

# **AKTUALNE WYTYCZNE ŚWIATOWE ROZPOZNAWANIA I LECZENIA IPF (Idiopatyczne włóknienie płuc)**

**CO SIĘ ZMIENIŁO W 2015r**

*Prof.dr hab..med. Jan Kuś  
Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc  
w Warszawie*

# KRYTERIA ROZPOZNANIA IPF

- Wykluczenie znanej przyczyny włóknienia (narażenie środowiskowe, choroba tk. łącznej, leki, )
- Obecność cech **UIP** w tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości - HRCT ( u chorych bez biopsji)

# American Thoracic Society Documents

## **An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management**

Ganesh Raghu, Harold R. Collard, Jim J. Egan, Fernando J. Martinez, Juergen Behr, Kevin K. Brown, Thomas V. Colby, Jean-François Cordier, Kevin R. Flaherty, Joseph A. Lasky, David A. Lynch, Jay H. Ryu, Jeffrey J. Swigris, Athol U. Wells, Julio Ancochea, Demosthenes Bouros, Carlos Carvalho, Ulrich Costabel, Masahito Ebina, David M. Hansell, Takeshi Johkoh, Dong Soon Kim, Talmadge E. King, Jr., Yasuhiro Kondoh, Jeffrey Myers, Nestor L. Müller, Andrew G. Nicholson, Luca Richeldi, Moisés Selman, Rosalind F. Dudden, Barbara S. Griss, Shandra L. Protzko, and Holger J. Schünemann, on behalf of the ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis

THIS OFFICIAL STATEMENT OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY (ATS), THE EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY (ERS), THE JAPANESE RESPIRATORY SOCIETY (JRS), AND THE LATIN AMERICAN THORACIC ASSOCIATION (ALAT) WAS APPROVED BY THE ATS BOARD OF DIRECTORS, NOVEMBER 2010, THE ERS EXECUTIVE COMMITTEE, SEPTEMBER 2010, THE JRS BOARD OF DIRECTORS, DECEMBER 2010, AND THE ALAT EXECUTIVE COMMITTEE, NOVEMBER 2010

THIS STATEMENT HAS BEEN FORMALLY ENDORSED BY THE SOCIETY OF THORACIC RADIOLOGY AND BY THE PULMONARY PATHOLOGY SOCIETY

# Kryteria HRCT dla UIP

<b>UIP</b> (wszystkie)	<b>Możliwe UIP</b> (wszystkie) Possible	<b>Niezgodne ze wzorcem UIP</b> (co najmniej 1)
<p><b>Lokalizacja podopłucnowa i przypadawna</b></p> <p><b>Siateczka</b></p> <p><b>Plaster miodu ± rozstrzenia z pociągania</b></p> <p><b>Brak cech uważanych za niezgodne z UIP (kolumna 3)</b></p>	<p><b>Lokalizacja podopłucnowa i przypadawna</b></p> <p><b>Siateczka</b></p> <p><b>Brak cech uważanych za niezgodne z UIP (kolumna 3)</b></p>	<p><b>Lokalizacja w górnych i środkowych polach</b></p> <p><b>Lokalizacja okołoskrzelowa</b></p> <p><b>Dominująca mleczna szyba (obszar &gt; niż siateczka)</b></p> <p><b>Rozległe guzki (obustronne, głównie płaty górne)</b></p> <p><b>Cienkościenne torbiele (mnogie, obustronne, z dala od obszarów plastra miodu)</b></p> <p><b>Rozległe obszary zmniejszonej przejrzystości układające się w mozaikę (<i>mosaic attenuation</i>)/ pułapka dla powietrza (obustronne, w &gt; niż 3 płatach)</b></p> <p><b>Skonsolidowane nacieki obejmujące segmenty lub płaty</b></p>

# Histopatologiczne kryteria dla UIP

<p><b>UIP</b> (wszystkie)</p>	<p><b>Prawdopodobne UIP</b> (probable)</p>	<p><b>Możliwe UIP</b> (wszystkie)  (possible)</p>	<p><b>UIP wykluczone</b> (co najmniej jedno)</p>
<p><b>Podopłucnowa i okołoprzegrodowa lokalizacja włóknienia/zaburzeń architektury ± plaster miodu</b></p> <p><b>Nierównomierne rozproszenie ognisk włóknienia (<i>patchy involvement</i>)</b></p> <p><b>Ogniska fibroblastyczne (<i>fibroblastic foci</i>)</b></p> <p><b>Brak cech przemawiających przeciwko UIP (kolumna 4)</b></p>	<p><b>Podopłucnowa i okołoprzegrodowa lokalizacja włóknienia/zaburzeń architektury ± plaster miodu</b></p> <p><b>Brak nierównomierności rozłożenia włóknienia lub brak ognisk fibroblastycznych (ale nie obu cech naraz)</b></p> <p><b>Brak cech przemawiających przeciwko UIP (kolumna 4)</b></p> <p><b>ALBO</b></p> <p><b>Tylko plaster miodu</b></p>	<p><b>Nierównomierne rozproszenie ognisk włóknienia (<i>patchy involvement</i>) z lub bez elementów zapalenia śródmiąższowego</b></p> <p><b>Brak innych cech UIP (kolumna 1)</b></p> <p><b>Brak cech przemawiających przeciwko UIP (kolumna 4)</b></p>	<p><b>Błony szkliste</b></p> <p><b>OP</b></p> <p><b>Ziarnina</b></p> <p><b>Nacieki komórkowe oddalone od obszarów plastra miodu</b></p> <p><b>Dominująca okołoskrzelowa lokalizacja zmian</b></p> <p><b>Inne cechy sugerujące alternatywne rozpoznanie</b></p>

# Kombinacja cech HRCT i badania histopatologicznego

HRCT	Biopsja	Rozpoznanie
<b>UIP</b>	<b>UIP</b> <b>Prawdopodobne UIP (probable)</b> <b>Możliwe UIP (possible)</b> <b>Niesklasyfikowane włóknienie</b>  <b>Inne rozpoznanie</b>	<b>TAK</b>     <b>NIE</b>
<b>Możliwe UIP (possible)</b>	<b>UIP</b> <b>Prawdopodobne UIP</b>  <b>Możliwe UIP</b> <b>Niesklasyfikowane włóknienie</b>  <b>Inne rozpoznanie</b>	<b>TAK</b>   <b>Prawdopodobne</b>   <b>NIE</b>
<b>Nie zgodne z UIP</b>	<b>UIP</b>  <b>Prawdopodobne UIP</b> <b>Możliwe UIP</b> <b>Niesklasyfikowane włóknienie</b> <b>Inne rozpoznanie</b>	<b>Możliwe</b>   <b>NIE</b>

# CZYNNIKI DECYDUJĄCE O ROZPOZNANIU IDIOPATYCZNEGO WŁÓKNIENIA PŁUC

- Świadomość i wiedza lekarzy pierwszego kontaktu,
- Doświadczeni klinicyści (pneumonolodzy),
- Doświadczeni radiolodzy mający do dyspozycji odpowiedni sprzęt,
- Doświadczony patomorfolog,
- **Możliwość bezpośredniej konsultacji w zespole klinicysta + radiolog + patomorfolog (jeżeli była biopsja)**
- **Konieczność tworzenia centrów eksperckich**

# American Thoracic Society Documents

## **An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management**

Ganesh Raghu, Harold R. Collard, Jim J. Egan, Fernando J. Martinez, Juergen Behr, Kevin K. Brown, Thomas V. Colby, Jean-François Cordier, Kevin R. Flaherty, Joseph A. Lasky, David A. Lynch, Jay H. Ryu, Jeffrey J. Swigris, Athol U. Wells, Julio Ancochea, Demosthenes Bouros, Carlos Carvalho, Ulrich Costabel, Masahito Ebina, David M. Hansell, Takeshi Johkoh, Dong Soon Kim, Talmadge E. King, Jr., Yasuhiro Kondoh, Jeffrey Myers, Nestor L. Müller, Andrew G. Nicholson, Luca Richeldi, Moisés Selman, Rosalind F. Dudden, Barbara S. Griss, Shandra L. Protzko, and Holger J. Schünemann, on behalf of the ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis

THIS OFFICIAL STATEMENT OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY (ATS), THE EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY (ERS), THE JAPANESE RESPIRATORY SOCIETY (JRS), AND THE LATIN AMERICAN THORACIC ASSOCIATION (ALAT) WAS APPROVED BY THE ATS BOARD OF DIRECTORS, NOVEMBER 2010, THE ERS EXECUTIVE COMMITTEE, SEPTEMBER 2010, THE JRS BOARD OF DIRECTORS, DECEMBER 2010, AND THE ALAT EXECUTIVE COMMITTEE, NOVEMBER 2010

THIS STATEMENT HAS BEEN FORMALLY ENDORSED BY THE SOCIETY OF THORACIC RADIOLOGY AND BY THE PULMONARY PATHOLOGY SOCIETY



# WYTYCZNE LECZENIA SWP (IPF)

An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement  
Am J Respir Crit Care Med. 2011; 183: 788-824

**Nie wskazano jako zdecydowanie zalecane  
żadnego leczenia farmakologicznego**

**Mocne TAK (strong for )**

1. Tlenoterapia
2. Przeszczepienie płuc

# WYTYCZNE LECZENIA IPF (SWP)

An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement

Am J Respir Crit Care Med. 2011; 183: 788-824

## **Mocne NIE (strong against)**

1. Glikosteroidy
2. Glikosteroidy + AZT
3. Kolchicyna
4. Cyklosporyna A
5. Interferon gamma
6. Bozentan
7. Etanercept

# WYTYCZNE LECZENIA IPF (SWP)

An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement  
Am J Respir Crit Care Med. 2011; 183: 788-824

## **Słabe TAK (weak for)**

1. Rehabilitacja
2. Glikosteroidy w zaostrzeniu
3. Leczenie GERD (refluks)
4. Leczenie nadciśnienia płucnego

ORIGINAL ARTICLE

# Prednisone, Azathioprine, and N-Acetylcysteine for Pulmonary Fibrosis

The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network\*

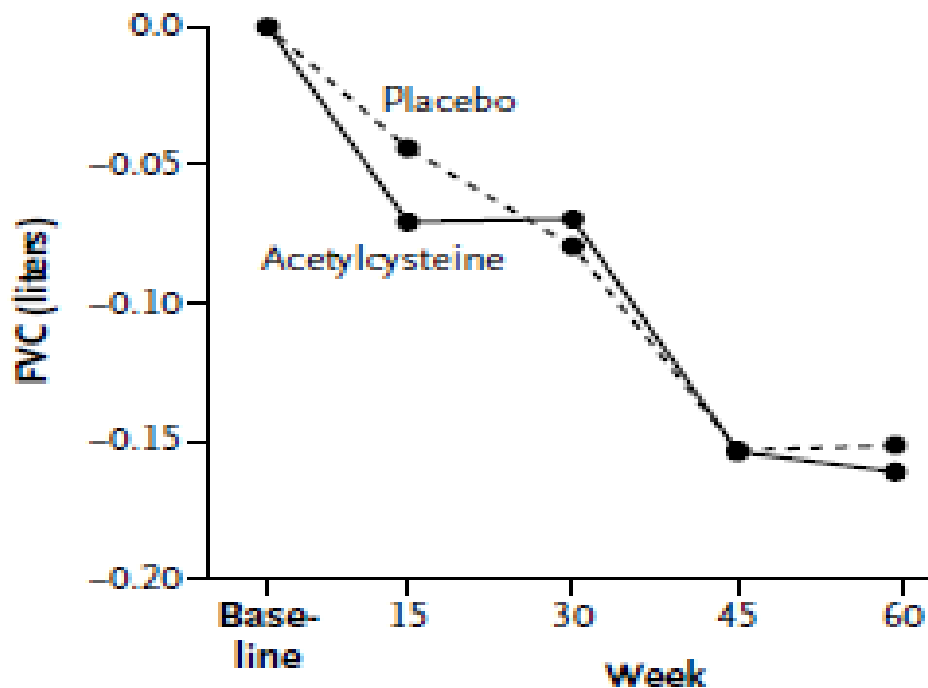
*NEJM 2012; 366: 1968*

	Leczeni n=77	Placebo n=78	p
zgony	<b>8</b>	<b>1</b>	<0.01
hospitalizacje	<b>23</b>	<b>7</b>	<0.001

Independent Data Safety Monitoring Board zalecił przerwanie badania

# ACETYLCYSTEINA vs PALCEBO W LECZENIU IDIOPATYCZNEGO WŁÓKNIENIA PŁUC

Change from Baseline in FVC

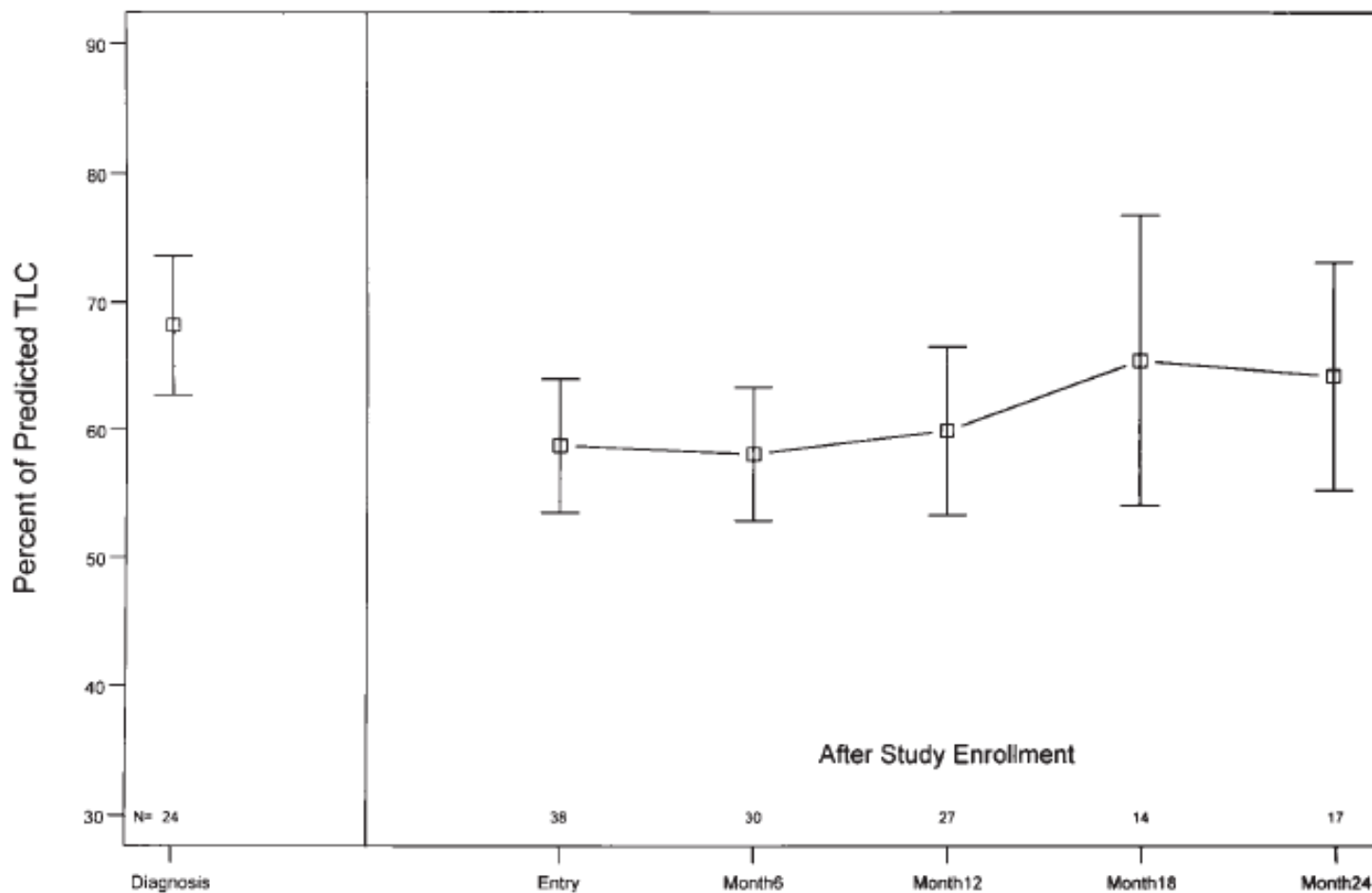


No. at Risk

Acetylcysteine	133	127	118	113	102
Placebo	131	127	119	118	109

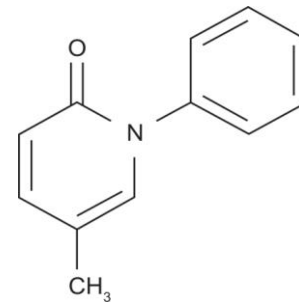
Raghu G. i wsp. NEJM 2014 May 18 (on line first)

# PIRFENIDON W LECZENIU IDIOPATYCZNEGO WŁÓKNIENIA PŁUC



# PIRFENIDON

- 5-metyl-1-fenyl-2-(1H)-pirydon ( C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO )
- **Wykazuje działanie:**
- Przeciwbólowe
- Przeciwgorączkowe
- Przeciwzapalne
- Obniża stężenie kwasu moczowego we krwi
- Obniża stężenie glukozy we krwi
- Wykazuje małą toksyczność
- Opatentowany w USA w 1976r (nr 3,974,281)



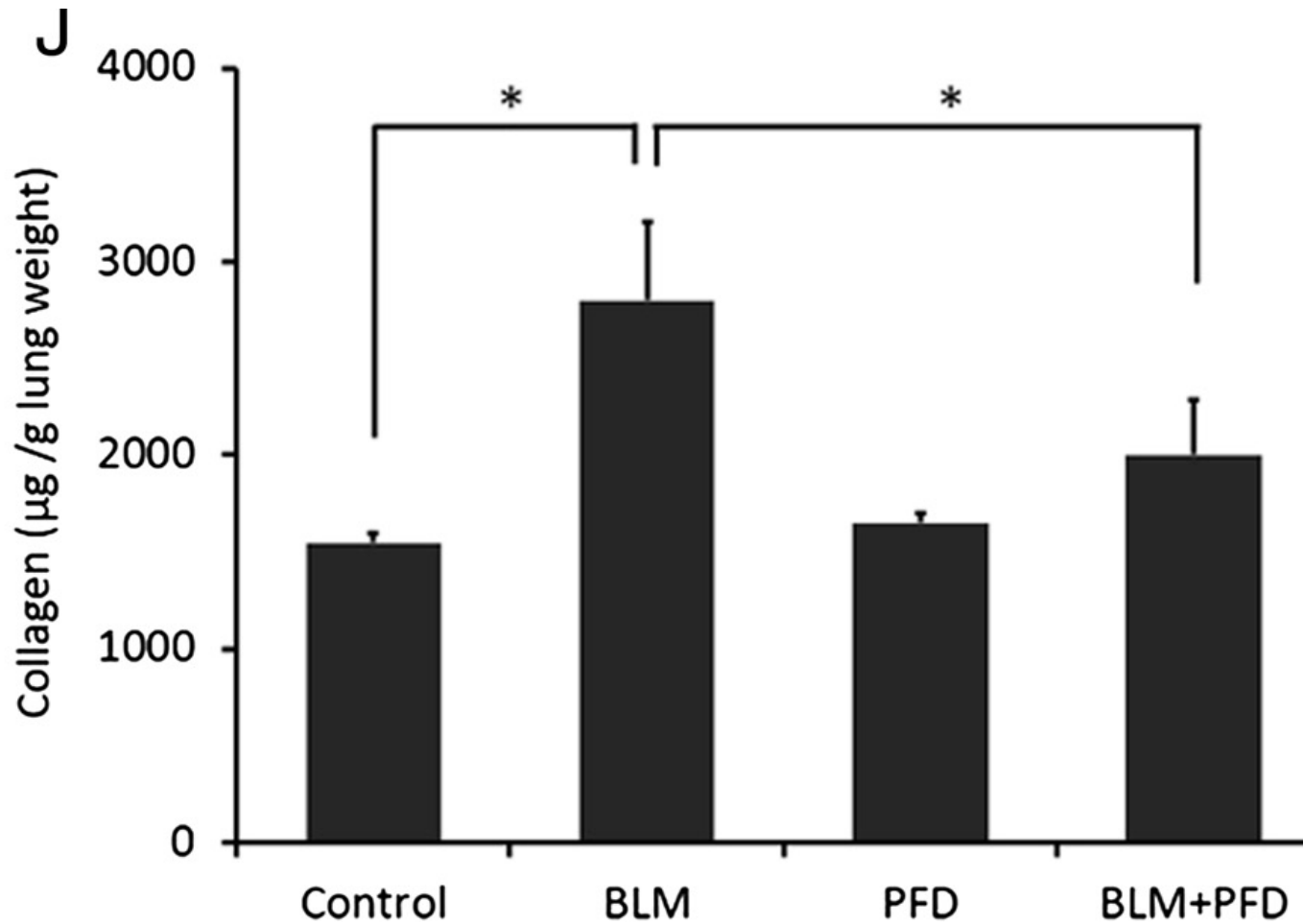
# **PIRFENIDON**

## **DZIAŁANIE BIOLOGICZNE**

- **Hamuje syntezę DNA i mRNA dla kolagenu I i III**
- **Hamuje proliferację fibroblastów zależną od FGF (fibroblast growth factor)**
- **Hamuje produkcję kolagenu przez fibroblasty**
- **Zmniejsza ekspresję ICAM-1 (intracellular adhesion molecule) na fibroblastach**
- **Hamuje produkcję TGF- $\beta$ 1, interleukin: IL -1 $\beta$ , IL-6, IL-12p40 i IL-18**
- **Hamuje aktywację i proliferację limfocytów T**
- **Ma własności antyoksydacyjne**



# PIRFENIDON HAMUJE WÓŁÓKNIENIE PŁUC WYWOŁANE BLEOMYCYNĄ



# WYNIKI LECZENIA IDIOPATYCZNEGO WŁÓKNIENIA PŁUC PIRFENIDONEM W PORÓWNANIU DO PLACEBO (9 mieś. obserwacji)

	Placebo n=35	Pirfenidon n=72	p
VC	-0.13L	-0.03L	0.036
zaostrzenia	14%	0.0%	0.003
SaO <sub>2</sub>	-0.94%	+0.47	0.072
w 6MWT	-1.59%	+0.46	0.030
DLCO	-1.19	-0.57	0.212

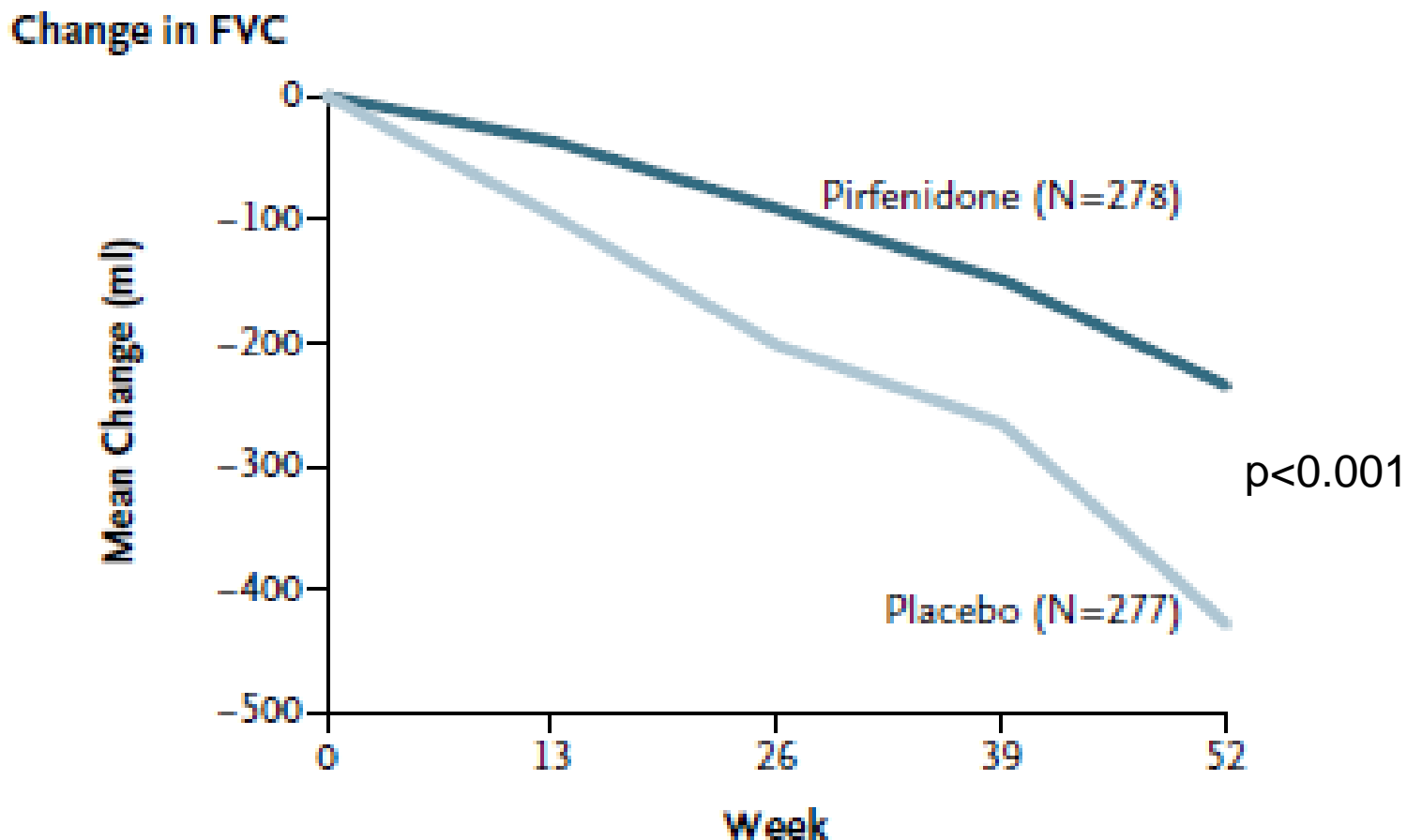
WPŁYW LECZENIA IDIOPATYCZNEGO WŁOKNIENIA PŁUC  
 PIRFENIDONEM na WARTOŚĆ VC  
 Badanie CAPACITY 004 i 006

Badanie PIPF	Zmiana VC po 72 tyg leczenia	
	004	006
Pirfenidon	- 8%	-9%
Placebo	- 12.4%	- 9.6%
Różnica	4.4%	0.6%
p	0.001	0.501

# PIRFENIDON – WPŁYW LECZENIA IDIOPATYCZNEGO WŁÓKNIENIA PŁUC NA TEMPO SPADKU FVC

(randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo)

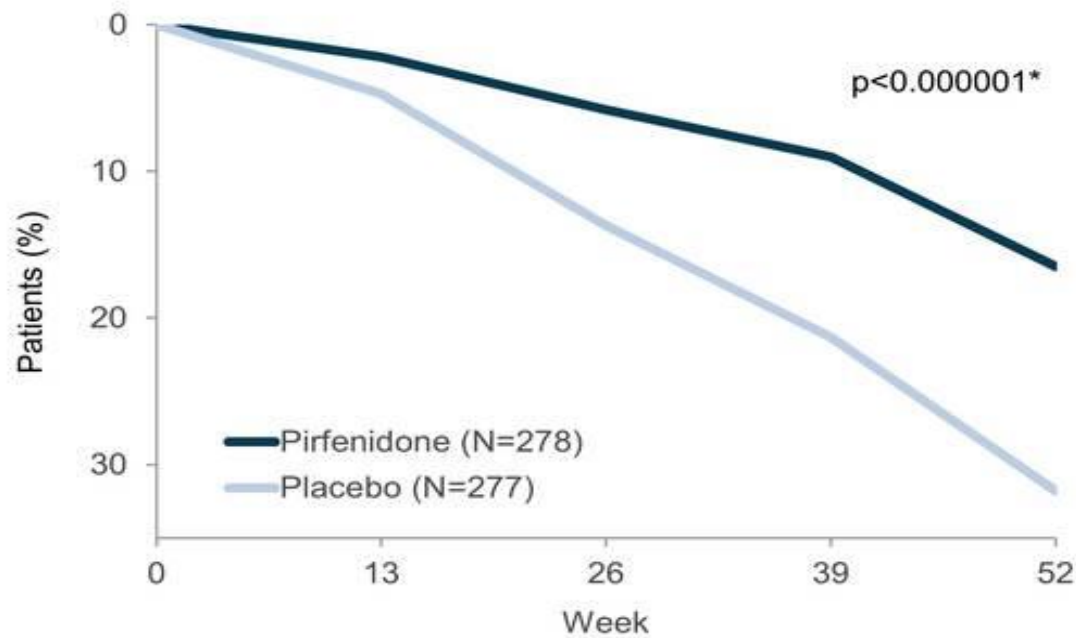
555 chorych, 52 tyg. leczenia (ASCEND)



King TE i wsp. NEJM, 2014, 370: 2083

# WPLÝW PIRFENIDONU NA SPADEK FVC I ZGONY W IPF (ASCEND)

Figure 1. Proportion of patients with %FVC decline  $\geq 10\%$  or death

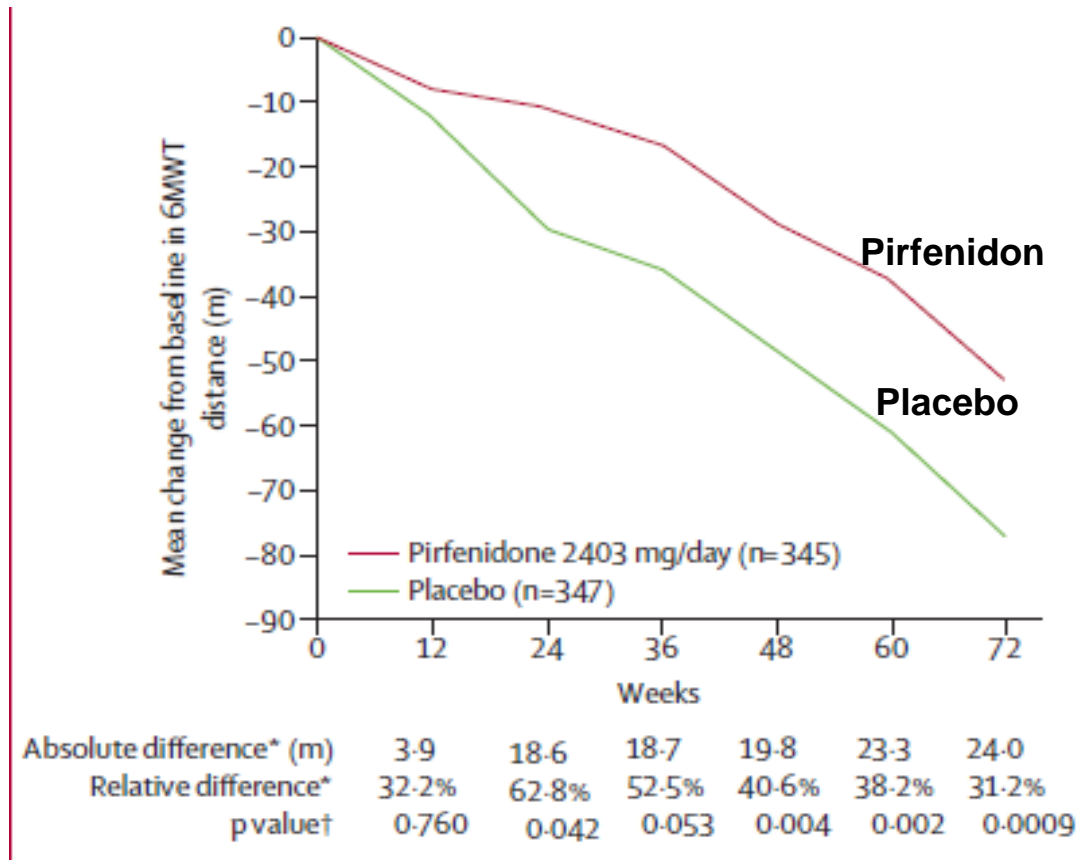


Relative Difference	54.0%**	58.0%**	57.8%**	47.9%**
---------------------	---------	---------	---------	---------

\*Rank ANCOVA (pirfenidone vs. placebo)

\*\*Rank ANCOVA  $p < 0.0001$

# ZMIANY W DYSTANSIE 6-min TESTU CHODU PODCZAS LECZENIA **IPF** PIRFENIDONEM I PLACEBO



Noble P iwsp. Lancet 2011

*The* NEW ENGLAND  
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

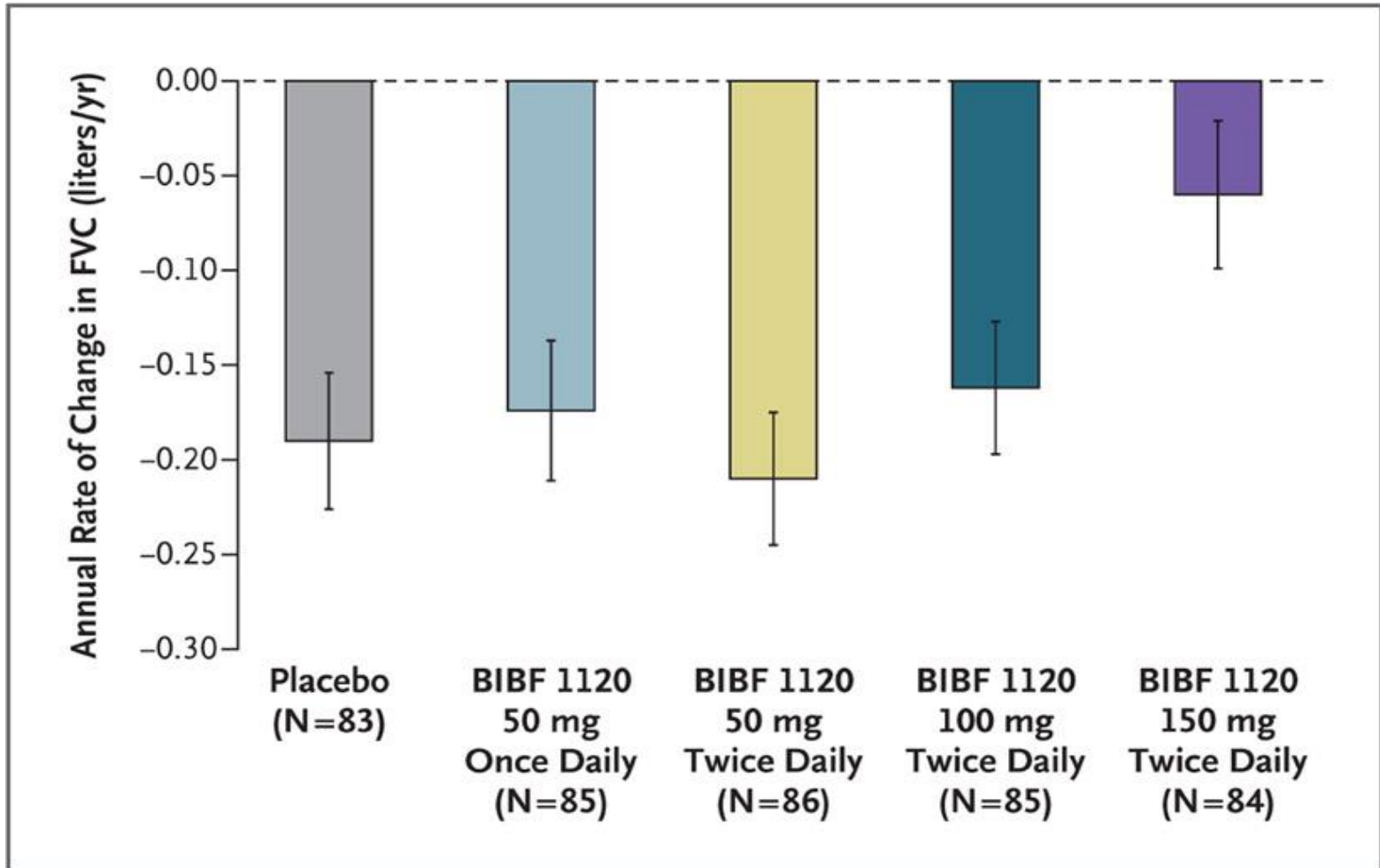
SEPTEMBER 22, 2011

VOL. 365 NO. 12

Efficacy of a Tyrosine Kinase Inhibitor in Idiopathic  
Pulmonary Fibrosis

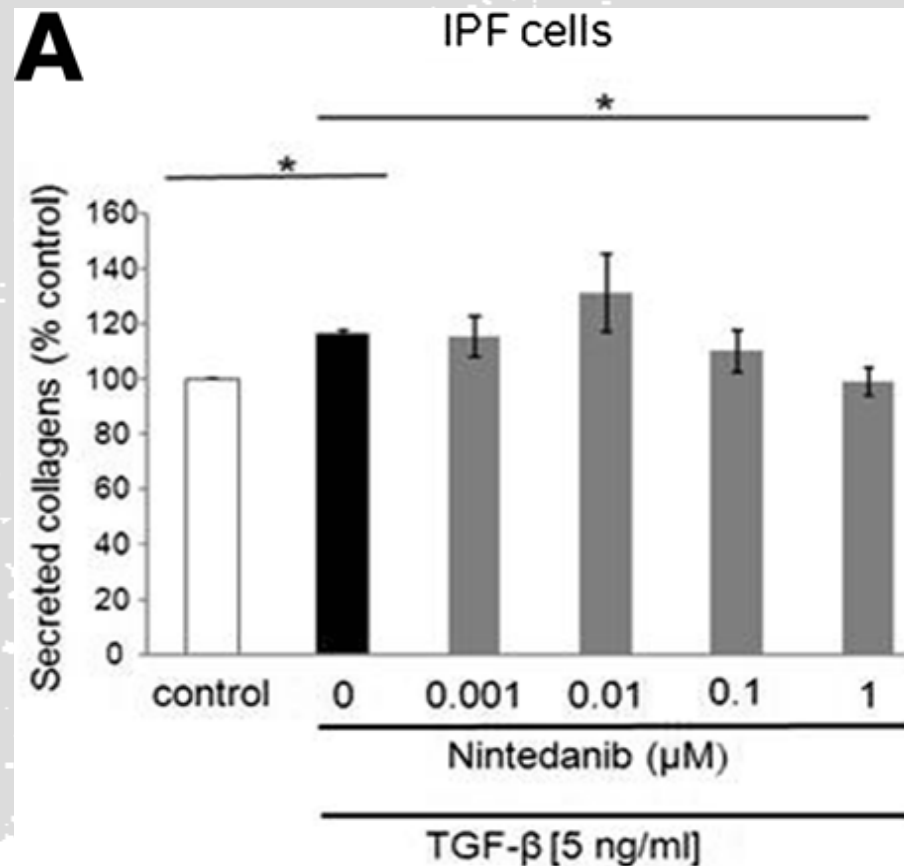
Luca Richeldi, M.D., Ph.D., Ulrich Costabel, M.D., Moises Selman, M.D., Dong Soon Kim, M.D., David M. Hansell, M.D., Andrew G. Nicholson, D.M., Kevin K. Brown, M.D., Kevin R. Flaherty, M.D., Paul W. Noble, M.D., Ganesh Raghu, M.D., Michèle Brun, M.Sc., Abhya Gupta, M.D., Nolwenn Juhel, M.Sc., Matthias Klüglich, M.D., and Roland M. du Bois, M.D.

WPLÝW LECZENIA **IPF** INHIBITOREM KINAZY TYROZYN(Y(BIBF1120)  
NA ROCZNY SPADEK FVC  
*BADANIE FAZY II*  
Richeldi L i wsp. NEJM 2011





# WPŁYW NINTEDANIBU NA SEKRECJĘ KOLAGENU PRZEZ FIBROBLASTY PŁUCNE STYMULOWANA PRZEZ TGF- $\beta$



*The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

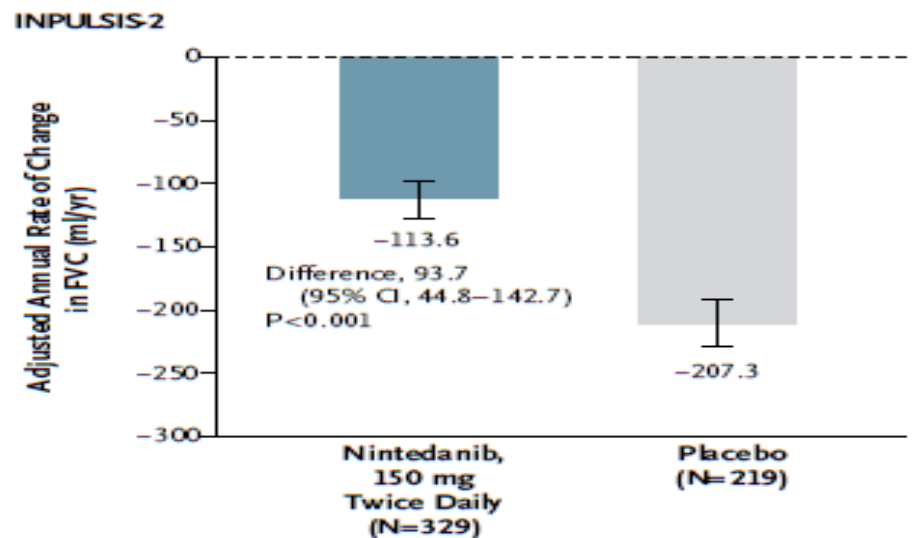
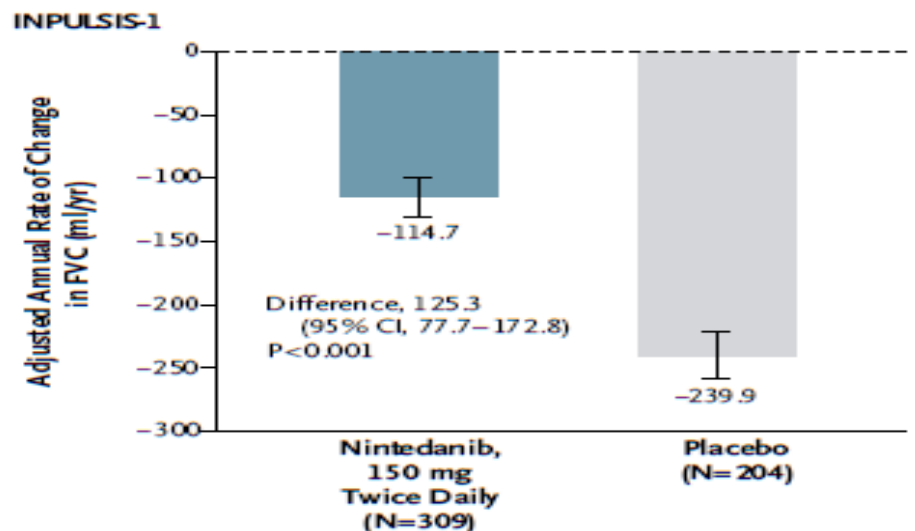
ORIGINAL ARTICLE

# Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Luca Richeldi, M.D., Ph.D., Roland M. du Bois, M.D., Ganesh Raghu, M.D.,  
Arata Azuma, M.D., Ph.D., Kevin K. Brown, M.D., Ulrich Costabel, M.D.,  
Vincent Cottin, M.D., Ph.D., Kevin R. Flaherty, M.D., David M. Hansell, M.D.,

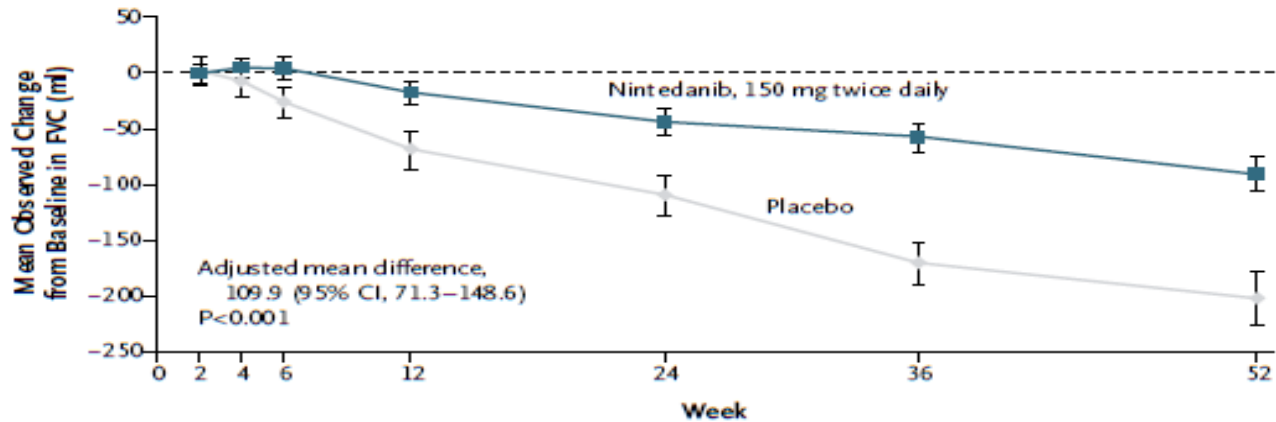
**New. Engl. J. Med. 2014, 370: 2071**

# NINTEDANIB - WPŁYW NA ROCZNY SPADEK FVC U CHORYCH NA IDIOPATYCZNE WŁÓKNIENIE PŁUC



# TEMPO SPADKU FVC U CHORYCH NA IPF NINTEDANIB versus PLACEBO

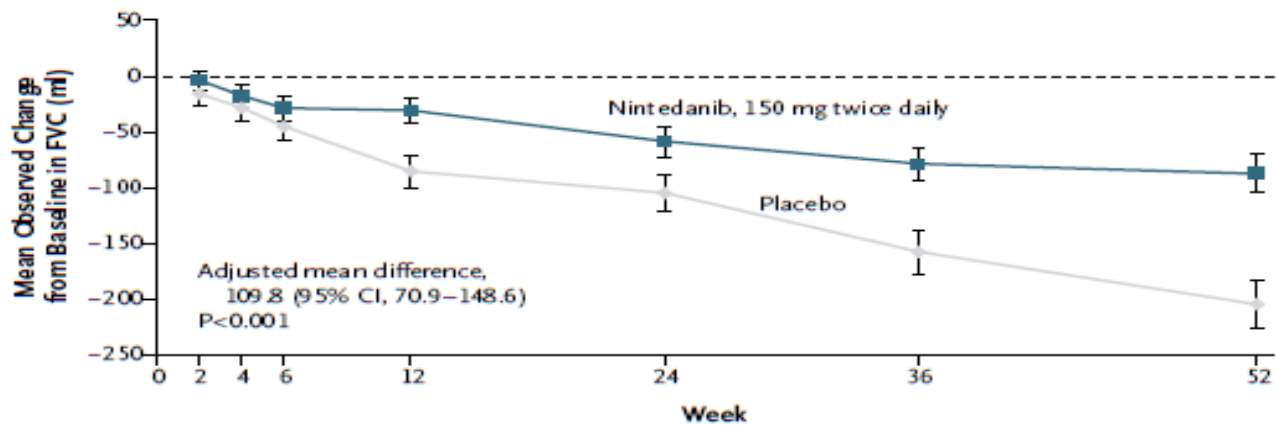
## IMPULSIS-1



### No. of Patients

Nintedanib	303	301	298	292	284	274	250
Placebo	202	198	200	194	192	187	165

## IMPULSIS-2

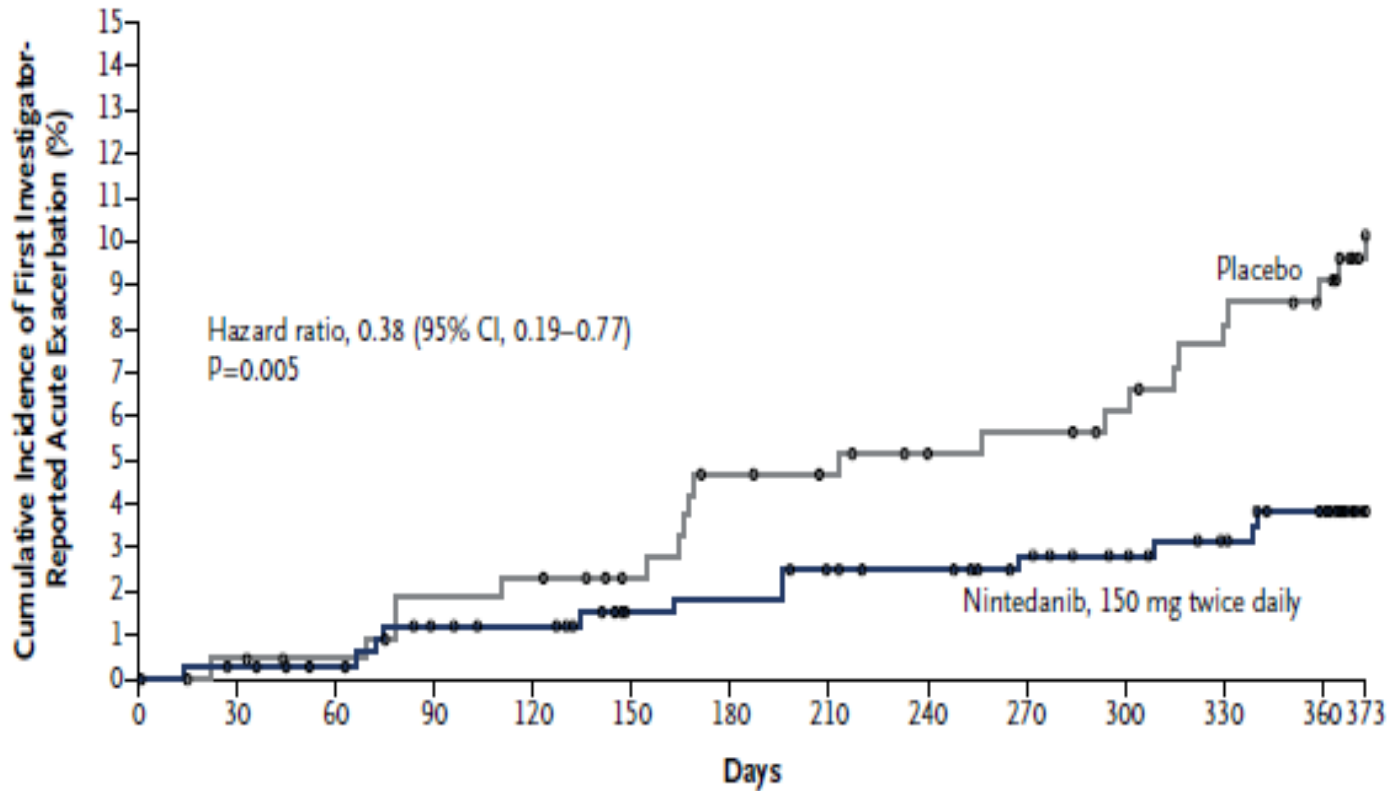


### No. of Patients

Nintedanib	323	315	315	312	303	295	269
Placebo	215	210	207	209	203	196	180

# NINTEDANIB vs PLACEBO W LECZENIU IPF CZAS DO PIERWSZEGO ZAOSTRZENIA

INPULSIS-2



No. of Patients

Nintedanib	329	326	323	317	315	307	306	302	300	295	291	286	279	259
Placebo	219	217	215	211	210	206	200	198	195	193	190	186	181	171

Richeldi L i wsp. NEJM 2014, May 22

# NINTEDANIB - TOLERANCJA LECZENIA CHORYCH NA IDIOPATYCZNE WŁÓKNIENIE PŁUC

badanie	INPULSIS 1		INPULSIS 2	
objaw	Nintedanib N=309	Placebo N=204	Nintedanib N=329	Placebo N=219
biegunka	190 (61.5)	38 (18.6%)	208(63.2)	40(18.3)
nudności	70(22.7)	12(5.9)	86(26.1)	16(7.3)
Zapalenie nosogardła	39(12.6)	34(16,7)	86(26,1)	16(7,3)
Kaszel	47(15,2)	26(12,7)	38(11,6)	31(14,2)
Zapalenie oskrzeli	36(11,7)	28(13,7)	31(9,4)	17(7,8)
Zmniejszenie łaknienia	26(8,4)	14(6.9)	42(12,8)	10(4,6)
Wymioty	40(12,9)	4(2,0)	34(10,3)	7(3,2)
SAE (ciężkie uboczne)	81(26.2)	37(18,1)	93(28.3)	62(28,3)
Objawy powodujące przerwanie leczenia	65(21,0)	22(10,8)	58(17,6)	33(15,1)

# AMERICAN THORACIC SOCIETY DOCUMENTS

## **An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis**

### An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline

Ganesh Raghu, Bram Rochweg, Yuan Zhang, Carlos A. Cuello Garcia, Arata Azuma, Juergen Behr, Jan L. Brozek, Harold R. Collard, William Cunningham\*, Sakae Homma, Takeshi Johkoh, Fernando J. Martinez, Jeffrey Myers, Shandra L. Protzko, Luca Richeldi, David Rind, Moisés Selman, Arthur Theodore, Athol U. Wells, Henk Hoogsteden, and Holger J. Schünemann; on behalf of the ATS, ERS, JRS, and ALAT

*This guideline is dedicated to the memory of Mr. William Cunningham (June 7, 1935–October 23, 2014)*

THIS OFFICIAL CLINICAL PRACTICE GUIDELINE OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY (ATS) WAS APPROVED BY THE ATS, MAY 2015, THE EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY (ERS), APRIL 2015, THE JAPANESE RESPIRATORY SOCIETY (JRS), APRIL 2015, AND THE LATIN AMERICAN THORACIC ASSOCIATION (ALAT), APRIL 2015

# Rekomendacje dotyczące leczenia IPF - 2015

LEK	REKOMENDACJA	SIŁA
•Pirfenidon	•Pozytywna	•Warunkowa
•Nintedanib	•Pozytywna	•Warunkowa
NAC + steroidy + azatiopryna	Negatywna	Silna
Doustne antykoagulanty	Negatywna	Silna
Ambrisentan	Negatywna	Silna
Imatinib	Negatywna	Silna
N-acetylocysteina w monoterapii	Negatywna	Warunkowa
Bosentan	Negatywna	Warunkowa
Sildenafil	Negatywna	Warunkowa



# Rekomendacje dotyczące leczenia - 2015

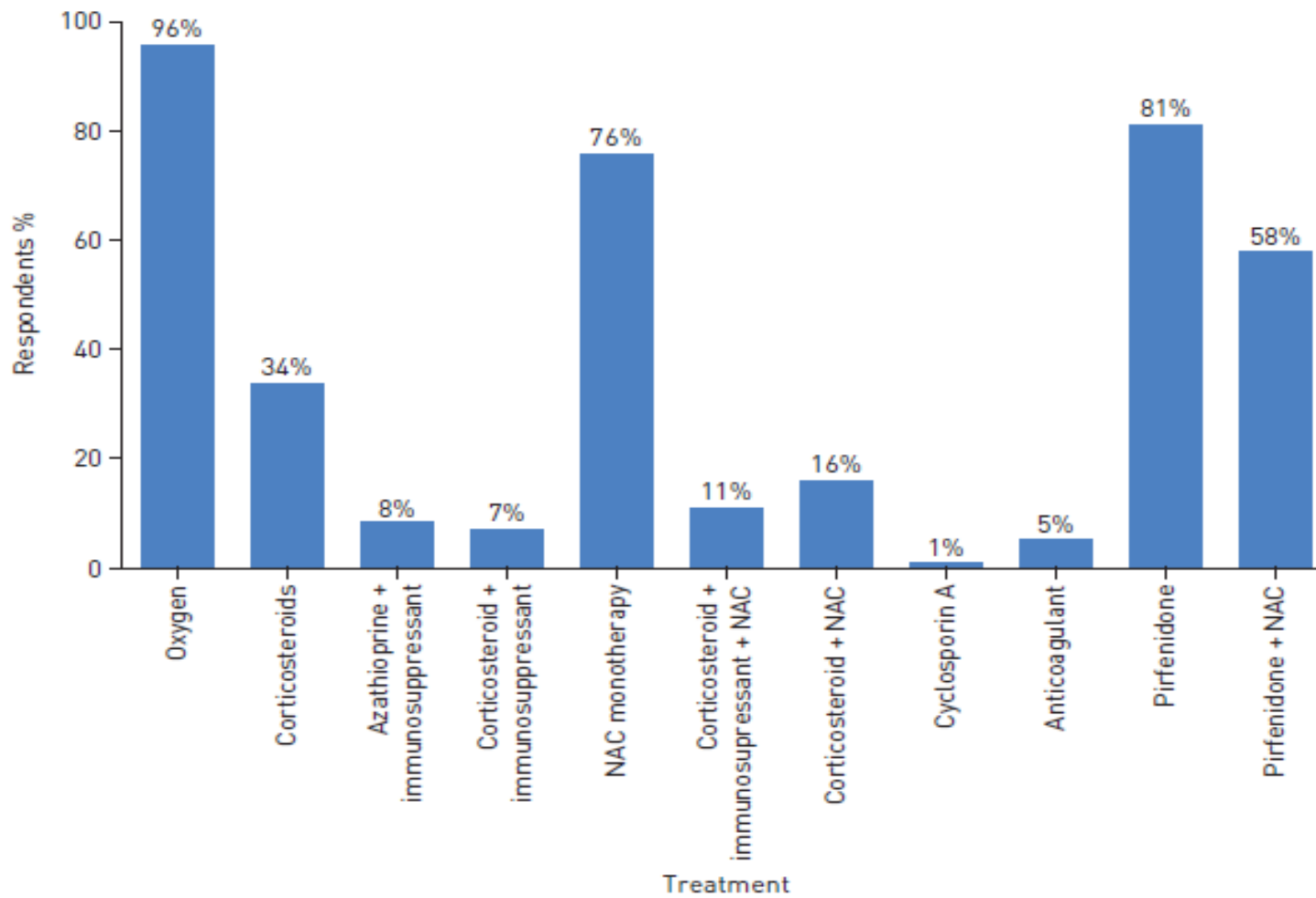
LEK	REKOMENDACJA	SIŁA
<b>•Pirfenidon</b>	<b>•Pozytywna</b>	<b>•Warunkowa</b>
N-acetylocysteina w monoterapii	Negatywna	Warunkowa
NAC + steroidy + azatiopryna	Negatywna	Silna
Doustne antykoagulanty	Negatywna	Silna
Ambrisentan	Negatywna	Silna
Imatinib	Negatywna	Silna
<b>•Nintedanib</b>	<b>•Pozytywna</b>	<b>•Warunkowa</b>
Bosentan	Negatywna	Warunkowa
Sildenafil	Negatywna	Warunkowa

# LEKI DO LECZENIA **IPF** ZAREJESTROWANE W USA I W UNII EUROPEJSKIEJ

*PIRFENIDON*      *UE -2011;*      *USA – 2014*

*NINTEDANIB*      *UE- 2015;*      *USA - 2014*

# LECZENIE IPF W EUROPIE – ANKIETA 2013



# POSTĘPOWANIE Z CHORYM NA IPF (SWP)

- Tlenoterapia aby utrzymać wysycenie hemoglobiny tlenem ( $SaO_2$ ) na poziomie min.90% w czasie wysiłku, spoczynku i snu.
- Rehabilitacja płucna i program ćwiczeń dla utrzymania sprawności mięśni.
- Wykrywanie i leczenie chorób współistniejących: refluks, zaburzenia oddychania w czasie snu, choroba niedokrwienna serca, nadciśnienie płucne, depresja.
- Uzyskanie i utrzymanie idealnej wagi ciała.
- Szczepienie p-ko grypie i zak.pneumokokowym.

# CZYNNIKI WPŁYWAJĄCE NA POPRAWĘ OPIEKI NAD CHORYMI NA IDIOPATYCZNE WŁÓKNIENIE PŁUC

- Poprawa świadomości i wiedzy lekarzy pierwszego kontaktu - edukacja,
- Tworzenie krajowych oraz rozpowszechnienie międzynarodowych wytycznych postępowania w SWP (IPF),
- Tworzenie centrów eksperckich rozpoznawania i leczenia SWP,
- Umożliwienie bezpośredniej konsultacji w zespole klinicysta + radiolog + patomorfolog (jeżeli była biopsja)
- **Tworzenie grup wsparcia chorych (chorzy, rodziny, wolontariusze)**
- **Udostępnienie nowych leków o potwierdzonej skuteczności.**