

Na velikosti částic a kombinaci záleží

Letošní kongres Evropské respirační společnosti (ERS 2020) se konal jako naprostá většina odborných setkání virtuálně. Stejnou formu měla i symposia, včetně symposia podporovaného společností Chiesi s názvem Věda není iluze: kombináční terapie extra jemnými částicemi u astmatu a CHOPN. Symposiu předsedal profesor Guy Brusselle (Gent, Belgie).

První přednášející, profesorka Monica Kraft (Tuscon, Arizona, USA), vysvětlila v prezentaci „Breathing Out the Sound of the Small Airways“ přínosy diagnostiky malých dýchacích cest v léčbě astmatu a význam inhalační léčby extra jemnými částicemi. U astmatu se kombinují základní genetické faktory, vliv prostředí a věku s imunologickými ději, které působí na dýchací cesty. Změny v dýchacích cestách jsou měřitelné řadou vyšetřovacích metod, které více či méně dokážou popsat i změny specificky v malých dýchacích cestách, jako například celotělová pletysmografie, impulsní oscilometrie, spirometrie, „multiple breath wash out“ (MBW) a další. Studie ATLANTIS (Postma et al., Lancet Respir Med 2019) zkoumala relevanci a rozsah dysfunkce periferních dýchacích cest u astmatu. Klíčovými cíli této klinické studie bylo zjistit, která kombinace testů nejlépe identifikuje přítomnost změn v malých dýchacích cestách (SAD = small airways dysfunction), včetně propojení přítomnosti a závažnosti SAD s vlivem na průběh astmatu, exacerbace a kvalitu života. Zkoumání bylo podrobno mnoho vyšetřovacích metod z hlediska jejich přínosu v diagnostice SAD. Studie probíhala v 29 centrech devíti zemí na čtyřech kontinentech (USA, Kanada, Brazílie, Velká Británie, Německo, Itálie, Španělsko, Nizozemsko a Čína).

Účastníci studie byli ve věku 18–65 let s astmatem (potvrzeným alespoň šest měsíců před vstupem do studie), kontrolní skupinu tvořili zdraví dobrovolníci ve věku 18–65 let, kteří neměli žádné respirační příznaky pro astma nebo CHOPN, měli normální plicní funkce a stejnou kuřáckou historii. Diagnóza astmatu musela vycházet z objektivních nálezů při vstupu do studie nebo získaných během posledních pěti let, kterými by mohly být hyperreaktivita dýchacích cest po podání metacholinu, reverzibilita změn po podání 400 µg salbutamolu (změna FEV₁ ≥ 12 % a ≥ 200 ml) nebo variabilita objemu při maximálním výdechu více než 20 procent. Kritéria pro zařazení vyžadovala, aby pacienti měli stabilní astma při jakékoli předchozí léčbě astmatu (včetně tzv. úlevových β₂-agonistů) ve stabilní dávce po dobu více než osmi týdnů před vstupem do studie a jejich kuřácká anamnéza nebyla vyšší než deset balíčkových. Účastníci studie byli sledováni po dobu dvanácti měsíců s kontrolami po třech měsících. Celkem bylo hodnoceno 773 účastníků s astmatem a 99 zdravých dobrovolníků.

Ve studii byli astmatici všech stupňů závažnosti, s různými parametry dýchacích cest, 84 procent užívalo inhalační kortikosteroidy (ICS), přičemž v 59 procentech šlo o kombinaci ICS/LABA. Celkem 58 procent tvořily ženy a 88 procent účastníků byli běloši; 81 procent mělo atopii, čtyři procenta tvořili kuřáci, 20 procent bývalí kuřáci, v 13 procentech byl ACT test (asthma control test) nižší než 15, u 15 procent astmatiků byl nízký výskyt exacerbací za poslední rok; ve 39 procentech začalo astma před 18. rokem. Která vyšetření jsou relevantní? Prevalence SAD u astmatu závisela na použité vyšetřovací metodě; nejnižší prevalence SAD byla prokázána MBW testem. Nejvíce přispěly ke klinickému skórování SAD výsledky impulsní oscilometrie a spirometrie a až u 91 procent pacientů se potvrdila přítomnost SAD použitím jakékoli metody. Účastníci studie byly rozděleni

do dvou skupin podle závažnosti astmatu a SAD: v první skupině (SAD 1; n = 452) byli astmatici s mírnější SAD. Ve skupině SAD 2 (n = 312) byl vyšší výskyt abnormálních hodnot SAD ve výsledcích měření impulsní oscilometrie a spirometrie. Ve skupině SAD 2 byli také pacienti se závažnějším astmatem s ohledem na kontrolu astmatu, léčbu, exacerbace a kvalitu života. Rozdíly mezi skupinami byly zejména v závažnosti astmatu (podle GINA), v ACT, v testu s metacholinem, přítomnosti eosinofilů a neutrofilů. Přítomnost SAD je spojena se ztrátou kontroly astmatu a nejvíce koreluje s výsledkem měření spirometrie (FVC, FEV₁, FEF₂₅₋₇₅) a impulsní oscilometrie (Ax, R5-R20, R5, X5). Po celou dobu sledování byl průměrný roční počet exacerbací 0,21. Roční míra exacerbací souvisela s RV/TCL (HR = 0,20; p < 0,0001) a R5-R20 (HR = 0,22; p < 0,0001), což potvrzuje význam SAD, upozornila profesorka Monica Kraft. Podobné výsledky byly pozorovány u nemocnosti s CHOPN: ve studii SPIROMICS (Han et al., Lancet Respir Med 2017) byla zjištěna výrazná korelace mezi SAD a výskytem akutních exacerbací. Dále profesorka Monica Kraft uvedla srovnání plicních depozic u astmatických pacientů u dvou fixních inhalačních kombinací ICS/LABA v inhalátoru DPI (Mignot et al., Eur Respir J 2019), a to beklometason dipropionátu s formoterolem (BDP/FF) a flutikason furoátu s vilanterolem (Flu/Vi), kdy u kombinace BDP/FF je vysoká celková plicní depozice a také vysoká depozice v rámci periferních dýchacích cest.

V další studii (Virchow et al., J Aerosol Med Pulm Drug Deliv 2018), která zkoumala míru plicní depozice u DPI inhalátoru s obsahem extra jemných částic BDP/FF, bylo zjištěno, že míra celkové plicní depozice je kolem 55 procent a není výrazně ovlivněna astmatem nebo CHOPN ve srovnání se zdravými jedinci, což je přínosné v léčbě. Množství vydechovaných částic je nízké (1,6–3,3 %). V další studii (Topole et al., Eur Respir J 2019), která zkoumala periferní plicní depozici u fixní pMDI trojkombinace extra jemných částic BDP/FF/G a DPI Flu/Vi/UMEC, extra jemné částice vykazovaly významně lepší periferní depozici. Závěrem profesorka Monica Kraft shrnula, že SAD má klíčový klinický význam jak u astmatu, tak u CHOPN. Studie ATLANTIS prokázala, že SAD je přítomna u 91 procent astmatiků. Dysfunkce malých dýchacích cest je komplexní, bude pravděpodobně přímo nebo nepřímo diagnostikována kombinací testů, jako jsou spirometrie, celotělová pletysmografie a impulsní oscilometrie. SAD je přítomna u pacientů se všemi stupni závažnosti astmatu, ale především se vyskytuje u závažných onemocnění. Klinická klasifikace SAD do dvou skupin (mírnější a závažnější) podle impulsní oscilometrie a spirometrie, které se snadno provádějí, je smysluplná vzhledem k její korelaci se stupni závažnosti astmatu podle GINA, s kontrolou astmatu, s kvalitou života a s exacerbacemi. Jemné částice lépe pronikají do plicní tkáně u pacientů se SAD, a proto lépe kontroly průběh onemocnění.

Nová kombináční terapie astmatu – co je na obzoru?

Profesor Johann Christian Virchow (Rostock, Německo) v přednášce „New

combination therapy in asthma: what is on the horizon?“ představil budoucnost inhalační trojkombinací terapie v léčbě astmatu. Jako důvody pro zvolení terapie inhalační trojkombinací uvedl, že ne všichni pacienti dosahují dostatečné kontroly astmatu kombinací ICS/LABA. Dalším zvyšováním dávky ICS se už nedostavuje terapeutická odpověď a při použití vysokých dávek LABA se zvyšuje frekvence nežádoucích účinků. Co můžeme pak pacientům nabídnout? U astmatu je zvýšený cholinergní tonus svaloviny v dýchacích cestách z důvodu přítomnosti zánětu, kde jsou mimo jiné i cholinergní receptory. Zde se využívá účinek dlouhodobě působících muskarinových antagonistů (LAMA) jako rychlé a prodloužené ochrany proti bronchokonstrikci, také snižují kašlací reflex a mají antiremodelační účinek. Existuje cholinergní fenotyp astmatu? Diagnóza astmatu zpravidla vychází hlavně z respiračních příznaků. Homeostáza dýchacích cest je alespoň zčásti řízena jak sympatickou, tak parasympatickou inervací a jejími mediátory. Množství pacientů udává alespoň jeden nerespirační příznak související se sympatiem nebo parasympatiem, který se objevil do tří hodin před astmatickým záchvatem. Nerespirační příznaky byly častější u pacientů s perzistujícím středně těžkým a těžkým astmatem. K nejčastějším takovým symptomům patřily úzkost, bolest hlavy, palpitace a svědění. U nočních záchvatů astmatu může být zvýšená bronchokonstrikce vyvolaná aktivitou *n. vagus*. Bronchiální hyperreaktivita je spojena se zvýšenou postgangliovou cholinergní senzitivitou, anticholinergika mohou tedy bránit bronchokonstrikci.

Přidání tiotropia ke standardní terapii ICS/LABA (Kerstjens HA et al., N Engl J Med 2012) prokázalo účinnost multi-inhaler triple therapy (MITT), snížilo četnost těžkých exacerbací o 21 procent a významně oddálilo čas do první exacerbace. Doporučené postupy GINA 2015 uvádějí v kroku 4 a 5 možnost podání tiotropia ke stávající medikaci ICS/LABA dospělým pacientům, u nichž předchozí léčba neměla dostatečný efekt. Problémem může být nedostatečná adherence pacientů k inhalační léčbě pomocí dvou inhalátorů. Je prokázáno, že do šesti měsíců přestane takovou léčbu užívat kolem 50 procent pacientů.

Kombinace LAMA/LABA není schválena v indikaci léčby astmatu, ani když jsou ICS současně podány dalším inhalátorem. Kombinace ICS/LABA jsou dostupné v jiných inhalátorech a jediný LAMA (tiotropium) v Respiramtu je schválen pro léčbu astmatu. Použití dvou typů inhalátorů vyžaduje rozdílné inhalační techniky a rozdílná dávkovací schémata, což klade zvýšené nároky na zdravotníky i pacienty a zvyšuje riziko ukončení léčby.

Studie Single inhaler triple therapy (SITT)

Nedávno zveřejněná studie, která zkoumala účinnost fixní trojkombinace (SITT) ICS/LABA/LAMA, prokázala u dospělých s nízkou kontrolou astmatu zlepšení plicních funkcí (změna FEV₁ od 57 ml do 119 ml) a snížení ročního počtu středně těžkých až těžkých exacerbací o 12–36 procent (Virchow, Lancet 2019; Kerstjens, Lancet 2020) ve srovnání s léčbou ICS/LABA. Podle doporučení GINA 2020 jsou vhodnými pacienty pro terapii ICS/LABA/LAMA ti, kteří spadají do kroku 4 a 5. To jsou pacienti s bronchiální obstrukcí, která již nereaguje na léčbu ICS/LABA.

Perzistující bronchiální obstrukce (persistent airflow limitation, PAL) i při bronchodilatační terapii ICS/LABA je definována jako snížení FEV₁ na méně než 80 % náležitých hodnot a FEV₁/FVC nižší než 0,7.

Fixní bronchiální obstrukce (fixed airflow obstruction, FAO) je charakterizována jako trvalá obstrukce, která nereaguje na léčbu ICS/LABA a hodnota FEV₁/FVC je nižší než 0,7 po použití inhalátoru.

PAL a FAO jsou přítomny u 49–60 procent pacientů s těžkým, respektive obtížně léčitelným astmatem a u 24 procent pacientů s mírným nebo středně těžkým astmatem. PAL i FAO jsou spojeny s narůstající tíží astmatu, horší prognózou a těžším průběhem.

Patofyziologie PAL a FAO se pravděpodobně liší pacient od pacienta. Mohou být spojeny s remodelací dýchacích cest. Za trvalou obstrukci může být zodpovědné kouření, které například snižuje senzitivitu ke kortikosteroidům. Zároveň kouření působí sekundární ciliární dysfunkci, což vede ke snížené clearance dýchacích cest. Perzistentní obstrukce může být částečně způsobena zadržením vzduchu.

K rizikovým faktorům patří například snížení plicních funkcí, kuřácká anamnéza, časté a těžké exacerbace, věk, mužské pohlaví, délka onemocnění, remodelace malých dýchacích cest, eosinofilní nebo neutrofilní zánět.

Prognostické faktory jsou zvýšená mortalita spojená s astmatem a zvýšená celková mortalita, zhoršující se plicní funkce a zvyšující se počet exacerbací.

Astmatici s PAL mají vyšší RV a RV/TLC než pacienti bez PAL. Prevalence SAD činí 95 procent u astmatiků s PAL. Naproti tomu pacienti s FAO mají nižší FEV₁, FVC a FEV₁/FVC.

Léčba ICS/LABA/LAMA by podle profesora Virchowa měla být zvážena v případech, kdy se uvažuje i o použití biologické léčby u těžkého a obtížně léčitelného astmatu.

Závěrem profesor Virchow shrnul, že terapie ICS/LABA/LAMA v jednom inhalátoru pro astma stále není schválena, avšak lze očekávat, že ke schválení přípravků s glykopyrroliem a akliidinem dojde v blízké budoucnosti. Trojkombinace podle klinických studií zlepšila plicní funkce a snížila počet exacerbací u pacientů léčených středními a vysokými dávkami kombinace ICS/LABA, a to zejména u pacientů s PAL. Trojkombinace v jednom inhalátoru zlepšila adherenci k léčbě a zlepšila klinické výsledky.

Optimalizace léčby CHOPN: od klinických studií k evidenci reálných dat

Závěrečnou prezentaci přednesl profesor Guy Brusselle pod názvem „Optimization of COPD patients' treatment: from clinical to real world evidence“, týkala se optimalizace léčby CHOPN fixní trojkombinací v podobě extra jemných částic (extrafine single inhaler triple therapy, eSITT).

Podle GOLD 2020 je trojkombinací léčba s ICS/LABA/LAMA vhodná pro pacienty, kteří exacerbují navzdory léčbě s ICS/LABA nebo LABA/LAMA, nebo pacienti, kteří pociťují dýchací těžkosti při léčbě ICS/LABA. Existují již informace z klinických studií, které vypovídají o klinických výsledcích při použití eSITT u pacientů s CHOPN. První studie TRILOGY (Singh et al., Lancet 2016), kterou profesor Brusselle uvedl, sledovala 1 368 pacientů s těžkou a velmi těžkou CHOPN s FEV₁ kolem 36 % náležitých hodnot. Klinická, randomizovaná, dvojitě zaslepená studie s paralelními skupinami porovnávala eSITT ICS/LABA/LAMA s ICS/LABA 52 týdnů. Výsledky byly přesvědčivé, došlo k 23% redukci počtu závažných exacerbací (HR = 0,77; 95% CI 0,65–0,92; p = 0,005). Sekundárním cílovým ukazatelem studie byla změna plicních funkcí před terapií eSITT a po ní. Kombinace BDP/FF/G ve srovnání s BDP/FF významně zlepšila plicní funk-

ce, což mělo významný vliv i na kvalitu života podle dotazníku St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ).

Další randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie TRIBUTE (Papi, Lancet 2018) porovnávala účinnost ICS/LABA/LAMA eSITT BDP/FF/G s dvoukombinací LABA/LAMA indakaterol s glykopyrroliem (IND/G) v jednom inhalátoru v kritériu středně těžkých až těžkých exacerbací CHOPN během 52 týdnů léčby. Do studie bylo zařazeno 1 532 účastníků (72 % muži; průměrná FEV₁ 36 % náležitých hodnot). Účastníci studie měli v předchozím roce symptomatickou CHOPN, alespoň jednu středně těžkou nebo těžkou exacerbaci a dostávali inhalační udržovací léčbu. Po dvouletém úvodním období s inhalací IND/G byli pacienti randomizováni (1 : 1) k léčbě BDP/FF/G nebo IND/G.

V porovnání obou skupin u léčených s BDP/FF/G je zřejmý výrazný pokles ve výskytu exacerbací, například u středně závažných až závažných exacerbací o 15 procent (HR = 0,848; 95% CI 0,723–0,995; p = 0,043). U trojkombinace byl též zaznamenán pomalejší pokles plicních funkcí (FEV₁), a v určitých intervalech se plicní funkce dokonce mírně zlepšily. Pacienti léčení eSITT vykazovali v dotazníku SGRQ vyšší kvalitu života již od 4. týdne terapie.

Podmínky klinických studií lze považovat za „laboratorní“ s přísně selektovanými pacienty. Studie jsou prováděny ve specializovaných centrech a probíhají po omezenou dobu. V reálné praxi je však léčena velmi heterogenní populace pacientů s komorbidity, různého věku a zpravidla celoživotně. To se odrazí jak v klinické účinnosti, tak v bezpečnosti terapie. Kolektiv autorů pod vedením Denise Lacombe uveřejnil v roce 2019 v European Respiratory Journal doporučení, jak přesunout výzkum z center do reálné praxe (Moving forward from drug-centered to patient-centered research). V reálné praxi hraje vyšší roli adherence k léčbě, protože jsou zahrnuti neselektovaní – neideální nemocní. Zkušenosti říkají, že používání více inhalátorů přispívá k nižší adherenci k léčbě.

Studie TriOptimize ověřovala eSITT u pacientů s CHOPN v reálné praxi v Německu. Šlo o multicentrickou observační studii u pacientů se středně těžkou až těžkou CHOPN s anamnézou alespoň jedné exacerbace v uplynulém roce před začátkem do studie. Sledováno bylo až 459 žen (45 %) a 558 mužů (55 %) s CHOPN stadia podle GOLD 2–4, s výrazně zhoršenou kvalitou života, po dobu šesti měsíců. Zařazení pacienti inhalovali dvakrát denně BDP/FF/G v jednom inhalátoru.

Při vstupu do studie vykazovalo dobrou adherenci k léčbě 65,8 procenta pacientů při používání více inhalátorů, přičemž po přechodu na eSITT se adherence zvýšila na 77,9 procenta. Za tři měsíce léčby eSITT došlo ke statisticky významnému zlepšení plicních funkcí (FEV₁ i FVC) bez ohledu na předchozí léčbu (ICS/LABA, LABA/LAMA, MITT), přičemž nejvíce profitovali nemocní dříve léčení ICS/LABA. Statisticky významné bylo i zlepšení kvality života ve třetím měsíci léčby eSITT (p < 0,0001).

Závěrem profesor Brusselle zdůraznil, že v klinických studiích eSITT zlepšuje plicní funkce a kvalitu života u pacientů se středně těžkou a těžkou CHOPN v porovnání s léčbou ICS/LABA nebo LABA/LAMA. Tyto výsledky jsou potvrzeny sledováním pacientů z reálné praxe, kde zavedením léčby pomocí eSITT stoupla adherence k léčbě a eSITT se ukázala ve studii TriOptimize jako účinnější v porovnání s dvojkombinací léčbou nebo s volnou trojkombinací. **red**