



ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ



ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ  
"Τ. ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ"

# Η συμμόρφωση των ασθενών με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση στην αγωγή με τους νεότερους αντι-ινωτικούς παράγοντες και η επίδρασή της στην επιβίωση και στην αναπνευστική λειτουργία.

Θεοδώρα Τρύφων<sup>1</sup>, Παναγιώτης Γεωργανάκης<sup>2</sup>, Ιωάννης Αυγερινός<sup>1</sup>, Απόστολος Τσάπας<sup>1</sup>,  
Θωμάς Καραπέτσας<sup>3</sup>, Σταύρος Τρύφων<sup>2</sup>.

1. Μεθοδολογία της Έρευνας στην Ιατρική και τις Επιστήμες Υγείας. Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών ΑΠΘ. Τμήμα Ιατρικής, Τομέας Παθολογίας.  
2. Γεν.Νοσ. «Γ. Παπανικολάου», Πνευμονολογικό Τμήμα ΕΣΥ, Εξοχή Θεσσαλονίκης 3. Ιδιωτικό Ιατρείο

## ABSTRACT

**Introduction:** Although current treatment for idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) includes either Pirfenidone or Nintedanib—both of which have potentially similar efficacy—few studies have investigated patient adherence to these therapies.

**Aim:** This study aims to explore treatment adherence among patients with IPF and to assess its impact on pulmonary function and overall survival.

**Method:** We conducted a retrospective real-world observational study using data from a specialized center, including patients diagnosed with IPF between January 2013 and June 2024. A total of 67 patients (mAge=74.36y, mBMI=30.63 kg/m<sup>2</sup>) were analyzed, of whom 36 received Pirfenidone and 31 received Nintedanib.

**Results:** There was no significant difference between the two treatment groups in terms of total duration of therapy or treatment discontinuation. Similarly, no difference was observed in treatment adherence (measured as the Proportion of Months Covered, PMC) between the groups. Adherence rates did not differ significantly between the therapies ( $\chi^2=3.594$ ,  $p=0.058$ ). Improvement in Forced Vital Capacity (FVC) ( $\beta=17.317$ ,  $p=0.002$ ) and reduction in Forced Expiratory Volume in 1 second (FEV1) ( $\beta=-23.626$ ,  $p=0.002$ ) were found to predict the number of months off treatment. Conversely, an increase in BMI at six months ( $\Delta$ BMI6) predicted longer duration on treatment ( $\beta=6.151$ ,  $p=0.019$ ). For patients receiving Pirfenidone, lower PMC was predicted by an improvement in the normalized change of FEV1 after 12 months of treatment (NormFEV1.12) ( $\beta=239.456$ ,  $p=0.004$ ) and by a decrease in the normalized change of the predicted diffusing capacity of the lungs for CO after 12 months of treatment (NormDLco12) ( $\beta=-129.183$ ,  $p=0.003$ ).

No statistically significant difference in median survival was found between the two treatment groups ( $\chi^2=2.125$ ,  $p=0.143$ ).

**Conclusions:** There was no difference in adherence or discontinuation rates among IPF patients treated with either Pirfenidone or Nintedanib. Improvement in  $\Delta$ BMI6 is associated with greater treatment persistence. In patients receiving Pirfenidone, improvement in NormFEV1.12 and decline in NormDLco12 are indicative of poorer adherence.

## CONTACT

<Th. Tryfon or Pan. Georganakis>

Email: theodoratryfon@gmail.com  
Email: pgeorganakis@gmail.com

## Εισαγωγή

Παρότι η σύγχρονη θεραπεία για την ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση (IPF) περιλαμβάνει τις **Pirfenidone ή Nintedanib**, που έχουν δυναμικά παρόμοια δραστηριότητα, λίγες μελέτες έχουν μέχρι τώρα διεξαχθεί για την συμμόρφωση σε αυτές των ασθενών με IPF.

Η διερεύνηση του βαθμού συμμόρφωσης των ασθενών με IPF και της επίδρασης αυτής στην αναπνευστική τους λειτουργία και στη συνολική επιβίωση αποτελούν τος σκοπό αυτής της εργασίας.

## Στοχοθεσία

**Πρωτεύων καταληκτικός στόχος** είναι η μελέτη της επίδρασης της συμμόρφωσης στην θεραπεία με Nintedanib ή Pirfenidone στην συνολική επιβίωση των ασθενών με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση.

**Δευτερεύων καταληκτικός στόχος** είναι η σύγκριση της συμμόρφωσης μεταξύ των δύο θεραπευτικών κατηγοριών και η πιθανότητα ύπαρξης προβλεπτικών παραγόντων που επηρεάζουν την συμμόρφωση.

## Μέθοδος

Πρόκειται για μια μη παρεμβατική αναδρομική φαρμακολογική μελέτη παρατήρησης σε συνθήκες πραγματικής ζωής με δεδομένα από το Τακτικό Εξωτερικό Ιατρείο του Πνευμονολογικού Τμήματος ΕΣΥ του Νοσοκομείου Γ. Παπανικολάου στη Θεσσαλονίκη, που αποτελεί κέντρο αναφοράς αντίστοιχων πνευμονικών νοσημάτων για την Κεντρική Μακεδονία.

Συγκεκριμένα, αναζητήθηκαν και μελετήθηκαν αναδρομικά ασθενείς που διαγνώστηκαν με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση (IPF) κατά το χρονικό διάστημα 2013 έως και το 1ο εξάμηνο του 2024 (10ετής συλλογή δεδομένων) και παρακολουθούνται από το συγκεκριμένο ιατρείο.

**Μελετήθηκαν 67 ασθενείς (mAge=74,36y, mBMI=30,63 kg/m<sup>2</sup>), Pirfenidone (Ομάδα Α), σύνολο: N=36, κατανομή φύλου Α22: Γ14 Nintedanib (Ομάδα Β), σύνολο: N =31, κατανομή φύλου Α24: Γ7.**

## Ομάδες μελέτης

Οι ασθενείς στην ομάδα της **Pirfenidone** προέρχονται από δύο υποομάδες: **A1)** όσοι λάμβαναν θεραπεία με Pirfenidone 2403mg την ημέρα σε χάπια των 267mg, δηλαδή 3 χάπια την φορά 3 φορές την ημέρα. **A2)** οι ασθενείς που έλαβαν αγωγή με Pirfenidone 2403mg την ημέρα σε χάπια των 801mg, δηλαδή 1 χάπι την φορά 3 φορές την ημέρα, καθώς και αυτοί που άλλαξαν αγωγή από την προηγούμενη δοσολογία.

Οι ασθενείς που περιλήφθηκαν στην ομάδα της **Nintedanib** ελάμβαναν αρχικά θεραπεία με Nintedanib 300 ή 200 mg την ημέρα, δηλαδή 1 χάπι των 150 ή 100mg δύο φορές την ημέρα.

## Αποτελέσματα: Συγκρίσεις

**1<sup>η</sup>** Η σύγκριση των μηνών **λήψης ή αποχής** από την αγωγή των δύο διαφορετικών δόσεων αγωγής με **pirfenidone** (paired t-test) για την υποομάδα των 14 ασθενών της υποομάδας **A2** που έλαβαν τις δύο διαφορετικές δοσολογίες (267mg 3x3 & 801mg 1x3) δεν έδειξε διαφορές. (Πίνακας 1)

	Type.of.therapy	N	Mean (months)	Std. Deviation	Sig.(2-tailed)
Months.on.therapy	Pirfenidone 9caps/d	14	30,07	16,02	
	Pirfenidone 3caps/d	14	25,27	13,64	p=0,367
Months.off.therapy	Pirfenidone 9caps/d	11	11,47	3,46	
	Pirfenidone 3caps/d	11	8,48	2,55	p=0,427

**Πίνακας 1.** Σύγκριση λήψης/αποχής υποομάδων Pirfenidone.

**2<sup>η</sup>** Η σύγκριση του συνολικού χρόνου **λήψης ή αποχής** της αγωγής για κάθε μία από τις δύο ομάδες ασθενών δεν διέφερε στατιστικά μεταξύ τους. (Πίνακας 2)

	Type.of.therapy	N	Mean (months)	Std. Deviation	Min-Max (months)	Sig.(2-tailed)
Months on therapy	Nintedanibe	31	22,63	17,13	8 - 61	
	Pirfenidone	36	20,66	15,38	4 - 62	p=0,625
Months off therapy	Nintedanibe	31	9,4	9,07	0 - 37	
	Pirfenidone	36	8,89	11,57	0 - 41	p=0,845

**Πίνακας 2.** Σύγκριση λήψης/αποχής ομάδων Pirfenidone / Nintedanib .

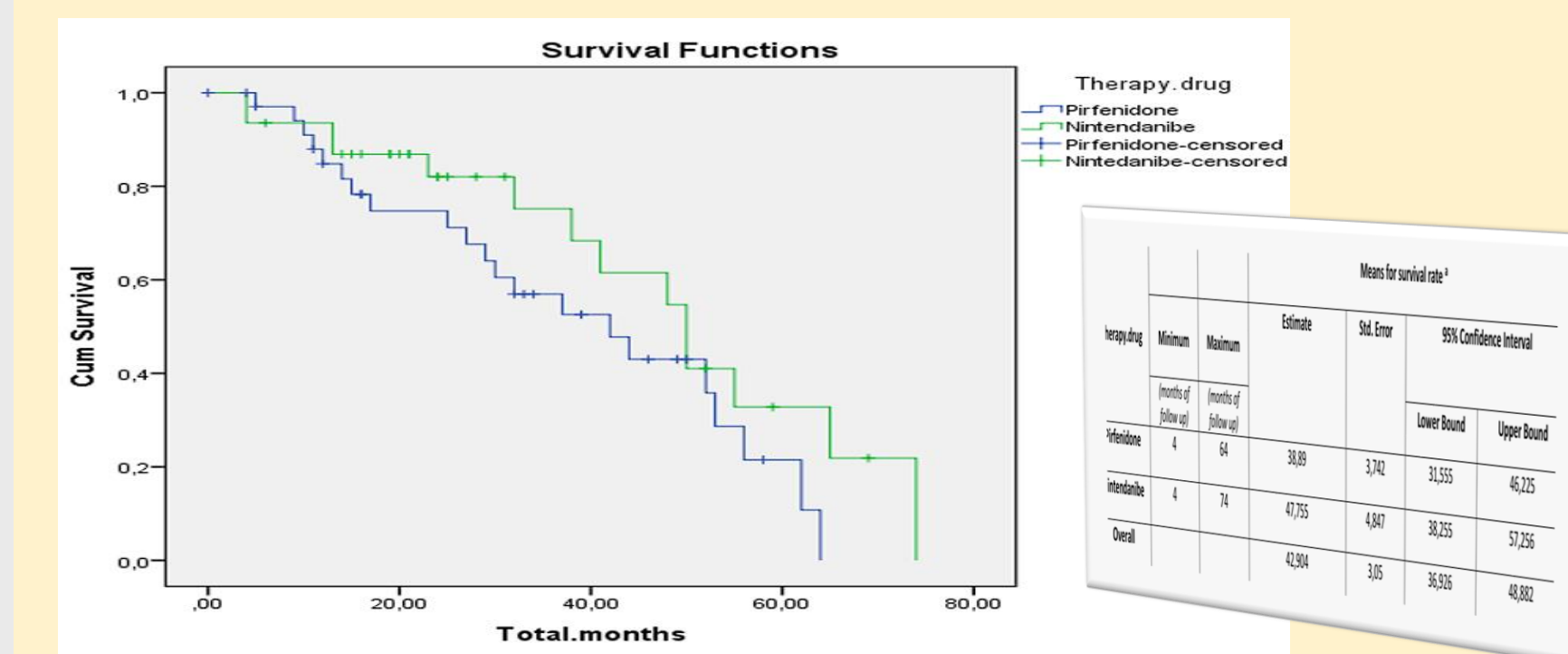
**3<sup>η</sup>** Η σύγκριση του ποσοστού συμμόρφωσης στην αγωγή (**Proportion of months covered, [PMC = (Number of months in period "covered"/Number of months in period) x100%]**) στις δύο ομάδες ασθενών δεν διέφερε. (Πίνακας 3)

	Therapy.drug	N (%)	Proportion Of months covered	Std. Deviation	PMC Minimum	PMC Maximum
PMC	Pirfenidone	36	73,87	25,84		
	Nintedanibe	31	70,94	19,92		
				p=0,606		
PMC ≥90%	Pirfenidone	13(37,1)	90,48	25,84	90,48	100
	Nintedanibe	6 (19,3)	70,94	19,92	90,77	100
				p=0,390		
PMC <90%	Pirfenidone	22(62,8)	59,85	25,84	87,5	59,85
	Nintedanibe	25(80,6)	64,94	19,92	89,47	64,94
				p=0,389		

**Πίνακας 3.** Σύγκριση βαθμού συμμόρφωσης PMC, ομάδων Pirfenidone/Nintedanib.

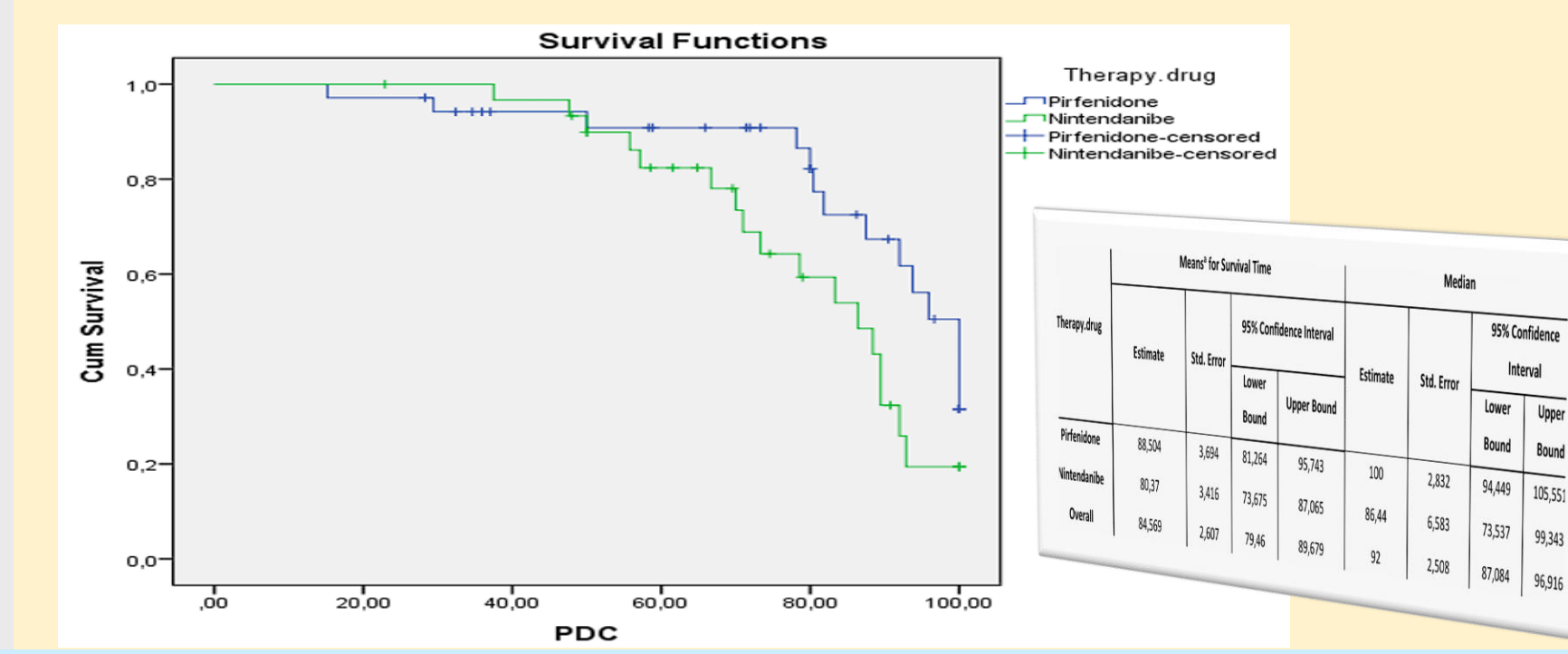
## Αποτελέσματα: Επιβίωση

Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη **μέση επιβίωση** μεταξύ των θεραπειών των δύο ομάδων ασθενών,  $\chi^2(1) = 2.125$ ,  $p = 0.143 > 0.05$  [*Log Rank test (Mantel-Cox)*], (Σχήμα 1).



**Σχήμα 1.** Μέση επιβίωση ασθενών υπό Pirfenidone /Nintedanib.

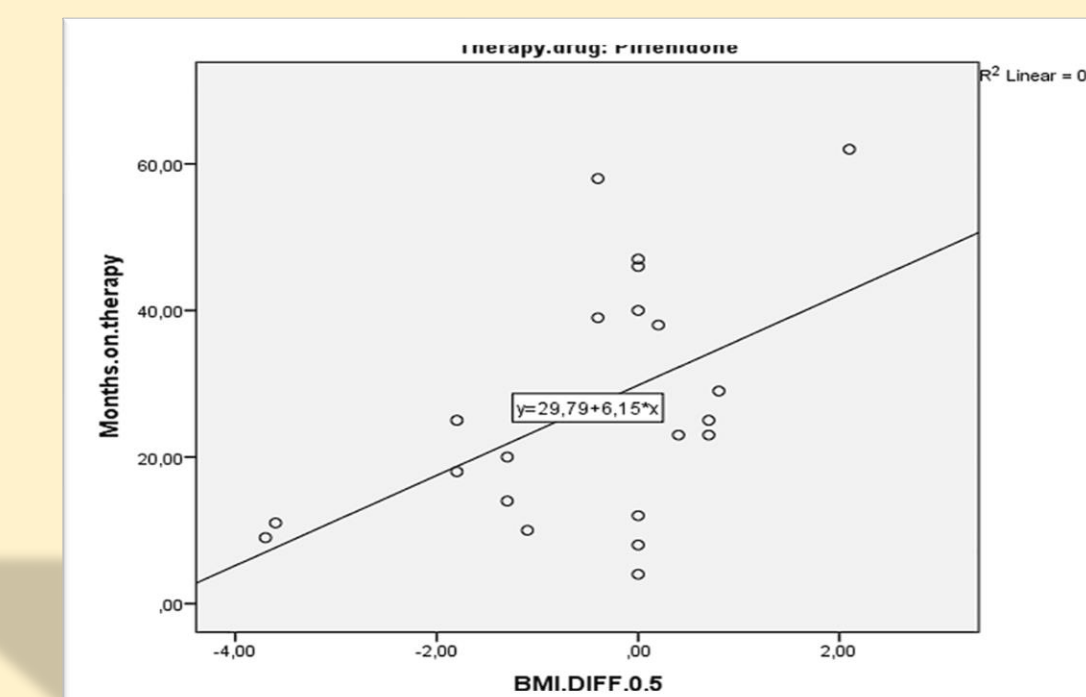
Για την **επίδραση της συμμόρφωσης (PMC) στην επιβίωση** μεταξύ των θεραπειών των δύο ομάδων ασθενών, δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά  $\chi^2(1) = 3.594$ ,  $p = 0.058 < 0.05$  [*Log Rank test (Mantel-Cox)*], (Σχήμα 2).



**Σχήμα 2.** Επίδραση της PMC επιβίωση ασθενών υπό Pirfenidone /Nintedanib.

## Αποτελέσματα: Πρόβλεψη Συμμόρφωσης

Η αύξηση της τιμής του  **$\Delta$ BMI στους 6 μήνες**, προβλέπει τους μήνες παραμονής στην **Pirfenidone**. (fitted regression model): **Μήνες παραμονής στην Θεραπεία = 29.79 + 6.151\*( $\Delta$ BMI6)**. ( $\beta=6.151$ ,  $p=0.019$ ).



**Σχήμα3.** Pearson correlation  $\Delta$ BMI6 και Pirfenidone

## Αποτελέσματα: Πρόβλεψη Αποχής

Σημαντική συσχέτιση βρέθηκε, **για τον χρόνο αποχής** από την θεραπεία, στους ασθενείς υπό **Nintedanib** ο οποίος επηρεάζεται από τις **FVC** και **FEV1**. Η εξίσωση παλινδρόμησης (fitted regression model):

**Μήνες εκτός Θεραπείας = 15.996 +17.317\*(FVC) -23.626\*(FEV1)**. ( $R^2 = 0.307$ ,  $F(2,28) = 6.212$ ,  $p < 0.006$ ).

Η **βελτίωση της τιμής της FVC** ( $\beta = 17.317$ ,  $p = 0.002$ ) και η **ελάττωση της τιμής του FEV1** ( $\beta = -23.626$ ,  $p = 0.002$ ) προβλέπουν τους Μήνες εκτός Θεραπείας στην **Nintedanib**.

## Συμπεράσματα

Στην πολυετή αναδρομική μελέτη πραγματικής ζωής βρέθηκε ότι :

- Δεν υπήρξε διαφορά στη συμμόρφωση ή στην αποχή των ασθενών με IPF είτε λαμβάνουν Pirfenidone είτε Nintedanib.
- Η αποτελεσματικότητα των αντι-ινωτικών είναι παρόμοια όσο αφορά στη θνησιμότητα, με τα προφίλ ασφαλείας των δύο φαρμάκων να είναι διαφορετικά, αλλά να σχετίζονται με μικρό αριθμό περιπτώσεων διακοπής της θεραπείας, λόγω παρενεργειών.
- Η βελτίωση στον BMI στο πρώτο εξάμηνο αγωγής και οι αλλαγές στις FVC και FEV1 σηματοδοτούν διαφορετικού βαθμού συμμόρφωση στην αγωγή των δύο αντιινωτικών φαρμάκων.

## Βιβλιογραφία

- Chianese M, etal Pirfenidone and Nintedanib in Pulmonary Fibrosis: Lights and Shadows. Pharmaceuticals (Basel). 2024 May 30;17(6):709.
- Delameillieure A, Dobbels F, Fieuwes S, Leceuvre K, Vanderauwera S, Wuylts WA. Behavioural and psychological patterns of patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective study. Respir Res [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 Feb 12];23(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35568881>
- Chesser AK, Keene Woods N, Smothers K, Rogers N. Health Literacy and Older Adults: A Systematic Review. Gerontol Geriatr Med [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2025 Feb 12];2:233372141663049. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28138488>