

ERS 2013

Duální bronchodilatace aneb Ve dvou (se) to lépe táhne

„Inhalační bronchodilatacia jsou podle doporučení GOLD, tedy Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, základním kamenem udržovací léčby chronické obstrukční plicní nemoci. Ukazuje se však, že mnoho pacientů na monoterapii i nadále trpí dušností a poměrně značná část exacerbací. Současné klinické údaje podporují hypotézu, že duální bronchodilatace s využitím dlouhodobě působícího beta-2-agonisty a dlouhodobě působícího antagonisty muskarinových receptorů zlepšuje účinnost terapie bez zvýšeného rizika nežádoucích účinků,“ nastínil důvody pro kombinaci bronchodilancií Dr. Kai M. Beeh z Institut für Atemwegsforschung v německém Wiesbadenu v úvodu satelitního sympozia společnosti Novartis, které bylo součástí odborného programu kongresu European Respiratory Society 2013 v Barceloně.

Jak dále připomněl Dr. Beeh, pokud jde o mechanismus účinku kombinované léčby – dlouhodobě působící antagonist muskarinových receptorů (LAMA) zabraňuje bronchokonstrikci a dlouhodobě působící beta-2-agonista (LABA) podporuje bronchodilataci. „Zdá se tedy, že mohou i rozdílně ovlivňovat výsledky léčby. LABA patrně poskytuje lepší úlevu od symptomů, které vznikají jako důsledek zhoršené funkce plic, LAMA naopak působí preventivně proti vzniku exacerbací. Obě složky se tedy mohou docela dobře doplňovat a vytvořit poměrně „šťastné manželství“,“ konstatoval Dr. Beeh s tím, že duální bronchodilatace LABA + LAMA působí právě na 2 nejdůležitější složky chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) – a sice symptomy a exacerbace.

QVA149 snižuje výskyt exacerbací, zlepšuje plicní funkce i kvalitu života

Podrobným výsledkům klinických studií s duální bronchodilatací se v dalších

2 vystoupeních věnovali prof. David Price z University of Aberdeen ve Skotsku a prof. Wisia Wedzichaová z University College London ve Velké Británii.

Prof. Price nejprve zdůraznil, že v současnosti je u pacientů s CHOPN v pozdní fázi klinického hodnocení několik přípravků fixní kombinace LABA + LAMA, jež prokázaly zlepšení plicních funkcí oproti monoterapii. Jedná se např. o duální bronchodilataci pomocí umeclidinia + vilanterolu (GSK, Theravance), olodaterolu + tiotropia (Boehringer Ingelheim), aclidinia + formoterolu (Almirall, Forest) či formoterolu + glykopyrrolátu (AstraZeneca).

Blíže se prof. Price věnoval fixní kombinaci indakaterolu maleátu 110 µg + glykopyrronia bromidu 50 µg s označením QVA149 (Ultibro Breezhaler, Novartis) – obě složky jsou v současnosti samostatně užívány pro léčbu CHOPN. „Přípravek QVA149 byl zkoumán v jednom z nejrozsáhlejších klinických programů fáze III u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí IGNITE, který zahrnuje 11 studií s 11 198 nemocnými z 52 zemí. Osm z nich bylo dokončeno v průběhu loňského roku a přineslo výsledky celkem od více než 5 700 pacientů,“ vysvětlil prof. Price a upřesnil, že cílem programu IGNITE je ověřit účinnost, bezpečnost a tolerabilitu přípravku QVA149, jeho vliv na zlepšení funkce plic, toleranci zátěže, zmírnění dušnosti, snížení výskytu exacerbací a také zlepšení kvality života. Ve stručnosti byly jednotlivé studie zaměřeny následovně:

- ENLIGHTEN – ověření dlouhodobé bezpečnosti QVA149 oproti placebu,
- BEACON – ověření non-inferiority QVA149 oproti volné kombinaci indakaterolu a glykopyrronia,
- ILLUMINATE – zlepšení FEV₁, TDI, SGRQ při podání QVA149 oproti kombinaci flutikasonu + salmeterolu,

- ARISE – japonská pivotní studie sledující účinnost QVA149 oproti tiotropiu,
- BRIGHT – ověření tolerance zátěže při podání QVA149 oproti tiotropiu a placebu,
- SHINE – zlepšení FEV₁, TDI, SGRQ při podání QVA149 oproti glykopyrroni, indakaterolu, tiotropiu a placebu,
- SPARK – snížení počtu exacerbací při podání QVA149 oproti glykopyrroni a tiotropiu,
- BLAZE – zlepšení TDI/BDI při podání QVA149 oproti tiotropiu.

„Pokud bychom se zaměřily na různé parametry plicních funkcí u pacientů s CHOPN, zjistili bychom, že fixní kombinace QVA149 mj. významně zlepšuje sekundový usilovný výdechový objem či dynamickou inspirační kapacitu plic oproti placebu, kombinaci LABA + inhalačních kortikosteroidů či monoterapii LABA nebo LAMA. Prokázaly to zejména studie SHINE, ILLUMINATE a SPARK,“ doplnil prof. Price.

Na to, že exacerbace mají významný dopad nejen na plicní funkce, ale i na kvalitu života nemocných s CHOPN a že bývají často podhodnocovány, dále upozornila prof. Wedzichaová. Výsledky průzkumu Miravittles et al mezi 1 100 evropskými a americkými pacienty např. ukázaly, že 22 % z nich se velmi obávalo exacerbací, kvůli kterým muselo přestat pracovat 24 % dotazovaných, zůstat celý den doma 45 % a v normálním životě bez omezení nemohlo pokračovat 59 %. „Symptomy CHOPN, jako jsou dušnost, kašel, produkce sputa, sípání, tlak na hrudi či únava, navíc ovlivňují tzv. well-being každého pacienta. Omezují nejen jeho denní aktivity, ale způsobují i deprese a zvyšují tak riziko sociální izo-

lace či ztráty nezávislosti,“ zdůraznila prof. Wedzichaová s tím, že především studie SPARK, BLAZE a ILLUMINATE prokázaly, že QVA149 signifikantně snižuje výskyt exacerbací, dušnost či nutnost užití záchranné medicíny a zlepšuje kvalitu života související se zdravím. Klinický program IG-NITE rovněž potvrdil bezpečnost fixní kombinace indakaterolu + glykopyrronia, s obdobným výskytem nežádoucích účinků jako při monoterapii indakaterolem, glykopyrroniem, tiotropiem či placebem. Na základě výsledků klinických studií Evropská léková agentura v červenci letošního roku dala „zelenou“ pro schválení podání QVA149 jako udržovací bronchodilatační terapie ke zmírnění příznaků u dospělých pacientů s CHOPN.

Design a výsledky studií, které byly během sympozia skloňovány nejčastěji, jsou následující.

SHINE

Pivovní studie sledovala během 26 týdnů bezpečnost a účinnost QVA149 u 2 144 pacientů z USA, EU, Latinské Ameriky a Asie oproti placebu a monoterapii indakaterolem 150 µg, glykopyrroniem 50 µg či otevřeně podávanému tiotropiu 18 µg. Primárním cílem bylo prokázat superioritu QVA149 pro sekundový usilovný výdechový objem (FEV₁) vůči indakaterolu a glykopyrroni. Klíčovým sekundárním endpointem bylo zlepšení přechodné dušnosti hodnocené podle indexu TDI (transition dyspnea index) a kvality života související se zdravím hodnocené pomocí celkového skóre SGRQ (St. George's respiratory questionnaire) ve 26. týdnu a dále potřeba denního užití záchranné medicíny.

Do studie byli zahrnuti pacienti s post-bronchodilatačním FEV₁ ≥ 30 % a < 80 % náležitých hodnot, kteří byli symptomatictí. Mezi vylučovací kritéria patřila exacerbace CHOPN vyžadující léčbu antibiotiky, systémovými kortikosteroidy nebo hospitalizaci během 6 týdnů před vstupem do studie nebo v průběhu předrandomizační

fáze. Jednalo se o nemocné odpovídající podle klasifikace GOLD skupině B a částečně D.

Z výsledků vyplynulo, že užití QVA149 statisticky signifikantně zlepšilo FEV₁ ve 26. týdnu v porovnání se všemi komparátory – oproti indakaterolu o 70 ml, glykopyrroni 90 ml, tiotropiu 80 ml a placebu o 200 ml ($p < 0,001$ pro všechna srovnání). Ukázalo se rovněž, že přípravek QVA149 poskytl významné zlepšení FEV₁ bez ohledu na závažnost onemocnění či předchozí léčbu.

SPARK

Do pivovní studie zacílené na exacerbace bylo zahrnuto 2 224 nemocných z USA, EU a Latinské Ameriky s těžkou až velmi těžkou CHOPN a nejméně jednou exacerbací vyžadující léčbu antibiotiky, systémovými kortikosteroidy nebo hospitalizaci do 1 roku od randomizace. Post-bronchodilatační FEV₁ u nich byla < 50 % náležitých hodnot, jednu exacerbaci mělo 76 % jedinců, alespoň 2 pak 22 %. Jednalo se o pacienty odpovídající podle klasifikace GOLD skupině C a D.

Studie byla zaměřena na prokázání superiority QVA149 pro roční výskyt středně těžkých až těžkých exacerbací během 64týdenního léčebného období oproti glykopyrroni 50 µg (primární cíl) a otevřeně podávanému tiotropiu 18 µg (sekundární cíl). Mezi další sekundární endpointy patřila účinnost QVA149 ve srovnání s oběma komparátory na výskyt všech exacerbací, FEV₁, zdravotní stav (měřeno pomocí celkového skóre SGRQ) a na užití záchranné medicíny salbutamolem během studie. Exacerbace pacienti zaznamenávali pomocí elektronického diáře, což pomohlo zachytit i větší množství těch mírných, o kterých svého lékaře obvykle zapomínají informovat.

Z výsledků vyplynulo, že u pacientů užívajících QVA149 byla zaznamenána 12% redukce výskytu středně těžkých nebo těžkých exacerbací oproti glykopyrroni ($p = 0,038$) a 10% oproti tio-

tropiu ($p = 0,096$) – studie tedy dosáhla svého primárního cíle. Navíc se ukázalo, že podání QVA149 významně snížilo výskyt všech exacerbací v porovnání s oběma komparátory, a to o 15, resp. 14 % ($p = 0,001$, resp. $p = 0,002$).

Podání QVA149 bylo také asociováno s výrazným zlepšením FEV₁ ve srovnání s glykopyrroniem i tiotropiem – a to ve všech časových bodech ($p < 0,001$) – dále se snížením denní potřeby záchranné medicíny ($p < 0,001$) a výrazným zlepšením kvality života související se zdravím, tedy zlepšením celkového skóre SGRQ.

ILLUMINATE

Studie zaměřená na účinnost a bezpečnost QVA149, do níž bylo randomizováno 523 symptomatických pacientů se středně těžkou až těžkou CHOPN bez exacerbace v předchozím roce a bez astmatu v anamnéze z EU a jižní Afriky. Post-bronchodilatační FEV₁ u nich činila 40–80 % náležitých hodnot. Jednalo se o nemocné odpovídající podle klasifikace GOLD skupině B. Pozoruhodné je, že před vstupem do studie užívalo inhalační kortikosteroidy asi 35 % pacientů, přestože v této skupině by podle doporučení GOLD neměly být indikovány.

Primárním cílem bylo prokázat superioritu QVA149 v udržení hodnot post-bronchodilatační FEV₁ ve standardizované ploše pod křivkou 0–12 hod (FEV₁ AUC_{0-12h}) po 26 týdnech ve srovnání s podáním kombinace flutikasonu 500 µg + salmeterolu 50 µg 2krát denně. Sekundární endpointy zahrnovaly usilovnou vitální kapacitu plic (FVC), dušnost, zdravotní stav, denní užití záchranné medicíny a hlášení klinických symptomů pacienty pomocí elektronického diáře.

Studie dosáhla primárního endpointu – hodnota FEV₁ AUC_{0-12h} ve 26. týdnu činila 1,71 pro QVA149 vs 1,561 pro kombinaci flutikasonu + salmeterolu (rozdíl 138 ml, $p < 0,0001$), a to i u všech analyzovaných podskupin (uživatelů/neuživatelů inhalačních

kortikosteroidů, bývalých/současných kuřáků, středně těžké/těžké CHOPN). U nemocných užívajících QVA149 byla také zaznamenána výrazně lepší průměrná hodnota FEV_1 ve 12. a 26. týdnu (rozdíl 92 ml, resp. 103 ml, $p < 0,0001$).

Z dalších výsledků mj. vyplynulo, že přípravek QVA149 významně omezil nutnost užití záchranné medikace ($p < 0,05$) a ovlivnil přechodnou dušnost – zlepšení hodnoty indexu TDI alespoň o 1 bod dosáhlo ve 12. týdnu 65,2 % pacientů vs 53,8 % u kombinace flutikasonu + salmeterolu ($p = 0,032$), ve 26. týdnu pak 67,5 vs 56,8 % ($p = 0,046$). Hodnota celkového skóre SGRQ byla u obou skupin podobná.

BLAZE

Cílem této cross-over zaslepené studie, která zahrnuje 247 nemocných, bylo demonstrovat superioritu přípravku QVA149 pro dušnost hlášenou pacientem vždy po 6 týdnech, po kterých byla léčba měněna s nezbytnou „washout“ periodou, ve srovnání s placebem (primární cíl) a tiotropiem 18 µg (sekundární cíl). Jednalo se o 1. studii, která pro hodnocení dušnosti využila inovovanou počítačovou verzi indexu BDI (baseline dyspnea index) a TDI, čímž se snížila potenciální zaujatost tazatelů provázející dotazníky vyplňované na základě rozhovorů. Mezi vstupní kritéria patřila post-bronchodilatační $FEV_1 \geq 30$ a < 80 % předpokládané normální hodnoty a symptomatická CHOPN. Vyloučení byli jedinci s exacerbacemi vyžadujícími léčbu antibiotiky, systémovými kortikosteroidy nebo hospitalizaci během 6 týdnů před vstupem do studie nebo v průběhu předrandomizační fáze. Jednalo se o nemocné odpovídající podle klasifikace GOLD skupině B a částečně D.

Zlepšení indexu TDI alespoň o 1 bod dosáhlo 34,7 % pacientů užívajících QVA149, 24,9 % tiotropium ($p = 0,037$) a 18,1 % placebo ($p < 0,001$), pro pacienty s těžkou CHOPN byly hodnoty

Tab. 1. Farmakologické možnosti léčby stabilizované CHOPN.

Skupina podle GOLD	Doporučená první volba	Alternativní volba	Jiná možnost léčby
A	SABA nebo SAMA prn	SABA + SAMA LABA nebo LAMA	teofylin
B	LABA nebo LAMA	LABA + LAMA	teofylin SABA nebo SAMA SABA + SAMA
C	IKS + LABA nebo LAMA	LABA + LAMA IKS + LABA + PDE4i LAMA + PDE4i	teofylin SABA ± SAMA
D	IKS + LABA ± LAMA	IKS + LABA + PDE4i LAMA + PDE4i LABA + LAMA	teofylin SABA ± SAMA karbocystein

Pozn.: PDE-4i = inhibitory fosfodiesterázy 4
Zdroj: prezentace J. Vestboa

následující: 41,7, resp. 30 ($p = 0,185$), resp. 21,7 % ($p = 0,007$).

Duální bronchodilatace = optimální bronchodilatace?

Na závěr symposia se prof. Jørgen Vestbo z University of Manchester ve Velké Británii věnoval duální bronchodilataci z pohledu strategie léčby CHOPN. Připomněl, že v únoru letošního roku byl aktualizován dokument GOLD pro diagnostiku, léčbu a prevenci CHOPN. „Většina doporučení zůstává stejná jako v materiálu z roku 2011, nicméně z hlediska klinické praxe bylo vytvořeno několik důležitých „updates“. Např. pro posouzení příznaků a vyhodnocení rizik, pro používanou terminologii či pro nová terapeutická doporučení podle skupin klasifikace GOLD,“ dodal prof. Vestbo.

Cílem managementu CHOPN by na jedné straně měla být redukce příznaků – tedy jejich zmírnění, zlepšení tolerance zátěže a zdravotního stavu – na straně druhé pak snížení rizika. Tedy prevence progresu onemocnění, výskytu exacerbací a snížení mortality. „Pokud jde o nefarmakologické možnosti, u pacientů je esenciální odvykání kouření s možností farmakologické

léčby, doporučena je fyzická aktivita a v závislosti na lokálních guidelines také očkování proti chřipce a pneumokokům. U nemocných ve skupinách B až D je navíc nezbytná plicní rehabilitace,“ upozornil prof. Vestbo. Dále se věnoval farmakologickým možnostem terapie CHOPN podle jednotlivých skupin klasifikace GOLD (tab. 1). Doporučenou 1. volbou pro pacienty ve skupině A jsou krátkodobě působící beta-2-agonisté (SABA) nebo krátkodobě působící antagonisté muskarinových receptorů (SAMA), užívané podle potřeby. Pro skupinu B pak LABA nebo LAMA, skupinu C inhalační kortikosteroidy (IKS) + LABA nebo LAMA a skupinu D IKS + LABA ± LAMA. Prof. Vestbo upozornil mj. na skutečnost, že i přes doporučení GOLD 2013 jsou IKS nadužívány u pacientů ve skupinách A a B, tedy méně rizikových, s mírnou až středně těžkou CHOPN.

Co se týká duální bronchodilatace s využitím LABA + LAMA, tato kombinace se jako alternativní možnost volby nabízí pro pacienty ve skupinách B, C a D. „Klinický program IG-NITE ukázal vyšší účinnost fixní kombinace oproti placebu i aktivním komparátorům – zejména studie ILLUMINATE zdůraznila potenciál léčby

LABA + LAMA, která poskytuje vynikající účinnost ve srovnání s kortikosteroidy či monoterapií LABA u pacientů skupiny B,“ vysvětlil prof. Vestbo s tím, že přechod na duální bronchodilataci by měli lékaři zvážit u symptomatických pacientů a také u těch, kteří ne-

jsou dobře kontrolováni. I strategický dokument GOLD 2013 prosazuje větší důraz právě na řešení příznaků. „Je pravděpodobné, že duální bronchodilatace se stane synonymem pro bronchodilataci optimální. Budoucí guidelines však budou muset posoudit, zda

fixní kombinace LABA + LAMA bude mít svou hlavní roli i mimo skupinu B,“ uzavřel.

Jana Tlapáková
redakce Zdravotnických novin
e-mail: jana.tlapakova@ambitmedia.cz