

ARTICOL TRADUS DIN *EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL*

Fibroza pulmonară idiopatică - ghidurile pentru diagnosticul și managementul clinic au progresat de la cel bazat pe consens în 2000 la cel bazat pe dovezi în 2011

G. Raghu

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, UW Medical Centre, Seattle, WA, USA

Fibroza pulmonară idiopatică (FPI) este din ce în ce mai mult recunoscută ca o entitate clinică foarte complexă asociată cu un prognostic slab și o supraviețuire medie de 3-5 ani după stabilirea diagnosticului. Este evidentă importanța unui diagnostic corect și a unui management clinic potrivit. În vederea acestui scop, primul ghid pentru managementul clinic al FPI, editat împreună de American Thoracic Society (ATS) și European Respiratory Society (ERS) a oferit recomandări eminent bazate pe consensul opiniilor câtorva experți, având în vedere că dovezile disponibile la acel moment erau minime⁽¹⁾. În anul 2000, când au fost publicate recomandările, practica obișnuită era de a dezvolta ghiduri bazate pe rezultatele disponibile ale cercetării, folosind o abordare bazată pe consens, pentru a formula recomandări de management. Astfel, recomandările sugerate în primul ghid se bazau mai mult pe un consens al opiniilor decât pe evidențe. De-a lungul anilor, această abordare a evoluat și majoritatea dezvoltatorilor de ghiduri folosesc acum o abordare metodologică mult mai consistentă; termenul acoperitor este "medicina bazată pe dovezi", ceea ce include gradarea evidențelor pe baza unui sistem standardizat (de exemplu, Gradarea evaluării și dezvoltării recomandărilor (GRADE)).

Cum dovezile disponibile legate de managementul clinic al FPI erau schematic la timpul când primul ghid de management al FPI a fost elaborat, au fost făcute cunoscute și limitele recomandărilor din ghidul bazat pe consens. Chiar și așa, ghidul ATS/ERS recunoștea FPI ca pe o entitate distinctă, oferea criterii clinice majore și minore pentru diagnosticul FPI și sugera recomandări de tratament, monitorizare și evaluare a răspunsului la tratament. Acestea erau extrem de utile pentru comunitatea pneumologică în general; clinicienii și pacienții din toată lumea au început să înțeleagă mai bine prognosticul slab sau fatal asociat cu FPI și au apărut studii clinice din abundență. Prin folosirea ghidului bazat pe consens, pentru FPI s-au făcut progrese considerabile privind managemen-

tu clinic și evoluția pacienților cu FPI și o masă mare de evidențe s-a acumulat de-a lungul ultimului deceniu.

Nevoia absolută a unui nou ghid, de data aceasta bazat pe dovezi, era tot mai evidentă. Un grup de experți clinicieni internaționali din domeniul pneumopatiilor interstițiale difuze (PID), pneumonitelor interstițiale idiopatice (PII) și FPI, ce reprezintă ATS, ERS, Japanese Respiratory Society (JRS) și Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT), au revizuit literatura extensivă publicată până în prezent, pertinentă pentru managementul clinic al FPI. Aceasta a condus recent la publicarea ghidului pentru diagnosticul corect al FPI și recomandări pentru managementul său⁽²⁾.

În noul ghid ATS/ERS/JRS/ALAT, recomandările pentru diagnosticul și intervențiile terapeutice sunt, pentru prima dată, bazate pe dovezi și elimină eroarea bazată pe opinia experților și pe practicile obișnuite în managementul FPI⁽²⁾. Esența ghidurilor bazate pe dovezi este să încorporeze informațiile clinice corecte în activitatea de îngrijire a pacienților; dacă evidențele demonstrează că o intervenție aduce mai mult rău decât beneficiu (ceea ce este mai ales cazul recomandărilor împotriva intervențiilor specifice folosite de rutină/frecvent în practica clinică), atunci respectiva practică curentă trebuie corectată. Calitatea dovezilor disponibile a fost determinată în concordanță cu criteriile ATS GRADE⁽³⁾, iar puterea recomandării a fost determinată printr-un vot între membrii comitetului. Aceste voturi au urmat discuțiilor și considerațiilor asupra echilibrului între consecințele potențial dezirabile (beneficii) și cele nedorite (riscuri, povară, costuri) ale unei intervenții, asupra calității evidenței și asupra preferințelor pacienților cu caracteristici tipice de FPI.

Prin urmare, metodologia folosită în dezvoltarea noului ghid a fost solidă din punct de vedere științific și în concordanță cu abordul actual al "medicinii bazate pe dovezi". În plus, a existat transparență în procesul urmat de membrii comitetului, în dezvăluirea tuturor conflictelor de interese potențiale și în rezultatul votului. Astfel, clinicianul care se confruntă cu

Tradus cu permisiunea European Respiratory Society nr. FPM019-2011-12 Eur Respir J 2011; 37: 743-746; DOI: 10.1183/09031936.00017711
Traducere în limba română: dr. Irina Strâmbu

Disclaimer of ERS: „This Romanian translation has not been reviewed by ERS prior to publication, therefore the ERS may not be responsible for any errors, omissions or inaccuracies, or for any consequences arising there from, in the Romanian content“.

Contact: G. Raghu, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, UW Medical Centre, Seattle, WA, USA, raghu@u.washington.edu

un pacient cu FPI tipică este, pentru prima dată, împluternicit să ia independent decizia cea mai potrivită pentru pacient folosind ghidul bazat pe dovezi pentru managementul clinic al FPI.

Noi definiții și criterii de diagnostic pentru FPI

Definiția FPI a fost ameliorată ca o pneumonită interstițială fibozantă de cauză necunoscută, ce apare la adulți, limitată la plămâni și asociată cu aspectul histopatologic și/sau radiologic al pneumonitei interstițiale obișnuite (usual interstitial pneumonia - UIP).

Noul ghid semnaleză necesitatea recunoașterii aspectului specific de UIP, diagnosticul de FPI necesitând prezența aspectului de UIP la tomografia computerizată de înaltă rezoluție (HRCT) pulmonară și/sau la specișenele de biopsie pulmonară chirurgicală (BPC) obținute la pacienți cu context clinic sugestiv. (Contextul clinic obișnuit al FPI este adultul - de regulă bărbați cu vârsta peste 60 de ani - fără vasculită sau colagenoză și la care se exclud cauze cunoscute și/sau asociate PII).

Ghidul precizează clar trăsăturile HRCT care îndeplinesc criteriile de aspect de "UIP", "UIP posibil" și "nesugestiv de UIP". În contextul clinic adecvat, prezența criteriilor descrise pentru aspectul de UIP la HRCT este suficientă pentru a pune un diagnostic corect de FPI. La pacienții care prezintă aspecte de tip "UIP posibil" și/sau "nesugestiv de UIP" la imaginile HRCT este necesar aspectul la BPC pentru a pune diagnosticul corect. Caracteristicile precise care îndeplinesc criteriile de "UIP", "UIP probabil", "UIP posibil" și "non-UIP" sunt, de asemenea, clar prezentate în ghid. Pentru pacienții la care aspectul HRCT și/sau histologic la specișenele BPC nu îndeplinesc criteriile menționate (adică pacienții cu criterii de "UIP posibil" și "nesugestiv de UIP" la HRCT și pacienții cu caractere histopatologice de "UIP probabil", "UIP posibil" și "non-UIP"), sunt oferite și combinații specifice de aspect HRCT și histologic pentru a crește probabilitatea unui diagnostic corect de FPI.

În timp ce criteriile din ghid pentru imaginile HRCT pulmonare și aspectele histologice ale specișenelor de BPC vor crește mult capacitatea clinicianului de a pune un diagnostic corect de FPI, discuțiile interdisciplinare (DID) între pneumologi, radiologi și anatomopatologi experimentați în diagnosticul PID vor crește și mai mult probabilitatea unui diagnostic corect. Atunci când DID nu sunt accesibile sau fezabile în clinicile locale, va trebui încurajate DID în centre regionale cunoscute pentru experiența în evaluarea și managementul PID, cu scopul de a pune diagnostice corecte, mai ales atunci când combinațiile de aspecte HRCT și bioptice sunt diferite de cele clar de UIP.

În esență, noul ghid pune accentul pe recunoașterea aspectului precis de UIP la HRCT și histologie în contextul clinic potrivit pentru diagnosticul FPI. Excluderea cauzelor cunoscute de PID se bazează pe un istoric amănunțit și examen clinic, menite să excludă expunerile domiciliare sau profesionale, colagenozele și vasculitele (inclusiv prin serologie) și toxicitatea medicamentoasă. Criteriile majore și minore stabilite de precedentul panel de experți în FPI și propus în ghidul ATS/ERS din 2000⁽¹⁾ nu mai sunt necesare. Pacienții pot avea teste funcționale pulmonare normale și totuși pot avea FPI. În contextul clinic adecvat, biopsia transbronșică sau analiza celulară a lichidului de lavaj bronhiolo-alveolar nu mai sunt necesare pentru a pune diagnosticul de FPI la pacienții care manifestă caracteristici HRCT de UIP.

Tabelul I. Recomandări de tratament bazate pe dovezi

DA puternic

Implicații pentru pacient: majoritatea pacienților vor dori să primească următoarele intervenții terapeutice și doar o mică proporție nu vor dori.

1. Oxigenoterapie de lungă durată la pacienții cu FPI cu semne tipice de hipoxemie de repaus.
2. Transplant pulmonar la pacienții potriviți.

DA slab

Implicații pentru pacient: majoritatea pacienților vor dori următoarele intervenții terapeutice, dar mulți nu le vor dori. Neutilizarea lor ar putea fi o opțiune rezonabilă la o minoritate.

1. Corticosteroizi pentru exacerbările acute ale FPI.
2. Tratamentul refluxului gastro-esofagian asimptomatic.
3. Reabilitarea pulmonară.

NU puternic

Implicații pentru pacient: cei mai mulți pacienți nu vor dori următoarea intervenție și doar o mică proporție le-ar dori.

1. Monoterapie cu corticosteroizi.
2. Colchicină.
3. Ciclosporina A.
4. Combinație de corticosteroizi și terapie imunomodulatorie.
5. Interferon-C.
6. Bosentan.
7. Etanercept.

NU slab

Implicații pentru pacient: majoritatea pacienților nu vor dori următoarea intervenție terapeutică, dar mulți o vor dori; următoarele intervenții nu trebuie folosite la majoritatea pacienților cu FPI, dar ar putea fi o opțiune rezonabilă pentru o minoritate.

1. Combinație de prednison, azatioprină și N-acetilcisteină.
2. Monoterapie cu N-acetilcisteină.
3. Anticoagulare.
4. Pirfenidonă.
5. Hipertensiune pulmonară asociată cu FPI.
6. Ventilație mecanică la pacienți cu insuficiență respiratorie datorată FPI.

"DA" este "pentru" folosirea unui anume tratament. "NU" este "împotriva" folosirii unui anume tratament. FPI: fibroză pulmonară idiopatică⁽²⁾

Recomandări terapeutice pentru pacienții cu FPI

Este important ca atât clinicianul, cât și pacientul să înțeleagă că recomandările de tratament din noul ghid au fost elaborate după o foarte atentă și amănunțită revizuire a tuturor evidențelor disponibile, publicate înainte de 30 mai 2010. Calitatea dovezilor a fost gradată conform ghidului ATS⁽³⁾, iar procesul a fost revizuit și definit împreună cu membrii comitetului în timpul unei întâlniri față în față înainte de a se trece la vot. Astfel, puterea recomandărilor oferite a fost determinată prin vot (așa cum s-a afirmat anterior). Semnificația și implicația pentru pacient a recomandărilor sunt notate în tabelul I; recomandările publicate se referă la semnificația lor pentru clinicieni, pacienți și decidenți⁽²⁾.

În esență, dovezile publicate până în prezent nu au relevat o terapie farmacologică demonstrată pentru FPI. Totuși, beneficiile potențiale ale unor agenți farmacologici au fost sugerate în câteva studii și recomandările de tratament

a FPI cu asemenea agenți apar în tabelul I ca "NU slab". Recunoscând faptul că pacienții bine informați pot solicita insistent tratament farmacologic pentru FPI, comitetul a sugerat că se poate alege un agent terapeutic dintre intervențiile terapeutice care au primit o slabă recomandare împotriva, adică "NU slab".

Trebuie remarcat faptul că instituțiile regulatorii care revizuiesc aplicații pentru aprobarea utilizării unui anume agent farmacologic pentru FPI decid aprobarea în funcție de politicile și procedurile proprii. Recomandările de tratament făcute de comitetul FPI (reprezentând ATS, ERS, JRS și ALAT), ca ghid bazat pe dovezi pentru managementul FPI, se bazează pe metodologia specificată în ghid.

Progresia FPI și monitorizarea evoluției bolii

Noul ghid descrie și evoluția naturală a pacienților cu FPI⁽²⁾. Deși se cunoaște că la majoritatea pacienților boala evoluează constant și lent pe parcursul câtorva ani, aceasta poate varia: unii pacienți urmează un curs mult mai stabil, în timp ce o subpopulație pot avea un declin rapid, iar alții pot manifesta declin respirator acut (exacerbări acute ale FPI) în ciuda unei evoluții stabile pentru perioade lungi de timp.

Deși dovezile la zi au permis comitetului FPI să facă recomandări specifice de diagnostic și tratament sub forma unui ghid bazat pe dovezi, totuși nu i-a permis să facă recomandări specifice în acord cu metodologia GRADE privind monitorizarea evoluției clinice și a progresiei bolii. Dispneea progresivă, reducerea constantă cu 10% față de măsurătorile inițiale ale capacității vitale forțate (CVF) în valoare absolută, reducerea constantă cu 15% a valorii absolute a capacității de difuziune pulmonare a monoxidului de carbon (DL_{CO}, corectată cu hemoglobina), progresia aspectului de fibroză la imaginile HRCT față de momentul inițial, manifestările de exacerbare acută și decesul prin insuficiență respiratorie în absența altei cauze identificabile, sunt considerate indicatori ai progresiei bolii. În timp ce intervalul optim de timp pentru măsurarea CVF și DL_{CO} nu a fost determinat, noul ghid sugerează monitorizarea la intervale de 3-6 luni și un abord flexibil pentru determinări mai precoce la pacienții cu dispnee progresivă. Se recomandă ca monitorizarea pentru identificarea necesității suplimentării oxigenului prin pulsoximetrie de repaus și efort/test de mers să se facă la intervale de 3-6 luni, cu atenție suplimentară pentru semnalul prost dat de circulația periferică deficitară. Ghidul avertizează de asemenea clinicienii privind nevoia de a monitoriza apariția complicațiilor pe baza unui indice ridicat de suspiciune clinică (emboli pulmonari, tromboză venoasă profundă) și să înregistreze comorbiditățile (emfizem, hipertensiune pulmonară) la momentul diagnosticului FPI și/sau de-a lungul urmăririi și monitorizării evoluției bolii. Având în vedere că emfizemul și FPI se caracterizează prin distrucții de parenchim pulmonar datorate unor factori de risc independenți și mecanismelor patogenice diferite, pacienții cu combinație de emfizem și FPI pot fi mai sever bolnavi decât cei care manifestă numai una dintre boli. Totuși, nu este limpede dacă pacienții ce manifestă combinația FPI-emfizem față de cei care prezintă doar emfizem ar reprezenta un fenotip/sindrom clinic diferit cu un prognostic mai prost și cu factori genetici predispozanți pentru ambele entități.

Statusul actual al managementului pacienților diagnosticați cu FPI pe baza dovezilor recente

Nu se cunoaște nici un tratament medicamentos dovedit a ameliora supraviețuirea și evoluția pacienților cu FPI. Medicilor li se cere să petreacă suficient timp cu pacienții pentru a discuta valorile, preferințele și prognosticul la momentul diagnosticului atunci când sunt confrunțați cu pacientul cu FPI. Pacienții cu risc crescut de mortalitate ar trebui să fie în evidență pentru transplant pulmonar. Factorii și determinările de la momentul inițial, evaluați longitudinal, care sunt asociați cu mortalitate crescută sunt enunțați în noul ghid. Pacienții susceptibili pentru transplant pulmonar trebuie evaluați și înscrși pe lista de așteptare în timp util; aici se încadrează pacienții ce manifestă caracteristici asociate cu risc crescut de mortalitate chiar la momentul diagnosticului. Intervențiile terapeutice nefarmacologice (suplimentarea oxigenului, reabilitarea pulmonară) și farmacologice trebuie să se bazeze pe recomandări (tabelul 1). Tratamentul farmacologic ar trebui să fie limitat la minoritatea de pacienți care sunt dispuși să accepte efecte adverse posibile, chiar dacă beneficiul așteptat este redus. Este adevărată mai ales pentru terapiile recomandate ca "NU slabe" și trebuie discutate cu pacientul și adaptate valorilor și preferințelor individuale. Toți pacienții trebuie monitorizați pentru evaluarea progresiei bolii la 4-6 luni sau mai curând după cum este clinic indicat pentru a identifica potențialele complicații. Pacienți selecționați care manifestă progresie a bolii trebuie să fie evaluați pentru posibilitatea transplantului pulmonar. Corticosteroizii sunt tratamentul potrivit pentru exacerbările acute. La majoritatea pacienților nu se recomandă ventilație mecanică pentru progresia bolii. Controlul simptomelor (îngrijirea paliativă) se concentrează pe reducerea simptomelor (tuse, dispnee) pentru a oferi confort pacienților și nu pentru a trata boala. Indicațiile de perspectivă trebuie discutate în ambulator. Luând în considerație faptul că nu se cunosc intervenții farmacologice eficiente până în prezent, pacienții trebuie informați despre studiile clinice disponibile, pentru posibilitatea înrolării lor în toate stadiile bolii⁽⁴⁾.

Trebuie să recunoaștem că recomandările oferite de noul ghid bazat pe dovezi sunt destinate pacienților cu trăsături caracteristice de FPI. Prin urmare, recomandările pot să nu fie acceptabile pentru pacienții individuali sau pentru toți pacienții, iar o parte din ei pot prefera să accepte posibile efecte adverse și beneficii potențiale foarte mici asociate unei intervenții. Prin urmare, este imperativ pentru clinician să petreacă un timp necesar cu pacientul pentru a discuta în profunzime recomandările de tratament și să ia deciziile potrivite, adaptate pentru nevoile și preferințele pacientului. Acest lucru este valabil mai ales pentru recomandările "slabe".

Direcții viitoare

Până în prezent, dovezile disponibile justifică nevoia continuă de studii clinice bine concepute pentru a determina siguranța și eficiența unor intervenții terapeutice care să îmbunătățească rezultatele, calitatea vieții și supraviețuirea⁽⁴⁾. Este de sperat că eforturile concertate și discuțiile dintre investigatorii clinici și agențiile regulatorii vor duce la cele mai potrivite alegeri de obiective clinic semnificative în studiile

clinice adresate FPI. Sunt în desfășurare mai multe studii clinice în FPI (ClinicalTrials.gov) și se dorește conceperea altora, folosind noile definiții, criteriile de diagnostic și cunoașterea avansată a managementului FPI expuse de noul ghid⁽²⁾. Se speră ca rezultatele studiilor clinice în curs sau viitoare vor identifica curând un tratament eficient pentru pacienții cu FPI. Ghidul abia publicat va avea nevoie de actualizări regulate, pe măsură ce noi dovezi pertinente se acumulează.

Sunt absolut necesare studii continue pentru a înțelege și prezice istoria naturală a FPI, pentru a identifica biomarkerii și predictorii progresiei bolii și prognosticului și pentru detectarea bolii în stadiile precoce. Studiile genetice și strategiile pentru a preveni și a regenera țesutul pulmonar, lecțiile învățate din biologia cancerului⁽⁵⁾, transplantul de celule stem și terapia genică, toate promit în cele din urmă vindecarea FPI. Aceasta se poate realiza numai prin continua educație a pacienților⁽⁶⁾ și a medicilor, ca și prin dorința lor de a participa la studii; sunt necesare eforturi colective și colaborare între clinicieni, cei implicați în cercetarea fundamentală, investigații clinici, sponsori și grupuri de pacienți (Pulmonary Fibrosis Foundation din Chicago, IL, USA și Coalition for Pulmonary Fibrosis, Culver City, CA, USA).

Este, de asemenea, de sperat ca rețelele recent apărute, ca IPFnet din Statele Unite (www.IPFnet.org) și European IPF Network (www.pulmonary-fibrosis.net) din Europa⁽⁷⁻⁹⁾, dar și rețeaua în continuă creștere de site-uri clinice care au participat la studiile clinice în FPI din întreaga lume să lucreze împreună în continuare cu suportul continuu al sponsorilor și să ofere mult doritele dovezi pentru a documenta ameliorarea standardelor de îngrijire și a rezultatelor pentru pacienții cu FPI în viitorul apropiat.

Declarații de interes

Declarația de interes a G. Raghu se poate găsi la www.erj.ersjournals.com/site/misc/statements.xhtml.

Mulțumiri

Autorul este recunoscător următorilor experți care au slujit ca membri ai comitetului alături de domnia-sa în dezvoltarea noului ghid bazat pe dovezi pentru managementul fibrozei pulmonare idiopatice (FPI): J. Ancochea (Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain), J. Behr (University of Munich, Munich, Germany), D. Bouros (Democritus University of Thrace, Athens, Greece), K. Brown (National Jewish Health, Denver, CO, USA), C. Carvalho (University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil), T. Colby (Mayo Clinic, Scottsdale, AZ, USA), H. Collard (University of California, San Francisco, CA, USA), J.-F. Cordier (Louis Pradel Heart and Lung Hospital, Lyon, France), U. Costabel (University of Essen, Essen, Germany),

R. du Bois (Imperial College, London, UK), M. Ebina (Tohoku University, Sendai, Japan), J. Egan (University College Dublin, Dublin, Ireland), K. Flaherty (University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA), D. Hansell (Royal Brompton Hospital, London, UK), T. Johkoh (Kinki Central Hospital, Itami, Japan), D.S. Kim (University of Ulsan, Seoul, Korea), T. King Jr (University of California), Y. Kondoh (Tosei General Hospital, Seto, Japan), J. Lasky (Tulane University, New Orleans, LA, USA), D. Lynch (National Jewish Health), F. Martinez (University of Michigan), N. Muller (University of British Columbia, Vancouver, Canada), J. Myers (University of Michigan), A. Nicholson (Royal Brompton Hospital), L. Richeldi (University of Modena and Reggio, Emilia, Italy), J. Ryu (Mayo Clinic, Rochester, NY, USA), H. Schunemann (McMaster University, Hamilton, Canada), M. Selman (Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Mexico City, Mexico), J. Swigris (National Jewish Health), A. Wells (Royal Brompton Hospital), and librarians R. Dudden, B. Griss and S. Protzko (all National Jewish Health). Autorul dorește de asemenea să mulțumească sponsorului principal, American Thoracic Society (ATS) și co-sponsorilor, European Respiratory Society (ERS), Japanese Respiratory Society (JRS) și Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT) pentru sprijinul acordat dezvoltării noului ghid pentru FPI. În cele din urmă, multe mulțumiri lui J. Corn and K. Wilson (membri ai comitetului de documentare și implementare al ATS (New York, USA) pentru oferirea informațiilor utile pentru acest editorial.

Bibliografie

1. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International Consensus Statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646-664.
2. Raghu G., Collard H.R., Egan J.J. et al., An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: (In press).
3. Schünemann H.J., Jaeschke R., Cook D.J. et al., An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 605-614.
4. Raghu G., Improving the standard of care for patients with idiopathic pulmonary fibrosis requires participation in clinical trials. *Chest* 2009; 136: 330-333.
5. Vancheri C., Failla M., Crimi N. et al., Idiopathic pulmonary fibrosis: a disease with similarities and links to cancer biology. *Eur Respir J* 2010; 35: 496-504.
6. ATS patient information series: what is idiopathic pulmonary fibrosis? *Am J Respir Crit Care Med* 2011; (In press).
7. The IPFnet Strategy. Creating a comprehensive approach in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 527-528.
8. Guenther A., Eickelberg O., Preissner K.T. et al., International registry for idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 2008; 63: 841.
9. Guenther A., The European IPF Network: towards better care for a dreadful disease. *Eur Respir J* 2011; 37: 744-772.