

Stručni sastanak pulmologa 23.srpnja 2019., Zagreb

PREPORUKE HRVATSKOG PULMOLOŠKOG DRUŠTVA HLZ I TORAKSA ZA PRIMJENU ANTIFIBROTSKE TERAPIJE U LIJEČENJU BOLESNIKA S IDIOPATSKOM PLUĆNOM FIBROZOM (IPF)

ANTIFIBROTSKA TERAPIJA TRENUTNO ODOBRENA U HRVATSKOJ

Trenutno su u Hrvatskoj odobrena dva lijeka za liječenje idiopatske plućne fibroze (IPF):

Pirfenidon, koji smanjuje proliferaciju fibroblasta, stvaranje proteina povezanih s fibrozom, stvaranje citokina te povećanu biosintezu i kumulaciju izvanstaničnog matriksa kao odgovor na citokine/faktore rasta, kao što su transformirajući faktor rasta beta i trombocitni faktor rasta. Klinička sigurnost primjene i učinkovitost ispitivana je u četirima multicentričnim, randomiziranim, dvostruko slijepim, placebom kontroliranim ispitivanjima faze 3 u bolesnika s IPF-om.

Nintedanib, inhibitor tirozin-kinaze, uključujući α i β receptore za faktora rasta koji potječe od trombocita čija je sigurnost primjene i učinkovitost ispitana u bolesnika s IPF-om u dvama randomiziranim, dvostruko slijepim, placebom kontroliranim ispitivanjima faze III s identičnim dizajnom.

KADA ZAPOČETI S PRIMJENOM ANTIFIBROTSKE TERAPIJE?

Iako su u kliničke studije s pirfenidonom (CAPACITY I, II, ASCEND)¹ i nintedanibom (INPULSIS I,II)² uključivani isključivo bolesnici u blagom i srednje teškom stadiju bolesti, važno je napomenuti da u placebo grupi, bolesnici s "normalnim" forsiranim vitalnim kapacitetom FVC (>90% u studijama s nintedanibom; >80% u studijama s pirfenidonom) su imali podjednako značajan pad FVC tijekom godine dana ispitivanja kao i bolesnici s već izraženim restriktivnim poremećajem ventilacije.^{3,4} Osim toga, poznato je da u bolesnika s emfizemom i IPF (Combined fibrosis and emphysema – CPFE) FVC nije prikladan za procjenu težine bolesti jer ostaje dugo u granicama normale unatoč napredovanju fibroze. Stoga je razumno započeti liječenje antifibrotikom odmah nakon postavljanja dijagnoze IPF s ciljem usporavanja progresije bolesti i odgađanja respiratornog invaliditeta. S tim ciljem FDA je još 2015. odobrila primjenu oba lijeka za sve bolesnike s IPF neovisno o stupnju restrikcije. U međuvremenu su brojne pulmološke asocijacije ukinule ranija ograničenja i dala preporuke za ranu primjenu antifibrotika u liječenju IPF.^{5,6}

PREPORUKA:

Bolesnici kojima je nakon multidisciplinarnе rasprave postavljena dijagnoza IPF, trebali bi odmah nakon postavljanja dijagnoze započeti liječenje antifibrotikom.

KADA PREKINUTI LIJEČENJE ANTIFIBROTIKOM?

Uobičajni razlozi za prekid terapije su neuspjeh liječenja i intolerancija (nuspojave) lijeka.

Pad FVC za $\geq 10\%$ u razdoblju od 6 mjeseci je pokazatelj brzog napredovanja bolesti i prediktor loše prognoze. Pokušaj primjene ovog prognostičkog prediktora na učinkovitost antifibrotičke terapije nije opravdan. Post hoc analiza skupnih rezultata CAPACITY I, II i ASCEND studije pokazala je da su brzo progredirajući IPF bolesnici imali značajno manji 6-mjesečni mortalitet ukoliko su primali pirfenidon u odnosu na placebo.⁷ Stoga u ovom trenutku ne postoji jasan kriterij za neuspjeh antifibrotičkog liječenja u bolesnika s IPF.

Podnošljivost i sigurnost antifibrotika ispitivani su u registracijskim studijama (CAPACITY I, II, ASCEND za pirfenidon; INPULSIS I, II za nintedanib), dugotrajnim observacijskim studijama (RECAP. PASSPORT za pirfenidon, INPULSIS-ON za nintedanib).⁸ Integrirana analiza 1299 bolesnika iz 5 kliničkih studija pokazala je dobru podnošljivost pirfenidona u dugotrajnoj primjeni kroz čak 9.9 godina (medijan 1.7 godina).⁹ Integrirani podaci iz tri INPULSIS studije na 734 bolesnika također pokazuju dobru podnošljivost nintedaniba u dugotrajnoj primjeni (medijan ekspozicije 44.7 mjeseci).¹⁰

PREPORUKA:

Pad plućnih funkcija nije razlog za prekid liječenja.

Bolesnici koji dobro podnose antifibrotičko liječenje, trebali bi antifibrotik primati trajno, odnosno do transplantacije pluća.

U slučaju loše podnošljivosti i/ili ozbiljnih nuspojava, lijek treba prekinuti i razmotriti primjenu drugog antifibrotika.

Mišljenje su nakon iscrpne rasprave sastavili:

Akademik Miroslav Samaržija, prim.dr.sc. Jasna Tekavec Trkanjec, prof.dr.sc. Ljiljana Bulat Kardum, doc.dr.sc. Ivan Gudelj, dr Ana Hećimović, prim.mr.sc. Neven Miculinić, doc.dr.sc. Sanda Škrinjarić Cincar, dr. Eugeniya Basioli Kasap, dr. Tatjana Tokić Vuksan-Ćusa.

Reference:

1. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S et al. ASCEND Study Group. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2083 – 2092
2. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2071 – 2082
3. Costabel U, Inoue Y, Richeldi L et al. Efficacy of nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis across prespecified subgroups in INPULSIS. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 178 – 185
4. Albera C et al. Efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis with more preserved lung function. *Eur Respir J* 09 2016; 48: 843 – 851

5. Behr Jürgen et al. German Guideline for idiopathic pulmonary fibrosis – an update on pharmacological therapies 2017. *Pneumologie* 2018; 72: 155–168
6. Xaubet A, Molina-Molina M, Acosta O, et al. Guidelines for the medical treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. / *Arch Bronconeumol.* 2017;53(5):263–269.
7. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. *Eur Respir J* 2016 47: 243-253; **DOI:** 10.1183/13993003.00026-2015
8. Cottin V, Maher T. Long-term clinical and real-world experience with pirfenidone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2015; 24: 58 – 64
9. Lancaster L, Albera C, Bradford WZ et al. Safety of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: integrated analysis of cumulative data from 5 clinical trials. *BMJ open respiratory research* 2016; 3: e000105
10. Crestani B, Huggins JT, Kaye M, et al. Long-term safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results from the open-label extension study, INPULSIS-ON. [Lancet Respir Med](#) 2019;7:60-68.