

Exacerbace intersticiálních plicních procesů

25. dubna 2024
Ladislav Lacina

Pneumologická klinika,
FTN Praha-Krč



Google Earth

Co to je?

- Nejvíce studováno a nejlépe definováno u **IPF**:
(kritéria r.2016)

SEKCE INTERSTICIÁLNÍCH PLICNÍCH PROCESŮ:

- Sledování a vyšetření u pacientů dlouhodobě užívajících léky s významným rizikem plicních imunopatologických a toxických reakcí (metotrexát, amiodaron, sulfasalazin, inhibitory kontrolních bodů, tyrosinkinázové inhibitory)
aktualizace 2021
- Intersticiální plicní postižení a systémová onemocnění pojiva - doporučení diagnostiky a léčby
aktualizace 2021
- Granulomatóza s polyangiitidou (GPA) – doporučený postup při diagnostice, terapii a sledování vývoje onemocnění
aktualizace 2021
- Akutní exacerbace intersticiálních plicních procesů - doporučení diagnostiky a léčby
aktualizace 2021

Diferencionální diagnostika

Rapid deterioration (RD)

Zhoršení dušnosti a plicních funkcí („rychle“ či během 30 dní)



Nové oboustranné plicní opacity (RTG, CT)

- Vyloučení jiných chorob
 - pneumonie
 - srdeční selhání
 - plicní embolie + plicní infarkty
 - *Covid-19*



Akutní exacerpace (AE)



Jiné příčiny zhoršení

případ 1: muž, 77 let

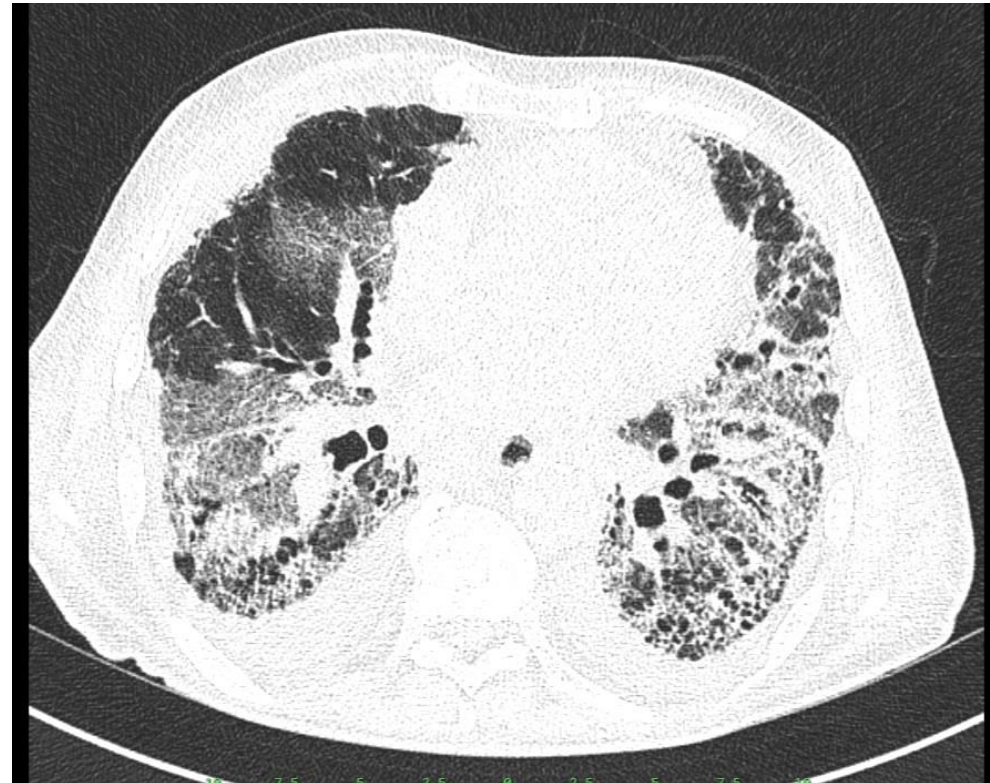
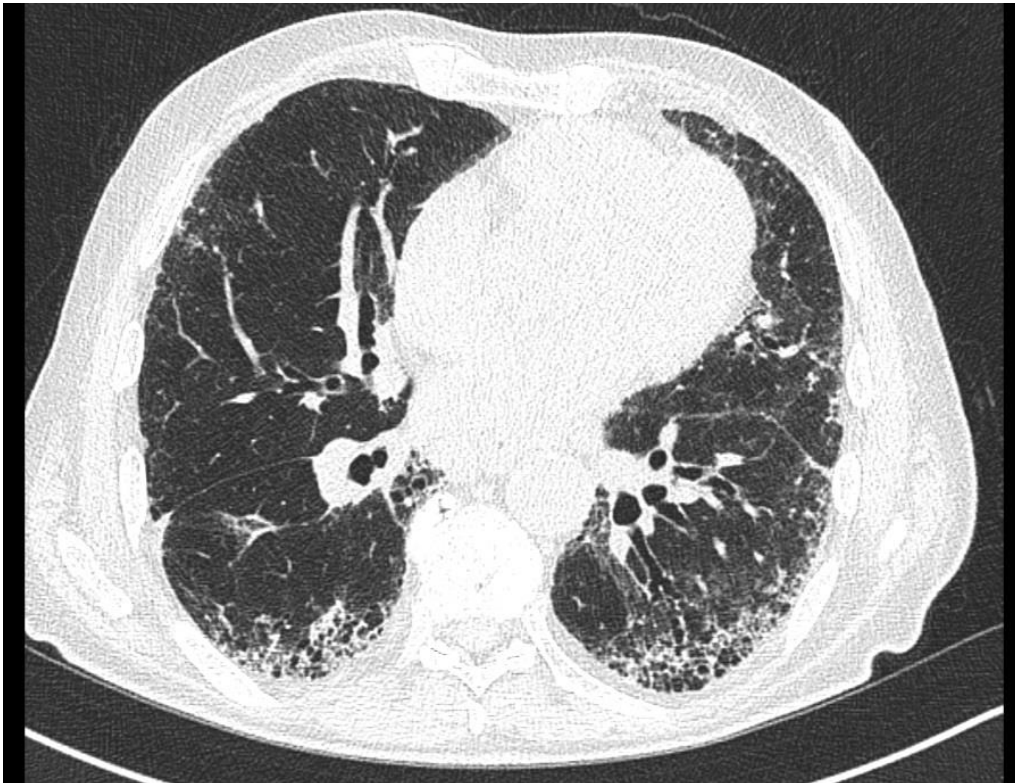
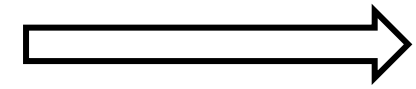
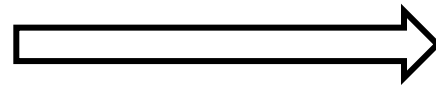
- Dg. IPF v 5/2023
- FVC 58%, DLCO: 40%, SpO2 94%
- od 6/2023 Nintedanib 200mg/den

- 17.7. příjem pro dušnost
- SpO2 94% na O2-terapii 3L/min
- Nintedanib pro nevolnosti reálně nebere

- kyslík
- kortikoterapie (SM 160mg/den)
- ATB (Moxifloxacin)
- opiátové náplasti

exacerbace IPF

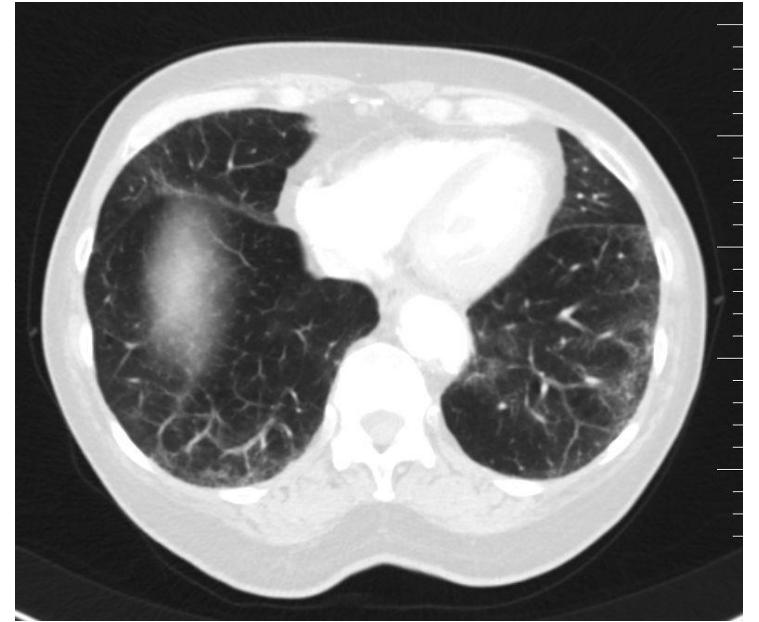
exitus



případ 2: žena, 74 let

plicní fibróza, nejspíše fibrotická EAA, kryobiopsie „nediagnostická“
- FVC 109%nh, DLCO 44%nh (oboje -12% za posl. 24 měsíců)

- V 3/2021 prodělala Covid-19
 - Dle svých slov:
 - „mírný, po telefonu naordinován paralen, trochu se zhoršil dech, k lékaři nešla“
- V 5/2021 přivezena manželem pro 10 dní horšící se dušnost
- Kašel nemá, teplota v normě, spO2 82%, CRP 86



případ 2: žena, 74 let

hospitalizována 30 dní

- i.v. kortikoidy: efekt minimální
- K oxémii > 90% nutná O₂-terapie 10L/min
- Po 30 dnech: přidán *nintedanib*
- Baseline *nintedanibu*:
 - FVC 81%nh, DLCO 13%nh
- **Propuštěna s:**
 - DDOT (2L/min v klidu, 8 v zátěži)
 - *nintedanib* 150mg/d
 - *prednison* 20mg/den

- FVC 109%nh → 81%nh → 96%nh
- DLCO 44%nh → 13%nh → 27%nh
- Pomohly kortikoidy, nintedanib, nebo čas?

Kontrola po 3M od dimise:

- DDOT užívá jen na noc nebo při namáhavější práci
- spO₂ v klidu: 94%
- Trápí ji průjmy

případ 3: muž, 72 let, histologicky podpořená dg. COP

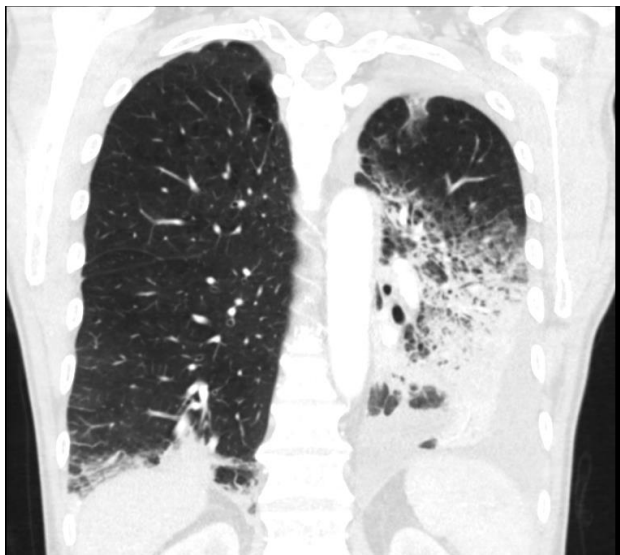


13 dní po chirurgické biopsii z L.plíce
(plus vyřešení drobného PNO)

Ještě bez nasazené léčby
(přichází den před plánovanou kontrolou)



- Klidově výrazně dušný, cyanotický
- Obtíže udává 2-3 dny
- vpravo chrůpky
- TK 135/80, TF129, SpO2 51%
- CRP 230, WBC 18,6



Vyšetření sputa:

Vyšetření BRSK aspirátu (po zlepšení stavu)

Plicní scintigrafie:

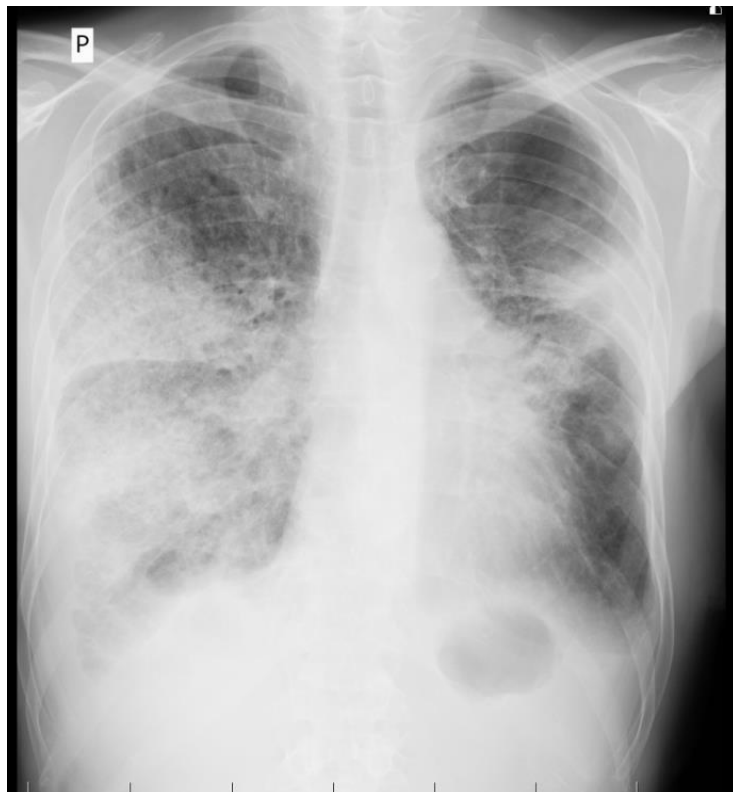
sterilní

sterilní

plicní embolie vyloučena

Hodnotíme jako exacerbaci vyvolanou plicní operací.

případ 3: muž, 72 let, histologicky podpořená dg. COP



- Ihned **oxygenoterapie**, vysoké průtoky maskou (HFNO jsme tehdy neměli)
- Ihned podán **1g SoluMedrolu**
 - *1g SoluMedrolu po 3 dny, pak rychlé snižování dávek*
- Zahájena profylaktická ATB terapie **Meropenemem**

Předpokládali jsme nutnost napojení na UPV...

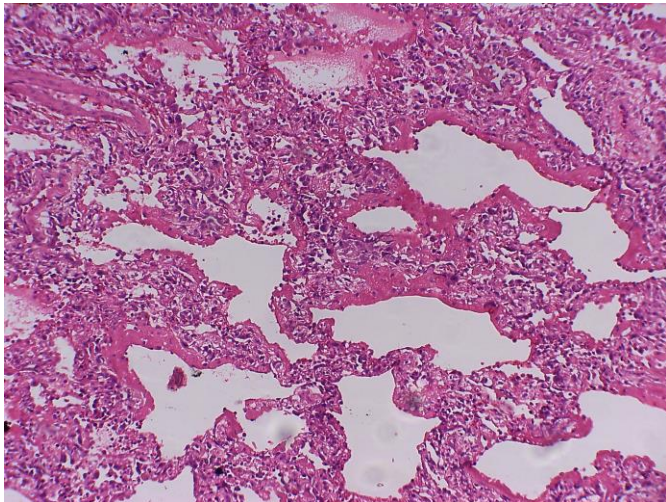
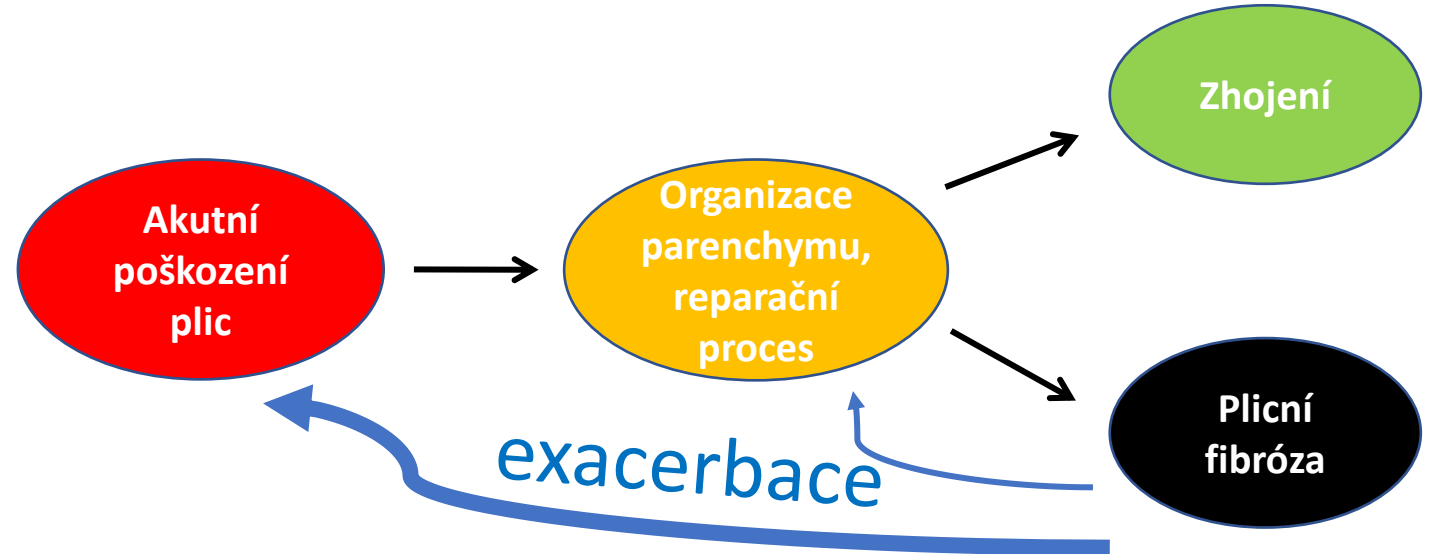
- v řádu hodin však zřetelné zlepšení saturací O₂ i celkového stavu
- i během dalších dnů překvapivě rychlé zlepšování stavu
 - brzy propuštěn

Exacerbace IPP popisována u:

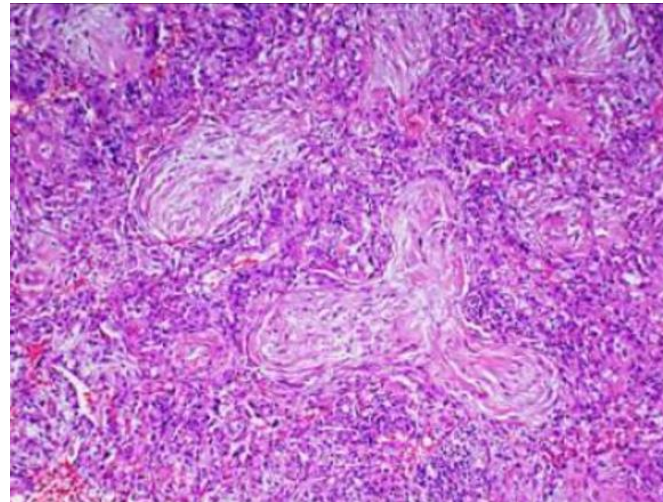
- IPF (1.případ)
- plicní fibrózy podobné IPF (2.případ)
- COP (3.případ)

- plicní fibrózy při syst. onem. pojiva
- granulomatózy
- vzácně další

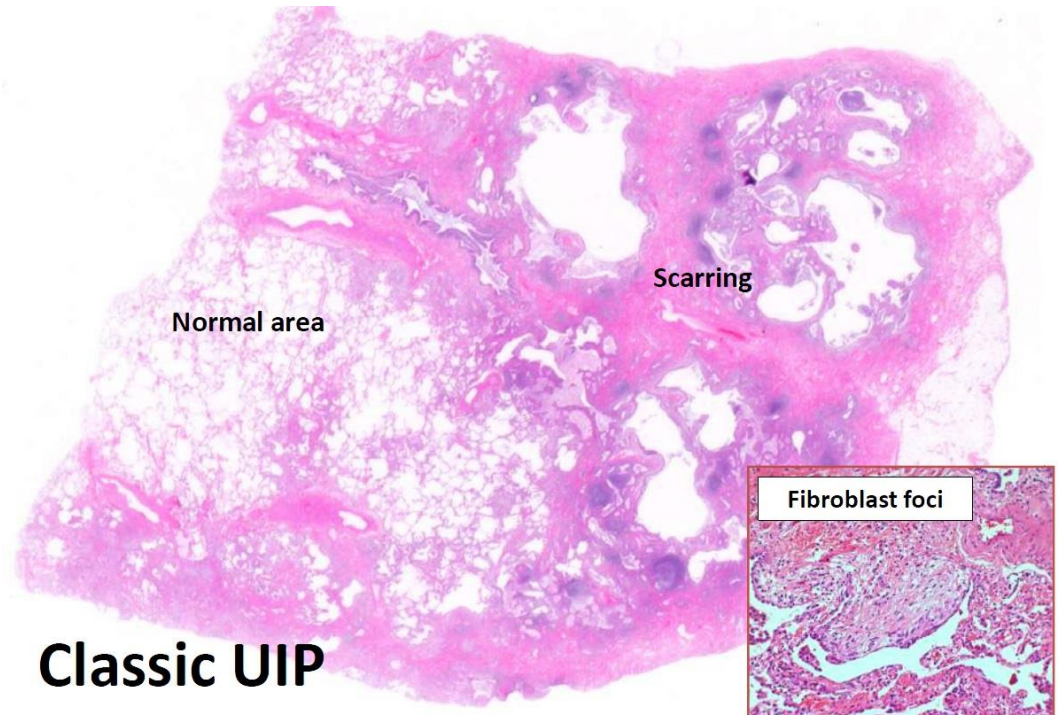
...a exacerbace astmatu v rámci syndromu Churga a Straussové



akutní poškození plic (DAD)



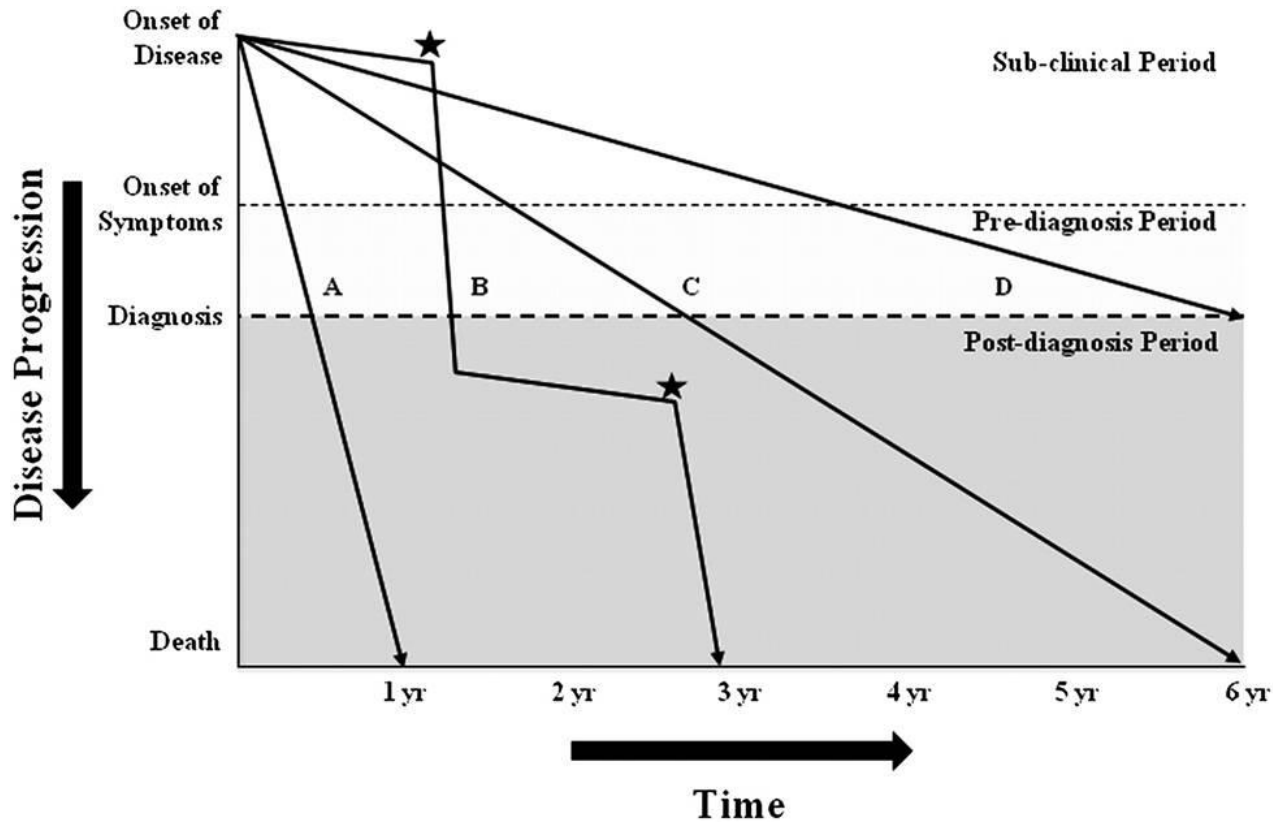
organizující se pneumonie



Exacerbace IPF

★ Exacerbace

- Čím je spouštěná?



- infekty
- mikroaspirace
- léky, radioterapie, imunoterapie
- operace
 - většina operací 1-2% riziko
 - velké plicní resekce se sel. vent.: cca 10%
- velký počet krevních transfuzí
- ...
- idiopatická

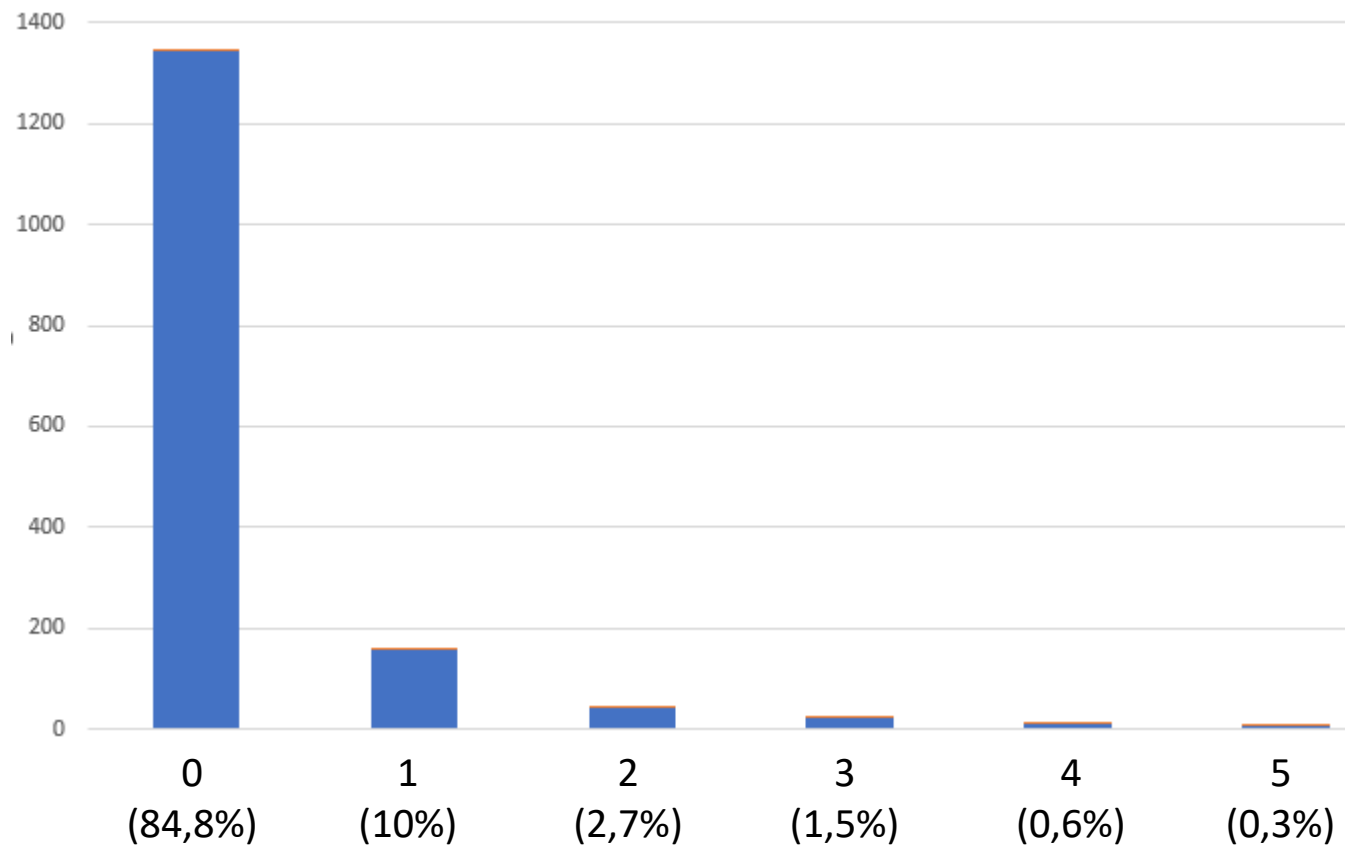
Epidemiologie exacerbací IPF

(u pacientů bez léčby antifibrotiky)

- Placebové větve v klinických studiích: cca 3% - 13% pacientů za rok [*]
 - záleží na přesném kritériu exacerbace
 - záleží, zda studie zařazovala pacienty v těžším stavu

„Data reálného světa“
registr EMPIRE
(česká část, 1584 osob)

alespoň 1 exacerbace či
hosp. z plicních příčin:
240 osob



Epidemiologie exacerbací IPF

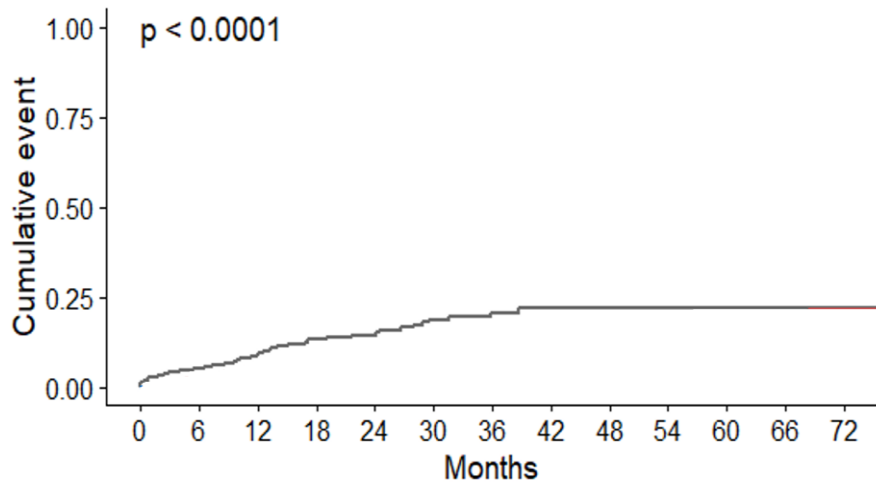
(u pacientů bez léčby antifibrotiky)

- Placebové větve v klinických studiích: cca 3% - 13% pacientů za rok [*]
 - záleží na přesném kritériu exacerbace
 - záleží, zda studie zařazovala pacienty v těžším stavu

„Data reálného světa“ – registr EMPIRE (česká část, 1584 osob, zde hodnoceni pac. bez antifibrotické léčby: 413)

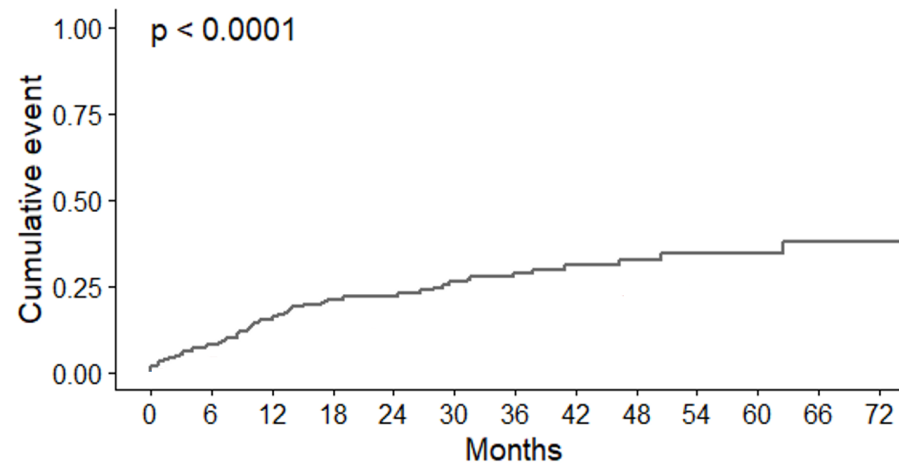
Počet exacerbací/hospitalizací na pacienta: 0:

jen exacerbace



1, 2, 3 roky: 10% ... 14% ... 21%

všechny hospitalizace z plicních příčin

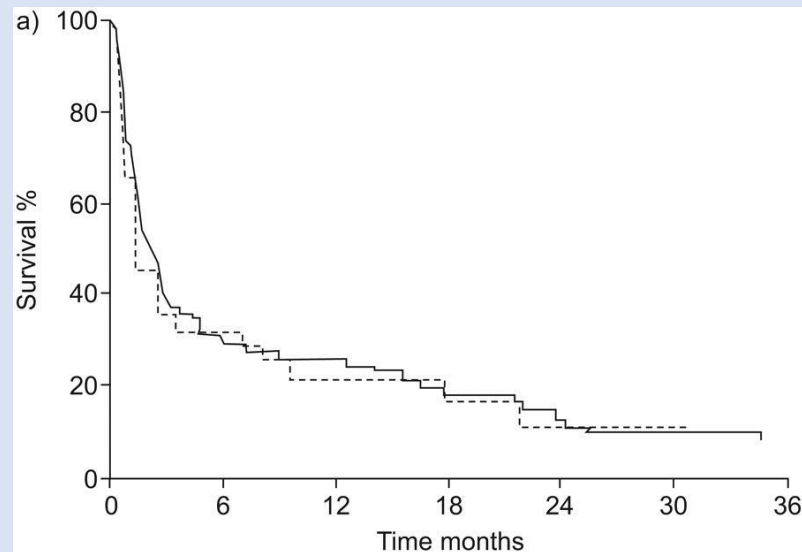


1, 2, 3 roky: 16% ... 22% ... 29%

Vysoká smrtnost:

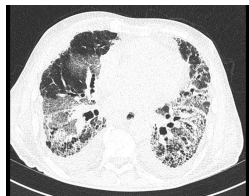
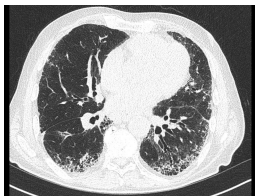
- Smrtnost u hospitalizovaných pro exacerbaci: 40-50%
- Medián přežití: 3-4M

Literatura: přežívání AE-IPF a RD-IPF



J.W. Song, S-B. Hong, C-M. Lim, Y. Koh, D.S. Kim; European Respiratory Journal 2011 37: 356-363

No Bóže,
exacerbace...



Velmi orientačně ve FTN: (za posl. 24M)

Lůžkové stanice: fulltextové vyhledávání: „*exacerbace IPF*“

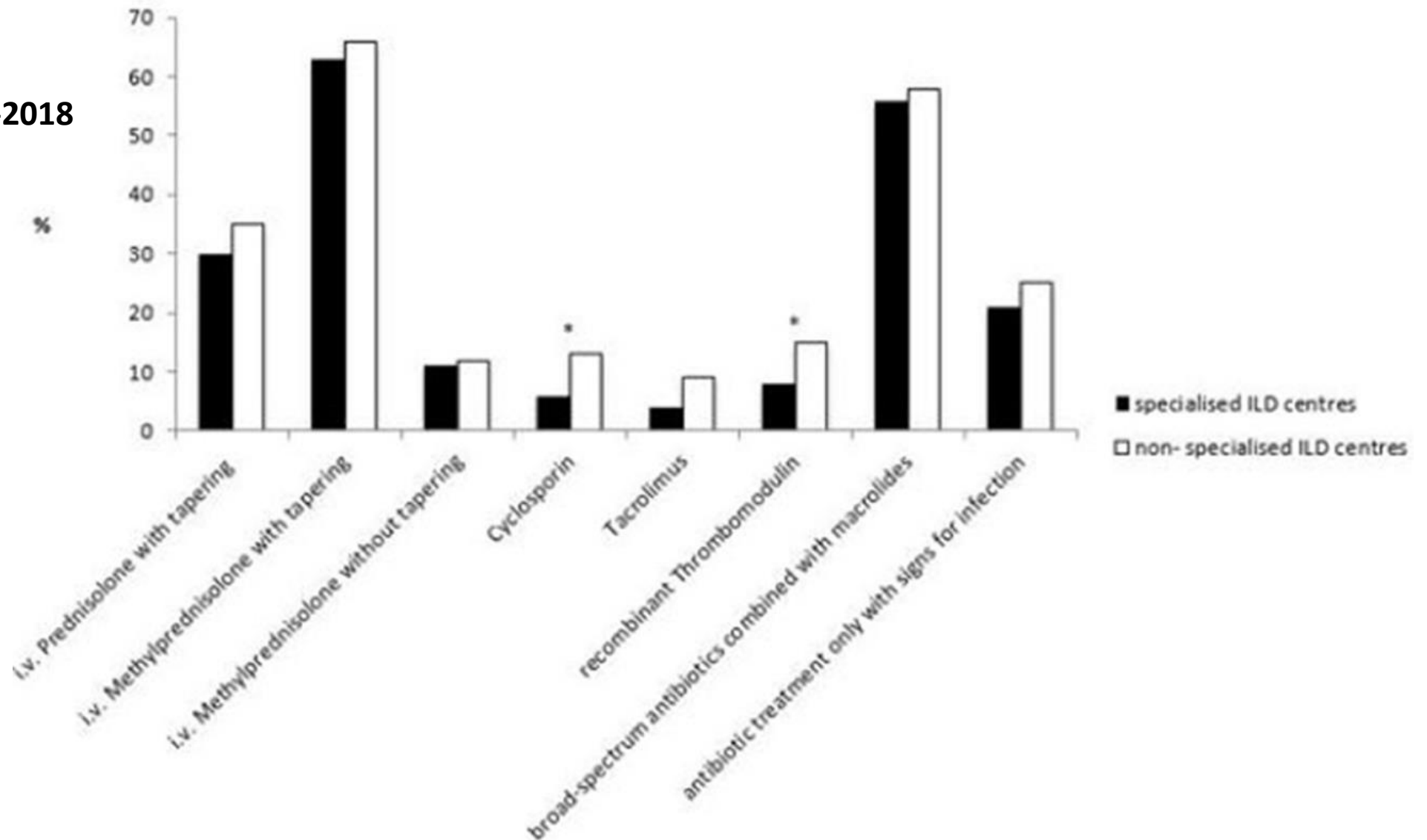
8 pacientů, 4 zemřeli během hospitalizace (50%)
...4 žijí dodnes (všichni více než 6M)

Jak exacerbace IPF (IPP) léčit a jak jim předcházet

- **kyslík** (konv. O₂-terapie, **HFNO**)
- **širokospektrá antibiotika** (která?)
 - **Kumamoto (Japonsko), 2017 [1]:**
 - **fluorochinolony** vs. **i.v. Azitromycin 500mg/den po 5 dní**
smrtnost **50%** vs. **25%**
 - po 3 dny souběžně 1g SoluMedrol /den, pak deescalace
 - **Ve FTN: nejsme ustáleni, většinou cefalosporin III.generace + fluorochinolon**
 - **dobré pokrytí varianty, kdy nejde o AE-IPF, ale o pneumonii**
- **blokátoři protonové pumpy(?)**
- **urgentní nasazení antifibrotické léčby (?)**
 - obzvláště po zrušení terapeutického okna...
- **kortikosteroidy....**

Dotazníkový průzkum na management AE-IPF, r.2017-2018

302 lékářů z center pro IPP
134 mimo centra pro IPP



Role kortikosteroidů (SKS)?

SKS + Cyclofosfamid	ne , kontraproduktivní (studie EXAFIP /2021/ [1])
SKS + jiné imunosupresivum	ne , nejspíše kontraproduktivní
SKS samotné	slabé ano dle ATS/ERS dop. z 2011 [2]

[1] Naccache, J. M., Jouneau, S., Didier, et al. (2021). EXAFIP Investigators and the OrphaLung network Cyclophosphamide Added to Glucocorticoids in Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis (EXAFIP): a Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *Lancet Respir. Med.* S2213-2600 (21), 00354–4.

[2] 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.

Role kortikosteroidů (SKS)?

Liebow 1969

IPF

BIP

(bronchiolitická intersticiální pneumonie)

DIP

(deskvamativní int.pneum)

LIP

(lymfocytární int. pneum.)

GIP

(obrovskobuněčná intersticiální pneumonie)

Katzensteinová 1998

IPF ; NSIP; RB-ILD/DIP; BOOP; AIP

Z těchto dob:

**SoluMedrol 0,5g – 1g po 3dny, pak rychlé
snižování dávek**

Kondoh Y, Taniguchi H, Kawabata Y, Yokoi T, Suzuki K, Takagi K. Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis. Analysis of clinical and pathologic findings in three cases. Chest. 1993 Jun;103(6):1808-12

Role kortikosteroidů (SKS)?

- **SoluMedrol 0,5g – 1g po 3dny, pak rychlé snižování dávek**
 - není superiorita v potlačení exacerbace než 1mg/kg
 - více komplikací než 1mg/kg

- **SoluMedrol (Prednison) > 1mg/kg**
- **SoluMedrol (Prednison) < 1mg/kg**
- **SoluMedrol (Prednison) < 0,6mg/kg**

} Není jasné, co preferovat

Farrandová et al. 2020 : 82 pacientů, u 45% nasazený kortikosteroidy (*SM 0,5-1g/den nebo Prednison > 0,5mg/kg*)

- „Nasazení kortikoidů nesnížilo mortalitu. Naopak více pacientů potřebovalo JIP“
- závěry zpochybňovány – nedobrá metodologie

- **Ve FTN: ne zcela ustáleno, ale nejčastěji:**
 - SoluMedrol 125-160mg/den po 3 dny
 - snížení na 80mg/den
 - v individuálním režimu převod na 20-40mg Prednisonu a postupné vysazení

Role intenzivní péče?

Zvýšená citlivost plic v době probíhajícího DAD na „ventilator induced lung injury“

- **Mortalita na invazivní UPV podle malých kohort: 70-90%**
- Jiná čísla mortality z registru pojišťoven USA (r.2016) [1]:
IPF + vykázaná umělá plicní ventilace
 - **inv. UPV: 52%** (analyzováno 1703 příp.)
 - **NIV: 31%** (analyzováno 778 příp.)
- kritizováno, že není jasné, v kolika % splněna kritéria exacerbace

→ FTN: Obecně není indikováno zahájení UPV u AE-IPF

- výjimka:
 - pac. na waiting-listu k transplantaci
 - ve velmi výjimečných případech připouštíme výjimku též

Role intenzivní péče?

ECMO:

Přehled z Německa, 2016 [1]

Nasazováno u AE-IPF a u jiných RD-IPF

21 pac. s AE-IPF na ECMO

- 1 (4,7%) pac. propuštěn domů
- 14 (66,7%) zemřelo
- 6 (28,6%) transplantováno
 - 4 byli již dříve na waiting-listu
 - 2 byli do Tx programu zařazeni akutně

Uzavírají, že ECMO je vhodné jako bridging k transplantaci. Jinak nikoliv.

Prevence exacerbací?

Klinické studie s antifibrotiky:

Pirfenidon:

studie CAPACITY (1,2): neprokázána redukce AE-IPF

Studie ASCEND: nehodnotila AE-IPF

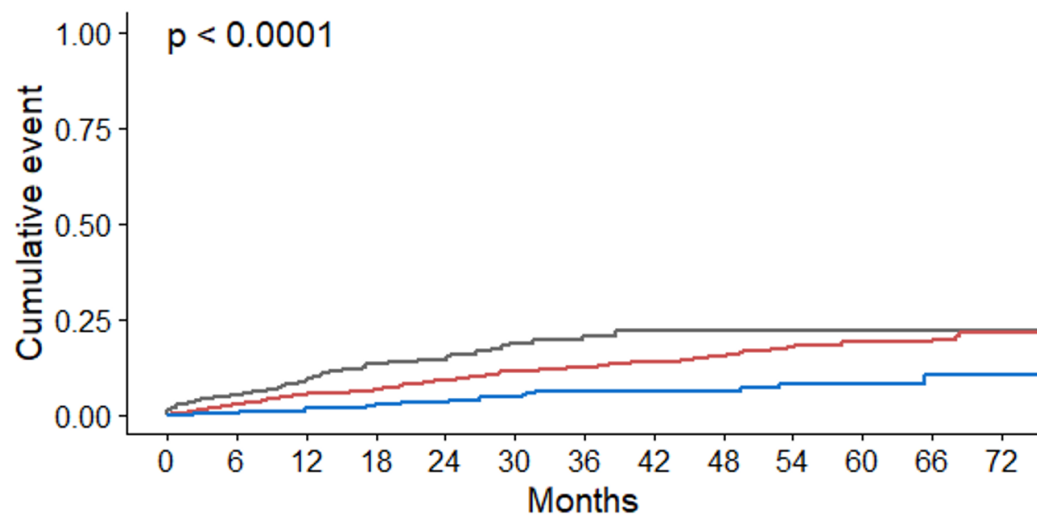
Nintedanib:

INPULSIS (sekundární výstup): prokázána redukce AE-IPF

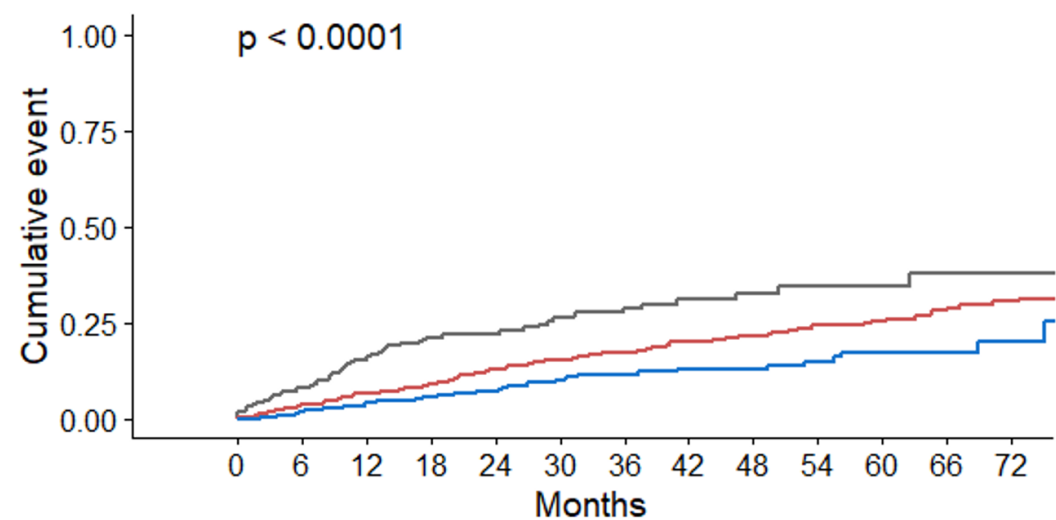
- 3,6% vs. 9,6% na placebo

- významně delší doba do 1.exacerbace

Registr EMPIRE (ČR) bez antifibrotik, **pirfenidon**, **nintedanib**



exacerbace do 2 let: 14%, 9%, 3%

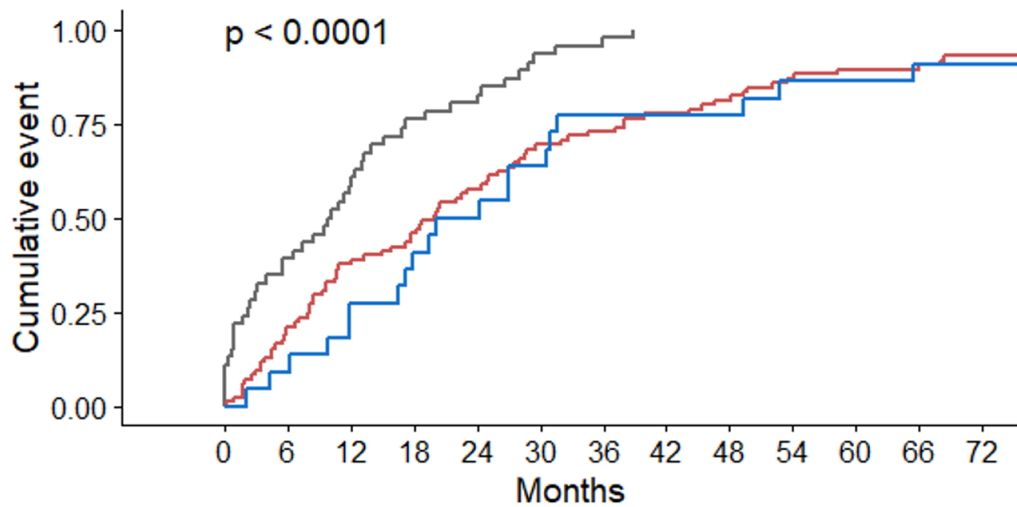


exac./hosp. do 2 let: 22%, 13%, 7%

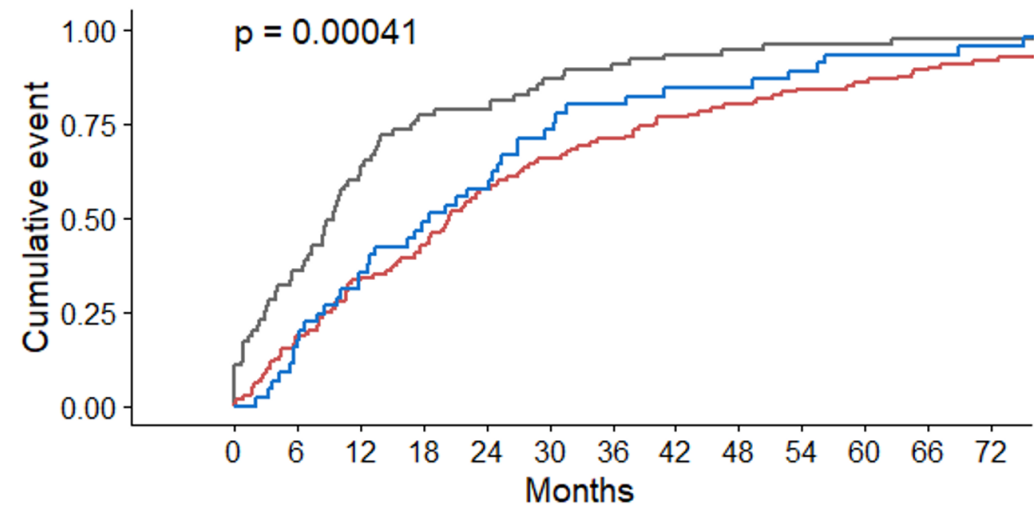
Prevence exacerbací?

Registr EMPIRE (ČR) bez antifibrotik, **pirfenidon**, **nintedanib**

Pokud exacerbace (hospitalizace) byla, jak moc byla léčbou oddálena?



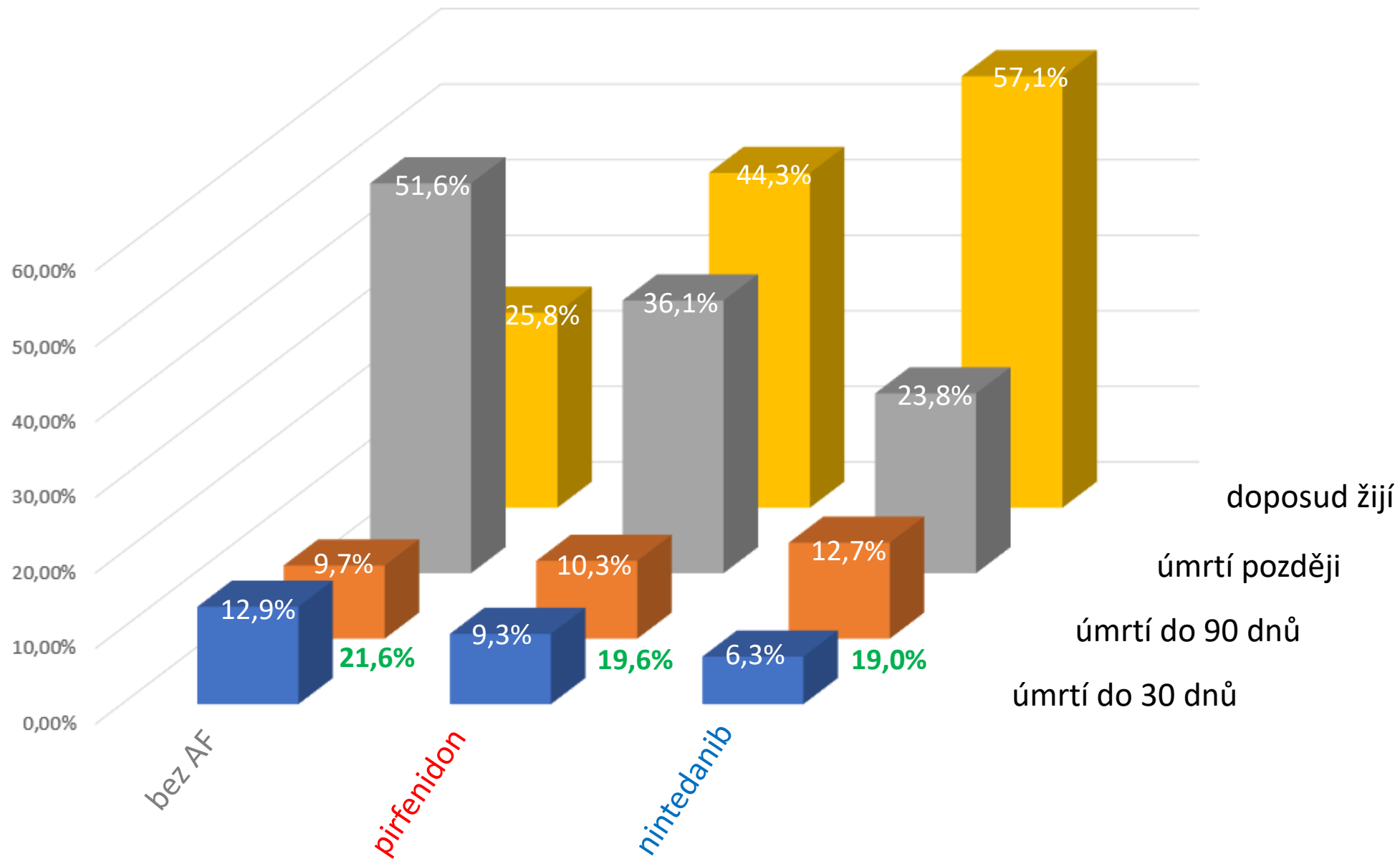
medián do 1. exacerbace: 9,9M, **20M**, **22M**



medián do 1. exac./hosp.: 9,4%, **20%**, **18%**

Za jak dlouho pac. po exacerbaci zemřeli?

Registr EMPIRE (ČR)



Děkuji za pozornost!



paličkovité prsty, fyziologické