

Nintedanibo poveikis progresuojančia plaučių fibroze sergančių pacientų simptomams

NINTEDANIB IMPACT ON SYMPTOMS FOR PATIENTS WITH PROGRESSIVE PULMONARY FIBROSIS

LAIMA KONDRATAVIČIENĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. 2022 m. išleistos naujos idiopatinės plaučių fibrozės (IPF) ir kitų intersticinių plaučių ligų, susijusių su progresuojančia plaučių fibroze (PPF), rekomendacijos. Šios rekomendacijos, derinant su atliktais klinikiniais tyrimais, rodo nintedanibo veiksmingumą kitų, su IPF nesusijusių, intersticinių plaučių ligų, pasireiškiančių PPF, gydyme. Dusulys ir kosulys gali stipriai paveikti pacientų, sergančių PPF, gyvenimą. INBUILD klinikinio tyrimo antrinė vertinimo baigtis – nintedanibo poveikis su sveikata susijusiai gyvenimo kokybei pacientams, sergantiems PPF. Šis tikslas pasiektas vertinant anksčiau nenaudotą Gyvenimo su plaučių fibroze klausimyną.

Reikšminiai žodžiai: nintedanibas, intersticinė plaučių liga, idiopatinė plaučių fibrozė, progresuojanti plaučių fibrozė, klausimynas.

Summary. New guidelines for IPF and progressive pulmonary fibrosis (PPF) for adults were released in 2022. According to these recommendations and clinical trials, nintedanib efficacy was approved for interstitial lung diseases with PPF. Dyspnoea and cough can have a significant impact on the lives of patients with pulmonary fibrosis. The secondary endpoint of the INBUILD clinical trial was the effect of nintedanib on health-related quality of life in patients with PPF. This goal was achieved by evaluating the previously unused “Living with Pulmonary Fibrosis” questionnaire.

Keywords: nintedanib, interstitial lung disease, idiopathic pulmonary fibrosis, progressive pulmonary fibrosis, questionnaire.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1488>

IVADAS

2022 m. Amerikos torakalistų draugijos (angl. *American Thoracic Society*, ATS), Europos respiratologų draugijos (angl. *European Respiratory Society*, ERS), Japonų respiratologų draugijos (angl. *Japanese Respiratory Society*, JRS) ir Lotynų Amerikos torakalistų draugijos (isp. *Asociacion Latinoamericana de Thorax*, ALAT) nariai išleido idiopatinės plaučių fibrozės (IPF) ir progresuojančios plaučių fibrozės (PPF) praktines rekomendacijas [1]. Gairių komitetas pabrėžė, kad didėja susidomėjimas PPF arba kitaip vadinamomis lėtinėmis fibrozuojančiomis progresuojančio fenotipo intersticinėmis plaučių ligomis (IPL) [2], kurios klinikiniais ir patofiziologiniais mechanizmais panašios į IPF, bei yra poreikis suprasti, kaip reikia valdyti kitas PPF grupės ligas [3, 4].

Lėtinėms fibrozuojančioms progresuojančio fenotipo IPL būdingas kvėpavimo simptomų pablogėjimas, plaučių funkcijos mažėjimas ir fibrozės apimties didėjimas didelės skiriamosios gebos kompiuterinėje tomografijoje (DSGKT) [1]. IPL, kurios gali būti PPF, apima nespecifinę intersticinę pneumoniją, idiopatinę intersticinę pneumoniją (IIP), hipersensityvinę pneumoniją,

autoimunines IPL (susijusias su reumatoidiniu artritu bei sisteminė skleroze), sarkoidozę bei profesines plaučių ligas [5, 6]. Kitų, ne IPF, intersticinių plaučių ligų, pasireiškiančių PPF, paplitimas pateikiamas 1 pav.

Dusulys, kosulys bei nuovargis yra pagrindiniai simptomai, varginantys sergančiuosius PPF ir galintys stipriai paveikti jų gyvenimo kokybę [7–9]. Dabartiniais plaučių fibrozės valdymo metodais siekiama sulėtinti ligos progresavimą, sumažinti simptomus ir išsaugoti su sveikata susijusią gyvenimo kokybę. Norint vertinti ligos poveikį pacientų gyvenimui bei intervencijų poveikį, reikia patikimų, pagrįstų ir realių rezultatų, kuriuos gali pateikti patys pacientai [10, 11]. Gyvenimo su plaučių fibroze klausimynas (angl. *Living with pulmonary fibrosis*, L-PF) sukurtas siekiant vertinti simptomus ir jų poveikį pacientams, sergantiems idiopatine plaučių fibroze (IPF) ir kitomis progresuojančiomis fibrozuojančiomis IPL [12].

INBUILD klinikiniame tyrime nintedanibas veiksmingai sulėtino PPF sergančiųjų metinį forsutos gyvybinės talpos (angl. *forced vital capacity*, FVC) mažėjimo greitį, palyginti su placebo grupe [13]. L-PF klausimyno kosulio ir dusulio grupių balai 52 tyrimo savaitę buvo

Farmakoterapija

vertinti kaip antrinė tyrimo baigtis, tačiau šie rezultatai anksčiau nepublikuoti. Pastebėta, kad šie balai rodo ligos sunkumą ir sveikatos suvokimo pokyčius. Be to, nustatyti reikšmingi paciento savijautos pokyčių slenksčiai šiems rodikliams pablogėti, kurie gali būti naudojami intervencijų poveikiui interpretuoti. Šios apžvalgos tikslas – aptarti nintedanibo poveikį PPF sergančiųjų simptomams, remiantis L-PF klausimyno rezultatų pokyčiais INBUILD klininiame tyrime [14].

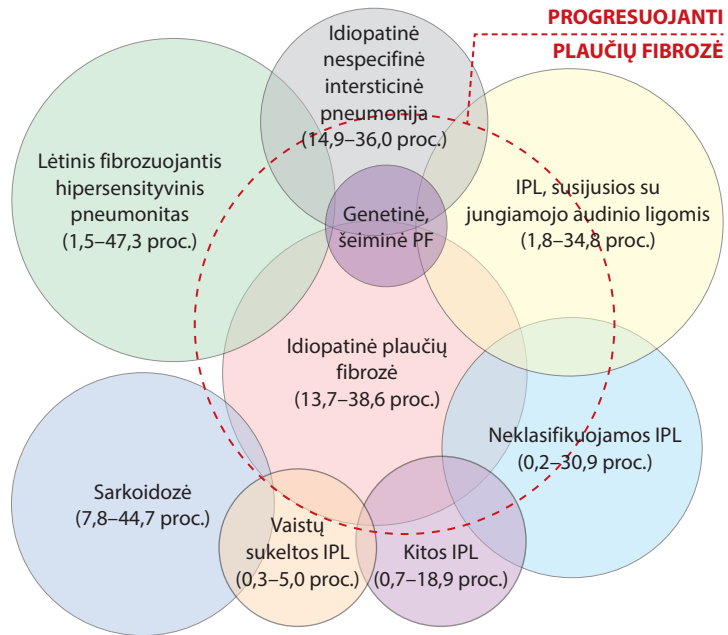
INBUILD TYRIMO DIZAINAS

INBUILD – tai dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas 3 fazės klininis tyrimas. Tyrime dalyvavo 15 šalių pacientai, sergantys fibrozuojančia plaučių liga, kuriems DSGKT tyrimu nustatyta fibrozė, apimanti daugiau kaip 10 proc. plaučių tūrio, FVC buvo mažesnis kaip 45 proc. būtinojo dydžio numatytos vertės, o plaučių difuzinis pajėgumas anglies monoksidui (angl. *diffusing capacity for carbon monoxide corrected for hemoglobin*, D_{LCO}) svyravo nuo 30 iki ne daugiau nei 80 proc. būtinojo dydžio. Visiems tiriamiesiems, nepaisant gydymo, per 24 mėn. nustatytas IPL progresavimas, vertinant šiuos kriterijus: santykinis FVC sumažėjimas, lygus arba viršijantis 10 proc. numatytojo; santykinis FVC sumažėjimas 5–10 proc. numatytojo ir pablogėję kvėpavimo simptomai ir (arba) padidėjusi fibrozės apimtis DSGKT; pablogėję kvėpavimo simptomai ir padidėjusi fibrozės apimtis DSGKT.

Pacientai suskirstyti į grupes atsitiktine tvarka santykiu vienas su vienu. Vieniems skirta išgerti 150 mg nintedanibo du kartus per parą (nintedanibo grupė), kitiems – placebo analoginiu režimu (placebo grupė). Pirminė vertinamoji baigtis – metinis FVC sumažėjimo greitis, tyrimo metu vertintas per 52 sav. laikotarpį.

L-PF klausimynas sudarytas iš 44 klausimų, kiekvienas vertintas 5 balų skalėje. Klausimynas apima simptomų modulį (23 klausimai) ir poveikio modulį (21 klausimas). Simptomų modulio punktų prisiminimas apima pastarąsias 24 val. Poveikio modulio punktų prisiminimas apima pastarąją savaitę. Simptomų modulis suskirstytas į tris sritis: dusulį, kosulį ir nuovargį. Bendras rezultatas ir rezultatai simptomų modulyje, poveikio modulyje bei dusulio, kosulio ir nuovargio srityse svyruoja nuo 0 iki 100, kur didesni rezultatai rodo didesnį sutrikimą. INBUILD tyrime L-PF klausimynas buvo užpildytas pradiniam etape ir praėjus 12, 24, 36 ir 52 sav.

52 sav. vertinti absoliutūs L-PF klausimyno bendro, poveikio (modulio), simptomų (modulio), dusulio (srities), kosulio (srities) ir nuovargio (srities) balų



1 pav. Intersticinių plaučių ligų, pasireiškiančių progresuojančia plaučių fibroze, paplitimas

IPL – intersticinės plaučių ligos; PF – plaučių fibrozė.

pokyčiai bendrojoje populiacijoje, naudojant mišrius pakartotinių matavimų modelius pradinio vizito, gydymo vizito bei atsitiktinio vizito (pablogėjus paciento būklei) metu. Analizė atlikta bent vieną klinikinio tyrimo vaisto dozę gavusiems pacientams (nintedanibo arba placebo grupė).

REZULTATAI

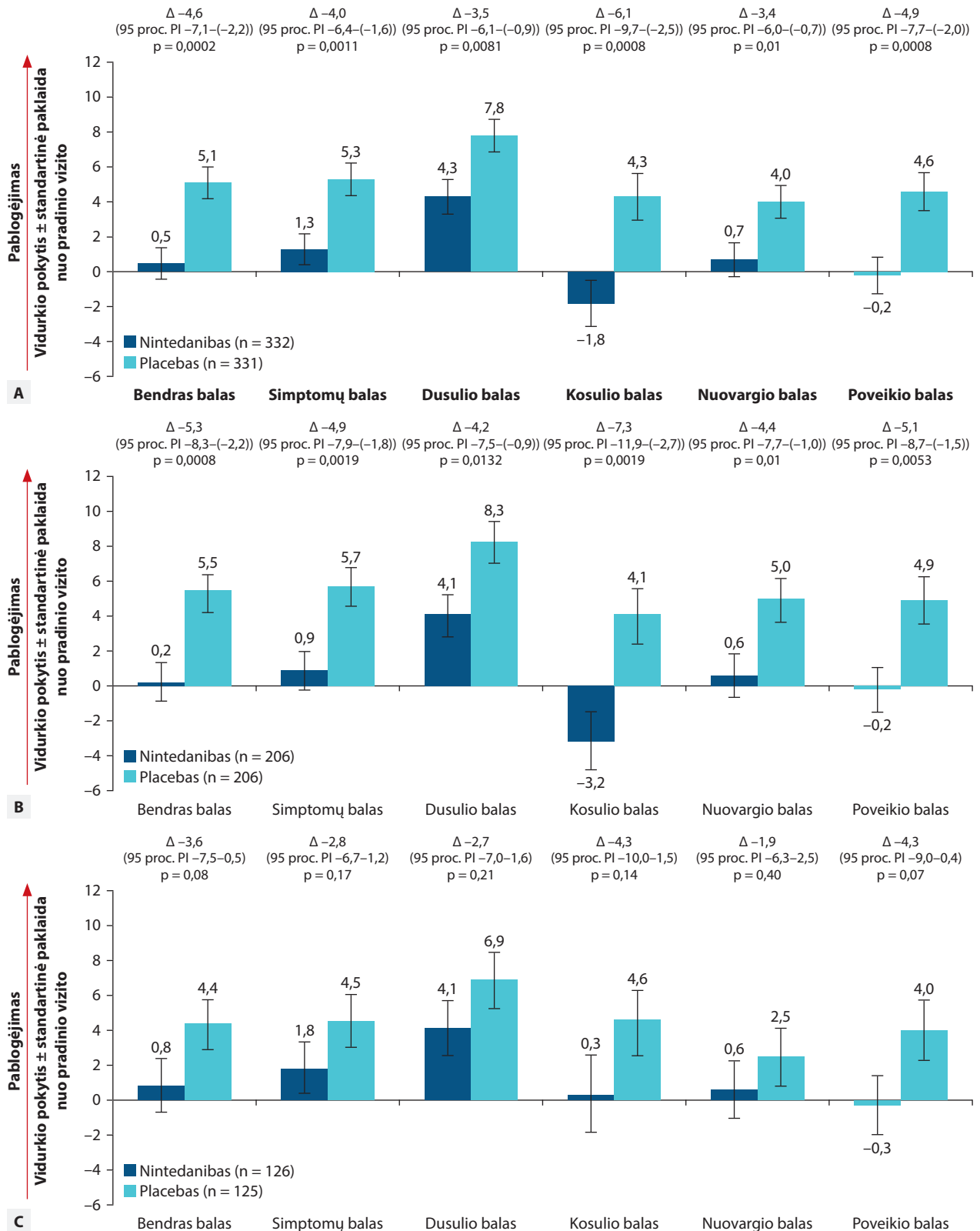
Tyrime dalyvavo 663 pacientai (332 nintedanibo grupėje, 331 placebo grupėje). Tiriamųjų amžiaus vidurkis buvo 65,8 metai, 53,7 proc. tyrime dalyvavusių asmenų buvo vyrai, o 62,1 proc. tiriamųjų DSGKT tyrimu nustatyti į įprastinę intersticinę pneumoniją (IIP) panašūs fibroziniai pokyčiai. Pagrindinės IPL diagnozės: hipersensityvinis pneumonitas (26,1 proc.), su autoimuninėmis ligomis susijusios IPL (25,6 proc.), idiopatinė nespecifinė intersticinė pneumonija (NSIP) (18,9 proc.), neklasifikuojamos IPL (17,2 proc.) bei kitos IPL (12,2 proc.). Pagrindinės tiriamųjų charakteristikos išsamiau aptariamos ankstesnėse apžvalgose [13].

Pradinio vizito metu vidutinis L-PF klausimyno bendras, simptomų, poveikio, kosulio ir nuovargio balai buvo panašūs, palyginti su į IIP panašiais fibroziniais pokyčiais pasireiškiančia plaučių liga sergančiųjų ir kitų fibrozuojančių plaučių ligų pagal DSGKT grupėse. Pabrėžtina, jog vidutinis dusulio balas buvo didesnis (blogesnis) kitų fibrozuojančių plaučių ligų grupėje. L-PF klausimyno balai parodė tam tikrą kintamumą tarp pogrupių pagal IPL diagnozę, ypač vertinant kosulį.

Placebo grupėje vidutinis L-PF klausimyno balas nuo pradinio vertinimo iki 52 sav. padidėjo (pablogėjo)

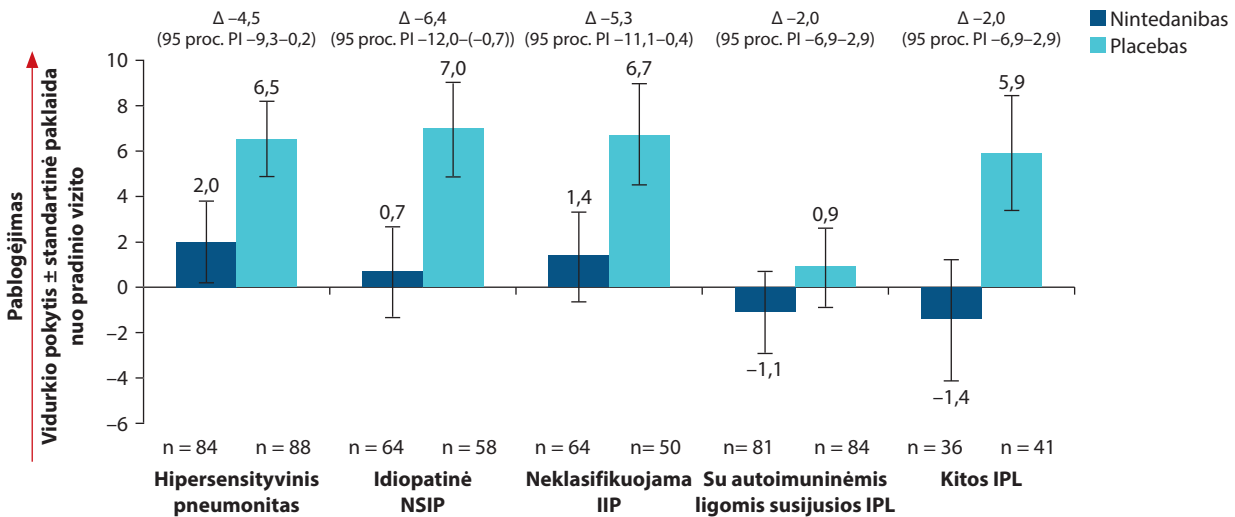
(2 pav. A). Nintedanibo grupėje vidutiniai bendri, simptomų, dusulio ir nuovargio balai padidėjo reikšmingai mažiau nei placebo grupėje, nintedanibo grupėje kosulio balas sumažėjo (pagerėjo), o poveikio balas beveik

nepakito (2 pav. A). Panašūs rezultatai pastebėti pacientų, kuriems nustatyti į IIP panašūs fibroziniai pokyčiai DSGKT tyrimu (2 pav. B), ir pacientų, kuriems nustatyti kiti fibrozės požymiai DSGKT tyrimu, grupėse.



2 pav. L-PF klausimyno balo pokyčiai 52 sav.: A – bendroji populiacija; B – pacientai, kuriems nustatyti į įprastą intersticinę pneumoniją panašūs fibroziniai pokyčiai DSGKT; C – pacientai, kuriems nustatyti kiti fibroziniai pokyčiai DSGKT.

Farmakoterapija



3 pav. L-PF klausimyno balo pokyčiai 52 sav. pagal vyraujančią IPL ligą

NSIP – nespecifinė intersticinė pneumonija; IIP – idiopatinė intersticinė pneumonija; IPL – intersticinė plaučių liga; PI – pasikliautinis intervalas.

Placebo grupėje pacientams, sergantiems su autoimuninėmis ligomis susijusiomis IPL, L-PF klausimyno balų pokyčiai buvo mažesni, palyginti su kitomis diagnozėmis, nors dusulio balo pokyčiai tarp pacientų, sergančių su autoimuninėmis ligomis susijusiomis IPL, ir pacientų, kuriems nustatytos kitos diagnozės, buvo mažiau skirtingi (3 pav.). Nintedanibo poveikis L-PF klausimyno balų pokyčiams buvo mažesnis pacientų, sergančių su autoimuninėmis ligomis susijusiomis IPL, grupėje, palyginti su kitais diagnostiniais pogrupiais, tačiau statistinio reikšmingo tarp šių pogrupių nenustatyta ($p > 0,05$).

DISKUSIJA

L-PF klausimyno balų pokyčiai per 52 sav. rodo, kad pacientams, sergantiems PPF, nintedanibas lėtino dusulio, nuovargio ir kosulio pablogėjimą bei ligos poveikį pacientų gyvenimo kokybei. Remiantis reikšmingų pokyčių slenksčių dusulio ir kosulio balais, kurie vertinti naudojant šios pacientų populiacijos duomenis, mažesnė dalis pacientų, gydytų nintedanibu, palyginti su placebo grupe, jautė kliniškai reikšmingą dusulio ir kosulio pablogėjimą per 52 sav. Tai pirmasis tyrimas, kuriame pacientų savarankiškai praneštų rezultatų pokyčiai per 52 sav. parodė priešfibrozinio gydymo naudą simptomams ir ligos poveikiui bendrojoje individualaus tyrimo populiacijoje.

Nors mechanizmai, paaiškinantys nintedanibo poveikį kosulio ir dusulio sumažėjimui, nėra žinomi, INPULSIS tyrimo pacientų, sergančių IPF, ir SENS-CIS tyrimo pacientų, sergančių su sisteminė skleroze susijusia IPL, duomenų analizės parodė, kad pacientams, kuriems FVC sumažėjimas buvo didžiausias, nustatytas aukščiausias savarankiškai praneštų rezultatų sumažėjimas [15, 16, 17]. Keletas tyrimų parodė vidutinio stiprumo ir stiprias koreliacijas tarp FVC ir

pacientų savarankiškai praneštų rezultatų pradiniam etape, nors kiti tyrimai parodė silpnesnes koreliacijas. Apibendrinus šiuos duomenis, galima teigti, kad nors pacientų savarankiškai pranešti rezultatai vertina skirtingus ligos aspektus, o ne plaučių funkciją, plaučių funkcijos išsaugojimas gali būti naudingas, siekiant išvengti simptomų ir su sveikata susijusios gyvenimo kokybės pablogėjimo pacientams, sergantiems PPF.

Klinikiniuose tyrimuose naudojamos kelios skirtingos priemonės, siekiant vertinti priešfibrozinio gydymo veiksmingumą su sveikata susijusios gyvenimo kokybės vertinimui tarp pacientų, sergančių fibrozuojančiomis IPL. Pabrėžtina, jog atskiri tyrimai parodė tik nedidelius skirtumus aktyvaus gydymo ir placebo grupėse, vertinant pacientų savarankiškai praneštus rezultatus be reikšmingo skirtumo tarp jų. Ankstesnė analizė, naudojant Kingo trumpąjį intersticinės plaučių ligos klausimyną (angl. *King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire*, K-BILD), neparodė reikšmingo skirtumo simptomų pokyčio tarp nintedanibu ir placebo gydytų pacientų INBUILD tyrime [13]. Šie rezultatai gali būti iš dalies susiję su naudojamais klausimynais. L-PF klausimynas yra palyginti naujas, specialiai sukurtas pacientams, sergantiems plaučių fibroze. Nors reikia daugiau tyrimų, neseniai atliktoje pacientų savarankiškai praneštų rezultatų priemonių vertinimo apžvalgoje, L-PF klausimynas buvo laikomas geriausiu simptomus (dusulys fizinio krūvio metu, kosulys ir nuovargis) ir ligos poveikio įtaką (fizinis funkcionalumas, kasdienė veikla ir emocijos) kasdieniam gyvenimui vertinančiu tyrimu pacientams, sergantiems plaučių fibroze.

Į INBUILD klinikinį tyrimą įtraukti įvairūs PPF sergantys pacientai. Pastebėta, kad placebo grupėje L-PF klausimyno balų pokyčiai ir skirtumai tarp nintedanibo ir placebo grupių balų buvo mažesni pacientų,

sergančių su autoimuninėmis ligomis susijusiomis IPL, grupėje, palyginti su pacientais, kuriems nustatyta kitos diagnozės. Nors priežastys nėra aiškios, gali būti, kad didesnis ne su plaučių ligomis susijusių diagnozių pasireiškimų poveikis simptomams ir su sveikata susijusiai gyvenimo kokybei pacientams, sergantiems su autoimuninėmis ligomis susijusiomis IPL, keičia šių pacientų simptomų arba plaučių fibrozės poveikio suvokimą.

IŠVADOS

L-PF klausimyno balų pokyčiai pacientams, sergantiems PPF, rodo, kad nintedanibas mažina dusulio, nuovargio ir kosulio pablogėjimą bei ligos poveikį su sveikata susijusiai gyvenimo kokybei per 52 sav. Reikia išsamesnių tyrimų su skirtingomis pacientų populiacijomis bei ilgesne vertinimo trukme, siekiant išplėsti šiuos rezultatus.

LITERATŪRA

1. **Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al.** Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205(9):e18–47.
2. **Cottin V, Wollin L, Fischer A, Quaresma M, Stowasser S, Harari S.** Fibrosing interstitial lung diseases: knowns and unknowns. *Eur Respir Rev.* 2019;28(151):180100.
3. **Kolb M, Vašáková M.** The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respir Res.* 2019;20(1):57.
4. **Olson AL, Gifford AH, Inase N, Fernandez Perez ER, Suda T.** The epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis and interstitial lung diseases at risk of a progressive-fibrosing phenotype. *Eur Respir Rev* 2018;27:180077.
5. **Dhooira S, Agarwal R, Sehgal IS, Prasad KT, Garg M, Bal A, et al.** Spectrum of interstitial lung diseases at a tertiary center in a developing country: A study of 803 subjects. *PLoS One.* 2018;13(2):e0191938.
6. **Cottin V.** Treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases: a milestone in the management of interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev* 2019;28:190109.
7. **Swigris JJ, Brown KK, Abdulqawi R, Buch K, Dilling DF, Koschel D, et al.** Patients' perceptions and patient-reported outcomes in progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev.* 2018;27(150):180075.
8. **Cottin V, Teague R, Nicholson L, Langham S, Baldwin M.** The Burden of Progressive-Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *Front Med (Lausanne).* 2022 Feb 1;9:799912.
9. **Wijsenbeek M, Molina-Molina M, Chassany O, Fox J, Galvin L, Geissler K, et al.** Developing a conceptual model of symptoms and impacts in progressive fibrosing interstitial lung disease to evaluate patient-reported outcome measures. *ERJ Open Res* 2022;8:00681-2021.
10. **Aronson KI, Danoff SK, Russell AM, Ryerson CJ, Suzuki A, Wijsenbeek MS, et al.** Patient-centered outcomes research in interstitial lung disease: an official American Thoracic Society research statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;204:e3–23.
11. **Kalluri M, Luppi F, Vancheri A, Vancheri C, Balestro E, Varone F, et al.** Patient-reported outcomes and patient-reported outcome measures in interstitial lung disease: where to go from here? *Eur Respir Rev* 2021;30:210026.
12. **Swigris J, Cutts K, Male N, Baldwin M, Rohr KB, Bushnell DM.** The Living with Pulmonary Fibrosis questionnaire in progressive fibrosing interstitial lung disease. *ERJ Open Res* 2021;7:00145-2020.
13. **Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Inoue Y, Richeldi L, et al.** Nintedanib in progressive interstitial lung diseases: data from the whole INBUILD trial. *Eur Respir J* 2022;59:2004538.
14. **Wijsenbeek M, Swigris JJ, Inoue Y, Kreuter M, Maher TM, Suda T, et al.** Effects of nintedanib on symptoms in patients with progressive pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2024;63(2):2300752.
15. **Kreuter M, Wuyts WA, Wijsenbeek M, Bajwah S, Maher TM, Stowasser S, et al.** Health-related quality of life and symptoms in patients with IPF treated with nintedanib: analyses of patient-reported outcomes from the INPULSIS® trials. *Respir Res.* 2020;21(1):36.
16. **Kreuter M, Hoffmann-Vold AM, Matucci-Cerinic M, Saketkoo LA, Highland KB, Wilson H, et al.** Impact of lung function and baseline clinical characteristics on patient-reported outcome measures in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford).* 2023;62(SI):SI43-53.
17. **Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al.** Nintedanib for Systemic Sclerosis–Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med.* 2019;380(26):2518–28.