

GINA 2019

- nowy paradygmat leczenia astmy

GINA 2019 - new paradigm of asthma treatment



Dr n. med.
Rafał Dobek

II Klinika Chorób Płuc
Instytut Gruźlicy i Chorób
Płuc w Warszawie,

Kierownik:
Prof. dr hab. n. med
Paweł Śliwiński

S U M M A R Y

GINA 2019 has allowed to overrule the paradoxes of asthma treatment, among them stop the possibility of monotherapy with short acting bronchodilators (SABA) in the first step of treatment despite inflammatory background of asthma. Several clinical trials on rescue and intermittent administration of ICS/LABA have been performed in last years, among them two large clinical studies: SYGMA 1 and SYGMA 2 published recently. It was revealed that BUD/FOR as rescue treatment was non-inferior with regard to frequency of exacerbations to maintenance treatment with BUD but not as effective as BUD in number of weeks with well controlled asthma. Continuous administration of ICS remains gold standard in asthma treatment.

.....

Raport GINA 2019 pozwolił na przezwycięzenie paradoksów postępowania w astmie, w tym rezygnacji ze stosowania SABA w monoterapii w stopniu 1 pomimo zapalnego podłoża astmy. W ostatnich latach przeprowadzono liczne badania kliniczne nad skutecznością doraźnego i okresowego stosowania leków z grupy wGKS/FOR, w tym niedawno opublikowane badania SYGMA 1 i SYGMA 2. Wykazano, że doraźne stosowanie preparatu złożonego zawierającego budezonid i formoterol (BUD/FOR) powodowało redukcję zaostrzeń w takim samym stopniu co ciągłe stosowanie BUD. Jednak BUD/FOR stosowany doraźnie był mniej skuteczny pod względem uzyskania odsetka tygodni z dobrą kontrolą astmy przypadających na pacjenta w porównaniu do ciągłego leczenia BUD. Systematyczne stosowanie wGKS pozostaje złotym standardem leczenia astmy.

Dobek R: GINA 2019 - nowy paradygmat leczenia astmy. Alergia, 2019, 3; 40-42

W ostatnich dziesięcioleciach nastąpił ogromny postęp w leczeniu astmy - jednej z najczęstszych chorób układu oddechowego. W niedalekiej przeszłości uważano, że u podłoża objawów choroby leży prosty skurcz oskrzeli, a leczenie koncentrowało się na poszukiwaniu leków bronchodylatacyjnych. Kamieniem milowym było przyjęcie zapalnej teorii astmy w latach osiemdziesiątych XX wieku. Jej konsekwencją było uznanie, że zasadnicze znaczenie ma stosowanie leków przeciwzapalnych, przede wszystkim wziewnych glikokortykosteroidów (wGKS). Od 1993 r. cyklicznie ukazują się kolejne, aktualizowane wersje Raportu GINA, w których przedstawia się najnowsze poglądy na sposoby postępowania w astmie.

czynników ryzyka. Obecnie prowadzone badania kliniczne koncentrują się przede wszystkim na astmie ciężkiej, która - pomimo relatywnie niewielkiej populacji chorych - jest przyczyną wielu problemów i generuje znaczne obciążenia dla systemu opieki zdrowotnej na całym świecie. Stwierdzono jednak, że pomimo ogromnego postępu - nadal istotnym problemem pozostaje astma epizodyczna i przewlekła łagodna.

U chorych na pozornie łagodną astmę występuje ryzyko napadów duszności:

- 0-37% dorosłych z ciężkim zaostrzeniem astmy;
- 16% ze stanem astmatycznym
- 5-20% osób zmarłych z powodu astmy miało objawy rzadziej, niż raz w tygodniu w ostatnich 3 miesiącach (1).

Przyczyny tego zjawiska są złożone. Częstym problemem jest nadal palenie tytoniu. Z pewnością wielu chorych ma problemy z prawidłową obsługą inhalatorów i nie przestrzega ściśle zaleceń lekarskich, najczęściej nie przyjmując systematycznie zaleconych leków (2). Trzeba zaznaczyć, że pewną odpowiedzialność za to zjawisko ponoszą sami lekarze, którzy zapominają o szkoleniu chorych w zakresie techniki aerozoloterapii i sprawdzaniu ich umiejętności na wizytach kontrolnych.

Słowa kluczowe:
astma, wziewne
glikokortykosteroidy,
GINA 2019

Zgodnie z Raportem GINA celem leczenia jest uzyskanie kontroli choroby, która oznacza prawie całkowity brak objawów chorobowych, zapobieganie pogarszaniu się funkcji płuc i zmniejszenie częstości zaostrzeń.

Key words:

asthma, inhaled
glucocorticosteroids,
GINA 2019

Astma nadal groźna

Drogą do osiągnięcia tych celów jest prawidłowo zaplanowana farmakoterapia oraz edukacja pacjentów w zakresie prawidłowej techniki aerozoloterapii i unikania



Podstawowymi lekami w astmie są wGKS, które zmniejszają intensywność objawów klinicznych i prawdopodobieństwo zaostrzeń. Uważa się również, że mogą przeciwdziałać trwałej przebudowie drzewa oskrzelowego prowadzącej do nieodwracalnej obturacji.

Drugą grupą leków są bronchodylatory krótko- (SABA) i długodziałające (LABA), które rozszerzają oskrzela i szybko zmniejszają uczucie duszności. Okazuje się, że pacjenci chętniej przyjmują leki rozszerzające oskrzela (SABA i LABA) oraz leki złożone LABA/wGKS, niż wGKS jako monoterapię (3). Udowodniono, że regularne leczenie przeciwzapalne zmniejsza ryzyko hospitalizacji i redukuje śmiertelność z powodu astmy.

Wiadomo od dawna, że astma jest od samego początku chorobą zapalną, a leki przeciwzapalne powinny być stosowane od samego początku i nawet w bardzo łagodnej postaci choroby. W raporcie "Dlaczego astma zabija?" opublikowanym w Wielkiej Brytanii w 2015 r. dokonano analizy leków w ciągu roku przed zgonem z powodu stanu astmatycznego (4). Zwracało uwagę nadmierne stosowanie SABA: 56% chorych zużyło ponad 6, a 4% ponad 50 opakowań. Jednocześnie, 38% pacjentów zużyło mniej niż 4, a 80% mniej niż 12 opakowań wGKS. Wnioski z raportu wskazują, że nadużywanie leków rozszerzających oskrzela (SABA) bez leczenia przeciwzapalnego zwiększa ryzyko ciężkich zaostrzeń astmy, a nawet zgonu.

Paradoksy leczenia astmy

Od kilku lat zwraca się uwagę na paradoksy w poprzednich edycjach Raportu GINA (5). Do niedawna zalecano SABA w monoterapii u chorych w pierwszym stopniu leczenia, z objawami astmy rzadziej, niż dwa razy w miesiącu, bez przebudzeń nocnych z powodu astmy i bez zaostrzeń w okresie poprzedzających 12 miesięcy. Oczywiście, takie leczenie nie miało wpływu na toczący się od samego początku proces zapalny w astmie.

Dodatkowo chorzy przyzwyczajali się, że przyjęcie leku powoduje szybki efekt i natychmiastowe ustąpienie duszności. W kolejnym stopniu leczenia pacjenci powinni byli regularnie stosować wGKS, natomiast SABA wyłącznie doraźnie. Niestety, leki z grupy wGKS nie dają szybkiego efektu, a chorzy mają wątpliwości, czy przyjmowanie tych leków przynosi korzystne skutki. Nie można również zapominać o wciąż obecnym w społeczeństwie zjawisku steroidofobii będącym konsekwencją licznych, powszechnie znanych działań niepożądanych GKS w postaci doustnej lub parenteralnej. W wyniku tego wielu chorych przyjmuje, a nawet nadużywa SABA nie stosując jednocześnie leków przeciwzapalnych. Kolejną niekonsekwencją GINA było przekazywanie chorym sprzecznych informacji na temat bezpieczeństwa leczenia: stosowanie LABA w monoterapii zwiększa ryzyko napadów astmy, natomiast SABA jako jedyne leki w pierwszym stopniu leczenia miały nie powodować istotnego zagrożenia.

GINA 2019

Opisane problemy zostały przezwyciężone w najnowszej edycji Raportu GINA opublikowanej w kwietniu 2019 r. (6).

Nowe zasady postępowania zostały opracowane nie tylko w oparciu o wyniki badań klinicznych, ale także na podstawie obserwacji naturalnych zachowań pacjentów.

Najważniejsze zmiany to:

1. GINA nie pozwala na stosowanie SABA w monoterapii jako leku doraźnego do przerywania duszności w stopniu 1 leczenia i zaleca stosowanie leków kontrolujących zawierających wGKS w leczeniu stałym lub doraźnym u wszystkich chorych. Ponadto zaleca się przyjęcie wGKS zawsze, gdy chory zainhalował lek z grupy SABA.

2. W stopniu 1 leczenia dopuszczono doraźne stosowanie małych dawek wGKS/formoterol (FOR).

3. W stopniu 2 zaleca się regularne podawanie małych dawek wGKS lub stosowanie małych dawek wGKS/FOR doraźnie.

4. Doraźne stosowanie małych dawek wGKS/FOR jest obecnie proponowane w 1-2 stopniu leczenia oraz u chorych stosujących terapię SMART, a dotychczas stosowane SABA przesunęły się na miejsce leczenia alternatywnego.

5. W kolejnych stopniach leczenia zasadnicze znaczenie mają leki złożone zawierające wGKS/LABA. W stopniu 3 zaleca się niskie dawki tych leków, w stopniu 4 - dawki średnie, a w stopniu 5 - wysokie.

6. W stopniu 5 zalecono konsultację specjalistyczną oraz pojawiły się ograniczenia co do stosowania GKS doustnych w małych dawkach i ostrzeżenie aby „rozważyć ich działania niepożądane”.

7. Doprecyzowano zalecenia wyboru leczenia biologicznego, które jest zalecane w stopniu 5.

Z klinicznego punktu widzenia najważniejsze są przesłania wynikające ze zmian w najnowszej edycji GINA. Są to przede wszystkim: zalecenie stosowania terapii przeciwzapalnej tj. wGKS od samego początku, nawet w astmie epizodycznej, zaniechanie monoterapii SABA, ugruntowanie pozycji leków złożonych wGKS/LABA w 3-5 stopniu leczenia, dopuszczenie doraźnego stosowania niskich dawek wGKS/FOR w 1 i 2 stopniu leczenia oraz uszczegółowienie wskazań do leczenia biologicznego. Warto zwrócić uwagę, że w 3-5 stopniu leczenia małe dawki wGKS/FOR są zalecane do leczenia doraźnego tylko u chorych stosujących terapię SMART. Pozostali pacjenci przyjmujący wGKS/LABA nie przeznaczone do terapii SMART powinni doraźnie stosować leki z grupy SABA, czyli salbutamol lub fenoterol.

Badania kliniczne

Zmiany w Raporcie GINA były poprzedzone licznymi badaniami klinicznymi.

Kamieniem milowym w zmianie zaleceń postępowania w astmie były opublikowane w 2018 r. dwa trwające 52 tygo-

dnia badania kliniczne: SYGMA (Symbicort Given as Needed in Mild Asthma) 1 i SYGMA 2 (7, 8, 9, 10).

SYGMA 1

W badaniu SYGMA 1 włączono 3849 chorych, którzy zostali zrandomizowani do jednej z trzech grup: placebo dwa razy dziennie i terbutalina (TER) doraźnie, placebo dwa razy dziennie i preparat złożony zawierający budesonid i formoterol (BUD/FOR) doraźnie oraz budesonid (BUD) dwa razy dziennie i TER doraźnie. Stwierdzono, że BUD/FOR podawany w razie potrzeby był bardziej skuteczny od TER pod względem kontroli astmy i redukcji zaostrzeń. W porównaniu do regularnego stosowania BUD, preparat złożony BUD/FOR stosowany wyłącznie doraźnie redukował zaostrzenia w takim samym stopniu, ale był mniej skuteczny w zakresie liczby tygodni z dobrą kontrolą astmy. Skumulowana dawka BUD była o 83% niższa w grupie stosującej BUD/FOR doraźnie w porównaniu do grupy chorych objętych stałym leczeniem.

SYGMA 2

W badaniu SYGMA 2 włączono 4215 chorych, którzy zostali zrandomizowani do jednej z dwóch grup: placebo dwa razy dziennie plus BUD/FOR doraźnie oraz BUD dwa razy dziennie plus TER doraźnie. BUD/FOR podawany w razie potrzeby był tak samo skuteczny jak BUD stosowany systematycznie pod względem prewencji zaostrzeń. Zauważono jednak, że kontrola objawów, jakość życia i parametry wentylacji płuc były lepsze u pacjentów przyjmujących BUD systematycznie.

Wyniki tych badań dowodzą jednakowej skuteczności BUD/FOR podawanego doraźnie w prewencji zaostrzeń w takim samym stopniu jak w stałym leczeniu podtrzymującym. Trzeba jednak podkreślić, że pod względem liczby tygodni z dobrą kontrolą astmy nadal systematyczne przyjmowanie wGKS jest optymalnym sposobem leczenia.

Wyniki tego badania mają istotny aspekt praktyczny: pacjenci zdyscyplinowani, przestrzegający zaleceń lekarskich i systematycznie przyjmujący wGKS odnoszą z takiego leczenia największe korzyści. Natomiast chorzy, którzy często zapominają o regularnym przyjmowaniu leku lub robiący długotrwałe przerwy w leczeniu - mogą doraźnie stosować wGKS/FOR, gdyż takie postępowanie uchroni ich przed niebezpieczeństwem monoterapii SABA.

IMPACT

Dostępne są również nieco starsze badania. W badaniu IMPACT z 2015 r. potwierdzono, że doraźne przyjmowanie

wGKS było tak samo skuteczne, jak regularnie podawanie wGKS lub leków antyleukotrienowych (LTRA) w zapobieganiu zaostrzeniom i stabilizacji szczytowego przepływu wydechowego (PEF) w okresie 12 miesięcy (11). Należy zwrócić uwagę, że stałe, codzienne leczenie przeciwzapalne powodowało lepszą poprawę jakości życia i zwiększało liczbę dni wolnych bez objawów astmy w porównaniu do leczenia doraźnego.

BEST

Analogiczne spostrzeżenia pochodzą z badania BEST w którym lek złożony zawierający salbutamol i beklometazon stosowany doraźnie był tak samo skuteczny w redukcji objawów jak beklometazon stosowany w stałym leczeniu dwa razy na dobę (12).

BASALT

W badaniu BASALT nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy chorymi stosującymi doraźnie salbutamol razem z wGKS w porównaniu do pacjentów przyjmujących wGKS w stałym leczeniu (13). Należy zwrócić uwagę, że w omówionych badaniach skumulowana dawka wGKS była niższa w grupach chorych stosujących wGKS razem z SABA doraźnie niż u pacjentów stosujących wGKS w stałym leczeniu.

Badania kliniczne są jedynie przybliżeniem codziennej praktyki klinicznej. Chorzy uczestniczący w programach klinicznych są zmotywowani do regularnego stosowania leków, a ich dostosowanie do zaleceń jest stale monitorowane różnymi metodami (dzienniczki elektroniczne, kontrola pozostałych dawek, itd). W razie nieprzestrzegania zaleceń fakt ten zostaje natychmiast zauważony, co jest niemożliwe w rutynowej praktyce klinicznej.

GINA 2019 zawiera fundamentalne zmiany postępowania w astmie. Przede wszystkim kładzie nacisk na wdrożenie leczenia zapalnego od samego początku, w każdym stopniu leczenia.

Regularne podawanie wGKS - na przykład budesonidu - pozostaje złotym standardem leczenia astmy.

Pacjenci mogą także stosować SABA doraźnie, powinni jednak pamiętać o konieczności jednoczesnego przyjęcia dawki wGKS. W planowaniu leczenia należy także uwzględnić treść charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) poszczególnych leków. W chwili obecnej żaden z dostępnych leków z grupy wGKS/FOR nie posiada rejestracji do leczenia wyłącznie doraźnego, chociaż sytuacja ta będzie w najbliższym czasie podlegać ewolucji. ■

Adres do korespondencji:
II Klinika Chorób Płuc IGIChP,
Warszawa
email: rafaldobek@yahoo.com

**Prace nadesłano
10.08.2019
Zaakceptowano do
druku 19.08.2019**

Konflikt interesów nie występuje.
Treści przedstawione w artykule
są zgodne z zasadami Deklaracji
Helsińskiej, dyrektywami EU oraz
ujednoliconymi wymaganiami dla
czasopism biomedycznych.

Piśmiennictwo: 1. Dusser D, Montani D, Chanez P, de Blic J, Delacourt C, Deschildre A, Devillier P, Didier A, Leroyer C, Marguet C, Martinat Y, Piquet J, Raheison C, Serrier P, Tillie-Leblond I, Tonnel AB, Tunon de Lara M, Humbert M. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy*. 2007;62(6):591-604. 2. Wu AC, Butler MG, Li L, et al. Primary adherence to controller medications for asthma is poor. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(2):161-6. 3. Barnes CB, Ulrik CS. Asthma and adherence to inhaled corticosteroids: current status and future perspectives. *Respir Care*. 2015;60(3):455-68. 4. Nasser S. An imperfect "PAST" Lessons learned from the National Review of Asthma Deaths (NRAD) UK. *Respir Res*. 2016;17(1):87. 5. O'Byrne PM, Jenkins C, Bateman ED. The paradoxes of asthma management: time for a new approach? *Eur Respir J*. 2017;50(3). 6. <https://ginasthma.org/gina-reports/> 7. Lazarus SC. On-Demand versus Maintenance Inhaled Treatment in Mild Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(20):1940-1942. 8. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, Jorup C, Lamarca R, Ivanov S, Reddel HK. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(20):1865-1876. 9. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, Jorup C, Lamarca R, Siwek-Poslusznna A, FitzGerald JM. As-Needed Budesonide-Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(20):1877-1887. 10. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Zhong N, Bateman E, Barnes PJ, Almqvist G, Pemberton K, Jorup C, Ivanov S, Reddel HK. The SYGMA programme of phase 3 trials to evaluate the efficacy and safety of budesonide/formoterol given 'as needed' in mild asthma: study protocols for two randomised controlled trials. *Trials*. 2017;18(1):12. 11. Boushey HA, Sorkness CA, King TS, et al. Daily versus as-needed corticosteroids for mild persistent asthma. *N Engl J Med* 2005;352:1519-28. 12. Papi A, Canonica GW, Maestrelli P, et al. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N Engl J Med* 2007;356:2040-52. 13. Callhoun WJ, Ameredes BT, King TS, et al. Comparison of physician-, biomarker-, and symptom-based strategies for adjustment of inhaled corticosteroid therapy in adults with asthma: the BASALT randomized controlled trial. *JAMA* 2012;308:987-97.