

Realita a nové cíle v managementu CHOPN

Na konferenci Slovenské lékařské komory na téma Cesta pacienta s plicním onemocněním, konané v listopadu 2024, vystoupil kromě jiných také doc. MUDr. Štefan Laššán, PhD., MPH, z kliniky pneumologie, ftyzeologie a funkční diagnostiky Slovenské zdravotníckej univerzity a Univerzitní nemocnice Bratislava. Prezentace byla věnována současnému přístupu k léčbě CHOPN i výhledům na budoucí management tohoto chronického respiračního onemocnění.

„O kontrole onemocnění se již nehovoří jen u astmatu, ale i u CHOPN. Raději hovořím spíše o chronickém onemocnění dýchacích cest s obstrukcí nebo bez ní a o zaměření na léčitelné znaky,“ zahájil svou prezentaci docent Laššán. Podle Zdravotnické ročenky Slovenské republiky z roku 2022 má až 37 tisíc pacientů s CHOPN na Slovensku vysokou intenzitu symptomů anebo dopadu na kvalitu života, to znamená, že patří do skupin GOLD B nebo D. Celkem 16,5 tisíce pacientů má časté nebo závažné exacerbace. To znamená, že onemocnění u těchto pacientů není stabilní.

Význam exacerbací vzhledem ke stabilitě CHOPN

Kolem roku 2010 se hodně diskutovalo o neintervennční studii ECLIPSE, která sledovala 2 164 klinicky stabilních pacientů s CHOPN, 337 kuřáků s normální funkcí plic a 245 jedinců, kteří nikdy nekouřili. Tato studie ukázala, že v jednotlivých stupních obstrukce i při léčbě má vysoké procento pacientů mnoho symptomů, především dušnost, exacerbace, což znamená velký dopad nemoci na kvalitu života. „Tato studie přinesla

poznatek, že nejsilnějším prediktorem exacerbace je exacerbace v minulosti,“ komentoval docent Laššán.¹

Tříleté sledování prokázalo, že se exacerbace stávaly častějšími (a závažnějšími) s tím, jak se zvyšovala závažnost CHOPN. Po rozdělení pacientů do skupin A až D (GOLD) se ukázalo, že z pacientů, kteří byli na začátku ve skupině A, zůstalo po třech letech ve skupině A jen 57 % a ostatní progredovali. Až 92 % pacientů skupiny D ve skupině D zůstalo, což svědčí o přetrvávající nestabilitě CHOPN s exacerbacemi.²

Riziko exacerbace v průběhu tří let se progresivně zvyšovalo od A do D, zatímco riziko hospitalizace a úmrtnost byly nejnižší ve skupině A, nejvyšší ve skupině D a střední v B a C, přestože skupina B měla mírnější restrikci proudění vzduchu. Prevalence komorbidit a přetrvávajícího systémového zánetu byla nejvyšší ve skupině B.²

Charakteristiky, stabilita a vztah k výsledkům skupin GOLD A–D a I–IV byly zkoumány v rámci studie ECLIPSE. Výsledky ukázaly, že se tyto skupiny lišily v několika klinických, funkčních, zobrazovacích a biologických charakteristikách. Stadium GOLD III a IV, které zohledňuje spirometrický nálezn, není kontrolováno z hlediska

zhoršení plicních funkcí v porovnání se stadiem II. Ve skupině GOLD B chybí kontrola výskytu symptomů a ve skupinách C a D kontrola výskytu exacerbací.³

Nestabilita tak představuje nenaplněnou potřebu v léčbě CHOPN. Vyplyvá jednak z aktivity choroby, dlouhodobého poklesu plicních funkcí, exacerbací, z akumulace poškození tkání, což všechno vede ke snížení kvality života pacienta a zvýšenému riziku úmrtí.⁴

Doporučení GOLD

První skupinou terapeutických cílů podle GOLD je zmírnění symptomů a druhou redukce rizik. Naštěstí již existují důkazy, že díky léčbě lze redukovat i mortalitu. Moderní léčba CHOPN je založena na léčitelných charakteristikách (treatable traits, TT). Těmi mohou být například eozinofilní zánět, časté exacerbace, chronická bronchitida, emfyzém nebo mnohé mimoplicní, respektive behaviorální faktory.

Podle GOLD 2024 v iniciační léčbě rozhoduje dopad na symptomy a rizika. Index FEV₁/FEV se stanovuje kvůli diagnóze, ale léčí se konkrétní TT. Následná farmakologická terapie

se zaměřuje na přetrvávající TT (dušnost, exacerbace apod.).

Při přetrvávajících exacerbacích se ke kombinaci LAMA (inhalační anticholinergika s dlouhodobým účinkem) a LABA (inhalační β_2 -agonisté s dlouhodobým účinkem) přidávají ještě inhalační kortikosteroidy (IKS), GOLD doporučuje za určitých okolností roflumilast nebo azitromycin. Nelze však opomenout mukokoaktivní látky, které mají antioxidační a pleiotropní efekt, zejména pak erdo-stein. „V budoucnosti k těmto léčebným modalitám přistoupí u eozinofilního zánětu biologika, jak je již známe z léčby astmatu,” řekl docent Laššán.

Na co se zaměřit k naplnění terapeutických cílů

CHOPN je u většiny pacientů zánětlivým onemocněním a zánět patří k ovliv-

nitelným TT. Lze též léčit obstrukci a hyperinflaci. Nutné je ovlivnit i mimoplicní komorbidity, které rozhodují o prognóze pacienta. Stále je velkým problémem kouření. K základním projevům aktivity náleží pokles FEV_1 a riziko exacerbace. Snížení mortality při trojkombinační léčbě (LABA + LAMA + IKS) je srovnatelné s kardioprotektivní léčbou a výraznější než zanechání kouření.⁵

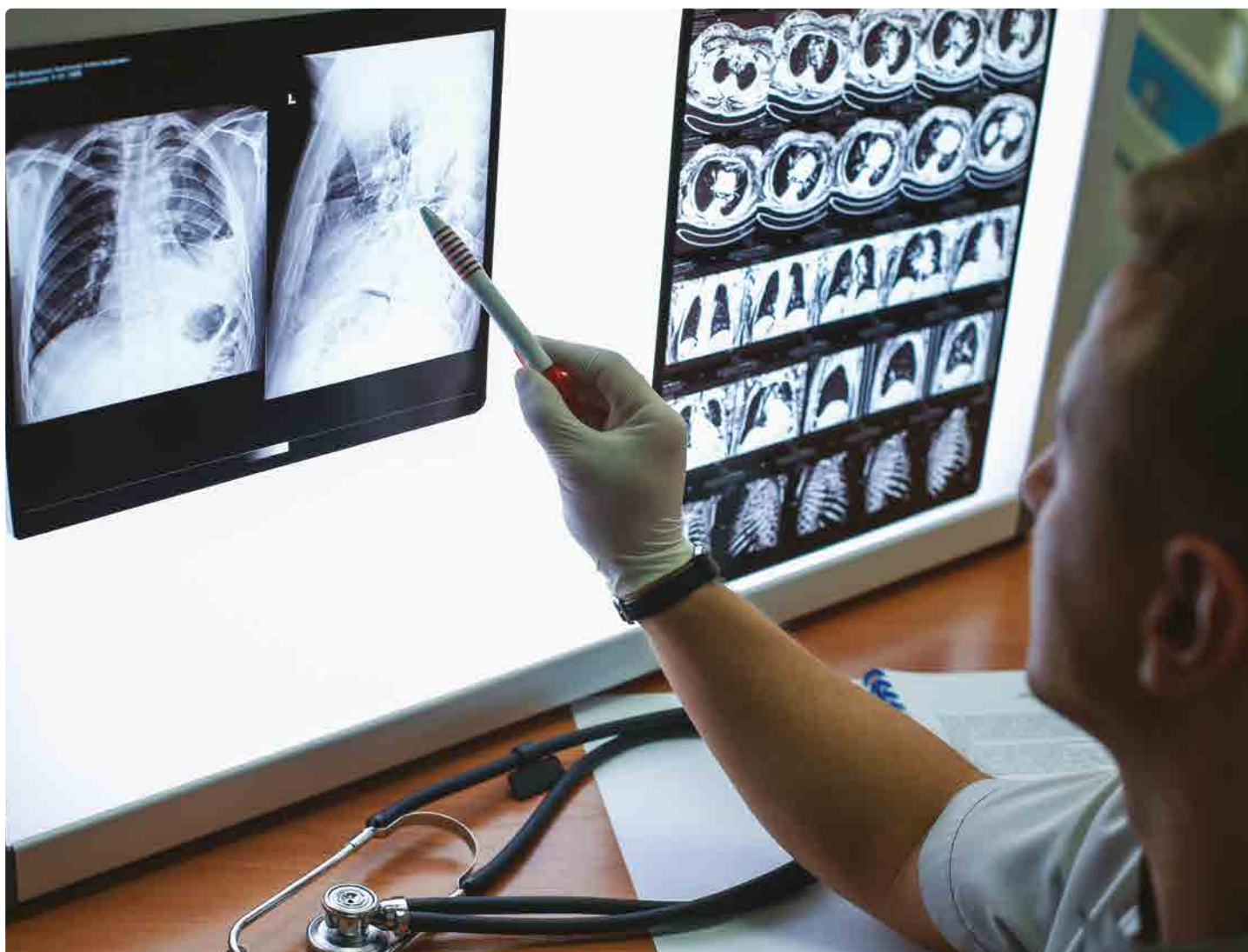
Cílem je dlouhodobá stabilita

Dlouhodobá stabilita může znamenat klinicky příznivý dlouhodobý průběh a dosažení kontroly CHOPN v porovnání s její přirozenou trajektorií. Španělští autoři ve svých doporučených postupech navrhli dotazník, který validuje průběh a úspěšnost léčby

CHOPN. Jeho vyplnění při kontrole pacienta s CHOPN pomáhá posoudit, zda dosahuje stability onemocnění, či zda je nutné upravit léčbu. Základními kritérii jsou dušnost, použití záchranné léčby, barva sputa, fyzická aktivita a těžká nebo středně těžká exacerbace. Splnění/nesplnění doporučených kritérií (ne-/kontrola CHOPN) má dopad na budoucí četnost exacerbací, návštěv pohotovosti, hospitalizace či výskyt více jmenovaných okolností. Závěrem autoři uvádějí, že kontrola CHOPN je předpokladem pro stabilitu onemocnění v následujícím období.⁶

K dosažení stability je nutné se zaměřit na tři základní domény: zdravotní stav (podle SGRQ nebo CAT skóre), plicní funkce (FEV_1) a exacerbace. Dosáhnout stabilizace všech parametrů lze edukací, farmakologickou léčbou, očkováním, ukončením kouření a plicní rehabilitací.

Ilustrační foto. Všechny osoby jsou modelem. Zdroj: iStock



Časná vs. opožděná léčba CHOPN

Následně docent Laššán rozebral na několika studiích vliv dvoj- a trojkombinace, přičemž trojkombinační léčba lépe kontroluje plicní funkce a exacerbace, ale nemusí mírnit symptomy. Ze studií také vyplynulo, že i u stabilních pacientů se aktivita v čase zvyšuje.

Dave Singh s kolegy prokázal, že dřívější léčba (ve věku 40 let) trojkombinací je z hlediska FEV₁ superiorní oproti opožděné terapii (ve věku 55 a 65 let) dvoj- či trojkombinací. Ukázalo se, že trojkombinace zpomalí pokles z FEV₁ do pásma velmi těžké obstrukce o 30 %, když se podává od věku 40 let. Trojkombinační léčba, která je podána včas, sníží za třicetileté období ve věku mezi 40–75 lety počet exacerbací o 12 až 23.⁷

Další léčitelné znaky

Je však nutné se zaměřit i na další TT. Až 40 % pacientů s CHOPN má určité známky tzv. T2 zánětu, který je z hlediska buněčných elementů spojen především s ILC2 buňkami a Th2 T lymfocyty a z hlediska cytokinového profilu s interleukinem (IL) 4, 13 a 5. Právě interleukin 13 je velmi důležitý nejen v procesu remodelace a fibrotizace dýchacích cest, ale i v tvorbě hlenových zátek. Podílí se na tvorbě abnormálního hlenu a na hyperplazii Gobletoových buněk.

Již existují studie s biologickou léčbou u CHOPN (dupilumab), která

zasahuje do signální dráhy interleukinů 4 a 13. Studie ověřovala účinky biologika u pacientů s eozinofilní CHOPN. Prokázalo se, že anti-IL-4/13 léčba u těchto pacientů vede k redukcí počtu exacerbací (o 30 %) na statisticky významné hladině. Kromě toho došlo též ke statisticky významnému nárůstu FEV₁ a ke zmírnění symptomů.⁸

Význam mukolytik

„Často nevěnujeme dostatečnou pozornost tomu, že je CHOPN spojena s hypersekrecí hlenu abnormálního složení. Má vyšší podíl pevných složek, narušuje mukociliární clearance, což vede ke změně mikrobiomu a k častějším respiračním infekcím. Tato chronická hypersekrece je spojena s limitací proudění vzduchu se zvýšeným rizikem hospitalizace a se zrychleným poklesem plicních funkcí,“ upozornil docent Laššán.

V pětiletém sledování u skupiny pacientů s hlenovými zátkami (prokázanými na CT) byla doba do těžké exacerbace kratší a byla spojena s výraznějším poklesem FEV₁.⁹

Už i GOLD se věnuje významu mukolytické léčby u pacientů s CHOPN. Uvádí především erdosteín a také N-acetylcystein. Erdosteín mírní oxidační stres, což je výhodné vzhledem k tomu, že CHOPN je onemocněním, které se, jak uvedl docent Laššán, vyznačuje bouřkou oxidačního stresu, zejména při exacerbacích. Erdosteín má rovněž protizánětlivé účinky.

Byla provedena kvantitativní syntéza prostřednictvím metaanalýzy aktuálně dostupných údajů o použití erdosteínu. Analýza zahrnovala údaje z deseti studií s 1 278 pacienty a ukazuje, že erdosteín je schopen zlepšit klinické skóre pacientů s chronickou bronchitidou a CHOPN a také snižuje celkové riziko exacerbací chronické bronchitidy/CHOPN (o 35 %). Erdosteín může prodloužit dobu do první exacerbace CHOPN, zkrátit dobu trvání exacerbace CHOPN a riziko hospitalizace (o 44 %) v důsledku CHOPN. Zdokumentovaný účinek erdosteínu na snížení výskytu a/nebo ovlivnění exacerbací CHOPN je důležitý, protože naznačuje, že erdosteín lze přidat na seznam léků, které lze doporučit k léčbě CHOPN. Požadavky na moderní mukolytika splňuje především erdosteín.¹⁰

Existuje remise CHOPN?

Provokativní otázkou je, zda existuje remise CHOPN, k níž by mohla vést dlouhodobá stabilita CHOPN. Podle pneumologů existují zejména starší pacienti, kteří přestali kouřit, splňují kritéria CHOPN a neprogredují i bez farmakoterapie. „Samozřejmě u většiny pacientů rozhodně budeme potřebovat léčbu a můžeme se samozřejmě bavit o kritériích klinické remise. Určitě by mělo jít o dlouhodobou kontrolu CHOPN s nízkým dopadem na kvalitu života a s dobrou stabilitou,“ zdůraznil docent Laššán.

Zpracovala MUDr. Marta Šimůnková

Literatura

- Agusti A, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010;11:122. doi: 10.1186/1465-9921-11-122.
- Hurst JR, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128–1138. doi: 10.1056/NEJMoa0909883.
- Agusti A, et al. Characteristics, stability and outcomes of the 2011 GOLD COPD groups in the ECLIPSE cohort. *Eur Respir J* 2013;42:636–646. doi: 10.1183/09031936.00195212.
- Han MK, et al. Striving for Stability in Patients with COPD: A New Way Forward? *Adv Ther* 2024;41:3977–3981. doi.org/10.1007/s12325-024-02982-y.
- Bourbeau J, et al. Benefit/Risk Profile of Single-Inhaler Triple Therapy in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2021;16:499–517. doi: 10.2147/COPD.S291967
- Miravittles M, et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) 2021 Updated Pharmacological treatment of stable COPD. *Arch Bronconeumol* 2022;58:69–81. doi: 10.1016/j.arbres.2021.03.005.
- Singh D, et al. DELaying Disease Progression In COPD with Early Initiation of Dual Bronchodilator or Triple Inhaled Pharmacotherapy (DEPICT): A Predictive Modelling Approach. *Adv Ther* 2023;40:4282–4297. doi: 10.1007/s12325-023-02583-1.
- Bhatt SP, et al. Dupilumab for COPD with Blood Eosinophil Evidence of Type 2 Inflammation. *N Engl J Med* 2024;390:2274–2283.
- Jin KN, et al. Mucus Plugs as Precursor to Exacerbation and Lung Function Decline in COPD Patients. *Arch Broncopneumol* 2024;S0300-2896(24)00282-5. doi: 10.1016/j.arbres.2024.07.017.
- Cazzola M, et al. Impact of erdosteine on chronic bronchitis and COPD: A meta-analysis. *Pulm Pharm Ther* 2018;48:185–194. doi: 10.1016/j.pupt.2017.11.009.