Naše zkušenosti s antifibrotickou léčbou u idiopatické plicní fibrózy

MUDr. Monika Žurková, Ph.D.¹, MUDr. Filip Čtvrtlík, Ph.D.², MUDr. Vladimíra Lošťáková, Ph.D.¹,
MUDr. Tomáš Tichý, Ph.D.³, Dr. Eva Kriegová⁴

¹Klinika plicních nemocí a tuberkulózy FN a LF UP Olomouc

²Radiologická klinika FN a LF UP Olomouc

³Ústav patologie LF a UP Olomouc

⁴Ústav imunologie LF a UP Olomouc

Idiopatická plicní fibróza (IPF) patří mezi nejobtížněji léčitelné a zároveň prognosticky nejzávažnější plicní onemocnění. Spolu s rozvojem nových léčebných možností se u IPF zvyšuje úsilí o časnou diagnózu této nemoci, a tím se čím dál více pacientů dostává k účinné antifibrotické léčbě. V praxi volíme u IPF pacientů s ohledem na stávající pravidla úhrady léčbu pirfenidonem (2 403 mg/den, tj. 3 × 3 cps.) nebo nintedanibem (300 mg denně, tj. 2 × 1 tbl.). Prezentujeme kazuistiku 69letého nemocného, u něhož byla diagnostikována IPF a následná antifibrotická terapie pirfenidonem vedla ke stabilizaci plicního postižení.

Klíčová slova: idiopatická plicní fibróza, antifibrotická léčba, pirfenidon, nintedanib.

A single-centre experience of antifibrotic treatment in idiopathic pulmonary fibrosis

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is one of the most difficult to treat diseases with usually progressive course and unfavourable prognosis. Together with development of new therapeutic approaches there is a need to early diagnose this disease. With early diagnosis more patients are able to receive new types of antifibrotic drugs. In our current clinical practice, we may choose two different treatments – pirfenidone (2 403 mg/day, i.e. 3 × 3 cps) or nintedanib (300 mg/day, i.e. 2 × 1 tbl.). Here we present a case report of 69 years old patient with diagnosis of IPF who was treated with antifibrotic therapy (pirfenidone) which led to complete stabilization of pulmonary impairment.

Key words: idiopathic pulmonary fibrosis, antifibrotic therapy, pirfenidone, nintedanib.

Úvod

Idiopatická plicní fibróza (IPF) patří mezi nejobtížněji léčitelné a zároveň prognosticky nejzávažnější plicní onemocnění. IPF je specifická forma chronické progredující fibrotizující intersticiální pneumonie nejasné etiologie, objevující se primárně u dospělých jedinců. Toto onemocnění postihuje pouze plic a je spojené s histopatologickým a/nebo radiologickým obrazem obvyklé intersticiální pneumonie (UIP) (1). Diagnóza IPF vyžaduje vyloučení jiných forem intersticiálních pneumonií, systémových nemocí pojiva a intersticiálních plicních procesů (IPP)

spojených s expozicí vlivům prostředí. Incidence IPF se zvyšuje s věkem, většina pacientů je starších 50 let. Nemoc postihuje častěji muže než ženy. Diagnóza idiopatické plicní fibrózy stojí na syntéze klinického nálezu, radiologického obrazu a histologického obrazu a je vždy žádoucí případ nemocného probrat s multidisciplinárním týmem (MDT) – pneumolog, radiolog, patolog (2). Závěr jednání MDT je požadován revizními lékaři při schválení antifibrotické léčby.

IPF má obvykle progredující průběh navzdory jakékoli léčbě a medián přežití pacientů nepřesahuje 2–4 roky (3). V praxi volíme u IPF

pacientů antifibrotickou léčbu pirfenidonem nebo nintedanibem. Spolu s rozvojem nových léčebných možností IPF se zvyšuje i úsilí o časnou diagnózu této nemoci, a tím se čím dál více pacientů dostává k účinné antifibrotické léčbě. U nemocných s IPF není indikována léčba systémovými kortikoidy, ať už samotnými nebo v kombinaci s imunosupresivy (4, 5, 6, 7). Léčbu tohoto onemocnění můžeme rozdělit na farmakologickou a nefarmakologickou. Vzhledem k mediánu přežití nemocných s IPF by měla být vždy zvažována transplantace plic. Právě antifibrotická léčba významně zpomaluje

progresi onemocnění a zvyšuje šanci nemocných na transplantaci plic. V našem příspěvku diskutujeme podmínky zařazení pacientů s IPF do transplantačního programu i doporučenou léčbu pacientů IPF v době exacerbací.

Farmakologická léčba

V České republice u IPF pacientů dle stávající úhrady indikujeme antifibrotickou léčbu pirfenidonem (2403 mg/den, tj. 3× 3 cps.) (8) nebo nintedanibem (300 mg denně, tj. 2× 1 tbl.) (9, 10). Pirfenidon (Esbriet) byl od roku 2011 dostupný v patientském programu a posléze na mimořádný dovoz. Od 1. 7. 2014 je pro pacienty s IPF dostupný v režimu VILP (vysoce inovativní léčebný produkt). Léčba je podávána v centrech IPF, po schválení revizním lékařem. Podmínky úhrady jsou hodnoty FVC (usilovná vitální kapacita) mezi 50–80 % náležitých hodnot (NH) a TLCO (difúzní kapacita pro oxid uhelnatý) vyšší než 35 % NH a nekouření. Ukončení léčby je indikováno ze strany revizního lékaře, pokud poklesne FVC o 10 % a TLCO o 15 % ve třech následujících 6měsíčních intervalech od zahájení léčby. Mezi nežádoucí účinky patří nevolnost, vyrážka, průjem, únava, trávicí potíže, anorexie, bolesti hlavy a fotosenzitivní reakce. Dalším antifibrotickým lékem je nintedanib, který statut „orphan drug“ dostal 26. 4. 2013. V lednu 2015 byl nintedanib registrován v Evropské unii pod obchodním názvem Ofev. Úhrada pro tento přípravek byla v ČR stanovena k 1. 10. 2016. Podmínky úhrady jsou FVC mezi 50–90 % NH, TLCO vyšší než 30 % NH a nekouření. K ukončení léčby dochází při poklesu FVC o 10 % a TLCO o 15 % a více % ve třech následujících 6měsíčních intervalech od zahájení léčby. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou průjem, nauzea a zvracení, bolest břicha, snížená chuť k jídlu, úbytek tělesné hmotnosti a zvýšení hladin jaterních enzymů. U nintedanibu je možná při nežádoucích účincích deeskalace léčby, kdy podáváme preparát v dávce 2× 100 mg. Léčba je opět vázána na evidenci pacientů v Národním registru IPF. N-acetylcystein můžeme zvážit u všech pacientů s IPF vzhledem k tomu, že v současné době v centrech IPF genové polymorfismy TOLLIP rutinně nevyšetřujeme (2). Do budoucna se však očekává využití genetických analýz v rutinní klinické praxi, neboť se ukazuje, že např. léčba N-acetylcysteinem je účinná pouze u pacientů s rs3750920 (TOLLIP) TT genotypem (11).

Indikace IPF pacientů k transplantaci plic

Vzhledem k mediánu přežití nemocných s IPF by měla být vždy zvažována transplantace plic. K zařazení do transplantačního programu je nezbytná histologická či radiologická diagnóza běžné intersticiální pneumonie (UIP) bez ohledu na vitální kapacitu. Indikací k transplantaci je histologická či radiologická diagnóza UIP a cokoliv z následujícího: DLCO pod 39 % normy, pokles usilovné vitální kapacity (FVC) o 10 % či více v průběhu posledních 6 měsíců sledování, pokles saturace pulsním oxymetrem při 6minutovém testu chůzí (6-MWT) pod 88 %, voštinovitá přestavba při výpočetní tomografii s vysokou rozlišovací schopností (HRCT). Pětileté přežití po transplantaci plic u pacientů s IPF je odhadováno na 50–56 %. Transplantace plic u adekvátně indikovaných pacientů s IPF snižuje významně riziko úmrtí v pátém roce po transplantaci. Navíc pacienti s IPF mají lepší dlouhodobé přežití po transplantaci plic než pacienti transplantovaní pro jinou diagnózu (12). Invazivní UPV by měla být indikována pro zhoršení IPF s respiračním selháním pouze v případě nemocných, kteří jsou již zařazeni na čekací listinu transplantace plic, nebo u kterých existuje šance, že se podaří je urgentně zařadit k transplantaci plic.

Nefarmakologická léčba

Nefarmakologickou léčbu představuje dlouhodobá domácí oxygenoterapie u nemocných s prokázanou hypoxemií, kteří splní kritéria ČPFS (2). Další modalitou je plicní rehabilitace, neboť napomáhá redukovat symptomy (zejména dušnost, hrudní diskomfort a únavu), zlepšuje toleranci zátěže a má vliv na kvalitu života ve vztahu ke zdraví (13, 14, 15). Rehabilitace musí být v případě IPF komplexní, zahrnující učení, poradu a behaviorální techniky ke zlepšení sebeobsluhy, redukci symptomů a optimalizaci funkční kapacity (16). Vhodné je zvážit očkování proti sezónní chřipce a pneumokokové infekci. V době zvýšeného výskytu respiračních onemocnění je vhodné omezit pobyt v kolektivu. Dále je důležité snažit se udržet optimální tělesnou hmotnost, zde může být žádoucí spolupráce s nutričním specialistou. Také je nutné nemocné léčené antifibrotickou terapií poučit, že v případě léčby pirfenidonem by se pacienti neměli slunit. Stejný problém představuje omezení mléka a mléčných výrobků u pacientů

užívajících nintedanib. Zde výživová omezení mohou vyústit i v nedostatek vápníku, jehož hlavním zdrojem jsou právě mléčné výrobky. Protože podávání přípravků s obsahem vápníku může vést ke zmírnění průjmů provázejících nezřídka léčbu nintedanibem, je vhodné u pacientů s IPF zvážit riziko osteoporózy a po provedení příslušných vyšetření eventuálně tyto přípravky doporučit.

Komplikace IPF a jejich léčba

Velmi závažnou komplikací u pacientů s IPF jsou exacerbace. V léčbě jsou indikovány vysoko dávkované kortikoidy s přechodem na prednison v dávce 0,6 mg/kg, oxygenoterapie, v případě nutnosti neinvazivní ventilace a antibiotická terapie (17, 18, 19, 20). Nicméně dle některých prací (21, 22) je léčba kortikoidy zpochybňována, neboť u pacientů neléčených kortikoidy bylo pozorováno delší přežívání po exacerbacích. Dále narůstá význam antiinfekčních léčiv u exacerbací IPF s negativními kultivacemi, stejně jako význam technik prokazujících mikroorganismy technikami molekulární biologie (23).

Abnormální gastroesofageální reflux (GER) je u pacientů s IPF častý a u více než poloviny pacientů je asymptomatický. Léčbu doporučujeme pouze u symptomatických nemocných. Navíc je důležité myslet při podávání inhibitorů protonové pumpy na interferenci s pirfenidonem. Proto je lepší podávat esomeprazol, kde je interference relativně nízká. Paliativní péče spočívá v tlumení obtěžujících symptomů. Pro tlumení kašle lze použít systémové kortikosteroidy, a to obvykle v minimální dávce (do 20 mg prednisonu denně a dávku postupně snižovat), která dosáhne zmírnění úporného kašle. Přesné doporučení pro dávkování kortikosteroidů ani jejich účinnost však nejsou v tomto případě známy. Opioidy indikujeme u těžké dušnosti s kašlem i bez něj (2).

Kazuistika

Popisujeme případ 69letého muže, který byl v 1/2012 pro rok trvající kašel a ponáhavou dušnost vyšetřován spádovým pneumologem. Dle HRCT hrudníku bylo vysloveno podezření na intersticiální plicní proces (Obr. 2). Vstupně byl léčen kortikoidy v dávce 40 mg Prednisonu denně s postupnou detrakcí. Následně v 4/2012 byl odeslán na Plicní kliniku v Olomouci k došetření. V osobní anamnéze byl sledován pro diabetes mellitus II. typu na dietě, arteriální hypertenzi,

Obr. 1. Vstupní skiagram hrudníku pacienta s IPF v roce 2012 **Obr. 4.** Obrázek histologie IPF/UIP z biopsie plicní tkáně (VATS) z listopadu 2012. Vyvinutá kolagenní fibróza a fibroblastický fokus (šipka). V dolní polovině snímku obraz voštinové plice a bronchiolární metaplasie. Hematoxylin-eozin, zvětšení 100× (foto archiv MUDr. T. Tichého) **Obr. 2.** Vstupní HRCT hrudníku pacienta s IPF v roce 2012 (zapůjčeno z Nemocnice Šumperk) **Obr. 5.** Obrázek histologie IPF/UIP z biopsie plicní tkáně (VATS) z listopadu 2012. Detail kolagenní fibrózy, na okraji fibrózy fibroblastický fokus (šipka). V dolní polovině snímku několik relativně nepostížených alveolů a bronchiolární metaplasie. Hematoxylin-eozin, zvětšení 200× (foto archiv MUDr. T. Tichého)

depresivní syndrom, vertebrogenní algický syndrom bederní páteře. V rodině matka zemřela v 82 letech na komplikace diabetu, otec zemřel v 70 letech na karcinom plic, bratr zemřel v 59 letech na karcinom prostaty, má 2 zdravé děti. Medikuje Atenolol tbl., Moduretic tbl., Trittico tbl., Ventolin N spr. 3x 2 vdechy, Helicid tbl. 1-0-0, Kalium chloratum tbl. Pracoval jako brusič kovů, od roku 2007 má plný invalidní důchod pro depresivní stavy, bydlí v rodinném domku s manželkou, od roku 1982 nekouří. Poslechově byl přítomen krepitus bazálně a nález paličkovitých prstů. Na vstupním skiagramu hrudníku byl nález výrazných retikulací v obou plicních křídlech s maximem bazálně (Obr. 1).

Funkčním vyšetřením byla zjištěna lehká restriktivní ventilační porucha, FVC 2,86 = 76 %, celková plicní kapacita TLC 76 %, TLCO 48 %, transfer koeficient pro oxid uhelnatý KCO 80 %.

Tab. 1. Vývoj funkčního vyšetření plic u pacienta s IPF léčeného pirfenidonem

Měsíc/rok	FVC	TLC	TLCO	KCO
11/2012	2,62 = 75 %	4,48 = 72 %	3,46 = 43 %	0,94 = 73 %
10/2013	2,54 = 70 %	3,72 = 59 %	2,69 = 33 %	0,76 = 58 %
03/2014	2,50 = 69 %	3,95 = 63 %	2,10 = 26 %	0,59 = 45 %
10/2015	2,51 = 70 %	3,86 = 62 %	2,93 = 36 %	0,83 = 63 %
11/2016	2,59 = 71 %	4,17 = 66 %	2,83 = 35 %	0,84 = 65 %

Obr. 3. Obrázek histologie IPF/UIP z biopsie plicní tkáně (VATS) z listopadu 2012. Převažuje vyvinutá fibróza, v horní polovině snímku obraz voštinové plice a iregulární emfyzém se skupinami relativně nepostížených alveolů. Hematoxylin-eozin, zvětšení 4× (foto archiv MUDr. T. Tichého)

Nález nemocného byl po shrnutí multidisciplinárním týmem Plicní kliniky v Olomouci (patolog, radiolog, pneumolog) uzavřen jako idiopatická plicní fibróza typu UIP a splňoval mezinárodní diagnostická kritéria IPF. Dle platných doporučení byla u pacienta indikována terapie pirfenidonem, která byla po schválení revizním lékařem nasazena v 3/2013 s dobrou tolerancí a která trvá dosud. Vzhledem k věku nebyl nemocný indikován k transplantaci plic. Vyšetřením krevních plynů nebyla prokázána respirační insuficience, DDOT nebyla indikována. Nemocný byl komplexně poučen fyzioterapeutem o nutnosti dechové rehabilitace. V 10/2013 došlo k primomanifestaci ICHS akutním infarktem myokardu přední stěny (STEMI/QIM), Killip I, delay 11 hod., EF LK 50 %, koronarograficky nemoc 1 tepny. Řešeno koronární intervencí (PCI) s implantací 1x BMS (bare metallic stentu) do RIA proximálně.

Na skenech dominuje nález výrazného postižení plicního intersticia, které jednoznačně převažuje v periferních partiích obou plicních křídel: subpleurálně a basálně. Jsou zde patrné téměř symetrické bilaterální retikulace, trakční bronchiektazie a bronchiolektazie v kombinaci s drobnou voštinovitou přestavbou. Dále je přítomna distribuční a časová heterogenita změn s destrukcí normální plicní architektiky s převahou fibrózy nad alveolitidou. Současně nacházíme nevýraznou mediastinální lymfadenopatii a známky arteriální plicní hypertenze. Nejsou přítomny změny, které neodpovídají UIP vzorci: maximum změn v horních a středních partiích

Obr. 6. Vývoj HRCT hrudníku pacienta s IPF.
a) HRCT z 10/2013

Obr. 6. Vývoj HRCT hrudníku pacienta s IPF.
b) HRCT z 9/2014

Obr. 6. Vývoj HRCT hrudníku pacienta s IPF.
c) HRCT z 10/2015

plic, zřejmá peribronchovaskulární převaha změn, rozsáhlé opacity mléčného skla (převaha opacit na retikulacemi), mnohočetné mikronodulace (oboustranně s převahou v horních partiích), diskrétní cysty (mnohočetné, oboustranně, mimo oblast voštiny), difúzní mozaiková perfuze nebo air-trapping či konsolidace v plicních segmentech nebo lalocích. Pro objektivizaci vývoje onemocnění bylo provedeno skórování HRCT hrudníku: HRCTA (alveolární skóre) a HRCTI (intersticiální skóre), které vykazuje jen nepatrnou progresi.

Závěr

Uvedený případ dokumentuje nutnost komplexního přístupu k diagnostice a léčbě

nemocných s idiopatickou plicní fibrózou. Vždy je nutné, aby případ nemocného s intersticiálním plicním procesem prošel jednáním multidisciplinárního týmu v některém z center IPF. Náš nemocný byl odeslán do specializovaného centra IPF, kde byla provedena diagnostika IPF/UIP a včas zahájena léčba, která vedla ke stabilizaci plicního nálezu. Pokud stojíme před otázkou, jakou antifibrotickou léčbu zvolit, je vždy nutno brát na zřetel komorbiditu pacienta, pacientovy preference, eventuálně nezbytnost užívat antirefluxní léčbu. Rovněž je zdůrazněna komplexní péče o nemocné, která zahrnuje dechovou rehabilitaci, indikaci k transplantaci plic, event. DDOT. Ve vybraných případech se

snažíme pacienty zahrnout do klinických studií, a to zejména ty, u kterých byla antifibrotická léčba pirfenidonem nebo nintedanibem neúčinná nebo nesplňovali kritéria pro jejich indikaci. Pro zvýšení informovanosti pořádáme edukační semináře pro spádové pneumology a praktické lékaře, spolupracujeme s pacientskou organizací pod záštitou ČOPN. Zcela klíčovou zůstává role praktických lékařů a spádových pneumologů. Je zdůrazňováno, že pokud nemocný trpí suchým kašlem, ponámahovou dušností, paličkovitými prsty a poslechovým nálezem krepitu, je nutné odeslání do specializovaného centra k další diagnostice.

Grantová podpora: IGA_LF_UP_2017_009.

LITERATURA

1. Wells AU, Hirani N. Interstitial Lung Disease guideline. Thorax. 2008; 63: v1–58.
2. Flaherty KR, King TE, Raghu G, et al. Idiopathic interstitial pneumonia. What is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? Am J Respir Crit Care Med. 2004; 170: 904–910.
3. Ley B, Collard HR, King TE. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183: 431–440.
4. Raghu G, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: Idiopathic Pulmonary fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med. 2011; 183: 788–824.
5. Vašáková M, et al. Intersticiální plicní procesy. Maxdorf 2011: 147–148.
6. Wells AU, Behr J, Costabel U, et al. Triple therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: an alarming press release. Eur Respir J. 2012; 39: 805–806.
7. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu G, et al. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2012; 366(21): 1968–1977.
8. Albera C, Costabel U, Fagan E, et al. Efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis with more preserved lung function Eur Respir J. 2016; 48(3): 843–851.
9. Raghu G, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary fibrosis: Executive Summary. An update of the 2011 Clinical Practice Guideline. Am J Resp Crit Care Med. 2015; 192: 238–248.
10. Du Bois RM. Strategies for treating idiopathic pulmonary fibrosis. Nat Rev Drug Discov. 2010; 9(2): 129–140.
11. Oldham JM, Ma SF, Martinez FJ, Anstrom KJ, Raghu G, Schwartz DA, Valenzi E, Witt L, Lee C, Vij R, Huang Y, Strek ME, Noth I; IPFnet. TOLLIP, MUC5B, and the Response to N-Acetylcysteine among Individuals with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2015; 192(12): 1475–1482.
12. Indikace k transplantaci plic, Standardy ČPFS – Sekce pro transplantaci plic http://pneumologie.cz/odborne/doc/Transplantace_plic_přístup 15.12.2016.
13. Swigris JJ, Brown KK, Make BJ, et al. Pulmonary rehabilitation in idiopathic pulmonary fibrosis: A call for continued investigation. Resp Med. 2008;102: 1675–1680.
14. Holland A, Hill C. Physical training for interstitial lung disease. Cochrane Database Syst Rev. 2008; 4: CD006322.
15. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Key Concepts and Advances in Pulmonary Rehabilitation. Am J Respir Crit Care Med. 2013; 188(8): e13–e64.
16. Nishiyama O, Kondoh Y, Kimura T, et al. Effects of pulmo-

nary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Respirology. 2008; 13: 394–399.

17. Arai T, Tachibana K, Sugimoto C, et al. High-dose prednisolone after intravenous methylprednisolone improves prognosis of acute exacerbation in idiopathic interstitial pneumonias. Respirology 1440–1843, 2017 May 15.

18. Xaubet A, Molina-Molina M, Acosta O, Bollo E, et al. Normativa sobre el tratamiento farmacológico de la fibrosis pulmonar idiopática. Arch Bronconeumol. 2017;53: 263–269.

19. Richeldi L, Collard R, Harold J, Mark G. Idiopathic pulmonary fibrosis. Lancet 2017; 389: 1941–1952.

20. Vašáková M, Šterclová M. Idiopatická plicní fibróza – Doporučený postup pro diagnózu, léčbu a sledování – 2. aktualizace, str. č1, Standardy ČPFS – Sekce pro intersticiální plicní procesy. http://pneumologie.cz/odborne/doc/Idiopatická_plicní_fibróza_přístup 15.5.2017).

21. Ryerson JC, Cottin V, Brown KK, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: shifting the paradigm. Eur Respir J 2015; 46: 512–520.

22. Papiris AS, Kagouridis K, Kolilekas L, et al. Survival in Idiopathic pulmonary fibrosis acute exacerbation: the non steroid approach. BMC Pulmonary Medicine 2015; 15: 162.

23. Molyneux PL, Cox MJ, Wells AU, et al. Changes in the respiratory microbiome during acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Res. 2017; 18: 29.