

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 i Holger J. Schönemann; w imieniu ATS, ERS, JRS i ALAT

## Oficjalne wytyczne ATS/ERS/JRS/ALAT dotyczące postępowania w praktyce klinicznej: leczenie idiopatycznego włóknienia płuc

### Uaktualnienie wytycznych z 2011 roku

Niniejsze wytyczne zostały przyjęte przez Amerykańskie Towarzystwo Chorób Klatki Piersiowej (ATS) w maju 2015 roku, Europejskie Towarzystwo Pulmonologiczne (ERS) w kwietniu 2015 roku, Japońskie Towarzystwo Pulmonologiczne (JRS) w kwietniu 2015 roku i Latinoamerykańskie Towarzystwo Chorób Klatki Piersiowej (ALAT) w kwietniu 2015 roku.

**Wprowadzenie:** Niniejszy dokument uaktualnia wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Klatki Piersiowej (ATS) / Europejskiego Towarzystwa Pulmonologicznego (ERS) / Japońskiego Towarzystwa Pulmonologicznego (JRS) / Latinoamerykańskiego Towarzystwa Chorób Klatki Piersiowej (ALAT) dotyczące leczenia idiopatycznego włóknienia płuc.

**Metody:** Przeprowadzono przeglądy systematyczne, a jeśli było to możliwe, metaanalizy, w celu podsumowania wszystkich dostępnych dowodów istotnych do sformułowania odpowiedzi na zadane pytania. Dowody oceniano za pomocą systemu *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), a następnie dyskutowano nad nimi w ramach panelu multidyscyplinarnego. Zastosowano strategię wcześniejszego określenia konfliktów interesów, a zalecenia zostały opracowane, napisane i ocenione wyłącznie przez członków paneli niezgłaszających konfliktów.

**Wyniki:** Zalecenia przemawiające za określonymi interwencjami leczniczymi lub przeciw nim sformułowano po uwzględnieniu danych dotyczących skuteczności, znaczenia zbadanych punktów końcowych, pożądanych i niepożądanych następstw leczenia, kosztów, wykonalności, akceptowalności interwencji i równych szans dostępu do opieki zdrowotnej.

**Wnioski:** Panel opracował i przedstawił podstawy do stworzenia zaleceń przemawiających za interwencjami leczniczymi lub przeciw nim w idiopatycznym włóknieniu płuc.

*Adv Respir Med* 2016; 84, supl. 7: 91–115

### Spis treści

Streszczenie .....	92
Wprowadzenie .....	94
Metody .....	95
Skład komisji .....	95
Umowa dotycząca zachowania poufności i postępowanie w przypadku konfliktu interesów .....	95
Zebrania .....	95
Formułowanie pytań klinicznych .....	96
Przegląd piśmiennictwa .....	96
Przegląd dowodów i tworzenie zaleceń klinicznych .....	97
Przygotowanie manuskryptu .....	98

\*Niniejsze wytyczne autorzy dedykują pamięci Williama Cunninghama (7 czerwca 1935 — 23 października 2014)

Streszczenie oryginalnego dokumentu jest dostępne na <http://www.atsjournals.org/doi/suppl/10.1164/rccm.201506-1063ST>

Niniejszy artykuł posiada suplement online, do którego można uzyskać dostęp ze spisu treści tego wydania na [www.atsjournals.org](http://www.atsjournals.org)  
Am. J. Respir. Crit. Care Med. Vol 192, Iss 2, pp e3–e19, Jul 15, 2015

Copyright © 2015 by American Thoracic Society

DOI: 10.1164/rccm.201506-1063ST

Adres internetowy: [www.atsjournals.org](http://www.atsjournals.org)

Zalecenia wynikające z odpowiedzi na konkretne pytania dotyczące leczenia .....	98
Pytanie 1: Czy chorzy na IPF powinni być leczeni antykoagulantami? .....	98
Pytanie 2: Czy chorzy na IPF powinni być leczeni imatynibem, inhibitorem kinazy tyrozynowej? .....	99
Pytanie 3: Czy chorzy na IPF powinni być leczeni skojarzeniem prednizonu, azatiopryny i N-acetylocysteiny? .....	100
Pytanie 4: Czy chorzy na IPF powinni być leczeni ambrisentanem, wybiórczym antagonistą receptora ER-A endoteliny? .....	100
Pytanie 5: Czy chorzy na IPF powinni być leczeni nintedanibem, inhibitorem kinazy tyrozynowej? .....	101
Pytanie 6: Czy chorzy na IPF powinni być leczeni pirfenidonem? .....	102
Pytanie 7: Czy chorzy na IPF powinni być leczeni lekami obniżającymi kwasowość soku żołądkowego? .....	104
Pytanie 8: Czy chorzy na IPF powinni być leczeni sildenafilem, inhibitorem fosfodiesterazy-5? .....	105
Pytanie 9: Czy chorzy na IPF powinni być leczeni bosentanem lub macyntanem, podwójnymi antagonistami receptorów endoteliny (ER-A i ER-B)? .....	106
Pytanie 10: Czy chorzy na IPF powinni być leczeni N-acetylocysteiną w monoterapii? .....	107
Pytanie 11: Czy u chorych na IPF powinno się wykonywać przeszczepienie obu płuc, czy jednego? .....	108
Pytanie 12: Czy należy leczyć nadciśnienie płucne u chorych na IPF? .....	109
Wnioski .....	109
Przyszłe kierunki .....	110
Uwagi redakcyjne (Kevin Wilson, M.D.) .....	111
Podziękowania .....	113
Piśmiennictwo .....	113

## Streszczenie

Celem niniejszych wytycznych jest analiza dowodów opublikowanych od czasu wydania poprzednich wytycznych w 2011 roku oraz stosowna aktualizacja wytycznych dotyczących leczenia. Wytyczne powinny zachęcać lekarzy klinicystów do interpretacji tych zaleceń w odniesieniu do wartości i preferencji każdego pacjenta oraz do podejmowania odpowiednich klinicznych decyzji dotyczących leczenia chorych na idiopatyczne włóknienie płuc (IPF, *idiopathic pulmonary fibrosis*). Wobec każdego z zaleceń, przed ich zastosowaniem w konkretnych sytuacjach klinicznych lub przed podjęciem decyzji dotyczących polityki zdrowotnej, należy brać pod uwagę zarówno pod-

sumowanie dowodów poddanych przeglądowi i przedyskutowanych przez członków komisji bez konfliktów interesów, jak i uwagi do każdego określonego pytania dotyczącego leczenia, w tym wartości i preferencje.

Lekarze klinycyści, pacjenci, płatnicy świadczeń zdrowotnych i inni zainteresowani nigdy nie powinni postrzegać tych zaleceń jako nakazów. Żadne wytyczne lub zalecenia nie mogą uwzględnić często ważnych, wyjątkowych i indywidualnych sytuacji klinicznych. Dlatego nikt, komu powierzy się ocenę działań klinicznych, nie powinien próbować stosować zaleceń tych wytycznych rutynowo lub w sposób kategoryczny. Implikacje siły zaleceń dla różnych osób zainteresowanych opisano w tabeli 1.

**Tabela 1. Interpretacja silnych i warunkowych zaleceń dla zainteresowanych grup (pacjenci, lekarze klinycyści i twórcy polityki opieki zdrowotnej)**

Implikacje dla:	Silne zalecenie	Warunkowe zalecenie
Pacjenci	Większość osób w tej sytuacji chciałaby zalecanego sposobu postępowania, a tylko mały odsetek nie chciałby.	Większość osób w tej sytuacji chciałaby zalecanego sposobu postępowania, ale wiele osób nie chciałoby.
Lekarze klinycyści	Większość osób powinna otrzymać interwencję. Przestrzeganie tego zalecenia według wytycznych może być stosowane jako kryterium jakości lub wskaźnik wydajności. Formalna pomoc w podejmowaniu decyzji najprawdopodobniej nie będzie potrzebna przy wypracowywaniu decyzji zgodnej z wartościami i preferencjami pacjenta.	Należy zdawać sobie sprawę, że różne wybory będą odpowiednie dla różnych pacjentów oraz że trzeba pomóc każdemu z nich w podjęciu decyzji dotyczącej postępowania zgodnej z jego lub jej systemem wartości i preferencjami. Pomoc decyzyjna może być potrzebna we wspieraniu jednostek w podejmowaniu decyzji tego rodzaju.
Twórcy polityki zdrowotnej	Zalecenie może być przyjęte jako strategia w większości sytuacji.	Tworzenie strategii będzie wymagać pogłębionej dyskusji i udziału różnych osób zainteresowanych.

Tabela 2. Porównanie zaleceń z wytycznych z 2015 i 2011 roku dotyczących idiopatycznego włóknienia płuc

Lek	Wytyczne z 2015 roku	Wytyczne z 2011 roku
<b>Nowe i skorygowane zalecenia</b>		
Leki przeciwkrzepliwe (warfaryna)	Silne zalecenie przeciw stosowaniu*	Warunkowe zalecenie przeciw stosowaniu <sup>†</sup>
Leczenie skojarzone prednizon + azatiopryna + N-acetylcysteina	Silne zalecenie przeciw stosowaniu <sup>†</sup>	Warunkowe zalecenie przeciw stosowaniu <sup>†</sup>
Selektywny antagonist receptor endoteliny (ambrisentan)	Silne zalecenie przeciw stosowaniu <sup>†</sup>	Nie oceniano
Imatynib, inhibitor kinazy tyrozynowej o jednym punkcie uchwytu	Silne zalecenie przeciw stosowaniu*	Nie oceniano
Nintedanib, inhibitor kinazy tyrozynowej o wielu punktach uchwytu	Warunkowe zalecenie przemawiające za stosowaniem*	Nie oceniano
Pirfenidon	Warunkowe zalecenie przemawiające za stosowaniem*	Warunkowe zalecenie przeciw stosowaniu <sup>†</sup>
Podwójni antagoniści receptora endoteliny (macytentan, bosentan)	Warunkowe zalecenie przeciw stosowaniu <sup>†</sup>	Silne zalecenie przeciw stosowaniu*
Inhibitor fosfodiesterazy-5 (sildenafil)	Warunkowe zalecenie przeciw stosowaniu*	Nie oceniano
<b>Zalecenia niezmienione</b>		
Leczenie zmniejszające kwasowość soku żołądkowego	Warunkowe zalecenie przemawiające za stosowaniem <sup>†</sup>	Warunkowe zalecenie przemawiające za stosowaniem <sup>†</sup>
Monoterapia N-acetylcysteiną	Warunkowe zalecenie przeciw stosowaniu <sup>†</sup>	Warunkowe zalecenie przeciw stosowaniu <sup>†</sup>
Leczenie nadciśnienia płucnego w przypadku nadciśnienia płucnego związanego z idiopatycznym włóknieniem płuc	Odroczono ponowną ocenę wcześniejszego zalecenia	Warunkowe zalecenie przeciw stosowaniu <sup>†</sup>
Przeszczepienie płuca: przeszczepienie jednego vs. obu płuc	Odroczono sformułowanie zalecenia dotyczącego przeszczepienia jednego vs. obu płuc	Nie oceniano

\* ⊕⊕⊕⊕, umiarkowane przekonanie co do oceny skuteczności

† ⊕⊕⊕⊖, małe przekonanie co do oceny skuteczności

‡ ⊖⊖⊖⊖, bardzo małe przekonanie co do oceny skuteczności

<sup>†</sup>Cała komisja docenia i szanuje aktywny udział i nieoceniony wkład Williama Cunninghama w tworzenie tych wytycznych. Pan Cunningham, chorując przez wiele lat na idiopatyczne włóknienie płuc, konfrontował się bezpośrednio z kwestiami związanymi z postępowaniem w tej chorobie. Autorzy głęboko wierzą, że jego obiektywny, wyważony oraz dogłębny udział jako pacjenta wzmacnia wagę i stosowalność tych wytycznych

Niniejsze wytyczne nie dostarczają zaleceń dotyczących przewagi jednego reżimu leczenia nad innym. Z wyjątkiem zalecenia przeciw stosowaniu prednizonu z azatiopryną i N-acetylcysteiną, wytyczne nie dają wskazówek przemawiających za reżimami leczenia skojarzonego czy terapiami sekwencyjnymi lub przeciw nim. Dlatego silna lub warunkowa ocena każdego zalecenia musi być rozważona indywidualnie (tj. dwa zalecenia z taką samą silną lub warunkową oceną nie powinny być domyślnie uważane za zalecenia równoważnościowe), z uwzględnieniem wszystkich elementów zastosowanych do określenia stopnia zalecenia, w tym przekonania dotyczącego oceny skuteczności, badań z określonymi punktami końcowymi, pożądanymi i niepożądanymi konsekwencjami leczenia, kosztów leczenia, wpływu leczenia na równy do niego dostęp oraz wykonalności leczenia. Metody wykorzystane przez

poszczególne panele w tworzeniu wytycznych do oceny dowodów różnią się od stosowanych przez agencje nadzorujące przy analizie wniosków ubiegających się o zatwierdzenie rynkowe do stosowania środków farmakologicznych w leczeniu IPF.

**Poniższe zalecenia są nowe lub poprawione względem wytycznych z 2011 roku, co przedstawiono w tabeli 2.**

Silne zalecenie przeciw stosowaniu poniższych leków w leczeniu IPF:

- doustne leki przeciwkrzepliwe (warfaryna) (⊕⊕⊖⊖, małe przekonanie co do oceny skuteczności);
- imatynib, selektywny inhibitor kinazy tyrozynowej, działający przeciw receptorom płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGF, *platelet-derived growth factor*) (⊕⊕⊕⊖, umiarkowane przekonanie co do oceny skuteczności);

- c. leczenie skojarzone prednizonem, azatio-  
pryną i N-acetylocysteiną (⊕⊕⊖⊖, małe  
przekonanie co do oceny skuteczności);
- d. selektywny antagonist receptoru endote-  
liny (ambrisentan) (⊕⊕⊖⊖, małe prze-  
konanie co do oceny skuteczności).

Warunkowe zalecenia przemawiające za stosowaniem poniższych leków w leczeniu IPF:

- a. nintedanib, inhibitor kinazy tyrozynowej działający na liczne kinazy tyrozynowe, w tym kinazy receptorów dla śródbłonkowo-naczyniowego czynnika wzrostu, czynnika wzrostu fibroblastów i PDGF (⊕⊕⊕⊖, umiarkowane przekonanie co do oceny skuteczności);
- b. pirfenidon (⊕⊕⊕⊖, umiarkowane przekonanie co do oceny skuteczności).

Warunkowe zalecenie przeciw stosowaniu poniższych leków w leczeniu IPF:

- a. inhibitor fosfodiesterazy-5 (sildenafil) (⊕⊕⊕⊖, umiarkowane przekonanie co do oceny skuteczności);
- b. podwójni antagoniści receptora endoteliny (macytentan, bosentan) (⊕⊕⊖⊖, małe przekonanie co do oceny skuteczności).

Poniższe zalecenia nie zostały zmienione względem wytycznych z 2011 (tab. 2):

1. Uaktualnione syntezy dowodów dotyczące monoterapii N-acetylocysteiną i leczenia obniżającego kwasowość soku żołądkowego zostały przedstawione panelowi i oba zalecenia pozostawiono bez zmian względem wytycznych z 2011 roku (warunkowe zalecenie przeciw monoterapii N-acetylocysteiną oparte na małym przekonaniu co do oceny skuteczności i warunkowe zalecenie za stosowaniem leczenia obniżającego kwasowość soku żołądkowego oparte na bardzo małym przekonaniu co do oceny skuteczności).
2. Uaktualnione syntezy dowodów dotyczące leczenia nadciśnienia płucnego związanego z IPF także zostały przedstawione panelowi, ale decyzje dotyczące modyfikacji zaleceń z 2011 roku zostały odroczone do następnej aktualizacji.
3. Zalecenia dotyczące wielu innych interwencji, którymi zajmowano się w wytycznych z 2011 roku (np. leczenie nagłego zaostrzenia IPF kortykosteroidami, suplementacja tlenu, wentylacja mechaniczna, rehabilitacja pulmonologiczna i ogólnie przeszczepienie płuca) nie zostały potraktowane priorytetowo i nie uaktualniono ich w tych wytycznych. Przeprowadzono także syntezę dowodów dotyczącą nowego pytania o przeszczepienie

jednego względem obu płuc, ale decyzje dotyczące zalecenia zostały odłożone do następnej wersji wytycznych po to, aby zebrać dodatkowe informacje, które uznano za niezbędne do sformułowania zalecenia. Nie zajmowano się pytaniami dotyczącymi nowych sposobów leczenia (np. antybiotyków) — odłożono je do następnej wersji wytycznych z powodu ograniczeń dotyczących źródeł.

## Wprowadzenie

Idiopatyczne włóknienie płuc jest szczególną postacią przewlekłego, postępującego zwłókniającego śródmiąższowego zapalenia płuc o nieznanym przyczynie, występującego u dorosłych. Obraz radiologiczny i/lub histopatologiczny odpowiada zwykłemu śródmiąższowemu zapaleniu płuc [1]. Mimo że pierwsze wytyczne dotyczące postępowania w IPF, opublikowane w 2000 roku, były oparte na konsensusie grupy międzynarodowych ekspertów w tej dziedzinie [2], to wytyczne z 2011 roku są wynikiem systematycznej wspólnej aktywności Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Klatki Piersiowej (ATS, *American Thoracic Society*), Europejskiego Towarzystwa Pulmonologicznego (ERS, *European Respiratory Society*), Japońskiego Towarzystwa Pulmonologicznego (JRS, *Japanese Respiratory Society*) i Łatynoamerykańskiego Towarzystwa Chorób Klatki Piersiowej (ALAT, *Latin American Thoracic Society*). W wytycznych z 2011 roku dokonano przeglądu dostępnych dowodów, sformułowano definicję IPF, przedstawiono dokładne kryteria diagnostyczne, opisano naturalny przebieg choroby i dostarczono opartych na dowodach naukowych zaleceń dotyczących leczenia [3]. Oświadczono także, że w miarę pojawiania się nowych dowodów przygotowywane będą uaktualnienia. Mimo że wytyczne z 2011 roku dostarczyły jasnych zaleceń dotyczących kilku określonych reżimów leczenia, to od 2011 roku pojawiły się nowe, ważne dowody dotyczące leczenia IPF.

Niniejszy dokument stanowi uaktualnienie wytycznych dotyczących leczenia z ponowną analizą poprzednio ocenianych opcji leczenia i nowymi zaleceniami dla nowych leków. Pojawiają się nowe dowody dotyczące postępowania w IPF i zakłada się, że przyszłe wersje wytycznych z 2011 roku, dotyczące rozpoznania, genetyki i innych nowych problemów będą dostępne w krótkim czasie. Podstawowym celem tych wytycznych jest, aby stały się „żywym dokumentem”, pozwalając na włączenie nowych dowodów, gdy tylko staną się dostępne, z okresowymi

uaktualnieniami pozwalającymi na postępowanie kliniczne oparte na najlepszych dostępnych dowodach.

## Metody

### Skład komisji

Niniejsze wytyczne zostały opracowane przez wielodyscyplinarną komisję składającą się z pulmonologów z uznanymi kompetencjami w zakresie IPF (n = 8; G.R., F.J.M., H.R.C., A.U.W., J.B., L.R., A.A. i M.S.), ogólnych pulmonologów (n = 3; A.T., S.H. i H.H.), pulmonologa metodologa (n = 1; H.J.S.), alergologa metodologa (n = 1; J.L.B.), internisty (n = 1; D.R.), radiologa klatki piersiowej (n = 1; T.J.), patologa płucnego (n = 1; J.M.), informatyka (n = 1; S.L.P.) i pacjenta z IPF (n = 1; W.C.), którego udział zarekomendowała Koalicja na rzecz Włóknienia Płuc (*Coalition for Pulmonary Fibrosis*), nieznanego żadnemu z członków komisji. Komisji przewodniczył G.R., a zastępcami przewodniczącego byli H.J.S. i H.H. Członkowie komisji reprezentowali ATS, ERS, JRS i ALAT.

Komisja współpracowała z Grupą Metodyczną (MG, *Methods Group*), składającą się z pięciu metodologów badań naukowych dotyczących zdrowia (B.R., C.A.C.G., Y.Z., J.L.B. i H.J.S.) z *MacGRADE Centre* przy Uniwersytecie McMaster (*McMaster University*), mających kompetencje w zakresie syntezy dowodów i procesu tworzenia wytycznych. Czterech z tych metodologów było także lekarzami klinicystami (B.R., J.L.B., C.A.C.G. i H.J.S.). Grupa Metodyczna przeprowadziła przeglądy systematyczne i przygotowała regularne podsumowania dowodów, postępując zgodnie z systemem *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), według pozycji piśmiennictwa [4, 5].

### Umowa dotycząca zachowania poufności i postępowanie w przypadku konfliktu interesów

Członkowie komisji podpisali umowę dotyczącą zachowania poufności i ujawnili wszystkie potencjalne konflikty interesów, zgodnie z zasadami polityki towarzystw ATS i ERS. Dwóch zastępców przewodniczących (G.R. i H.J.S.) przeanalizowało wszystkie potencjalne konflikty interesów członków komisji z zespołami ATS do spraw konfliktów interesów i dokumentów.

W przypadku wszystkich ośmiu pulmonologów o uznanym kompetencjach w zakresie IPF (G.R., F.J.M., H.R.C., A.U.W., J.B., L.R., A.A. i M.S.) na podstawie ujawnionych informacji

lub udziału w próbach/badaniach klinicznych dotyczących IPF stwierdzono, że występują ważne finansowe lub intelektualne konflikty [6]. Chociaż pozwolono im na udział w omawianiu dowodów z pozostałymi członkami komisji, to zalecono powstrzymanie się od dyskusji nad dowodami kluczowymi dla ostatecznej decyzji (co opisano dalej), formułowania i klasyfikacji zaleceń oraz od głosowania nad zaleceniami, jeśli takie głosowanie było konieczne. To podejście zastosowano względem wszystkich pytań, nie tylko tych, w których dostrzegano konflikt interesów. Członkowie z konfliktami interesów mogli pozostać w tym samym pomieszczeniu w czasie trwania dyskusji między członkami bez konfliktu interesów, aby zapewnić wkład ekspercki; jednak, mogli to robić, tylko gdy zostali o to wyraźnie poproszeni przez członków niezgłaszających konfliktów. Zasady te były ściśle przestrzegane, przy czym jeden z zastępców przewodniczącego (H.J.S.) był odpowiedzialny za monitorowanie dyskusji pod kątem przestrzegania tych zasad.

Pozostałych dziewięciu członków komisji bez konfliktów interesów (A.T., S.H., H.H., H.J.S., J.L.B., D.R., T.J., J.M. i W.C.) mogło uczestniczyć w tym procesie bez ograniczeń. Dwóch członków z prawem głosu było członkami MG; byli lekarzami klinicystami z rozległym doświadczeniem w zakresie procesu tworzenia wytycznych (H.J.S. i J.L.B.). Reszta osób z MG oraz bibliotekarz także uczestniczyli w dyskusjach, ale nie mieli prawa głosu.

### Zebrania

Bezpośrednie spotkania służące ustaleniu planu działania odbyły się w trakcie Międzynarodowej Konferencji ATS w 2013 roku w Filadelfii, w Pensylwanii, w czasie których komisja omawiała zakres i cele projektu, oraz w trakcie Międzynarodowej Konferencji ATS w 2014 roku w San Diego, w Kalifornii, kiedy przygotowywano się do obrad zbliżającego się spotkania w czerwcu 2014 roku w Hamilton, Ontario, w Kanadzie (opisanego tutaj). Członkowie, którzy nie mogli uczestniczyć osobiście w bezpośrednich spotkaniach, brali w nich udział w czasie rzeczywistym za pośrednictwem telekonferencji. Dodatkowe rozmowy telefoniczne dotyczące planowania odbywały się regularnie między G.R., H.J.S. i MG. Wykorzystywano rozmowy konferencyjne i korespondencję elektroniczną do omawiania określonych kwestii wymagających wkładu innych osób.

Cała komisja do spraw wytycznych spotkała się 9–10 czerwca 2014 roku na *McMaster Health Forum* w Hamilton, Ontario, w Kanadzie,

gdzie przedstawiono i omówiono streszczenia dowodów oraz sformułowano zalecenia. Trzech członków uczestniczyło w tym spotkaniu za pośrednictwem telekonferencji i webinarium (H.H., M.S. i W.C.). Metodolodzy sporządzali notatki dotyczące wszystkich omawianych spraw i punktów oraz dokumentowali wszystkie zalecenia i obrady.

Dwa kolejne webinaria telekonferencyjne odbyły się 23 czerwca i 15 lipca 2014 roku. Miały na celu zakończenie tworzenia wytycznych dla dwóch z 12 pytań dotyczących leczenia [pytania dotyczące przeszczepu jednego vs. obu płuc i leczenia nadciśnienia płucnego (PH, *pulmonary hypertension*) związanego z IPF]. Trzech członków (A.A., S.H. i T.J.) nie mogło uczestniczyć na żywo w pierwszym webinarium telekonferencyjnym, a pięciu (A.A., S.H., T.J., M.S. i H.H.) nie mogło dołączyć do drugiego webinarium telekonferencyjnego, ale wszyscy odpowiadali i dyskutowali za pośrednictwem poczty elektronicznej. We wszystkich spotkaniach uczestniczył personel z jednostki do spraw dokumentów ATS.

Uniwersytet McMaster zapewnił bazę do spotkań i wsparcie logistyczne, a sponsorujące towarzystwa — wsparcie finansowe na pokrycie wydatków będących wynikiem spotkań i rozmów konferencyjnych. Opinie i interesy zarówno ATS, ERS, JRS i ALAT, jak i jakiegokolwiek innej komercyjnej jednostki zapewniającej zewnętrzne finansowanie towarzystw naukowych nie miały wpływu na omawiane tematy ani na tworzone zalecenia.

### Formułowanie pytań klinicznych

Komisja wykorzystała jako punkt wyjścia sekcje dotyczące leczenia z wytycznych z 2011 roku [3]. W celu uaktualnienia zaleceń leczenia IPF zadano 12 konkretnych pytań, ważnych pod względem aktualnej praktyki klinicznej. Większość tych pytań zadano już poprzednio i oficjalne zalecenia przedstawiono w dokumencie z 2011 roku. W niniejszym uaktualnieniu nie powracano do pytań mających związek z postępowaniem u chorych na IPF dotyczących rehabilitacji pulmonologicznej, suplementacji tlenu, antybiotyków, opieki paliatywnej, wentylacji mechanicznej i konkretnych pytań, które otrzymały zalecenie „silne przeciw” lub „silne za” w wytycznych z 2011 roku, ponieważ przegląd piśmiennictwa nie ujawnił nowych i istotnych dowodów.

Komisja dokonała wyboru punktów końcowych będących przedmiotem zainteresowania w przypadku każdego z pytań, wykorzystując dokument z 2011 roku jako przewodnik, oprócz postępowania zgodnego z podejściem propo-

nowanym przez grupę roboczą GRADE [5, 7]. Wszystkie punkty końcowe zostały określone *a priori*, a komisja wyraźnie oceniła ich względne znaczenie (z perspektywy pacjenta chorego na IPF) od nieważnych do krytycznych [7]. Uszeregowanie punktów końcowych według ich względnego znaczenia pomaga skupić uwagę na tych, które są najbardziej istotne dla pacjentów, oraz ułatwia rozwiązywanie lub wyjaśnianie potencjalnych różnic zdań przy podejmowaniu decyzji. Przykładami krytycznych punktów końcowych są umieralność lub progresja choroby. Progresja choroby, zdefiniowana w dokumencie z 2011 roku jako: nasilenie objawów ze strony układu oddechowego, pogorszenie wyników badań czynnościowych płuc (PFT, *pulmonary function test*), postępujące włóknienie na skanach tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości, nagłe pogorszenie oddychania lub zgon, może być mierzona z zastosowaniem różnych miar oceniających punkty końcowe [3]. Zmiany natężonej pojemności życiowej (FVC, *forced vital capacity*) lub pojemności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla (DLCO, *diffusing capacity of the lung for carbon monoxide*) w czasie uznano za pośrednie metody pomiaru progresji choroby na potrzeby tych wytycznych. Rankingi wszystkich punktów końcowych zostały uzgodnione przez komisję na drodze konsensusu.

### Przegląd piśmiennictwa

We współpracy z MG informatyk (S.L.P.) zaprojektował strategię wyszukiwania z wykorzystaniem słów kluczowych MeSH i słów tekstowych (patrz suplement *online*), z ograniczeniem do badań u ludzi lub nieindeksowanych odwołań i artykułów po angielsku bądź w innym języku z angielskimi abstraktami. Wykorzystano platformę Ovid do przeszukania baz: MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Registry of Controlled Trials*, *Health Technology Assessment* i *Database of Abstracts of Reviews of Effects* w okresie od maja 2010 do maja 2014 roku. Uaktualnienia dokonano w czerwcu 2014 roku, bezpośrednio przed spotkaniem na Uniwersytecie McMaster. Recenzenci kontaktowali się z ekspertami i przeglądali poprzednie metaanalizy pod kątem dodatkowych artykułów. Wyszukiwanie dało 9663 odwołania, po odliczeniu duplikatów. Na podstawie zdefiniowanych kryteriów kwalifikujących do przeglądu pełnotekstowego włączono 54 odwołania, spośród których wykluczono 34 z określonych powodów, a 20 włączono do uaktualnienia dowodów (patrz suplement *online*).

## Przegląd dowodów i tworzenie zaleceń klinicznych

Podsumowanie dowodów odnoszących się do każdego pytania zostało przygotowane przez zespół metodologów z Uniwersytetu McMaster, kierujących się podejściem GRADE [4], z wykorzystaniem oprogramowania *online GRADEpro Guideline Development Tool* [8]. Wszyscy członkowie komisji przeanalizowali podsumowania dowodów, po czym dokonano korekt w miejscach, w których było to konieczne. Opierano się na dowodach z podsumowań dowodów z 2011 roku, stworzonych na potrzeby tamtego dokumentu. Podsumowania te zostały uaktualnione, jeśli było to konieczne, o dodatkowe najnowsze kontrolowane badania z randomizacją (RCTs, *randomized controlled trials*). Członkowie komisji byli także pytani o inne dodatkowe badania, niezidentyfikowane przez wyszukiwanie. W przypadku braku dostępnych danych pochodzących z kontrolowanych badań randomizowanych dotyczących punktów końcowych do potwierdzania zaleceń wykorzystywano także badania obserwacyjne.

Dwóch recenzentów z MG przeglądało tytuły i abstrakty w celu identyfikacji artykułów do recenzji pełnotekstowej i oceniało pełne teksty artykułów uznanych za potencjalnie mające znaczenie przez któregośkolwiek z recenzentów. Różnice zdań w gronie MG były rozwiązywane w drodze konsensusu. Zastosowano podwójną selekcję danych przy użyciu wcześniej zwalidowanego formularza. Oprócz danych klinicznych ryzyko błędu systematycznego dla każdego badania było oceniane niezależnie przez obu recenzentów, z zastosowaniem narzędzia *Cochrane Risk of Bias* [9] w przypadku badań randomizowanych i narzędzia *Ottawa-Newcastle* [10] w przypadku badań obserwacyjnych.

Wyniki zidentyfikowanych badań dotyczących tego samego leku były łączone, a ich metaanalizy przeglądane z użyciem *Cochrane Collaboration Review Manager*, wersja 5.2 [11]. Łączenie i metaanalizy danych z badań zostały przeprowadzone niezależnie przez MG specjalnie na potrzeby niniejszego dokumentu. Włączono wszystkie dane spełniające określone *a priori* kryteria włączenia; zbiorcza analiza przedstawiona w tym dokumencie może niekiedy się różnić od innych opublikowanych metaanaliz, co jest zależne od zastosowanych kryteriów włączenia i wyłączenia. W dalszej kolejności ogólna pewność dotycząca oceny skuteczności (także określana jako przekonanie co do oceny skuteczności dla każdego z punktów końcowych będących przedmiotem zainteresowania) była oceniana zgodnie

z systemem GRADE [12], na podstawie takich kryteriów, jak: ryzyko błędu systematycznego, precyzja, zgodność, bezpośredniość dowodów, ryzyko błędu publikacyjnego, zależność efektu od dawki, wielkość efektu i oszacowanie możliwego do przyjęcia resztkowego zakłócenia lub błędu. Przekonanie co do oceny skuteczności dla każdego punktu końcowego zostało zaszerogowane do jednego z czterech poziomów: duże, umiarkowane, małe lub bardzo małe.

Komisja opracowała zalecenia na bazie profili dowodów systemu GRADE wobec każdego z zaleceń. Wykorzystała system oceny dowodów GRADE do struktury decyzyjnej w narzędziu tworzenia wytycznych, aby wesprzeć zorganizowanie dyskusji wokół każdego zalecenia i zagwarantować, że każdy z następujących czynników zostanie uwzględniony przy tworzeniu zaleceń: jakość dowodów, równowaga między pożądanymi i niepożądanymi konsekwencjami porównywanych opcji postępowania, założenia dotyczące wartości i preferencji związanych z decyzją, implikacje dla wykorzystania zasobów i dostępu wszystkich do opieki zdrowotnej, akceptacja interwencji przez zainteresowanych i realność implementacji (patrz suplement *online*). Zalecenia i ich siła były określone na drodze konsensusu i tylko jedno zalecenie wymagało głosowania z uwagi na niemożność osiągnięcia go. Komisja wypracowała porozumienie odnośnie do ostatecznego brzmienia zaleceń i uwag z dalszymi zastrzeżeniami dotyczącymi każdego zalecenia (np. rozważania dotyczące podgrup, uzasadnienia, implementacji).

Zalecenia były „silne” lub „warunkowe” według systemu GRADE [13]. Warunkowe zalecenia są synonimem słabych zaleceń. W wytycznych z 2011 roku stosowano określenie „słabe”, ale w celu poprawy przejrzystości (które warunki są istotne do implementacji zalecenia) i ułatwienia tłumaczenia wytycznych na inne języki w systemie GRADE stosuje się określenie „warunkowe” jako alternatywne. Do czynników wpływających na siłę zalecenia należą: siła dowodów, badania z punktami końcowymi i ich znaczenie dla pacjentów, pożądane i niepożądane konsekwencje leczenia, koszt leczenia, implikacje leczenia dla równego dostępu do opieki zdrowotnej, wykonalność leczenia, akceptacja leczenia przez głównych zainteresowanych i potencjalne monitorowanie leczenia oraz kwestie dotyczące implementacji.

Zgodnie ze wskazówkami GRADE zastosowano sformułowania „zalecamy” dla silnych zaleceń i „sugerujemy” dla zaleceń warunkowych. Tabela 1 zawiera sugerowane interpretacje tych

zaleceń przez określonych zainteresowanych, w tym pacjentów, lekarzy klinicystów i twórców polityki zdrowotnej. W przypadku dwóch pytań panel zdecydował się nie formułować zalecenia, ponieważ oceniono, że zapewnienie panelowi pełnych informacji wymaga wzięcia pod uwagę dodatkowych dowodów, w większości pośrednich i związanych z dodatkowymi źródłami lub kosztami; w tych przypadkach pozostawiono w dokumencie „brak zalecenia.”

Są dwa ważne aspekty dotyczące zaleceń, które wymagają omówienia. Po pierwsze, zalecenia o podobnej sile nie powinny być interpretowane jako zalecenia równoważne. Siła każdego zalecenia jest wynikiem netto rozważenia licznych czynników opisanych wcześniej i dlatego mogą być różne przyczyny stanu, że dwa zalecenia mają przypisaną taką samą siłę (np. jedno zalecenie może być warunkowe, ponieważ jest oparte na bardzo małym przekonaniu co do oceny skuteczności, podczas gdy inne zalecenie może być warunkowe, ponieważ jego koszt jest tak wysoki, że nie ma pewności, że potencjalne korzyści przeważą nad kosztami w przypadku każdego pacjenta). Po drugie, metodologia zastosowana w wytycznych przy tworzeniu zalecenia za lub przeciw zastosowaniu leczenia bierze pod uwagę dodatkowe czynniki poza stosowanymi przez agencje nadzorujące (których celem jest przegląd przedłożonych danych i późniejsze rozważenie wyrażenia aprobaty względem stosowania nowego leczenia u pacjentów).

### Przygotowanie manuskryptu

Komisja pisząca wytyczne (B.R., G.R., C.A.C.G., Y.Z. i H.J.S.) przygotowała szkic dokumentu wytycznych. Manuskrypt został następnie zrecenzowany przez całą komisję. Informacje zwrotne były przekazywane głównie drogą elektroniczną i (w mniejszym zakresie) w czasie bezpośredniego spotkania 7 września 2014 roku na kongresie ERS, w którym uczestniczyło kilku członków komisji (G.R., H.H., B.R., H.R.C., F.J.M., L.R., J.B., A.U.W. i A.A.).

Wszyscy członkowie komisji (zarówno zgłaszający konflikty interesów, jak i pozostali) mieli możliwość korekty błędów merytorycznych, wyjaśnienia prezentacji informacji wstępnych lub podsumowań dowodów i zasugerowania zmian w sekcjach uzasadniających, jeśli nie odzwierciedlały one prawidłowo dyskusji ze spotkań bezpośrednich. Jednak tylko członkowie mający prawo głosu i bez konfliktów interesów mogli komentować zalecenia. Przewodniczący i członkowie komisji zgłaszający konflikty interesów nie

mieli możliwości komentowania zaleceń, a ich komentarze były ograniczone do przedstawienia dowodów i identyfikacji błędów. Brzmienie zaleceń (w tym siła i kierunek) nie zmieniły się od czasu określenia ich wersji ostatecznych przez członków niewykazujących konfliktów interesów w czasie bezpośrednich spotkań i telekonferencji. Jeden z zastępców przewodniczącego, niezgłaszający konfliktu interesów (H.J.S.), potwierdził, że wersja zaleceń na piśmie odzwierciedla zalecenia ustalone przez członków niezgłaszających konfliktów interesów. Postępowano zgodnie z tą procedurą w przypadku każdej z wersji dokumentu. Końcowa, zaakceptowana wersja była przedłożona każdemu ze sponsorujących towarzystw do recenzji.

### Zalecenia wynikające z odpowiedzi na konkretne pytania dotyczące leczenia

Patrz suplement *online*, który zawiera profile dowodów dotyczących każdego z zaleceń.

### Pytanie 1: Czy chorzy na IPF powinni być leczeni antykoagulantami?

**Wprowadzenie.** W przeprowadzonych badaniach wskazywano, że stan podwyższonej krzepliwości może być zaangażowany w promowanie włóknienia za pośrednictwem dróg aktywowanych przez receptory powierzchniowe komórek [14, 15], dostarczając biologicznego prawdopodobieństwa istnienia mechanicznej zależności między zakrzepicą a włóknieniem płuc [16, 17]. Mniej jasne jest, czy leki przeciwkrzepliwie podawane ogólnoustrojowo mogą zapobiegać temu efektowi u chorych na IPF.

**Podsumowanie dowodów.** W wytycznych z 2011 roku uwzględniono jedno badanie, otwartą, randomizowaną próbę, w której porównywano podawaną doustnie warfarynę stosowaną łącznie z prednizolonem z samym prednizolonem u 56 pacjentów z IPF [18]. Leczenie warfaryną prowadziło do redukcji drugorzędowego punktu końcowego, czyli umieralności związanej z nagłym zaostrzeniem IPF. Z tą próbą związane są istotne obawy metodologiczne, zwłaszcza dotyczące braku wyraźnego opisu, w jaki sposób przeprowadzano randomizację, lub ukrywania przydziału do grup, braku opisu, w jaki sposób postępowano z odpadającymi z badania, oraz niemożności wykluczenia zatorowości płucnej jako potencjalnej przyczyny klinicznego pogorszenia. Z tych powodów oraz dodatkowo z powodu braku grupy kontrolnej przyjmującej placebo uznano, że występuje w tym przypadku duże ryzyko błędu



systemowego i badanie zostało wyłączone ze zbiorczej analizy w uaktualnieniu dotyczącym leczenia.

Od czasu wydania wytycznych z 2011 roku opublikowano wyniki jednego kontrolowanego badania randomizowanego, w którym randomizacji poddano 145 chorych na IPF do grupy otrzymującej warfarynę doustnie (docelowy międzynarodowy współczynnik znormalizowany, 2,0–3,0) względem grupy przyjmującej placebo [19]. Badanie zostało przerwane wcześniej niż planowano, po średnio 28 tygodniach obserwacji, z powodu braku korzyści z przyjmowania warfaryny i występowania sygnałów o potencjalnej szkodliwości leczenia. Mimo stosunkowo małej liczby zdarzeń obserwowano znamienne zwiększenie umieralności w grupie otrzymującej warfarynę w analizie doraźnej [ryzyko względne (RR, *relative risk*) 4,73; 95% przedział ufności (CI, *confidence interval*) 1,42–15,77; małe przekonanie], chociaż nie było to związane z powikłaniami krwotocznymi. Nie stwierdzono znamienych różnic między grupami pod względem zmiany FVC (małe przekonanie) lub odsetka pacjentów z większym niż 10-procentowy spadek FVC w czasie badania (małe przekonanie). Obserwowano także tendencję do występowania cięższych działań niepożądanych u pacjentów otrzymujących warfarynę (RR 1,77; 95% CI 0,94–3,33; małe przekonanie).

**Zalecenie. Członkowie komisji zalecają, aby lekarze klinicyści nie stosowali leczenia przeciwkrzepliwego warfaryną u chorych na IPF, którzy nie mają innych wskazań do jej użycia (silne zalecenie przeciw stosowaniu, małe przekonanie co do oceny skuteczności).**

**Uzasadnienie i rozważania dotyczące implementacji.** W zaleceniu tym przywiązano dużą wagę do potencjalnych niepożądanych punktów końcowych, takich jak zgon. Członkowie komisji mieli odczucie, że wzrost ryzyka zgonu wymaga silnego zalecenia przeciw stosowaniu doustnie warfaryny jako leczenia IPF. Jednak zalecenie to dotyczy tylko doustnie stosowanej warfaryny z docelową wartością międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego 2,0–3,0 i nie uwzględnia stosowania innych leków przeciwkrzepliwych stosowanych z innymi wskazań. Pacjenci o innym i/lub znanym wskazaniu do leczenia przeciwkrzepliwego, takim jak żylna choroba zakrzepowozatorowa lub migotanie przedsionków, powinni się stosować do wytycznych leczenia tych chorób niezależnie od ich podstawowej choroby, którą jest IPF. Jeśli uwzględni się, że nie ma korzyści netto ze stosowania doustnie warfaryny, to koszt leczenia nie jest istotny.

### **Możliwości dotyczące przyszłych badań.**

Członkowie komisji uważają, że nowe próby kliniczne dotyczące stosowania doustnie warfaryny u chorych na IPF prawdopodobnie nie będą pomocne i stąd trudne będzie ich zaprojektowanie oraz finansowanie.

### **Pytanie 2: Czy chorzy na IPF powinni być leczeni imatynibem, inhibitorem kinazy tyrozynowej?**

**Wprowadzenie.** Imatynib jest silnym inhibitorem różnicowania fibroblast płucny — miofibroblast i proliferacji, a także inhibitorem produkcji macierzy zewnątrzkomórkowej przez hamowanie szlaków sygnałowych PDGF i transformującego czynnika wzrostu  $\beta$ . Zalecenia dotyczące nintedanibu, mniej selektywnego inhibitora kinazy tyrozynowej zawiera pytanie 5. Nie przedstawiono zaleceń dotyczących żadnego z tych leków w wytycznych z 2011 roku.

**Podsumowanie dowodów.** Imatynib u chorych na IPF był oceniany w jednym badaniu randomizowanym kontrolowanym placebo, w którym randomizacji poddano 119 pacjentów, a średni okres obserwacji wynosił 96 tygodni [20]. Nie stwierdzono różnic dotyczących umieralności między grupami z interwencją a grupą kontrolną (RR 0,81; 95% CI 0,35–1,92; małe przekonanie). Nie wykazano korzyści z leczenia imatynibem w zakresie progresji choroby — pierwszorzędnego punktu końcowego badania, który zdefiniowano jako większe niż 10-procentowe obniżenie FVC lub zgon w ciągu 96 tygodni [współczynnik ryzyka (HR, *hazard ratio*) 1,05; 95% CI 0,56–1,96; umiarkowane przekonanie]. Wystąpił statystycznie znamieny wzrost ryzyka incydentów niepożądanych w grupie otrzymującej imatynib w porównaniu z grupą kontrolną (RR 1,54; 95% CI 1,25–1,90; duże przekonanie); jednak większość działań niepożądanych nie była uznana za wystarczająco kłopotliwe, aby zaprzestać stosowania leku. Nie stwierdzono znamienych różnic w zakresie liczby poważnych incydentów niepożądanych między obiema grupami (małe przekonanie).

**Zalecenie. Członkowie komisji zalecają, aby lekarze klinicyści nie stosowali imatynibu u chorych na IPF (silne zalecenie, umiarkowane przekonanie co do oceny skuteczności).**

**Uzasadnienie i rozważania dotyczące implementacji.** Imatynib jest względnie drogim lekiem, przy czym aktualnie brakuje dowodów wskazujących na korzyści ze stosowania go u chorych na IPF w zakresie zapobiegania progresji choroby lub umieralności. W kontekście braku wykazanych

korzyści klinicznych w zaleceniu tym przywiązuje się dużą wagę do działań niepożądanych i kosztów leczenia.

### Pytanie 3: Czy chorzy na IPF powinni być leczeni skojarzeniem prednizonu, azatiopryny i N-acetylocysteiny?

**Wprowadzenie.** Dotychczas immunosupresję uważano za ważną w leczeniu IPF [2]. Sądzono, że dwulekowy schemat — z glikokortykoidami w połączeniu z azatiopryną lub cyklofosfamidem — może być lepszy od samych glikokortykoidów [2]. Biorąc pod uwagę pewne wcześniejsze badania przemawiające na korzyść stosowania N-acetylocysteiny [21], lekarze klinicyści i badacze zbadali potencjalne korzyści związane z tym trójlekowym schematem leczenia IPF.

**Podsumowanie dowodów.** Wytyczne z 2011 roku uwzględniły jedno kontrolowane badanie randomizowane, które porównywało N-acetylocysteinę z placebo u pacjentów otrzymujących prednizon i azatioprynę [22]. W badaniu tym zmniejszenie FVC i DLCO w czasie 12 miesięcy leczenia było znamienne mniejsze po dodaniu N-acetylocysteiny, chociaż nie obserwowano istotnego wpływu na umieralność, wskaźniki opisujące duszność lub jakość życia. Biorąc pod uwagę ograniczenia tego badania, w szczególności brak prawdziwej grupy przyjmującej placebo w przypadku wszystkich aktywnych rodzajów leczenia, w nowszym badaniu pacjentów randomizowano do leczenia skojarzonego lub do grupy przyjmującej placebo dla wszystkich aktywnych leków [23]. To wielośrodkowe badanie zostało przerwane wcześniej, po uzyskaniu sygnału dotyczącego szkodliwości obserwowanej u pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone w porównaniu z grupą przyjmującą placebo, ze wzrostem umieralności (HR 9,26; 95% CI 1,16–74,1; bardzo małe przekonanie) i hospitalizacji ( $p < 0,001$ ). Nie obserwowano istotnych różnic między grupami w zakresie zmiany FVC (umiarkowane przekonanie), zmiany DLCO (małe przekonanie) lub wskaźników oceniających jakość życia (małe przekonanie).

**Zalecenie.** Członkowie komisji zalecają, aby lekarze klinicyści nie stosowali skojarzonego leczenia N-acetylocysteiną, azatiopryną i prednizonem u chorych na IPF (silne zalecenie, małe przekonanie co do oceny skuteczności).

**Uzasadnienie i rozważania dotyczące implementacji.** Zalecenie to jest oparte głównie na wynikach jednej próby klinicznej, którą wcześniej przerwano z powodu działań szkodliwych [23]. Chociaż przedwczesne przerwanie badania może

być związane z ryzykiem niewłaściwej oceny rzeczywistej przyczyny [24], wyraźnie negatywne działanie było widoczne w zakresie wielu ważnych dla pacjenta punktów końcowych po włączeniu 50% docelowej liczby pacjentów do tego badania. W zaleceniu tym przywiązuje się dużą wagę do tych potencjalnych działań niepożądanych związanych z interwencją. Komisja była zdania, że zalecenie to stosuje się tylko do chorych na IPF leczonych dawkami leków takimi jak w próbie, nie powinno być ono uogólniane na inne postaci śródmiąższowych chorób płuc lub inne dawki stosowanych leków. Nie określono konsensusu dotyczącego postępowania u chorych na IPF otrzymujących długoterminowo leczenie skojarzone z dobrą tolerancją, jako że w badaniach nie zajmowano się oceną efektu przerwania leczenia. W takich sytuacjach komisja zaleca kompetentną dyskusję między danym pacjentem i lekarzem z omówieniem potencjalnej szkodliwości leczenia oraz wzięcie pod uwagę wartości i preferencji pacjenta. Mimo wyzwania, jakim jest ocena korzyści u poszczególnych pacjentów, u tych, którzy wydają się odpowiadać na leczenie skojarzone, zaleca się ponowną weryfikację rozpoznania IPF i powtórne rozważenie innego procesu chorobowego, bardziej odpowiadającego na to leczenie.

### Pytanie 4: Czy chorzy na IPF powinni być leczeni ambrisentanem, wybiórczym antagonistą receptora ER-A endoteliny?

**Wprowadzenie.** Receptory dla endoteliny, które mogą mieć znaczenie kliniczne, występują w kilku grupach i są to receptory dla endoteliny typu A (ET-A, *endothelin type A*), które wywołują skurcz naczyń i zwykle występują na komórkach mięśni gładkich naczyń, i receptory dla endoteliny typu B1 (ET-B1), zlokalizowane na komórkach śródbłonna, o których wiadomo, że stymulują uwalnianie tlenku azotu (NO) i prostacykliny, powodując działania naczyniorozszerzające [25]. Wykazano także, że receptory ET-A propagują transformację nabłonkowo-mezenchymalną za pośrednictwem cytokin, co prowadzi do stanu pro włóknieniowego [26]. Receptory ET-B2 antagonizują receptory ET-B1 i powodują skurcz naczyń za pomocą nieznanego mechanizmu [25]. Do dostępnych klinicznie antagonistów receptora endoteliny (ERAs, *endothelin receptor antagonists*) należą selektywni antagoniści ET-A (np. ambrisentan) i podwójni antagoniści wpływający na oba receptory ET-A i ET-B (np. bosentan i macytentan). Zwiększoną ekspresję receptorów ET-A i ET-B stwierdzono w płucach zwierząt

z cechami włóknienia [27] i z tego powodu badano zarówno selektywnych, jak i podwójnych antagonistów pod kątem potencjalnych korzyści w leczeniu chorych na IPF. Biorąc pod uwagę różnice w mechanizmie działania, niniejsze uaktualnienie wytycznych traktuje te dwa podtypy leków oddzielnie i zdecydowano się na zaproponowanie niezależnych zaleceń. W zaleceniach z 2011 roku nie było wytycznych dotyczących selektywnych ERAs (patrz podwójni ERA, zalecenie 9 poniżej).

**Podsumowanie dowodów.** Ambrisentan jest jedynym selektywnym ERA posiadającym dowody z kontrolowanych badań randomizowanych; w tym jednym badaniu zrandomizowano 492 pacjentów z IPF w stosunku 2:1 do grup otrzymujących lek lub placebo [28]. W badaniu podzielono randomizowanych na podstawie obecności lub braku nadciśnienia płucnego, ocenianego wyjściowo za pomocą cewnikowania prawego serca. Co ważne, badanie to przerwano przed planowanym czasem z powodu braku korzyści i dużego prawdopodobieństwa działań niekorzystnych dotyczących interwencji.

Współczynnik ryzyka umieralności w przypadku stosowania ambrisentanu przy średnim okresie obserwacji trwającym 52 tygodnie wynosił 2,08 (95% CI 0,75–5,76; małe przekonanie). Ambrisentan nasilał progresję choroby, ocenianą pogorszeniem DLCO lub FVC, niezależnie od obecności lub braku nadciśnienia płucnego (HR 1,74; 95% CI 1,14–2,66; umiarkowane przekonanie). Nie wystąpiły znamienne różnice między grupami w zakresie FVC, DLCO, dystansu w teście 6-minutowego chodu lub wskaźników oceniających jakość życia przy ocenie w 48. tygodniu. Nie było różnic dotyczących incydentów niepożądanych (umiarkowane przekonanie) lub poważnych incydentów niepożądanych (małe przekonanie) między pacjentami otrzymującymi ambrisentan i przyjmującymi placebo.

**Zalecenie.** Członkowie komisji zalecają, aby lekarze klinicyści nie stosowali ambrisentanu, selektywnego antagonisty receptora ER-A endoteliny u chorych na IPF bez względu na obecność lub brak nadciśnienia płucnego (silne zalecenie przeciw stosowaniu, małe przekonanie co do oceny skuteczności).

**Uzasadnienie i rozważania dotyczące implementacji.** Ponieważ ambrisentan jest wskazany do leczenia nadciśnienia płucnego u pacjentów innych niż chorzy na IPF, komisja wydaje zalecenie przeciw stosowaniu ambrisentanu u chorych na IPF z nadciśnieniem płucnym. Wydaje się rozsądne, aby pacjenci z rozpoznaniem IPF przyjmujący ambrisentan zaprzestali leczenia, biorąc

pod uwagę brak korzyści i potencjalne działania szkodliwe. Komisja nie sugeruje rozpatrywania podgrup lub możliwości dotyczących przyszłych badań.

### **Pytanie 5: Czy chorzy na IPF powinni być leczeni nintedanibem, inhibitorem kinazy tyrozynowej?**

**Wprowadzenie.** Nintedanib (wcześniej znany jako molekula BIBF 1120) to wewnątrzkomórkowy inhibitor kilku kinaz tyrozynowych działający na wiele docelowych receptorów dla czynników wzrostu, w tym czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego, czynnika wzrostu fibroblastów i PDGF.

**Podsumowanie dowodów.** Leczenie nintedanibem chorych na IPF było oceniane w trzech badaniach randomizowanych, opublikowanych w dwóch osobnych raportach [29, 30]. Pierwsze było próbą drugiej fazy oceniającą bezpieczeństwo i skuteczność czterech różnych dawek nintedanibu (50 mg raz dziennie, 50 mg 2 razy dziennie, 100 mg 2 razy dziennie i 150 mg 2 razy dziennie) względem placebo [29]. Nie stwierdzono znamienych różnic między grupami w zakresie umieralności. Odsetek pacjentów z większym niż 10-procentowy spadek FVC w czasie 12-miesięcznego okresu obserwacji był mniejszy w przypadku stosowania największej dawki nintedanibu ( $p = 0,004$ ), ale nie osiągnął znamiennej różnicy w przypadku stosowania innych dawek w porównaniu z placebo. U pacjentów leczonych jakąkolwiek dawką nintedanibu występowało mniej nagłych zaostrzeń IPF w porównaniu z grupą kontrolną (HR 0,16; 95% CI 0,04–0,70). Stwierdzano więcej zdarzeń niepożądanych i poważnych zdarzeń niepożądanych u pacjentów otrzymujących nintedanib; jednak w obu przypadkach nie stwierdzono znamienności statystycznej.

*Safety and Efficacy of BIBF 1120 at High Dose in Idiopathic Fibrosis Patients (INPULSIS-1)* i *Safety and Efficacy of BIBF 1120 at High Dose in Idiopathic Fibrosis Patients II (INPULSIS-2)* były replikowanymi badaniami trzeciej fazy, do których zrandomizowano łącznie 1066 pacjentów w stosunku 3:2 do grup otrzymujących 150 mg nintedanibu 2 razy dziennie i grupy przyjmującej placebo [30]. Okres obserwacji obu tych badań wynosił 52 tygodnie. Postrzegając obie te próby jako jedno badanie, nie stwierdza się znamiennej korzyści z przyjmowania nintedanibu odnośnie do umieralności (RR 0,70; 95% CI 0,44–1,11) lub nagłego zaostrzenia IPF (HR 0,64; 95% CI 0,39–1,05). Jednak u mniejszej liczby pacjen-

tów leczonych nintedanibem wystąpił większy niż 10-procentowy bezwzględny spadek FVC w czasie badania (RR 1,16; 95% CI 1,06–1,27). Dodatkowo skorygowana roczna zmiana FVC wynosiła 114,7 ml w grupie leczonej nintedanibem względem 239,9 ml w przypadku stosowania placebo (różnica 125,2 ml; 95% CI 77,7–172,8). Znamienne więcej pacjentów leczonych nintedanibem zgłaszało zdarzenia niepożądane (RR, 1,07; 95% CI 1,03–1,11); jednak nie stwierdzono znamienego wzrostu poważnych tego rodzaju zdarzeń. Pacjenci leczeni nintedanibem zgłaszali znamienne częściej występowanie biegunki i nudności w porównaniu z otrzymującymi placebo.

Zbiorcza analiza tych trzech prób [29, 30] wykazała RR 0,70 (95% CI 0,47–1,03; umiarkowane przekonanie) dla umieralności i HR 0,47 (95% CI 0,17–1,29; małe przekonanie) dla nagłego zaostrzenia. Obserwowano korzyści dotyczące nintedanibu dla punktu końcowego, którym była liczba pacjentów z większym niż 10-procentowy bezwzględny spadek FVC (RR 1,15; 95% CI 1,06–1,25; umiarkowane przekonanie). Znamienne więcej pacjentów leczonych nintedanibem zgłaszało zdarzenia niepożądane (duże przekonanie), ale nie dotyczyło to poważnych tego rodzaju zdarzeń (duże przekonanie).

**Zalecenie. Członkowie komisji sugerują, aby lekarze klinicyści stosowali nintedanib u chorych na IPF (zalecenie warunkowe, umiarkowane przekonanie co do oceny skuteczności).**

**Uzasadnienie i rozważania dotyczące implementacji.** W zaleceniu tym przywiązuje się dużą wagę do potencjalnych korzyści z leczenia nintedanibem dotyczących punktów końcowych istotnych dla pacjenta, takich jak progresja choroby mierzona tempem spadku FVC, umieralność, a także mniejszą wagę do potencjalnie istotnych działań niepożądanych i przewidywanego kosztu leczenia. W przeciwieństwie do bardziej selektywnych inhibitorów kinazy tyrozynowej wydaje się, że nintedanib wywiera pewne korzyści dotyczące punktów końcowych ważnych dla chorych na IPF, chociaż nie obserwowano znamienego wpływu na umieralność ogólną. Autorzy obawiają się, że obecne koszty mogą ograniczać realny dostęp do leczenia i stosowanie leku. Rozważania te są ważne, były dyskutowane przez komisję jako część zalecenia i muszą być uwzględnione w każdej decyzji dotyczącej leczenia. Działania niepożądane, zwłaszcza biegunka, były powszechnie zgłaszane przy leczeniu nintedanibem i pacjenci muszą być o tym informowani, gdy decydują się na leczenie. Jak zauważono wcześniej, nie

stwierdzono wzrostu liczby poważnych zdarzeń niepożądanych w przypadku stosowania nintedanibu i względnie mało pacjentów zaprzestawało stosowania badanego leku z ich powodu. Warto zauważyć, że jeden członek komisji był zdania, iż zalecenie to powinno być sformułowane jako „silne za”; wszyscy pozostali członkowie zgodzili się na zalecenie warunkowe. Jak w przypadku innych interwencji, dostępne dowody skupiają się na chorych na IPF z łagodnym do umiarkowanego upośledzeniem parametrów czynności płuc. Nie wiadomo, czy korzyści terapeutyczne byłyby inne u pacjentów z cięższym upośledzeniem czynności płuc lub innymi chorobami współistniejącymi. Do badań klinicznych włączano częściej chorych z cechami radiologicznymi w badaniu tomograficznym przemawiającymi za wzorcem, który określono jako możliwe zwykłe śródmiąższowe zapalenie płuc (UIP, *usual interstitial pneumonia*) niż z cechami definitywnego UIP (tj. bez potwierdzenia UIP w biopsji chirurgicznej u chorych, których badanie tomograficzne wysokiej rozdzielczości nie wykazywało wzorca zgodnego z definitywnym UIP). Dowody nie pozwalają na określenie wskazówek dotyczących optymalnego czasu leczenia; nie wiadomo, jak długo utrzymuje się efekt leczniczy przy kontynuacji leczenia.

#### **Możliwości dotyczące przyszłych badań.**

W przyszłych badaniach klinicznych dotyczących nintedanibu należy skoncentrować się na chorych na IPF z cięższym niż łagodne do umiarkowanego upośledzeniem czynności płuc. Potrzeba także więcej informacji dotyczących właściwego czasu trwania leczenia.

#### **Pytanie 6: Czy chorzy na IPF powinni być leczeni pirfenidonem?**

**Wprowadzenie.** Pirfenidon jest doustnym lekiem przeciwzwłóknieniowym o działaniach plejotropowych. Wykazano, że reguluje ważne prołóknieniowe i prozapalne kaskady cytokinowe *in vitro* [31], a zmniejsza proliferację fibroblastów i syntezę kolagenu w modelach zwierzęcych włóknienia płuc [32–34].

**Podsumowanie dowodów.** Wytyczne z 2011 roku informowały o dwóch względnie małych kontrolowanych badaniach randomizowanych, w których porównywano pirfenidon z placebo u pacjentów japońskich chorych na IPF, o łagodnym do umiarkowanego upośledzeniu czynności płuc [35, 36]. Jedna z tych prób [35] została przerwana wcześniej z powodu potencjalnych korzyści dotyczących drugorzędowego punktu końcowego — nagłego zaostrzenia — który, jak wykryto, występował częściej w grupie

otrzymującej placebo. Podobnie, mimo niepełnego zestawu danych, korzyści dotyczące pirfenidonu były widoczne przy ocenie częstości występowania desaturacji tlenem w teście 6-minutowego chodu i obniżeniu pojemności życiowej (VC, *vital capacity*) w czasie. Druga próba [36] budziła istotne obawy metodologiczne dotyczące wysoce wybiórczej rekrutacji i zmiany głównego punktu końcowego w czasie badania. Mając w pamięci te fakty, badanie wykazało także korzyści z leczenia pirfenidonem pod względem redukcji tempa spadku VC (−90 ml vs. −160 ml;  $p = 0,04$ ) i poprawy przeżycia wolnego od progresji ( $p = 0,03$ ). Połączono wyniki dwóch dużych badań randomizowanych CAPACITY [37] (*Safety and Efficacy of Pirfenidone in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis* i *Three-Arm Study of the Safety and Efficacy of Pirfenidone With Idiopathic Pulmonary Fibrosis*) dotyczących zastosowania pirfenidonu w IPF, ale wyników tych jeszcze wówczas nie opublikowano. Dostępne były tylko wstępne wyniki, które zostały uwzględnione w ostatniej wersji wytycznych.

W próbie CAPACITY przedstawiono informacje o dwóch niezależnych protokołach badań: badanie 004 z udziałem 435 pacjentów randomizowanych do jednej z trzech grup [duża dawka pirfenidonu (2403 mg/d.), mała dawka pirfenidonu (1197 mg/d.) i placebo], podczas gdy w badaniu 006 z udziałem 344 pacjentów randomizowano ich tylko do dwóch grup [duża dawka pirfenidonu (2403 mg/d.) i placebo]. Wyniki w grupie przyjmującej małe dawki pirfenidonu były pośrednie względem większej dawki i w celu uniknięcia heterogeniczności interwencji zdecydowano o skoncentrowaniu się na wynikach grupy otrzymującej duże dawki pirfenidonu względem osób w grupach przyjmujących placebo w obu badaniach. W badaniu 004 pirfenidon wykazywał redukcję w zmniejszaniu FVC w czasie 72-tygodniowego leczenia. Wyniki badania 006 nie pokazały korzyści dotyczących tego samego punktu końcowego w tym samym okresie. Co istotne, pacjenci z obu badań przydzieleni do grup otrzymujących dużą dawkę pirfenidonu zgłaszali zwiększone występowanie nudności, dyspepsji, wymiotów, jądłowstrętu, nadwrażliwości na światło i wysypki w porównaniu z grupą przyjmującą placebo. Do próby *A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis* (ASCEND) włączono 555 chorych na IPF — przydzielono ich do grup otrzymujących dużą dawkę pirfenidonu (2403 mg/d.) lub placebo [38]. W przeciwieństwie do badania CAPACITY w badaniu ASCEND zastoso-

wano bardziej surowe kryteria doboru pacjentów, takie jak stosunek natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV<sub>1</sub>, *forced expiratory volume in 1 second*) / FVC powyżej 0,8. Spośród 1562 pacjentów poddanych wstępnej selekcji 1007 chorych wyłączono z powodu kryteriów wyłączenia. Pirfenidon zmniejszył znamienne odsetek pacjentów z większym niż 10-procentowe zmniejszenie FVC w trakcie 52-tygodniowej obserwacji. Leczenie pirfenidonem zwiększało dystans w teście 6-minutowego chodu i przeżycie wolne od progresji w porównaniu z placebo. Umieralność i wskaźniki nasilenia duszności się nie różniły. Zgodnie z poprzednimi badaniami, pacjenci randomizowani do pirfenidonu zgłaszali więcej działań niepożądanych związanych z leczeniem.

Połączone wyniki tych prób [35–38] wskazują na poprawę dotyczącą umieralności w przypadku stosowania pirfenidonu (RR 0,70; 95% CI 0,47–1,02; umiarkowane przekonanie). Pirfenidon zmniejszył tempo spadku FVC (standardaryzowana różnica średnich 0,23; 95% CI 0,06–0,41; duże przekonanie). Ta zbiorcza kalkulacja nie uwzględnia pozytywnych wyników jednego badania [38] z uwagi na heterogenność raportowania, która sprawiła, że wykonanie połączenia z uwzględnieniem tej próby nie byłoby możliwe. Zbiorcza analiza pokazała zwiększone występowanie nadwrażliwości na światło (duże przekonanie), znużenia (umiarkowane przekonanie), dolegliwości żołądkowych (umiarkowane przekonanie) i jądłowstrętu (duże przekonanie) u pacjentów leczonych pirfenidonem.

**Zalecenie. Członkowie komisji sugerują, aby lekarze klinicyści stosowali pirfenidon u chorych na IPF (warunkowe zalecenie, umiarkowane przekonanie co do oceny skuteczności).**

**Uzasadnienie i rozważania dotyczące implementacji.** Nowe dowody, które stały się dostępne od czasu poprzedniej edycji tych wytycznych, doprowadziły do warunkowego zalecenia na korzyść leczenia. Tylko jeden członek komisji był zdania, że należy sformułować to zalecenie jako „silne na korzyść”; wszyscy inni członkowie niezgłaszający konfliktów interesów zgodzili się na zalecenie warunkowe. W zaleceniu tym przywiązuje się dużą wagę do potencjalnych korzyści z leczenia pirfenidonem dotyczących punktów końcowych istotnych dla pacjenta, takich jak progresja choroby oceniana tempem spadku FVC i umieralność, a mniejszą wagę do potencjalnie istotnych działań niepożądanych i kosztu leczenia. Dane dotyczące jakości życia były sporadycznie raportowane w próbach

z pirfenidonem. Działania niepożądane leczenia pirfenidonem obejmują całe spektrum i niektórzy pacjenci mogą nie być skłonni do tolerowania pewnych działań niepożądanych nawet w obliczu korzyści z leczenia, ocenianych pomiarem FVC. Należy stosować wspólne podejmowanie decyzji, a pacjenci rozpoczynający to leczenie muszą być edukowani w zakresie wszystkich potencjalnych działań niepożądanych. Dodatkowo pirfenidon jest obecnie bardzo drogą interwencją, co musi być brane pod uwagę w procesie podejmowania decyzji, zwłaszcza jeśli pacjenci bezpośrednio ponoszą koszty finansowe leczenia. Uwzględniając różne kryteria włączania do prób z pirfenidonem, wyniki te nie mogą być uogólniane na chorych na IPF z cięższym upośledzeniem czynności płuc lub pacjentów z innymi istotnymi chorobami współistniejącymi. Dowody nie pozwalają na sugestie dotyczące optymalnego czasu leczenia i nie wiadomo, jak długo utrzymuje się efekt leczniczy przy kontynuowanym leczeniu.

#### **Możliwości dotyczące przyszłych badań.**

W przyszłych badaniach należy skoncentrować się na określeniu czasu leczenia i ocenie działania pirfenidonu u chorych na IPF z większym upośledzeniem czynności płuc oraz u pacjentów ze współistniejącą obturacją — FEV1/FVC mniejszym niż 0,8 — lub tych ze współistniejącą rozedmą.

#### **Pytanie 7: Czy chorzy na IPF powinni być leczeni lekami obniżającymi kwasowość soku żołądkowego?**

**Wprowadzenie.** Nieprawidłowy refluks żołądkowo-przełykowy (GER, *gastroesophageal reflux*), w tym klinicznie niema nadkwasowość (lub co najmniej nieleczona nadkwasowość) były obserwowane nawet u 90% chorych na IPF [39]. Refluks żołądkowo-przełykowy jest czynnikiem ryzyka aspiracji i mikroaspiracji, które następnie mogą wywołać zapalenie płuc — mechanizm ten jest uważany za potencjalną przyczynę IPF lub przyczynę jego pogorszenia. Leczenie obniżające kwasowość soku żołądkowego stosowane regularnie, takie jak inhibitory pompy protonowej (PPIs, *proton pump inhibitors*) lub antagoniści receptora histaminowego-2 (H2RAs, *histamine-2 blocker receptor antagonists*), mogą zmniejszać ryzyko urazu lub uszkodzenia płuc związanego z mikroaspiracją [40, 41].

**Podsumowanie dowodów.** W badaniach obserwacyjnych podjęto próbę przyjrzenia się roli regularnego stosowania PPI i H2RA w zmniejszaniu progresji choroby u chorych na IPF [40, 42–44]. Jedna analiza retrospektywna kohort podłużnych wskazywała na korzyści dotyczące przeżycia

u pacjentów otrzymujących leki zmniejszające kwasowość soku żołądkowego (HR 0,47; 95% CI 0,24–0,93; analiza skorygowana), spośród których 86 chorych stosowało PPIs, a 12 — H2RAs [42, 43]. W innej zbiorczej analizie zbadano wszystkich pacjentów poddanych randomizacji do grup otrzymujących placebo z trzech badań randomizowanych dotyczących różnych rodzajów farmakoterapii stosowanych u chorych na IPF [40]. Stu dwudziestu czterech pacjentów otrzymujących wyjściowo PPI lub bloker H2 (91% PPI, 9% H2RA) porównano z 118 pacjentami nieotrzymującymi leczenia zmniejszającego kwasowość soku żołądkowego i nieotrzymującymi innych badanych leków. Analiza ta pokazała znamienne mniejszy spadek FVC w trakcie badanego okresu u osób otrzymujących wyjściowo leczenie zmniejszające kwasowość soku żołądkowego (średnia różnic 0,07 L; 95% CI 0–0,14;  $p = 0,05$ ). Nie było rozstrzygających epizodów nagłych zaostrzeń u pacjentów leczonych lekami zmniejszającymi kwasowość soku żołądkowego w porównaniu z grupą przyjmującą placebo. Wyniki tego badania nie pokazały jednak różnic dotyczących umieralności ze wszystkich przyczyn lub hospitalizacji ze wszystkich przyczyn.

**Zalecenie.** Członkowie komisji sugerują, aby lekarze klinicyści stosowali regularnie leczenie zmniejszające kwasowość soku żołądkowego u chorych na IPF (warunkowe zalecenie, bardzo małe przekonanie co do oceny skuteczności).

**Uzasadnienie i rozważania dotyczące implementacji.** W zaleceniu tym przywiązuje się większą wagę do możliwej poprawy czynności płuc i przeżycia oraz małego kosztu leczenia, a mniejszą wagę do potencjalnego wzrostu ryzyka zapalenia płuc z powodu leczenia zmniejszającego kwasowość soku żołądkowego. Chociaż wydaje się, że poszczególne badania były dobrze przeprowadzone, to natura badań obserwacyjnych sugeruje, że wskazania do leczenia zmniejszającego kwasowość soku żołądkowego były oparte na indywidualnej decyzji lekarzy, co może powodować błąd systematyczny. W dodatku nie jest jasne, jak badacze oceniali wpływ innych interwencji, chociaż ich efekty także nie są znane. Przedstawione dowody skupiają się głównie na PPIs, ponieważ bardzo mały odsetek włączonych pacjentów otrzymywał H2RAs; inne formy leczenia zmniejszającego kwasowość soku żołądkowego mogą wymagać odmiennego traktowania. Należy zwrócić uwagę, że to zalecenie stosuje się do wszystkich chorych na IPF, ponieważ dotyczy IPF jako głównego wskazania do leczenia, a nie GER. Nadal nie wiadomo, czy korzyści z leczenia

zmniejszającego kwasowość soku żołądkowego w IPF byłyby inne u objawowych pacjentów względem bezobjawowych. Jednak powszechnie wiadomo, że pacjenci z klinicznie nieprawidłowym GER / chorobą GER (GERD, *GER disease*) powinni otrzymać najlepsze dostępne leczenie według odpowiednich wytycznych dotyczących GERD. Bezpieczeństwo leczenia PPI także brano pod uwagę w tym zaleceniu. Najnowsze meta-analizy badań obserwacyjnych wykazały, że PPIs nie zwiększają ryzyka hospitalizacji z powodu pozaszpitalnego zapalenia płuc w populacji ogólnej [45], mimo że w niektórych badaniach wskazywano na taką zależność. Potencjalne interakcje lekowe PPIs z innymi lekami stosowanymi w IPF i długotrwałe efekty leczenia chorych na IPF nie są znane.

#### **Możliwości dotyczące przyszłych badań.**

Konieczne jest przeprowadzenie badań randomizowanych w celu porównania leczenia zmniejszającego kwasowość soku żołądkowego z placebo u chorych na IPF. W dalszych badaniach powinno się ocenić interakcje pomiędzy PPIs i innymi lekami stosowanymi w leczeniu IPF, długookresowe bezpieczeństwo leczenia PPI u chorych na IPF z objawami GER/GERD lub bez objawów GER/GERD, rolę leczenia niekwasowego refluksu oraz rolę nieprawidłowego GER i mikroaspiracji w patogenezie, progresji i/lub zaostrzeniach IPF. Uzasadnione są dalsze badania w celu określenia bezpieczeństwa i skuteczności zmniejszenia ryzyka GER i mikroaspiracji za pomocą interwencji chirurgicznych u chorych na IPF.

### **Pytanie 8: Czy chorzy na IPF powinni być leczeni sildenafilem, inhibitorem fosfodiesterazy-5?**

**Wprowadzenie.** Sildenafil, doustny inhibitor fosfodiesterazy-5, był badany w dwóch badaniach randomizowanych, do których włączono pacjentów z rozpoznaniem IPF [46, 47]. Dowody te były włączone do wytycznych z 2011 roku; jednak jedno z badań [47] było dostępne dopiero po spotkaniu komisji do spraw wytycznych i dlatego nie sformułowano oficjalnego zalecenia dotyczącego stosowania inhibitora fosfodiesterazy-5 u chorych na IPF.

**Podsumowanie dowodów.** *Sildenafil Trial of Exercise Performance in Idiopathic Pulmonary Fibrosis* (STEP-IPF) było badaniem trzeciej fazy, do którego włączono 180 pacjentów z zaawansowanym IPF (DLCO < 35% wartości należnej) do grupy otrzymującej sildenafil (20 mg 3 razy dziennie) lub placebo przez 12 tygodni, z następczą 12-tygodniową otwartą fazą leczenia, w której wszyscy pacjenci otrzymali aktywny lek [47]. Nie

stwierdzono znamiennej korzyści ze stosowania sildenafilu dotyczącej głównego punktu końcowego, którym był odsetek pacjentów prezentujących większą niż 20-procentową poprawę dystansu w teście 6-minutowego chodu po wstępnym 12-tygodniowym okresie (10,1% vs. 6,6%;  $p = 0,39$ ). Obserwowano małe korzyści z sildenafilu pod koniec 12-tygodniowego okresu randomizowanego w zakresie drugorzędowych punktów końcowych, z poprawą duszności, jakości życia, DLCO oraz wysycenia tlenem krwi tętniczej. Nie występowały różnice dotyczące poważnych zdarzeń niepożądanych między grupami otrzymującymi sildenafil i placebo. Predefiniowana analiza podgrupy 119 pacjentów z dostępnym badaniem echokardiograficznym miała na celu sprawdzenie, czy wystąpi różnicowany efekt sildenafilu u chorych na IPF z udokumentowanym przerostem prawej komory (RV, *right ventricular*) lub skurczową dysfunkcją prawej komory (RVSD, *right ventricular systolic dysfunction*) [48]. Wśród pacjentów z udokumentowaną echokardiograficznie dysfunkcją prawej komory leczenie sildenafilem wiązało się ze znamieną poprawą dotyczącą głównego punktu końcowego, którym był dystans w teście 6-minutowego chodu (średni dystans 99,3 m; 95% CI 22,3–176,2 m). Wyniki w zakresie innych drugorzędowych punktów końcowych nie różniły się pomiędzy grupami z dysfunkcją i bez dysfunkcji prawej komory.

Do drugiego, mniejszego badania włączono 29 pacjentów z chorobą łagodną do umiarkowanej (średnie DLCO 42% wartości przewidywanej) do grup otrzymujących sildenafil (20 mg 3 razy dziennie) lub placebo przez 6 miesięcy [46]. Pacjenci z rozpoznaniem nadciśnieniem płucnym lub dysfunkcją prawej komory (VSD, *ventricular systolic dysfunction*) byli z niego wyłączeni. Nie stwierdzono znamiennej korzyści z leczenia sildenafilem dotyczących przebytego dystansu w teście 6-minutowego chodu, punktacji w skali oceny duszności Borga, FVC, DLCO lub wysycenia tlenem krwi tętniczej. Więcej zdarzeń niepożądanych wystąpiło w grupie przyjmującej sildenafil, jednak nie były poważne.

Zbiorcza analiza tych dwóch badań [46, 47] nie wykazała znamiennej korzyści z leczenia sildenafilem w zakresie umieralności (RR 0,51; 95% CI 0,1–2,72; małe przekonanie) lub występowania nagłych zaostrzeń (RR 0,34; 95% CI 0,04–3,22; małe przekonanie). Wystąpiła znamienna poprawa dotycząca jakości życia w przypadku stosowania sildenafilu, gdy oceniano ją za pomocą kwestionariusza oddechowego Szpitala św. Jerzego (umiarkowane przekonanie). Podobnie

jak w przypadku prób ocenianych osobno, nie obserwowano znamiennych korzyści z leczenia w zakresie takich punktów końcowych, jak FVC (umiarkowane przekonanie), DLCO (małe przekonanie), punktacja w skali duszności Borga (umiarkowane przekonanie), wysycenie tlenem (małe przekonanie) lub dystans pokonany w teście 6-minutowego chodu (małe przekonanie).

**Zalecenie. Członkowie komisji sugerują, aby lekarze klinicyści nie stosowali sildenafilu, inhibitora fosfodiesterazy-5, w leczeniu IPF (warunkowe zalecenie przeciw stosowaniu, umiarkowane przekonanie co do oceny skuteczności).**

**Uzasadnienie i rozważania dotyczące implementacji.** Chociaż wystąpiła niewielka poprawa jakości życia w przypadku stosowania sildenafilu, uwzględniając brak korzyści dotyczących jakichkolwiek innych punktów końcowych, w tym umieralności, nagłych zaostrzeń lub wskaźników oceny duszności, autorzy byli zdania, że działanie netto było szkodliwe. Poza potencjalnymi działaniami niepożądanymi związanymi z lekiem koszt leczenia sildenafiliem był uznawany za potencjalną barierę dla pacjentów, którzy sami musieliby opłacać ten lek. W zaleceniu tym przywiązuje się większą wagę do umieralności, nagłych zaostrzeń i duszności (które nie uległy poprawie), zdarzeń niepożądanych i kosztów leczenia, a względnie mniejszą wagę do jakości życia. Zalecenie to wymagało przeprowadzenia przez komisję głosowania: dwóch członków panelu głosowało za warunkowym zaleceniem na korzyść stosowania, pięciu — za warunkowym zaleceniem przeciw leczeniu, a dwóch wstrzymało się od głosu. Zalecenie to nie dotyczy pacjentów otrzymujących inhibitory fosfodiesterazy z innych wskazań, takich jak nadciśnienie płucne lub inna dysfunkcja prawej komory. Uwzględniając, że echokardiografia nie jest złotym standardem diagnozowania zaburzeń czynności prawej komory lub nadciśnienia płucnego i że tylko dowody dotyczące tej podgrupy były dostępne, komisja nie sformułowała konkretnego zalecenia dotyczącego podgrup u chorych na IPF z udokumentowanym nadciśnieniem płucnym.

**Możliwości dotyczące przyszłych badań.** Potrzebne są randomizowane badania oceniające efekty leczenia inhibitorami fosfodiesterazy chorych na IPF z nadciśnieniem płucnym udokumentowanym za pomocą cewnikowania prawej komory, ponieważ możliwe, że korzyści występują tylko w tej podgrupie pacjentów. Dodatkowo potrzebne są dalsze badania, aby ocenić potencjalne korzyści dotyczące jakości życia w wyniku leczenia sildenafiliem.

### **Pytanie 9: Czy chorzy na IPF powinni być leczeni bosentanem lub macytentanem, podwójnymi antagonistami receptorów endoteliny (ER-A i ER-B)?**

**Wprowadzenie.** W czasie tworzenia wytycznych z 2011 roku dostępne było jedno małe badanie dotyczące działania podwójnego ERA (bosentan) i z uwagi na brak korzyści sformułowano silne zalecenie przeciw jego stosowaniu.

**Podsumowanie dowodów.** W dwóch badaniach randomizowanych analizowano działanie bosentanu w porównaniu z placebo [49, 50], podczas gdy w jednym badaniu randomizowanym badano macytentan względem placebo [51]. W badaniu *Bosentan Use in Interstitial Lung Disease* (BUILD-1) zrandomizowano 158 pacjentów do leczenia bosentanem lub placebo, następnie obserwowano ich przez 12 miesięcy [50]. Nie stwierdzono znamiennych korzyści dotyczących umieralności (RR 1,14; 95% CI 0,24–5,54), chociaż dane sugerowały poprawę w zakresie złożonego punktu końcowego składającego się z umieralności i progresji choroby (RR 0,62; 95% CI 0,37–1,05) ocenianej za pomocą pogorszenia czynności płuc lub stanu klinicznego. Nie stwierdzono statystycznie znamiennego wzrostu liczby zdarzeń niepożądanych lub poważnych zdarzeń niepożądanych u leczonych bosentanem. W kolejnym badaniu, BUILD-3, podjęto próbę wyjaśnienia potencjalnego korzystnego działania bosentanu, włączając większą liczbę chorych (n = 616), przy zastosowaniu bardziej swoistych kryteriów rozpoznania polegających na potwierdzeniu w biopsji zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc, co jest zgodne z patomorfologicznym rozpoznaniem IPF [49]. Mimo tych modyfikacji projektu badania, nie wykazano korzystnego wpływu bosentanu na umieralność (RR 1,25; 95% CI 0,53–2,96) lub progresję choroby (RR 0,86; 95% CI 0,71–1,05). Różnice nie były także widoczne w zakresie FVC, jakości życia związanej ze zdrowiem (ocenianej za pomocą kwestionariusza *36-Item Short Form Health Survey*), wskaźników oceniających duszność, zgłaszanych zdarzeń niepożądanych lub poważnych zdarzeń tego rodzaju w grupie otrzymującej bosentan.

Macytentan, nowy dwureceptorowy ERA, był porównywany z placebo w badaniu 2. fazy z udziałem 178 pacjentów z rozpoznaniem IPF potwierdzonym biopsją płuca [51]. Podobnie jak w przypadku bosentanu, nie obserwowano znamiennych różnic u pacjentów leczonych macytentanem względem otrzymujących placebo w zakresie punktów końcowych, takich jak



umieralność (RR 0,74; 95% CI 0,13–4,33), umieralność lub progresja choroby (RR 1,02; 95% CI 0,63–1,66) lub zmiana FVC (średnia różnic 0,00; 95% CI od –0,16 do 0,16). Nie stwierdzono różnic w liczbie zgłaszanych zdarzeń niepożądanych lub poważnych zdarzeń niepożądanych.

Biorąc pod uwagę względnie podobny mechanizm działania obu podwójnych ERAs i homogenne wyniki, wykonano łączną analizę tych trzech badań [49–51]. Nie obserwowano ogólnego wpływu na umieralność przy zastosowaniu podwójnych ERAs u chorych na IPF (RR 1,13; 95% CI 0,57–2,27; małe przekonanie). Złożony punkt końcowy, na który składały się zgon lub progresja choroby, wydawał się ulegać poprawie, z górną granicą CI nieznacznie przekraczającą wartość jeden (RR 0,85; 95% CI 0,71–1,00; małe przekonanie). Nie stwierdzono istotnych różnic między grupami w zakresie zmiany FVC (umiarkowane przekonanie), częstości zdarzeń niepożądanych (duże przekonanie) lub poważnych zdarzeń niepożądanych (duże przekonanie).

**Zalecenie. Członkowie komisji sugerują, aby lekarze klinicyści nie stosowali bosentanu lub macytentanu, dwóch podwójnych antagonistów receptora endoteliny (ER-A i ER-B) w leczeniu IPF (warunkowe zalecenie przeciw stosowaniu, małe przekonanie co do oceny skuteczności).**

**Uzasadnienie i rozważania dotyczące implementacji.** W zaleceniu tym przywiązuje się względnie większą wagę do ocenianych, ważnych dla pacjenta punktów końcowych, wysokiego kosztu tego leczenia i względnie mniejszą wagę do możliwego zmniejszenia ryzyka zgonu lub progresji choroby. Biorąc pod uwagę niespójność dotyczącą złożonego punktu końcowego (zgon lub progresja choroby) w tych próbach, nieprecyzyjność oceny efektu działania, komisja sformułowała zalecenie przeciw stosowaniu tego leczenia. Uwzględniono także zwiększony koszt ERAs obu receptorów, szczególnie w kontekście niepewnych działań pożądaných. Należy przypomnieć, że były uwzględnione tylko badania z zastosowaniem bosentanu lub macytentanu, a inne podwójne ERAs mogą wywierać korzyści u chorych na IPF. Zdaniem komisji pacjenci z nadciśnieniem płucnym wtórnym do IPF mogą odnieść większe korzyści z podwójnych ERAs niż pacjenci bez nadciśnienia płucnego; dowody jednak nie pozwalały na szczegółowe zalecenie dla podgrupy. Niedawno opublikowane wyniki badania, których komisja nie brała pod uwagę, wykazały brak korzyści z leczenia bosentanem w zakresie hemodynamiki płucnej u chorych na IPF i z nadciśnieniem płucnym

rozpoznany za pomocą cewnikowania prawego serca [52].

**Możliwości dotyczące przyszłych badań.** W celu określenia skuteczności podwójnych ERAs u chorych na IPF ze współistniejącym nadciśnieniem płucnym konieczne są dalsze badania oceniające odpowiedź na leczenie w zakresie punktów końcowych istotnych dla pacjenta, takich jak zgon i jakość życia.

## **Pytanie 10: Czy chorzy na IPF powinni być leczeni N-acetylocysteiną w monoterapii?**

**Wprowadzenie.** W wytycznych z 2011 roku uwzględniono tylko jedno kontrolowane badanie randomizowane, do którego włączono 30 pacjentów przydzielanych do grup otrzymujących wziewnie N-acetylocysteinę lub chlorowoderek bromheksyny stosowany przez 12 miesięcy. Udokumentowano w nim znamienne poprawę dotyczącą rozległości obszarów matowej szyby w tomografii komputerowej i zmniejszenia stężenia markera KL-6 [21]. Nie stwierdzono różnic dotyczących parametrów fizjologicznych lub przebytego dystansu w teście chodu.

**Podsumowanie dowodów.** Przeprowadzono dwa nowe badania randomizowane oceniające skuteczność monoterapii N-acetylocysteiną i zostały one uwzględnione w tym uaktualnieniu. W wielośrodkowym, prospektywnym badaniu randomizowanym przeprowadzonym w Japonii przydzielono losowo 76 pacjentów do grupy otrzymującej wziewnie 352,4 mg N-acetylocysteiny 2 razy dziennie przez 48 tygodni względem grupy kontrolnej [53]. Nie stwierdzono znamienych różnic między grupami dotyczących głównego punktu końcowego, którym była zmiana FVC. Do drugiego badania włączono 264 pacjentów, których losowo przydzielano do leczenia N-acetylocysteiną 600 mg 3 razy dziennie lub placebo [54]. Pierwotnym zamierzeniem tego badania było porównanie interwencji w trzech grupach, w tym jednej grupy otrzymującej leczenie skojarzone polegające na doustnym podawaniu prednizonu, azatiopryny i N-acetylocysteiny [23]. Z uwagi na obawy dotyczące bezpieczeństwa, które pojawiły się po analizie pośredniej, odstąpiono od leczenia skojarzonego, a badanie kontynuowano tylko w dwóch grupach z N-acetylocysteiną w monoterapii i placebo. Wyniki analizy dwóch grup (z uwzględnieniem zmiany projektu przed badaniem i po nim) nie wykazały znamienych różnic dotyczących zmiany FVC przy monoterapii N-acetylocysteiną. Ponadto nie było znamienych różnic dotyczących liczby zgonów lub nagłych zaostrzeń.

Po połączeniu wyników tych trzech badań randomizowanych [21, 53, 54] nie obserwowano znamiennej korzyści dotyczącej umieralności w przypadku stosowania monoterapii N-acetylocysteina u chorych na IPF (RR 1,97; 95% CI 0,50–7,71; małe przekonanie). Nie stwierdzono znamiennych różnic dotyczących zmiany FVC (duże przekonanie), jakości życia (umiarkowane przekonanie) lub niepożądanych punktów końcowych (małe przekonanie). W dwóch badaniach [21, 54] opisano znamienne poprawę dystansu przebytego w teście 6-minutowego chodu w przypadku stosowania N-acetylocysteiny w monoterapii (średnia różnic 44,33 m; 95% C, 2,92–85,75; bardzo małe przekonanie).

**Zalecenie. Członkowie komisji sugerują, aby lekarze klinicyści nie stosowali N-acetylocysteiny w monoterapii u chorych na IPF (warunkowe zalecenie, małe przekonanie dotyczące oceny działania).**

**Uzasadnienie i rozważania dotyczące implementacji.** W zaleceniu tym przywiązuje się większą wagę do potencjalnego ryzyka, niewygod i kosztu leczenia, a mniejszą wagę do możliwej poprawy punktów końcowych o niepewnym znaczeniu dla pacjenta. Zalecenie to doprowadziło do znaczącej debaty wśród członków komisji. Dostępne dowody koncentrowały się na chorych z łagodnym do umiarkowanego upośledzeniem czynnościowym i jak w przypadku innych zaleceń uznano, że uogólnianie wyników na pacjentów z cięższym upośledzeniem czynności płuc powinno być przeprowadzane z ostrożnością. Komisja nie znalazła wystarczających dowodów na różnice dotyczące punktów końcowych między wziewnym a doustnym podawaniem N-acetylocysteiny i dlatego zalecenie dotyczy obu interwencji. Nie znaleziono dowodów na szkodliwość postępowania i dlatego nie sformułowano propozycji dotyczącej zaprzestania leczenia u pacjentów już otrzymujących N-acetylocysteinę w monoterapii, chociaż jeśli nie było korzyści z rozpoczęcia leczenia, jest mało prawdopodobne, że są korzyści z jego kontynuacji.

**Możliwości dotyczące przyszłych badań.** Nie jest pewne, czy podgrupa chorych na IPF z większym udziałem stresu oksydacyjnego może odnieść korzyści z monoterapii N-acetylocysteina. W przyszłych próbach powinno się ustalić, czy występuje podgrupa pacjentów, która z większym prawdopodobieństwem odniesie korzyści z leczenia niż inni. Jest możliwe, że jedna z dróg podawania może być bardziej korzystna niż druga, dlatego należy rozważyć badania oceniające różne drogi podawania N-acetylocysteiny chorym na IPF.

## **Pytanie 11: Czy u chorych na IPF powinno się wykonywać przeszczepienie obu płuc, czy jednego?**

**Wprowadzenie.** Biorąc pod uwagę postępujący i nieuleczalny charakter IPF, przeszczepienie płuca często rozważa się u pacjentów z chorobą umiarkowaną do ciężkiej. Nie jest jasne, czy przeszczepienie obu płuc jest lepsze niż przeszczepienie jednego płuca u chorych na IPF jako podstawową chorobę. Z uwagi na brak dowodów z badań randomizowanych, które mogłyby być wskazówkami odnośnie do tego zalecenia, autorzy brali pod uwagę badania obserwacyjne, w których oceniano przeżycie chorych na IPF po przeszczepieniu obu płuc względem przeszczepienia jednego płuca [55–61].

**Podsumowanie dowodów.** Zbiorcza analiza przeżycia trzech badań obserwacyjnych nie wykazała różnic między pacjentami leczonymi przeszczepieniem jednego względem przeszczepieniem obu płuc (HR 0,47; 95% CI 0,19–1,17) [56–58]. Cztery dodatkowe badania nie zostały włączone do zbiorczej analizy, ponieważ nie przedstawiały ilorazów szans. Jednak zgodnie z innymi badaniami, u pacjentów, którzy przyjęli przeszczep obu płuc, nie wykazano znamiennych różnic w zakresie przeżycia względem osób, które przyjęły przeszczep jednego płuca [55, 59–61]. Kolejna metaanaliza została opublikowana po spotkaniu komisji wytycznych i dlatego nie została uwzględniona, chociaż wyniki przedstawione w tej pracy przeglądowej były zgodne z poprzednimi badaniami i nie zmieniłyby ogólnego wniosku [62].

**Zalecenie. Komisja nie sformułowała zalecenia dotyczącego przeszczepienia jednego płuca względem przeszczepienia obu płuc u pacjentów z IPF.**

**Uzasadnienie.** Komisja uznała, że należy ocenić dodatkowe dowody, będące wskazówkami do tej decyzji klinicznej. Brak organów jest problemem uniwersalnym i należy się zastanowić nad decyzją, czy wykonać przeszczepienie obu płuc jednemu pacjentowi, czy raczej przeszczepić po jednym płucem dwóm pacjentom, uwzględniając wpływ na sprawiedliwy dostęp wszystkich do opieki zdrowotnej.

**Możliwości dotyczące przyszłych badań.** Potrzebne są badania randomizowane, aby udzielić właściwej odpowiedzi na to pytanie. Przyszłymi wytycznymi dotyczącymi tego pytania powinny się zająć także komisje z udziałem członków z kompetencjami w zakresie przeszczepiania płuc.

## Pytanie 12: Czy należy leczyć nadciśnienie płucne u chorych na IPF?

**Wprowadzenie.** U chorych na IPF często obserwuje się współistnienie nadciśnienia płucnego, co przyczynia się do pogorszenia rokowania [63, 64].

**Podsumowanie dowodów.** W wytycznych z 2011 roku brano pod uwagę bardzo ograniczone dowody dostępne w tym okresie [65–69], opowiadając się przeciw leczeniu nadciśnienia płucnego u chorych na IPF. Ograniczenia badań uwzględnionych w tym początkowym dokumencie wytycznych polegały na koncentrowaniu się bardziej na krótkoterminowej ocenie parametrów hemodynamicznych niż długookresowych punktach końcowych istotnych dla pacjenta [65–67, 69], braku randomizacji pacjentów do leczenia lub kontroli [65, 67, 68], niestosowaniu odpowiedniego placebo [66, 68, 69], retrospektywnej analizie danych [68] lub połączeniu tych metodologicznych niedoskonałości.

W już opisanych w tym dokumencie kontrolowanych badaniach randomizowanych, oceniających leczenie chorych na IPF ambrisentanem [28] i sildenafilem [47], zawarto *a priori* analizę podgrupy pacjentów ze współistniejącym nadciśnieniem płucnym. Leczenie ambrisentanem, stratyfikowane w próbie *Randomized, Placebo-Controlled Study to Evaluate Safety and Effectiveness of Ambrisentan in IPF (ARTEMIS-IPF)* na podstawie obecności nadciśnienia płucnego, ocenianego za pomocą cewnikowania prawego serca, nie spowodowało znamiennej zmiany w podgrupie pacjentów z udokumentowanym średnim ciśnieniem w tętnicy płucnej przewyższającym 25 mm Hg. Biorąc pod uwagę podobne wyniki, mianowicie nasilenie progresji choroby i częstości hospitalizacji z przyczyn oddechowych u pacjentów leczonych ambrisentanem, silne zalecenie przeciw powyższemu leczeniu także dotyczy tej podgrupy pacjentów.

W ramach badania STEP-IPF oceniano wpływ leczenia sildenafilem w podgrupie pacjentów z echokardiograficznie udokumentowanym przerostem prawej komory lub jej dysfunkcją [48]. Jak opisano wcześniej, u pacjentów z dysfunkcją prawej komory, ale bez jej przerostu, stwierdzono, że sildenafil powodował znamienne poprawę dotyczącą głównego punktu końcowego, w skład którego wchodził dystans w teście 6-minutowego chodu. Biorąc pod uwagę brak różnic dotyczących innych punktów końcowych, brak złotego standardu rozpoznawania nadciśnienia płucnego i badawczy charakter analizy, nie sformułowano zalecenia dla podgrupy w zakresie leczenia inhi-

bitorem fosfodiesterazy chorych na IPF z udokumentowanym nadciśnieniem płucnym.

Kończąc, w małym otwartym badaniu bez grupy kontrolnej, w którym oceniano hemodynamikę płucną, wykazano akceptowalny profil bezpieczeństwa riociguatu, stymulatora rozpuszczalnej cyklicznej guanylowej, w przypadku stosowania u pacjentów z nadciśnieniem płucnym w przebiegu choroby śródmiąższowej płuc o dowolnej przyczynie [70]. Dalsze badania, w tym duże badania trzeciej i czwartej fazy, szczególnie oceniające działanie tego leku u pacjentów z udokumentowanym IPF, będą potrzebne, aby poważnie rozważyć możliwość jego powszechnego stosowania.

**Zalecenie. Komisja nie sformułowała zalecenia dotyczącego leczenia nadciśnienia płucnego u chorych na IPF.**

**Uzasadnienie.** Komisja uznała, że konieczna jest ocena nowych dowodów, aby pokierować tą decyzją kliniczną.

**Możliwości dotyczące przyszłych badań.** Nowe leki działające w nadciśnieniu płucnym stają się coraz bardziej dostępne, w przyszłych badaniach należy się skupić na ich wpływie na nadciśnienie płucne w przebiegu choroby podstawowej, jaką jest IPF. W przyszłych badaniach klinicznych z udziałem chorych na IPF z towarzyszącym nadciśnieniem płucnym powinno się brać pod uwagę badania z lekami wskazanymi w leczeniu nadciśnienia płucnego, zwłaszcza tymi, które wykazały akceptowalny profil bezpieczeństwa u chorych na IPF (np. podwójni ERAs, inhibitor fosfodiesterazy-5), a nie tymi z udokumentowanymi działaniami szkodliwymi (np. selektywny ERA, ambrisentan). Należy rozważyć leczenie lekami wazoaktywnymi ze stratyfikacją lub analizą podgrup, koncentrując się na pacjentach z rozpoznaniem nadciśnienia płucnego w celu oceny różnic pomiędzy grupami.

## Wnioski

Dokonały się istotne zmiany w postępowaniu klinicznym w IPF od czasu wydanych w 2011 roku wytycznych opartych na wiarygodnych publikacjach. Nowe dowody dotyczące zaleceń leczenia, które otrzymały warunkowe (tj. słabe) zalecenie od komisji tworzącej wytyczne w 2011 roku, zostały starannie przeanalizowane i przedstawiono uaktualnione zalecenia. Chociaż nie ma interwencji farmakologicznych, które otrzymały silne zalecenie przemawiające na korzyść leczenia, to określono warunkowe zalecenia dotyczące stosowania nowych leków, takich jak pifafenidon

i nintedanib, a także leczenia zmniejszającego kwasowość soku żołądkowego u chorych na IPF.

Lekarze klinicyści podejmujący się leczenia chorych na IPF powinni indywidualizować decyzje i wypracowywać je wspólnie z pacjentami, na co wskazuje warunkowość zaleceń. Ważna jest też ostrożność przy porównywaniu względnych korzyści netto jednej interwencji z inną. Istotna zmienność w kryteriach włączania, opartych na fizjologicznych i anatomicznych zmiennych, między badaniami włączonymi do tych podsumowań dowodów, a także zmienność w zakresie poziomu przekonania o sumarycznej pewności co do dostępnej oceny skuteczności, są ważnymi czynnikami, które powinien uwzględnić lekarz klinicysta, gdy będzie podejmował się leczenia chorego na IPF.

Potencjał dotyczący schematów skojarzonego, sekwencyjnego lub uzupełniającego leczenia z lekami uwzględnionymi w tym dokumencie wytycznych do chwili obecnej nie został przebadany i dlatego zalecenia nie zostały sformułowane. Konieczne są dalsze kontrolowane badania randomizowane bezpośrednio porównujące interwencje lecznicze w celu odniesienia się do tych ważnych pytań. Także okres utrzymywania się korzyści widocznych w przypadku stosowania nowszych leków nie jest jasny. Dalsze badania są konieczne, aby lepiej określić optymalny czas leczenia. Należy mieć nadzieję, że wyniki tych przewidywanych i trwających badań wkrótce to wyjaśnią.

Niektórymi opcjami leczenia o potencjalnych klinicznych korzyściach (np. klotrimazol) w IPF nie zajęto się w niniejszym uaktualnieniu. Tym i innymi interwencjami leczniczymi, takimi jak leczenie nagłego zaostrzenia, rehabilitacja pulmonologiczna, suplementacja tlenu, wentylacja mechaniczna, opieka paliatywna, jak również innymi istotnymi dowodami, które mogą się stać dostępne, komisja zajmie się w niedalekiej przyszłości w innym uaktualnieniu poświęconym leczeniu.

### Przyszłe kierunki

Istnieje bezwzględna potrzeba przeprowadzenia dalszych i długoterminowych badań, aby ustalić bezpieczeństwo i skuteczność różnych opcji leczenia IPF u pacjentów z całym spektrum zaburzeń czynnościowych. Jest to szczególnie ważne w przypadku leczenia lekami, które otrzymały warunkowe zalecenie, w tym pirfenidonem i nintedanibem. Mimo oczywistego braku korzyści z leczenia warfaryną chorych na IPF bez innych wskazań do leczenia przeciwkrzepliwego, być może warto podjąć badania z zastosowaniem innych

antykoagulantów, takich jak nowe doustne leki przeciwkrzepliwie. Potrójne leczenie prednizonem, azatiopryną i N-acetylocysteiną jest szkodliwe, chociaż nie wiadomo, która ze składowych lub które połączenie ani też jakie dawki poszczególnych komponentów są szkodliwe. Przeprowadzenie innego badania z potrójnym leczeniem wydaje się bezcelowe, zwłaszcza w kontekście znanych działań niepożądanych związanych z prednizonem i azatiopryną oraz zachęcających wyników z nowszymi lekami. Leczenie różnymi postaciami N-acetylocysteiny lub innymi antyoksydantami, stratyfikowane na podstawie obciążenia stresem oksydacyjnym, warte jest rozważenia.

Chociaż nie odnotowano korzyści ze stosowania ERAs w leczeniu IPF u pacjentów bez nadciśnienia płucnego, profil bezpieczeństwa podwójnych ERAs u chorych na IPF i ich znane korzyści terapeutyczne dotyczące leczenia nadciśnienia płucnego, zwłaszcza macytentanu, warte są rozważenia i powinny doprowadzić do dalszych badań oceniających ich rolę w leczeniu chorych na IPF z udokumentowanym nadciśnieniem płucnym. Ponowna ocena leczenia ambrisentanem, selektywnym ERA, nie jest uzasadniona, uwzględniając udokumentowane pogorszenie stanu układu oddechowego w dużym badaniu klinicznym. Przyszłe badania kliniczne powinny ocenić potencjalny wpływ innych leków na nadciśnienie płucne u chorych na IPF.

Mimo silnego związku nieprawidłowego, kwaśnego GER z IPF i dobrze znanej bardzo dużej częstości występowania nieprawidłowego, kwaśnego GER u chorych na IPF, pozostaje niejasne, czy nieprawidłowy kwaśny GER jest przyczyną, czy efektem IPF. Uzasadnione jest przeprowadzenie dalszych badań w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności leczenia zmniejszającego kwasowość soku żołądkowego, przestrzegania tradycyjnych sposobów zapobiegania i zmniejszania ryzyka uszkodzenia płuc spowodowanego mikroaspiracją oraz roli korekcji chirurgicznej w eliminowaniu lub zmniejszaniu GER.

Potrzebne są badania oceniające interwencje skojarzone i uwzględniające różnorodne mechanizmy uczestniczące w patogenezie IPF. W tym sensie obiecujące wyniki, które zgromadzono (i przedstawiono w tym dokumencie) na temat stosowania najnowszych pojedynczych leków, mogą prowadzić do skumulowanych korzyści lub nawet działania synergistycznego w przypadku stosowania w skojarzeniu. Przed rozpoczęciem takich prób klinicznych powinny być określone interakcje lekowe, farmakokinetyka i profile bezpieczeństwa. Przyszłe próby kliniczne po-

winny obejmować wszystkich chorych na IPF ze stratyfikacją rozległości choroby ocenianej za pomocą upośledzenia czynnościowego i/lub zakresu anatomicznego zmian.

Co ważne, znaczna większość chorych na IPF przekroczyła 60. rok życia i jest uznawana za osoby w wieku podeszłym, z rosnącą liczbą chorób współistniejących, które wymagają szybkiej diagnostyki i wdrożenia odpowiedniego leczenia. Do tych stanów należą: nadciśnienie płucne, rozedma, obturacja dróg oddechowych, GERD, bezdech senny, choroba wieńcowa i otyłość.

Opieka paliatywna w zakresie takich objawów jak duszność, kaszel i zmęczenie, a także opieka wspierająca w terminalnej chorobie, jest konieczna u chorych na IPF w końcowym etapie ich życia. Potrzebne są dalsze badania dotyczące punktów końcowych przy ocenie nowych strategii leczenia.

Przeszczepienie płuca jest wskazane w podgrupie chorych na IPF, którzy spełniają odpowiednie kryteria, jednak pozostaje niejasne, czy należy preferować przeszczepienie jednego płuca, czy obu pod względem długoterminowych punktów końcowych. Ponieważ wiele mylących i na pozór arbitralnych czynników determinuje decyzje kliniczne dotyczące przeszczepienia jednego względem obu płuc w większości ośrodków, potrzebne są przyszłe wieloośrodkowe badania określające najbardziej właściwe wykorzystanie płuc dawcy, aby zmaksymalizować dostępność organów w sposób efektywny.

Na koniec, medycyna spersonalizowana, polegająca na leczeniu stratyfikowanym według anatomicznych, klinicznych lub fizjologicznych biomarkerów krwi obwodowej lub płuc (tkanka lub płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe), oraz badania z zakresu farmakogenomiki i farmakoeconomiki zasługują na eksplorację w przyszłości. Pozwoli to lekarzom leczącym chorych na IPF na lepsze zrozumienie roli coraz bardziej złożonych i kosztownych interwencji leczniczych nacelowanych na poprawę punktów końcowych u osób obciążonych tą chorobą. Co najważniejsze, dzięki kontynuacji badań opartych na współpracy i spełniających najwyższe standardy zarówno w obszarze badań klinicznych, jak i nauk podstawowych, podejmowaniu ukierunkowanych wysiłków, zaangażowaniu odpowiednich środków i funduszy, nadzieje na zahamowanie progresji, a nawet wyleczenie tej choroby będą spełnione.

#### **Uwagi redakcyjne (Kevin Wilson, M.D.)**

Ważnym aspektem tych wytycznych był wielki wysiłek, aby utrzymać w równowadze potrzebę

minimalizacji błędów systemowych z potrzebą kompetencji do podejmowania trafnych decyzji. Zgodnie z międzynarodowymi standardami tworzenia wytycznych strategią było stworzenie panelu, w którym większość zastępców przewodniczących i członków nie zgłaszała konfliktów interesów. Członkowie bez konfliktów interesów mogli uczestniczyć bez ograniczeń, podczas gdy członkowie z konfliktami interesów mogli dyskutować nad dowodami, ale uniemożliwiono im omawianie zaleceń, ich formułowanie i klasyfikację oraz głosowanie nad zaleceniami. Obserwując narady, mogę potwierdzić, że przestrzeganie tej strategii było ścisłe, bez jakiegokolwiek naruszenia. Wspólnym pytaniem, które później zadali recenzenci było, czy zalecenia byłyby inne lub nie, gdyby eksperci zgłaszający konflikty mieli nieograniczony udział. Miałem zaszczyt korespondowania z ekspertami zgłaszającymi konflikty interesów pod koniec tego projektu i dlatego mogę odpowiedzieć na to pytanie. Ogólnie rzecz biorąc, eksperci zgłaszający konflikty interesów przygotowaliby takie same zalecenia, jak w tych wytycznych, z jednym wyjątkiem — różne były opinie dotyczące leczenia zmniejszającego kwasowość soku żołądkowego. Wielu ekspertów zgłaszających konflikty interesów nie sformułowałoby zalecenia, wymieniając brak prób z randomizacją i obawy, że leczenie zmniejszające kwasowość soku żołądkowego byłoby postrzegane jako odpowiednik innych warunkowych zaleceń opartych na lepszych dowodach.

Niniejsze wytyczne praktyki klinicznej zostały przygotowane przez komisję do spraw leczenia IPF ATS/ERS/JRS/ALAT.

#### **W skład podkomisji wchodził członkowie:**

Ganesh Raghu, M.D. (przewodniczący)  
 Henk Hoogsteden, M.D. (zastępca przewodniczącego)  
 Holger J. Schünemann, M.D., Ph.D. (zastępca przewodniczącego)  
 Bram Rochweg, M.D., M.Sc.  
 Yuan Zhang, M.Sc.  
 Carlos A. Cuello Garcia, M.D., M.Sc.  
 Arata Azum, M.D., Ph.D.  
 Juergen Behr, M.D.  
 Jan L. Brozek, M.D., Ph.D.  
 Harold R. Collard, M.D.  
 William Cunningham\*  
 Sakae Homma, M.D.  
 Takeshi Johkoh, M.D.  
 Fernando J. Martinez, M.D., M.S.  
 Jeffrey Myers, M.D.  
 Shandra L. Protzko

Luca Richeldi, M.D., Ph.D.

David Rind, M.D.

Moisés Selman, M.D.

Arthur Theodore, M.D.

Athol U. Wells, M.D.

Pan Cunningham aktywnie uczestniczył w każdym spotkaniu dotyczącym wytycznych i ilekroć mówił, oferując swój wkład, inni członkowie komisji słuchali go z dużą uwagą. Jego komentarze zawsze były obiektywne, wyważone, na temat, wnikliwie, pełne szacunku dla pacjentów i środowiska sprawującego opiekę zdrowotną nad chorymi z IPF. Cała komisja wysoko go ceniła. Jego najbardziej znaczący wkład dotyczył własnych doświadczeń z IPF z perspektywy osoby żyjącej z tą chorobą i bezpośrednio doświadczającej związanych z nią problemów i frustracji. Jego zdolność do znoszenia bardzo długich godzin webinarów i telekonferencji oraz intensywnych dyskusji przez dwa kolejne dni, w tym późne wieczory, jest dowodem jego zaangażowania. Jego sumienny przegląd dowodów i dokumentów był udostępniony, a komentarze — godne pochwały i po prostu niesamowite. Jego zrozumienie dowodów było zdumiewające i znajdowało odzwierciedlenie w zgłaszanych przez niego uwagach.

Był bardzo świadomy rozwijającej się wiedzy i zmian dotyczących postępowania w IPF oraz klinicznej i politycznej sceny, w tym grup interesów pacjentów, decyzji agencji nadzorujących i dostępnych leków oraz ich istotnych działań niepożądanych. To oddanie było bardzo widoczne aż do samego końca, ponieważ ostatni kontakt Cunninghama z grupą odbył się zaledwie kilka dni przed jego śmiercią. Jego zdolność do obiektywizmu w zakresie faktów i liczb dotyczących badań nad jego własną chorobą i wszystko, czego doświadczył, było jedyne z w swoim rodzaju.

W istocie, pan Cunningham był prawdziwym dżentelmenem, badaczem i wielkim umysłem oraz niepospolicie rozsądnym człowiekiem, którego wkład, niezwykle szanowany i doceniany przez komisję, wzmacniał wagę tego dokumentu. Społeczność IPF miała prawdziwe szczęście, zyskując jego nieoceniony wkład.

Jego głos był słyszalny, głośny i wyraźny i będzie rozbrzmiewać w uszach oraz umysłach autorów, którzy składają najbardziej szczerze wyrazy szacunku jego rodzinie. Niech jego dusza spoczywa w pokoju.

**Ujawnienia autorów:** G.R. konsultacje dla Actelion (1–4,999 \$), Bayer (USA) (1–4,999 \$), Biogen (1–4,999 \$), Boehringer Ingelheim (1–4,999 \$), Centocor/Johnson & Johnson/Janssen (1–4,999 \$), Celgene (1–4,999 \$), FibroGen (5,000–24,999 \$), GlaxoSmithKline (1–4,999 \$), GeNO (1–4,999 \$), Gilead (1–4,999 \$), InterMune International (EU) (1–4,999 \$), Promedior (1–4,999 \$), Sanofi-Aventis (5,000–24,999 \$), Stro-medix (1–4,999 \$), Takeda (1–4,999 \$), Kadmon (5,000–24,999 \$), Roche Genentech (przewidywany 5,000–24,999 \$), UCB Celltech (1–4,999 \$) i Veracyte (5,000–24,999 \$); zasiadał w komisji do spraw danych i monitorowania bezpieczeństwa w MedImmune (5,000–24,999 \$) i komisji orzekającej Degge (1–4,999 \$); i dostarczył opinie eksperckie dla Departamentu Sprawiedliwości USA. A.A. zasiadał w komisji doradczej Boehringer Ingelheim (5,000–24,999 \$), InterMune (UK) (1–4,999 \$) i Shionogi & Co. (5,000–24,999 \$), komisji do spraw danych i monitorowania bezpieczeństwa w Pfizer (1–4,999 \$). J.B. był prelegentem Actelion (5,000–24,999 \$), Bayer Schering Pharma (5,000–24,999 \$), Boehringer Ingelheim (5,000–24,999 \$) i InterMune<sup>1</sup>; otrzymał wsparcie na badania przekazane jego instytucji przez Actelion (25,000–49,999 \$), Boehringer Ingelheim (25,000–49,999 \$) i InterMune<sup>1</sup>; zasiadał w komisjach doradczych Actelion (5,000–24,999 \$), Bayer Schering Pharma (1–4,999 \$), Boehringer Ingelheim (5,000–24,999 \$), i InterMune<sup>1</sup> i komisji do spraw danych i monitorowania bezpieczeństwa w Actelion (5,000–24,999 \$). H.R.C. był konsultantem dla AstraZeneca (1–4,999 \$), Bayer (USA) (1–4,999 \$), Biogen (5,000–24,999 \$), Gilead (5,000–24,999 \$), InterMune/Genentech (25,000–49,999 \$), Mesoblast (1–4,999 \$), Pfizer (1–4,999 \$), Promedior (1–4,999 \$) i Fundacji Włóknienia Płuc (*Pulmonary Fibrosis Foundation*) [płatne jego instytucji (25,000–49,999 \$)]; był koordynującym badaczem w Boehringer Ingelheim<sup>1</sup>. F.J.M. był konsultantem Able Associates<sup>1</sup>, Cory Path<sup>1</sup>, CSA Medical (1–4,999 \$), Grey Healthcare<sup>1</sup>, Ikaria (5,000–24,999 \$), Novartis (bez wynagrodzenia lub innych korzyści finansowych), Nycomed<sup>1</sup>, Pearl<sup>1</sup>, Sudler i Hennessey (1–4,999 \$) i Veracyte (1–4,999 \$); zasiadał w komisjach doradczych Boehringer Ingelheim (5,000–24,999 \$), Carden Jennings (1–4,999 \$), Genentech<sup>1</sup>, GlaxoSmithKline<sup>1</sup>, Ikaria (5,000–24,999 \$), Janssen (1–4,999 \$), MedImmune (5,000–24,999 \$), Merck (5,000–24,999 \$), Nycomed (50,000–99,999 \$),

\*ATS, ERS, JRS i ALAT, w tym komisja wytycznych dotyczących IPF, są głęboko wdzięczni Williamowi Cunninghamowi za jego aktywny udział i nieoceniony wkład we wspieranie tego dokumentu. Niestety zmarł on 23 października 2014 roku.

Pearl (1–4,999 \$), Pfizer (1–4,999 \$), Roche<sup>1</sup> i Vertex (1–4,999 \$) oraz komisji do spraw danych i monitorowania bezpieczeństwa w Stromedix (bez wynagrodzenia lub innych korzyści finansowych); był prelegentem Bayer (USA) (5,000–24,999 \$), CME Incite (5,000–24,999 \$), Forest (5,000–24,999 \$), Fundacji Poprawy Opieki nad Pacjentami (*Foundation for Improving Patient Care*)<sup>1</sup>, GlaxoSmithKline<sup>1</sup>, Haymarket<sup>1</sup>, Medscape/WebMD<sup>1</sup>, Miller Communications (5,000–24,999 \$), Narodowego Stowarzyszenia do spraw Ciągłej Edukacji (*National Association for Continuing Education*) (1–4,999 \$), NCME<sup>1</sup>, Nycomed (5,000–24,999 \$), Paradigm<sup>1</sup>, Peer Voice<sup>1</sup>, Projects in Knowledge<sup>1</sup>, Spectrum Health<sup>1</sup> i UpToDate<sup>1</sup>; otrzymał wsparcie z naukowe z Bayer (USA) (bez wynagrodzenia lub innych korzyści finansowych), Forest (bez wynagrodzenia lub innych korzyści finansowych), Gilead (bez wynagrodzenia lub innych korzyści finansowych), GlaxoSmithKline (5,000–24,999 \$), Janssen<sup>1</sup>, i Nycomed (5,000–24,999 \$); otrzymał tantiemy za książkę od Informa (1–4,999 \$). L.R. był konsultantem dla UCB (5,000–24,999 \$), zasiadał w komisjach doradczych AstraZeneca (5,000–24,999 \$), Boehringer Ingelheim (5,000–24,999 \$), GlaxoSmithKline (5,000–24,999 \$), Promedior (1–4,999 \$), Roche Genentech (5,000–24,999 \$) i Sanofi-Aventis (5,000–24,999 \$); był prelegentem Boehringer Ingelheim (5,000–24,999 \$), Cipla Pharmaceuticals (1–4,999 \$) i InterMune (5,000–24,999 \$), otrzymał wsparcie na działalność naukową płatne jego instytucji od InterMune<sup>1</sup>. D.R. jest pracownikiem UpToDate. B.R., Y.Z., C.A.C.G., J.L.B., W.C., S.H., T.J., J.M., S.L.P., M.S., A.T., A.U.W., H.H. i H.J.S. nie zgłosili mających znaczenie komercyjnych konfliktów interesów.

### Podziękowania

Autorzy są wdzięczni pacjentom uczestniczącym w badaniach klinicznych, badaczom, sponsorom opublikowanych raportów badań klinicznych; Teresie Barnes z Koalicji na rzecz Włóknienia Płuc za zgłoszenie pana Cunninghama jako przedstawiciela pacjentów z IPF, który dał silny głos w tej komisji; ATS, ERS, JRS i ALAT; Kevinowi Wilsonowi, M.D., redaktorowi z działu dokumentów ATS; oceniającym i zewnętrznym recenzentom za użyteczny wkład; Judy Corn, Johnowi Harmonowi i Komisji ATS do spraw Dokumentacji i Implementacji (*ATS Documentation and Implementation Committee*); Charmaine Frazer z Uniwersytetu McMaster, Hamilton, Ontario, Kanada.

### Piśmiennictwo

- Luppi F, Spagnolo P, Cerri S, Richeldi L. The big clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2012; 18: 428–432.
- American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society: idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment: international consensus statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 646–664.
- Raghu G., Collard H.R., Egan J.J. i wsp. 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.
- Guyatt G., Oxman A.D., Akl E.A. i wsp. GRADE guidelines: 1: introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J. Clin. Epidemiol.* 2011; 64: 383–394.
- Schünemann H.J., Jaeschke R., Cook D.J. i wsp. An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174: 605–614.
- Schünemann H.J., Osborne M., Moss J. i wsp. An official American Thoracic Society Policy statement: managing conflict of interest in professional societies. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180: 564–580.
- Guyatt G.H., Oxman A.D., Kunz R. i wsp. GRADE guidelines: 2: framing the question and deciding on important outcomes. *J. Clin. Epidemiol.* 2011; 64: 395–400.
- McMaster University and Evidence Prime Inc. Guideline development tool. Dostępne na: <http://www.guidelinedevelopment.org>. Dostęp: 18.05.2014.
- Higgins J.P., Altman D.G., Gøtzsche P.C. i wsp. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011; 343: d5928.
- Sanderson S., Tatt I.D., Higgins J.P. Tools for assessing quality and susceptibility to bias in observational studies in epidemiology: a systematic review and annotated bibliography. *Int. J. Epidemiol.* 2007; 36: 666–676.
- Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.
- Balshem H., Helfand M., Schünemann H.J. i wsp. GRADE guidelines: 3: rating the quality of evidence. *J. Clin. Epidemiol.* 2011; 64: 401–406.
- Andrews J.C., Schünemann H.J., Oxman A.D. i wsp. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation: determinants of a recommendation's direction and strength. *J. Clin. Epidemiol.* 2013; 66: 726–735.
- Chambers R.C. Procoagulant signalling mechanisms in lung inflammation and fibrosis: novel opportunities for pharmacological intervention? *Br. J. Pharmacol.* 2008; 153: S367–S378.
- Navaratnam V., Fogarty A.W. i wsp. Presence of a prothrombotic state in people with idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based case-control study. *Thorax* 2014; 69: 207–215.
- Sode B.F., Dahl M., Nielsen S.F., Nordestgaard B.G. Venous thromboembolism and risk of idiopathic interstitial pneumonia: a nationwide study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181: 1085–1092.
- Sprunger D.B., Olson A.L., Huie T.J. i wsp. Pulmonary fibrosis is associated with an elevated risk of thromboembolic disease. *Eur. Respir. J.* 2012; 39: 125–132.
- Kubo H., Nakayama K., Yanai M. i wsp. Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 128: 1475–1482.
- Noth I., Anstrom K.J., Calvert S.B. i wsp. A placebo-controlled randomized trial of warfarin in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186: 88–95.
- Daniels C.E., Lasky J.A., Limper A.H. i wsp. Imatinib treatment for idiopathic pulmonary fibrosis: randomized placebo-controlled trial results. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181: 604–610.
- Tomioka H., Kuwata Y., Imanaka K. i wsp. A pilot study of aerosolized N-acetylcysteine for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2005; 10: 449–455.
- Demedts M., Behr J., Buhl R. i wsp. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2229–2242.

<sup>1</sup>Autorzy, w przypadku których nie zanotowano zakresów kwot w dolarach, zgłaszali zwykle konflikty za pomocą formularza ICMJE niewymagającego podawania kwot w dolarach.

23. Raghu G., Anstrom K.J., King T.E. Jr., Lasky J.A., Martinez F.J. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 1968–1977.
24. Briel M., Bassler D., Wang A.T., Guyatt G.H., Montori V.M. The dangers of stopping a trial too early. *J. Bone Joint. Surg. Am.* 2012; 94: 56–60.
25. Moorhouse R.C., Webb D.J., Kluth D.C., Dhaun N. Endothelin antagonism and its role in the treatment of hypertension. *Curr. Hypertens. Rep.* 2013; 15: 489–496.
26. Jain R., Shaul P.W., Borok Z., Willis B.C. Endothelin-1 induces alveolar epithelial-mesenchymal transition through endothelin type A receptor-mediated production of TGF-beta1. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2007; 37: 38–47.
27. Park S.H., Saleh D., Giaid A., Michel R.P. Increased endothelin-1 in bleomycin-induced pulmonary fibrosis and the effect of an endothelin receptor antagonist. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 600–608.
28. Raghu G., Behr J., Brown K.K. i wsp. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2013; 158: 641–649.
29. Richeldi L., Costabel U., Selman M. i wsp. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 1079–1087.
30. Richeldi L., du Bois R.M., Raghu G. i wsp. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370: 2071–2082.
31. Nakazato H., Oku H., Yamane S., Tsuruta Y., Suzuki R. A novel antifibrotic agent pirfenidone suppresses tumor necrosis factor-alpha at the translational level. *Eur. J. Pharmacol.* 2002; 446: 177–185.
32. Iyer S.N., Gurujeyalakshmi G., Giri S.N. Effects of pirfenidone on transforming growth factor-beta gene expression at the transcriptional level in bleomycin hamster model of lung fibrosis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999; 291: 367–373.
33. Iyer S.N.G.G., Gurujeyalakshmi G., Giri S.N. Effects of pirfenidone on procollagen gene expression at the transcriptional level in bleomycin hamster model of lung fibrosis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999; 289: 211–218.
34. Oku H., Shimizu T., Kawabata T. i wsp. Antifibrotic action of pirfenidone and prednisolone: different effects on pulmonary cytokines and growth factors in bleomycin-induced murine pulmonary fibrosis. *Eur. J. Pharmacol.* 2008; 590: 400–408.
35. Azuma A., Nukiwa T., Tsuboi E. i wsp. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 1040–1047.
36. Taniguchi H., Ebina M., Kondoh Y. i wsp. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2010; 35: 821–829.
37. Noble P.W., Albera C., Bradford W.Z. i wsp. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011; 377: 1760–1769.
38. King T.E. Jr., Bradford W.Z., Castro-Bernardini S. i wsp. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370: 2083–2092.
39. Tobin R.W., Pope C.E. II, Pellegrini C.A., Emond M.J., Sillery J., Raghu G. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 1804–1808.
40. Lee J.S., Collard H.R., Anstrom K.J. i wsp. Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomised controlled trials. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1: 369–376.
41. Raghu G., Meyer K.C. Silent gastro-oesophageal reflux and microaspiration in IPF: mounting evidence for anti-reflux therapy? *Eur. Respir. J.* 2012; 39: 242–245.
42. Lee J.S., Ryu J.H., Elicker B.M. i wsp. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184: 1390–1394.
43. Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: increased survival with „gastroesophageal reflux therapy”: fact or fallacy? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184: 1330–1332.
44. Raghu G., Freudenberger T.D. i wsp. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 136–142.
45. Filion K.B., Chateau D., Targownik L.E. i wsp. Proton pump inhibitors and the risk of hospitalisation for community-acquired pneumonia: replicated cohort studies with meta-analysis. *Gut.* 2014; 63: 552–558.
46. Jackson R.M., Glassberg M.K., Ramos C.F., Bejarano P.A., Butrous G., Gómez-Marín O. Sildenafil therapy and exercise tolerance in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung* 2010; 188: 115–123.
47. Zisman D.A., Schwarz M., Anstrom K.J. i wsp. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 620–628.
48. Han M.K., Bach D.S., Hagan P.G. i wsp. Sildenafil preserves exercise capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and rightsided ventricular dysfunction. *Chest* 2013; 143: 1699–1708.
49. King T.E. Jr., Brown K.K., Raghu G. i wsp. BUILD-3: a randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184: 92–99.
50. King T.E. Jr., Behr J., Brown K.K. i wsp. BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177: 75–81.
51. Raghu G., Million-Rousseau R., Morganti A., Perchenet L., Behr J. MUSIC Study Group. Macitentan for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: the randomised controlled MUSIC trial. *Eur. Respir. J.* 2013; 42: 1622–1632.
52. Corte T.J., Keir G.J., Dimopoulos K. i wsp. Bosentan in pulmonary hypertension associated with fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 190: 208–217.
53. Homma S., Azuma A., Taniguchi H. i wsp. Efficacy of inhaled N-acetylcysteine monotherapy in patients with early stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2012; 17: 467–477.
54. Martinez F.J. de Andrade J.A., Anstrom K.J., King T.E. Jr., Raghu G. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370: 2093–2101.
55. De Oliveira N.C., Osaki S., Maloney J., Cornwell R.D., Meyer K.C. Lung transplant for interstitial lung disease: outcomes for single versus bilateral lung transplantation. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2012; 14: 263–267.
56. Force S.D., Kilgo P., Neujahr D.C. i wsp. Bilateral lung transplantation offers better long-term survival, compared with single-lung transplantation, for younger patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann. Thorac. Surg.* 2011; 91: 244–249.
57. Mason D.P., Brizzio M.E., Alster J.M. i wsp. Lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann. Thorac. Surg.* 2007; 84: 1121–1128.
58. Neurohr C., Huppmann P., Thum D. i wsp. Potential functional and survival benefit of double over single lung transplantation for selected patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Transpl. Int.* 2010; 23: 887–896.
59. Algar F.J., Espinosa D., Moreno P. i wsp. Results of lung transplantation in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Transplant. Proc.* 2010; 42: 3211–3213.
60. Keating D., Levvey B., Kotsimbos T. i wsp. Lung transplantation in pulmonary fibrosis: challenging early outcomes counterbalanced by surprisingly good outcomes beyond 15 years. *Transplant. Proc.* 2009; 41: 289–291.
61. Thabut G., Christie J.D., Ravaud P. i wsp. Survival after bilateral versus single-lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann. Intern. Med.* 2009; 151: 767–774.
62. Kistler K.D., Nalysnyk L., Rotella P., Esser D. Lung transplantation in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review of the literature. *BMC Pulm. Med.* 2014; 14: 139.
63. Lettieri C.J., Nathan S.D., Barnett S.D., Ahmad S., Shorr A.F. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006; 129: 746–752.



64. Mejía M., Carrillo G., Rojas-Serrano J. i wsp. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2009; 136: 10–15.
65. Collard H.R., Anstrom K.J., Schwarz M.I., Zisman D.A. Sildenafil improves walk distance in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 131: 897–899.
66. Ghofrani H.A., Wiedemann R., Rose F. i wsp. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 895–900.
67. Madden B.P., Allenby M., Loke T.K., Sheth A. A potential role for sildenafil in the management of pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. *Vascul. Pharmacol.* 2006; 44: 372–376.
68. Minai O.A., Sahoo D., Chapman J.T., Mehta A.C. Vaso-active therapy can improve 6-min walk distance in patients with pulmonary hypertension and fibrotic interstitial lung disease. *Respir. Med.* 2008; 102: 1015–1020.
69. Olschewski H., Ghofrani H.A., Walmrath D. i wsp. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 600–607.
70. Hoepfer M.M., Halank M., Wilkens H. i wsp. Riociguat for interstitial lung disease and pulmonary hypertension: a pilot trial. *Eur. Respir. J.* 2013; 41: 853–860.