Kategorie a fenotypy nemocných s CHOPN aneb o koho se staráme

VLADIMÍR KOBLÍŽEK
PLICNÍ KLINIKA FN A LF UK HRADEC KRÁLOVÉ

Osnova

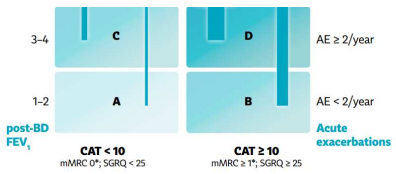
- Úvod
- Kategorie – teorie
- Kategorie – reálná situace
- Fenotypy – teorie
- Fenotypy – reálná situace
- Fenotypy – otázky
- Závěr

ÚVOD

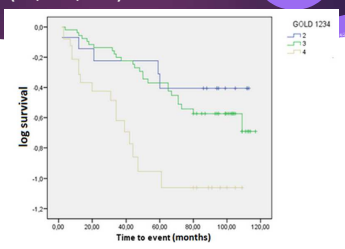
- Heterogenní populace nemocných
- Hledání nemocných pro specifickou léčbu
- Prognostická role

"KATEGORIE"

Co jsou to kategorie ?

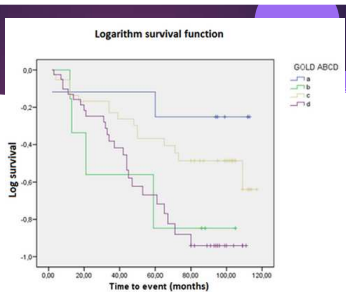


GOLD 2007 (II., III., IV.)



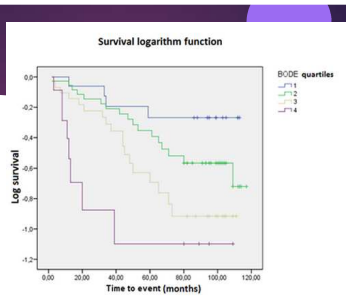
The BODE index predicts mortality better than 2007 GOLD and GOLD ABCD
Bertó Botella, Pinto-Plata, et al. ERS 2014

GOLD ABCD



The BODE index predicts mortality better than 2007 GOLD and GOLD ABCD
Bertó Botella, Pinto-Plata, et al. ERS 2014

BODE 2004



The BODE index predicts mortality better than 2007 GOLD and GOLD ABCD
Bertó Botella, Pinto-Plata, et al. ERS 2014

Jak jsme na tom s kategoriemi v ČR ?
Obecná CHOPN populace

Real-Life GOLD 2011 Implementation: The Management of COPD Lacks Correct Classification and Adequate Treatment

N 1.355 m 512 (37.8%), ž 843 (62.2%)
Věk 68.5 (69, SD 9.66)

mMRC 1.8 (2.0, SD 1.1)
CAT 18.3 (18.0, SD 9.1)

Počet exacerbací 0.75 (1.0, SD 0.8)

Tíže obstrukce GOLD 1 (10.3%), GOLD 2 (46.0%), GOLD 3 (30.6%) a GOLD 4 (13.1%)

Jak jsme na tom s kategoriemi v ČR ?
Obecná CHOPN populace

Objective classification by GOLD 2011 rule	Subjective classification by doctor				
	← Under-/Over-classification →				
	A	B	C	D	Total
A	303	75	7	0	385
	22.36%	5.54%	0.52%	0%	28.41%
B	42	230	26	6	304
	3.1%	16.97%	1.92%	0.44%	22.44%
C	7	14	47	6	74
	0.52%	1.03%	3.47%	0.44%	5.46%
D	4	108	149	331	592
	0.3%	7.97%	11%	24.43%	43.69%
Total	356	427	229	343	1355
	26.27%	31.51%	16.9%	25.31%	100%

Jak jsme na tom s kategoriemi v ČR ?
Těžká CHOPN

International Journal of COPD — Dovepress — ORIGINAL RESEARCH

Czech multicenter research database of severe COPD

Barbora Novotná[1]
Vladimír Kobzík[2]
Jaromír Zatloukal[3]
Marek Plutinský[4]
Karel Hejduk[4]
Zuzana Zbořilková[4]
Jiří Jarkovský[5]
Ondřej Sobotík[6]
Tomas Dvorak[6]

Purpose: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has been recognized as a heterogeneous, multiple organ system-affecting disorder. The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) places emphasis on symptom and exacerbation management. The aim of this study is to examine the course of COPD and its impact on morbidity and all-cause mortality of patients, with respect to individual phenotypes and GOLD categories. This study will also evaluate COPD real-life patient care in the Czech Republic.
Patients and methods: The Czech Multicentre Research Database of COPD is projected to last for 5 years, with the aim of enrolling 1,000 patients. This is a multicentre, observational, and prospective study of patients with severe COPD (post-bronchodilator forced expiratory volume in 1 second <50%). Every consecutive patient who fulfils the inclusion criteria is asked to

12-13 center ČR
II 2014 N 190
XI 2014 N 433

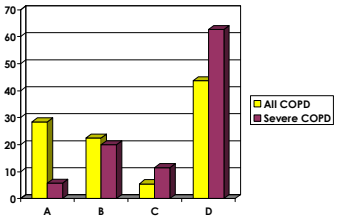
Jak jsme na tom s kategoriemi v ČR ?
Těžká CHOPN

Figure 1 The time schedule of the Czech Multicentre Research Database of Severe COPD.
Note: The prospective follow-up period can be extended, if necessary, due to statistical analysis of all-cause mortality.

Jak jsme na tom s kategoriemi v ČR ?
Těžká CHOPN

Pohlaví	Ženy	43 (22.6%)
	Muži	147 (77.4%)
Věk		67.0 (55.0; 78.0)
BMI (kg/m2)		27.2 (18.6; 36.8)
Post BD FEV_1 (%)		42.0 (24.6; 58.7)
Kuřácký status	Bývalý kuřák	139 (73.2%)
	Nekuřák	16 (8.4%)
	Kuřák	35 (18.4%)
Trvání CHOPN (roky)		8.1 (0.3; 23.8) N=179
Počet AE (rok)		0.0 (0.0; 4.0) N=188
GOLD kategorie	A	11 (5,8%)
	B	38 (20.0%)
	C	22 (11,5%)
	D	119 (62.7%)

CHOPN kategorie v ČR (2012-2014)



Czech multicenter research database of severe COPD

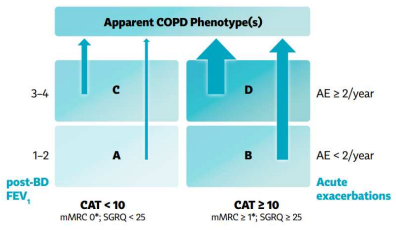
Real-Life GOLD 2011 Implementation: The Management of COPD Lacks Correct Classification and Adequate Treatment

FENOTYPY

Co je to fenotyp ?

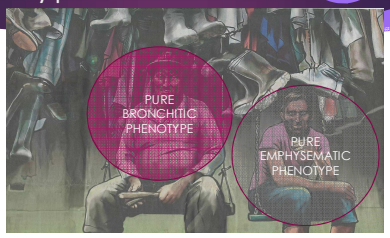
- „ .. a single or combination of disease **attributes** that **describe differences** between **individuals** with COPD as they **relate to clinically meaningful outcomes** (SYMPTOMS, AE s, response to Rx, rate of disease progression, or death). „

Jak souvisí kategorie a fenotyp ?



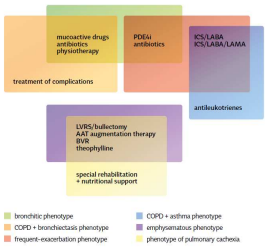
Čisté (ESP) a smíšené fenotypy (CZ)

Španělský pohled



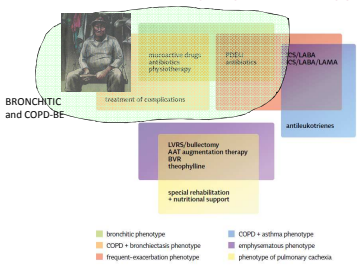
Český pohled

Teorie výskytu fenotypů



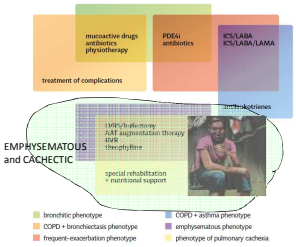
COPD

Teorie výskytu fenotypů



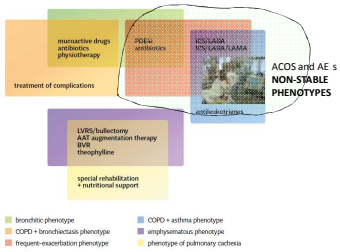
COPD

Teorie výskytu fenotypů



COPD

Teorie výskytu fenotypů



COPD

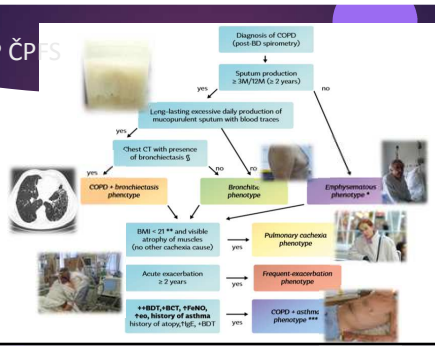
Popis fenotypů
Databáze těžké CHOPN ČR

Table 3 Definitions of clinical phenotypes used in this study

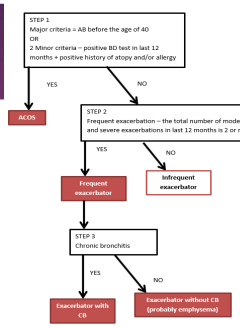
Clinical phenotype	Simplified specification	Notes
Chronic bronchitis phenotype	The patient answers yes to both questions about chronic presence of cough and expectoration	
Emphysematous phenotype	Radiology specialist says yes to the assessment of pulmonary emphysema by chest HRCT	
COPD with bronchiectasis	Defined by presence of bronchiectasis (in two or more lobes) on a chest HRCT	Chronic presence of cough and expectoration is not required
Asthma–COPD overlap syndrome	Definite COPD subjects met two or more major or one major plus two minor criteria[10,11]	Major: strong bronchodilator test positivity (FEV$_1$ >15% and >400 mL), bronchial challenge test positivity, FeNO ≥45–50 ppb and/or sputum eosinophils ≥3%, history of asthma Minor: mild bronchodilator test positivity (FEV$_1$ >12% and >200 mL), ↑ total immunoglobulin E, history of atopy
Frequent exacerbator phenotype	Two or more acute exacerbations per year	
Pulmonary cachexia phenotype	BMI <21 kg/m^2 in absence of another valid reason	

Abbreviations: BMI, body mass index; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; FeNO, fractional exhaled nitric oxide; FEV$_1$, forced expiratory volume in 1 second; HRCT, high-resolution computed tomography.

DP ČP



Popis fenotypů
POPE STUDY



Výskyt fenotypů – ESP

Abstract

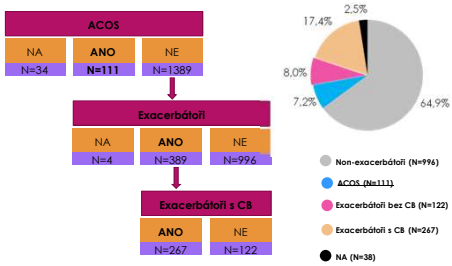
Rationale. The new Spanish guideline for COPD recommends COPD treatment according to clinical phenotypes, but little is known on the distribution and outcomes of the four suggested phenotypes. ***Objective:*** We aimed to determine the distribution of COPD phenotypes and their differences in terms of demographic and clinical outcomes. ***Methods:*** We analyzed demographic, clinical and health-care consumption data from the CHAIN study, a multicenter observational cohort of stable well-characterized COPD out-patients in Spain, at baseline and after one year of follow up. Patients were classified as non-exacerbator phenotype (NE), asthma-COPD overlap syndrome (ACOS), frequent exacerbator phenotype with emphysema (EE) or with chronic bronchitis (ECB), according to guideline criteria. ***Results:*** Overall, 831 stable COPD patients were evaluated. They were distributed as phenotype: NE: 550 (68.2%); ACOS: 125 (15.0%); EE: 38 (4.6%); and ECB: 99 (11.9%). Nineteen (2.3%) COPD patients with frequent exacerbations did not fulfil the criteria for EE nor ECB. At baseline, there were significant differences by age and gender within the four phenotypes, as well as by symptoms, FEV1 and BODE index (all p<0.05). The means±SD CAT score was the highest 17.1±8.2 in the ECB phenotype compared to the other phenotypes (p<0.05). Both EE and ECB were more frequently receiving treatment at baseline with long-acting antimuscarinics, inhaled corticosteroids, beta2-agonists and theophyllines, and also experienced more exacerbations after one year of follow-up (all p<0.05). ***Conclusions*** There is an uneven distribution of COPD phenotypes in stable COPD patients, with significant clinical and use of health resources differences.

Distribution and outcomes of the new Spanish phenotype-based guideline for COPD
Cosio, Soriano, et al. ERS 2014

Výskyt fenotypů – CEE

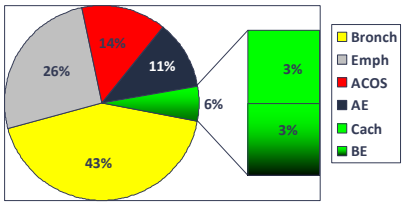
N = 1462	
Age of COPD	58.4 ± 9.2
Gender (No, % men)	973 (66.6)
BMI (kg/m^2)	27.1 ± 5.7
Smoking status (current smoker No., %)	491 (33.6)
Charlson comorbidity index (No., %)	
1	760 (52.0)
2	327 (22.4)
3	188 (12.9)
≥ 4	169 (11.5)

POPE fenotypy



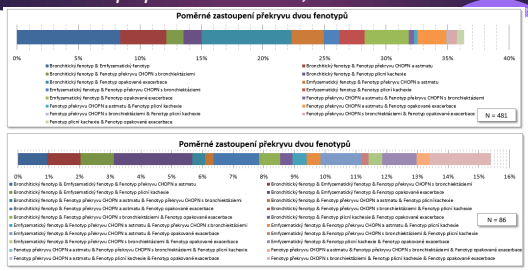
Výskyt fenotypů – CZ
obecná populace CHOPN, ambulance (2014)

N 1.323



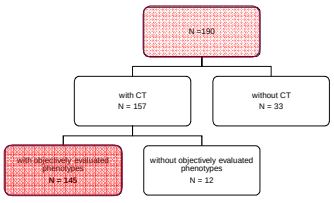
Výskyt fenotypů – CZ
obecná populace CHOPN, ambulance

Výskyt fenotypů – CZ
obecná populace CHOPN, ambulance



Výskyt fenotypů – CZ
těžká CHOPN, krajská a univerzitní centra

Podrobná fenotypická analýza



Preliminary analysis (Aug 2013-Feb 2014)

COPD

Subjektivní versus objektivní fenotypy

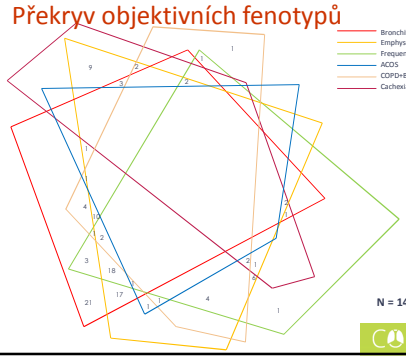
COPD phenotype	„Subjective"	„Objective"	P-value
Bronchitic	77 (53.1 %)	87 (**60.0 %**)	0.076
Emfyzematic	96 (66.2 %)	111 (**76.6 %**)	0.06
ACOS	17 (11.7 %)	5 (**3.4 %**)	**0.002**
Frequent exacerbation - AE	36 (24.8 %)	45 (**31.0 %**)	1.00
Pulmonary cachexia	14 (9.7 %)	22 (**15.2 %**)	**0.021**
COPD/BE	5 (3.4 %)	36 (**24.8 %**)	**< 0.001**

N = 145

Preliminary analysis (Aug 2013-Feb 2014)

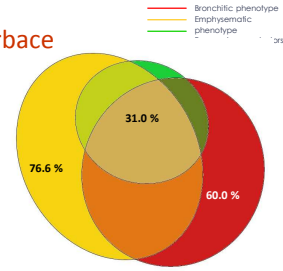
COPD

Překryv objektivních fenotypů



N = 145

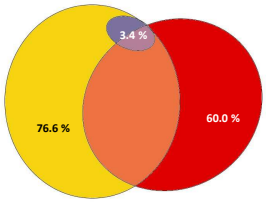
Frekventní exacerbace



N = 145

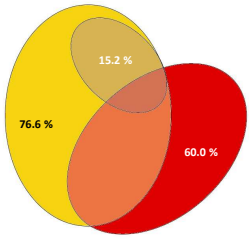
Preliminary analysis (Aug 2013-Feb 2014)

ACOS



N = 145

Plicní kachexie



N = 145

Symptomy

Parameter		Bronchitic (N = 87)	Emphysematic (N = 111)	ACOS (N = 5)	Exacerbators (N = 45)	Cachexia (N = 22)
mMRC		2,0 (0,0; 4,0)	2,0 (0,0; 4,0)	2,0 (1,0; 2,0)	2,0 (0,3; 4,0)	**2,5 (0,2; 4,0)**
fatigue		38 (43,7 %)	44 (39,6 %)	2 (40,0 %)	**22 (48,9 %)**	**11 (50,0 %)**
SNOT	ENT symptom	19,0 (0,8; 48,2)	18,0 (4,0; 52,3)	25,0 (14,0; 36,0)	**27,0 (1,3; 52,0)**	25,0 (0,7; 75,0)
CAT	caugh	2,0 (1,0; 4,8)	2,0 (0,2; 4,0)	2,0 (1,0; 3,0)	**3,0 (1,0; 4,7)**	2,0 (1,0; 4,0)
	phlegm	**3,0 (1,0; 5,0)**	2,0 (1,0; 4,0)	2,5 (1,0; 4,0)	**3,0 (1,0; 5,0)**	2,5 (1,0; 4,0)
	ch.tightness	1,0 (0,0; 3,0)	1,0 (0,0; 3,8)	1,5 (1,0; 3,0)	1,0 (0,0; 4,7)	**2,0 (0,0; 4,0)**
	shortness of b.	3,5 (0,0; 5,0)	3,0 (1,0; 5,0)	2,5 (0,0; 3,0)	**4,0 (0,3; 5,0)**	**4,0 (1,0; 5,0)**
	limitation	1,0 (0,0; 5,0)	1,0 (0,0; 5,0)	0,5 (0,0; 1,0)	2,0 (0,0; 4,7)	**3,0 (1,0; 5,0)**
	sleep	1,5 (0,0; 4,0)	2,0 (0,0; 4,8)	0,5 (0,0; 2,0)	2,0 (0,0; 5,0)	**2,5 (0,0; 5,0)**
	energy	2,5 (1,0; 5,0)	2,0 (1,0; 5,0)	2,0 (2,0; 3,0)	**3,0 (0,3; 5,0)**	**3,0 (1,0; 5,0)**
CAT	overall score	17,5 (6,8; 34,5)	18,0 (6,0; 33,2)	13,5 (9,0; 18,0)	**20,0 (8,6; 35,4)**	**21,0 (13,0; 34,0)**
SGRQ	T	48,6 (16,8; 75,2)	50,2 (18,2; 77,8)	42,4 (31,0; 44,6)	**55,8 (26,4; 87,1)**	**58,0 (27,0; 87,7)**
	I	38,0 (5,9; 72,4)	38,7 (10,0; 73,0)	38,0 (17,9; 38,2)	48,4 (18,9; 80,9)	**51,6 (14,1; 78,3)**
	A	66,2 (20,3; 92,7)	66,2 (26,1; 92,8)	47,2 (0,0; 48,3)	67,1 (29,0; 100,0)	**72,4 (25,0; 100,0)**

Komorbidity

Parameter	Bronchitic (N = 87)	Emphysematic (N = 111)	ACOS (N = 5)	Exacerbators (N = 45)	Cachexia (N = 22)
cardiac failure	**14 (16,1 %)**	10 (9,0 %)	0 (0,0 %)	5 (11,1 %)	1 (4,5 %)
atrial fibrillation	**12 (13,8 %)**	11 (9,9 %)	0 (0,0 %)	5 (11,1 %)	1 (4,5 %)
diabetes	**17 (19,5 %)**	13 (11,7 %)	0 (0,0 %)	8 (17,8 %)	0 (0,0 %)
depression	14 (16,1 %)	22 (19,8 %)	0 (0,0 %)	**11 (24,4 %)**	4 (18,2 %)
osteoporosis	9 (10,3 %)	15 (13,5 %)	1 (20,0 %)	7 (15,6 %)	3 (13,6 %)
sleep apnea	**6 (6,9 %)**	5 (4,5 %)	0 (0,0 %)	2 (4,4 %)	0 (0,0 %)
beta-blockers	22 (25,3 %)	25 (22,5 %)	2 (40,0 %)	7 (15,6 %)	4 (18,2 %)
statins	**25 (28,7 %)**	27 (24,3 %)	0 (0,0 %)	8 (17,8 %)	6 (27,3 %)

N = 145

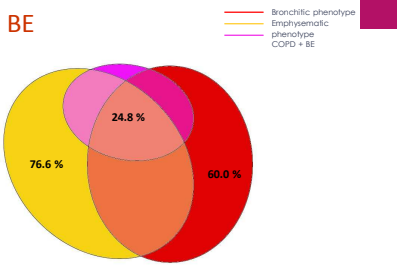
Plicní funkce

Parameter	Bronchitic (N = 87)	Emphysematic (N = 111)	ACOS (N = 5)	Exacerbators (N = 45)	Cachexia (N = 22)
heart rate	84,0 (64,4; 110,6)	87,0 (65,2; 111,0)	87,0 (70,0; 92,0)	86,0 (64,6; 114,4)	**88,0 (55,2; 114,8)**
respicrate	18,0 (12,0; 27,6)	18,0 (12,0; 28,0)	18,0 (16,0; 22,0)	18,0 (11,3; 27,4)	**20,0 (12,4; 28,0)**
FEV_1 (%)	43,9 (24,4; 57,8)	43,0 (25,0; 58,0)	51,0 (39,7; 60,0)	40,0 (22,5; 58,7)	**38,5 (22,8; 56,0)**
FVC (%)	70,9 (41,2; 96,2)	74,5 (46,5; 103,6)	77,0 (64,9; 100,0)	73,0 (43,8; 109,0)	76,2 (51,6; 108,5)
RV (%)	183,0 (113,0; 276,6)	201,0 (118,8; 276,4)	145,0 (109,0; 221,0)	201,0 (121,5; 276,7)	**219,0 (150,0; 274,0)**
IC/TLC (%)	30,0 (17,6; 70,7)	27,0 (16,0; 68,5)	34,0 (31,2; 50,0)	27,0 (16,0; 46,4)	**24,0 (16,0; 94,4)**
DLCO (%)	46,0 (23,9; 87,6)	41,5 (20,5; 77,0)	55,5 (35,0; 68,0)	43,0 (23,4; 72,8)	**31,0 (30,3; 54,4)**
Kco (%)	62,0 (28,9; 116,0)	55,0 (24,2; 91,7)	62,0 (41,0; 104,0)	56,0 (25,0; 89,0)	**40,0 (11,3; 67,0)**
Zung's scale	53,0 (35,0; 69,0)	51,5 (31,5; 68,8)	54,0 (45,0; 58,0)	51,0 (35,0; 69,1)	**56,0 (29,0; 75,0)**
Beck's scale	6,5 (1,0; 15,9)	6,0 (1,0; 15,0)	6,0 (4,0; 7,0)	7,0 (1,4; 15,9)	**8,0 (0,0; 18,0)**

N = 145

COPD

CHOPN s BE



N = 145

COPD

CHOPN/BE versus non-BE CHOPN

Parameter	Specification	non-BE COPD	COPD/BE	P-value
postBD FEV1	%	43.9	42.7	0.55
Kco	%	61.0	60.0	0.92
RV	%	190	193	0.89
IC/TLC	**%**	**30.5**	**24.5**	**0.04**
WA mean	**%**	**71.92**	**70.11**	*0.06*
LAA total	**%**	**9**	**13**	**0.05**
mucus plugs	small airways	8.6	13.9	1.0
mucus plugs	large airways	7.6	13.9	1.0
diabetes	yes (%)	19	13.9	0.48
CAD	yes (%)	26.7	30.6	0.65
heart failure	**yes (%)**	**12.4**	**25**	*0.07*
osteoporosis	yes (%)	9.5	13.9	0.53

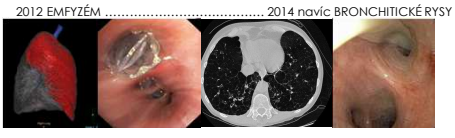
COPD

Fenotypy otázky

Otázka 1

- Jaký je vývoj fenotypů v čase ?

2012 EMFYZÉM ..... 2014 navíc BRONCHITICKÉ RYSY



STABILITA EXACERBAČNÍHO TYPU 71 %
STABILITA NON-EXACERBAČNÍHO TYPU 74 %

Own experience with bronchoscopic volume reduction
Hurst et al NEJM 2010 /ELICPSE STUDY/

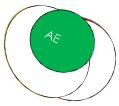
Otázka 2

- Jaký je vývoj fenotypů v čase ?
- Je koncept překryvů fenotypů správně ?

Jeden či více
fenotypů u
jednoho pacienta

Questions

- Jaký je vývoj fenotypů v čase ?
- Je koncept překryvů fenotypů správně ?



AE ano či ne

Otázka 3

- Jaký je vývoj fenotypů v čase ?
- Je koncept překryvů fenotypů správně ?
- Má princip fenotypů význam ?

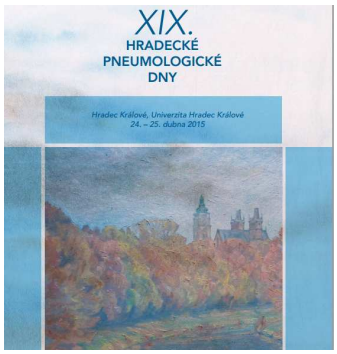
Neaderthal vs.Sapiens Sapiens

© Neanderthal Museum (Mettmann, Germany)

Závěr – přínos kategorií a fenotypů

- Kategorie A-D - pomáhají určit **riziko** nemocných
- Fenotypy (4-6) - se **reálně** vyskytují u nemocných, závisí na **rozsahu** vyšetřovacích metod (subjektivní versus objektivní zhodnocení), určeny k volbě **cílené** léčby pro jednotlivé pacienty,
- Kategorie i fenotypy - se snaží diferencovat mezi nemocnými

- Budoucnost - **biomarkery**, případně **revoluční objev** na poli patogenetický zaměřené léčby ?



Pre-konferenční workshopy

WORKSHOP PLICNÍ REHABILITACE s tématy zátěžových testů (6MWT, ISWT, ESWT) a účelného využití pomůcek pro respirační fyzioterapii
23. 4. 2014, od 9.00 hod do 16.00 hod
přednášková místnost Psychiatrické kliniky LF UK a FN Hradec Králové
Max. počet účastníků: 40
Registrační poplatek: 1.000 Kč

WORKSHOP ROZŠÍŘENÉ KARDIOPULMONÁLNÍ RESUSCITACE s praktickým nácvikem specifických situací
23. 4. 2014, od 9.00 hod do 14.00 hod
přednášková místnost Bastleckého pavilonu LF UK a FN Hradec Králové
Max. počet účastníků: 15
Registrační poplatek: 1.000 Kč

II. HRADECKÝ WORKSHOP NEINVAZIVNÍ VENTILAČNÍ PODPORY
23. 4. 2014, od 11.30 hod do 16.00 hod
seminární místnost a JIP Plicní kliniky LF UK a FN Hradec Králové
Max. počet účastníků: 20
Registrační poplatek: 1.000 Kč

Tématické okruhy–LÉKAŘSKÁ SEKCE

- Bronchiální obstrukce
- Dušnost
- Tuberkulóza
- Akutní pneumologie
- Interaktivní kazuistiky (pro předem přihlášené)

Formát: původní práce, edukační sdělení, panelová diskuze

Tématický okruh–LÉKAŘSKO-SESTERSKÝ

- Workshop plicní onkologie a paliativní péče

Uzávěrka pro příjem abstrakt 31. 1. 2015

Aktuální informace, on-line registrace, zasílání abstrakt na www.hanzo.cz/pneumo

	Časná registrace do 31. 1. 2015	Pozdní registrace od 1. 2. 2015, na místě
Lékař/ka	1.000 Kč	1.500 Kč
Zdravotní sestra	700 Kč	1.000 Kč
Workshop Plicní rehabilitace	1.000 Kč	Kapacitně omezeno max. 40 osob
Workshop Rozšířené KPR	1.000 Kč	Kapacitně omezeno max. 15 osob
II. hradecký workshop neinvazivní ventilační podpory	1.000 Kč	Kapacitně omezeno max. 20 osob
Společenský večer 24. 4. 2015	Bez poplatku	Pro účastníky konference

Pro všechny účastníky je na adrese www.hanzo.cz/pneu k dispozici on-line přihlašovací formulář jehož součástí je [illegible] objednávky ubytování.