

# Θεραπευτικό πρωτόκολλο για την ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση

Δημοσθένης Μπούρος<sup>1</sup>,  
Ευφροσύνη Δ. Μάναλη<sup>2</sup>,  
Σπύρος Α. Παπίρης<sup>2</sup>,  
Κατερίνα Μ. Αντωνίου<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Α' Πνευμονολογική Κλινική, Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών, Ιατρική Σχολή Αθηνών, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

<sup>2</sup>Β' Πνευμονολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Αττικόν», Ιατρική Σχολή Αθηνών, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

<sup>3</sup>Πνευμονολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης

## Λέξεις κλειδιά

- Ιδιοπαθής Πνευμονική Ίνωση
- Θεραπεία
- Πιρφενιδόνη
- Nintedanib
- Θεραπευτικά πρωτόκολλα

## Αλληλογραφία

Δημοσθένης Μπούρος  
Πανεπιστημιακή Κλινική ΝΝΘΑ «Σωτηρία»  
Μεσοσογείων 152, Αθήνα TK 11527  
debouros@med.uoa.gr, debouros@gmail.com

Η **Ιδιοπαθής Πνευμονική Ίνωση (ΙΠΙ)** είναι μία χρόνια, μη αναστρέψιμη, προοδευτικά εξελισσόμενη και τελικά θανατηφόρα ινωτική πνευμονική νόσος αγνώστου αιτιολογίας, με διάμεση επιβίωση που εκτιμάται στα **3 έτη** μετά τη διάγνωση<sup>1,2</sup>. Τα ποσοστά 5ετούς επιβίωσης των ασθενών με ΙΠΙ αναφέρονται κοντά στο 30%, ποσοστά σαφώς χειρότερα από συνήθεις νεοπλασίες όπως του μαστού ή του προστάτη και παρόμοια με αυτά του καρκίνου του πνεύμονα<sup>3</sup>. Η ανάγκη διαχείρισης και θεραπευτικής αντιμετώπισης των ασθενών αυτών είναι επιτακτική και επείγουσα λόγω της υψηλής θνησιμότητας της νόσου. Η μόνη μέχρι σήμερα θεραπευτική προσέγγιση που αύξανε την επιβίωση ήταν η μεταμόσχευση πνεύμονα<sup>1,2</sup>.

Το θεραπευτικό πρωτόκολλο που περιλάμβανε τον συνδυασμό **τριπλής Θεραπείας** με κορτικοειδή, ακετυλ-κουστεΐνη (NAC) και αζαθειοπρίνη έχει κριθεί ιδιαίτερα επιβλαβές για τους ασθενείς με ΙΠΙ, καθώς η interim ανάλυση της μελέτης **Panther** ανέδειξε αυξημένη πιθανότητα θανάτου, νοσηλείας, παροξύνσεων και άλλων μειζόνων επιπλοκών της νόσου στην ομάδα της τριπλής θεραπείας σε σχέση με την ομάδα με το εικονικό φάρμακο<sup>4</sup>. Σημειώνεται ότι με βάση τη μελέτη αυτή η τριπλή θεραπεία **δεν συνιστάται** ήδη σε χώρες της Ευρώπης, όπως η Γαλλία, Γερμανία, Ολλανδία, Αυστρία, Σουηδία, Ηνωμένο Βασίλειο, Δανία και Ιρλανδία.

Αντίθετα από το 2011 έχει εγκριθεί από τον **EMA** (European Medical Agency) η πιρφενιδόνη (Esbriet) ως η μοναδική, μέχρι στιγμής, θεραπεία για την ΙΠΙ. Τον Οκτώβριο του 2014 η **πιρφενιδόνη (Esbriet)** πήρε έγκριση κυκλοφορίας και στις ΗΠΑ (FDA approval).

Στην Ελλάδα το Esbriet χαρακτηρίζεται «**ορφανό**» φάρμακο, εμπίπτει στις διατάξεις της 1252 του Ν.3816/2010, και ανήκει στην κατηγορία Β' της Υ.Α.28822/08.04.2014. Συγκεκριμένα η πιρφενιδόνη έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας για τη θεραπεία της ΙΠΙ τόσο από τον EMA [Ένδειξη: ήπιας/μέτριας βαρύτητας ΙΠΙ, δηλαδή μέγιστη ζωτική χωρητικότητα FVC  $\geq 50\%$  pred και διαχυτική ικανότητα του μονοξειδίου του άνθρακα  $\geq 35\%$  pred] όσο και από τον FDA [Ένδειξη: ΙΠΙ ανεξαρτήτως βαρύτητας]. Πρόκειται για ένα φάρμακο με αντι-ινωτική, αντιφλεγμονώδη και αντιοξειδωτική δράση που επιβραδύνει την εξέλιξη της νόσου.

Οι σχετικές μελέτες (**CAPACITY και ASCEND**) έδειξαν ένα ασφαλές προφίλ με πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες τις γαστρεντερικές διαταραχές, τη φωτοευαισθησία και τις διαταραχές της ηπατικής βιοχημείας. Η συγκεντρωτική ανάλυση των αποτελεσμάτων των ως άνω μελετών έδειξε

στατιστικά σημαντική μείωση της θνητότητας από κάθε αιτία κατά 48% ( $p=0.01$ ) και στατιστικά σημαντική μείωση της θνησιμότητας από ΙΠΙ κατά 68% ( $p=0.006$ ) σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο<sup>5-7</sup>.

Στις 15 Οκτωβρίου 2014 έλαβε έγκριση από τον FDA και το **nintedanib** για τη θεραπεία της ΙΠΙ ασχέτως βαρύτητας. Πρόκειται για τριπλό αναστολέα των τυροσινικών κινασών. Η έγκριση από τον FDA στηρίχθηκε στα αποτελέσματα δύο μελετών φάσης III (**IMPULSIS-1, IMPULSIS-2**)<sup>8</sup> που έδειξαν, στην πρώτη ότι η ετήσια μείωση της FVC ήταν 114,7 ml στην ομάδα του nintedanib, ενώ στην ομάδα του placebo ήταν 239,9 ml (διαφορά, 125.3 ml; 95% CI, 77.7 to 172.8;  $p<0.001$ ), ενώ στη δεύτερη μελέτη ήταν 113.6 ml και 207.3 ml αντίστοιχα (διαφορά, 93.7 ml per year; 95% CI, 44.8 to 142.7;  $p<0.001$ ). Μόνο στην IMPULSIS II βρέθηκε σημαντική διαφορά όσον αφορά τον χρόνο εμφάνισης της πρώτης οξείας παρόξυνσης της νόσου (hazard ratio, 0.38; 95% CI, 0.19 to 0.77;  $p = 0.005$ ).

Υπό το φως των παραπάνω αποτελεσμάτων και επιστημονικών δεδομένων κρίνεται αναγκαία η **αναθεώρηση του θεραπευτικού πρωτοκόλλου** για την ΙΠΙ που ισχύει μέχρι σήμερα ως εξής:

- Σε ασθενείς με **ήπια και μέτρια ΙΠΙ** ( $FVC \geq 50\%$  pred και  $DL_{CO} \geq 35\%$  pred) κρίνεται σκόπιμη η έναρξη αγωγής με πιρφενιδόνη, επί απουσίας αντενδείξεων. Η εφαρμογή αυτής της θεραπείας πρέπει να γίνεται από ιατρό πνευμονολόγο εξειδικευμένο στην αντιμετώπιση ασθενών με ΙΠΙ και απαιτεί συστηματική παρακολούθηση της κλινικής ανοχής και αποτελεσματικότητας του φαρμάκου. Πρέπει να γίνεται σύσταση για την ανάγκη αποφυγής κατά έκθεσης στον ήλιο, ενώ δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φλουβοξαμίνη, καθώς και σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία.

- Ενημέρωση του ασθενούς για δυνατότητα **πρώιμης πρόσβασης** στο nintedanib, μέσω ειδικού προγράμματος, και μέχρι της αναμενόμενης έγκρισης από τον EMA.

Συνιστάται ακόμα:

- η διάγνωση και κατάλληλη αντιμετώπιση των συνοσηροτήτων (π.χ. γαστρο-οισοφαγική παλινδρόμηση, σύνδρομο άπνοιας στον ύπνο, κατάθλιψη, καρδιαγγειακή νόσος, νεοπλάσματα)
- Η χρόνια οξυγονοθεραπεία σε ασθενείς με χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια
- Η πνευμονική αποκατάσταση επί των κατάλληλων ενδείξεων
- Η προληπτικός εμβολιασμός έναντι της γρίπης και του πνευμονιοκόκκου
- Ο προμεταμοσχευτικός έλεγχος και η ένταξη σε λίστα για μεταμόσχευση πνευμόνων επί των κατάλληλων ενδείξεων
- Η ενημέρωση των ασθενών και η δυνατότητα ένταξης σε κλινικές δοκιμές για νέα θεραπευτικά σχήματα (φάρμακα, κυτταρική θεραπεία-βλαστοκύτταρα).

Επισημαίνεται η ανάγκη ακριβούς **διεπιστημονικής διάγνωσης και παρακολούθησης** από **ομάδα ειδικών** (multidisciplinary approach) σε **κέντρα αναφοράς**, με την έννοια που προτείνεται γενικά για όλα τα σπάνια νοσήματα, όπως είναι η ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση. Η ομάδα πρέπει να αποτελείται από έμπειρο ειδικό πνευμονολόγο, καθώς και ειδικό ακτινολόγο και παθολογοανατόμο θώρακος, προς αποφυγήν λανθασμένων διαγνώσεων, βλαπτικών θεραπειών και οικονομικής σπατάλης<sup>9</sup>.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Βλέπε αγγλικό κείμενο.