

Progredujúce fibrotizujúce intersticiálne pľúcne ochorenia

Úvod

Progredujúce fibrotizujúce intersticiálne pľúcne ochorenia tvoria heterogénnu skupinu ochorení známej a neznámej etiológie postihujúce pľúcny parenchým, vedúce k jeho fibrotizácii, poklesu funkcie a následne smrti pacienta (1-5). Príkladom typicky progredujúceho ochorenia je idiopatická pľúcna fibróza (IPF) charakterizovaná nepriaznivou prognózou (6,7).

Okrem IPF existuje veľká skupina ďalších intersticiálnych pľúcnych ochorení, ktoré môžu mať progredujúci fenotyp napriek užívanej, prevažne imunosupresívnej liečbe. Medzi tieto ochorenia patria: chronická hypersenzitívna pneumonitída, idiopatická nešpecifická intersticiálna pneumónia, neklasifikovaná idiopatická intersticiálna pneumónia, intersticiálna pľúcna fibróza ako prejav postihnutia pri systémových ochoreniach spojiva (najčastejšie reumatoidná artritída, systémová skleróza, zmiešaná choroba spojiva, systémový lupus erythematosus a ďalšie), pľúcna fibróza v dôsledku expozície vonkajším škodlivinám (azbestóza, silikóza a iné), pľúcna fibróza pri geneticky podmienených ochoreniach, liekmi indukované intersticiálne pľúcne ochorenia, pleuroparenchymálna fibroelastóza, intersticiálna pľúcna fibróza s autoimúnnymi črtami a iné intersticiálne pľúcne ochorenia. Rovnako aj chronická forma sarkoidózy a vzácne aj niektoré iné nie-IPF idiopatické intersticiálne pneumónie ako napríklad kryptogénna organizujúca pneumónia, deskvamatívna intersticiálna pneumónia a intersticiálna pneumónia s respiračnou bronchiolitídou môžu mať progredujúci fibrotizujúci priebeh nereagujúci na podávanú štandardnú liečbu (8-17).

Približne 18% až 32% pacientov s nie-IPF intersticiálnym pľúcny ochorením majú progredujúci priebeh vedúci k fibrotizácii pľúcneho interstícia, poklesu pľúcnych funkcií a k úmrtiu do 61 až 80 mesiacov od začiatku symptómov (2-5).

Definícia progredujúceho fibrotizujúceho fenotypu intersticiálnych pľúcnych ochorení

Pri definícií progredujúceho fenotypu intersticiálneho pľúcneho ochorenia môžeme vychádzať z kritérií použitých v klinických štúdiách (2,3,22-27).

Kritéria progredujúceho fenotypu (2-5):

Prítomnosť aspoň jedného kritéria počas posledných 24 mesiacoch sledovania napriek doteraz užívanej liečbe:

1. pokles FVC $\geq$ 10% alebo
2. pokles FVC $\geq$ 5% a pokles DLCO $\geq$ 15% alebo
3. pokles FVC $\geq$ 5% a progresia fibrózy na HRCT alebo
4. pokles FVC $\geq$ 5% a zhoršenie respiračných symptómov alebo
5. zhoršenie respiračných symptómov a progresia fibrózy na HRCT

Diagnostika intersticiálnych pľúcnych ochorení vrátane progredujúceho fenotypu

Základom diagnostiky intersticiálnych pľúcnych ochorení je multidisciplinárna spolupráca (pneumológ, rádiológ, patológ, reumatológ, prípadne ďalší špecialisti) (1-7). Diagnostika, liečba a sledovanie pacientov s intersticiálnymi pľúcnymi ochoreniami by mali prebiehať v **Centrách pre diagnostiku a liečbu intersticiálnych pľúcnych ochorení**, ktoré majú dostatočné skúsenosti, personálne a technické vybavenie. Na obrázku č. 2 je navrhovaný algoritmus diagnostiky, liečby a sledovania pacientov s progredujúcimi fibrotizujúcimi intersticiálnymi pľúcnymi ochoreniami inými než idiopatická pľúcna fibróza (2,3).

Liečba progredujúceho fibrotizujúceho intersticiálneho pľúcneho ochorenia

Intersticiálne pľúcne ochorenia tvoria rozmanitú skupinu ochorení rôznej etiológie. Štandardná liečba spočíva v režimových opatreniach (vyhýbaní sa expozícií vonkajším vplyvom) a odporúčanej medikamentóznej liečbe podľa typu ochorenia. Antifibrotická liečba (nintedanib, pirfenidon) je v súčasnosti štandardnou liečbou prvej voľby u idiopatickej pľúcnej fibrózy. U iných nie-IPF intersticiálnych pľúcnych ochorení ide vo väčšine prípadov o liečbu celkovým kortikosteroidom buď v monoterapii alebo v kombinácii s imunosupresívom (azathioprim, methotrexát, cyklofosfamid, mykofenolát mofetil, leflunomid, iné), prípadne o biologickú imunomodulačnú liečbu (rituximab, infliximab, iné) (8-18).

V prípade nedostatočného efektu základnej liečby, progresii fibrotizujúceho intersticiálneho pľúcneho ochorenia je potrebné zvažovať iné možnosti liečby vrátane antifibrotickej liečby, ktorá bola donedávna indikovaná len na idiopatickú pľúcnu fibrózu (22-27).

Antifibrotická liečba u progredujúcich fibrotizujúcich intersticiálnych pľúcnych ochorení

Antifibrotická liečba (nintedanib, pirfenidon) sa na základe výsledkov klinických štúdií stala v súčasnosti liečbou prvej voľby u idiopatickej pľúcnej fibrózy. Bolo preukázané, že oba lieky síce nedokážu úplne vyliečiť pacientov s IPF, ale dokážu významným spôsobom spomaliť progresiu ochorenia (19-21).

Vzhľadom k ich účinkom a podobnosti v patofyziologických mechanizmoch fibrogenézy bol predpoklad, že táto liečba by mohla byť efektívna aj u progredujúcich fibrotizujúcich intersticiálnych pľúcnych ochorení bez ohľadu na ich typ a etiológiu (22,23,26).

Realizovaná štúdia SENSIS potvrdila priaznivý, signifikantný efekt nintedanibu u systémovej sklerózy s postihnutím pľúcneho parenchýmu charakteru intersticiálnej pľúcnej fibrózy na spomalení progresie pľúcneho postihnutia oproti placebo (24). Nasledovala dlho očakávaná INBUILD štúdia, kde bol nintedanib podávaný cielene práve pacientom trpiacim rôznymi intersticiálnymi pľúcnymi ochoreniami s progredujúcim fenotypom (chronická hypersenzitívna pneumonitída, intersticiálna pľúcna fibróza pri systémových ochorení spojiva, idiopatická nešpecifická intersticiálna pneumónia, neklasifikovaná idiopatická intersticiálna pneumónia, sarkoidóza, pneumokoniózy a ďalšie). Opäť bol potvrdený signifikantný efekt lieku na spomalenie progresie pľúcnej fibrózy rôznej etiológie (25). Klinická štúdia s pirfenidonom u neklasifikovanej progredujúcej fibrotizujúcej intersticiálnej pľúcnej chorobe taktiež preukázala významné spomalenie progresie choroby oproti placebo (27).

V súčasnosti sú v pláne alebo sa už realizujú ďalšie klinické štúdie s nintedanibom a pirfenidonom u rôznych intersticiálnych fibrotizujúcich pľúcnych ochoreníach (viď ClinicalTrials.gov).

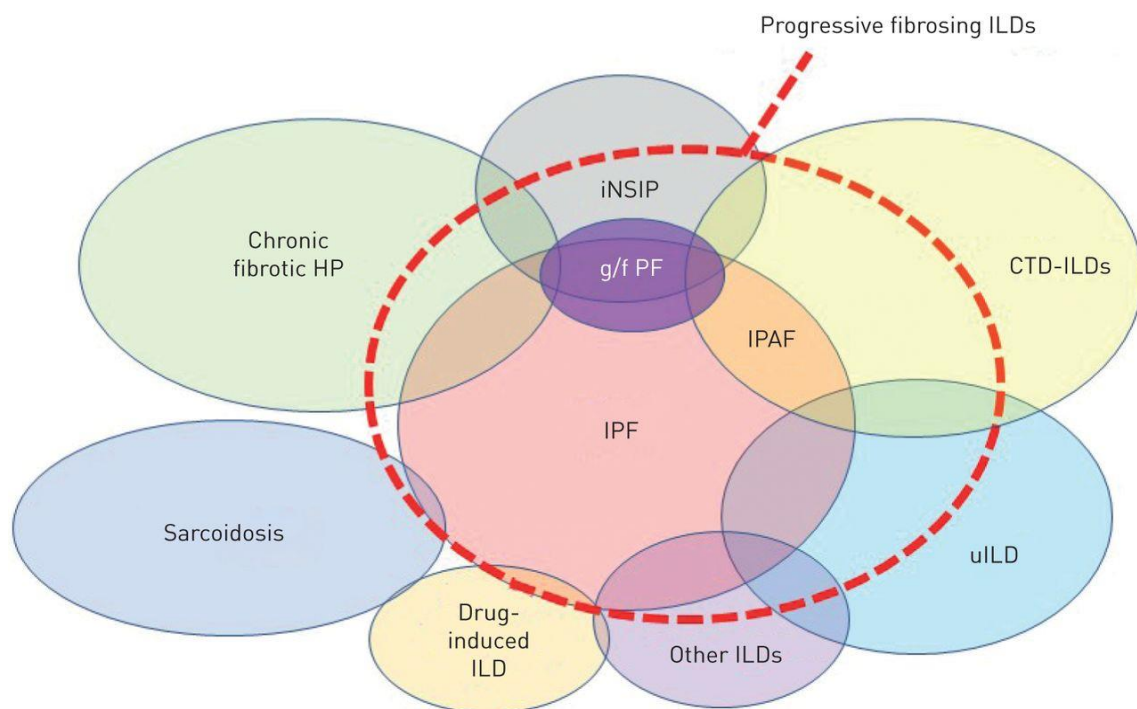
Na základe rozhodnutia **Európskej liekovej agentúry (EMA)** sú nintedanib a pirfenidon schválené v Európskej únii zatiaľ na liečbu týchto ochorení (28,29):

Nintedanib je indikovaný :

1. dospelým na liečbu idiopatickej pľúcnej fibrózy
2. dospelým na liečbu iných chronických fibrotizujúcich intersticiálnych pľúcnych chorôb s progredujúcim fenotypom
3. dospelým na liečbu systémovej sklerózy s pridruženou intersticiálnou pľúcnou fibrózou

Pirfenidon je indikovaný:

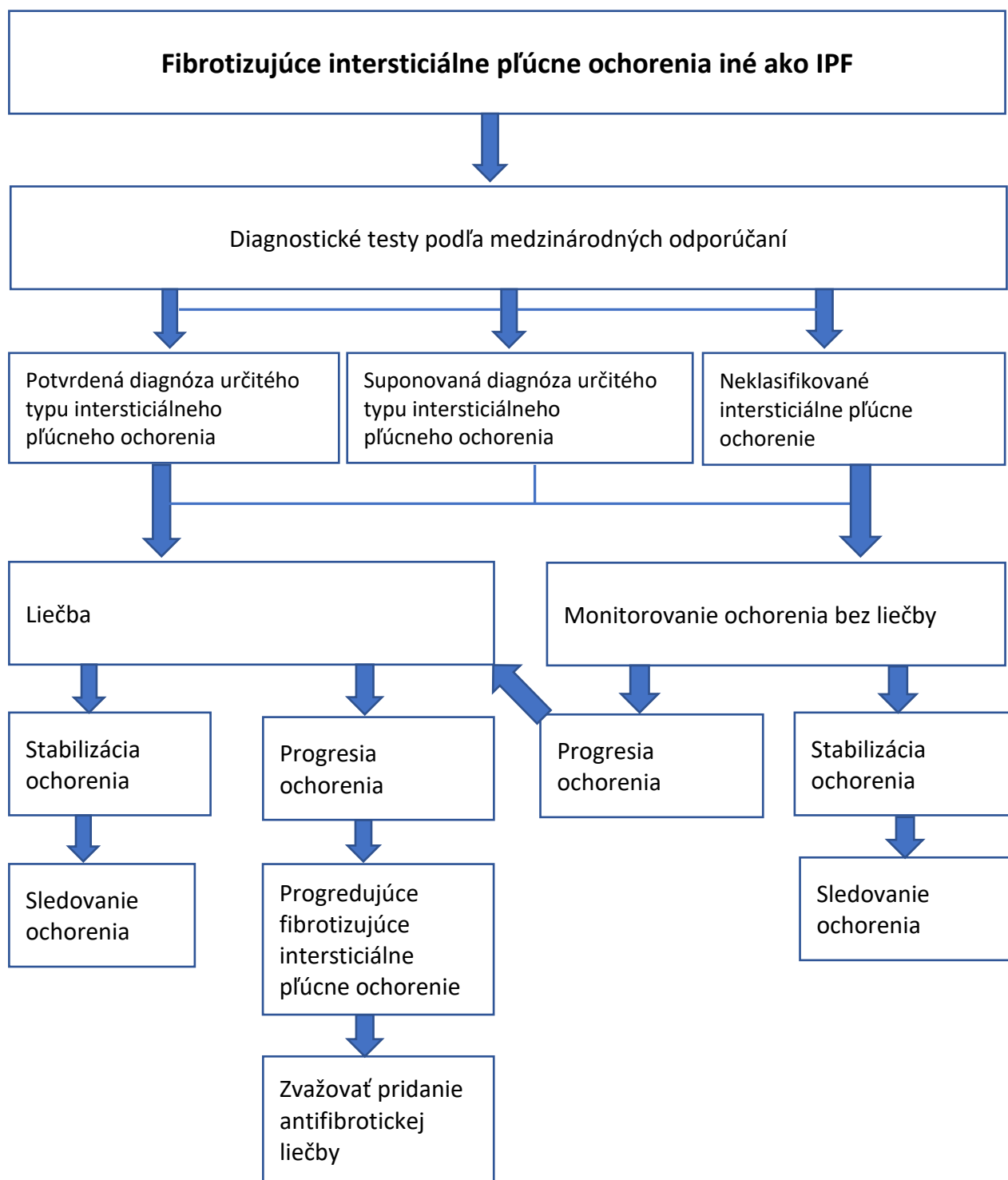
1. dospelým s miernou až stredne ťažkou idiopatickou pľúcnou fibrózou



Obrázok č. 1

Schématické zobrazenie rôznych typov intersticiálnych pľúcnych ochorení, ktoré môžu mať progredujúci fenotyp (2,3).

CTD – ILD (intersticiálne pľúcne ochorenie pri systémových ochorení spojiva), Other ILDs (iné intersticiálne pľúcne ochorenia ako napríklad expozíciou indukované intersticiálne pľúcne ochorenia: azbestóza, sliakóza a iné), g/f IPF (genetická a familiárna intersticiálna pľúcna fibróza), HP (hypersenzitívna pneumonitída), iNSIP (idiopatická nešpecifická intersticiálna pneumónia), IPAF (intersticiálna pneumónia s autoimúnnymi črtami), uILD (neklasifikované intersticiálne pľúcne ochorenie), IPF (idiopatická pľúcna fibróza).



Obrázok č. 2

Navrhovaný prístup k diagnostike a liečbe progredujúcich fibrotizujúcich intersticiálnych pľúcnych ochorení iných než idiopatická pľúcna fibróza (2,3).

Zoznam literatúry

1. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 733–48.
2. George PM, Spagnolo P, Kreuter M, et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease: clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 925–934.
3. Cottin V, Hirani NA, Hotchkin DL, et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev* 2018; 27: 180076.
4. Wijnenbeek M, Kreuter M, Olson A, et al. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management. *Curr Med Res Opin* 2019; 35: 2015–24.
5. Ryerson CJ, Corte TJ, Lee JS, et al. A standardized diagnostic ontology for fibrotic interstitial lung disease. An international working group perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 1249–54.
6. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198: e44–68.
7. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 138–53.
8. Nunes H, Schubel K, Piver D, et al. Nonspecific interstitial pneumonia: survival is influenced by the underlying cause. *Eur Respir J* 2015; 45: 746–55.
9. Gimenez A, Storrer K, Kuranishi L, Soares MR, Ferreira RG, Pereira CAC. Change in FVC and survival in chronic fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Thorax* 2018; 73: 391–92.
10. Morisset J, Johansson KA, Jones KD, et al. Identification of diagnostic criteria for chronic hypersensitivity pneumonitis: an international modified Delphi survey. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197: 1036–44.
11. Wang P, Jones KD, Urisman A, et al. Pathologic findings and prognosis in a large prospective cohort of chronic hypersensitivity pneumonitis. *Chest* 2017; 152: 502–09.
12. Salisbury ML, Gu T, Murray S, et al. Hypersensitivity pneumonitis: radiologic phenotypes are associated with distinct survival time and pulmonary function trajectory. *Chest* 2019; 155: 699–711.
13. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 708–19.
14. Cottin V, Brown KK. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD). *Respir Res* 2019; 20: 13.
15. Winstone TA, Assayag D, Wilcox PG, et al. Predictors of mortality and progression in scleroderma-associated interstitial lung disease: a systematic review. *Chest* 2014; 146: 422–36.

16. Chua F, Desai SR, Nicholson AG, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis. A review of clinical, radiological, and pathological characteristics. *Ann Am Thorac Soc* 2019; 16: 1351–59.
17. Bonifazi M, Sverzellati N, Negri E, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis in systemic sclerosis: prevalence and prognostic impact. *Eur Respir J* 2020; 56: 1902135.
18. Keir GJ, Maher TM, Ming D, et al. Rituximab in severe, treatment-refractory interstitial lung disease. *Respirology* 2014; 19: 353–59.
19. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2071–82.
20. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011; 377: 1760–69.
21. King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2083–92.
22. Torrisi SE, Kahn N, Wälscher J, et al. Possible value of antifibrotic drugs in patients with progressive fibrosing non-IPF interstitial lung diseases. *BMC Pulm Med* 2019; 19: 213.
23. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med* 2019; 381: 1718–27.
24. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, et al. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med* 2019; 380: 2518–28.
25. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, et al. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases—subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 453–60.
26. Guenther A, Prasse A, Neuser P, et al. Late breaking abstract - exploring efficacy and safety of oral pirfenidone for progressive, non-IPF lung fibrosis (RELIEF). *Eur Respir J* 2019; 54 (suppl 63): RCT1879 (abstr).
27. Maher TM, Corte TJ, Fischer A, et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 147–57.
28. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ofev>
29. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/esbriet>

Autor: MUDr. Róbert Slivka, PhD., dňa 01.3.2021