

Idiopatická pľúcna fibróza (IPF) a progredujúca pľúcna fibróza (PPF) u dospelých iná než IPF. Aktualizované odporúčania ATS/ERS/JRS/ALAT.(1)

V máji 2022 boli publikované inovované odporúčania Americkej hrudnej spoločnosti/ Európskej respiračnej spoločnosti/ Japonskej respiračnej spoločnosti/Latinskoamerickej hrudnej spoločnosti ohľadom diagnostiky a liečby idiopatickej pľúcnej fibrózy (IPF) a progredujúcej pľúcnej fibrózy (PPF) u dospelých inej než IPF, ktoré nadväzujú na skoršie odporúčania publikované v roku 2018.

Tieto odporúčania rozširujú možnosti histologickej verifikácie ochorenia pomocou transbronchiálnych krybiopsií pľúc, zaujímajú stanovisko k liečbe antacidami a antirefluxnej chirurgickej liečby u pacientov s IPF, genetickému testovaniu, určujú diagnostické kritéria pre progredujúcu pľúcnu fibrózu (PPF) inú než IPF a pojednávajú o vhodnosti antifibrotickej liečby (nintedanib, pirfenidon) u pacientov s PPF.

Idiopatická pľúcna fibróza je chronická fibrotizujúca intersticiálna pneumónia neznámej etiológie, ktorá je spojená s rádiologickými a histotologickými črtami obvyklej intersticiálnej pneumónie (UIP). Ochorenie sa vyskytuje najmä u starších dospelých a je charakterizované progresívnym zhoršovaním dýchania, poklesom pľúcnych funkcií a zlou prognózou.

Diagnostika idiopatickej pľúcnej fibrózy (IPF)

Na základe HRCT pľúc sa rozlišuje obraz typický pre UIP, možný, neurčitý a obraz, ktorý svedčí skôr pre inú, alternatívnu diagnózu. V rámci diagnostiky IPF je v nových odporúčaniach navrhnuté zlúčiť HRCT obraz typickej a možnej UIP do jednej skupiny.

Dôvodom je, že na základe publikovaných prác rastie sila dôkazov, že typický a možný obraz UIP na HRCT má rovnaký klinický priebeh a prognózu, pravdepodobnosť histologického potvrdenia UIP u možnej UIP je 80% - 85% a preto výrazne klesá potreba histologickej verifikácie ochorenia nielen u typickej UIP, ale rovnako aj u možnej UIP (obrázok č. 1, 2).

Transbronchiálne kryobiopsie pľúc (TBKP) v diagnostike intersticiálnych pľúcnych ochorení

Transbronchiálne kryobiopsie pľúc je možné použiť za účelom histologickej verifikácie intersticiálneho pľúcneho ochorenia s neurčitým obrazom na HRCT pľúc v centrách, ktoré majú skúsenosti s danou invazívnou diagnostickou metódou. Diagnostická výťažnosť TBKP sa u intersticiálnych pľúcnych ochorení pohybuje od 77% až k 85% ak sú odobrané tri alebo viac vzoriek. Nevýhodou je, že u TBKP väčšinou chýba zachytená subpleurálna oblasť, kde napríklad u IPF je najviac patologických zmien a je pravdepodobné, že pomocou tejto techniky a multidisciplinárneho konsenzu sa diagnostikuje skôr možná UIP. Najčastejšou komplikáciou TBKP je pneumothorax (cca 9%) a krvácanie rôznej intenzity (cca 30%). Za kontraindikáciu ako chirurgickej biopsie pľúc, tak aj TBKP sa považuje pokročilejšie ochorenie so závažným funkčným zhoršením ($FVC < 50\%$, $DLCO < 35\%$), stredne ťažkou až ťažkou pľúcnou hypertenziou (systolický tlak v pulmonálnej artérii > 40 mm Hg), výrazná hypoxémia ($PaO_2 < 55 - 60$ mm Hg), hypokoagulačný stav.

Genetické testovanie bioptických vzoriek pľúc za účelom diagnostiky UIP u pacientov s neurčitým typom intersticiálnej pľúcnej fibrózy

Výbor, ktorý tieto inovované odporúčania publikoval nevydal jednoznačné stanovisko za, ale ani proti genetickému testovaniu za účelom diagnostiky intersticiálnych pľúcnych ochorení. Sú potrebné ďalšie štúdie.

Medikamentózna a chirurgická liečba gastroezofageálneho refluxu (GER) u pacientov s IPF

Táto liečba nie je odporúčaná u pacientov s IPF za účelom zlepšenia respiračných symptómov, ale je odporúčaná u pacientov s IPF a zároveň so symptomatickým gastroezofageálnym refluxom za účelom liečby refluxu. Dôvodom je, že publikové štúdie nepreukázali efekt antacid, inhibítorov protónovej pumpy alebo chirurgickej liečby GER na spomalenie progresie IPF alebo zníženie mortality.

Diagnostika a liečba progredujúcej pľúcnej fibrózy (PPF) inej než IPF u dospelých pacientov

Definícia PPF

Za PPF sa považuje intersticiálne pľúcne ochorenie známej alebo neznámej etiológie, iné než IPF, ktoré má rádiologické známky pľúcnej fibrózy a sú splnené najmenej dve kritériá z troch navrhovaných, ktoré sa udiali za posledný rok sledovania pacienta (obrázok č. 3, 4).

Tieto kritériá sú:

1. zhoršenie respiračných symptómov (vystupňovanie dýchavice)
2. zhoršenie funkcie pľúc (funkčné vyšetrenie pľúc)
3. rádiologický dôkaz progresie ochorenia (HRCT pľúc)

Za zhoršenie funkcie pľúc sa považuje:

1. Absolútny pokles FVC $\geq 5\%$ za posledný rok
2. Absolútny pokles DLCO (korekcia podľa hemoglobínu) $\geq 10\%$ za posledný rok

Liečba idiopatickej pľúcnej fibrózy (IPF) a progredujúcej pľúcnej fibrózy (PPF) inej než IPF

Antifibrotická liečba (nintedanib, pifernidon) je v súčasnosti jedinou liečbou indikovanou na terapiu IPF (obrázok č. 5).

Nintedanib je podmienenčne odporúčaný na liečbu aj PPF, inej než IPF, po zlyhaní štandardnej liečby ochorenia. Štandardná liečba závisí od typu intersticiálneho pľúcneho ochorenia, vo veľkej väčšine prípadov ide o imunosupresívnu liečbu.

Zároveň výbor odporúča realizovať ďalšie štúdie ohľadom efektivity a bezpečnosti podávania nintedanibu u špecifických podtypov PPF, iných než IPF.

Dôvod:

V štúdií INBUILD u pacientov s rôznymi podtypmi PPF, dokázal nintedanib znížiť 2.3 násobne riziko progresie ochorenia alebo akútnej exacerbácie oproti placebo u pacientov s typickým obrazom UIP na HRCT, ale bez signifikantného zlepšenia u pacientov s nie UIP obrazom na HRCT pľúc. Nintedanib dokázal síce znížiť pokles FVC u pacientov s PPF v súvislosti so základným systémovým ochorením spojiva, fibrotickou nešpecifickou intersticiálnou pneumóniou (NSIP) alebo u pneumokonióz, nedošlo však k signifikantnému rozdielu v progresii ochorenia alebo výskytu akútnej exacerbácie pre akýkoľvek podtyp PPF. Medzi pacientami s fibrotickou hyperesenzitívnou pneumonitídou (HP), sarkoidózou, neklasifikovanou pľúcnou fibrózou nedošlo ani k významnému spomaleniu poklesu FVC oproti placebo za sledované obdobie jedného roka. Dôvodom mohlo byť aj pomerne malé zastúpenie pacientov s pľúcnou fibrózou ako manifestáciou systémového ochorenia spojiva, fibrotickou NSIP, HP, sarkoidózou, s pneumokoniázami a neklasifikovanou pľúcnou fibrózou. Rovnako sa nezaznamenal podstatný rozdiel v mortalite oproti placebo.

Pirfenidon

Odporúčaný je ďalší výskum ohľadom efektivity a bezpečnosti pirfenidonu v liečbe pacientov s PPF inej než IPF, vrátane špecifických podtypov PPF .

Dôvod:

Zatiaľ boli publikové výsledky len dvoch randomizovaných štúdií pacientov s PPF, ktorí boli liečení pirfenidonom. Jedna štúdia s neklasifikovanou pľúcnou fibrózou obsahovala 253 pacientov a efekt pirfenidonu bol porovnávaný s placebom počas 24 týždňov sledovania. V druhej štúdií RELIEF bolo efekt pirfenidonu skúmaný oproti placebo na vzorke 127 pacientov počas 48 týždňov. Išlo o pacientov s chronickou HP, pľúcnou fibrózou ako prejav systémového ochorenia spojiva, NSIP a azbestózou. Štúdia však bola ukončená predčasne pre nedostatočný nábor pacientov. V štúdiách pirfenidon signifikantne nedokázal znížiť pokles pľúcnych funkcií, predĺžiť obdobie bez progresie choroby a nemal ani žiaden vplyv na mortalitu.

Spracoval:

MUDr. Róbert Slivka, PhD. primár

II. TaRCh odd.

Národný ústav TBC, pľúcnych chorôb a hrudníkovej chirurgie Vyšné Hágy, 05984

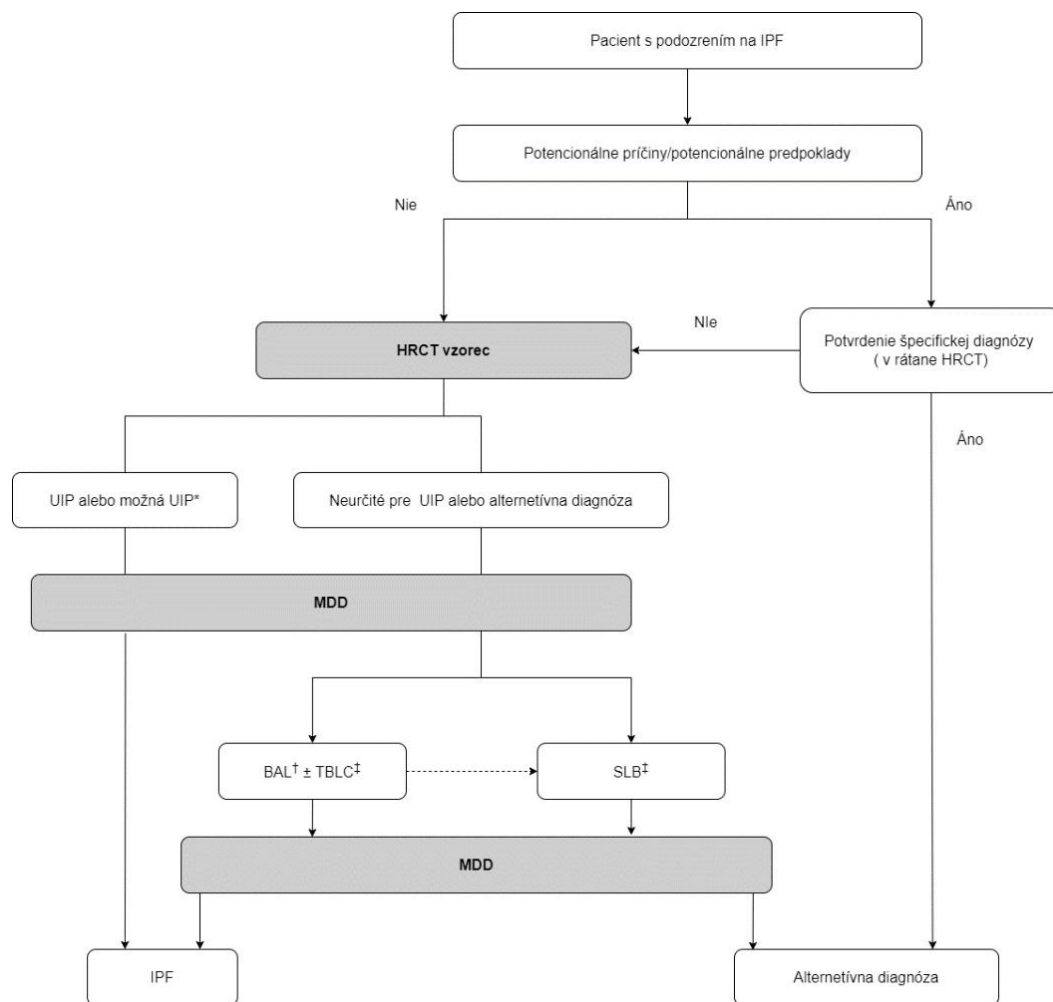
V. Hágy 2022

Literatúra:

1.Raghu G, Jardin-Remy M, Richeldi L, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an UPTADE) and Progressive pulmonary fibrosis in Adults. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. Am J Respir Crit Care Med Vol 205, Iss 9, pp e18-e47, May 1, 2022

Prílohy

Obrázok č. 1: Diagnostika IPF (1)



MDD multidisciplinárne posúdenie

†BAL sa môže vykonať pred MDD u niektorých pacientov v skúsených centrách

‡Transbronchiálna kryobiopsia pľúc (TBLC) môže byť uprednostňovaná pred chirurgickou pľúcnou biopsiou (SLB) v centrách s príslušnou odbornosťou a/alebo v niektorých populáciách pacientov.

Obrázok č. 2: Rozdelenie vzoru UIP na HRCT pľúc (1)

HRCT Pattern				CT Findings Suggestive of an Alternative Diagnosis
Level of confidence for UIP histology	UIP Pattern	Probable UIP Pattern	Indeterminate for UIP	
Distribution	Confident (>90%)	Provisional high confidence (70–89%)	Provisional low confidence (51–69%)	Low to very low confidence (≤50%)
	• Subpleural and basal predominant • Often heterogeneous (areas of normal lung interspersed with fibrosis) • Occasionally diffuse • May be asymmetric	• Subpleural and basal predominant • Often heterogeneous (areas of normal lung interspersed with reticulation and traction bronchiectasis/bronchiolectasis)	• Diffuse distribution without subpleural predominance	• Peribronchovascular predominant with subpleural sparing (consider NSIP) • Perilymphatic distribution (consider sarcoidosis) • Upper or mid lung (consider fibrotic HP, CTD-ILD, and sarcoidosis) • Subpleural sparing (consider NSIP or smoking-related IP)
CT features	• Honeycombing with or without traction bronchiectasis/bronchiolectasis • Presence of irregular thickening of interlobular septa • Usually superimposed with a reticular pattern, mild GGO • May have pulmonary ossification	• Reticular pattern with traction bronchiectasis/bronchiolectasis • May have mild GGO • Absence of subpleural sparing	• CT features of lung fibrosis that do not suggest any specific etiology	• Lung findings ◦ Cysts (consider LAM, PLCH, LIP, and DIP) ◦ Mosaic attenuation or three-density sign (consider HP) ◦ Predominant GGO (consider HP, smoking-related disease, drug toxicity, and acute exacerbation of fibrosis) ◦ Profuse centrilobular micronodules (consider HP or smoking-related disease) ◦ Nodules (consider sarcoidosis) ◦ Consolidation (consider organizing pneumonia, etc.) • Mediastinal findings ◦ Pleural plaques (consider asbestosis) ◦ Dilated esophagus (consider CTD)

Definition of abbreviations: CT = computed tomography; CTD = connective tissue disease; DIP = desquamative interstitial pneumonia; GGO = ground-glass opacity; HP = hypersensitivity pneumonitis; HRCT = high-resolution computed tomography; ILD = interstitial lung disease; IP = interstitial pneumonia; LAM = lymphangioleiomyomatosis; LIP = lymphoid interstitial pneumonia; NSIP = nonspecific interstitial pneumonia; PLCH = pulmonary Langerhans cell histiocytosis; UIP = usual interstitial pneumonia. The previous term, "early UIP pattern," has been eliminated to avoid confusion with "interstitial lung abnormalities" described in the text. The term "indeterminate for UIP" has been retained for situations in which the HRCT features do not meet UIP or probable UIP criteria and do not explicitly suggest an alternative diagnosis. Adapted from Reference 2.

Obrázok č. 3: Definícia PPF (1)

Definícia progresívnej pľúcnej fibrózy (PPF)

PPF sa považuje intersticiálne pľúcne ochorenie známej alebo neznámej etiológie, iné než IPF, ktoré má rádiologické známky pľúcnej fibrózy a sú splnené najmenej dve kritériá z troch navrhovaných, ktoré sa udiali za posledný rok sledovania pacienta *

Pacienti s HRCT potvrdenou fibrózou musia spĺňať aspoň 2 základné podmienky

1. Zhoršenie respiračných symptómov

2. Funkčný dôkaz progresie (aspoň jedno z nasledujúcich kritérií)

1. Absolútny pokles $FVC \geq 5\%$ RH za rok sledovania
2. Absolútny pokles DLCO (kor na Hbg) $\geq 10\%$ RH za rok sledovania

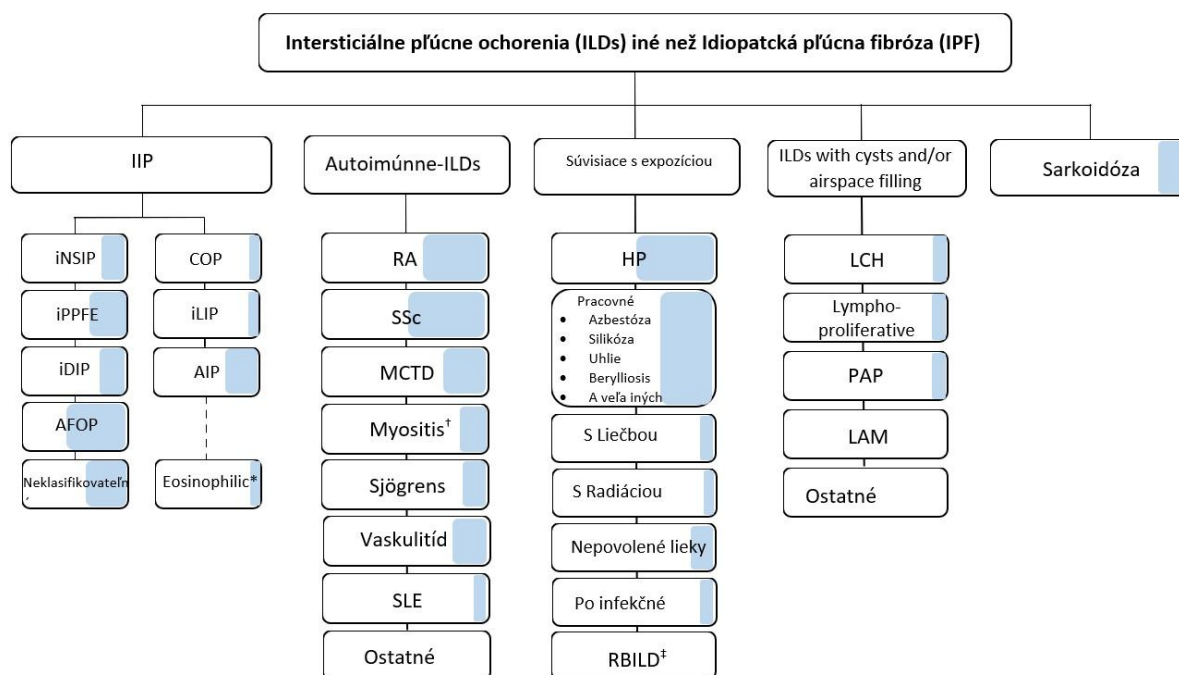
3. Rádiologický dôkaz progresie ochorenia (aspoň 1 z nasledujúcich kritérií)

1. Zvýšený rozsah závažnosti trakčných bronchiektázií a bronchioloektázií
2. Nové ground-glass opacity s trakčnými bronchiektáziami
3. Nové jemné retikulácie
4. Zväčšenie rozsahu alebo zhrubnutie retikulárnych abnormalít
5. Nový honeycombing alebo zväčšenie jeho rozsahu
6. Zväčšenie straty objemu

ILD: intersticiálne pľúcne ochorenia, IPF: idiopatické pľúcne ochorenia, PPF: progresívne pľúcne fibrózy

*Hoci je dôležité vylúčiť alternatívne vysvetlenia zhoršujúcich sa symptómov u všetkých pacientov s podozrením na progresiu, je to dôležité najmä u pacientov so zhoršením respiračných symptómov a/alebo pokles DLCO vzhľadom na nižšiu špecifickosť týchto znakov pre PPF v porovnaní s FVC a CT.

Obrázok č. 4: Rozdelenie intersticiálnych pľúcnych ochorení iných než IPF



*Výbor uznáva, že eozinofilná pneumónia neznámej príčiny nebola zahrnutá do klasifikácie IIP

†Myozitída zahŕňa PM/DM/antisyntetázový syndróm, ktorý môže byť amyopatický

‡Hoci sa uznáva, že intersticiálna choroba pľúc (RBILD) respiračnej bronchiolitídy je dôsledok vystavenia cigaretovému dymu prakticky u všetkých pacientov s RBILD, RBILD a deskvamatívna intersticiálna pneumónia (DIP) často koexistujú.

Obrázok č. 5: Liečba pacientov s IPF (1)

