



Dyspnoe nekardiálníhoho původu



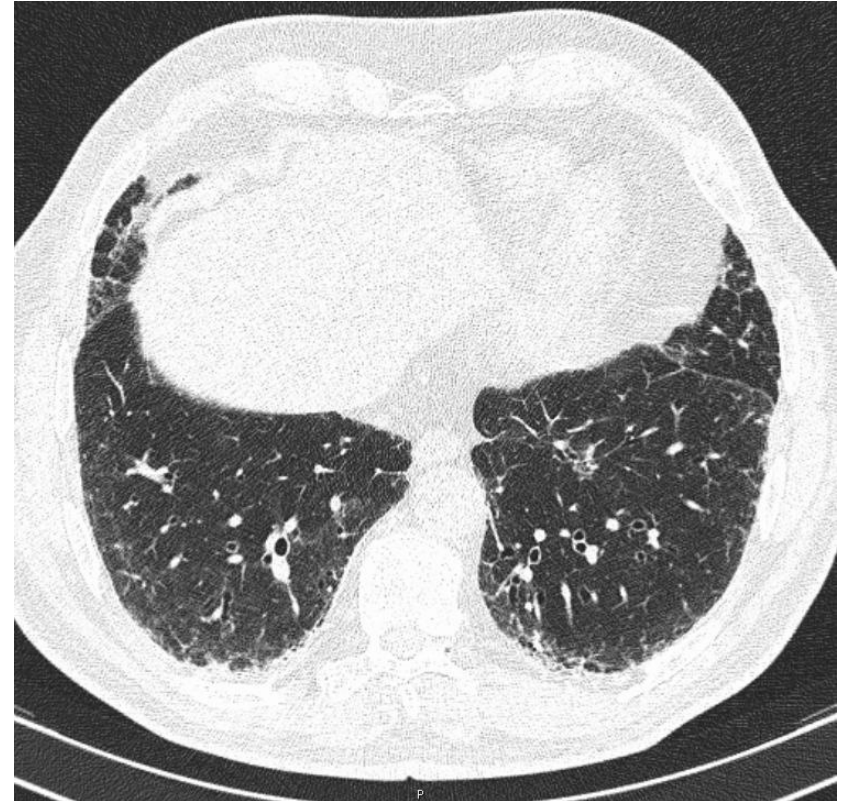
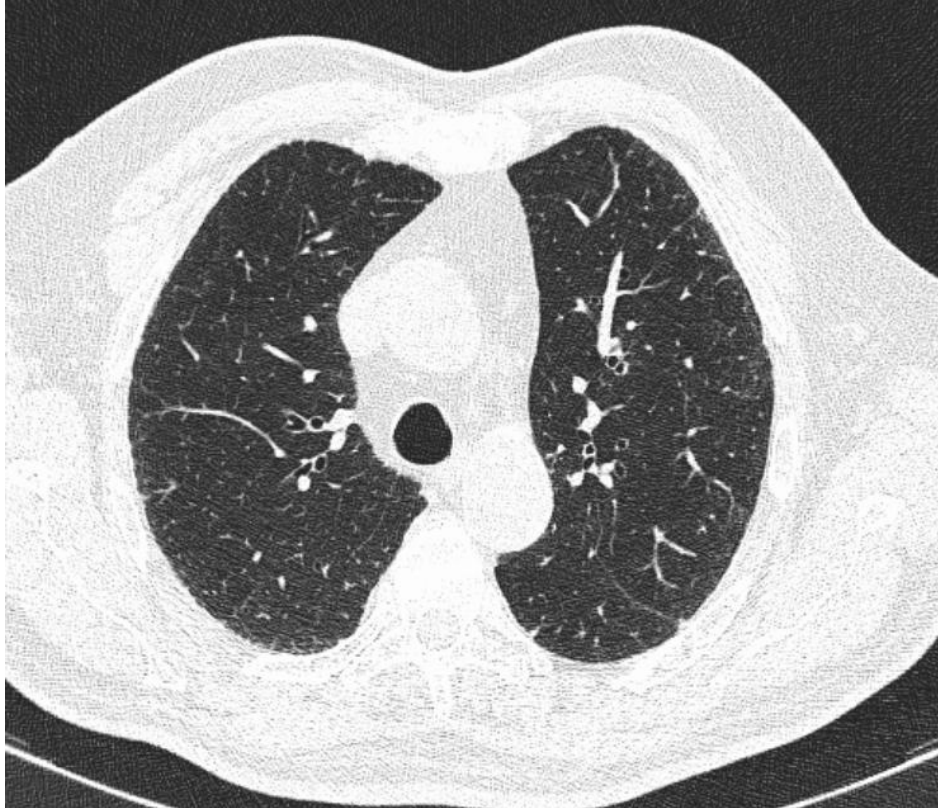
Martina Vašáková
Pneumologická klinika 1. LF UK
Thomayerova nemocnice Praha



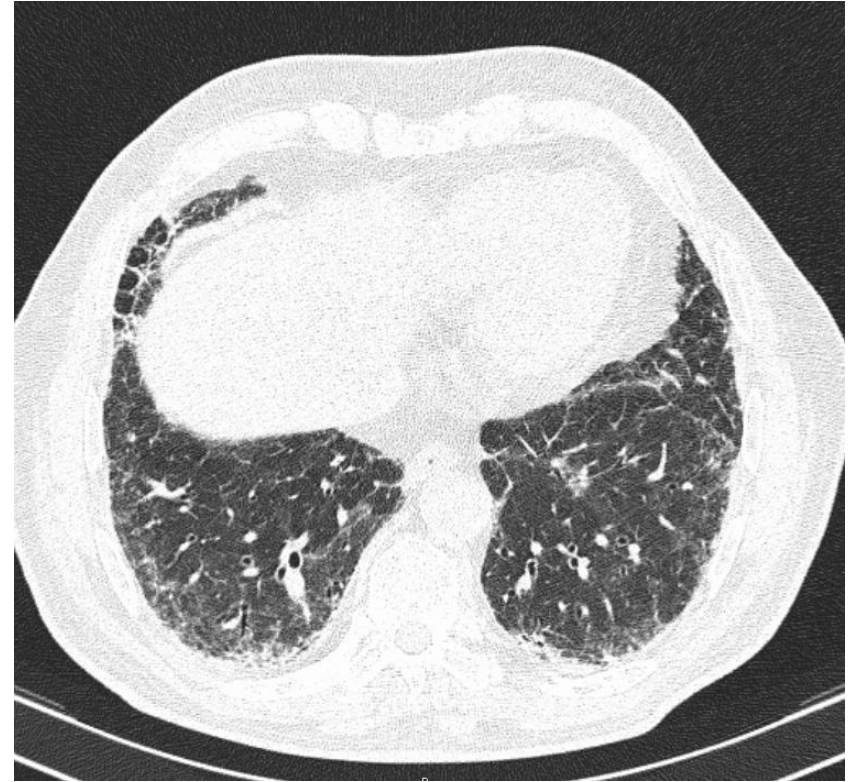
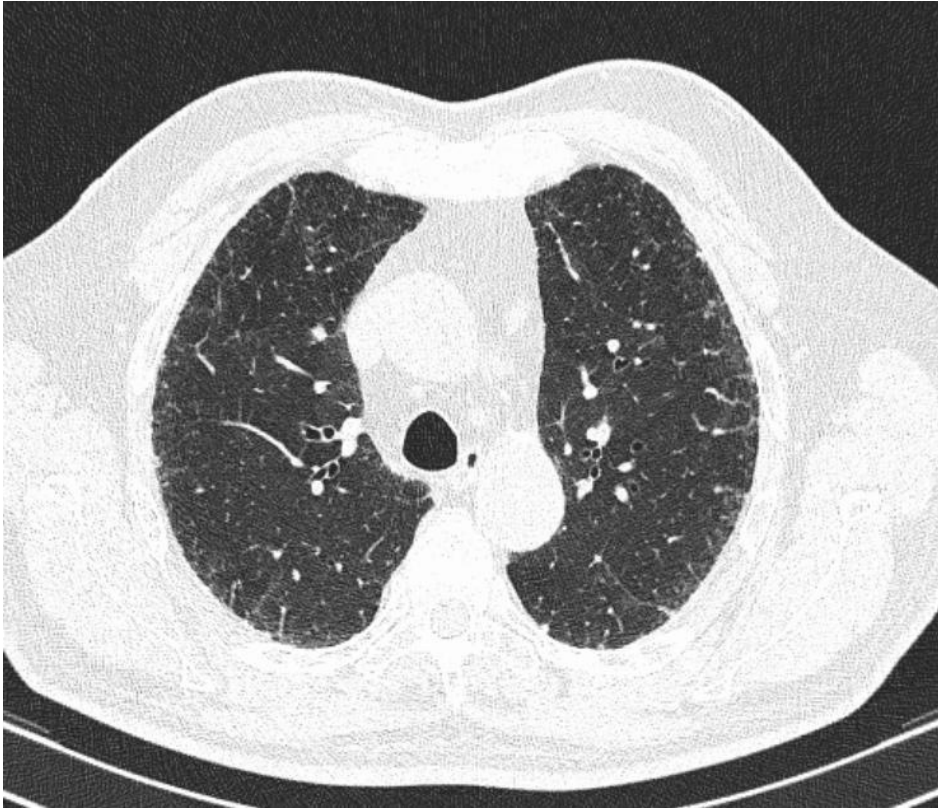
Kazuistika

- ZK- 84 let- nekuřák, fyzicky aktivní (bývalý učitel TV na VŠ) přijat na JIP naší kliniky pro výrazně progredující dušnost s respirační insuficiencí
- V úvodu známky virového infektu
- Dodatečně zjišťujeme, že již 4 roky sledován na plicní ambulanci- dostával Ecobec, předtím přičítána dušnost stáří a kardiálnímu onemocnění, které neprokázáno
- Při přijetí O₂ saturace při O₂ nosními brýlemi 64%

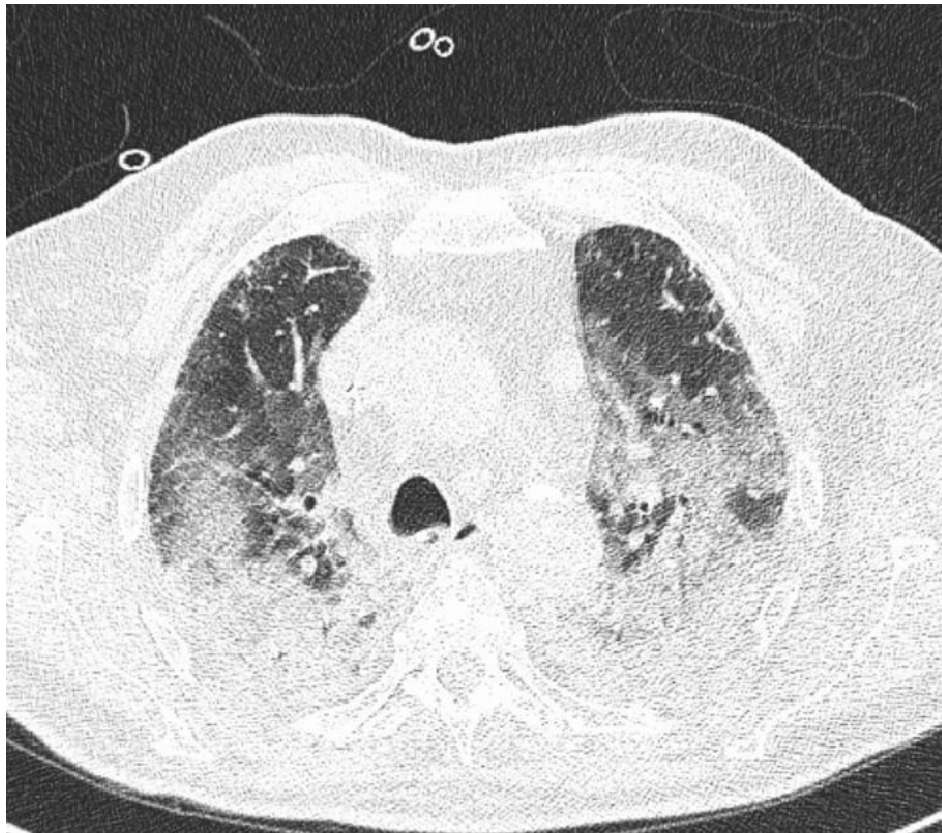
HRCT scany 2010- Ecobec



HRCT scany 2012- th Ecobec????



HRCT scany 2014- JIP



Memento

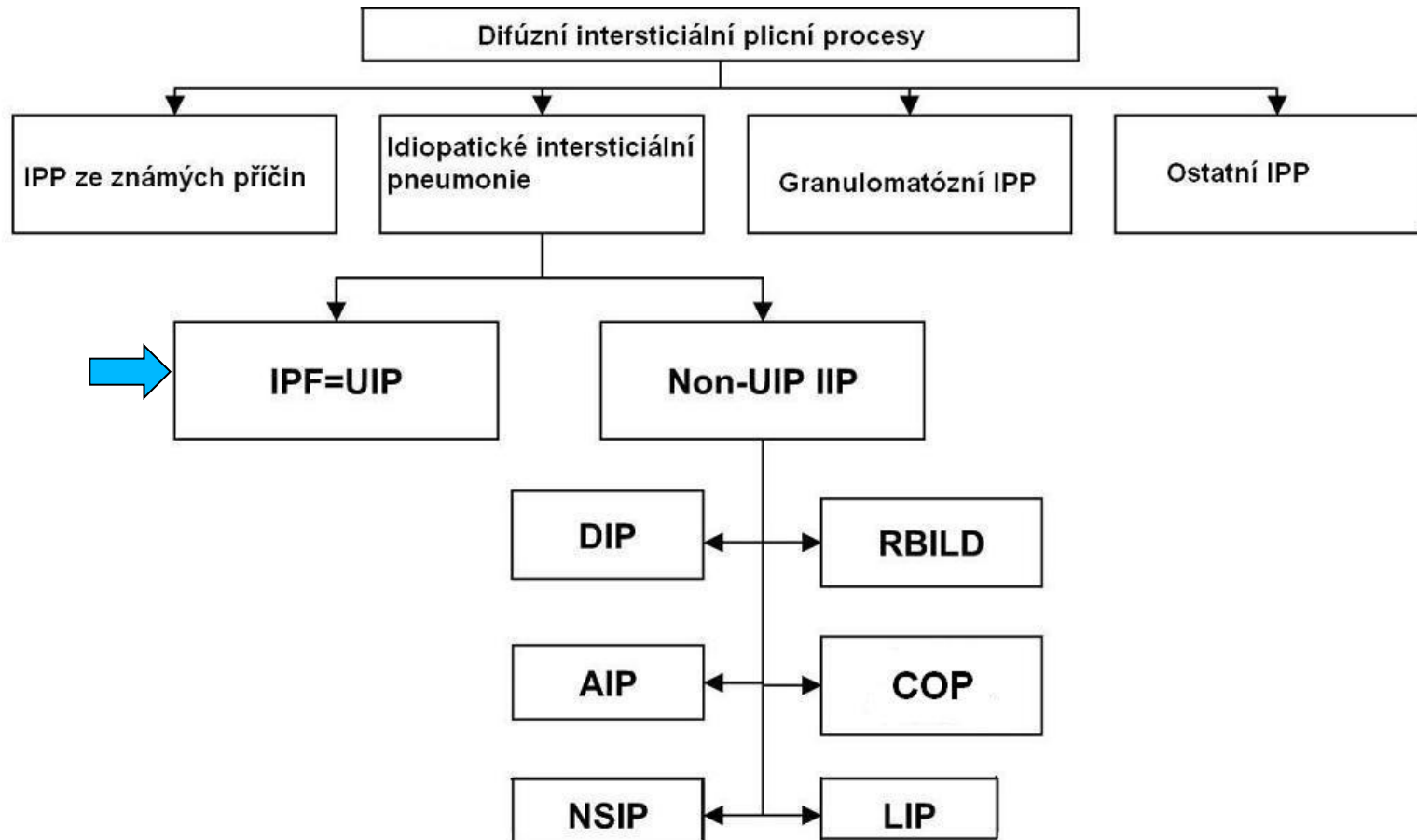


- Dušnost u člověka středního a staršího věku není vždy jen dekompenzace nebo kardiální dušnost
- Z plicních nemocí v této věkové skupině v rámci dif dg dušnosti
 - Chronická obstrukční plicní nemoc
 - Asthma nekorigované léčbou
 - Idiopatická plicní fibróza
- Idiopatická plicní fibróza je:
 - Nevyléčitelná, ale léčitelná
 - Dokážeme prodloužit život nemocným až 2x

Definice idiopatické plicní fibrózy

- IPF- **specifická forma 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, systémové nemoci pojiva a IPP spojené s expozicí vlivům prostředí

Intersticiální plicní procesy



Dif dg plicních fibróz

Vždy:

- Idiopatická plicní fibróza
- Fibrotická nespecifická intersticiální pneumonie (NSIP)

Někdy až často:

- Smíšená a celulární NSIP
- Jiné idiopatické intersticiální pneumonie
- Sarkoidóza- chronická forma
- Exogenní alergická alveolitida- chronická forma
- Plicní postižení v rámci systémových nemocí pojiva- různé fenotypy- UIP, NSIP
- Polékové poškození plic- různé fenotypy- amiodaron, bleomycin
- Pneumokoniózy- tzv. kolagenní- azbestóza, silikóza
- Plicní histiocytóza z Langerhansových buněk
- Familiární IPP

Epidemiologie IPF

- **Incidence**- 3,38-26/100.000
- **Prevalence**- 2- 29/100.000
- IPF postihuje cca 5 milionů lidí na celém světě
- **Framinghamská studie**- ve studijní populaci bylo 6,7% jedinců s IPP, z toho 1,8% s IPF

Table 1. Incidence of IPF.

Country or region of study (data source)	Incidence per 100,000	Authors
United States (healthcare claims database)	6.8-16.3	Raghu <i>et al.</i> 2006 (6)
United Kingdom (primary care database including diagnostic and prescribing data)	7.44	Navaratnam <i>et al.</i> 2011 (7)
Greece (survey of pneumonology departments)	3.38	Karakastani <i>et al.</i> 2009 (8)
Finland (hospital diagnostic coding databases)	16-18	Hodgson <i>et al.</i> 2002 (9)
European Union (review of medical literature)	26	Orphanet 2012 (10)

Permission has been obtained from John Wiley and Sons for reuse of figure Table 1.

Složky etiopatogeneze IPF

Nerovnováha oxidačního a antioxidačního systému

Hyperkoagulační stav- Trombin- PAR- 1-4- zánět- reparace

Fibroproliferativní vzorec hojení- profibrotické cytokiny, chemokiny

Nerovnováha proteáz- antiproteáz- MMP- MMP-3, ADAMs

Senescence- zkrácení telomer, ztráta epiteliální integrity, epigenetické změny, mnohočetná poranění, mechanický stress, posttranskripční suprese mRNA exprese

Genetický podklad:

- **MUC5B** - mutace rs 35705950- MUC 5B SNP u 50- 60% IPF populace
- **Familiární-** SP-A,C, ABCA
- **Zkrácení telomer-** *CTC1, DKC1, TERC, TERT, TINF2, NHP2, NOP10, and WRAP53*
- **Genové polymorfismy cytokinů-** IL-4, TGF-beta?

Klinický obraz IPF

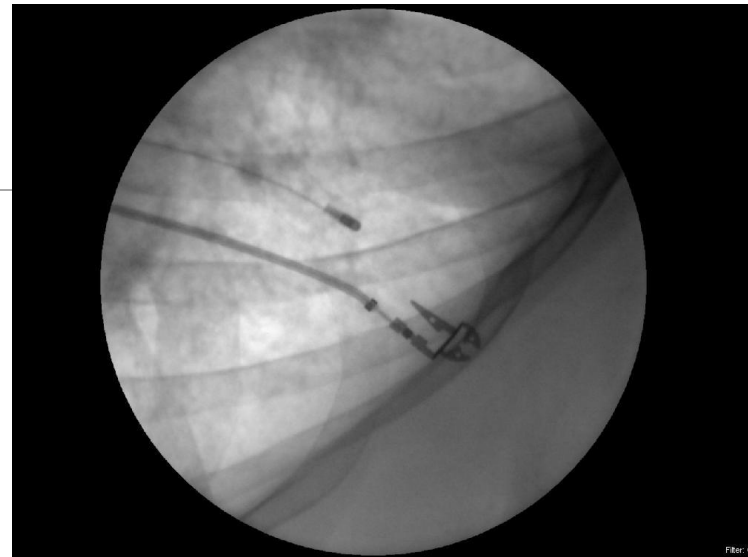
- Muži, střední a starší věk (40+)
 - Chronická námahová **dušnost**
 - Snadná **unavitelnost**
 - **Kašel**
 - **Hypoxémie s cyanózou**
 - u některých pacientů **epizody tzv. akutní exacerbace**
-
- 75% pacientů- **fenotypové projevy**
 - paličkovité prsty
 - krepitus



Diagnostika IPF

- **Radiologické vyšetření**- HRCT
- **Bronchoalveolární laváž**- dif dg
- **Laboratorní vyšetření**- autoprotilátky a specif. IgG
- **Chirurgická plicní biopsie nebo kryobiopsie**
 - !cave! pacienti nad 65 let s transfer f. pod 35% výrazně vyšší mortalita po chirurgické plicní biopsii
- **Funkční** vyšetření plic- prognóza, sledování

Kryobiopsie

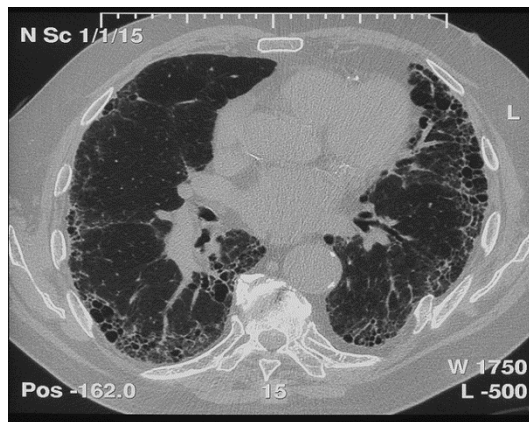
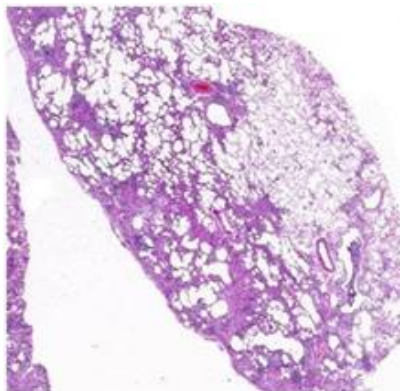


Stanovení diagnózy IPF

Multidisciplinární team

- **Pneumolog**
- **Radiolog**
- **Patolog**

Pro diagnózu IPF má zcela zásadní roli **vzorec obvyklé intersticiální pneumonie (UIP) v histopatologickém a radiologickém obraze** (*Raghu et al. ATS/ERS/JRS consensus statement 2011*)



Co když je diagnóza i po MDT nejednoznačná?

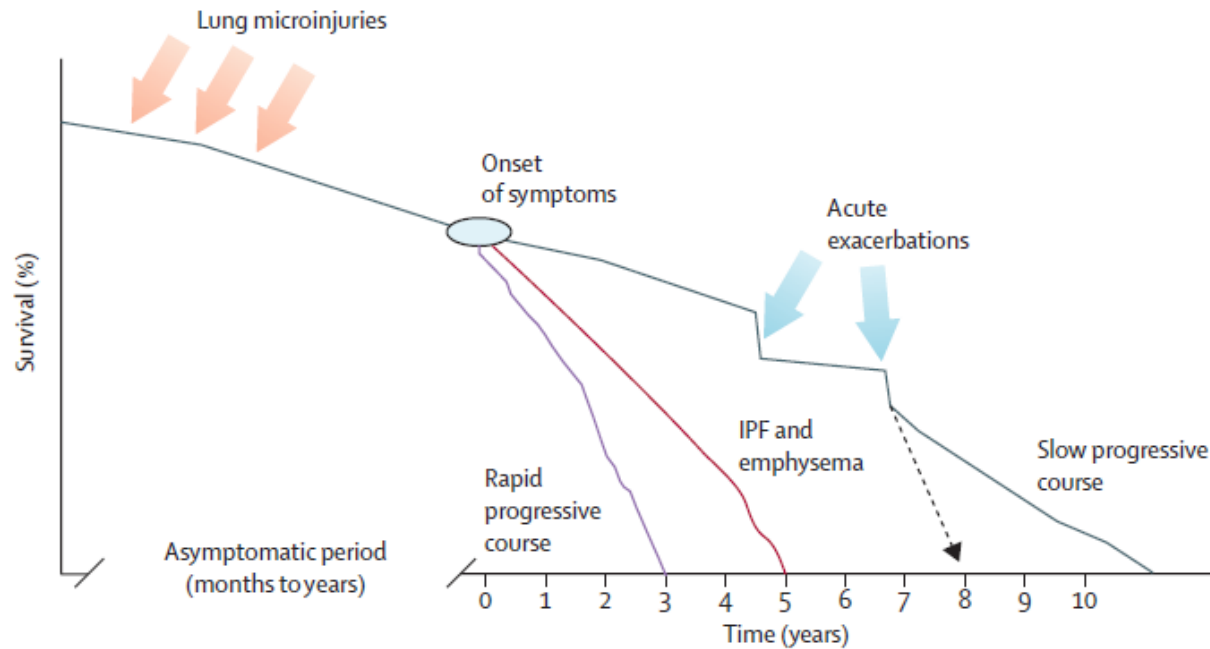
Neklasifikovatelná IIP?

Pracovní diagnóza IPF?

Sledovat nebo léčit?

- **Rozhodnutí, že se pravděpodobně o IPF jedná je důležité pro léčbu!**
- **Typický případ:** nález HRCT- možná IPF- není HC, biopsie není možná
- **U pacientů nad 65 let s obrazem možné IPF na HRCT- v 95% případů nález progreduje stejně jako IPF a časem do obrazu IPF dospěje (Wells AU, ERS 2015)**

Klinické fenotypy IPF



King TE, Lancet 2011

2015 ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guidelines: Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. An update of the 2011 guidelines

- Silné nedoporučení léčby trojkombinací, ambrisentanem, imatinibem, antikoagulancii
- Pirfenidon a nintedanib- doporučení případného použití u pacientů s IPF- totožné s předchozím slabým doporučením z roku 2011
- **Pirfenidon:**
 - Silná stránka- potenciální efekt na pokles plicních funkcí a mortalitu
 - Slabá stránka- nežádoucí účinky- část pacientů lék netoleruje, vysoká cena
- **Nintedanib:**
 - Silná stránka- potenciální efekt na pokles plicních funkcí
 - Slabá stránka- nežádoucí účinky, cena

Léčba IPF v ČR

- V době diagnózy IPF zvážení rozsahu postižení plic- HRCT a funkční vyšetření- **úvaha o Tx časně či výhledově**
- **Antifibrotická léčba**
- **Pirfenidon- od roku 2011- NPP, pak & 16, pak VILP, od 1.12. 2017 regulární úhrada- VC 50-90% a TL_{CO} nad 30%NH, stopping rules**
- **Nintedanib- od roku 2014- SLP, nyní VILP- trikinázový inhibitor, pacienti s TL_{CO} 30-35%NH, VC 50-90%NH, stopping rules**
- Studie? Kombinovaná léčba???

Esbriet (www.sukl.cz)

Trvalá jádrová úhrada VILP ze zdravotního pojištění ?	12086,58 Kč
Trvalá maximální úhrada VILP ze zdravotního pojištění ?	14660,85 Kč
Indikační omezení úhrady ?	Léčba pirfenidonem je hrazena u dospělých pacientů, u kterých byla stanovena diagnóza mírné až středně závažné idiopatické plicní fibrózy (IPF) u kterých je usilovná vitální kapacita plic (FVC) v rozmezí 50 - 90 %, mají transfer faktor (TLCO) větší nebo rovný 30 % a kteří dodržují zákaz kouření. Úspěšnost terapie musí být pravidelně přehodnocena po 6, 12 a 18 měsících léčby (a dále také každých 6 měsíců) a musí být zaznamenána ve zdravotnické dokumentaci (dušnost, FVC, TLCO, akutní exacerbace, hospitalizace pro respirační potíže). Léčba bude ukončena, pokud dojde k progresi onemocnění definované jako pokles FVC o 10 % a více absolutních hodnot a pokles TLCO o 15 % a více absolutních hodnot oproti hodnotám FVC a TLCO naměřeným na předchozí kontrole.
Specializace předepisujícího lékaře ?	-
Vykazovací limit ?	S: Jde-li o přípravek, jehož použití je s ohledem na veřejný zájem účelné koncentrovat do specializovaných pracovišť dle § 15 odst. 10 zákona, označí se v rozhodnutí symbolem „S“. Takový přípravek účtuje jako zvlášť účtovaný přípravek zdravotní pojišťovně pouze specializované pracoviště, a to na základě smlouvy uzavřené mezi ním a zdravotní pojišťovnou.

Jsou stopping rules (pravidla pro ukončení úhrady léčby) odborně oprávněná a podložená?

- Společná analýza studií ASCEND a CAPACITY
- Analýza populace pacientů s poklesem FVC o více než 10% za 3 nebo 6 měsíců
- Závěry:
 - Vyhodnocování poklesu FVC v průběhu intervalů bezprostředně předcházejících a následujících zahájení léčby není spolehlivou metodou pro stanovení léčebné odpovědi u individuálního pacienta
 - Analýza dat ukázala, že **pokračování léčby pirfenidonem po poklesu FVC o více než 10% snížilo riziko dalšího poklesu FVC o více než 10% v následujících 6 měsících**
 - **Potvrzení benefitu pokračování léčby i po poklesu plicních funkcí v průběhu léčby**

IPF- co je nového??

Potvrzení trvajícího efektu antifibrotické léčby na základě klinických studií a v reálném světě

Efekt léčby je stejný u typických i atypických obrazů IPF

Obraz definitivní UIP není přítomen až u poloviny pacientů!!!

Zřejmě bude nutné změnit dg kritéria IPF

Nová dg kritéria- návrh

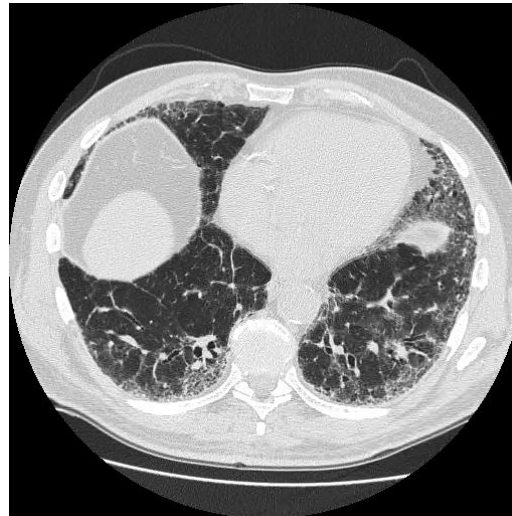
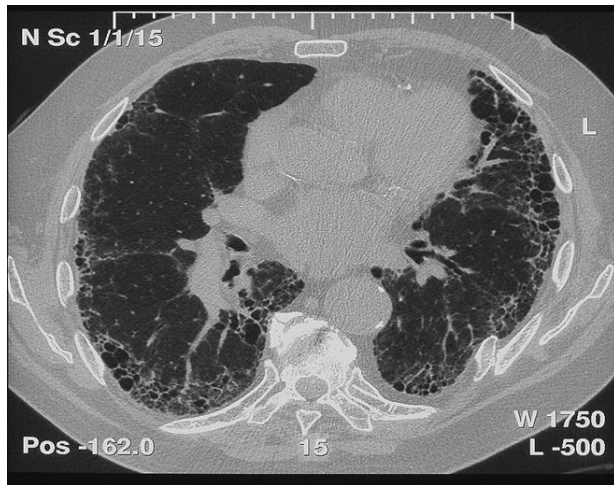
- Erice ISILD
- MDT
- Klinické zdůvodnění
- Nová kritéria Fleischnerovy společnosti

Návrh nových kritérií pro radiodiagnostiku IPF-Fleischnerova společnost

- Definitivní UIP+ odpovídající klinický obraz= IPF
- Možná UIP
 - Pravděpodobná- možná+ trakční bronchiektasie
 - Neurčená
- **Pravděpodobná UIP+ odpovídající klinický obraz= IPF**
- Ostatní- doporučena plicní biopsie- preferenčně kryobiopsie
- **Hrubá heterogenní fibrosa i bez voštinovité plíce- nejspíše UIP/IPF**

Lynch D et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis:
a Fleischner Society White Paper

Definitivní x možná UIP

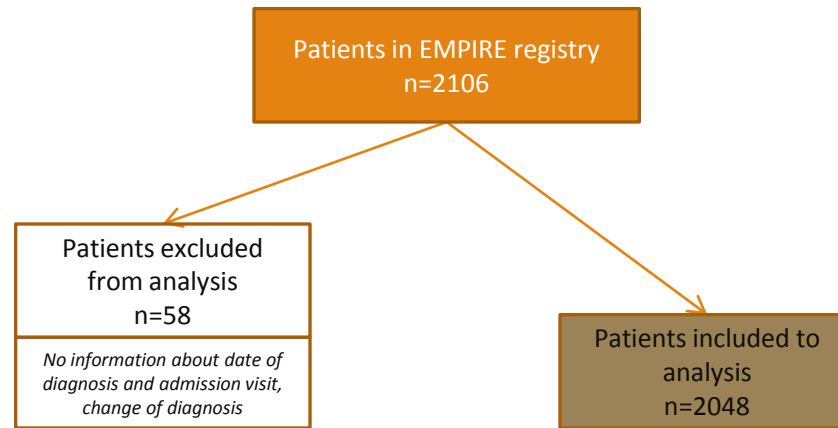


Registr IPF- EMPIRE



- Od roku 2012, založen Sekcí IPP ČPFS
- Registr nemoci, nikoli registr lékový
- Všichni pacienti s IPF sledovaní v Centrech IPP
- Záznam do registru povinný u pacientů léčených Esbrietem o Ofevem
- Implementace českého registru do zemí střední a východní Evropy a Asie- nyní **Slovensko, Maďarsko, Polsko, Srbsko, Chorvatsko, Turecko, Izrael, Bulharsko, Rakousko**
- Přistupující- **Rumunsko, Makedonie**
- **K 1.11.2017 2363 pacientů**

Selection of data set for analysis



Representation of countries in EMPIRE registry

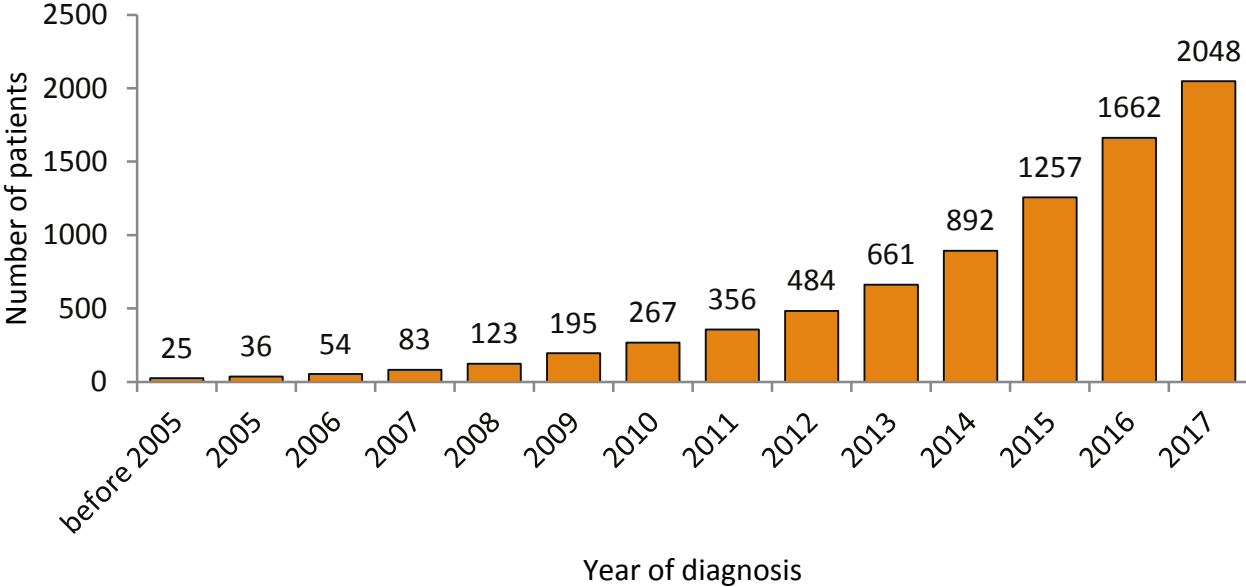
n=2048

	N (%)
Czech Republic	817 (39.9%)
Turkey	377 (18.4%)
Poland	366 (17.9%)
Hungary	182 (8.9%)
Slovakia	159 (7.8%)
Serbia	84 (4.1%)
Croatia	45 (2.2%)
Israel	18 (0.9%)



Number of newly diagnosed patients

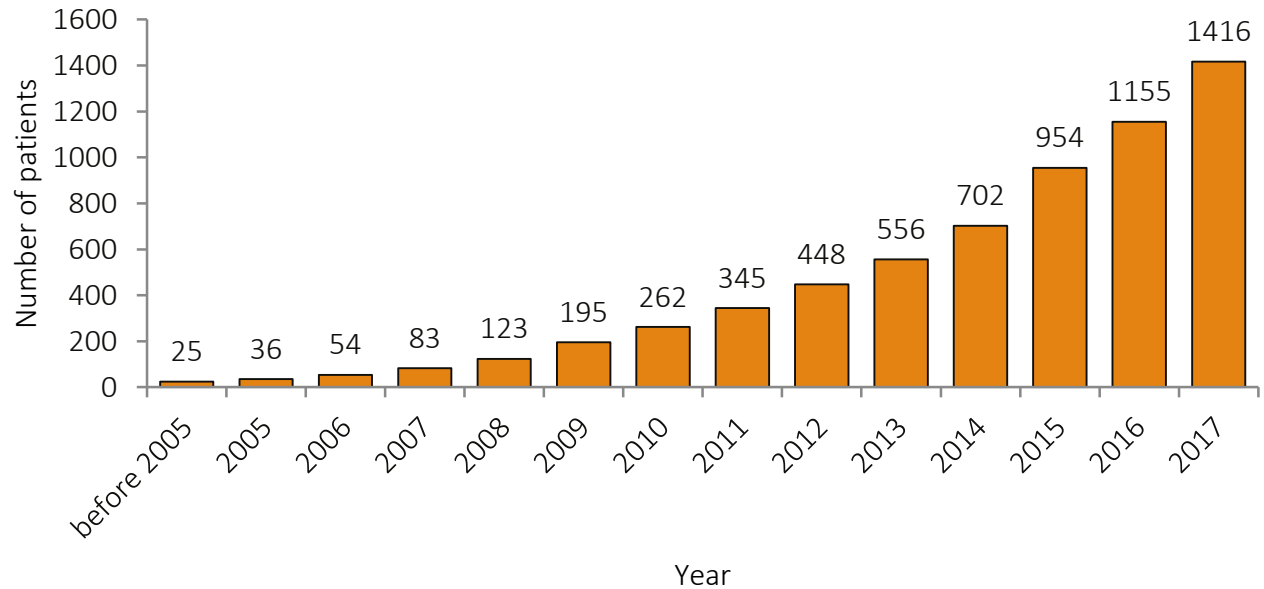
n=2048



Number of monitored patients

n=2048

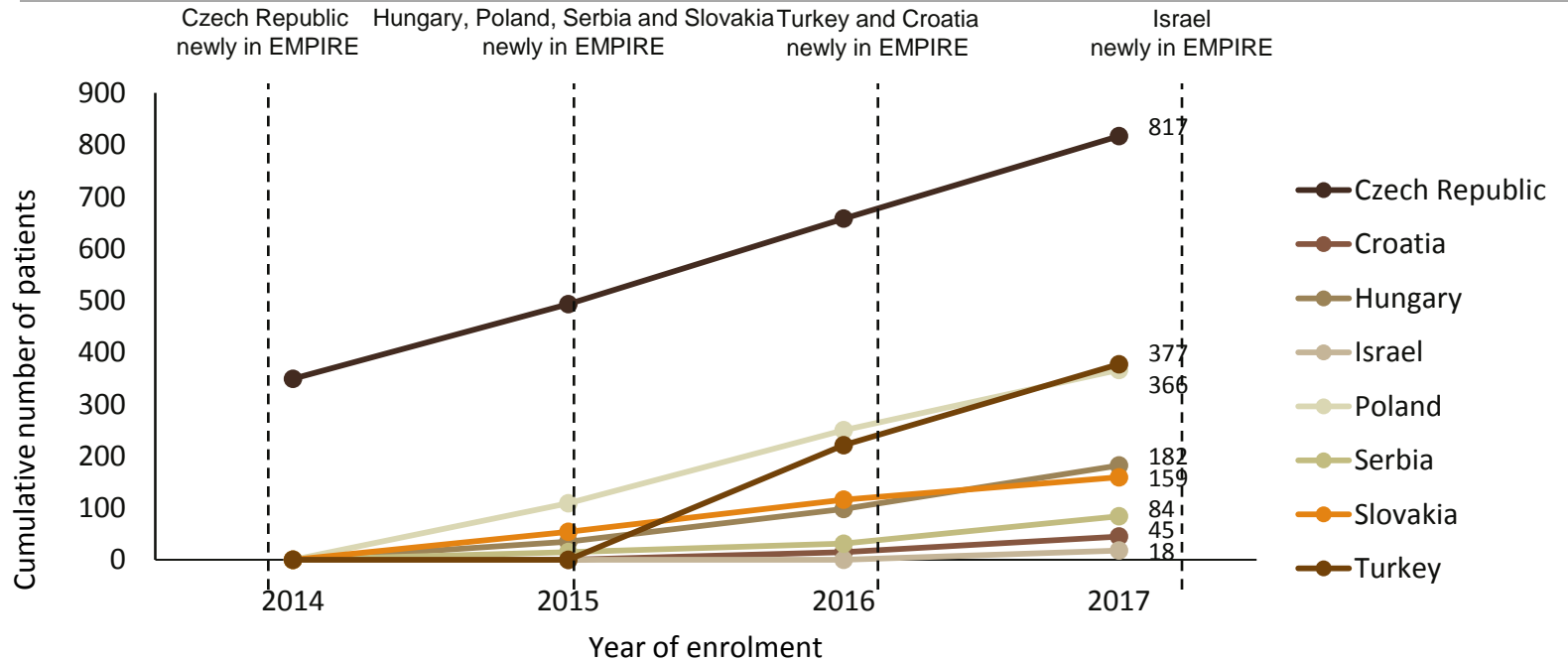
	N of finished monitoring (with known date)
2010	5
2011	6
2012	25
2013	69
2014	85
2015	113
2016	204
2017	125
Total	632



The number of monitored patients in the registry EMPIRE is reduced in a given year by the number of patients with ended follow-up (death (n=438), lung transplantation (n=13), patients lost to follow-up (n=158), other (n=27)). We do not know date of death in 4 patients.

Number of patients according to country and year of adding to database

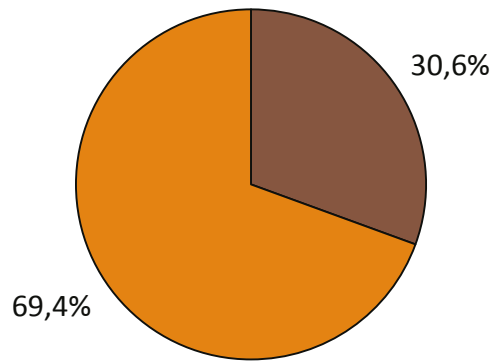
n=2048



Demographic characteristics of patients

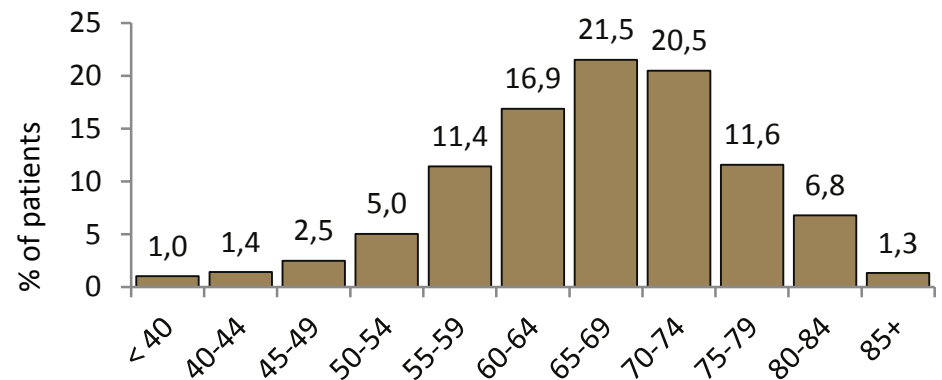
n=2048

Sex



Women	Men
n=626	n=1422

Age at diagnosis



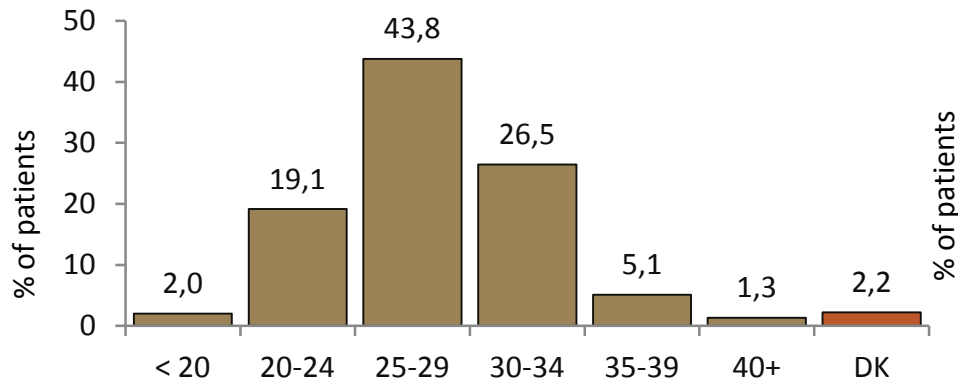
Age (years)

	Median (5.-95. percentile)	Mean (SD)
Age at diagnosis	67.7 (50.1–81.9)	67.0 (9.7)

Demographic characteristics of patients

n=2048

BMI

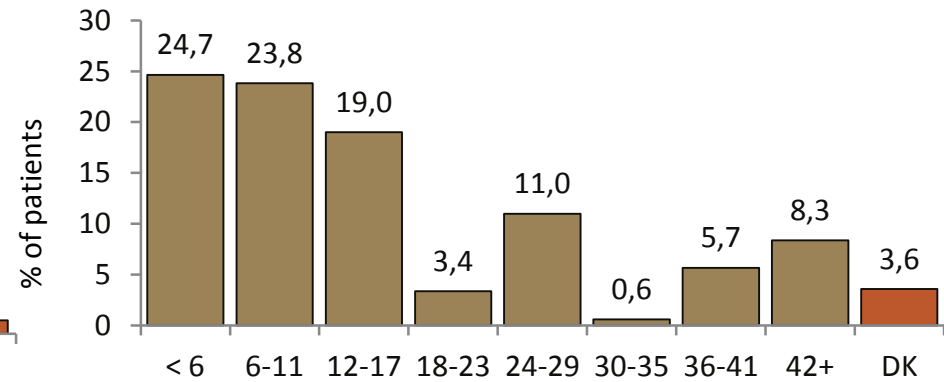


BMI

	Median (5.-95. percentile)	Mean (SD)
BMI	28.1 (21.7–35.7)	28.3 (4.4)

No information about BMI in 45 patients.

Duration of symptoms at diagnosis



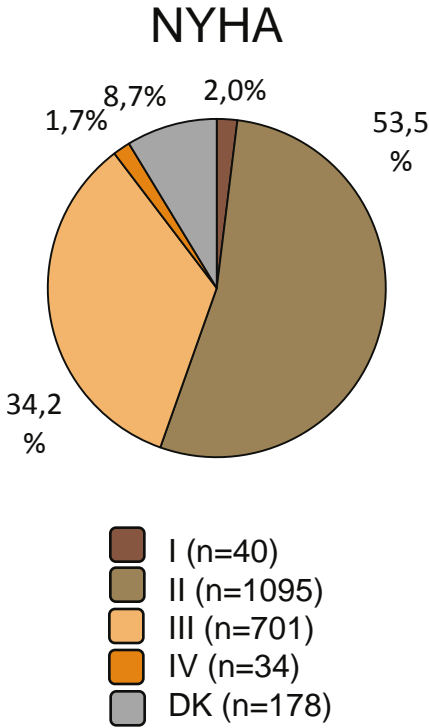
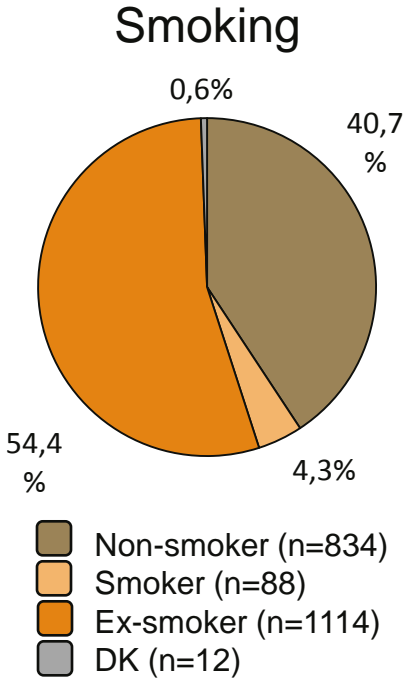
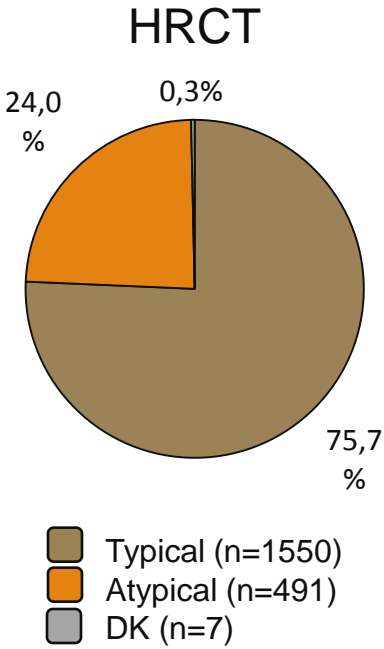
Duration of symptoms (months)

	Median (5.-95. percentile)	Mean (SD)
Duration of symptoms	11.0 (1.0–50.0)	16.2 (18.8)

No information about duration of symptoms at diagnosis in 73 patients.

Other characteristics of patients

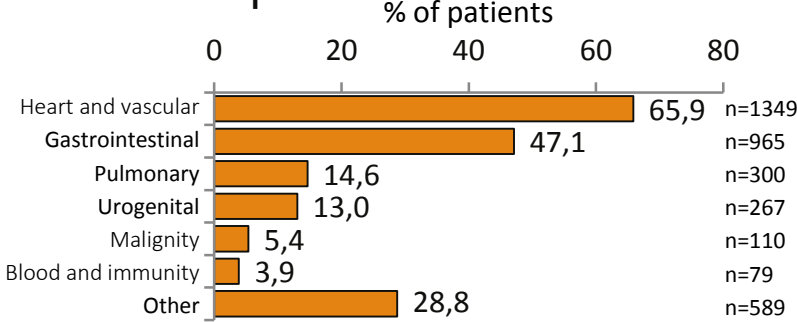
n=2048



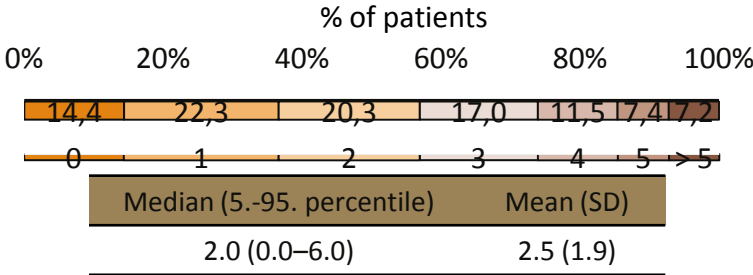
Comorbidities

n=2048

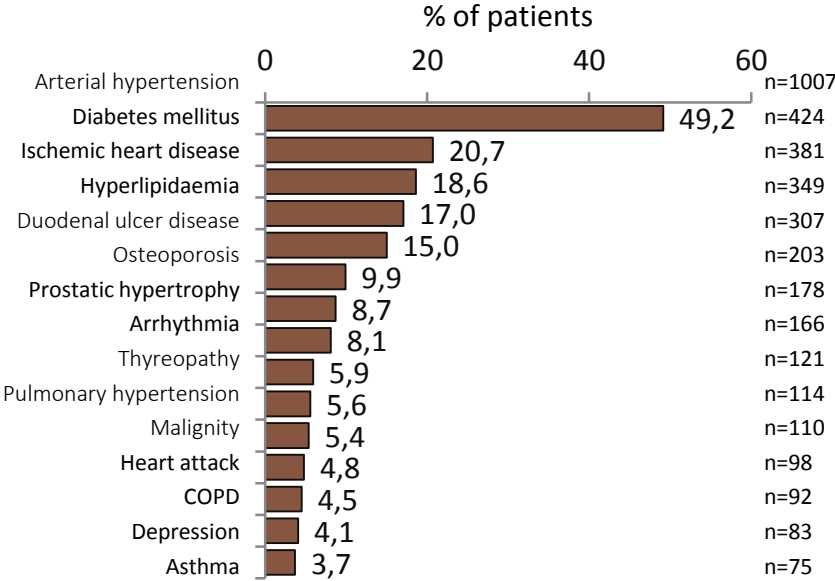
Groups of comorbidities



Number of comorbidities



Comorbidities*



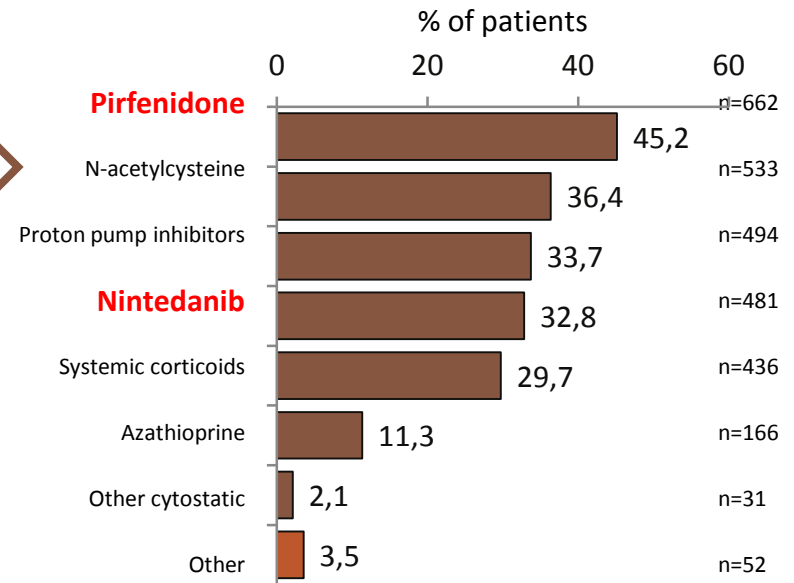
* The graph shows the 15 most common comorbidities.

Treatment

n=2048

n=1466

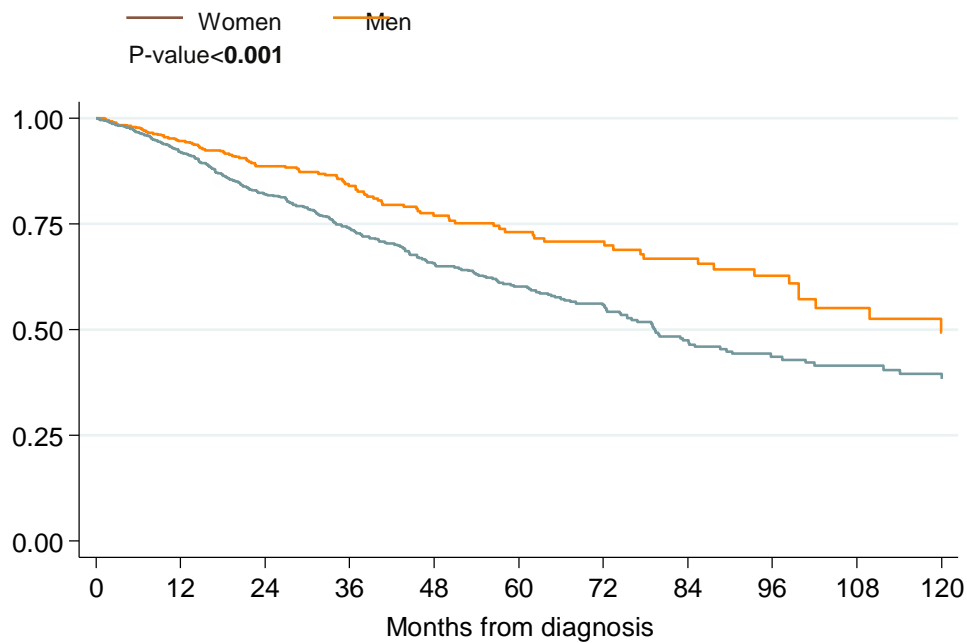
Treatment	Valid N	N (%)
Pharmacological treatment	n=1976	1466 (74.2%)
Rehabilitation	n=1963	464 (23.6%)
Oxygen therapy	n=1965	433 (22.0%)
Lung transplantation	n=1961	171 (8.7%)
Clinical Study	n=1965	148 (7.5%)



1 patient could have more types of treatments during follow-up.

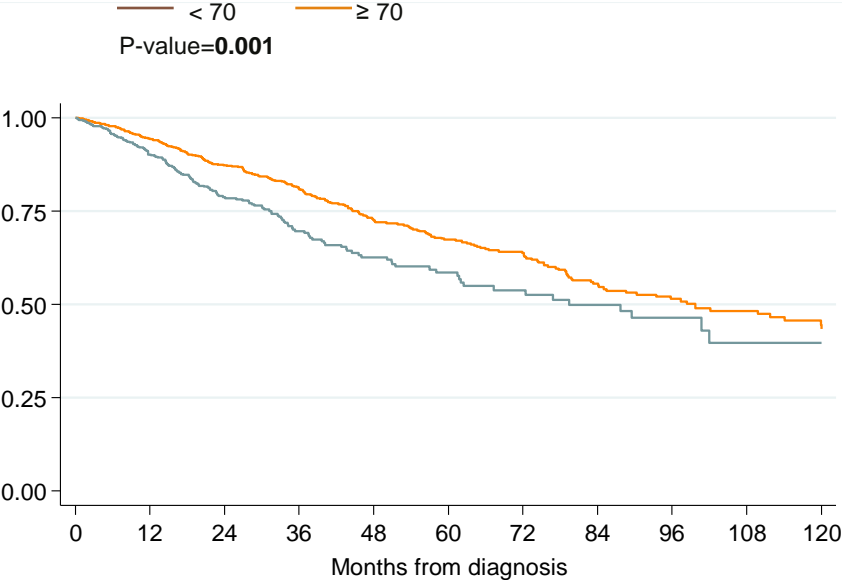
1 patient with pharmacological treatment could use more drugs during follow-up.

Long-term survival according to sex



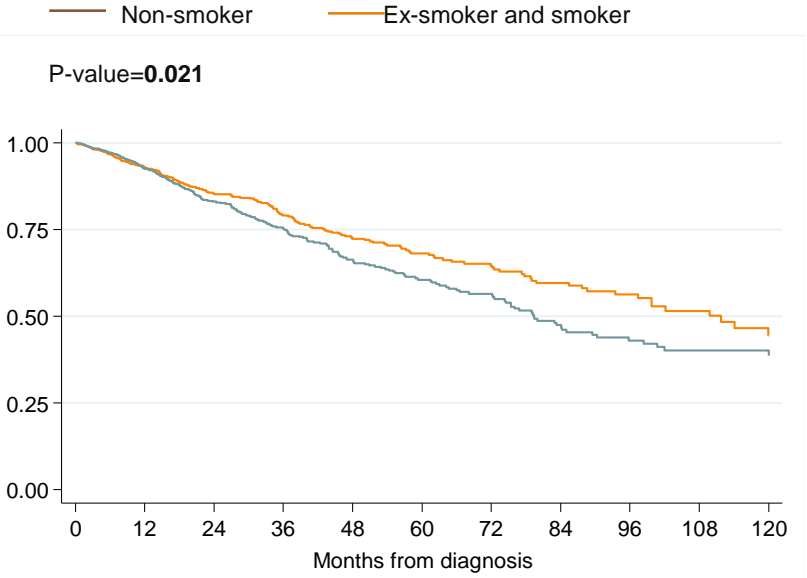
	Median of survival (months)	1-year survival (95% CI)	5-year survival (95% CI)	10-year survival (95% CI)
Women	119.9	0.946 (0.926–0.966)	0.731 (0.675–0.787)	0.493 (0.376–0.610)
Men	79.3	0.919 (0.903–0.935)	0.602 (0.561–0.643)	0.383 (0.320–0.446)

Long-term survival according to age at diagnosis



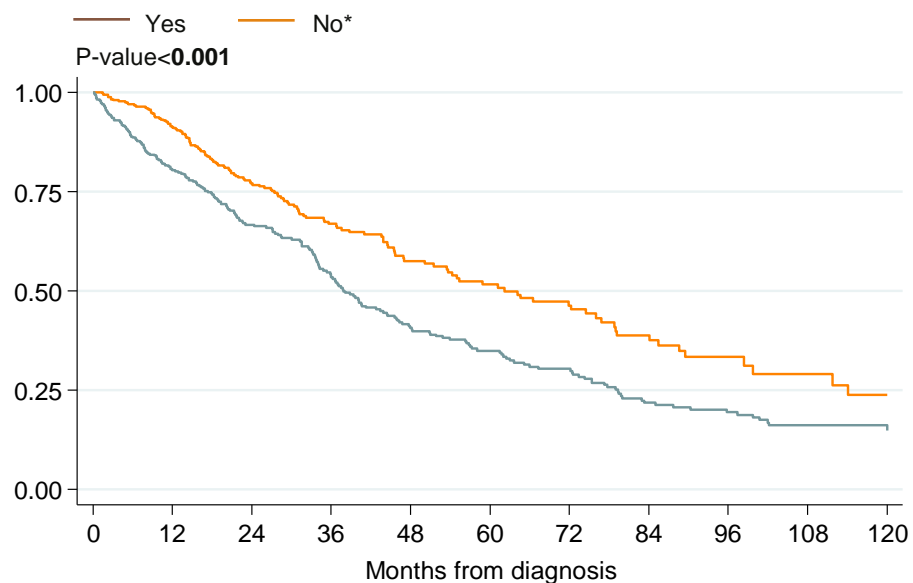
	Median of survival (months)	1-year survival (95% CI)	5-year survival (95% CI)	10-year survival (95% CI)
< 70	99.7	0.943 (0.929–0.958)	0.673 (0.633–0.713)	0.435 (0.369–0.500)
≥ 70	79.4	0.902 (0.878–0.926)	0.585 (0.525–0.646)	0.397 (0.285–0.510)

Long-term survival according to smoking



	Median of survival (months)	1-year survival (95% CI)	5-year survival (95% CI)	10-year survival (95% CI)
No	111.8	0.929 (0.910–0.949)	0.682 (0.634–0.730)	0.445 (0.354–0.536)
Yes	79.3	0.925 (0.908–0.943)	0.605 (0.558–0.653)	0.386 (0.315–0.457)

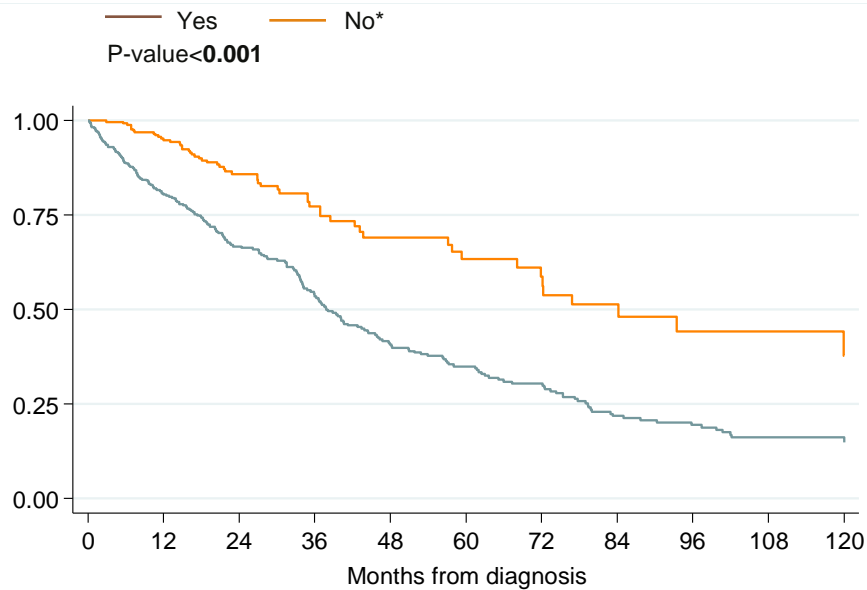
Long-term survival according to treatment by pirfenidone



Median of survival (months)	1-year survival (95% CI)	5-year survival (95% CI)	10-year survival (95% CI)
62.2	0.913 (0.884–0.942)	0.517 (0.446–0.587)	0.238 (0.137–0.339)
37.8	0.804 (0.763–0.846)	0.349 (0.291–0.408)	0.149 (0.095–0.202)

* Group „no“ does not include patients with nintedanib

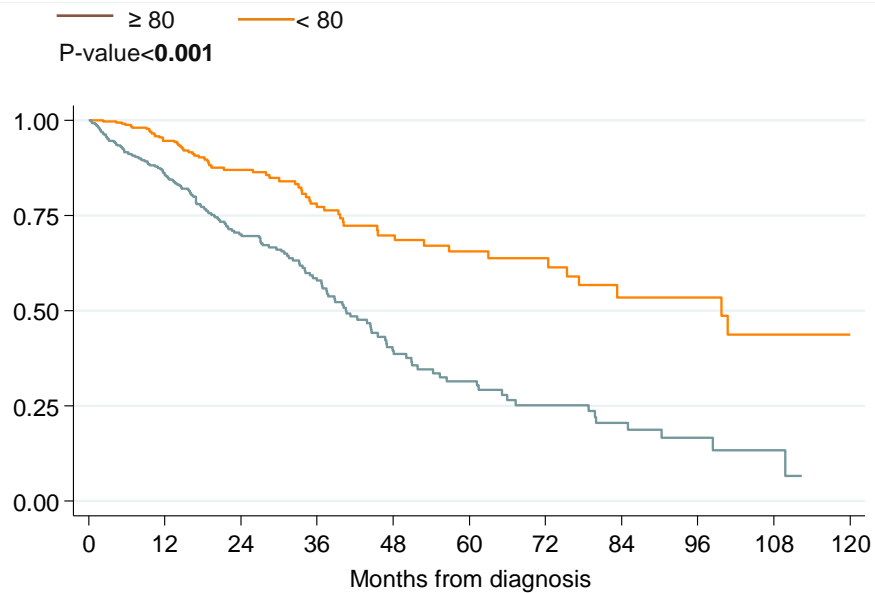
Long-term survival according to treatment by nintedanib



Median of survival (months)	1-year survival (95% CI)	5-year survival (95% CI)	10-year survival (95% CI)
84.2	0.948 (0.920–0.976)	0.633 (0.531–0.735)	0.378 (0.211–0.546)
37.8	0.804 (0.763–0.846)	0.349 (0.291–0.408)	0.149 (0.095–0.202)

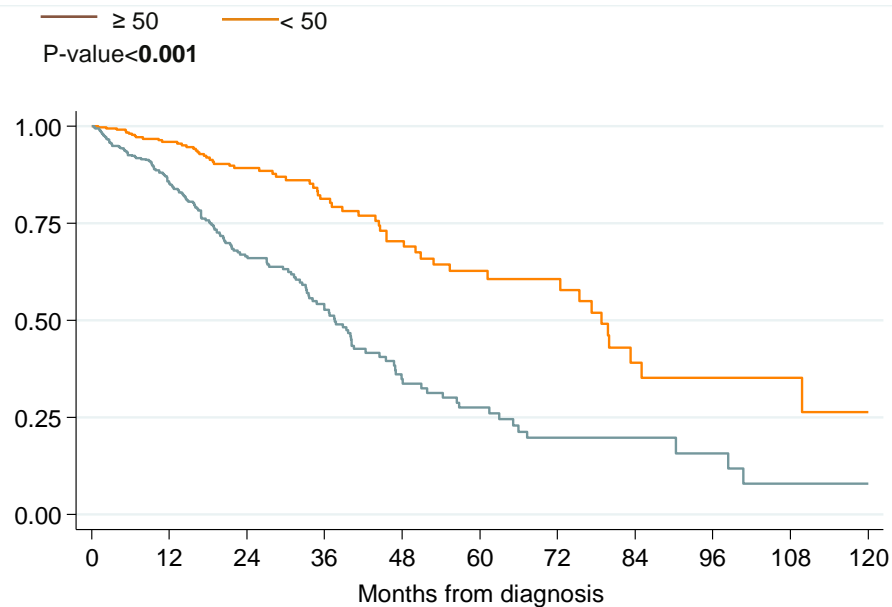
* Group „no“ does not include patients with pirfenidone

Long-term survival according to FVC (%) at diagnosis



	Median of survival (months)	1-year survival (95% CI)	5-year survival (95% CI)	10-year survival (95% CI)
≥ 80	99.7	0.947 (0.921–0.973)	0.656 (0.568–0.744)	0.438 (0.281–0.595)
< 80	40.7	0.857 (0.824–0.890)	0.315 (0.236–0.393)	-

Long-term survival according to TL_{CO} (%) at diagnosis



	Median of survival (months)	1-year survival (95% CI)	5-year survival (95% CI)	10-year survival (95% CI)
≥ 50	78.9	0.960 (0.938–0.982)	0.627 (0.528–0.727)	0.264 (0.076–0.451)
< 50	37.6	0.852 (0.817–0.888)	0.275 (0.193–0.357)	0.079 (0.000–0.170)

Jak vylepšit prognózu pacientů s IPF?

Nutná časná diagnóza!

- **Počátek**- alveolární poranění- opakovaně- asymptomatické období- klinická manifestace až v době pokročilých změn- **zanedbání symptomů- pacient, PL i pneumolog**
- **Subklinická IPF- ?screening HRCT-** starší lidé+ kuřáci mají intersticiální plicní abnormality
- **Nutná časná dg- krepitus je klíč?** – nutné pacienty vyšetřovat pečlivě poslechem
- **Kdy mít podezření na IPF?-** věk nad 45 let, námahová dušnost, kašel, krepitus, paličkovité prsty, normální spirometrie, nebo redukce VC

Děkuji Vám za pozornost

