

Interstitialis tüdőbetegségben szenvedő súlyos betegek jellemzői és terápiája

Doktori értekezés

Dr. Bárczi Enikő

Semmelweis Egyetem

Klinikai orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Müller Veronika, DSc, egyetemi tanár

Hivatalos bírálók:

Dr. Sebestyén Anna, PhD, tudományos főmunkatárs

Dr. Ruzsics István, PhD, egyetemi adjunktus

Komplex vizsga elnöke:

Dr. Benyó Zoltán, DSc, egyetemi tanár

Komplex vizsgabizottság tagjai:

Dr. Bogos Krisztina, PhD, osztályvezető főorvos

Dr. Krikovszky Dóra, PhD, egyetemi adjunktus

Budapest

2020

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke	4
1. Bevezetés (irodalmi háttér)	7
1.1 Interstitialis tüdőbetegségek meghatározása	7
1.2 Interstitialis tüdőbetegségek epidemiológiája és regiszterek	7
1.3 Interstitialis tüdőbetegségek felosztása	9
1.4 Interstitialis tüdőbetegségek és komorbiditások	12
1.5 Interstitialis tüdőbetegségek rizikófaktorai, patomechanizmusa, klinikai kép	15
1.6 Interstitialis tüdőbetegségek diagnosztikája	19
1.7 Interstitialis tüdőbetegségek differenciáldiagnosztikája	25
1.8 Interstitialis tüdőbetegségek kezelése	28
1.9 Interstitialis tüdőbetegségek prognózisa, túlélése és halálózása, valamint a kórképpel összefüggő életminőség	30
1.10 Tüdődaganat előfordulása és terápiája interstitialis tüdőbetegségekben	31
2. Célkitűzések	34
3. Módszerek	35
3.1 Betegek jellemzői	35
3.2 Vizsgálatok	36
3.3 Statisztikai analízis	37
4. Eredmények	38
4.1 Eredmények I: Nintedanib hosszútávú hatásai és mellékhatásai súlyos IPF-ben szenvedő betegeknél	38
4.2 Eredmények II: ILD-LC terápiais lehetőségek és a túlélés	45
5. Megbeszélés	51
5.1 Megbeszélés I: Nintedanib hosszútávú hatásai és mellékhatásai súlyos IPF- ben szenvedő betegeknél	51
5.2 Megbeszélés II: ILD-LC terápiais lehetőségek és a túlélés	54
6. Következtetések	57
7. Összefoglalás	59
8. Summary	60
9. Irodalomjegyzék	61
10. Saját publikációk jegyzéke	79

10.1	Az értekezés alapjául szolgáló saját publikációk jegyzéke.....	79
10.2	Az értekezéshez közvetlenül nem kapcsolódó saját publikációk jegyzéke	79
11.	Köszönetnyilvánítás	81

Rövidítések jegyzéke

6MWT	6 minute walk test; hat perces séta vizsgálat
α SMA	alpha smooth-muscle actin; alfa simaizom aktin
ACE	angiotenzin konvertáló enzim
AEC1	I. típusú alveolaris epithel sejt
AEC2	II. típusú alveolaris epithel sejt
AIP	akut interstitialis pneumonia
ALAT	alanin-amino-transzferáz
ASAT	aszpartát-amino-transzferáz
ATS	American Thoracic Society
BAL	bronchoalveolaris lavage
BMI	body mass index, testtömeg index
BSC	best supportive care; legjobb szupportív terápia
CARE-PF	Canadian Registry for Pulmonary Fibrosis
CCL2	chemokine ligand 2
CMV	cytomegalovírus
COP	cryptogen szervülő pneumonia
CT	computer tomográfia
CTD	connective tissue disease, kevert kötőszöveti betegség
DIP	desquamativ interstitialis pneumonia
DL _{CO}	diffusion capacity of the lung for carbone monoxide
DPLD	diffuse parenchymal lung disease, diffúz parenchymalis tüdőbetegség
EBV	Epstein-Barr vírus
ECM	extracellularis mátrix
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status
EGFR	epidermal growth factor receptor, epidermális növekedési faktor receptor
ELMOD2	ELMO domain containing 2
EMPIRE	European Multipartner IPF Registry
ERS	European Respiratory Society
eurIPFreg	European IPF Registry and Biobank

FGF	fibroblast growth factor; fibroblast növekedési faktor
FEV ₁	forszírozott kilégzési másodperctérfogat
FRC	funkcionális reziduális kapacitás
FVC	forszírozott vitálkapacitás
GAP	gender-age-physiology index
GERD	gastrooesophagealis reflux
HCV	hepatitis C vírus
HRCT	high resolution computed tomography, magas felbontású komputer tomográfia
HSP-47	heat shock protein-47; hősokk fehérje-47
hTERT	human telomeráz reverz transzkriptáz
IIP	idiopathias interstitialis pneumonia
IL-1- α	interleukin-1- α
ILD	interstitial lung disease, interstitialis tüdőbetegség
INSIGHTS-IPF	Investigating Significant Health Trends in Idiopathic Pulmonary Fibrosis
IPAF	interstitial pneumonia with autoimmune features; interstitialis pneumonia autoimmun jelleggel
IPF	idiopathias pulmonalis fibrosis
IPF-PRO/ILD-PRO	Idiopathic Pulmonary Fibrosis/Interstitial Lung Disease Prospective Outcomes
LIP	lymphoid interstitialis pneumonia
KL-6	Krebs von den Lungen 6
KL _{CO}	transfer coefficient of the lung for carbone-monoxide
LC	lung cancer, tüdődaganat
M-CSF	macrophage colony-stimulating factor, makrofág kolónia stimuláló faktor
MMP-7	mátrix metalloproteinase-7
MUC5B gén	mucin 5B gén
NSCLC	non-small cell carcinoma; nem kissejtes tüdődaganat
NSIP	nem specifikus interstitialis pneumonia
OSA	obstruktív alvási apnoe

PDGF	platelet-derived growth factor; vérlemezke eredetű növekedési faktor
PD-L1	Programmed death-ligand 1, programozott sejt halál ligand-1
PET-CT	pozitron emissziós tomográfia CT
PH	pulmonalis hyperonia
PPFE	idiopathias pleuroparenchymalis fibroelastosis
pO ₂	vérben oldott oxigén parciális nyomás
pCO ₂	vérben oldott szén-dioxid parciális nyomás
PSS	progresszív szisztémás sclerosis
pUIP	probable UIP pattern, valószínű UIP mintázat
RA	rheumatoid arthritis
RB-ILD	respiratorikus bronchiolitis asszociált ILD
SCLC	small cell lung carcinoma; kissejtes tüdődaganat
SFTPA2	surfactant protein A2
SLE	szisztémás lupus erythematosus
TGF-β1	transforming growth factor beta 1; transzformáló növekedési faktor-β1
TLC	teljes tüdőkapacitás
TL _{CO}	transfer factor of the lung for carbone monoxide
TNF-α	tumor necrosis faktor alfa
TNM	tumor, node, metastasis staging
T _{reg}	regulációs T sejt
TURK-UIP	Turkish Thoracic Society Usual Interstitial Pneumonia registry study
U-CTD	undifferentiated connective tissue disease, nem differenciált CTD
UIP	usual interstitial pneumoniae, szokásos interstitialis pneumonia
VAS	Vizuális Analóg Skála
VATS	video asszisztált thoracoscopos mintavétel
VEGF	vascular endothelial growth factor; vaszkuláris endothelialis növekedési faktor
WHO	World Health Organization, Egészségügyi Világszervezet

1. Bevezetés (irodalmi háttér)

1.1 Interstitialis tüdőbetegségek meghatározása

Az interstitialis tüdőbetegségek (interstitial lung disease - ILD), vagy másnéven diffúz parenchymás tüdőbetegségek (diffuse parenchymal lung disease - DPLD) közé több mint százötven olyan kórkép tartozik, melyek közös jellemzője a tüdő kötőszövetes vázának – interstitiumának – eltérő típusú és fokú diffúz, akut vagy krónikus gyulladása, esetenként fibrotikus átalakulása. Az ide tartozó betegségek kialakulásában fontos szerepe van a celluláris infiltrációnak és/vagy extracelluláris mátrix depozíciójának, mely a terminalis bronchiolustól a distalis acinusokig tartó tüdőterületeket érinti [1]. Bár heterogén csoportról beszélünk, ezen kórképek hasonló klinikai és radiológiai jellemzőkkel bírnak [2]. A leggyakoribb és így leginkább a figyelem középpontjában álló ILD az idiopathias pulmonalis fibrosis (IPF), mint fibrotizáló ILD „prototípus” a későbbiekben kerül részletesebb tárgyalásra.

1.2 Interstitialis tüdőbetegségek epidemiológiája és regiszterek

A betegségek heterogenitása, az egyes országok közötti adatgyűjtési nehézségek és eltérések miatt csak becsülni tudjuk az ILD-k valós előfordulását. A becsült incidencia egy korábbi, 1994-es mexikói tanulmány szerint évente 30 új beteg/100 000 fő, melynek egyharmadát IPF-betegek teszik ki, és már akkoriban ezt a számot is alul reprezentáltak vélték [3]. Legtöbb ismerettel az IPF epidemiológiájával kapcsolatban rendelkezünk, azonban területi eltérések itt is megfigyelhetők: Észak-Amerikát és Európát illetően az IPF incidenciája 3-9/100 000 fő, míg Észak-Amerikában és Kelet-Ázsiában valamivel alacsonyabb (4/100 000 fő). Prevalencia 10-60/100 000 fő körül mozog [4]. Egy több tanulmányt összegző közlemény szerint a prevalencia IPF tekintetében 0,5–27,9/100 000 fő, míg az incidencia 0,22-8,8/100 000 fő [5]. Egy francia multicentrikus tanulmány 2012-ben ennél magasabb előfordulási gyakoriságot közölt: 97,9/100 000 főben állapította meg a prevalenciát, míg az incidenciát 19,4/100 000 főnek találta [6]. Magyarországon korábban nem vizsgálták az ILD-k epidemiológiáját, hozzávetőlegesen – a fenti adatok alapján - 700-3 400 beteget érinthet és évente 300-900 új eset felismerésére lehet számítani. Pontosabb adatokra az egyre nagyobb számban megjelenő regiszterek adhatnak majd választ.

Bár ritka betegségekről beszélünk, a regiszterek kiváló platformot nyújtanak a betegek rendszerezésére, így világosabb képet alkotva a betegségek jellemzőit illetően. Több kezdeményezés is indult világszerte a betegadatok összegyűjtésére. Az Egyesült Államokban létrejött regiszterek közül legjelentősebb az IPF-PRO/ILD-PRO (Idiopathic Pulmonary Fibrosis/Interstitial Lung Disease Prospective Outcomes) 2 000 feletti betegszámmal, míg Kanada (CARE-PF: Canadian Registry for Pulmonary Fibrosis) >3 000 beteg bevonását érte el [7]. A világon egyedülálló, legtöbb ország adatait összegyűjtő (>3 000 beteg) és ezáltal legszélesebb spektrumú az EMPIRE (European Multipartner IPF Registry) regiszter. Közép-Kelet Európa 11 országa vesz részt a kezdeményezésben, melyhez 2015-ben Magyarország másodikként csatlakozott [8]. Létezik egy másik, európai országokat toborzó IPF regiszter (eurIPFreg = European IPF Registry and Biobank), melynek szintén tagja Magyarországról a Semmelweis Egyetem [9]. Jelentős még az ausztrál regiszter (Australasian ILD Registry) >1 000 fővel, a török regiszter (TURK-UIP: Turkish Thoracic Society Usual Interstitial Pneumonia registry study) >2 000 fővel és a német regiszter (INSIGHTS-IPF: Investigating Significant Health Trends in Idiopathic Pulmonary Fibrosis) [7].

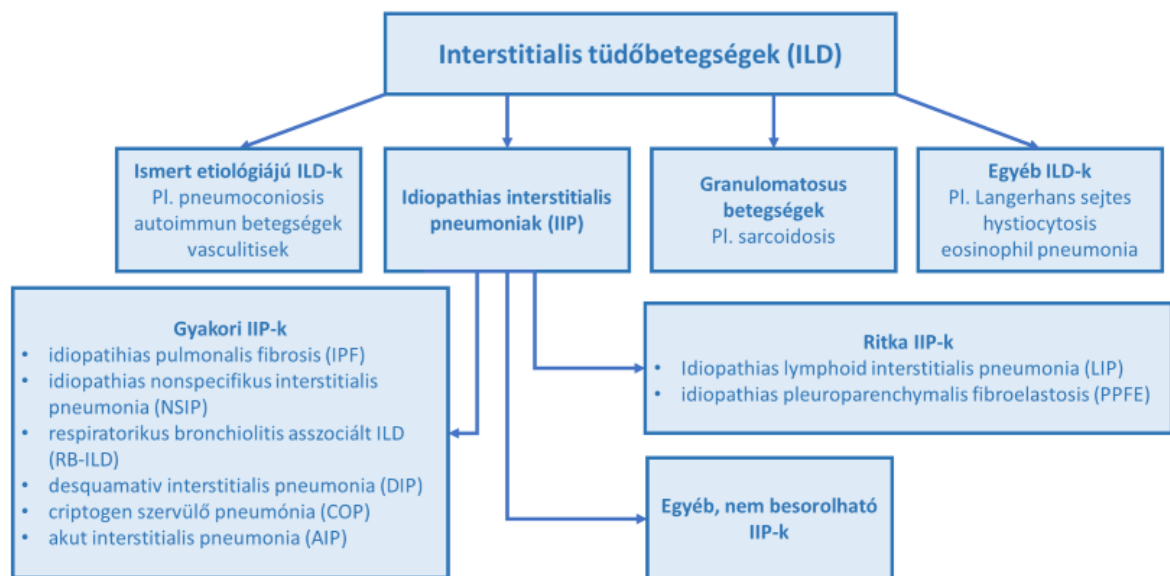
ILD betegek körében, főként IPF-ben nagyon magas mortalitás figyelhető meg. Területi eltérések a halálozásban is megfigyelhetők. 2018-ban a WHO (World Health Organization, Egészségügyi Világszervezet) adatai alapján készült egy multicentrikus, 17 országon átívelő tanulmány, amely a 2001-2013-ig terjedő időszakot vizsgálta: a legmagasabb férfi halálozások az Egyesült Királyságban (UK) (12,1/100 000), Finnországban (7,36/100 000) és Svédországban (6,46/100 000) figyelhetők meg, míg a nő körében szintén UK (5,63/100 000), Finnország (3,62/100 000) és Spanyolország (3,35/100 000) szerepelt az élvonalban. A legalacsonyabb halálozások mindkét nemben Horvátországban (0,39-0,49/100 000), Romániában (0,25-0,64/100 000) és Litvániában (0,24-0,85/100 000) voltak megfigyelhetők [10].

Egy 17 tanulmányt felölelő vizsgálat a halálozás okait is kutatta: az intenzív osztályos kezelésben részesülő ILD betegek 30-75%-a fertőzés vagy betegség progresszió miatti akut légzési elégtelenségben, míg 5-10%-a pneumothorax, pulmonalis embólia, pangásos szívelégtelenség miatti hospitalizáció során hunytak el. A kórházi ILD-ben elhalálozottak aránya 52%, felük IPF alapbetegségben szenvedett [11].

További komplikációk kialakulása is halálhoz vezethet a fennálló alap tüdőbetegség mellett az akut exacerbáción kívül: súlyos/középsúlyos vérzés, légzőszervi infekciók, sebgyógyulási nehézségek, neuropathias fájdalmak is hozzájárulnak a mortalitás növekedéséhez [12].

1.3 Interstitialis tüdőbetegségek felosztása

Az ILD-k közel kétharmada idiopátiás, azaz ismeretlen eredetű, míg egyharmadának hátterében exogén vagy endogén tényezők fellelhetők pl. pneumoconiosisok és genetikai betegségekhez köthető formák (pl. familiáris pulmonalis fibrosis) [13], vagy társulhatnak szisztémás kötőszöveti betegségekhez (connective tissue disease – CTD) is [14]. Az ismert és ismeretlen eredetű ILD-k felosztását az **1. Ábra** szemlélteti.



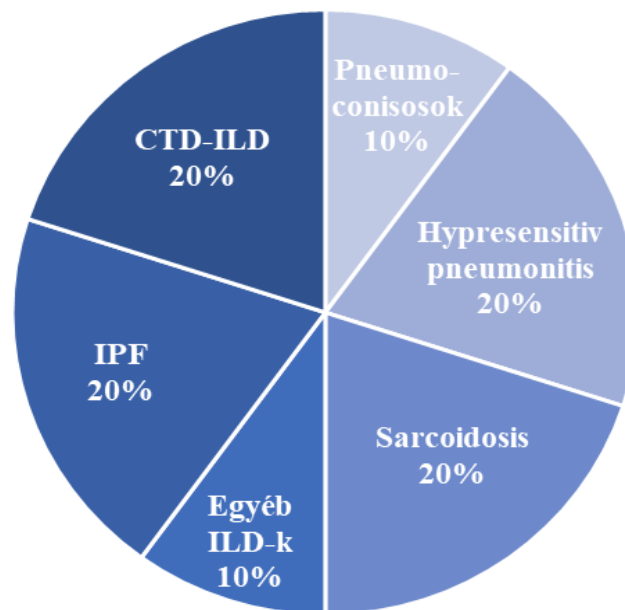
1. Ábra ILD-k osztályozása [1]. A rövidítéseket a rövidítések jegyzések tartalmazza.

Az ismeretlen eredetű ILD-k közül kiemelendők az idiopathias interstitialis pneumoniák (IIP), gyakoriságukat tekintve ide tartozik a legtöbb beteg. Az IIP-ken belül a csoportosítás kliniko-radio-patológiai eltérések alapján történik, a gyakoribb entitások a következők: IPF, idiopathias nem specifikus interstitialis pneumonia (NSIP), respiratorikus bronchiolitis asszociált ILD (RB-ILD), desquamativ interstitialis pneumonia (DIP), cryptogen szervülő pneumónia (COP), akut interstitialis pneumonia

(AIP). A ritka IIP-k közé az idiopathias interstitialis lymphoid pneumonia (LIP), idiopathias pleuroparenchymalis fibroelastosis (PPFE) tartoznak [1][15]. A jól besorolható típusokon kívül léteznek egyéb, egyértelműen nem kategorizálható formák, melynek lehet példája az alkalmazott szteroid terápia lényeges befolyása a radiológiai vagy hisztológiai leletekre [16].

Jól definiálható többszervi granulomatosus elváltozással járó, de szintén ismeretlen eredetű forma a sarcoidosis, az ILD betegek kb. 15-20%-ában diagnosztizálható [4].

Az egyéb, jól meghatározható ILD-k közé tartozik az alveolaris proteinosis, alveolaris microlithiasis, amyloidosis, lymphangioleiomyomatosis, pulmonalis eosinophilia stb. Ismert és rendszerbetegséghez társuló betegségeket a **1. Táblázat** mutatja. Az egyes ILD-k eloszlását gyakoriság szerint a **2. Ábra** mutatja.



2. Ábra ILD-k becsült, relatív eloszlása előfordulási gyakoriságuk szerint (UK adatok alapján) [4]. A rövidítéseket a rövidítések jegyzései tartalmazza.

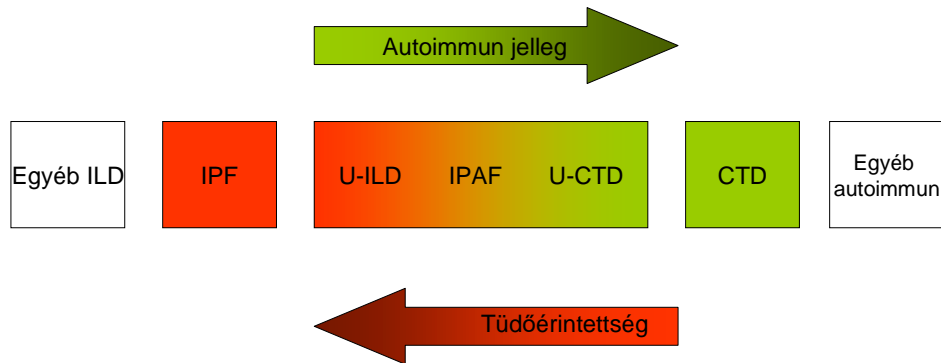
1. Táblázat Ismert és rendszerbetegségekhez társuló ILD-k

Ismert és Rendszerbetegséghez társuló ILD-k	
Infekciók: Baktériumok Vírusok Gombák Protozoonosis Gyógyszerek (pl. bleomycin, amiodaron, methotrexate) Szerves vegyületek (hypersensitiv pneumonitis)	Vasculitisek: Wegener granulomatosis Goodpasture szindróma Pulmonalis haemosiderosis Churg–Strauss szindróma
Szervetlen anyagok (coniosisok): Silicosis Asbestosis Berylliosis Toxikus gőzök, gázok (ózon, klór) Sugárkezelés Szisztémás toxikus anyagok (paraquat)	Más szervek betegségei: Hepatitis, cirrhosis Bal kamra elégtelenség Krónikus uraemia Gyulladásos bélbetegségek
Kötőszöveti betegségek: Progresszív szisztémás sclerosis (PSS) Rheumatoid arthritis (RA) Szisztémás lupus erythematosus (SLE) Sjögren szindróma Polymyositis Dermatomyositis Spondylitis ankylopoetica Behçet szindróma	Öröklődő megbetegedések: Neurofibromatosis Sclerosis tuberosa Lepidikus adenocarcinoma

2015-ben elkülönítésre került egy új entitás, az IPAF (interstitial pneumonia with autoimmune features; interstitialis pneumonia autoimmun jelleggel), mely átmenet a jól körülhatárolt IPF és CTD-ILD-k között. Az IPAF tulajdonsága, hogy a tüdőérintettségén kívül nincs jellegzetes CTD tünetegyüttes, csak bizonyos részjelenségek, úgy, mint ízületi panaszok, bőrtünetek, Raynaud-szindróma stb., de az immunszerológia magas antinukleáris antitest, vagy egyéb autoantitest pozitivitást mutat. Ezen esetekben nem lehet kizárni autoimmun eredetet, de szisztémás autoimmun kórkép diagnózisa sem állítható fel. Az IIP betegek 10-15%-a kötőszöveti betegségekre utaló klinikai, szerológiai és radiológiai jeleket mutat, de definitív, a kritériumrendszernek megfelelő CTD nem véleményezhető [17][18].

Az U-CTD-k (undifferentiated connective tissue disease), mint nem differenciált CTD-k a szisztémás reumatológiai betegségek egyik entitása. Az IPAF és az U-CTD között klinikai és szerológiai átfedés figyelhető meg, azonban U-CTD-ben csak 4% az ILD társulása, míg IPAF-ben mindig van ILD. Az U-ILD (unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia), azaz nem differenciált ILD-k szintén a „szürkezónába”

tartoznak, ebben az esetben a klinikai, radiológiai és szövettani leletek között ellentmondás van, így nem sorolható be egyetlen ismert kategóriába sem [19] (**3. Ábra**).



3. Ábra A jól meghatározható IPF és CTD között a nem differenciált ILD (U-ILD) és CTD (U-CTD), középen az IPAF helyezkedik el

1.4 Intersticiális tüdőbetegségek és komorbiditások

Az olyan komorbiditások, mint akut és krónikus fertőzés, reflux betegség, pulmonalis hypertonia (PH), szív- és érrendszeri betegségek, tüdődaganat, obstruktív alvási apnoe és a depresszió bármikor fennállhatnak, vagy kialakulnak ILD-k mellett. Amennyiben nem ismerjük fel, és/vagy nem kap megfelelő kezelést a beteg, befolyásolhatja a pulmonalis állapotát, ronthatja az életminőséget és halálhoz vezethet. Emiatt elengedhetetlen a komorbiditások korai azonosítása és megfelelő kezelése [20].

Ismert, hogy az immunszuppresszió fogékonyabbá teszi a betegeket az infekciókra. Egy 2012-es tanulmány, a PANTHER-IPF tanulmány során vizsgálták az immunszuppresszió hatását IPF-ben, mely során prednisolon, azathioprin, és N-Acetylcystein kombinációs kezelést kaptak a betegek. A kezelés mellett gyakrabban kerültek hospitalizációra, és nőtt a mortalitás, emiatt ezen gyógyszerek használata kontraindikált IPF-ben [21]. IPF-től eltérően, ILD-k esetén azonban széleskörben alkalmazott, és bevált terápia az immunszuppresszió, azonban ezen esetekben is jelentős rizikó jelent az infekció. Ezen alapul az azithromycin alkalmazhatóságának elmélete, mely antibakteriális hatása mellett immunmoduláns hatással is rendelkezik. Állatkísérletek során a bleomycin indukálta tüdőfibrosisban hatásosnak bizonyult az

azithromycin [22]. ILD-ben még nem történt klinikai vizsgálat, azonban előnyös tulajdonságai lehetnek az exacerbációkat, rekurrens fertőzéseket illetően.

Az IPF rapid progresszióját és exacerbációját diffúz alveolaris károsodáson keresztül leggyakrabban **akut vagy krónikus infekció** (vírus, baktérium, gomba) okozza, a rekurrens infekciók megelőzésére ezért célszerű az antibiotikum profilaxis [23]. Biológiai terápiával (pl. infliximab) kezelt CTD-ILD (rheumatoid arthritis) betegek esetében megfigyelték, hogy gyakrabban mutatható ki infektív kórokozóként a *Pneumocystis jirovecii*, amely a fennálló diffúz tüdőbetegség akut fellángoláshoz vezet [24]. A krónikus infekciók leggyakoribb okozói a *Mycobacterium* és az *Aspergillus* fajok. Megfigyelték, hogy a krónikus aspergillosis gyakrabban alakul ki sarcoidosis mellett, mint egyéb ILD-k esetében [25].

A **gastrooesophagealis refluxot** (GERD) korábban már összefüggésbe hozták, mint az IPF oka és következménye. A primer GERD bizonyos esetekben profibrotikus triggerként szolgálhat és az ismétlődő epithelium sérülés következményeként alakul ki a fibrosis. Más érvelések szerint a GERD másodlagosan alakul ki IPF-ben a merev tüdőstruktúra okozta fokozott negatív intrathoracalis nyomás következtében, mely miatt a mediastinalis struktúrák torzulnak, az alsó nyelőcső sphincterek gyengülnek, és ezáltal microaspiratiók jönnek létre. [26]. Normál esetben a distalis légutakban nem található pepsin, a gyomornedv komponense, mely ezáltal aspiratiós markerként alkalmazható. Megfigyelték, hogy a fibrotizáló ILD-k bronchoalveolaris lavage-ában (BAL) kimutatható pepsin, valamint a magasabb pepsin szint halálozást meghatározó marker lehet, ugyanis szignifikánsan összefügg a nagyobb mortalitással [27].

A **PH** gyakori szövődménye a fibrotizáló ILD-knek, ugyanis a remodeláció nemcsak a tüdő parenchymat, hanem a vascularis rendszert is érinti. Definíció szerint PH-nak hívjuk, ha 25 Hgmm-t meghaladja a pulmonalis artériás középnyomás. A PH kialakulása hozzájárul az alapbetegség súlyosbodásához, jobb szívfél elégtelenséghez és nagyobb mortalitáshoz vezet. IPF-ben a PH előfordulása 32-85%, sarcoidosisban 5-74%, míg sclerodermában 5-12%. Súlyosabb esetekben a gyógyszeres kezelés sikertelensége esetén tüdőtranszplantáció megfontolása lehet indokolt [20][28].

Cardialis betegségek is gyakran társulhatnak ILD-khez. A scleroderma a betegek 5%-ban közvetlenül is érintheti a szívet, arrhythmiához és hirtelen szívhalálhoz vezethet. Megfigyelések szerint az IPF betegek kb. 60%-nál áll fenn coronaria betegség,

míg arrhythmikiák közül a pitvarfibrillatio és a pitvari flutter a leggyakoribb. A rosszabb pulmonalis status mellett fennálló szívbetegség jelentősen befolyásolhatja a betegek életminőségét és túlélését, ugyanis az amúgy is egyre súlyosbodó dyspnoet ronthatja és még súlyosabb hypoxiához vezethet [28].

A **thromboemboliás eseményeket** tekintve IIP betegek fokozott rizikónak vannak kitéve. A fibrosis kialakulása során procoaguláns mikrokörnyezetet alakul ki, illetve az IPF-ben a dyspnoe miatti, míg egyes CTD-kben az izom és ízületi érintettség miatti mozgásszegény életmód járulhat hozzá a fokozott rögződéshez. SLE-hez gyakran társul antiphospholipid szindróma, mely szintén thromboemboliához vezethet [20].

Az IPF betegek 4,4-9,8%-ban alakul ki egyidejű **tüdődaganat** (lung cancer, LC) [29]. Részletesebb tárgyalására a 2.10 fejezetben kerül sor.

Az **obstruktív alvási apnoe (OSA)** nemcsak IPF-ben (kb. 60%), hanem SSc-ILD-ben (kb. 66%) és sarcoidosisban (kb. 52%) is egyre növekvő számban fordul elő, míg az átlag lakosság 20%-a szenved a kórképben. Az IPF-ben szenvedő betegek károsodott pulmonalis vascularis rendszerrel rendelkeznek, mely még inkább befolyásolja a deszaturáció mértékét, az éjszakai oxigén ellátást az apnoe-s periódusban, ezáltal növelve a mortalitást [30].

Fontos és gyakori társbetegség a **depresszió és szorongás**. ILD-k esetén, a betegek >20%-ánál megfigyelhető valamely affektív zavar. A dyspnoe súlyossága, az alvás minősége, a csökkent tüdőkapacitás, a fájdalom mértéke, és a funkcionális státusz független befolyásoló tényezők lehetnek az életminőség tekintetében és nagymértékben hozzájárulnak a kezeléshez való hozzáálláshoz [31].

A felsorolt komorbiditások nagymértékben befolyásolják a betegek életkilátásait és a kezelés elmaradása korai halálhozhoz vezethet. A terápiát minden esetben a társbetegségek figyelembevételével, egyedileg kell meghatározni. Az időben felismerése kerülő, és megfelelően kezelt komorbiditások nemcsak az adherenciát segítik elő, de jobb életminőséget és életkilátásokat biztosítanak.

1.5 Interstitialis tüdőbetegségek rizikófaktorai, patomechanizmusa, klinikai kép

Az IPF az ismeretlen ILD-k leggyakoribb típusa. Tekintve, hogy heterogén betegségekről beszélünk, így az ILD-k bemutatása részleteibe menően az IPF-en keresztül történik.

Rizikófaktorok

Az IPF eredete ismeretlen, de számos genetikai és nem genetikai rizikófaktorot ismerünk, melyek a kialakulást elősegíthetik.

Az egyik legjelentősebb rizikófaktor az életkor, ugyanis az IPF prevalenciája az életkor előrehaladtával nő. A medián életkor a diagnózis megállapításakor 66 év, és megfigyelték, hogy a magasabb életkor rosszabb prognózissal is társul [32]. Egy tanulmány életkor szerint csoportosítva vizsgálta a túlélést: 50 év alatt szignifikánsan jobb a medián túlélés (116,4 hónap), mint 50-60 év között (62,8 hónap), 60-70 év között (27,2 hónap) vagy 70 év felett (14,6 hónap) [33].

Az IPF gyakrabban fordul elő férfiakban (prevalencia: 20/100 000 fő), mint nőkben (prevalencia: 13/100 000 fő) [34][35]. Mutatja az életkor és a nemi különbségek meghatározó szerepét, hogy az IPF mortalitási indexek mindkét paramétert súlyozottan figyelembe veszik, mint a GAP pontrendszer (gender-age-physiology index) [36] és a du Bois pontrendszer [37].

A különböző etnikumok között is találtak különbségeket: fehér bőrű embereknél magasabb arányban diagnosztizáltak IPF-et, valamint a halálozás is magasabbnak bizonyult az afro-amerikaiakhoz képest [38].

Egyéb genetikai tényezők, mutációk is fontos szerepet tölthetnek be, pl. ELMOD2 gén (ELMO domain containing 2), SFTPA2 gén (surfactant protein A2), hTERT (human telomeráz reverz transzkriptáz), MUC5B gén (mucin 5B gén), citokin és enzimmutációkat (pl. IL-1- α ; interleukin-1- α , TNF- α : tumornecrosis faktor alfa, ACE: angiotenzin konvertáló enzim stb.) hoztak összefüggésbe az IPF kialakulásával [39][40]. Korábbi tanulmányok bizonyították, hogy a telomer hosszúságot befolyásoló gének mutációja (pl. hTERT) az IPF kialakulásának irányába hatnak [41], de egyéb, sejt adhézióban, integritásban részt vevő molekulákat kódoló gén (pl. desmoplakin) mutációja is hajlamosíthat IPF-re [42]. Igazolták, hogy a légúti clearance és a bakteriális fertőzés során fellépő veleszületett immunválasz létrejöttében fontos szerepet játszó

mucin 5B glikoprotein MUC5B gén promoterének single-nucleotide polimorfizmusa (rs35705950) szintén elősegíti a betegség kialakulását a mucociliaris clearance és a tüdő mikrobiom befolyásolásán keresztül [43].

Nem genetikai tényezők közül kiemelendő a dohányzás. A dohányzás a gyulladásos reakcióban, oxidatív stresszben játszhat fontos szerepet, ezáltal indukálva a fibrotikus átalakulás folyamatát. Egy tanulmány szerint 60%-kal nagyobb eséllyel alakul ki IPF dohányzókban a nem dohányzókhoz képest [44].

A dohányzás mellett környezeti tényezők (pl. fémporok: réz, ólom, acél), mikrobiális ágensek (EBV: Epstein-Barr vírus, CMV: cytomegalovírus, HCV: hepatitis C vírus), és gyógyszerek (amphotericin B, methotrexat, alemtuzumab, amiodaron, bleomycin stb.) is elősegíthetik az IPF kialakulását [45].

A COMET-IPF tanulmányozta a tüdő mikrobiomját és annak interakcióit az immunsejtekkel, fibroblastokkal, és megállapították, hogy a mikrobiom képes befolyásolni az immunsejtek génexpresszióját [46].

Egyes megfigyelések szerint más betegségek is szerepet játszhatnak a kialakulásban, pl. GERD [47], OSA [48]. Számos autoimmun betegség, mint többszervi érintettség pl. szisztémás lupus erythematosus (SLE), progresszív szisztémás sclerosis (PSS), rheumatoid arthritis (RA) is gyakran érintik a tüdő parenchymáját [49].

Patomechanizmus

Korábban az IPF-et egy gyulladásos eredetű kórképnek tartották. Jelenlegi tudásunk szerint ennél sokkal árnyaltabb a kép. A fibrosis egy kóros gyógyulási folyamat részeként alakul ki, mely során mikrosérülések keletkeznek a diszfunkcionális alveolaris epitheliumban, zavar lép fel a regenerációban, felborul a pro- és antifibrotikus mediátorok egyensúlya, és a procoagulatio folyamatok is aktiválódnak. Ezáltal olyan mikrokörnyezet jön létre, amely túlzott fibroblast és myofibroblast aktivitáshoz vezet [50].

Az egészséges tüdő interstitiumát elasztikus rostok, kisméretű kollagén kötegek, néhány fibroblast, simaizom sejtek, hízósejtek, kevés mononuclearis sejt és alveoláris macrophag építi fel. Károsodás hatására az I. típusú alveolaris epithel sejtek (AEC1) helyett II. típusú pneumocyták (AEC2) és őssejtek proliferálnak, majd differenciálódnak, és helyreállítják az alveolusok integritását, mindeközben beindul a

koagulációs kaszkád, az új ér képződés folyamata, fibroblast aktiváció és migráció, végül kollagén szintézis következik be. Ezt a folyamatot kemokinek vezérlik. Az IPF patomechanizmusában legfontosabb tirozin-kinázok a TGF- β 1 (transforming growth factor beta 1; transzformáló növekedési faktor- β 1), PDGF (platelet-derived growth factor; vérlemezke eredetű növekedési faktor), VEGF (vascular endothelial growth factor; vaszkuláris endothelialis növekedési faktor) és FGF (fibroblast growth factor; fibroblast növekedési faktor). A TGF- β -nak fiziológiás szerepe van a szöveti sérülések gyógyulásában. Az alveolaris epithel sejtek, illetve a myofibroblastok α és β integrineket termelnek, amelyek a sejtek között lévő inaktív TGF- β molekulákat aktiválják [51].

Amennyiben a károsító tényező újra és újra megjelenik, a sérülés perzisztál, a normál gyógyulási folyamat gyulladós fázisba megy át, lymphocyták, macrophagok, neutrophil granulocyták vándorolnak az alveolusok falába és az interstitiumba. A gyulladós- és effektor sejtek által termelt anyagok, mint pl. az IL-1 és TNF- α képezi azt a biokémiai környezetet, mely végül a krónikus regenerációs folyamathoz és szöveti remodellációhoz vezet [50]. Az aktivált macrophagok olyan kemotaktikus anyagokat bocsátanak ki, melyek odavonzzák és aktiválják a neutrophil granulocytákat és a kiáramló oxidánsok, reaktív oxigén gyökök és proteázok károsítják a parenchymat. Monocyták és macrophagok is termelnek PDGF-et, ami szintén erős profibrotikus mediátor, továbbá CCL2 (chemokine ligand 2) és M-CSF (macrophage colony-stimulating factor) termelésével tovább erősíti a folyamatot. Szintén a macrophagok bocsáthatnak ki pl. TGF- β -t, PDGF-t, melyek a fibroblastokat toborozzák és proliferatiora készítetik. A fibroblastok fontos tulajdonsága, hogy többféle tirozin-kináz receptorral rendelkeznek, ezért kezelési szempontból kiváló támadási felületet nyújtanak. A profibrotikus mediátorok termelését az oxidatív károsodás és mitokondriális diszfunkció is előidézhetik.

Az endothel és epithel károsodások a koagulációs kaszkád aktiválását is előidézik. A szöveti faktor (tissue factor) dependens útvonal a legfontosabb IPF esetében, amely a procoagulatio irányába hat az emelkedett plasminogen-aktivátor-inhibitor-1 és 2, aktivált fibrinolízis inhibitorok és protein C-inhibitorokon keresztül [52].

A pro-coagulációs közeg a citokinek és kemokinekkel együtt indukálja a fibroblastok differenciálódását myofibroblastokká. A fibrotikus szövet termeléséért háromféle mesenchymalis sejt felelős: keringő fibrocyták, pulmonalis fibroblastok és myofibroblastok [53]. Az aktivált fibroblastok képesek extracelluláris mátrixot (ECM) gyártani, illetve tovább differenciálódni myofibroblastokká TGF- β , PDGF hatására. IPF-ben a fibroblastok hypermetilált DNS-sel rendelkeznek, ezáltal képesek befolyásolni a transzkripciót, ezen tulajdonsága a tüdődaganatokéhoz hasonló. A myofibroblastokra jellemző, hogy több, de kevésbé rendezett ECM-ot szintetizálnak, és hosszabb ideig maradnak a sérült szövet környezetében, mint a fibroblastok. Továbbá a myofibroblastokban simaizom szerű kontraktilis elemek is találhatóak (α SMA; alfa simaizom aktin), azonban a kontrakció irreverzibilis, így sokkal merevebb ECM-et hozva létre [50].

IPF-ben kulcsfontosságú lépés a diszfunkcionális AEC2 válaszreakciója a különféle noxiákra (pl. GERD, infekció, belélegzett toxinok stb.). A károsító tényezők (pl. dohányfüst, porok, gőzök stb.) nem csak inhaláció, hanem a vérkeringés útján is elérhetik a tüdőt, így az alveolus fala (epithelioma), és a kapilláris endothel is érintett a folyamatban. Az IPF kialakulásában erős pro-fibrotikus hatása miatt kulcsfontosságú szereppel bír a TGF- β , amely az AEC2 által nagyobb mennyiségben termelt tirozin-kináz, és számos útvonalon keresztül segíti a folyamat létrejöttét: elősegíti az epithelialis sejtek apoptózisát, migrációját, egyéb profibrotikus mediátorok termelődését (pl. VEGF), fibrocyták toborzását és aktiválását, proliferációját és myofibroblastokká történő átalakulását indukálja. Az IPF specifikus gyógyszerek célpontjai a fenti folyamatok ismeretében a profibrotikus folyamatban érintett citokinekre, illetve a növekedési faktorokon keresztüli hatást kifejtő tirozin-kinázokra hatnak [54].

A lymphocyták a folyamatban profibrotikus citokinek termelésével vesznek részt, amellyel közvetlenül a fibroblast és myofibroblast aktivitásra hatnak. A Th-1, Th-2 és Th-17 szubtypusú T-sejteket tudjuk szorosan IPF-hez kötni. Th-1 sejtek IL-1 α , TNF- α , PDGF és TGF- β 1 termeléssel járulnak hozzá a fibrotikus folyamathoz. A Th-2 és Th-17 sejtek által termelt interleukinok (IL-4, I-5, IL-13 stb.) az immunsejtekre és a fibroblast aktivációra egyaránt hatnak [55]. Számos tanulmány megállapította az IL-6 kulcsfontosságú szerepét IPF-ben. Állatkísérletek bizonyítják, hogy a bleomycin

indukálta tüdőfibrosis esetén IL-6 gátló antitestekkel meg lehet állítani a fibrosis további fejlődését [56].

Mind a BAL-ból, mind a perifériás vérből csökkent számú CD4+, CD25+, FOXP3+ regulációs T sejtet (T_{reg} sejt) sejtet mutattak ki egészséges emberekhez képest. A T_{reg} sejtek kiemelten fontos szerepet játszanak az immuntoleranciában, azaz az autoimmunitás elleni védelemben. Feltételezik, hogy a csökkent T_{reg} sejtszámnak a kórkép iniciális szakaszában lehet fontos szerepe [57].

Klinikai kép

Az IPF egyik leggyakoribb tünete a nehézlégzés (dyspnoe), melynek hátterében a gyulladás következtében megvastagodó alveolo-kapilláris membránon (interstitium) keresztüli diffúziós út megnövekedése áll. A nehézlégzés eleinte csak terhelés hatására jelentkezik, ugyanis fizikai aktivitás során gyorsul a tüdő kapillárisaiban a keringés és rövidül a vörösvértestek kontaktideje az alveolaris térrel. Az oxigén diffúziót meghatározó paraméterei sokkal rosszabbak a szén-dioxidénál, ezért először hypoxaemia jelentkezik, majd csak ezt követi a folyamat előrehaladtával a hypercapnia. Nagy kiterjedésűILD és fibrosis esetén már nyugalomban is megjelenik a nehézlégzés. A hosszabb diffúziós út és a rövidebb kontaktidő miatt jelentősen romlik az oxigénfelvétel, ezzel magyarázható a leggyakoribb tünet megjelenése [58].

A másik legjellegzetesebb tünet a tüdőstruktúra elmerevedése miatt létrejövő száraz ingerköhögés, mely nem jár jelentős köpetürítéssel. A fibrosis előrehaladtával a hypoxia miatt megjelenhet a kézen óraüvegköröm, dobverőujj a betegek 50%-nál alakulhat ki és a szájon cianózist láthatunk. Általános tünetek közül rossz közérzet, étvágytalanság, testsúlycsökkenés, fáradékonyság, gyengeség, subfebrilitás, láz jelentkezhet, ritkább esetekben haemoptoe, mellkasi fájdalom, légmell, pleuritis is kialakulhat [4].

1.6 Interstitialis tüdőbetegségek diagnosztikája

AzILD betegségek diagnózisának alapját a multidiszciplináris megközelítés jelenti. A legújabb, 2018-as ATS/ERS (American Thoracic Society; European Respiratory Society) irányelvek szerint az IPF definitív diagnózisa az ismert etiológiai háttérrel rendelkezőILD-k kizárásán (anamnézis, foglalkozási expozíciók,

gyógyszerek), a jellemző HRCT (high resolution computed tomography, magas felbontású mellkasi komputer tomográfia) mintázaton, valamint a HRCT mintázat és a BAL/biopsziával nyert cytológiai/hisztopatológiai struktúra egymáshoz való viszonyának megállapításán alapszik [59].

A **részletes anamnézisnek** ki kell terjedni a család és az egyén korábbi megbetegedéseire, környezeti és munkahelyi expozícióra, gyógyszerekre, dohányzási szokásokra és a családban előforduló öröklődő megbetegedésekre. Az ismert eredet elkülönítése kiemelten fontos, ezért minden esetben fontos rákérdezni az organikus pl. gombákkal, penészfajtákkal vagy állatokkal való szoros kontaktusra, valamint az anorganikus (porok, fémek, azbeszt stb.) expozíciót is fel kell tární [60].

Fizikális vizsgálat során sokszor minimális eltérést tapasztalhatunk, azonban előrehaladott állapotokban megfigyelhetünk óraüvegkőrmöt, dobverőujjakat, láthatunk ajak cianózist, valamint hallgatódzással legtöbbször kétoldali, basalis túlsúlyú belégzés végi fibrotikus crepitiót, „tépőzár szerű zörejt” hallhatunk [61].

ILD esetén a diagnózis felállításához és a betegség nyomon követéséhez is rendszeresen végzendő **légzésfunkciós** és **vérgáz vizsgálat**. A pulmonológiai gyakorlat egyik legfontosabb diagnosztikus eszköze a spirometria és testpletysmográfia, melyek segítségével meghatározzuk a statikus (TLC – teljes tüdőkapacitás, FRC - funkcionális reziduális kapacitás stb.) és dinamikus paramétereket (FVC – forszírozott vitálkapacitás, FEV₁ - forszírozott kilégzési másodperctérfogat), illetve a CO diffúziót (TL_{CO} – transfer factor of the lung for carbone monoxide, KL_{CO} – transfer coefficient of the lung for carbone-monoxide, DL_{CO} – diffusion capacity of the lung for carbone monoxide). IPF-ben lehet élettani tartományba eső, de jellemzően inkább csökkent tüdővolumen, dohányzók esetén pedig akár nagyobb tüdőtérfogatok is mérhetők az átlagosnál. A korai stádiumban sokszor csak a diffúzió csökkenését láthatjuk normál tüdőtérfogatok mellett, míg előrehaladott esetekben restriktív ventilációs zavar mutatkozik csökkent TLC-vel, FVC-vel és FEV₁-gyel, valamint csökkent CO diffúzióval. A jellemző eltérések mellett legtöbbször normál, vagy enyhén emelkedett FEV₁/FVC arányt figyelhetünk meg, azonban obstruktív elváltozás jeleit is mutathatják, pl. fibrosishoz társuló emphysema esetén. A légzésfunkciót legalább évente ellenőrizni szükséges. A megbetegedés lefolyásának, illetve a terápia eredményének monitorozására az FVC és DL_{CO} 6 és 12 hónapos változása lehet informatív. Külön figyelmet érdemel az FVC és DL_{CO}

évenkénti csökkenése, amely a betegség klinikai lefolyását és progresszióját jelezheti. Fontos megjegyezni, hogy a légzésfunkciós vizsgálatok egyike sem tud különbséget tenni a gyulladással járó folyamatok és a fibrosis között [62][63].

A **vérgáz vizsgálatával** lehetőségünk van a betegek aktuális sav-bázis egyensúlyának meghatározására, valamint a módszerrel mérjük a pO_2 -t (vérben oldott oxigén parciális nyomása), pCO_2 -t (vérben oldott szén-dioxid parciális nyomása), pH-t és az oxigén szaturációt. Bár a vérgáz analízis nem mutatja meg a betegség okát, de a légzés vagy anyagcsere eredetű eltérések elkülönítésére jól alkalmazható. Az IPF mint krónikus, légzést befolyásoló betegség csökkent pO_2 -t, valamint alveolo-artériás pO_2 különbség terhelésre jelentkező növekedését mutatja terheléses vérgáz vizsgálat során, mely a folyamat progressziója esetén nyugalomban is mérhető [61][62]. A betegség előrehaladtával gyakran észlelhető csökkent pCO_2 a hyperventilláció miatt és ezzel párhuzamosan respiratorikus alkalózis alakulhat ki [60].

Hatperces sétateszt (6MWT) egy egyszerűen kivitelezhető vizsgálat a deszaturáció provokálására, mely a klinikai állapotot, funkcionális státuszt jól tükrözi. Hátránya, hogy alacsony reprodukálhatóságú. A klinikai gyakorlatban általában kezelés, vagy műtét előtti és utáni összehasonlító vizsgálatként alkalmazzuk. Javasolt az elvégzése krónikus obstruktív tüdőbetegség, szívelégtelenség és egyéb cardiopulmonalis kórkép esetében funkcionális státusz, mortalitás és morbiditás meghatározására. A dyspnoe mértékét a Borg-skála alapján határozzuk meg. A Borg-skála egy 0-10-ig tartó 11 fokozatú skála, mely a vizsgált személy légzési nehézségét és fáradtságát számszerűen adja meg. Egy tanulmány szerint a 6MWT normál értéke egészséges nőknél 500 méter, míg férfiaknál 580 méter. IPF betegek a teszt során a betegség súlyosságától függően deszaturálódnak, mely fontos prognosztikai tényező [64].

Laboratóriumi vizsgálatok az ILD-k elkülönítésében segíthetnek. Az IPF járhat nem specifikus eltérésekkel, pl. eosinophil granulocyták szám emelkedést, gyorsult vörösvérsejt süllyedést vagy emelkedett laktát-dehidrogenáz szintet is mérhetünk. Differenciáldiagnosztikai szempontból célszerű teljeskörű laborvizsgálattal (kvantitatív és kvalitatív vérvizsgálattal, vörösvérsejt süllyedés, máj-, és vesefunkció, gyulladással járó paraméterek, vizeletvizsgálat) kezdeni a kivizsgálást [60][62]. Több tanulmány is foglalkozott specifikus markerek keresésével, azonban jelen tudásunk szerint egyetlen vérből

kimutatható marker sem specifikus IPF-re. Az ajánlások nem javasolják az alábbi, korábban reménykeltő markerek mérését: mátrix metalloproteinase-7 (MMP-7), surfactant protein D, kemokin ligand-18, Krebs von den Lungen (KL-6). A gyorsan növekvő számú molekuláris markerek használata azonban segítséget jelenthet a diagnózis felállításában, a prognózis meghatározásában, valamint a kezelésre adott terápiás válasz előrejelzésében [60].

Amennyiben autoimmun betegség is felmerül, **immunszerológia** javasolt, mely során informatív lehet az antinukleáris antitestek és anti-citoplazmatikus antitestek jelenléte [65].

Echocardiográfia vagy jobb szívfél katéterezés mutathatja ki előrehaladott állapotokban az esetlegesen fennálló ILD-t kísérő PH-t [66].

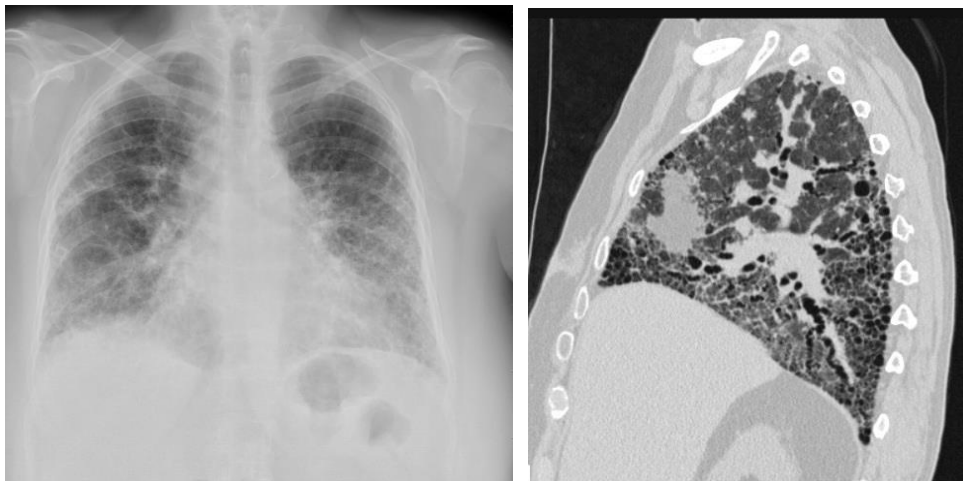
Bronchoscopos vizsgálat és tüdőbiopszia a magas kockázat és szövődményráta miatt csak az ILD-k kezdeti stádiumában javasolt. Előrehaladott folyamatoknál a nyugalmi hypoxia és a tüdőszövet merevsége miatt a beavatkozás nagy kockázatú, elvégzése mégis mérlegelendő, amennyiben ennek terápiás következménye van [60].

Bronchoscopia során végzett **bronchoalveolaris lavage** (BAL) sejtösszetétele segíthet az elkülönítő kórismében és a prognózis megítélésében. A BAL gyakran informatív lehet: IPF-re jellemző a 3% feletti neutrophil granulocytá, 1% feletti eosinophil granulocytá és 15% feletti lymphocytá szám. Differenciáldiagnosztikai szempontból diagnosztikus értékű a BAL pl. alveolaris proteinosis, malignus folyamatok vagy Langerhans-sejtes histiocytosis, eosinophil tüdőbetegségek elkülönítésére [59].

A **mellkasröntgen vizsgálat** ILD-k esetén nem diagnosztikus értékű vizsgálómódszer, azonban egyes esetekben a folyamatok időbeli lefolyására lehet következtetni. Léteznek ILD-re jellemző röntgen elváltozások, mint pl. reticularis (vonalas) rajzolat, nodularis (gócos) rajzolat, homály, consolidatio (parenchyma transparenencia csökkenése), és cysticus elváltozások [60][61].

ILD gyanú esetén az elsődlegesen választandó képalkotó eljárás a **mellkasi HRCT**, melynek segítségével az aktivitás és terápiás válasz is nyomon követhető. A HRCT az 1 mm alatti (általában 0,625 - 0,7 mm) térbeli felbontása révén alkalmas a tüdőszövet másodlagos lobulusainak anatómiájának és patológiai folyamatainak megjelenítésére. A HRCT felvételek be- és kilégzésben natívan készülnek a

levegőscsapda és/vagy obstrukció kimutatása miatt, illetve bizonyos esetekben javasolható háton vagy hason fekvő pozíció a gravitációs dependencia és fibrosis elkülönítésére. A HRCT hátránya, hogy nagy sugárterheléssel jár, valamint az ILD-s betegek közül azok, akiknek súlyos légzési nehézségeik vannak, vagy elhízottak, nehezebben képesek kivitelezni a HRCT vizsgálatához szükséges manővereket [67]. HRCT mintázat szerint négy féle diagnosztikus kategóriát különíthetünk el az IPF kapcsán: szokásos interstitialis pneumonia (UIP: usual interstitial pneumonia) mintázat, valószínű UIP mintázat (pUIP: probable UIP pattern), határozatlan UIP mintázat (indeterminate for UIP pattern), vagy felállíthatunk a látott kép alapján egy alternatív diagnózist. A UIP mintázatra jellemző a lépesméz rajzolat (honeycombing), tractios bronchiectasia és bronchiolectasia, retikuláció, mely elváltozások heterogén, subpleurális, dorsobasalis túlsúlyú eloszlást mutatnak [60]. A UIP lehetséges röntgen és típusos HRCT felvételét a **4. Ábra** mutatja.



4. Ábra A bal oldali mellkasröntgenen kétoldali alsó lebenyi reticulatio látható. HRCT felvételen dorsobasalisán honeycombing, reticulatio és tractios broncheictasia, valamint kétoldali GGO mutatkozik, mely az aktív alveolitis/fibrosis jele (Simmelweis Egyetem Orvosi Képzőképző Klinika és Pulmonológiai Klinika felvételei)

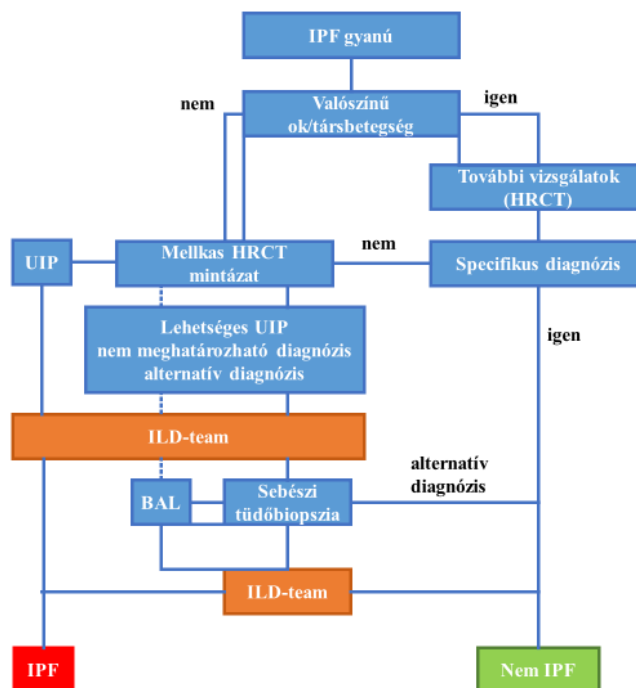
Amennyiben pUIP mintázat látható a HRCT-n, BAL százalékos sejtösszetétel vizsgálat vagy **sebészi tüdőbiopszia** javasolható. A biopszia helyének kiválasztásában a képzőképző módszereknek jelentős szerepük van. Egyértelmű UIP mintázat esetén nem

javasoltak az egyéb invazív diagnosztikus lépések, amennyiben elsődlegesen a klinikai kép alapján IPF merül fel [68].

A HRCT a diagnosztikán kívül elengedhetetlen a terápia és a betegség progressziójának nyomon követéséhez. IPF-ben a HRCT 79,1%-ban pontos, és 75%-os szenzitivitással és 83,3%-os specificitással rendelkezik. UIP mintázat esetén differenciáldiagnosztika szempontjából az egyéb IIP-k, hypersensitiv pneumonitis, asbestosis, autoimmun kórképekhez társuló ILD-k jelenthetnek nehézséget [69].

IPF-ben **transzbronchialis excisio** nem diagnosztikus értékű, az egyes ILD-k elkülönítése/kizárása miatti indikáció esetén kerülhet rá sor, azonban létezik a mintavételnek egy új típusa, a **bronchoscopos cryobiopszia**, mellyel bronchoscopos úton nyerhetünk megfelelő méretű mintát, így alternatívája a magas morális sebészi mintavételezésnek [70][71].

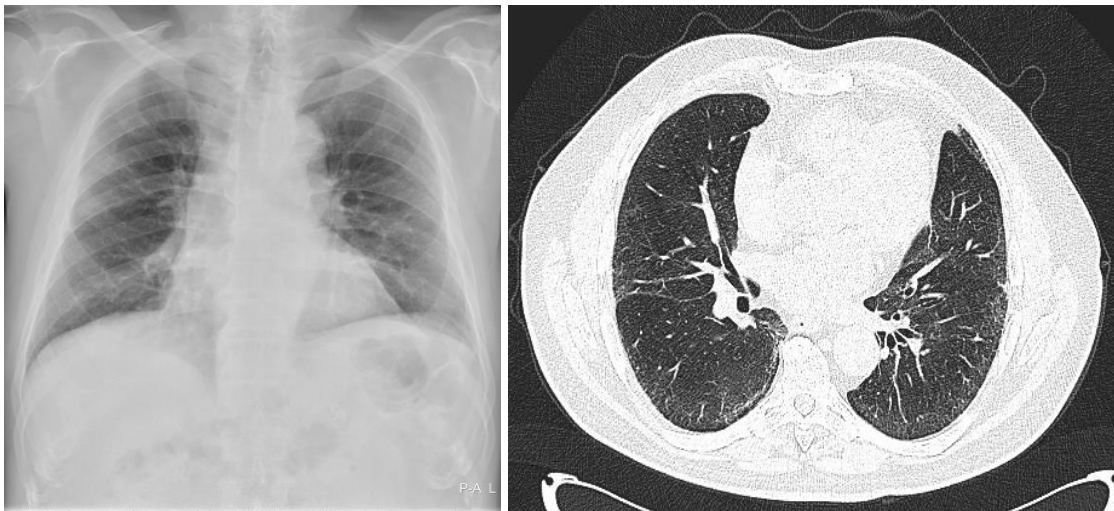
Amennyiben diagnosztikus nehézségek még mindig fennállnak, lehetőség van sebészi úton szövettani mintavételezésre (**VATS**: video asszisztált thoracoscopos mintavétel), ha a beteg pulmonológiai és belgyógyászati státusza ezt lehetővé teszi [72]. A diagnózis felállítása multidiszciplináris ILD-team keretei között javasolt [60]. IPF gyanú esetén az **5. Ábra** algoritmus szerint kell eljárni.



5. Ábra IPF gyanú esetén alkalmazandó kivizsgálási algoritmus [60]

1.7 Interstitialis tüdőbetegségek differenciáldiagnosztikája

ILD-k esetén kiemelt fontosságú az alapos és nagyon részletes inhalatív noxákra is kitérő kórtörténetet, mely alapján következtethetünk ismert eredetre. Egy tipikus IPF betegre jellemző a férfi nem, jelenlegi vagy korábbi dohányos anamnézis, 60 év feletti életkor, egyéb okkal nem magyarázható dyspnoe és száraz köhögés. Mivel az IPF kizárólag a tüdőre lokalizálódik, ezért amennyiben egyéb szervi eltérések is vannak, pl. ízületi fájdalmak, bőrtünetek, akkor elvethetjük az IPF diagnózisát, és egyéb, pl. autoimmun betegségekre gyanakodhatunk. CTD-ILD-k leggyakrabban NSIP mintázattal járnak, kivéve az RA, ahol UIP megjelenés a gyakoribb. Bár UIP mintázatot jellegzetesen IPF mutat, mégsem egyértelmű a diagnózis, ugyanis gyógyszer toxicitás (pl. amiodaron), krónikus hypersensitiv pneumonitis vagy asbestosis szintén hasonló képet mutathat [73]. NSIP mintázat mellkasröntgenen nem ábrázolódik, ennek felismerésére HRCT elvégzése elengedhetetlen (**6. Ábra**). Akut exacerbáció a legjobban meghatározott fibrotizáló IIP-kben lép fel (IPF és NSIP) leggyakrabban [74].



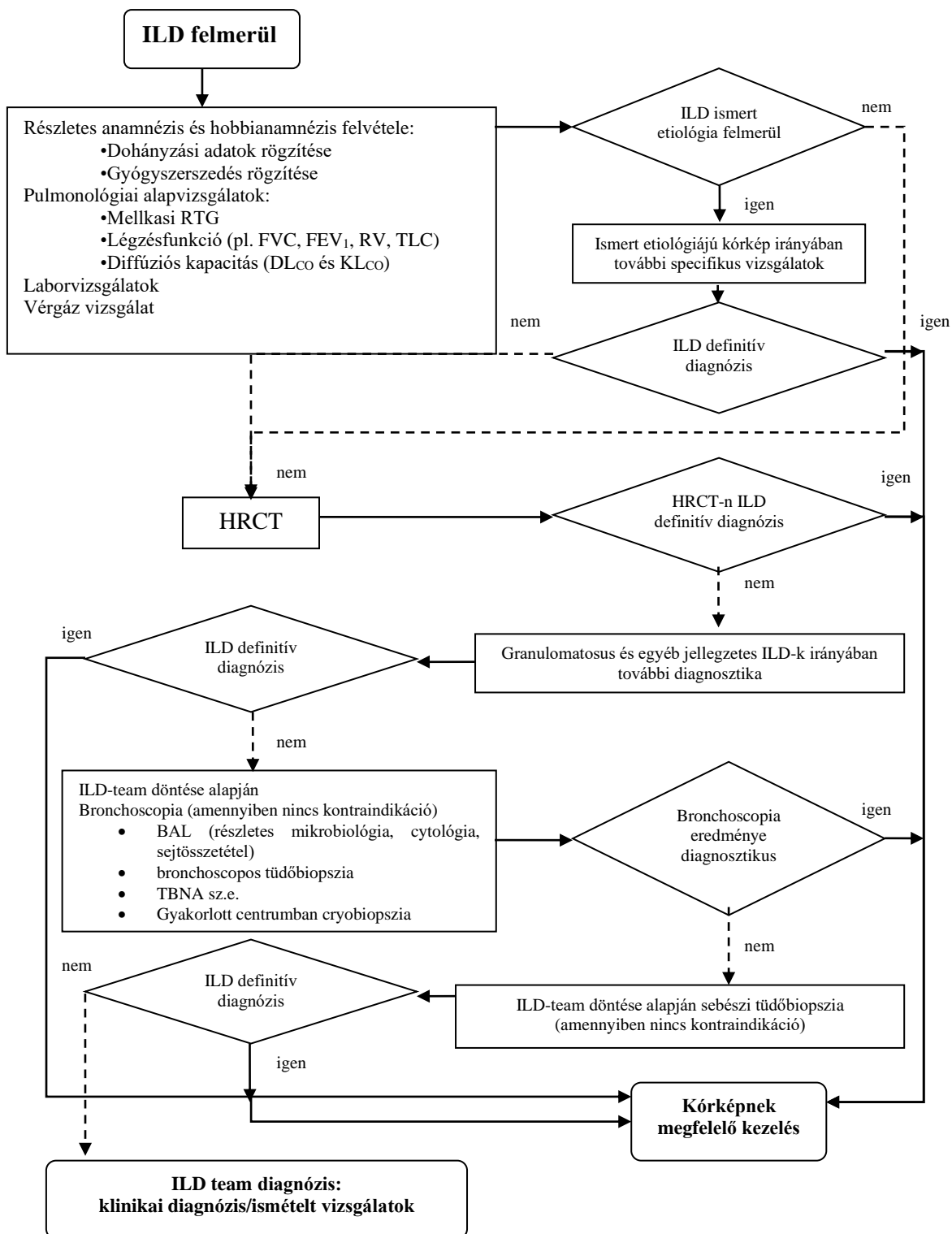
6. Ábra Mellkasi röntgenen (bal) kóros parenchymás eltérés nem látható. HRCT-n (jobb) NSIP mintázatra típusos dorsobasalis finom reticulatio ábrázolódik (Semmelweis Egyetem Orvosi Képzőképző Klinikai és Pulmonológiai Klinikai felvételei)

A dohányzók körében gyakoribb a tüdő Langerhans sejtes granulomatosis, a DIP, az RB-ILD, az IPF, a Goodpasture-szindróma, az asbestosis, az alveoláris proteinosis és az amiodaron okozta toxicitás is, míg a nem dohányzóknál gyakrabban

találkozunk hypersensitiv pneumonitissal és Boeck sarcoidosissal. A dohányzás elhagyása már önmagában is regresszióhoz vezethet ezekben az esetekben [75].

A gyorsan növekvő számú molekuláris markerek használata segítséget jelenthet a diagnózis felállításában, a prognózis meghatározásában, valamint a kezelésre adott terápiás válasz előrejelzésében [76], de egyelőre nem ajánlott a biomarkerek rutinszerű használata az alacsony specificitás miatt IPF egyébILD-tól történő elkülönítésében [60].

Diagnosztikai szempontból is fontos hangsúlyt fektetni a multidiszciplináris megközelítésre: pulmonológus, patológus, radiológus, immunológus, onkológus, reumatológus, immunológus és egyéb társszakmák együttes munkájára van szükség a pontos diagnózis felállításához. AzILD-k diagnosztikája többlépcsős, bonyolult folyamat, melynek algoritmusát a **7. Ábra** mutatja.



7. Ábra ILD felmerülése esetén alkalmazandó diagnosztikus algoritmus a 2020-as Egészségügyi szakmai irányelv alapján [77]. A rövidítéseket a rövidítések jegyzékek tartalmazza.

1.8 Interstitialis tüdőbetegségek kezelése

A megfelelő kezelés kiválasztásához elengedhetetlen a pontos diagnózis, mert a kezelés módosíthatja a későbbi szövettani képet.

A legtöbb, nem infektív eredetű ILD esetén immunszuppressziót alkalmazunk, leggyakrabban kortikoszteroid (pl. prednizolon) terápia javasolt, melyet egy kezdeti magas dózis (0,5-1 mg/tskg/nap, az első 1-2 hónapban) után fenntartó kezeléssel (általában 0,25 mg/tskg/nap, további 2-3 hónap) folytatunk. A kezelés átlagos ideje általában 6-12 hónap. Hatástalanság esetén egyéb immunszuppresszánsok alkalmazása is szükségessé válhat (pl. cyclophosphamid, azathioprin, methotrexat stb.). Az immunszuppresszív kezelés csak az aktív, alvolutissal járó stádiumban hatásos, a kiégett fibrosis kezelése kifejezetten káros lehet, pozitív hatás nem várható tőle, és a hosszan adott kortikoszteroid kezelésnek számos mellékhatása alakulhat ki. A 65 év alatt, ILD-ben szenvedők esetében gondolni kell a tüdőtranszplantáció lehetőségére is, mely végleges megoldást jelenthet [78].

A betegek terhelésre jelentkező oxigén tenzió esése miatt a terheléshez javasolt oxigén terápia, mobil oxigén formájában [79]. A tünetek csökkentésében hörgőtágítók, köhögéscsillapítók, egyéb tüneti terápiák alkalmazása javasolható [78].

A betegségek hátterének pontosabb megértése vezetett ahhoz, hogy a kezdetben használatos szteroid és cyclophosphamid terápiák helyett mára rendelkezünk IPF-ben és egyéb fibrotizáló ILD-kben hatásos, a folyamatot lassító gyógyszerekkel [60][80][81]. 2017 óta Magyarországon két célzott, IPF-re törzskönyvezett gyógyszer került bevezetésre: a nintedanib (Ofev[®]) és a pirfenidon (Esbriet[®]). Fontos azonban kiemelni, hogy egyik szer sem képes az IPF okozta patológiai eltérések visszafordítására, de a betegség előrehaladását jelentősen csökkentik az FVC csökkenés mérséklésén, stabilizálásán keresztül. Akut exacerbációban lehet szerepe a kortikoszteroidoknak, esetleg kiegészítő kezelésként a mikroaspirációk csökkentésére antireflux készítményt használhatunk [78].

A **nintedanib (Ofev[®])** egy tirozin-kináz gátló hatóanyag, mely anti-angiogén tulajdonságával gátolja a VEGF mediálta útvonalat, és olyan profibrotikus mediátorokat is gátol, mint a PDGF, TGF- β , csökkentve ezáltal a fibroblast aktivitást. Eredetileg tumorelles hatását vizsgálták, mely során kiderült, hogy antifibrotikus aktivitása is van [82]. Elsőként a TOMORROW multinacionális, randomizált placebo-kontroll

tanulmány vizsgálta a hatásosságát és biztonságos használatát 12 hónapos periódusban. A fázis II. vizsgálat során a napi kétszer 150 mg dózist találták a leghatékonyabbnak, 10% vagy 200 ml FVC csökkenés a betegek 23,8%-ánál következett be, míg a placebo-kontroll csoportban ez az arány 44% volt, valamint csökkent az akut exacerbációk száma, és az életminőségre is pozitív hatással volt [83]. A biztató eredmények után két fázis III vizsgálat is készült. Az INPULSIS-1 és INPULSIS-2 multicentrikus, kettős vak placebo-kontroll vizsgálatok során 1066 résztvevőt vontak be. Szintén kimutatták az FVC-re gyakorolt kedvező hatását: az FVC csökkenés mértéke a gyógyszert szedőknél 112,4 ml/év volt, míg a placebo csoportban 223,3 ml/év [84].

Mindhárom vizsgálat kimutatta, hogy a nintedanib jótékony hatása 12 hónapon túl is fennáll [85][86]. Mellékhatásokat tekintve a gyógyszerrel kezelt személyek 95,5%-a, a placebo szedők 89,6%-a beszámolt valamilyen nem kívánatos eseményről. A leggyakoribb mellékhatásként a hasmenés (62,4%) és hányinger (24,5%) jelentkezett, de előfordult hányás (11,6%), fogyás (9,7%), ALAT (alanin-amino-transzferáz) emelkedés (5%) és vérzés (10,3%) [87].

A másik orális antifibrotikus gyógyszer a **pirfenidon (Esbriet®)**, amely a TGF- β termelésének és aktivitásának gátlásával antiinflammatorikus, antifibrotikus és antioxidáns hatásokat fejt ki. Bleomycin indukálta tüdőfibrosis állatkísérletben a gyógyszer a TGF- β gén expressziót 33%-ban gátolta. Megfigyelték, hogy a pirfenidon képes visszazorítani a fibroblastok HSP-47 (heat shock protein-47; hősokk fehérje-47) expresszióját, amely egy kollagén specifikus chaperon és fontos szerepet játszik az ECM szintézisében és a remodelációban [88]. Két klinikai vizsgálat (CAPACITY és ASCEND) készült a pirfenidon IPF kezelésével kapcsolatban. Az 52 hétig tartó vizsgálat azt mutatta, hogy az FVC csökkenés a pirfenidonnal kezelt esetekben 122 ml/év, míg a placebo csoportban 262 ml/év. Leggyakoribb mellékhatásokként gastrointestinalis (5,4%) és fotoszenzitív bőrtünetek jelentkeztek (1,8%), ASAT (aszpartát-amino-transzferáz) és ALAT emelkedést 2,9%-ban okozott. A pirfenidon biztonságos, jól tolerálható gyógyszer a közepsúlyos és súlyos esetekben is [81][82][91].

1.9 Interstitialis tüdőbetegségek prognózisa, túlélése és halálozása, valamint a kórképpel összefüggő életminőség

Az IPF egy rossz prognózisú kórkép, a medián túlélés kb. 3-5 év, és a halálozás elsődleges okáért az IPF-fel járó funkcionális beszűkülés tehető felelőssé. Önmagában egyetlen paraméter sem tudja megjósolni a kimenetelt, ugyanis a klinikai variabilitásnak köszönhetően különböző progresszivitású formákkal találkozunk [36]. Az IPF lefolyását tekintve ismerünk stabil, lassan és gyorsan progrediáló formákat. A progresszió során felléphetnek akut exacerbációk, melyek általában súlyos funkcióvesztéssel, nagyon gyakran halálos kimenetellel végződnek [92].

2012-ben létrehoztak egy pontrendszert, melynek segítségével egyszerűen becsülhetjük a mortalitást IPF betegekben. A Gender-age-physiology (GAP) index az életkor, a nem, az FVC% és a DL_{CO}% értékeiből következtet az 1, 2 és 3 éves mortalitásra [36]. A GAP pontrendszerét a **2. Táblázat** tartalmazza. Egy másik, ritkábban használt pontrendszer az egy éves mortalitást megadó du Bois pontrendszer, amelyet az életkor, hospitalizáció, kezdeti FVC% és fél év alatti FVC% változás mértéke alapján számolnak [37].

2. Táblázat A GAP mortalitási index és pontrendszere

		Pont	
Nem	Nő	0	
	Férfi	+1	
Életkor	≤60 év	0	
	61-65 év	+1	
	>65 év	+2	
Légzésfunkció és diffúzió	FVC	DL _{CO}	
	>75%	>55%	0
	50-75%	36-55%	+1
	<50%	≤35%	+2
	-	Nem tudja kivitelezni a beteg	+3

Pont	Stádium	Mortalitás		
		1 éves	2 éves	3 éves
0-3	I	5,6%	10,9%	16,3%
4-5	II	16,2%	29,9%	42,1%
6-8	III	39,2%	62,1%	76,8%

Közel 30 éve használják az általános egészségügyi állapot szubjektív felmérésére a "European Quality of Life 5 dimensional test" (EQ-5D) kérdőívet. A kérdőív 5 dimenziót mér: *mozgékonyosság, önellátás, szokásos napi tevékenységek, fájdalom/rossz közérzet, illetve szorongás/lehangoltság*. Minden dimenzióhoz 3 fokozatú skálának megfelelő kijelentéssor tartozik: nincs probléma/ némi probléma van/ súlyos probléma = képtelen rá. Összesen 243 különböző egészségi állapot írható le. Kiértékelése egy meghatározott algoritmus szerint történik, a dimenziók értékeinek összevonásával egy indexbe sűrítetjük az általános egészségi állapotot. A legalacsonyabb pont -0,594, ami a lehető legrosszabb állapotot, míg a legmagasabb 1, a lehető legjobb állapotot jelöli. A kérdőívet Vizuális Analóg Skála (VAS) egészíti ki, amely egy 100 fokozatú skála („egészség hőmérő”), amely szubjektíven mutatja az általános állapotot. A VAS értékeit az EQ-5D számlálója figyelembe veszi [93][94][95]. Korábban ezzel a típusú kérdőívvel felmérték a hazai egészségi állapotot, illetve egyes betegcsoportot is vizsgáltak már, például krónikus obstruktív tüdőbetegeket, asthmás betegeket. IPF betegekre vonatkozó adatok nem ismertek. Eredményeiket tekintve a nők EQ-5D indexe átlagosan 0,04-gyel marad el a férfiakétól. Az életkor növekedésével az EQ-5D index 0,0003 pontot csökken évente. Általánosságban elmondható, hogy a hazai átlagpopuláció EQ-5D indexe a korcsoportokat összevonva 0,795 és 0,910 közti értéket vesz fel [94].

1.10 Tüdődaganat előfordulása és terápiája intersticiális tüdőbetegségekben

A tüdődaganat (LC) világszerte a legnagyobb mortalitású daganat típus, évente összességében kb. 1,8 millió beteget diagnosztizálnak, és ~25%-ban dohányzástól függetlenül alakul ki [96]. Magyarországon a LC a vezető halálok a daganatos megbetegedések közül. Egy a közelmúltban megjelent (2018) tanulmány vizsgálta a magyar populáció LC előfordulását. Eszerint az incidencia 101,6/100 000 személy/év, a diagnóziskor elért átlag életkor 65,9 év, és a halálozáskori átlag életkor 68 év [97]. IPF-ben a LC prevalenciája 4%-tól 48%-ig terjed. Tekintve, hogy az ILD-k sok esetben

kóros repair mechanizmusnak köszönhetően alakulnak ki, nem meglepő, hogy gyakrabban találkozhatunk LC társbetegséggel is. Ismert rizikó faktoraik közősek, úgy, mint a férfi nem, az idősebb életkor, a dohányos anamnézis, és az egyidejűleg fennálló emphysema. Leggyakrabban az alsó lebenyekben, a periférián alakul ki, amely összhangban van a fibrotikus területek eloszlásával. CTD-k közül leggyakrabban sclerodermához társul, míg sarcoidosisban ritkábban találkozunk tüdődaganattal, és fokozza a rizikót az egyidejű emphysema jelenléte. A medián túlélés rosszabb ILD-LC esetén, mint önmagukban az egyes betegségekben [98].

A klinikai gyakorlatban hasznos lehet prognosztikai mutatókat használni, amelyekből következtethetünk a daganatos betegség várható kimenetelére, illetve segítségünkre lehet az onco-team előtti referálásban és a terápia kiválasztásában. A prognosztikai tényezők közé tartoznak a betegjellemzők (pl. kor, nem, BMI – body mass index, performans status); a betegség jellemzői (pl. tumor mérete, szövettan, nyirokcsomó érintettség) és a biológiai markerek (pl. hormonreceptor státusz) [99][100].

A daganatos betegek általános állapotának jellemzésére a gyakorlatban az 5 fokozatú ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performance statust (PS) használjuk. Nullával jelöljük a teljes, korlátozás nélküli állapotot, míg az 5-ös fokozat a halált jelenti. A kettő között az aktivitás, munkavégzés és önellátás képessége szerint kategorizálhatók az állapotok. Létezik egy másik skála, a Karnofsky-index, mely 0-100% közötti értékeket vehet fel. A 100% a panasz és tünetmentes beteget, a 0% a beteg halálát jelöli. Tüdődaganatok esetében az ECOG PS használatát javasolják [101].

Képpalkotó vizsgálat (lehetőleg kontrasztos mellkasi CT és/vagy PET-CT-pozitron emissziós tomográfia CT) elengedhetetlen a daganat lokalizációja, méretének megállapítása és progressziókövetés miatt. A mikroszkópos szövettani szerkezet, a természetes lefolyás és kezelés szempontjából két csoportot különböztetünk meg a tüdődaganatok körében: kissejtes tüdődaganatok (SCLC, small cell lung carcinoma), és nem kissejtes tüdődaganatok (NSCLC; non-small cell carcinoma). Szövettani mintavétel bronchoscopiával, vagy CT-vezérelt mintavétellel történhet, ritkán szükséges diagnosztikus sebészi excisio [102].

A várható lefolyást és a választandó kezelést a szövettani típus és a tumor stádiuma határozza meg. A stádium meghatározás a TNM stádiumok alapján történik,

mely során a tumor mérete, a nyirokcsomó érintettség és a metasztázis jelenléte alapján csoportosítunk [87][88].

A LC tünetei gyakran csak a betegség késői szakaszában jelentkeznek, így a legtöbb beteg már előrehaladott állapotban kerül diagnosztizálásra, emiatt a terápiás lehetőségeik korlátozottak [96]. Az operáció fontos kuratív opció lehet LC kezelését illetően. Egy 1 763 beteget vizsgáló japán tanulmány igazolta, hogy az operált ILD-LC betegek 5 éves túlélése messze elmarad az ILD-vel nem rendelkező műtött LC betegektől: korai (IA) stádiumban 59% vs. 86,8%, míg a legelőrehaladottabb (IV) stádiumban 17% vs. 27,9% a túlélés. Megfigyelték továbbá, hogy az ékrezekció csökkenti a légzési elégtelenség okozta halálozást, de rosszabb a hosszú távú kimenetele, mint a lobectomia esetén [105]. A mortalitást jelentősen növeli a fennálló ILD: közvetlenül ILD miatt fellépő légzőrendszeri komplikáció (pl. akut exacerbáció) okozta halálozás 6,2–32% között mozog a posztoperatív szakaszban [106], míg elsődlegesen a daganathoz köthető halálozás ILD-LC esetén 17,9% a kontroll LC betegekhez képest (3,7%) [107].

Az egyéb, LC terápiában alkalmazandó kezelések első- vagy többedvonalban gyakran kontraindikáltak fennálló ILD esetén, pl. a radioterápia súlyos ILD esetén irradiációs pneumonitishez, míg egyes tirozin-kináz gátlók (pl. gefitinib, erlotinib, afatinib) gyógyszer indukálta ILD kialakulásához vezethetnek [108].

A súlyos fennálló alapbetegség limitálhatja a kemoterápiás lehetőségeket is. Korábbi vizsgálatok szerint NSCLC esetén az első vonalban használt carboplatin-paclitaxel+bevacizumab kombinációs kezelés hatékonynak bizonyult minimális toxicitás mellett ILD-LC betegeknél is [109]. Másodvonalbeli kezelés gyanánt alkalmazott nintedanib+docetaxel pozitív hatásait figyelték meg adenocarcinoma mellett fennálló IPF esetében [110].

Napjainkban az immunterápiák egyre nagyobb arányban kerülnek bevezetésre LC kezelésére, azonban több evidencia is amellett szól, hogy ezen szerek (pl. pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab stb.) képesek mellékhatásként ILD kialakulását indukálni, vagy a fennálló ILD-t fellobbantani [111].

2. Célkitűzések

A klinikai vizsgálatokból az adatok torzításának lehetősége miatt rendszerint kizárásra kerülnek a legsúlyosabb betegek. A nintedanib és pirfenidon hatásosságát vizsgáló INPULSIS-1 és -2 valamint ASCEND vizsgálatokban a beválasztási kritérium egyike az 50% feletti kezdeti FVC% érték [80][85], azonban a gyakorlatban fontos lenne tudnunk, milyen terápiás lehetőségei vannak a súlyosabb, 50% FVC alatti betegcsoportnak. Hazánkban először a nintedanib hatóanyag került engedélyezésre, ezért a klinikánkon kezelt betegek döntő többsége ezt a gyógyszert kapja. A pirfenidon fényérzékenyítő mellékhatása miatt kevésbé preferált a betegek körében, ezért ebben az esetben kevesebb tapasztalattal rendelkezünk. Mindezen okoknál fogva célul tűztük ki a klinikai vizsgálatokból kizárt betegcsoport nintedanib kezelésével kapcsolatos tapasztalataink összegzését.

ILD betegségek gyakran társulnak más komorbiditásokkal. Másik célunk azon betegek vizsgálta volt, akiknek ILD mellett egyidejűen daganat is kialakult. Ez a ritka betegcsoport nagyon speciális karakterisztikával rendelkezik, a klinikai gyakorlatban korlátozottak a terápiás lehetőségek, így a terápiára és a túlélésre is fókuszáltunk.

Vizsgálataink során az alábbi kérdésekre kerestük a választ:

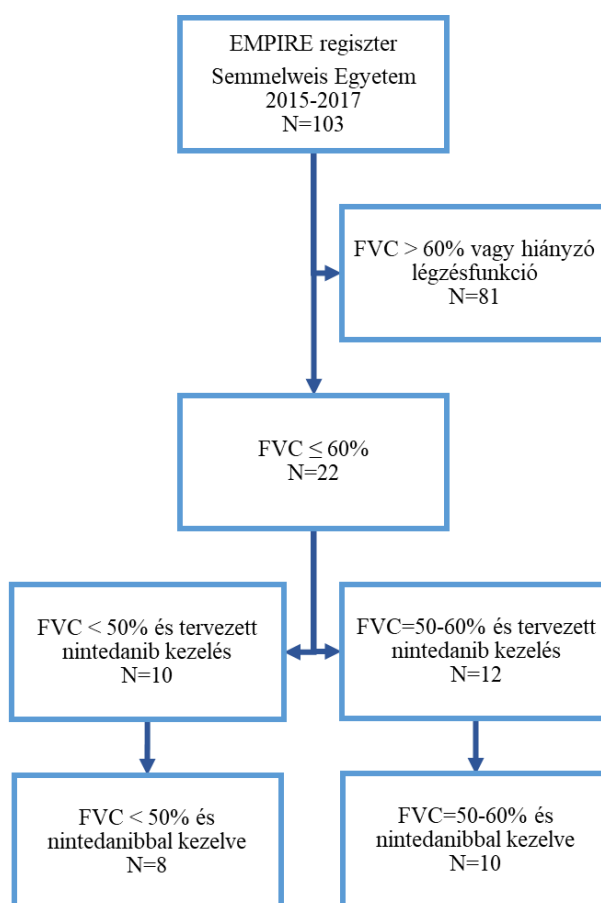
1. Milyen hatással alkalmazható a nintedanib terápia a legsúlyosabb IPF betegeknél?
2. Milyen mellékhatások jelentkeznek nintedanib kezelés mellett a legsúlyosabb IPF csoportban?
3. Igazolható-e ILD-k mellett megjelenő LC esetében jellegzetes klinikai megjelenés?
4. Milyen a súlyos IPF és ILD-LC betegek túlélése, a betegség kimenetele?
5. Milyen terápiát alkalmazunk a klinikai gyakorlatban az aktuálisan Magyarországon elérhető standard kezeléshez képest ILD-LC esetében?

3. Módszerek

3.1 Betegek jellemzői

Súlyos IPF populáció:

2015. május és 2017 júniusa közötti időszakban 103 IPF beteget vizsgáltunk a Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinikáján. Az IPF diagnózist minden esetben az ILD-team állította fel az aktuális irányelvnek megfelelően [60], és minden beteget az EMPIRE regiszterbe is rögzítettünk. Az elemzés a jelentős funkcionális beszűküléssel rendelkező IPF betegeket célozta, így az antifibrotikus kezelés megkezdésekor elvégzett légzésfunkciós vizsgálatok eredménye (FVC<60%) szerint választottuk ki a pácienseket. Kizárásra került 81 beteg a 60% feletti FVC miatt, valamint 2 betegnél elmaradt a légzésfunkciós vizsgálat a diagnózis felállításakor. Végül 22 beteg felelt meg a bevásztási kritériumnak, 8 esetben mértünk 50% alatti FVC-t (A csoport) és 10 beteget soroltunk a B csoportba (FVC=50-60%) (**8. Ábra**).



8. Ábra Súlyos IPF betegek bevásztásának algoritmus

ILD-LC populáció:

A Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinikáján 2012. november és 2018. november között 160 ILD beteget diagnosztizáltunk. Közülük 23 esetben diagnosztizáltunk ILD mellett egyidejűleg fennálló tüdődagaganatot (ILD-LC). Az esetleges nemi különbségekre tekintettel női-férfi alcsoportot is vizsgáltuk. A betegeket ILD-teamen és onko teamen is referáltuk.

3.2 Vizsgálatok

A betegek esetében minden konzultációkor fizikális vizsgálatot végeztünk, és részletes kórtörténet felvétel történt a tünetekre, komorbiditásokra, gyógyszer mellékhatásokra fókuszálva. Pulmonológiai szempontból a kivizsgálás és a kontroll vizsgálatok során is készült spirometria és testpletysmográfia, melyekkel a statikus és dinamikus paramétereken kívül CO diffúzió mérés is történik. A vizsgálatokat egységesen a PDD-301/s Piston készülékkel végeztük az ATS/ERS aktuális irányelvek szerint. A forszírozott manőverek elvégzését technikai személyzet segítette, és három ismétlést követően a legnagyobb értékeket vettük figyelembe [60][62].

6MWT vizsgálat az esetek többségében készült, általában a páciens beleegyezésének hiánya, vagy nagyon gyenge általános állapota esetén nem végeztük el. Klinikánkon szakképzett gyógytornász végzi a vizsgálatot. A vizsgálat megkezdése előtt és közvetlenül utána pulzust, oxigén szaturációt (SpO_2) és a méterben megtett távolságot mérjük. A dyspnoe mértékét a Borg index segítségével adtuk meg.

Vérgáz vizsgálat során arterializált kapilláris vagy artériás vért használtunk, és a nyugalmi értékeket adtuk meg (pO_2 , pCO_2 , pH, szaturáció). A levett vérmintákat Stat Profile® pHox Plus® (Nova Biomedical Corporation, Waltham MA, USA) készülékkel elemeztük.

A HRCT felvételeket natívan, hason fekvő helyzetben készítettük (Philips Brilliance 16 slice), így minimalizáltuk a gravitáció és az obezitás miatti hátsó basalis tüdőterület összenyomódását, így különíthető el a fibrosistól a gravitációs dependencia. Maximális be- és kilégzésben is készítünk felvételeket a levegőcsapda/obstrukció kimutatására.

Életminőség felmérésére az EQ-5D kérdőívet használtuk. A kérdőíves adatokat kódolt formában elektronikus adatbázisunkban rögzítettük, a végső szám értéket az

EMPIRE regiszter honlapján található programmal számoltuk ki. A kérdőív kitöltésével egyidőben az etikai bizottság által jóváhagyott beleegyező nyilatkozatot is aláírtuk, majd adatainkat az EMPIRE szerverébe feltöltöttük (TUKEB 69/2015). A mortalitás vizsgálatához a bevonáskori GAP stádiumokat kiszámoltuk és a túlélés napokat is megadtuk.

LC betegek esetében a fenti teljeskörű kivizsgálás mellett meghatároztuk a daganat szövettani típusát, a TNM és ECOG PS-t. Adenocarcinoma esetén EGFR (epidermal growth factor receptor), K-RAS mutáció analízist és PD-L1 (programmed death-ligand 1) expresszió analízist is végeztünk megfelelő méretű és minőségű minta esetén. A daganatok típusait a WHO irányelvei szerint adtuk meg és az aktuális 7. és 8. TNM szerinti besorolást alkalmaztuk [103][104]. A terápiát minden esetben az onko-team döntése alapján kezdtük meg, illetve azILD betegek azILD-teamen is megbeszélésre kerültek.

3.3 Statisztikai analízis

A statisztikai analízishez GraphPad Prism 6 programot (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, USA) használtunk. A parametrikus értékeket átlag \pm szórás formátumban adtuk meg. A nem normál eloszlású csoportoknál Pearson-féle korrelációt alkalmaztunk. Normalitás vizsgálatát Kolmogorov–Smirnov teszttel végeztük. A csoportok összehasonlítására kétmintás t-próbát, Mann-Whitney vagy χ^2 tesztet használtunk. Túlélést grafikusán Kaplan-Meier görbékkel ábrázoltuk. Néhány esetben nem készültek el egyes vizsgálatok a beteg rossz fizikai státusza miatt, így ezen esetekben a teljestől eltérő betegszámokat felső indexben jelöltük az adott táblázatokban. Szignifikánsnak az eltérést akkor tekintettük, ha a $p < 0,05$ volt.

4. Eredmények

4.1 Eredmények I.: Nintedanib hosszútávú hatásai és mellékhatásai súlyos IPF-ben szenvedő betegeknél

Vizsgálatunkban a nintedanib hosszútávú hatásait és mellékhatásait, valamint a túlélésre kifejtett hatásait kutattuk a legsúlyosabb funkcionális státuszú IPF csoportban. A 22 előrehaladott IPF-fel diagnosztizált beteg kiindulási adatait a **3. Táblázat** tartalmazza, FVC% szerinti csoportosításban. Kor, dohányzási anamnézis, BMI értékeit és a tüneteket tekintve nem volt különbség a két csoportban. Minden beteg fő panasa a nehézlégzés és a köhögés volt. A B csoportban látható magasabb női résztvevőszám miatt szignifikánsan több beteget soroltunk a legkisebb mortalitású (GAP I) stádiumba.

3. Táblázat Kiindulási betegadatok

	A csoport FVC <50% N=10	B csoport FVC 50-60% N=12	p érték
Életkor (év)	62,60 ± 10,84	65,67 ± 11,60	0,55
Nem: Férfi:Nő	6:4	3:9	0,19
Dohányos anamnézis N (%)			
Korábbi dohányos	4 (40)	7 (58)	0,68
Nem dohányos	6 (60)	5 (42)	0,68
BMI (kg/m²)	25,49 ± 3,05	27,24 ± 4,95	0,34
Tünetek N (%)			
Nehézlégzés	10 (100)	12 (100)	1
Köhögés	8 (80)	10 (83)	1
száraz	6 (60)	7 (58)	1
produktív	2 (20)	3 (25)	1
Köpet	2 (20)	3 (25)	1
Crepitatio	8 (80)	12 (100)	0,19
Dobverőujj	7 (70)	5 (42)	0,23
GAP stádium N (%)			
GAP I	3 (30)	10 (83,3)	0,027
GAP II	4 (40)	2 (16,6)	0,35
GAP III	3 (30)	0 (0)	0,08

4. Táblázat IPF betegek komorbiditásai

	A csoport FVC <50% N=10 N (%)	B csoport FVC 50-60% N=12 N (%)	p-érték
Metabolikus betegségek			
II. típusú cukorbetegség	2 (20)	2 (16,67)	1
Obezitás	5 (50)	5 (41,67)	1
Hyperlipidaemia	1 (10)	0 (0)	0,45
Pajzsmirigy betegségek	0 (0)	2 (16,67)	0,48
Vashiányos anaemia	1 (10)	0 (0)	0,45
Osteoporosis	0 (0)	2 (16,67)	0,48
Cardiovascularis betegségek			
Artériás hypertonia	9 (90)	5 (41,67)	0,03
Atherosclerosis	1(10)	0 (0)	0,45
Thrombosis/embolia	1 (10)	0 (0)	0,45
Agyér betegség	0 (0)	1 (8,33)	1
Egyéb cardiovascularis betegségek #	2 (20)	3 (25)	1
Gastrointestinalis betegségek			
Cirrhosis hepatis	1 (10)	0 (0)	0,45
Reflux vagy fekélybetegség	1 (10)	1 (8,33)	1
Malignus betegségek *	1 (10)	1 (8,33)	1
Egyéb betegségek			
Prostata hypertrófia	1 (10)	0 (0)	0,45
Asthma	0 (0)	1 (8,33)	1
Autoimmun betegség	0 (0)	1 (8,33)	1
Komorbiditások száma			
0	0 (0)	0	1
1	0 (0)	0 (0)	1
2	1 (10)	4 (33,5)	0,32
3	3 (30)	0 (0)	0,07
>3	6 (60)	8 (66,5)	1

Egyéb cardiovascularis betegségek: krónikus ischemias szívbetegség, nem-ischemias szívbetegség, bal szívfél elégtelenség, billentyű elégtelenség;

* Malignus betegségek: emlő daganat, colorectalis daganat

Minden beteg legalább 2 egyéb társbetegséggel rendelkezett, részleteit a **4. Táblázat** mutatja. Az artériás hypertonia szignifikánsan gyakrabban fordult elő az A

csoportban, más különbség azonban nem mutatkozott a csoportok között. Súlyos fibrosis következtében PH 9 esetben alakult ki.

A légzésfunkció a beválasztási kritérium értékeit mutatja (**5. Táblázat**). Fontos megjegyezni, hogy a diffúziót jellemző TL_{CO} mérése 6 esetben meghíúsult a beteg funkcionális beszűkülése miatt. A vérgáz és 6MWT paraméterei az A csoportban jelzik a betegség súlyosbodását, azonban nem volt szignifikáns a különbség a csoportok között. Mindkét csoport rosszabbnak ítélte meg általános életminőségét, mint az azonos korcsoportú magyar populáció ($0,80 \pm 0,24$; $p=0,012$ vs. A csoport és $p<0,0001$ vs. B csoport) [89][90].

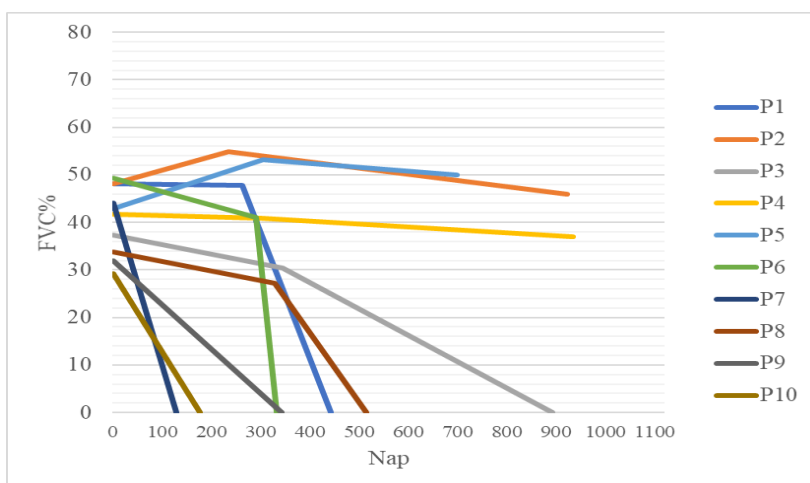
5. Táblázat IPF betegek légzésfunkciós, 6MWT, vérgáz és életminőség eredményei

	A csoport FVC <50% N=10	B csoport FVC 50-60% N=12	p-érték
Spirometria és testpletysmográfia			
FVC%	40.67 ± 6.85	55.34 ± 3.05	<0.001
FEV ₁ /FVC%	90.33 ± 7.85	86.89 ± 9.43	0.38
TLC%	34.77 ± 11.70 ⁵	46.47 ± 9.65 ¹⁰	0.13
TL _{CO} %	57.36 ± 5.95 ⁵	50.44 ± 16.11 ¹¹	0.26
KL _{CO} %	98.48 ± 16.43 ⁵	80.56 ± 30.91 ¹¹	0.18
6 MWT			
Távolság (méter)	220.4 ± 154.40	306.44 ± 124.77 ⁹	0.22
Pulzus különbség	17.80 ± 14.58	33.22 ± 17.52 ⁹	0.07
Kezdeti Borg	2.5 [0-4]	1 [0-3] ⁹	0.32
Borg különbség	3.5 [0-10]	3 [0-7.5] ⁹	0.73
Kezdeti O ₂ szaturáció (%)	86.70 ± 7.13	89.56 ± 9.00 ⁹	0.48
O ₂ szaturáció csökkenés (%)	12.10 ± 6.91	9.11 ± 5.53 ⁹	0.34
Vérgáz			
pH	7.41 ± 0.03	7.41 ± 0.02 ¹⁰	0.97
pO ₂ (Hgmm)	51.59 ± 11.14	59.04 ± 6.92 ¹⁰	0.11
pCO ₂ (Hgmm)	41.55 ± 5.73	38.23 ± 3.06 ¹⁰	0.15
Életminőség			
ED-5Q index	0.58 ± 0.18 ⁸	0.40 ± 0.38 ⁷	0.32

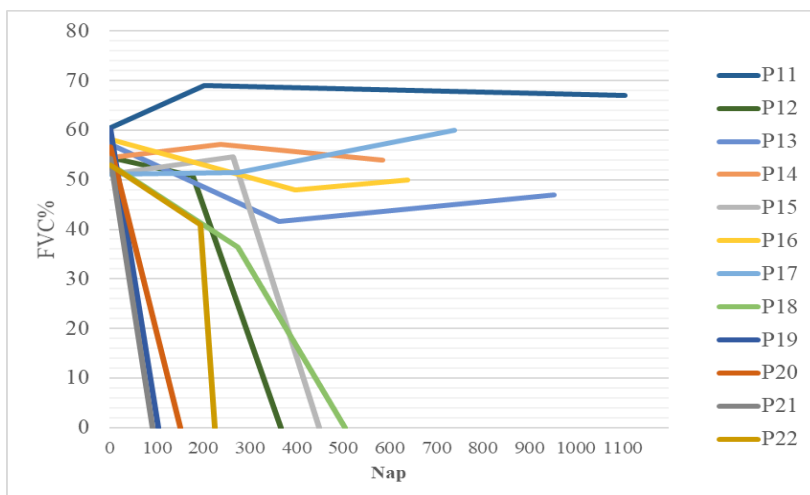
A dyspnoe mértékét a Borg szubjektív dyspnoe skála segítségével mértük fel, mely 0-10 közötti értékeket vehet fel. Felső indexben jelzett számok mutatják a betegek számát, amennyiben eltért a teljes betegszámtól.

A **9. Ábra** mutatja az FVC% változásokat az egyes betegek esetében, a kiindulási értéket és az utolsó utánkövetésnél mért FVC% értékeket jelölve. A betegek halálának időpontjában az FVC%-t zérónak tekintettük. A nintedanib kezelés stabilizálta az FVC%-t az A csoport betegeinek 42%-nál, és a B csoport 50%-ánál legalább 6 hónapos időtartamot nézve.

„A” panel (A csoport FVC% változása a napok függvényében)

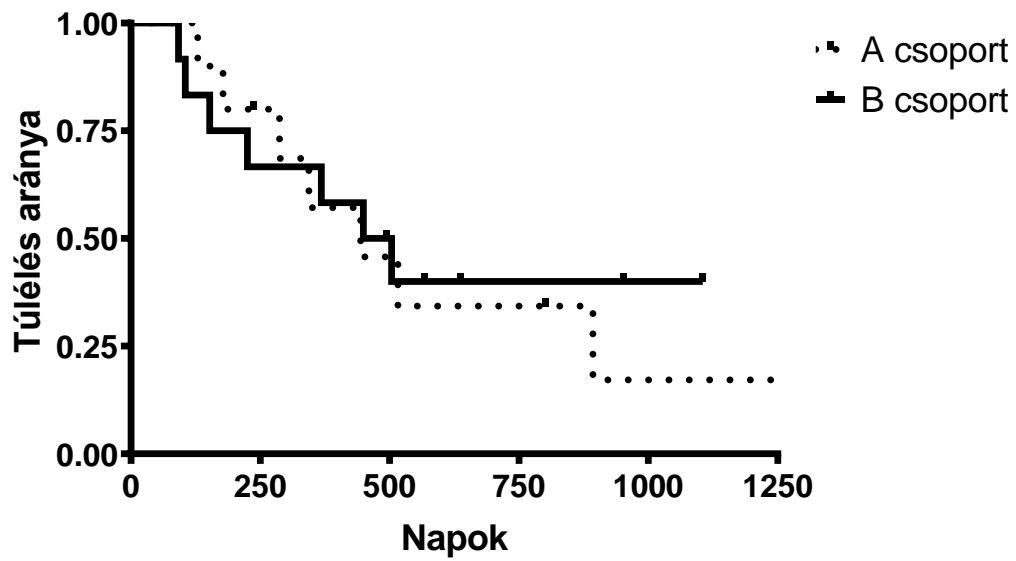


„B” panel (B csoport FVC% változása a napok függvényében)



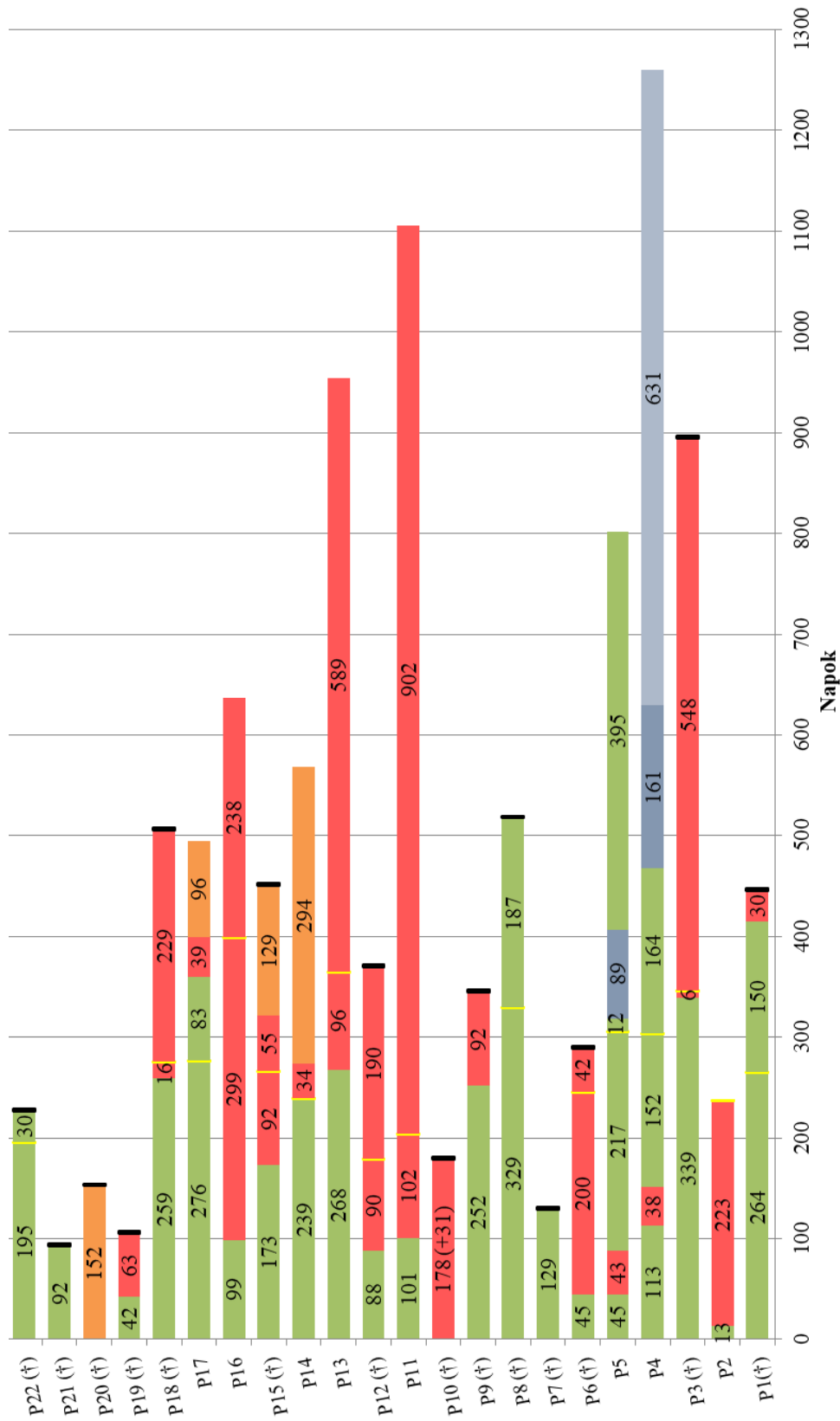
9. Ábra Az egyes betegek FVC% változása az eltelt napok függvényében. Az „A” panel az A csoport, a „B” panel a B csoport betegeit mutatja. FVC%=0 a halálozás időpontját jelöli

A medián túlélést tekintve nem különbözött az egyes csoportokban (A csoport: 444 nap, B csoport: 447 nap). A túlélést grafikusán a **10. Ábra** mutatja.



10. **Ábra** A és B csoport túlélése (444 nap és 447 nap; $p=ns$)

A **11. Ábra** mutatja minden betegnél az alkalmazott terápiát az idő függvényében. A 12 hónapos megfigyelési időszak végéig, vagy a betegek haláláig követtük a terápia alakulását. Nintedanib terápia 4 betegen kívül bevezetésre került, azonban 2 esetben mellékhatások miatt pirfenidonra váltottunk.



Utánkövetés Kezelést nem kapott Nintedamb 2x150 mg Pirfenidon Csökkentett dózisú pirfenidon Csökkentett dózisú nintedamb Halál ideje

11. Ábra Az egyes betegek terápiája az idő függvényében (A csoport: P1-P10; B csoport: P11-P2). Az elhunyt betegeket a † jelöli.

A **6. Táblázat** tartalmazza a terápia során fellépő mellékhatásokat. Az A csoport 50%-ánál, a B csoport 30%-ánál nem jeleztek mellékhatásokat, a betegek 38%-a jól tolerálta a terápiát. Mindkét csoportban főként a gastrointestinalis mellékhatások és májenzim emelkedések fordultak elő. A legtöbb esetben csak ideiglenesen állt fenn, azonban 3 esetben (17%) volt szükség dózis csökkentésre, 2 esetben pedig a mellékhatások a terápia felfüggesztéséhez vezettek (11%). Egyiküknél a magas májenzim szintek, a másik esetben súlyos perzisztáló hányás miatt kellett abbahagynunk a terápiát. Egy betegnél csökkentett dózisú nintedanib terápiát alkalmaztunk a betegségtől független, gyakori gastrointestinalis panaszok miatt. 14 beteget veszítettünk el a vizsgált periódusban. A leggyakoribb halálok az IPF progressziója vagy cardiopulmonalis elégtelenség volt, akut exacerbáció 2 esetben lépett fel.

6. Táblázat Antifibrotikus terápia mellékhatásai és IPF betegek halálozásának okai

	A csoport FVC <50% N=10	B csoport FVC 50-60% N=12	P- érték
Leggyakoribb mellékhatások			
Gastrointestinalis	3 (37,50)	4 (40,00)	1,00
Májenzim emelkedés	2 (25,00)	3 (25,00)	1,00
Részletes mellékhatások			
Hasi fájdalom	1 (12,50)	0 (0)	0,44
Hányinger	1 (12,50)	4 (40,00)	0,31
Hányás	0 (0)	2 (20,00)	0,47
Hasmenés	2 (25,00)	2 (20,00)	1,00
Étvágytalanság	2 (25,00)	2 (20,00)	1,00
Májenzim emelkedés	2 (25,00)	3 (30,00)	1,00
Szédülés	0 (0)	1 (10,00)	1,00
Nincs mellékhatás	4 (50,00)	3 (30,00)	0,63
Mellékhatások miatti gyógyszer szedés felfüggesztése	2 (20,00)	0 (0)	0,18
Mellékhatások, melyek halálhoz vezettek	7 (87,50)	7 (70,00)	0,60
Halál okai			
IPF akut exacerbáció	1 (12,50)	1 (10,00)	1,00
IPF progresszió	4 (50,00)	4 (40,00)	1,00
Cardiopulmonalis elégtelenség	2 (25,00)	2 (20,00)	1,00

4.2 Eredmények II: ILD-LC terápiás lehetőségek és a túlélés

160 ILD betegünk közül 14%-ban diagnosztizáltunk egyidejűleg fennálló tüdődaganatot. A betegek jellemzőit a **7. Táblázat** mutatja. Az esetek többsége idősebb korosztályba tartozott, a férfiak szignifikánsan idősebbek voltak, mint a nők. A mortalitást jelző GAP pontrendszer alapján 32%-ban a GAP II, míg 27% a legmagasabb mortalitású csoportba, a GAP III stádiumba tartozott. A két nemet vizsgálva szignifikánsan több nő tartozott a GAP I stádiumba, mint férfi.

A daganatos betegségekben szenvedők általános állapotát jellemző ECOG PS alapján a betegek többségét (61%) a 2-es stádiumba soroltuk. Az ECOG 2 olyan beteget jelöl, akik ugyan mozgásra és önellátásra képesek, de munkára nem, valamint az idő több, mint 50%-ban aktívak, éberek. Daganat szempontjából a legjobb állapotú betegek (ECOG 0-1; 30%) voltak csak alkalmasak a szervezetet nagymértékben igénybe vevő kombinációs onkoterápiára.

Leggyakoribb tünetekként a nehézlégzés (74%), köhögés, köpetürítés (16%) és mellkasi fájdalom (17%) jelentkeztek. Több, mint az esetek 50%-ának 2 vagy 3 komorbiditása is volt, a leggyakrabban hypertóniával és II. típusú diabétesssel társult az alap tüdőbetegség. A betegek nagyobb részénél (78%) IPF diagnózist állította fel az ILD team.

7. Táblázat ILD-LC betegadatok nemek alapján összegezve

	Összes beteg N=23	Nők N=10	Férfiak N=13	p-érték (nők vs. férfiak)
Életkor (év)	73,8 ± 6,2	70,40 ± 6,15	76,54 ± 5,04	0,02
Dohányos anamnézis N (%)				
Korábbi dohányos	19 (83)	7 (70)	12 (92)	0,28
Nem dohányzó	4 (17)	3 (30)	1 (8)	0,16
BMI (kg/m²)	25,33 ± 5,17	25,73 ± 6,17	25,03 ± 4,55	0,76
ECOG PS N (%)				
0-1	7 (30)	3 (30)	4 (31)	0,96
2	14 (61)	6 (60)	8 (61)	0,94
3-4	2 (9)	1 (10)	1 (8)	0,84
GAP stádium N (%)				
GAP I	10 (43)	7 (70)	3 (23)	0,02
GAP II	7 (32)	3 (30)	4 (33)	0,99
GAP III	6 (27)	0	6 (50)	0,05

Társbetegségek N (%)				
0	2 (9)	1 (10)	1 (8)	0,99
1	2 (9)	1 (10)	1 (8)	0,99
2	12 (52)	5 (50)	7 (53)	0,99
3	7 (30)	3 (30)	4 (31)	0,99
Tünetek N (%)				
Nehézlégzés	17 (74)	8 (80)	9 (69)	0,55
Köhögés és köpetürítés	16 (70)	7 (70)	9 (69)	0,96
Mellkasi fájdalom	4 (17)	2 (20)	2 (15)	0,77
Tüdőbetegség N (%)				
CTD-ILD vagy NSIP	5 (22)	3 (30)	2 (15)	0,39
IPF	18 (78)	7 (70)	11 (85)	0,39

Funkcionális paramétereket a **8. Táblázat** összegzi. A légzésfunkció közepesen súlyos restriktív ventilációs zavart mutatott nemek közötti különbségek nélkül. A vérgázban a nőknél magasabb pCO₂ szintet találtunk a pO₂ különbsége nélkül a férfiakhoz képest.

8. Táblázat Légzésfunkció, diffúzió és vérgáz eredmények ILD-LC csoportokban

	Összes beteg N=23	Nők N=10	Férfiak N=13	p-érték (nők vs férfiak)
Légzésfunkció és diffúzió				
FVC (L)	2,48 ± 0,82	1,94 ± 0,70	2,93 ± 0,75	0,01
FVC (%)	80,80 ± 24,00	78,70 ± 28,20	82,60 ± 20,90	0,71
FEV ₁ (L)	1,81 ± 0,70	1,42 ± 0,58	2,15 ± 0,63	0,01
FEV ₁ (%)	75,50 ± 26,70	70,90 ± 32,60	79,30 ± 21,40	0,47
FEV ₁ /FVC	0,90 ± 0,20	0,90 ± 0,20	1,00 ± 0,20	0,29
TLC (L)	4,09 ± 1,36	3,90 ± 1,70	4,34 ± 0,80	0,51
TLC (%)	75,80 ± 26,50	77,50 ± 30,20	74,10 ± 23,90	0,77
TL _{CO} (mmol/min/kPa)	4,47 ± 2,11	3,95 ± 2,04	5,32 ± 2,15	0,27
TL _{CO} (%)	61,80 ± 24,90	60,20 ± 28,30	64,20 ± 21,00	0,77
Vérgáz				
pH	7,42 ± 0,03	7,40 ± 0,03	7,43 ± 0,02	0,05
pCO ₂ (Hgmm)	36,96 ± 4,58	40,6 ± 4,16	34,78 ± 3,35	0,01
pO ₂ (Hgmm)	61,62 ± 8,60	57,17 ± 7,43	64,29 ± 8,46	0,11

A leggyakoribb daganat típus az adenocarcinoma volt. A szövettan 13 esetben (56%) adenocarcinomat, míg 6 esetben (26%) laphám carcinomat igazolt. Kissejtes tüdődaganat (SCLC) és tovább nem tipizálható nem kissejtes tüdődaganat (NSCLC) 2-2 betegnél került diagnosztizálásra.

Az LC diagnózisának időpontjában 14 betegnek (61%) volt lokálisan előrehaladott/metasztatikus a daganat státusza (TNM IIIB, IV). Korai stádiummal (TNM I, II, IIIA) az esetekkel 39%-ában találkoztunk. Adenocarcinoma mutációs analízis 13 betegnél készült, 1 esetben EGFR mutációt, 4 esetben K-RAS mutációt mutattunk ki, míg PD-L1 expresszió 3 esetben igazolódott. Több férfinál, mint nőnél diagnosztizáltunk laphám carcinomát. A daganatra vonatkozó információkat, az adenocarcinoma mutáció fajtáit és a daganat TNM beosztását a **9. Táblázat** összegzi.

9. Táblázat Tüdő daganat szövettani típusai, daganat stádiumai és mutáció típusai

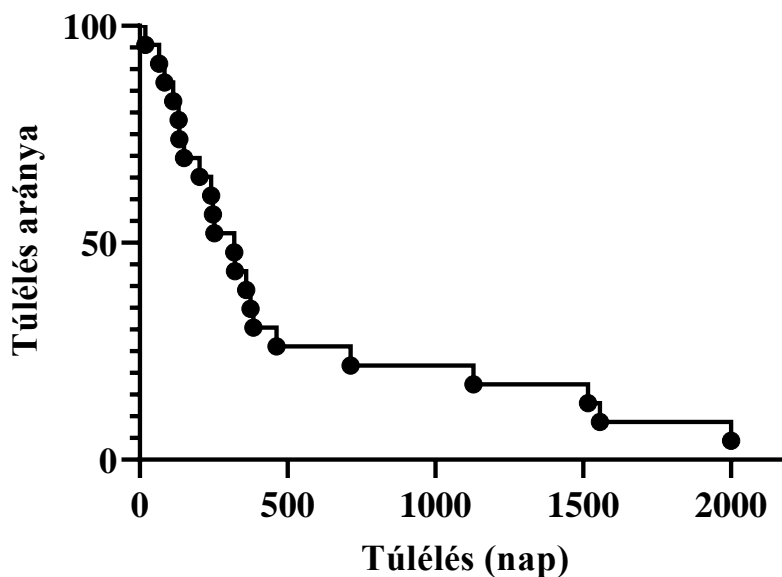
	Összes beteg N=23	Nők N=10	Férfiak N=13	p-érték (nők vs férfiak)
Szövettan N (%)				
Adenocarcinoma	13 (56)	7 (70)	6 (46)	0,25
Laphám carcinoma	6 (26)	1 (10)	5 (39)	0,12
SCLC	2 (9)	1 (10)	1 (8)	0,85
Egyéb (NSCLC)	2 (9)	1 (10)	1 (8)	0,85
TNM N (%)				
Lokális (I, II, IIIA)	9 (39)	5 (50)	4 (31)	0,34
Lokálisan előrehaladott/metasztatikus (IIIB, IV)	14 (61)	5 (50)	9 (69)	0,34
Adenocarcinoma mutáció típusa N (%)				
K-RAS mutáns		4 (31)		
EGFR mutáns		1 (7)		
EGFR, K-RAS vad típus		8 (62)		

A LC kezelése a szövettani típus, TNM, ECOG PS és az aktuálisan elérhető terápiák alapján került minden esetben az onkoteam döntése alapján meghatározásra. Lobectomiára csak 1 esetben került sor. A kemoterápia volt a leggyakrabban alkalmazott kezelési típus, azonban 6 beteg csak szupportív terápiára volt alkalmas. Négy IPF betegnél alkalmaztunk egyidejűleg antifibrotikus nintedanib terápiát (**10. Táblázat**).

10. Táblázat Alkalmazott terápia és halálozások okai

	Összes beteg N=23
Kezelés N (%)	
Lobectomia	1 (4)
Platina alapú kombinált kemoterápia +/- irradiáció	12 (52)
Mono kemoterápia +/- irradiáció	4 (17)
Szupportív terápia (BSC)	
Nem részesült aktív onkoterápiában	5 (22)
Visszautasította az aktív onkoterápiát	1 (4)
Halálozás oka N (%)	
Elsődlegesen ILD miatt	3 (14)
Elsődlegesen daganat miatt	18 (86)

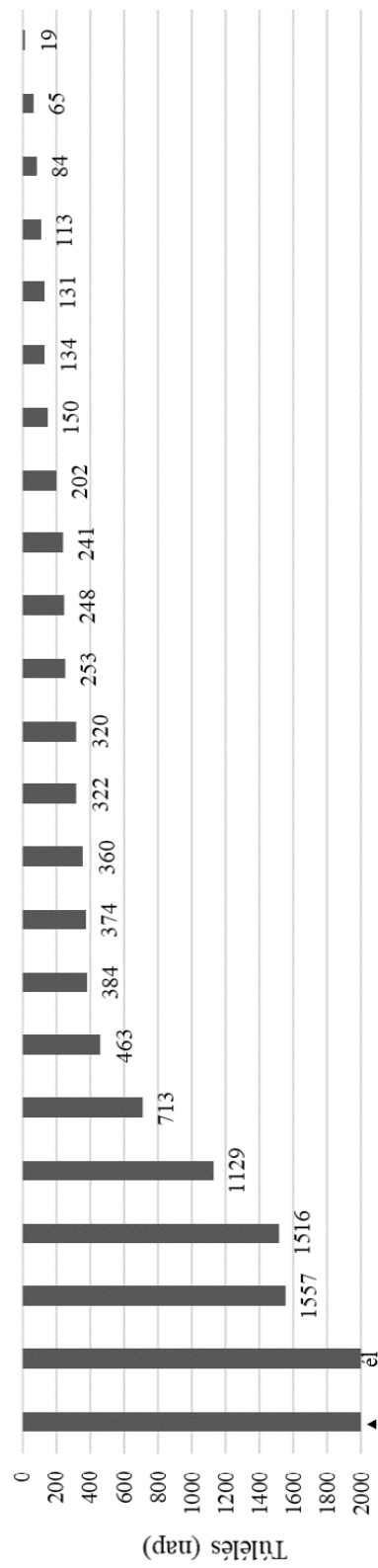
Az összesített medián túlélés 321 nap volt az összes beteg körében. A nemek között nem volt szignifikáns különbség ($p=0,643$), férfiaknál 340 nap, míg nők esetében 288 nap volt az LC diagnózisától számított túlélés (**12. Ábra**).



12. Ábra ILD-LC betegek túlélése az LC diagnózisától számítva. Nők esetében 288 nap, míg a férfiak túlélése 340 nap volt. Összesített medián túlélés 321 nap.

A betegek egyes jellemzőit összesítve ábrázoltuk (**13. Ábra**). A leghosszabb túléléssel rendelkező beteg kis méretű tumorral rendelkezett, lobectomián átesett és azóta is nintedanib kezelésben részesül.

	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	P15	P16	P17	P18	P19	P20	P21	P22	P23
Nem																							
Dohányzási anamnézis																							
GAP stádium																							
Nintedanib terápia IPF-re																							
Tüdődaguanat szövettan																							
TNM stádium																							
ECOG PS																							
Terápia																							
Tüdőbetegség																							
Halál oka																							



13. Ábra Betegek és betegségek karakterisztikájának és terápiájának összefoglalója a túlélés függvényében.

▲ a beteg a vizsgálati perióduson kívül, a 2015. napon hunyt el.

P1-P23: beteg sorszáma

Jelmagyarázat a 13. ábrához:

	Nő
	Férfi

	Korábban dohányzott
	Soha nem dohányzott

	GAP I
	GAP II
	GAP III

	Nintedanib terápia
--	--------------------

	Adenocarcinoma
	Laphám carcinoma
	SCLC

	Korai stádium (I, II, IIIA)
	Lokálisan előrehaladott/metasztatikus stádium (IIIB, IV)

	ECOG 0-1
	ECOG 2
	ECOG 3-4

	IPF
	CTD-ILD vagy NSIP

	ILD miatt hunyt el
	Daganat miatt elhunyt

	Szupportív terápia (BSC)
	Lobectomy
	Platina alapú kombinált kemoterápia +/- irradiáció
	Mono kemoterápia +/- irradiáció

5. Megbeszélés

5.1 Megbeszélés I.: Nintedanib hosszútávú hatásai és mellékhatásai súlyos IPF-ben szenvedő betegeknél

A legsúlyosabb IPF populáció kezelési stratégiájáról napjainkig keveset tudunk, ugyanis a nagy klinikai tanulmányok rendszerint kizárják az 50% FVC alatti csoportot. Longitudinális vizsgálatunkban a legsúlyosabb funkcionális állapotú IPF betegeket követtük 1 évig, és megfigyeltük a nintedanib hatását ezen a speciális betegpopuláción. Eredményeink szerint a nintedanib terápia előnyére válik minden IPF betegnek, még akkor is, ha minimális funkcionális tartalékkal rendelkeznek. Közleményünk megjelenésével először tártuk fel a medián túlélést ebben a ritka betegcsoportban. Az 50% alatti FVC csoportban 444 nap, míg az 50-60% FVC betegeknél 476 nap volt a medián túlélés. Fontos kiemelni, hogy az FVC az a légzésfunkciós paraméter, amelyet progresszió követésre meghatároztak és validáltak [112].

Az első adatok a témában 2016-ban jelentek meg, amikor az INPULSIS vizsgálatot kiterjesztették az előzőleg kizárt populációra ($FVC \leq 50\%$). Az új vizsgálatban - melyet INPULSIS-ON vizsgálatnak neveztek el - 734 IPF betegből 41 felelt meg (5,6%) a beválasztási kritériumnak, hiszen az alapvizsgálat alatt beléptek az $FVC < 50\%$ kategóriába. Ez az előfordulási arány jól mutatja, hogy egy ritka betegség ritka alcsoportját vizsgáltuk, ugyanis tanulmányunkban az összes beteg 9,7%-a volt bevonható a kritériumok alapján. Az INPULSIS-ON klinikai vizsgálatban 41 betegből 23 már a vizsgálatot megelőzően kapta a terápiát, 18 esetben pedig a vizsgálat kezdetén kezdték el szedni a nintedanibot, majd 48 héten át követték őket. Mellékhatás a betegek 100%-ánál jelentkezett és összességében hasonló eredményekkel szolgált, mint a megelőző vizsgálat: nintedanib hatásos, és csökkenti a betegség progresszióját a betegség súlyosságától függetlenül, azonban mellékhatással fokozottan számolni kell [113], és gyakrabban járhat a terápia felfüggesztésével [114].

2018-ban készült egy hasonló tanulmány. Az olaszországi multicentrikus klinikai vizsgálat 41 súlyos ($FVC \leq 50\%$ és/vagy $DL_{CO} \leq 35\%$) IPF beteg nintedanib kezelésének légzésfunkcióra kifejtett hatását vizsgálta. A vizsgálat nem mutatott különösebb eltérést sem az FVC, sem egyéb paraméterek változásában, azonban fél év nintedanib szedés után a DL_{CO} csökkenés szignifikáns javulását tapasztalták a kezelés előtti fél évvel készült diffúziós értékhez képest [115]. A 2011-es irányelv szerint a 10%-os FVC (mind

abszolút, mind relatív értéket tekintve) csökkenés a betegség progresszióját jelezi, azonban ennek szigorú alkalmazása fenntartásokkal kezelendő, mert egy súlyosabb lefolyású betegségben rosszabb kezdeti paraméterekkel az 5% FVC csökkenés is számottevő [116]. Richeldi et al. közleményükben a relatív értékek figyelembevételét (pl. 60%-ról 54%-ra csökkent FVC) és a 10% helyett 5%-os FVC csökkenés prognosztikai szerepét hangsúlyozza és javasolja [117]. 2020-ban jelent meg egy új klinikai vizsgálat (INSTAGE) eredménye, ahol szintén súlyos IPF betegeket vontak be csökkent diffúzió alapján ($DL_{CO} \leq 35\%$) és a nintedanib hatását vizsgálták sildenafillel, illetve placeboval kombinálva. A vizsgálat szerint semmilyen előnye nem származott a betegeknek a kombinációs kezeléssel, így továbbra is a nintedanib monoterápia javasolt súlyos IPF esetén [118].

Saját kutatási eredményeink alapján a betegek 42-50%-ában stabilizálódott az FVC, amely szinkronban van a korábbi tanulmányokkal. A kis esetszámunk miatt individuálisan ábrázoltuk az FVC alakulását, mert így egyértelműen követhető a tüdőfunkció progressziója, illetve a terápia hatása. Az A csoport betegeinek 50%-ánál nem tudtuk elvégezni a diffúziós vizsgálatokat a beszűkült funkcionális képességeik miatt, emiatt félrevezetően magas átlagértékeket kaptunk a súlyos IPF csoportban. Esetszámainkat tekintve az összpopuláció kb. 10%-ának volt legsúlyosabb betegsége, ez az adat más regiszterek esetében 6% körüli [115], de előfordultak ennél nagyobb esetszámok is, mint pl. egy koreai tanulmány esetében 47%-ban (n=24) diagnosztizáltak súlyos IPF betegeket [114].

A betegek körében magas előfordulása volt az egyéb társbetegségeknek. Az A csoportban megfigyelt magasabb hipertonia arányt koincideneciának véljük. A kohorszunkra jellemző magas életkorral és BMI-vel gyakran találkozhatunk IPF betegek körében. Más vizsgálatokhoz képest több nő volt a B csoportban, mint férfi, melynek lehetséges oka az a megfigyelés, hogy a nők hosszabb élettartammal rendelkeznek, még IPF esetén is [119]. A magas női létszám eredményezheti a GAP stádiumokban megfigyelt szignifikáns eltérést is, ugyanis a férfi nem önmagában is rizikófaktor, emiatt +1 pontot jelent a GAP pontrendszerében [36].

Ismert, hogy a dohányzás az IPF kialakulásának fontos rizikófaktora. A bevont betegek 50%-a soha nem dohányzott, ez a szám magasabb, mint az INPULSIS vizsgálatokban, ahol a nemdohányzók aránya 23–32% [84].

Minden betegnél légzésfunkció eredményeitől függetlenül javasoltuk az antifibrotikus terápiát. Sajnos 4 beteg esetében megghiúsult a kezelés, mert a beteg a terápia halasztását kérte vagy elhunyt a terápia kezdete előtt. A többi beteg általában jól tolerálta a kezelést, 39%-ban nem jeleztek nem kívánatos eseményt. Ez az eredmény jóval elmarad az INPULSIS és INPULSIS-ON vizsgálatokban tapasztalt 90% felett előforduló mellékhatástól. Esetünkben a való életre jellemző, a súlyos mellékhatások bejelentésének köszönhető az alacsonyabb mértékű mellékhatás megjelenése. A vizsgálatunkban észlelt mellékhatások legtöbbször ideiglenesen álltak fenn, és enyhe lefolyásúak voltak. Csak 3 esetben volt szükség a terápia leállítására és 2 esetben váltottunk pirfenidonra. Vizsgálatunkban hányinger (28%) és emelkedett májenzimek (28%) voltak a leggyakoribb mellékhatások. Korábbi nagy vizsgálatokban hányinger főként azoknál alakult ki, akik 2x150 mg nintedanibot kaptak. A TOMORROW vizsgálatnál 23,5%-ban, INPULSIS tanulmányánál 22,7-26,1%-ban, az INPULSIS-ON vizsgálatnál 17,1%-ban figyeltek meg hányingert. A klinikai tanulmányokban leggyakoribb mellékhatásként hasmenés jelentkezett, ez a mi esetünkben 22,2% volt. Korábbi való élet vizsgálatok is megerősítették a nintedanib biztonságos használatát, hatásosságát és a nem súlyos gastrointestinalis mellékhatások tolerálhatóságát [84][113][83][120].

Magas mortalitást figyeltünk meg súlyos IPF betegek körében. A legkisebb mortalitású GAP I stádiumba az A csoport 30%-a tartozott. Liang et al. tanulmányukban szintén magas mortalitást figyelték meg az intenzív osztályra felvett súlyos IPF betegek között (FVC 40-66%) [121].

Nintedanib terápia növelheti a túlélést, bár az összehasonlítás nehéz, mert klinikánkon a vizsgált periódusban nem követtünk olyan beteget, akinél nem tervezetünk kezelést. Másrészt a kis esetszámunk miatt – amely a többi nemzetközi tanulmányra is igaz – egyértelmű, és generalizálható következtetést nem lehet levonni.

Az akut exacerbáció rettegett, és gyakran halálos következménye a betegség progressziójának. Az exacerbációk rizikófaktoraiként meghatározó a kezdeti FVC, a súlyos kezdeti dyspnoe, a romló gázcsere, a lépesméz rajzolat és kiterjedt elváltozás HRCT-n, a fennálló GERD, az emelkedett KL-6 szint és a légszennyezés [122]. Az összesített INPULSIS vizsgálatok szerint 68%-ban csökken az exacerbáció rizikója nintedanib terápia mellett [123]. Vizsgálatunkban főként az IPF progressziója miatt

fellépő légzési elégtelenség következtében hunytak el, míg akut exacerbáció 2 esetben lépett fel.

Tanulmányunk limitációja, hogy egy ritka betegcsoport még ritkább alcsoportját vizsgáltuk, a jelentős funkcionális beszűkülés mellett a várható élettartam a tüdő korlátozott rezerve és a betegségből adódó komplikációk miatt alacsony. Másrészt befolyásolhatta a kimenetelt, hogy néhány esetben dóziscsökkentés történt, és 2 esetben pirfenidon terápiára váltottunk.

5.2 Megbeszélés II: ILD-LC terápiais lehetőségek és a túlélés

Az első közlemények a ILD-LC témakörben kb. 10 évvel ezelőtt jelentek meg, és azóta számos átfogó tanulmány készült az epidemiológiájáról és kialakulásának mechanizmusáról. Második tanulmányunkban nagyrészt IPF betegeket vizsgáltunk (n=18), azonban bevonásra került 5 egyéb ILD-ben szenvedő beteg is. Korábbi tanulmányok szerint az LC relatív rizikója 4-7x magasabb ILD-kben, és az ILD-k 10-20%-ában fedeznek fel egyidejű daganatot [29]. Az alap tüdőbetegségen kívül tüdődaganatot 23 esetében, azaz 14%-nál diagnosztizáltunk, míg más tanulmányok 2,7% és 48% között találtak egyidejűleg LC-t ILD-kben [124].

Tanulmányunkban 15 betegnél állapítottunk meg először ILD betegséget, majd medián 888 nap [19-1557 nap] után alakult ki náluk LC. Ez a sorrendi megfigyelés összhangban van más közleményekkel [29]. Eredményünk alapján felmerül, hogy a szoros kontrollból profitálnak az ILD betegek, ugyanis így lehetőségünk van korán felismerni és kezelni a daganatot. További 8 esetben a daganat és az ILD egy időpontban igazolódtak.

A tüdőrák hazánkban is gyakran késői stádiumban kerül felismerésre, és a terápiais lehetőségek limitált lehetősége miatt magas mortalitással jár [97]. Vizsgálatunkban hasonló tendenciát figyeltünk meg, ugyanis a betegek döntő többsége már lokálisan előrehaladott, vagy metasztatikus állapotban került felismerésre, emiatt a terápiais lehetőségek limitáltak voltak.

Magyarországon az adenocarcinoma a leggyakoribb LC típus [97]. Vizsgált betegek között is az adenocarcinoma fordult elő legtöbbször (56%), ezzel szemben egyes tanulmányokban vagy hasonló eloszlást [125], vagy a laphám carcinomat találtak gyakoribbnak [29].

Aktiváló génmutációt, pl. EGFR mutációt meglehetősen ritkán mutatnak ki ILD-LC-ben a dohányzók magas aránya miatt, mely a laphám carcinoma kialakulásának kedvez. Aktiváló EGFR mutációt 1 esetben mutattunk ki, az adenocarcinomás betegek 62%-ban EGFR/K-RAS vad típus, míg PD-L1 \geq 1% expresszió csak 3 esetben volt kimutatható.

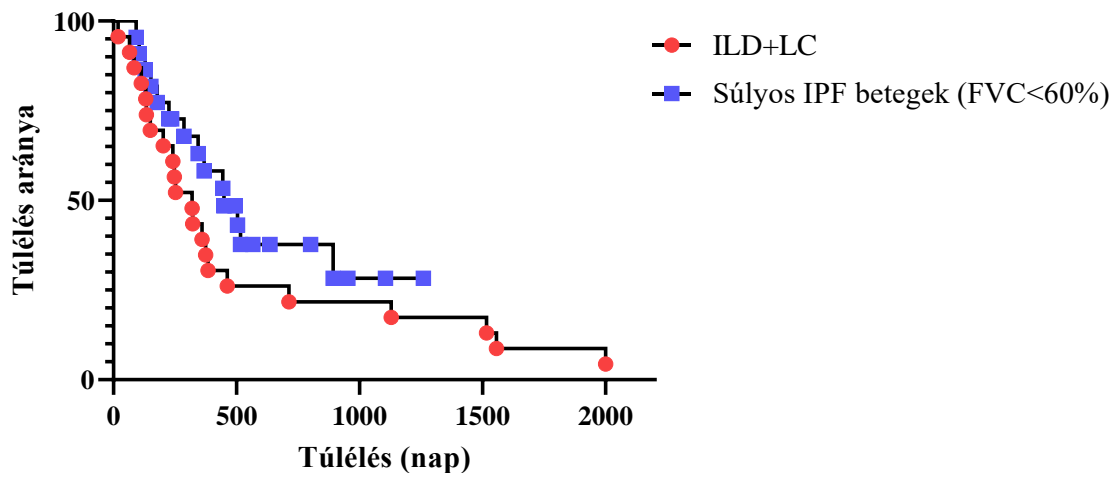
Operábilis állapotban egyetlen beteg volt, nála lobectomia történt. Platina bázisú kombinált kemoterápiát irradiációval vagy anélkül alkalmaztuk a leggyakrabban (52%). Kiemelendő, hogy a radioterápia alkalmazása megfontolandó a radiációs pneumonitis fokozott rizikóra miatt, mely még inkább rontja a fennálló ILD-t [126]. Az immunterápiás kezelést vizsgáló klinikai tanulmányok kizárták a fennálló ILD-t a terápiához asszociált (immun-related) pneumonitis kialakulásának kockázata miatt [111][112].

ILD-LC betegek általában rosszabb általános állapota (ECOG PS>2; n=16) nehezítette a szélesebb körű diagnosztika pl. biopszia elvégzését és a terápiás lehetőségek is limitáltak voltak: 5 esetben csak szupportív kezelést (BSC) tudunk nyújtani, míg 1 beteg visszautasította a terápiát.

A 18 IPF beteg közül 4 esetben tudunk nintedanib terápiát elkezdni, mely nemcsak az IPF, de a daganat progresszióját is pozitívan befolyásolhatja. A pirfenidon szintén kedvező hatással lehet a daganat fejlődésére, azonban vizsgálatunkban egyetlen betegnél sem használtuk, mert a magyar biztosítási rendszer később tette elérhetővé, mint a nintedanibot. A nintedanibot nem csak IPF esetében, hanem egyes daganatok (adenocarcinoma) kezelésre is használják. A LUME-Lung 1 és LUME-Lung 2 klinikai tanulmányok során docetaxel+nintedanib és pemetrexed+nintedanib terápiák másodvonalszintű hatásosságát vizsgálták adenocarcinómában. A kezelések hatásosnak bizonyultak az agresszívabb típusú adenocarcinómák esetén azoknál, akik kemorefraktívak voltak az első vonalszintű kemoterápiára. Mindkét terápiás kombináció növelte a progresszió mentes túlélést [129][130].

Egy 2015-ben készült tanulmány szintén az IPF-ben előforduló daganatok előfordulását és a túlélést vizsgálta. A 181 fő közül 13%-nál alakult ki LC. Az IPF-LC túlélését (38,7 hónap) szignifikánsan rosszabbnak találták, mint önmagában az IPF-ét (63,9 hónap) [131]. A medián túlélés a LC diagnózisától számítva ILD betegek körében 321 nap volt (férfiak: 340 nap, nők: 288 nap). A túlélés összehasonlítva az előző

vizsgálatunkban bemutatott legsúlyosabb IPF betegekhez képest rosszabb volt ($p=0,23$)
(14. Ábra).



14. Ábra Túlélés összehasonlítása a súlyos IPF és ILD-LC betegeknél

6. Következtetések

Célkitűzéseinkben meghatározott kérdések a legsúlyosabb IPF és tüdődaganattal társultILD-k kezelési lehetőségeire, mellékhatások feltérképezésére, valamint az ezzel összefüggő túlélésre irányultak.

1. Milyen hatással alkalmazható a nintedanib terápia a legsúlyosabb IPF betegeknél?

Eredményeink szerint előrehaladott állapotú, jelentős funkcionális beszűküléssel járó IPF esetén a nintedanib terápia a klinikai vizsgálatokhoz hasonló eredménnyel alkalmazható. Való-élet adataink alapján a nintedanib terápia FVC<50% és FVC=50-60% betegekben is legalább 6 hónapos funkcionális stabilitást eredményezett.

2. Milyen mellékhatások jelentkeznek nintedanib kezelés mellett a legsúlyosabb IPF csoportban?

A nintedanib terápia nem járt súlyos mellékhatásokkal és jól tolerálható volt. Mindkét csoportban főként a gastrointestinalis mellékhatások és májenzim emelkedések domináltak, a korábbi klinikai vizsgálati eredményeknek megfelelően. Új nem kívánatos eseményt nem észleltünk. Többnyire csak ideiglenesen álltak fenn a mellékhatások, azonban 3 esetben (17%) dózis csökkentésre volt szükség, 2 esetben pedig a terápia felfüggesztéséhez vezettek (11%).

3. Igazolható-eILD-k mellett megjelenő LC esetében jellegzetes klinikai megjelenés?

Vizsgálatunkban az irodalommal ellentétben az adenocarcinoma volt a leggyakoribb LC szövettani típus, melyetILD betegekben igazoltunk. A betegek többségénél (61%) az első felvétel időpontjában már lokálisan előrehaladott/metasztatikus (TNM IIIB, IV) stádiumú daganatot találtunk. Aktiváló EGFR mutációt 1 esetben mutattunk ki, az adenocarcinomas betegek 62%-ában EGFR/K-RAS vad típust mutattak, míg PD-L1 \geq 1% expresszió csak 3 esetben volt kimutatható.ILD-LC betegek általában rosszabb általános állapota (ECOG PS>2; n=16) nehezítette a szélesebb körű diagnosztika pl. biopszia vétel elvégzését.

4. Milyen a súlyos IPF és ILD-LC betegek túlélése, a betegség kimenetele?

A medián túlélést elsőként határoztuk meg ezen a speciális betegcsoporton: 50-60% FVC közötti csoportban 476 nap, míg az 50% FVC alattiaknál 444 nap volt a medián túlélés. Az ILD és LC két önmagában is nagy mortalitással járó kórkép, együttes előfordulása jelentősen rontja a túlélést (321 nap). ILD-LC betegek túlélése a legsúlyosabb IPF betegeknél is rosszabb.

5. Milyen terápiát alkalmazunk a klinikai gyakorlatban az aktuálisan Magyarországon elérhető standard kezeléshez képest ILD-LC esetében?

A terápiás lehetőségek limitáltak ILD-LC esetében: operáció csak egy korai stádiumú betegnél volt kivitelezhető, a betegek 26%-a nem volt alkalmas kemoterápiára az általános állapot, a fennálló tüdőbetegség vagy egyéb komorbiditások miatt. Az egyénre szabott terápia kiválasztását fontosnak tartjuk, ugyanis a terápiára adott válasz az alapteregség súlyosságától függően betegenként különbözhet.

7. Összefoglalás

Az idiopátiás tüdőfibrosis (IPF) az egyik leggyakoribb intersticialis tüdőbetegség (ILD). A legsúlyosabb betegek rendszerint kizárásra kerülnek a klinikai vizsgálatokból. A legtöbb ILD rontja a túlélés esélyeit, és növelheti a tüdőrák kialakulásának kockázatát. Az antifibrotikus terápia hatásai és mellékhatásai a súlyos IPF csoportban, illetve a daganattal összefüggő esetekben kevésbé ismertek.

Vizsgálatainkban egyrészt a legsúlyosabb IPF populációt (A csoport: FVC<50%; N=10; B csoport: FVC=50-60%; N=12), akiket 2015-2017 között diagnosztizáltunk, illetve 2012-2018 közötti időszakban ILD mellett kialakult LC eseteket (N=23) dolgoztuk fel. A terápiás lehetőségeket, antifibrotikus terápia hatását, mellékhatását, és a túlélést vizsgáltuk a súlyos IPF és ILD-LC betegeknél.

A súlyos IPF csoportban 15 beteget kezeltünk nintedanibbal, mely hatására a légzésfunkció 42 és 50%-ban stabilizálódott az A és B csoportokban 6 hónap alatt. Klinikai és radiológiai paraméterekben nem volt különbség a csoportok között. A medián túlélés 444 nap vs. 476 nap volt az egyes csoportokban. Mellékhatások bár ritkábban jelentkeztek, mint a klinikai vizsgálatokban, 3 esetben dóziscsökkentéshez vezettek, 2 esetben a terápia végét jelentette.

Az ILD-LC betegek közepsúlyos funkcionális állapotúak voltak. Adenocarcinomát a betegek 56%-ánál, míg laphám carcinomát 26%-uknál mutattunk ki. Adenocarcinomában terápiát meghatározó mutáció csak 1 esetben igazolódott. Terápiás lehetőségek a betegek rossz általános állapota miatt limitáltak, lobectomiát 1 esetben tudtunk javasolni, míg a legtöbben kemoterápiát kaptak. A betegek 26%-a csak szupportív, palliatív kezelésben részesült. Négy IPF beteg kapott nintedanib kezelést is a LC terápia mellé. Medián túlélés 321 nap volt.

A nintedanib terápia hatékony és jól tolerálható a legsúlyosabban érintett IPF csoportban is. Longitudinális vizsgálataink alapján a túlélés ILD-LC betegek esetén még a legsúlyosabban érintett IPF betegeknél is aggasztóbb, és nagyrészüket csak palliatív kezelésre alkalmas. A mortalitást növeli, hogy a betegek kezelési lehetőségei limitáltak. Interdiszciplináris megközelítés elengedhetetlen az individuális terápia meghatározására IPF és ILD-LC betegek körében is. Az antifibrotikus terápiák alkalmazása ILD-LC-ben további vizsgálatokat igényelnek.

8. Summary

Fibrosing interstitial lung diseases (ILD) especially idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) are associated with poor survival and increased risk of lung cancer (LC). The most severe patients are usually excluded from clinical trials. The effect of anti-fibrosing therapy and survival in these rare patient population are not well established.

The aim of our work was to characterize IPF patients with forced vital capacity (FVC) <50% (Group 1; N=10) and FVC 50-60% predicted (Group 2; N=12), diagnosed at the Department of Pulmonology Semmelweis University between 2015 and 2017. We also collected ILD patients with concomitant LC (N=23) and reviewed retrospectively between 2012-2018. Nintedanib therapy effects on lung function, survival and adverse events were longitudinally analysed.

All ILD patients underwent detailed pulmonary evaluation. Cancer characteristics including driver mutation data, as well as therapy and survival were analysed.

From advanced IPF cases 15 patients were treated with nintedanib, which stabilized lung function in 42 and 50% respectively in the two groups for 6 months. No differences between groups were identified regarding clinical parameters and radiological pattern. Median survival was 444 days for Group 1, while 476 days for Group 2. Adverse events were less common than in clinical trials, needing dose reduction in 3, drug discontinuation in 2 patients.

ILD-LC patients had mild-moderate lung functional impairment. In 56% of cases histology confirmed adenocarcinoma followed by squamous cell carcinoma in 26%. Lobectomy could only be performed in one case; driver mutation was present in one patient. Chemotherapy was commonly administered; however, 26% could only receive supportive palliative care. Four IPF patients received concomitant nintedanib to their LC treatment. Median survival of ILD-LC patients was only 321 days.

Nintedanib therapy was effective and well tolerated even among IPF patients with severely impaired lung function. Longitudinal follow-up confirmed high mortality in severe and very severe IPF patients, however median survival exceeded 1 year in both groups. ILD-LC patients have also a very limited survival. Significant proportion of patients could only receive palliative care indicating the need for better management strategies in this special patient population. The evaluation of the effect of co-treatment with antifibrotics needs further studies.

9. Irodalomjegyzék

1. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG, Ryerson CJ, Ryu JH, Selman M, Wells AU, Behr J, Bouros D, Brown KK, Colby T V., Collard HR, Cordeiro CR, Cottin V, Crestani B, Drent M, Dudden RF, Egan J, Flaherty K, Hogaboam C, Inoue Y, Johkoh T, Kim DS, Kitaichi M, Loyd J, Martinez FJ, Myers J, Protzko S, Raghu G, Richeldi L, Sverzellati N, Swigris J, Valeyre D (2013) An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 188: 733–748
2. Meyer KC (2014) Diagnosis and management of interstitial lung disease. *Transl Respir Med* 2: 4
3. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE (1994) The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 150: 967–972
4. Lederer DJ, Martinez FJ (2018) Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 378: 1811–1823
5. Kaunisto J, Salomaa ER, Hodgson U, Kaarteenaho R, Myllärniemi M (2013) Idiopathic pulmonary fibrosis - a systematic review on methodology for the collection of epidemiological data. *BMC Pulm Med* 13: 53
6. Duchemann B, Annesi-Maesano I, De Naurois CJ, Sanyal S, Brillet PY, Brauner M, Kambouchner M, Huynh S, Naccache JM, Borie R, Piquet J, Mekinian A, Virally J, Uzunhan Y, Cadranel J, Crestani B, Fain O, Lhote F, Dhote R, Saidenberg-Kermanac'h N, Rosental PA, Valeyre D, Nunes H (2017) Prevalence and incidence of interstitial lung diseases in a multi-ethnic county of Greater Paris. *Eur Respir J* 50: 1602419
7. Culver DA, Behr J, Belperio JA, Corte TJ, De Andrade JA, Flaherty KR, Gulati M, Huie TJ, Lancaster LH, Roman J, Ryerson CJ, Kim HJ (2019) Patient registries in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 200: 160–167
8. Tran T, Šterclová M, Mogulkoc N, Lewandowska K, Müller V, Hájková M,

- Kramer MR, Jovanović D, Tekavec-Trkanjec J, Studnicka M, Stoeva N, Hejduk K, Dušek L, Suissa S, Vašáková M, Zolnowska B, Bartoš V, Králové H, Slivka R, Lacina L, Doubková M, Bittenglová R, Martusewicz-Boros M, Žurková M, Jonner I, Szymanowska-Narloch A, Sobiecka M, Lošťáková V, Trzaska-Sobczak M, Tyl R, Sliwinski P, Zsiray M, Bohács A, Majewski S, Šuldová H, Matula B, Šišková L, Plutinský J, Jakić A, Tóth Š, Balikó Z, Bučeková M, Pšíkalová J, Stachura T, Petřík F, Anton J, Lněnička J, Milenkovic MR, Lajkó I, Řihák V, Szalai Z, Jurek P, Kania A, Laššán Š, Pejcic T, Reiterer P, Borucki L, Králová R, Musilová P, Snížek T, Doležal D, Homolka J, Hortvíková H, Mladinov S, Palúch P, Hrdina R, Szilasi M, Vučinić-Mihailović V, Vyšehradský R, Mokošová R, Nowicka A, Petkovic TR (2020) The European MultiPartner IPF registry (EMPIRE): Validating long-term prognostic factors in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 21: 11
9. European IPF Registry and Biobank. <http://www.pulmonary-fibrosis.net/>; Hozzáférés: 2020.05.04.
 10. Marshall DC, Salciccioli JD, Shea BS, Akuthota P (2018) Trends in mortality from idiopathic pulmonary fibrosis in the European Union: An observational study of the WHO mortality database from 2001–2013. *Eur Respir J* 51: 1701603
 11. Huapaya JA, Wilfong EM, Harden CT, Brower RG, Danoff SK (2018) Risk factors for mortality and mortality rates in interstitial lung disease patients in the intensive care unit. *Eur Respir Rev* 27: 180061
 12. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, Behr J, Cottin V, Danoff SK, Morell F, Flaherty KR, Wells A, Martinez FJ, Azuma A, Bice TJ, Bouros D, Brown KK, Collard HR, Duggal A, Galvin L, Inoue Y, Gislis Jenkins R, Johkoh T, Kazerooni EA, Kitaichi M, Knight SL, Mansour G, Nicholson AG, J Pipavath SN, Buendía-RoldánRold I, Selman M, Travis WD, F Walsh SL, Wilson KC (2018) American Thoracic Society Documents; Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 198: 44–68
 13. García-Sancho C, Buendía-Roldán I, Fernández-Plata MR, Navarro C, Pérez-Padilla R, Vargas MH, Loyd JE, Selman M (2011) Familial pulmonary fibrosis is

- the strongest risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 105: 1902–1907
14. Bryson T, Sundaram B, Khanna D, Kazerooni EA (2014) Connective tissue disease-associated interstitial pneumonia and idiopathic interstitial pneumonia: Similarity and difference. *Semin Ultrasound, CT MRI* 35: 29–38
 15. Demedts M, Costabel U (2002) ATS/ERS international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Respir J* 19: 794–796
 16. Matsushima H, Takayanagi N, Sakamoto T, Kawata I, Motegi M, Ubukata M, Yanagisawa T, Sugita Y, Kanazawa M KY (2001) Pathologic findings both before and after steroid therapy in a case of desquamative interstitial pneumonia. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 39: 609–14
 17. Lee CT, Oldham JM (2017) Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features: Overview of Proposed Criteria and Recent Cohort Characterization. *Clin Pulm Med* 24: 191–196
 18. Graney BA, Fischer A (2019) Interstitial pneumonia with autoimmune features. *Ann Am Thorac Soc* 16: 525–533
 19. Skolnik K, Ryerson CJ (2016) Unclassifiable interstitial lung disease: A review. *Respirology* 21: 51–56
 20. Margaritopoulos GA, Antoniou KM, Wells AU (2017) Comorbidities in interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev* 26: 160027
 21. Raghu G, Anstrom KJ, King TE, Lasky JA, Martinez FJ (2012) Prednisone, Azathioprine, and *N*-Acetylcysteine for Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 366: 1968–1977
 22. Wuyts WA, Willems S, Vos R, Vanaudenaerde BM, De Vleeschauwer SI, Rinaldi M, Vanhooren HM, Geudens N, Verleden SE, Demedts MG, Thomeer M, Verbeken EK, Verleden GM (2010) Azithromycin reduces pulmonary fibrosis in a bleomycin mouse model. *Exp Lung Res* 36: 602–614
 23. Song JW, Hong SB, Lim CM, Koh Y, Kim DS (2011) Acute exacerbation of

- idiopathic pulmonary fibrosis: Incidence, risk factors and outcome. *Eur Respir J* 37: 356–363
24. Kameda H, Tokuda H, Sakai F, Johkoh T, Mori S, Yoshida Y, Takayanagi N, Taki H, Hasegawa Y, Hatta K, Yamanaka H, Dohi M, Hashimoto S, Yamada H, Kawai S, Takeuchi T, Tateda K, Goto H (2011) Clinical and radiological features of acute-onset diffuse interstitial lung diseases in patients with rheumatoid arthritis receiving treatment with biological agents: Importance of *Pneumocystis pneumonia* in Japan revealed by a multicenter study. *Intern Med* 50: 305–313
 25. Smith NL, Denning DW (2011) Underlying conditions in chronic pulmonary aspergillosis including simple aspergilloma. *Eur Respir J* 37: 865–872
 26. Savarino E, Carbone R, Marabotto E, Furnari M, Sconfienza L, Ghio M, Zentilin P, Savarino V (2013) Gastro-oesophageal reflux and gastric aspiration in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Eur Respir J* 42: 1322–1331
 27. Kim Y, Lee YJ, Cho YJ, Yoon H Il, Lee JH, Lee CT, Park JS (2018) Association between pepsin in bronchoalveolar lavage fluid and prognosis of chronic fibrosing interstitial lung disease. *Tohoku J Exp Med* 246: 147–153
 28. Behr J, Ryu JH (2008) Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Eur Respir J* 31: 1357–1367
 29. Naccache JM, Gibiot Q, Monnet I, Antoine M, Wislez M, Chouaid C, Cadranet J (2018) Lung cancer and interstitial lung disease: A literature review. *J Thorac Dis* 10: 3829–3844
 30. Minai OA, Pandya CM, Golish JA, Avecillas JF, McCarthy K, Marlow S, Arroliga AC (2007) Predictors of nocturnal oxygen desaturation in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 131: 109–117
 31. Lee YJ, Choi SM, Lee YJ, Cho YJ, Yoon H Il, Lee JH, Lee CT, Park JS (2017) Clinical impact of depression and anxiety in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One* 12: 0184300
 32. Ley B, Collard HR, King TE (2011) Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 183: 431–440

33. King TE, Tooze JA, Schwarz MI, Brown KR, Cherniack RM (2001) Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: Scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med* 164: 1171–1181
34. Mapel DW, Hunt WC, Utton R, Baumgartner KB, Samet JM, Coultas DB (1998) Idiopathic pulmonary fibrosis: Survival in population based and hospital based cohorts. *Thorax* 53: 469–476
35. Olson AL, Swigris JJ, Lezotte DC, Norris JM, Wilson CG, Brown KK (2007) Mortality from Pulmonary Fibrosis Increased in the United States from 1992 to 2003. *Am J Respir Crit Care Med* 176: 277–284
36. Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ryu JH, Tomassetti S, Lee JS, Poletti V, Buccioli M, Elicker BM, Jones KD, King TE, Collard HR (2012) A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 156: 684–695
37. Du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, Lancaster L, Noble PW, Raghu G, Sahn SA, Swarcberg J, Thomeer M, Valeyre D, King TE (2011) Ascertainment of individual risk of mortality for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 184: 459–466
38. Mannino DM, Etzel RA, Gibson Parrish R (1996) Pulmonary fibrosis deaths in the United States, 1979-1991: An analysis of multiple-cause mortality data. *Am J Respir Crit Care Med* 153: 1548–1552
39. Newton CA, Molyneaux PL, Oldham JM (2018) Clinical genetics in interstitial lung disease. *Front Med* 5: 116
40. Lawson WE, Loyd JE (2006) The genetic approach in pulmonary fibrosis: Can it provide clues to this complex disease? *Proc Am Thorac Soc* 3: 345–349
41. Tsakiri KD, Cronkhite JT, Kuan PJ, Xing C, Raghu G, Weissler JC, Rosenblatt RL, Shay JW, Garcia CK (2007) Adult-onset pulmonary fibrosis caused by mutations in telomerase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104: 7552–7557
42. Allen RJ, Porte J, Braybrooke R, Flores C, Fingerlin TE, Oldham JM, Guillen-Guio B, Ma SF, Okamoto T, John AE, Obeidat M, Yang I V., Henry A, Hubbard RB, Navaratnam V, Saini G, Thompson N, Booth HL, Hart SP, Hill MR, Hirani

- N, Maher TM, McAnulty RJ, Millar AB, Molyneaux PL, Parfrey H, Rassel DM, Whyte MKB, Fahy WA, Marshall RP, Oballa E, Bossé Y, Nickle DC, Sin DD, Timens W, Shrine N, Sayers I, Hall IP, Noth I, Schwartz DA, Tobin MD, Wain L V., Jenkins RG (2017) Genetic variants associated with susceptibility to idiopathic pulmonary fibrosis in people of European ancestry: a genome-wide association study. *Lancet Respir Med* 5: 869–880
43. Nakano Y, Yang I V., Walts AD, Watson AM, Helling BA, Fletcher AA, Lara AR, Schwarz MI, Evans CM, Schwartz DA (2016) MUC5B promoter variant rs35705950 affects MUC5B expression in the distal airways in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 193: 464–466
44. Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, Colby T V., Waldron JA (1997) Cigarette smoking: A risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 155: 242–248
45. Trethewey SP, Walters GI (2018) The Role of Occupational and Environmental Exposures in the Pathogenesis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Narrative Literature Review. *Medicina (Kaunas)* 54: 108
46. Huang Y, Ma SF, Espindola MS, Vij R, Oldham JM, Huffnagle GB, Erb-Downward JR, Flaherty KR, Moore BB, White ES, Zhou T, Li J, Lussier YA, Han MK, Kaminski N, Garcia JGN, Hogaboam CM, Martinez FJ, Noth I (2017) Microbes are associated with host innate immune response in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 196: 208–219
47. Tobin RW, Pope CE, Pellegrini CA, Emond MJ, Sillery J, Raghu G (1998) Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 158: 1804–1808
48. Mavroudi M, Papakosta D, Kontakiotis T, Domvri K, Kalamaras G, Zarogoulidou V, Zarogoulidis P, Latka P, Huang H, Hohenforst-Schmidt W, Zarogoulidis K (2018) Sleep disorders and health-related quality of life in patients with interstitial lung disease. *Sleep Breath* 22: 393–400
49. Vij R, Streck ME (2013) Diagnosis and treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Chest* 143: 814–824

50. Sgalla G, Iovene B, Calvello M, Ori M, Varone F, Richeldi L (2018) Idiopathic pulmonary fibrosis: pathogenesis and management. *Respir Res* 19: 32
51. Wynn TA (2011) Integrating mechanisms of pulmonary fibrosis. *J Exp Med* 208: 1339–1350
52. Betensley A, Sharif R, Karamichos D (2016) A Systematic Review of the Role of Dysfunctional Wound Healing in the Pathogenesis and Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *J Clin Med* 6: 2
53. Andersson-Sjöland A, de Alba CG, Nihlberg K, Becerril C, Ramírez R, Pardo A, Westergren-Thorsson G, Selman M (2008) Fibrocytes are a potential source of lung fibroblasts in idiopathic pulmonary fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol* 40: 2129–2140
54. Grimminger F, Günther A, Vancheri C (2015) The role of tyrosine kinases in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 45: 1426–1433
55. Luzina IG, Todd NW, Iacono AT, Atamas SP (2008) Roles of T lymphocytes in pulmonary fibrosis. *J Leukoc Biol* 83: 237–244
56. Le T-TT, Karmouty-Quintana H, Melicoff E, Le T-TT, Weng T, Chen N-Y, Pedroza M, Zhou Y, Davies J, Philip K, Molina J, Luo F, George AT, Garcia-Morales LJ, Bunge RR, Bruckner BA, Loebe M, Seethamraju H, Agarwal SK, Blackburn MR (2014) Blockade of IL-6 Trans Signaling Attenuates Pulmonary Fibrosis . *J Immunol* 193: 3755–3768
57. Moore MW, Herzog EL (2016) Regulatory T Cells in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Too Much of a Good Thing? *Am J Pathol* 186: 1978–1981
58. Swigris JJ, Streiner DL, Brown KK, Belkin A, Green KE, Wamboldt FS, Schwarz M, Zisman DA, Hunninghake G, Chapman J, Oltman M, Lubell S, Morrison LD, Steele MP, Haram T, Roman J, Perez R, Perez T, Ryu JH, Utz JP, Limper AH, Daniels CE, Meiras K, Walsh S, Brown KK, Schwarz M, Bair C, Kervitsky D, Lasky JA, Ditta S, De Andrade J, Thannickal VJ, Stewart M, Zisman DA, Lynch J, Calahan E, Lopez P, King TE, Collard HR, Golden JA, Wolters PJ, Jeffrey R, Noth I, Hogarth DK, Sandbo N, Streck ME, White SR, Brown C, Garic I, Maleckar S, Martinez FJ, Flaherty KR, Han M, Moore B,

- Toews GB, Dahlgren D, Raghu G, Hayes J, Snyder M, Loyd JE, Lancaster L, Lawson W, Greer R, Mason W, Kaner RJ, Monroy V, Wang M, Lynch DA, Colby T, Anstrom KJ, Becker RC, Eisenstein EL, MacIntyre NR, Morrison LD, Rochon J, Steele MP, Sundry JS, Davidson-Ray L, Dignacco P, Edwards R, Anderson R, Beci R, Calvert S, Cain K, Gentry-Bumpass T, Hill D, Ingham M, Kagan E, Kaur J, Matti C, McClelland J, Meredith A, Nguyen T, Pesarchick J, Roberts RS, Tate W, Thomas T, Walker J, Whelan D, Winsor J, Yang Q, Yow E, Reynolds HY, Tian X, Kiley J (2014) Assessing exertional dyspnea in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 108: 181–188
59. Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, Brown KK, Costabel U, Du Bois RM, Drent M, Haslam PL, Kim DS, Nagai S, Rottoli P, Saltini C, Selman M, Strange C, Wood B (2012) An official American Thoracic Society clinical practice guideline: The clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 185: 1004–1014
60. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, Behr J, Cottin V, Danoff SK, Morell F, Flaherty KR, Wells A, Martinez FJ, Azuma A, Bice TJ, Bouros D, Brown KK, Collard HR, Duggal A, Galvin L, Inoue Y, Gislis Jenkins R, Johkoh T, Kazerooni EA, Kitaichi M, Knight SL, Mansour G, Nicholson AG, Pipavath SNJ, Buendía-Roldán I, Selman M, Travis WD, Walsh S, Wilson KC (2018) Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 198: 44–68
61. King J, Costabel U, Cordier JF, DoPico GA, DuBois RM, Lynch D, Lynch JP, Myers J, Panos R, Raghu G, Schwartz D, Smith CM (2000) Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis and treatment: International Consensus Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 161: 646–664
62. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, Colby T V., Cordier JF, Flaherty KR, Lasky JA, Lynch DA, Ryu JH, Swigris JJ, Wells AU, Ancochea J, Bouros D, Carvalho C, Costabel U, Ebina M, Hansell DM, Johkoh T, Kim DS, King TE, Kondoh Y, Myers J, Müller NL, Nicholson AG, Richeldi L, Selman M, Dudden RF, Griss BS, Protzko SL, Schönemann HJ (2011) An

- Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 183: 788–824
63. Hanle, y ME, King TE, Schwarz MI, Watters LC, Shen AS CR (1991) Impact of Smoking on Mechanical Properties of the Lungs in Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1: 144
 64. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, MacIntyre NR, McKay RT, Johnson D, Wanger JS, Zeballos RJ, Bittner V, Mottram C (2002) ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 166: 111–117
 65. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, Cadranel J, Corte TJ, Du Bois RM, Lee JS, Leslie KO, Lynch DA, Matteson EL, Mosca M, Noth I, Richeldi L, Streck ME, Swigris JJ, Wells AU, West SG, Collard HR, Cottin V (2015) An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: Interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J* 46: 976–987
 66. Smith JS, Gorbett D, Mueller J, Perez R, Daniels CJ (2013) Pulmonary hypertension and idiopathic pulmonary fibrosis: A dastardly duo. *Am J Med Sci* 346: 221–225
 67. Kalra MK, Maher MM, Rizzo S, Kanarek D, Shephard JAO (2004) Radiation exposure from chest CT: Issues and strategies. *J Korean Med Sci* 19: 159–166
 68. Hunninghake GW, Bridget Zimmerman M, Schwartz DA, King TE, Lynch J, Hegele R, Waldron J, Colby T, Müller N, Lynch D, Galvin J, Gross B, Hogg J, Toews G, Helmers R, Cooper JAD, Baughman R, Strange C, Millard M (2001) Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 164: 193–196
 69. Zompatori M, Calabrò E, Chetta A, Chiari G, Marangio E, Olivieri D (2003) Chronic hypersensitivity pneumonitis or idiopathic pulmonary fibrosis? Diagnostic role of high resolution Computed Tomography (HRCT). *Radiol Med* 106: 135–46
 70. Lodhi T, Hughes G, Stanel S, Chaudhuri N, Hayton C (2019) Transbronchial

Lung Cryobiopsy in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A State of the Art Review.
Adv Ther 36: 2193–2204

71. Troy LK, Grainge C, Corte TJ, Williamson JP, Vallely MP, Cooper WA, Mahar A, Myers JL, Lai S, Mulyadi E, Torzillo PJ, Phillips MJ, Jo HE, Webster SE, Lin QT, Rhodes JE, Salamonsen M, Wrobel JP, Harris B, Don G, Wu PJC, Ng BJ, Oldmeadow C, Raghu G, Lau EMT, Arnold D, Cao C, Cashmore A, Cleary S, Evans TJ, French B, Geis M, Glenn L, Hibbert M, Ing A, James A, Meredith G, Merry C, Pudipeddi A, Saghale T, Thomas R, Thomson C, Twaddell S (2020) Diagnostic accuracy of transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease diagnosis (COLDICE): a prospective, comparative study. *Lancet Respir Med* 8: 171–181
72. Morris D, Zamvar V (2014) The efficacy of video-assisted thoracoscopic surgery lung biopsies in patients with interstitial lung disease: A retrospective study of 66 patients. *J Cardiothorac Surg* 9: 45
73. Wuyts WA, Cavazza A, Rossi G, Bonella F, Sverzellati N, Spagnolo P (2014) Differential diagnosis of usual interstitial pneumonia: When is it truly idiopathic? *Eur Respir Rev* 23: 308–319
74. Leuschner G, Behr J (2017) Acute exacerbation in interstitial lung disease. *Front Med* 4: 176
75. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG, Ryerson CJ, Ryu JH, Selman M, Wells AU, Behr J, Bouros D, Brown KK, Colby T V., Collard HR, Cordeiro CR, Cottin V, Crestani B, Drent M, Dudden RF, Egan J, Flaherty K, Hogaboam C, Inoue Y, Johkoh T, Kim DS, Kitaichi M, Loyd J, Martinez FJ, Myers J, Protzko S, Raghu G, Richeldi L, Sverzellati N, Swigris J, Valeyre D (2013) An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 188: 733–748
76. Zhang Y, Kaminski N (2012) Biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 18: 441–446

77. Egészségügyi szakmai irányelv - Az interstitialis tüdőbetegségek (ILD) diagnosztizálásáról és az idiopathiás tüdőfibrosis (IPF) kezeléséről felnőttekben (2020.). <https://kollegium.aeek.hu/Iranyelvek/Index>. Hozzáférés: 2020.07.07.
78. Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, Garcia CAC, Azuma A, Behr J, Brozek JL, Collard HR, Cunningham W, Homma S, Johkoh T, Martinez FJ, Myers J, Protzko SL, Richeldi L, Rind D, Selman M, Theodore A, Wells AU, Hoogsteden H, Schönemann HJ, ATS, ERS, JRS (2015) An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: An update of the 2011 clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 192: 3–19
79. Bell EC, Cox NS, Goh N, Glaspole I, Westall GP, Watson A, Holland AE (2017) Oxygen therapy for interstitial lung disease: A systematic review. *Eur Respir Rev* 26: 160080
80. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, Inoue Y, Devaraj A, Richeldi L, Moua T, Crestani B, Wuyts WA, Stowasser S, Quaresma M, Goeldner RG, Schlenker-Herceg R, Kolb M, Abe S, Aburto M, Acosta O, Andrews C, Antin-Ozerkis D, Arce G, Arias M, Avdeev S, Barczyk A, Bascom R, Bazdyrev E, Beirne P, Belloli E, Bergna MA, Bergot E, Bhatt N, Blaas S, Bondue B, Bonella F, Britt E, Buch K, Burk J, Cai H, Cantin A, Castillo Villegas DM, Cazaux A, Cerri S, Chaaban S, Chaudhuri N, Cottin V, Crestani B, Criner G, Dahlqvist C, Danoff S, Dematte D'Amico J, Dilling D, Elias P, Ettinger N, Falk J, Fernández Pérez ER, Gamez-Dubuis A, Giessel G, Gifford A, Glassberg M, Glazer C, Golden J, Gómez Carrera L, Guiot J, Hallowell R, Hayashi H, Hetzel J, Hirani N, Homik L, Hope-Gill B, Hotchkin D, Ichikado K, Ilkovich M, Inoue Y, Izumi S, Jassem E, Jones L, Jouneau S, Kaner R, Kang J, Kawamura T, Kessler R, Kim Y, Kishi K, Kitamura H, Kolb M, Kondoh Y, Kono C, Koschel D, Kreuter M, Kulkarni T, Kus J, Lebargy F, León Jiménez A, Luo Q, Mageto Y, Maher TM, Makino S, Marchand-Adam S, Marquette C, Martinez R, Martínez M, Maturana Rozas R, Miyazaki Y, Moiseev S, Molina-Molina M, Morrison L, Morrow L, Moua T, Nambiar A, Nishioka Y, Nunes H, Okamoto M, Oldham J, Otaola M, Padilla M, Park JS, Patel N, Pesci A, Piotrowski W, Pitts L, Poonyagariyagorn H, Prasse A,

- Quadrelli S, Randerath W, Refini R, Reynaud-Gaubert M, Riviere F, Rodríguez Portal JA, Rosas I, Rossman M, Safdar Z, Saito T, Sakamoto N, Salinas Fénero M, Sauleda J, Schmidt S, Scholand MB, Schwartz M, Shapera S, Shlobin O, Sigal B, Silva Orellana A, Skowasch D, Song JW, Stieglitz S, Stone H, Streck M, Suda T, Sugiura H, Takahashi H, Takaya H, Takeuchi T, Thavarajah K, Tolle L, Tomassetti S, Tomii K, Valenzuela C, Vancheri C, Varone F, Veeraraghavan S, Villar A, Weigt S, Wemeau L, Wuyts W, Xu Z, Yakusevich V, Yamada Y, Yamauchi H, Ziora D (2020) Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases—subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med* 8: 453–460
81. Raghu G, Distler O, Azuma A, Fischer A, Highland KB, Kuwana M, Mayes MD, Wachtlin D, Stowasser S, Alves M, Gahlemann M, Maher TM (2019) Effects of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated ILD (SSc-ILD) and differing extents of lung fibrosis: the SENSICIS trial. *Eur Respir J* 54: 5193
 82. Hilberg F, Roth GJ, Krssak M, Kautschitsch S, Sommergruber W, Tontsch-Grunt U, Garin-Chesa P, Bader G, Zoephel A, Quant J, Heckel A, Rettig WJ (2008) BIBF 1120: Triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy. *Cancer Res* 68: 4774–4782
 83. Richeldi L, Kreuter M, Selman M, Crestani B, Kirsten AM, Wuyts WA, Xu Z, Bernois K, Stowasser S, Quaresma M, Costabel U (2018) Long-term treatment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis with nintedanib: results from the TOMORROW trial and its open-label extension. *Thorax* 73: 581–583
 84. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, Cottin V, Flaherty KR, Hansell DM, Inoue Y, Kim DS, Kolb M, Nicholson AG, Noble PW, Selman M, Taniguchi H, Brun M, Le Maulf F, Girard M, Stowasser S, Schlenker-Herceg R, Disse B, Collard HR (2014) Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 370: 2071–2082
 85. Rivera-Ortega P, Hayton C, Blaikley J, Leonard C, Chaudhuri N (2018) Nintedanib in the management of idiopathic pulmonary fibrosis: clinical trial evidence and real-world experience. *Ther Adv Respir Dis* 12:

1753466618800618

86. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, Cottin V, Flaherty KR, Hansell DM, Inoue Y, Kim DS, Kolb M, Nicholson AG, Noble PW, Selman M, Taniguchi H, Brun M, Le Maulf F, Girard M, Stowasser S, Schlenker-Herceg R, Disse B, Collard HR (2014) Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 370: 2071–2082
87. Corte T, Bonella F, Crestani B, Demedts MG, Richeldi L, Coeck C, Pelling K, Quaresma M, Lasky JA (2015) Safety, tolerability and appropriate use of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 16: 116
88. Cho ME, Kopp JB (2010) Pirfenidone: An anti-fibrotic therapy for progressive kidney disease. *Expert Opin Investig Drugs* 19: 275–283
89. Kreuter M (2014) Pirfenidone: An update on clinical trial data and insights from everyday practice. *Eur Respir Rev* 23: 111–117
90. Margaritopoulos GA, Trachalaki A, Wells AU, Vasarmidi E, Bibaki E, Papastratigakis G, Detorakis S, Tzanakis N, Antoniou KM (2018) Pirfenidone improves survival in IPF: Results from a real-life study. *BMC Pulm Med* 18: 177
91. King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, Gorina E, Hopkins PM, Kardatzke D, Lancaster L, Lederer DJ, Nathan SD, Pereira CA, Sahn SA, Sussman R, Swigris JJ, Noble PW (2014) A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 370: 2083–2092
92. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, Lee JS, Maher TM, Wells AU, Antoniou KM, Behr J, Brown KK, Cottin V, Flaherty KR, Fukuoka J, Hansell DM, Johkoh T, Kaminski N, Kim DS, Kolb M, Lynch DA, Myers JL, Raghu G, Richeldi L, Taniguchi H, Martinez FJ (2016) Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis an international working group report. *Am J Respir Crit Care Med* 194: 265–275
93. König H-H, Bernert S, Angermeyer MC, Matschinger H, Martinez M, Vilagut G, Haro JM, de Girolamo G, de Graaf R, Kovess V, Alonso J, ESEMeD/MHEDEA 2000 Investigators (2009) Comparison of population health status in six european

- countries: results of a representative survey using the EQ-5D questionnaire. *Med Care* 47: 255–61
94. Baji P, Brodsky V, Rencz F, Imre B, Gulácsi L, Péntek M (2015) Health state of the Hungarian population between 2000-2010. *Orv Hetil* 156: 2035–2044
 95. EuroQol Group. EuroQol - a new facility for the measurement of health-related quality of life (1990). *Health Policy (New York)* 16: 199–208
 96. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, Escriu C, Peters S (2017) Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 28: 1–21
 97. Bogos K, Kiss Z, Gálffy G, Tamási L, Ostoros G, Müller V, Urbán L, Bittner N, Sárosi V, Vastag A, Polányi Z, Nagy-Erdei Z, Vokó Z, Nagy B, Horváth K, Rokszin G, Abonyi-Tóth Z, Moldvay J (2019) Revising incidence and mortality of lung cancer in central europe: An epidemiology review from hungary. *Front Oncol* 9: 1051
 98. Yoo H, Jeong BH, Chung MJ, Lee KS, Kwon OJ, Chung MP (2019) Risk factors and clinical characteristics of lung cancer in idiopathic pulmonary fibrosis: A retrospective cohort study. *BMC Pulm Med* 19: 149
 99. Gospodarowicz M, O’Sullivan B (2003) Prognostic factors in cancer. *Semin Surg Oncol* 21: 13–18
 100. Matsushita H, Tanaka S, Saiki Y, Hara M, Nakata K, Tanimura S, Banba J (1995) Lung cancer associated with usual interstitial pneumonia. *Pathol Int* 45: 925–932
 101. Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M (1996) Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: A prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Eur J Cancer Part A* 32: 1135–1141
 102. Wagnetz U, Menezes RJ, Boerner S, Paul NS, Wagnetz D, Keshavjee S, Roberts HC (2012) CT screening for lung cancer: Implication of lung biopsy recommendations. *Am J Roentgenol* 198: 351–358

103. Mirsadraee S (2012) The 7th lung cancer TNM classification and staging system: Review of the changes and implications. *World J Radiol* 4: 128–134
104. Lim W, Ridge CA, Nicholson AG, Mirsadraee S (2018) The 8th lung cancer TNM classification and clinical staging system: Review of the changes and clinical implications. *Quant Imaging Med Surg* 8: 709–718
105. Sato T, Watanabe A, Kondo H, Kanzaki M, Okubo K, Yokoi K, Matsumoto K, Marutsuka T, Shinohara H, Teramukai S, Kishi K, Ebina M, Sugiyama Y, Meinoshin O, Date H (2015) Long-term results and predictors of survival after surgical resection of patients with lung cancer and interstitial lung diseases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 149: 64–70
106. Lee T, Park JY, Lee HY, Cho YJ, Yoon H II, Lee JH, Jheon S, Lee CT, Park JS (2014) Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Clinical characteristics and impact on survival. *Respir Med* 108: 1549–1555
107. Saito Y, Kawai Y, Takahashi N, Ikeya T, Murai K, Kawabata Y, Hoshi E (2011) Survival after surgery for pathologic stage IA non-small cell lung cancer associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Thorac Surg* 92: 1812–1817
108. Fujimoto T, Okazaki T, Matsukura T, Hanawa T, Yamashita N, Nishimura K, Kuwabara M, Matsubara Y (2003) Operation for Lung Cancer in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Surgical Contraindication? *Ann Thorac Surg* 76: 1674–1678
109. Shimizu R, Fujimoto D, Kato R, Otsuchi T, Kawamura T, Tamai K, Matsumoto T, Nagata K, Otsuka K, Nakagawa A, Otsuka K, Katakami N, Tomii K (2014) The safety and efficacy of paclitaxel and carboplatin with or without bevacizumab for treating patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer with interstitial lung disease. *Cancer Chemother Pharmacol* 74: 1159–66
110. Reck M, Kaiser R, Mellempgaard A, Douillard JY, Orlov S, Krzakowski M, von Pawel J, Gottfried M, Bondarenko I, Liao M, Gann CN, Barrueco J, Gaschler-Markefski B, Novello S (2014) Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): A phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 15:

143–155

111. Montani D, Seferian A, Parent F, Humbert M (2017) Immune checkpoint inhibitor-associated interstitial lung diseases: Some progress but still many issues. *Eur Respir J* 50: 1701319
112. Du Bois RM, Nathan SD, Richeldi L, Schwarz MI, Noble PW (2012) Idiopathic pulmonary fibrosis: Lung function is a clinically meaningful endpoint for phase III trials. *Am J Respir Crit Care Med* 186: 712–715
113. Wuyts WA, Kolb M, Stowasser S, Stansen W, Huggins JT, Raghu G (2016) First Data on Efficacy and Safety of Nintedanib in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Forced Vital Capacity of ≤ 50 % of Predicted Value. *Lung* 194: 739–743
114. Yoon H-Y, Park S, Kim DS, Song JW (2018) Efficacy and safety of nintedanib in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 19: 203
115. Harari S, Caminati A, Poletti V, Confalonieri M, Gasparini S, Lacedonia D, Luppi F, Pesci A, Sebastiani A, Spagnolo P, Vancheri C, Balestro E, Bonifazi M, Cerri S, De Giacomo F, Della Porta R, Barbaro MPF, Fui A, Pasquinelli P, Rosso R, Tomassetti S, Specchia C, Rottoli P (2018) A Real-Life Multicenter National Study on Nintedanib in Severe Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiration* 95: 433–440
116. Wells AU (2013) Forced vital capacity as a primary end point in idiopathic pulmonary fibrosis treatment trials: Making a silk purse from a sow's ear. *Thorax* 68: 309–310
117. Richeldi L, Ryerson CJ, Lee JS, Wolters PJ, Koth LL, Ley B, Elicker BM, Jones KD, King TE, Ryu JH, Collard HR (2012) Relative versus absolute change in forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 67: 407–411
118. Kolb M, Raghu G, Wells AU, Behr J, Richeldi L, Schinzel B, Quaresma M, Stowasser S, Martinez FJ (2018) Nintedanib plus sildenafil in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 379: 1722–1731
119. Hopkins RB, Burke N, Fell C, Dion G, Kolb M (2016) Epidemiology and survival of idiopathic pulmonary fibrosis from national data in Canada. *Eur*

Respir J 48: 187–195

120. Noth I, Oelberg D, Kaul M, Conoscenti CS, Raghu G (2018) Safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis in the USA. *Eur Respir J* 52: 1702106
121. Liang Z, Hoffman LA, Nouraie M, Kass DJ, Donahoe MP, Gibson KF, Saul MI, Lindell KO (2017) Referral to Palliative Care Infrequent in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis Admitted to an Intensive Care Unit. *J Palliat Med* 20: 134–140
122. Collard HR, Richeldi L, Kim DS, Taniguchi H, Tschoepe I, Luisetti M, Roman J, Tino G, Schlenker-Herceg R, Hallmann C, du Bois RM (2017) Acute exacerbations in the INPULSIS trials of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 49: 1601339
123. Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, Brown KK, Flaherty KR, Noble PW, Raghu G, Brun M, Gupta A, Juhel N, Klüglich M, Du Bois RM (2011) Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 365: 1079–1087
124. Ballester B, Milara J, Cortijo J (2019) Idiopathic pulmonary fibrosis and lung cancer: Mechanisms and molecular targets. *Int J Mol Sci* 20: 593
125. Yoon JH, Nouraie M, Chen X, Zou RH, Sellares J, Veraldi KL, Chiarchiaro J, Lindell K, Wilson DO, Kaminski N, Burns T, Trejo Bittar H, Yousem S, Gibson K, Kass DJ (2018) Characteristics of lung cancer among patients with idiopathic pulmonary fibrosis and interstitial lung disease - Analysis of institutional and population data. *Respir Res* 19: 195
126. Yamaguchi S, Ohguri T, Matsuki Y, Yahara K, Oki H, Imada H, Narisada H, Korogi Y (2015) Radiotherapy for thoracic tumors: association between subclinical interstitial lung disease and fatal radiation pneumonitis. *Int J Clin Oncol* 20: 45–52
127. Reck M, Mok TSK, Nishio M, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, Rodríguez-Abreu D, Moro-Sibilot D, Thomas CA, Barlesi F, Finley G, Lee A, Coleman S, Deng Y, Kowanetz M, Shankar G, Lin W, Socinski

- MA, Mok TS (2019) Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 7: 387–401
128. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, Domine M, Clingan P, Hochmair MJ, Powell SF, Cheng SYS, Bischoff HG, Peled N, Grossi F, Jennens RR, Reck M, Hui R, Garon EB, Boyer M, Rubio-Viqueira B, Novello S, Kurata T, Gray JE, Vida J, Wei Z, Yang J, Raftopoulos H, Pietanza MC, Garassino MC (2018) Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 378: 2078–2092
129. Gottfried M, Bennouna J, Bondarenko I, Douillard JY, Heigener DF, Krzakowski M, Mellemegaard A, Novello S, Orlov S, Summers Y, von Pawel J, Stöhr J, Kaiser R, Reck M (2017) Efficacy and Safety of Nintedanib Plus Docetaxel in Patients with Advanced Lung Adenocarcinoma: Complementary and Exploratory Analyses of the Phase III LUME-Lung 1 Study. *Target Oncol* 12: 475–485
130. Hanna NH, Kaiser R, Sullivan RN, Aren OR, Ahn MJ, Tiangco B, Voccia I, Pawel J von, Kovcin V, Agulnik J, Gaschler-Markefski B, Barrueco J, Sikken P, Schloss C, Kim JH (2016) Nintedanib plus pemetrexed versus placebo plus pemetrexed in patients with relapsed or refractory, advanced non-small cell lung cancer (LUME-Lung 2): A randomized, double-blind, phase III trial. *Lung Cancer* 102: 65–73
131. Tomassetti S, Gurioli C, Ryu JH, Decker PA, Ravaglia C, Tantalocco P, Buccioli M, Piciocchi S, Sverzellati N, Dubini A, Gavelli G, Chilosi M, Poletti V (2015) The impact of lung cancer on survival of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 147: 157–164

10. Saját publikációk jegyzéke

10.1 Az értekezés alapjául szolgáló saját publikációk jegyzéke

1/ Barczy, Eniko*; Starobinski, Livia*; Kolonics-Farkas, Abigel; Eszes, Noemi; Bohacs, Aniko; Vasakova, Martina; Hejduk, Karel; Müller, Veronika (2019) Long-Term Effects and Adverse Events of Nintedanib Therapy in Idiopathic Pulmonary Fibrosis Patients with Functionally Advanced Disease. *Advances in Therapy* 36: 1221-1232

*megosztott első szerzők

Impact factor: 3.871

Kvartilis: Q1

2/ Barczy Eniko, Nagy Tamas, Starobinski Livia, Kolonics-Farkas Abigel, Eszes Noemi, Bohacs Aniko, Tarnoki Adam Domonkos, Tarnoki David Laszlo, Müller Veronika (2020) Impact of interstitial lung disease and simultaneous lung cancer on therapeutic possibilities and survival. *Thoracic Cancer* 11:1911-1917

Impact factor: 2.610

Kvartilis: Q2

10.2 Az értekezéshez közvetlenül nem kapcsolódó saját publikációk jegyzéke

1/ Bárczi Enikő, Dr. Bohács Anikó, Dr. Eszes Noémi, Dr. Vincze Krisztina, Dr. Tárnoki Ádám Domonkos, Dr. Tárnoki Dávid László, Dr. Karlinger Kinga, Dr. Fejér Bence, Dr. Farkas Abigél, Dr. Müller Veronika. (2017) Rekeszmozgás és életminőség kapcsolata idiopathias pulmonalis fibrosisban (IPF) szenvedő betegeknél. *Medicina Thoracalis* 7: 210-218.

2/ Bárczi Enikő, Dr. Bohács Anikó, Dr. Farkas Abigél, Dr. Vincze Krisztina, Dr. Balázs György, Dr. Müller Veronika: Orvosi esettanulmányok – Onkopulmonológia: Tüdő adenokarcinóma mutációjának fontossága műtétet követően, Kiadó: SpringMed Kiadó Kft., ISBN: 978-615-5166-66-2, Megjelenés: 2017. december 08.

3/ dr. Bárczi Enikő*, dr. Mészáros Martina*, dr. Büdi Lilla, dr. Csoma Balázs, dr. Kristóf Katalin, Ballainé Hegedűs Judit, dr. Müller Veronika. (2020) Tapasztalatok a

COVID-19 dolgozói szűrésről a Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinikáján.
Medicina Thoracalis 73: 196-199.

*megosztott első szerzők

4/ dr. Csoma Balázs, dr. Bárczi Enikő, dr. Mészáros Martina, dr. Müller Veronika.
Tapasztalatok a COVID-19 betegek kezelésével a Semmelweis Egyetem Pulmonológiai
Klinikán. Medicina Thoracalis 73: 192-195.

5/ Bárczi Enikő, Müller Veronika. (2020) COVID-19 pulmonalis manifesztációi.
Orvosképzés XCV. évfolyam, 3:432-584.

11. Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom témavezetőmnek, Professzor Dr. Müller Veronikának, aki szemléletformáló szakmaiságával, kimeríthetetlen türelmével és emberségével példaképként kísér egyetemi éveim óta. Nem tudok elég hálás lenni a belém vetett folytonos bizalmáért, és a rengeteg biztatásért és támogatásért, melyet az elmúlt 6 évben Tőle kaptam.

Külön köszönet illeti a Pulmonológiai Klinika és Orvosi Képző Klinikai munkatársait és hálásan köszönöm az ILD team (Dr. Bohács Anikó, Dr. Eszes Noémi, Dr. Karlinger Kinga, Dr. Vincze Krisztina, Dr. Fejér Bence, Dr. Tárnoki Ádám Domonkos, Dr. Tárnoki Dávid László) eddigi és ez utáni közös munkáját. Köszönettel tartozom számos kollégámnak, PhD társamnak, és egyben barátomnak, Dr. Erdélyi Tamásnak, Dr. Mészáros Martinának, Dr. Kolonics-Farkas Abigélnek, Dr. Csoma Balázsnak, Dr. Starobinski Liviának, valamint TDK hallgatóinknak Dr. Nagy Alexandrának, Nagy Tamásnak és nem utolsó sorban nővéremnek, Dr. Bárczi Adriennek.

Végül köszönöm Szüleimnek azt a végtelen szeretetet, türelmet és támogatást, amit nemcsak a PhD hallgatói éveim alatt, hanem egész életemen át Tőlük kaptam.

Doktori disszertációm a „Kiegészítő Kutatási Kiválósági Ösztöndíj” és az ahhoz kapcsolódó „Rendszeres PhD Fokozatszerzési Kiválósági Ösztöndíj” EFOP-3.6.3-VEKOP-16 2017-00009 támogatás keretén belül készült el.