

Nintedanib v terapii intersticiálních plicních procesů u systémových onemocnění pojiva

Ondřej Zela

Plicní oddělení Nemocnice ve Frýdku-Místku, p. o.

Systémová onemocnění pojiva tvoří širokou paletu diagnostických jednotek s pestrým klinickým obrazem a různou mírou postižení vnitřních orgánů. Jednou z limitujících afekcí je oblast respiračního systému, která může postihovat jak plicní intersticiem, tak pleuru, plicní cévy i dýchací cesty jako takové. V případě některých diagnóz (systémová sklerodermie, revmatoidní artritida) je plicní postižení a z něho plynoucí důsledky hlavní příčinou morbidity a mortality nemocných. Respirační potíže mohou být prvním příznakem revmatického onemocnění nebo se mohou objevit kdykoliv v jeho průběhu. Každý revmatolog by měl u svých pacientů aktivně pátrat po možném plicním postižení, naopak každý pneumolog by neměl zapomenout na možné mimoplicní projevy u pacientů vyšetřovaných pro respirační potíže. V současné době máme k dispozici data pro použití moderní antifibrotické léčby nejen u pacientů s idiopatickou plicní fibrózou (IPF), ale i u vybraných pacientů s non-IPF intersticiálním plicním procesem s progredujícím fenotypem. Klíčovou se stává spolupráce pneumologa a revmatologa ve společné identifikaci těchto nemocných a zvážení časného nasazení léčby.

Klíčová slova: systémová onemocnění pojiva, intersticiální plicní procesy, nintedanib, INBUILD, INPULSIS.

Nintedanib in the treatment of systemic rheumatic disease-associated interstitial lung disease

Systemic rheumatoid diseases form a large group of entities with variable clinical picture and different involvement and degree of organ impairment. Respiratory tract represents major site of damage, with lung interstitium, pleura, pulmonary vasculature and airways possibly affected. In systemic scleroderma and rheumatoid arthritis, lung disease is the most significant cause of morbidity and mortality. Breathing difficulties may either present as first symptoms of underlying rheumatoid disease or may appear at any time during the course of the disease. Rheumatologists should routinely screen their patients for possible lung impairment. Similarly, extrapulmonary signs should be assessed by pulmonologists in patients referred for dyspnea. Currently, novel antifibrotic therapy is available not only for patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), but also for selected group of patients with non-IPF progressive phenotype associated interstitial lung disease having solid evidence-based background. Interdisciplinary approach in terms of collaboration between pulmonologist and rheumatologist is of key importance as proper identification of possible candidates and early onset of therapy is crucial.

Key words: systemic rheumatic diseases, interstitial lung disease, nintedanib, INBUILD, INPULSIS.

Intersticiální plicní procesy a systémová onemocnění pojiva

Intersticiální plicní procesy (IPP) tvoří širokou skupinu více než 200 samostatných diagnóz, které spojuje podobný klinický obraz (dušnost, kašel, zvýšená únavnost) a obdobný nálezy při zobrazovacích vyšetřeních. IPP u systémových onemocnění pojiva tvoří jednu z podskupin, do kterých tato onemocnění dělíme (dále sem patří idiopatické intersticiální pneumonie, hypersenzitivní pneumonie,

sarkoidóza a jiné IPP) (1). IPP se obzvláště často vyskytuje u pacientů se systémovou sklerodermií a je součástí diagnostických kritérií tohoto onemocnění. Incidence udávaná v literatuře je různá, ve studiích založených na datech z registrů je popisována přítomnost IPP na HRCT a rtg hrudníku u 64 %, resp. 22 % nemocných (Kanada) (2), ve studii 1374 nemocných ve Španělsku vykazovalo známky IPP na obou těchto zobrazovacích metodách 43 % (3). U revmatoidní artritidy je výskyt IPP relativně méně častý, celoživotní riziko rozvoje je odhadováno na

7,7 % (4). IPP u výše zmíněných systémových onemocnění pojiva jsou typicky asociovány s progredujícím fenotypem plicního postižení (1). Klinicky nejvýznamnější dopad má IPP u pacientů se systémovou sklerodermií, u kterých je hlavní příčinou mortality v přímé souvislosti se základním onemocněním (až 35 % úmrtí) (5). U revmatoidní artritidy je klinicky manifestní IPP asociovaný s obrazem obvyklé intersticiální pneumonie (UIP) na HRCT spojený s přežitím podobným jako u neléčené idiopatické plicní fibrózy (4).

Idiopatická plicní fibróza jako modelový IPP

Modelovým, nejvíce studovaným příkladem intersticiálního plicního procesu je idiopatická plicní fibróza (IPF). Toto onemocnění (odhadovaná incidence v ČR dle registru EMPIRE 6–15/100 000) s prognózou přežití blížící se některým maligním onemocněním bylo v posledních desetiletích podrobeno intenzivnímu zkoumání (6, 7). Standardní léčbu všech IPP vč. IPF představovala donedávna imunosupresivní léčba (nejčastěji kortikoidy, dále pak azathioprin, metotrexát, mykofenolát mofetil atd.), u pacientů s progredující formou onemocnění a rozvinutou respirační insuficiencí pak dlouhodobá domácí oxygenoterapie, event. u přísně selektovaných nemocných pak transplantace plic. Zásadní průlom v léčbě přineslo uvedení antifibrotických léčiv na trh, nejprve pirfenidonu v roce 2011 a o 4 roky později pak nintedanibu, který se ukázal jako slibný lék pro širší skupinu nemocných.

Nintedanib

Nintedanib je trikinázový inhibitor s efektem proti receptorům pro růstový faktor pro fibroblasty (FGF), vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) a růstový faktor z destiček (PDGF) (8). Užívá se perorálně v dávce 2 × 150 mg, jeho účinnost ve smyslu snížení poklesu plicních funkcí u nemocných s IPF byla prokázána ve studiích INPULSIS-1 a INPULSIS-2, které prokázaly benefit jak ve snížení roční míry poklesu forsírované vitální kapacity (FVC), tak výskytu akutních exacerbací IPF(9). Je hrazen u dospělých nemocných s vitální kapacitou (VC) v rozmezí 50–90 % náležitých hodnot a transferfaktorem (TLCO) > 30 % náležitých hodnot, kteří dodržují zákaz kouření. Nejčastější nežádoucí účinky jsou průjem (mírné až středně silné intenzity), ovlivnitelné podáním loperamidu, a zvýšení jaterních testů. Obojí lze eliminovat většinou přechodným snížením dávky na 2 × 100 mg, u pacientů se systémovými onemocněními pojiva je však třeba výskyt průjmů monitorovat pečlivěji, jejich dopad může být u těchto nemocných závažnější. Kontraindikací představuje pouze těhotenství nebo hypersenzitivita na nintedanib, sóju či arašidy. Do poloviny roku 2020 byla úhrada z veřejného zdravotního pojištění ukončena při rychlejší poklesu plicních funkcí (definováno v 6měsíčním intervalu kontrol jako pokles VC o > 10 % a TLCO o > 15 %), toto omezení nyní již neplatí. Cena léčby činí přibližně 33 000 Kč na měsíc a v současné době bylo nintedanibem léčeno celosvětově již více než 80 000 nemocných.

Antifibrotická léčba u non-IPF intersticiálních plicních onemocnění

Zhruba u 18–32 % nemocných s IPP jiným než IPF dochází v čase k progresi plicního postižení ve smyslu podobném jako u IPF, tedy k po-

stupnému zhoršení HRCT nálezu i plicních funkcí v důsledku fibrotizace plicní tkáně a rozvoji limitujících symptomů. Pacienti s tímto fenotypem onemocnění mají zhoršenou kvalitu života, častější exacerbace (10), vyžadují častěji kombinovanou imunosupresi, dlouhodobou domácí oxygenoterapii (DDOT) a jsou až 7× častěji transplantováni (11). Do skupiny IPP, u kterých se můžeme setkat s progredujícím fenotypem, patří i IPP v rámci systémových onemocnění pojiva. Přes rozdílný trigger je patofyziologický princip fibrotické představy u IPF a non-IPFILD podobný, zahrnuje přeměnu fibroblastů v myofibroblastický fenotyp a excesivní depozici extracelulární matrix. Logicky byl tedy zkoumán potenciální efekt nintedanibu i u této široké skupiny nemocných. V roce 2019 byly publikovány výsledky studií SENSISCIS a následně INBUILD, které se zabývaly účinností tohoto léku u skupiny nemocných s plicním postižením v rámci systémové sklerodermie, resp. u širší skupiny progredujících non-IPFILD.

Studie Senciscis

Studie SENSISCIS (Safety and Efficacy of Nintedanib in Systemic Sclerosis), publikovaná v The New England Journal of Medicine v květnu 2019, byla designována jako randomizovaná, dvojitě zaslepená studie, která porovnávala pokles forsírované vitální kapacity (FVC) v průběhu 52 týdnů mezi skupinou pacientů užívajících nintedanib vs. skupinou užívající placebo. Inkluzivní kritéria zahrnovala mj. rozsah fibrotického postižení na CT s vysokým rozlišením (HRCT) minimálně 10 %, FVC ≥ 40 % a TLCO v rozmezí 30–89 % predikovaných hodnot, povoleno bylo užívání prednisonu v dávce do 10 mg denně a mykofenolátu mofetilu či metotrexátu ve stabilní dávce v posledních 6 měsících, naopak těžká plicní hypertenze představovala jedno z hlavních vylučovacích kritérií. Do studie bylo randomizováno celkem 576 pacientů z 32 zemí. Průměrný věk činil 54,0 ± 12,2 let, ženy převažovaly v obou větvích (76,7 %, resp. 73,6 %). Průměrná hodnota FVC byla 72,5 ± 16,7 %, TLCO pak 53,0 ± 15,1 %. Téměř polovina pacientů neuváděla před zahájením studie žádnou imunosupresivní léčbu, ostatní byli léčeni mykofenolát mofetilem. Studii dokončilo celkem 539 pacientů (z toho 275 v placebové větvi), průměrný roční pokles FVC ve skupině léčené nintedanibem činil – 52,4 ml, v placebové skupině pak – 93,3 ml (rozdíl 41,0 ml, 95 % CI 2,9–79,0, p=0,04). V nintedanibové větvi byl u pacientů současně léčených mykofenolát mofetilem zaznamenán o něco mírnější roční pokles FVC (–40,2 ml vs. –63,9 ml). Průjem, nejčastější nežádoucí účinek, byl prokázán u 75,7 % pacientů v nintedanibové a u 31,6 % v placebové větvi. Nebyl prokázán žádný vliv na mimoplicní projevy systémové sklerodermie (12).

Studie Inbuild

Studie INBUILD byla publikována krátce po SENSISCIS (říjen 2019) ve stejném prestižním periodiku. Design obou studií ve smyslu primárního endpointu byl velmi podobný – i zde byl sledován pokles FVC v průběhu 52 týdnů, zkoumanou skupinu tvořili pacienti s progredujícím IPP jiným než IPF (non-IPF IPP) léčení nintedanibem. Do této randomizované, dvojitě zaslepené studie byli zahrnuti pacienti s minimálně 10% postižením plic dle HRCT, FVC ≥ 45 % a TLCO 30–79% predikovaných hodnot. Na rozdíl od studie SENSISCIS byla inkluzivním kritériem doku-

KORSPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Ondřej Zela, MBA, ondrej.zela@gmail.com

Plicní oddělení Nemocnice ve Frýdku-Místku, p. o., Elišky Krásnohorské 321, 738 01 Frýdek-Místek

Cit. zkr. Vnitř Lék 2021; 67(6): 330–333

Článek přijat redakcí: 14. 7. 2021

Článek přijat po recenzích: 30. 8. 2021