

Fixní trojkombinace v léčbě symptomatické chronické obstrukční plicní nemoci – je čas k rozšíření indikačních kritérií?

MUDr. Samuel Genzor Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, FN Olomouc

Souhrn: Jednou z nedílných částí terapie pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN) je prevence akutních exacerbací. Terapeutické režimy obsahující inhalační kortikosteroidy (IKS) byly u pacientů s CHOPN tradičně indikovány v případech častých exacerbací (jedna těžká či dvě a více středně těžkých). Na základě *post hoc* analýzy studií – TRILOGY, TRINITY, TRIBUTE –, ale i *post hoc* analýzy studie IMPACT a samotné studie KRONOS se zdá, že indikace použití IKS je oprávněně rozšířit o další skupinu. Jsou to pacienti se symptomatickou chronickou obstrukční plicní nemocí stadia III až IV a anamnézou jedné středně těžké (a žádné těžké) akutní exacerbace v předchozím roce. V této specifické skupině pacientů fixní trojkombinace obsahující IKS vedla k signifikantnímu snížení počtu exacerbací ve srovnání s léčbou dvojkombinací či monoterapií.

Klíčová slova: fixní trojkombinace, symptomatická CHOPN, studie, indikační kritéria

Exacerbace chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) představují významnou komplikaci, protože zhoršují kvalitu a zkracují délku života pacientů [1]. Vlastní exacerbace je nejsilnějším rizikovým faktorem vzniku dalších exacerbací [1, 2]. Na základě výsledků velkých prospektivních kohortových studií lze předpokládat, že riziko vzniku akutní exacerbace v průběhu roku je dvakrát vyšší u pacientů s anamnézou jedné exacerbace v předcházejícím roce ve srovnání s pacienty s CHOPN bez anamnézy exacerbací.

V případě pacienta se dvěma a více exacerbacemi za rok je riziko, že se bude exacerbace opakovat, až pětinašobné [1]. Z hlediska funkčního vyšetření plic lze konstatovat, že u 20 % pacientů je přítomna deteriorace ventilačních parametrů ještě 8 týdnů po prodělané exacerbaci [2]. Z toho důvodu byla většina klinických studií zaměřena zejména na prevenci exacerbací CHOPN. Do většiny z těchto studií byli přijímáni pacienti minimálně s jednou těžkou akutní exacerbací v předchozím roce [3–5].

Dle aktuálně platných doporučených postupů Globální iniciativy pro chronickou obstrukční plicní nemoc (GOLD) je indikováno použití režimů obsahujících inhalační kortikosteroidy – IKS u pacientů s jednou těžkou exacerbací (vedoucí k nutnosti hospitalizace) či dvěma a více akutními exacerbacemi za rok [6]. Z použití IKS by pak také měli profitovat pacienti s periferní či alveolární eozinofilií a bronchiální hyperreaktivitou (fenotyp překryvu s astmatem) [6].

Fixní kombinace IKS/LAMA/LABA – *post hoc* analýza studií TRILOGY, TRINITY a TRIBUTE

Léčba fixní trojkombinací je obecně doporučována pro pacienty s častými či vážnými exacerbacemi. Není však všeobecný konsensus, zda je použití trojkombinační léčby přínosem pro pacienty exacerbující méně. Zajímavý pohled v tomto ohledu přinesla *post hoc* analýza studií TRILOGY [3], TRINITY [4] a TRIBUTE [5], vyhodnocující efektivitu a bezpečnost léčby fixní trojkombinací u pacientů, kteří prodělali v předcházejícím roce pouze jedinou, a to středně těžkou exacerbaci – všichni pacienti s jakoukoli vážnou exacerbací vyžadující hospitalizaci byli z analýzy vyloučeni. Výsledky analýzy

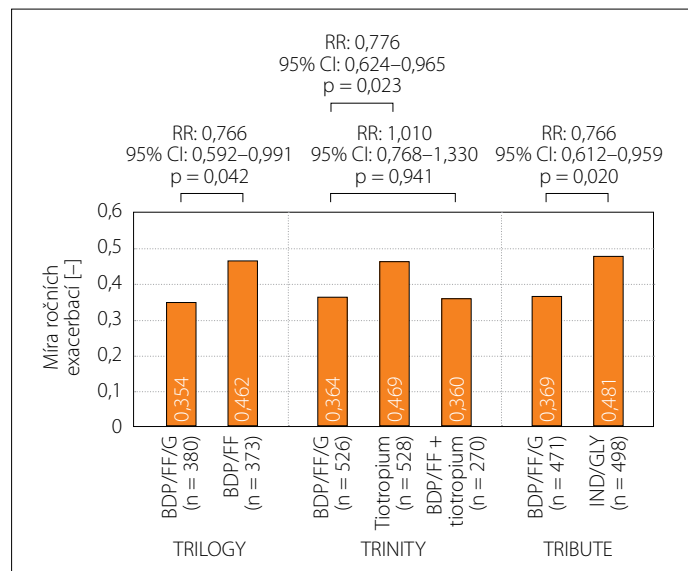
jsou možná překvapivé, protože efekt léčby ve smyslu redukce počtu exacerbací u této podskupiny pacientů byl výrazný, a napovídá tedy o důležité roli trojkombinační léčby v prevenci budoucích exacerbací i u pacientů, kteří nejsou častými exacerbátory.

TRILOGY, TRINITY a TRIBUTE byly 52týdenní dvojitě zaslepené multicentrické studie, které hodnotily efektivitu a bezpečnost fixní kombinace IKS beclomethason dipropionátu (BDP, 87 µg), formoterol fumarátu (FF, 5 µg – dlouhodobě působící β_2 -agonista, LABA) a glykopyronia (GLY, 9 µg – dlouhodobě působící muscarinový antagonist, LAMA). Všechny jmenované studie hodnotily symptomatické pacienty s anamnézou alespoň jedné středně těžké až těžké exacerbace v předchozím roce a s usilovně vydechnutým objemem za první sekundu výdechu (FEV₁, forced expiratory volume 1 s) pod 50 % předpokládaných hodnot. Ve všech studiích byla rovněž podmínka předchozí inhalační terapie LAMA či LABA samotné, eventuálně duální kombinace LABA/LAMA, LAMA/IKS či LABA/IKS – a to léčba minimálně po dobu 2 měsíců před zahájením studie, předchozí léčba volnou (či fixní) trojkombinací však povolena nebyla.

Pacienti byli na úvod léčení 14 dní kombinací BDP/FF v TRILOGY, tiotropiem samotným v TRINITY a IND (indakaterol)/GLY v TRIBUTE. Pak již byli pacienti randomizováni do jednotlivých ramen dle léčby. Ve studii TRILOGY bylo v případě léčby trojkombinací BDP/FF/GLY prokázáno snížení středních či vážných exacerbací o 23 % ve srovnání s IKS/LABA (BDP/FF), ve studii TRINITY bylo prokázáno snížení počtu exacerbací o 20 % ve srovnání s tiotropiem, v případě TRIBUTE pak 15% snížení počtu exacerbací oproti léčbě LABA/LAMA (IND/GLY).

Jak již bylo naznačeno, výsledky *post hoc* analýzy zmiňovaných studií ukazují na signifikantní efekt léčby kombinací BDP/FF/GLY na snížení počtu středně těžkých až těžkých exacerbací u pacientů s jednou středně těžkou exacerbací v průběhu posledních 12 měsíců [7]. Efekt léčby byl konzistentní – redukce o 23 % ve srovnání s BDP/FF (TRILOGY), o 22 % oproti tiotropiu (TRINITY) a o 23 % oproti IND/GLY (TRIBUTE). Ve srovnání s volnou trojkombinací

Obrázek 1 Efekt léčby kombinací BDP/FF/GLY na snížení počtu středně těžkých až těžkých exacerbací u pacientů s jednou středně těžkou exacerbací v průběhu posledních 12 měsíců – signifikantní snížení počtu exacerbací ve srovnání s BDP/FF, IND/GLY a tiotropiem a non-inferiorita ve srovnání s kombinací tiotropia a BDP/FF. Upraveno podle [7].



BDP/FF a tiotropia (TRINITY) byla prokázána non-inferiorita BDP/FF/GLY (obr. 1).

Zajímavé je, že podskupina pacientů, kteří nebyli častými exacerbátory, nebyla v žádné ze studií minoritní, naopak zastoupení této specifické skupiny pacientů bylo 55,1 % v TRILOGY, 49,2 % v TRINITY a 66,3 % v TRIBUTE. Co se týče tíže obstrukce, tak u 82 % pacientů bylo FEV₁ 30–50 % predikovaných hodnot, u 18 % bylo FEV₁ pod 30 % [7]. Ve všech studiích prokázala kombinace BDP/FF/GLY zlepšení kvality života (hodnoceno standardním dotazníkem Saint George Respiratory Questionnaire). Rovněž napříč všemi studiemi bylo prokázáno zlepšení plicních funkcí ve srovnání s jinými terapeutickými režimy.

Bezpečnost inhalačních kortikosteroidů v léčbě chronické obstrukční plicní nemoci

Po počátečním optimismu z užívání IKS u pacientů s CHOPN se začaly objevovat práce zpochybňující jejich význam. Nežádoucí účinky jejich léčby jsou závislé na použité dávce a druhu IKS. Asi nejdiskutovanější byla studie FLAME [8], která vnesla určité obavy z užívání IKS u pacientů s CHOPN tím, že poukázala na vyšší incidenci infekčních komplikací, zejména pneumonií. Tato studie srovnávala kombinaci IND/GLY s kombinací salmeterol/flutikason.

Studie prokázala nižší incidenci akutních exacerbací v rameni s IND/GLY (o 11 %) a zároveň nižší incidenci pneumonií ve stejné skupině pacientů (3,2 vs. 4,8 %). Naproti tomu incidence pneumonií v rameni pacientů užívajících trojkombinaci s IKS byla ve studiích TRILOGY, TRINITY i TRIBUTE velmi nízká (2,3–3,2 %), nižší incidence pneumonií byla prokázána jen v případě monoterapie tiotropiem (0,8 %). Pro tyto pacienty však byla prokázána vyšší incidence akutních exacerbací.

Naproti tomu ve studii TRIBUTE měla skupina pacientů užívajících IND/GLY vyšší incidenci akutních exacerbací ve srovnání s fixní kombinací BDP/FF/GLY (roční míra exacerbací, tj. počet exacerbací za rok na jednoho pacienta: 0,369 vs. 0,481; p = 0,02). Incidence pneumonií byla v této studii 3,2 % pro kombinaci IND/GLY – bez signifikantního rozdílu ve srovnání s trojkombinací s IKS, tedy přítomnost beclomethasonu v trojkombinační léčbě (v dávce 87 µg) dle výsledků studie počet pneumonií nezvyšuje.

Studie IMPACT a KRONOS – další studie prokazující význam fixní trojkombinace bez ohledu na anamnézu exacerbací

Další studie, které následovaly po trojici studií zkoumajících efekt trojkombinace BDP/FF/GLY, byly studie IMPACT a KRONOS. Studie IMPACT [9] demonstrovala použití fixní kombinace flutikason furoátu (FLF), umeclidinu (UMEC) a vilanterolu (VIL) ve srovnání s kombinací FLF/VIL nebo UMEC/VIL.

Studie trvala 52 týdnů, byla dvojitě zaslepená, multicentrická a zařazeno bylo celkem 10 355 pacientů. Zahrnovala taktéž skupinu pacientů s anamnézou právě jedné středně těžké exacerbace CHOPN v předchozím roce (29 % pacientů). Bylo prokázáno snížení incidence akutních exacerbací při použití fixní trojkombinace FLF/UMEC/VIL o 15 % ve srovnání s kombinací FLF/VIL a o 36 % ve srovnání s UMEC/VIL. Výskyt pneumonií byl přibližně stejný ve skupině s FLF/UMEC/VIL (4,4 %) i FLF/VIL (3,7 %), signifikantně nižší byl pak ve skupině UMEC/VIL (2,6 %). Jak ukázala nedávná *post hoc* analýza studie IMPACT [10], tyto výsledky byly potvrzeny i u pacientů s jednou středně těžkou exacerbací v předchozím roce – v této podskupině byl zaznamenán pokles počtu exacerbací u trojkombinační léčby o 18 % vs. LABA/LAMA. Problémem studie IMPACT byl „step-down therapy“ některých pacientů – vyzazení chronicky užívaných IKS v rámci zařazení do ramene bez IKS.

Studie KRONOS [11] byla opět randomizovaná, multicentrická a dvojitě zaslepená studie, do které bylo zařazeno celkem 1 902 pacientů. Hodnocen byl efekt kombinace budesonidu (BUD), glykopyronia (GLY) a formoterol furoátu (FF) s fixními kombinacemi GLY/FF a BUD/FF. Zvláštností této studie byl výběr pacientů – u 74 % z nich neproběhla v předchozím roce žádná akutní exacerbace a u 88 % nanejvýš 1 středně těžká exacerbace. Studie přesto prokázala snížení počtu exacerbací ve srovnání s GLY/FF a non-inferioritu ve srovnání s BUD/FF a GLY/FF. Studie IMPACT dále prokázala signifikantní navýšení FEV₁ a zlepšení kvality života ve srovnání s BUD/FF a GLY/FF a non-inferioritu ve srovnání s GLY/FF. Incidence pneumonií byla nízká – 1–2 %, bez signifikantních rozdílů mezi jednotlivými skupinami. Závěrem studie je, že kombinace BUD/GLY/FF je efektivní a dobře tolerovaná léčba pro pacienty se symptomatickou CHOPN bez ohledu na anamnézu exacerbací.

Závěr

Výsledky těchto studií ukazují, že existuje specifická, dosud často přehlížená skupina pacientů s možnými benefity při terapii fixní kombinací s IKS. Jedná se o pacienty se symptomatickou CHOPN, s těžkou až velmi těžkou obstrukční ventilační poruchou a s anamnézou jedné středně těžké exacerbace v uplynulém roce

(přes užívání LAMA, LABA či LAMA/LABA). Na základě uvedených dat se lze navíc domnívat, že takoví pacienti se v populaci vyskytují poměrně často (viz výskyt této skupiny ve studiích TRILOGY, TRIBUTE a TRINITY). Tyto studie navíc prokázaly zlepšení kvality života pacientů léčených fixní trojkombinací [7]. Obdobné závěry byly postulovány ve studiích KRONOS a IMPACT při použití jiných substancí s analogickým účinkem.

Závěrem lze konstatovat, že klasické vnímání skupin dle GOLD neuvažuje o možnosti prevence budoucí exacerbace u pacientů s nižším výskytem exacerbací a s exacerbacemi lehčího stupně. V indikačních kritériích SÚKL k předepisování fixních trojkombinací

v léčbě CHOPN bez překryvu s astmatem zatím trvá podmínka častých exacerbací dle definice GOLD (dvě a více středně těžkých exacerbací či jedna těžká akutní exacerbace za rok).

Snížení incidence akutních exacerbací je jedním z nejdůležitějších úkolů v léčbě CHOPN. Pokud jsme toho schopni bez zvýšení výskytu infekčních komplikací, je taková léčba plně indikována. Na základě klinického stavu a výskytu komplikací je možné léčbu dle potřeby eskalovat či deeskalovat. Správná a moderní terapie je základem úspěšné léčby – musí být však „šita na míru“ pro každého jednotlivého pacienta.

Literatura na www.actamedicinae.cz/literatura

Kontakt: MUDr. Samuel Genzor | Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, FN Olomouc | I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc | e-mail: samuel.genzor@gmail.com

- 1 Piquet, J. – Chavaillon, J. M. – David, P., et al.: High-risk patients following hospitalisation for an acute exacerbation of COPD. *Eur Respir J*, 2013, 42, s. 946–955.
- 2 Hurst, J. R. – Skolnik, N. – Hansen, G. J., et al.: Understanding the impact of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations on patient health and quality of life. *Eur J Intern Med*, 2020, 73, s. 1–6.
- 3 Singh, D. – Papi, A. – Corradi, M., et al.: Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β_2 -agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (trilogy): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*, 2016, 388, s. 963–973.
- 4 Vestbo, J. – Papi, A. – Corradi, M., et al.: Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*, 2017, 389, s. 1919–1929.
- 5 Papi, A. – Vestbo, J. – Fabbri, L., et al.: Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (tribute): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*, 2018, 391, s. 1076–1084.
- 6 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Dostupné z: <https://goldcopd.org>, vyhledáno 28. 12. 2018.
- 7 Singh, D. – Fabbri, L. M. – Corradi, M., et al.: Extrafine triple therapy in patients with symptomatic COPD and history of one moderate exacerbation. *Eur Respir J*, 2019, 1, 53, 1900235.
- 8 Anzueto, A. R. – Kostikas, K. – Mezzi, K., et al.: Indacaterol/glycopyrronium versus salmeterol/fluticasone in the prevention of clinically important deterioration in COPD: results from the FLAME study. *Respir Res*, 2018, 19, s. 121.
- 9 Kato, M. – Tomii, K. – Hashimoto, K., et al.: The IMPACT study – single inhaler triple therapy (FF/UMEC/VI) versus FF/VI and UMEC/VI in patients with COPD: efficacy and safety in a Japanese population. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2019, 14, s. 2849–2861.
- 10 Halpin, D. M. – Dransfield, M. T. – Han, M. K., et al.: The effect of exacerbation history on outcomes in the IMPACT trial. *Eur Respir J*, 2020, 1, 55.
- 11 Ferguson, G. T. – Rabe, K. F. – Martinez, F. J., et al.: Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*, 2018, 6, s. 747–758.