

# Novinky v léčbě idiopatické plicní fibrózy

doc. MUDr. Martina Vašáková, Ph.D.

Pneumologická klinika 1. LF UK, Thomayerova nemocnice Praha

**Idiopatická plicní fibróza (IPF)** je difúzní primárně fibrotizující plicní proces nejasné etiologie. Hlavními klinickými diagnostickými znaky IPF je střední a vyšší věk pacienta, jinak nevysvětlitelná dušnost, paličkovité prsty a poslechový fenomen krepitu. Hlavním vyšetřením pro diagnostiku je CT hrudníku s vysokou rozlišovací schopností s obrazem obvyklé intersticiální pneumonie (UIP). Bronchoalveolární laváž má spíše pomocný diferenciálně diagnostický význam. Při nejistotě diagnózu podpoří chirurgická plicní biopsie s histopatologickým obrazem UIP. Novým kauzálně působícím lékem pro léčbu IPF je pirfenidon.

**Klíčová slova:** idiopatická plicní fibróza, diagnostika, léčba, biologická léčba, pirfenidon.

## News in treatment of idiopathic pulmonary fibrosis

**Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)** is diffuse primarily fibrosing lung process of unknown etiology. The main clinical signs of IPF are middle and advanced age of patient, otherwise unexplainable breathlessness, clubbed fingers and crepitus on auscultation. The main investigation for diagnosis is CT of lungs with high resolution algorithm with finding of usual interstitial pneumonia (UIP). Bronchoalveolar lavage has rather auxiliary differential diagnostic meaning. In case of uncertainty the diagnosis should be supported by surgical lung biopsy with histopathologic finding of UIP. The new drug for treatment of IPF with causal action is pirfenidone.

**Key words:** idiopathic pulmonary fibrosis, diagnosis, treatment, biologic treatment, pirfenidone.

Interní Med. 2014; 16(5): 189–191

## Úvod

Idiopatická plicní fibróza (IPF) je specifickou formou chronického fibrotizujícího intersticiálního plicního procesu dospělých nejasné etiologie s histopatologickým a radiologickým obrazem *obvyklé intersticiální pneumonie* (UIP). Vyskytuje se výhradně u dospělých, a to středního a staršího věku. Poslední konsenzus světových respiračních společností o diagnóze a léčbě IPF z roku 2011 přináší nový pohled na tuto nemoc, a to na základě medicíny založené na důkazech (1). Navíc se IPF po letech léčebného nihilismu a špatné prognózy stává nemocí léčitelnou, spolu s objevením se prvního antifibroticky působícího léku, pirfenidonu. **Zcela zásadní je pro prognózu nemocného časná diagnóza nemoci, aby nemocný mohl být léčen včas antifibrotickými léky, a byla tak zastavena, případně oddálena, progresse nemoci, a tudíž i smrt, zvláště pokud není indikována transplantace plic. Každý nemocný s podezřením na IPF by měl být poslán do Centra pro diagnostiku a léčbu intersticiálních plicních procesů, jejichž seznam je dostupný na [www.pneumologie.cz](http://www.pneumologie.cz). Zde je dostupný i aktuální Doporučený postup pro diagnostiku a léčbu IPF.**

## Etiopatogeneze

Etiopatogeneze IPF není zatím zcela jasná, zdá se však, že jde o uniformní patologickou odpověď plicní tkáně na různá infekční i neinfekční agens, která pravděpodobně způsobují opakované poškození výstelky plicních sklípků vyúsťující v nekontrolovatelně a progredující jiz-

vení. Zánětlivá reakce se někdy může vyskytnout až sekundárně. Patogenetickým podkladem IPF je patologický vzor hojení poranění plicních sklípků, které ústí v rozsáhlou a definitivní devastaci plicní architektiky a respirační selhání. Jednu z klíčových rolí v tomto procesu hrají krom genetických dispozic a vlivů prostředí molekuly účastníci se v mediaci a potencování fibroproliferativní odpovědi – **TGF- $\beta$ , cytokiny a chemokiny Th2 typu** (2). V závislosti na postupujícím poznání cest patogeneze IPF dále pokračuje vývoj léčebných metod zasahujících přímo tyto patogenetické cesty, a to bloádou **mediátorů fibroproliferace, receptorů a cest transkripce a dodáváním buněk (mezenchymální kmenové buňky) či molekul (mi RNA) modifikujících expresi jednotlivých mediátorů** (3, 4, 5, 6).

## Epidemiologie

Epidemiologická data u IPF nejsou přesně známa, ale nemoc má zřejmě stoupající výskyt. V 90. letech minulého století se uváděla incidence kolem 3/100 000, ale nyní uvádějí americké registry odhadovanou prevalenci 13–20/100 000 a incidenci 7,4/100 000 u žen a 10,7/100 000 u mužů. Aktuální epidemiologická situace IPF v ČR není známa. IPF nemá podle provedených výzkumů žádnou jednoznačnou geografickou distribuci, vyskytuje se celosvětově s přibližně stejnou prevalencí, bez rozdílů mezi městským a venkovským obyvatelstvem a bez jakékoliv asociace s rasou nebo etnicitou. Pacienti s IPF

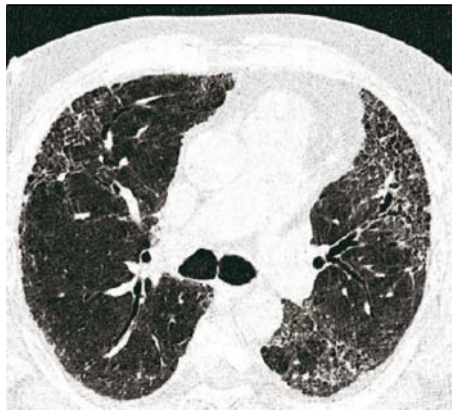
jsou nejčastěji ve středním věku, v rozmezí od 40 do 70 let. IPF se obvykle vyskytuje sporadicky, familiární případy jsou vzácné. Prognóza IPF je špatná, střední přežití je uváděno 2,5–3 roky, nicméně se zavedením léčby pirfenidonem a dalšími léky kauzálně zasahujícími do patogeneze IPF se pravděpodobně prognóza nemoci významně změní.

## Klinický obraz

IPF se klinicky projevuje **progredující náma-hovou** a posléze **klidovou dušností, snadnou unavitelností, kašlem** a v pozdějších fázích při nastupující hypoxemii i cyanózou. U třetiny pacientů se také vyskytují fenotypové projevy, jako jsou **paličkovité prsty** s nehty tvaru hodi-nového sklíčka a poslechový fenomen **krepitu** slyšitelný nad plicními bazemi. I když je pro IPF typický pozvolný a plíživý nástup dušnosti s pomalu progredujícím zhoršováním, u některých pacientů se vyskytnou epizody tzv. **akutní exacerbace IPF**, kdy dojde k náhlému klinickému zhoršení s poklesem plicních funkcí a radiologickým obrazem tzv. **opacit mléčného skla** (GGO) svědčícím pro difúzní akutní poškození alveolů.

## Radiologický náález

Pro diagnózu IPF je zásadní vyšetření výpočetní tomografií hrudníku s vysokým rozlišením (HRCT). Typický radiologický náález na HRCT hrudníku vykazuje **retikulaci a pruhovité opacit s obrazem voštinovité plíce s maximem subpleurálně a v bazích plicních** a minimální

**Obrázek 1.** HRCT hrudníku s obrazem UIP

nebo žádné okrsy tzv. aktivních změn – opacit mléčného skla (GGO), infiltrace, granulomy. Tento obraz je pro IPF typický a nazýváme jej **radiologický obraz obvyklé intersticiální pneumonie (UIP)** (obrázek 1).

### Funkční vyšetření plic

Funkčně je charakterizována IPF **restrikční ventilační poruchou** a významnou **poruchou plicní poddajnosti**. Spirometrické hodnoty včetně usilovné vitální kapacity (FVC), usilovné vitální kapacity za 1. sekundu (FEV1) a jejich poměru jsou normální, nebo je zachován jejich normální poměr i při absolutně redukováných hodnotách. Charakteristickým nálezem u IPF je **hypoxemie**, zprvu pouze námahová, posléze i klidová, a zvýšený alveoloarteriální kyslíkový gradient. **Transfer faktor (TLC<sub>D</sub>) je významně snížen**, a to ve větší míře než by odpovídalo redukcí VC.

### Bronchoalveolární laváž

Bronchoalveolární laváž (BAL) by měla být provedena u každého pacienta s podezřením na IPF. BAL má v diagnostice IPF hlavně **diferenciálně diagnostickou roli**. Pro IPF je typické zmožnění neutrofilních granulocytů, obvykle s malou příměsí eozinofilů, lymfocyty bývají zvýšeny minimálně. Pokud nalezneme výrazné zmožnění lymfocytů, musíme vždy uvažovat o jiných diagnózách, a to exogenní alergické alveolitidě nebo plicním postižení při systémových nemocech pojiva.

### Chirurgická plicní biopsie

Chirurgickou plicní biopsii indikujeme pouze u pacientů, kde diagnóza není jasná na základě klinického obrazu a nálezů na HRCT hrudníku. Před její indikací navíc zvažujeme, zda je pacient schopen zákroku podstoupit. Musíme mít také na mysli, že chirurgická plicní biopsie může vyvolat akutní exacerbaci IPF, a pacienta tak ohrozit přímo na životě. Tato komplikace je častější u pacientů s pokročilou fibrózou. Histopatologický ob-

raz u IPF zachycuje obraz **UIP s převahou jizvení a destrukcí plicní architektiky** (obrázek 2).

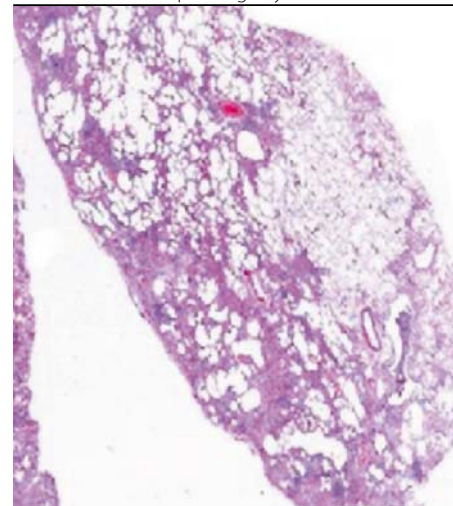
### Diagnóza

Diagnóza IPF by měla být stanovena na základě **multidisciplinárního konsenzu** pneumologa, radiologa znalého problematiky intersticiálních plicních procesů a případně pneumopatologa. Krucíální roli hraje v diagnóze IPF klinický obraz s nálezem **námahové dušnosti, krepitu a paličkovitých prstů u pacienta středního a staršího věku s HRCT obrazem UIP**. Plicní biopsie není striktně vyžadována, pouze v situaci, kdy podle klinického obrazu a HRCT není diagnóza jednoznačná. Nutné je **vyločení ostatních příčin**, které by mohly vést k HRCT a histopatologickému obrazu UIP (exogenní postižení plicního intersticia – anamnéza expozice anorganickým a organickým prachům, systémové nemoci pojiva – podle mimoplicních příznaků a imunologických parametrů), BAL je odsunuta mezi metody méně důležité, spíše pomocné (7, 8).

### Léčba

Při tvorbě nového konsenzu pro diagnostiku a léčbu IPF byly provedeny metaanalýzy validních studií z posledních deseti let a vyhodnoceny léčebné postupy užívané pro léčbu IPF do roku 2009. Potvrdil se očekávaný závěr, že u IPF **nejsou prakticky vůbec účinné protizánětlivě působící léky**, jako jsou **kortikosteroidy, imunosupresiva a cytostatika**, a tudíž by se **neměly nadále používat v její léčbě, a to ani samotné, ani v kombinacích**. Tento závěr byl ještě podpořen interim analýzami studie Panther zveřejněnými na jaře 2012, na základě kterých bylo **pozastaveno pokračování studijní větve pacientů s IPF léčených kombinací prednison + azathioprin + N-acetylcystein (NAC)**, neboť zde byla zjištěna vyšší mortalita oproti větvi se samotným NAC i ve srovnání s větvi, v níž bylo podáváno placebo (9, 10).

**Pirfenidon** je prvním lékem, který zasahuje přímo do patogeneze IPF. Inhibuje fibrózu indukovanou TGF- $\beta$ , blokádu nukleární translokace proteinů SMAD. Efektivita léčby pirfenidonem, a to optimálně v denní dávce 2403 mg, je patrná u **pacientů s mírnou až středně těžkou IPF**, bohužel u pacientů s pokročilým onemocněním nebyl takový efekt prokázán (11, 12, 13). Pirfenidon (Esbriet, InterMune) je od 1. 7. 2014 hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění u pacientů s IPF, kteří nekouří a mají vitální kapacitu (VC) v rozmezí 50–80 % náležitých hodnot a zároveň transfer faktor (TLCO)  $\geq 35$  %

**Obrázek 2.** Histopatologický obraz UIP

náležitých hodnot. Léčba je ukončena, pokud pacient během léčby Esbriem vykazuje ve třech 6měsíčních obdobích pokles VC o  $\geq 10$  % a TLCO o  $\geq 15$  % oproti předchozí hodnotě. Lék je předepisován lékaři Center pro diagnostiku a léčbu IPP (viz [www.pneumologie.cz](http://www.pneumologie.cz)). Z nežádoucích účinků jsou nejmarkantnější **fotosenzitivita, zažívací obtíže** (obvykle nechutenství a průjem), jinak je léčba pacienty dobře tolerována. Pacienti se musí při léčbě chránit před osluněním, a to pokud možno zakrytím většiny těla oděvem a ošetřením exponované části kůže ochrannými krémy s vysokým ochranným faktorem pokrývajícím i UVA spektrum (SPF 50). Zažívací obtíže se dají obvykle zvládnout podáváním léku spolu s jídlem, někdy je však zapotřebí snížit dávku na nejvyšší tolerovanou. U většiny pacientů s IPF je podáván **N-acetylcystein (NAC) v dávce 3krát 600 mg denně**, a to vzhledem k jeho antioxidačnímu působení s předpokládaným efektem ochrany alveolárního epitelu před dalším poškozením a tím spuštěním tzv. akutní exacerbace IPF. Jedná se o léčbu podpůrnou a nelze od ní očekávat léčebný efekt ve smyslu zmírnění poklesu plicních funkcí. Jde o dobře tolerovatelný lék, některým pacientům vadí pouze zvýšená expektorace. Od 1. 6. 2013 je tento lék v ČR hrazen pro pacienty s IPF z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Z důvodu prevence akutní exacerbace IPF podáváme všem pacientům také **inhibitory protonové pumpy** v běžných denních dávkách, neboť bezpříznakový extraezofageální reflux může být také příčinou nových alveolárních lézí, a proto i spouštěčem akutních exacerbací.

Při **akutní exacerbaci** IPF podáváme pacientům **vysoké dávky kortikoidů parenterálně** (obvykle 0,5–1 g Solu-Medrolu i.v. po dobu 3 dnů s následným snížením na 1 mg/kg i.v.) a při podezření na současnou infekci jako spou-

štěč podáváme také **antibiotika**. Při respirační insuficienci v průběhu AE ústící až v respirační selhání **se nekloníme k umělé plicní ventilaci**, neboť pro pacienty většinou není žádným přínosem, dochází k při ní k ještě rozsáhlejšímu poškození plicní tkáně typu difuzního alveolárního poškození (DAD) s klinickým obrazem ARDS a obvykle nevyhnutelným úmrtím pacienta. Umělou plicní ventilaci bychom tedy volili pouze u těch pacientů s akutní exacerbcí, kteří jsou již zařazení na čekací listinu transplantace plic, a mají tedy alespoň nějakou šanci se darované plíce dočkat.

**Dušnost** u pacientů v terminálních stádiích IPF obvykle tlumíme **opiáty**, a to většinou v náplastových formách s pomalým uvolňováním.

V případě pokročilého onemocnění s hypoxemií indikujeme pacientům, kteří splní kritéria České pneumologické a ftizeologické společnosti, **dlouhodobou domácí oxygenoterapii**, a to buď koncentrátorem kyslíku, nebo kyslíkem kapalným, který je indikován pro pacienty vyžadující vysoké průtoky kyslíku a pro pacienty mobilní, kdy umožňuje rehabilitaci i pohyb mimo domácí prostředí s předplněnou lahví kapalného kyslíku.

Pro některé přísně selektované pacienty je vhodná **transplantace plic**, a to většinou plíce jedné, vzácně bloková transplantace srdce a plic. **Kritérii pro zařazení na čekací listinu** jsou v době diagnózy: **dušnost,  $TL_{CO} < 40\%$  NH,  $desaturace < 88\%$   $PaO_2$  a HRCT s obrazem voštinovité plíce**. V případě longitudinálního sledování je indikací ke zvážení transplantace plic pokles usilovné vitální kapacity (FVC) o 10 % a pokles  $TL_{CO}$  o 15 % spolu se zhoršením fibrózy na HRCT hrudníku.

## Rehabilitace

Jednou z možností, jak zlepšit kvalitu života pacienta, je zlepšení jeho funkční výkonnosti a zmírnění dušnosti. Rehabilitace musí být v případě IPF komplexní, zahrnující **učení, poradu a behaviorální techniky** ke zlepšení sebeobsluhy, dále redukci symptomů a optimalizaci funkční kapacity (14).

V současné době probíhají další **klinické studie** zkoušející léky, které by měly přímo zasahovat do patogenetických pochodů IPF. Pacienty

s IPF, obzvláště ty, kteří nesplní kritéria pro léčbu pirfenidonem, je vhodné pokud možno do těchto studií zařazovat. Ze zkoušených potenciálních nových léků pro léčbu IPF je vhodné zmínit: trikinázový inhibitor nintedanib, monoklonální protilátka proti IL-13 lebrikizumab, inhibitor molekuly lysyl oxidase-like anti LOXL-2 (15, 16).

## Monitorace klinického průběhu onemocnění a sledování efektu léčby

K monitorování klinického průběhu je doporučováno **vyšetření plicních funkcí**, ostatní vyšetřovací modalita nejsou doporučeny. Jako **progrese onemocnění** je definován pokles FVC o 10 % absolutních hodnot a pokles  $TL_{CO}$  o 15 % absolutních hodnot. Interval sledování je doporučen 3–6měsíční. Pokud však máme podezření na tzv. **akutní exacerbcí IPF**, je na prvním místě provedení HRCT hrudníku, kde najdeme obraz mlhovitých opacit superponovaný na obraz fibrózy. V případě podezření na infekci či nádor v terénu IPF jsou další vyšetřovací postupy včetně radiologického vyšetření samozřejmostí.

## Organizace péče o pacienty s IPF

Každý pacient s podezřením na IPF by měl být poslán k přešetření do Center pro diagnostiku a léčbu intersticiálních plicních procesů, jejichž seznam je vyvěšen na [www.pneumologie.cz](http://www.pneumologie.cz). Zde je nemocný komplexně přešetřen, a pokud je stanovena diagnóza IPF, pak je v případě splnění indikačních kritérií zahájena léčba pirfenidonem, pacientovi je nastavena i ostatní podpůrná a antiexacerbační léčba a plán rehabilitace. Někteří pacienti (obvykle ti, kteří nesplňují kritéria pro léčbu pirfenidonem nebo jej netolerují) jsou po dohodě zařazováni do klinických studií s novými léky, které v daném centru probíhají. Vždy je zvažována i indikace transplantace plic a vhodní kandidáti jsou dále vyšetřováni a posíláni k zařazení na čekací listinu transplantace do FN Motol.

## Literatura

1. Raghu G, et al. 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.

- Strieter RM, Mehrad B. New mechanisms of pulmonary fibrosis. Chest 2009; 136: 1364–1370.
- Maier TM Idiopathic pulmonary fibrosis: pathobiology of novel approaches to treatment. Clin Chest Med 2012; 33: 69–83.
- Lota HK, Wells AU. The evolving pharmacotherapy of pulmonary fibrosis. Expert Opin Pharmacother. 2013 Jan; 14(1): 79–89. doi: 10.1517/14656566.2013.758250.
- Pandit KV, Milosevic J, Kaminski N. MicroRNAs in idiopathic pulmonary fibrosis. Transl Res. 2011 Apr; 157(4): 191–199. doi: 10.1016/j.trsl.2011.01.012. Epub 2011 Feb 4.
- Toonkel RL, Hare JM, Matthey MA, Glassberg MK. Mesenchymal Stem cells and idiopathic pulmonary fibrosis: Potential for clinical testing. Am J Respir Crit Care Med 2013;
- Flaherty KR, King TE, Raghu G, et al. Idiopathic interstitial pneumonia. What is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? Am J Respir Crit Care Med, 2004; 170: 904–910.
- Fishbein MC. Diagnosis: to biopsy or not to biopsy: assessing the role of surgical lung biopsy in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. Chest 2005; 128: 520S–525S.
- Wells AU, Behr J, Costabel U, et al. Triple therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: an alarming press release. Eur Respir J 2012; 39: 805–806
- The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Prednisone, Azathioprine and N-Acetylcysteine for Pulmonary Fibrosis. N Engl J Med 366; 21: 1968–1977.
- NICE technology appraisal guidance 282 (2013). Pirfenidone for treating idiopathic pulmonary fibrosis. Issued: April 2013.
- Costabel U, Albera C, Bradford W, et al Analysis of lung function and survival in RECAP: An open-label extension study of pirfenidone (PFD) in patients with idiopathic pulmonary fibrosis Eur Respir J 2012; 40: Suppl. 56, 511s.
- Azuma A, Taguchi Y, Ogura et al. Pirfenidone Clinical Study Group in Japan. Exploratory analysis of a phase III trial of pirfenidone identifies a subpopulation of patients with idiopathic pulmonary fibrosis as benefiting from treatment. Respir Res. 2011 Oct 28; 12: 143. doi: 10.1186/1465-9921-12-143.
- Swigris JJ, Brown KK, Make BJ, et al. Pulmonary rehabilitation in idiopathic pulmonary fibrosis: A call for continued investigation. Resp Med 2008; 102: 1675–1680.
- Richeldi L, Costabel U, Selman M, et al. Efficacy of tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2011; 365: 1079–1087.
- Barry-Hamilton V, Spangler R, Marshall D, et al. Allosteric inhibition of lysyl oxidase-like-2 impedes the development of a pathologic microenvironment. Nature Medicine 2010; 16: 1009–1017. doi: 10.1038/nm.2208.

Článek přijat redakcí: 23. 2. 2014  
Článek přijat k publikaci: 18. 6. 2014

doc. MUDr. Martina Vašáková, Ph.D.

Pneumologická klinika 1. LF UK  
Thomayerova nemocnice Praha  
Vítězská 800, 140 59 Praha 4  
[martina.vasakova@ftn.cz](mailto:martina.vasakova@ftn.cz)