

Idiopatisk pulmonal fibrose

Elisabeth Bendstrup, Charlotte Hyldgaard & Ole Hilberg



STATUSARTIKEL

Lungemedicinsk
Afdeling,
Aarhus
Universitetshospital

Ugeskr Læger
2014;176:V12130727

Idiopatisk pulmonal fibrose (IPF) er en uafvendeligt progredierende, kronisk fibroserende interstitiel lungesygdom af ukendt årsag og med en meget dårlig prognose. Medianoverlevelsen er 2-3 år, efter diagnosen er stillet. IPF ses primært hos ældre voksne, forekommer udelukkende i lungerne og er associeret med et radiologisk og/eller histopatologisk mønster kaldet *usual interstitial pneumonia* (UIP).

IPF er den hyppigst forekommende af de idiopatiske interstitielle lungesygdomme, og forekomsten synes at være stigende [1]. Sygdommen er karakteriseret ved tiltagende dyspnø og hoste, oftest over måneder, og ultimativ udvikling af respirationsinsufficiens og død. Diagnosen IPF kræver udelukkelse af kendte årsager til interstitiel lungesygdom såsom miljø- eller erhvervsmæssig årsag, bindevævssygdom eller medikamentel årsag. Selvom ætiologien er ukendt, anser man sygdommen for at være relateret til tobaksrygning og inhalation af andre skadelige partikler [2, 3].

I 2002 definerede de amerikanske og europæiske selskaber for første gang diagnostiske kriterier for IPF, og disse kriterier blev justeret i 2011 [4, 5]. IPF-diagnosen kan stilles uden lungebiopsi, hvis højresolutions-CT (HRCT)-mønsteret er typisk. Behandlingsmulighederne er desværre fortsat beskedne, men omfatter antifibrosemidler, palliation og evt. lunge-transplantation, mens immunsuppression med høj-dosisprednisolon, azathioprin m.m. nu anses for obsolet.

EPIDEMIOLOGI

IPF forekommer sjældent hos patienter under 50-årsalderen, og såvel incidens som prævalens stiger med alderen. Flere mænd end kvinder får IPF (ca. 3:1), og ca. to tredjedele af patienterne er rygere eller eksrygere. Meget tyder på, at IPF er en tobaksrelateret lidelse [2]. Forekomsten af IPF er sparsomt undersøgt, og såvel incidens som prævalens varierer fra land til land, primært pga. forskelle i IPF-definition og diagnostiske metoder. Der er i tidligere epidemiologiske studier brugt tre forskellige metoder: nationale databaser, spørgeskemabaserede studier og data fra forskellige landes sundhedsvæseners egne databaser. Incidensen varierer og er på 0,22-8,8/100.000, og prævalensen er på 0,5-27,9/100.000 [6]. I et nyligt antaget dansk studie fandtes en incidens på 1,3/100.000 indbyggere [7].

I flere studier har man påvist en stigende incidens og mortalitet af IPF [6]. Den øgede forekomst kan bl.a. skyldes bedre diagnostik, som følge af at flere patienter får foretaget lungefunktionsmålinger i primærsektoren med fund af restriktiv lungefunktionsnedsættelse, at der foretages flere CT'er af thorax efter indførelse af kræftpakker, at befolkningens alderssammensætning ændres og endelig også en sandsynligvis reelt stigende forekomst af IPF [1, 7].

SYMPTOMER OG KLINISKE FUND

De klassiske symptomer på IPF er progredierende funktionsdyspnø og tør hoste, der oftest er udviklet over måneder. Enkelte patienter kan have haft symptomer i flere år, før diagnosen stilles. Hosten forekommer især ved fysisk anstrengelse og om morgenen. Vægttab er ikke typisk, men kan forekomme ved svær respirationsinsufficiens. Nogle patienter får recidiverende perioder med øget hoste, ekspektoration og dyspnø, som ofte tolkes som luftvejsinfektioner, men som formentlig lige så vel kan repræsentere mindre akutte eksacerbationer i IPF. Ved svært nedsat lungefunktion kan der udvikles respirationsinsufficiens med cyanose, først ved anstrengelse og siden i hvile. Svær IPF kompliceres ofte af pulmonal hypertension med symptomer i form af perifere ødemer, tiltagende dyspnø og faldende diffusionskapacitet. Udvikling af pulmonal hypertension er et dårligt prognostikum [8]. IPF kan være uden abnorme kliniske



FAKTABOKS

Idiopatisk pulmonal fibrose (IPF) er den hyppigste form for lungefibrose.

IPF er en kronisk progredierende fibroserende lungesygdom.

Medianoverlevelsen er 2-3 år efter diagnosen.

Diagnosen stilles ved specifikke kombinationer af højresolutions-CT og histopatologi.

Velcrokrepitation basalt er et tidligt tegn og bør foranledige omgående henvisning til udredning.

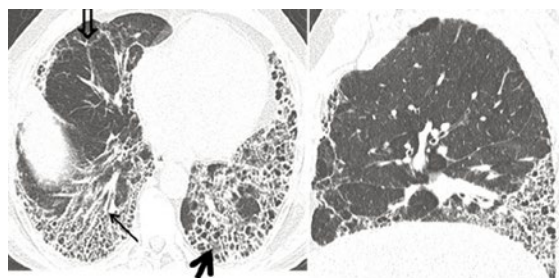
Den eneste evidensbaserede antifibrotiske behandling er pirfenidon, som alene bremser sygdomsprogression.

Alle patienter bør på diagnostidspunktet vurderes mhp. lunge-transplantation.



FIGUR 1

Sikker *usual interstitial pneumonia*-mønster ved idiopatisk pulmonal fibrose. Der ses bikagetegning (stor pil), traktionsbronkiektasier (lille pil) og retikulering (åben pil) med subpleural, basal dominans.



fund i de tidlige stadier, men trommestikfingre og urglasnegle kan være til stede, inden der opstår lunge-symptomer. Tør, basal fibrosekreptation ved lunge-stetoskopi kan høres tidligt i sygdomsforløbet og bør foranledige omgående henvisning til udredning for interstitiel lungesygdom [9].

DIAGNOSTISKE UNDERSØGELSER

Lungefunktionsundersøgelse

Ved en lungefunktionsundersøgelse vil der typisk kunne konstateres en restriktiv lungefunktionsnedsættelse med forringelse af diffusionskapaciteten. Forceret vitalkapacitet (FVC) og forceret ekspiratorisk volumen i første sekund (FEV1) målt ved spirometri kan have normale niveauer langt hen i sygdomsforløbet samtidig med en endog ganske svær diffusionsforstyrrelse. Den gennemsnitlige FVC på diagnosetidspunktet var 70% af forventet i et nyligt antaget dansk studie [7]. FVC < 50% af forventet og diffusionskapacitet < 35% af forventet anses for svær IPF.

Gangtest

Desaturation ved standardiseret seksminutters gangtest er et tidligt og følsomt mål for diffusionsforstyrrelse. Et fald i saturation over fire procentpoint er signifikant, og undersøgelsen kan nemt udføres alle steder med en saturationsmåler. Svær desaturation < 88% og gangdistance under 250 m medfører begge en dårlig prognose [10].

Højresolutions-CT

HRCT anses i dag for helt afgørende for at stille diagnosen. Der bør så vidt muligt foretages fuldvolument HRCT med ekspirationsoptagelser. HRCT-fundene vurderes som sikkert UIP-mønster, muligt UIP-mønster eller ikke-UIP-mønster (Tabel 1 og Figur 1). Hvis HRCT viser sikkert UIP-mønster, og andre års-



TABEL 1

Radiologiske kriterier for UIP-mønster ved IPF.

Sikker UIP	Mulig UIP	Ikke UIP
Subpleural basal prædominans	Subpleural basal dominans	Øvre- eller midtlungedominans
Retikulering	Retikulering	Peribronkial dominans
Bikagetegning med/uden traktionsbronkiektasier	Ingen inkonsistente fund	Udbredt matglastegning (matglastegning > retikulering)
Ingen inkonsistente fund		Udbredte mikronoduli
		Cyster
		Mosaikattenueringsmønster/ <i>air-trapping</i>
		Konsolidering

UIP = usual interstitial pneumonia; IPF = idiopatisk pulmonal fibrose.

ger til lungefibrose kan udelukkes, er diagnosen IPF sikker, og man behøver ikke histopatologisk verifikation (Tabel 2).

Blodprøver

Ingen blodprøver er diagnostiske for IPF. Som led i differentialdiagnostikken måles oftest eosinofile granulocytter og angiotensinkonverterende enzym (ACE), og der screenes for bindevævssygdomme.

Bronkoskopi med bronkoalveolær lavage

Bronkoskopi med bronkoalveolær lavage (BAL) foretages for at udelukke andre sygdomme. Der er ikke international konsensus om behovet for BAL hos patienter med sikker UIP på HRCT, men de fleste anbefaler BAL hos patienter med muligt UIP-mønster eller ikke-UIP-mønster.

Transbronkiale biopsier

Transbronkiale biopsier har ingen plads i diagnostice-ringen, idet biopsierne oftest er for små.

Kryobiopsier

Kryobiopsier ser lovende ud, men er endnu på forsøgsstadiet [11].

Torakoskopisk lungebiopsi

Torakoskopisk lungebiopsi er nødvendig for at stille diagnosen hos patienter, hos hvem der findes muligt UIP-mønster og ikke-UIP-mønster på HRCT. Komplikationer i forbindelse med undersøgelsen kan være infektion, langvarig pneumothorax og neuralgiforme smerter, og indgrebet kan også udløse akut eksacerbation i IPF. Indgrebet er forbundet med en 90-dages mortalitet på 3% [7]. Ofte må man afstå fra torakoskopisk biopsi hos ældre, svækkede patienter og patienter med svært nedsatte værdier ved lungefunktionsundersøgelse eller alvorlig komorbiditet. Under-

TABEL 2

Specifikke kombinationer af HRCT og histopatologi ved IPF. For at stille diagnosen IPF kræves det, at der forekommer bestemte kombinationer af HRCT og histopatologiske fund. Et sikker UIP-mønster på HRCT vil give diagnosen IPF uanset de histopatologiske fund, hvorfor biopsi ikke er nødvendig i denne situation.

Histopatologi					
HRCT	UIP	sandsynlig UIP	mulig UIP	ikkeklassificerbar fibrose	ikke UIP
Sikker UIP	IPF	IPF	IPF	IPF	Ikke IPF
Mulig UIP	IPF	IPF	Sandsynlig IPF	Sandsynlig IPF	Ikke IPF
Ikke UIP	Mulig IPF	Ikke IPF	Ikke IPF	Ikke IPF	Ikke IPF

HRCT = højresolutions-CT; IPF = idiopatisk pulmonal fibrose; UIP = usual interstitial pneumonia.

TABEL 3

Kliniske fund forbundet med en dårlig prognose.

På diagnosetidspunktet

Sværhedsgraden af dyspnø

DLCO < 40%

Desaturation < 88% ved 6MWT

Grad af bikagetegning på HRCT

Pulmonal hypertension

Ved opfølgning

Tiltagende åndenød

> 10% fald i FVC/6 mdr.

> 15% fald i DLCO/6 mdr.

Tiltagende fibrose på HRCT

6MWT = seksminuttersgangtest; DLCO = diffusionskapacitet; FVC = forceret vitalkapacitet; HRCT = højresolutions-CT.

søgelsen bør kun tilbydes til patienter, hvor opnåelse af en endelig diagnose får en behandlingsmæssig konsekvens.

Multidisciplinære konferencer

Multidisciplinære konferencer med tilstedeværelse af radiolog, patolog og lungemediciner anbefales, da det øger den diagnostiske sikkerhed betragteligt [5].

DIFFERENTIALDDIAGNOSER

Selvom der findes mere end 200 forskellige typer af interstitielle lungesygdomme, er der i realiteten kun ganske få differentialdiagnoser til IPF. For en del af patienterne viser det sig dog alligevel at være vanskeligt at stille en specifik diagnose. Typisk står valget mellem fibroserende nonspecifik interstitiel pneumonitis og kronisk allergisk alveolitis, men også asbestose, sarkoidose og medikamentelt udløste, kroniske interstitielle lungesygdomme kan fremtræde med UIP-lignende forandringer på HRCT. Det kræver en grundig erhvervs- og miljøanamnese, evt. arbejdsmedicinsk vurdering og torakoskopisk biopsi at skelne mellem disse sygdomme. Selvom patienterne gennemgår samtlige mulige diagnostiske undersøgelser, vil man hos 10-20% ikke opnå en sikker diagnose [12, 13]. Hos nogle patienter vil det kliniske forløb og evt. fornyet HRCT senere i forløbet, hvor der kan være udviklet sikkert UIP-mønster, føre til at IPF-diagnosen kan stilles.

FORLØB OG PROGNOSE

IPF har en meget alvorlig prognose med en medianoverlevelse på 2-3 år. Der synes at være fire kliniske fænotyper: patienter med »langsom forværring« med et langsomt og ofte subklinisk forløb over år, patienter

med »moderat forværring« med et noget hurtigere forløb, patienter med »hurtig forværring« med et aggressivt forløb med død i løbet af måneder og patienter med »akutte eksacerbationer« [14]. Den sidste gruppe udgør ca. 5% af patienterne med IPF og er karakteriseret ved tiltagende åndenød, og nye infiltrater på HRCT uden tegn til infektion, lungemboli eller hjertesygdom [5]. Identifikation af de forskellige fænotyper er vigtig mhp. vurdering af muligheden for lungetransplantation og kan i fremtiden blive af endnu større betydning i takt med udvikling af sygdomsmodificerende behandling.

Der findes ikke nogen enkeltstående biomarkør, hvormed man kan inddele patienterne med IPF i fænotyper iht. ovenstående. Der er dog flere kliniske fund, der prædikerer en dårlig prognose (Tabel 3) [5]. GAP-score, hvormed man allokerer point afhængigt af køn (*gender*), alder (*age*) og lungefunktion (*physiology*) er et let anvendeligt prognostisk redskab [15].

BEHANDLING OG OPFØLGNING

Der er publiceret en række randomiserede, placebo-kontrollerede studier om IPF i de senere år, men desværre er hovedparten af studierne faldet negativt ud, og i realiteten er pirfenidon i øjeblikket den eneste mulighed for antifibrotisk behandling [5]. En række studier af pirfenidon har vist, at faldet i FVC mindskes signifikant sammenlignet med FVC ved placebo, og den progressionsfri overlevelse øges [16-18]. Pirfenidon anses nu for at være førstevalg til behandling af patienter med mild-moderat IPF. Behandling af patienter med svær IPF er ikke undersøgt, hvorfor pirfenidon ikke kan anbefales, men i et igangværende studie undersøger man, om pirfenidon har effekt hos

patienter med mere udbredt fibrose. Pirfenidon-behandling udgør en særlig udfordring, da den kan have en række gastrointestinale (kvalme, opkastninger, abdominalsmerter, diarré og vægttab) og dermatologiske bivirkninger (fotosensitivitet og udslæt), som kræver dosisændringer og specifik behandling [15]. Håndteringen af disse bivirkninger er en specialistopgave.

Tripelbehandling med prednisolon, azathioprin og N-acetylcystein (NAC) var indtil for få år siden standardbehandling, men i et nyligt publiceret studie påviste man, at behandlingen medførte højere mortalitet og morbiditet end placebo [19, 20].

Monoterapi med NAC benyttes hos patienter med svær IPF eller hos patienter, der ikke tåler pirfenidon. Resultaterne af et placebokontrolleret studie af NAC forventes publiceret i 2014.

Symptombehandling med codein eller thalidomid mod invaliderende hoste [5, 21] kan forsøges, ligesom morfika mod svær dyspnø i sygdommens terminalstadiet, lavdosis prednisolon for at bedre almentilstanden og ilt ved respirationsinsufficiens alle kan forsøges, om end evidensen er beskedet [5]. Lungetransplantation bør overvejes hos alle patienter med IPF, men ved en alder over 60 år er der en betydelig øget operationsrisiko, og patienter over 65 år får ikke foretaget transplantation i Danmark [5]. Rehabilitering synes at kunne bedre patienternes livskvalitet og i mindre grad deres fysiske formåen, men evidensen er sparsom [5].

Patienter med IPF bør følges på en højt specialiseret afdeling hver tredje måned med måling af lungefunktion, saturation og evt. gangtest samt blodprøvekontrol ved medicinsk behandling med pirfenidon.

KORRESPONDANCE: *Elisabeth Bendstrup*, Lungemedicinsk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, Nørrebrogade 44, 8000 Aarhus C. E-mail: kabend@rm.dk

ANTAGET: 30. januar 2014

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 28. april 2014

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Navaratnam V, Fleming KM, West J et al. The rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the U.K. *Thorax* 2011;66:462-7.
2. Cordier JF, Cottin V. Neglected evidence in idiopathic pulmonary fibrosis: from history to earlier diagnosis. *Eur Resp J* 2013;42:916-23.
3. Pinheiro GA, Antao VC, Wood JM et al. Occupational risks for idiopathic pulmonary fibrosis mortality in the united states. *Int J Occup Environ Health* 2008;14:117-23.
4. American Thoracic Society, European Respiratory Society, American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277-304.
5. Raghu G, Collard HR, Egan JJ et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:788-824.
6. Kaunisto J, Salomaa ER, Hodgson U et al. Idiopathic pulmonary fibrosis – a systematic review on methodology for the collection of epidemiological data. *BMJ Pulm Med* 2013;13:53.
7. Hyldgaard C, Hilberg O, Muller A et al. A cohort study of interstitial lung diseases in central Denmark. *Resp Med* 2014;108:793-9.
8. Andersen CU, Mellemkjær S, Hilberg O et al. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease: prevalence, prognosis and 6 min walk test. *Resp Med* 2012;106:875-82.
9. Cottin V, Cordier JF. Velcro crackles: the key for early diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2012;40:519-21.
10. Lama VN, Flaherty KR, Toews GB et al. Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1084-90.
11. Babiak A, Hetzel J, Krishna G et al. Transbronchial cryobiopsy: a new tool for lung biopsies. *Respiration* 2009;78:203-8.
12. Ryerson CJ, Urbania TH, Richeldi L et al. Prevalence and prognosis of unclassifiable interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2013;42:750-7.
13. Hyldgaard C, Hilberg O, Bendstrup E et al. Unclassifiable interstitial lung diseases in a Danish cohort, clinical characteristics and survival. *Resp Med* 2014 (i trykken).
14. Hilberg O, Simonsen U, du Bois R et al. Pirfenidon: significant treatment effects in idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Respir J* 2012;6:131-43.
15. Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2012;156:684-91.
16. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y et al. Pirfenidone Clinical Study Group in Japan. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010;35:821-9.
17. Noble PW, Albera C, Bradford WZ et al for the CAPACITY Study Group. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011;377:1760-9.
18. Spagnolo P, Del Giovane C, Luppi F et al. Non-steroid agents for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;9:CD003134.
19. Demedts M, Behr J, Buhl R et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005;353:2229-42.
20. Raghu G, Anstrom KJ, King Jr. TE et al. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012;366:1968-77.
21. Horton MR, Santopietro V, Mathew L et al. Thalidomide for the treatment of cough in idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2012;157:398-406.

AKADEMISK AFHANDLING

Jette Østergaard Rathe:

The effect of generic switching on concerns about medicine and non-persistence among Danish adults in a general practice setting

A combined population-based questionnaire and register study

Ph.d.-afhandling

E-MAIL: jrathe@health.sdu.dk

UDGÅR FRA: Forskningsenheden for Almen Praksis Odense, Institut for Sundhedstjenesteforskning, Syddansk Universitet.

FORSVARET FINDER STED: den 29. maj 2015, kl. 14.00, Marie Krogh auditorium, Klinikbygningen, Odense Universitetshospital, Odense.

BEDØMMERE: Birgitte Brock, Jørund Straand og Rune Lindahl-Jakobsen.

VEJLEDERE: Jens Søndergaard, Morten Andersen, Dorte Ejg Jarbøl og Pia Veldt Larsen.