




ONE SIZE FITS ALL! TRUST ME!

Vladimír Koblížek, Jaromír Zatloukal,
kolektiv CMRD, kolektiv POPE

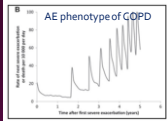
Fenotypy ANO/NE

ÚVOD

NON-AE versus AE CHOPN




AE patient

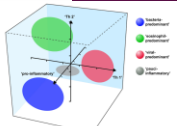


AE phenotype of COPD

Saito et al Thorax 2012

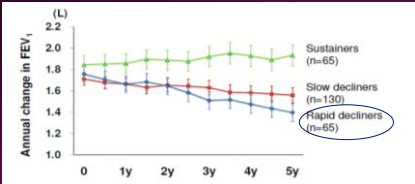


NON-AE patient



Balashov et al AIRCCM 2013

Frekventní AE – rychlejší progresse



Annual change in FEV₁ (L)

Sustainers (n=65)
Slow decliners (n=130)
Rapid decliners (n=65)


Nishimura et al AIRCCM 2012

Rozvoj CHOPN prospektivní data

**FEV1 < 80%
před 40 rokem**

↓

**26% „dostane“
CHOPN po 22 letech**



**FEV1 > 80%
před 40 rokem**

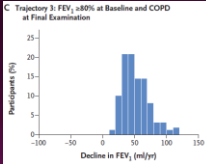
↓

**7% „dostane“
CHOPN po 22 letech**

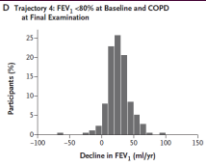
Lange P, NEJM 2013

Rozvoj CHOPN prospektivní data

C Trajectory 3: FEV₁ ≥80% at Baseline and COPD at Final Examination

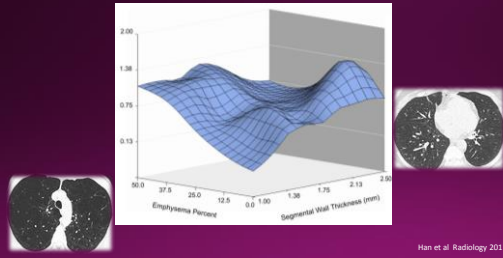


D Trajectory 4: FEV₁ <80% at Baseline and COPD at Final Examination



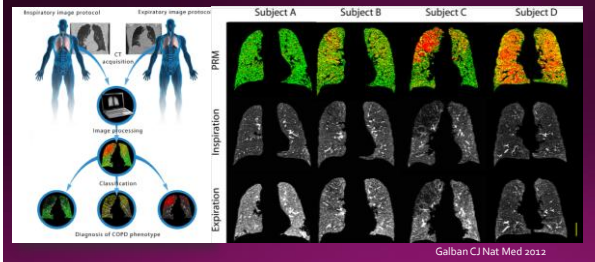
Lange P, NEJM 2013

SPUTUM PRODUKCE NEBO EMFYZÉM (větší riziko AE)



CT fenotypizace

COPDGene study



Fenotypická doporučení existují i mimo ESP/CZ

Poland	Yes	Chronic bronchitis; dominant symptoms are cough and sputum production	Emphysema; dominant symptoms are dyspnea during exercise, radiographic characteristics	Frequent exacerbator: ≥ 2 exacerbations; treated with antibiotics and/or steroids within 12 months	
Portugal	Yes			Frequent exacerbator: ≥ 2 exacerbations per year or ≥ 3 exacerbation requiring hospitalization	
Russia	Yes	Branchitic; blue biocular (lowweight, difficult expector, warm extremities, productive cough, sticky sputa, wheezy, right heart failure, etc.)	Emphysematous; pink puffier (hyperoxia, thin build, hyperinflated, quiet chest, etc.)	Frequent exacerbator: ≥ 2 exacerbation per year or ≥ 3 exacerbation requiring hospitalization	ACOS: reversibility with bronchodilator, elevated sputum eosinophils and history of asthma; minor criteria for mixed phenotype (between I ₂ and history of asthma)
Spain	Yes	Chronic bronchitis; disabled lung function	Emphysema; disabled lung function	Exacerbator ≥ 2 exacerbations per year	ACOS
Sweden	Yes	Bronchitic; based on lung function evaluation they indicate responsibility to influenza		Frequent exacerbator: ≥ 2 exacerbations per year (especially important if consistent for 20 years)	ACOS: characteristics of both COPD and asthma

Miravittles et al. Eur Res J 2016

Zpětná vazba/korekce DP dle nových dat

VZNIK DP 2012-13

PUBLIKACE DP 2013

PROPAGACE DP 2013-14

SLEDOVÁNÍ implementace 2014-16

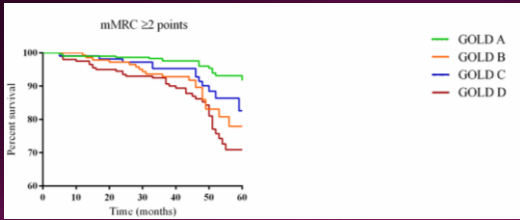
Malá REVIZE 2016

Velká REVIZE 2017-18



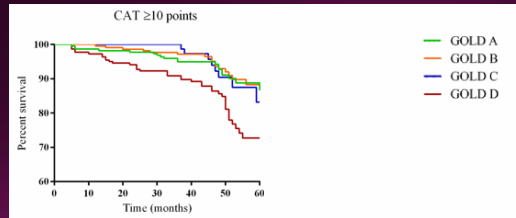
GOLD kategorie
Snaha o klasifikaci
CHOPN pacientů

Všichni pacienti s CHOPN nejsou stejní



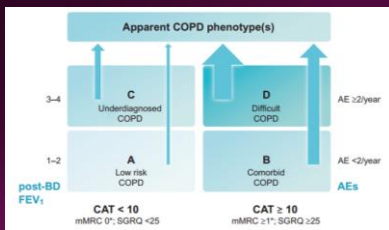
Smid D et al. submitted 2016

Všichni pacienti s CHOPN nejsou stejní



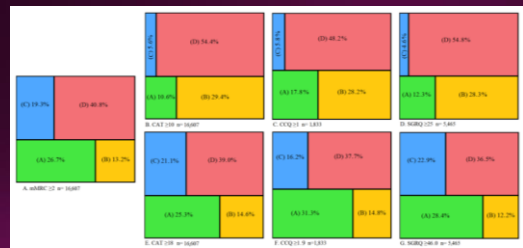
Smid D et al. submitted 2016

B = CHOPN s komorbiditami
Hranice pro symptomatické pacienty



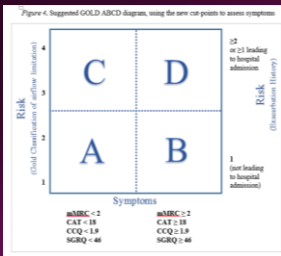
GOLD 2014-2016
CPFS DP 2013-2016

Stávající pravdy nejsou absolutní



Smid D et al. submitted 2016

Jak by mohl vypadat nový GOLD



Smid D et al. submitted 2016

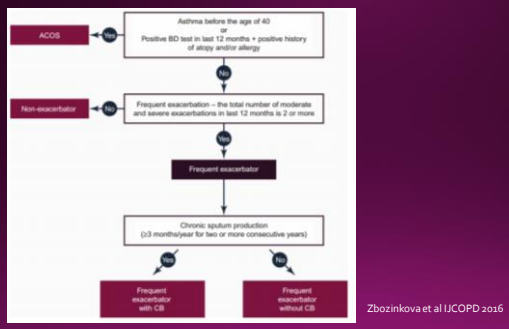
CHOPN fenotypy
Snaha o klasifikaci
CHOPN pacientů

FENOTYPY

CHOPN je heterogenní syndrom Han et al AJRCCM2010
 Španělský přístup (*ONE PATIENT = ONE PHENOTYPE*)
 Český přístup (*ONE PATIENT = SEVERAL PHENOTYPICAL LABELS*)
 GOLD a Německý přístup (*NO PHENOTYPES ARE NEEDED*)
Miravittles et al ERJ 2016



Španělský a český přístup ke klinickým fenotypům CHOPN



Definice fenotypů (český pohled)

Fenotyp bronchitický	zřetelnost produktivního kašle (≥ 3 měsíce/rok, v posledních nejméně 2 letech)
Fenotyp non-bronchitický (emfysematický)	celkové množství produktivního kašle (suchý kašel může být přítomen), současně lidé HRCT a TLCO známky plicního emfyzému
Fenotyp CHOPN a bronchiektázie	akcentovaná kloboučková expektorace, mraťo-vití, nekrutí, prodloužené infekce plic a DDC, hemoptýzy, HRCT známky bronchiektázie
Fenotyp overlapu CHOPN a bronchiální astmatu (2. Návět + 1. Návět + 2. vedlejší kritéria)	hlavní kritéria: 01 výrazně pozitivní BDT (vzrostup FEV1 > 15% a > 400 ml) 02 pozitivní BK 03 T EMD > 45-50 pptl a/nebo T eo ve sputu (≥ 3%) 04 AB v anamnéze vedlejší kritéria: 01 pozitivní BDT (vzrostup FEV1 > 12% a > 200 ml) 02 celkové T IgE 03 atypická anamnéza
Fenotyp frekventní exacerbace	zřetelnost častých akutních exacerbací (≥ 2/rok) 100-ných ATB a/nebo systémovými kortikosteroidy
Fenotyp plicní kachexie	FFM < 16 kg/m ² (muži), FFM < 15 kg/m ² (ženy), případně BMI < 21 kg/m ² (fraktální na pohled) – bez jiné zjevné příčiny

© GOLD, Český plic. Doplnění prvním DDC pro diagnostiku a klasifikaci CHOPN, Fenotypy na www.pneumologie.cz

NEZODPOVĚZENÉ otázky stran FENOTYPŮ



- EVOLUCE FENOTYPŮ V ČASE
- PŘESNOST STANOVENÍ FENOTYPŮ U NENAIVNÍCH PACIENTŮ



1 pacient = určitý fenotyp 2014, ale jiný 2016

NEZODPOVĚZENÉ otázky stran FENOTYPŮ



- RELEVANCE VŠECH 6 FENOTYPICKÝCH TYPŮ
- PŘESNOST JEJICH STANOVENÍ V BĚŽNÉ PÉČI
- PŘEKRYVY



1 pacient = AŽ MOC fenotypů

Validace fenotypického přístupu

STABILITA AE versus NON-AE

71% of Frequent Exacerbators in Year 1 and Year 2 were Frequent Exacerbators in Year 3
 74% of patients having no exacerbations in Years 1 and Year 2 had no exacerbations in Year 3

Hurst et al. NEJM 2010

PLOS ONE

RESEARCH ARTICLE

Distribution and Outcomes of a Phenotype-Based Approach to Guide COPD Management: Results from the CHAIN Cohort

Borja G. Cosío^{1,2*}, Joan B. Soriano³, José Luis López-Campos^{4,5}, Myriam Calle⁶, Juan José Soler^{2,6}, Juan Pablo de-Torres⁷, José María Marín^{2,8}, Cristina Martínez⁹, Pilar de Lucas¹⁰, Isabel Mir¹¹, Germán Pece-Barba^{12,13}, Nuria Feu-Collado¹⁴, Inmaculada Altamira¹⁵, CHAIN study¹⁶

Cosío et al. Plos One 2016

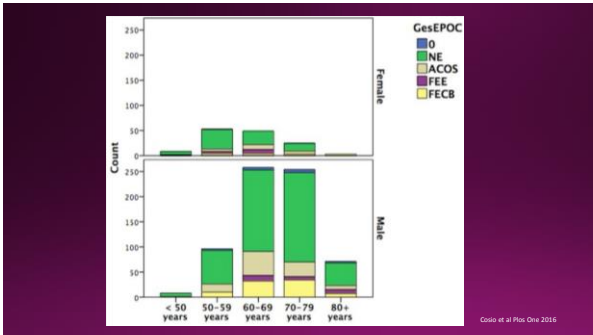
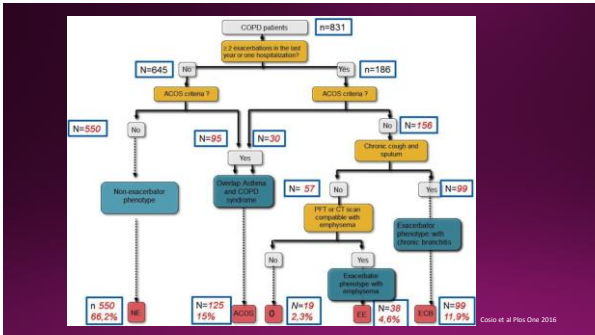
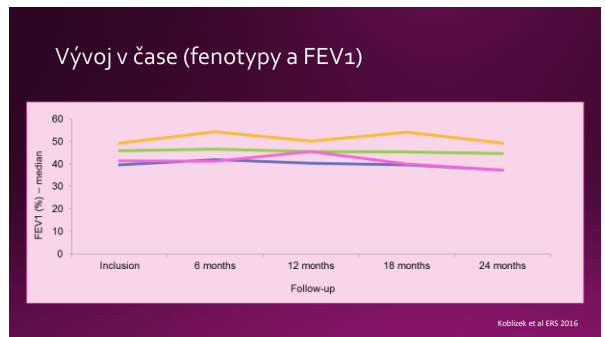
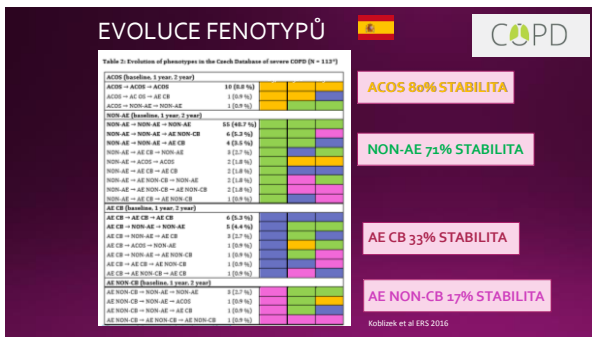
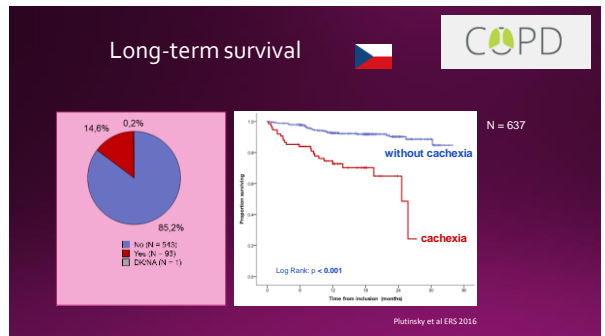
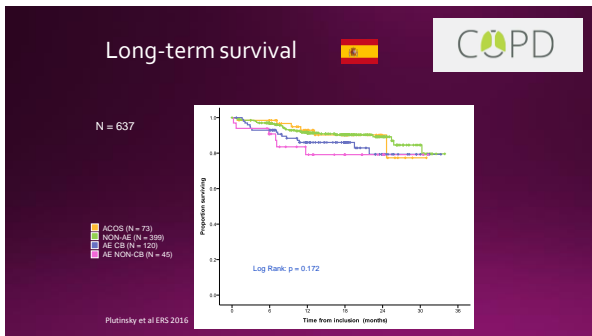
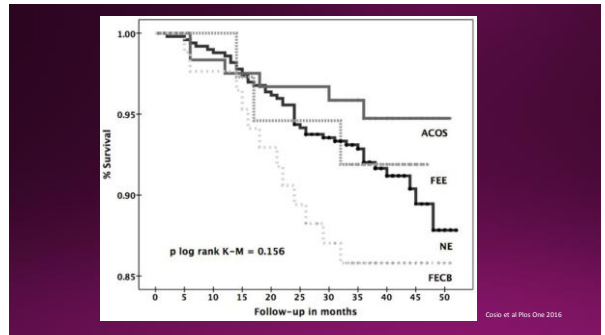
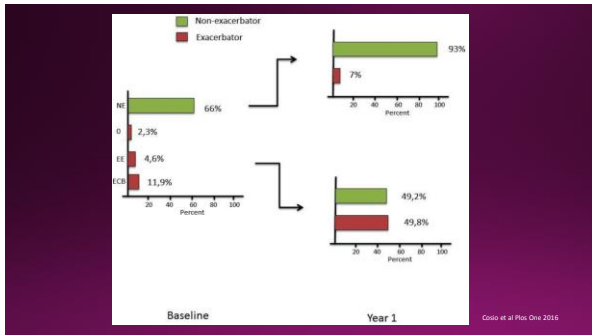
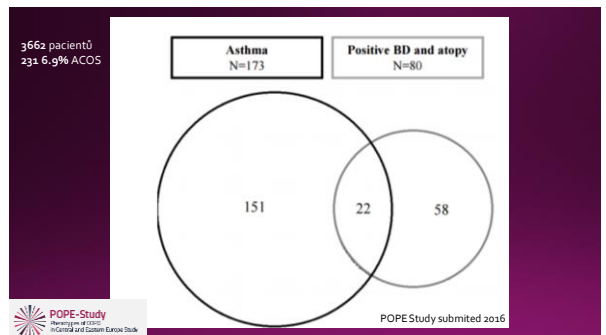
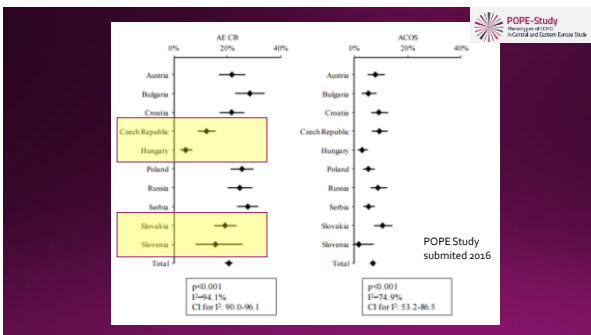
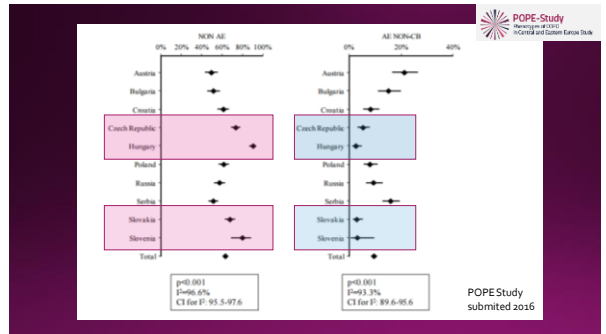
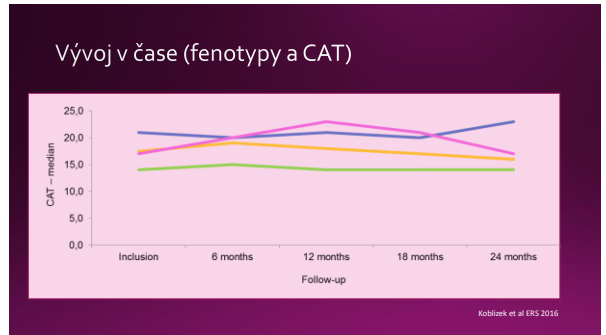
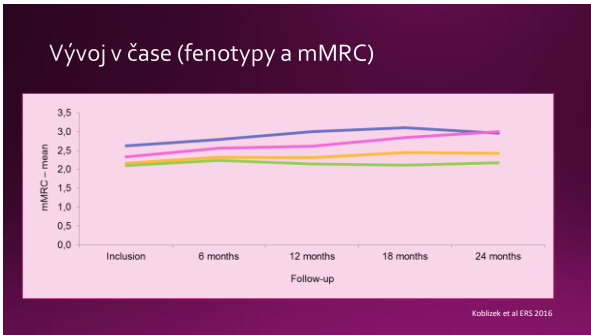


Table 1. Demographic and clinical characteristics, by phenotype.

	0	NE	ACOS	FEE	FEGB	p
	19 (2.3%)	550 (66.2%)	125 (15.0%)	38 (4.6%)	99 (11.9%)	
Female, n (%)	2 (10.5)	85 (15.4)	23 (18.4)	12 (31.6)	14 (14.1)	0.126
Age, mean ± SD	69.5±6.4	67.6±5.1	66.5±6.7	68.4±6.7	69.5±6.1	0.113
Pack-year, mean ± DE	50.8±28.4	56.3±28.7	53.2±26.2	52.8±26.3	60.8±30.0	0.270
Current smoker, n (%)	2 (10.5)	156 (28.4)	44 (35.2)	10 (26.3)	28 (28.3)	0.218
BMI, mean ± SD	28.7±4.8	28.0±5.7	28.0±5.5	28.0±4.8	27.8±4.8	0.367
Symptoms, n (%)						
-cough and sputum	0 (0.0)	315 (57.3)	75 (60.0)	0 (0.0)	99 (100.0)	<0.001
-dyspnea (mMRC >2)	10 (52.6)	239 (42.9)	36 (44.8)	18 (48.3)	67 (67.7)	<0.001
CAT (n ± SD)	11.2±6.7	11.7±6.7	12.0±7.5	11.6±6.1	11.1±6.2	<0.001
FEV ₁ , n ± SD	58.2±19.8	60.7±21.1	61.2±18.1	55.3±15.7	52.9±19.4	0.004
FVC ₁ , n ± SD	83.3±21.4	86.7±23.3	84.9±18.5	86.3±24.7	80.1±23.1	0.116
FEV ₁ /FVC, n ± SD	53.1±12.6	52.8±11.5	54.8±10.9	49.1±9.9	49.2±10.9	0.001
Prevalence of GOLD airflow limitation, n (%)						0.074
GOLD I	2 (10.5)	104 (19.0)	21 (16.8)	3 (7.9)	11 (11.0)	
GOLD II	11 (57.9)	263 (48.0)	69 (55.2)	21 (55.3)	29 (29.4)	
GOLD III	4 (21.1)	120 (21.8)	25 (20.0)	10 (26.3)	29 (29.3)	
GOLD IV	2 (10.5)	61 (11.1)	10 (8.0)	4 (10.5)	20 (20.2)	
BOOE, mean ± SD	1.8±1.8	1.9±1.8	1.9±1.8	2.0±1.7	2.0±2.5	<0.001
BOOE quartile, n (%)						0.001
0-2	12 (79.6)	357 (68.8)	78 (65.5)	26 (70.3)	45 (47.8)	
3-4	3 (17.6)	114 (22.0)	33 (27.7)	9 (24.3)	29 (29.7)	
5-6	2 (11.8)	39 (7.3)	9 (8.2)	1 (2.7)	16 (17.0)	
7-10	0 (0.0)	9 (1.7)	3 (2.5)	1 (2.7)	7 (7.4)	
SLOD >80%, n (%)	0 (0.0)	242 (44.0)	50 (40.0)	25 (65.8)	47 (47.5)	<0.001
Emphysema by CT scan, n (%)	0 (0.0)	120 (21.8%)	19 (15.2%)	12 (31.6%)	20 (20.2%)	0.018
Moderate-severe exacerbation in previous year, n (%)	0 (0.0)	38 (7.1)	22 (17.6)	25 (65.8)	23 (23.7)	<0.001

Cosío et al. Plos One 2016





POPE-Study
Phenotypes of COPD
in Central and Eastern Europe Study

	Phenotypes				P-value
	NON-AE N=2 125 (a)	AE NON-CB N=319 (b)	AE CB N=687 (c)	ACOS N=231 (d)	
Mono-LAMA	286 (13.5%) ^{a,c,d}	23 (7.2%) ^{a,d}	33 (4.8%) ^a	7 (3.0%) ^{b,b}	< 0.001
Mono-LABA	214 (10.1%) ^{b,c,d}	8 (2.5%) ^a	17 (2.5%) ^a	8 (3.5%) ^a	< 0.001
Mono-ICS	12 (0.6%)	2 (0.6%)	5 (0.7%)	5 (2.2%)	0.077
LAMA + LABA	376 (17.7%) ^{b,c,d}	35 (11.0%) ^a	74 (10.8%) ^a	18 (7.8%) ^a	< 0.001
LAMA + ICS	11 (0.5%)	4 (1.3%)	6 (0.9%)	2 (0.9%)	0.291
LABA + ICS	296 (13.9%) ^d	51 (16.0%) ^d	113 (16.4%) ^d	58 (25.1%) ^{b,b,c}	< 0.001
LAMA + LABA + ICS	782 (36.8%) ^{b,c,d}	191 (59.9%) ^a	417 (60.7%) ^a	124 (53.7%) ^a	< 0.001
No maintenance inhaler therapy	147 (6.9%) ^{b,c}	5 (1.6%) ^a	22 (3.2%) ^a	9 (3.9%)	< 0.001

POPE Study submitted 2016

Závěr

TAKE HOME MESSAGE

- KLINICKÉ FENOTYPY – existují (jejich význam není zcela jasný)
- KLINICKÉ FENOTYPY – mohou pomáhat v cílené terapii
- KLINICKÉ FENOTYPY – se překrývají a vyvíjejí v čase
- KLINICKÉ FENOTYPY – potřebují prospektivní, multicentrickou validaci
- KLINICKÉ FENOTYPY – potřebují zpřesnění (biomarkery, zobrazovací v.)