

Statusartikel

Fibroblast activation protein-inhibitor-PET til monitorering af fibrotiske sygdomme

Rikke Helin Johnsen¹, Katja Bjerregaard Christensen¹, Saher B. Shaker², Jann Mortensen³ & Christoffer Tandrup Nielsen⁴

1) Lunge- og Infektionsmedicinsk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Nordsjællands Hospital, 2) Lungemedicinsk Sektion, Afdeling for Medicinske Sygdomme, Københavns Universitetshospital – Herlev og Gentofte Hospital, 3) Afdeling for Klinisk Fysiologi og Nuklearmedicin, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 4) Afdeling for Rygkirurgi, Led- og Bindevævssygdomme, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet

HOVEDBUDSKABER

- Fibroblast activation protein-inhibitor (FAPI)-PET er en ny skanningsteknik, som med høj specificitet visualiserer aktiverede fibroblaster.
- FAPI-PET er den eneste billeddiagnostiske metode, som kan påvise aktiv fibrose.
- Foreløbige data tyder på, at FAPI-PET i fremtiden kan forbedre monitorering og behandling af fibrotiske sygdomme.

En stor udfordring inden for behandlingen af fibrotiske sygdomme er manglen på en metode, som præcist kan påvise og monitorere aktiv fibrose. En ny og lovende modalitet er PET-skanning med fibroblast activation protein-inhibitor (FAPI)-radio-tracere, som på grund af deres høje specificitet for aktiverede fibroblaster præcist kan påvise aktiv fibrose i flere forskellige organsystemer.

FAPI-PET/CT blev oprindeligt etableret inden for cancerdiagnostik. Nye studier har demonstreret potentialet for brugen af FAPI-tracere ud over den oprindelige onkologiske anvendelse og giver håb for forbedret behandling i flere sygdomsgrupper, herunder interstitielle lungesygdomme (ILS), hjertesygdomme og forskellige reumatologiske sygdomme, bl.a. reumatoid arthritis (RA) og systemisk sklerodermi.

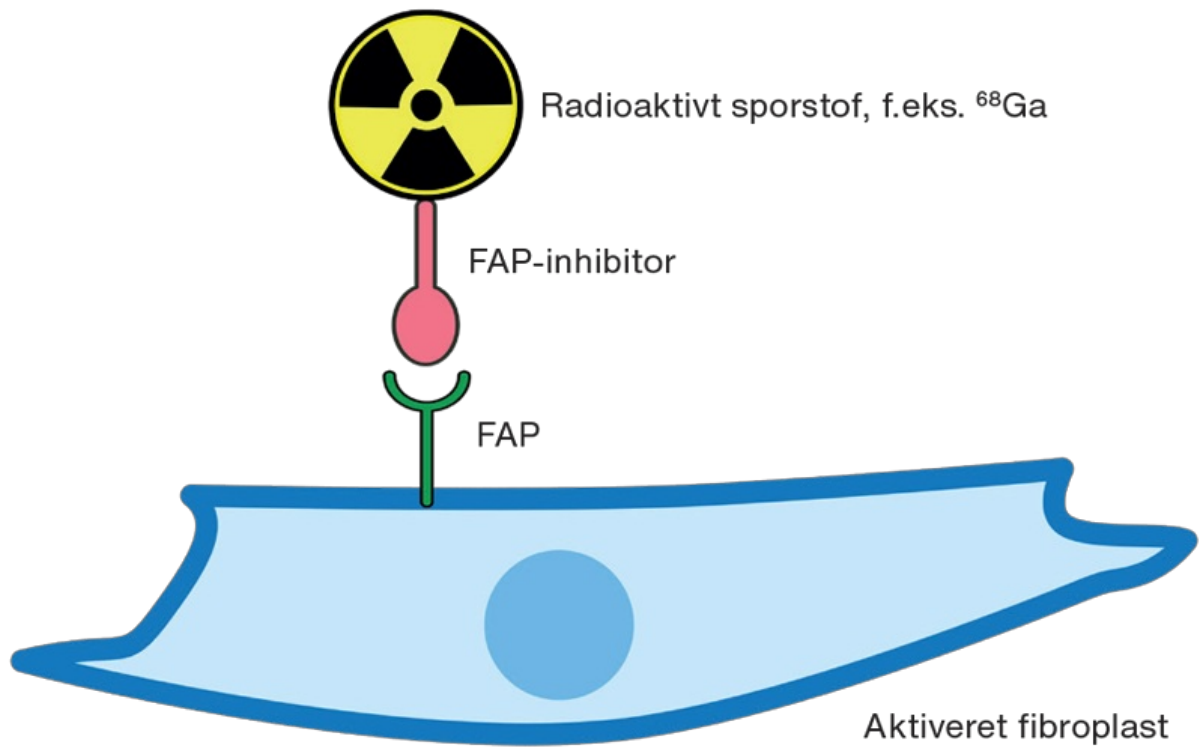
Fibroblast activation protein-inhibitor-PET/CT

Fibroblaster er bindevævsceller, som syntetiserer kollagen og andre komponenter af ekstracellulær matrix og bidrager til opbyggelse og vedligeholdelse af bindevæv. Hos voksne er fibroblaster overvejende hvilende, men aktiveres til myofibroblaster, f.eks. ved sårheling [1]. Fibroblast activation protein (FAP) er et transmembrant glykoprotein, der ikke udtrykkes i hvilende fibroblaster, men derimod er højt udtrykt i aktiverede fibroblaster, f.eks. ved vævsskade, i de stromale fibroblaster i relation til maligne tumorer samt ved fibrotisk aktivitet i en række fibrosesygdomme [2, 3].

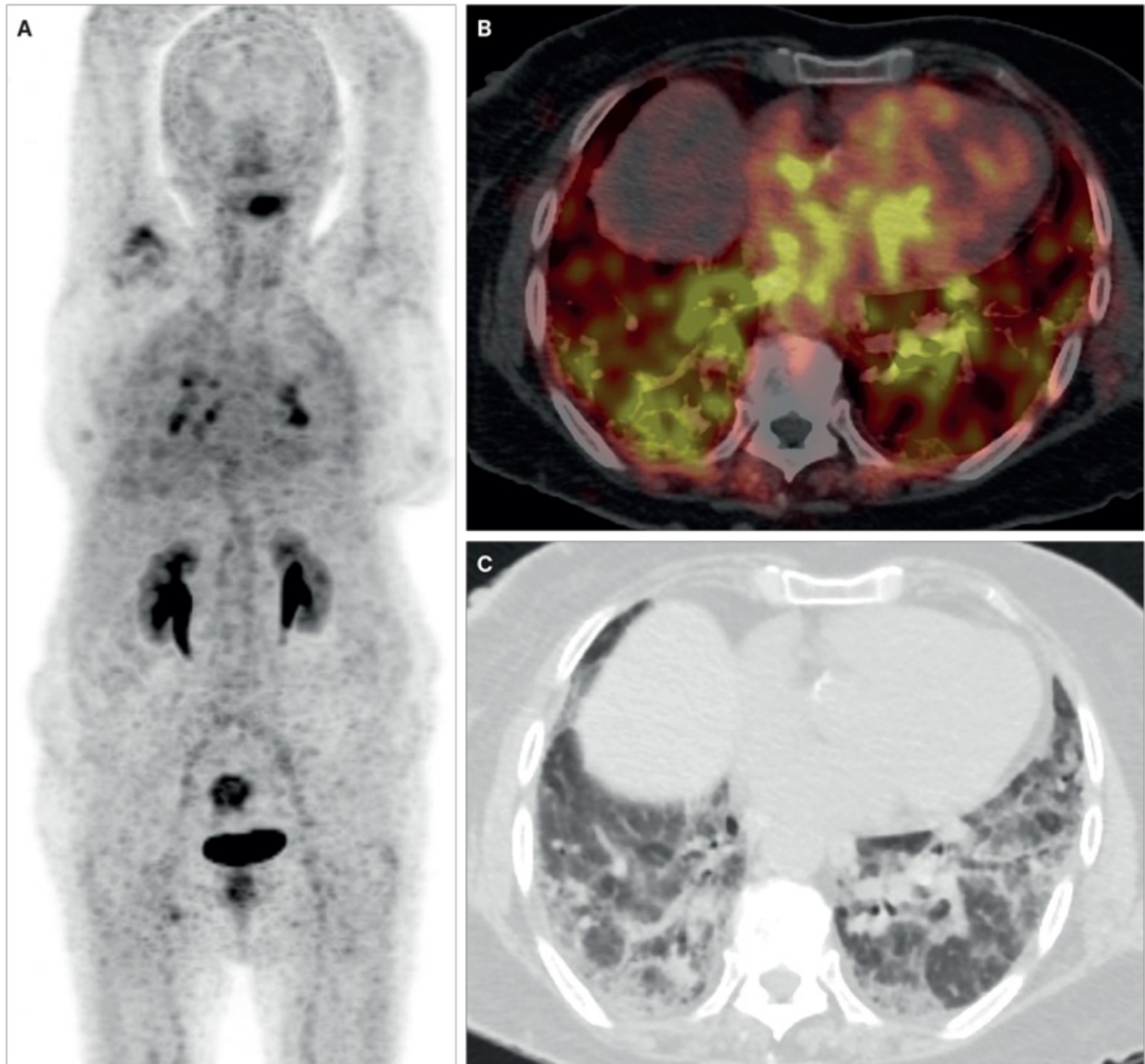
FAPI-PET er en ny type PET, hvor man bruger FAP-specifikke inhibitorer koblet til et radioaktivt sporstof (Figur 1). FAPI binder til FAP på de aktiverede fibroblaster, og med PET kan det visualiseres, hvor i kroppen der findes aktive fibroblaster, og ved måling af signalets intensitet kan det estimere graden af aktiv fibrose (Figur 2).

Aktuelt er ⁶⁸Ga-FAPI-46 den mest udbredte FAP-tracer, men der er udviklet flere andre, inklusive nogle, der bruger det radioaktive sporstof ¹⁸F, som er udbredt og tilgængeligt, da det f.eks. bruges til bl.a. fluorodeoxyglukose (FDG)-PET [4].

FIGUR 1 Hvorledes fibroblast activation protein (FAP)-inhibitor med radioaktivt sporstof binder til FAP, som udtrykkes i aktiverede fibroblaster.



FIGUR 2 Patient med interstitiel lungesygdom. **A + B.** ^{68}Ga -fibroblast activation protein-inhibitor (FAPI)-PET/CT viser øget FAPI-optag i samtlige lungelapper. **C.** CT med fibrotiske forandringer.



En fordel ved FAPI-PET er en høj specificitet for aktiverede fibroblaster og et lavt fysiologisk baggrundssignal. Det højeste fysiologiske optag ses i blærevæggen og præmenopausal uterus [5]. Dette står i modsætning til FDG-PET, som har højt optag i alle typer celler med høj glukoseomsætning og dermed et højt fysiologisk baggrundsoptag i flere organer (f.eks. hjerne, hjerte, nyrer og tarm) samt højt optag ved både inflammation og infektion [6]. Derudover kræver FAPI-PET ingen patientforberedelse, herunder ingen hensyn til kost, fysisk aktivitet eller vanlig medicin. Stråledosis varierer med valg af radioaktiv tracer og protokol. Som eksempel estimeres for ^{68}Ga -FAPI-46-PET/CT en helkropsdosis på $7,80\text{E}-3$ mSv/MBq [7].

Interstitielle lungesygdomme

ILS er en gruppe af alvorlige sygdomme, hvor fibrotiske processer med eller uden ledsagende inflammation destruerer lungevævet. En stor udfordring i håndteringen af ILS er manglen på gode værktøjer til at monitorere sygdomsaktivitet og behandlingseffekt. P.t. bruges primært højopløsnings-CT (HRCT) og

lungefunktionsundersøgelse (LFU), men disse modaliteter afspejler overvejende den irreversible skade, der allerede er sket på lungevævet. Det er ved ILS vanskeligt at vurdere sygdomsaktivitet, forudsige, hvilke patienter der vil have gavn af antifibrotisk behandling, samt identificere patienter, som ikke responderer på behandling rettidigt. FAPI-PET synes at have stort potentiale til netop dette. En række studier har vist, at patienter med ILS har højere FAPI-optag i lungerne sammenholdt med raske kontrolpersoner [8-11]. FAPI-optag korresponderer med fibrotiske foci på HRCT (Figur 1) og aktiv fibrosering ved histopatologiske undersøgelser, f.eks. i lunger udtaget ved transplantation [8, 11]. Flere studier har derudover påvist sammenhæng mellem øget FAPI-optag og nedsat forceret vitalkapacitet (FVC) og diffusionskapacitet. Lovende er det også, at flere studier viser sammenhæng mellem FAPI-signal ved baseline og efterfølgende sygdomsprogression [8, 12, 13].

Hjertesygdomme

Fibrose i myokardiet ses ved en række hjertesygdomme. Man skelner mellem irreversibel fokal fibrose (arvæv), som ses efter et hjerteinfarkt, og diffus fibrose som f.eks. ses ved ventrikulær remodellering ved hjertesvigt. P.t. bruges hjerte-MR til at visualisere myokardiel fibrose, hvor late gadolinium enhancement (LGE) og T1-vægtede sekvenser bruges til at påvise hhv. fokal og diffus fibrose [14].

Flere studier har undersøgt FAPI-optag efter akut myokardieinfarkt (AMI) og har fundet øget optag, både i infarktområdet, som var synligt på hjerte-MR, og i randområdet og i det tilstødende myokardie. Dette afspejler sandsynligvis, at MR påviser allerede etableret inaktivt fibrotisk arvæv, mens FAPI påviser områder med aktive fibrotiske processer. Flere studier har påvist korrelation mellem højt FAPI-signal ved AMI og efterfølgende ventrikulær remodellering og reduceret venstre ventrikels uddrivningsfunktion (LVEF) [15-18]. Disse studier indikerer, at FAPI-PET kan påvise diffus myokardiel fibrose på et tidligere stadie end MR, men der er behov for yderligere studier på området.

En række studier har undersøgt forskellige myokardiesygdomme og påvist øget FAPI-signal i myokardiet sammenlignet med hos raske kontrolpersoner [17]. Et studie viste øget FAPI-signal i myokardiet hos patienter med hypertrofisk kardiomyopati og påviste en sammenhæng mellem højt FAPI-signal og høj risikoscore for pludselig død inden for fem år [19]. Ligeledes har et studie vedrørende kardiell letkædeamyloidose påvist øget dødelighed blandt patienter med højt FAPI-signal i myokardiet uafhængigt af amyloidbyrden [20].

Brugen af FAPI-PET inden for hjertesygdomme er stadig på et tidligt stadie, men FAPI-PET har potentiale til at kunne bidrage til vurdering af især diffus fibrose i myokardiesygdomme.

Reumatologiske sygdomme

Reumatoid arthritis

RA er en kronisk autoimmun sygdom, som primært rammer synoviale led. Ukontrolleret sygdom fører til ledske, og tidlig diagnostik samt tæt kontrol er essentiel. UL-skanning og MR bruges normalt til at bedømme inflammatoriske processer ved RA. FDG-PET har også vist lovende resultater som en følsom markør for sygdomsaktivitet og detektion af inflammation før tilkomst af strukturelle ændringer på røntgen [21]. Fibroblastlike synoviocytter er effektorceller i bl.a. afficerede led hos patienter med RA, og disse har en høj ekspresion af FAP. Det har ansporet interesse i FAPI som potentiel tracer for betydende ekstracellulær remodellering og fibrose ved RA, som f.eks. FDG-PET eller UL-skanning ikke kan bedømme. I to studier, som undersøgte ¹⁸F-FDG- og ⁶⁸Ga-FAPI-optag i afficerede led, fandt man, at begge viste korrelation med sygdomsaktiviteten baseret på kliniske og biokemiske parametre for sygdomsaktivitet [22, 23]. I begge studier kunne FAPI-PET påvise flere afficerede led end FDG-PET. Det ene studie fandt højere FAPI- samt FDG-optag ved baseline blandt patienter med behandlingsrespons sammenlignet med patienter uden respons [22]. FAPI-signalet synes også at falde med sygdomsaktivitet og behandlingsrespons, i et nyligt studie med bispecifikke antistoffer til behandling af

refraktær RA [24].

Trods begrænset viden på området synes FAPI potentielt at kunne bidrage til afdækning af fibroseprocesserne ved RA og tjene som en prognostisk og monitoreringsmæssig markør ved RA.

Immunglobulin G4-relateret sygdom

Immunglobulin G4-relateret sygdom (IgG4-RS) er en sjælden fibroinflammatorisk autoimmun sygdom, som kan ramme næsten alle organer inklusive pankreas, galdeveje, lunger, spyt-/tårekirtler og nyrer. Sygdommen er histopatologisk karakteriseret ved lymfoplasmocytoid inflammation med høj forekomst af IgG4-positive plasmaceller og variabel grad af fibrose. Immunmodulerende behandling er effektiv på den inflammatoriske del og mindre effektiv på den fibrotiske del af sygdomsbilledet [25].

I et illustrativt studie undersøgte patienter med IgG4-RS med både FDG- og FAPI-PET. Man bekræftede histologisk, at der i områder med højt FDG-optag sås lymfoplasmocytoid inflammation, og i foci med højt FAPI-optag fandtes mange aktive fibroblaster. Ved gentagne skanninger efter opstart af immunmodulerende behandling fandt man markant aftagende FDG-positive foci, men i de foci, som var FDG-negative og FAPI-positive, altså overvejende fibrotiske, sås mindre behandlingsrespons og i nogle tilfælde progression [26]. Studiet illustrerer, hvordan FAPI-PET giver mulighed for at skelne mellem inflammation og fibrose, hvilket potentielt kan føre til mere målrettet og rationel behandling af fibroinflammatoriske sygdomme.

Systemisk sklerodermi

Systemisk sklerodermi (SSc) er en sjælden autoimmun sygdom karakteriseret ved både inflammatoriske og fibrotiske sygdomsprocesser i hud og indre organer.

I et studie, som undersøgte SSc-relateret myokardiel fibrose, fandt man korrelation mellem øget FAPI-signal i myokardiet, øget LGE på hjerte-MR, forhøjet N-terminal pro-B-type natriuretisk peptid (NT-pro-BNP)-niveau og forekomst af arytmier. Efter opstart af immunmodulerende behandling faldt FAPI-signalet og NT-pro-BNP-niveauet, mens LGE forblev uændret [27]. Lignende fund er set i et studie om SSc-relaterede ILS, hvor man fandt, at et højt FAPI-optag i lungerne ved baseline var stærkt korreleret til sværhedsgraden af ILS vurderet ved HRCT og LFU samt patienternes sygdomsaktivitetsscore. Særligt interessant var, at et højt FAPI-optag ved baseline var korreleret til efterfølgende ILS-progression uafhængigt af udbredelsen på HRCT og lungefunktionen ved baseline. I opfølgende skanninger på et lille antal patienter kunne man tilmed påvise et markant fald i FAPI-optag efter opstart af antifibrotisk behandling hos de patienter, som responderede på behandling og havde stabil eller stigende FVC ved opfølgning. Derimod sås øget FAPI-signal hos patienter, som havde faldende FVC (progression). Med forbehold for det lille antal patienter åbner disse fund op for nye muligheder for vurdering af behandlingsrespons ved SSc-relaterede ILS og generelt ved fibrotiske ILS [12].

Diskussion

FAPI-PET er en unik noninvasiv billeddiagnostisk modalitet til at påvise, visualisere og kvantificere aktiv fibrose. Det rummer et stort potentiale til monitorering af sygdomsaktivitet og behandlingsrespons inden for især kardiomyopati, ILS og reumatologiske sygdomme.

FAPI-PET har et stort potentiale til at supplere anvendte billeddiagnostiske modaliteter inden for flere fibrotiske sygdomsgrupper og påviser aktiv fibrose i modsætning til f.eks. CT eller MR, som helt overvejende påviser etableret irreversibelt arvæv. FAPI-PET er potentielt et centralt værktøj i diagnostik og prognostisering inden for fibrotiske sygdomme, og der synes også at være et stort potentiale inden for vurdering af sygdomsaktivitet og behandlingsrespons. Inden for både SSc-relateret ILS, RA og IgG4-sygdom er der i små populationer vist

ændringer i FAPI-signal korrelerende til behandlingseffekt.

Et andet område, hvor FAPI-PET kan komme til at spille en rolle, er inden for sygdomsgrupper, som involverer både inflammation og fibrose. En væsentlig udfordring i udredningen og behandlingen af disse alvorlige og forskelligartede sygdomme, som f.eks. ILS og SSc, er at skelne mellem inflammation og fibrose for at vurdere, om man skal behandle med immunmodulerende og/eller antifibrotiske lægemidler. Ofte må det bero på det bedste skøn, eller man må behandle empirisk og forsøge at evaluere behandlingsresponsen efterfølgende. FAPI-PET kan potentielt være det værktøj, som mangler for at differentiere mellem fibrose og inflammation – tilmed uden at påføre de ofte skrøbelige patienter invasive undersøgelser.

FAPI-PET er endnu ikke tilgængelig til klinisk brug i Danmark. Der er dog stor forskningsmæssig interesse, og der foregår flere danske studier [28, 29]. Den forskningsmæssige aktivitet og potentielle kliniske anvendelse af FAPI-PET inden for onkologien er betydelig, hvilket forhåbentlig kan drive tilgængeligheden frem – også for de ikkeonkologiske fibrotiske sygdomme.

Korrespondance *Christoffer Tandrup Nielsen*. E-mail: christoffer.tandrup.nielsen.01@regionh.dk

Antaget 20. august 2025

Publiceret på ugeskriftet.dk 3. november 2025

Interessekonflikter CTHN oplyser økonomisk støtte fra eller interesse i Gigtforeningen, VEXAS og Abbvie. Alle forfattere har indsendt ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest. Disse er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Taksigelse Tak for lån af billedmateriale til Figur 2 til professor *M. Assadi*, Bushehr University of Medical Sciences

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2025;187:V04250306

doi 10.61409/V04250306

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

SUMMARY

Fibroblast activation protein inhibitor PET for monitoring fibrotic diseases

Fibroblast activation protein inhibitor (FAPI) PET was initially developed for cancer diagnostics; however, studies suggest that FAPI PET is a promising modality in various fibrotic diseases, including interstitial lung disease, fibrotic myocardial diseases, and rheumatic diseases such as rheumatoid arthritis, IgG4-related disease, and systemic scleroderma. There are limited studies on the subject, but this review finds that FAPI PET can accurately and specifically visualise active fibrosis and holds potential for monitoring treatment response and differentiation between inflammation and fibrosis.

REFERENCER

1. Plikus MV, Wang X, Sinha S et al. Fibroblasts: origins, definitions, and functions in health and disease. *Cell*. 2021;184(15):3852-3872. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.06.024>
2. Fitzgerald AA, Weiner LM. The role of fibroblast activation protein in health and malignancy. *Cancer Metastasis Rev*. 2020;39(3):783-803. <https://doi.org/10.1007/s10555-020-09909-3>
3. Bentestuen M, Al-Obaydi N, Zacho HD. FAPI-avid nonmalignant PET/CT findings: an expedited systematic review. *Semin Nucl Med*. 2023;53(5):694-705. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2023.02.001>

4. Mori Y, Haberkorn U, Giesel FL. ^{68}Ga - or ^{18}F -FAPI PET/CT—what it can and cannot. *Eur Radiol.* 2023;33(11):7877-7878. <https://doi.org/10.1007/s00330-023-09715-9>
5. Mori Y, Novruzov E, Schmitt D et al. Clinical applications of fibroblast activation protein inhibitor positron emission tomography (FAPI-PET). *Npj Imaging.* 2024;2(1):48. <https://doi.org/10.1038/s44303-024-00053-z>
6. Giesel FL, Kratochwil C, Schlittenhardt J et al. Head-to-head intra-individual comparison of biodistribution and tumor uptake of ^{68}Ga -FAPI and ^{18}F -FDG PET/CT in cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48(13):4377-4385. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05307-1>
7. Meyer C, Dahlbom M, Lindner T et al. Radiation dosimetry and biodistribution of ^{68}Ga -FAPI-46 PET imaging in cancer patients. *J Nucl Med.* 2020;61(8):1171-1177. <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.236786>
8. Yang P, Luo Q, Wang X et al. Comprehensive analysis of fibroblast activation protein expression in interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023;207(2):160-172. <https://doi.org/10.1164/rccm.202110-2414OC>
9. Röhrich M, Leitz D, Glatting FM et al. Fibroblast activation protein-specific PET/CT imaging in fibrotic interstitial lung diseases and lung cancer: a translational exploratory study. *J Nucl Med.* 2022;63(1):127-133. <https://doi.org/10.2967/jnumed.121.261925>
10. Mori Y, Kramer V, Novruzov E et al. Initial results with [^{18}F]FAPI-74 PET/CT in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2024;51(6):1605-1611. <https://doi.org/10.1007/s00259-023-06564-y>
11. Hotta M, Kim GHJ, Rerkpichaisuth V et al. Correlation of FAPI PET uptake with immunohistochemistry in explanted lungs from patients with advanced interstitial lung disease. *J Nucl Med.* 2024;65(11):1789-1794. <https://doi.org/10.2967/jnumed.124.268351>
12. Bergmann C, Distler JHW, Treutlein C et al. ^{68}Ga -FAPI-04 PET-CT for molecular assessment of fibroblast activation and risk evaluation in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: a single-centre, pilot study. *Lancet Rheumatol.* 2021;3(3):e185-e194. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30421-5](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30421-5)
13. Kastrati K, Nakuz TS, Kulterer OC et al. FAPI PET/CT for assessment and visualisation of active myositis-related interstitial lung disease: a prospective observational pilot study. *EClinicalMedicine.* 2024;72:102598. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102598>
14. Rajiah PS, François CJ, Leiner T. Cardiac MRI: state of the art. *Radiology.* 2023;307(3):223008. <https://doi.org/10.1148/radiol.223008>
15. Diekmann J, Koenig T, Thackeray JT et al. Cardiac fibroblast activation in patients early after acute myocardial infarction: integration with MR tissue characterization and subsequent functional outcome. *J Nucl Med.* 2022;63(9):1415-1423. <https://doi.org/10.2967/jnumed.121.263555>
16. Zhang M, Quan W, Zhu T et al. [^{68}Ga]Ga-DOTA-FAPI-04 PET/MR in patients with acute myocardial infarction: potential role of predicting left ventricular remodeling. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2023;50(3):839-848. <https://doi.org/10.1007/s00259-022-06015-0>
17. Loganath K, Craig N, Barton A et al. Cardiovascular PET imaging of fibroblast activation: a review of the current literature. *J Nucl Cardiol.* 2025;47:102106. <https://doi.org/10.1016/j.nuclcard.2024.102106>
18. Barton AK, Craig NJ, Loganath K et al. Myocardial fibroblast activation after acute myocardial infarction: a positron emission tomography and magnetic resonance study. *J Am Coll Cardiol.* 2025;85(6):578-591. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.10.103>
19. Wang L, Wang Y, Wang J et al. Myocardial activity at ^{18}F -FAPI PET/CT and risk for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *Radiology.* 2023;306(2):221052. <https://doi.org/10.1148/radiol.221052>
20. Wang X, Shen K, Zhang Y et al. Molecular stratification of light-chain cardiac amyloidosis with ^{18}F -florbetapir and ^{68}Ga -FAPI-04 for enhanced prognostic precision. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2025;18(3):323-336. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2024.10.001>
21. Singh SB, Bhandari S, Bhandari S et al. Role of PET/CT in diagnosing and monitoring disease activity in rheumatoid arthritis: a review. *Ann Nucl Med.* 2024;38(3):165-175. <https://doi.org/10.1007/s12149-023-01896-z>
22. Luo Y, Pan Q, Zhou Z et al. ^{68}Ga -FAPI PET/CT for rheumatoid arthritis: a prospective study. *Radiology.* 2023;307(3):222052. <https://doi.org/10.1148/radiol.222052>

23. Pan Q, Yang H, Zhou Z et al. [⁶⁸Ga]Ga-FAPI-04 PET/CT may be a predictor for early treatment response in rheumatoid arthritis. *EJNMMI Res.* 2024;14(1):2. <https://doi.org/10.1186/s13550-023-01064-4>
24. Bucci L, Hagen M, Rothe T et al. Bispecific T cell engager therapy for refractory rheumatoid arthritis. *Nat Med.* 2024;30(5):1593-601. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-02964-1>
25. Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA et al. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(3):406-412. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214603>
26. Schmidkonz C, Rauber S, Atzinger A et al. Disentangling inflammatory from fibrotic disease activity by fibroblast activation protein imaging. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(11):1485-1491. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217408>
27. Treutlein C, Distler JHW, Tascilar K et al. Assessment of myocardial fibrosis in patients with systemic sclerosis using [⁶⁸Ga]Ga-FAPI-04 PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2023;50(6):1629-1635. <https://doi.org/10.1007/s00259-022-06081-4>
28. Clinical Trials Easily Understood. Study on [⁶⁸Ga]Ga-FAPI-46 PET/CT imaging for better diagnosis in patients with pancreatic and gastroesophageal cancer, Trial ID: 2023-503632-41-00, 2025 (10. sep 2025)
29. Bentestuen M, Ladekarl M, Knudsen A, Zacho HD. Diagnostic accuracy and clinical value of [68Ga]Ga-FAPI-46 PET/CT for staging patients with ovarian cancer: study protocol for a prospective clinical trial. *BMC Cancer.* 2024;24(1):699. <https://doi.org/10.1186/s12885-024-12461-w>