



Godislaw Grcira
2/2020



Idiopatická **pliení** **fibróza**



Idiopatická plicní fibróza

bez vyvolávající
příčiny

plicní, nikoliv
systémové,
postižení

nález UIP podle
HRCT nebo biopsie

Patofyziologie

Občasné narušení alveolárního epitelu



Obnažování bazální membrány



Reepitelizace ze
sousedních buněk



Hyperaktivita intersticia, migrace,
proliferace a aktivace fibroblastů



Produkce kolagenního (ne elastického) vaziva

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

Patofyziologie



Geny

Tkáňové stáří (senescence) plic

Vlivy spojené se surfaktantem

Cytokinové prostředí plic

Expozice (např. kouření)

Oxidační stres



neovlivnitelné



Zatím neumíme ovlivnit



Spíše se mělo bývalo ovlivnit dříve



Někdy lze zmírnit N-acetylcysteinem

- polymorfismus TOLLIP v TT alele
- V případě autoprotilátek ANA



Hyperaktivita intersticia, migrace, proliferace a aktivace fibroblastů

Produkce kolagenního (ne elastického) vaziva

Fibróza prostřednictvím TGF- β

Regulace a syntéza neaktivní formy TGF- β

Autotaxin (ATX)

LPA (lysofosfatidic acid)

aktivace

integriny

Nitrobuněčná signalizace SMAD

Přenos přes receptor fibroblastu

Aktivní forma TGF- β

přepis genů pro proliferaci a diferenciaci fibroblast \rightarrow myofibroblast

Pokračování fibrotické kaskády, tvorba kolagenu a extracelulární matrix



Hyperaktivita intersticia, migrace, proliferace a aktivace fibroblastů

Produkce kolagenního (ne elastického) vaziva

Fibróza prostřednictvím TGF- β

Regulace a syntéza neaktivní formy TGF- β

Nintedanib

Autotaxin (ATX)

LPA
acid

ivace

integriny

Nitrobuněčná
signalizace
SMAD

Přenos přes
receptor fibroblastu

Aktivní forma TGF- β

přepis genů pro proliferaci
a diferenciaci
fibroblast \rightarrow myofibroblast

Pokračování fibrotické
kaskády, tvorba kolagenu a
extracelulární matrix



Hyperaktivita intersticia, migrace, proliferace a aktivace fibroblastů

Produkce kolagenního (ne elastického) vaziva

Fibróza prostřednictvím TGF-β

Regulace a syntéza neaktivní formy TGF-β

suprese TNF-α
suprese CTGF

Autotaxin (ATX)

LPA
acid

Pirfenidon

ivace

integriny

Nitrobuněčná
signalizace
SMAD

Přenos přes
receptor fibroblastu

Aktivní forma TGF-β

přepis genů pro proliferaci
a diferenciaci
fibroblast → myofibroblast

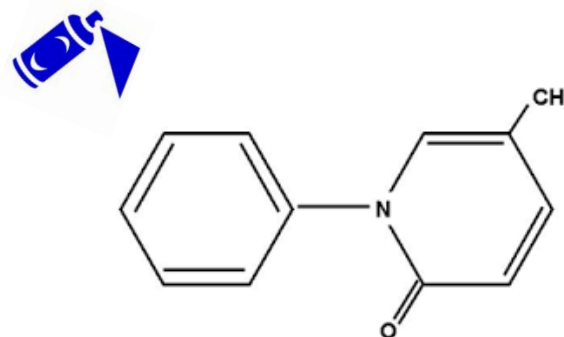
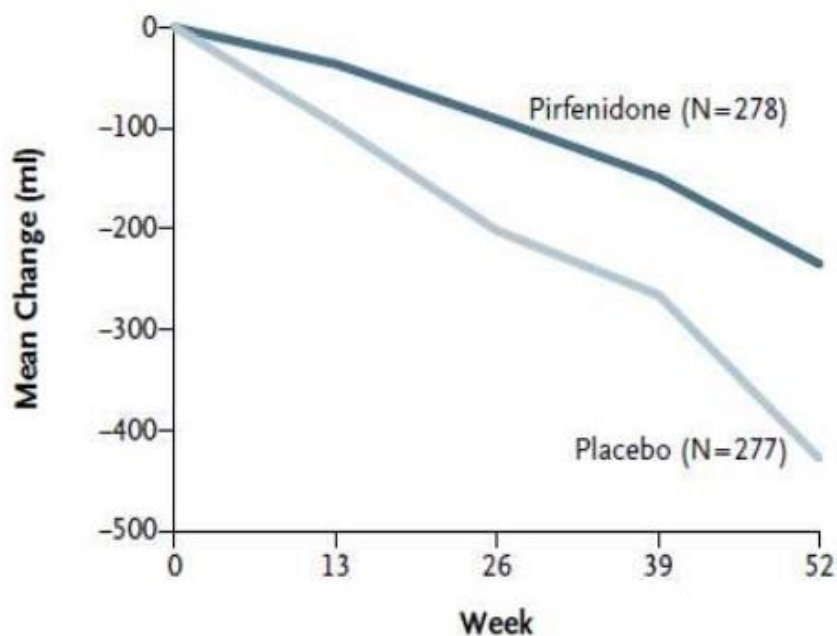
Pokračování fibrotické
kaskády, tvorba kolagenu a
extracelulární matrix

Léčba pirfenidonem

Registrační studie (ASCEND) – data se sbírala 1 rok

- mortalita během 1.roku léčby: placebo 7,2%, pirfenidon 4,0% (tj. ↓40%)
- zpomalení poklesu FVC: placebo -428ml, pirfenidon -235ml (tj. ↓45%)

Change in FVC



Léčba pirfenidonem

A co dál?

Vydrží efekt déle než 1 rok?

RECAP – pokračování dávkování Pirfenidonu pro pacienty ze studií CAPACITY a ASCEND v režimu open-label

- dlouhodobě dobrá tolerance léčby
- analýza mortality (ač zkreslená faktem předvýběru):
 - medián přežití od 1.dávky Pirfenidonu: 77,2M (6,4 roku)
 - průměrný pokles FVC za 3,5 roku: -9,6% výchozí hodnoty

Léčba pirfenidonem

A co dál?

Vydrží efekt déle než 1 rok?

RECAP – pokračování dávkování Pirfenidonu pro pacienty ze studií CAPACITY a ASCEND v režimu open-label

- dlouhodobě dobrá tolerance léčby
- analýza mortality (ač zkreslená faktem předvýběru):
 - medián přežití od 1.dávky Pirfenidonu: 77,2M (6,4 roku)
 - průměrný pokles FVC za 3,5 roku: -9,6% výchozí hodnoty



Co na to Nintedanib?

• Poolovaná analýza TOMORROW (základ+openlabel) + INPULSIS 1 (zákl. + openlabel), INPULSIS 2 (zákl.+openlabel) + „studie IIB“+otevřená fáze (tzn. obtížně přezkoumatelné a ještě více zkreslené předvýběrem)

• medián přežití 8,5 roku – neudává se odkdy (od diagnózy, od zahájení léčby?)

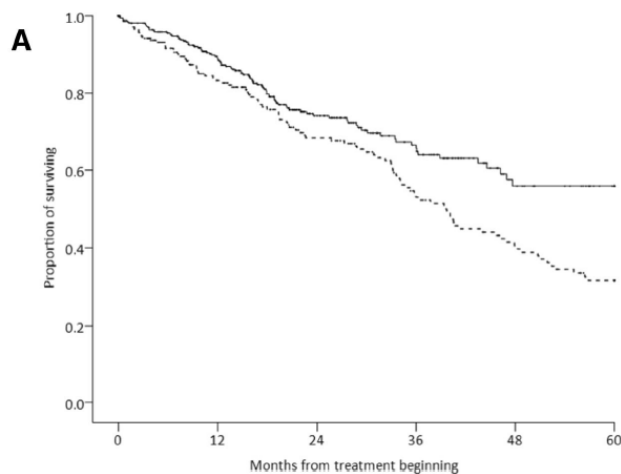
Léčba pirfenidonem

A co data z reálné praxe?

Žůrková M, Kriegová E, Kolek V, et al., *Effect of pirfenidone on lung function decline and survival: 5-yr experience from a real-life IPF cohort from the Czech EMPIRE registry*. Respiratory Research. 20. 10.1186/s12931-019-0977-2.

- Tři hlavní výstupy:

- podíl pac. s poklesem FVC (o 5% a 10%) na/bez Pirfenidonu během 2 let
- podíl pac. s poklesem DLCO (o 10% a 15%) na/bez Pirfenidonu během 2 let
- celkové přežití za 1,2,5 let (na/bez Pirfenidonu)



Přežití po 5 letech léčby:
pirfenidon: **56%** naživu (tj. není dosažen medián)
bez antifibrotik: **32%** naživu

Pokles FVC > 10% výchozí hodnoty během 2 let:
Pirfenidon: u **17%** pac.
Bez antifibrotik: u **31%** pac.

	12-moOS (95% CI)	24-mo OS (95% CI)	60-mo OS (95% CI)	P (LogRank)
Pirfenidone	0.888 (0.855; 0.922)	0.742 (0.690; 0.793)	0.559 (0.474; 0.644)	0.002
No-antifibrotic treatment	0.833 (0.780; 0.886)	0.684 (0.613; 0.754)	0.315 (0.234; 0.396)	

Léčba pacientů s IPF

Přesto zatím neuspokojivá...



paušální antifibrotická léčba

- v současnosti Pirfenidon (P) a Nintedanib (N)
- dlouhodobý efekt je, ale není dostatečný
- kombinace P+N nemá významný přídatný efekt, ale zhoršuje NÚ
- někdy problematická snášenlivost



doplňková antifibrotická léčba u vybraných osob

- není známo, nicméně probíhají studie
- v současnosti snad jen N-acetylcystein
- studie *INSTAGE* Sildenafil+Nintedanib: jen při prokázané plicní hypertenzi

Léčba pacientů s IPF

Ve všech parametrech neuspokojivá



podpůrná farmakologická léčba

- kašel: není známa dobrá léčba
 - Antitusika: horší efekt než při jiných diagnózách
 - Prednison 5-10mg/den: podle některých autorů lze zkusit
 - Inhalační kromony: běží studie

- exacerbace IPF: léčba není dostatečně podpořena důkazy
(*nicméně 500-1000mg Solumedrolu/den + ATB + kyslík*)



podpůrná nefarmakologická léčba

- transplantace: pětileté přežití u 50-55% pac. (horší než u CHOPN či CF)
- nevyhovující kritéria zdr. poj. na dlouhodobou domácí oxygenoterapii

Nabírání pacientů do ambulance pro intersticiální nemoci plic:

Centra pro IPF v ČR (počty pacientů)

FTN Krč	321
FN Hradec Králové	169
FN Ostrava	132
FN Olomouc	105
FN Brno	91
Nem. Na Bulovce	83
FN Plzeň	69
FN Motol	35
Nový Jičín	26
Zlín	22
Ústí nad Labem	24
České Budějovice	28
Kroměříž	11
Jihlava	15
Pardubice	8
Znojmo	2
VFN Praha	<i>zrušeno</i>

Noví pacienti do KPNNB

2015: 6

2016: 13

2017: 9

2018: 11

2019: 16

2020: 3* (*do 10.2.2020*)

Statistika našich pacientů s IPF

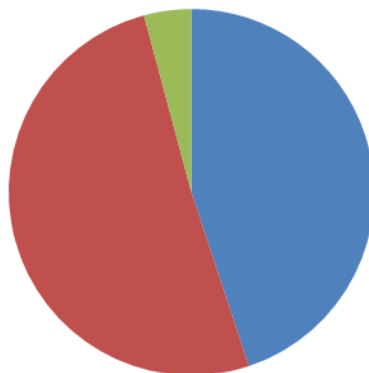
83 celkem, z toho 44 živých, 33 zemřelých a 6 „nezvěstných“

Aktuální stav léčby:

Na pirfenidonu: 15

Na nintedanibu: 17

Bez antifibrotické léčby: 10



Proč bez antifibrotické léčby?

6 nad terap. oknem

1 pod terap. oknem

3 odmítli

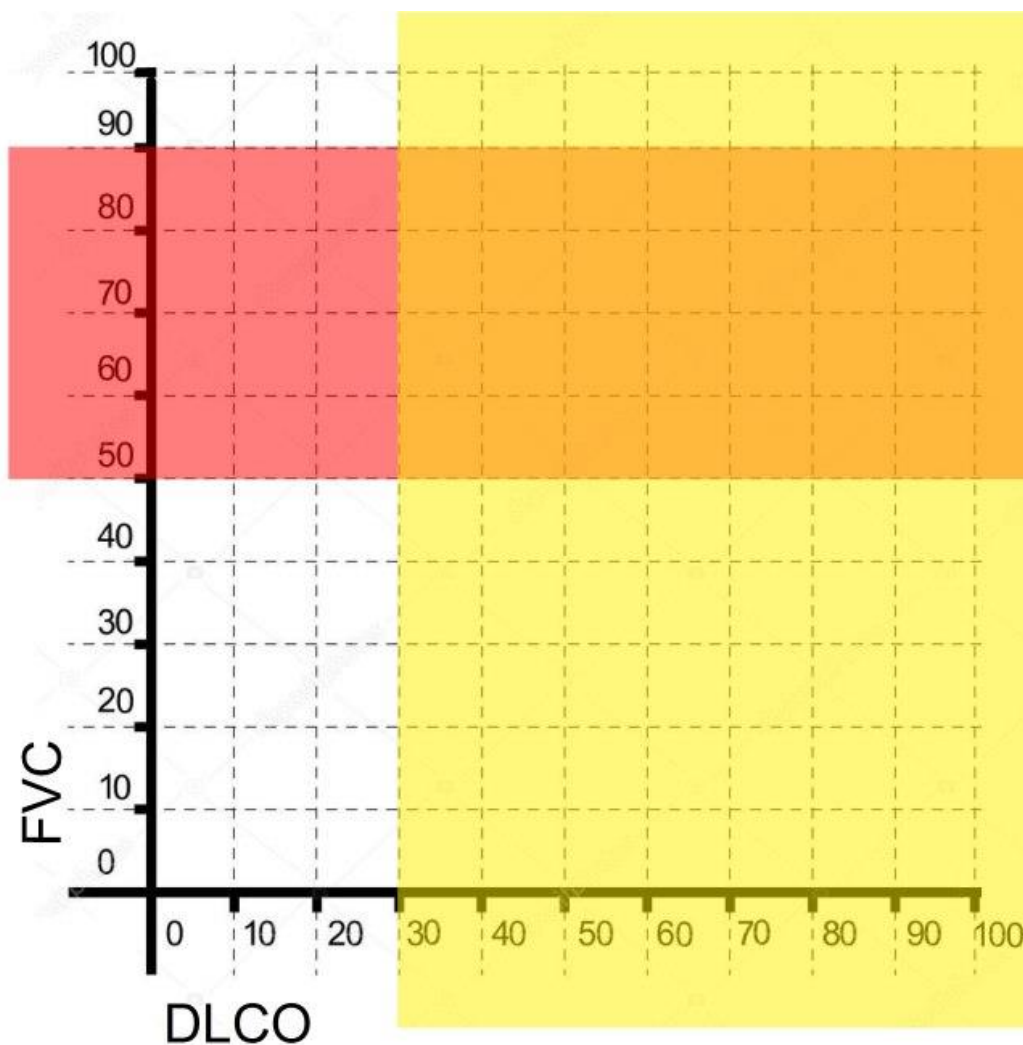
Převod Pirfenidon -> Nintedanib: 5x

1x fototoxicita, 3x nevolnosti, 1x stopping rules

Převod Nintedanib -> Pirfenidon: 3x

3x průjmy ± nevolnosti

Terapeutické okno

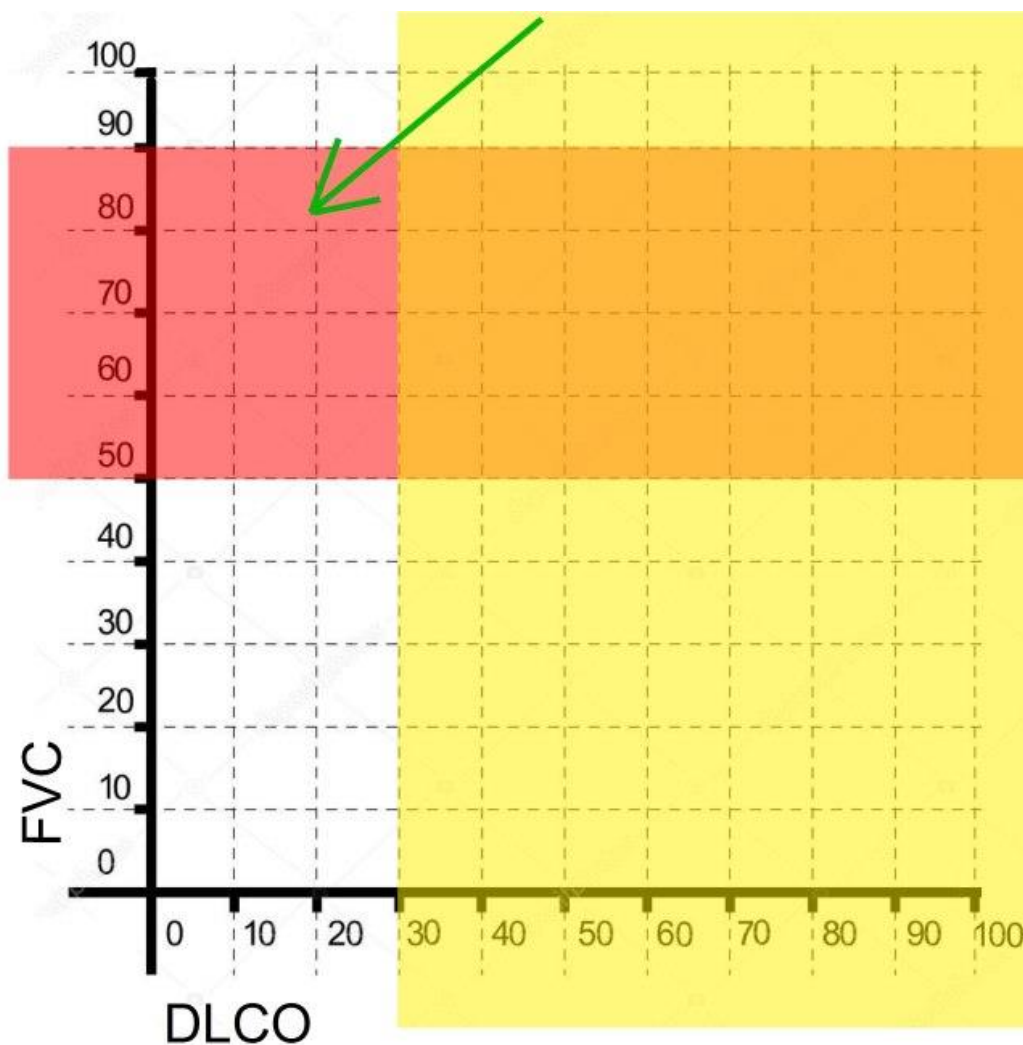


Zahájení antifibrotické léčby

- Podle odborných dat (studie*, registry) je omezení poklesu FVC v jakékoliv části grafu
- 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



Zahájení antifibrotické léčby

- Podle odborných dat (studie, registry) je omezení poklesu FVC v jakékoliv části grafu
- Přesto dilema v zahraničí: „je vhodné léčit velmi časná stadia?“
- V ČR „vyřešeno“ omezením zdr. poj. na terapeutické okno (dané FVC a DLCO)

50% < FVC < 90%
30% < DLCO

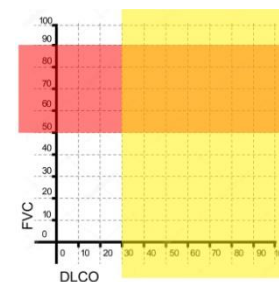
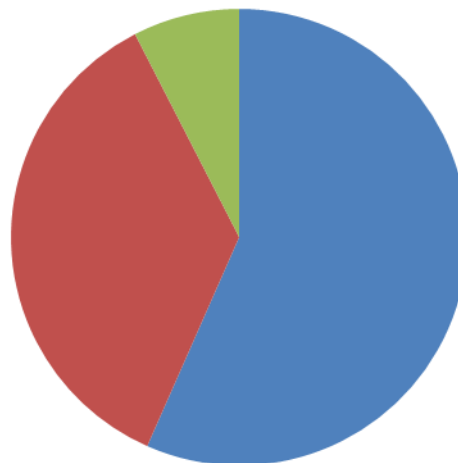
Terapeutické okno

Co to znamená v naší praxi na Bulovce?

Přehled 53 našich posledních pacientů s IPF

V době dg:

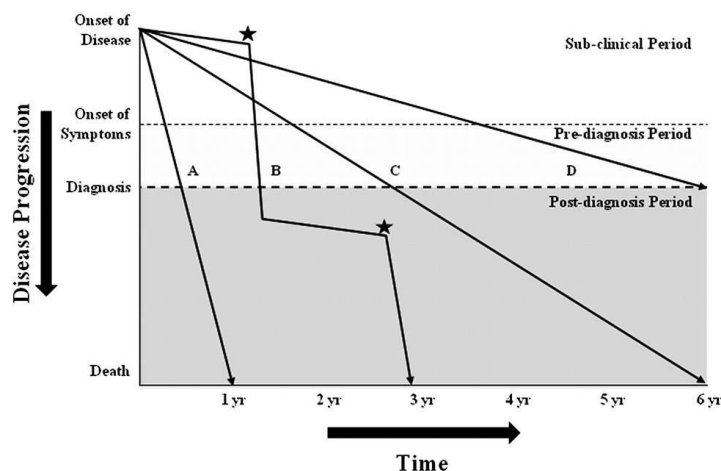
- 57% (30 osob) v terapeutickém okně
- 36% (19 osob) nad terap. oknem
- 7% (4 osoby) pod terap. oknem



Medián času poklesu FVC do terap. okna: 14 měsíců

Pojem "stopping rules"

- zdr. pojišťovny vyžadují:
 - 1x za 6M kontrola FVC a DLCO
 - je-li: [*pokles FVC > 10%* a současně *pokles DLCO > 15%*], tak ukončit léčbu



Kdy může nastat?

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

Pojem "stopping rules"

Proč jsme ukončovali léčbu?
(údaje z 6/2018)



Pirfenidon

36% progrese a naplnění „stopping rules“
27% nežádoucí účinky
27% úmrtí
9% odmítlo



Nintedanib

40% progrese, stopping rules
40% nežádoucí účinky
20% úmrtí

Proč jsme v KPNNB ukončovali léčbu? (údaje z 6/2018)

Pirfenidon

36% progrese a naplnění „stopping rules“
27% nežádoucí účinky
27% úmrtí
9% odmítlo

Nintedanib

40% progrese, stopping rules
40% nežádoucí účinky
20% úmrtí



- Od 1/2020 u Pirfenidonu/Esbrietu odpadá pravidlo o „stopping rules“!
- U Nintedanibu zatím stopping rules zůstávají.
- Může to být důvod pro preferenci Pirfenidonu?
- Může.



Esbriet[®]
pirfenidone

Jediné antifibrotikum bez stopping rules!¹

Od 1.1.2020

dochází u přípravku ESBRIET[®]
(tablety 801 mg) ke změně
indikačního omezení úhrady*,
pacienti **mohou být léčeni**
přípravkem ESBRIET[®]
i po progresi
onemocnění.¹

*Indikační omezení úhrady: Léčba pirfenidonem je hrazena u dospělých pacientů, u kterých byla stanovena diagnóza mírné až středně závažné idiopatické plicní fibrózy (IPF), u kterých je usilovná vitální kapacita plic (FVC) v rozmezí 50 - 90 %, mají transfer faktor (TLCO) větší nebo rovný 30 % a kteří dodržují zákaz kouření. Úspěšnost terapie musí být pravidelně přehodnocena po 6, 12 a 18 měsících léčby (a dále také každých 6 měsíců) a musí být zaznamenána ve zdravotnické dokumentaci (dušnost, FVC, TLCO, akutní exacerbace, hospitalizace pro respirační potíže).¹