



Názov:

Idiopatická pľúcna fibróza

Autor:

MUDr. Bohumil Matula

Špecializovaný odbor:

Pneumológia a ftizeológia

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. c) zákona 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydáva štandardný postup:

Idiopatická pľúcna fibróza

Číslo ŠP	Dátum predloženia na Komisiu MZ SR pre ŠDTP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministrom zdravotníctva SR
0159	11. marec 2021	Schválené	15. máj 2021

Autori štandardného postupu

Autorský kolektív:

MUDr. Bohumil Matula

Odborná podpora tvorby a hodnotenia štandardného postupu

Prispievatelia a hodnotitelia: členovia odborných pracovných skupín pre tvorbu štandardných diagnostických a terapeutických postupov MZ SR; hlavní odborníci MZ SR príslušných špecializačných odborov; hodnotitelia AGREE II; členovia multidisciplinárnych odborných spoločností; odborný projektový tím MZ SR pre ŠDTP a patientske organizácie zastrešené AOPP v Slovenskej republike; Inštitút zdravotníckej politiky; NCZI; Sekcia zdravia MZ SR, Kancelária WHO na Slovensku.

Odborní koordinátori: MUDr. Peter Bartoň; MPH; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH

Recenzenti

členovia Komisie MZ SR pre ŠDTP: MUDr. Peter Bartoň; PharmDr. Zuzana Baťová, PhD.; PharmDr. Tatiana Foltánová; prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.; doc. MUDr. Martin Hrubisko, PhD., mim.prof.; MUDr. Jana Kelemenová; MUDr. Branislav Koreň; prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc.; PhDr. Mária Lévyová; doc. MUDr. Jozef Kalužay, PhD.; Mgr. Katarína Mažárová; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; MUDr. Mária Murgašová; Ing. Jana Netriová, PhD. MPH; Mgr. Renáta Popundová; MUDr. Ladislav Šinkovič, PhD., MBA; prof. MUDr. Mária Šustrová, CSc.; MUDr. Martin Vochyan; MUDr. Andrej Zlatoš; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH, MBA;

Technická a administratívna podpora

Podpora vývoja a administrácia: Ing. Peter Čvapek, Mgr. Barbora Vallová, Mgr. Ľudmila Eisnerová; Mgr. Mário Fraňo, JUDr. Marcela Virágová, MBA, Ing. Marek Matto, prof. PaedDr. PhDr. Pavol Tománek, PhD., MHA, JUDr. Ing. Zsolt Mánya, PhD., MHA, Ing. Mgr. Liliana Húsková, Ing. Zuzana Poláková, Mgr. Tomáš Horváth, Ing. Martin Malina, Ing. Katarína Krkošková, Mgr. Miroslav Hečko, Mgr. Anton Moises, PhDr. Dominik Procházka, Ing. Andrej Bóka

Podporené grantom z OP Ľudské zdroje MPSVR SR NFP s názvom: "Tvorba nových a inovovaných postupov štandardných klinických postupov a ich zavedenie do medicínskej praxe" (kód NFP312041J193)

Kľúčové slová

idiopatická pľúcna fibróza, difúzne parenchýmové ochorenia pľúc, interstícium, HRCT, diagnostika, liečba

Zoznam skratiek a vymedzenie základných pojmov

AIP	Akútna intersticiálna pneumónia
ALAT	Latin American Thoracic Association
ANA	antinukleárne protilátky
Anti-CCP	protilátky proti citrulinovaným peptidom
ATP	adenozín trifosfát
ATS	American Thoracic Society
BAL	broncho – alevolárna laváž
CA 19-9	Carcinoma antigen 19-9
CA-125	Carcinoma antigen 125
COP	Kryptogénna organizujúca pneumónia
CRP	C- reaktívny proteín
DAD	difúzne alveolárne poškodenie
DDOT	dlhodobá domáca oxygenoterapia
DIP	Deskvamatívna intersticiálna pneumonia
DKC1	dyskerin pseudouridine synthase 1
DLCO	difúzna kapacita pľúc (transfer faktor)
DPLD	difúzne parenchýmové ochorenie pľúc
EAA	exogénna alergická alveolitída (= hypersenzitívna pneumonitída HP)
ERS	European Respiratory Society
FGFR	receptor fibroblastového rastového faktora
FVC	forsírovaná vitálna kapacita pľúc
GGO	gorund glass opacity („mliečne sklo“)
HP	hypersenzitívna pneumonitída (= exogénna alergická alveolitída)
HRCT	počítačová tomografia s vysokým rozlíšením
CHP	Chronická hypersenzitívna pneumonitída
IIP	idiopatická intersticiálna pneumonia
IPF	idiopatická pľúcna fibróza
JRS	Japanese Respiratory Society
LAM	lymfangioleiomyomatóza
LIP	Idiopatická lymfoidná intersticiálna pneumónia

MUC5B	mucín 5B
NAC	N-acetylcysteín
NSIP	Idiopatická nešpecifická intersticiálna pneumonia
PARN	poly(A)-specific ribonuclease
PDGFR	receptor rastového faktora odvodeného od krvných doštičiek
PPFE	Idiopatická pleuro - parenchýmová fibroelastóza
RBILD	Respiračná bronchiolitída-intersticiálne pľúcne ochorenie
RF	reumatoidný faktor
SFTPA1 a 2	surfactant protein A 1 a 2
SFTPC	surfactant protein C
SNP	Single nucleotide polymorphism
TBB	transbronchiálna biopsia
TERC	telomerase RNA component
TERT	telomerase reverse transcriptase
TGF-β	transformujúci rastový faktor beta
TINF2 - TERF1	(telomeric repeat binding factor 1) interacting nuclear factor 2
TOLLIP	toll interacting protein
UIP	obvyklá (usual) intersticiálna pneumonia
VATS	video-asistovaná torakoskopia
VEGFR	receptor vaskulárneho endoteliálneho rastového faktora

Kompetencie


Diagnostikovať a liečiť idiopatickú pľúcnu fibrózu je v kompetencii lekára (špecialistu) - pneumoftizeológa. V diagnostickom procese úzko spolupracuje s inými lekármi - rádiológom a patológom. Starostlivosť o pacienta s IPF je komplexná a vyžaduje spoluprácu pneumológa, všeobecného lekára, lekára so špecializáciou v paliatívnej medicíne, sestry, psychológa, fyzioterapeuta aj sociálneho pracovníka.

Úvod

Idiopatická pľúcna fibróza (IPF) je progresívna fibrotizujúca intersticiálna pneumónia neznámej etiológie, vyskytujúca sa u dospelých jedincov, limitovaná na pľúca a asociovaná s histopatologickým a/alebo rádiologickým obrazom obvyklej intersticiálnej pneumónie (UIP) (1,2).

Podľa súčasnej klasifikácie patrí IPF do skupiny tzv. veľkých idiopatických intersticiálnych pneumónií (IIP) (viď Tabuľka č. 1).

Tabuľka č. 1

 Klasifikácia idiopatických intersticiálnych pneumónií v kontexte všetkých difúzných parenchýmových ochorení pľúc (ATS/ERS statement, 2013)			
Difúzne parenchýmové ochorenie pľúc (DPLD)			
DPLD so známou príčinou	Idiopatické intersticiálne pneumónie (IIP)	Granulomatózy	Iné DPLD
<ul style="list-style-type: none"> • Systémové ochorenia • Liekové poškodenia • Pracovná expozícia • Iné 	Veľké IIP: <ul style="list-style-type: none"> • Idiopatická pľúcna fibróza (IPF) • Idiopatická nešpecifická IP (NSIP) • Respiračná bronchiolitída-intersticiálne pľúcne ochorenie (RBILD) • Deskvamatívna IP (DIP) • Kryptogénna organizujúca pneumónia (COP) • Akútna intersticiálna pneumónia (AIP) 	<ul style="list-style-type: none"> • Sarkoidóza • Hypersenzitívna pneumonitída • Iné 	<ul style="list-style-type: none"> • Histiocytóza z Langerhansových buniek • Lymfangio – leiomyomatóza • Iné
	Zriedkavé IIP: <ul style="list-style-type: none"> • Idiopatická lymfoidná IP (LIP) • Idiopatická pleuroparenchýmová fibroelastóza (PPFE) 		
	Neklasifikovateľné IIP		

Prevenia

Vzhľadom k tomu, že etiológia IPF nie je známa, nie je možné identifikovať ciele pre preventívne opatrenia. Vzhľadom k tomu, že pre vznik ochorenia je predpokladaná opakovaná inhalačná noxa s abnormálnou reparáciou poškodenia u vnímavého jedinca, tak je možné uplatňovať všeobecné preventívne opatrenia na minimalizovanie expozície inhalačným škodlivinám – predovšetkým fajčeniu, pracovnému aj domácomu znečisteniu ovzdušia.

Epidemiológia

Incidencia idiopatickej pľúcnej fibrózy v Európe a Severnej Amerike je odhadovaná na 3-9 prípadov na 100 000 obyvateľov a postupne stúpa (3). Vzhľadom k zmene terminológie a diagnostických kritérií v roku 2002 je ťažké porovnávať údaje z predchádzajúceho obdobia. Rovnako je to aj s údajmi o prevalencii, ktorá je odhadovaná v USA na 14 - 42,7 prípadov na 100 000 obyvateľov (1).

Patofyziológia

Etiopatogenéza a patofyziológia idiopatickej pľúcnej fibrózy

Aj keď je podľa definície etiológia IPF neznáma, popísané sú niektoré potenciálne rizikové faktory, ako fajčenie, faktory životného a pracovného prostredia (ako kovový prach, drevný prach a inhalačné chemikálie), gastroezofágový reflux a mikroorganizmy, predovšetkým

vírusy, ktoré vedú k opakovanému poškodzovaniu alveolárnych epiteliálnych buniek (1). Predpokladom abnormalnej reparácie opakovaného poškodenia pľúc je vnímavý jedinec s genetickými abnormalitami, ktoré sú viacpočetné. Rodinný výskyt u dvoch alebo viacerých priamych príbuzných (familiálna fibróza) sa vyskytuje cca v 5 % všetkých prípadoch IPF a ochorenie sa prejaví v mladšom veku (1).

V minulosti bol považovaný za základný mechanizmus zápal s následným poškodením a fibrózou, ale široko používaná protizápalová a imunosupresívna liečba nepriniesla žiadne výsledky v ovplyvnení priebehu ochorenia. V súčasnosti panuje konsenzus o viacerých interakciách genetických a environmentálnych rizikových faktorov, s opakovaným poškodením a predčasným starnutím alveolárnych epiteliálnych buniek. Dôležitú úlohu zohráva transformujúci rastový faktor beta (TGF- β) a fenotyp fibroblastov s akumuláciou extracelulárnej matrix (4). V patogenéze IPF sa uplatňuje aj predčasné starnutie a skrátenie telomér pozorované v alveolárnych epiteliálnych bunkách, nie však v kolagén produkujúcich bunkách (4). Dysreguláciu reparačných procesov podporuje aj „vyčerpanie“ a dysfunkcia kmeňových buniek v pľúcach. Na cyklickom opakovaní poškodzovania a abnormalnej reparácie sa následne podieľajú aj mechanické sily v tuhšom pľúcnom tkanive (4).

IPF je komplexné genetické ochorenie s 11 identifikovanými miestami, ktoré prispievajú k vzniku ochorenia. „Single nucleotide polymorphism“ (SNP) génu MUC5B (rs35705950) je silne asociovaný s familiálnou aj sporadickou formou IPF. S familiálnou IPF sú asociované mutácie viacerých génov kódujúcich surfaktantové proteíny (SFTPC, SFTA1 a 2), ktoré ovplyvňujú stabilitu alveolov, ako aj gény ovplyvňujúce dĺžku telomér (TERT, TERC, DKC1, TINF2, PARN) (1,5). U niektorých mutácií génov je známy vplyv na prognózu ochorenia (mutácie génov MUC5B, TOLLIP) a odpoveď na liečbu (TOLLIP – nositelia genotypu TT, na rozdiel od genotypu CC, profitovali z liečby N-acetylcysteínom) (5). Na klinické využitie genetického testovania v diagnostike IPF a terapeutickom rozhodovaní sú však potrebné ďalšie prospektívne štúdie.

Klasifikácia

Idiopatická pľúcna fibróza patrí do skupiny difúzných parenchýmových ochorení pľúc (difúzne intersticiálne ochorenia pľúc), ktorá zahŕňa veľké množstvo ochorení s rozličnou etiológiou, klinickým a histologickým obrazom. Klasifikácia týchto ochorení je komplikovaná skutočnosťou, že rovnaký histopatologický obraz môžu mať viaceré ochorenia a niektoré ochorenia sa môžu prezentovať viacerými histopatologickými obrazmi, preto nie je možné deliť ochorenia iba podľa etiológie, resp. iba podľa histologického obrazu. Podľa konsenzu ERS/ATS z roku 2013 (6) sa difúzne parenchýmové ochorenia pľúc (DPLD) rámcovo delia na (viď Tabuľka č. 1):

- DPLD so známou príčinou – napr. spôsobené liekmi, alebo pri systémových ochoreniach,
- spojiva, pneumokonióze a pod.,
- idiopatické intersticiálne pneumónie,
- granulomatózne DPLD – napr. sarkoidóza, hypersenzitívna pneumonitída (HP, inak označovaná ako exogénna alergická alveolitída - EAA),
- iné formy DPLD – napr. lyfngioleiomyomatóza (LAM), histiocytóza z Langerhansových buniek (staršie označenie histiocytóza X).

IPF patrí do skupiny Idiopatických intersticiálnych pneumonií (IIP), ktoré sú charakterizované izolovaným pľúcny postihnutím neznámej etiológie s rôznym klinickým patologickým a rádiologickým obrazom. IIP sa delia na:

A. Veľké IIP:

- Idiopatická pľúcna fibróza (IPF),
- Idiopatická nešpecifická IP (NSIP),
- Respiračná bronchiolitída-intersticiálne pľúcne ochorenie (RBILD),
- Deskvamatívna IP (DIP),
- Kryptogénna organizujúca pneumónia (COP),
- Akútna intersticiálna pneumónia (AIP).

B. Zriedkavé IIP:

- Idiopatická lymfoidná IP (LIP),
- Idiopatická pleuro - parenchýmová fibroelastóza (PPFE).

C. Neklasifikovateľné IIP

Idiopatická pľúcna fibróza má obvyklú (sporadickú) formu, ktorá sa vyskytuje u starších dospelých spravidla nad 55 rokov a zriedkavú vrodenuú „familiálnu“ formu (cca 5 % všetkých IPF), ktorá sa prejavuje už v mladom veku a vyskytuje sa minimálne u dvoch priamych príbuzných (1).

Klinický obraz

Pre IPF je charakteristická zhoršujúca sa dýchavica v priebehu mesiacov často spojená so suchým, dráždivým kašľom. Pri fyzikálnom vyšetrení je typický auskultačný nález „suchého“ krepitu na bázach pľúc, ktorý pripomína šušťanie celofánu alebo rozpájanie suchého zipsu, často bývajú „paličkovité“ prsty (nechty tvaru hodinového sklíčka) (1,2). V pokročilejších štádiách býva cyanóza pri respiračnej insuficiencii, ktorá sa spočiatku môže objavovať iba pri fyzickej námahe, a rýchle plytké dýchanie pri redukcii pľúcnych objemov s redukciou pľúcnej poddajnosti.

S rozvojom pľúcnej hypertenzie sa môžu prejaviť známky pravostrannej srdcovej dekompenzácie s opuchmi dolných končatín.

Diagnostika / Postup určenia diagnózy

V procese stanovenia diagnózy je obvykle nevyhnutná multidisciplinárna diskusia minimálne medzi pneumológom a rádiológom, a v prípade histologizácie aj patológom, ktorí majú skúsenosti s diagnostikou IPF (1,2,7).

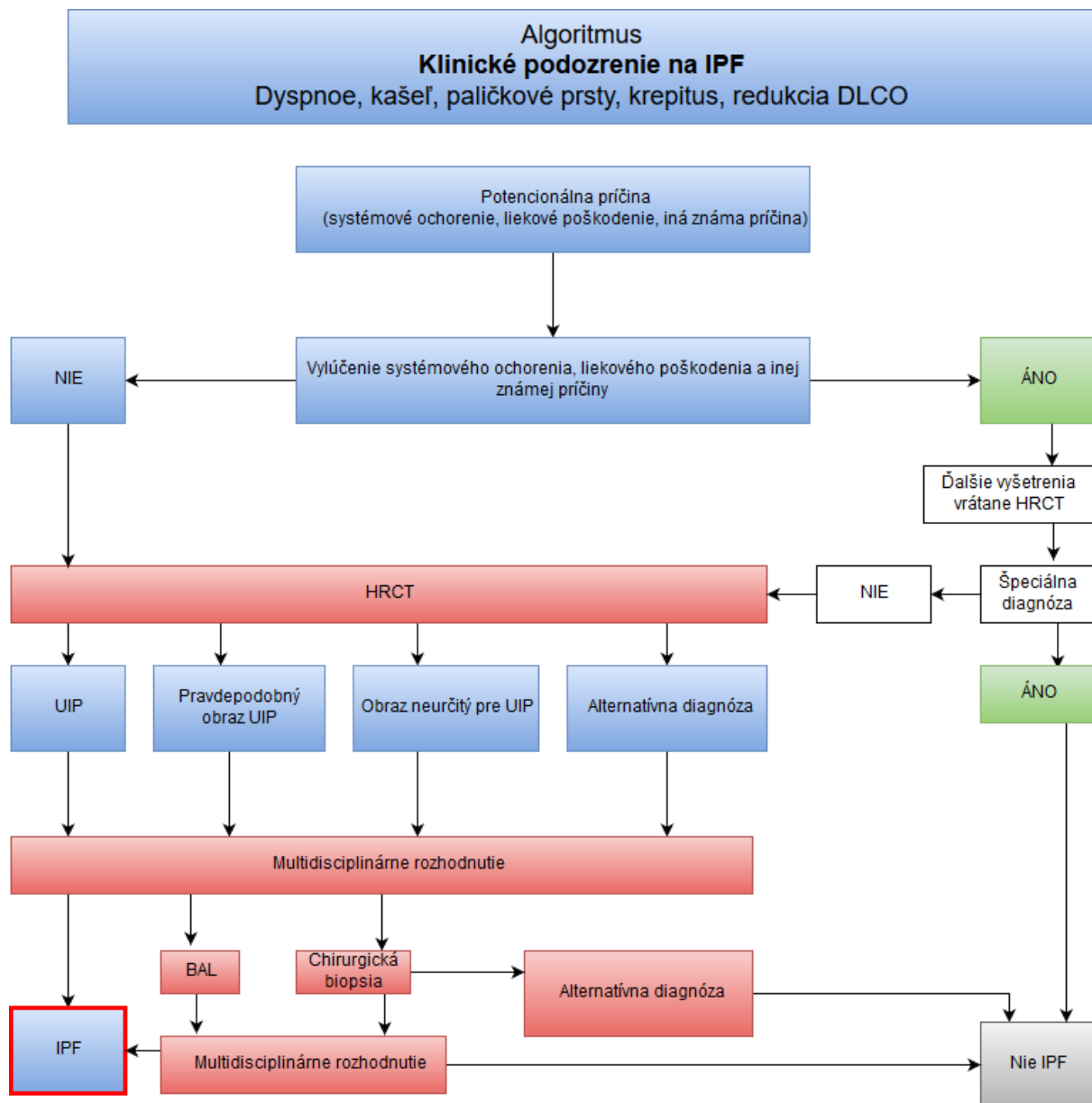
Stanovenie diagnózy IPF vyžaduje (1,2,7) (viď Obrázok č. 1):

- Vylúčenie inej známej príčiny difúzneho postihnutia pľúc (ako napríklad domáca alebo pracovná environmentálna expozícia, difúzne ochorenia spojiva, lieková toxicita),
- Klinický kontext IPF a prítomnosť UIP alebo pravdepodobného obrazu UIP na CT s vysokým rozlíšením (HRCT) u pacientov, ktorí nepodstúpili chirurgickú biopsiu pľúc,

- Ak klinický kontext nie je typický pre IPF a/alebo HRCT obraz nie je definitívny alebo pravdepodobný obraz UIP a nesvedčí pre alternatívnu diagnózu, tak je v prípade akceptovateľného rizika výkonu potrebná chirurgická biopsia pľúc,
- Ak nie je k dispozícii bioptická vzorka pľúc, tak je možné stanoviť „pracovnú diagnózu IPF“ na základe starostlivého multidisciplinárneho zhodnotenia.

U všetkých pacientov s IPF, zvlášť s „pracovnou diagnózou IPF“ má byť v pravidelných intervaloch prehodnocovaná diagnóza IPF.

Obrázok č. 1: Diagnostický postup pri podozrení na idiopatickú pľúcnu fibrózu (upravené podľa ref. 2, skratky vid' text)



Zdroj: autori štandardu

Klinický obraz

Najčastejším subjektívnym príznakom pri IPF je dýchavica zhoršujúca sa v priebehu mesiacov, často býva aj suchý dráždivý kašeľ. Pri fyzikálnom vyšetrení je typický auskultačný nález „suchého“ krepitu na bázach pľúc, ktorý pripomína šušťanie celofánu alebo rozpájanie suchého zipsu, často bývajú „paličkovité“ prsty (nechty tvaru hodinového sklíčka).

Klinickému kontextu IPF zodpovedá: Vek > 60 rokov, absencia klinicky významnej pracovnej alebo environmentálnej expozície a absencia známkov systémového ochorenia spojiva. Klinickému kontextu IPF naopak nezodpovedá: mladší vek, potenciálna klinicky významná pracovná alebo environmentálna expozícia a známky systémového ochorenia spojiva (7).

Funkčné testy pľúc

Z funkčných testov pľúc je typický nález reštrikčnej ventilačnej poruchy a redukcia difúznej kapacity pľúc (transfer faktora DLCO). Redukcia transfer faktora obvykle predchádza redukcii pľúcnych objemov. Funkčné testy pľúc je nevyhnutné indikovať u každého pacienta s nevysvetlenou dýchavicou a chýbanie obštrukčnej ventilačnej poruchy by malo byť v takomto prípade dôvodom na vyšetrenie difúznej kapacity pľúc.


RTG snímka hrudníka

Prehľadná RTG snímka hrudníka nie je pre diagnostiku IPF dôležitá a často môže byť nález úplne normálny, čo však nevylučuje diagnózu IPF. Môžu byť prítomné retikulácie, neskôr aj obraz pokročilých fibrózných zmien (obraz medového plástu – honeycombing) obojstranne bazálne a periférne. RTG snímka hrudníka môže mať význam aj v odhalení prípadnej inej príčiny ťažkostí pacienta. Pri podozrení na difúzne parenchýmové postihnutie pľúc, vrátane IPF, je aj pri normálnej RTG snímke hrudníka vždy indikované CT vyšetrenie s vysokým rozlíšením (HRCT).

Počítačová tomografia s vysokým rozlíšením (HRCT)

Pri podozrení na IPF je kľúčovým vyšetrením počítačová tomografia s vysokým rozlíšením (HRCT), ktorá môže byť pri typickom a pravdepodobnom obraze UIP a zodpovedajúcom klinickom kontexte postačujúca v stanovení definitívnej diagnózy IPF (1,2,7). Hodnotenie HRCT nálezov z hľadiska pravdepodobnosti obrazu kompatibilného s UIP/IPF ukazuje Tabuľka č. 2. Pri nejednoznačnom náleze je na potvrdenie diagnózy potrebná chirurgická biopsia z viacerých miest pľúc s histopatologickým vyšetrením (1,2,7). CT nález, ktorý nie je konzistentný s diagnózou IPF ešte nevylučuje možnosť IPF, ak je typický klinický kontext a histopatologický nález zodpovedajúci UIP (7). Familiálna forma IPF môže mať odlišný HRCT obraz, predovšetkým výraznejšie postihnutie aj horných pľúcnych polí, histopatologický nález môže byť častejšie s obrazom neurčitej fibrózy pľúc (7).

Tabuľka č. 2

 HRCT kritériá obrazu obvyklej intersticiálnej pneumónie (UIP)	
Obraz UIP	Pravdepodobný obraz UIP
Distribúcia: Bazálna predomnancia (ojedinele difúzna) Periférna predomnancia Distribúcia je často heterogénna	Distribúcia: Bazálna a subpleurálna predomnancia Distribúcia je často heterogénna
Obraz: 1. Honeycombing 2. Retikulárny vzor s periférnymi trakčnými bronchiektáziami a bronchioloektáziami 3. Absencia nálezov svedčiacich o alternatívnej diagnóze	Obraz: 1. Retikulárny vzor s periférnymi trakčnými bronchiektáziami a bronchioloektáziami 2. Honeycombing nie je prítomný 3. Absencia nálezov svedčiacich o alternatívnej diagnóze
Obraz neurčitý pre UIP	Obraz konzistentný skôr s non-IPF diagnózou
Distribúcia: Variabilná alebo difúzna	Distribúcia: Fibróza s predomnanciou v horných alebo stredných poliach Peribronchiálna predomnancia s ušetrením subpleurálnych priestorov
Obraz: Znamky fibrózy s nevýraznými znakmi svedčiacimi pre non-UIP obraz	Obraz: Niektorý z nasledujúcich znakov: Predominantne konsolidácie Extenzívne, jasné ground glass opacity (bez akútnej exacerbácie) Extenzívny mozaikový obraz s ostro definovaným lobulárnym air trappingom vo výdychu Difúzne noduly alebo cysty


Poznámka: Lynch, 2017


Biopsia pľúc a histopatologické vyšetrenie (viď Tabuľka č. 3)

Pri rozhodovaní o potrebe bioptického overenia diagnózy je nevyhnutné zohľadňovať hľadisko indikácie antifibróznej liečby a riziko výkonu. Chirurgická biopsia u pacientov s IPF predstavuje značné riziko komplikácií vrátane akútnej exacerbácie ochorenia, hlavne u jedincov s horšími pľúcnymi funkciami (Transfer faktor < 40 % referenčnej hodnoty). Pri jednoznačnom HRCT morfológickom náleze fibrotizujúceho pľúcneho procesu (t.j. retikulácie a periférne bronchioloektázie a/alebo obraz medového plástu a strata objemu pľúc) a zodpovedajúcom klinickom kontexte je možné spoľahlivo stanoviť diagnózu IPF a indikovať antifibróznu liečbu aj bez biopsie (1,2,7). Predpokladom diagnózy IPF aj pri histopatologicky potvrdenom obraze UIP je vylúčenie známej príčiny pľúcneho postihnutia (liekové poškodenie, systémové ochorenie, chronické štádium hypersenzitívnej pneumonitídy a pod.) (1,2,7). Pre získanie adekvátnej vzorky pľúc na bioptické vyšetrenie je potrebná chirurgická biopsia pľúc cestou video-asistovanej torakoskopie (VATS), ktorá prakticky nahradila v minulosti často využívanú torakotómiu (1,2). Pre úspešnosť diagnózy je nevyhnuté odobrať viac vzoriek pľúcneho tkaniva z rôznych častí pľúc. Vzorka tkaniva z najviac postihnutej časti pľúc už

nemusi byť diagnostická, pretože je prítomný nález pokročilej fibrózy charakteristickej pre „end stage“ štádia viacerých fibrotizujúcich pľúcnych procesov (1,2).

Tabuľka č. 3

 Histopatologické kritériá obrazu obvyklej intersticiálnej pneumónie (UIP)		
	Všeobecné pravidlá	Špecifické kritériá
Definitívny obraz UIP	Prítomné všetky štyri kritériá a nie sú kritériá, ktoré môžu poukazovať na alternatívnu (non-UIP) diagnózu	Denzná fibróza spôsobujúca remodeláciu architektúry s častým honeycombingom; subpleurálna alebo paraseptálna distribúcia alebo oboje; fibroblastické uzlíky (“foci”) blízko denzných jaziev
Pravdepodobný obraz UIP	Prítomný iba honeycombing, alebo ťažký fibrózny proces, avšak nie sú prítomné všetky štyri kritériá pre UIP a zároveň nie sú kritériá, ktoré môžu poukazovať na alternatívnu (non-UIP) diagnózu	Iba honeycombing alebo denzná fibróza spôsobujúca remodeláciu architektúry s častým honeycombingom; škvrnité (“patchy”) postihnutie pľúc fibrózou; subpleurálna alebo paraseptálna distribúcia alebo oboje; fibroblastické uzlíky (“foci”) blízko jaziev môžu alebo nemusia byť prítomné
Neurčitý obraz pre UIP	Prítomnosť fibrotizujúceho procesu, ale s obrazom skôr non-UIP charakteru, alebo UIP charakteru, ale v inom kontexte ako IPF	Menej presvedčivé histologické zmeny ako tie, ktoré sú v nasledujúcej kategórii (ako ojedinelé fokusy centrilobulárneho poškodenia alebo jazvovatenia, zriedkavé granulómy alebo obrovské bunky, iba menší stupeň lymfoidnej hyperplázie alebo difúzneho zápalu alebo difúzna homogénna fibróza favorizujúca NSIP); tieto obrazy a diferenciálne diagnózy, ktoré prichádzajú do úvahy, sú súčasťou multidisciplinárnej diskusie a rozhodnutia týkajúceho sa multidisciplinárnej diagnózy IPF, alebo nie

 Histopatologické kritériá obrazu obvyklej intersticiálnej pneumónie (UIP) (pokračovanie)		
	Všeobecné pravidlá	Špecifické kritériá
Obraz konzistentný skôr s non-IPF diagnózou	Prítomný je buď vzor UIP s ďalšími obrazmi silno poukazujúcimi na alternatívnu diagnózu, alebo vzor non-UIP	Non-UIP vzor: Obraz iného fibrotizujúceho procesu - napr. fibrotizujúcej hypersenzitívnej pneumonitídy, fibrotizujúcej NSIP, OP, pleuroparenchýmovej fibroelastózy, histiocytózy z Langerhansových buniek alebo intersticiálnej fibrózy asociovanej s fajčením; UIP vzor s pridruženými nálezmi silno poukazujúcimi na alternatívnu diagnózu: napr. prominentné difúzne alveolárne poškodenie alebo organizujúca sa pneumónia (zvážiť akútnu exacerbáciu), granulómy (zvážiť hypersenzitívnu pneumonitídu, sarkoidózu, infekcie), výrazné infiltráty intersticiálnych zápalových buniek mimo oblastí UIP (zvážiť hypersenzitívnu pneumonitídu)

Poznámka: Lynch, 2017

Bronchoskopia

U časti pacientov, hlavne tých, ktorí nie sú vhodní na chirurgickú biopsiu pľúc (odmietanie, vysoké riziko) môže byť pre diagnostiku IPF postačujúca aj endoskopická kryobiopsia pľúc, ktorá umožňuje v porovnaní s klasickou transbronchiálnou biopsiou odobrať väčšie vzorky tkaniva (2,7). Potrebná je však dostatočná skúsenosť pracoviska odoberajúceho a analyzujúceho vzorku tkaniva s týmto výkonom a metodikou.

Klasická „kliešťová“ transbronchiálna biopsia pľúc (TBB) obvykle nie je diagnostická pre UIP pre nedostatočnú veľkosť vzorky, preto vo väčšine prípadov nie je indikovaná, okrem diferenciálne diagnostických požiadaviek na potvrdenie alternatívnej diagnózy podobne ako bronchoalveolárna laváž (1,2).

Celulárna analýza broncho-alveolárnej lavážnej tekutiny (BAL) nie je pre samotné stanovenie diagnózy IPF nevyhnutná, ale je plne opodstatnená ako súčasť širšej diferenciálnej diagnostiky difúzných parenchýmových ochorení pľúc na potvrdenie alebo vylúčenie inej alternatívnej diagnózy (1,2,7). Tak napríklad lymfocytóza v BAL tekutine signalizuje možnosť chronickej hypersenzitívnej pneumonitídy aj pri rádiologickom obraze UIP (8).

Ďalšie vyšetrenia

U každého pacienta s podozrením na IPF majú byť v čase diagnózy urobené základné vyšetrenia: diferenciálny krvný obraz, C-reaktívny proteín (CRP), sérový kreatinín, transaminázy, GMT, ALP a skriningová serologická diagnostika na prítomnosť systémového ochorenia (vyšetrenie reumatoidného faktora (RF), antinukleárných protilátok (ANA) a protilátok proti citrulinovaným peptidom (anti-CCP) (1,2). V prípade, že sa v ďalšom priebehu ochorenia objavia prejavy možného systémového ochorenia, je potrebné tieto vyšetrenia opakovať, pretože postihnutie pľúc môže niekedy predchádzať systémovým prejavom (1,2). Ďalšie serologické vyšetrenia sú indikované pri cieľnom podozrení na niektoré

systemové ochorenie. Systemové ochorenia môžu spôsobiť pľúcne zmeny s obrazom UIP, preto ich vylúčenie je podmienkou diagnózy IPF, ktorá je podľa definície limitovaná iba na pľúca (1,2).

Diferenciálna diagnostika IPF

Obraz UIP môže byť prítomný aj u systémových ochorení, predovšetkým reumatoidnej artritídy. Preto je nevyhnutné vždy aktívne pátrať po prejavoch systémového ochorenia spojiva, a to aj opakovane s prihliadnutím na ďalší vývoj ochorenia, pretože pľúcne zmeny môžu niekedy predchádzať systémové prejavy ochorenia. Pri systémových ochoreniach spojiva s typickým rádiologickým obrazom UIP v histologickom náleze často koexistujú aj iné obrazy, ako organizujúca sa pneumonia, výraznejšia chronická zápalová infiltrácia interstícia a lymfoidná hyperplázia vrátane folikulárnej bronchiolitídy (7).

Chronická hypersenzitívna pneumonia (exogénna alergická alveolitída) môže mať veľmi podobný rádiologický aj histopatologický obraz ako IPF. Dôležitá je identifikácia vyvolávateľa, t.j. podrobná pracovná a sociálna anamnéza vrátane analýzy domáceho prostredia a koníčkov pacienta. Napriek podrobnému pátraniu môže zostať vyvolávateľ neznámy, hlavne u chronickej formy, trvajúcej dlhší čas, vtedy môže pomôcť laboratórne vyšetrenie špecifických IgG. Na možnosť chronickej hypersenzitívnej pneumonie (CHP) upozorňuje aj nález lymfocytózy v bronchoalveolárnej lavážnej tekutine, ktorá je pri IPF neobvyklá. V HRCT obraze je pre CHP charakteristická predomnancia fibrózy v horných a stredných pľúcnych lalokoch, peribronchovaskulárna fibróza, honeycombing, ale aj mozaikovitý obraz a známky „air trapping“, ktorý je možné zachytiť hlavne na expiračných scanoch. Môžu byť prítomné centrilobulárne noduly a obvykle sú v porovnaní s IPF viac uchránené bazálne časti pľúc. Aj v histopatologickom obraze sa fibrózne zmeny výraznejšie zobrazujú v okolí dýchacích ciest, ktoré bývajú vždy postihnuté patologickým procesom, na rozdiel od IPF, kde sú dýchacie cesty ušetrené a diagnosticky dostatočnú vzorku môže priniesť transbronchiálna kryobiopsia. (7,8)

Fibrotizujúca nešpecifická pneumonia (NSIP) má podobný obraz hlavne s počiatočnými štádiami UIP, kedy ešte nie je rozvinutý obraz „honey combingu“, rozsah ktorého je najdôležitejším rozlišovacím kritériom v prospech UIP. Pri NSIP bývajú tiež relatívne ušetrené subpleurálne oblasti, čo je netypické pre UIP. V histologickom obraze je pre NSIP charakteristické uniformné zhrubnutie alveolárnych stien v dôsledku fibrózy, a zápalových zmien, bez známk honeycombingu. Fibroblastické uzlíky („foci“) obvykle nie sú prítomné, alebo len veľmi nenápadné (7).

Pleuro-parenchymálna fibroelastóza je veľmi zriedkavé ochorenie s predominantným postihnutím horných lalokov a v histologickom obraze s intra-alveolárnou fibrózou a s prominentnou elastózou v alveolárnom interstíciu, avšak môže koexistovať aj s UIP, alebo iným obrazom intersticiálnej fibrózy (7).

Liečba

V súčasnosti je z hľadiska medicíny založenej na dôkazoch opodstatnená liečba IPF iba pirfenidónom (štandardné dávkovanie 3x3 tbl á 267mg/denne) alebo nintedanibom (štandardné dávkovanie 2x1 cps á 150mg/denne), ktoré sú registrované na liečbu IPF (9). Tradičná liečba kortikosteroidmi a imunosupresívami, ktorá môže byť účinná pri iných typoch idiopatických intersticiálnych pneumónií neprináša pacientom s IPF významný benefit, naopak pri dlhodobej aplikácii spôsobuje nezanedbateľné vedľajšie účinky. Štúdia PANTHER (10)

ukázala v porovnaní s placebom zvýšené riziko hospitalizácií a mortality pri liečbe IPF trojkombináciou kortikosteroidy, azathioprin a N-acetylcysteín. Ďalšie pokračovanie štúdie s monoterapiou N-acetylcysteínom pacientom v porovnaní s placebom tiež nepreukázalo žiadny benefit (11). Klinicky významný úspech nepriniesli ani štúdie s ďalšími potenciálne účinnými liekmi ako interferón gamma, bosentan, sildenafil, colchicín, cyclosporín A, etanercept, antikoagulanciá, imatinib a iné (1,9).

Pirfenidón je perorálna antifibrotická látka, ktorá inhibuje TGF-beta - mediátor, ktorý kontroluje viaceré bunkové funkcie vrátane proliferácie a diferenciácie a má kľúčovú úlohu pri fibróze. Inhibuje tiež syntézu TNF-alfa, cytokínu s aktívnou úlohou pri zápale (12).

V štúdií ASCEND, do ktorej boli zaradení pacienti s IPF s hodnotami FVC 50-90% referenčnej hodnoty a hodnotami DLCO 30-90% referenčnej hodnoty, pirfenidón splnil primárny cieľ štúdie so 47,9 % redukciami počtu pacientov, ktorí zaznamenali zhoršenie FVC ≥ 10 % referenčnej hodnoty alebo zomreli a zároveň 132,5 % nárast počtu pacientov, u ktorých nedošlo k zhoršeniu FVC. Pirfenidón signifikantne ($p = 0,04$) redukoval zhoršenie tolerancie námahy vyjadrenej prejdenu vzdialenosťou pri 6-minútovom teste chôdzou a predĺžil čas do progresie ochorenia ($p < 0,001$) (13). Poolovaná analýza štúdií ASCEND a CAPACITY ukázala v porovnaní s placebom redukciami rizika smrti po roku liečby o 48 % ($p = 0,01$) a riziko úmrtia v dôsledku IPF o 68 % ($p = 0,006$) (13). Z hľadiska výskytu nežiadúcich účinkov prevládali gastrointestinálne a kožné príznaky (fotosenzitivita), ktoré však iba zriedka viedli k ukončeniu liečby (13). Pirfenidón môže spôsobiť aj závažné poškodenie pečene. (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/dhpc/esbriet-pirfenidone-important-safety-update-new-recommendations-prevent-drug-induced-liver-injury>)

Nintedanib je nízkomolekulový inhibítor tyrozínkinázy, zahŕňajúci receptory rastového faktora odvodeného od krvných doštičiek (PDGFR) α a β , receptory fibroblastového rastového faktora (FGFR 1-3) a receptory vaskulárneho endoteliálneho rastového faktora VEGFR 1-3. Nintedanib sa kompetitívne viaže na väzbové miesto adenosíntrifosfátu (ATP) týchto receptorov a blokuje intracelulárnu signalizáciu. Nintedanib inhibuje aktiváciu signálnych kaskád FGFR a PDGFR, ktoré sa kriticky zapájajú do proliferácie, migrácie a diferenciácie fibroblastov/myofibroblastov pľúc, typických buniek v patológii idiopatickej pľúcnej fibrózy (14).

Štúdie s nintedanibom (15) ukázali spomalenie poklesu FVC pri liečbe nintedanibom v porovnaní s placebom o 125,3 ml/rok ($p < 0,001$) v štúdií INPULSIS-1 a o 93,7 ml/rok ($p < 0,001$) v štúdií INPULSIS-2. Do uvedených štúdií boli zaradení pacienti s hodnotami FVC ≥ 50 % referenčnej hodnoty a hodnotami DLCO 30-79% referenčnej hodnoty. Nintedanib zároveň signifikantne redukoval aj počet akútnych exacerbácií IPF. Najčastejšími nežiadúcimi účinkami boli tiež gastrointestinálne ťažkosti, vracanie, nauzea a hlavne hnačka, ktorá viedla k ukončeniu liečby u menej ako 5 % pacientov (15).

So zahájením liečby u pacientov so spoľahlivou diagnózou IPF podľa vyššie uvedených diagnostických kritérií sa nemá otáľať a nie je opodstatnené odkladanie liečby až po overení progredujúceho priebehu, pretože IPF má variabilný priebeh s rizikom akútnych zhoršení a včasná diagnóza so skorším zahájením liečby spomaľuje progresiu ochorenia už vo včasných štádiách. Je preukázaný efekt liečby aj u pacientov s ešte dobrými pľúcnymi objemami (16) aj u pacientov s obrazom „možného UIP“ obrazu na HRCT (17) podľa diagnostických kritérií


ATS/ERS/ALAT z roku 2011 (1). Preto nové diagnostické kritériá ATS/ERS/ALAT z roku 2018 (2) zohľadnili dáta zo sledovania pacientov s „možným obrazom UIP“, upresnili diagnostické HRCT kritériá a posunuli možnosť stanovenia diagnózy IPF u každého pacienta so zodpovedajúcim klinickým kontextom a jasnými známkami fibrózy na HRCT (subpleurálne retikulácie a periférne bronchioloektázie s honeycombingom alebo bez honeycombingu) aj bez chirurgickej biopsie (2,7). V súčasnosti nie sú ešte dostatočne spoľahlivé dáta o efekte liečby v pokročilom štádiu ochorenia ($FVC < 50\% RH$ a/alebo $DLCO < 30-35\% RH$), ale post hoc analýzy štúdií s nintedanibom aj pifrenidonom ukazujú na porovnateľný efekt na spomalenie progresie ochorenia aj v tejto skupine pacientov (18). Nevyhnutná je komplexná starostlivosť o týchto pacientov s paliatívnymi intervenciami už od stanovenia diagnózy, cez pravidelné kontroly stavu s včasnou indikáciou dlhodobej domácej oxygenoterapie, liečbou komorbidít a psychologickou podporou aj prostredníctvom patientskych organizácií (18).

Monoterapia kortikosteroidmi, imunosupresívami ani N – acetylcysteínom (NAC), ako aj ich kombinácie, nie sú pre väčšinu pacientov s IPF prospešné, a preto ich nemožno odporúčať (8). Liečba NAC sa ukázala prospešná u nositeľov TT polymorfizmu génu TOLLIP (rs3750920), ale škodlivá pre nositeľov polymorfizmu CC tohto génu (5). Systémové kortikosteroidy je opodstatnené aplikovať pri akútnej exacerbácii IPF, a to až do dávky 1g/denne metylprednisolonu intravenózne, aj keď benefit tohto postupu nie je jednoznačne dokázaný (1,9). Odporúčaná je aj liečba gastro - ezofágového refluxu (aj asymptomatického), ktorý je veľmi častým nálezom u pacientov s IPF (asi v polovici prípadov je asymptomatický) a môže zhoršovať priebeh ochorenia (1,9). Z nefarmakologických intervencií môže byť prospešná pľúcna rehabilitácia, v prípade hypoxémie a splnení kritérií je indikovaná dlhodobá domáca oxygenoterapia (DDOT) a u pacientov, ktorí spĺňajú kritériá, aj zaradenie do transplantáčného programu a transplantácia pľúc (1,9). V prípade „end stage“ ochorenia je indikovaná iba maximálna paliatívna starostlivosť, umelá pľúcna ventilácia pre prakticky beznádejnú prognózu u väčšiny pacientov s IPF nie je indikovaná (1,9).

Prognóza

IPF je spojená s progresívnym poklesom pľúcnych funkcií, zhoršovaním klinického stavu a spravidla vedie k fatálnemu koncu. Priemerné prežívanie je uvádzané v rozsahu 2-3 rokov od stanovenia diagnózy (1). Prognóza pacientov s IPF je často horšia ako u pacientov s malígnymi ochoreniami ako sú karcinóm prostaty, prsníka, štítnej žľazy aj hrubého čreva. Priebeh ochorenia však môže mať niekoľko scenárov: 1. postupné pomalé, ale kontinuálne zhoršovanie pľúcnych funkcií a klinického stavu, 2. rýchla progresia ochorenia, 3. prechodná stabilizácia stavu, 4. akútne zhoršenie ochorenia. Vzhľadom k značnej variabilite priebehu ochorenia a rozsahu zmien v čase stanovenia diagnózy je hodnotenie stavu pacienta komplexné s posúdením nálezov v čase stanovenia diagnózy (funkčné testy a rozsah a charakter zmien na HRCT) a hodnotenie dynamiky zmien (hlavne funkčné testy pľúc) pri pravidelnom monitorovaní (1). V súčasnosti nie je dosiahnutá dohoda na najvhodnejšom multifaktoriálnom hodnotení (skóre) závažnosti IPF. Z prognostického hľadiska je potrebné identifikovať pacientov s rizikom úmrtia do 2 rokov a podľa možnosti ich indikovať k transplantácii pľúc. Faktory, ktoré signalizujú zvýšenú mortalitu u pacientov s IPF ukazuje Tabuľka č. 4.

Tabuľka č. 4

 Faktory signalizujúce zvýšené riziko mortality u pacientov s IPF	
Prediktory zvýšenej mortality pri IPF	
Východiskové faktory	Longitudinálne faktory
Stupeň dyspnoe	Zhoršenie stupňa dyspnoe
DLCO < 40 % RH	Zhoršenie FVC \geq 10 % absolútnej hodnoty
Desaturácia \leq 88 % pri 6MWT	Zhoršenie DLCO \geq 15 % absolútnej hodnoty
Rozsah honeycombingu na HRCT	Zhoršenie fibrózy na HRCT
Pľúcna hypertenzia	

Poznámka: DLCO - difúzna kapacita pľúc, 6MWT – 6 minútový test chôdzou, FVC – úsilná výdychová vitálna kapacita pľúc (Raghu, 2011)

Akútne zhoršenie IPF

U niektorých pacientov s IPF (5-10 % všetkých pacientov s IPF) sa môžu vyskytnúť nepredvídateľné akútne zhoršenia klinického stavu vyvolané sekundárnymi komplikáciami ako napr. infekcie, mikroaspirácia, srdcové zlyhávanie, pľúcna embólia, pneumotorax a pod., alebo v dôsledku nerozpoznannej príčiny (1). Tieto akútne udalosti môžu byť fatálne alebo môžu spôsobiť podstatné a ireverzibilné zhoršenie stavu pacienta. Frekvencia týchto udalostí nie je známa a nedá sa predpovedať. Ako akútnu exacerbáciu IPF označujeme akútne zhoršenie respiračných ťažkosti so známami difúzneho alveolárneho poškodenia (DAD) (19). Exacerbáciu IPF môžu vyvolať identifikovateľné príčiny - napríklad infekcie, mikroaspirácia, environmentálne faktory, BAL aj chirurgická biopsia pľúc (1,19). Ak nie je známa príčina, označuje sa ako akútna exacerbácia neznámej príčiny. Zhoršenie sa prejavuje zvýraznením dýchavice, kašľa, často aj s expektoráciou v priebehu posledného mesiaca, zhoršujú sa pľúcne funkcie a oxygenácia. Histologicky a v HRCT obraze sa obvykle manifestuje ako obraz difúzneho alveolárneho poškodenia (DAD) s konsolidáciami (OP) alebo bez nich na pozadí obrazu UIP (19).

Diagnostické kritériá akútnej exacerbácie IPF (19):

- Predchádzajúca alebo paralelná diagnóza IPF,
- Akútne zhoršenie alebo rozvoj dýchavice v poslednom mesiaci v dôsledku postihnutia pľúcneho parenchýmu,
- HRCT s novými bilaterálnymi ground glass opacitami (GGO) s konsolidáciami alebo bez konsolidácií,
- Klinický obraz konzistentný s difúznym alveolárnym poškodením (DAD).

Pri akútnom zhoršení IPF je nevyhnutné pátrať po sekundárnej príčine zhoršenia (infekčná komplikácia, pneumotorax, lieková toxicita, malignita, srdcové zlyhávanie, pľúcna embólia a pod.) s následnou terapeutickou intervenciou zameranou na vyvolávajúcu príčinu. V prípade nerozpoznannej príčiny je potrebné rozhodnúť o ďalšom postupe, čo môže byť pri „end stage“ zhoršení ochorenia paliatívna starostlivosť, pri menej pokročilom ochorení maximálna podporná starostlivosť s korekciou hypoxémie a zvážením pulzu kortikoterapie, alebo urýchlenie procesu transplantácie ak je pacient zaradený v transplantačnom programe (1,9,19).

Posudková činnosť

Z posudkového hľadiska, podľa zákona č. 461/2003 Z. z. o sociálnom poistení, v znení neskorších predpisov, idiopatická pľúcna fibróza spravidla podmieňuje dočasnú pracovnú neschopnosť maximálne 52 týždňov a takmer vo všetkých prípadoch po skončení tejto doby podmieňuje invaliditu s mierou poklesu schopnosti vykonávať zárobkovú činnosť až do 90% v závislosti od závažnosti funkčného postihnutia pľúc.

Zabezpečenie a organizácia starostlivosti

Zásady komplexnej liečebnej starostlivosti

Komplexná liečebná starostlivosť u každého pacienta s IPF má zahrňovať:

- Edukáciu pacienta,
- Preventívne opatrenia a liečbu komorbidít,
- Liečbu a monitorovanie ochorenia,
- Paliatívnu starostlivosť.

Najlepší spôsob objektívneho monitorovania priebehu ochorenia je pomocou funkčných testov pľúc. Nevyhnutné je vyšetovať najmä FVC a DLCO, ktoré by sa mali vykonávať každé 3 mesiace, v jednotlivých prípadoch aj častejšie podľa stavu pacienta a priebehu ochorenia (1). Pokles FVC o $\geq 10\%$ a/alebo DLCO $\geq 15\%$ svedčí o progresii ochorenia. Jednotlivý pokles FVC $< 5\%$ a/alebo DLCO $< 10\%$ ešte nemusí znamenať progresiu, ale systematický pokles aj o tieto menšie hodnoty je známkou progresie (1) (kumulovaný pokles za rok v konečnom dôsledku prekročí zmenu FVC o 10% a/alebo DLCO o 15%). U neliečených pacientov s IPF je priemerný pokles FVC v absolútnych hodnotách podľa klinických štúdií cca 200ml/rok (13,15). Pravidelné rutinné HRCT kontroly nie sú v nekomplikovaných prípadoch nevyhnutné, pretože zhoršovanie symptómov a funkčných parametrov dostatočne odráža progresiu ochorenia (1). Potrebné je aj pravidelné sledovanie oxygenácie (saturácia krvi kyslíkom a podľa potreby aj krvné plyny) a včasná indikácia dlhodobej domácej oxygenoterapie (DDOT)(1). Echokardiografia je indikovaná na posúdenie možnosti pľúcnej hypertenzie hlavne v prípade výraznejšie redukovanej difúznej kapacity pľúc (DLCO $< 40\%$ RH), čo má význam z prognostického hľadiska a pre potrebu včasnej indikácie DDOT (1). Pľúcne zmeny môžu predchádzať nástup iných prejavov systémového ochorenia, preto je v opodstatnených prípadoch potrebné opakovane využiť serologické vyšetrenia na ich odhalenie, hlavne ak sa v priebehu času stupňuje podozrenie na takéto ochorenie (1). Perspektívne je možné očakávať aj klinické využitie niektorých biomarkerov (surfactant protein D, matrix metalloproteináza 7, CA19-9, CA-125) (20). Hodnoty surfaktantového proteínu D a CA 19-9 korelujú s progresiou ochorenia a marker CA-125 s mortalitou pacientov s IPF (20).

Literatúra

1. Raghu G, Collard HR, Egan JJ 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.
2. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198: e44–e68.
3. Hutchinson J, Fogarty A, Hubbart R et al. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur Respir J* 2015; 46: 604–606
4. Lim R, Ricardo SD and Sievert W. Cell-Based Therapies for Tissue Fibrosis. *Front. Pharmacol.* 2017; 8: 633.doi: 10.3389/fphar.2017.00633
5. Kaur A, Mathai SK and Schwartz DA . Genetics in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Pathogenesis, Prognosis, and Treatment. *Front. Med.* 2017; 4:154. doi: 10.3389/fmed.2017.00154
6. An official ATS/ERS statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 733–748.
7. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med* 2017; published online Nov 15. DOI:10.1016/S2213-2600(17)30433-2.
8. Vasakova M, Morell F, Walsh S et al. Hypersensitivity Pneumonitis: Perspectives in Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 680–689.
9. Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y et al. 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; 192(2): e3–19.
10. Raghu G, Anstrom KJ, King TE et al. Prednisone, Azathioprine, and N-Acetylcysteine for Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 2012;366:1968–77.
11. Martinez FJ, Anstrom KJ, King TE et al. Randomized Trial of Acetylcysteine in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2093–2101.
12. Hisatomi K, Mukae H, Sakamoto N et al.: Pirfenidone inhibits TGF- β 1-induced over-expression of collagen type I and heat shock protein 47 in A549 cells. *BMC Pulmonary Medicine* 2012;12:24.
13. King TE , Bradford WZ, Castro-Bernardini S et al. A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370:2083–2092.
14. Wollin L, Wex E, Pautsch A et al. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2015; 45: 1434–1445.
15. Riceldi L, Du Bois RM, Raghu G et al. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2071–2082.
16. Kolb M, Richeldi L, Behr J et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and preserved lung volume. *Thorax* 2017;72:340–346.
17. Raghu G, Wells AU, Nicholson AG, et al. Effect of nintedanib in subgroups of idiopathic pulmonary fibrosis by diagnostic criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 78–85.
18. Caminati A, Cassandro R, Torre O et al. Severe idiopathic pulmonary fibrosis: what can be done? *Eur Resp Rev* 2017; 26:170047(<https://doi.org/10.1183/16000617.0047-2017>).
19. Ryerson CJ, Cottin V, Brown KK et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: shifting the paradigm. *Eur Respir J* 2015; 46: 512–520.
20. Maher TM, Oballa E, Simpson JK et al. An epithelial biomarker signature for idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis from the multicentre PROFILE cohort study. *Lancet Respir Med* 2017; 5: 946–55

Poznámka:

Ak klinický stav a osobitné okolnosti vyžadujú iný prístup k prevencii, diagnostike alebo liečbe ako uvádza tento štandardný postup, je možný aj alternatívny postup, ak sa vezmú do úvahy ďalšie vyšetrenia, komorbidity alebo liečba, teda prístup založený na dôkazoch alebo na základe klinickej konzultácie alebo klinického konzília.

Takýto klinický postup má byť jasne zaznamenaný v zdravotnej dokumentácii pacienta.

Účinnosť

Tento štandardný postup nadobúda účinnosť od 15. mája 2021.

Vladimír Lengvarský
minister