

Ladislav Lacina, klinika pneumologie NNB
pro Emauzy 10.9.2020



Idiopatická plicní fibróza

Bez identifikovatelné
příčiny

plicní, nikoliv
systémové,
postižení

nález UIP podle
HRCT nebo biopsie



Patofyziologie

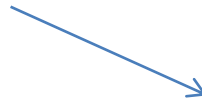
Běžná mikrotraumata alveolárního epitelu



Obnažování bazální membrány



Reepitelizace ze
sousedních buněk



Fibrózní přestavba plic

Lýza či apoptóza pneumocytů po poškození škodlivými částkami, chemickými látkami, viry...



Patofyziologie

Cytokinové prostředí plic

Oxidační stres

Senescence plic

Geny

Prodělané expozice (např. kouření)





Patofyziologie



Fibrózní přestavba plic

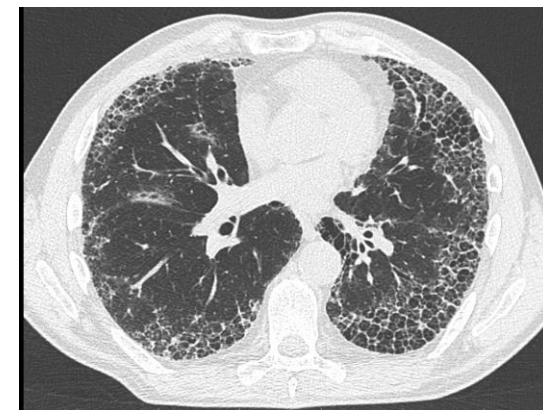
Aktivace tkáňové signalizace TGF- β

Proliferace a migrace fibroblastů a jejich diferenciaci v myofibroblasty

Produkce kolagenního vaziva

Pokles poddajnosti plic (tuhá plíce), zmenšování objemu plic – restriktivní postižení (\downarrow FVC, \downarrow TLC)

Ztlušťování alveolokapilární membrány, prodloužení difuzní dráhy pro kyslík, tj. \downarrow difuzní kapacity plic (\downarrow DLCO)



Respirační insuficience, někdy plicní hypertenze, a smrt



Co s tím?

Odstranit expozici?

nelze

Doufat, že ustane aktivita nemoci?

neustane



Tedy léčit

Čím?

Kdy začít?

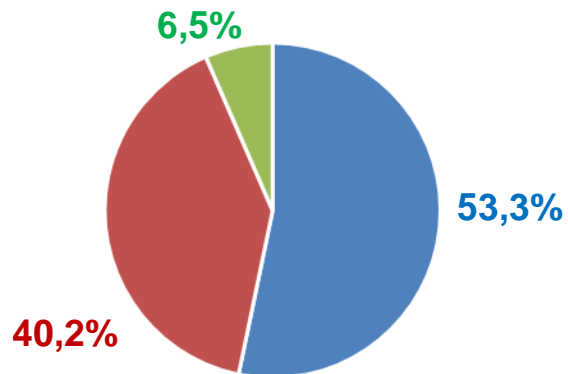
Kdy skončit?

Co dál?



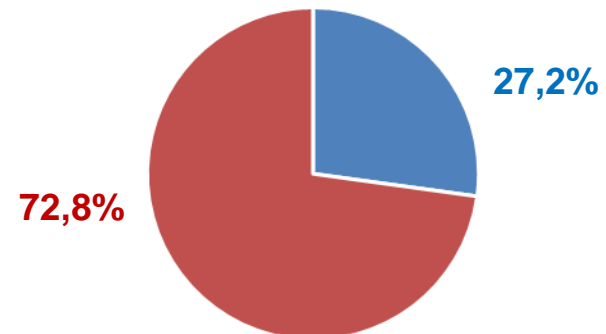
Pacienti s IPF v KPNNB (vedeni v EMPIRE+vlastní databázi)

92 pacientů
(49 naživu, 37 zemřelo, 6 „nezvěstných“)



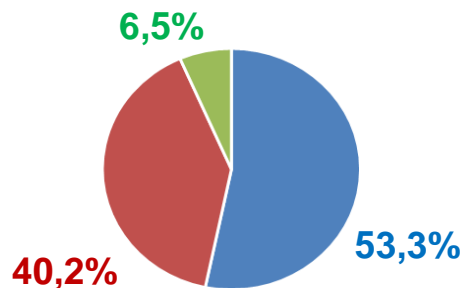
Histologické ověření

67 ne, 25 ano

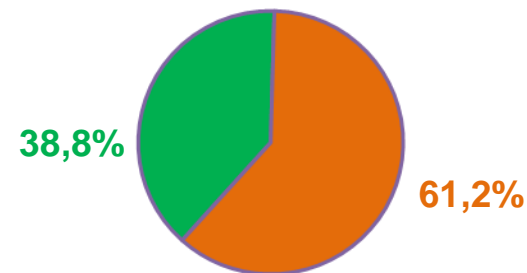




92 pacientů
(49 naživu,
37 zemřelo,
6 „nezvěstných“)



Vyšetření TOLLIP: 19 vyšetřeno, 30 nikoliv



genotyp CC: 42%

CT: 32%

TT: 26%



Léčba NAC u TOLLIP v genotypu TT:

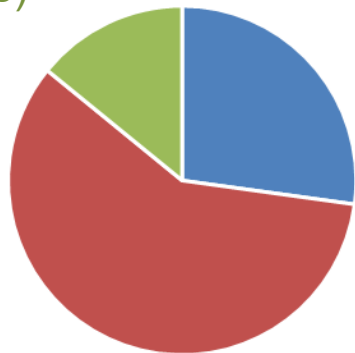
- u pac. bez bez antifibrotik: ↑přežití, ↑kompoz. skóre
- u pac. s antifibrotiky: *neznámo*

Jak léčíme IPF

92 pacientů

(49 naživu, 37 zemřelo, 6 „nezvěstných“)

14% - dvě antifibrotika
(postupně)



27% - žádné
antifibrotikum

59% - jedno antifibrotikum (P/N) či
antifibrotikum+studie



- Metodologické úskalí:
ti z dřívějšího (cca 20) vs. noví
- Pirfenidon(P) a Nintedanib(N)
 - dosud považujeme za srovnatelně účinné
 - přesto mírná preference N (např. dávkování 2xd nebo u „netypických“ případů)
- Klinické studie
 - IP v monoterapii
 - IP v kombinaci s P/N
- N-Acetylcystein
- u jednotlivců kombinace s 5-10mg prednisonu

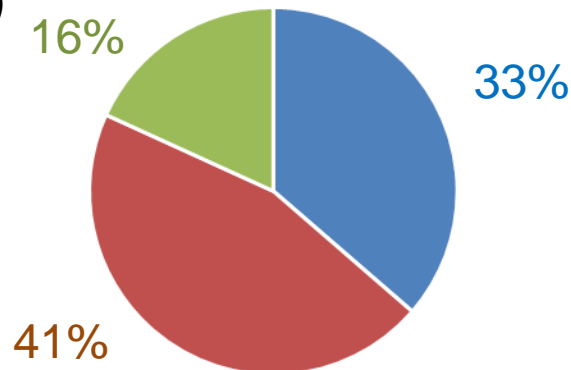
Jak léčíme IPF

Aktuální stav, žijící pacienti (49)

Na pirfenidonu: 16

Na nintedanibu: 20

Bez antifibrotické léčby: 8



Proč bez antifibrotické léčby?

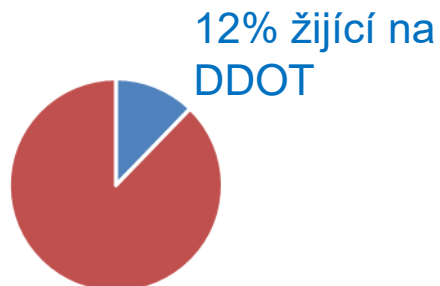
4 nad terap. oknem

1 pod terap. oknem

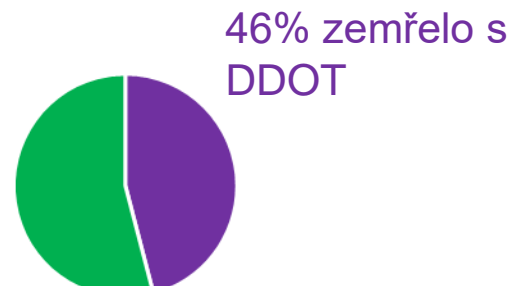
1 odmítl

2x vysazena

Nasazování DDOT (téměř vždy mobilní) – *problematická kritéria úhrady*



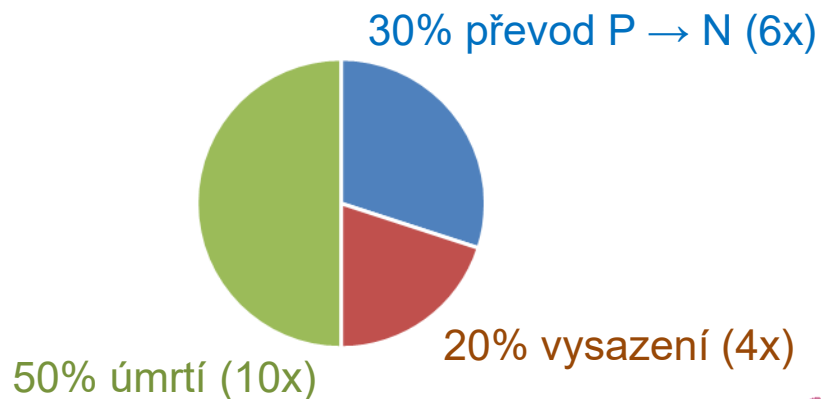
88% žijící bez DDOT



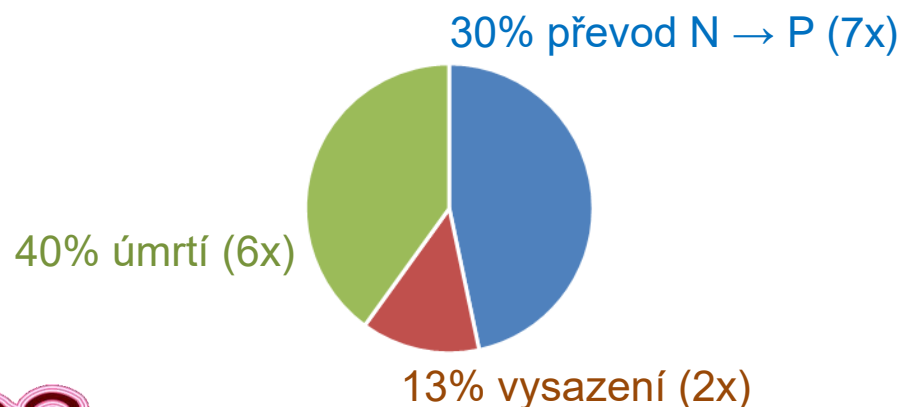
54% zemřelo bez DDOT

Vysazování antifibrotik

Pirfenidon (P)



Nintedanib (N)



PIOC?

Převod nebo vysazení P:

40% progrese IPF
40% nauzea
20% fototoxická

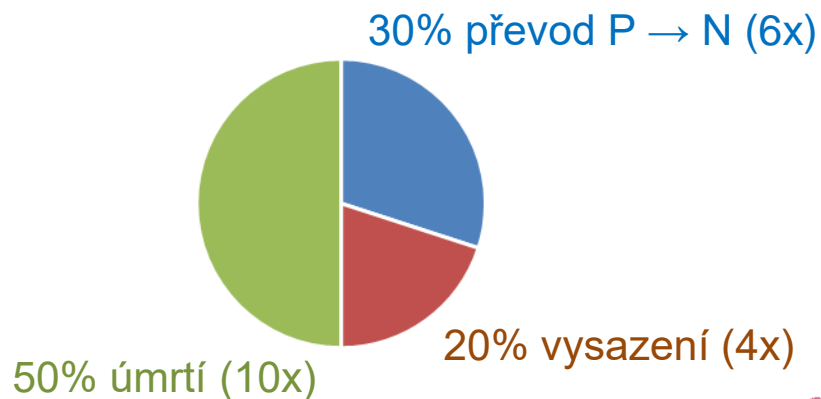
Převod nebo vysazení N:

44% progrese IPF
56% průjmy

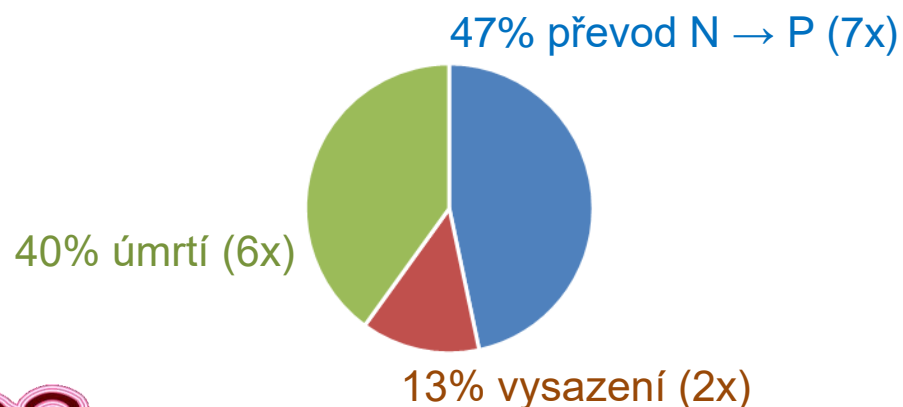
Jak standardně definovaná (\downarrow FVC \geq 10% & \downarrow DLCO \geq 15%), tak vlastní kritéria (např. \downarrow FVC=30% & \downarrow DLCO=12%)

Vysazování antifibrotik

Pirfenidon (P)



Nintedanib (N)



PROČ?

Převod nebo vysazení P:

40% progrese IPF
40% nauzea
20% fototoxici

Převod nebo vysazení N:

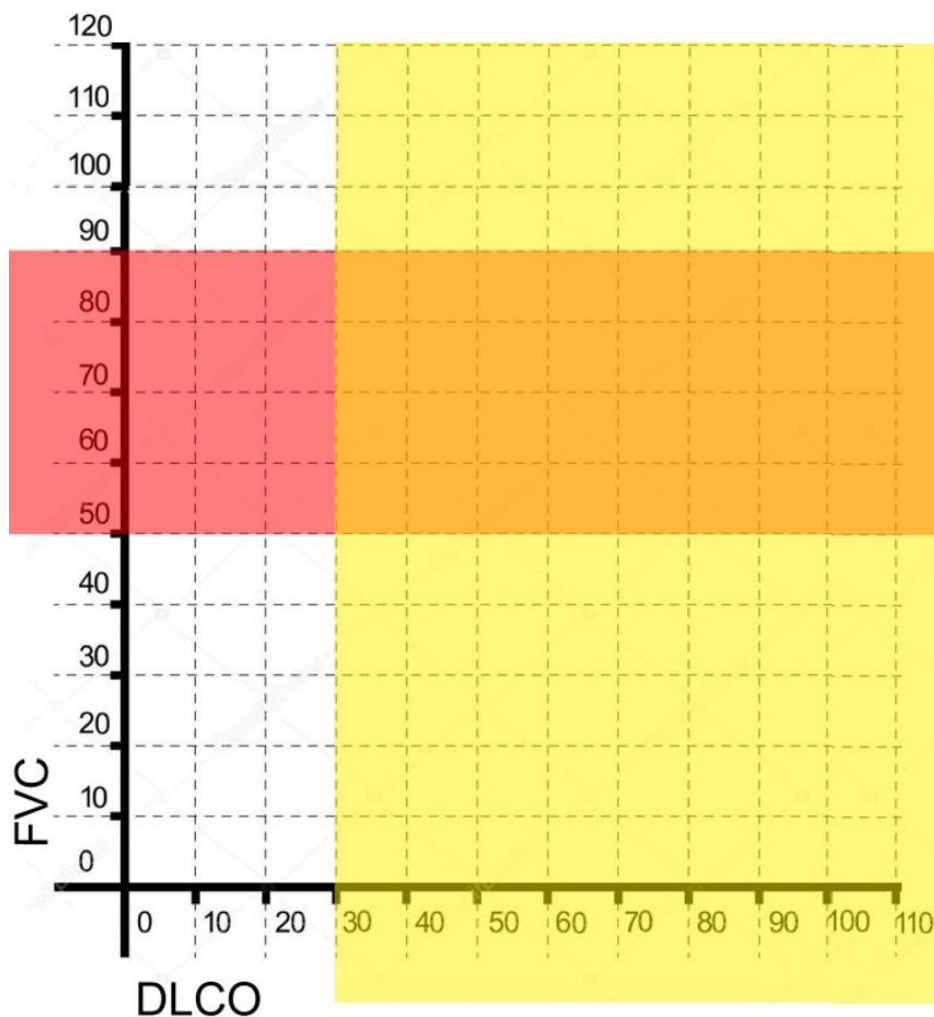
44% progrese IPF
56% průjem

Redukce Nintedanibu (300mg/den → 200mg/den):

- u 26% pacientů
- téměř ve všech případech pro průjem

Jak standardně definovaná (\downarrow FVC \geq 10% & \downarrow DLCO \geq 15%), tak vlastní kritéria (např. \downarrow FVC=30% & \downarrow DLCO=12%)

Terapeutické okno



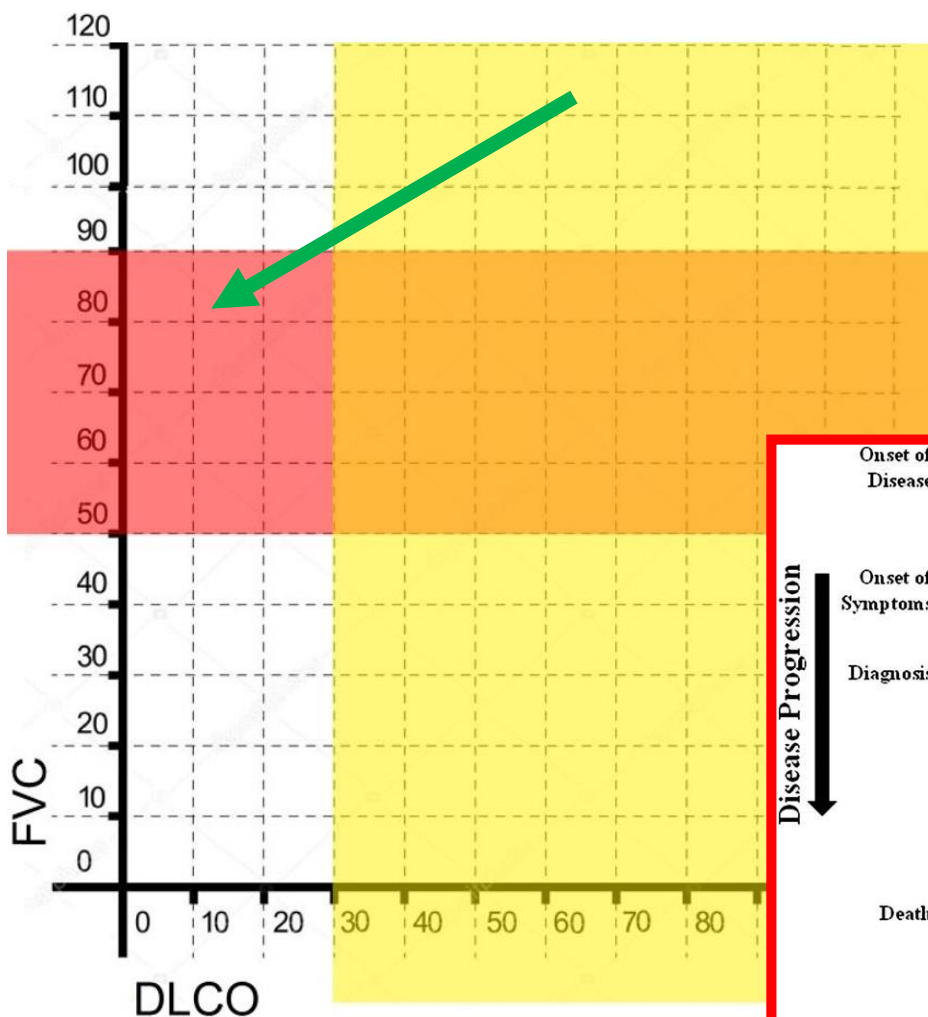
Zahájení antifibrotické léčby

- Podle odborných dat (studie, registry) antifibrotika zpomalují pokles FVC ve všech částech sítě
- Přesto dilema v zahraničí: „je vhodné léčit velmi časná stadia?“
- V ČR „vyřešeno“ omezením zdr. poj. na terapeutické okno (dané FVC a DLCO)

$50\% < \text{FVC} < 90\%$

$30\% < \text{DLCO}$

Terapeutické okno



minutí terapeutického okna

Pokles plicních funkcí je lineární.
(i podle studií, i podle registrů)



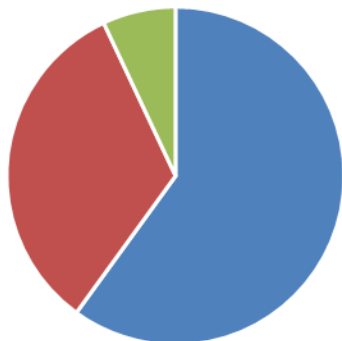
Terapeutické okno



Analýza našich pacientů zaznamenaných od 1/2015
(60 osob)

7% v době dg. pod
terapeutickým oknem

60% - v době dg. plicní
funkce v terapeutickém okně



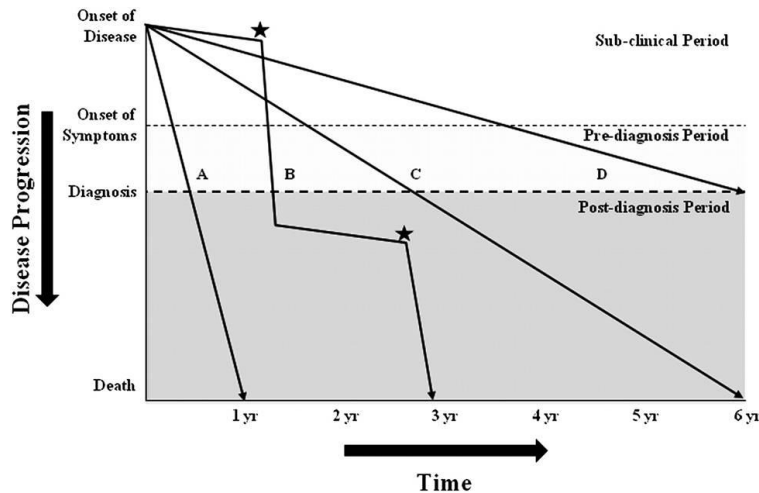
33% v době dg. nad
terapeutickým oknem
(„čekání na progresi“)

Medián poklesu FVC do terapeutického okna:

- 14M (počítáno ze všech pac.)
- 10M (vynecháme-li pac. ze studií)
(pac. nad terap. oknem zpravidla sledujeme v intervalu 2-3M)

Stopping rules

- Požadavek pojišťovny na ukončení antifibrotické léčby
- V ČR od 1/2020 zrušeno pro Pirfenidon a od 7/2020 pro Nintedanib
- Bývalo definováno jako $\downarrow\text{FVC} \geq 10\%$ a zároveň $\downarrow\text{DLCO} \geq 15\%$ za 6M



Kdy může nastat?

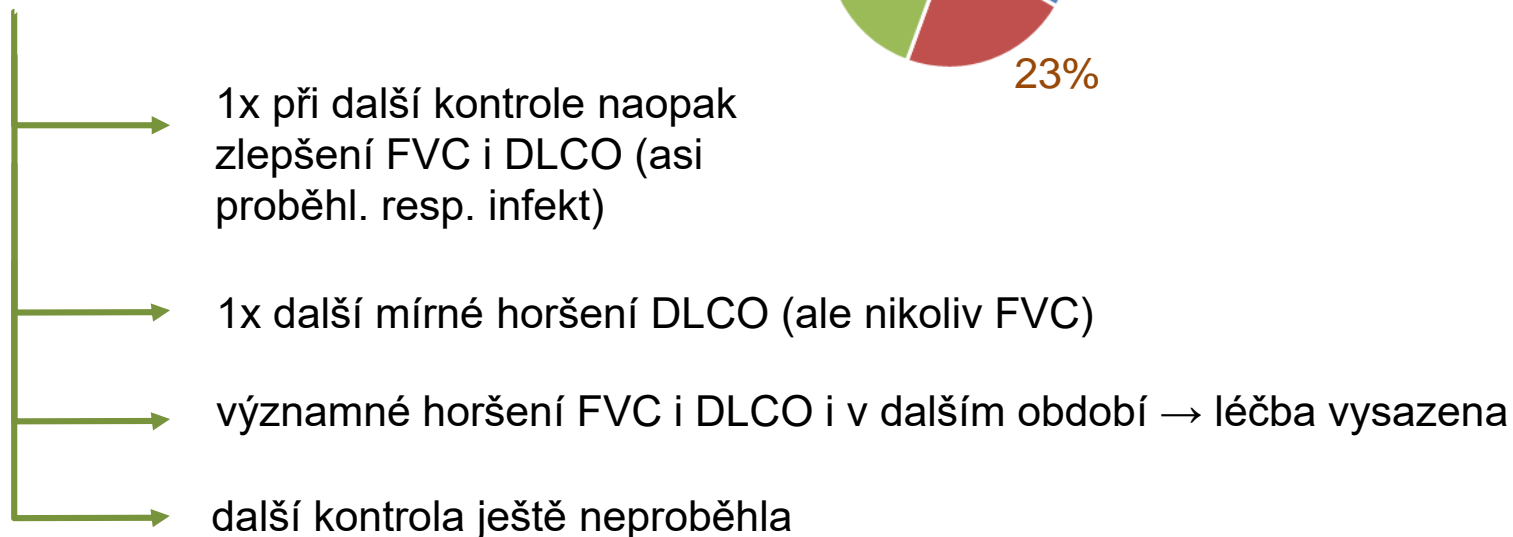
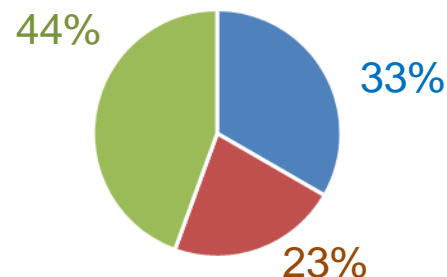
- fenotyp rychlé progresse
- fenotyp skokových zhoršení
- souběžný infekt
- non-IPF příčiny
 - prodělaný zákrok
 - prodělané jiné onemocnění (hlavně srdce či plic)

Stopping rules



Analýza našich pacientů zaznamenaných od 1/2015 (60 osob)

- V ČR od 1/2020 zrušeno pro Pirfenidon a od 7/2020 pro Nintedanib
- Současné zhoršení (\downarrow FVC \geq 10%) & (\downarrow DLCO \geq 15%) není příliš časté
 - U nás zaznamenáno 9x
 - 3x převod na jiné antifibrotikum
 - 2x ukončení léčby
 - 4x ignorováno a pokračováno v léčbě

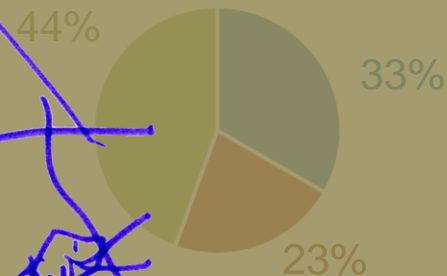


Stopping rules

Děkuji za pozornost!

Analýza našich pacientů zaznamenaných od 1/2015

- V ČR od 1/2020 zrušeno pro Bafloponidol a od 7/2020 pro Nintedanib
- Současné zhoršení (\downarrow FVC \geq 10%) & (\downarrow DLCO \geq 15%) není příliš časté
 - U nás zaznamenáno 9x
 - 3x převod na jiné antitifibotikum
 - 2x ukončení léčby
 - 4x ignorováno a pokračováno v léčbě



- 1x při další kontrole naopak zlepšení FVC i DLCO (vlastní proběhl. resp. infekce)
- 1x další mírné zhoršení DLCO (ale nikoliv FVC)
- významné zhoršení FVC i DLCO i v dalším období → léčba vysazena
- další kontrola ještě neproběhla