

Nová substituční léčba emfyzému na podkladě deficitu alfa-1 antitrypsinu

MUDr. Jan Chlumský, Ph.D.

Pneumologická klinika 1. LF UK, Thomayerova nemocnice, Praha

Deficit alfa-1 antitrypsinu (AAT) je jednou z nejčastějších genetických poruch dospělého věku. Nejčastěji je spojena s časným vývojem CHOPN, případně jaterním poškozením. Tito pacienti onemocní v mladším věku a mají díky rychlému poklesu plicních funkcí velmi špatnou prognózu. Augmentační léčba lidským AAT zpomaluje destrukci plicní tkáně a zlepšuje prognózu postižených jedinců.

Klíčová slova: CHOPN, emfyzém, alfa-1 antitrypsin, augmentační léčba.

Augmentation therapy for emphysema due to alpha-1 antitrypsin deficiency

Alpha-1 antitrypsin (AAT) deficiency is one of the most common hereditary disorder of the adult age. It is mainly associated with the early development of COPD and hepatic injury. These patients develop emphysema in younger age and have poorer prognosis due to accelerated decline of lung functions. The augmentation therapy with human AAT slows down the rate of lung destruction and improve prognosis of deficient subjects.

Key words: COPD, emphysema, alpha-1 antitrypsin, augmentation therapy.

Úvod

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) je závažnou, pozvolna progredující nemocí, která je celosvětově jednou z nejčastějších příčin úmrtí. Hlavním příznakem CHOPN je námahová dušnost, která je způsobena zúžením dýchacích cest na podkladě zvýšené poddajnosti plic a/nebo zvýšené rezistence dýchacích cest, a tudíž omezením rychlosti proudění vzduchu průduškami v průběhu výdechu. Nositel onemocnění pak není schopen vydechnout všechny vzduch, který nadechl, a to vede k nadměrnému zadržování vzduchu v plicích. Tento jev je označován jako plicní hyperinflace a má za následek výrazný nepoměr mezi velikostí plic a hrudní stěny. Patofyziologický princip dušnosti u CHOPN je poměrně složitý, ale zjednodušeně jej lze vyjádřit jako vnímání neúměrně vysoké práce dýchacích svalů na daný stupeň ventilace. Vysoká práce dýchacích svalů je dána nutností dýchacích

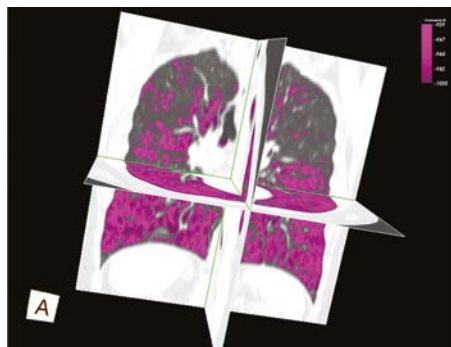
svalů překonávat proudový odpor dýchacích cest a elastické odpory ventilační pumpy (1). U části pacientů je součástí obtíží také chronický produktivní kašel. Nicméně dušnost je obvykle nejčastějším důvodem prvotního vyšetření a je odpovědná za omezení fyzických aktivit, postupnou invalidizaci, sociální izolaci a pokles kvality života. Diagnostika CHOPN je poměrně jednoduchá, opírá se o průkaz ireverzibilní obstrukční ventilační poruchy jednoduchým spirometrickým vyšetřením (včetně negativitu steroidního testu), inhalační expozice (kouření) a již zmíněných příznaků. CHOPN je ve vysoké míře spojena s dalšími nemocemi, zejména s ischemickou chorobou srdeční, arteriální hypertenzí, různými metabolickými poruchami a remodelací kosterního svalstva (2). Klasická CHOPN je, přinejmenším u kavkazské populace, prakticky výlučně spojena s kouřením cigaret, vliv ostatních inhalačních toxinů je zanedba-

telný nebo dosud nedostatečně prozkoumaný. CHOPN kuřáků se typicky objevuje po 60. roce života, u mladších jedinců je poměrně vzácná. Pokud se CHOPN objeví v mladším věku (zejména pod 50 let), případně u jedince s malou náloží vykouřených cigaret (nebo u nekuřáka), jedná se s velkou pravděpodobností o důsledek deficitu alfa-1 antitrypsinu (AAT).

Deficit alfa-1 antitrypsinu

Alfa-1 antitrypsin (AAT) patří mezi antiproteázy, která je tvořena v játrech a krevním oběhem se dostává do místa svého hlavního působení, plic. AAT v plicích neutralizuje účinek řady přirozeně se vyskytujících proteáz, z nichž nejdůležitější je neutrofilní elastáza. Svým účinkem tak AAT brání destrukci plicní tkáně v rámci dějů přirozené obranyschopnosti plicní tkáně. Omezení dostupnosti AAT v plicích proto často znamená jejich zrychlenou destrukci a vývoj plicního emfy-

Obr. 1.



zému, který se projeví v mladším věku, než tomu bývá u klasické CHOPN (3). Deficit AAT je jednou z nejčastějších genetických poruch dospělého věku. Je způsoben tvorbou defektního enzymu, kdy záměna aminokyselin vede k jeho konformačním změnám a tendenci tvořit polymery. Jaterní buňky nejsou schopny polymerovaný AAT vyloučit do krevního oběhu. To vede ke stěhování defektního enzymu v játrech, apoptóze jaterních buněk a vysokému riziku vývoje cirhózy. Jednou z výjimek z pravidla je tzv. nulová varianta (Pinull), kdy není AAT vytvářen vůbec, a tudíž postižení plic není provázáno rizikem poškození jater. Přestože výskyt deficitu je v populaci odhadován jen orientačně, předpokládá se, že přibližně 1 % pacientů s CHOPN má své onemocnění (spolu)podmíněné deficitem AAT. Samotný deficit nemusí vést nutně k vývoji emfyzému, je velmi pravděpodobné, že k manifestaci poruchy jsou nutné další faktory, z nichž inhalace cigaretového kouře je nepochybně jedním z nejdůležitějších. Proto se v populaci mohou vyskytnout jedinci s jaterní cirhózou bez poškození plicní tkáně (4). Z uvedeného vyplývá, že postižení plic a jater jsou nejčastějšími projevy deficitu AAT. Mezi vzácné prezentace deficitu AAT patří panikulitida nebo choroby spojené s autoprotiprotilátkami proti PR3, jako např. granulomatóza s poliangiitidou.

Dosud je známo přibližně 100 genetických variant deficitu AAT, přičemž alela Z je ve svém homozygotním postavení (Pi*ZZ) odpovědná za většinu onemocnění v kavkazské populaci. Vzhledem k relativně malému výskytu deficitu není nikde na světě doporučován plošný screening populace, nicméně se pokládá za rozumný kompromis jeho vyhledávání u jedinců s diagnostikovanou CHOPN.

Diagnostika deficitu AAT

Snaha o detekci deficitu AAT by měla být součástí základních vyšetření všech pacientů

s CHOPN. Klinické projevy CHOPN na podkladě deficitu AAT se zásadně neliší od klasické CHOPN. K přesnějšímu určení charakteru a typu postižení plic je doporučeno u každého jedince určit fenotyp CHOPN, který často umožňuje zahájení více či méně specifické léčby (2). U CHOPN na podkladě deficitu AAT je nejčastěji přítomný emfyzematický fenotyp s akcelerovaným poklesem plicních funkcí či fenotyp plicní kachexie. Největší podezření z deficitu AAT, a tudíž nutnost podrobnějšího vyšetření představují zejména následující klinické situace:

- a) věk do 50 let (klinické projevy CHOPN na podkladě deficitu AAT se mohou objevit v pozdějším věku, ale často již od 3. dekády života, mladší věk klinické prezentace je tudíž vždy alarmující)
- b) absence nebo malá nálož nikotinu (irreverzibilní obstrukční ventilační porucha u mladého nekuřáka nebo slabého kuřáka je velmi podezřelá z deficitu AAT)
- c) emfyzematický fenotyp s bazální predilekcí emfyzému (bazální predilekce emfyzému je často patrna na prostém skiagramu hrudi, zcela prokazatelná pomocí CT hrudníku)
- d) rychlý pokles plicních funkcí (u pacientů s deficitem AAT je poměrně často patrný akcelerovaný pokles FEV₁, často 100 a více ml/rok)
- e) všechny nejasné případy jaterní cirhózy (zejména u nekuřáků může být jaterní cirhóza jediným klinickým projevem závažného deficitu AAT, u jedinců s postižením plic se jaterní cirhóza vyskytuje přibližně ve třetině případů)
- f) známý deficit AAT u rodinných příslušníků by měl rovněž vést k podezření na tuto poruchu u vyšetřovaného jedince

Ideálně u všech pacientů s CHOPN, ale především v těchto šesti situacích by měla být vždy vyšetřena hladina AAT v séru. Jedná se o poměrně jednoduchý test, který poskytuje většina biochemických laboratoří. Normální hodnota AAT v séru se pohybuje mezi 1,0 a 2,0 g/l. S ohledem na fakt, že se jedná o protein akutní fáze, může jeho hodnota mírně kolísat. Pokles AAT pod 1,0 g/l obvykle znamená jeho deficit, mírný pokles (rozmezí mezi 0,5 až 1,0 g/l) je pozorovatelný u heterozygotů, tedy nosičů defektní alely. Tito jedinci nejsou obvykle vystaveni zvláštnímu riziku vývoje CHOPN, pokud současně nejsou kuřáky cigaret. Pokles hladiny AAT pod 0,5 g/l znamená těžký deficit s vysokým

rizikem výskytu CHOPN (5). Je-li hladina AAT pod touto kritickou hodnotou, měl by být pacient odeslán do centra pro pacienty s CHOPN na podkladě deficitu AAT, kde je podrobně dovyšetřen, včetně genotypizace a zvažena tzv. augmentační léčba.

Léčba pacientů s CHOPN na podkladě deficitu AAT

Pravidelné doplňování chybějícího AAT se již dlouhá léta jeví jako logický terapeutický postup u pacientů s CHOPN způsobené jeho deficitem. Od 80. let dvacátého století je dostupný lidský AAT, který lze k tzv. augmentační léčbě použít. Tento druh léčby je z podstaty věci finančně i provozně velmi náročný, předpokládá dlouhodobé a pravidelné i.v. podávání enzymu v jedno až dvoutýdenních intervalech. Navzdory tomu, že je lidský AAT vyráběn již poměrně dlouhou dobu, jeho zavedení do léčby bylo dosud sporadické. Hlavním důvodem byl nedostatek hodnověrných důkazů o efektivitě této nákladné léčby. Prvotní zkušenosti byly získány z registrových dat (6) a malých otevřených studií (7), protože je poměrně složité provést standardní randomizované studie pro malý počet diagnostikovaných pacientů a nutnost dlouhého léčebného období. Oba zmíněné problémy byly způsobeny sledováním vývoje plicních funkcí, které jsou sice zavedeným (a regulačními úřady vyžadovaným), ale za těchto okolností málo senzitivním parametrem. Teprve v nedávné době byla publikována studie (8), která využila k hodnocení míry progresu CHOPN měření hustoty plicní tkáně pomocí sofistikovaného zpracování snímků počítačové tomografie plic (CT plicní denzitometrie). Tato metoda se ukázala jako nejcitlivější při posuzování možného zpomalení progresu emfyzému. S pomocí CT denzitometrie bylo pak jednoznačně prokázáno, že augmentační léčba lidským AAT vede ve srovnání s placebem k významnému zpomalení destrukce plicní tkáně. Navíc bylo zjištěno, že augmentační léčba velmi pravděpodobně prodlužuje pacientům s CHOPN na podkladě deficitu AAT život, respektive oddaluje indikace transplantace plic o přibližně 6 let (8). V takovém případě lze augmentační léčbu lidským AAT vnímat jako nemoc modifikující terapii.

Vzhledem k tomu, že deficit AAT nemusí být nutně doprovázen nemocí, platí pro indikaci k augmentační léčbě poměrně přísná kritéria,

která by měla zaručit, že se jedná o jedince, který má skutečně postižen plicní parenchym a splňuje podmínky zaručující optimální efekt léčby (9). Jde o tato základní kritéria:

- 1) pacient s CHOPN na podkladě prokázaného deficitu AAT (včetně genotypizace) s jeho sérovou hladinou pod 0,5 g/l
- 2) FEV₁ je v rozmezí 35–60 % náležitých hodnot
- 3) objektivně prokázané nekuřáctví po dobu alespoň 6 měsíců

Dozdržení nikotinové abstinence není v tomto případě diskriminační podmínkou, ale má své odborné odůvodnění. Kouření cigaret vede k inaktivaci AAT v plicích, a proto je u kuřáků augmentační léčba zcela zbytečná.

S augmentační léčbou je spojena celá řada dosud nezodpovězených otázek, které snad budou v dohledné době vyjasněny (10). Jednou z hlavních je průkaz efektivity podávané léčby, po kterém volají zejména plátcí zdravotní péče. Plicní CT denzitometrie je sice nejcitlivější a nejpresnější metodou k hodnocení progresu emfyzému v čase, nicméně je spojena s nemalou radiační zátěží, a proto není doporučována pro monitorování v běžné klinické praxi.

Pacienti s CHOPN na podkladě deficitu AAT dostávají vedle augmentační léčby standardní péči jako jedinci s klasickou CHOPN. Ta zahrnuje vedle režimových opatření (vakcinace, pohybová léčba) i bronchodilatační léky, případně

léčbu podle dominantního fenotypu. Zcela inovativním přístupem jsou endobronchiální volum redukční zákroky, které však dosud nejsou běžně dostupné všem indikovaným pacientům.

Závěr

Augmentační léčba lidským AAT pacientů s CHOPN na podkladě deficitu AAT je relativně novou dostupnou terapií s prokázaným nemoc modifikujícím účinkem, a proto je zásadním krokem v péči o tyto nemocné. Bohužel jde o velmi nákladnou a náročnou léčbu, jejíž indikace může být v některých případech zdoluhavým procesem, nicméně je její dostupnost pro české pacienty velkou nadějí.

LITERATURA

1. O'Donnell DE, Elbehairy AF, Faisal A, Webb KA, Neder JA, Mahler DA. Exertional dyspnoea in COPD: the clinical utility of cardiopulmonary exercise testing. *Eur Respir Rev.* 2016; 25(141): 333–347. doi:10.1183/16000617.0054-2016.
2. Koblizek V, Chlumsky J, Zindr V, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Official diagnosis and treatment guidelines of the Czech Pneumological and Phthisiological Society; a novel phenotypic approach to COPD with patient-oriented care. *Biomed Pap.* 2013; 157(2): 189–201. doi:10.5507/bp.2013.039.
3. Stoller JK. American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168(7): 818–900. doi:10.1164/rccm.168.7.818.
4. Stoller JK, Aboussouan LS. A Review of α 1 -Antitrypsin

- Deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 185(3): 246–259. doi:10.1164/rccm.201108-1428CI.
5. Kelly E, Greene CM, Carroll TP, McElvaney NG, O'Neill SJ. Alpha-1 antitrypsin deficiency. *Respir Med.* 2010; 104(6): 763–772. doi:10.1016/j.rmed.2010.01.016.
6. Vreim CE. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha1-antitrypsin. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158(1): 49–59. doi:10.1164/ajrccm.158.1.9712017.
7. Stockley RA, Parr DG, Piitulainen E, Stolk J, Stoel BC, Dirksen A. Therapeutic efficacy of α -1 antitrypsin augmentation therapy on the loss of lung tissue: an integrated analysis of 2 randomised clinical trials using computed tomography densitome-

- try. *Respir Res.* 2010; 11(1): 136. doi:10.1186/1465-9921-11-136.
8. Chapman KR, Burdon JGW, Piitulainen E, et al. Intravenous augmentation treatment and lung density in severe α 1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015; 386(9991): 360–368. doi:10.1016/S0140-6736(15)60860-1.
9. Chlumský J. CHOPN s prokázanou deficiencí alfa-1 antitrypsinu. In: Kolek V, ed. *Doporučené Postupy v Pneumologii.* Prague: Maxdorf; 2016: 46–54.
10. Stockley RA, Miravittles M, Vogelmeier C. Augmentation therapy for alpha-1 antitrypsin deficiency: towards a personalised approach. *Orphanet J Rare Dis.* 2013; 8: 1. doi:10.1186/1750-1172-8-149.