

Personalizacja leczenia astmy □ gdzie jeste

Dr n. med.
Rafał Dobek

Katedra i Klinika Chorób
Wewnętrznych,
Geriatry i Alergologii AM
we Wrocławiu

Kierownik Katedry i Kliniki: Prof.
dr hab. n. med.
Bernard Panaszek

T E R A P I A

Personalized asthma treatment – where we stand

S U M M A R Y

In spite of significant progress and novel treatment methods it is not possible to achieve full asthma control in all patients. Potential reasons include lack of communication between doctors and patients, noncompliance and standardized scheme of treatment. However it seems that asthma is a heterogenous disease syndrome consisting of several endotypes – distinct subtypes featuring different pathomechanism and treatment response. The increase of asthma control might be obtained through personalized treatment based on endotype and individual patient needs.

Pomimo postępu wiedzy i nowoczesnych metod leczenia nie udaje się uzyskać pełnej kontroli astmy u wszystkich pacjentów. Do potencjalnych przyczyn tego zjawiska należą: brak komunikacji lekarza z pacjentem, brak dostosowania chorych do zaleceń i stosowanie uniwersalnego schematu leczenia. Wydaje się jednak, że astma jest zespołem chorobowym składającym się z endotypów – odrębnych podtypów o różnej odpowiedzi i patomechanizmie. Zwiększenie kontroli astmy można uzyskać dzięki personalizacji leczenia czyli dostosowaniu do endotypu choroby i indywidualnych potrzeb pacjenta.

Dobek R.: Personalizacja leczenia astmy – gdzie jesteśmy. *Alergia*, 2013, 4: 23-25



W ostatnich dziesięcioleciach dokonał się ogromny postęp w leczeniu astmy. Zmniejszyła się częstość ciężkich zaostrzeń wymagających hospitalizacji, rzadsze są interwencje pogotowia ratunkowego z powodu astmy, a w wielu ośrodkach akademickich zlikwidowano oddziały leczenia stanów astmatycznych. Chorzy są leczeni głównie ambulatoryjnie, dostępne są skuteczne, często refundowane leki. Pomimo tego niewątpliwego postępu pełną kontrolę astmy definiowaną przez wytyczne GINA można wciąż uzyskać jedynie u około 45-65% pacjentów (1).

Wśród czynników mających wpływ na niemożność uzyskania pełnej kontroli u znacznej grupy chorych - pomimo teoretycznie optymalnie dobranego leczenia - na pierwszym miejscu należy wymienić brak dostosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich.

Uproszczeniem i nadużyciem byłoby sprowadzenie tego zjawiska jedynie do niedyscyplinowania i nieprzyjmowania przepisanych leków. Przyczyny są złożone, a należy do nich przede wszystkim brak czasu lekarzy na rozmowę z pacjentem i

wytlumaczenie istoty choroby oraz podstawowych mechanizmów działania leków - w tym, które działają doraźnie, a które umożliwiają kontrolę choroby.

Kolejnym problemem jest powszechny brak instruowania chorych w zakresie techniki przyjmowania leków inhalacyjnych. Przeprowadzone badania dowodzą, że odsetek pacjentów popełniających błędy przy stosowaniu inhalatorów ciśnieniowych z dozownikami sięga 75%, a inhalatorów proszkowych od 7 do 45% (2). Z pewnym uproszczeniem można stwierdzić, że warunkiem powodzenia terapii jest słuchanie chorego, rozmowa z nim na temat istoty choroby i techniki aerozoterapii oraz sprawdzenie odbioru tego przekazu w czasie każdej kolejnej wizyty kontrolnej. Jednocześnie bardzo wiele zależy od wiedzy i doświadczenia lekarza specjalisty prowadzącego diagnostykę różnicową i stawiającego ostateczne rozpoznanie.

- **Liczne choroby współistniejące oraz leki stosowane z innymi niż astma powodów mogą nasilać przebieg choroby. Należą do nich przewlekłe zapalenie zatok, polipy nosa, refluks żołądkowo – przełykowy, otyłość czy niewydolność serca.**
- **Ponadto codzienna praktyka pozwala stwierdzić, że z podejrzeniem astmy są kierowani chorzy, u których duszność czy kaszel jest objawem zupełnie innych chorób, takich jak POChP, rozstrzenie oskrzeli, mukowiscydoza, choroby śródmiąższowe płuc, a nawet nowotwory i gruźlica płuc.**

Zjawiska nadrozpoznawalności astmy nie należy rozpatrywać w kategoriach braku wiedzy lekarzy kierujących, ale wzrostu świadomości astmy jako choroby o znaczeniu społecznym.

Astma nie jest jednorodną jednostką nozologiczną

Sytuacja staje się jeszcze bardziej skomplikowana, gdy uświadomimy sobie, że astma nie jest jednorodną jednostką nozologiczną, ale zróżnicowanym zespołem chorobowym. Coraz bardziej retoryczne staje się pytanie, czy astma jest pojedynczą jednostką chorobową o zmiennych objawach klinicznych, czy też są to różne choroby, których wspólną cechą jest zmienna obturacja oskrzeli. Takie postawienie problemu ma fundamentalne znaczenie przy opracowaniu planu leczenia. Dotychczasowe poglądy opisane w licznych wytycznych były nakierowane na optymalizację leczenia astmy rozumianą jako opracowanie najlepszego schematu terapeutycznego, odpowiedniego dla wszystkich lub zdecydowanej większości pacjentów i uwzględniającego kilka kryteriów przede wszystkim skuteczność i bezpieczeństwo leków, ale także aspekty farmakoeconomiczne. Jednak wydaje się, że stosując takie podejście nigdy nie uda się uzyskać kontroli u wszystkich pacjentów. Leczenie może okazać się optymalne u zdecydowanej większości chorych, zawsze jednak pozostanie grupa pacjentów, u których efekty leczenia są słabsze, niż można by oczekiwać.

Obecny stan wiedzy coraz bardziej wskazuje, że należy skłaniać się w kierunku personalizacji, to znaczy zastosowania schematu leczenia dostosowanego może jeszcze nie do indywidualnych potrzeb pacjenta, ale podtypu występującej u niego astmy.

Fenotypy i endotypy astmy

Liczne badania i publikacje z ostatnich lat podkreślają, że astma jest zespołem chorobowym złożonym z licznych podtypów określanymi dotychczas jako fenotypy (3). Zgodnie z definicją fenotyp można wyróżnić na podstawie występowania dowolnej cechy morfologicznej czy biochemicznej. W pierwszych próbach podziału astmy na fenotypy postulowano wyodrębnienie fenotypów klinicznych lub fizjologicznych, związanych z

czynnikami wyzwalającymi oraz z typem procesu zapalnego. Podział ten okazał się mało przejrzysty i trudny do zastosowania w praktyce głównie z tego powodu że poszczególne fenotypy nakładają się, a pacjent może jednocześnie być zakwalifikowany do kilku fenotypów. Ponadto, taki podział nie uwzględnia patomechanizmu choroby. Wartość wszelkich podziałów weryfikuje ich przydatność w codziennej praktyce, a to podejście nie przyniosło znaczącego postępu.

Nieco odmienna propozycja rozwiązania tego problemu powinna uwzględniać jednocześnie liczne cechy, w tym przede wszystkim patomechanizm choroby. Powszechnie akceptowany jest fakt, że astma nie jest skutkiem działania pojedynczego czynnika, ale skomplikowanych, różnorodnych mechanizmów. Krokiem do przodu jest propozycja wprowadzenia endotypów astmy czyli subpopulacji pacjentów z podobnym mechanizmem molekularnym i odpowiedzią na leczenie (4, 5).

Zgodnie z koncepcją zespołu ekspertów powołanego przez Europejską Akademię Alergologii i Immunologii Klinicznej (EAACI) odpowiedzialnego za opracowanie wytycznych PRACTALL, endotyp jest to oddzielny podtyp astmy charakteryzujący się odrębnym mechanizmem funkcjonalnym lub patofizjologicznym.

W klasyfikacji endotypów zaproponowano uwzględnienie następujących parametrów: cechy kliniczne, biomarkery, fizjologia płuc, czynniki genetyczne, histopatologia, epidemiologia, prawdopodobny mechanizm i odpowiedź na leczenie. Zgodnie z propozycją ekspertów endotyp można wyodrębnić, jeżeli w grupie chorych wspólnych jest co najmniej pięć z siedmiu wymienionych cech.

Wyróżniono następujące endotypy: astma z nadwrażliwością na aspirynę, alergiczna mikoza oskrzelowo – płucna, astma alergiczna u osób dorosłych, astma wczesnodziecięca, ciężka astma z hipereozynofilią o późnym początku oraz astma zawodowych sportowców.

Niezwykle ciekawym spostrzeżeniem jest to, że podana klasyfikacja burzy paradygmat astmy jako choroby zawsze przewlekłej, trwającej w zasadzie przez całe życie. Okazuje się, że w niektórych endotypach możliwa jest długotrwała remisja lub nawet trwałe ustąpienie objawów astmy.

W odróżnieniu od prostego podziału na fenotypy – wyodrębnienie endotypów – chociaż pozornie skomplikowane – niesie ze sobą potencjalne korzyści praktyczne, a zwłaszcza możliwość dostosowania sposobu leczenia do specyficznej grupy pacjentów. Najważniejszym zadaniem pozostaje dogłębne poznanie patomechanizmu poszczególnych endotypów astmy.

Patogeneza astmy

Dotychczasowe prace nad patogenezą astmy skupiały się na badaniu zapalenia zależnego od limfocytów Th2 (6). W myśl tej hipotezy antygen łączy się ze swoistym receptorem na komórkach dendrytycznych, które w ten sposób zostają aktywowane i prezentują antygen limfocytom T dziewiczym (naive). Następnie dochodzi do różnicowania limfocytów w kierunku podtypu Th2. Limfocyty Th2 są między innymi odpowiedzialne za uwalnianie interleukiny (IL)-4 i IL-13. IL-4 promuje różnicowanie komórek Th2 i syntezę IgE przez limfocyty B, które przekształcają się w komórki plazmatyczne. IL-13 ma wpływ na skurcz mięśni gładkich, wydzielanie śluzu i wzrost nadreaktywności oskrzeli. Ponadto IL-13 pobudza czynniki chemotaktyczne dla eozynofili. Inną istotną interleukiną jest IL-5, która odpowiada za napływ, różnicowanie i aktywację eozynofili. Wszystkie wymienione cytokiny mogą być celem interwencji terapeutycznej, zwłaszcza gdy pojawią się możliwości wybiórczego dostarczenia leku

wyłącznie do miejsca toczącego się zapalenia alergicznego, na przykład dzięki zastosowaniu nanonośników. W ostatnim okresie szczególne zainteresowanie budzi patogenezą astmy ciężkiej, która cechuje się znacznymi odrębnościami w porównaniu do astmy łagodnej i umiarkowanej. W astmie ciężkiej wzrasta ekspresja również innych cytokin tj. interferon γ , IL-8, IL-18, i IL-17. Bardzo istotny jest remodeling, czyli trwała nieodwracalna przebudowa oskrzeli, będąca przyczyną utrwalonej, nieodwracalnej obturacji. U niektórych dzieci chorych na astmę obserwuje się objawy prodromalne remodelingu, tj zgrubienie błony podstawnej, angiogeneza i zwiększenie macierzy pozakomórkowej. Remodeling jest typową cechą astmy ciężkiej. Stwierdzono, że w astmie ciężkiej występuje odwrotna korelacja pomiędzy FEV1 a grubością ścian oskrzeli. Istotna – z punktu widzenia terapii – jest często występująca w astmie ciężkiej oporność na glikokortykosteroidy. Prawdopodobną przyczyną jest dysfunkcja receptora glikokortykosteroidowego oraz dysregulacja acetylacji i deacetylacji białek histonowych. W badaniach genetycznych stwierdzono, że istnieją asocjacje genetyczne nie mające związku z limfocytami Th2, a do komórek efektorowych, oprócz eozynofiliów – należą neutrofile i mastocyty.

Możliwości personalizacji leczenia poszczególnych endotypów astmy

Astma zawodowych sportowców

Ten endotyp astmy występuje przede wszystkim u biegaczy na nartach oraz w mniejszym stopniu u osób uprawiających pływanie i inne sporty aerobowe (7). Co ciekawe, objawy astmy, jeżeli pojawiły się po rozpoczęciu uprawiania sportu, przeważnie mijają po zakończeniu kariery zawodniczej.

Jedną z głównych przyczyn jest ekspozycja na zimne, suche powietrze, zwłaszcza w czasie infekcji wirusowych, co prowadzi do wzrostu nadreaktywności oskrzeli.

W leczeniu podstawowe znaczenie mają krótko (SABA) i długo działające b-mimetyki (LABA), obserwuje się natomiast słabszą odpowiedź na glikokortykosteroidy inhalacyjne (IGKS). Zwraca się uwagę na lepszą tolerancję wysiłków po profilaktycznym zastosowaniu SABA.

Astma wczesnodziecięca

Rozpoznanie opiera się przede wszystkim na wywiadzie i objawach klinicznych, brak natomiast obiektywnej metody diagnostycznej potwierdzającej rozpoznanie.

Zgodnie z wytycznymi kluczowe znaczenie ma indeks przewidywania astmy (API), według którego astmę wczesnodziecięcą można rozpoznać po wystąpieniu więcej niż trzech epizodów świszczącego zapalenia oskrzeli do trzeciego roku życia przy obecności co najmniej jednego z trzech dużych kryteriów (atopowe zapalenie skóry u dziecka, astma u jednego z rodziców, alergia inhalacyjna) lub dwóch z trzech małych kryteriów (eozynofilia obwodowa $>4\%$, świszczący oddech bez związku z infekcją, alergia pokarmowa).

W leczeniu obserwuje się bardzo dobrą odpowiedź na IGKS, natomiast LABA mają zdecydowanie słabsze działanie, a u dzieci poniżej 6 roku życia w ogóle nie udowodniono ich skuteczności (8).

Astma alergiczna u osób dorosłych

To najczęstszy i najlepiej poznany endotyp astmy. Podstawowe znaczenie mają leki kontrolujące, przede wszystkim wGKS i LABA, czasem z dodaniem leków antyleukotrienowych (LTRA). W wybranych przypadkach ciężkiej astmy z wysokim poziomem przeciwciał IgE dobre efekty uzyskuje się po dodaniu do leczenia przeciwciała monoklonalnego anty-IgE – omalizumabu. W badaniach klinicznych obecnie są próby zastosowania przeciwciał monoklonalnych anty IL-4 i anty IL-13. Lebrikizumab – będący przeciwciałem monoklonalnym anty IL-13 był skuteczny u chorych z nasilonym zapaleniem typu Th2 (6).

Astma z nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy

Typowy obraz kliniczny choroby obejmuje oprócz astmy przewlekłe zapalenie zatok i nosa oraz polipy nosa.

Po ekspozycji na aspirynę i niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) dochodzi do długotrwałej i ciężkiej bronchoobturacji. Obserwuje się zwiększone stężenie leukotrienów w moczu. W leczeniu oprócz terapii zgodnie z wytycznymi duże znaczenie ma dodanie antagonistów receptora dla leukotrienów i inhibitorów syntezy leukotrienu C4. Interesujące są wyniki badań klinicznych zastosowaniem golimumabu, który jest przeciwciałem anty TNF α . Zmniejszył on częstość zaostrzeń u chorych ze współistniejącym przewlekłym zapaleniem zatok.

Alergiczna mikoza (aspergilloza) oskrzelowo-płucna

Alergiczna mikoza (aspergilloza) oskrzelowo-płucna jest dość rzadko występującym endotypem astmy ciężkiej z reakcją nadwrażliwości na kolonizację przez zarodniki grzybów, głównie *Aspergillus fumigatus*. Typ zapalenia jest mieszany neutrofilowo – eozynofilowy. W leczeniu znaczenie mają glikokortykosteroidy systemowe, leki przeciwgrzybicze oraz omalizumab.

Astma ciężka o późnym początku z hipereozynofilią

Astma ciężka o późnym początku z hipereozynofilią ($>1000/\mu\text{l}$ lub $>10/\text{mm}^3$ w płwocinie). Leczenie tej postaci astmy jest najczęściej bardzo trudne. Obserwuje się słabszą odpowiedź na większość typowych leków w tym LABA i wGKS. Wyniki niektórych badań wskazują na możliwość zastosowania anty IL-5 (9). Obecnie najbardziej znanym i bliskim rejestracji przeciwciałem monoklonalnym anty IL-5 jest mepolizumab. W badaniach u chorych na ciężką astmę lek ten zmniejszył częstość zaostrzeń oraz zredukował eozynofilię we krwi i w płwocinie.

W przypadku astmy ciężkiej uzyskiwano też dobre efekty stosując termoplastykę oskrzeli, która ma na celu zmniejszeniu grubości mięśniówki oskrzeli. Uzyskano zmniejszenie częstości zaostrzeń i poprawę kontroli astmy.

Można sądzić, że medycyna przyszłości będzie opierać się na personalizacji leczenia. W przypadku astmy stanie się to możliwe, gdy uda się lepiej poznać patomechanizm poszczególnych endotypów choroby i być może wyodrębnić kolejne. Otworzy to możliwości poszukiwania nowych leków i badań klinicznych.



Piśmiennictwo dostępne w redakcji.

Adres autora:
Rafał Dobek
Klinika Chorób Wewnętrznych, Geriatrii i Alergologii UM we Wrocławiu
ul. Skłodowskiej 66, Wrocław
email: rafaldobek@yahoo.com

10.08.2017

Podgląd treści

Pracę nadesłano 2013.12.10

Zaakceptowano do druku 2013.12.12

Konflikt interesów nie występuje.

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)