthető a súlyos exacerbációk gyakorisága.^{6,7} A formoterol hörgtágító hatása mellett gátolja a gyulladáshoz vezető fel szabadulását és csökkenti a légúti hiperreaktivitást. *In vitro* vizsgálatok szerint a kétféle hatóanyag együtt adva szinergista hatású. Klinikai vizsgálatokban a budesonidhoz adott formoterol hatásosabban csökkentette az asthmás tüneteket és a súlyos exacerbációk gyakoriságát, mint a budesonid adagjának nö-

velése.⁸ A közös belégzőkészületben levő budesonid/formoterol kombináció Symbicort-Turbuhaler néven van forgalomban.

Klinikai vizsgálatok

A beteg (a betegség) aktuális állapotához alkalmazkodó fenntartó asthma-kezelésnek a mindennapi gyakorlatban való alkalmazhatóságát, valamint hatásosságát és biztonságosságát több mint 10 000 beteg bevonásával, hét nemzeti multicentrikus vizsgálatban tanulmányozták (Symbicort Adjustable Maintenance Dosing Programme, azaz AMD Program). Ezekben a vizsgálatokban a budesonid/formoterol kombinációnak a beteg állapotához igazodó adagolását hasonlították össze a hagyományos, napi kétszeri, fix dózisú adagolással. Ezek kiegészítésként egy további vizsgálatban a budesonid/formoterol fix, illetve a beteg állapotához igazodó adagolását fluticason/salmeterol fix dózisú adagolásával hasonlították össze („Európai multinacionális vizsgálat”, EMV). A vizsgálatok részleteit a táblázat mutatja be.

A vizsgálatok nyílt módon történtek, egyrészt azért, mert ez biztosította a mindennapi klinikai gyakorlatot leginkább megközelítő feltételeket, másrészt pedig, mivel a kettős vak elrendezés (egy helyett többféle belégzőeszköz használata) nagyon körülményessé tette volna a betegek számára a részvételt.

Vizsgálati populáció

A budesonid/formoterolt állapothoz igazodó adagolásban kapta 5285 beteg, fix dózisú adagolásban kapta 5198 beteg.

Fix dózisú fluticason/salmeterolt kapott 224 beteg.

Beválasztási feltételek. Valamennyi vizsgálatba olyan, előzőleg rendszeres ICS-kezelésben részesült betegeket választottak be, akiket legalább 6 hónapja kezeltek asthmájuk miatt.

A légutak reverzibilitásának meghatározása, a tünetek megléte vagy hiánya, a közelítőmennyben szereplő, rövid vagy hosszú hatástartamú béta₂-agonistákkal történt kezelés az egyes vizsgálatokban változó volt.

Kizáró körülmények. Kizáró oknak tekintették a megelőző 6 hónapban lezajlott légúti fertőzést, a közelmúltban lezajlott exacerbációt, valamint a kardiovaszkuláris, illetve egyéb jelentős betegségeket.

A vizsgálatok elrendezése

Az alkalmazott gyógyszerek adagja: budesonid/formoterol 80/4,5 µg vagy 160/4,5 µg belégzésenként (ez adagoló belégzőkészülettel alkalmazva 100/6, illetve 200/6 µg-nak felel meg).

A nyolc „nemzeti” vizsgálatban egy hónapos bevezető szakasz alatt a betegek naponta 2×2 belégzés budesonid/formoterolt kaptak fix dózisban. Ezt követően véletlen besorolás szerint, fix dózisban vagy az aktuális állapotnak megfelelő adagolásban alkalmaztak budesonid/formoterol belégzést, vizsgálatonként eltérő ideig (3–6 hónap). Mind a bevezető időszakban, mind a vizsgálat teljes időtartama alatt ugyanolyan hatáserősségű belégzőt használtak. Azokban a vizsgálatokban, amelyekben kétféle hatáserősségű készítményt alkalmaztak, ezek kiválasztása a vizsgálatot megelőző időszakban használt ICS adagjától függött.

Az EMV-ben a betegek kezdetben a korábbi gyógyszereiket alkalmazták 10–14 napig, majd egy hónapos bevezető szakasz következett, melyben véletlen kiválasztás szerint budesonid/formoterolt (napi 2×2 belégzés), illetve fluticason/salmeterolt (napi 2×1 belégzés) kaptak, fix dózisban. A bevezető szakaszt követően a budesonid/formoterol kombinációval kezelt csoport ketté vált fix dózisú és az állapothoz igazodó adagolású ágra.

1. táblázat. Az SAMD program keretében végzett klinikai vizsgálatok áttekintése

	Belgium	Kanada	Németország	Olaszország	Svédország	Svájc	Anglia	EMV
A bevászártott betegek száma	1144	1193	3651	2358	1112	142	1719	1044
Követési idő (hónap)	4	5	3	3	6	3	3	6+1
Beválasztási feltételek								
Életkor (év)	≥18	≥12	18–50	≥6	≥12	≥12	≥18	≥12
ICS korábbi napi adagja (μg)	≥500	250–1000	≤1000	≥400	400–1000	≥600	400–2000	500–1200
FEV ₁ a referenciaérték százalékában	≥50	≥70	Nincs adat	Nincs adat	≥70	Nincs adat	PEF≥50	≥50
Asthma súlyossága	Stabil vagy tüneteket okoz ICS mellett	Tünetekkel jár ICS mellett	Tünetekkel jár ICS mellett	Stabil ICS + LABA mellett vagy tünetekkel jár ICS + SABA mellett	Stabil ICS + LABA mellett vagy tünetekkel jár ICS + SABA mellett	Stabil ICS + LABA mellett vagy tünetekkel jár ICS + SABA mellett	Stabil ICS + LABA mellett vagy tünetekkel jár ICS + SABA mellett	Tünetekkel jár ICS mellett
Dózisemelés 7–14 napig	Napi 4×2 belégzésre	Közvetlenül napi 2×4 belégzésre	Napi 2×1-ről 2×2 belégzésre, szükség esetén 1 hét után 2×4-re	Közvetlenül napi 2×4 belégzésre	Közvetlenül napi 2×4 belégzésre	Közvetlenül napi 2×4 belégzésre	Közvetlenül napi 2×4 belégzésre	Közvetlenül napi 2×4 belégzésre
Dóziscsökkentés	Közvetlenül napi 2×1 belégzésre	4-ről a megelőző adagra	Naponta 2×4-ről 2, ill. 2-ről 1 belégzésre	Napi 2×1 vagy éjszakai 2 belégzésre	Napi 2×1 belégzésre	Napi 2×1 vagy éjszakai 2 belégzésre	Naponta 2×4-ről 2, ill. 2-ről 1 belégzésre	Napi 2×1 vagy 2×2 belégzésre
Az adagmódosítás feltételei	Éjszakai felébredés, SABA használata	Éjszakai felébredés, SABA használata, PEF	Éjszakai felébredés, SABA használata, PEF	Éjszakai felébredés, SABA használata	Éjszakai felébredés, SABA használata, PEF	Éjszakai felébredés, SABA használata, PEF	Éjszakai felébredés, SABA használata	Éjszakai felébredés, SABA használata
Az alkalmazott belégző adagja (μg)	160/4,5	80/4,5 vagy 160/4,5	160/4,5	80/4,5 vagy 160/4,5	80/4,5 vagy 160/4,5	160/4,5	80/4,5 vagy 160/4,5	160/4,5 vagy 250/50 (salmeterol/fluticason)

EMV: európai multinacionális vizsgálat; ICS: inhalációs kortikoszteroid; LABA: tartós hatású béta₂-agonista; PEF: kilégzési csúcsáramlás; SABA: rövid hatástartamú béta₂-agonista

Az állapothoz igazodó adagolás ágán a betegek a lépcsőn lejjebb léphettek (de nem lejjebb napi 2 belégzésnél: reggel és este 1-1 vagy este 2 belégzés), ha állapotuk kontrollált volt (ennek kritériumai: szükség szerinti hörgőtágító-használat, éjszakai felébredés hiánya és egyes esetekben a kilégzési csúcsáramlás [PEF] alakulása). Állapotuk rosszabbodása esetén 7–14 napig feljebb léphettek a lépcsőn (de nem feljebb napi 8 belégzésnél), majd az állapot javulásakor ismét lejjebb léphettek. A lépcsőn fel- vagy lefelé lépés feltételei az egyes vizsgálatokban – az adott országban uralkodó kezelési szokásoknak megfelelően – különbözők, de minden esetben jól definiáltak voltak. A vizsgálatokban általában a napi kétszeri adagolást használták, kivéve a belgiumi vizsgálatot, ahol rosszabbodás esetén naponta négyyszer alkalmazták a készítményt. Az olaszországi és a svájci vizsgálatban a napi 2×1 belégzés alternatívájaként engedélyezték az éjszakai két belégzést.

A betegek állapotának monitorozása

A betegek betegnaplót vezettek: naponta feljegyezték tüneteiket, a reggeli PEF-értéket, az éjszakai felébredéseket, a vizsgálatban előírt gyógyszerek és a hörgőtágító készítmények használatát, a mellékhatásokat (erre az ellenőrzéskor rá is kérdeztek). Feljegyezték a munkahelyi/iskolai hiányzásokat, az előre nem tervezett orvosi viziteket. Vizsgálatonként eltérő módon a közvetlen és közvetett költségeket is kiszámították.

A vizsgálatok végpontjai

A vizsgálatok elsődleges végpontja a kezelés sikertelensége, illetve az exacerbációk gyakorisága volt (definíció: orális kortikoszteroid használata, kórházi ápolás, sürgősségi ellátás, asthmával kapcsolatos súlyos mellékhatás), ki-

véve a németországi vizsgálatot, ahol a standardizált kérdőívvel meghatározott egészségre vonatkozó életminőség (HRQL), valamint az EMV-t, ahol a jól kontrollált hetek száma (tünetek, hörgőtágító-használat, PEF) volt az elsődleges végpont. A legtöbb vizsgálatban értékelték a kezelés sikerét is (definíció: a National Heart, Lung and Blood Institute szerinti súlyosági skálán az állapot változatlan maradt vagy javult).

A másodlagos végpont a HRQL volt, kivéve a németországi vizsgálatot és az EMV-t, ahol a sikertelen kezelés és/vagy a súlyos exacerbációk voltak a másodlagos végpontok. Értékelték továbbá a felhasznált gyógyszer mennyiségét.

Eredmények

Exacerbációk. Az állapothoz igazodó budesonid/formoterol kezelés a legalább 5 hónapig tartó vizsgálatokban a fix dózisú kezeléshez viszonyítva kedvezően befolyásolta az exacerbációk alakulását. A kanadai vizsgálatban 4,0%, illetve 8,9% ($p=0,002$), a svédországi-ban 6,2%, illetve 9,5% ($p=0,049$) volt az exacerbációk gyakorisága. Az exacerbáció kockázata a kanadai vizsgálatban 57%-kal, a svédországi-ban 35%-kal csökkent, annak ellenére, hogy az állapothoz igazodó kezelés során 36–40%-kal kevesebb vizsgálati gyógyszert használtak a betegek. Az EMV-ben az állapothoz igazodó budesonid/formoterol kezelés a fix dózisú budesonid/formoterol kezeléshez viszonyítva 32%-kal ($p=0,08$), a fix dózisú fluticason/salmeterol kezeléshez viszonyítva 40%-kal ($p=0,018$) csökkentette azoknak a betegeknek az arányát, akik exacerbációt véstettek át. A rövidebb időtartamú vizsgálatokban az egyébként is ritkán fellépő exacerbációk vonatkozásában nem volt szignifikáns különbség a kétféle kezelési mód között. A svájci vizsgálatban mindkét csoportban gyakori volt

az exacerbáció (az állapothoz igazodó adagolás mellett 17%, fix dózis mellett 24%), de az előbbi esetben az ismételt előforduló exacerbációk gyakorisága egyharmadára csökkent.

Az asthma súlyossága. A súlyosság a különböző vizsgálatokban 41,0–63,5%-kal mérséklődött mindkét adagolási csoportban, és az esetek legalább 81%-ában javulást észleltek. Az EMV-ben a jól kontrollált hetek szignifikánsan gyakoribbak voltak az állapothoz igazodó dózisú budesonid/formoterol kezelés mellett, mint a fix dózissal kezelt betegek csoportjában, de a fix dózisú fluticason/salmeterol kezelésben részesülő csoporttal összehasonlítva a különbség nem volt szignifikáns.

Egyéb paraméterek. Az állapothoz igazodó adagolású budesonid/formoterol a svájci vizsgálatban és az EMV-ben szignifikánsan csökkentette az éjszakai felébredések gyakoriságát ($p<0,05$), a többiben ebből a szempontból nem volt különbség a kétféle adagolási mód között, kivéve a svédországi vizsgálatot. Azokban a vizsgálatokban, ahol a nappali tünetek alakulását is értékelték, mind a két adagolási mód kedvező hatású volt, nem volt közöttük szignifikáns különbség. A hörgőtágító készítmény használatát az állapothoz igazodó kezelés szignifikánsan csökkentette a svédországi és a brit vizsgálatban, valamint az EMV-ben ($p<0,05$).

Gyógyszerszükséglet. Az állapothoz igazodó adagolással kezelt csoportban mind a nyolc vizsgálatban 13–40%-kal kevesebb vizsgálati gyógyszert használtak el a betegek, mint a fix dózissal kezelt csoportban.

Biztonságosság

Mind a két kezelési módot jól tolerálták a betegek. A leggyakoribb mellékhatás a bronchitis, a légúti infekció és az asthma exacerbációja volt, ezek hasonló gyakorisággal fordultak elő mindkét csoportban. Súlyos mellékhatás az

állapothoz igazodó, illetve a fix dóziszú kezelés mellett $\leq 4\%$ / $\leq 5\%$, a vizsgálatból való kimaradás mellékhatás miatt $\leq 3\%$ / $\leq 5\%$ gyakorisággal fordult elő. Egyetlen haláleset történt, ez a vizsgáló megítélése szerint nem volt kapcsolatban az asthmával. Az EMV-ben nem volt különbség a mellékhatások gyakoriságában a két budesonid/formoterol csoport között, a fluticason/salmeterol csoportban gyakoribb volt a dysphonia és a candidiasis.

Következtetések

Egy több mint 10 000 asthmás beteg részvételével végzett multinacionális kooperatív vizsgálatban a kombinált készítményben, egy belégzőben alkalmazott budesonid/formoterol (Symbicort Turbuhaler) állapothoz igazodó adagolásával gyakrabban lehetett megvalósítani az optimális asthma-kontrollt, mint a fix dóziszú alkalmazással. A különbség azokban a vizsgálatokban volt szignifikáns, amelyekben a követés, megfigyelés legalább

4 hónapig tartott. Az állapothoz igazodó adagoláskor a jobb asthma-kontrollt kevesebb gyógyszer alkalmazásával érték el. Az állapothoz igazodó adagolással elérhető jobb asthma-kontroll feltétele a személyre szóló kezelési terv elkészítése, ennek a beteg részére történő átadása és az önmegfigyelésnek, valamint a teendőknek a beteggel való megbeszélése. A budesonid/formoterol állapothoz igazodó adagolása ugyanolyan biztonságos volt, mint a fix dóziszú adagolás.

Az ismertetés a következő közlemények alapján készült:

- Fabbri LM, Boulet LP, Kardos P, Vogelmeier C. The asthma management gap – why current treatment strategies can fail to provide optimal asthma control. *Int J Clin Pract* 2004;58 (Suppl. 141):1–8
- Canonica GW, Vignola AM. Adjustable maintenance dosing: suitability of budesonide/formoterol in a single inhaler and overview of a clinical study programme. *Int J Clin Pract* 2004;58 (Suppl. 141):9–17
- Fitzgerald JM, Olsson P, Michlis A. Adjustable maintenance dosing with budesonide/formoterol in a single inhaler – efficacy and safety. *Int J Clin Pract* 2004;58 (Suppl. 141):18–25

Irodalom:

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention: WHO/NHLBI Workshop report. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, 2002 (updated 2003)
2. Herjavec I, ed. Az asthma bronchiale diagnosztikája és terápiája. A Tüdőgyógyászati Szakmai Kollégium ajánlása, 2001. *Medicina Thoracalis* 2001;54:83–93
3. Stahl E. Respiratory patients opinion survey (RESPONSE) market research from asthma subjects in Europe. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:A105
4. Chapman KR, Ernst P, Grenville A, et al. Control of asthma in Canada: failure to achieve guideline targets. *Can Respir J* 2001;8 (Suppl A): 35–40
5. Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, et al. Clinical management of asthma in 1999: the asthma insights and reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J* 2000;16:802–807
6. Adams N, Bestall J, Jones PW. Budesonid in chronic asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;4:CD003274
7. Foresi A, Morelli MC, Catena E, on behalf of the Italian Study Group. Low-dose budesonide with the addition of an increased dose during exacerbations is effective in long-term asthma control. *Chest* 2000;117:440–446