doi • 10.5578/tt.20219709

Tuberk Toraks 2021;69(3):369-379

Geliş Tarihi/Received: 08.04.2021 • Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 12.04.2021

DERLEME
REVIEW

Sabit doz inhale kortikosteroid, uzun etkili beta-2 agonist ve uzun etkili muskarinik reseptör antagonisti (İKS/LABA/LAMA) kombinasyonunun astım tedavisindeki yeri

Esra ÜNSAY METAN(ID)
Sevim BAVBEK(ID)

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,
Alerji ve Klinik İmmünoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
Division of Allergy and Clinical Immunology, Department of Chest Diseases,
Ankara University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

ÖZ

Sabit doz inhale kortikosteroid, uzun etkili beta-2 agonist ve uzun etkili muskarinik reseptör antagonisti (İKS/LABA/LAMA) kombinasyonunun astım tedavisindeki yeri

Astımın etkin tedavisi, hastaların hayat kalitesini artırmak ve ataklar nedeni ile hastane başvurularını azaltmak açısından büyük önem taşımaktadır. Astımlı hastalarda parasempatik aktivite artmıştır. Bu durum hava yolu obstrüksiyonunun reverzibil olma potansiyeline sahip en önemli parçalarından birini oluşturur. İn hale kortikosteroid (İKS), uzun etkili beta-2 agonistler ("Long acting beta-2 agonists, LABA") ve uzun etkili muskarinik antagonistler ("Long acting muscarinic antagonists, LAMA") arasındaki sinerjik etkileşime dair kanıtlar LAMA'nın astım tedavisinde kullanılmasını desteklemektedir. "Global Initiative for Asthma (GINA)" basamak 4'te öncelikli önerilen tedavilerin uygulanması ve risk faktörlerinin kontrol edilmesine rağmen astımı kontrol altında olmayan ve sık atak öyküsü olan hastalarda ek tedavi olarak eklenen tiotropium ile başarılı sonuçlar alınmıştır. Bu durum İKS/LABA/LAMA sabit doz tedavilerinin astımda kullanılması konusunda çalışmaların başlamasına neden olmuştur. Kısa süre önce yayımlanan üç randomize kontrollü çalışmada İKS'lere LABA ve LAMA eklenerek oluşturulan sabit doz kombinasyonların herhangi bir etken maddenin dozunu artırmaya gerek kalmadan astım hastalarında solunum fonksiyonlarında iyileşme ve atak sıklığında azalma sağladığı gösterilmiştir. Bu derlemede astımda LAMA'ların etki mekanizmaları özetlendikten sonra güncel veriler eşliğinde sabit doz İKS/LABA/LAMA'nın günlük pratikte astım tedavisinde potansiyel kullanımı değerlendirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Astım; İn hale kortikosteroid; uzun etkili beta-2 agonist; uzun etkili muskarinik reseptör antagonisti; sabit doz İKS/LABA/LAMA

Makale atfı: Ünsay Metan E, Bavbek S. Sabit doz inhale kortikosteroid, uzun etkili beta-2 agonist ve uzun etkili muskarinik reseptör antagonisti (İKS/LABA/LAMA) kombinasyonunun astım tedavisindeki yeri. Tuberk Toraks 2021;69(3):369-379.

Yazışma Adresi (Address for Correspondence)

Dr. Sevim BAVBEK
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,
Alerji ve Klinik İmmünoloji Bilim Dalı,
ANKARA - TÜRKİYE
e-mail: bavbek@medicine.ankara.edu.tr

ABSTRACT

The role of fixed dose combinations of inhaled corticosteroids, long acting beta-2 agonists, and long acting muscarinic antagonists (ICS/LABA/LAMA) in the treatment of asthma

The effective treatment of asthma is important in terms of improving the quality of life and decreasing the number of hospital admissions due to acute exacerbations. Parasympathetic activity is increased in patients with asthma. This is one of most important part of airway obstruction which has a great potential for reversibility. The evidence about the synergic interaction between inhaled corticosteroids (ICS), long acting beta-2 agonists (LABA), and long acting muscarinic antagonists (LAMA) encourages the use of LAMA in asthma. Tiotropium treatment was found to be successful in patients with recurrent exacerbations in whom asthma was uncontrolled despite treatment with other add on treatments that were recommended at GINA step 4. These findings triggered several clinical studies on fixed dose ICS/LABA/LAMA for asthma treatment. Three studies that have been published recently showed that fixed dose ICS/LABA/LAMA improved the lung functions and decreased the exacerbation rate without increasing the dose of ICS or LABA in asthma. In this review, the mechanisms of action of LAMA in asthma were summarized and possible role of fixed dose ICS/LABA/LAMA in asthma treatment was discussed under the light of current literature.

Key words: Inhaled cortikosteroid; long acting beta-2 agonist; long acting muscarinic antagonist; fixed dose ICS/LABA/LAMA; asthma

GİRİŞ

Astımın dünyanın değişik ülkelerindeki prevalansı %1-20 arasında bildirilirken (1); ülkemizde erişkinlerdeki astım prevalansı %1,2-9,4 arasında rapor edilmiştir (2). Astımın etkin tedavisi, hastaların hayat kalitesini artırmak ve ataklar nedeniyle hastane başvurularını azaltmak açısından büyük önem taşımaktadır (3).

Kırk yıldan uzun süredir inhale kortikosteroidler (İKS) astım tedavisinin yapı taşıdır. İn hale kortikosteroidlerin en etkili kontrol edici ilaç olduğu; semptom kontrolünü, hava yolu obstrüksiyonunu ve hava yolu aşırı duyarlılığını iyileştirdiği ve böylece astım ataklarını ve mortaliteyi azalttığı bilinmektedir (4). Düzenli İKS ve kısa etkili beta-2 agonist ("short acting beta-agonist", SABA) tedavisi ile kontrol sağlanamayan hastalarda İKS tedavisine uzun etkili beta-2 agonist, ("Long acting beta-2 agonist, LABA") eklenmesi astım basamak tedavisinde yerini almıştır (2). İKS/LABA sabit doz kombinasyonlarının uygulanan farklı dozlarda astım kontrolündeki etkinliklerinin yanı sıra sabit doz kombinasyon kullanılması ile ilaç uyumunun da arttığı çeşitli kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir (5). Astımlı hastalarda parasempatik aktivite artmıştır ve bu durum hava yolu obstrüksiyonunun reverzibil olma potansiyeline sahip en önemli parçalarından birini oluşturur (6). İKS, LABA ve uzun etkili muskarinik antagonistler ("Long acting muscarinic antagonists, LAMA") arasındaki olumlu etkileşimlerine dair kanıtlar LAMA'nın astım tedavisinde kullanılmasını desteklemektedir (7). İKS/LABA kombinasyonuna tiotropiumun eklenmesiyle astım kontrolünde iyileşme sağlandığı gösterilmiştir (8).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) 'nda LAMA tedavisinin semptomları baskıladığı, pulmoner rehabilitasyona katkısı olduğu, atak sayısını ve atağa bağlı hastaneye yatış sayısını azalttığı ortaya konmuştur. Atak oranını azaltmakta LAMA'ların LABA'lerden daha etkili olduğu bilinmektedir (9). KOAH tedavisinde LAMA'nın İKS/LABA kombinasyonuna eklenmesinin sonuçlarını inceleyen bir meta-analizde toplam 15,519 hastayı içeren 13 randomize kontrollü çalışma değerlendirilmiş; İKS/LABA/LAMA kombinasyonunun İKS/LABA'ya göre gerek FEV₁'de düzelme oranında gerekse atak sayısının azaltmada daha etkili olduğu gösterilmiştir (10).

Astımlı hastalarda İKS/LABA sabit doz kombinasyonunun hastaların tedavi uyumunu artırdığının gösterilmesi ve LAMA'ların bu kombinasyona eklenmesinin olumlu etkilerinin bildirilmesi astımlılarda da İKS/LABA/LAMA sabit doz kombinasyonları üzerinde yoğun çalışmaların başlamasına neden olmuştur (11-13). Bu derlemede İKS/LABA/LAMA sabit doz kombinasyonu ilaçların astım tedavisindeki potansiyel yeri klinik ve fonksiyonel parametreler eşliğinde gözden geçirilmiştir.

Astım Patogenezinde Kolinerjik Sistem

Astım patogenezinde rol alan başlıca hücreler; eozinofiller, nötrofiller, lenfositler ve makrofajlardır. Bu hücrelerin yol açtığı kronik enflamasyon sonucunda geri dönüşümlü ve değişken hava yolu obstrüksiyonunu gelişir. Hem eozinofilik inflamasyonla gelişen Tip 2 astımda hem de non-eozinofilik inflamasyonla gelişen Tip 2 olmayan astımda gelişen hava yolu aşırı duyarlılığı sonucunda düz kas kontraksiyonu oluşur (14). Astımda vagus siniri tarafından kontrol edilen

hava yolu tonusu artmıştır. M1 muskarinik reseptörler postsinaptik parasempatik ganglionlarda bulunurlar ve parasempatik iletiyi kolaylaştırırlar. M2 muskarinik asetilkolin reseptörü (mAChR) otoreseptör olarak işlev görür ve asetilkolin (ACh) salınımını inhibe eder. Hava yolu düz kas hücrelerinde lokalize olan M3

muskarinik ACh reseptörünün uyarılması ile fosfolipaz C (PLC)'yi aktive olur ve hücre içi Ca^{2+} konsantrasyonunu arttırarak hava yolu düz kas hücrelerinin kasılmasına neden olur. Hava yolları düz kasının ACh etkisiyle kasılması muskarinik M3 reseptörleri aracılığıyla olur (Şekil 1) (15).

Şekil 1. Hava yolu düz kas hücresi ve parasempatik ileti.

β_2 -AR: β -2 adrenoreseptör, ACh: Asetilkolin, M1: M1 muskarinik asetilkolin reseptörü, M2: M2 muskarinik asetilkolin reseptörü, M3: M3 muskarinik asetilkolin reseptörü, cAMP: Siklik adenosin monofosfat.

Vagus siniri daha çok büyük hava yollarını innerve eder ve uyarıldığında havayolu düz kas hücrelerinde bulunan M3 reseptörlerini aktive eden ACh salgılanır. Küçük hava yollarında M3 reseptörleri hava yolu düz kas hücrelerinde bulunur ancak vagal sinirle uyarılmazlar. Nörojenik olmayan ACh hava yollarını kaplayan epitel hücrelerinden lokal olarak salınır (16).

Çevresel veya enfeksiyöz etkenlerin neden olduğu hava yolu enflamasyonu ve epitel hasarı duyuşal sinir uçlarının açığa çıkmasına; duyu sinirlerinin uyarılması ise postgangliyonik ACh salınımına ve otoreseptör olan M2 mAChR işlevinin zayıflamasına neden olur (17). ACh salınmasıyla hava yolu düz kas tonusu artar. Bu durum hava yollarında kontraktiletiyi artırarak hava yollarında aşırı duyarlılığa neden olur (18). İmmünoglobulin E (IgE), otoreseptör olan M2 mAChR disfonksiyonuna yol açar. Bunun sonucunda kolinerjik sinirlerden ACh salınımının artmasıyla hava yolu kontraksiyonu artar (17).

M1 ve M3 mAChR'lerde artmış, M2 mAChR'lerde azalmış uyarı kolinerjik aktiviteyi artırır. Kolinerjik aktivitede artış ise bronş düz kasında kasılmaya, mukus sekresyonunda, enflamasyonda ve hava yolu yeniden yapılanmasında ("remodelling") artışa neden olur. Gerek nörojenik ve gerekse nörojenik olmayan ACh solunum yolunun inflamasyonuna ve remodelinge katkıda bulunur (19). Kolinerjik aktivasyona bağlı hava yolu düz kas kontraksiyonu mAChR antagonistleri tarafından azaltılır (15). Hem hayvan modellerinde hem de insanlarda gösterildiği gibi artmış kontraktile aktivite bronş aşırı duyarlılığına neden olur. Uzun etkili muskarinik antagonistler ACh sinyalini bloke eder. Bunun sonucunda kolinerjik aktivitenin azalması düz kas kontraktilesinde ve hava yolu aşırı duyarlılığında azalmaya yol açar (17).

Hava Yolunda Beta Reseptör ve Muskarinik Reseptör İlişkisi

Hava yolu düz kas hücrelerindeki M3 mAChR'lerin ACh ile uyarılması sonucunda fosfolipaz C (PLC) aktive olur ve hücre içi Ca^{++} konsantrasyonu artar. Bunun sonucunda da düz kas kontraksiyonu gelişir.

Beta-2 reseptörlerin adrenerjik uyarımının sonucunda hava yolu düz kas hücrelerinde hücre membranında adenil siklaz (AC) aktivasyonu olur ve hücre içi siklik adenozin monofosfat (cAMP) artar. Bunun sonucunda cAMP'ye bağlı protein kinaz A'nın aktivasyonu gerçekleşir. Protein kinaz A hava yolu düz kas tonusunun kontrolünde yer alan önemli düzenle-

yici proteinleri fosforile eder. Hücre içindeki kalsiyum (Ca^{2+}) un dışarıya atılması ve intraselüler depolara taşınması hava yolu düz kas gevşemesiyle sonuçlanır (20). Kalsiyumla aktive olan potasyum (KCa^{2+}) kanal aktivasyonu sonucunda hava yolu düz kas gevşemesi olduğu gösterilmiştir. Protein tirozin kinazlar ve KCa^{++} kanallarının da son zamanlarda LABA'lar ve LAMA'lar arasındaki sinerjistik etkileşiminde önemli olduğu gösterilmiştir (15).

Ayrıca M3 reseptör aktivasyonu Protein kinaz C'yi (PKC) aktive ederek beta-2 adrenoreseptör ve Gs birimindeki proteinleri fosforile eder. Fosforilasyon sonucunda bu proteinlerde desensitizasyon meydana gelir. Bu da (β 2-AR) aracılı hava yolu düz kas gevşemesini olumsuz etkiler. Hava yolu düz kas hücrelerinde M3 muskarinik reseptörlerin inhibisyonu, asetilkolinin neden olduğu kontratil cevabı önler ve LABA'lar tarafından indüklenen bronkodilatasyonu güçlendirir (21).

Astım Tedavisinde Antikolinerjikler

Astım tedavisinde kullanılan ilaçları; kontrol edici, semptom giderici ve ilave tedaviler olmak üzere gruplandırabiliriz. İKS ve lökotrien reseptör antagonistleri gibi ilaçlar antienflamatuvar etkileri sayesinde astımın kontrol altında tutulmasını sağlar. Semptom giderici ilaçlar ise kısa etkili SABA, ipratropium gibi kısa etkili inhale muskarinik antagonistler (SAMA), düşük doz İKS ve formoterol sabit doz kombinasyonu, İKS ve/veya sistemik kortikosteroid, magnezyum sülfat ve kısa etkili teofilindir. Yüksek doz kontrol edici tedaviye ve risk faktörlerinin kontrol edilmesine rağmen astımı kontrol altında olmayan ve sık atak öyküsü olan hastalarda "ek tedaviler" gerekebilir. Başlıca ek ilaçlar; makrolidler, yavaş salınımlı teofilin, uzun süreli düşük doz oral steroid (OKS) biyolojik ajanlar ve LAMA (tiotropium)'dır (2,22,23). Ülkemizde bulunan, farklı etki süreleri olan LABA'lar ve bunların ve İKS/LABA ile sabit kombinasyonları Tablo 1'de özetlenmiştir.

a- Kısa etkili inhale muskarinik antagonistler

Datura stramonium bitkisinin yanmasıyla oluşan dumanın 1800'lerin başından itibaren obstrüktif hava yolu hastalığı tedavisinde kullanılmasıyla mAChR antagonistlerin etkinliği bilinir hale gelmiştir (24). Ardından atropin ile klinik çalışmalar yürütülmüş ve atropinin yerini daha iyi etkinlik ve daha az sistemik etkileri nedeniyle ipratropium bromür almıştır. KOAH için kolinerjik (vagal) tonusun hastalığın tek

Tablo 1. Ülkemizde bulunan uzun etkili muskarinik antagonistler (LAMA) ve İKS/LABA/LAMA fiks kombinasyonlarının dozları, kullanım sıklıkları ve kullanım onayı aldığı endikasyonlar

Etken madde(ler)	Doz ve kullanım sıklığı	Kullanım onayı aldığı endikasyonlar
LAMA		
Tiotropium bromür	18 µg, 1x1	KOAH
Glikopronyum	50 µg, 1x1	KOAH
LABA/LAMA fiks kombinasyonu		
Vilanterol/Umeklidinyum Bromür	25/62.5 µg, 1x1	KOAH
İKS/LABA/LAMA fiks kombinasyonlar		
Beklometazon/Formoterol/ Glikopronyum	100/6/12.5 µg, 2x1	KOAH
Flutikazon/Vilanterol/Umeklidinyum/	100/25/62.5 µg, 1x1	KOAH
LABA: Uzun etkili beta-2 agonist, İKS: İnhalde kortikostekoid, LAMA: Uzun etkili muskarinik antagonist, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı.		

geri dönüşümlü bileşeni olduğuna inanıldığı için mAChR antagonistlerinin sadece KOAH tedavisinde etkili olduğu ve astım tedavisinde yeri olmadığı düşünülmüştür. Astımda gelişen bronkokonstrüksiyonda enflamatuvar mediyatörlerin ve lökotrienlerin etkisinin kolinerjik komponentten daha güçlü olduğunun kabul edilmesi nedeniyle mAChR antagonistlerinin bronkodilatörler olarak β 2-agonistlere göre daha az etkili olduğu kabul edilmiştir (7). Astım ataklarında ise daha yavaş bir etki başlangıcı nedeniyle SAMA'lar semptom giderici ilaçlar olarak ikinci seçenek haline gelmiştir (23).

b- Uzun etkili inhale muskarinik antagonistler

Kolinerjik uyarılar vagal tonusun günlük varyasyonuna önemli oranda katkıda bulunur. Özellikle gece semptomu olan astım hastalarında muskarinik antagonistler ile kolinerjik tonusun azaltılabileceği bilinmektedir. Son 20 yıl içinde yapılan çalışmalarda tiotropiumun ve glikopronyumun hafif atopik astımı olan hastalarda solunum fonksiyonunu iyileştirdiği ve metakolinin neden olduğu bronkokonstrüksiyona karşı koruduğu gösterilmiştir (7). Astımlı hastalarda İKS'ye LABA (tiotropium) veya LABA (salmeterol) eklenmesinin etkinliğini değerlendiren dört randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde LABA'ların yaşam kalitesini artırma açısından LABA'lara göre avantajlı olduğu bildirilmiştir (25).

Yapılan deneysel hayvan çalışmalarında tiotropiumun, metakolinin neden olduğu bronkospazmı inhibe ettiği ve inhalan alerjene geç yanıtta mAChR antagonistlerinin önemli bir rol oynadığını sonucuna varılmıştır. Bu bulguların yanı sıra tiotropiumun hava yollarında eozinofilik enflamasyonu ve vagotomize hayvanlar da dahil olmak üzere antijenle indüklenen

hava yolu aşırı duyarlılığını inhibe ettiği gösterilmiştir (17). Bu çalışmalar uzun etkili muskarinik antagonizmanın astımlı hastalarda potansiyel klinik fayda sağlayabileceğine dair kanıtlar sağlamıştır.

Son yıllarda astımlı hastalarda İKS ve LABA kombinasyonu ile optimal tedaviye rağmen semptom kontrolü sağlanamayan veya alevlenmeleri olan hastalarda ilk olarak tiotropiumun tedaviye eklenmesinin Tip 2 fenotipinden bağımsız olarak akciğer fonksiyonlarında düzelmeyi sağladığı ve sistemik steroid tedavisi gerektiren atakları geciktirdiği gösterilmiştir (8, 26,27). Bunun sonucu olarak "Global Initiative for Asthma (GINA)", "European Respiratory Society (ERS)" ve "American Respiratory Society (ARS)" tarafından astım tedavisi konusunda hazırlanan güncel rehberlerde tiotropiumun biyolojik ilaçlar veya OKS'den önce tedaviye eklenmesi önerilmektedir (23,28).

c- Sabit doz kombine LABA/LABA ve İKS/LAMA

Uzun etkili muskarinik antagonistlerin bir LABA ile birlikte uygulanması, cAMP sentezini artırarak hava yolu düz kaslarının gevşemesine neden olur. Son zamanlarda protein tirozin kinazlar ve KCa^{2+} kanallarının da LABA'lar ve LABA'lar arasındaki sinerjistik etkileşimde önemli olduğu gösterilmiştir. Küçük hava yollarında hava yolu düz kaslarının tonusunun modülasyonu, epitelde sentezlenen ve salınan nörojenik olmayan ACh'nin kontrolü altındadır. LABA'lar ve LABA'lar bronşiyal epitel hücrelerinin yüzeyinde bulunan M3 mAChR'leri antagonize eder. Bu da organik katyonik taşıyıcı aktiviteyi modüle ederek nörojenik olmayan ACh salınımının azalmasına yol açar. Bu kombinasyonun sağladığı sinerjiden KOAH tedavisinde oldukça sık faydalanılır. Sensitize edilmiş

hava yolu düz kaslarına beklometazon ve glikopronyum uygulandığında sinerjik etki ile cAMP konsantrasyonunun artışı ve bronşlarda/ bronşiyollerde düz kas tonusunun azalttığı gösterilmiştir (29).

LABA'lar ve LAMA'lar bronşiyal tonusu farklı mekanizmalar ile etkiler. Hava yolu düz kas hücrelerinde kontraktile inhibisyonuna ek olarak KCa^{2+} kanallarının aktivitesi, tirozin kinaz proteinleri ve nöronal olmayan ACh'nin epitel salımı gibi birçok mekanizma ile bronşiyal tonusu etkilerler (30).

In vitro kortikosteroid tedavisi hava yolu düz kasında ACh'ye duyarlılığı azaltır. Otoresseptör olan M2, mAChR seviyelerini artırır. ACh salınımını azaltmasının yanı sıra ACh'nin kolinesterazlar tarafından yıkımını artırır. Beklometazon ve glikopronyum arasındaki sinerjik etkileşim artmış cAMP konsantrasyonu ile ilişkili bulunmuştur. Histamin ile pasif olarak sensitize edilmiş hava yolu düz kasına beklometazon ve glikopronyum uygulanmasıyla belirgin relaksasyon geliştiği görülmüştür (29).

d- Sabit doz kombine İKS/LABA/LAMA

Günümüzde İKS'lere LABA ve LAMA eklenerek oluşturulan sabit doz kombinasyonlar ile etkin bronkodilatasyon sağlanabileceğini gösterilmiştir. Bu kombinasyonların kullanımının herhangi bir etken maddenin dozunu artırmaya gerek kalmadan astım hastalarına solunum fonksiyonlarında iyileşme ve atak sıklığında azalma sağladığı gösterilmiştir (7).

Deneyssel bir çalışmada akciğer kanseri nedeniyle lobektomi yapılan hastaların operasyon materyallerindeki sağlıklı alanlar alınarak astım modeli, stabil KOAH modeli ve kontrol grubu oluşturulmuştur. Bu bronş dokuları histamin ve karbakol ile uyarılarak kontrakte edilmiştir. Ardından beklometazon, formeterol ve glikopironyum ile hem tek tek hem de üçlü kombinasyon olarak hava yollarının yanıtı değerlendirilmiştir. Üçlü kombinasyon farklı dozlarda uygulanmış ve en yüksek orandaki sinerjistik bronkodilatör etki beklometazon, formeterol ve glikopironyumun 100:6:12,5 ng.ml⁻¹ dozunda uygulandığı grupta saptanmıştır (31).

Tek bir inhalerde İKS/LABA/LAMA dan oluşan üçlü kombinasyonun İKS/LABA kombinasyonu ile etkinliğinin karşılaştırıldığı ilk faz 3 çalışmalardan TRIGGER çalışması 17 ülkeden 221 merkezden 1447 astımlı hastanın katılımı ile, TRIMARAN çalışması ise 16 ülkeden 171 merkezden 1155 erişkin astımlı hastanın katılımı ile gerçekleştirilmiştir (11). Son bir yıl

içinde en az bir kez astım atağı geçiren ve İKS/LABA ile astımı kontrol edilemeyen hastaların dahil edildiği randomize kontrollü bu çalışmalarda İKS olarak beklometazon dipropiyonat (BDP), LABA olarak formeterol fumarat (FF) ve LAMA olarak glikopironyumun (G) kombinasyonu kullanılmış ve sonuçlar ile BDP/FF inhaler kombinasyonu karşılaştırılmıştır. TRIMARAN grubundaki ilaç kombinasyonları orta doz İKS içerirken TRIGGER grubundaki ilaç kombinasyonları ise yüksek doz İKS içerecek şekilde düzenlenmiştir. TRIMARAN çalışmasında hastalar BDP/FF/G (100 µg BDP, 6 µg FF ve 10 µg G) veya BDP/FF (100 µg BDP ve 6 µg FF) günde iki kez iki inhalasyon alacak şekilde randomize edilmiştir. TRIGGER çalışmasında ise hastalar BDP/FF/G (200 µg BDP, 6 µg FF ve 10 µg G) veya BDP/FF (200 µg BDP ve 6 µg FF) günde iki kez iki inhalasyon kullanacak şekilde randomize edilirken; bir grup hastada açık etiketli olarak BDP/FF (200 µg BDP ve 6 µg FF) günde iki kez iki inhalasyon ve günde bir kez tiotropium 2,5 µg iki inhalasyon kullanacak şekilde randomize edilmişlerdir. Hastaların 26. haftada yapılan değerlendirmesinde her iki çalışmada da BDP/FF/G kullanan hastalarda FEV₁ değerindeki iyileşme BDP/FF kullananlardan istatistiksel daha yüksek bulunmuştur. TRIGGER çalışmasında 52 haftalık izlemde orta ve ağır atakların görülme sıklığındaki azalma BDP/FF/G kullanan hastalarda %15 (p= 0,11); TRIMARAN çalışmasında ise %12 (p= 0,033) olarak bildirilmiştir (Tablo 2). Toplamda her iki çalışmada BDP/FF/G kullanan hastalardan beşi BDP/FF kullanan hastalardan ise biri hayatını kaybetmiş. Ölümünün hiçbir tedavisiyle ilgili bulunmamıştır.

TRIGGER ve TRIMARAN çalışmalarına katılan hastalarda BDP/FF/G ile BDP/FF etkinliğinin mevsimlere göre karşılaştırıldığı ek analizde; tedaviye LAMA eklenen hasta grubunda sadece İKS/LABA alan hastalara göre kış aylarında atak oranının %20,3 azaldığı (p= 0,008) diğer mevsimlerde ise atak oranındaki azalmanın %8,6 ile %12,8 arasında olduğu belirlenmiştir (32).

Son bir yıl içinde en az bir astım atağı geçiren, orta veya yüksek doz İKS/LABA ile semptomları kontrol edilemeyen ve FEV₁ %80'in altında olan 18 ile 75 yaş arası 3092 hastanın katıldığı bir diğer randomize kontrollü çalışmada (IRIDIUM) günde tek doz inhale mometazon furoat, indakaterol asetat ve glikopironyum bromürün (MF/IND/GLY) kombinasyonunun İKS/LABA'ya karşı etkinliği ve güvenliği araştırılmıştır (12). Orta ve yüksek MF/IND/GLY dozları (sırasıyla 80/150/50 ve 160/150/50 µg), orta ve yüksek MF/

Tablo 2. TRIMARAN ve TRIGGER faz 3 çalışması

Yılı, süresi kişi sayısı	Çalışma grupları ve sayıları	Sonuçlar
2016-2018 (52 hafta)		
TRIMARAN (n= 1166)	Trimaran (Orta doz İKS) <ul style="list-style-type: none"> BDP 100 mg + FF 6 mg + G 10 mg (2x1) (n= 579) BDP 100 mg + FF 6 mg (2x1) (n= 576) 	<ul style="list-style-type: none"> 26 hafta: FEV₁ değerlerinde BDP+FF+G grubunda BDP+FF'ye göre; -Trimaran: 57 ml -Triger: 73 ml artış 26 hafta: FEV₁ değerlerinde BDP+FF+G ile BDP+FF ve T grupları arasında farklılık yok
TRIGGER (n= 1437)	Trigger (Yüksek doz İKS) <ul style="list-style-type: none"> BDP 200 mg + FF 6 mg + G 10 mg (2x1) (n= 573) BDP 200 mg + FF 6 mg (2x1) (n= 576) BDP 200 mg + FF 6 mg (2x1) ve T 2,5 mg (1x2) (n= 288) 	<ul style="list-style-type: none"> 26 hafta: Sabah PEF değerleri BDP+FF+G grubunda BDP+FF'ye göre daha yüksek 26 hafta: Sabah PEF değerleri BDP+FF+G ile BDP+FF ve T grupları arasında farklılık yok Havuz analizlerde: BDP+FF+G grubunda BDP+FF'ye göre <ul style="list-style-type: none"> - Ağır atak oranında azalma - İlk orta veya ağır atak geçirme zamanına kadar geçen sürede uzama İlk orta veya ağır atak geçirme zamanına kadar geçen süre: BDP+FF+G ile BDP+FF ve T grupları arasında benzer
BDP+FF : Beklometazon dipropiyonat + Formoterol, BDP+FF+G : Beklometazon dipropiyonat + Formoterol + Glikopronyum BDP+FF ve T: Beklometazon dipropiyonat + Formoterol ve Tiotropium, İKS: İnhalatör kortikosteroid.		

IND dozlarıyla (sırasıyla 160/150 µg ve 320/150 µg) veya yüksek doz flutikazon ve salmeterol (FLU/SAL, 500/50 µg) ile karşılaştırılmıştır. Hastaların 2742'sinin 52 haftalık izlemi tamamladığı çalışmada 26. haftada FEV₁'deki düzelme orta doz MF/IND/GLY ve yüksek doz MF/IND/GLY kombinasyonlarında MF/IND'ye göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. FEV₁'in plato düzeyindeki düzelme hem yüksek hem de orta doz MF/IND/GLY kombinasyonu ile yüksek doz FLU/SAL kombinasyonundan daha iyi bulunmuştur (p< 0,001) (Tablo 3). Yüksek doz MF/IND kullanan hastalardan dördü, yüksek doz MF/IND/GLY kullanan hastalardan ikisi ve orta doz MF/IND/GLY kullanan hastalardan birinin hayatını kaybettiği çalışmada ölümlerden hiçbiri çalışmayla ilişkili bulunmamıştır. Tedavide kullanılan kombinasyonların yan etki profilleri birbirine benzer bulunmuştur.

Kontrolsüz astımı olan hastalarda yapılan bir başka Faz 3 çalışması olan ARGON çalışmasında ise yüksek doz MF/IND/GLY günde tek sefer inhale kullanımının günde iki kez yüksek doz FLU/SAL'a tek doz tiotropium eklenmesine göre astım kontrolünü sağlamakta daha başarılı olduğu; orta doz MF/IND/GLY sabit inhalelerin ise günde iki kez yüksek doz FLU/SAL'a tek doz tiotropium eklenmesiyle benzer etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir (33).

TRIMARAN ve TRIGGER çalışmalarında glikopironyum günde iki kez uygulanırken, IRIDIUM çalışmasındaki MF/IND/GLY üçlü kombinasyonu günde tek sefer fakat daha yüksek dozda kullanılmıştır (11,12). Günde bir kez uygulamanın hastaların tedavi uyumu açısından bir avantaj oluşturacağı düşünülmekle beraber bu parametre çalışmalarda ayrıntılı olarak incelenmemiştir. IRIDIUM çalışmasında üçlü tedavinin hangi hasta gruplarında daha etkin olacağını

Tablo 3. IRIDIUM faz 3 çalışması

Yılı, süresi kişi sayısı	Çalışma grupları ve sayıları	Sonuçlar
2015- 2019 (52 hafta) n= 3092	<ul style="list-style-type: none"> MF 80 mg + IND 150 mg + GLY 50 mg (1x1) (n= 620) (Orta doz İKS) MF 160 mg + IND 150 mg + GLY 50 mg (1x1) (n= 619) (Yüksek doz İKS) MF 160 mg + IND 150 mg (1x1) (n= 617) (Orta doz İKS) MF 320 mg +IND 150 mg (1x1) (n= 618) (Yüksek doz İKS) FLU 500 mg + SAL 50 mg (2x1) (n= 618) 	<ul style="list-style-type: none"> 26 hafta: FEV₁ değerlerinde Orta ve Yüksek doz MF+IND tedavisine GLY eklenmesiyle orta ve yüksek doz MF+IND ve yüksek doz FLU+SAL'a göre daha belirgin iyileşme 52 hafta: ACQ-7'de gruplar arası anlamlı değişiklik yok 52 hafta: Yıllık orta -ağır atak oranı orta ve yüksek doz İKS içeren MF+IND'ye göre; Yüksek doz İKS içeren MF+IND+GLY ile %15 Orta doz İKS içeren MF+IND+GLY ile %13 azalma 52 hafta: Ataklarda azalma orta ve yüksek doz MF+IND+GLY'de yüksek doz FLU+SAL'a göre daha fazla
ACQ-7: Astım kontrol ölçeği, MF+IND+GLY: Momotezon fruat + İndekaterol + Glikopronyum, MF+IND: Momotezon fruat + İndekaterol, Flutikazon + Salmeterol : FLU+ SAL, İKS: İn hale kortikosteroid.		

belirlemek amaçlı yapılan alt analizlerde anlamlı bir farklılık saptanamamıştır (12). Yine bu çalışmada β 2-adrenoseptör agonistler ile değişkenlik konusunda bir bilgi yer almamaktadır (34).

On beş ülkeden 415 merkezde izlenen 18 yaş üstü 2439 hastanın dahil edildiği randomize CAPTAIN çalışmasında; İKS/LABA tedavisi altında astımı kontrole alınamayan (bronkodilatör öncesi FEV₁ değeri öngörülen normal değer %30 ile %85'i arasında ve değişkenliğin olduğu) hastalarda flutikazon furoat, umeklidinyum ve vilanterol (FF/UMEC/VI) ile FF/VI karşılaştırılmıştır (13). Araştırma ilaçlarının tümünün çok dozlu kuru toz inhaler kullanılarak verildiği çalışmada üçlü tedavi, 24. haftada FEV₁ üzerinde başlangıca göre daha büyük etkiler gösterirken, astım atak oranları arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır. Tüm FF kullanan gruplar bir arada incelendiğinde kan eozinofil sayımları ve ekshale nitrik oksit (NO) ölçümleri ile daha şiddetli Tip 2 hava yolu enflamasyonu olan hastalarda yüksek doz İKS'nin orta veya ağır şiddette astım atağını önlemede düşük dozdan daha etkili olduğu görülmüştür (Tablo 4).

Toplamda 9535 hastanın dahil edildiği bu beş çalışmanın meta-analizinde yüksek doz İKS içeren sabit doz İKS/LABA/LAMA terapileri, orta doz İKS/LABA/

LAMA sabit doz uygulamalarından ve hem yüksek hem de orta doz İKS/LABA sabit doz uygulamalarından orta veya ağır astım ataklarını azaltmakta daha etkili ($p < 0,05$) bulunmuştur. Bunun yanı sıra FEV₁ değeri bu tedaviyi alan hastalarda belirgin olarak yükselmiştir (33 ml'den +114 ml'ye). Yüksek doz İKS içeren sabit doz üçlü kombinasyon terapileri ağır astım ataklarını önlemede orta doz İKS/LABA/LAMA daha üstün ($p < 0,05$) bulunurken, orta şiddetteki astım ataklarını önlemede her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (35).

Sonuç olarak, İKS/LABA kombinasyonu ile kontrol altında olmayan astımlılarda tedaviye LAMA eklenmesinin güvenli ve etkili olduğunu gösteren randomize kontrollü ve çok sayıda hasta üzerinde yapılmış çalışmalar yayınlanmıştır. Bu çalışmalarda İKS/LABA/LAMA kombinasyonlarının astımlı hastalarda FEV₁ değerlerinde artış, ağır atak oranında azalma ve ilk orta-ağır atak geçirme zamanında uzama gösterilmiştir. Bu çalışma sonuçları son GINA rehberlerinde ağır astımı olan hastalar için biyolojik ajan veya OKS tedavisi başlatılmadan önce yüksek doz İKS/LABA ya tiotropium eklenmesi şeklinde bir değişikliğe neden olmuştur. Sabit doz İKS/LABA/LAMA kombinasyonlarından flutikazon furoat/umeklidinyum/vilanterol kombinasyonu Eylül 2020'de "Food and Drug

Tablo 4. CAPTAIN faz 3 çalışması

Yılı, süresi kişi sayısı	Çalışma grupları ve sayıları	Sonuçlar
2016-2018 (24-52 hafta) n= 2436	<ul style="list-style-type: none"> FF 100 mg + VI 25 mg + UMEC 31,25 mg (1x1) (n= 405) FF 100 mg + VI 25 mg + UMEC 62,5 mg (1x1) (n= 406) FF 200 mg + VI 25 mg + UMEC 31,25 mg (1x1) (n= 404) FF 200 mg + VI 25 mg + UMEC 62,5 mg (1x1) (n= 408) FF 100 mg + VI 25 mg (1x1) (n= 407) FF 200 mg + VI 25 mg (1x1) (n= 406) 	<ul style="list-style-type: none"> 24 hafta sonu: FEV₁ değerlerinde; FF 100 mg + VI 25 mg + UMEC 62,5 mg 92 ml FF 200 mg + VI 25 mg + UMEC 62,5 mg 110 ml FF 100 mg + VI 25 mg + UMEC 31,25 mg 96 ml FF 200 mg + VI 25 mg + UMEC 31,25 mg 82 ml artış var Havuz analizlerde: Yıllık orta ve/veya ağır atak oranında; FF+VI grubuna UMEC 62,5 µg eklenmesi %13 azalma var FF+VI grubuna UMEC 31,25 µg eklenmesi ile azalma yok Atak sayısında azalma: FF 200 mg + VI 25 mg'e UMEC 31,25 µg ve 62,5 µg eklenmesi ile atak sayılarında ek azalma yok Ağır atak sayısı FF 200 mg alan grupta FF 100 mg alan gruba göre daha az Hem FF+VI, hem de FF+VI+UMEC'de FF dozunu 2 katına çıkarmakla yıllık orta-ağır atak oranında büyük oranda azalma, FEV₁'de orta seviyede artış Tip 2 enflamasyon belirteçleri yüksek olan grupta: FF 200 mg olmasının FEV₁ artışına ve yıllık atak oranına etkisi FF 100 mg olan gruptan daha yüksek Tip 2 enflamasyondan bağımsız olarak UMEC 62,5 µg eklenmesi; FEV₁ artışı var Atak oranına etkisi yok

FF+VI+UMEC: Flutikazon Furoat + Vilanterol + Umeklidinyum, FF+VI: Flutikazon furoat + Vilanterol.

Administration (FDA)" astımda kullanımı konusunda onay almıştır (36). Aynı kombinasyonun astımda kullanımı için yapılan başvuru 25 Şubat 2021'de "European Medicines Agency (EMA)" tarafından reddedilmiştir (37). Bu sonuçlar henüz uluslararası ve ulusal astım rehberlerinde herhangi bir değişikliğe neden olmamış ve son astım rehberlerinde henüz bu üçlü kombinasyon tedavi basamaklarında yer almamıştır. Ayrıca bu ilaçların hangi klinik ve biyolojik özelliklere (fenotiplere) sahip astım hastalarında daha etkili olduğunun belirlenmesi konusunda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Tüm bu noktalar önümüzdeki yıllarda açığa kavuşturulduğunda sabit doz İKS/LABA/LABA kombinasyonlarının günlük pratiğimizde nasıl kullanılır olacağı kesinlik kazanacaktır.

KAYNAKLAR

1. Aaron SD, Boulet LP, Reddel HK, Gershon AS. Underdiagnosis and overdiagnosis of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198(8): 1012-20.
2. *Astım Tanı ve Tedavi Rehberi 2020 Güncellemesi*. GE Çelik (ed). Available from: <https://www.aid.org.tr/wp-content/uploads/2020/12/astim-rehberi-2020.pdf>
3. Hossny E, Caraballo L, Casale T, El-Gamal Y, Rosenwasser L. Severe asthma and quality of life. *World Allergy Organ J* 2017; 10(1): 28.
4. Cusack RP, Satia I, O'Byrne PM. Asthma maintenance and reliever therapy: Should this be the standard of care? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020; 125(2): 150-5.
5. Scichilone N, Rossi A, Melani A. Revising old principles of inhaled treatment in new fixed combinations for asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2015; 33: 32-8.
6. Matera MG, Cazzola M. Muscarinic receptor antagonists. *Handb Exp Pharmacol* 2017; 237: 41-62.
7. Papi A, Fabbri LM, Kerstjens HAM, Rogliani P, Watz H, Singh D. Inhaled long-acting muscarinic antagonists in asthma- a narrative review. *Eur J Intern Med* 2021; 85: 14-22.
8. Kerstjens HAM, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012; 367(13): 1198-207.

9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD 2021). Available from: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf
10. Calzetta L, Cazzola M, Matera MG, Rogliani P. Adding a LAMA to ICS/LABA therapy: a meta-analysis of triple combination therapy in COPD. *Chest* 2019; 155(4): 758-70.
11. Virchow JC, Kuna P, Paggiaro P, Papi A, Singh D, Corre S, et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. *Lancet* 2019; 394(10210): 1737-49.
12. Kerstjens HAM, Maspero J, Chapman KR, van Zyl-Smit RN, Hosoe M, Tanase A-M, et al. Once-daily, single-inhaler mometasone-indacaterol-glycopyrronium versus mometasone-indacaterol or twice-daily fluticasone-salmeterol in patients with inadequately controlled asthma (IRIDIUM): a randomised, double-blind, controlled phase 3 study. *Lancet Respir Med* 2020; 8(10): 1000-12.
13. Lee LA, Bailes Z, Barnes N, Boulet L-P, Edwards D, Fowler A, et al. Efficacy and safety of once-daily single-inhaler triple therapy (FF/UMEC/VI) versus FF/VI in patients with inadequately controlled asthma (CAPTAIN): a double-blind, randomised, phase 3A trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9(1): 69-84.
14. Mark L. Pathogenesis of asthma. Bruce S Bochner (ed). Available from: www.uptodate.com/jan (2021).
15. Matera MG, Page CP, Calzetta L, Rogliani P, Cazzola M. Pharmacology and therapeutics of bronchodilators revisited. *Pharmacol Rev* 2020; 72(1): 218-52.
16. Barnes PJ. Severe asthma: advances in current management and future therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129(1): 48-59.
17. Cazzola M, Puxeddu E, Matera MG, Rogliani P. A potential role of triple therapy for asthma patients. *Expert Rev Respir Med* 2019; 13(11): 1079-85.
18. Boss'e Y, Chin LYM, Par'e PD, Seow CY. Adaptation of airway smooth muscle to basal tone relevance to airway hyperresponsiveness. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2009; 40(1): 13-8.
19. Matera MG, Rinaldi B, Berardo C, Rinaldi M, Cazzola M. A review of the pharmacokinetics of M3 muscarinic receptor antagonists used for the treatment of asthma. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2020; 16(2): 143-8.
20. Billington CK, Hall IP. Novel cAMP signalling paradigms: therapeutic implications for airway disease. *Br J Pharmacol* 2012; 166(2): 401-10.
21. Calzetta L, Matera MG, Cazzola M. Pharmacological interaction between LABAs and LAMAs in the airways: optimizing synergy. *Eur J Pharmacol* 2015; 761: 168-73.
22. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Global strategy for asthma management and prevention. Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-june-2019-wms.pdf>
23. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Global strategy for asthma management and prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2020. Available from: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf
24. Mansfield L, Bernstein JA. Tiotropium in asthma: From bench to bedside. *Respir Med* 2019; 154: 47-55.
25. Kew KM, Evans DJ, Allison DE, Boyter AC. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to inhaled corticosteroids (ICS) versus addition of long-acting beta2-agonists (LABA) for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2015(6): CD011438.
26. Kerstjens HA, Casale TB, Bleecker ER, Meltzer EO, Pizzichini E, Schmidt O, et al. Tiotropium or salmeterol as add-on therapy to inhaled corticosteroids for patients with moderate symptomatic asthma: two replicate, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, active-comparator, randomised trials. *Lancet Respir Med* 2015; 3(5): 367-76.
27. Casale TB, Bateman ED, Vandewalker M, Virchow JC, Schmidt H, Engel M, et al. Tiotropium respimat add-on is efficacious in symptomatic asthma, independent of T2 Phenotype. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6(3): 923-35.
28. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, Diver S, Ferreira DS, Fitzpatrick A, et al. Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J* 2020; 55(1): 1900588.
29. Cazzola M, Calzetta L, Rogliani P, Puxeddu E, Facciolo F, Matera MG. Interaction between corticosteroids and muscarinic antagonists in human airways. *Pulm Pharmacol Ther* 2016; 36: 1-9.
30. Cazzola M, Calzetta L, Puxeddu E, Ora J, Facciolo F, Rogliani P, et al. Pharmacological characterisation of the interaction between glycopyrronium bromide and indacaterol fumarate in human isolated bronchi, small airways and bronchial epithelial cells. *Respir Res* 2016; 17(1): 70.
31. Rogliani P, Matera MG, Facciolo F, Page C, Cazzola M, Calzetta L. Beclomethasone dipropionate, formoterol fumarate and glycopyrronium bromide: Synergy of triple combination therapy on human airway smooth muscle ex vivo. *Br J Pharmacol* 2020; 177(5): 1150-63.
32. Papi A, Virchow JC, Singh D, Kots M, Vele A, Georges C, et al. Extrafine triple therapy and asthma exacerbation seasonality: TRIMARAN and TRIGGER post hoc analyses. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 148(1): 262-5.e2.
33. Gessner C, Kornmann O, Maspero J, van Zyl-Smit R, Krüll M, Salina A, et al. Fixed-dose combination of indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate once-daily versus salmeterol/fluticasone twice-daily plus tiotropium once-daily in patients with uncontrolled asthma: A randomised, Phase IIIb, non-inferiority study (ARGON). *Respir Med* 2020; 170: 106021.

34. Virchow JC. Assessing the benefits of triple versus dual fixed-dose combinations for the treatment of severe asthma. *Lancet Respir Med* 2020; 8(10): 937-9.
35. Rogliani P, Ritondo BL, Calzetta L. Triple therapy in uncontrolled asthma: a network meta-analysis of Phase III studies. *Eur Respir J* 2021; 2004233.
36. Drugs.com. Trelegy Ellipta FDA Approval History. Available from: <https://www.drugs.com/history/trelegy-ellipta.html> (Accessed date: 1 Apr 2021).
37. European Medicines Agency (EMA). Trelegy Ellipta. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/trelegy-ellipta-0> (Accessed date: 1 Apr 2021).