

15ο Ετήσιο Πανελλήνιο Συνέδριο ΕΠΕΜΥ,

**ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΔΟΚΙΜΑΣΙΩΝ
ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΣΕ
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΟΣΟ ΤΟΥ ΣΥΝΔΕΤΙΚΟΥ
ΙΣΤΟΥ ΚΑΙ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΙΝΩΣΗ ΜΕΤΑ
ΑΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ NINTEDANIB**

ΜΑΡΙΑ ΜΠΟΥΤΕΛ¹, ΑΦΡΟΔΙΤΗ
ΜΠΟΥΤΟΥ², ΓΕΩΡΓΙΑ ΠΙΤΣΙΟΥ³,
ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ ΓΑΡΥΦΑΛΛΟΣ¹,
ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΚΟΥΓΚΑΣ¹, ΘΕΟΔΩΡΟΣ
ΔΗΜΗΤΡΟΥΛΑΣ¹

¹ Δ' ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ, ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ
ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ

² ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ, ΓΕΝΙΚΟ
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ Γ.
ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ

³ ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ,
ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ Γ.
ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ

**ΣΥΓΚΡΟΥΣΗ
ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ**

Καμία σύγκρουση
συμφερόντων

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

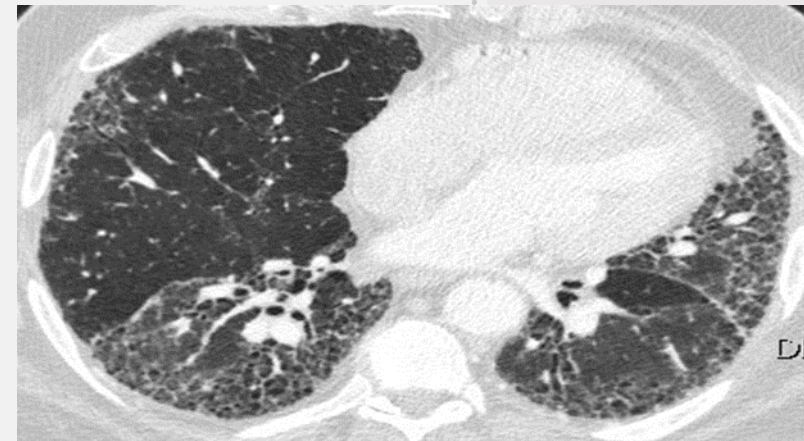
CTD-ILD (1)

- Η διάμεση πνευμονοπάθεια των νοσημάτων συνδετικού ιστού (CTD-ILD) είναι μια συχνή και σοβαρή εκδήλωση των συστηματικών αυτοάνοσων διαταραχών με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα.
- Χαρακτηρίζεται από ίνωση και βλάβη του πνευμονικού παρεγχύματος, ιδιαίτερα του διάμεσου, καθώς και διαφόρων βαθμών φλεγμονής.
- Συνήθως εμφανίζει χαρακτηριστικά προοδευτικού φαινότυπου, όπου παρατηρούνται σε 24 μήνες από τη διάγνωση:
 - α) Μείωση της FVC ≥ 10 % predicted
 - β) Μείωση της FVC = 5 - 10 % predicted και επιδείνωση των αναπνευστικών συμπτωμάτων ή επίταση της ίνωσης στην HRCT
 - γ) Επιδείνωση των αναπνευστικών συμπτωμάτων και επίταση της ίνωσης στην HRCT

NSIP

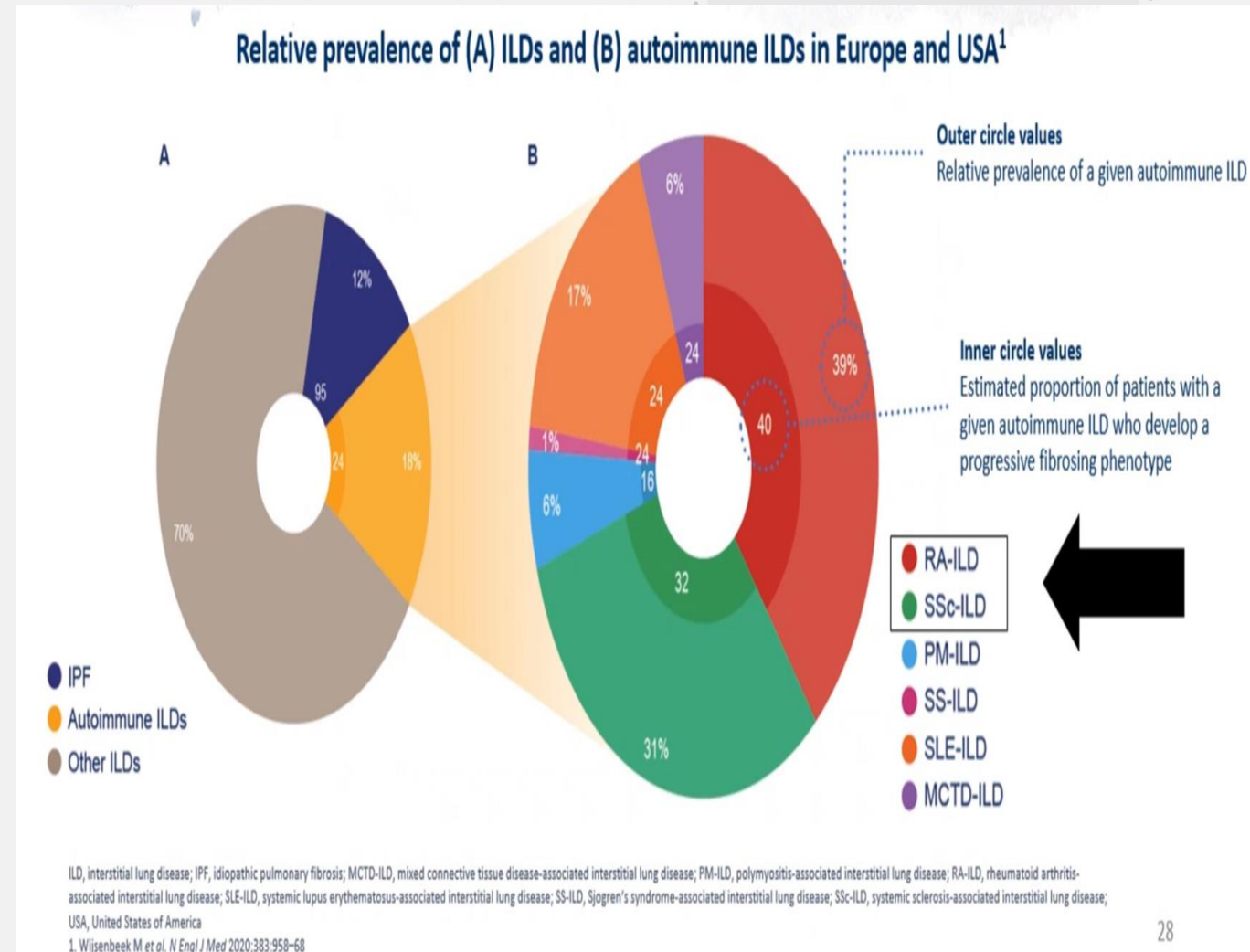


UIP



CTD-ILD (2)

- Περιλαμβάνει διάφορες κλινικές οντότητες, όπως
 - ✓ Διάμεση πνευμονοπάθεια της Συστηματικής Σκλήρυνσης (SSc-ILD),
 - ✓ Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας (RA-ILD),
 - ✓ Δερματομυοσίτιδα (DM-ILD),
 - ✓ Πολυμυοσίτιδα (PM-ILD),
 - ✓ Συστηματικού Ερυθηματώδους Λύκου (SLE-ILD),
 - ✓ Μικτής και αδιαφοροποίητης νόσου του συνδετικού ιστού (mixed CTD-ILD, UCTD-ILD),
 - ✓ Διάμεση πνευμονία με αυτοάνοσα χαρακτηριστικά (IPAF) κτλ.
- Κυριότερες μορφές CTD-ILD αποτελούν οι RA-ILD και SSc-ILD.
- Παρά τις διαφορές, εμφανίζουν ομοιότητες στην παθοφυσιολογία, τα συμπτώματα και την εξέλιξη της νόσου. Έτσι, υπάρχει μια τάση να ομαδοποιούνται για την πιο αποτελεσματική θεραπεία τους.

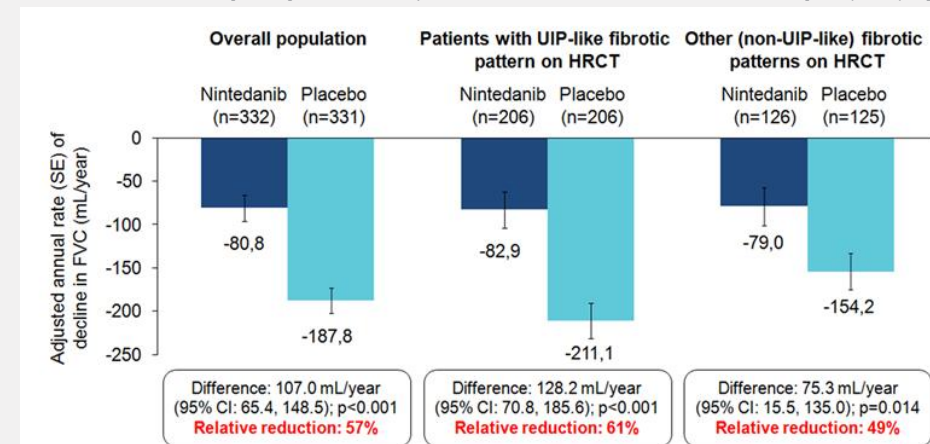
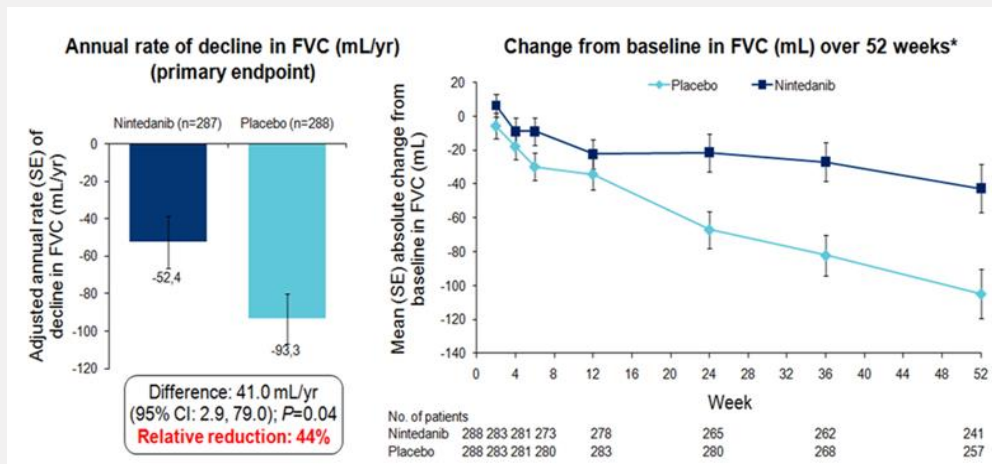


ΔΙΑΘΕΣΙΜΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

- Στεροειδή
- Ανοσοτροποποιητικά (CYC, MMF, ΑΒΑΤΑCΕΡΤ κτλ.)
- Αντινωτικά
 - ✓ Nintedanib
 - ✓ Pirfenidone
- Άλλα
 - ✓ Αυτόλογη μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων
 - ✓ Μεταμόσχευση πνεύμονα
- Μη ύπαρξη συγκεκριμένης θεραπευτικής στρατηγικής.

NINTEDANIB

- Είναι ένας ισχυρός από του στόματος αναστολέας κινάσης τυροσίνης που καταστέλλει διαφορετικές διεργασίες της πνευμονικής ίνωσης.
- Εφαρμόστηκε σαν θεραπεία έπειτα από δύο μελέτες ορόσημο που περιλάμβαναν CTD-ILD πληθυσμό:
 - SENCIS Trial (SSc-ILD ασθενείς)
 - INBUILD trial (Ασθενείς με προοδευτικό πνευμονικό ινωτικό φαινότυπο διάφορων μορφών που περιλάμβαναν και SSc-ILD και RA-ILD ασθενείς)
- Μείωση του ρυθμού επιδείνωσης της FVC και βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας συνολικά.
- Συνδυαστική θεραπεία με ανοσοκατασταλτική αγωγή.



ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η αξιολόγηση του προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του nintedanib σε ασθενείς με CTD-ILD ευρέως φάσματος και προοδευτική πνευμονική ίνωση που έχρηζαν θεραπείας με αντινωτικό παράγοντα, με δεδομένα καθημερινής κλινικής πρακτικής.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

ΑΣΘΕΝΕΙΣ

- Ανασκοπήθηκαν αναδρομικά τα ιατρικά αρχεία (ηλεκτρονικά και έντυπα) όλων των CTD-ILD ασθενών που λάμβαναν nintedanib και παρακολουθούνταν στα τακτικά εξωτερικά ιατρεία του Ρευματολογικού Τμήματος της Δ' Παθολογικής Κλινικής του Ιπποκράτειου Γ.Ν.Θ., από τον Ιούνιο 2019 έως τον Νοέμβριο 2022.
- Progressive Fibrotic type-CTD-ILD ασθενείς και SSc-ILD ασθενείς με επιδείνωση των PFTs σύμφωνα με τις ενδείξεις του φαρμάκου.
- Οι ασθενείς λάμβαναν nintedanib σε δοσολογία 150 mg bd ή 100 mg bd
- Δεν συμπεριλήφθηκαν ασθενείς που έπασχαν ταυτόχρονα από COPD ή λάμβαναν άλλη αντινωτική θεραπεία π.χ. Pirfenidone.
- Το αποτέλεσμα της θεραπείας αξιολογήθηκε με τις δοκιμασίες αναπνευστικής λειτουργίας που είχαν πραγματοποιήσει οι ασθενείς.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

ΔΕΔΟΜΕΝΑ

- Δημογραφικά στοιχεία (sex, age)
- Ιστορικό καπνίσματος (όλοι μη καπνιστές)
- Διάρκεια CTD-ILD, είδος CTD και ύπαρξη άλλων συστηματικών εκδηλώσεων
- Ανοσολογικό προφίλ
- Η FVC (% of the predicted value), η DLco (% of the predicted value) και η FEV1 (% of the predicted value) πριν και μετά τη θεραπεία
- Η FVC% difference και DLco% difference μετά τη θεραπεία
- Η ποσοστιαία μεταβολή της % predicted value της FVC και DLco για κάθε ασθενή
- Ο λόγος FVC%/DLco% πριν και μετά τη θεραπεία, καθώς τιμές > 1.5 αποτελούν πιθανό προγνωστικό δείκτη πνευμονικής υπέρτασης.
- Follow-up μήνας
- CRP και ESR πριν και μετά τη θεραπεία
- Ανεπιθύμητες ενέργειες
- Ταυτόχρονη θεραπεία με στεροειδή και ανοσοκατασταλτικά φάρμακα

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΖΗΤΗΣΗ

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΣΘΕΝΩΝ

ΥΠΟΜΝΗΜΑ IQR interquartile range, SSc systemic sclerosis, RA rheumatoid arthritis, DM dermatomyositis, JIA juvenile idiopathic arthritis, UCTD undifferentiated connective tissue disease, IPAF interstitial pneumonia with autoimmune features, CTD-ILD connective tissue interstitial lung disease, GI gastrointestinal, PAH pulmonary arterial hypertension.

Είδη συγχρηγούμενης θεραπείας

Categories	Treatment	Values
Immunosuppressives	Prednisolone, n (%)	14 (67%)
	Mycophenolate mofetil, n (%)	10 (48%)
	Methotrexate, n (%)	3 (14%)
	Tocilizumab, n (%)	3 (14%)
	Hydroxychloroquine, n (%)	2 (10%)
	Abatacept, n (%)	1 (5%)
	Azathioprine, n (%)	1 (5%)
	Rituximab, n (%)	1 (5%)
Vasodilators	Calcium channel blockers, n (%)	4 (19%)
	Endothelin receptor inhibitors, n (%)	4 (19%)
	Sildenafil, n (%)	2 (10%)
Other regimens	Proton pump inhibitors, n (%)	15 (71%)

Parameter	Values
N	21
Age (years), Median (IQR)	64 [min = 29, max = 77] (9)
Male, n (%)	7 (33%)
SSc, n (%)	9 (43%)
RA, n (%)	5 (23%)
DM, n (%)	4 (19%)
JIA, n (%)	1 (5%)
UCTD, n (%)	1 (5%)
IPAF, n (%)	1 (5%)
CTD-ILD-duration (years), mean (sd)	4.8 [min = 1, max = 10] (2.5)
Other systemic manifestations-yes, n (%)	12 (57%)
GI disorders, n (%)	3 (14%)
Cardiac disorders, n (%)	3 (14%)
PAH, n (%)	3 (14%)
Ulcers, n (%)	1 (5%)
Skin disease, n (%)	1 (5%)
SICCA (xerostomia, xerophthalmia), n (%)	1 (5%)
Scl-70 +, n (%)	9 (42%)
RF +, n (%)	4 (19%)
jo1 +, n (%)	4 (19%)
Ro +, n (%)	2 (10%)
Anti-CCP +, n (%)	1 (5%)
Anti-ENA +, n (%)	1 (5%)
Follow-up visit (in months), Median (IQR)	10 (5)
Concomitant Treatment-yes, n (%)	18 (86%)

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΡΙΝ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

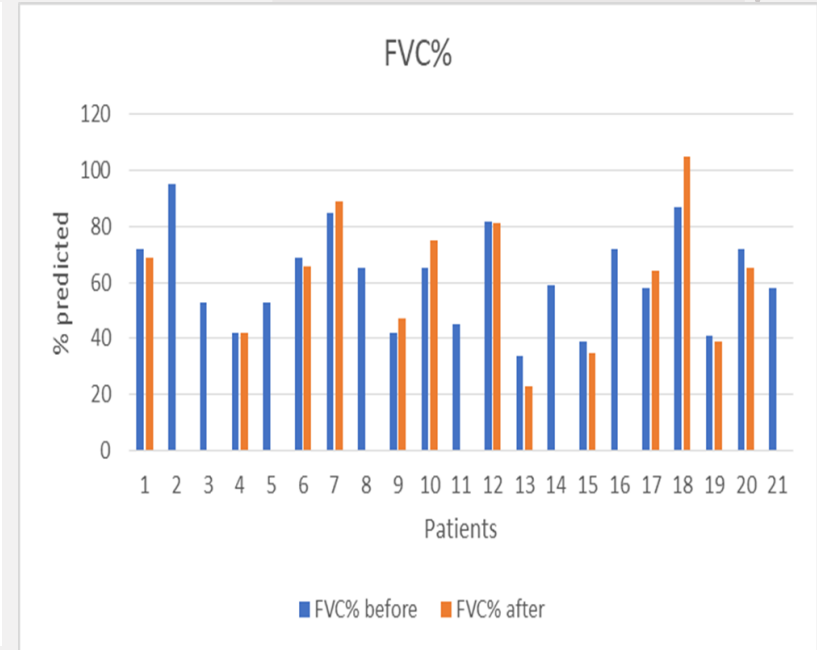
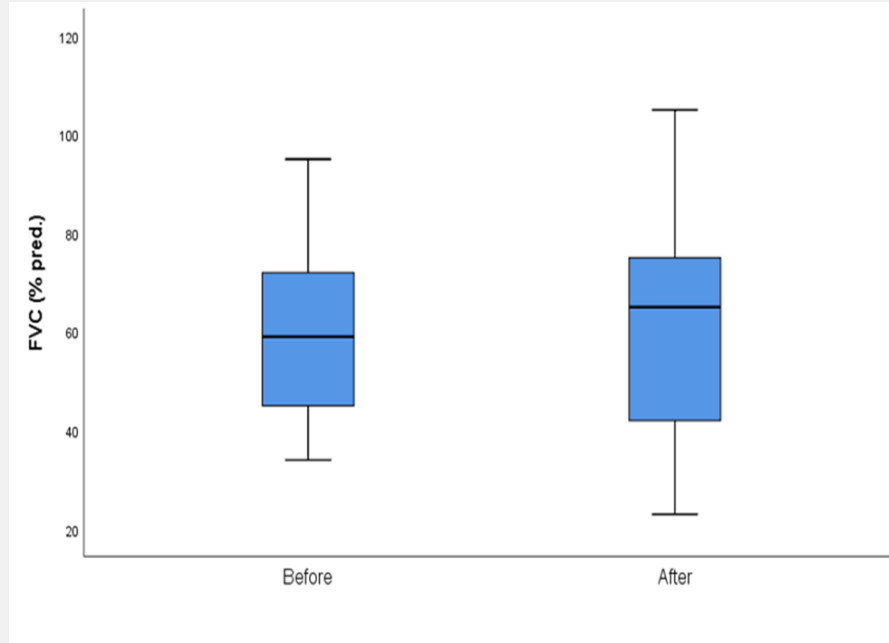
- Κατά την περίοδο παρακολούθησης:
 - ✓ Δύο (10%) ασθενείς διέκοψαν τη θεραπεία λόγω σοβαρής ναυτίας
 - ✓ Δύο (10%) ασθενείς απεβίωσαν λόγω σοβαρής CTD
 - ✓ Ένας (5%) δεν προσήλθε ποτέ για follow-up.
- Ανεπιθύμητες ενέργειες:
 - ✓ Δύο ασθενείς (10%) εμφάνισαν μη ανεκτή, σοβαρή και εμμένουσα ναυτία και στομαχικό άλγος, τα οποία τους οδήγησαν στην διακοπή της θεραπείας.
 - ✓ Ένας ασθενής (5%) εμφάνισε ήπια διάρροια, υφέσιμη με διατροφικές αλλαγές και αντιδιαρροϊκή αγωγή και συνέχισε κανονικά τη θεραπεία.
- Ορισμένοι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση δεν μπορούσαν να πραγματοποιήσουν μέτρηση DLco πριν από τη θεραπεία λόγω των περιορισμών για τον COVID-19, αν και η σπιρομέτρηση διεξήχθη ως συνήθως.

ΥΠΟΜΝΗΜΑ FVC forced vital capacity, DLco diffusion capacity of the lungs for carbon monoxide, FEV1 forced expiratory volume in 1 s, CRP C-reactive protein, ESR erythrocyte sedimentation rate.

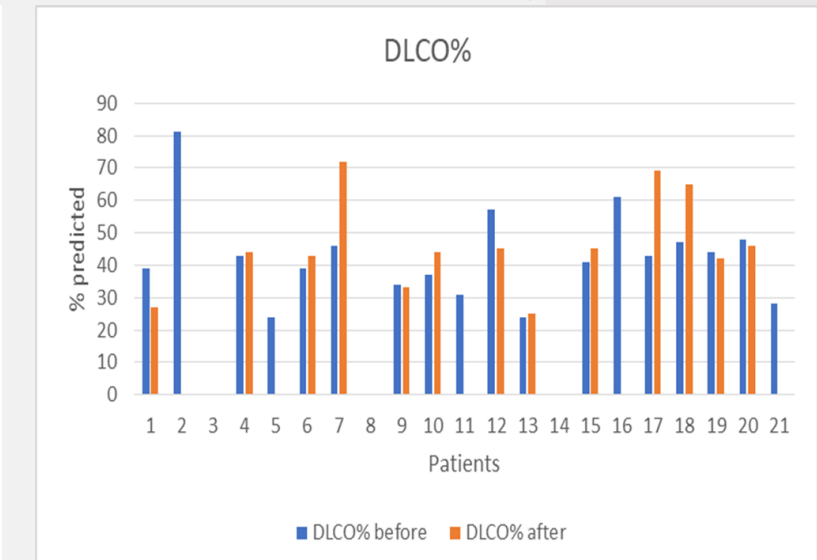
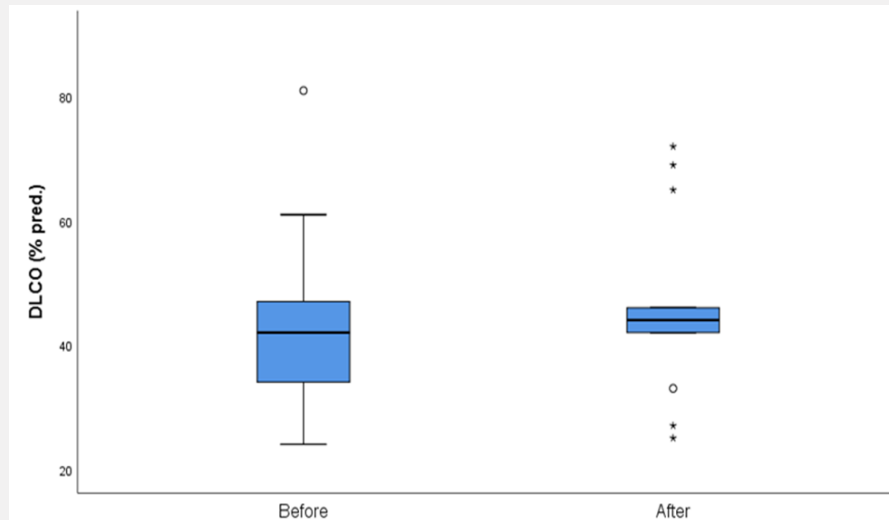
Diagnostic Test	Value	p-Value
FVC-BEFORE (% Pred), Mean (sd)	61.3 (17.4)	0.67
FVC-AFTER (% Pred), Mean (sd)	61.5 (23.4)	
FVC-DIFFERENCE (% Pred), Mean (sd)	0.9 (7.6)	-
Percentage change of FVC (% Pred), Mean (sd)	-0.3 (13.9)	-
DLco-BEFORE (% Pred), Mean (sd)	42.6 (13.8)	0.21
DLco-AFTER (% Pred), Mean (sd)	46.2 (14.6)	
DLco-DIFFERENCE (% Pred), Mean (sd)	3.4 (12.6)	-
Percentage change of DLco (% Pred), Mean (sd)	+7.6 (27.1)	-
FEV1 BEFORE (% Pred), Mean (sd)	66.2 (16.06)	0.89
FEV1 AFTER (% Pred), Mean (sd)	69.6 (19.9)	
FVC%/DLco% BEFORE, Mean (sd)	1.5 (0.39)	0.45
FVC%/DLco% AFTER, Mean (sd)	1.4 (0.47)	
CRP BEFORE (mg/dl), Median (IQR)	0.7 (0.8)	0.26
CRP AFTER (mg/dl), Median (IQR)	0.6 (0.92)	
ESR BEFORE (mm), Median (IQR)	25 (17)	0.44
ESR AFTER (mm), Median (IQR)	16.5 (43.5)	

ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ

Mean FVC% DIFF	+0.9 %
Mean Perc. Change FVC%	-0.3 %
Mean FEV1%	+3.4%



Mean DLco% DIFF	+3.4 %
Mean Perc. Change DLco%	+7.6%
Mean FVC% / DLco% DIFF	-0.1%, DIFF



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης, τα οποία είναι συμβατά με τις προηγούμενες μελέτες SENCIS και INBUILD, επιβεβαιώνουν με δεδομένα καθημερινής κλινικής πρακτικής:
 - Τη θετική επίδραση του nintedanib στην ανάσχεση του ρυθμού εξέλιξης της πνευμονικής ίνωσης (σταθεροποίηση) σε ασθενείς με ένα ευρύ φάσμα CTD-ILD και αυξημένο «φορτίο» ίνωσης.
 - Τον Ασφαλή και καλώς ανεκτό χαρακτήρα της θεραπείας (κυρίως ΓΕΣ ενοχλήματα-διαχειρίσιμα) σε πολλές κατηγορίες CTD-ILD.
 - Το συμπέρασμα πως η αντιϊνωτική θεραπεία μπορεί να συμπληρώσει με ασφάλεια και αποτελεσματικότητα τα ανοσοκατασταλτικά στη διαχείριση της πνευμονικής ίνωσης.



Article

Efficacy and Safety of Nintedanib in Patients with Connective Tissue Disease-Interstitial Lung Disease (CTD-ILD): A Real-World Single Center Experience

Maria Boutel ¹, Afroditi Boutou ² , Georgia Pitsiou ³, Alexandros Garyfallos ¹ and Theodoros Dimitroulas ^{1,*} 

Diagnosics 2023, 13, 1221. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13071221>

**ΣΑΣ ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΓΙΑ ΤΗΝ
ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΑΣ!**