

# Idiopatisk pulmonal fibrose er en overset sygdom

Elisabeth Bendstrup, Sissel Kronborg-White, Thomas Skovhus Prior, Janne Møller & Charlotte Hyldgaard

## STATUSARTIKEL

Lungemedicinsk  
Afdeling,  
Aarhus  
Universitetshospital

Ugeskr Læger  
2017;179:V04170323

Idiopatisk pulmonal fibrose (IPF) er en kronisk fremadskridende, arvævsdannende lungesygdom, der er af ukendt årsag, primært forekommer hos personer over 60 år og er markant hyppigere hos mænd end hos kvinder [1, 2]. Medianoverlevelsen er 3-5 år og er således dårligere end for mange cancersygdomme [1, 3]. IPF er den hyppigste form for idiopatisk interstitiel lungesygdom (ILS) med en incidens på 2-6/100.000 indbyggere, hvilket svarer til 120-360 nye patienter årligt i Danmark [1, 4, 5]. De fleste praktiserende læger vil højst møde 3-4 patienter med IPF i løbet af deres arbejdsliv. Udfordringen er derfor at identificere IPF blandt de hyppigere forekommende lungesygdomme.

Der er inden for de seneste år kommet evidensbaseret antifibrotisk behandling, som nedsætter progressionen af IPF og forlænger overlevelsen, hvorfor rettidig diagnose og behandling er blevet vigtigere end nogensinde [6, 7]. I det følgende vil vi gennemgå risikofaktorer for og symptomer på IPF, nye diagnostiske tiltag, herunder transbronkial kryobioptering (cTBB), samt evidensen for tidlig behandling.

## RISIKOFAKTORER, SYMPTOMER OG KLINISKE FUND VED IDIOPATISK PULMONAL FIBROSE

De mest almindelige risikofaktorer for IPF er alder, mandligt køn, rygeanamnese med mere end 20 pakkeår, eksponering for metal- og træstøv, gastroøsofageal refluks og evt. familiær disposition [8, 9].

Symptomerne på IPF adskiller sig ikke væsentligt fra symptomerne på andre kroniske lungesygdomme. Klassiske symptomer er funktionsdyspnø, tør hoste ledsaget af træthed, thoraxmerter og angst [10]. I modsætning til kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) udvikles IPF relativt hurtigt, dvs. over måneder til få år.

Mange patienter søger læge pga. hoste og åndenød på mistanke om en lungeinfektion, uden at en sådan sikkert kan diagnosticeres. Det er ikke ualmindeligt, at der er givet flere antibiotikakure, før der henvises.

Ved den objektive undersøgelse vil man ved IPF høre tør krepitation, den såkaldte velcrokrepitation, på begge lunger i modsætning til ved KOL, hvor man ofte finder forlænget eksspiration og ronchi. Krepitationen er bilateral og basalt lokaliseret i modsætning til ved pneumoni, hvor fundet oftest vil være unilateralt. Auskultation af lungerne er nem at udføre, og tilstedeværelse af velcrokrepitation er meget tæt relateret til *usual interstitial pneumonitis* (UIP), hvilket er det radiologiske mønster, som ses ved IPF på højopløsnings-CT (HRCT) [11]. Trommestikfingre og urglasnegle ses hos op til 50% af patienterne.

Spirometri vil oftest vise ligelig nedsættelse af forceret vitalkapacitet (FVC) og forceret ekspiratorisk volumen i første sekund i modsætning til den obstruktive kurve, der ses ved KOL. I tidlige stadier af IPF kan spirometrien være normal, men dette udelukker ikke sygdommen, idet diffusionskapaciteten oftest falder før FVC [8]. En diffusionsforstyrrelse kan identificeres, ved at patienten går hurtigt eller på trapper under samtidig måling af saturation. Et fald på  $\geq 5$  procentpoint er tegn på en betydende diffusionsnedsættelse.

Røntgenbilleder af thorax kan i de tidlige stadier af IPF vise normale forhold eller relativt uspecifikke fibrotiske forandringer. Disse forandringer kan ses beskrevet som »kroniske forandringer«, men det bør ikke bremse henvisning til lungemedicinsk vurdering.

Den typiske patient med IPF vil således være en ældre, mandlig eksryger med hoste og åndenød, der er udviklet over måneder til få år, hvor såvel spirometri som røntgenoptagelser af thorax kan vise normale forhold i sygdommens tidlige stadie. Som læge skal man derfor have en høj grad af opmærksomhed og en lav tærskel for henvisning af patienter med vedvarende dyspnø, hoste og normal lungefunktion (**Tablet 1**).

## DIAGNOSE AF IDIOPATISK PULMONAL FIBROSE

IPF-diagnosen kræver iht. de internationale retningslinjer, at det radiologiske og/eller histopatologiske mønster viser UIP, uden at der er tegn på anden form for ILS, herunder medikamentelt udløst, reumatolo-

## HOVEDBUDSKABER

- ▶ Der findes godkendt evidensbaseret antifibrotisk behandling, der bremser sygdomsprogression ved både mild og fremskreden idiopatisk pulmonal fibrose (IPF).
- ▶ Patienter, der har IPF i mildt og mere fremskredent stadium, har samme progressionshastighed, og derfor er tidlig diagnostik og behandling væsentlig.
- ▶ Bronkoskopisk kryobiopsi er en mindre invasiv procedure end kirurgisk lungebiopsi.

TABEL 1

	Idiopatisk pulmonal fibrose	Kronisk obstruktiv lungesygdom
Symptomudvikling	Mdr.-år	Flere år
Åndenød	Funktionsbetinget, forværres hurtigt	Funktionsbetinget, forværres langsomt
Hoste	Tør funktionsudløst hoste	Produktiv morgenhoste
Lungestetoskopi	Basal, bilateral velcrokrepitation	Ronchi og forlænget eksspiration
Trommestikfingre og urglasnegle	Ses hos op til 50%	-
Spirometri	Normal/restriktiv	Obstruktiv
Boksmåling	Nedsat TLC og RV	Forhøjet TLC og RV
Diffusionsmåling	Nedsat diffusion	Nedsat diffusion
Røntgen af thorax	Normalt eller fibrose, ofte beskrevet som »kroniske forandringer«	Normalt eller hyperinflation
HRCT eller CT	Fibrose basalt med retikulering, traktionsbronkiektasier og bikagetegning	Emfysem og bronkiektasier

HRCT = højopløsnings-CT; RV = residualvolumen; TLC = total lungekapacitet.

Kliniske symptomer og fund ved idiopatisk pulmonal fibrose og kronisk obstruktiv lungesygdom.

gisk, miljø- eller erhvervsrelateret ILS [8, 9]. Der er ikke behov for lungebiopsi hos patienter, hvor en HRCT viser sikkert UIP-mønster, og den kliniske sammenhæng er forenelig med IPF [9]. Et sikkert UIP-mønster set på HRCT er kendetegnet ved subpleurale, retikulære forandringer samt bikagetegning (grupper af cyster) og evt. traktionsbronkiektasier, som opstår ved skrumpling pga. fibrosen. Forandringerne er mest udtalt basalt i lungerne. Ved muligt UIP-mønster på en HRCT ses de samme subpleurale, retikulære forandringer basalt i lungerne, men der er ikke bikagetegning (Figur 1) [9].

Imidlertid er det kun ca. 30% af patienterne med IPF [12], der har sikkert UIP-mønster på HRCT på diagnosetidspunktet, hvorfor de iht. guidelines bør biopteres for at opnå en sikker diagnose. Kirurgisk lungebiopsi (SLB) er forbundet med en 90-dagesmortalitet på op til 3,9%, og mortaliteten øges i takt med stigende alder og faldende lungefunktion [13]. Anvendelsen af SLB er derfor faldende og foretages hos færre end 25% i de seneste studier [7].

cTBB er en ny og mindre invasiv metode, hvor man ved fryseteknik kan udtage lungebiopsier ved bronkoskopi (Figur 2) [14-16]. Biopsierne måler 5-10 mm i diameter og har ikke de samme knusningsartefakter som bronkoskopiske tangbiopsier. Det diagnostiske udbytte er på ca. 80%, hvilket er lavere end ved kirurgiske lungebiopsier (ca. 98%), men langt højere end ved bronkoskopisk tangbiopsi (ca. 33%). Metoden er forbundet med færre komplikationer og lavere mortalitetsrisiko end de kirurgiske lungebiopsier (0,1% vs. 3,9%). De hyppigste komplikationer er pneumothorax (20%), moderat blødning (12%) og infektion (< 5%) [15]. Der findes endnu ikke prospektive undersøgelser, hvor man sammenligner kryobiopsi med SLB, men pga. den lavere risiko ved cTBB er erfaringen, at flere pa-

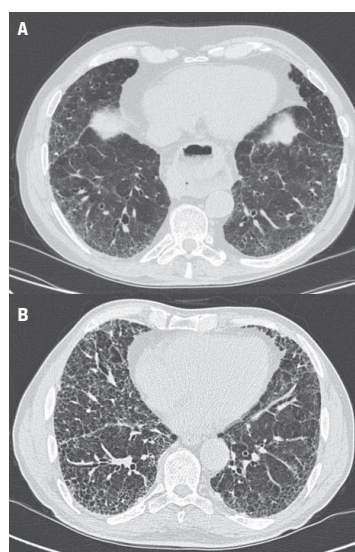
tienter kan gennemgå fuld udredning for ILS med anvendelsen af denne teknik.

#### ANTIFIBROTISK BEHANDLING

Den tidligere anvendte kombinationsbehandling med kortikosteroid, azathioprin og N-acetylcystein blev i et studie fra 2014 påvist at være forbundet med øget risiko for hospitalsindlæggelse og højere dødelighed end placebo [17]. Højdosisteroid og andre former for immunosuppressiva har derfor ikke længere nogen plads i behandlingen af IPF.

Der findes i øjeblikket to antifibrotiske medikamenter mod IPF, pirfenidon og nintedanib. Begge er påvist bedre end placebo at kunne mindske faldet i lunge-

FIGUR 1



**A.** Mulig *usual interstitial pneumonitis* (UIP) med subpleurale, retikulære forandringer med basal beliggenhed, men uden egentlig bikagetegning.  
**B.** Sikker UIP ved idiopatisk pulmonal fibrose med subpleurale, retikulære forandringer, bikagetegning og traktionsbronkiektasier med basal beliggenhed.



FIGUR 2

Kryoprobe og kryobiopsi.



funktionen udtrykt ved FVC og dermed nedsætte sygdomsprogressionen [6, 7, 18]. Desværre er der ingen effekt på det arvæv, der allerede er dannet. Et studie tyder på, at nintedanib kan forlænge tiden til akutte IPF-eksacerbationer, som i mange tilfælde kan være fatale [7, 19, 20]. En samlet analyse har vist, at pirfenidon kan forlænge overlevelsen [21].

Den hyppigste bivirkning ved nintedanib er diarré, mens pirfenidon kan medføre fotosensitivitet og udslæt. Begge medikamenter kan have øvre gastrointestinale bivirkninger (kvalme, reflux og madlede), der kan føre til vægttab. I de fleste tilfælde er bivirkningerne acceptable og kan afhjælpes, men i visse tilfælde fører de til afbrydelse af behandlingen [2, 6, 7]. Iværksættelse af antifibrotisk behandling og vurdering samt opfølgning ved eventuelle bivirkninger er en højt specialiseret funktion, som iht. specialeplanen er centraliseret på de tre ILS-centre på hospitalerne i Gentofte, Odense og Aarhus.

En stor udfordring er, at sygdomsforløbet ikke sikkert kan forudsiges ud fra udviklingen i lungefunktion i den foregående periode [22]. En række post hoc-studier viser samstemmende, at sygdommen hos placebo-behandlede patienter med mild IPF og FVC inden for normalområdet progredierer med samme hastighed som hos patienter med mere fremskreden IPF, og at begge antifibrotiske midler har samme behandlingseffekt ved mild grad af IPF som ved svær sygdom [23, 24].

Kun patienter med mild til moderat IPF, defineret som FVC > 50% af forventet og diffusionskapacitet > 30% af forventet, indgik i de randomiserede undersøgelser med pirfenidon og nintedanib. De danske myndigheder har derfor ikke givet tilladelse til brug af nintedanib ved behandling af patienter med svær IPF.

### SCREENING FOR IDIOPATISK PULMONAL FIBROSE

En række CT-screeningsstudier med raske personer og patienter med KOL har vist lav forekomst af intersti-

tielle lungeforandringer og i særdeleshed af IPF [25, 26]. Tilstedeværelse af interstitielle lungeforandringer er relateret til øget femårsmortalitet, men det er endnu ikke afklaret, hvilke patienter der er i risiko for at få IPF. Befolkningsscreening med HRCT for IPF anses derfor ikke for at være omkostningseffektiv.

Påvisning af interstitielle lungeforandringer i forbindelse med udredning for lungekræft bør føre til udredning for IPF, selvom der endnu ikke foreligger evidens for nytten af denne strategi.

### BARRIERER FOR TIDLIG DIAGNOSE

Som for andre sjældne lidelser er det en stor udfordring at identificere de få patienter med IPF blandt de mange patienter med dyspnø og hoste af anden årsag. Mange patienter med IPF har fået en eller flere andre diagnoser, som f.eks. KOL, astma, bronkitis eller hjerteinsufficiens, og har ofte set flere forskellige speciallæger, før den korrekte diagnose bliver stillet [27]. I en dansk undersøgelse var den gennemsnitlige symptomvarighed 2,3 år før første besøg på et ILS-center som udtryk for både den tid, der gik, før patienten søgte læge, og den efterfølgende forsinkelse af diagnosen [1].

Der er en række barrierer for tidlig diagnose af IPF. Patientens *neglect* af symptomer kan forsinke henvendelse til den praktiserende læge. Derudover kan de radiologiske mønstre, der ses ved IPF, være vanskelige at beskrive og erkende. I en nyligt publiceret undersøgelse af overensstemmelse blandt erfarne radiologer fandt man en kappaværdi på 0,52, hvilket svarer til moderat overensstemmelse [28]. IPF-diagnosen kræver også øget opmærksomhed og kendskab til sygdommen blandt lungemedicinere. I de internationale retningslinjer for diagnostik af IPF anbefales multidisciplinære konferencer (MDC) med deltagelse af thoraxradiologer, patologer og lungemedicinere for at opnå den størst mulige diagnostiske sikkerhed baseret på klinisk, radiologi og histopatologi. I en nordisk undersøgelse benyttede alle universitetshospitaler sig af de internationale retningslinjer, og næsten alle havde jævnlige MDC [29]. I en nyligt publiceret international undersøgelse sammenlignede man vurderinger fra syv fibrosecentres MDC-team af undersøgelser foretaget som led i diagnosticering af IPF. Der var en høj grad af overensstemmelse mellem vurderingerne med en kappaværdi på 0,60-0,70, hvilket er langt højere end for andre typer af ILS [30]. Det tages som udtryk for, at det generelle niveau for diagnostikken er højnet.

Samlet set er der således fortsat behov for en øget indsats mhp. at øge kendskabet til IPF på samtlige niveauer, hvis den diagnostiske forsinkelse skal mindskes, og flere patienter skal påbegynde evidensbaseret antifibrotisk behandling i tide.

## KONKLUSION

IPF er en sjælden, fremadskridende fibrotisk lungesygdom med dårlig prognose. Typiske symptomer og fund er dyspnø, træthed, hoste, basal bilateral velcrokrepitation og hos en del patienter trommestikfingre og urglasnegle. Lungefunktionen kan være restriktivt nedsat, og der vil typisk være påvirket diffusionskapacitet tidligt i forløbet. Radiologisk ses der bilaterale fibroseforandringer, mest udtalt basalt i lungerne, mens røntgenoptagelser af thorax tidligt i forløbet kan være normale. Diagnosen kræver lungebiopsi, hvis de radiologiske forandringer ikke er entydige. cTBB er en nyere og mindre invasiv teknik med færre komplikationer. cTBB kan dog ikke altid erstatte SLB.

Der findes antifibrotisk medicin, som også har vist effekt på patienter i et tidligt stadie af sygdommen. Tidlig diagnostik og behandling er således af stor vigtighed for at bremse sygdomsprogressionen og reducere mortaliteten hos patienter med IPF. Symptomatiske patienter, der falder uden for kriterierne for de hyppigst forekommende lungesygdomme, bør derfor henvises til vurdering i lungemedicinsk regi.

## SUMMARY

Elisabeth Bendstrup, Sissel Kronborg-White, Thomas Skovhus Prior, Janne Møller, Charlotte Hyldgaard:

Idiopathic pulmonary fibrosis is an overlooked disease  
Ugeskr Læger 2017;179:V04170323

Idiopathic pulmonary fibrosis is a chronic, progressive and fatal disease which primarily occurs in male patients over 60 years with a smoking history. Cryobiopsy is a new promising method for obtaining lung tissue for histologic analysis with fewer complications than surgical lung biopsy. Cryobiopsy allows more patients to be diagnosed. Antifibrotic treatment has shown to decrease progression and prolong survival time in both early and later stages of the disease. Early diagnosis and treatment are therefore of great importance to prevent disease progression and reduce mortality.

**KORRESPONDANCE:** Elisabeth Bendstrup. E-mail: kabend@rm.dk

**ANTAGET:** 15. august 2017

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 13. november 2017

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

## LITTERATUR

- Hyldgaard C, Hilberg O, Muller A et al. A cohort study of interstitial lung diseases in central Denmark. *Respir Med* 2014;108:793-9.
- Salih GN, Shaker SB, Madsen HD et al. Pirfenidone treatment in idiopathic pulmonary fibrosis: nationwide Danish results. *Eur Clin Respir J* 2016;3:32608.
- 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.
- Harari S, Madotto F, Caminati A et al. Epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis in northern Italy. *PLoS One* 2016;11:e0147072.
- Raghu G, Chen SY, Hou Q et al. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis in US adults 18-64 years old. *Eur Respir J* 2016;48:179-86.
- King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2083-92.

- Richeldi L, du Bois RM, Raghu G et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2071-82.
- Sköld CM, Bendstrup E, Myllärniemi M et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a position paper from a Nordic expert group. *J Intern Med* 2017;281:149-66.
- 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.
- Behr J, Kreuter M, Hoeper MM et al. Management of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: the INSIGHTS-IPF registry. *Eur Respir J* 2015;46:186-96.
- Sellarés J, Hernández-González F, Lucena CM et al. Auscultation of velcro crackles is associated with usual interstitial pneumonia. *Medicine* 2016;95:e2573.
- Richeldi L, Costabel U, Selman M et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011;365:1079-87.
- Nguyen W, Meyer KC. Surgical lung biopsy for the diagnosis of interstitial lung disease: a review of the literature and recommendations for optimizing safety and efficacy. *Sarc Vasc Diffuse Lung Dis* 2013;30:3-16.
- Kronborg-White S, Folkersen B, Rasmussen TR et al. Introduction of cryobiopsies in the diagnostics of interstitial lung diseases - experiences in a referral center. *Eur Clin Respir J* 2017;4:1274099.
- Colby TV, Tomassetti S, Cavazza A et al. Transbronchial cryobiopsy in diffuse lung disease: update for the pathologist. *Arch Pathol Lab Med* 2017;141:891-900.
- Tomassetti S, Wells AU, Costabel U et al. Bronchoscopic lung cryobiopsy increases diagnostic confidence in the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:745-52.
- Raghu G, Anstrom KJ, King TE et al. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012;366:1968-77.
- Noble PW, Albera C, Bradford WZ et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011;377:1760-69.
- Richeldi L, Cottin V, du Bois RM et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS trials. *Respir Med* 2016;113:74-9.
- Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:265-75.
- Nathan SD, Albera C, Bradford WZ et al. Effect of pirfenidone on mortality: pooled analyses and meta-analyses of clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Respir Med* 2017;5:33-41.
- Ley B, Bradford WZ, Vittinghoff E et al. Predictors of mortality poorly predict common measures of disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:711-8.
- Albera C, Costabel U, Fagan EA et al. Efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis with more preserved lung function. *Eur Respir J* 2016;48:843-51.
- Costabel U, Inoue Y, Richeldi L et al. Efficacy of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis across prespecified subgroups in INPULSIS. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:178-85.
- Wille MM, Thomsen LH, Petersen J et al. Visual assessment of early emphysema and interstitial abnormalities on CT is useful in lung cancer risk analysis. *Eur Radiol* 2016;26:487-94.
- Putman RK, Hatabu H, Araki T et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) investigators; COPDGene investigators. *JAMA* 2016;315:672-81.
- Collard HR, Loyd JE, King TE et al. Current diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis: a survey of academic physicians. *Respir Med* 2007;101:2011-6.
- Walsh SL, Calandriello L, Sverzellati N et al. Interobserver agreement for the ATS/ERS/JRS/ALAT criteria for a UIP pattern on CT. *Thorax* 2016;71:45-51.
- Bendstrup E, Hyldgaard C, Altraja A et al. Organisation of diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung diseases in the Nordic countries. *Eur Clin Respir J* 2015;2:28348.
- Walsh SL, Wells AU, Desai SR et al. Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case-cohort study. *Lancet Respir Med* 2016;4:557-65.