

Aclidiniumbromid forbedrer lungefunktion og reducerer åndenød hos patienter med KOL

Charlotte Suppli Ulrik^{1,2}

STATUSARTIKEL

1) Lungemedicinsk Afdeling, Hvidovre Hospital
2) Sundhedsvidenskabeligt Fakultet, Københavns Universitet

Ugeskr Læger
2014;176:V01130052

I The Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD)-strategidokument anbefales vedligeholdelsesbehandling med mindst én langtidsvirkende bronkodilatator til patienter med moderat til svær KOL [1], og generelt er bronkodilatatorer hjørnестenen i den farmakologiske behandling af KOL [1, 2].

Hos patienter med KOL har langtidsvirkende bronkodilatatorer betydning for forebyggelse og kontrol af symptomer, hyppighed og sværhedsgrad af eksacerbationer samt livskvalitet og arbejdskapacitet [1, 3, 4]. Desuden har langtidsvirkende bronkodilatatorer, inkl. β_2 -agonister og muskarine antagonist, betydning for omfanget af *air trapping* og tømning af lungerne, hvorved lungevolumina reduceres, hvilket fører til lindring af åndenød og stigning i arbejdskapacitet [1, 3, 5]. På baggrund af studier fra de seneste år synes langtidsvirkende antikolinergika at være de mest effektive bronkodilatatorer til behandling af KOL [1, 2, 6, 7]. I en årrække har tiotropium været det eneste markedsførte langtidsvirkende antikolinergikum, men flere er kommet – og kommer – til, inkl. aclidinium.

I denne artikel gives et overblik over de publicerede studier af sikkerhed og effekt af inhaleret aclidinium til behandling af patienter med moderat til svær KOL.

RESULTATER

I alt ti studier (med 3.922 deltagere) af effekten af aclidinium til behandling af KOL er publiceret på nuværende tidspunkt og derfor medtaget i denne artikel. Alle deltagere var stabile, men symptomatiske på

inklusionstidspunktet og opfyldte de spirometriske kriterier for moderat til svær KOL. Alle studier var multicenterstudier samt randomiserede, kontrollerede studier sponsoreret af et enkelt medicinalfirma (Tabel 1). I tre studier sammenlignede man aclidinium med tiotropium (og placebo), i seks studier med fev1 placebo og i et studie med formoterol.

Aktivitets- og sikkerhedsprofil

Vestbo *et al* [8] har påvist, at signifikant flere patienter, der fik aclidinium og tiotropium havde en stigning i forceret ekspiratorisk volumen i første sekund (FEV1) \geq 10% fra udgangsværdien 30 minutter efter administration end patienter, der fik placebo (49,5% og 51,8% vs. 13,8%; $p < 0,0001$), og tiden til bronkodilatation var sammenlignelig for de to lægemidler.

Incidensen af bivirkninger i studierne af Jones *et al* [9, 15] var den samme i aclidinium- og placebo-grupperne, fraset en højere forekomst af mundtørhed blandt de patienter, som blev behandlet med aclidinium. I de publicerede kliniske studier var hyppigheden af kardiovaskulære bivirkninger ens i aclidinium- og placebo-grupperne [9, 17].

Forceret ekspiratorisk volumen i første sekund

Joos *et al* påviste, at det gennemsnitlige areal under FEV1-kurven over 0-24-timersintervallet var 1,58 l for placebo og hhv. 1,72 l, 1,79 l og 1,82 l for aclidinium 100 mikrogram, 300 mikrogram og 900 mikrogram ($p < 0,001$ vs. placebo), og dermed, at aclidinium giver vedvarende bronkodilatation over 24 timer hos patienter med moderat til svær KOL [9] (Tabel 1). Efterfølgende har Jones *et al* rapporteret om en dal-FEV1 efter 12 og 28 uger for aclidinium vs. placebo på hhv. 61 ml og 67 ml ($p < 0,001$) og 63 ml og 59 ml ($p < 0,001$) i de to studier [9, 15] (Tabel 1).

Chanez *et al* [11] påviste, at aclidinium (200 mikrogram og 400 mikrogram) og tiotropium øgede dal-FEV1 på dag 29 signifikant mere end placebo, behandlingsforskelle hhv. 140 ml, 128 ml og 161 ml (Tabel 1).

Singh *et al* [12] påviste, at både aclidinium og formoterol gav signifikant større ændring i FEV1-normaliseret *area under the concentration curve*-12 end placebo, og desuden at to daglige doseringer af



FAKTABOKS

Langtidsvirkende bronkodilatatorer er førstevalg til vedligeholdelsesbehandling af KOL.

Aclidiniumbromid er et inhaleret langtidsvirkende antikolinergikum, der doseres to gange dagligt.

Hos patienter med moderat til svær KOL har aclidiniumbromid betydende effekt på niaeuet af forceret ekspiratorisk volumen i første sekund, dyspnøscore om dagen, forbrug af behovsmedicin, livskvalitet og arbejdskapacitet, og undersøgelserne tyder også på effekt på dyspnøscore om natten samt eksacerbationsrate.

Aclidiniumbromid anvendes til vedligeholdelsesbehandling af KOL.



TABEL 1

Karakteristika af studier, hvor effekten af acclidiniumbromid er undersøgt hos patienter med moderat til svær KOL.

Reference	Varighed, uger	Patienter, n	Mænd, %	Gennemsnitsalder, år	FEV1% af forventet på inklusionstidspunktet	Tobakseksposition, pakkeår	Lægemiddel og dosis, mikrogram	Primær effektparameter
<i>Vestbo et al</i> , [8]	–	115	69	63	43	48	Acclidiniumbromid 200 Tiotropiumbromid 18 Placebo	Tid til bronkodilatation
<i>Jones et al</i> , [9]	52	843 804	79 62	62 65	53 50	39 58	Acclidiniumbromid 200 Placebo	Dal-FEV1 i uge 12 og 28
<i>Joos et al</i> , [10]	–	17	100	64	49	44	Acclidiniumbromid 100 Acclidiniumbromid 300 Acclidiniumbromid 900 Placebo	Areal under FEV1-kurven
<i>Chanez et al</i> , [11]	4	464	83	62	48	45	Acclidiniumbromid 25 Acclidiniumbromid 50 Acclidiniumbromid 100 Acclidiniumbromid 200 Acclidiniumbromid 400 Tiotropiumbromid 18 Placebo	Dal-FEV1 på dag 29
<i>Singh et al</i> , [12]	1	79	59	61	54	51	Acclidiniumbromid 100 Acclidiniumbromid 200 Acclidiniumbromid 400 Formoterol 12 Placebo	Areal under FEV1 kurven
<i>Fuhr et al</i> , [13]	2	30	63	58	56	41	Acclidiniumbromid 400 Tiotropiumbromid 8 Placebo	Areal under FEV1 kurven (0-12/12t)
<i>Kerwin et al</i> , [14]	12	561	53	64	54	54	Acclidiniumbromid 200 Acclidiniumbromid 400 Placebo	Dal-FEV1
<i>Jones et al</i> , [15]	24	828	67	62	53	40	Acclidiniumbromid 200 Acclidiniumbromid 400 Placebo	Dal-FEV1
<i>Maltais et al</i> , [16]	6	181	58	65	51	55	Acclidiniumbromid 200 Placebo	Fysisk udholdenhedstid

– = ikke angivet; FEV1 = forceret ekspiratorisk volumen i første sekund.

acclidinium 200 mikrogram og 400 mikrogram var relevante doser for videre undersøgelse (Tabel 1). Videre påviste *Fuhr et al* [13], at acclidinium 400 mikrogram to gange dagligt gav 24-timersbronkodilatation svarede til effekten af tiotropium, men med statistisk signifikante forskelle til fordel for acclidinium i natteperioden.

I ACCORD I/COPD-studiet påviste *Kerwin et al*, at acclidinium 200 mikrogram og 400 mikrogram signifikant øgede dal-FEV1 (95% konfidens-interval (KI)) sammenlignet med placebo med hhv. 86 (45, 127) ml og 124 (83, 164) ml (Tabel 1), og maks. FEV1 med 146 (101, 190) ml og 192 (148, 236) ml ($p < 0,0001$) [14]. Sammenlignelige fund blev rapporteret fra ATTAIN-studiet, hvor man også påviste, at maks. FEV1 var sammenlignelig på dag 1 og i uge 24 [15].

Hyperinflation og arbejdskapacitet

Maltais et al påviste, at sammenlignet med placebo opnåede patienter, som blev behandlet med acclidinium, signifikant bedre effekt på fysisk udholdenhed, bedømt ved cykelergometertest (hhv. 129 ± 31 s og 13 ± 31 s) (Tabel 1), og samtidig påvistes også en signifikant større effekt på inspiratorisk kapacitet og inspiratorisk kapacitet/total lungekapacitet, hvilket tyder på en positiv effekt på dynamisk hyperinflation [16].

Livskvalitet, symptomlindring og forbrug af anfaldsmedicin

I studiet af *Chanez et al* påvistes et fald i total St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ)-score, og dermed en forbedring sammenlignet med *baseline* for alle doser af acclidinium [11]. Andelen af patienter med klinisk betydningsfuld forbedring i SGRQ-score (≥ 4 point) varierede fra 53% til 64% i hhv. gruppen,

Patient med KOL.



som blev behandlet med 400 mikrogram, og gruppen, som blev behandlet med 100 mikrogram. Imidlertid blev data for tilsvarende ændringer for patienter, som blev behandlet med placebo og tiotropium ikke rapporteret. Generelt viste studiet ingen signifikante forskelle i antallet af dage med selvrapporteret dyspnø, hoste, pibende vejrtrækning, opspytning og forbrug af anfaldsmedicin. I modsætning hertil rapporterede *Singh et al* om et lavere forbrug af anfaldsmedicin med alle doser af acclidinium og formoterol sammenlignet med placebo [12].

I ACCLAIM/COPD I-studiet [9] havde signifikant flere patienter, som blev behandlet med acclidinium, en forbedring i SGRQ-totalscore ≥ 4 enheder, selvom andelen på hhv. 48% og 40% for acclidinium og placebo var lavere end i studiet af *Chanaz et al* [11]. I forlængelse heraf blev der i ACCLAIM/COPD II-studiet ikke påvist nogen signifikant forskel mellem acclidinium (39%) og placebo (33%) i andelen af patienter, der opnåede en ændring i SGRQ-totalscore ≥ 4 enheder [9]. I tråd med dette påvistes det i ACCLAIM/COPD I-studiet [9], at acclidinium sammenlignet med placebo medførte, at der var signifikant flere patienter, som opnåede den minimale klinisk betydende forskel i transitional dyspnøindeks (TDI)-score efter 52 uger (acclidinium 56% vs. placebo 38%, $p < 0,0001$), mens der ikke blev påvist signifikant forskel i TDI-score i ACCLAIM/COPD II-studiet, muligvis betinget af den meget høje dropoutrate i sidstnævnte studie. I de to studier af *Jones et al* blev der ikke påvist forskelle mellem acclidinium og placebo mht. daglig symptomscore og forbrug af anfaldsmedicin [9, 15]. Fra ATTAIN-studiet rapporteredes om en signifikant forbedring i livskvalitet (målt ved SGRQ), forbrug af anfaldsmedicin og TDI-score hos patienter, der blev behandlet med acclidinium, sammenlignet med hos patienter, som fik placebo [15].

Fuhr et al rapporterede ligeledes om et signifikant fald i behovet for anfaldsmedicin med både acli-

dinium og tiotropium (ingen signifikant forskel) [13]. Desuden reducerede acclidinium, bedre end placebo, åndenød ($p = 0,026$), hoste ($p = 0,039$) og natlig KOL-symptomscore ($p = 0,049$), mens der ikke blev observeret nogen signifikante ændringer for tiotropium. *Kerwin et al* rapporterede om en signifikant reduktion i hyppigheden af natlige symptomer, inkl. åndenød og pibende vejrtrækning, sværhedsgrad og betydning af åndenød og hoste for natlige aktiviteter, betydning af åndenød for tidlige morgenaktiviteter og hyppigheden af natlige opvågninger [14].

Eksacerbationer

Jones et al [9] påviste i ACCLAIM/COPD II-studiet, at færre patienter i gruppen, som blev behandlet med acclidinium, havde en moderat (defineret som behandling med antibiotika og eller prednisolon) eller svær (defineret som indlæggelse) eksacerbation end patienter i placebogruppen (33% vs. 40%; $p = 0,0046$), og desuden, at acclidinium forlængede tiden til første moderate eller svære eksacerbation. Imidlertid påvistes det i ACCLAIM/COPD I-studiet [9], at andelen af patienter, der havde en moderat eller svær eksacerbation, var den samme i acclidinium- som i placebo-gruppen (27% vs. 26%).

Fra studiet af *Kerwin et al* rapporteredes om en tendens i retning af en lavere eksacerbationsrate ved acclidiniumbehandling end ved placebo, men studiet havde ikke styrke til, at man kunne vurdere hyppigheden af eksacerbationer [14]. I ATTAIN-studiet rapporterede man om en lavere eksacerbationsrate for patienter, der blev behandlet med acclidinium, end for patienter, som fik placebo [15].

Administration af acclidinium

Acclidinium administreres via en Genuair, der er en multidosispulverinhalator med medium modstand [18]. Inhalatoren har visuel og akustisk feedback, der forsikrer patienten om, at medicinen er taget korrekt. Inhalatoren har desuden dosisindikator og en låsemekanisme, der forhindrer anvendelse af en tom inhalator [19]. Lungedeposeringen er ca. 30% hos både lungeraske og patienter med KOL, og pulverinhalatoren til acclidinium kan, vurderet ud fra de foreliggende undersøgelser, anvendes sufficent af patienter med mild til svær KOL [18, 19]. Der foreligger på nuværende tidspunkt ikke direkte sammenlignende undersøgelser af Genuair og andre pulverinhalatorer, der anvendes til administration af langtidsvirkende bronkodilatorer hos patienter med KOL [20].

KONKLUSION

Acclidinium er, baseret på de foreliggende studier, en veltålt langtidsvirkende antikolinerg bronkodilator

med tid til effekt, som svarer til tiotropiums. Hos patienter med moderat til svær KOL har acclidinium klinisk betydende effekt på FEV1-niveau, livskvalitet, forbrug af anfaldsmedicin og dyspnøscore i dagtiden. Desuden har acclidinium ved to daglige doseringer signifikant effekt på natlig symptomscore. Effekten af acclidinium på fysisk arbejdskapacitet er sammenlignelig med effekten af andre langtidsvirkende bronkodilatorer, inkl. tiotropium og indacaterol, hos patienter med KOL [21, 22]. Resultaterne af de foreliggende studier tyder på, at acclidinium reducerer eksacerbationsraten hos patienter med moderat til svær KOL, men langtidsstudier med eksacerbationsrate som primær effektparameter er nødvendige, før en endelig konklusion kan drages. Det må konkluderes, at acclidinium har potentiale til en betydende plads i den fremtidige vedligeholdelsesbehandling af patienter med moderat til svær KOL.

KORRESPONDANCE: Charlotte Suppli Ulrik, Lungemedicinsk Afdeling 253, Hvidovre Hospital, Kettegård Alle 30, 2650 Hvidovre. E-mail: csulrik@dadlnet.dk

ANTAGET: 10. april 2013

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 29. juli 2013

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelig sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk.

LITTERATUR

- Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011. www.goldcopd.org (15. jan 2013).
- Celli BR, MacNee W, ATS/ERS task force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-46.
- Niewohner DE. Clinical practice. Outpatients management of severe COPD. *N Engl J Med* 2010;362:1407-16.
- Ulrik CS. Efficacy of inhaled salmeterol in the management of smokers with chronic obstructive pulmonary disease: a single centre randomised, double blind, placebo controlled, cross-over study. *Thorax* 1995;50:750-4.
- Beeh KM, Wagner F, Khindri S et al. The effect of indacaterol on dynamic lung hyperinflation and breathlessness in hyperinflated patients with COPD. *COPD* 2011;8:340-5.
- Barnes PJ. The role of anticholinergics in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 2004;117:24-32S.
- Hodder R. Tiotropium is superior to salmeterol in reducing frequency of exacerbations: but the effect of adding tiotropium to the combination of inhaled corticosteroid and long-acting $\beta(2)$ -agonist remains unclear. *Evid Based Med* 2012;17:93-5.
- Vestbo J, Vogelmeier C, Creemers J et al. Onset of effect of acclidinium, a novel long-acting muscarinic antagonist, in patients with COPD. *COPD* 2010;7:331-6.
- Jones PW, Rennard SI, Agusti A et al. Efficacy and safety of once-daily acclidinium in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2011;12:55.
- Joos GF, Schellhout VJ, Pauwels RA et al. Bronchodilatory effects of acclidinium bromide, a long-acting muscarinic antagonist, in COPD patients. *Respir Med* 2010;104:865-72.
- Chanez P, Burge PS, Dahl R et al. Acclidinium bromide provides long-acting bronchodilation in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2010;23:15-21.
- Singh D, Magnussen H, Kirsten A et al. A randomized, placebo- and active-controlled dose-finding study of acclidinium bromide administered twice-daily in COPD patients. *Pulm Pharmacol Ther* 2012;25:248-53.
- Fuhr R, Magnussen H, Sarem K et al. Efficacy of acclidinium bromide 400 μ g twice daily compared with placebo and tiotropium in patients with moderate to severe COPD. *Chest* 2012;141:745-52.
- Kerwin EM, D'Urzo AD, Gelb AF et al. Efficacy and safety of a 12-week treatment with twice-daily acclidinium bromide in COPD patients (ACCORD COPD 1). *COPD* 2012;9:1-12.
- Jones PW, Singh D, Bateman ED et al. Efficacy and safety of twice-daily acclidinium bromide in COPD patients: The ATTAIN study. *Eur Respir J* 2012;40:830-6.
- Maltais F, Celli B, Casaburi R et al. Acclidinium bromide improves exercise endurance and lung hyperinflation in patients with moderate to severe COPD. *Respir Med* 2011;105:580-7.
- Singh S, Loke YK, Furberg CD. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 2008;300:1439-50.

- Crystyn H, Niederlaender C. The Genuair inhaler: a novel, multidose dry powder inhaler. *Int J Clin Pract* 2012;66:309-17.
- Newman SP, Sutton DJ, Segarra R et al. Lung deposition of acclidinium bromide from Genuair, a multidose dry powder inhaler. *Respiration* 2009;78:322-8.
- Cazzola M. Genuair is a good inhaler but an indirect comparison with other dry powder inhalers is inadequate. *Respiration* 2009;78:249-51.
- O'Donnell DE, Casaburi R, Vincken N et al. Effect of indacaterol on exercise endurance time and lung hyperinflation in COPD. *Respir Med* 2011;105:1030-6.
- O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004;23:832-40.



PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK
23. JUNI 2014

Kolektomi hos en patient med pneumatosi coli

Stine Karlsen, Sidse Bregendahl, Anders Tøttrup et al

Vejledning om vægttab til patienter med hjerteinsufficiens er kompleks

Ulla Bach & Albert Marni Joensen

Anlægsbærere for fragilt X-syndrom kan udvide et bredt spektrum af kliniske manifestationer

Aia Elise Jønch, Karen Grønsvov, Jytte Merete Carlsen Lunding et al

Alvorlige bivirkninger ved p-pillebrug hos teenagere

Malin Chatarina Nylander & Helle V. Clausen

Casestudie viser, at patienter med kræft benytter forløbskoordinatorfunktionen forskelligt

Stine Finne Jakobsen, Anne Bjerrum, Tanja Le Grønberg et al