

# Tiotropium în astmul bronșic – o nouă oportunitate?

Florin Mihălțan,  
Ruxandra Ulmeanu

Institutul de Pneumologie  
„Marius Nasta” București

Correspondență:  
Prof. Dr. Florin Mihălțan  
Institutul Național de Pneumologie  
„Marius Nasta” București  
Sos. Viilor 90, Sector 5  
e-mail: mihaltan@starnets.ro

## Abstract

### *Tiotropium in asthma - a new opportunity?*

*Tiotropium, after years of study, began to find place among asthma medications. The authors analyze all the benefits and limitations of existing studies and try to position the 2014 indications of tiotropium in two types of conditions: asthma-COPD overlap syndrome and moderate and severe asthma.*

**Keywords:** asthma, overlap, tiotropium

## Rezumat

*Tiotropiumul, după ani de studii, a început să-și facă loc în rândul medicațiilor antiastmatice. Autorii analizează toate studiile existente cu beneficii și limite și încearcă să poziționeze la nivelul anului 2014 indicațiile tiotropiumului în două tipuri de afecțiuni: overlap sindromul astm - BPOC și astmul în formă moderată și severă.*

**Cuvinte-cheie:** astm bronșic, overlap, tiotropium

Noul ghid GINA, tocmai apărut, menționează pentru prima dată, printre alte noutăți, într-un paragraf nou legat de terapiile „add on”, fără fenotipare ca medicație „controller” pentru astmul bronșic sever, două lucruri care nu pot să nu treacă neobservate: adăugarea de medicații ca teofiline sau antileucotriene apar în puținele studii aflate la dispoziție cu beneficii limitate<sup>1</sup>, iar în schimb *tiotropium* la bolnavii necontrolați simptomatici, cu limitări importante de flux, în ciuda dozelor moderate sau mari de corticoizi inhalatori asociați la beta-2 adrenergice de lungă durată, arată o ameliorare a funcției pulmonare și o scădere a medicației reliever<sup>2</sup>.

## Tiotropium în overlap-ul astm bronșic - BPOC

Dacă ne gândim că în acest ghid GINA revizuit se alocă un capitol extrem de important cazurilor de overlap, ne-am putea gândi că tiotropium este una din indicații în aceste forme de boală, cu atât mai mult cu cât Miravitles sublinează, alături de alți autori, într-un articol din 2013, că există un număr semnificativ de pacienți cu concomitențe de BPOC și astm<sup>3,4,5</sup> (între 15 și 20%) care îndeplinesc criteriile ce definesc un nou fenotip de BPOC: cu simptomatologie accentuată, exacerbări mai frecvente, cauze inflamatorii diferite, răspuns crescut la corticoizi inhalatori și orali, activitate fizică redusă, o calitate a vieții alterată și o durată de supraviețuire redusă<sup>6,7,8</sup>. Pentru fiecare fenotip ar trebui, după părerea autorului, să existe un management ghidat fenotipic al BPOC.

Deși există studii care arată că anticolinergicele adăugate la beta-2 agoniști aduc o ameliorare la astmatici<sup>9</sup> și că ipratropiumul singur poate fi utilizat pentru înlăturarea simptomelor la bolnavul cu astm<sup>10</sup>, pacienții cu overlap au fost excluși mult timp din studiile clinice de BPOC pe termen lung unde se utiliza tiotropiumul<sup>11</sup>. Au fost însă studii începând din 2008<sup>11</sup> care au încercat să evalueze eficacitatea și siguranța în utilizare a 18 mcg administrat o dată pe zi, via HandiHaler, într-un subgrup de 472 de pacienți având concomitent diagnos-

ticul de astm și de BPOC. În 12 săptămâni de utilizare în acest trial dublu-orb randomizat cu măsurători spirometrice seriate la 6 ore în zilele 1, 29 și 85 s-a remarcat<sup>11</sup> o ameliorare sub tiotropium versus lotul cu placebo pe VEMS în pre-doză și pe FVC (capacitatea vitală forțată) cu reducerea cu 0,05±0,12 pufuri/ zi a medicației de salvare în grupul placebo și 0,50±0,12 pufuri/ zi în cel cu tiotropium la 12 săptămâni (p<0,05).

## De ce tiotropium în astmul bronșic?

Mulți dintre pacienții astmatici au un control inadecvat al bolii și nu ating acel deziderat de astm total controlat cu doze mici sau moderate de corticoizi topici<sup>12</sup>. Sigur că o opțiune ar putea fi adăugarea de antileucotriene, beta-2 adrenergic de lungă durată, sau creșterea dozelor de corticoid inhalator. După ce FDA a pus în discuție siguranța beta-2 adrenergicelor de lungă durată în astm<sup>13</sup>, în dorința de a găsi strategii de minimizare a efectelor acestora în această boală și datorită heterogenității pacienților cu astm, s-au căutat și alte alternative de agenți pentru controlul bolii. La momentul acela, deși se lua în calcul grupa de anticolinergice, un raport Cochrane arăta că nu se justifică introducerea de rutină a acestei grupe de agenți medicamentoși în terapia antiastmatică (totul fiind bazat pe utilizarea ipratropiumului), iar despre tiotropium se spunea că nu sunt date<sup>14</sup>. Astfel, tiotropiumul, care era aprobat din 2004 pentru BPOC, nu era cu același regim pentru astmul bronșic<sup>15</sup>.

În acest peisaj pesimist, St. Peters și colab.<sup>12</sup> au încercat, într-un studiu dublu-orb, încrucișat, care verifica tiotropium bromid ca o alternativă la creșterea de doze de corticoizi inhalatori (practic, dublarea acestora) la acei bolnavi inadecvat controlați cu doze mici de corticoizi topici (80 mcg X 2 de beclometazonă dipropionat; adică un „step up”, conform strategiei din GINA) să verifice două ipoteze: dacă adăugarea acestui anticolinergic de lungă durată este o alternativă superioară dublării dozei de corticoizi și dacă adăugarea acestui tiotropium

nu este inferioară adăugării de beta-2 adrenergic de lungă durată (în acest caz, salmeterol). Evaluările s-au făcut pe PEF matinal și vespéral și alte investigații la 210 pacienți inadecvat controlați cu dozele mici de corticoizi topici. Diferențele au apărut în favoarea tiotropiumului versus dublarea dozelor de corticoizi pe PEF matinal (25,8 litri per minut în plus) și 35,3 litri per minut pe PEF-ul vespéral. Proporția de zile de astm controlat a crescut, la fel și VEMS-ul pre-bronhodilatator (cu o diferență de 0,10 litri) și scorul simptomatic cu o diferență de -0,11 puncte. Adăugarea tiotropiumului nu a fost inferioară adăugării salmeterolului pe toți parametrii studiați și a existat o creștere a VEMS-ului pre-bronhodilatator mai mare decât în cazul salmeterolului, cu o diferență de 0,11 litri ( $P = 0,003$ ). Concluzia după acest studiu a fost că atunci când se adaugă tiotropium la corticoid se ameliorează simptomele și funcția pacienților astmatici inadecvat controlați, iar efectele sale sunt echivalente cu cele prin adăugarea de salmeterol. Autorii acestui prim studiu atrăgeau atenția asupra limitelor și deschiderii pe care le realizează această cercetare, recomandând studii mai ample și importante statistic pentru evaluarea simptomelor și siguranței produsului, pentru a verifica eficacitatea tiotropiumului, și cohorte mai mari de pacienți de studiat pe perioade mai lungi.

Bateman și colab. au făcut un studiu asemănător și au raportat că tiotropium a fost mai eficace decât placebo și nu a fost inferior salmeterolului în menținerea ameliorării funcției pulmonare la pacienții cu astm bronșic moderat persistent, genotipul B16-Arg/Arg, care primesc regulat corticoizi inhalatori<sup>16</sup>.

Pasul următor în completarea profilului a fost evaluarea tiotropiumului în studii randomizate controlate din astmul necontrolat sever. Aici se încadrează studiul lui H.A.M. Kerstjens și colab.<sup>17</sup>, care au evaluat eficacitatea și siguranța adăugării tiotropiumului la pacienții astmatici severi ale căror simptome sunt inadecvat controlate cu doze crescute de corticoizi plus beta-2 adrenergice de lungă durată (GINA treapta 4-5). Au comparat două tipuri de doze, de 5 și 10 mg zilnic administrate pe Respimat, cu placebo și ca „add on” terapie la cei cu forme necontrolate severe de astm (scorul Asthma Control Questionnaire  $> 1,5$ ; VEMS-ul post-bronhodilatator  $< 80\%$  din valoarea prezisă), în ciuda unui tratament de menținere cu cel puțin o doză mare de corticoizi plus un beta-2 agonist de lungă durată. Studiul a fost dublu-orb, încrucișat, pe o perioadă de 8 săptămâni, cu măsurarea VEMS-ului la sfârșitul fiecărei perioade de tratament pe 107 bolnavi. Au remarcat o diferență semnificativ mai mare pentru 5 mg (de 139 ml) și pentru 10 mg (de 139 ml) de tiotropium versus placebo (cu semnificație statistică  $p < 0,001$ ).

Nu au fost diferențe semnificative între cele două doze active. La sfârșitul perioadei de supraveghere, creșterile au fost de 86 ml pentru doza de 5 mg și de 113 ml pentru doza de 10 mg, iar măsurătorile de „peak expiratory flow” au fost mai mari cu ambele doze de tiotropium. Nu au fost diferențe semnificative legate de

statusul de sănătate sau simptome. La capitolul reacții adverse, singurele efecte suplimentare au fost cele legate de uscăciunea gurii, care au fost mai frecvente la 10 mg.

Adăugarea de tiotropium în monoadministrare zilnică la o doză crescută de corticoizi ( $> 800$  mcg de budesonid) plus beta-2 adrenergic de lungă durată a ameliorat semnificativ funcția pulmonară pe 24 de ore la cei cu forme severe de astm inadecvat controlate. În modelele animale de astm alergic s-a arătat că tiotropiumul are efecte antiinflamatoare<sup>17</sup>, iar în cel al lui Peters și colab.<sup>18</sup> nu s-au găsit modificări în nivelurile de eozinofilie din spută și de oxid nitric exhalat, dar s-a reproșat acestui ultim studiu că a fost realizat la subiecți cu astm bronșic moderat-sever, majoritatea fără inflamație în parametrii de bază, de plecare. Cercetarea lui Peters și colab.<sup>18</sup> a reconfirmat că adăugarea tiotropiumului la corticoidul topic ameliorează simptomele și funcția pulmonară la pacienții cu astm bronșic inadecvat controlat, iar efectele sunt echivalente cu cele realizate de adăugarea salmeterolului.

În studiul lui Kerstjens și colab. pe aceste forme de astm bronșic sever necontrolat, deși focalizarea a fost doar pe funcția pulmonară, nu s-au evaluat efectele pe parametrii inflamatori și rata exacerbarilor. Aceste rezultate din studiul lui Kerstjens, alături de cele ale lui Peters<sup>18</sup> și Bateman<sup>16</sup> au sugerat necesitatea de a continua pe linia explorării potențialului tiotropiumului la astmatic nu numai pe timpul dintre exacerbari, dar și pe ameliorarea parametrilor inflamatori ca eozinofilia. Avantajul studiului lui Kerstjens au fost că a demonstrat contribuția Respi-matului ca terapie „add on” la astmaticii sever persistenți cu doze mari de corticoizi și beta-2 adrenergic, care rămân încă simptomatici și obstructivi, în ciuda terapiei maxime.

Nu s-au lăsat așteptate nici studiile care s-au ocupat de efectele pe exacerbari și obstrucții persistente. În două studii randomizate, cu 912 pacienți cu astm care au primit corticoid inhalator și beta-2 adrenergic de lungă durată, adăugarea de tiotropium la doza de 5  $\mu$ g administrat pe Respimat sau placebo, s-a urmărit efectul pe funcția pulmonară și exacerbare după 48 de săptămâni<sup>19</sup>, toți pacienții având un VEMS de 80% sau mai mic și un istoric de cel puțin o exacerbare pe an. La 24 de săptămâni, schimbările de VEMS față de nivelul de bază au fost mai mari cu tiotropium versus placebo (86 $\pm$ 34 ml în primul studiu;  $P = 0,01$  și 154 $\pm$ 32 ml în al doilea trial,  $P < 0,001$ ). Ameliorarea în pre-doză a FEV1 cu tiotropium în studiile 1 și 2 cu diferențe de 88 $\pm$ 31 ml ( $P = 0,01$ ) și 111 $\pm$ 30 ml ( $P < 0,001$ ) a fost evidentă, alături de o creștere a timpului până la prima exacerbare (282 de zile vs. 226 de zile), cu o reducere a riscului de exacerbari severe de 21% ( $P = 0,03$ ). Deși este susținută o bronhodilație modestă, se semnalează un element important, și anume creșterea semnificativă a timpului până la prima exacerbare severă.

**Concluzia** care se degajă din toate aceste studii legate de tiotropium în astmul bronșic merg pe două direcții. Una o constituie overlap-ul astm bronșic și BPOC, unde tripla terapie poate fi o variantă de tratament, și astmul

bronșic formele severe, unde adăugarea la corticoid inhalator plus beta-2 adrenergic, chiar dacă bronhodilatația este modestă, aduce beneficii pe reducerea exacerbărilor. Este o reconfirmare și pentru siguranța Respimat, iar pentru anumite forme de astm, o competiție deschisă se lansează între dublarea dozei de corticoid inhalator și

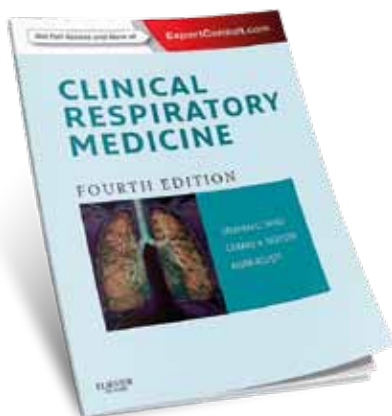
adăugarea de tiotropium. Rămâne ca la momentul 2014, când tiotropiumul a intrat în zona medicației antiastmatice, în panoplia de studii cu acest medicament, să se adauge și alte dovezi și, de ce nu, să se definească în mod corect un fenotip adecvat pentru tiotropium în oferta actuală destul de variată de antiastmatice. ■

## Bibliografie

- GINA Revised 2014.
- Kerstjen H.A.M., Engel M., Dahl R., Paggiaro P., Beck E., Vandewalker M., Sigmund R., Seibold W., Moroni-Zentgraf P., Bateman E.D. Tiotropium in Asthma Poorly Controlled with Standard Combination Therapy. *N Engl J Med* 2012; 367:1198-1207.
- Miravittles M, Soriano JB, Ancochea J, Munoz L, Duran-Tauleria E, Sanchez G, Sobradillo V, Garcia-Rio F. Characterisation of the overlap COPD asthma phenotype. Focus on physical activity and health status. *Respir Med*. 2013 Jul;107(7):1053-60.
- Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax* 2009; 64:728-35.
- Hardin M, Silverman EK, Barr RG, Hansel NH, Schroeder Make BJ et al for the COPD Gene Investigators. The clinical features of overlap between COPD and asthma. *Respir Res* 2011; 12:127
- Miravittles M, Andreu I, Romero Y, Sitjar S, Alte´s A, Anton E. Difficulties in differential diagnosis of COPD and asthma in primary care. *Br J Gen Pract*. Feb 2012;62 (595):e68-e75.
- Papi A, Romagnoli M, Baraldo S, Braccioni F, Guzzinati I, Saetta M, et al. Partial reversibility of airflow limitation and increased exhaled NO and sputum eosinophilia in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1773-7.
- Di´az-Guzman E, Khosravi M, Mannino DM. Asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and mortality in the U.S. population. *COPD* 2011 Dec;8(6):400-7.
- 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;114:365-72.
- Israel E, Chinchilli VM, Ford JG, et al. Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomised, placebo-controlled cross-over trial. *Lancet* 2004;364: 1505-12.
- Magnussen H., Bugnas B., van Noord J, Schmidt P., Gerken F., Kesten S. Improvements with tiotropium in COPD patients with concomitant asthma. *Respir Med*. 2008 Jan;102(1):50-6.
- Peters S.P, Kunselman S.J, Icitovic N et al. for the National Heart, Lung, and Blood Institute Asthma Clinical Research Network. Tiotropium Bromide Step-Up Therapy for Adults with Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med* 2010;363:1715-26.
- Long-acting beta agonist (LABA) information. Rockville, MD: Food and Drug Administration. (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm199565.htm>).
- Westby M, Benson M, Gibson P. Anticholinergic agents for chronic asthma in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;3:CD003269.
- Barnes PJ. The pharmacological properties of tiotropium. *Chest* 2000; 117:Suppl:63S-66S.
- Bateman ED, Kornmann O, Schmidt P, Pivovarova A, Engel M, Fabbri LM. Tiotropium is non-inferior to salmeterol in maintaining improved lung function in B16-Arg/Arg patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:315-22.
- Bos ST, Gosens R, Zuidhof AB, Schaafsma D, Halayko AJ, Meurs H, et al. Inhibition of allergen-induced airway remodelling by tiotropium and budesonide: a comparison. *Eur Respir J* 2007;30:653-61.
- Kerstjens H.A.M., Disse B., Schröder-Babo W., Bantje T.A, Sigmund G.M.R, Michael Engel and van Noord J.A. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: A randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:308-14.
- Kerstjens H.A.M., Engel M., Dahl R., Paggiaro P., Beck E., Vandewalker M., Sigmund R., Seibold W., Moroni-Zentgraf P., and Bateman E.D. Tiotropium in Asthma Poorly Controlled with Standard Combination Therapy. *N Engl J Med* 2012;367:1198-207.

## Premii pentru tinerii autori

Începând cu acest număr al revistei, *Pneumologia* premiază pe primii autori sub 35 de ani ai articolelor publicate la rubricile: **LUCRĂRI ORIGINALE, CAZURI CLINICE** sau **REFERATE GENERALE**.



Premiul constă într-un exemplar al cărții *Clinical Respiratory Medicine*, a 4-a ediție, editată de Stephen Spiro în colaborare cu Gerard A. Silvestri și Alvar Agustí. Puteți citi recenzia cărții în acest număr al revistei.

Premiul va fi acordat primilor 8 autori consecutivi care îndeplinesc aceste cerințe. Pentru acest număr, au fost premiați Ana Nebunoiu (București) și Ștefan Frenț (Timișoara).

Așteptăm cu nerăbdare să-i cunoaștem și pe următorii premiați, deci, tineri autori, scrieți!

*Redacția Pneumologia*