

Wojciech J. Piotrowski

Komentarz do publikacji: Oficjalne wytyczne ATS/ERS/JRS/ALAT dotyczące postępowania w praktyce klinicznej: leczenie idiopatycznego włóknienia płuc. Uaktualnienie wytycznych z 2011 roku

Adv Respir Med 2016; 84, supl. 7: 118–120

Idiopatyczne włóknienie płuc (IPF, *idiopathic pulmonary fibrosis*) jest specyficzną jednostką chorobową, postacią przewlekłego, postępującego śródmiąższowego zapalenia płuc przebiegającego z włóknieniem. Przyczyna choroby jest nieznana. Występuje u osób dorosłych, reprezentujących starsze grupy wiekowe, jest ograniczona do płuc oraz związana z histopatologicznym lub radiologicznym wzorcem zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc (UIP, *usual interstitial pneumonia*).

Prezentowany dokument jest tłumaczeniem aktualizacji wytycznych opracowanych przez Amerykańskie Towarzystwo Chorób Klatki Piersiowej (ATS, *American Thoracic Society*), Europejskie Towarzystwo Pulmonologiczne (ERS, *European Respiratory Society*), Japońskie Towarzystwo Pulmonologiczne (JRS, *Japanese Respiratory Society*) oraz Latinoamerykańskie Towarzystwo Chorób Klatki Piersiowej (ALAT, *Asociacion Latinoamericana de Torax*), dotyczących leczenia IPF z 2015 roku [1]. Podstawowa wersja wytycznych została opublikowana w 2011 roku [2] i zawiera wciąż obowiązujące zasady rozpoznawania IPF. Właściwe rozpoznanie jest niezbędne do obiektywnej oceny wskaźników epidemiologicznych i ich monitorowania. Jest również kluczowe do osiągnięcia optymalnych efektów terapeutycznych, a także właściwego monitorowania skuteczności stosowanego leczenia. Z tego względu swój komentarz rozpocznę od przypomnienia kryteriów diagnostycznych.

Warunkiem rozpoznania jest:

1. wykluczenie znanych przyczyn chorób śródmiąższowych (takich jak domowe lub zawodowe ekspozycje środowiskowe), chorób tkanki łącznej, oraz toksycznego działania leków;
2. obecność wzorca UIP w badaniu tomograficznym wysokiej rozdzielczości (HRCT, *high-resolution computed tomography*) u chorych, u których nie wykonano biopsji płuca;

3. stwierdzenie kombinacji cech UIP w badaniu HRCT oraz badaniu histopatologicznym u chorych poddanych chirurgicznej biopsji płuca.

Eksperti zwracają uwagę, że dokładność rozpoznania zwiększa się, gdy jest ono wynikiem dyskusji interdyscyplinarnej między pulmonologiem, radiologiem i patologiem, przy czym wszyscy ci specjaliści powinni mieć ponadprzeciętne doświadczenie w diagnostyce chorób śródmiąższowych. Warto zwrócić uwagę, że po 5 latach od publikacji wytycznych pojawiają się głosy krytyczne, dotyczące przede wszystkim nadrzędnej roli badania radiologicznego oraz interpretacji obrazów radiologicznych tak zwanego możliwego zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc (*possible UIP*). Prawdopodobnie w najbliższym czasie można oczekiwać pewnych zmian w zakresie kryteriów diagnostycznych.

Rekomendacje dotyczące leczenia to bardzo ważna część wytycznych. Ich okresowa modyfikacja i aktualizacja w miarę pojawiania się wyników nowych badań klinicznych ułatwia prowadzenie optymalnej opieki nad chorymi na IPF. Jest to szczególnie ważne w sytuacji, gdy wiele substancji o potencjalnym działaniu przeciwzwłóknieniowym (co stwierdzono w badaniach *in vitro* lub na modelach zwierzęcych) w próbach klinicznych nie wykazuje przewidywanego korzystnego działania. Co więcej, wiele z nich okazuje się po prostu szkodliwa.

Szczegółowa ocena poszczególnych leków znajduje się w prezentowanym dokumencie. W niniejszym komentarzu chciałbym się skupić na wybranych formach terapii, które zostały zweryfikowane negatywnie, a które były w naszym kraju powszechnie stosowane (a może nadal są?). Wymienione leki są łatwo dostępne i tanie, w związku z czym istnieje niebezpieczeństwo ich nadużywania w sytuacji, gdy nie możemy choremu zaproponować skutecznego leczenia. Leki

przeciwfibrotyczne, takie jak pirfenidon i nintedanib, które uzyskały pozytywną rekomendację ekspertów, nadal nie są refundowane w Polsce.

Do negatywnie ocenionych form terapii należą systemowe glikokortykosteroidy (GKS). Ta forma leczenia była w przeszłości powszechnie stosowana, a przekonanie o skuteczności GKS wynikało zapewne z faktu, że — wobec braku precyzyjnych kryteriów diagnostycznych — u wielu chorych na inne postaci chorób śródmiąższowych, które mogły odpowiadać na takie leczenie, błędnie rozpoznawano IPF. Już w dokumencie z 2011 roku monoterapia GKS otrzymała silną negatywną rekomendację — eksperci podkreślali brak dowodów skuteczności oraz znaczne ryzyko działań niepożądanych, a jednak małe dawki GKS są wciąż często stosowane u chorych na IPF nawet w tych krajach, w których istnieje nieograniczony dostęp do nowoczesnych terapii przeciwfibrotycznych [3]. Glikokortykosteroidy są stosowane jako leki zmniejszające nasilenie kaszlu, choć brak przekonujących danych potwierdzających ich skuteczność również w zakresie działania przeciwkaszlowego. W badaniach Inpulsis I i Inpulsis II (badania randomizowane oceniające skuteczność i bezpieczeństwo nintedanibu w IPF, będące podstawą rejestracji i pozytywnej rekomendacji ekspertów) dopuszczono stosowanie małych dawek doustnych GKS (≤ 15 mg prednizonu na dobę) [4]. Analiza *post-hoc* wykazała, że chorzy otrzymujący leczenie skojarzone nintedanibem i prednizonem nie odnoszą dodatkowych korzyści z takiego połączenia, a efekt nintedanibu zmniejszający tempo progresji choroby jest porównywalny w grupie leczonej i nieleczonej GKS [5].

W pierwszej wersji wytycznych z 2000 roku rekomendowano leczenie skojarzone systemowymi GKS i lekami immunosupresyjnymi (azatiopryna lub cyklofosfamid) [6]. W roku 2011 opinia ekspertów była już jednoznacznie negatywna (silna rekomendacja przeciwko stosowaniu takiego skojarzenia) [2]. Przed publikacją wytycznych z 2011 roku pojawiły się wyniki badania IFIGENIA [7], w którym do leczenia skojarzonego GKS+AZA (azatiopryna) dodawano N-acetylcysteinę (NAC), lek o działaniu przeciwutleniającym. W badaniu tym wykazano mniejszy spadek pojemności życiowej (VC, *vital capacity*) u chorych otrzymujących terapię potrójną (GKS+AZA+NAC) w porównaniu z terapią GKS+AZA. Na tej podstawie w 2011 roku terapia potrójna uzyskała warunkową rekomendację negatywną, choć zwrócono uwagę na błędy metodologiczne tego badania [2]. W 2012 roku ukazały się wyniki nowego badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo tak zwanej terapii potrójnej [8].

Badanie to jednak przerwano przed planowanym końcem z powodu nie tylko braku skuteczności, ale przede wszystkim ze względów bezpieczeństwa — w grupie leczonej terapią potrójną stwierdzono większą śmiertelność, większą częstość hospitalizacji i poważnych zdarzeń niepożądanych. Z tego powodu w aktualnych wytycznych z 2015 roku ostatecznie przypisano tak zwanej terapii potrójnej silną negatywną rekomendację.

Komentarza wymaga pozycja monoterapii NAC. Wspomniane badanie oceniające skuteczność terapii potrójnej zakończono przed planowanym terminem, ale pozostawiono do dalszej oceny ramię otrzymujące NAC w monoterapii (*vs.* placebo). Istniało podejrzenie, że negatywne, a nawet niekorzystne wyniki terapii potrójnej wynikały ze stosowania skojarzenia GKS+AZA, a nie ze stosowania samej NAC. W przedstawionej aktualizacji wytycznych z 2015 roku monoterapia NAC uzyskała negatywną warunkową rekomendację [1]. Komitet ekspertów uznał wówczas, że brak danych wskazujących na negatywne działanie NAC oraz danych oceniających jej skuteczność uzasadnia takie stanowisko. Dziś ten zapis jest już nieaktualny, ponieważ we wspomnianym badaniu nie potwierdzono skuteczności NAC. Stwierdzono natomiast, że odpowiedź na NAC może zależeć od polimorfizmu genu TOLLIP. Pacjenci z genotypem rs3750920 (TOLLIP) TT, stanowiący zdecydowaną mniejszość, mogą reprezentować subpopulację odpowiadającą korzystnie na leczenie NAC, a u chorych z genotypem CC można się spodziewać pogorszenia czynności płuc [9]. W tej sytuacji aby uzyskać optymalne efekty leczenia u części chorych, a z drugiej strony uchronić pozostałych przed nasileniem progresji, należałoby u wszystkich oznaczać polimorfizm genu TOLLIP. Założenie to wydaje się nierealne i nieuzasadnione ekonomicznie. Zatem należy się spodziewać zmiany warunkowej negatywnej rekomendacji dla NAC na silną negatywną w kolejnej aktualizacji wytycznych dotyczących leczenia.

Istnieją dane wskazujące na istotną rolę wykrępienia wewnątrzczyniowego w patogenezie włóknienia. Wiele czynników kaskady krzepnięcia wykazuje działanie profibrogenne. Z tego powodu podjęto próbę leczenia chorych na IPF doustnym antykoagulantem — warfaryną. Badanie otwarte, w którym stosowano warfarynę dodaną do terapii prednizonem, wskazywało na znaczną poprawę przeżywalności u chorych leczonych warfaryną [10]. Jednak późniejsze badanie randomizowane kontrolowane placebo nie tylko nie potwierdziło tych wyników, ale nawet wykazało większą śmiertelność wśród chorych leczonych

doustnym antykoagulantem [11]. Z tego powodu w aktualnych wytycznych zmieniono warunkową negatywną rekomendację z 2011 roku na rekomendację silnie negatywną [1]. Zastrzeżenie to dotyczy oczywiście wyłącznie chorych, u których nie stwierdza się innych wskazań klinicznych do terapii antykoagulantami.

W aktualizowanych wytycznych wskazano tylko dwa leki hamujące progresję IPF: pirfenidon i nintedanib. Eksperci nie odnoszą się jednak do wielu istotnych i bardziej szczegółowych kwestii związanych ze stosowaniem tych leków. Otwarta pozostaje na przykład kwestia, kiedy rozpocząć terapię. Pojawiają się nowe dane z analiz *post-hoc* randomizowanych badań rejestracyjnych, a także badań otwartych będących przedłużeniem zaślepionych badań randomizowanych, świadczące o tym, że im wcześniej chory rozpocznie terapię, tym lepsze są efekty odległe. Na przykład u chorych z dobrze zachowaną funkcją płuc [natężona pojemność życiowa (FVC, *forced vital capacity*) > 90% wartości należnej] uzyskuje się porównywalne efekty w zakresie wpływu na roczny spadek FVC [12]. Te wyniki burzą tradycyjny pogląd, że leczyć należy tylko tych chorych, u których stwierdza się istotne zaburzenia funkcji lub istotną progresją choroby. Badania rejestracyjne oceniały wpływ leczenia na punkty końcowe, takie jak roczny spadek FVC w wyselekcjonowanej populacji chorych (FVC > 50% wartości należnej). Z tego powodu nie jest znany wpływ leczenia na przebieg choroby w zaawansowanych postaciach IPF. Wstępne wyniki badań wskazują na istotne korzyści z leczenia również u chorych z zaburzeniami wentylacji znacznego stopnia [13]. Otwarta pozostaje kwestia, jak długo powinno trwać takie leczenie. Analiza danych z badań otwartych będących przedłużeniem zaślepionych badań randomizowanych wskazuje, że efekty leczenia utrzymują się przez wiele lat ciągłej terapii [14, 15]. Efekt ten obserwowano zarówno odnośnie do pirfenidonu, jak i nintedanibu. Niejasna jest również kwestia, czy chory, u którego w trakcie leczenia przeciwfibrotycznego wystąpiła istotna klinicznie progresja choroby, powinien być wyłączony z dalszego leczenia, ponieważ badania wskazują na skuteczność tych leków w hamowaniu dalszej progresji choroby [16, 17].

Najbliższe lata zapewne przyniosą odpowiedzi na te i inne pytania. Badane są również nowe substancje, które mogą być skuteczne w leczeniu IPF. Ich wpływ na przebieg tej choroby poznamy zapewne w kolejnych aktualizacjach wytycznych dotyczących IPF.

Piśmiennictwo

1. Raghu G., Rochweg B., Zhang Y. i wsp. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. An update of the 2011 clinical practice guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192: e3–e19.
2. Raghu G., Collard H.R., Egan J.J. i wsp. 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.
3. Cottin V. Current approaches to the diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis in Europe: the AIR survey. *Eur. Respir. Rev.* 2014; 23: 225–230.
4. Richeldi L., Cottin V., Flaherty K.R. i wsp. Design of the INPULSIS™ trials: two phase 3 trials of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir. Med.* 2014; 108: 1023–1030.
5. Cottin V. Effect of baseline corticosteroid medication on reduction in FVC decline with nintedanib. *European Respiratory Society Congress Amsterdam 2015.*
6. American Thoracic Society; European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment: international consensus statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 646–664.
7. Demedts M., Behr J., Buhl R. i wsp. IFIGENIA Study Group. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2229–2242.
8. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu G., Anstrom K.J., King T.E. Jr. i wsp. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 1968–1977.
9. Oldham J.M., Ma S.F., Martinez F.J. i wsp. IPFnet Investigators. TOLLIP, MUC5B, and the Response to N-Acetylcysteine among Individuals with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192: 1475–1482.
10. Kubo H., Nakayama K., Yanai M. i wsp. Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 128: 1475–1482.
11. Noth I., Anstrom K.J., Calvert S.B. i wsp. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network (IPFnet). A placebo-controlled randomized trial of warfarin in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186: 88–95.
12. Kolb M., Richeldi L., Behr J. i wsp. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and preserved lung volume. *Thorax* 2016.
13. Wuyts W.A., Kolb M., Stowasser S. i wsp. First Data on Efficacy and Safety of Nintedanib in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Forced Vital Capacity of \leq 50% of Predicted Value. *Lung* 2016; 194: 739–743.
14. Costabel U., Albera C., Fagan E. i wsp. Final analysis of RECAP, an open-label extension study of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Konferencja American Thoracic Society, San Francisco 2016.*
15. Crestani B., Quaresma M., Kaye M. i wsp. Long-term treatment with nintedanib in patients with IPF: An update from INPULSIS®-ON. *Konferencja European Respiratory Society, Amsterdam 2016.*
16. Nathan S.D., Albera C., Bradford W.Z. i wsp. Effect of Continued Treatment with Pirfenidone Following a \geq 10% Relative Decline in Percent Predicted Forced Vital Capacity in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). *Konferencja American Thoracic Society, San Francisco 2016.*
17. Raghu G. i wsp. Patients with absolute decline in FVC \geq 10% predicted or death and hazard ratio for time to first event by baseline FVC % predicted (pooled data). *Konferencja American Thoracic Society, San Francisco 2016.*

Dr hab. n. med. Wojciech J. Piotrowski, prof. nadzw. UM w Łodzi
Klinika Pneumonologii i Alergologii
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Kopcińskiego 22, 90–153 Łódź
wojciech.piotrowski@umed.lodz.pl