



Dr n. med.
Andrzej Dymek

Dr n. med.
Lucyna Dymek

Centrum Medyczne
Lucyna Andrzej Dymek
Strzelce Opolskie

Ośrodek Diagnostyki
i Leczenia Przewlekłego
Kaszlu
Strzelce Opolskie

Leczenie przewlekłego kaszlu u dorosłych

- co nowego w badaniach klinicznych

Treatment of chronic cough in adults - what's new in medical trials

S U M M A R Y

The aim of the work is to present the current state of knowledge in the area of innovative pharmacotherapy in chronic cough in adults. Gefapixant is the first P2X3 receptor antagonist registered in the European Union, Switzerland and Japan. Camlipixant is a molecule with greater specificity for this receptor. Taplucainium is the world's first candidate for the treatment of chronic cough in inhaled form blocking the sodium channel. An outline of the methodology for clinical trials in this indication is also described. The authors of this review participated or are participating in all presented studies.

Celem pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy w zakresie farmakoterapii w przewlekłym kaszlu u dorosłych. Gefapixant jest pierwszym antagonistą receptora P2X3 zarejestrowanym w Unii Europejskiej, Szwajcarii i Japonii. Camlipixant jest cząsteczką o większej swoistości wobec tego receptora. Taplucainium jest pierwszym na świecie kandydatem do leczenia przewlekłego kaszlu w postaci wziewnej blokującym kanał sodowy. Przedstawiono także zarys metodologii badań klinicznych w tym wskazaniu. We wszystkich powyższych badaniach uczestniczyli lub uczestniczą autorzy tego przeglądu.

Dymek A.: Leczenie przewlekłego kaszlu u dorosłych - co nowego w badaniach klinicznych. *Alergia*, 2024, 4; 16-18

Wstęp

W kwietniu 2023 na łamach kwartalnika *Alergia* ukazał się artykuł podsumowujący postępy w badaniach klinicznych w zakresie innowacyjnej farmakoterapii w obszarze leczenia przewlekłego kaszlu u dorosłych (1). Celem obecnej pracy jest uaktualnienie danych z uwzględnieniem praktycznych aspektów dostępności innowacyjnych terapii oraz przedstawienie nowych mechanizmów działania kolejnych produktów badawczych (IMP - investigational medicinal products).

Definicja, epidemiologia, terminologia, zarys metodologii badań w przewlekłym kaszlu

Współczesna definicja i terminologia przewlekłego kaszlu jest ujednoczona i pozwala na precyzyjne określenie grupy badanej (study population) niezależnie od Sponsora badania.

Przewlekły kaszel (powyżej 8 tygodni u dorosłych) jest problemem o zasięgu społecznym gdyż obejmuje od 9-33 % ogólnej populacji (2). Przy takim wyzwaniu epidemiologicznym oraz w związku z wieloprzyczynowością w niektórych krajach (zwłaszcza w USA) działają Ośrodki (Kliniki) Przewlekłego Kaszlu koncentrujące interdyscyplinarne zespoły składające się z alergologów, pulmonologów, laryngologów, gastrologów, psychologów oraz logopedów. W celu zrekrowania najbardziej jednorodnej grupy pacjentów do badań zazwy-

czaj są włączani chorzy z co najmniej 1 roczną historią kaszlu.

W każdym badaniu klinicznym badacz kwalifikuje pacjenta w ramach wizyty przesiewowej (Screening Visit) do jednej z dwóch kategorii kaszlu:

1. Kaszel oporny na leczenie (refractory cough) - w przebiegu innych chorób takich jak: zespół kaszlowy górnych dróg oddechowych, astma, GERD
2. Kaszel o niewyjaśnionej przyczynie (unexplained cough) zwany dawniej kaszlem idiopatycznym. Dotyczy on 46% pacjentów z przewlekłym kaszlem (3).

W badaniach klinicznych dokumentem nadrzędnym jest protokół badania (study protocol) zaaprobowany przez Komisję Bioetyczną.

Protokół wytycza pierwszorzędowy cel badania (primary objective), który określa pierwszorzędowy punkt końcowy (primary endpoint). W badaniach klinicznych w tym obszarze terapeutycznym te kluczowe parametry wraz z kryteriami włączenia i wyłączenia są takie same w protokołach różnych Sponsorów. Pozwala to na porównywanie wyników różnych projektów z tą samą populacją chorych.

W każdym projekcie wyniki grupy badanej są porównywane do grupy kontrolnej otrzymującej placebo (przy podwójnym zaślepieniu - DBPC- Double Blind Placebo Controlled). Przy tym najbardziej obiektywnym

Słowa kluczowe:
przewlekły kaszel,
leczenie,
badania kliniczne

Key words:
chronic cough,
treatment,
medical trials

(i najbardziej cenionym przez recenzentów badań) sposobie zaślepienia zarówno pacjent jak i zespół badawczy nie wiedzą jaka interwencja jest stosowana: lek (verum) czy placebo od randomizacji (losowego doboru grupy badanej).

Narzędzia diagnostyczne

W obszarze badań nad przewlekłym kaszlem kluczowym było wprowadzenie obiektywnego narzędzia diagnostycznego oceniającego ilość wydarzeń kaszlowych na godzinę w naturalnym środowisku pacjenta w ciągu 24 godzin.

Do drugorzędowych punktów końcowych (secondary endpoints) należy między innymi różnica w wartości w wizualno - analogowej skali ciężkości kaszlu VAS (fot. 3) (Cough Severity Visual Analog Scale) od początku do końca okresu leczniczego. We wszystkich badaniach warunkiem włączenia do badania oraz do zrandomizowania była wyjściowa samoocena natężenia kaszlu w tej skali co najmniej na 4 z 10 cm.

Patomechanizm przewlekłego kaszlu

Dotychczasowe badania kliniczne były skierowane na mechanizm blokowania tylko jednego receptora - P2X3.

Współczesna koncepcja patomechanizmu oparta jest na tezie, że przewlekły kaszel jest końcowym efektem jednoczesnej neurogennej stymulacji bodźców kaszlogennych egzo - i endogennych z różnych poziomów aferentnego unerwienia nerwu błędnego, głównie z obszaru gardła, krtani, płuc i przełyku (4).

Właśnie na tych bezzmieliniowych włóknach C nerwu błędnego zlokalizowane są kluczowe dla neurogennego zapalenia receptory P2X3, stymulowane przez mediator - ATP (adenozynotrójfosforan) na skutek bodźca kaszlogennego - np działania patogenu, alergenu, środowiskowego czynnika drażniącego lub refluksatu.

Prekursorem tych cząsteczek jest zarejestrowany w UE **Gefapixant**.

Obecnie badany jest bardziej swoisty antagonistą tego receptora **Camlipixant** - w trwającym programie 3 fazy - CALM-1.



Nowym punktem uchwytu dla potencjalnych leków są kanały sodowe zlokalizowane na receptorach bólowych w układzie oddechowym.

Taplucainium jest nową cząsteczką odkrytą przez firmę Nocion blokującą te kanały (5) (charged sodium channel blocker) wykazując działanie przeciwkaszlowe. Rozpoczęto się badanie fazy 2 z tą cząsteczką.

1 Fot.

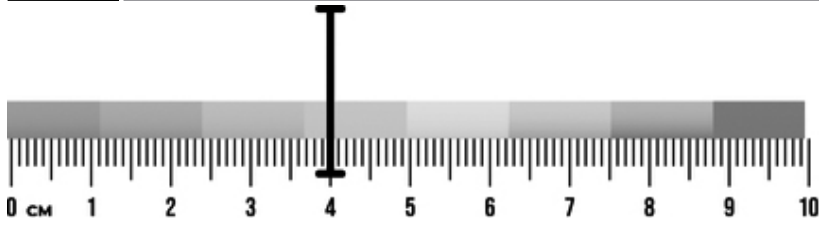
Redukcja wydarzeń kaszlowych po okresie terapeutycznym w grupie przyjmujących lek w stosunku do grupy placebo jest pierwszorzędnym punktem końcowym we wszystkich badaniach



Będzie to pierwszy na świecie program z zastosowaniem leku badanego wziewnego stosowanego w przewlekłym kaszlu (nie w chorobach obturacyjnych).

3
Fot.

Ze zbiorów własnych: skala VAS



Nowa rejestracja w Unii Europejskiej, Szwajcarii i Japonii

Największym sukcesem dla zespołów badawczych jest rejestracja i implementacja do obrotu aptecznego cząsteczki, nad którą pracowali.

Gefapixant jest pierwszym na świecie lekiem zarejestrowanym w leczeniu przewlekłego kaszlu u dorosłych.

Rejestracja przez EMA (European Medicines Agency) odbyła się na podstawie wyników badania COUGH-1, COUGH-2 opublikowanych w czasopiśmie *Lancet*.

Rezultaty wykazały, że u pacjentów w badaniu COUGH-1 otrzymujących Gefapixant w dawce 45 mg 2 x dziennie nastąpiła redukcja wydarzeń kaszlowych w 24 - godzinnym monitoringu o 18.5 % [95% CI 32.9-0.9]; $p=0.041$ w porównaniu do placebo, natomiast w badaniu COUGH-2 o 14.6% [95% CI 26.1-1.4]; $p=0.031$.

• Gefapixant w dawce 15 mg 2 x dziennie nie wykazał znamiennej redukcji wydarzeń kaszlowych w obu badaniach (6).

Podsumowanie

Gefapixant w dawce 2 x 45 mg jest pierwszym na świecie lekiem nieopioidowym zarejestrowanym w leczeniu przewlekłego kaszlu u dorosłych.

Obecnie prowadzone są badania skuteczności i bezpieczeństwa **Camlipixant**-u, bardziej swoistego antagonisty receptora P2X3.

Prowadzony jest również projekt oceniający skuteczność i bezpieczeństwo Taplucainium, leku wziewnego blokującego kanały sodowe. Autorzy niniejszego artykułu uczestniczyli lub/i aktualnie prowadzą wszystkie prezentowane badania. Pacjenci są rekrutowani głównie z bazy danych własnego Ośrodka Diagnostyki i Leczenia Przewlekłego Kaszlu. ■

Prace nadesłano
5.11.2024
Zaakceptowano do
druku 10.12.2024

Konflikt interesów nie występuje.
Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz jednolitymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Piśmiennictwo: 1. A.Dymek, L.Dymek, Leczenie przewlekłego kaszlu u dorosłych- przegląd badań klinicznych, *Alergia* 1/2023, 34-35; 2. Song W-J et al. The global epidemiology in chronic cough in adults: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respi J* 2015; 45 (5): 1479-8; 3. Jingwen Zhang et al. Risk factor of chronic cough in adults: a systematic review and meta-analysis. *Respiratory* 2022; 27: 36-47; 4. Canning BJ et al. Afferent nerves regulating the cough reflex mechanism and mediators of cough in disease. *Otolaryngol Clin N Am*. 2010; 9: 14-25; 5. Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of NOC-110 (Taplucainium Inhalation Powder) in Adults with Refractory or Unexplained Chronic Cough (ASPIRE), Nocion; 6. Lorcan P Mc et al. Efficacy and safety of gefapixant, a P2X3 receptor antagonist in refractory chronic cough (COUGH-1 and COUGH-2): results from two double blind, randomised, parallel group, placebo-controlled, phase 3 trials. *The Lancet* 2022.

Piśmiennictwo ze str.15: 1. Peters U, Dixon AE, Forno E. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(4):1169-79. 2. Telenga ED, Tideman SW, Kerstjens HA, Hacken NH, Timens W, Postma DS, et al. Obesity in asthma: more neutrophilic inflammation as a possible explanation for a reduced treatment response. *Allergy*. 2012;67(8):1060-8. 3. Marko M, Pawliczak R. Obesity and asthma: risk, control and treatment. *Postepy Dermatol Alergol*. 2018;35(6):563-71. 4. Cardet JC, Ash S, Kusa T, Camargo CA, Jr., Israel E. Insulin resistance modifies the association between obesity and current asthma in adults. *Eur Respi J*. 2016;48(2):403-10. 5. Dias-Junior SA, Reis M, de Carvalho-Pinto RM, Stelmach R, Halpern A, Cukier A. Effects of weight loss on asthma control in obese patients with severe asthma. *Eur Respi J*. 2014;43(5):1368-77. 6. Scott HA, Gibson PG, Garg ML, Pretto JJ, Morgan PJ, Callister R, et al. Dietary restriction and exercise improve airway inflammation and clinical outcomes in overweight and obese asthma: a randomized trial. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(1):36-49. 7. Agrawal A, Prakash YS. Obesity, metabolic syndrome, and airway disease: a bioenergetic problem? *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34(4):785-96. 8. Kabahizi A, Wallace B, Lieu L, Chau D, Dong Y, Hwang ES, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) signalling in the brain: From neural circuits and metabolism to therapeutics. *Br J Pharmacol*. 2022;179(4):600-24. 9. Smith NK, Hackett TA, Galli A, Flynn CR. GLP-1: Molecular mechanisms and outcomes of a complex signaling system. *Neurochem Int*. 2019;128:94-105. 10. Sassone-Corsi P. The cyclic AMP pathway. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2012;4(12). 11. Bill CA, Vines CM. Phospholipase C. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1131:215-42. 12. Hemmings BA, Restuccia DF. PI3K-PKB/Akt pathway. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2012;4(9):a011189. 13. Morrison DK. MAP kinase pathways. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2012;4(11). 14. Zhao X, Wang M, Wen Z, Lu Z, Cui L, Fu C, et al. GLP-1 Receptor Agonists: Beyond Their Pancreatic Effects. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:721135. 15. Pyke C, Heller RS, Kirk RK, Orskov C, Reedtz-Runge S, Kaastrup P, et al. GLP-1 receptor localization in monkey and human tissue: novel distribution revealed with extensively validated monoclonal antibody. *Endocrinology*. 2014;155(4):1280-90. 16. Viby NE, Isidor MS, Buggeskov KB, Poulsen SS, Hansen JB, Kissow H. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) reduces mortality and improves lung function in a model of experimental obstructive lung disease in female mice. *Endocrinology*. 2013;154(12):4503-11. 17. Kaplan AG, Kim JW. Asthma Exacerbations and Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists: a Review of the Current Evidence. *Pulm Ther*. 2022;8(4):343-58. 18. Nguyen DV, Linderholm A, Haczk A, Kenyon N. Glucagon-like peptide 1: A potential anti-inflammatory pathway in obesity-related asthma. *Pharmacol Ther*. 2017;180:139-43. 19. Zhu T, Wu XL, Zhang W, Xiao M. Glucagon Like Peptide-1 (GLP-1) Modulates OVA-Induced Airway Inflammation and Mucus Secretion Involving a Protein Kinase A (PKA)-Dependent Nuclear Factor-kappaB (NF-kappaB) Signaling Pathway in Mice. *Int J Mol Sci*. 2015;16(9):20195-211. 20. Hur J, Kang JY, Kim YK, Lee SY, Lee HY. Glucagon-like peptide 1 receptor (GLP-1R) agonist relieved asthmatic airway inflammation via suppression of NLRP3 inflammasome activation in obese asthma mice model. *Pulm Pharmacol Ther*. 2021;67:102003. 21. Fandino J, Toba L, Gonzalez-Matias LC, Diz-Chaves Y, Mallo F. GLP-1 receptor agonist ameliorates experimental lung fibrosis. *Sci Rep*. 2020;10(1):18091. 22. Rogliani P, Matera MG, Calzetta L, Hanania NA, Page C, Rossi I, et al. Long-term observational study on the impact of GLP-1R agonists on lung function in diabetic patients. *Respi Med*. 2019;154:86-92. 23. Foer D, Beeler PE, Cui J, Karlson EW, Bates DW, Cahill KN. Asthma Exacerbations in Patients with Type 2 Diabetes and Asthma on Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists. *Am J Respi Crit Care Med*. 2021;203(7):831-40. 24. Mitchell PD, Salter BM, Oliveria JP, El-Gammal A, Tworek D, Smith SG, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor expression on human eosinophils and its regulation of eosinophil activation. *Clin Exp Allergy*. 2017;47(3):331-8. 25. Kaplan A, Heatley H, Townend J, Skinner D, Carter V, Hubbard R, et al. Late Breaking Abstract - Do asthma patients prescribed a GLP1 have improved asthma and weight loss outcomes? *European Respiratory Journal*. 64(suppl 68):PA392