

Těžké eosinofilní astma: plán na dosažení konsenzu

Dostupnost účinné biologické léčby u pacientů s těžkým eosinofilním astmatem (SEA) vedla k potřebě zavést nástroj, který by lékařům v klinické praxi pomohl při rozhodování o terapii. S podporou European Respiratory Society (ERS) vznikl expertní panel, který identifikoval klíčové otázky týkající se SEA a jenž pracuje na vytvoření nezávislého evidence-based konsenzu zaměřeného na definici, diagnostiku, léčbu, dlouhodobý management a monitoring nemocných se SEA. Přinášíme vám zkrácenou verzi dosud publikovaného návrhu, který bude dále diskutován.

Jak vypadá pacient se SEA?

Podle guidelines ERS/ATS pro management těžkého astmatu je nejprve klíčové potvrzení diagnózy. Ještě před stanovením diagnózy těžkého nekontrolovaného refrakterního astmatu musí být posouzena adherence k terapii a správná inhalační technika u konkrétního pacienta.

Pacienti s nástupem astmatu v dospělosti a s vysokým počtem eosinofilů v krvi ($\geq 0,3 \times 10^9/l$) mají odlišný fenotyp těžkého astmatu s častými exacerbacemi a špatnou prognózou. Setrvalé omezení průtoku vzduchu a přítomnost zánětu v distálních dýchacích cestách jsou u nich běžné, stejně jako chronická rinosinusitida s nosní polypózou. Výše uvedené charakteristiky se však nemusejí vyskytovat vždy u všech nemocných. Pro diagnostiku SEA by mohla napomoci klasifikace pomocí následujících kritérií, přičemž by pacienti museli splnit jasně definovaný počet nebo kombinaci uvedených parametrů:

- hlavní kritéria – diagnóza těžkého astmatu, průkaz významné eosinofilní nemoci (perzistentní eosinofilie krve nebo sputa zjištěná při nejméně 2 příležitostech), časté exacerbace (minimálně 2 ročně), závislost (kontinuální, intermitentní) na perorálních kortikosteroidech pro dosažení kontroly astmatu;
- méně významná kritéria – pozdní nástup astmatu, onemocnění horních cest dýchacích (např. chronická rinosinusitida), role jiných biomarkerů (např. FENO, periostin, DPP-4), stálá obstrukce průtoku vzduchu, přítomnost hlenových zátek.

Pokud se týká biomarkerů, bylo prokázáno, že pacienti se zvýšeným počtem eosinofilů v krvi (koreluje s eosinofilií sputa) mají častější závažné exacerbace, horší kontrolu onemocnění a vykazují větší odpověď na antieozinofilní terapii. Rovněž existují důkazy, které podporují prediktivní hodnotu eosinofilie s ohledem na léčbu, přičemž pacienti s vyššími koncentracemi eosinofilů v krvi (např. ≥ 300 buněk/ μl) inklinují k lepší odpovědi. Obecně se však stále diskutuje o optimálním využití a interpretaci biomarkerů pro SEA v klinické praxi, a to především ze dvou důvodů – kvůli závažnosti a perzistenci eosinofilního onemocnění a kvůli významu dalších biomarkerů.

Jak léčit pacienta se SEA?

Pro podávání biologických léků jsou jednoznačnými kandidáty pacienti s těžkým astmatem, kteří mají i přes vysoké dávky inhalačních kortikosteroidů časté exacerbace a trvale zvýšené koncentrace eosinofilů v cirkulující krvi. Pro nemocné se SEA jsou aktuálně registrovány tři přípravky cílené terapie – omalizumab (protilátka proti IgE), mepolizumab a reslizumab (protilátky proti IL-5). Další čtyři jsou pak v různých fázích klinického zkoušení – benralizumab (protilátka proti IL-5R α), tralokinumab (protilátka proti IL-13), dupilumab (protilátka proti IL-4R α) a pitrakinra (antagonista IL-4 a IL-13).

Terapie cílená proti imunoglobulinu E (IgE) může zmírnit eozinofilii i výskyt exacerbací, schválena je však pouze u pacientů s těžkým perzistujícím alergickým astmatem, kteří mají prokázanou alergickou vazbu na celoroční alergeny. Ne všichni nemocní s nekontrolovaným astmatem na tuto léčbu reagují. Zatím ještě není jasné, zda setrvalý eozinofilní zánět predikuje odpověď na terapii omalizumabem, a to zejména u jedinců s neatopickým astmatem.

Interleukin-5 (IL-5) hraje klíčovou roli při diferenciaci eosinofilů, jejich zrání, vývoje, přežití a aktivaci v tkáních. Protilátky proti IL-5, jako jsou mepolizumab, reslizumab a benralizumab, mají u pacientů se SEA prokázanou účinnost, jejich podávání navíc nebylo v klinických studiích asociováno s žádnými závažnými komplikacemi, a naopak vykazovaly příznivý poměr prospěchu k riziku.

Všechna uvedená biologika mají také potenciální přínos z hlediska komorbidit. Omezují výskyt nežádoucích účinků souvisejících s častým perorálním užíváním steroidů, rinosinusitid a nosních polypů asociovaných s eozinofilií horních cest dýchacích nebo atopických dermatitid. Nabízí se tudíž otázka, zda antieozinofilní léčba do budoucna minimalizuje či dokonce eliminuje podávání perorálních kortikosteroidů.

Jak sledovat pacienta se SEA?

Identifikace respondérů a non-respondérů na antieozinofilní terapii není snadná, protože může trvat rok i déle, než dojde ke snížení výskytu klinických exacerbací. Pro včasné posouzení odpovědi na léčbu je vhodné monitorování funkce plic, symptomů, kvality života (zlepšení komorbidit) a exacerbací.

Expertní panel navrhuje vytvořit tzv. systém semaforu pro určení odpovědi na antieozinofilní terapii. A dále navrhuje, aby byli pacienti se SEA léčení minimálně 4 měsíce, protože až poté lze vyhodnotit iniciační odpověď. U non-respondérů (na semaforu červená) po 4 měsících by terapie měla být zastavena. Nemocní se střední odpovědí (na semaforu oranžová) by měli buď pokračovat v léčbě po dobu jednoho roku, nebo by měli být switchováni na alternativní antieozinofilní terapii, pokud je odpověď nízká. Respondéři (na semaforu zelená) pak mají pokračovat v léčbě. Uvedený návrh bude vyžadovat další sledování.

Zdroj: Buhl R, Humbert M, Bjermer L, et al. Severe eosinophilic asthma: a roadmap to consensus. Eur Respir J 2017; 49: 1700634 [https://doi.org/10.1183/13993003.00634-2017].

CZ/RESP/17/0014