

---

# *Pirfenidone behandeling bij IPF: ervaringen in het Erasmus MC*

---

Vroege studies naar medicamenteuze behandeling van idiopathische pulmonale fibrose (IPF) waren vooral gericht op corticosteroiden en andere immunosuppressiva. Er is echter geen overtuigend bewijs dat de behandeling met deze middelen bij IPF patiënten daadwerkelijk zin heeft. Ook voor N-acetylcysteïne is het klinische bewijs voor effectiviteit nog niet overtuigend. Recente studies laten een positief effect zien van Pirfenidone bij de behandeling van IPF. Wat de waarde in de klinische praktijk is zal nog blijken.

---

**DOOR: DR. MARLIES WIJSENBEEK**

**D**e oorzaak van idiopathische pulmonale fibrose (IPF), een specifieke progressieve vorm van longfibrose, is onbekend. De prognose van IPF is slecht met een gemiddelde levensverwachting van 2 tot 5 jaar. Het diagnostisch proces is vaak complex en multidisciplinaire samenwerking is hierbij essentieel.<sup>1</sup> De afgelopen jaren zijn er vele klinische trials gedaan naar de behandeling van IPF. Dit heeft geresulteerd in voor het merendeel negatieve uitkomsten, maar ook positieve bevindingen in enkele studies.<sup>2,3</sup> Een van deze bevindingen heeft geleid tot het eerste goed gekeurde middel voor IPF, Pirfenidone, dat nu al in Azië op de markt is en ook in enkele Europese landen. In Nederland is het net als

in andere EU-landen geregistreerd. De verwachting is dat begin 2013 de vergoeding ook hier geregeld zal zijn.

Op dit moment is er echter nog geen wereldwijde consensus over de medicamenteuze behandeling van IPF. Alle onderzoeken van de afgelopen jaren hebben een schat aan informatie opgeleverd over het natuurlijk beloop en de heterogeniteit van de ziekte. Het klinisch beloop van IPF kan variëren van snelle achteruitgang en overlijden tot jarenlange relatieve stabiliteit. Daarbij lijkt het lastig om goede parameters voor de follow-up van patiënten te definiëren.<sup>4</sup> Dit alles bemoeilijkt de interpretatie van het effect van potentiële medicamenten bij IPF. Ook moet rekening gehouden worden met het regelmatig optreden van bijwerkingen. In de laatste internationale richtlijn over IPF was de aanbeveling voor Pirfenidone een “weak



*Marlies Wijsenbeek is longarts in het ErasmusMC in Rotterdam gespecialiseerd in de interstitiële longziekten (ild). Ze studeerde geneeskunde aan de Universiteit van Groningen en promoveerde in 2001 in Rotterdam op het proefschrift getiteld: 'Respiratory mechanics in patients with COPD on ventilatory support'. In 2007 rondde ze haar opleiding tot longarts af in het ErasmusMC en begon daar als staflid. Ze is voorzitter van het multidisciplinaire ild overleg, participeert in meerdere klinische trials bij IPF en sarcoïdose en organiseert scholing op ild gebied. Ze is lid van de adviesraad van de Belangenvereniging Longfibrosepatiënten Nederland en van de adviesraad van de Sarcoïdose Belangenvereniging Nederland. e-mail: m.wijsenbeek-lourens@erasmusmc.*

against”, wat betekent dat de meerderheid van de patiënten geen baat zou hebben van het middel, maar in een minderheid dit wel het geval kan zijn.<sup>1</sup> Opgemerkt moet worden dat bij de stemming over deze aanbeveling de meerderheid van de experts zich onthield van stemming. Dit illustreert dat op dit moment nog een afwachtende houding is over de positie van Pirfenidone bij de behandeling van IPF. Het is daarom belangrijk om de patiënt en familie goed voor te lichten over de mogelijkheden en beperkingen op dit moment bij de behandeling van IPF in het algemeen en samen te komen tot de juiste beslissing op maat. Aangezien de ervaring in Nederland met Pirfenidone in de dagelijkse praktijk nog beperkt is tot enkele centra met een “Patient Named Early Acces Programm” volgt hier de beschrijving van de eerste ervaringen in het ErasmusMC te Rotterdam.

### **Pirfenidone**

Het inzicht in de pathogenese van IPF is de afgelopen jaren duidelijk veranderd. Eerder werd gedacht dat IPF vooral een ziekte was getriggerd door een inflammatoir proces. Recentere onderzoeken wijzen meer in de richting van een afwijkend reparatie mechanisme na waarschijnlijk een beschadiging van het longepitheel, waarbij proliferatie en accumulatie van fibroblasten/myofibroblasten optreedt met daarbij overmatige depositie van bindweefsel, resulterend in de fibrotische veranderingen die we zien bij IPF.<sup>5</sup> Recente ontwikkelingen van medicijnen zijn dan ook meer gericht op antifibrotische mechanismen dan op het anti-inflammatoire aspect.

Pirfenidone is een oraal middel met antifibrotische, anti-inflammatoire en anti-oxidante kenmerken. De stan-

daard dosering is 3 dd 3 tabletten van 267 mg, waarbij er een opbouwschema is de eerste drie weken. Vier grote klinische trials ondersteunen de effectiviteit en verdraagzaamheid van Pirfenidone.<sup>2,6,7</sup> In de twee studies (CAPACITY 004 en 006) waar ook centra uit Europa aan mee hebben gedaan, werden patiënten met IPF geïncludeerd tussen de 40-80 jaar met een geforceerde expiratoire vitale capaciteit (FVC) van tenminste 50% van voorspeld, een diffusiecapaciteit (DLCO) van tenminste 35% en een 6-minutenlooptest van tenminste 150 meter.<sup>2</sup> Deze inclusie criteria hebben er toe geleid dat Pirfenidone nu geregistreerd wordt voor de behandeling van patiënten met “milde tot matige” IPF. Van deze 2 trials bereikte slechts één het primaire eindpunt van een significante reductie van de afname van de FVC na 72 weken. De gepoolde data van de beide trials lieten dit ook zien. Daarnaast werd er een gunstig effect gezien op enkele secundaire eindpunten als progressie-vrije overlevingstijd en afname in 6-minutenloopafstand. Alle 4 de trials waren van voldoende methodologische kwaliteit om ze te includeren in een cochrane meta-analyse, die liet zien dat Pirfenidone het risico op ziekteprogressie met 30% verlaagde en een gunstig effect heeft op de achteruitgang in longfunctie ten opzichte van baseline in vergelijking met placebo.<sup>8</sup> Pirfenidone werd over het algemeen goed verdragen, de meest voorkomende bijwerkingen waren gastro-intestinale klachten en fotosensitiviteit.

### **Patiënten**

Sinds het beschikbaar komen van Pirfenidone in een “Patient Named Early Acces Program” zijn in het ErasmusMC

patiënten met milde tot matige IPF hierover geïnformeerd. De diagnose IPF werd gesteld volgens criteria van de laatste richtlijn en multidisciplinair besproken.<sup>1</sup> Tijdens een routine polibezoek werden de voor en de nadelen met de patiënt zorgvuldig besproken en daarnaast kregen zij schriftelijke informatie mee. De andere opties, zoals afwachten met symptoom bestrijding of deelname aan behandeling in studieverband kwamen ook aan bod. Daarnaast werden patiënten die voor longtransplantatie in aanmerking kwamen, verwezen naar het longtransplantatieteam. Uiteindelijk zijn in de periode van november 2011 tot juli 2012 in het ErasmusMC 24 patiënten met Pirfenidone begonnen. De patiënten karakteristieken zijn samengevat in tabel 1.

**Tabel 1.** Kenmerken van de 24 bestudeerde patiënten.

Leeftijd (jaren)	64.6 (6.6)
Geslacht: man/vrouw	17/7
Gewicht (kg)	85.3 (14.2)
FVC (% predicted)	74.0 (19.5)
DLCO (% predicted)	47.1 (17.0)
6-minutenlooptest	425 (92)
Chirurgisch longbiopt	9
Vroeger gerookt	20
Nooit gerookt	4
O <sub>2</sub> gebruik	9
Maanden met Pirfenidone behandeld in juli 2012	4.3 (3.2)

*Gegevens zijn uitgedrukt in gemiddelden, percentages of aantallen met de standaard deviatie (SD) tussen haakjes.*

## Resultaten tot nu toe

Omdat het een kleine groep patiënten is met een variërende relatief korte behandelingsduur is er nog weinig te zeggen over de effecten op achteruitgang in longfunctie, 6-minutenlooptest, HRCT en optreden van acute

exacerbaties tot nu toe. Van de 7 patiënten die het middel langer dan 6 maanden gebruiken is de FVC na 6 maanden bij 2 patiënten  $\geq 5\%$  afgenomen en bij 2 patiënten de DLCO  $\geq 5\%$  afgenomen. Bij één patiënt wordt er een verbetering in gezien in FVC en DLCO van  $>10\%$ . Op dit moment heeft één van de 24 patiënten, die Pirfenidone gebruiken, een acute exacerbatie IPF gehad.

Er is wel wat te zeggen over klinische korte termijn bevindingen en bijwerkingen. Aangezien het er op leek dat patiënten minder hoestklachten hadden, is de patiënten bij ieder bezoek gevraagd hun hoestklachten te scoren op een schaal van 1-10 (1 geen hoest – 10 continu ernstige hoest). Dit is vanaf de 6e patiënt bijgehouden. Bij 10 van deze 19 patiënten zien we na 1 maand een afname in hoestklachten (gemiddelde afname 2,4 punt), bij één een toename in hoestklachten (1 punt) en bij de overige 7 worden geen verandering in hoestklachten gezien.

## Bijwerkingen

Op valt dat bijwerkingen bijna altijd in de eerste maand beginnen. In tabel 2 ziet u een overzicht van de bijwerkingen. Alle bijwerkingen die bij meer dan 1 patiënt voor kwamen worden hier vermeld. Er waren 2 patiënten die geen enkele bijwerking melden.

**Tabel 2.** Geregistreerde bijwerkingen.

Bijwerking	Aantal patiënten
misselijkheid	11 (46%)
verminderde eetlust	10 (42%)
moehheid/lusteloos	9 (38%)
maagklachten	6 (25%)
duizeligheid	4 (17%)
griepachtige symptomen	3 (13%)
gewichtsverlies ( $> 5\%$ )	3 (13%)
fotosensitiviteit reactie	2 (8%)
diarree	2 (8%)
gewrichtspijn	2 (8%)

*Tabel 3. Informatie over het stoppen door patiënten met Pirfenidone: reden en moment van stoppen.*

Patiënt	Moment stoppen (na maand(en))	Dosis bij stoppen	Reden stoppen
1	1	3x3	geen eetlust, misselijkheid
3	1	3x3	moehheid, emotioneel, gewrichtspijn, griepig
4	1	3x3	moehheid, huiduitslag, maagzuur, griepig, gewrichtspijn
9	4	3x3	snelle achteruitgang en HU wachtlijst plaatsing
10	3	3x2	moehheid, geen eetlust, maagzuur, duizeligheid
12	3	3x2	geen eetlust, misselijk, diarree
15	4	3x3	overleden aan acute exacerbatie IPF
17	3	3x2	moehheid, misselijk

Van de 24 patiënten die gestart zijn met Pirfenidone zijn er uiteindelijk 8 gestopt met Pirfenidone om verschillende redenen (tabel 3). Bij de patiënten die gestopt zijn vanwege bijwerkingen waren na het staken van de Pirfenidone de bijwerkingen bij allen na 1-2 dagen verdwenen.

Van de 16 patiënten die door zijn gegaan, gebruiken er nu 5 mensen 3x2 tabletten. Redenen om de dosering te verlagen waren voornamelijk misselijkheid, gebrek aan eetlust, futloosheid en huidafwijkingen. Na het verlagen van de medicatie waren bij deze 5 patiënten de bijwerkingen weg of nog heel mild. Alle patiënten gebruiken een protonpomp remmer. Twee patiënten zijn tijdelijk gestopt met Pirfenidone i.v.m. fototoxiciteit. Na het vermijden van zonexpositie en het starten van insmeren ook bij bewolkt weer herstelde de huid en konden patiënten het middel weer hervatten.

### **De ervaringen van het Erasmus MC**

Het is bij nieuwe geneesmiddelen altijd de vraag of de resultaten van de internationale multicenter gerandomiseerde klinische trials vergelijkbaar zijn met die in de dagelijkse praktijk en gelden voor de individuele patiënt in de spreekkamer.

Een gerandomiseerde klinische trial beperkt zicht in de

regel tot een homogene, beperkte patiëntengroep, met meestal een redelijke conditie met weinig co-morbiditeit en co-medicatie. Daarnaast worden patiënten die deelnemen slechts een beperkte tijd vervolgd. Dit heeft tot gevolg dat de bevindingen en vooral de balans tussen werkzaamheid en bijwerkingen van deze trials niet altijd representatief zijn voor de dagelijkse klinische praktijk. Ook gaan klinische trials gepaard met strikte instructies, terwijl in de dagelijkse praktijk een zekere pragmatische aanpak realiteit is.

### **Resultaten vergeleken met CAPACITY trial**

Kijkend naar de uitgangskarakteristieken van de patiënten die in het ErasmusMC op dit moment Pirfenidone gebruiken lijken deze goed overeen te komen met die van de patiënten in de 2 CAPACITY trials.<sup>2</sup> De huidige dosering Pirfenidone is 2403 mg per dag, dat komt overeen met de hoogste doseringsarmen uit de trials. In de CAPACITY trial werd een uitval (exclusief uitval door sterfte en longtransplantatie) van 17% (trial 004) en 18% (trial 006) bij de hoogste dosering gerapporteerd. In het ErasmusMC ligt bij de kleine groep patiënten de uitval (zonder sterfte) iets hoger namelijk 29%. Wellicht speelt een leereffect van de dokters en specialistisch verpleeg-

---

kundigen hierbij een rol. Van de eerste 5 patiënten zijn er drie gestopt. In de praktijk blijkt dat laagdrempelig en frequent overleg tussen patiënt en specialistisch verpleegkundige in de opbouwfase tot betere anticipatie bij het optreden van bijwerkingen leidt. Hierbij kunnen het ophogen van de maagbeschermers, eventueel antiemetica en het verdelen van de pillen over de maaltijd helpen ter voorkoming van gastro-intestinale bijwerkingen. De dosering per kg heeft mogelijk ook nog invloed op de bijwerkingen, opvallend was dat de 2 minder zware patiënten (54 en 64 kg) veel bijwerkingen hadden. Dit roept de vraag op of het in de praktijk wel verstandig is om bij minder zware patiënten op te bouwen tot de volle dosering van 2403 mg/dag. De eerdere Japanse studies met Pirfenidone zijn gedaan met 1800 mg/dag, uitgaand van een duidelijk lager gemiddeld lichaamsgewicht.<sup>6,7</sup> In de praktijk lijkt flexibiliteit met de dosering te helpen bij de compliance. Wat langzamer opbouwen, eventueel tijdelijke of blijvend verlagen van de dosering blijken maatregelen te zijn die allemaal tot het makkelijker volhouden van de behandeling kunnen leiden.

### **Meest gerapporteerde bijwerkingen**

Slechts 2 van de 24 patiënten hadden geen bijwerkingen tijdens het gebruik van Pirfenidone, dit is vergelijkbaar met de resultaten van de CAPACITY trial, waarbij 98% van de patiënten tenminste één bijwerking had. De meest voorkomende bijwerkingen waren gastro-intestinaal van aard, over het algemeen van milde tot matige intensiteit, waarbij de patiënten in ons centrum iets meer misselijkheidklachten hadden (46% vs 36% in de studies) en vaker klaagden over een gebrek aan eetlust (42% vs 20%). Wij zagen minder huidproblemen, mogelijk is dit een weerspiegeling van de slechte zomer in Nederland. Opvallend is dat 9 van de 24 patiënten klaagden over lusteloosheid en moeheid, terwijl dit niet als bijwerking wordt vermeld in

de eerdere trials met Pirfenidone. Van Pirfenidone is bekend dat het leverteststoornissen kan geven, vandaar dat wordt aanbevolen deze het eerste half jaar maandelijks te controleren. Tot nu toe hebben wij hier geen problemen mee gezien, geen van de 24 patiënten had nieuwe levertest afwijkingen. In de trials liet 4% van de patiënten reversibele levertestafwijkingen zien.

### **Positieve effecten**

Een opvallende positieve bevinding was de afname van hoestklachten bij 10 van de 19 patiënten bij wie we dit structureel geëvalueerd hebben. Hoewel de gebruikte hoestscore geen officiële is, suggereert het toch een effect. Mogelijk speelt de deels anti-inflammatoire werking van Pirfenidone hierbij een rol, uit de praktijk weten we dat een lage dosering steroïden soms ook effect heeft op de hoestklachten bij IPF. In de eerdere trials wordt dit niet genoemd en is wellicht (nog) niet geëvalueerd. Wat betreft de andere klinische parameters kan er nog weinig gezegd worden gezien de korte duur van behandeling en de kleine groep patiënten. Vaak is het lastig om voor de individuele patiënt die voor je zit een effect van afname in achteruitgang van longfunctie te detecteren en te beslissen om wel of niet door te gaan met Pirfenidone. Het is goed te realiseren dat het streven hierbij is om stabilisatie van de longfunctie te bereiken. Het is hierbij essentieel om de kwaliteit van leven niet uit het oog te verliezen bij deze patiëntengroep met een gemiddelde levensverwachting tussen de 2 en 5 jaar. Continu overleg met de patiënt en familie is van groot belang om samen de afweging te blijven maken tussen voor en nadelen, kwaliteit van leven en mogelijk effect.

**NPND** DRUKKERS  
www.npndrukkers.nl

### Voor de praktijk

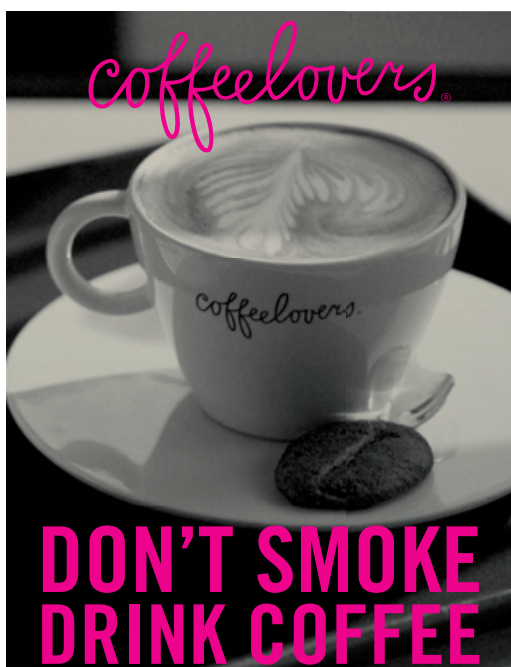
De afgelopen jaren is de behandeling van IPF inzet geweest van vele klinische trials. Dit heeft geleid tot de registratie van Pirfenidone voor de behandeling van IPF in Europa. Bij het voorschrijven van Pirfenidone in de dagelijkse praktijk zijn twee dingen essentieel: het stellen van de juiste diagnose en goede communicatie met patiënt en familie over de ziekte en de mogelijkheden en beperkingen in de behandeling. Het is hierbij belangrijk te realiseren dat het geen middel is dat de aandoening geneest, herstel is niet mogelijk. Het streven is om verder achteruitgang te voorkomen. Onderzoek naar nieuwe middelen blijft van groot belang. Maar nog belangrijker is onderzoek naar het voorkomen van het ontstaan van IPF: 'voorkomen is beter dan niet genezen'.

### Referenties

1. Raghu G, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: evidence based guidelines for diagnosis and management.

Am J Respir Crit Care Med 2011; 183: 788-824.

2. Noble PW, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. Lancet 2011; 377: 1760-9.
3. Richeldi L, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2011; 365: 1079-87.
4. Du Bois RM, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Lung function is a clinically meaningful endpoint for phase 3 trials. Am J Respir Crit Care Med 2012; in press.
5. King TE, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. Lancet 2011; 378: 1949-61.
6. Azuma A, et al. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 1040-47.
7. Taniguchi H, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J 2010; 35: 821-29.
8. Spagnolo P, et al. Non-steroid agents for idiopathic pulmonary fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2010; 9: CD003134.



Postzegelactie  
ild care foundation



Help om deze stichting  
meer bekendheid te geven door  
deze zegels te gebruiken!

Ook een leuk alternatief voor  
de Kerstzegels.

Bestel ze nu via [www.ildcare.eu](http://www.ildcare.eu)