

# Idiopatická plicní fibróza- doporučený postup pro diagnózu, léčbu a sledování (3. aktualizace)

## Sekce intersticiálních plicních procesů České Pneumologické a Ftiseologické společnosti

**Autoři doporučeného postupu: Martina Vašáková, Martina Šterclová**

**Úvod.** Idiopatická plicní fibróza (IPF) patří mezi nejobtížněji léčitelné a zároveň prognosticky nejzávažnější plicní nemoci. Velmi pravděpodobně jsou epidemiologická data v řadě zemí podhodnocena, neboť IPF bývá diagnosticky zaměňována s jinými diagnózami nebo nediodagnostikována vůbec. Sekce intersticiálních plicních procesů vypracovala již 3.doporučený postup diagnostiky a léčby IPF, s ohledem na dynamiku změn na poli této nemoci v posledních letech, které se týkají jak diagnózy, tak léčby. Zejména byly v tomto doporučeném postupu zohledněny doporučené postupy ATS/ERS/JRS/ALAT z roku 2011, 2015 a 2018 a doporučení panelu expertů pod vedením D. Lynche z dokumentu otištěného v Lancet Respiratory Medicine (1,2,3,4).

**Definice IPF** popisuje jako specifickou formu *chronické progredující fibrotizující intersticiální pneumonie nejasné etiologie*, objevující se primárně u dospělých jedinců, postihující pouze plíce a spojené s histopatologickým a /nebo radiologickým obrazem obvyklé intersticiální pneumonie (UIP). Diagnóza IPF vyžaduje vyloučení jiných forem intersticiálních pneumonií, zvláště ostatní idiopatické intersticiální pneumonie (IIP), systémové nemoci pojiva a intersticiální plicní procesy (IPP) vzniklé v příčinné souvislosti s expozicí vlivům prostředí.

**Epidemiologie.** *Incidence* IPF je odhadována mezi 6,8 a 16,3/100.000 (USA). *Prevalence* této nemoci je celosvětově udávána v rozmezí 2- 29/100.000, předpoklad prevalence vycházející údajů databáze zdravotního pojištění v USA je však ještě vyšší (14-42,7/100.000). IPF postihuje asi 5 milionů lidí na celém světě. V ČR proběhlé epidemiologické studie (Kolek, Homolka) odhadují incidenci IPF maximálně na 1/100.000, prevalence dle údajů z registru IPF EMPIRE se pohybuje mezi 5-6/100.000 (5, 6). IPF nemá dle provedených výzkumů žádnou jednoznačnou geografickou, sociální a rasovou distribuci. Obvykle se vyskytuje sporadicky, familiární případy jsou vzácné (5%). Ke vzniku nemoci zřejmě přispívá genetický podklad (multifaktoriální s genetickými polymorfismy genu pro mucin, surfaktantové proteiny, telomerázy aj.), zevní faktory jako kouření a jiné expozice škodlivinám a

senescence. Pro IPF je typický progresivní pokles plicních funkcí, který vede k respiračnímu selhání a smrti. Střední přežití pacientů je 2-3 roky bez léčby. Většina pacientů vykazuje **pozdvolný pokles plicních funkcí**, někteří pacienti jsou **dlouhodobě stabilní** (zvláště pacienti ve starším věku, nad 75 let) a někteří mají **rychlý pokles funkcí**. **Mortalita** IPF je vysoká a kupříkladu v USA dosahuje 61,2 úmrtí /1.000.000 obyvatel u mužů a 54,5/1.000.000 u žen. Příčinou smrti je nejčastěji progresse IPF (60%), z dalších příčin je pak zaznamenána nemoc koronárních tepen, plicní embolie a rakovina plic.

### **Kdy musíme myslet na IPF?**

Na IPF musíme myslet v případě nově detegovaného intersticiálního plicního procesu (IPP) nejasného původu, u pacienta typicky staršího 60 let s poslechovým nálezem inspiračních chrůpků bilaterálně basálně, s radiologickým obrazem (na skiagramu hrudníku a/nebo výpočetní tomografií hrudníku s vysokou rozlišovací schopností- HRCT) plicní fibrózy oboustranně. U mladších pacientů (40-60 let) se může obdobný klinicko-radiologický obraz objevit též, pak se může jednat o familiární IPF. Typickým znakem IPF je progredující dušnost a u některých pacientů i kašel, pacienti ale mohou být v době diagnózy i asymptomatictí, zvláště pak, je-li diagnóza stanovena časně. I když je pro IPF typický pozvolný a plíživý nástup dušnosti a její pozvolná progresse, u některých pacientů se vyskytnou epizody tzv. *akutní exacerbace IPF* charakterizované náhlým výrazným zhoršením dušnosti. Nemoc postihuje častěji *muže* než ženy.

### **Jaká vyšetření je třeba provést při podezření na IPF?**

**Fyzikální vyšetření.** U 75% pacientů se vyskytují fenotypové projevy, jako jsou *paličkovité prsty s nehty tvaru hodinového sklička a poslechový fenomén krepitu* slyšitelný nad plicními bazemi.

**Pečlivá anamnéza.** V případě nově diagnostikované IPP podezřelé z IPF (viz výše) musí být vyloučeny potenciální zevní příčiny (organické a anorganické antigeny) pečlivým odběrem anamnézy, případně s využitím k tomu určených dotazníků. Sérologicky a klinicky je nutné vyloučit systémovou nemoc pojiva (SNP), eventuálně ve spolupráci s revmatologem.

**Radiologické vyšetření.** Vnímání radiologického obrazu IPF, tedy obvyklé intersticiální pneumonie (UIP) se změnilo a tyto změny se odrazily jak v publikovaném vyjádření Fleischnerovy společnosti, tak i v diagnostickém doporučení ATS/ERS/JRS/ALAT z roku 2018. Nové rozdělení zahrnuje UIP, pravděpodobnou UIP, neurčený obraz a alternativní diagnózu (Tabulka 1.) (4).

**Tabulka 1. Radiologický obraz UIP**

UIP	Pravděpodobná UIP	Neurčený obraz	Alternativní diagnóza
Maximum změn subpleurálně a bazálně, častá heterogenní distribuce	Maximum změn subpleurálně a bazálně, častá heterogenní distribuce	Maximum změn subpleurálně a bazálně	Převládající distribuce <ul style="list-style-type: none"> <li>• Peribronchovaskulární</li> <li>• Perilymfatická</li> <li>• Horní a/nebo střední pole</li> </ul>
Retikulace	Retikulace	Diskrétní retikulace	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cysty</li> <li>• Rozsáhlé opacity mléčného skla</li> <li>• Rozsáhlá mikronodulace</li> <li>• Centrilobulární noduly</li> <li>• Noduly</li> <li>• Difúzní obraz mozaikovitě perfúze a air-trapping</li> <li>• Konzolidace</li> </ul>
Voština s nebo bez bronchiektázií	Trakční bronchiektázie, bez voštiny	Distribuce změn není typická pro určitou diagnózu	Jiné <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pleurální plaky (azbestóza)</li> <li>• Dilatovaný jícen (SNP)</li> <li>• Distální klavikulární eroze (SNP-revmatoidní artritida)</li> <li>• Extenzivní zvětšení lymfatických uzlin</li> <li>• Pleurální výpotek nebo ztlustění (SNP)</li> </ul>
Nepřítomnost změn neodpovídajících UIP (viz 3. sloupec)	Možnost minimálního zastoupení opacit mléčného skla	Možnost minimálního zastoupení opacit mléčného skla, možnost mírné distorze	

UIP – obvyklá interstiální pneumonie, SNP – systémová nemoc pojiva

**Bronchoalveolární laváž (BAL)** je cenným pomocným *diferenciálně diagnostickým nástrojem*. Provedení BAL v době diagnózy je indikované u každého pacienta s podezřením na IPF, který nemá obecné kontraindikace BAL, případně neodmítá BAL. Pro IPF je typické zmnožení granulocytů obvykle s malou příměsí eozinofilů v tekutině získané BAL (BALTe), lymfocyty bývají zvýšeny minimálně. Pokud jsou lymfocyty v BALTe zvýšeny nad 20%, je nutné uvažovat o exogenním původu IPP, případně o IPP v rámci SNP, a to i pokud by radiologický obraz odpovídal UIP.

**Multidisciplinární tým (MDT)**. Pacienty s podezřením na IPF je vhodné projednat v rámci MDT, a to ještě před případnou plicní biopsií. Je možné, že i u pacientů s pravděpodobnou UIP či neurčeným obrazem bude možno takto rozhodnout o finální diagnóze, což může hrát významnou úlohu zejména v individuálních situacích, kdy nelze provést plicní biopsii (pokročilý věk, špatné plicní funkce, komorbidity). Případně MDT rozhodne o tom, zda a jaká plicní biopsie má být provedena. S výsledkem biopsie je pak doporučeno pacienta probrat

ještě jednou v rámci MDT, hlavně když diagnóza není definitivní ani s přihlédnutím k histopatologickému obrazu.

**Plicní biopsie.** U pacientů s nově diagnostikovaným IPP s podezřením na IPF s typickým radiologickým obrazem UIP a bez známek jiné etiologie IPP není plicní biopsie doporučena. U pacientů s radiologickým obrazem pravděpodobné UIP s typickým klinickým obrazem a při vyloučení jiné etiologie onemocnění nepovažujeme též plicní biopsii za nutnou (4). Plicní biopsie je doporučena v případě neurčeného obrazu či pokud radiologický obraz odpovídá spíše alternativní diagnóze. Plicní biopsii zvažujeme u každého pacienta individuálně, i s ohledem na celkový stav pacienta a jeho plicní funkce. Biopsie lze provést chirurgicky nebo cestou transbronchiální kryobiopsie (TBLC). V rámci doporučeného klinického postupu ATRS/ERS/JRS/ALAT sice nebylo vyjádřeno žádné doporučení k TBLC, nicméně existuje již řada důkazů o diagnostické senzitivitě a specifitě této metody, která je v tomto ohledu srovnatelná s chirurgickou plicní biopsií, ale má méně závažných komplikací (7,8). Doporučujeme však provádění TBLC pouze v centrech, která mají příslušné dostatečné personální i technické vybavení, zkušenosti s prováděním TBLC a s řešením případných komplikací.

### ***Histopatologický obraz UIP***

Hlavním histopatologickým znakem UIP je *časově heterogenní vzhled s obrazem ložisek fibrózy a voštiny střídajícím obraz méně postižené nebo normální tkáně*. Změny obvykle postihují subpleurální oblasti a paraseptální parenchym. Zánět je obvykle minimální. Diferenciální diagnostika není široká a zahrnuje hlavně exogenní alergickou alveolitidu (EAA), systémové nemoci pojiva (SNP) a pneumokoniózy. Některé biopsie mohou vykazovat obraz tzv. neklasifikovatelné fibrózy, pokud však neobsahují změny typické pro jinou diagnózu (sarkoidózu, EAA, jiné), může být v případě typických klinických a radiologických změn po konzultaci MDT nález hodnocen jako IPF (**Tabulka 2**). Někdy nemusí být diagnóza zcela jednoznačná a může být kupříkladu v plicních biopsiích z rozdílných plicních laloků nalezen obraz UIP v jednom laloku a fibrotické nespecifické intersticiální pneumonie (NSIP) v druhém laloku. V tomto případě se jedná o **diskordantní UIP**, na rozdíl od **konkordantní UIP**, kde všechny vzorky odpovídají UIP. Klinický obraz i průběh jsou u obou těchto variant stejné a pokud je odpovídající klinický obraz, jedná se o IPF.

**Tabulka 2. Histopatologický obraz UIP**

UIP	Pravděpodobná UIP	Neurčený obraz	Alternativní diagnóza
Významná fibróza, distorze plicní architektiky+/- voština se subpleurální a paraseptální distribucí	Některé histologické znaky ze sloupce 1, které spíše předpokládají UIP	Fibróza s nebo bez architektonické distorze, s rysy svědčícími pro UIP v rámci jiných nemocí, tak pro diagnózu jinou než UIP	Rysy jiných histologických obrazů ( tj. absence fibroblastických fokusů nebo volné fibrózy) ve všech biopsiích
Nepřítomnost změn fibrotických změn			Histologické nálezy indikující jiné nemoci (exogenní alergická alveolitida, histiocytóza z Langerhansových buněk, sarkoidóza, lymfangioleiomyomatóza)
Fibroblastické fokusy	Nepřítomnost změn svědčících pro jinou diagnózu	Některé rysy ze sloupce 1, ale i některé rysy svědčící pro alternativní diagnózu	
Nepřítomnost změn svědčících pro jinou diagnózu	Pouze voština		

UIP – obvyklá intersticiální pneumonie.

### Diagnostická kritéria IPF

1. Vyloučení jiných příčin intersticiálních plicních procesů ( domácí a profesní expozice, systémové nemoci pojiva, léková toxicita)
2. Přítomnost HRCT vzorce UIP u pacientů bez plicní biopsie (*Tabulka 1*)
3. Specifické kombinace HRCT a histopatologického UIP vzorce u pacientů s plicní biopsií (*Tabulka 3*)

**Tabulka 3. Kombinace radiologického a histopatologického obrazu v diagnostice IPF**

Podezření na IPF		Histopatologický obraz			
		UIP	Pravděpodobná UIP	Neurčený obraz	Jiná diagnóza
HRCT obraz	UIP	IPF	IPF	IPF	Diagnóza jiná než IPF
	Pravděpodobná UIP	IPF	IPF	IPF možná	Diagnóza jiná než IPF
	Neurčený obraz	IPF	IPF možná	Diagnóza neurčena	Diagnóza jiná než IPF
	Jiná diagnóza	IPF možná	Diagnóza jiná než IPF	Diagnóza jiná než IPF	Diagnóza jiná než IPF

UIP – obvyklá intersticiální pneumonie, IPF – idiopatická plicní fibróza, HRCT – počítačová tomografie s vysokou rozlišovací schopností.

## **Léčba.**

**Diagnostika a léčba IPF v ČR má probíhat dle doporučení Sekce IPP v Centrech pro diagnostiku a léčbu intersticiálních plicních procesů (Centra IPP), která jsou určena ČPFS a uznána i zdravotními pojišťovnami. Znamená to nejenom záruku kvality diagnostiky a péče, ale zároveň i možnost preskribce antifibrotik, která jsou vázána na Centra IPP. Pacient se suspektní IPF by měl tedy projít některým z Center IPP, aby byla určena správně diagnóza a doporučen další léčebný postup.**

### *Farmakologická léčba. Základem farmakologické léčby je antifibrotická léčba.*

**Pirfenidon** snižuje proliferaci fibroblastů a produkci s fibrózou asociovaných proteinů a cytokinů pravděpodobně inhibicí TGF-beta a destičkového růstového faktoru (platelet-derived growth factor- PDGF), a to cestou blokády nukleární translokace proteinu Smad. Klinická účinnost léčby pirfenidonem byla prokázána v několika studiích, společné analýze multinárodních studií CAPACITY 004 a 006, japonské studii Shionogi (SP3) a následně ve studii ASCEND. Pirfenidon významně snižuje rychlost poklesu plicních funkcí u pacientů s IPF, navíc i prodlužuje vzdálenost ušlou při šestiminutovém testu chůze (6MWD) a snižuje mortalitu ze všech příčin (9). Pirfenidon je hrazen z prostředků zdravotního pojištění pro nekouřící pacienty s IPF s VC mezi 50-90% náležitých hodnot a TL<sub>CO</sub> vyšší než 30% náležitých hodnot, a to v Centrech pro diagnostiku a léčbu intersticiálních plicních procesů ČPFS ([www.pneumologie.cz](http://www.pneumologie.cz)). Bohužel trvá omezení úhrady týkající se pacientů s poklesem plicních funkcí v 6 měsíčních intervalech mezi jednotlivými měřeními, kdy z úhrady vypadávají jedinci s poklesem vitální kapacity (VC) větším než 10% a TL<sub>CO</sub> větším než 15% oproti předchozím hodnotám. Toto úhradové omezení odporuje medicíně založené na důkazech, neboť pacienti, jejichž plicní funkce klesají rychleji, se mohou po vysazení antifibrotik ještě výrazněji zhoršit. Pacienti indikovaní k léčbě pirfenidonem zahajují 1.-7. den 3x1 kapslí po 267 mg, 8.- 15. den pak zvyšují dávku na 3x2 kapsle a od 16. dne pak užívají 3x3 kapsle (2403 mg pirfenidonu/den), při dobré toleranci je možný přechod na variantu 801 mg 1-1-1. Pacienti, kteří mají výrazné nežádoucí gastrointestinální účinky (obvykle neuseu a nechutenství) mohou mít redukovanou dávku pirfenidonu na nejvyšší tolerovanou (kupříkladu 3x2 nebo pouze 3x1 cps po 267 mg/den). Také v případě fotosenzitivní reakce či významné elevace transamináz je zpravidla nutná přechodná redukce dávky léku, či jeho úplné přechodné vysazení. Pacient musí být při zahájení léčby seznámen s rizikem fototoxicity léku a s nutností soustavné ochrany proti slunečnímu záření (celoročně krémy s vysokým

ochranným faktorem, tzv. sun-blockery na nechráněná místa kůže, a pokrývka hlavy a ochrana těla oděvem při riziku oslnění). Také musí vědět o gastrointestinálních nežádoucích účincích, hlavně o nevolnosti a nechuti k jídlu a o možnosti snížit dávku léku při jejich výskytu. Musí být poučeni i o možnosti poruchy funkce jater při léčbě pirfenidonem a nutnosti opakovaných odběrů krve v průběhu léčby s kontrolou jaterních testů. Vzhledem k tomu, že tabákový kouř je induktorem CYP1A2, čímž ovlivňuje významně farmakokinetiku a tím biologickou dostupnost (expozici) pirfenidonu, pacienti léčení pirfenidonem by neměli kouřit. Navíc nekouření je samo o sobě jednou z podmínek úhrady pirfenidonu v ČR (viz výše). Zvýšené opatrnosti je potřeba při současné léčbě léky snižujícími aktivitu CYP1A2, kdy může dojít až k významné toxicitě pirfenidonu (např. fluvoxamin, který je při léčbě pirfenidonem kontraindikován, chinolony). Naopak léky zvyšující aktivitu CYP1A2 mohou snižovat účinnost léčby pirfenidonem (rifampicin, omeprazol).

**Nintedanib** je dalším lékem, který je dostupný pro léčbu IPF v ČR. Jedná se o trikinázový inhibitor (inhibice receptoru pro růstový faktor fibroblastů- fibroblast growth factor- FGF, vaskulární endoteliální růstový faktor- vascular endothelial growth factor- VEGF a od destiček odvozený růstový faktor – platelet derived growth factor- PDGF), který v dávce 150 mg 2x denně perorálně prokazatelně snižuje pokles plicních funkcí u pacientů s IPF. Efektivita a bezpečnost nintedanibu v léčbě IPF byly prokázány ve dvou velkých studiích fáze 3 INPULSIS-1 a INPULSIS-2, do kterých bylo zařazeno 1066 pacientů s IPF (10). Nintedanib prokázal v obou těchto studiích efektivitu vyjádřenou významnou redukcí poklesu VC a navíc v INPULSIS-2 i benefit ve smyslu redukce počtu a doby do výskytu akutních exacerbací IPF. Nintedanib je v ČR hrazen u pacientů s VC 50-90% NH a TLco vyšší než 30% NH. I pro nintedanib platí ukončení úhrady léku při poklesu plicních funkcí tak jako pro pirfenidon. Lék je pro perorální užití, ve formě kapslí, užívá se 2x1 kapsle po 150 mg denně (přibližně v intervalu 12 hodin). Při intoleranci je možné dávku snížit na 2x100 mg. Nejčastějšími nežádoucími účinky léčby jsou průjemy a elevace jaterních enzymů. Frekvenci stolic lze snížit podáním loperamidu. Při elevaci transamináz lze při významném vzestupu přechodně přerušit léčbu, častěji však postačí většinou přechodné snížení dávky na 2x100 mg denně.

**Klinické studie.** Je doporučeno zařazovat pacienty s IPF do klinických studií s novými léky, a to zejména ty, kteří nedosáhnou na kritéria úhrady antifibrotické léčby a i ty, kteří jsou již na léčbě antifibrotiky a studijní lék je podáván jako lék přidaný do kombinace.

**Další léky.** Ne všichni pacienti s IPF dosáhnou na antifibrotickou léčbu dle kritérií úhrady, případně ji netolerují. I s ohledem na tento fakt se členové Sekce IPP dohodli na základě důkazů ze studie s N-acetylcysteinem, že je možné podávat N-acetylcystein nemocným s IPF v dávce 1800 mg/den p.o. v případě, že jsou vyšetřeny polymorfismy TOLLIP a nemocný má přítomen polymorfismus, který predikuje pozitivní efekt léku na pokles plicních funkcí (11). Z léků je dále možno použít v rámci symptomatické léčby dušnosti a kašle u IPF opiáty, systémové perorální kortikosteroidy v nízké dávce a antitusika v obvyklých dávkách. Stran léčby inhibitory protonové pumpy, nebyla prokázána jejich efektivita na pokles plicních funkcí u IPF, a proto je tato léčba doporučena pouze u pacientů se symptomatickou refluxní chorobou.

#### ***Nefarmakologická léčba.***

**Dlouhodobá domácí oxygenoterapie** je doporučena pro všechny pacienty s IPF s klidovou hypoxémií, kteří splní kritéria ČPFS po přidělení přístroje.

**Transplantace plic** je pro vhodně vybrané pacienty s IPF rozhodně doporučena. Pětileté přežití po transplantaci plic u pacientů s IPF je odhadováno na 50- 56%. Transplantace plic u adekvátně indikovaných pacientů s IPF *snižuje významně riziko úmrtí v pátém roce po transplantaci*. Navíc pacienti s IPF mají lepší dlouhodobé přežití po transplantaci plic než ti transplantovaní pro jinou diagnózu. Je nutné pacienta s IPF zvážit pro transplantační léčbu včas, aby byl dostatek času pro vyšetření před zařazením na čekací listinu.

**Umělá plicní ventilace (UPV).** Pacienti s IPF by při respiračním selhání způsobeném IPF *neměli být paušálně invazivně uměle ventilováni*, ale tento způsob léčby může být *vhodný pro některé selektované jedince*. Mortalita při umělé plicní ventilaci u pacientů s IPF je 96%.

Většinou pouze ti pacienti, kteří mohou být transplantováni z ventilátoru, mají z UPV profit. V praxi to znamená, že by invazivní UPV měla být indikována pro zhoršení IPF s respiračním selháním pouze v případě nemocných, kteří jsou již zařazeni na čekací listině transplantace plic, nebo u kterých existuje šance, že se podaří je urgentně zařadit k transplantaci plic. I tak je pravděpodobnost úspěšné transplantace a tudíž přežití těchto pacientů velmi malá.

**Rehabilitace.** Pacienti s IPF by *měli být indikováni k plicní rehabilitaci ve většině případů*. Je to jedna z možností jak zlepšit kvalitu života pacienta je zlepšení pacientovy funkční výkonnosti a zmírnění dušnosti. Rehabilitace musí být v případě IPF komplexní, zahrnující učení, poradu a behaviorální techniky ke zlepšení sebeobsluhy, redukci symptomů a optimalizaci funkční kapacity (12).



### ***Léčba komplikací a komorbidit.***

***Léčba akutní exacerbace IPF.*** Většina pacientů by měla být v době exacerbace léčena systémovými kortikosteroidy a antibiotiky. (podrobněji viz standard akutní exacerbace IPF v sekci Intenzivní péče v pneumologii ČPFS)

***Léčba plicní hypertenze.*** U pacientů s IPF by plicní hypertenze neměla být paušálně léčena, nicméně u některých je vhodné tuto léčbu zvážit. Jedná se hlavně o pacienty s dysproporční plicní hypertenzí, která svou závažností neodpovídá rozsahu plicního postižení při IPF. Základním screeningem plicní hypertenze u IPF je *echokardiografie*. Podezření na plicní hypertenzi však může vzejít již z *funkčního vyšetření plic* (poměr VC%NH/TLCO%NH > 1,8- vysoká pravděpodobnost postižení plicní cirkulace), případně z vyšetření *spiroergometrie* a *laboratorního vyšetření* (mozký natriuretický peptid- BNP). Definitivně pak stanoví plicní arteriální hypertenzi *pravostranná srdeční katetrizace*.

### **Monitorace klinického průběhu onemocnění a sledování efektu léčby.**

K monitorování klinického průběhu je doporučováno sledování symptomů, vyšetření plicních funkcí a sledování progresu fibrózy na HRCT.

Pokud není známa jiná příčina, která by vedla ke zhoršení stavu, je nutno jakoukoliv příhodu z níže uvedených brát jako ***progresi IPF***:

- ***progredující dušnost***
- ***progredující pokles FVC oproti výchozí hodnotě***
- ***progredující pokles transfer faktoru oproti výchozí hodnotě***
- ***progrese plicní fibrózy na HRCT oproti výchozímu stavu***
- ***akutní exacerbace***
- ***smrt na respirační selhání***

V současné době je jako progrese onemocnění označován pokles FVC o 10% absolutních hodnot a pokles transfer faktoru o 15% absolutních hodnot.

***Interval sledování*** je doporučen 3-6ti měsíční, spočívá ve *funkčním* (spirometrie, transfer faktor, krevní plyny) a *klinickém vyšetření pacienta*, HRCT hrudníku není třeba zhotovovat při každé z těchto kontrol, pokud nedojde k významné změně klinického obrazu a funkčních parametrů. Pokud máme však podezření na tzv. akutní exacerbaci IPF, je provedení HRCT hrudníku na prvním místě. V případě podezření na infekci či nádor v terénu IPF jsou další vyšetřovací postupy včetně radiologického vyšetření samozřejmostí.

## Staging a prognóza.

Rozsah nemoci a závažnost funkčního postižení v době diagnózy je mezi jednotlivými pacienty s IPF značně variabilní. Je to dáno jednak odlišným stupněm vnímání obtíží u jednotlivých nemocných a pak také stupněm povědomí lékařské veřejnosti o této nemoci.

Stran prognózy je nutné *identifikovat pacienty s vysokým rizikem úmrtí v následujících dvou letech*, aby mohlo být u těchto nemocných včas zváženo zařazení na čekací listinu transplantace plic. (*Tabulka 4*)

**Tabulka 4. Parametry určující zvýšené riziko úmrtí u pacientů s IPF**

Faktory v době diagnózy
- stupeň dušnosti
- transfer faktor $\leq 40\%$ pred.
- desaturace $\leq 88\%$ v průběhu 6MWT
- rozsah voštiny na HRCT
- plicní hypertenze
Longitudinální faktory
- zhoršení dušnosti
- snížení FVC o $\geq 10\%$ absolutních hodnot
- snížení transfer faktoru o $\geq 15\%$ absolutních hodnot
- zhoršení fibrózy na HRCT

6MWT- šestiminutový test chůzí, FVC- usilovná vitální kapacita, HRCT – počítačová tomografie s vysokou rozlišovací schopností

## Kompozitní skórovací systémy

Pro určení závažnosti postižení při IPF byl vytvořen *Kompozitní fyziologický index* (Composite physiologic index) , který využívá hodnot FVC, FEV1 a transfer faktoru k předpovědi rozsahu nemoci na HRCT. Je silnějším prediktivním faktorem než jednotlivé funkční parametry a dokonce než jiné složené indexy, jako je CRP (clinical-radiographic-physiological scoring system) včetně jeho nových variant. Klinické užití kompozitních systémů však není rozšířeno a jejich užitečnost pro klinickou praxi je zatím nejasná.

### ***Biomarkery v séru a BALTe***

Zatím neexistuje dostatek údajů pro užitečnost biomarkerů v klinickém sledování IPF, nicméně některá pracoviště již biomarkery používají, hlavně pro předpověď prognózy pacienta a monitoraci rizika vzniku akutního zhoršení.

*Krebs von den Lungen-6 (KL-6)* patří mezi muciny je produkován regenerujícími pneumocyty II. typu a je zvýšen v séru a BALTe u pacientů s IPF. Jeho hodnota koreluje s mortalitou pacientů s IPF. Také sérové hladiny *surfactantových proteinů A a C (SP-A,C)*, *chemokin CCL-18*, *mozkový natriuretický peptid (BNP)* a *matrix metaloproteináza 7 (MMP-7)* mohou mít prediktivní hodnotu pro přežití u těchto pacientů. Z buněčných parametrů mohou být *cirkulující fibrocyty* v periferní krvi negativním prognostickým faktorem pro krátkodobé přežití u pacientů s IPF. Nicméně rutinně tyto markery nelze doporučit pro sledování a léčebná rozhodnutí u pacientů s IPF.

### Použitá a doporučená literatura:

1. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, Behr J, Cottin V, Danoff SK, Morell F, Flaherty KR, Wells A, Martinez FJ, Azuma A, Bice TJ, Bouros D, Brown KK, Collard HR, Duggal A, Galvin L, Inoue Y, Jenkins RG, Johkoh T, Kazerooni EA, Kitaichi M, Knight SL, Mansour G, Nicholson AG, Pipavath SNJ, Buendía-Roldán I, Selman M, Travis WD, Walsh S, Wilson KC; American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, and Latin American Thoracic Society. [Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline.](#) *Am J Respir Crit Care Med.* **2018** Sep 1;198(5):e44-e68
2. Raghu G, et al. ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:788–824.
3. Raghu G, et al. American Thoracic Society; European Respiratory society; Japanese Respiratory Society; Latin American Thoracic Association. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary

- Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Jul 15;192(2):e3-19.
4. Lynch DA, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med*. 2018 Feb;6(2):138-153.
  5. Raghu G, Chen SY, Hou Q, Yeh WS, Collard HR. [Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis in US adults 18-64 years old](#). *Eur Respir J*. 2016 Jul;48(1):179-86. doi: 10.1183/13993003.01653-2015. Epub 2016 Apr 28.
  6. Homolka J, Altmann V, Votava V. Increasing prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis in the Czech Republic. *Chest* 1999; 116(Suppl. 2): 155
  7. Lentz RJ., et al. Transbronchial cryobiopsy for diffuse parenchymal lung disease: a state-of-the-art review of procedural techniques, current evidence, and future challenges. *J Thorac Dis*. 2017 Jul;9(7):2186-2203.
  8. Iftikhar IH, et al. Transbronchial Lung Cryobiopsy and Video-assisted Thoracoscopic Lung Biopsy in the Diagnosis of Diffuse Parenchymal Lung Disease. A Meta-analysis of Diagnostic Test Accuracy. *Ann Am Thorac Soc*. 2017 Jul;14(7):1197-1211
  9. King TE Jr, et al.; ASCEND Study Group. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2083–2092.
  10. Richeldi L, et al.; INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2071–2082.
  11. Oldham JM et al., TOLLIP, MUC5B, and the Response to N-Acetylcysteine among Individuals with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. IPFnet Investigators. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Dec 15;192(12):1475-82.
  12. Swigris JJ, et al. Pulmonary rehabilitation in idiopathic pulmonary fibrosis: A call for continued investigation. *Resp Med* 2008;102:1675-1680