

İdiyopatik Akciğer Fibrozisinde Nintedanibin Akut Alevlenmeler Üzerine Etkisi

The Effect of Nintedanib on Acute Exacerbations of Idiopathic Pulmonary Fibrosis

 Uğur Gönülçül¹ Tanseli Gönülçül²¹Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye²Çanakkale Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Çanakkale, Türkiye

ÖZ

Yeni antifibrotik ajanlar (nintedanib, pirfenidon) idiyopatik akciğer fibrozisinin tedavisinde kullanımı onaylanmıştır. Bununla beraber akut solunumsal bozulmalar üzerindeki rolleri belli değildir. Bu derlemenin yazılmasının amacı söz konusu ilaçların olası koruyucu etkilerini araştırmaktır. Pubmed’de “nintedanib” anahtar kelimesini kullanarak tarama yapıldığında 101 klinik çalışma veya randomize kontrollü araştırma olduğu görülmüştür. Bunların altmış tanesi onkolojik yazı idi. Nintedanibin interstisyel akciğer hastalıkları üzerine etkisinden bahseden tüm çalışmalar ya maddi açıdan desteklenmiş çalışmaları ya da ilaç firmaları tarafından desteklenmiş INPULSIS, INSTAGE ve TOMORROW gibi araştırmalardan türetilmişti. Önceden steroid gibi immünosupresif ilaçların kullanılması idiyopatik akciğer fibrozisinde akut alevlenme riskini arttırmaktadır. Alevlenmeler üzerinde gerek plasebo ile pirfenidon arasında gerekse pirfenidon ile nintedanib arasında anlamlı farklılık yoktur. Ciddi advers olayların doğru kategorize edilmesi akut alevlenme tanılarının doğruluğu açısından önemlidir. Ağır olguların klinik çalışmalardan dışlanması araştırmanın tarafsızlığını bozabilir. Sonuç olarak nintedanib tedavisinin akut alevlenme sıklığı üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: idiyopatik akciğer fibrozisi, nintedanib, tedavi sonucu

ABSTRACT

New antifibrotic agents (nintedanib, pirfenidone) have been approved for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. However, the roles of these drugs on acute respiratory deteriorations are not clear. The aim of this review was to investigate possible preventive effects of the drugs. There were 101 clinical trials or randomized controlled trials in Pubmed using keyword “nintedanib”. Sixty of them were oncological papers. All trials about the effect of nintedanib on interstitial lung diseases were funded or derived industry-sponsored studies such as INPULSIS, INSTAGE, and TOMORROW. Previous immunosuppressive therapy such as steroids increases the risk of acute exacerbations in idiopathic pulmonary fibrosis. There is not a significant difference between placebo and pirfenidone, and between pirfenidone and nintedanib on the exacerbations. Adjudication of acute exacerbations is essential to an accurate categorization of serious adverse events. The exclusion of severe patients from the clinical trials may result in selection bias. In conclusion, we think that no significant impact of nintedanib treatment on the incidence of acute exacerbations.

Keywords: idiopathic pulmonary fibrosis, nintedanib, treatment outcome

Kabul Tarihi: 04.06.2021

Correspondence: Uğur Gönülçül, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye.

E-mail: gonlugur@gmail.com

Kocaeli Medical Journal published by Cetus Publishing. 



Kocaeli Medical Journal 2021 <https://kocaelimj.org>

This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial International License.

GİRİŞ

İdiyopatik akciğer fibrozisi Amerika Birleşik Devletlerinde yüz binde 10-60 kişide görülmektedir. Medyan sağkalım 3 yıldır (1). Hastalığın klinik gidişatı olgudan olguya çok değişken olabilmektedir. Bu da hastalığın patogenezinde farklı fenotiplerin olduğunu düşündürmektedir (2). Antifibrotik ajanlar olan nintedanib ve pirfenidon 15 Ekim 2014 tarihinde Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi tarafından idiyopatik akciğer fibrozisi tedavisinde onaylandılar. Bu makalenin amacı idiyopatik akciğer fibrozisi akut alevlenmelerinde nintedanib'in etkinliğinin araştırılmasıdır. Pubmed'de 14 Kasım 2020 itibarıyla "nintedanib" anahtar kelimesi ile tarama yapılırsa 101 klinik çalışma+randomize kontrollü çalışma olduğu görülmektedir. Bunların 60 tanesi onkolojik araştırma idi. Bunların içinde simtuzumab, pentraxin-2, PBI-4050, GLPG1690, laparoskopik cerrahi, ev monitorizasyonunun etkisini araştıran makaleler dışlandığında 35 makale kalmaktaydı. Nintedanib ile pirfenidon arasında ilaç etkileşimi olmadığını belirten iki yazı, nintedanib ile rifampisin veya ketokonazol arası etkileşimden bahseden bir yazı dışındaki 8 makalede nintedanib adı geçse de interstisyel akciğer hastalıkları üzerine etkisi konusunda yorum yapılmamıştı. Geriye kalan 24 makalenin hepsi ya maddi açıdan desteklenmiş çalışmaları ya da ilaç firmaları tarafından desteklenmiş INPULSIS, INSTAGE ve TO-MORROW gibi araştırmalardan türetilmişti. 24 makalenin beş tanesi ilaç hakkında nötr bilgi verirken 19 tanesi olumlu görüş sunmaktaydı. Olumsuz görüş bildiren yayın yoktu.

İdiyopatik Akciğer Fibrozisi Akut Alevlenmesi Tanımı ve Akut Alevlenmeye Etkili Faktörler

İdiyopatik akciğer fibrozisinde "akut alevlenme" ifadesini ilk kez 1989'da Kondo ve arkadaşları tanımlamıştır (3). Tanı kriterleri: Bir aydan kısa süreli solunumsal bozulmaya ek olarak bilgisayarlı tomografide yeni opasiteler

cam görüntüsü veya konsolidasyon) eklenmesi ve bu kötüleşmenin pnömotoraks, plevral efüzyon, pulmoner emboli, sıvı yüklenmesi veya kalp yetmezliğine bağlı olmaması durumudur (4).

Hastalıkta akut alevlenme yıllık insidansı %1-20 arasında bildirilmiştir (1). INPULSIS 1 VE INPULSIS 2 çalışmalarına dahil edilen 1061 hastanın 63 ilk alevlenmesi incelendiğinde FVC' deki düşüş, beklenen yüzde FVC, evde oksijen kullanımı ve yaş parametrelerinin atak riskini belirlediği saptanmıştır (1,5). Gastroözefajeal reflünün idiyopatik akciğer fibrozisi progresyonu açısından bir risk faktörü olduğunu düşündüren gözlemlere rağmen anti-asid tedavinin akut alevlenme üzerinde etkisi olup olmadığı belli değildir (4,5). Sigara, enfeksiyonlar, iritanlar, kış mevsimi de akut alevlenme için risk faktörü olabilir (3,4). Akciğerden biyopsi alınması veya bronkoskopi sonrası akut alevlenme gelişebilmektedir (3). Akut alevlenme mortalitesi %50 (%33-83) civarındadır (1,4). Bu nedenle akut alevlenmeleri önleyici bir yaklaşım bulmak etkili koruyucu tedavi yoludur.

İdiyopatik Akciğer Fibrozisi Akut Alevlenmesi Üzerine İlaçların Etkisi

Retrospektif kohortlarda kortikosteroid kullanımının da akut alevlenme riskinde artış ile beraberlik gösterdiği saptanmıştır (3). Önceden immünosupresif tedavi almak da akut alevlenme riskini arttırmaktadır. PANTHER (prednizon, azatiyopirin, N-asetil sistein) çalışmasında plasebo ile kıyaslandığında aktif ilaç kullananlarda daha fazla akut alevlenme ortaya çıkmıştır (2). İdiyopatik akciğer fibrozisi olanlarda kontrollere göre bronş lavaj sıvısında bakteriyel yükün daha fazla olduğu gösterilmiştir. İmmünosupresif tedavinin akciğerdeki bakteriyel yükü arttırarak alevlenmeyi tetikleyebileceği öne sürülmüştür (6).

Bir faz 2 çalışmada plasebo kolundaki 35 olgunun 5 tanesinde akut alevlenme gözlenmiş iken pirfenidon alan 72 hastanın hiçbirinde akut alevlenme olmamıştır (7). Bu gözlem pirfeni-

donun alevlenmeleri önleyici etkisi olabileceği düşüncesini doğurmuştur. Ancak retrospektif bir kohort çalışmasında ise pirfenidon ile akut alevlenme riski arasında bir ilişki saptanmamıştır (2). Ardından Japonya Pirfenidon Çalışma Grubu tarafından yapılan bir çalışmada alevlenme sıklıkları yüksek doz pirfenidon alan grupta %5,6 iken düşük doz pirfenidon alan grupta %5,5 ve plasebo alan grupta ise %4,8 bulunmuştur (8). Pirfenidon kullanılan 5 randomize çalışmanın meta-analizinde pirfenidon ile akut alevlenme insidansında anlamlı bir düşme saptanmamıştır (5).

TOMORROW faz 2 çalışmasında 150 mg (2x1) nintedanib alan olgularda alevlenme sıklığı 100 olgu-yıl için 2,4 iken plasebo alanlarda 15,7 (p=0,02) bulunmuştur (9). INPULSIS ve TOMORROW çalışmalarındaki 723 nintedanib ve 508 plasebo alan olgular birleştirildiğinde 1 ve üstü alevlenme geçiren olgu oranları nintedanib kolunda %4,6 iken plasebo kolunda %8,7 bulunmuştur (10). INPULSIS çalışmasında nintedanib alan 638 olgunun %0,6'sında, plasebo alan 423 olgunun %2,1'inde ancak INSTAGE çalışmasında nintedanib alan 136 olgunun %3,7'sinde akut alevlenme görülmüştür (11). Bu da ilaçtan ziyade başka bir faktörün akut alevlenme sürecinde daha önemli olduğunu düşündürmektedir. INSTAGE çalışmasındaki hastalar INPULSIS çalışmasındakinden daha ağır hastalardır. INPULSIS çalışmalarında alevlenme geçirmeyenlerde FVC'nin beklenen yüzdesi 80±18 iken alevlenme geçirenlerde 70±15 olarak saptanmıştır (12). FVC düştükçe akut alevlenme riski artmaktadır (5). FVC'nin beklenen yüzdesinde %5 veya %10'luk düşme mortalite ile ilişkili bulunmuştur (12). Yine başka bir çalışmada akut alevlenme sonrası mortalite oranında nintedanib ile bir ilişki saptanmamıştır (5).

Belçika Sağlık Sistemi kayıtları incelendiğinde akut alevlenme sıklığı nintedanib kolunda pirfenidon kullananlara göre daha az görülme eğiliminde olmakla beraber bu fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır (13). 2016 yılında

idiyopatik akciğer fibrozisinde pirfenidon, nintedanib ve N-asetil sistein etkilerini inceleyen bir meta-analizde sadece nintedanib ile akut alevlenme riskinin ve mortalitenin azaldığı sonucuna varılmıştır (14). Bu derleme ilacın Amerika Birleşik Devletlerinde onaylanmasından 19 ay sonra yazılmış olup nintedanib için sadece TOMORROW, INPULSIS-1 VE INPULSIS-2 çalışmaları analize dahil edilmiştir. Ardından 2019 yılında idiopatik akciğer fibrozisi tedavisinde kullanılan ilaçları inceleyen başka bir meta-analizde 10 randomize kontrollü çalışmanın sonuçları derlenmiştir. Akut alevlenme üzerinde nintedanib ve pirfenidon arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (15). Diğer yandan pirfenidon'un plaseboya göre akut alevlenmeler üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı daha önceden ifade edilmişti (5). Son iki cümle düşünüldüğünde akut alevlenmeler üzerine nintedanib'in de plaseboya üstün olmadığı kanaati oluşmaktadır.

Sonuç olarak akut alevlenmelerin tedavisinde randomize kontrollü çalışma yoktur (4). Bunun bir nedeni akut alevlenmelerin nadir görülmesidir. Akut alevlenme olarak kayda geçirilen hastaların ne kadar doğru olduğu da tartışmalıdır. IPFnet çalışmalarında araştırmacılar tarafından akut alevlenme olarak değerlendirilen 88 olgu bir komite tarafından incelendiğinde 31'inin (%35) sınıflandırılmadığı bildirilmiştir (16). Dolayısıyla akut alevlenme ölçütlerinin araştırmacılar tarafından iyi bilinmesi gerekmektedir. Amerika Birleşik Devletleri kayıt sisteminde olguların %25'inde FVC<%60 ve DLCO<%30 olduğu gözlenmiştir (11). Klinik çalışmalara ise FVC>%50 ve DLCO>%30 olan olguların dahil edilmesi (12) nintedanib gibi ilaçların akut alevlenmeler üzerindeki gerçek etkisini gölgelemektedir. Mevcut durumda nintedanib ile akut alevlenme sıklığı arasındaki ilişki konusunda yeterli kanıt olmadığı kanaatine varılmıştır.

Not: Literatür desteğinden dolayı Ingelheim Boehringer firmasına teşekkür ederiz. Ingelheim Boehringer firması Uğur Gönülügür'ün 2020 yılındaki Türkiye Solunum Araştırmaları

Kongresine online katılımı konusunda maddi destekte bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Tang F, Weber B, Stowasser S, Korell J. Parametric time-to-event model for acute exacerbations in idiopathic pulmonary fibrosis. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2020; 9(2): 87–95.
2. Kakugawa T, Sakamoto N, Sato S, Yura H, Harada T, Nakashima S, et al. Risk factors for an acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*. 2016;17(1):79.
3. Johannson K, Collard HR. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: A proposal. *Curr Respir Care Rep*. 2013; 2(4): 10.
4. Kolb M, Bondue B, Pesci A, Miyazaki Y, Song JW, Bhatt NY, et al. Acute exacerbations of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev*. 2018;27(150). pii: 180071.
5. Aravena C, Labarca G, Venegas C, Arenas A, Rada G. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(10):e0140288.
6. Papisir SA, Kagouridis K, Kolilekas L, Papaioannou AI, Roussou A, Triantafillidou C, et al. Survival in idiopathic pulmonary fibrosis acute exacerbations: the non-steroid approach. *BMC Pulm Med*. 2015;15:162.
7. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(9):1040-7.
8. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, et al; Pirfenidone Clinical Study Group in Japan. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2010;35(4):821-9.
9. Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2011;365(12):1079-87.
10. Richeldi L, Cottin V, du Bois RM, Selman M, Kimura T, Bailes Z, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS trials. *Respir Med*. 2016;113:74-9.
11. Richeldi L, Kolb M, Jouneau S, Wuyts WA, Schinzel B, Stowasser S, et al. Efficacy and safety of nintedanib in patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med*. 2020;20(1):3.
12. 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.
13. Rinciog C, Diamantopoulos A, Gentilini A, Bondue B, Dahlqvist C, Froidure A, et al. Cost-effectiveness analysis of nintedanib versus pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis in Belgium. *Pharmacoecon Open*. 2020; 4(3):449-458.
14. Rogliani P, Calzetta L, Cavalli F, Matera MG, Cazzola M. Pirfenidone, nintedanib and N-acetylcysteine for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther*. 2016;40:95-103.
15. Skandamis A, Kani C, Markantonis SL, Souliotis K. Systematic review and network meta-analysis of approved medicines for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *J Drug Assess*. 2019;8(1):55-61.
16. Andrade J, Schwarz M, Collard HR, Gentry-Bumpass T, Colby T, Lynch D, Kaner RJ; IPFnet Investigators. The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network (IPFnet): diagnostic and adjudication processes. *Chest*. 2015;148(4):1034-1042.