

DERLEME

KOAH Alevlenmelerinin Önlenmesinde Farmakolojik Ajanlar

Funda COŞKUN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) alevlenmelerle giden kronik bir hastalıktır. KOAH alevlenmesi hastada solunum yolu semptomlarını günlük normal değişkenliklerin ötesinde ve ilaç tedavisinde değişiklik gerektirecek ölçüde kötüleştiren akut olay şeklinde tanımlanmaktadır. Bu makaledeki amaç KOAH Alevlenmelerini önleyecek farmakolojik tedavilerin gözden geçirilmesidir.

Anahtar Kelimeler: KOAH. Tedavi. Alevlenme.

Pharmacological Treatments Preventing COPD Exacerbation

ABSTRACT

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a chronic disease that goes into exacerbations. COPD exacerbation is defined as an acute event that worsens respiratory symptoms in the patient beyond normal daily fluctuations and to the extent that drug therapy requires changes. The aim of this article is to look into pharmacological treatments to prevent COPD exacerbations.

Key Words: COPD. Treatment. Exacerbation.

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) alevlenmelerle giden kronik bir hastalıktır. KOAH alevlenmesi hastada solunum yolu semptomlarını günlük normal değişkenliklerin ötesinde ve ilaç tedavisinde değişiklik gerektirecek ölçüde kötüleştiren akut olay şeklinde tanımlanmaktadır¹⁻³. Alevlenmeler akciğer fonksiyonundaki bozulmayı hızlandırmaktadır. Hava-yolu kısıtlanmasının ağırlığı alevlenmelerin sıklığını artırmaktadır. Alevlenmeler sıklıkla havayolu kısıtlanmasının derecesi de ağırlaşmaktadır. Bu kısır döngü hayat kalitesini olumsuz etkilemektedir. Alevlenmeler sağlık durumundaki bozulmayı kötüleştirdiği ve ölüm riskini artırdığı için, alevlenme riski değerlendirmesi genelde kötü sonlanım riski değerlendirmesi olarak da yorumlanabilir. Alevlenme sırasında fiziksel aktivitenin kısıtlanması ve anksiyete ve depresyonun gelişmesi nedeniyle yaşam kalitesin-

deki bozulma daha da belirgin olmaktadır. Her alevlenme iş gücü kaybına ve KOAH'a bağlı hastalık maliyetinin artmasına yol açar.

Medikal hikayede; hava yolu kısıtlanmasının şiddeti, yeni semptomlar veya kötüleşmenin süresi, önceki alevlenmelerin sayısı, komorbiditeler, mevcut tedaviler ve daha önce mekanik ventilasyon uygulanmış olmasının varlığı alevlenmeler için risk faktörleri olarak sayılmaktadır. Alevlenme şiddeti ise solunum kaslarının kullanılmasına, paradoksal göğüs duvarı hareketinin varlığına, yeni başlayan veya kötüleşen santral siyanoza, periferik ödeme, hemodinamik instabiliteye ve bozulmuş mental duruma göre değerlendirilmektedir.

KOAH'da morbidite ve mortalite artışına neden olan alevlenmelerin önlenmesi için farmakolojik ve non-farmakolojik tedavi yöntemleri mevcuttur. Farmakolojik tedavi yöntemleri bu yazı içerisinde bahsedilecektir.

Geliş Tarihi: 27 Aralık 2017
Kabul Tarihi: 14 Şubat 2017

Dr. Funda COŞKUN
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,
Bursa.
Tel: 0224 295 09 22
E-posta: fundacoskun@gmail.com

Uzun Etkili Bronkodilatörler

KOAH'da uzun etkili bronkodilatörler ana tedavi stratejisi içerisinde geniş bir alanı tutmaktadırlar. Uzun etkili β -2 agonistler (LABA) ve uzun etkili anti muskarinik ilaçlar (LAMA) kılavuzlarda yer alan ve stabil KOAH tedavisinde kullandığımız ilaçlardır. Tek

başına kullanımlarının ya da birlikte kullanımlarının alevlenmelerin önüne geçtiği çalışmalarla gösterilmiştir.

UPLIFT çalışmasında bir LAMA olan tiotropiumun 4 yıllık takipte olağan tedavi koluna göre alevlenme oranını %14 oranında azalttığı gösterilmiştir⁴. GLOW 1 ve GLOW 2 çalışmaları diğer bir uzun etkili olan LAMA grubundan glikopronyum'un etkilerini araştırmak üzere yapılmıştır. Sonuçları değerlendirildiğinde orta ve ağır alevlenmelerinin oranında %34'lük bir azalma görülmektedir^{5,6}.

GOLD 2017 yapılmış olan 2 çalışmayı değerlendirerek LAMA'nın alevlenme riskini LABA'ya göre daha fazla azaltması nedeniyle Grup C'de ilk basamak tedaviye LAMA ile başlanmasını önermiştir⁷. Bu çalışmalardan ilki POET çalışmasıdır. Çalışmaya dahil edilen hasta gruplarında tiotropium salmeterole oranla %17 oranında daha fazla alevlenme oranında azalmaya sebep olmuştur⁸. Tiotropium ve indakaterol'ün karşılaştırıldığı INVIGORATE çalışmasında da alevlenme riskini LAMA kullanımının daha fazla azalttığı saptanmıştır⁹.

GOLD 2017 tedavi stratejisinde tek başına LAMA kullanan Grup C hastasında semptomların önlenemediği ve alevlenme geçirildiği taktirde LABA ile kombinasyonu önerilmektedir. LAMA ve LABA kombinasyonunun da alevlenme oranlarını düşürdüğü çalışmalarla gösterilmiştir. Acelinidum/formoterol kombinasyonunun değerlendirildiği bir çalışmada plaseboya kıyasla orta ve ağır alevlenme oranında %29'luk bir azalma saptanmıştır¹⁰.

SPARK çalışmasında GOLD evre 3-4 KOAH ve bir önceki yıl en az bir alevlenme geçirmiş 2224 hasta değerlendirilmiş, indakaterol/glikopronyum kombinasyonunun glikopronyum monoterapisine kıyasla orta ve ağır alevlenme oranlarını %12 ve bütün alevlenmeleri %15 oranında azalttığı saptanmıştır. Aynı şekilde bu kombinasyon tedavisinin tiotropium monoterapisine kıyasla orta ağır alevlenme riskini %10 ve bütün alevlenmelerin riskini %14 azalttığı gösterilmiştir¹¹.

LANTERN çalışmasında indakaterol/glikopronyum ile salmeterol/flutikazon propionat karşılaştırılmış, LAMA/LABA kombinasyonunun diğer tedavi koluna göre alevlenme oranını %31 azalttığı gösterilmiştir¹².

Sonuç olarak LABA ve LAMA tedavileri hem tek başlarına hem de kombinasyon olarak kullanıldıklarında KOAH hastalarında alevlenme oranlarını azaltmaktadır. Hasta özelliklerine göre tedavilerin seçilmesi ve yönlendirilmesi gerekmektedir. GOLD 2017 kılavuzuna uygun hareket ederek hastaların morbidite ve mortalitelerini azaltmaya yönelik tedavi stratejileri benimsenmelidir.

İnhaler Kortikosteroid ve Uzun Etkili Bronkodilatörler

KOAH'nın stabil tedavisinde uzun süredir yer alan inhaler ilaçların alevlenmeyi önleyici etkisi üzerine çalışmalar yapılmıştır. TORCH çalışmasında kombinasyon tedavisinin flutikazon ve salmeterolün tek başına verilmesine oranla alevlenme riskini azalttığı gösterilmiştir¹³. TORCH'da, tek başına flutikazon veya kombinasyon tedavisi salmeterol ve flutikazon alan gruplarda orta ve ağır KOAH alevlenmelerinde bir azalma olmuştur. Orta-ağır alevlenme plasebo grubunda yılda 1.13 iken, salmeterol grubunda 0.97, flutikazon grubunda 0.93 ve kombinasyon tedavisi alan grupta 0.85 olarak belirlenmiştir¹³.

Onyedi randomize kontrollü çalışmanın değerlendirildiği meta-analizde 11871 olgu değerlendirilmiştir. Salmeterol, formoterol ve indakaterol anlamlı düzeyde KOAH alevlenmelerinin sayısını plaseboya kıyaslandığında azalttığı gösterilmiştir¹⁴. ISOLDE çalışması flutikazon propionate kullanan hasta grubunda plaseboya oranla %25 alevlenme sayısında azalmayı saptamıştır¹⁵.

SUMMIT çalışmasında 16590 hasta randomize edilmiş, placebo alan gruba flutikazon furoat, vilanterol ve kombinasyon tedavisi karşılaştırılmıştır. Bütün tedavi kollarında orta ve şiddetli alevlenmelerin sayısı azalmıştır¹⁶.

FLAME çalışması 52 hafta süresince randomize çift kör çift maskeli bir çalışma şeklinde planlanmış olup indakaterol-glikopronyum ile flutikazon-salmeterol kullanan hasta gruplarındaki alevlenme sayıları karşılaştırıldığında indakaterol-glikopronyum tedavisinde %11 daha az oranda alevlenme yaşandığı saptanmıştır¹⁷. Bu çalışmanın sonucu olarak; indakaterol-glikopronyum tedavisinin, son bir yıl içinde alevlenme hikayesi bulunan hastalarda alevlenmeleri önlemede salmeterol-flutikazon tedavisine göre daha üstün olduğu belirlenmiştir.

INSPIRE çalışmasında, alevlenme hikayesi olan KOAH hastalarında flutikazon ve salmeterol kombinasyonu ile uzun etkili antikolinergik (LAMA) tiotropium karşılaştırılmıştır. Toplam 1323 hastanın 2 yıl boyunca takip edildiği çift kör çift maskeli çalışmanın sonucuna göre ise alevlenme sayısı olarak her iki tedavi eşit etkinlikte bulunmuştur¹⁸.

İnhale uzun etkili bronkodilatörlerin yapılan çalışmalarda alevlenme riskini azalttığı saptanmıştır. Aynı şekilde inhale kortikosteroid (İKS) ve uzun etkili beta-2 agonist (LABA) kombinasyonları da alevlenme sıklığını azaltmada etkilidir.

Fosfodiesteraz İnhibitörleri

Teofilin kullanımında olan en eski fosfodiesteraz inhibitörlerinden birisidir. Yıllar içerisinde inhale preparatların ortaya çıkmasıyla yaşlı olan popülasyondaki kullanımı yan etkileri nedeniyle kısıtlanmıştır¹⁹. Alevlenmeleri önleyici etkisi gösterilmiş olmakla birlikte kullanımı sırasında seçici olunmalı ve uygun hastalar belirlenmelidir.

Son yıllarda selektif fosfodiesteraz inhibitörleri geliştirilmiştir. Roflumilast selektif fosfodiesteraz inhibitörüdür. Teofiline göre daha az yan etkisi vardır. Roflumilast kullanımının orta ve ağır atakları azalttığı gösterilmiştir²⁰.

Roflumilast kullanımı ile alevlenmelerde %14.3'e kadar azalma olmaktadır. Azalma kronik bronşiti olanlarda daha belirgindir. Bu nedenle yılda en az iki atak geçiren ve FEV₁ düzeyi %50'nin altında olan kronik bronşitik tipteki KOAH'lı olgularda endikedir. Bir çalışmada roflumilast kullanımı ile alevlenmelerde %17'lik bir azalma olduğu gösterilmiştir²¹. 29 çalışmanın ele alındığı bir meta-analizde alevlenmelerin sayısının azaldığı saptanmıştır²². REACT çalışmasında orta ağır alevlenmeleri roflumilastın placebo oranla %13.2 daha fazla azalttığı gösterilmiştir²³. Fosfodiesterazlar içerisinde güvenlik profili açısından roflumilast en güvenilir moleküllerden birisidir²⁴. En sık yan etkileri gastrointestinal sistemde görülen bulantı, kilo kaybı ve diyaredir²⁵.

Sonuç olarak roflumilast iyi tolere edilen, kronik bronşitik fenotipine sahip olan hastalarda placebo oranla orta ve ağır alevlenmeleri %13-17 oranında azaltan fosfodiesteraz-4 inhibitörüdür²⁶.

Makrolid Antibiyotikler

KOAH alevlenmelerinin en önemli nedenlerinden birisi bakteriyel enfeksiyonlardır. Bu nedenle uzun süreli antibiyotik kullanımının alevlenmeleri önleyebileceği konusunda tartışmalar vardır. Altı randomize çalışmanın değerlendirildiği meta-analizde profilaktik antibiyotik kullanımının alevlenmeleri %37 oranında azalttığı sonucuna varılmıştır²⁷. Diğer bir sistematik derlemede 3000 hastadan fazla olgunun değerlendirilmiş; sürekli antibiyotik kullanımının alevlenme oranını azalttığı gösterilmiştir²⁸. Uzun süreli antibiyotik kullanımındaki sorun bakteriyel dirençtir. Bu yaklaşımın uygulandığı KOAH olgularında makrolid dirençli patojenlerin etken olarak karşılabileceği unutulmamalıdır²⁹. Bu yaklaşım optimal tedaviye rağmen alevlenme geçiren ve enfeksiyonun eşlik ettiği hasta grubunda yakın takip edilmek koşulu ile uygulanabilir³⁰. Hafif KOAH'lı olan, yaşlı ve sigarayı bırakmış olguların post-hoc analizinde sürekli azitromisin kullanımının iyi bir tedavi yanıtı olduğu bir çalışmada

gösterilmiştir³¹. Kanıtlara bakıldığında klinik çalışmalar göstermektedir ki maksimal bronkodilatör tedaviye rağmen sık bakteriyel alevlenmeler geçiren KOAH'lı hastalarda placeboya oranla uzun süreli azitromisin tedavisi alevlenmelerde %27-42 oranında azalmaya neden olmaktadır²⁶⁻³².

Mukolitikler

N-asetil sistein veya karbosistein sık alevlenen kronik bronşitik fenotipinde mukusun daha kolay ekspektasyonu için sıklıkla kullanılmaktadır. Otuz çalışmanın değerlendirildiği sistematik derlemede mukolitik tedavi alevlenmesiz hastalık süresini artırmaktadır³³. PANTHEON çalışmasında günde iki kere uygulanan n-asetilsisteinin placebo ile karşılaştırıldığında alevlenme riskini azalttığı gösterilmiştir³⁴.

Erdosteine anti-inflamatuar, antioksidan ve bakteriyel adezyonu azaltıcı etkinliği de olan bir mukolitikdir. Placebo ile karşılaştırmalı bir çalışmada hafif ve orta KOAH'lı ve bir önceki yıl medical tedavi gerektiren 2 alevlenme geçirmiş olan hastalarda erdosteine alevlenme oranını %17 azalttığı ve alevlenme süresini %44 kısalttığı gösterilmiştir³⁵.

Sonuç olarak; KOAH'da morbidite ve mortalite artışına neden olan alevlenmelerin önlenmesi için farmakolojik tedavi yöntemleri mevcuttur. Hastaya uygun tedavi yöntemlerinin seçilmesi alevlenmelerin sıklık ve şiddetini azaltacaktır.

Kaynaklar

1. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000;117: 398S-401S.
2. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J Suppl* 2003;41:46s-53s.
3. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007;29:1224-38.
4. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, Decramer M. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359:1543-54.
5. D'Urzo A, Ferguson GT, van Noord JA, Hirata K, Martin C, Horton R, Lu Y, Banerji D, Overend T. Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial. *Respir Res*. 2011;12:156.
6. Kerwin E, Hébert J, Gallagher N, Martin C, Overend T, Alagappan VK, Lu Y, Banerji D. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *Eur Respir J*. 2012;40:1106-14.
7. Global Strategy For The Diagnosis, Management, And Prevention Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2017 Report).
8. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 364(12): 1093-103.
9. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blind-

- ded, parallel-group study. *The Lancet Respiratory Medicine* 2013; 1(7): 524-33
10. Bateman ED, Chapman KR, Singh D, D'Urzo AD, Molins E, Leselbaum A, Gil EG. Acclidinium bromide and formoterol fumarate as a fixed-dose combination in COPD: pooled analysis of symptoms and exacerbations from two six-month, multicentre, randomised studies (ACLIFORM and AUGMENT). *Respir Res.* 2015;16:92.
 11. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandstöm T, Taylor AF, D'Andrea P, Arrasate C, Chen H, Banerji D. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med.* 2013;1:199-209.
 12. Zhong N, Wang C, Zhou X, Zhang N, Humphries M, Wang C, Thach C, Patalano F, Banerji D. LANTERN: a randomized study of QVA149 versus salmeterol/fluticasone combination in patients with COPD. *Int J COPD.* 2015;10:1015-26.
 13. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775-89.
 14. Wang J, Nie B, Xiong W, Xu Y. Effect of long-acting beta-agonists on the frequency of COPD exacerbations: A meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2012; 37: 204-11
 15. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fucicasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: e ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320: 1297-303.
 16. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, Calverley PMA, Celli B, Crim C, Martinez F, Yates J, Newby DE, SUMMIT Investigators. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1817-26
 17. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers T, Thach C, Fogel R, Patalano F, Vogelmeier CF. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016;374:2222-34.
 18. Wedzicha JA, Calverley PMA, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA, INSPIRE trial. The Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations by Salmeterol/Fluticasone Propionate or Tiotropium Bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; Vol 177. pp 19-26.
 19. Zhou Y, Wang X, Zeng X, et al. Positive benefits of theophylline in a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of low-dose, slow-release theophylline in the treatment of COPD for 1 year. *Respirology* 2006; 11: 603-10.
 20. Bateman ED, Rabe KF, Calverley PMA, et al. Roflumilast with long-acting beta(2)-agonists for COPD: Influence of exacerbation history. *European Respiratory Journal* 2011; 38: 553-60.
 21. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet.* 2009;374:685-94.
 22. Chong J, Leung B, Poole P. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;11:CD002309.
 23. Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM, Brose M, Fabbri LM, Rabe KF. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;385:857-66.
 24. Wedzicha JA, Calverley PM, Rabe KF. Roflumilast: a review of its use in the treatment of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:81-90.
 25. Michalski JM, Golden G, Ikari J, Rennard SI. PDE4: a novel target in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;91:134-42.
 26. Miravittles M, D'Urzo A, Singh D, Koblizek V. Pharmacological strategies to reduce exacerbation risk in COPD: a narrative review. *Respiratory Research* 2016; 17:112.
 27. Donath E, Chaudhry A, Hernandez-Aya LF, Lit L. A meta-analysis on the prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of disease exacerbations in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respir Med.* 2013;107:1385-92. 106.
 28. Herath SC, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;11:CD009764. 107. Uzun S, Djamin RS, Kluytmans JA, Mulder PG, van't Veer NE, Ermens AA,
 29. Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper Jr JA, Criner GJ, Curtis JL, Dransfield MT, Han MK, Lazarus SC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2011;365:689-98.
 30. Miravittles M, Anzueto A. Antibiotic prophylaxis in COPD: Why, when, and for whom? *Pulm Pharmacol Ther.* 2015;32:119-23.
 31. Han MK, Tayob N, Murray S, Dransfield MT, Washko G, Scanlon PD, Criner GJ, Casaburi R, Connett J, Lazarus SC, et al. Predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation reduction in response to daily azithromycin therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189:1503-8.
 32. Miravittles M. Long-term antibiotics in COPD: more benefit than harm? *Prim Care Respir J.* 2013;22:261-2.
 33. Poole P, Black PN, Cates CJ. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;8:CD001287.
 34. Zheng JP, Wen FQ, Bai CX, Wan HY, Kang J, Chen P, Yao WZ, Ma LJ, Li X, Raiteri L, et al. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2014;2:187-94.
 35. Dal Negro RI, M.; Calverly, P. Efficacy and safety of erdosteine in COPD: Results of a 12-month prospective, multinational study. Presented at the European Respiratory Society Annual Congress 2015; Amsterdam, The Netherlands, 26-30 September 2015 (Abstract PA1495).