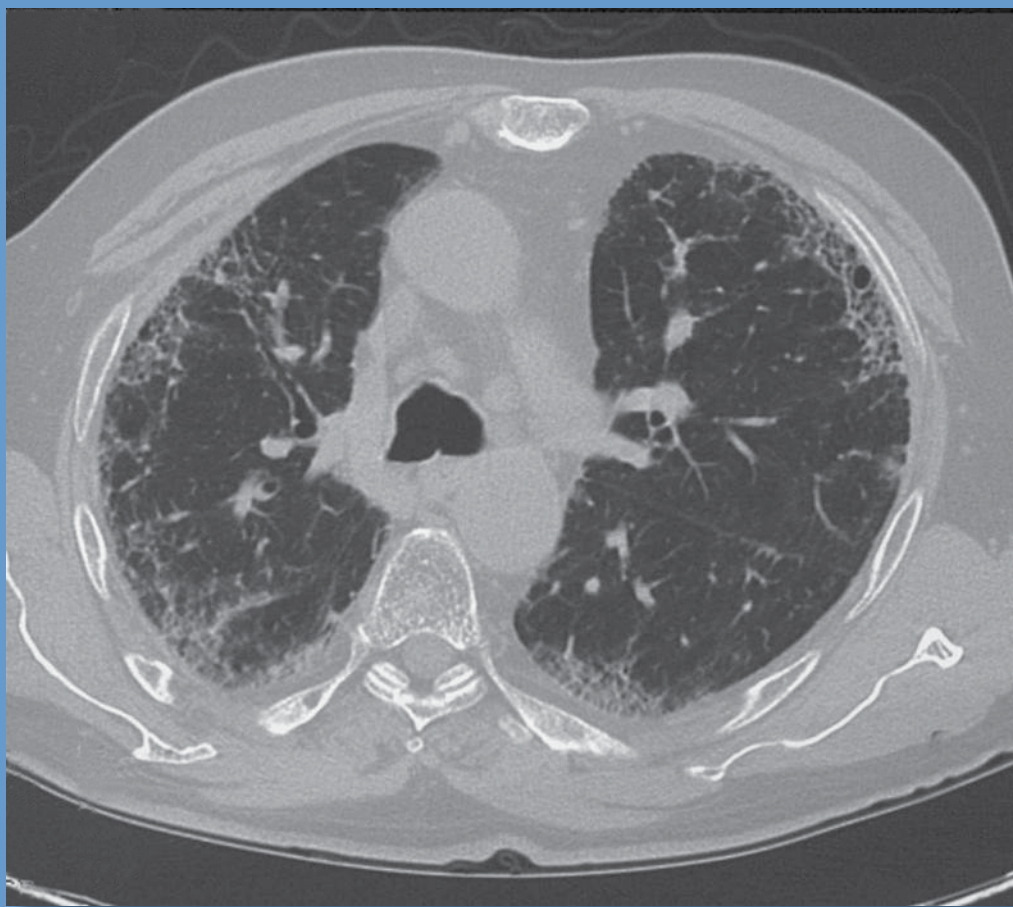


Vårdprogram för
Idiopatisk lungfibros



Svensk Lungmedicinsk Förening
2012



Innehåll

1. Förord
2. Författarlista
3. Jävsdeklarationer
4. Idiopatisk lungfibros: Bakgrund
5. Klinik och provtagning
6. Radiologi vid idiopatisk lungfibros
7. Vävnadsdiagnostik vid idiopatisk lungfibros
8. Kliniskt fysiologiska undersökningar vid idiopatisk lungfibros
9. Lungfibros vid reumatiska sjukdomar
10. Behandling av idiopatisk lungfibros
11. Lungtransplantation

Förord

Föreliggande arbete är utarbetat på uppdrag av Svensk Lungmedicinsk Förening (SLMF). År 2002 publicerade föreningen "Vårdprogram för idiopatisk fibroserande alveolit". Sedan dess har ny kunskap om detta allvarliga sjukdomstillstånd på ett avgörande sätt haft konsekvenser både på hur vi utreder och behandlar dessa patienter. Exempelvis var behandlingsrekommendationerna i det tidigare dokumentet enbart baserade på expertutlåtanden och inte på evidens. Under det senaste knappa decenniet har ett drygt dussintal kliniska prövningar publicerats och vi börjar nu skönja flera evidensbaserade behandlingsalternativ även för denna patientgrupp. Vi har också lärt oss mycket om sjukdomens patofysiologi och avgränsning mot andra interstitiella pneumonier, även om mycket kunskap återstår att inhämta. En viktig lärdom vi fått erfara är att den inflammatoriska komponenten vid sjukdomen ej är dominerande varför den tidigare benämningen "Idiopatisk fibroserande alveolit" kan leda tankarna åt fel håll. Att kraftfull antiinflammatorisk behandling ej har effekt på sjukdomstillståndet, och snarare visat sig vara skadlig, är också en lärdom vi fått erfara. I detta dokument benämns därför sjukdomen idiopatisk lungfibros, vilket även bättre överensstämmer med den internationella beteckningen "Idiopathic pulmonary fibrosis" (IPF).

Idiopatisk lungfibros är en av lungmedicinens stora utmaningar och vårdprogrammet avser att ge kunskaper och stöd vid diagnostik och behandling. Förhoppningen är att dokumentet skall leda till ett ökat intresse för sjukdomen och vara till hjälp i omhändertagandet av dessa patienter. Ett flertal specialister med intresse för sjukdomsgruppen har medverkat. Anders Eklund har välvilligt granskat och kommenterat hela vårdprogrammet och Giovanni Ferrara har granskat behandlingskapitlet. Till dessa bägge granskare och till alla författare riktas ett stort tack.

Stockholm i december 2012

Magnus Sköld
Professor i lungmedicin, Karolinska Institutet
Ordförande Svensk Lungmedicinsk Förening

Författarlista

Namn	Titel	Arbetsplats	Epost
Kerstin Cederlund	Docent, överläkare	Röntgenkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge	kerstin.cederlund@ki.se
Göran Elmberger	Med dr, överläkare	Avd patologi/cytologi, Karolinska Universitetssjukhuset Solna	goran.elmberger@karolinska.se
Maryam Fathi	Med dr, överläkare	Lung-Allergikliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Solna	maryam.fathi@karolinska.se
Hans Hedenström	Docent, överläkare	Avd Klinisk fysiologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala	hans.hedenstrom@akademiska.se
Leif Johansson	Docent, överläkare	Avd Patologi, Skånes Universitetssjukhus, Lund	leif.johansson@med.lu.se
Ingrid Lundberg	Professor, överläkare	Reumatologkliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Solna	ingrid.lundberg@ki.se
Otto Nettelbladt	Docent, överläkare	Lungsektionen, Medicinkliniken, Västmanlands sjukhus, Västerås	otto.nettelbladt@ltv.se
Kenneth Nilsson	Med dr, överläkare	Lung-Allergikliniken, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå	kenneth.nilsson@lung.umu.se
Anders Planck	Med dr, överläkare	Lungsektionen, Kärnsjukhuset, Skövde	anders.planck@vgregion.se
Gerdt Riise	Docent, överläkare	Lung-Allergikliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg	gerdt.riise@lungall.gu.se
Magnus Sköld	Professor, överläkare	Lung-Allergikliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Solna	magnus.skold@ki.se
Anders Thylen	Med dr, överläkare	Lung-Allergikliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg	anders.thylen@lungall.gu.se
Jenny Vikgren	Docent, överläkare	Avd Radiologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg	jenny.vikgren@vgregion.se

Jävsdeklarationer

Magnus Sköld har genomfört sponsrade föreläsningar och deltagit i rådsgrupp för Intermune. Övriga författare har inga uppgivna jäv.

Idiopatisk lungfibros: Bakgrund

Anders Planck och Magnus Sköld

Indelning av de idiopatiska interstitiella pneumonierna

De idiopatiska interstitiella pneumonierna (IIP) tillhör de interstitiella lungsjukdomarna (ILD). Benämningen IIP syftar på att etiologin är okänd samt att de patologiska förändringarna framför allt engagerar lungans interstitiella strukturer. Avsaknad av engagemang utanför lungan utgör ytterligare en gemensam nämnare.

År 2002 presenterades en internationell klassificering där IIP delades upp i sju undergrupper huvudsakligen baserade på histopatologiskt och radiologiskt mönster. Vissa av de föreslagna undergrupperna var bristfälligt kliniskt definierade och i dokumentet poängterades att diagnosen bygger på en sammanvägning av tillgängliga data vilket innebär att den kan ändras om ny information tillkommer.

I denna indelning motsvarades varje grupp av ett specifikt mönster vid histopatologisk undersökning. Idiopatisk lungfibros (idiopathic pulmonary fibrosis) utgjorde drygt hälften av patienterna med IIP och var därmed den vanligaste undergruppen. Huvudbudskapet i dokumentet från 2002 var att särskilja idiopatisk lungfibros från andra diagnoser inom gruppen IIP eftersom det kliniska förloppet utmärker sig med sämre prognos (2). Historiskt har det inte varit ovanligt att benämningen idiopatisk lungfibros använts även vid andra typer av IIP vilket gjort att tidigare studier varit svårtolkade.

Baserat på det senaste decenniets ökade kunskaper har en revidering av klassificeringen gjorts (Tabell 1). I denna indelning har idiopatisk lymfocytär interstitiell pneumoni (LIP), som enda entitet, tillsammans med något-några nytillkomna tillstånd placerats i en separat grupp av "Ovanliga IIP". Övriga sex entiteter räknas som huvudsakliga ("major") IIP och har i sin tur delats upp i tre undergrupper; "Fibroserande IIP", "Rökassocierade IIP" respektive "Akuta/subakuta IIP". Utöver huvudsakliga och ovanliga IIP skapas ytterligare en grupp, "Oklassificerbar IIP". Syftet med denna tredje grupp är att klassificera de patienter, uppskattningsvis 10-25 % av samtliga med IIP, som man inte lyckas placera i någon specifik entitet men ändå på ett pragmatiskt sätt måste hantera. Detta sker genom att bedöma dem utifrån tecken på reversibel/irreversibel sjukdom samt stabilt/progredierande förlopp.

		Klinisk diagnos	Histopatologisk bild
Huvudsakliga IIP			
	Fibroserande IIP	Idiopatisk lungfibros (IPF)	"Usual interstitial pneumonia" (UIP)
		Icke-specifik interstitiell pneumoni (NSIP)	"Non-specific interstitial pneumonia" (NSIP)
	Rök-associerade IIP	Deskvamativ interstitiell pneumoni (DIP)	Deskvamativ interstitiell pneumoni (DIP)
		Respiratorisk-bronkiolit associerad interstitiell lungsjukdom (RB-ILD)	Respiratorisk bronkiolit
	Akuta/subakuta IIP	Akut interstitiell pneumoni (AIP)	"Diffuse alveolar damage" (DAD)
		Kryptogen organiserande pneumoni (COP)	Organiserande pneumoni (OP)
Ovanliga IIP			
		Idiopatisk lymfocytär interstitiell pneumoni (LIP)	Lymfocytär interstitiell pneumoni (LIP)
		Idiopatisk pleuroparenchymal fibroelastos (PPFE)	
Oklassificerbar IIP			

Tabell 1. Klassificering av idiopatiska interstitella pneumonier (IIP), (ERS 2012).

Det histopatologiska mönstret vid idiopatisk lungfibros utgörs av "usual interstitial pneumonia" (UIP). UIP mönster kan emellertid också förekomma vid annan ILD, t ex asbestos och ILD associerad med reumatoid artrit. Liksom vid andra typer av IIP måste diagnosen därför baseras på en sammanvägning av den kliniska och radiologiska bilden tillsammans med eventuell vävnadsdiagnostik. Hos vissa med idiopatisk lungfibros har noterats samtidig förekomst av UIP och icke-specifik interstitiell pneumoni (NSIP) i vävnadsprov från olika delar av lungan, så kallad diskordant UIP. Den kliniska bilden hos dessa patienter skiljer sig inte från patienter som enbart uppvisar UIP i samtliga prov, dvs konkordant UIP, men prognosen är sämre hos den senare formen (3).

UIP motsvaras av ett radiologiskt mönster vid högupplösande datortomografi (HRCT). I de senast publicerade rekommendationerna (4) framhålls att ett typiskt radiologiskt UIP-mönster kan ersätta behovet av histopatologisk diagnostik. Vid mindre typiskt radiologiskt utseende rekommenderas även fortsättningsvis kirurgisk lungbiopsi för ett optimalt diagnostiskt underlag. I atypiska fall görs således en sammanvägning av radiologiskt och histopatologiskt mönster för diagnostik (Tabell 2). Utförligare beskrivningar av histopatologisk respektive radiologisk UIP återfinns under respektive kapitel.

Histopatologiskt mönster (kirurgisk lungbiopsi)

		Biopsi ej gjord	UIP	Sannolik UIP	Möjlig UIP	Icke- klassificerbar fibros	Ej UIP
HRCT-mönster	UIP	IPF	IPF	IPF	IPF	IPF	Ej IPF
	Möjlig UIP	?	IPF	IPF	Sannolik IPF	Sannolik IPF	Ej IPF
	Ej UIP	?	Möjlig IPF	Ej IPF	Ej IPF	Ej IPF	Ej IPF

Tabell 2. Tabell som belyser resultat av HRCT och kirurgisk lungbiopsi vid diagnostik av idiopatisk lungfibros (IPF). Se text.

Riskfaktorer

Etiologin till idiopatisk lungfibros är, som namnet antyder, fortfarande okänd men utifrån epidemiologiska studier har flera riskfaktorer för sjukdomen uppmärksamats även om orsakssambandet inte är fastställt.

Rökning i anamnesen är en riskfaktor som ofta nämns. I flera studier har man funnit en stark association mellan rökning och idiopatisk lungfibros, särskilt gäller det vid en cigarettkonsumtion motsvarande 20 paketår eller mer.

Exponering för *andra miljöfaktorer* såsom organiskt och oorganiskt damm och sysselsättning i branscher med en ökad risk för sådan exponering har också associerats med sjukdomen. Metall- och trädamm har nämnts.

Även *mikrobiologiska agens* har diskuterats. En hypotes är att det finns ett samband mellan idiopatisk lungfibros och en kronisk virusinfektion i luftvägarna. Epstein-Barr virus, cytomegalovirus och hepatit C är exempel på virus som föreslagits i detta sammanhang.

Fynd av viralt DNA i luftvägarna hos patienter med IFA i några studier har anförts som stöd för detta samband medan andra studier har misslyckats med att finna tecken på virusförekomst.

Lungskada orsakat av upprepad *mikroaspiration* av surt maginnehåll sekundärt till gastroesofagal reflux (GER) är ytterligare en möjlig orsak bakom utvecklingen av sjukdomen. GER är vanligt bland patienter med lungfibros men också bland patienter med andra svåra lungsjukdomar liksom lungfibros vid systemisk skleros. Noteras kan att GER hos upp till hälften av patienterna är asymtomatisk.

Upp till 5 % av patienterna har en familjemedlem med samma sjukdom. Denna familjära anhopning tyder på förekomst av *genetiska* riskfaktorer. Vid familjär, men också sporadisk, idiopatisk lungfibros har särskilt intresse ägnats åt gener som kodar för proinflammatoriska och profibrotiska molekyler. Dessa studier har visserligen bidragit till intressanta hypoteser avseende patogenetiska mekanismer men nuvarande kunskapsläge räcker inte för att rekommendera genetisk testning av vare sig patienter eller anhöriga.

Epidemiologi

Av flera skäl är det svårt att uppskatta hur vanlig idiopatisk lungfibros är i vårt land, vilket främst beror på förändringar i diagnostiska kriterier över tid. Dessutom saknas svenska epidemiologiska studier och vi är hänvisade till extrapolering av de begränsade internationella studier som publicerats.

En ambitiös och ofta refererad studie syftande till att uppskatta incidensen av idiopatisk lungfibros genomfördes i Bernalillo County, New Mexico i slutet av 1980-talet (5). Incidensen hos män beräknades till 10,7 / 100.000 och hos kvinnor till 7,4 /100.000 invånare. Baserat på diagnoser och diagnostisk utredning i en senare publicerad registerstudie inkluderande 2,2 miljoner patienter uppskattades incidensen i USA till 6,8 – 16,3 fall / 100.000 invånare (6). Det stora intervallet speglar vilka diagnostiska kriterier som använts. I den senare studien var prevalensen 14,0 – 42,7 / 100.000 invånare och även i denna studie noterades en viss övervikt för män jämfört med kvinnor.

I en finsk nationell studie baserad på 2000 års diagnostiska kriterier för idiopatisk lungfibros uppskattades prevalensen till 14-16 / 100.000 invånare (7). I denna studie noterades regionala skillnader i prevalens men ingen skillnad mellan män och kvinnor. Dessutom fann man att knappt 4 % av patienterna med idiopatisk lungfibros hade minst en nära familjemedlem med sjukdomen.

Multidisciplinär konferensverksamhet

Utredning av interstitiella lungsjukdomar i allmänhet och av de interstitiella pneumonierna i synnerhet är ofta komplicerad och innefattar flera undersökningar som måste sammanvägas till en rimlig diagnos. I många fall blir detta endast en sannolikhetsdiagnos som ibland får omprövas när förnyad information erhålles, till exempel svar på laboratorieutredningar eller sjukdomsförlopp och behandlingssvar. Det är vetenskapligt visat att så kallade multidisciplinära konferenser ökar den diagnostiska säkerheten (8), och det är en rekommendation att konferensverksamhet skall utgöra en central del vid diagnostik och uppföljning. Vid konferens-verksamheterna bör klinik och utredningsresultat föredragas och bildmaterial (radiologiskt och histopatologiskt) förevisas. Diskussion om alternativa orsaker till tillståndet (exempelvis exponerings- eller läkemedelsinducerad sjukdom) bör göras samt terapivår bör genomgå. En viss centralisering av denna verksamhet är önskvärd.

Referenser

1. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Jan 15; 165(2):277-304.
2. Bjoraker JA, Ryu JH, Edwin MK, Myers JL, Tazelaar HD, Schroeder DR, Offord KP. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 Jan; 157(1):199-203.
3. Flaherty KR, Travis WD, Colby TV, Toews GB, Kazerooni EA, Gross BH, Jain A, Strawderman RL, Flint A, Lynch JP, Martinez FJ. Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Nov 1; 164(9):1722-7
4. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, Colby TV, 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 Jr, Kondoh Y, Myers J, Müller NL, Nicholson AG, Richeldi L, Selman M, Dudden RF, Griss BS, Protzko SL, Schönemann HJ; ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Mar 15; 183(6):788-824.
5. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994; 150:967-972.

6. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:810-816.

7. Hodgson U, Laitinen T, Tukiainen P. Nationwide prevalence of sporadic and familial idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence of founder effect among multiplex families in finland. *Thorax* 2002;57: 338-342.

8. Flaherty KR, King TE Jr, Raghu G, Lynch JP 3rd, Colby TV, Travis WD, Gross BH, Kazerooni EA, Toews GB, Long Q, Murray S, Lama VN, Gay SE, Martinez FJ. Idiopathic interstitial pneumonia: what is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med.* 2004 Oct 15;170(8):904-10. Epub 2004 Jul 15.

Klinik och provtagning

Anders Thylén och Kenneth Nilsson

Klinisk bild

Idiopatisk lungfibros (IPF) är det vanligaste tillståndet i gruppen idiopatiska interstitiella pneumonier. De första symtomen är andfåddhet och torrhosta. Dessa symtom kommer gradvis och har i regel funnits under flera månader vid diagnostillfället (1). Hostan kan vara paroxysmal och refraktär till behandling (2). Om slemhosta förekommer är slemmet transparent. Allmänsymtom i form av sjukdomskänsla, trötthet och viktnedgång kan finnas (3). Feber, ledvärk och muskelsmärta är ovanligt och antyder annan orsak. Sjukdomen debuterar i 55-75 års ålder (medel 66 år) och är vanligare hos män än hos kvinnor (4). Det är ovanligt att sjukdomen debuterar före 50 års ålder. Incidensen är osäker men anges till 7-16/100 000 och ökar med ökande ålder (5). Patienten är ofta rökare eller ex-rökare (6). En minoritet av patienterna har exponerats för trä eller metall damm (7). Subklinisk reflux är vanligt förekommande (8). Patienter med IPF löper ökad risk att insjukna i vaskulära sjukdomar (9). Risken för lungcancer är förhöjd hos patienter med IPF (10).

Status

Vid lungauskultation hörs (>80 %) torra slutinspiratoriska rassel. Trumpinnefingrar ses i 25-50 % av fallen (4). Övrig status är vanligtvis normal. I sent skede av sjukdomen utvecklas ofta kliniska tecken på pulmonell hypertension.

Förlopp

Flertalet patienter följer ett långsamt försämringsförlopp (minskning av FVC 0,13–0,21 L/år) medan en mindre del har ett snabbare förlopp (11). Fem till 20 % av fallen kan drabbas av akut exacerbation (med avsaknad av infektion, lungemboli, hjärtsvikt eller läkemedelsbiverkan) och försämras inom loppet av några veckor och har en dålig prognos med >90 % mortalitet inom 6 månader (12,13). En grupp patienter har identifierats med en blandbild av fibros och emfysem och har lungfunktionsmässigt bevarade lungvolymen men uttalad och till lungvolymen oproportionell diffusionskapacitetssänkning. Dessa

patienter utvecklar i regel pulmonell hypertension och har sämre prognos (14).

Medelöverlevnad för patienter med IPF är 2,5–3,5 år. Exempel på ogynnsamma faktorer för överlevnad är hög ålder (>70 år), tobaksbruk, uttalad lungfunktionsnedsättning (diffusionskapacitet <40 % av normalvärdet), uttalad fibros enligt HRCT vid diagnostillfället och pulmonell hypertension (11). Minskning av FVC >10 % och/eller minskning av diffusionskapaciteten >15 % per 6-12 månader är också ogynnsamma faktorer för överlevnad likaså desaturation < 88 % vid gångtest (15).

Diagnos

Den kliniska diagnostiken baseras på anamnes omfattande hereditet för lungfibros, yrke- och miljöexponering, tobaksbruk, tecken till systemsjukdom eller redan känd sådan, förekomst av reflux samt inventering av aktuell och tidigare medicinering. Här har man hjälp av databasen pneumotox.com (16). Viktigt är att bedöma om patienten är immunokompetent eller inte för att differentialdiagnostiskt påvisa opportunistisk lunginfektion eller postinfektiösa lungförändringar.

Identifiering av andfåddhet, statusfynd som torra rassel, restriktiv lungfunktionsnedsättning, diffusionskapacitetssänkning samt HRCT med UIP mönster är kriterier som räcker för diagnos hos majoriteten av patienterna (17). Hos patienter med HRCT fynd som är svårvärderade kan bronkoalveolärt lavage (BAL) tillföra information. Om osäkerhet kvarstår återstår lungbiopsi förutsatt att patienten bedöms klara detta.

Det är önskvärt att alla patienter handläggs via multidisciplinära ronder där förutom lungläkare, röntgenolog, patolog och eventuellt reumatolog deltar (18).

Differentialdiagnostik

Exogena orsaker som allergisk alveolit och pneumokonioser måste uteslutas liksom infektioner som kan ge postinfektiös fibrosutveckling (ex *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma*, CMV, hepatit C). Den kliniska differentialdiagnostiken mot andra idiopatiska interstitiella lungsjukdomar är ibland svår. Det är viktigt att så långt som möjligt fastställa rätt diagnos eftersom terapi och prognos skiljer sig markant. Icke specifik interstitiell pneumoni (*NSIP*) är näst efter IPF den vanligaste i gruppen idiopatiska interstitiella pneumonier och förekommer i alla åldrar. Diagnostiken baseras på histopatologisk bild. Liknande histopatologi är ofta förekommande vid lungfibros associerad

till bindvävssjukdomar. Sjukdomsförloppet vid NSIP varierar men i regel är symtomen mildare och prognos och behandlingssvar bättre jämfört med IPF. Akut interstitiell pneumoni (*AIP*) leder till respiratorisk insufficiens inom några veckor. Det akuta insjuknandet föregås av några veckors prodromalsymtom av influensaliknande karaktär. Prognosen för dessa patienter är dålig. Deskvamativ interstitiell pneumoni (*DIP*) är ett relativt sällsynt tillstånd. Insjuknandet är ofta subakut och debutåldern är lägre jämfört med IPF. Behandlingssvar och prognos är bättre jämfört med IPF. Respiratorisk bronkiolitassocierad interstitiell lungsjukdom (*RB-ILD*) återfinns (liksom *DIP*) nästan uteslutande hos rökare och har ett mycket lindrigare förlopp jämfört med IPF. Lymfoid interstitiell pneumoni (*LIP*) är vanligtvis associerad med underliggande systemsjukdom eller immunbristtillstånd och är ovanlig i idiopatisk form. Ofta ser man vid *LIP* multipla små cystor på HRCT. Kryptogen organiserad pneumoni (*COP*) har ett subakut insjuknande och mer eller mindre karakteristisk lungröntgenbild.

Samtliga tillstånd, med undantag av majoriteten av IPF patienter och *RB-ILD* patienter, kräver i princip histopatologisk verifikation för korrekt diagnos. Vid *AIP* är patienten för sjuk för att detta skall vara genomförbart.

En rad bindvävssjukdomar exempelvis systemisk skleros, reumatoid artrit (*RA*), polydermatomyosit, Sjögrens syndrom och systemisk lupus erythematosus (*SLE*) kan ge fibrotiserande lungsjukdom med histopatologi liknande den man ser vid de idiopatiska formerna. Vanligast förekommande histopatologi är NSIP. Lungmanifestationerna kan föregå systemmanifestationerna med månader till år. Om misstanke på systemsjukdom föreligger bör reumatolog konsulteras tidigt i utredningen (se kapitel 6). Vid känd systemsjukdom och typisk klinisk och röntgenologisk bild behövs ingen histopatologisk verifikation av lungfibrosen.

Laboratorieprover

Rutinprover är inte till hjälp annat än för att utesluta andra bakomliggande orsaker. Det föreligger ofta tecken till inflammation med lätt *SR/CRP* stegring, polyklonal hypergammaglobulinemi och *s-LDH* stegring. *Hb* och *EVF* kan vara ökade om hypoxi föreligger. Positiv reumatoid faktor (*RF*) och/eller antinukleära antikroppar (*ANA*) förekommer i 10-20 % av fallen men titrarna är sällan höga. I avsaknad av kliniska tecken på systemsjukdom är dessa fynd ospecifika. Högre titrar (>1:160) tyder på annan orsak än IPF.

Förslag till blodprovstagning

SR, CRP, Hb, EVF, LPK med differentialräkning (B-celler), TPK, Na, K, Ca, kreatinin, albumin, B-glukos, leverprover och urinsticka. Antikroppar mot cyklisk citrullinerad peptid (anti-CCP), ANA och antineutrofila cytoplasmatiska antikroppar (ANCA). Extraherbara nukleära antigen (ENA) ska tas på alla patienter även om kliniska tecken på systemsjukdom saknas (19). Om misstanke på allergisk alveolit; precipiterande antikroppar mot termofila bakterier och mögel eller andra relevanta agens. Om misstanke på sarkoidos; angiotensin converting enzyme (ACE).

Bronkoalveolärt lavage (BAL)

BAL samlar cellulära och acellulära komponenter från distala bronkioler och alveoler. Syftet med BAL är att bekräfta eller utesluta alveolit. Nyttan av BAL är kontroversiell på grund av dess låga sensibilitet och specificitet (20). Dessutom utesluter inte ett normalt BAL fynd mikroskopisk alveolit. Förhöjning av samtliga cellkomponenter är vanligt förekommande vid alla typer av interstitiell lungsjukdom. Den dominerande celltypen kan ge vägledning. Värdet för BAL cellräkning i ett svenskt normalmaterial, både hos icke rökare och rökare, har nyligen publicerats (21,22). BAL är inte indicerat på patienter med klassisk IPF anamnes och röntgenologiskt hög sannolikhet för IPF dvs. HRCT med UIP mönster (16). Om det finns misstanke på annan form av interstitiell lungsjukdom kan BAL vara av värde (23). BAL är sällan ensamt diagnostisk men kan avsmalna det differentialdiagnostiska fönstret.

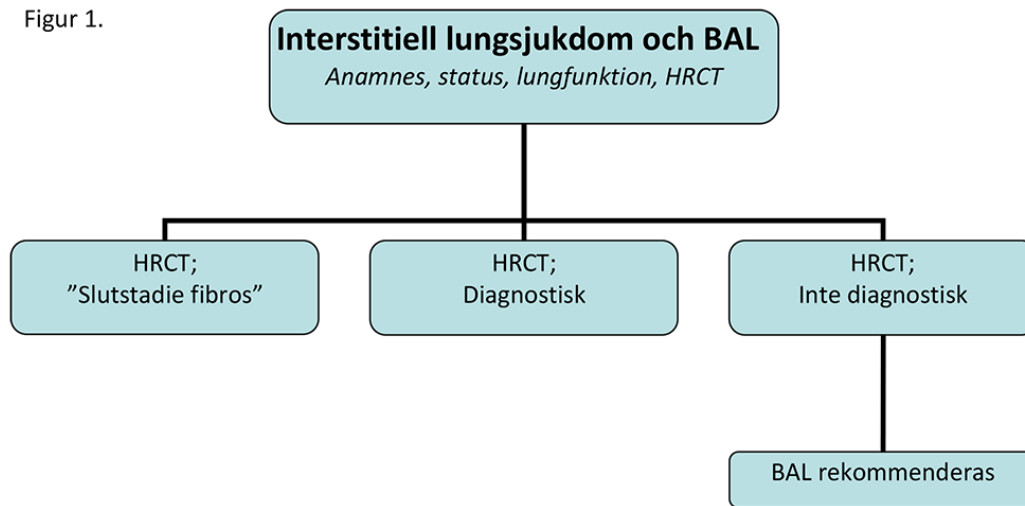
Förhöjt antal lymfocyter i BAL kan indikera granulomatös lungsjukdom (sarkoidos, allergisk alveolit), NSIP, LIP eller COP. Lymfocytsubtypning i BAL avseende CD4+ och CD8+ T celler kan vara av värde om sarkoidos eller allergisk alveolit misstänks utifrån klinisk och radiologisk bild. Kvot CD4+/CD8 + >4 ökar sannolikheten för sarkoidos. Man skall dock komma ihåg att kvoten inte är förhöjd hos en ansevärd del av sarkoidosfallen och kan dessutom variera under sjukdomsförloppet (24). Samma gäller beträffande allergisk alveolit där kvoten inte alltid är sänkt (25). Eosinofila celler >25 % är i princip diagnostiskt för eosinofil lungsjukdom. Neutrofila celler >50 % talar för akut lungskada, aspirationspneumoni eller bakteriell infektion. Dominans av alveolarmakrofager som innehåller inklusionskroppar utan förhöjning av övriga celltyper talar för tobaksrelaterad interstitiell lungsjukdom (DIP, RBILD).

BAL har inget prognostiskt värde och tillför heller inget vad gäller uppföljning av behandling.

Sammanfattningsvis får nyttan av BAL värderas i det individuella fallet. BAL för räkning av celler skall inte förväxlas med BAL för infektionsdiagnostik. BAL är en enkel och väl tolererad undersökning och det finns bara enstaka rapporter om att BAL kan inducera akuta exacerbationer av interstitiell lungsjukdom. BAL är kontraindicerad om patienten är kardiellt instabil eller har allvarlig blödningsrubbing.

Det föreslås att HRCT är utförd åtminstone 6 veckor före BAL. Tidigare gjordes BAL i mellanlob eller i lingula. Studier har visat att representativiteten blir högre om man väljer lokalisation utifrån aktivitet på HRCT (26). Installation av 100-300 ml steril koksalt lösning uppdelat på 3-5 portioner rekommenderas. Mer än 30 % i retur eftersträvas (26). En algoritm för BAL för cellräkning hos patienter med interstitiell lungsjukdom föreslås enligt figur 1 (27).

Figur 1.



Transbronkiell lungbiopsi (TBL)

TBL är inte indicerad för att fastställa IPF diagnos. Biopsi bitarna är för små för morfologisk analys och tekniken är för övrigt inte utvärderad vad gäller IPF. TBL är självfallet indicerat om det differentialdiagnostiskt finns misstanke på granulomatös lungsjukdom eller malignitet.

Referenser

1. Raghu G, Brown K. Interstitial lung disease: Clinical evaluation and keys to an accurate diagnosis. *Clin Chest Med* 2004;25:409-419
2. King TE Jr, Costabel U, Cordier J-F, doPico GA, du Bois RM, Lynch JP, Myer JL, Panos RJ, Raghu G et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:646-664
3. Guerry-Force ML, Muller NL, Wright JL, Wiggs B, Coppin C, Pare PD, Hogg JC. A comparison of bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia, usual interstitial pneumonia and small airways disease. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:705-712
4. Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I, Smith CJ, West J, Tata LJ. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax* 2006;61:980-985
5. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:810-816
6. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:967-972
7. Hubbard R, Lewis S, Richards K, Johnston I, Britton J. Occupational exposure to metal or wood dust and etiology of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Lancet* 1996;347:284-289
8. Raghu G, Freudenberger TD, Yang S, Curtis JR, Spada C, Hayes J, Sillery JK, Pope CE II, Pellegrini CA. High prevalence of abnormal acid gastro-esophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2006;27:136-142
9. Hubbard RB, Smith C, Le Jeune I et al. The association between idiopathic pulmonary fibrosis and vascular disease: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1257-1261
10. Bouros D, Hatzakis K, Labrakis H, Zeeibecoglou K. Association of malignancy with diseases causing interstitial pulmonary changes. *Chest* 2002;121:1278-1289
11. Ley B, Collard HR, King TE Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:431-440
12. Song JW, Hong SB, Lim CM, Koh Y, Kim DS. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *Eur Respir J* 2011;37:356-363
13. Agarwal R, Jindal SK. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *European Journal of Internal Medicine*. 2008;19(4):227-235
14. Cottin V, Le Pavec J, Prevot G et al. pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J* 2010;35:105-111
15. Flaherty KR, Andrei A-C, Murray S, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: prognostic value of changes in physiology and six minute hallwalk. *Am J Resp Crit Care Med* 2006;174:803-809

16. The Drug-Induced Respiratory Disease Website. Philippe Camus 2012- v2 Pascal Foucher-Philippe Camus 1997- v1. Department of Pulmonary Medicine and Intensive Care University Hospital Dijon France. Contribution: Ph Bonniaud, N Baudouin, A Fanton, C Camus, N Favrolt, M Guerriaud, L Jacquet.
17. An official ATS/ERS/JRS/ALT statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:788-824
18. Flaherty KR, King TE Jr, Raghu G et al. Idiopathic interstitial pneumonia: what is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:904-910
19. Song JW, Do KH, Kim MY, Jang SJ, Colby TV, Kim DS. Pathologic and radiologic differences between idiopathic and collagen vascular disease-related usual interstitial pneumonia. *Chest* 2009;136:23-30
20. Wells AU. The clinical utility of bronchoalveolar lavage in diffuse parenchymal lung disease. *Eur Respir Rev* 2010;19:237-241
21. Olsen HH, Grunewald J, Tornling G, Sköld CM, et al. (2012) Bronchoalveolar Lavage Results Are Independent of Season, Age, Gender and Collection Site. *PLoS ONE* 7(8): e43644. doi:10.1371/journal.pone.0043644
22. Karimi R, Tornling G, Grunewald J, Eklund A, Sköld CM (2012) Cell Recovery in Bronchoalveolar Lavage Fluid in Smokers Is Dependent on Cumulative Smoking History. *PLoS ONE* 7(3): e34232. doi:10.1371/journal.pone.0034232
23. Ohshimo S, Bonella F, Cui A, Beume M, Kohno N, Guzman J, Costabel U. Significance of bronchoalveolar lavage for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:1043-1047
24. Danila E, Norkūniene J, Jurgauskiene L, Malickaite R. Diagnostic role of BAL fluid CD4/CD8 ratio in different radiographic and clinical forms of pulmonary sarcoidosis. *Clin Respir J* 2009;3:214-221
25. Barrera L, Mendoza F, Zuñiga J, Estrada A, Zamora AC, Melendro EI, Ramírez R Prado A, Selman M. Functional diversity of T-cell subpopulations in subacute and chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:44-55
26. Agusti C, Xaubert A, Luburich P, Ayuso MC, Roca J, Rodriguez-Roisin R. Computed tomography-guided bronchoalveolar lavage in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 1996;51:841-845
27. 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* 2012;185:1004-1014

Radiologi vid idiopatisk lungfibros

Jenny Vikgren och Kerstin Cederlund

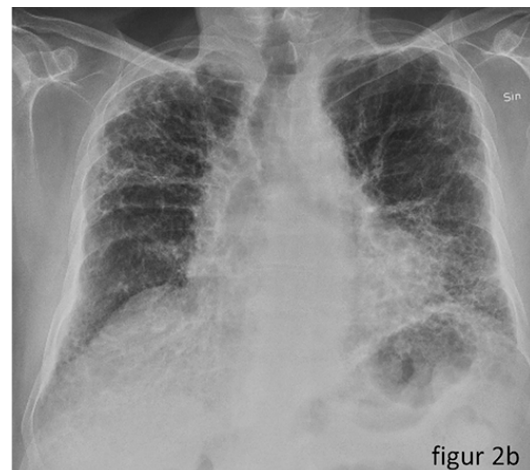
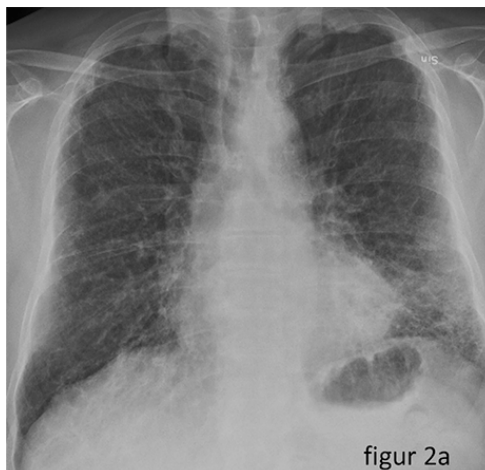
Inledning

Radiologin har en central roll vid handläggningen av patienter med såväl misstänkt som etablerad idiopatisk lungfibros (IPF). Såväl lungröntgen som HRCT (högupplösande datortomografi) används både under den initiala utredningen samt i den fortsatta uppföljningen. I de nyligen publicerade internationella rekommendationerna (1) gällande IPF har radiologins roll i diagnostiken stärkts. Fynd vid HRCT som uppfyller kriterierna för UIP (usual interstitial pneumonia) betraktas numera som diagnostiskt för IPF, även utan lungbiopsi (se nedan).

I dokumentet betonas vikten av multidisciplinära konferenser (lungmedicin, patologi, radiologi) vid diagnostik av IPF och man rekommenderar detta starkt.

Lungröntgen inkl tomosyntes

Fördelen med lungröntgen är god tillgänglighet, låg dos och lågt pris. Lungröntgen blir därför oftast den metod som patienter med lungsymptom först undersöks med. De flesta patienter med lungfibros har patologiska fynd redan vid första undersökningen. Typiskt är basala och retikulära eller retikulonodulära förändringar.



Figur 1. 69-årig man med idiopatisk fibros 2006 (figur 2a), som försämras över åren, och 2012 (figur 2b) är patienten respiratoriskt insufficiant. Vid idiopatisk fibros får det retikulära mönstret en allt grövre struktur i avancerat stadium, och i samband med detta kan en uppdragning av diafragmavalven ses som tecken på att lungvolymen minskar.

Förändringarna är oftast lika utbredda i båda lungorna, även om asymmetri kan förekomma. I avancerat stadium får det retikulära mönstret allt grövre struktur och i samband med detta kan en uppdragning av diafragmavalven tillkomma som tecken på att lungvolymen minskar (Figur 1). Lungröntgenbilden vid lungfibros är, ofta i tidigare stadier, inte karaktäristisk. Raden av differentialdiagnoser innefattar bland annat asbestos, allergisk alveolit i kroniskt stadium och idiopatiska interstitiella pneumonier såsom DIP (deskvamativ interstitiell pneumoni) och NSIP (icke-specifik interstitiell pneumoni). Lungröntgens låga sensitivitet och specificitet minskar således möjligheterna till en tillförlitlig diagnos vid IPF.

Tomosyntes är ett nytt verktyg för förbättrad lungröntgen som introducerades i slutet av 2006. Tomosyntes innebär att man, efter tillägg av dedicerad mjukvara till konventionell lungröntgenutrustning, tar ett antal projektionsbilder, under det att röntgenröret rör sig i en begränsad bana i förhållande till det ortogonala planet. Bilderna rekonstrueras till ca 60 coronara bilder, vilka granskas i tillägg till de sedvanliga lungbilderna. Den stora fördelen med tomosyntes är att man, precis som med datortomografi, kan se lungparenkymet bättre utan att överlagrade strukturer, som till exempel revben, skymmer. Dosen är mycket låg i förhållande till datortomografi, i storleksordningen 3 % (2,3) men erfarenheterna av användning vid generella parenkym sjukdomar är ännu begränsad.

Datortomografi

Datortomografi har medfört att lungförändringar kan upptäckas tidigt och att differentialdiagnostiken underlättas. Ett problem är att det kan vara svårt att få undersökningar utförda utan väntetid på grund av bristande resurser.

Den datortomografiska tekniken utvecklades mycket snabbt. Den teknik som nu huvudsakligen används, baseras på att ett stort antal detektorer samtidigt roterar kring kroppen. Detta medför att hela thoraxvolymen kan undersökas på en mycket kort tid, kortare än ett normalt andetag. Från en och samma undersökning kan man få fram under en millimeter tunna snitt, tjocka snitt (valfri snittjocklek är möjlig, till exempel 1, 2, 3 eller 5 mm), coronara och sagittala rekonstruktioner. Även andra rekonstruktionsalternativ, såsom "minimal intensity projection" (minIP) som kan användas vid vissa parenkym sjukdomar eller "maximal intensity projection" (MIP) som kan underlätta att hitta noder, finns att tillgå i den diagnostiska arsenalen. Utvecklingen mot lägre doser är också mycket snabb. Det är nu möjligt att undersöka hela bröstorgsvolymen med den dos man tidigare bara fick stickprovsbilder med, det vill säga omkring 1 mSv. De tunna snitten underlättar den detaljbedömning som behövs vid

diagnostisk av parenkym sjukdom, som till exempel idiopatisk lungfibros. De tjocka snitten ger en bättre översikt, vilket är att föredra vid bedömning av till exempel tumörer. Rekonstruktioner i olika plan bidrar i högra grad till att åskådliggöra lokalisering och utbredning av lungsjukdomen, vilket i sig kan bidra till diagnostiken.

En och samma undersökning kan också rekonstrueras med olika algoritmer, beroende på om det är detaljer i lungparenkymet eller mjukdelar man vill fokusera på. Vid utredning av diffus lungsjukdom använder man sig vanligtvis av en rekonstruktionsalgoritm som ger extra hög spatial upplösning. Kombinationen av mycket tunna snitt och rekonstruktionsalgoritm med extra hög spatial upplösning (=HRCT) ger bilder med en detaljåtergivning som motsvarar den man har vid visuell inspektion av ett patologiskt preparat.

Bilden som framställs i en datortomograf är digital, vilket innebär att man kan påverka bilden genom olika fönsterinställningar. Det är viktigt att man använder standardiserade förhållanden. En fönstervidd på 1400 till 2000 HU (Hounsfield Units) och en nivå på -400 till -700 HU kan rekommenderas (4).

- Undersökningen utförs som regel utan intravenös kontrast
- Undersökningen ska innefatta hela lungparenkymet och vara utan rörelseartefakter
- Rekonstruktionsalgoritm med hög spatial upplösning ska användas
- Hela lungvolymen bör innefattas vid förstagångs-undersökning, för att möjliggöra rekonstruktioner med tunna ($\leq 1\text{ mm}$), tjocka snitt (3-5 mm) liksom coronara och sagitella rekonstruktioner
- Vid en uppföljande undersökning kan man välja att enbart undersöka ett stickprov av lungparenkymet, det vill säga tunna snitt med 1-2 cm mellanrum
- Enstaka (3-5) snitt tagna i maximal utandning är värdefulla vid bedömning av air-trapping och mosaikmönster
- Buklägesbilder är värdefulla för att värdera lägebetingade atelektaser/ödem

Faktaruta 1. Förslag till optimal teknik vid evaluering av interstitiell lungsjukdom, modifierat efter (1).

Definition av UIP-mönster baserat på HRCT

HRCT är en väsentlig del i den diagnostiska algoritmen vid IPF (tabell 1+figur 6). Vid UIP visar HRCT retikulära förändringar (med eller utan traktionsbronkiektasier), bikakebildning och dominerande lokalisation är basalt och subpleuralt, inte sällan fläckvist utbrett (se faktaruta 2 + figur 2-5).

UIP-mönster (alla fyra)	Möjligen UIP (alla tre)	Ej stöd för UIP (någon av nedanstående)
@ Perifer& basal utbredning	@ Perifer& basal utbredning	@ Utbredning i mellersta-apikala delar @ Peribronkovaskulär utbredning
@ Retikulära förändringar	@ Retikulära förändringar	@ Omfattande "ground glass"
@ Bikakebildning		@ Rikligt med mikronoduli
@ Frånvaro av fynd i tredje kolumnen	@ Frånvaro av fynd i tredje kolumnen	@ Diskreta cystor @ "Air-trapping" @ Förtätning av helt segment eller lob

Tabell 1. HRCT-kriterier för UIP-mönster (1)

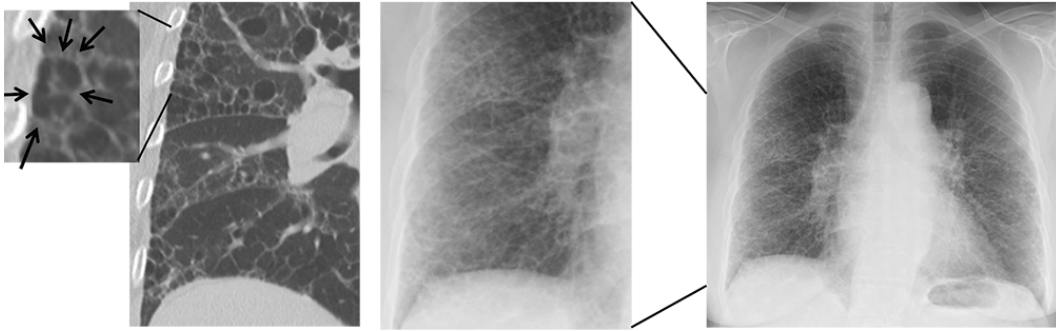
Retikulära förändringar (reticular pattern)= ett retikulärt mönster utgörs av ett oräkneligt antal linjära förtätningar som ger en bild som påminner om ett nätverk. Anatomiskt motsvaras detta av förtjockade inter- och intralobulära septa och cystväggar i bikakebildningen.

Bikakebildning (honeycombing)= sammanhängande områden med cystiska hålrum, 3-10 mm (kan bli 25 mm). Oftast subpleuralt och karaktäriseras av tydliga väggar. DT-mässigt är det en bild av manifest fibros (irreversibelt).

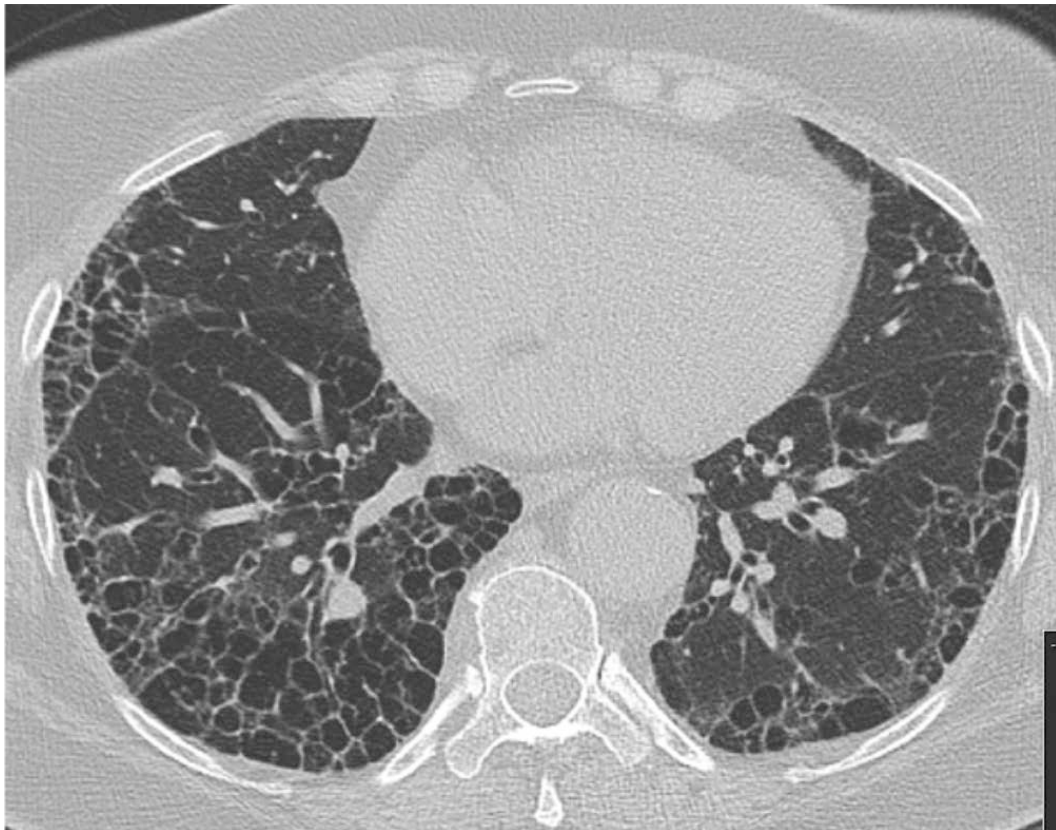
Faktaruta 2.

Två av de (tre) fynd som ska finnas vid UIP. Författarnas översättning från (5).

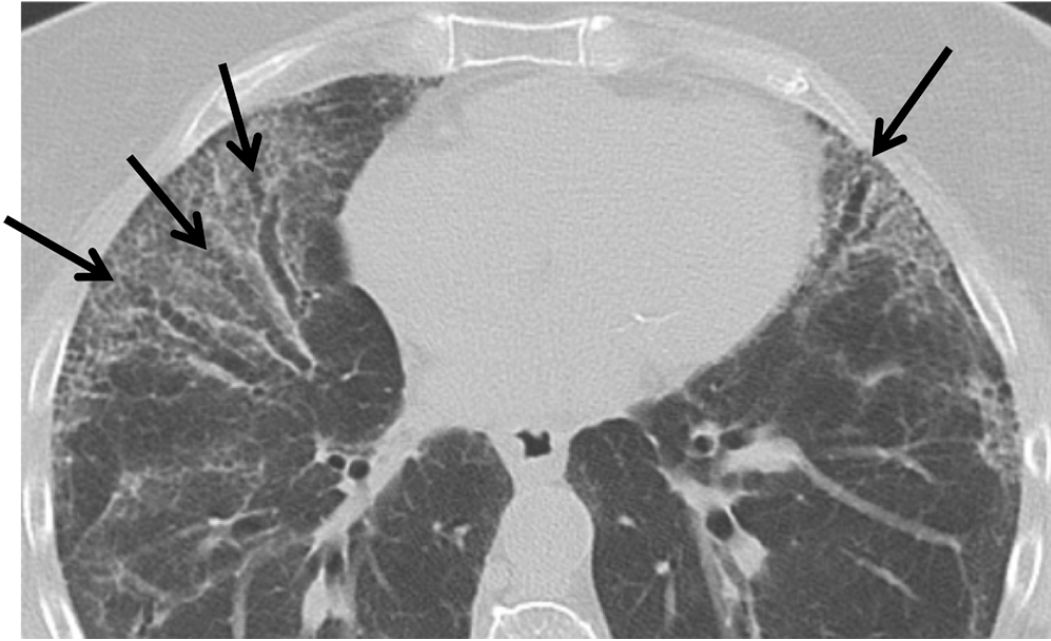
Förekomst av traktionsbronkiektasier är vanligt men har ingen avgörande betydelse för diagnosen. "Ground glass" förtätningar är likaså vanligt förekommande men oftast i mindre omfattning än de retikulära förändringarna. Lätta lymfkörtelförstoringar kan förekomma (15 mm i kortaxelmått). Mikronoduli, "air-trapping", diskreta cystor, omfattande "ground glass" förtätningar och peri-bronkovaskulär utbredning är däremot fynd som gör att alternativa diagnoser bör övervägas (se faktaruta 2).



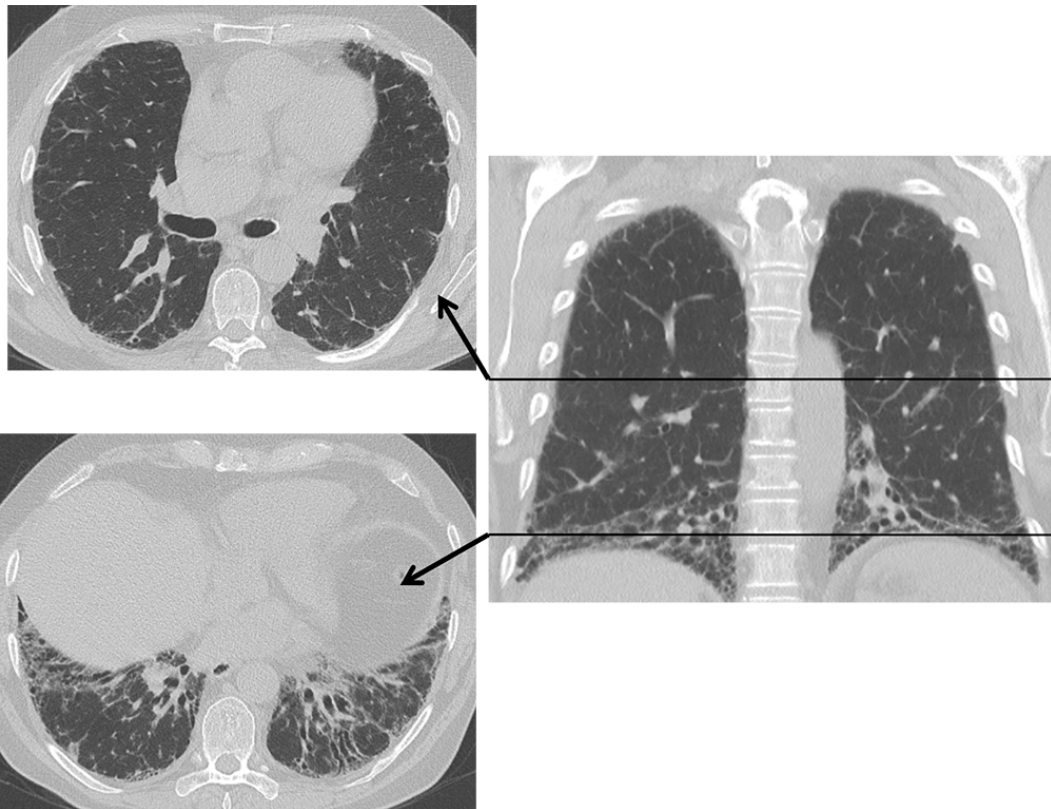
Figur 2. Retikulära förändringar och bikakebildning. Lungröntgen och HRCT från samma patient. Pilarna markerar inter- och intralobulära septa.



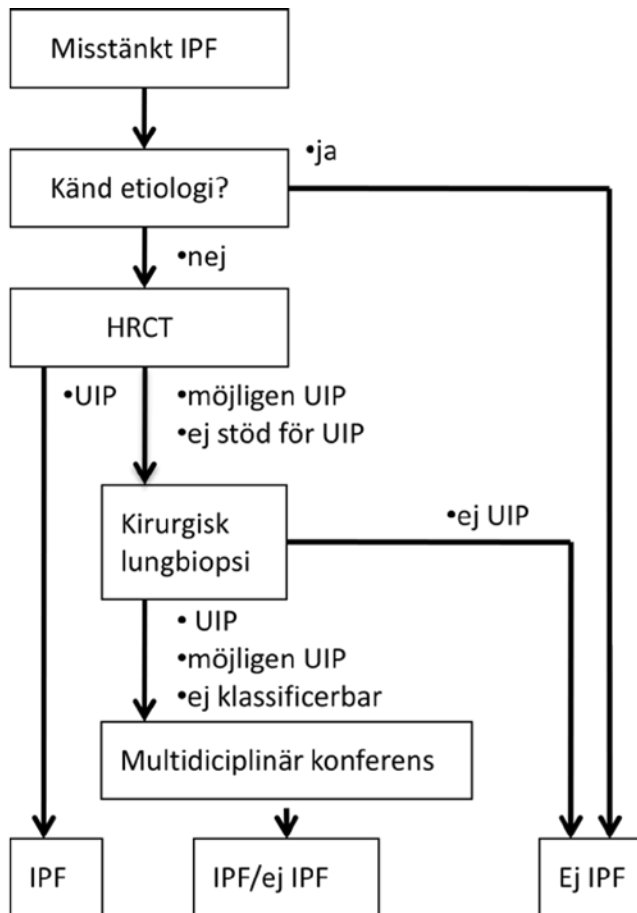
Figur 3. Bikakebildning med perifer lokalisation.



Figur 4. Bikakebildning med traktionsbronkiektasier (svarta pilar).



Figur 5. Subpleural, basal lokalisation.



Figur 6. Diagnostisk algoritm för idiopatisk lungfibros (IPF).
Modifierad efter (1). Se även tabell 1 och text.

Traktionsbronkiektasier= oregelbunden dilatation av bronker till följd av omgivande fibros.

"Ground glass" (enkelt svenskt uttryck saknas)=område med tunn, skyig, disig förtätning genom vilken kärl och bronker kan ses. Orsakas av partiell förlust av luft vilket i sin tur kan bero på många olika orsaker.

Mikronoduli= välavgränsade, små, rundade, fokala förtätningar. Vanligen avses en diameter på mindre än 3 mm.

"Air-trapping" (enkelt svenskt uttryck saknas)= områden som vid utandning inte ökar i attenuering (vithet) och minskar i volym i samma utsträckning som omgivande lungvävnad.

Cysta= rund, tunnväggig (<2mm) och lågattenuerande (svart) förändring med tydlig avgränsning mot normal lungvävnad.

Faktaruta 3. Förklaring av några radiologiska termer.
Författarnas översättning från (5).

Diagnos

Många studier har visat ett högt positivt prediktivt värde för HRCT gällande diagnostik av IPF. Som framgår av tabell 1 är dock bikakebildning helt avgörande för att på basen av HRCT kunna ställa den definitiva diagnosen. Avsaknad av bikakebildning (men övriga kriterier uppfyllda) innebär att de radiologiska fynden enbart kan sammanfattas som "Möjlig UIP" vilket innebär att lungbiopsi krävs för definitiv diagnos (figur 6). Lungbiopsi krävs likaså vid närvaro av ett eller flera av de fynd som framgår av tabell 1 som således talar emot UIP.

Multidisciplinär konferens/röntgenutlåtande

Multidisciplinär diskussion/konferens i närvaro av lungmedicinare, radiolog och patolog med erfarenhet av IPF anses öka säkerheten vid diagnostik av IPF (6) och rekommenderas starkt. I det skrivna röntgenutlåtande gällande denna patientgrupp bör det tydligt framgå om kriterierna för UIP-mönster enligt tabell 1 är uppfyllda eller inte.

Utbredningen av retikulära förändringar och bikakebildning är starkt korrelerade till FVC och DLCO (7). Detta anses även ha en prognostisk betydelse (8). I nuläget finns dock ingen metod för, eller enighet om, hur dessa fynd ska graderas. Termer som "mild/måttlig/höggradig/tidig/avancerad" har förslagits som en sammanfattande bedömning av lungfunktion och radiologiska fynd. Om en sådan stadiindelning har någon betydelse i den kliniska situationen är dock oklart (1).

Radiologisk uppföljning

Det finns inga rekommendationer på vilket sätt, eller hur ofta, dessa patienter skall följas radiologiskt vare sig gällande grundsjukdomen eller tillkomst av comorbiditet som t.ex. lungembolism eller lungcancer. Lungröntgen är en enkel och bra metod för en översiktlig bedömning av fibrosprogress, lungvolymminskning, tillkomst av venös stas eller vidgade lungartärer indikerande pulmonell hypertension. Datortomografi ger en mer detaljerad bild av lungvävnaden och därmed möjlighet att uppfatta en mindre progress av fibros. Att variera mellan olika modaliteter (lungröntgen och datortomografi) ger svårigheter att bedöma eventuell progress mellan undersökningarna. Vid misstanke på comorbiditet får metod väljas beroende på frågeställningen.

Sammanfattning

HRCT har en central roll i diagnostiken av IPF. Fynd som uppfyller kriterierna för UIP betraktas numera som diagnostiska för IPF, även utan lungbiopsi. Högkvalitativa undersökningar med optimal bildrekonstruktion i kombination med ett tydligt granskningsutlåtande gällande de olika UIP-kriterierna är ett grundläggande krav. Radiologens deltagande i multidisciplinära konferenser gällande denna patientgrupp betonas i de nya rekommendationerna.

Referenser

1. Raghu G et al. An Official ATS/ERS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183: 788-824.
2. Vikgren J et al. Comparison of chest tomosynthesis and chest radiography for detection of pulmonary nodules: human observer study of clinical cases. *Radiology* 2008;249:1034-41
3. Kim et al. Pulmonary mycobacterial disease: diagnostic performance of low-dose digital tomosynthesis as compared with chest radiography. *Radiology* 2010; 257:269-277
4. Remy-Jardin M et al. Computed tomography assessment of ground glass opacity; semiology and significance. *J Thoracic Imaging* 1993;8:249-264
5. Hansell DM et al. Fleischner Society: "Glossary of Terms for Thoracic Imaging". *Radiology* 2008;246(3):697-722.
6. Flaherty KR et al. Idiopathic interstitial pneumonia: What is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:904-910.
7. Lynch DA et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Study Group. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;6:143-152.
8. Best AC et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: physiologic tests, quantitative CT indexes, and CT visual scores as predictors of mortality. *Radiology* 2008 Mar;246(3):935-940.

Vävnadsdiagnostik vid idiopatisk lungfibros

Leif Johansson och Göran Elmberger

Inledning

Idiopatisk lungfibros (IPF) tillhör de interstitiella lungsjukdomarna. Den histopatologiska bilden vid denna sjukdom, "usual interstitial pneumonia" (UIP), är välbeskriven (1), men inte helt patognomon. Eftersom etiologin är okänd måste alltid kända orsaker till interstitiell lungsjukdom uteslutas, exempelvis sarkoidos, allergisk alveolit, pneumokonioser, läkemedelsinducerad interstitiell lungsjukdom och inflammatoriska systemsjukdomar.

Provtagning via bronkoskopi för histopatologisk analys

Endobronkiella slemhinnebiopsier och transbronkiella lungbiopsier har begränsat värde vid utredning av idiopatisk lungfibros men kan vara av värde i differentialdiagnostiskt syfte för att t.ex. utesluta sarkoidos (2).

Kirurgisk provtagning

Hos en i övrigt frisk patient med symtomgivande lungförändringar där IPF ingår i differentialdiagnostiken och där det radiologiska mönstret inte är typiskt för UIP, bör kirurgisk lungbiopsi övervägas. En lungbiopsi ger inte bara information om diagnos utan kan även ge vägledning vid bedömning av sjukdomsaktivitet, prognos samt huruvida eventuell terapi kommer att bli framgångsrik. Lungbiopsi bör helst göras tidigt i utredningen innan immunosuppressiv behandling har hunnit påbörjas. Dröjsmål kan leda till mer svårtolkad histopatologisk bild.

Öppen lungbiopsi görs genom en cirka 5 cm lång thorakotomi, vanligen nedom mamillen. Ingreppet ger begränsad möjlighet till multipla biopsier, vilket dock den *videoassisterade torakoskopiska tekniken (VATS)* erbjuder. Flera studier har jämfört VATS och öppen torakotomi och det diagnostiska utbytet är helt jämförbart (3). VATS är förenat med lägre morbiditet och kortare sjukhusvistelse. Beslutet om viken typ av ingrepp som skall göras bör dock fattas individuellt från patient till patient, helst vid så kallad multidisciplinär konferens.

Det är önskvärt med material från åtminstone två lober, till exempel ovan- och underlob. Mellanlob och lingula bör undvikas då vanligt förekommande ospecifika reaktiva förändringar kan försvåra

diagnostiken. Lobernas övre delar bör också undvikas av samma anledning.

Provomhändertagande på patologavdelning

Lungbiopsierna skall inkomma i färskt (ofixerat) tillstånd utan några tillsatser. Man mäter preparatet och gör en makroskopisk bedömning. En liten bit kan fixeras i glutaraldehyd för eventuell elektronmikroskopisk undersökning om sådan är indicerad (t.ex. Langerhans cell histiocytos). En liten bit kan också nedfrysas i monteringsgel för immunofluorescensanalyser på fryssnittat material. Detta är särskilt viktigt vid oklara blödningstillstånd och vid vaskulitfrågeställningar. Ett par små vävnadsbitar kan läggas i -80°C frysfrys för "biobanking". Resten av vävnaden insufflationsfixeras i 24 timmar i formalin. Insufflationsfixeringen är viktig då den återställer den ofta atelektatiska biopsins ursprungliga form och därmed underlättar lokaliseringen av olika patologiska processer. Fixeringen åstadkommes enklast med spruta och tunn kanyl som stickes genom pleuran. Man behöver ibland klämma av eventuellt öppetstående lungparenkym med peang eller plastklämma för att insufflation skall kunna ske. Ett alternativ kan vara fixation i vakumklocka vilket är särskilt lämpat för stora vävnadsbitar. Efter fixering skall allt eller merparten av biopsimaterialet skäras i 2-3 mm tjocka skivor och processas till paraffinklotsar enligt sedvanliga rutiner. Snitten bör om möjligt läggas vinkelrätt mot bronker och större kärl för att den lobulära strukturen skall kunna värderas.

Histokemiska specialfärgningar, förutom hematoxylin eosin, som kan vara aktuella är Van Gieson-Elastin, Sirius, Alcian blue pH 2.5 samt järnfärgning. Immunohistokemiska färgningar är olika cytokeratiner, aktin, S-100, CD1a och CD68.

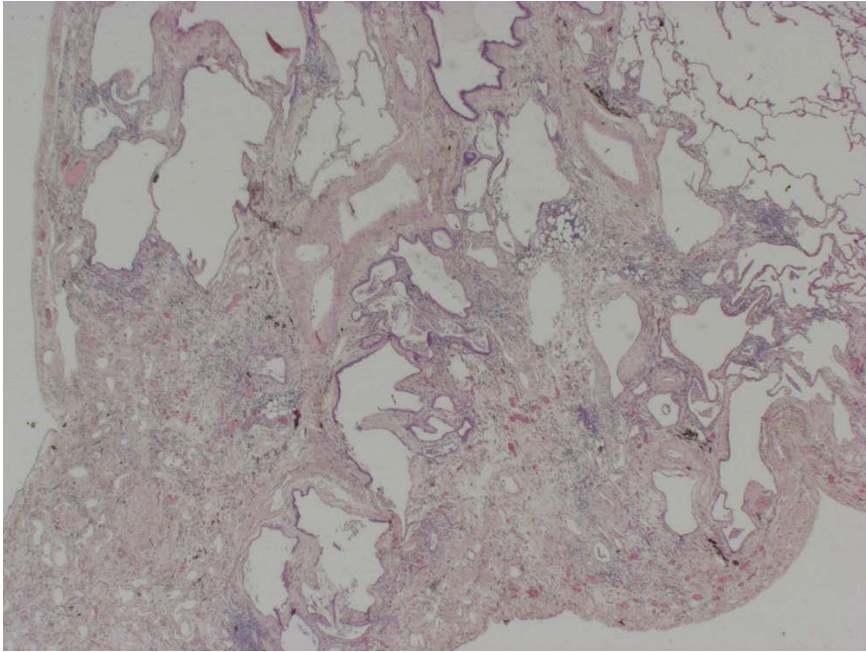
Histopatologiska fynd

Ett heterogent utseende av lungvävnaden med omväxlande fibrotiska och nästan normala områden (geografisk heterogenitet) är det viktigaste histopatologiska kännetecknet och det huvudsakliga diagnostiska kriteriet för UIP (1) (Tabell 1, Figur 1 och 2). Oftast är utbredningen företrädesvis subpleural och paraseptal. Inflammationen är oftast mild och består av lymfocyter och plasmaceller associerade med bl.a. hyperplasi av typ II pneumocyter.

UIP (alla fyra kriterierna)	Sannolik UIP	Möjlig UIP (alla tre kriterierna)	Inte UIP (något av nedanstående)
Uttalad fibros/störd arkitektur, +/- "honeycombing" i en företrädesvis subpleural/paraseptal utbredning	Uttalad fibros/störd arkitektur, +/- "honeycombing"	Fläckvis eller diffus fibros, med eller utan interstitiell inflammation	Hyalina membraner
Fläckvis fibros i lungparenkymet	Frånvaro av antingen fläckvis fibros i lungparenkymet eller "fibroblast foci", men inte båda	Frånvaro av andra kriterier för UIP (se kolumn ett)	Organiserande pneumoni
Förekomst av "fibroblast foci"	Inga förändringar som talar emot UIP och för en annan diagnos (se kolumn fyra)	Inga förändringar som talar emot UIP och för en annan diagnos (se kolumn fyra)	Granulom
Inga förändringar som talar emot UIP och för någon annan diagnos (se kolumn fyra)	eller Endast "honeycombing"		Uttalat inflammatoriskt infiltrat inom områden utan "honeycombing" Huvudsakligen luftvägscentrerade förändringar Andra förändringar som talar för en annan diagnos

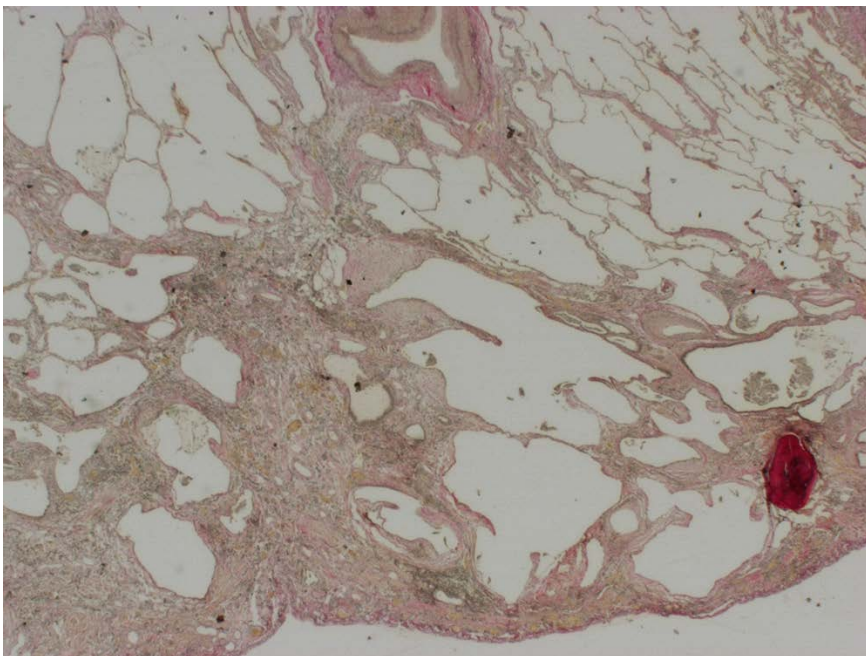
Tabell 1. Histopatologiska kriterier för UIP (efter (3))

De fibrösa områdena består huvudsakligen av moget kollagen, dock med små foci med prolifererande spolceller mot en myxoid bakgrund, så kallade "fibroblast foci", figur 1-3.



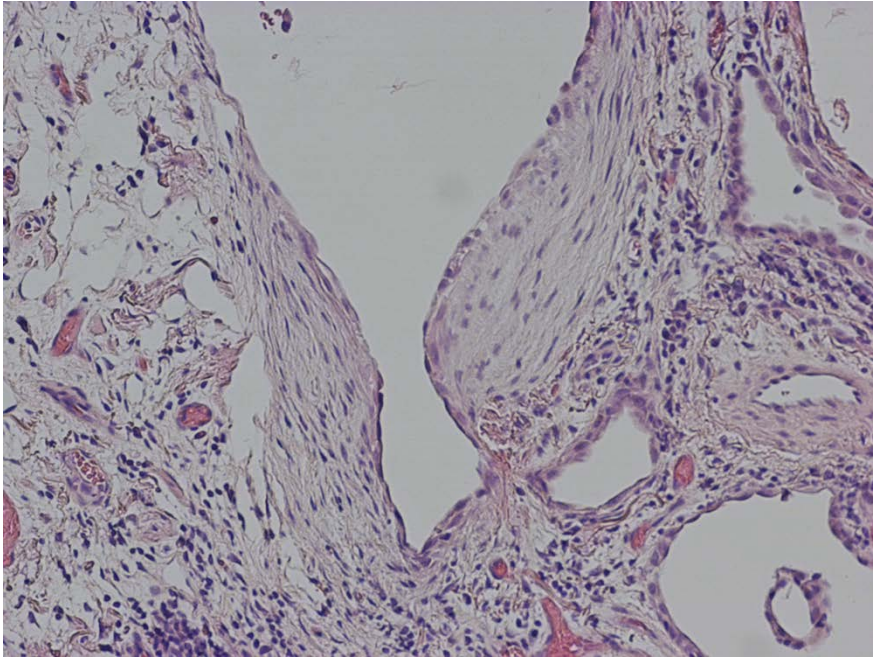
Figur 1

Översikt av lunga med UIP som visar den typiska multifokala utbredningen med subpleural fibros i nederkant och till vänster samt väsentligen normal lunga upp till höger. Centralt ses även nedväxande bronkepitel i flera skadade alveoler. Något till höger i mitten två fibroblastfoci som även ses i förstoring på bild 3. Hematoxyllin Eosin, x 1,25.



Figur 2

Översikt av lunga med UIP som visar den typiska multifokala utbredninge med subpleural fibros i nederkant och väsentligen normal lunga i överkant. I fibrosen honeycombing och nedväxande bronkepitel. Centralt i bilden flera typiska fibroblastfoci och till höger ett litet område med metaplastisk bebyggelse. Elastin van Gieson, x 1,25.



Figur 3

Centralt i bilden två fibroblastfoci som består av relativt omogen (utan nämvärd kollagenisering) bindväv. Hematoxyllin Eosin, x 10.

Spolcellerna utgörs av omogna fibroblaster och myofibroblaster och motsvarar den tidiga läkningsfasen vid vanlig sårläkning. Fenomenet anses bero på en kontinuerligt fortgående skada på lungvävnaden som ger områden i lungvävnaden med olika mognadsgrad (temporal heterogenitet). Detta i motsats till andra former av lungfibros, exempelvis vid icke-specifik interstitiell pneumoni (NSIP), som av betraktaren upplevs som stationär, dvs all bindväv verkar vara av ungefär samma ålder. Oavsett förklaring är "fibroblast foci" lätta att känna igen för en tränad patolog och de ses sällan i andra sammanhang (1).

Cystlika bikakakeliknande områden, så kallade "honeycombing", består av cystiska hålrum, egentligen fibrotiska och dilaterade alveoli, utklädda av pneumocyter (oftast hyperplastiska typ II pneumocyter) och/eller nedväxande bronkiolarepitel. De är ofta utfyllda med slem och inflammatoriska celler. Därtill ses ofta glattmuskel hyperplasi i interstitiella områden där det samtidigt finns fibros och "honeycombing".

Om strikta kriterier tillämpas vid UIP blir listan över differentialdiagnoser relativt kort. Den viktigaste är UIP som delfenomen i andra lungsjukdomar såsom inflammatoriska systemsjukdomar, allergisk alveolit och pneumokonioser, speciellt asbestos. Differentialdiagnostiska alternativt kan också vara andra sjukdomar i undergruppen idiopatiska interstitiella pneumonier såsom deskvamativ interstitiell pneumoni (DIP), respiratorisk bronkiolit-

associerad interstitiell lungsjukdom (RB-ILD), icke specifik interstitiell pneumoni (NSIP) och lymfocytär interstitiell pneumoni (LIP). Det finns ett antal histopatologiska fynd som var och en utesluter diagnosen UIP (Tabell 1, kolumn fyra).

Hyalina membraner (4) ses vid akut interstitiell pneumoni (AIP, Hamman-Rich syndrom). Samma histopatologiska mönster ses vid akut lungskada orsakad av exempelvis chock, trauma, blödning och toxiner. Det kliniska syndromet, eller korrelatet, är ARDS (acute respiratory distress syndrome).

Organiserande pneumoni (5) är ett samlingsnamn för mer eller mindre organiserad, ofta fläckvis, bindvävsinväxt intraalveolärt. Detta kan orsakas av bakteriell, eller annan infektiös, pneumoni, eller vara delfenomen i andra lungsjukdomar som exempelvis inflammatoriska systemsjukdomar. Det finns även en idiopatisk form, numera benämnd kryptogen organiserande pneumoni (COP). En tidigare nomenklatur var BOOP (brochiolitis obliterans organizing pneumonia).

Granulom ses vid många infektiösa lungsjukdomar, mest känt är tuberkulos, och icke infektiösa, eller immunologiska, lungsjukdomar såsom sarkoidos, allergisk alveolit och Wegeners granulomatos.

Uttalade inflammatoriska infiltrat inom områden utan "honeycombing" talar för annan ospecifik, eller specifik, genes än idiopatisk lungfibros.

Huvudsakligen luftvägscentrerade förändringar skall föra tanken till allergisk alveolit.

Slutligen, listan över *"andra förändringar som talar för en annan diagnos"* kan göras mycket lång, till exempel olika småcystiska lungsjukdomar.

I en del biopsier ses förändringar som inte uppfyller kriterierna för UIP mönster. Dessa kan diagnosticeras som icke klassificerbar eller ospecifik fibros. I frånvaro av histopatologiska förändringar som talar för en alternativ diagnos (exempelvis allergisk alveolit, sarkoidos) kan dessa fall med rätt klinisk och radiologisk bild vara förenliga med IPF. Multidisciplinär konferens är här av största värde.

Diagnoser som ofta inte vållar så stora bekymmer för patologen, men som kan simulera IPF kliniskt och radiologiskt är, förutom sarkoidos, lymfangioleiomyomatos (LAM) och lymfangitis carcinomatosa.

Diagnostiska kriterier vid idiopatisk lungfibros

Diagnos av idiopatisk lungfibros kräver följande:

1. Uteslutande av andra kända orsaker till interstitiell lungsjukdom (till exempel omgivningsexponering i hemmet eller yrkesmässigt, lungengangemang vid systemsjukdom eller läkemedelsbiverkan).
2. Hos patienter som inte genomgått kirurgisk lungbiopsi: Förekomst av UIP mönster på HRCT.
3. Hos patienter som genomgått kirurgisk lungbiopsi: Specifik kombination av HRCT och fynd i lungbiopsi. Således ökar tillförlitligheten av diagnos med klinisk, radiologisk och histopatologisk korrelation och undersökningsresultaten bör därför diskuteras och bekräftas vid multidisciplinär konferens. Detta är speciellt viktigt vid diskordanta fall, där exempelvis HRCT ej entydigt talar för UIP men där histopatologi talar för diagnosen. Ett HRCT eller ett histopatologisk UIP mönster är inte hundra procentigt specifikt för idiopatisk lungfibros (3). Diskordanta histologiska mönster i kirurgiska lungbiopsier från olika delar av lungan har beskrivits. Fall med samexisterande UIP mönster och fibrotiskt NSIP mönster (diskordant UIP) verkar ha samma prognos som patienter med UIP mönster i alla lobar (konkordant UIP) (6). Detta är en av anledningarna till att man alltid bör ta biopsier från minst två lobar.

Referenser

1. Katzenstein A-L, Myers J. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 1998 April 1, 1998;157(4):1301-15.
2. Polychronopoulos VS, Prakash UBS. Airway Involvement in Sarcoidosis. Chest. 2009 November 1, 2009;136(5):1371-80.
3. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, 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(6):788-824.
4. Tsushima K, King LS, Aggarwal NR, De Gorordo A, D'Alessio FR, Kubo K. Acute lung injury review. Intern Med. 2009;48(9):621-30. Epub 2009 May 1.
5. Drakopanagiotakis F, Polychronopoulos V, Judson MA. Organizing pneumonia. Am J Med Sci. 2008;335(1):34-9.
6. Monaghan H, Wells AU, Colby TV, du Bois RM, Hansell DM, Nicholson AG. Prognostic implications of histologic patterns in multiple surgical lung biopsies from patients with idiopathic interstitial pneumonias. Chest. 2004 Feb;125(2):522-6.

Kliniskt fysiologiska undersökningar vid idiopatisk lungfibros

Hans Hedenström och Otto Nettelblatt

Inledning

Lungfunktionsundersökningar är ofta av avgörande betydelse vid diagnostik av idiopatisk lungfibros (IPF). Funktionsstörningar kan ses redan vid tidiga symptom på lungengagemang, såsom hosta, ansträngningsdyspné och inspiratoriska rassel och föregår ofta röntgenologiska förändringar (1). Funktionsstörningarna kan emellertid ha växlande utseenden, särskilt vid lindriga tillstånd, och därmed vara svårtolkade. Bland annat brukar det framhållas att lungfibros av olika genes medför en restriktiv inskränkning men utbredda morfologiska förändringar och gasutbytesstörning kan föreligga utan sänkning av total lungkapacitet eller vitalkapacitet. En restriktiv bild är därför inte ett obligat fynd för att diagnosen lungfibros skall kunna ställas. De kliniskt fysiologiska undersökningarna skall ses som en del av utredningen tillsammans med klinisk undersökning, röntgen och morfologisk analys. Upprepade lungfunktionsundersökningar torde vara det bästa sättet att bedöma terapivar, progress av sjukdomen och prognos.

De vanligaste funktionsstörningarna vid idiopatisk lungfibros är

1. sänkta lungvolym: total lungkapacitet (TLC), vitalkapacitet (VC), forcerad vitalkapacitet (FVC) och mindre frekvent funktionell residualkapacitet (FRC) eller residualvolym (RV).
2. sänkt diffusionskapacitet (DL_{CO}), försämrat gasutbyte (hypoxemi eller ökad alveolo-arteriell O_2 differens $P(A-a)O_2$ särskilt under arbete)
3. ökad lungstyvhet (ökat elastiskt återfjädringstryck, sänkt lung compliance).

Lungvolym

Lungvolymerna behöver inte vara minskade i tidiga skeden av lungfibros. Spirometri med bestämning av lungvolym inkluderande forcerad expiration med bestämning av forcerad vitalkapacitet (FVC),

forcerad expiratorisk volym under första sekunden (FEV_1) och expiratoriska flöden, bör dock alltid vara utgångspunkt vid lungfunktionsutredning genom sin enkelhet och goda reproducerbarhet. En ökad lungstyvhet kan ge ökade expiratoriska flöden och då framför allt det maximala expiratoriska flödet. Vid dessa tillstånd ses ofta även en ökad FEV_1/VC kvot som då överstiger 100% av förväntat värde. Detta tillsammans med restriktivitet i form av sänkt VC och FVC talar för en begynnande fibrotisering i lungorna. I flera studier framkommer att ett så enkelt mått som FVC och speciellt sänkningen över tid i FVC i procent av förväntat värde är en bra utfallsvariabel för utveckling och mortalitet i idiopatisk lungfibros. Hög korrelation med ett flertal frågeformulär finns med FVC angivet i procent av förväntat (2). Uppföljning av över 1000 fibrospatienter visade ett högt utfall mellan mortalitet och sänkning av FVC i % av förväntat värde vid uppföljning efter 24 veckor liksom även av DL_{CO} i procent av förväntat värde (3). Zappala (4) har även visat ökad mortalitet på IPF-patienter som uppvisade en 10-procentig sänkning av FVC eller 15-procentig sänkning av DL_{CO} under en 6 månaders period.

Diffusionsinskränkning

Nedsättningen i PaO_2 antas bero på såväl en diffusionsinskränkning över förtjockade alveolo-kapillära membraner som ventilations-perfusionsstöming (VA/Q rubbning). Under senare år har med hjälp av multipel-inertgas eliminationsteknik förekomst av såväl diffusionsinskränkning (alveolokapillärt block) som VA/Q rubbning påvisats med diffusionsinskränkning som väsentlig faktor framför allt under arbete där den kan bidra till ca 40% av PaO_2 -sänkningen (5, 6, 7).

Gasutbytesstömingen kan även bedömas med hjälp av DL_{CO} i vila, vanligen uppmätt efter ett andetag ("single-breath") med en gasblandning innehållande en liten del kolmonoxid (CO). Detta test påverkas ej endast av de alveolo-kapillära membranernas tjocklek utan även av diffusionsytan (alveolär volym), lungkapillärblodvolym, hematokrit och även ventilations- perfusionsförhållanden. Det finns dock ingen fullständig överensstämmelse mellan diffusionskapaciteten och PaO_2 -sänkning under arbete. Patienter som utvecklar hypoxi under arbete kan ha normal diffusionskapacitet i vila. PaO_2 -mätning under arbete uppfattas därför som ett känsligare test.

Diffusionskapacitetsmätning är dock enkel att utföra och tillräckligt informativ för att utgöra ett av de vanligaste testerna vid diagnos och vid monitorering av den diffusionsstörning som uppträder vid fibros och alveolit. Eftersom det vid dessa sjukdomar även föreligger en restriktiv begränsning som i sig också bidrar till en diffusionsnedsättning, är det viktigt att relatera DL_{CO} till den alveolära volymen (kallas ofta K_{CO} eller DL_{CO}/VA) för att bedöma ett ökat

diffusionshinder. Eftersom hemoglobinnivåerna även spelar roll bör man vid abnormt Hb-värde korrigera för detta. Sänkt diffusionskapacitet kan även föreligga vid andra sjukdomstillstånd, t ex emfysem, och felkällor finns som kan orsaka falskt lågt värde. Som exempel kan nämnas storrökare med hög kolmonoxidhalt i blodet, för vilket en korrektion kan behövas göras om korrekt värde på diffusionsförmåga skall erhållas.

Gasutbytesstörning uppfattas av flera som den tidigaste och känsligaste förändringen vid lungfibros. Den är dock inte lika specifik för fibros som den förändring som kan registreras med lungmekanik. PaO_2 mätt under arbete sjunker redan vid lättare former av fibros medan ett sänkt PaO_2 i vila ses först vid svårare former av idiopatisk lungfibros. Den försämrade syresättningen kan även uttryckas som alveolo-arteriell O_2 differens, P(A-a)O_2 som även tar hänsyn till ventilationens omfattning och effekten på koldioxidutvädringen.

Ergospirometri

Arbetsprov på ergometercykel med samtidig mätning av ventilationen (V_E), syreupptag (VO_2) och koldioxidavgivning (VCO_2) har blivit mer tillgänglig de senaste åren. Från dessa mätningar kan man lätt följa VO_2 och VCO_2 samt beräkna den anaeroba tröskeln (AT) och förhållanden mellan V_E och VCO_2 , respiratorisk reserv samt syrgaspuls ($\text{VO}_2/\text{hjärtfrekvens}$). I en longitudinell studie av Fell et al (8) följdes 117 patienter med IPF. Från ergospirometridata fann man en ökad risk för mortalitet om VO_2 -max understeg 8,3 ml/min/kg efter korrektion för kön, rökning, FVC och diffusionskapacitet. I en retrospektiv studie av Miki et al (9) fann man också att VO_2 -max, O_2 -pulsen samt V_E/VCO_2 var goda prediktorer för progress av idiopatisk lungfibros. Syrgaspulsen som blir en ekvivalent för produkten av slagvolym och artero-venös syrgasdifferens är av intresse att följa vid IPF då denna under arbete minskar eftersom syreinhåll i artärblodet minskar liksom ofta även slagvolymen (10).

Genom att via en artärkateter även göra mätningar av PaO_2 och PaCO_2 kan den alveolo-arteriella syrgasdifferensen (P(A-a)O_2 differensen) under arbetet beräknas vilket ger en större känslighet för lungfibrosens omfattning (11). På så sätt tas hänsyn till olika grad av syrgastransport över alveolo-kapillära membraner. Med införandet av puls-oximetrar kan syremättnaden mätas non-invasivt men en jämförelse från 1986 visade på en viss försämring i testets känslighet (12). Det är dock tveksamt om artärmätning av PO_2 under arbete motiveras av den ökade arbetsinsatsen och påverkan på patienten än enbart registrering av saturationen med pulsoximeter.

Lungmekanik

För att säkerställa en ökad lungstyvhet bör lungmekanisk utredning med registrering av oesofagstryck utföras. Detta ger en bestämning av lungornas elastiska återfjädringstryck och av lungcompliance vilket ger en mer specifik information om förekomst av ökad lungstyvhet. Det typiska fyndet är en högerförskjutning av lungornas tryck-volympkurva (och en flackare kurva på grund av små volymer) samt förhöjt återfjädringstryck. Högerförskjutningen speglar troligen både cellansamling i alveolerna och fibros men behöver inte medföra ett sänkt compliance. Mätning av enbart compliance ger därför inte all den information som man kan få från en fullständig tryck-volympbestämning. Det flackare kurvförloppet anses vara uttryck för fibrotisering. Betydande förskjutningar i tryck-volympkurvan och compliance förändringar torde därför vara ett känsligare test än enbart spirometri. Lungmekanikbestämning är dock mer besvärlig för patienten och är även tekniskt mer krävande.

Viktning av variabler

Det kan nämnas att Watters et al i en studie från 1986 (12), utarbetade ett poängsystem, baserat på lungfunktionsundersökningar, värdering av dyspné och bedömning av lungröntgenbild. Högupplösande datortomografi (HRCT) ingick dock inte i bedömningen. Med tilltagande nedsättning i forcerad vitalkapacitet gavs ökande poäng upp till 12, sjunkande FEV₁ gavs maximalt endast 3 poäng, FRC mätt med kroppspletysmograf (ej TLC!) gavs poäng med minskande volym till maximalt 10, diffusionskapacitet normerad för lungvolym (DL_{co}/VA) gavs ökande poäng vid minskande kapacitet intill 5 poäng, PA-AO 2 i vila (max 10 poäng) och arteriell saturationsförändring från vila till arbete dividerat med förändring i syrgasupptag från vila till arbete (max 30 poäng), samt bedömning av dyspné (max 20 poäng) och lungröntgenbild (10 poäng). Poängfördelningen mellan de olika variablerna och den stegvisa ökningen av poäng för en variabel motiveras utförligt i Watters arbete (12). Det är intressant att notera att saturationsförändring under arbete ges störst vikt, därefter dyspné och spirometri (FVC + FEV₁). Lägre vikt ges för lungröntgenbild, FRC (man ser ej heller någon fördel med TLC mätning) och diffusionskapacitet. Man utför ej mätning av andningsmekanik, vilket är beklagligt då denna variabel uppfattas som viktig av ett flertal författare. Författarna fann att summan av poäng för de olika variablerna korrelerade väl med fynden vid öppen lungbiopsi och bättre än för någon enskild variabel.

I senare studier (2, 3, 4) har lungvolym och DL_{CO} framhållits som väl predicerande variabler för sjukdomsutveckling. Ergon et al (13) har vid sammanställning av ett 10-tal studier sammanfattat resultaten där en diffusionskapacitetsnedsättning under 40% av förväntat talar för en avancerad sjukdom med överlevnadstid < 2 år medan ett DL_{CO} -värde över 40% av förväntat talar för en begränsad sjukdomsbild där man dock identifierar en progression om FVC faller mer än 10% på 1 år.

Avancerade metoder

Något nytt, enkelt funktionstest, lämpligt i kliniska sammanhang, har inte dykt upp. Däremot har flera avancerade metoder tillkommit som möjligen kan vara till nytta vid fibrosutredning, åtminstone i mer komplicerade fall. Metoderna kan även försvara sin plats i vetenskapliga sammanhang. Bland dessa kan nämnas multipel inertgas eliminationsteknik för bestämning av ventilations-perfusionsförhållanden. Den möjliggör även differentiering av ventilations-perfusionsstörningens och den rena diffusionsinskränkningens inverkan på arteriell syresättning. Om detta är av värde för förbättrad diagnostik av fibros (t ex separering av cellulär och fibrotisk komponent) återstår dock att visa. Metoden är därtill invasiv med både ven-, helst lungartär-, och artärkateterisering och metodologiskt komplicerad med gaskromatografisk analys av andnings- och blodprover.

Diffusionskapacitetsmätning med bestämning av membranfaktor innebär möjlighet att urskilja alveolo-kapillär membrantjocklek och diffusionsyta från lungkapillär blodvolym.

Undersökningen innebär "single-breath" CO-mätning vid två inspiratoriska syrgashalter och är därför lätt att utföra för patienten men kräver mer avancerad utrustning än för konventionellt DL_{CO} -test. Metoden har funnits i bruk sedan länge men om den använts för diagnostik vid lungfibros står ej klart. Andning av gas med olika syrgashalt kan i sig påverka ventilations- perfusionsförhållanden och försvåra värderingen av mätresultaten. Nya mätningar med en kombination av DL_{CO} och DL_{NO} dvs att mäta upptag av såväl CO som NO i kombination kan även ge bättre information om lungkapillär blodvolym och ge information om alveolo kapillär membrantjocklek. Undersökning på patienter med pulmonell hypertension har visats ge värdefull information (14).

Med hjälp av positron emissions tomografi (PET) kan distributionen av positronemitterande markörer i kroppen studeras. Genom att använda sig av en markör som anrikas i makrofager eller andra celler som ansamlas i alveolerna vid fibros kan denna cellulära fas kvantifieras. Groves et al (15) beskriver vid IPF en ökad metabolism av tillfört ^{18}F -

FDG tolkat som en markör för ökad inflammation och en god prediktor för sjukdomsutvecklingen. Andra studier pågår och resultaten av dessa studier får visa om PET har en plats vid diagnostik av interstitiell lungsjukdom. Metoden begränsas av den kostnadskrävande utrustningen (cyklotron och PET-kamera ofta i kombination med CT).

Clearance bestämningar efter inhalation av t ex radioaktivt märkt DTPA eller pertechnegas och registrering med hjälp av gammakamera har använts för att bedöma sjukdomsaktiviteten vid interstitiell lungsjukdom (16). Det är dock ännu för tidigt att säga om de försvarar en plats bland rutinundersökningar även om gammakameran har blivit ett så pass vanligt instrument att tillgängligheten av mätmetoden inte behöver utgöra någon begränsning. Prober för transkutan mätning av PO_2 eller syresaturation har kommit under senare år. De fungerar dock ej tillräckligt tillfredställande för att kunna ersätta artärkateterisering och direkt blodprovsanalys. Mätning av transkutant PO_2 har visat sig vara för ospecifikt och mätning av saturation har för låg sensibilitet vid fall med måttlig hypoxemi. De relativa förändringar av PO_2 som sker under arbete kan dock med relativt stor säkerhet följas genom transkutan registrering (17).

Förslag till utredning och uppföljning av idiopatisk lungfibros

Mot bakgrund av vad som beskrivits i tidigare stycken föreslås nedanstående funktionsutredning vid diagnostik och uppföljning och behandling av idiopatisk lungfibros baserat på kända metoder, dock med precisering av vissa undersökningsförfaranden. Det föreslagna utredningsschemat får förstas anpassas till lokala förhållanden.

1. Spirometri med bestämning av lungvolym (VC, FVC, TLC) och av ventilationsförmåga (FEV_1 , $FEV\%$, MVV_{40} , expiratoriska flöden), det senare för bedömning av eventuell samtidig obstruktiv lungsjukdom;
2. Bestämning av diffusionskapacitet med kolmonoxidteknik, korrigerat för Hb och alveolär volym (DL_{CO}/VA , vanligen uttryckt som K_{CO})
3. Ergospirometri med mätning av maximalt syreupptag, syreupptag vid anaeroba tröskeln samt syrgaspuls eventuellt med samtidig registrering av förändring i alveolo-arteriell syretrycksdifferens ($P(A-a)O_2$) under arbete jämfört med vila.
4. Lungmekanisk bestämning av statisk tryck-volymkurva och lungcompliance. Detta bör utföras vid utvecklad restriktivitet

och höga initiala expiratoriska flöden som därmed indikerar ett förhöjt elastiskt återfjädringstryck och minskad lungcompliance.

5. Har man misstankar på högerkammerbelastning så ska man vara frikostig med ekokardiografi med frågeställning högerkammerbelastning, grad av tricuspidalisläckage samt beräkning av PA-tryck. Det är en skonsam metod som kan ge mycket information.

Undersökningarna föreslås utföras enligt följande schema:

Undersökning	Initialt	Kontroller	Kontroller	Kontroller
		3 månader	6 månader	12 månader
Dynamisk spirometri	x	x	x	x
Statiska lungvolym	x	x	x	x
DL _{CO} , K _{CO}	x	x	x	x
Ergospirometri helst med beräkning av P(A-a)O ₂ i vila och under arbete	x		x	x

3-månaderskontrollen utförs huvudsakligen som en säkerhetsåtgärd för att bedöma tidigt svar på insatt terapi och för att möjliggöra eventuell förändring av denna.

Referenser

1. Epler GR, McCloud TC, Gaensler EA, Minus JP, and Carrington CG. Normal chest roentgenograms in chronic diffuse interstitial lung disease. *N Engl J Med* 1978; 298: 934-939.
2. du Bois RM, Weycker D, Albera C, et al. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Dec 15; 184(12): 1382-9.
3. du Bois RM, Weycker D, Albera et al. Ascertainment of individual risk of mortality for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Aug 15; 184(4): 459-66.

4. Zappala CJ, Latsi PI, Nicholson AG et al. Marginal decline in forced vital capacity is associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2010 Apr; 35(4): 830-6.
5. Jernudd-Wilhelmsson Y, Hornblad Y, Hedenstierna G. Ventilation-perfusion relationships in interstitial lung disease. *Eur J Respir Dis* 1986; 68: 39-49.
6. Eklund A, Broman L, Broman M, Holmgren A. V/Q and alveolar gas exchange in pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J* 1989; 2: 135-144.
7. Agusti AGN, Roca J, Gea J, et al. Mechanisms of gas-exchange impairment in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 219-225.
8. Fell CD, Liu LX, Motika C, Kazerooni EA, et al. The prognostic value of cardiopulmonary exercise testing in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Mar 1; 179(5): 402-7.
9. Miki K, Maekura R, Hiraga T, et al. Impairments and prognostic factors for survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2003 May; 97(5): 482-90.
10. Ferrazza AM, Martolini D, Valli G, et al. Cardiopulmonary exercise testing in the functional and prognostic evaluation of patients with pulmonary diseases. *Respiration*. 2009; 77(1): 3-17.
11. Fulmer JD, Roberts WC, VonGal ER, Crystal RG. Morphologic-physiologic correlations of the severity of fibrosis and degree of cellularity in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Invest* 1979; 63: 665-676.
12. Watters LC, King TE, Schwarz MI, et al. A clinical, radiographic, and physiologic scoring system for the longitudinal assessment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 97-103.
13. Egan JJ, Martinez FJ, Wells AU, Williams T. Lung function estimates in idiopathic pulmonary fibrosis: the potential for a simple classification. *Thorax*. 2005 Apr; 60(4): 270-3.
14. van der Lee I, Zanen P, Grutters JC, et al. Diffusing capacity for nitric oxide and carbon monoxide in patients with diffuse parenchymal lung disease and pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2006 Feb; 129(2): 378-83.
15. Groves AM, Win T, Screaton NJ, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and diffuse parenchymal lung disease: implications from initial experience with 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med*. 2009 Apr; 50(4): 538-45.
16. O`Doherty MJ, Peters AM. Pulmonary technetium-99m DTPA aerosol clearance as an index of lung injury. *Eur J Nucl Med* 1997; 24(1): 81-87
17. Hutch A. Transcutaneous blood gas monitoring. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39 suppl. 107: 87-90

Lungfibros vid reumatiska sjukdomar

Maryam Fathi och Ingrid E Lundberg

Inledning

Reumatiska systemsjukdomar är en grupp relativt ovanliga kroniskt inflammatoriska sjukdomar av oklar genetik vilka kan drabba olika organ däribland lungorna. Sjukdomarnas förlopp och prognos är varierande och nästan alla påverkar andningssystemet. De reumatiska sjukdomar som framförallt kan vara aktuella som differentialdiagnoser vid interstitiell lungsjukdom (ILD) är reumatoid artrit (RA), systemisk skleros, polymyosit (PM)/dermatomyosit (DM), Sjögrens syndrom, systemisk lupus erythematosus (SLE) och primära vaskuliter. Dessa tillstånd har olika frekvens, klinik, histopatologi och immunspezifitet. Dessa olikheter talar för att olika patofysiologiska mekanismer kan föreligga bakom de interstitiella lungsjukdomar som är associerade med de reumatiska systemsjukdomarna. Dessa olikheter innebär också skillnader i prognos och klinisk handläggning.

Lungengagemang vid reumatologiska bindvävssjukdomar är numera en välkänd orsak till dessa patienters ökade morbiditet och mortalitet. Hos patienter med systemisk skleros och polymyosit/dermatomyosit är lungengagemang (ILD, aspirationspneumoni samt vaskulär sjukdom) en av de vanligaste dödsorsakerna (1,2). Vid de reumatiska systemsjukdomarna kan alla lungkomponenter drabbas; interstitiet, luftvägar, lungsäcken och lungkärl. Kombination av förändringar är vanligt och förstärker misstanke om en bakomliggande reumatologisk sjukdom.

Prevalensen av ILD vid reumatiska systemsjukdomar varierar stort mellan olika studier beroende på selektion av patientgrupp, diagnostiska kriterier och metoder för undersökning av lungpåverkan. Det faktum att lungsjukdomen kan debutera före diagnos av reumatologisk sjukdom försvårar ytterligare bedömningen av prevalens. Enligt uppgifter från 2002 har ca 10% av patienter med ILD en underliggande definierad reumatologisk sjukdom (3). Upp till 25% av patienter med ILD bedöms ha en oklar inflammatorisk systemsjukdom där de inte fyller de diagnostiska kriterierna för någon specifik reumatologisk sjukdom (4).

Utredning och diagnos av associerad reumatisk systemsjukdom

Det är viktigt att tidigt identifiera en associerad reumatisk systemsjukdom hos patienter med ILD, då detta kan ha betydelse för behandling och prognos. Till skillnad från patienter med idiopatisk lungfibros (IPF) ses ILD associerad med reumatisk sjukdom oftast hos kvinnor och vid signifikant lägre åldrar än patienter med IPF.

En tidig diagnos av ILD vid reumatologiska sjukdomar är dessutom önskvärd eftersom tidig diagnos och tidigt insatt behandling kan förhindra bestående lungfunktionsnedsättning. Respiratoriska symptom är inte vägledande vid diagnostik av lungsjukdom vid reumatiska systemsjukdomar, då lungengagemang hos dessa patienter kan vara asymptomatiska. Detta kan förklaras av att patienter med reumatiska sjukdomar oftast inte är kapabla till tillräckligt hög ansträngningsgrad för att känna av andfåddhet. Dessutom kan andfåddheten vara sekundär till förändringar i leder eller muskulatur. Då lungengagemanget inte alltid är symtomgivande bör utredning av tecken på ILD ingå rutinmässigt hos patienter med vissa reumatiska systemsjukdomar speciellt vid sjukdomar med hög prevalens av lungengagemang som systemisk skleros, polymyosit och dermatomyosit. Nya forskningsrön talar även för att ILD är vanligt vid RA, särskilt hos patienter med anti-CCP antikroppar (ACPA).

Anamnes och status: Vid utredning av patienter med ILD bör en associerad reumatisk sjukdom övervägas och anamnes inriktad på förekomst av andra organmanifestationer utöver lungsymtomen eftersökas. Detta gäller särskilt kvinnor och yngre personer som insjuknar med ILD. De reumatiska systemsjukdomar som i första hand bör övervägas som associerade med ILD är systemisk skleros, polymyosit och dermatomyosit där klinisk signifikant ILD kan förekomma hos upp till 40% vid systemisk skleros och upp till 70% vid polymyosit/dermatomyosit (5,6). Andra systemsjukdomar som bör övervägas hos patienter med ILD är Sjögrens syndrom där klinisk signifikant ILD kan förekomma hos upp till 38%, samt SLE och RA där en patologisk HRCT bild förenlig med ILD förekommer hos ca 40% respektive 60% av patienterna (7,8,9). Typiska kliniska symptom och manifestation som bör eftersökas och som bör väcka misstanke om en associerad reumatisk systemsjukdom är listade i Tabell 1.

Tabell 1. Symptom och tecken som kan ge misstanke om associerad reumatisk sjukdom

Symptom	Diagnos
Raynauds fenomen	Systemisk skleros, myosit
Artrit, artralgi	Samtliga reumatiska sjukdomar
Muskesvaghet, myalgi	Myosit, systemisk skleros, MCTD
Hudutslag	SLE, DM, vaskulit
Reumatiska noduli	RA
Torrhets känsla i mun och ögon	Sjögrens syndrom
Sväljningssvårigheter	Systemisk skleros, myosit

MCTD = mixed connective tissue disease, SLE = systemisk lupus erythematosus, DM = dermatomyositis, RA = reumatoid artrit

Serologiska markörer är viktiga vid utredning av ILD-associerad reumatisk sjukdom. ILD vid RA är knuten till förekomst av ACPA och reumatoid faktor (RF). Systemisk skleros patienter med positiv anti-topoisomeras antikroppar löper större risk att utveckla ILD än patienter utan. Hos myositpatienter är förekomst av vissa myositspecifika autoantikroppar starkt associerad med ILD. De vanligaste är de så kallade antisyntetasantikropparna som är riktade mot tRNA-syntetaser som kan påvisas hos 20-30% av patienter med polymyosit/dermatomyositis. Av dessa är anti-histidyl-tRNA-syntetas (anti-Jo-1) vanligast (10). Övriga antisyntetasantikroppar är listade i Tabell 2. Av de myositspecifika antikropparna som är associerade med ILD finns idag anti-Jo-1, anti-PL-7, anti-PL12, anti-EJ och anti-OJ kommersiellt tillgängliga för testning. Det bör observeras att dessa antikroppar är riktade mot proteiner i cytoplasman och därför kan ANA-test vara negativt. En annan myositspecifik autoantikropp, anti-MDA-5, är i hög grad associerad med dermatomyositis och ofta med en mycket allvarlig form av snabbt progredierande ILD med dålig prognos (11).

Tabell 2. Autoantikroppar associerade med specifika reumatiska sjukdomar

Autoantikropp	Sjukdom
RF, anti-CCP (ACPA)	Reumatoid artrit
Anticentromer	Systemisk skleros
Anti SCL-70	Systemisk skleros
Anti-ribonucleoid protein (U1-RNP)	Mixed connective tissue disease
Anti-nukleär antikropp (ANA)	SLE
Anti-dubbelsträngad (ds) DNA	SLE
Anti-SS-A (anti-Ro52/anti-Ro60)	Sjögren syndrom, SLE
Anti SS-B (anti-La)	Sjögren syndrom, SLE
ANCA	Vaskuliter
Anti-Jo1, anti-PL-7, anti EJ, anti-OJ	Polymyosit, dermatomyosit
Anti-MDA-5	Dermatomyosit

Lungfunktionstester och högupplösande datortomografi (HRCT) är de viktigaste metoderna för diagnostik av kliniskt signifikant interstitiell lungsjukdom vid reumatiska sjukdomar. Lungfunktionstester är i särklass den viktigaste undersökningen vid evaluering av lungengagemang vid systemsjukdomar. Mest informativa parametrar är total lungkapacitet (TLC), vitalkapacitet (VC), forcerad vitalkapacitet (FVC) forcerad expiratorisk volym på en sekund (FEV1) samt diffusionskapacitet för kolmonoxid (DLco). DLco är bättre korrelerad till grad av engagemang av interstitiet än de övriga lungfunktionsparametrarna och bedöms utgöra en prognostisk markör vid exempelvis systemisk skleros. DLco mindre än 40% av förväntat värde är hos denna patientgrupp associerad med en 5 års överlevnad som är mindre än 10% (12). Hos patienter med systemisk skleros är därför årlig kontroll av lungfunktionen motiverad då den största lungfunktionsnedsättningen sker under de första 4 åren efter debut av första sjukdomssymptomen (bortsett från Raynauds fenomen). Lungfunktionsundersökningar har också sina begränsningar. Nedsatt DLco men bevarade lungvolym kan exempelvis vara första tecknet till såväl interstitiell lungsjukdom som pulmonell hypertention.

Lungröntgen har låg sensitivitet för diagnostik av interstitiella lungsjukdomar. HRCT erbjuder högre grad av sensitivitet och har lett till ökad diagnostik av interstitiellt engagemang. Förändringar på HRCT kan dock förekomma utan samtidig förekomst av signifikanta kliniska symptom eller lungfunktionsnedsättning. HRCT-förändringarna kan också vara stabila under lång tid, vilket ytterligare försvårar bedömning av interstitiella lungsjukdomar.

Icke specifik interstitiell pneumoni (NSIP) är det vanligaste HRCT mönstret hos patienter med reumatologiska sjukdomar. Till skillnad från IPF kan, vid reumatiska sjukdomar, en UIP-liknande förändring på HRCT vara associerad med NSIP histologiskt. När HRCT bilden inte är typisk för en reumatologisk sjukdom bör andra differentialdiagnoser såsom infektion, läkemedelspåverkan och malignitet misstänkas.

Cellfördelning vid bronkoalveolärt lavage (BAL) är inte specifikt för diagnos av ILD-associerad reumatisk sjukdom. BAL är värdefull för att utesluta infektion, malignitet eller identifiera ovanlig cellfördelning (exempelvis eosinofili). Användning av resultat från BAL- cellfördelning för att få prognostisk information är fortfarande kontroversiell. Den kliniska signifikansen av subkliniska alveoliter diagnostiserad med BAL är också oklar.

Tidigare betraktades ILD-associerade reumatiska sjukdomar som histologiskt och radiologiskt oskiljbara från IPF. Senare studier baserade på ATS/ERS klassifikation talar för att NSIP är det vanligast förekommande patologiska mönstret vid ILD-associerad reumatisk sjukdom. Reumatoid artrit karaktäriseras emellertid av hög frekvens UIP mönster. Prevalensen av andra histologiska mönster vid ILD-associerad reumatisk sjukdom varierar mellan de olika reumatiska sjukdomarna. Organiserande pneumoni (OP) är vanligt vid PM/DM och RA men förekommer sällan vid systemisk skleros. Lymfocytär interstitiell pneumoni (LIP) förekommer oftast i samband med Sjögren syndrom och RA men sällan vid andra reumatiska sjukdomar. "Diffuse alveolar damage" (DAD) kan förekomma vid PM/DM, RA, SLE men är ovanlig vid systemisk skleros. Med undantag för systemisk skleros är det vanligt med kombination av olika patologiska mönster vid reumatiska sjukdomar. Blandade mönster vid histopatologisk undersökning av lungbiopsi bör alltså väcka misstanke om en bakomliggande reumatisk sjukdom.

Serum-markörer som glykoproteinet Krebs von den Lungen-6 (KL-6) och serum surfactant protein A och D (SP-A, SP-D) har studerats vid bland annat systemisk skleros, PM, DM. Höga värden har visats korrelera till grad av förändringar på HRCT samt vara negativt korrelerade till lungvolym och DLco (13,14). Tyvärr är dessa analyser i dagsläget inte tillgängliga för rutinundersökning i Sverige.

Behandling

Det saknas dubbelblinda, placebokontrollerade studier vid behandling av ILD vid de flesta reumatiska sjukdomar. Baserade på ett mindre antal öppna studier och/eller fallrapporter används erfarenhetsmässigt glukokortikoider med eller utan andra immunsuppressiva läkemedel.

I en stor multicenterstudie på patienter med systemisk skleros och associerad ILD, där de flesta patienter hade mildare sjukdom än i tidigare rapporterade studier, resulterade per oral cyklofosfamidbehandling i kombination med låg dos perorala glukokortikoider i en liten men signifikant förbättring av FVC hos behandlade patienter jämfört med en placebogrupp (15). Skillnaden i lungfunktion mellan grupperna var dock så liten att rutinbehandling av patienter med peroralt cyklofosfamid inte rekommenderas med tanke på läkemedlets toxicitet. Intravenös behandling med cyklofosfamid (500-1000 mg var annan eller var fjärde vecka) medför lägre risk för biverkningar än daglig peroral behandling och är därför ett alternativ. Studier med ett fåtal patienter talar för positiv effekt av azatioprin och mykofenolatmofetil vid behandling av ILD associerad med systemisk skleros. Även om prognosen vid ILD associerad med systemisk skleros är bättre än vid IPF är en fullständig regress av HRCT-förändringar efter given behandling sällsynt.

Peroralt kortison är förstahandsmedel vid behandling av ILD associerad med PM/DM. I övrigt används samma behandlingsregim som vid ILD associerad med systemisk skleros. Avsaknad av randomiserade, kontrollerade behandlingsstudier samt det varierande kliniska förloppet och prognosen hos patienter med ILD vid PM/DM gör dock valet av behandling svårare. Utöver gynnsam effekt av cyklofosfamid, finns positiv effekt rapporterad efter behandling med azathioprin, methotrexate, cyklosporin A, och tacrolimus, dock är dessa rapporter grundade på öppna studier med ett begränsat antal patienter eller fallbeskrivningar.

Det finns inga randomiserade, kontrollerade studier vid behandling av ILD associerad med RA. Glukokortikoider oftast i kombination med andra immundämpande läkemedel brukar dock användas. Vissa immunsuppressiva läkemedel till exempel methotrexate och guld kan i sig själva orsaka olika former av ILD, även hos patienter med RA.

Akut lupus pneumonit är en livshotande men ovanlig komplikation till patienter med SLE. Behandlingsrekommendationer av tillståndet (baserat på fallbeskrivningar) består av intravenös pulsbehandling med methylprednisolon med eller utan cyklofosfamid. Trots behandling är prognosen dålig med en mortalitet på ca 50%.

I avsaknad av kontrollerade studier vid behandling av ILD-associerad Sjögrens syndrom och MCTD har främst glukokortikoider i kombination med olika immundämpande läkemedel använts i förhoppning om att få stopp på sjukdomsprogress eller möjligen förbättring av tillståndet.

Prognos

Generellt har ILD associerad med reumatiska sjukdomar bättre prognos än IPF. Detta kan vara relaterat till den dominerande förekomsten av den histologiska bilden förenlig med NSIP. Den prognostiska signifikansen av de andra histopatologiska tillstånden vid varje enskild reumatisk sjukdom är inte studerad. Man kan dock konstatera att OP är associerad med god prognos medan DAD, med akut eller subakut debut ofta kan leda till ett livshotande tillstånd.

Sammanfattning

Interstitiell lungsjukdom är vanlig vid ett flertal reumatologiska sjukdomar. En utredning med HRCT och lungfunktiontester krävs för att identifiera förekomst och grad av lungengångemang. Vid konstaterad ILD vid reumatisk sjukdom är en noggrann uppföljning viktig oavsett om behandling är insatt eller ej.

Referenser

1. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis.* 2007 Jul; 66(7): 940-4.
2. Marie I, Hachulla E, Chérin P, Dominique S, Hatron PY, Hellot MF, Devulder B, Herson S, Levesque H, Courtois H. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 2002 Dec 15; 47(6): 614-22
3. Hubbard R, Venn A. The impact of coexisting connective tissue disease on survival in patients with fibrosing alveolitis. *Rheumatology (Oxford).* 2002 Jun; 41(6): 676-9.
4. Bodolay E, Csiki Z, Szekanecz Z, Ben T, Kiss E, Zeher M, Szücs G, Dankó K, Szegedi G. Five-year follow-up of 665 Hungarian patients with undifferentiated connective tissue disease (UCTD). *Clin Exp Rheumatol.* 2003 May-Jun; 21(3): 313-20.
5. Highland KB, Garin MC, Brown KK. The spectrum of scleroderma lung disease. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007 Aug; 28(4): 418-29.
6. Fathi M, Dastmalchi M, Rasmussen E, Lundberg IE, Tornling G. Interstitial lung disease, a common manifestation of newly diagnosed polymyositis and dermatomyositis. *Ann Rheum Dis.* 2004 Mar; 63(3): 297-301.
7. Papathananasiou MP, Constantopoulos SH, Tsampoulas C, et al: Reappraisal of respiratory abnormalities in primary and secondary Sjogren's syndrome. A controlled study. *Chest.* 1986; 90: 370-374.

8. Sant SM, Doran M, Fenelon HM, Breatnach ES. Pleuropulmonary abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus: assessment with high resolution computed tomography, chest radiography and pulmonary function tests. *Clin Exp Rheumatol*. 1997 Sep-Oct; 15(5):507-13.
9. Bilgici A, Ulusoy H, Kuru O, Celenk C, Unsal M, Danaci M. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2005 Aug; 25(6):429-35.
10. Katzap E, Barilla-LaBarca ML, Marder G. Antisynthetase syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2011 Jun; 13(3):175-81.
11. Sato S, Kuwana M, Fujita T, Suzuki Y. Anti-CADM-140/MDA5 autoantibody titer correlates with disease activity and predicts disease outcome in patients with dermatomyositis and rapidly progressive interstitial lung disease. *Mod Rheumatol*. 2012 May 29.
12. Peters-Golden M, Wise RA, Hochberg MC, Stevens MB, Wigley FM. Carbon monoxide diffusing capacity as predictor of outcome in systemic sclerosis. *Am J Med*. 1984 Dec; 77(6):1027-34.
13. Takahashi H, Kuroki Y, Tanaka H, Saito T, Kurokawa K, Chiba H, Sagawa A, Nagae H, Abe S. Serum levels of surfactant proteins A and D are useful biomarkers for interstitial lung disease in patients with progressive systemic sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Jul; 162(1):258-63.
14. Kubo M, Ihn H, Yamane K, Kikuchi K, Yazawa N, Soma Y, Tamaki K. Serum KL-6 in adult patients with polymyositis and dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2000 Jun; 39(6):632-6.
15. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Roth MD, Furst DE, Silver RM, Goldin J, Arriola E, Strange C, Bolster MB, Seibold JR, Riley DJ, Hsu VM, Varga J, Schraufnagel D, Theodore A, Simms R, Wise R, Wigley F, White B, Steen V, Read C, Mayes M, Parsley E, Mubarak K, Connolly MK, Golden J, Olman M, Fessler B, Rothfield N, Metersky M, Khanna D, Li N, Li G; Scleroderma Lung Study Research Group. Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Nov 15; 176(10):1026-34.

Behandling av idiopatisk lungfibros

Magnus Sköld och Anders Planck

Den enda terapi som visats förlänga överlevnaden vid idiopatisk lungfibros är lungtransplantation. Denna behandling diskuteras i kapitel 11. Övriga behandlingar är antingen symtomlindrande eller minskar förlusten av lungfunktion över tid. I det följande kommer behandlingsalternativ att diskuteras. Generellt kan sägas att beslut om behandling av idiopatisk lungfibros om möjligt bör ske med ett multidisciplinärt synsätt.

Långtids syrgasbehandling

Den gynnsamma effekten på överlevnad som visats vid behandling med långtids syrgasbehandling (LTOT) vid lungsjukdom och kronisk hypoxemi är begränsad till patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL). Det saknas evidens för att denna effekt även gäller hypoxiska patienter med lungfibros. En effekt kan emellertid inte uteslutas och baserat på effekten vid KOL rekommenderas därför LTOT vid klinisk signifikant hypoxemi i vila även hos patienter med idiopatisk lungfibros i internationella guidelines. Det är inte heller klarlagt om patienter med hypoxemi enbart vid ansträngning har någon överlevnadsvinst av behandling med LTOT.

Ventilatorbehandling vid andningssvikt

Prognosen hos patienter med idiopatisk lungfibros som utvecklar andningssvikt är mycket dålig och erfarenhetsmässigt förbättras inte denna av ventilatorbehandling. Mortaliteten var 87% i en systematisk genomgång av 135 fall av ventilatorbehandlade patienter med idiopatisk lungfibros (1). Den generella rekommendationen är därför att avstå från invasiv ventilatorbehandling vid andningssvikt hos patienter med IPF. Omständigheter kan föreligga i enskilda fall som gör att undantag kan övervägas, t ex vid nära förestående lungtransplantation. I vissa fall kan också non-invasiv ventilation (NIV) vara ett lämpligt alternativ. Det är viktigt att på ett rimligt tidigt stadium, med patient och anhöriga, diskutera frågan om att avstå från ventilatorbehandling vid framtida försämring.

Lungrehabilitering

Lungrehabilitering, dvs program för att stärka den fysiska prestationsförmågan, nutritionsstatus, psykosocialt stöd och patientutbildning har i ett par kontrollerade studier uppvisat en positiv effekt avseende gångtest, symptom och/eller livskvalitet. Mot denna bakgrund rekommenderas lungrehabilitering i de flesta fall av idiopatisk lungfibros även om oklarheter kvarstår rörande det exakta innehållet och hur länge effekten kvarstår efter programmets avslutande.

Akut exacerbation

Akuta exacerbationer av idiopatisk lungfibros definieras som försämringsepisoder utan påvisbar utlösande orsak. I en nyligen publicerad studie (2) beräknades 1- och 3- års incidensen av akuta exacerbationer till 14.2% respektive 20.7%. Prognosen är dålig med hög mortalitet. Tillståndet karakteriseras av ökad dyspne, nytillkomna lunginfiltrat (ofta av sk "ground-glass" typ) med motsvarande sänkning av lungfunktionsvariabler. Vid akuta försämringsepisoder bör andra orsaker till försämring övervägas. Pneumotorax, lungemboli, hjärtsvikt och pneumoni är tillstånd som ofta föranleder patienter med idiopatisk lungfibros att söka akut. Riktad behandling emot dessa åkommor bör förstås sättas in.

Vid akuta exacerbationer rekommenderas att som regel pröva behandling med kortikosteroider (Prednisolon 0.5-1 mg/kg kroppsvikt). Rekommendationen baseras på fallbeskrivningar. Syrgas, morfin och andra palliativa åtgärder bör också vid behov ges med frikostighet. I flertalet fall av exacerbationer ges även, på grund av tillståndets allvarliga natur, empirisk behandling med antibiotika, diuretika och blodtunnande farmaka.

Gastroesofagal reflux (GER)

Aspiration av surt maginnehåll utgör en potentiell riskfaktor för kronisk inflammation och fibrosutveckling i lungorna. Eftersom GER är vanligt förekommande hos patienter med idiopatisk lungfibros, även om den hos upp till hälften av patienterna är asymptomatisk, utgör detta ett potentiellt mål för terapi. Stöd för att sådan behandling mot GER har effekt på sjukdomsutvecklingen finns, även om prospektiva studier saknas. Exempelvis noterades i en retrospektiv studie en förbättrad överlevnad och mindre uttalad fibros hos patienter med idiopatisk lungfibros som erhållit behandling med syrahämmande läkemedel jämfört med patienter utan sådan behandling (3). Internationella

guidelines rekommenderar också att farmakologisk behandling mot GER om regel bör ges till patienter med idiopatisk lungfibros.

Pulmonell hypertension

I några studier har effekten av specifik behandling av pulmonell hypertension vid idiopatisk lungfibros undersökts. I detta syfte har prostacyklin, bosentan och sildenafil studerats och i några fall indikerat en begränsad effekt. De små studiepopulationerna gör dock resultaten osäkra och tillsammans med preparatens höga kostnader och biverkningsrisker innehåller internationella guidelines inte någon generell rekommendation för behandling av pulmonell hypertension vid idiopatisk lungfibros.

Palliativ vård

Hosta och dyspne utgör två vanliga, besvärliga och ofta svårbehandlade symptom. Morfinpreparat har en viss effekt mot bägge dessa symptom och kan därför övervägas vid uttalade besvär under förutsättning att risken för biverkningar beaktas. Sjukdomens allvarliga prognos innebär att frågor rörande palliativa åtgärder bör diskuteras och dokumenteras. Särskilt gäller detta mer avancerade stadier.

Farmakologisk behandling av idiopatisk lungfibros

Under den senaste 10-årsperioden har kunskapsläget gällande farmakologisk behandling av idiopatisk lungfibros avsevärt förbättrats. Ett antal randomiserade placebokontrollerade studier har publicerats (Tabell 1), och flera kliniska prövningar pågår. Behandlingsstudierna baserar sig på den klassifikation av de interstitiella pneumonierna som publicerades 2002 (16) och som nu är under uppdatering. I denna klassifikation intar idiopatisk lungfibros en särställning och kan, i de flesta fall, på basen av ett karakteristiskt radiologiskt mönster, tämligen lätt särskiljas från de andra interstitiella pneumonierna. Detta faktum, plus att idiopatisk lungfibros är den vanligaste av de interstitiella pneumonierna, har gjort att sjukdomen är den enda av dessa som överhuvudtaget studerats på ett kontrollerat sätt vad gäller behandling. Sedan de senaste internationella rekommendationerna publicerades 2011 (17) har flera kliniska prövningar slutförts varför dessa "guidelines" i många avseenden redan är inaktuella. Tyvärr är utfallet av de flesta kliniska prövningar negativa även om det finns några undantag. Det finns emellertid ingen läkemedelsstudie som visat sig ha effekt på den ultimata effektvariabeln, mortalitet, och de allra

flesta studier är gjorda utifrån surrogatmarkörer som primär effektvariabel. Oftast har förändring av forcerad vitalkapacitet (FVC) använts. Denna har dock visat sig korrelera till mortalitet och betraktas som den markör som är mest känslig. En förändring av FVC under en sexmånadersperiod på 10 % har visat sig vara kliniskt betydelsefull och vissa studier har även indikerat att en förändring på 5-10% av FVC skall betraktas som sjukdomsprogress (18, 26, 27). Nedan redovisas nuvarande kunskapsläge gällande farmakologisk behandling av grundsjukdomen.

Studie	Publicerad (referens)	Längd (veckor)	n	Intervention	Primär effektvariabel	Resultat
Raghu et al	NEJM 2004 (4)	58 v	330	IFN- γ	Sjukdomsprogress (FVC > 10%, Δ PaO ₂ > 5 mmHg)	NEG
Azuma et al	AJRCCM 2005 (5)	63 v	107	Pirfenidon	Δ SpO ₂ vid 6MWT	NEG
IFIGENIA	NEJM 2005 (6)	52 v	182	NAC oralt	Δ FVC, Δ DLCO	POS
Raghu et al	AJRCCM 2008 (7)	48 v	88	Etanercept	Δ FVC	NEG
BUILD-1	AJRCCM 2008 (8)	52 v	158	Bosentan	Δ 6MWT	NEG
INSPIRE	Lancet 2009 (9)	64 v	826	IFN- γ	Mortalitet	NEG, avbruten
STEP-IPF	NEJM 2010 (10)	12 v	180	Sildenafil	6MWT > 20%	NEG
Daniels et al	AJRCCM 2010 (11)	96 v	119	Imatinib	Δ FVC	NEG
Taniguchi et al	ERJ 2010 (12)	52 v	275	Pirfenidon	Δ Vc	POS
BUILD-3	AJRCCM 2011 (13)	52 v	616	Bosentan	Sjukdomsprogress (FVC > 10%, DLCO > 15%, AE-IPF, död)	NEG
CAPACITY I o II	Lancet 2011 (14)	72 v	779	Pirfenidon	Δ FVC	POS
TOMORROW	NEJM 2011 (15)	52 v	432	BIBF 1120	Δ FVC	NEG
PANTHER-IPF (interim)	NEJM 2012 (19)	32 v (60 w)	155	Pred, AZA, NAC (trippelbehandling)	Δ FVC	NEG, avbruten
Homma et al	Respirology 2012 (20)	48 v	76	NAC inhalerat	Δ FVC	NEG
ACE-IPF	AJRCCM 2012 (23)	48 v	145	Waran	Död, hospitalisering, Δ FVC > 10%	NEG, avbruten
ARETMIS-IPF	ATS 2012 abstrakt (25)	34 v (avbr)	492	Ambrisentan	Död, hospitalisering sjukdomsprogress	NEG, avbruten
MUSIC	ERS 2012 abstrakt (22)	52 v	178	Macitentan	Δ FVC	NEG

Tabell 1. Randomiserade kontrollerade studier vid idiopatisk lungfibros publicerade tom september 2012.

Kortkosteroider eller kombination av kortikosteroider/immunmodulerare

Inga randomiserade placebokontrollerade studier har utförts med steroider som monoterapi eller steroider i kombination med immunmodulerande medel. Biverkningsprofilen är dessutom ogynnsam. Denna behandling rekommenderas därför ej.

Trippelbehandling (steroider, immunmodulerande och N-acetylcystein (NAC))

Denna behandling har tidigare utgjort standardbehandling och bygger på resultat från den så kallade IFIGENIA studien (6) där man noterade ett minskat fall i VC och DLCO hos patienter som behandlades med trippelbehandling (steroider, azatioprin och N-acetylcystein) jämfört med de som enbart behandlades med steroider och azatioprin. Studien saknade ren placeboarm. I en interimanalys av den trearmade PANTHER-studien där patienter randomiserades till trippelbehandling, N-acetylcystein monoterapi eller placebo noterades dock en signifikant högre frekvens av sjukhusinläggningar och mortalitet hos de patienter som erhöll trippelbehandling, vilket ledde till att denna behandlingsarm avslutades i förtid (19). Studien pågår med de återstående två armarna och beräknas avslutas 2014. Med nuvarande kunskapsläge kan alltså inte trippelbehandling rekommenderas. Det kan emellertid finnas enstaka patienter som svarar bra på denna behandling och behåller en viss stabilitet i sin sjukdom. Huruvida dessa patienter kan kvarstå på behandling får avgöras på individuell bas, efter diskussion med patienten.

N-acetylcystein singelbehandling

N-acetylcystein (NAC) verkar som antioxidant och utgör ett potentiellt mål för terapi eftersom en rubbad oxidant-antioxidant balans har visats vid idiopatisk lungfibros. Som nämnts ovan har publicerade data (6) visat en fördel för NAC, men det saknas resultat från placebokontrollerade studier. Eftersom alla patienter i denna studie erhöll steroider/azatioprin skulle man, trots avsaknad av placeboarm, ta resultatet som intäkt för att den fördelaktiga effekten var orsakad av NAC. Oralt N-acetylcystein (600mg x 3) monoterapi mot placebo håller på att utvärderas (se ovan) och resultat kan väntas under 2013. Inhalerat NAC är testat i en nyligen publicerad studie (20). Ingen skillnad i förändring från baslinje FVC kunde noteras efter 48 veckor mellan en grupp som erhöll inhalerat NAC 352.4 mg x 2 och en grupp som inte erhöll någon behandling. Studien var varken dubbel blind eller placebo kontrollerad.

Interferon-gamma

Interferon-gamma är utvärderad i två randomiserade studier (4, 9) varav en med mortalitet som effektvariabel. Bägge studierna utföll negativt. Behandling med Interferon-gamma rekommenderas därför ej.

Endotelinreceptorantagonister

Bosentan, en endotelinreceptorantagonist har utvärderats i två randomiserade studier (8, 13). Bägge utföll negativt. Macitentan, en vidareutveckling av bosentan med högre vävnadsspecificitet och mindre biverkningar studerades i en nyligen avslutad studie (22) utan effekt på den primära effektvariabeln FVC. En nyligen rapporterad studie (25) visade att även ambrisentan är ineffektiv vid IPF. Det finns alltså ingen evidens som stödjer användandet av endotelinreceptorantagonister vid idiopatisk lungfibros.

TNFalfa blockad

Etanercept, en TNF blockerande substans testades i en randomiserad studie (7) utan signifikant effekt på den primära effektvariabeln.

Antikoagulantia

I en studie (23) som avsåg att utvärdera effekten av antikoagulantia (warfarin) hos patienter med idiopatisk lungfibros noterade man en högre mortalitet i behandlingsarmen varför studien stoppades i förtid. De inkluderade patienterna hade inga tromboemboliska händelser utan studien var avsedd att testa hypotesen att antikoagulantia minskar sjukdomsprogress vid idiopatisk lungfibros. Antikoagulantia skall givetvis användas enligt gängse riktlinjer vid fall tromboembolisk komplikation.

Pirfenidon

Pirfenidon är en liten syntetisk molekyl som i djurmodeller och i provrörsförsök visat sig ha antifibrotiska egenskaper. I en japansk studie publicerad 2005 (5) noterade man, trots ett negativt utfall på den primära utfallsvariabeln, en effekt på minskningen av VC till fördel för pirfenidon. Denna studie har därefter följts av tre årslånga fas 3 studier med skillnad i VC och FVC som primära effektvariabler. I en studie (12) noterades en signifikant minskad förlust av VC och i de så kallade CAPACITY studierna (14) sågs en signifikant minskad förlust av FVC hos patienter som behandlades med pirfenidon 2403 mg/dygn. Medelförändringen av FVC efter 72 veckors behandling var i pirfenidongruppen -8.5 % och i placebogruppen -11.0 %. I en på European Respiratory Society (ERS 2012) rapporterad öppen årslång uppföljningsstudie kunde denna minskning till fördel för pirfenidon bekräftas. I en COCHRANE metaanalys (21) som inkluderade dessa tre studier sågs en reduktion i risk för sjukdomsprogress med 30% hos de patienter som behandlades med pirfenidon jämfört med placebo.

Pirfenidon har också visat sig minska försämringstakten av fibrosförändringar på högupplösande datortomografi (24).

FAKTARUTA PIRFENIDON	
Beredning	Kapslar 267 mg
Indikation	Idiopatisk lungfibros, FVC >50%
Kontraindikationer	Allvarlig lever- och njursjukdom, överkänslighet mot ingående ämnen, samtidig behandling med fluvoxamin
Dosering	Kaps Esbriet® 267mg. 1x3 i en vecka, därefter 2x3 i en vecka varefter måldosen 3x3 ges
Biverkningar	Illamående, hudutslag, dyspepsi, trötthet, kräkningar, fotosensitivitetsreaktioner, förhöjning av leverenzymmer
Interaktioner	CYP1A2 hämmare (fluvoxamin, amiodaron, flukonazol, ciprofloxacin, paroxetin)
Dosjustering	Vid gastrointestinala besvär, fotosensitivitetsreaktioner och förhöjning av leverenzymmer
Kontroll under behandling	Leverenzymmer före och under behandling
Uppföljning	Klinisk kontroll initialt var tredje månad. Lungfunktionsundersökning åtminstone efter 6 månader och därefter var 6-12 månad.

De patienter med idiopatisk lungfibros som studerades i CAPACITY studierna var 40-80 år gamla, hade FVC >50% och DLCO >35% av förväntat. Patienter med avancerad sjukdom är således inte inkluderade. Resultaten från dessa studier har medfört att pirfenidon nu är godkänt i EU för behandling av "mild till moderat" idiopatisk lungfibros. I Sverige godkände Tandvårds- och läkemedelsförmånsnämnden (TLV) i juni 2012 pirfenidon att ingå i läkemedelsförmånen för behandling av patienter med FVC <80%. Preparaten saluförs nu i Europa. Det är ännu inte godkänt i USA eftersom man där avvaktar resultaten från en pågående fas 3 studie. De vanligaste biverkningar är illamående och hudutslag men dyspepsi och trötthet förekommer också (Tabell 2). Patienter skall vidare informeras om risken för fotosensitivitet och undvika direkt solbelysning. Förhöjning av leverenzymmer förekommer.

Framtida möjliga farmakologiska behandlingsalternativ

Under den senaste 5-10 åren har antalet kliniska prövningar vid idiopatisk lungfibros ökat markant och flera studier pågår. Även om de flesta studier haft ett negativt utfall har våra sammantagna kunskaper ökat vilket inte minst gäller biverkningsprofiler av de klasser av substanser som testats. Ett flertal läkemedel är under prövning inkluderande antikroppar mot integriner, cytokiner och tillväxtfaktorer. En tyrosinkinashämmare (15) testas för närvarande i en fas 3 prövning. Det är förstås viktigt att både akademien och den sjukvårdande verksamheten inser behovet av multicenter kliniska prövningar. Speciellt gäller detta ovanliga sjukdomar som idiopatisk lungfibros. Det enda sättet att få fram nya behandlingsalternativ för att kunna hjälpa denna patientgrupp i framtiden är att genomföra väldesignade studier. Vi har därför ett gemensamt ansvar att arbeta för att inkludera patienter med idiopatisk lungfibros i kliniska prövningar.

Farmakologiska behandlingsrekommendationer

Diagnostik och behandling vid idiopatisk lungfibros bör diskuteras vid multidisciplinär konferens. Alla patienter skall inte behandlas och ställningstagande till behandling skall därför även tas i samråd med patienten. Hosta, dyspne och gastroesofagal reflux bör förstås bli föremål för symtomlindrande behandling (se ovan). Behandling av idiopatisk lungfibros bör ske av specialist i lungsjukdomar.

Hos symptomgivande patient med diagnosticerad idiopatisk lungfibros och FVC > 50% av förväntat är pirfenidon förstahandsval. För att läkemedlet skall kunna skrivas ut inom ramen för läkemedelsförmånen skall patienten ÄVEN ha FVC < 80%. Behandlingen inleds med 1 kapsel x 3 i en vecka, därefter 2 kapslar x 3 i ytterligare en vecka varefter måldosen 3x3 ges. Kapslarna bör intas med föda för att minska eventuella gastrointestinala biverkningar. Kontraindikationer för behandling är allvarligt nedsatt lever- eller njursjukdom.

Pirfenidon metaboliseras via CYP1A2. Fluvoxamin, en selektiv serotoninåterupptagshämmare som används som antidepressivum, är en kraftfull hämmare av detta enzym och pirfenidon är därför även kontraindicerat vid samtidig fluvoxaminbehandling. Tobaksrökning och intag av grapefruktjuice skall undvikas då de också påverkar CYP1A2 vilket leder till minskad effekt av pirfenidon. Andra läkemedel som hämmar detta eller andra isoenzymer (exempelvis amiodaron, flukonazol, kloramfenikol, fluoxetin, paroxetin och ciprofloxacin) bör undvikas.

Symtom	Frekvens av biverkningar	
	Pirfenidon 2403 mg/dygn (n=345)	Placebo (n=347)
Illamående	36%	17%
Hudutslag	32%	12%
Dyspepsi	19%	7%
Yrsel	18%	10%
Kräkningar	14%	4%
Fotosensitivitetsreaktion	12%	2%
Anorexi	11%	4%
Artralgi	10%	7%

Tabell 2. Vanligaste biverkningarna vid behandling med pirfenidon
Modifierad efter (14).

De vanligaste biverkningarna är redovisade i tabell 2. Gastrointestinala biverkningar kan motivera dosreduktion till 1x3 med upptitrering till maximalt tolerabla dos. Samma strategi kan användas vid fotosensitivitetsreaktion. Om utslagen kvarstår efter 1 vecka kan behandlingen avbrytas under 2 veckor för att därefter åter upptitreras. Förhöjning av leverenzymmer (>3 x övre normalgränsen) har rapporterats. Före behandling skall leverfunktionsdata analyseras och ALAT skall därefter kontrolleras varje månad det första halvåret efter insatt behandling, därefter var tredje månad. Dosjustering kan bli aktuell vid en ökning av ALAT mellan >3 och >5 av övre normalgränsen. Vid förhöjning >5 seponeras pirfenidon.

Behandling med pirfenidon bör ges under åtminstone 6 månader och patienterna bör kontrolleras kliniskt initialt var tredje månad. Behandlingseffekten utvärderas med klinisk kontroll och lungfunktionsbestämning (dynamisk, statisk spirometri, DLCO). HRCT och eventuellt 6-minuters gångsträcka (6MWT) kan också ingå i utvärderingen, men frekvensen av dessa undersökningar får avgöras på individuell bas. Se även kapitel 6 och 8. Eftersom läkemedlet bromsar lungfunktions-försämringen över tid kan man inte förvänta sig en förbättrad lungfunktion efter insatt behandling.

Om patienten efter 6 månader är stabil i sin lungfunktion kan behandling fortsätta. Detta gäller också om patienten har sämre lungfunktionsvärden än vid terapistart men bedöms ha "planat ut" i sin lungfunktionsförsämring eller om förlusttakten är lägre efter insatt behandling. Om försämringstakten är oförändrad eller ökar bör man aktualisera lungtransplantation. Huruvida behandling skall fortgå i

dessa fall får avgöras från fall till fall och någon generell rekommendation kan inte ges.

Patienter med lindrig eller tidig sjukdom kan vara tämligen stabila under lång tid och ha väsentligen normala lungvolymer. I samband med att datortomografi blir en allt vanligare undersökning identifieras dessa patienter ibland på grund av remisser med annan frågeställning exempelvis lungemboli eller vid CT undersökning av buken. Dessa patienter bör endast följas upp och vid sjukdomsprogress kan behandling övervägas.

Patienter med avancerad sjukdom (FVC < 50%) är inte studerade och behandling med pirfenidon till denna patientgrupp kan tills vidare inte rekommenderas.

En alternativ behandling är N-acetylcystein (NAC) 200 mg singelbehandling i dosen 3x3. Biverkningar av NAC är framförallt gastrointestinala (diarre, illamående och buksmärtor), och alla patienter tolererar inte den höga dos som rekommenderas. Ett alternativ till dessa patienter kan vara att reducera dosen till högsta tolerabla även om det inte finns evidens för att lägre dos skulle ha gynnsam effekt.

Kombinationen pirfenidon och NAC är inte studerad och det finns i nuläget inga data som stödjer en tilläggseffekt av NAC till pirfenidon även om detta rent teoretiskt skulle kunna tänkas vara fallet.

Referenser

1. Mallick S. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) ventilated in intensive care unit. *Respir Med* 2008;102:1355-1359.
2. Song JW, Hong SB, Lim CM, Koh Y, Kim DS. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *Eur Respir J*. 2011 Feb;37(2):356-63. Epub 2010 Jul 1.
3. Lee JS, Ryu JH, Elicker BM, Lydell CP, Jones KD, Wolters PJ, King TE, Jr., Collard HR. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *AmJ Respir Crit Care Med* 2011;184:1390-1394.
4. Raghu G, Brown KK, Bradford WZ, Starko K, Noble PW, Schwartz DA, King TE Jr; Idiopathic Pulmonary Fibrosis Study Group. A placebo-controlled trial of interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2004 Jan 8;350(2):125-33.

5. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K, Taguchi Y, Nagai S, Itoh H, Ohi M, Sato A, Kudoh S. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 May 1;171(9):1040-7. Epub 2005 Jan 21.
6. Demedts M, Behr J, Buhl R, Costabel U, Dekhuijzen R, Jansen HM, MacNee W, Thomeer M, Wallaert B, Laurent F, Nicholson AG, Verbeken EK, Verschakelen J, Flower CD, Capron F, Petruzzelli S, De Vuyst P, van den Bosch JM, Rodriguez-Becerra E, Corvasce G, Lankhorst I, Sardina M, Montanari M; IFIGENIA Study Group. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2005 Nov 24;353(21):2229-42.
7. Raghu G, Brown KK, Costabel U, Cottin V, du Bois RM, Lasky JA, Thomeer M, Utz JP, Khandker RK, McDermott L, Fatenejad S. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with etanercept: an exploratory, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Nov 1;178(9):948-55. Epub 2008 Jul 31.
8. King TE Jr, Behr J, Brown KK, du Bois RM, Lancaster L, de Andrade JA, Stähler G, Leconte I, Roux S, Raghu G. BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Jan 1;177(1):75-81. Epub 2007 Sep 27.
9. King TE Jr, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Hormel P, Lancaster L, Noble PW, Sahn SA, Szwarcberg J, Thomeer M, Valeyre D, du Bois RM; INSPIRE Study Group. Effect of interferon gamma-1b on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (INSPIRE): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009 Jul 18;374(9685):222-8. Epub 2009 Jun 29.
10. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Zisman DA, Schwarz M, Anstrom KJ, Collard HR, Flaherty KR, Hunninghake GW. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2010 Aug 12;363(7):620-8. Epub 2010 May 18.
11. Daniels CE, Lasky JA, Limper AH, Mieras K, Gabor E, Schroeder DR; Imatinib-IPF Study Investigators. Imatinib treatment for idiopathic pulmonary fibrosis: Randomized placebo-controlled trial results. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Mar 15;181(6):604-10. Epub 2009 Dec 10.
12. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, Taguchi Y, Takahashi H, Nakata K, Sato A, Takeuchi M, Raghu G, Kudoh S, Nukiwa T; Pirfenidone Clinical Study Group in Japan. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2010 Apr;35(4):821-9. Epub 2009 Dec 8.
13. King TE Jr, Brown KK, Raghu G, du Bois RM, Lynch DA, Martinez F, Valeyre D, Leconte I, Morganti A, Roux S, Behr J. BUILD-3: a randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Jul 1;184(1):92-9. Epub 2011 Apr 7.
14. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, King TE Jr, Lancaster L, Sahn SA, Szwarcberg J, Valeyre D, du Bois RM; CAPACITY Study Group. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet*. 2011 May 21;377(9779):1760-9. Epub 2011 May 13.
15. 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. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2011 Sep 22;365(12):1079-87.
16. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This

joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Jan 15;165(2):277-304.

17. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, Colby TV, 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 Jr, Kondoh Y, Myers J, Müller NL, Nicholson AG, Richeldi L, Selman M, Dudden RF, Griss BS, Protzko SL, Schönemann HJ; ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Mar 15;183(6):788-824.

18. Taniguchi H, Kondoh Y, Ebina M, Azuma A, Ogura T, Taguchi Y, Suga M, Takahashi H, Nakata K, Sato A, Sugiyama Y, Kudoh S, Nukiwa T; Pirfenidone Clinical Study Group in Japan. The clinical significance of 5% change in vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: extended analysis of the pirfenidone trial. *Respir Res.* 2011 Jul 15;12:93.

19. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu G, Anstrom KJ, King TE Jr, Lasky JA, Martinez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2012 May 24;366(21):1968-77. Epub 2012 May 20.

20. Homma S, Azuma A, Taniguchi H, Ogura T, Mochiduki Y, Sugiyama Y, Nakata K, Yoshimura K, Takeuchi M, Kudoh S; Japan NAC Clinical Study Group. Efficacy of inhaled N-acetylcysteine monotherapy in patients with early stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology.* 2012 Apr;17(3):467-77. doi: 10.1111/j.1440-1843.2012.02132.x.

21. Spagnolo P, Del Giovane C, Luppi F, Cerri S, Balduzzi S, Walters EH, D'Amico R, Richeldi L. Non-steroid agents for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Sep 8;(9):CD003134.

22. Behr J et al. Macitentan in idiopathic pulmonary fibrosis. European Respiratory Society, Vienna, 2012.

23. Noth I, Anstrom KJ, Calvert SB, de Andrade J, Flaherty KR, Glazer C, Kaner RJ, Olman MA; Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network (IPFnet). A placebo-controlled randomized trial of warfarin in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 Jul 1;186(1):88-95. Epub 2012 May 3.

24. Iwasawa T, Ogura T, Sakai F, Kanauchi T, Komagata T, Baba T, Gotoh T, Morita S, Yazawa T, Inoue T. CT analysis of the effect of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur J Radiol.* 2012 Mar 30. [Epub ahead of print]

25. Raghu G et al . ARTEMIS-IPF: A Placebo-Controlled Trial Of Ambrisentan In Idiopathic Pulmonary Fibrosis. American Thoracic Society, San Francisco 2012.

26. Zappala CJ, Latsi PI, Nicholson AG, Colby TV, Cramer D, E.A. Renzoni EA, Hansell DM, du Bois RM, Wells AU. Marginal decline in forced vital capacity is associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis *Eur Respir J* 2010; 35: 830–835

27. du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, King TE, Lancaster L, Noble PW, Sahn SA, Thomeer M, Valeyre D, and Wells AU. Forced Vital Capacity in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis Test Properties and Minimal Clinically Important Difference *Am J Respir Crit Care Med* Vol 184. pp 1382–1389, 2011

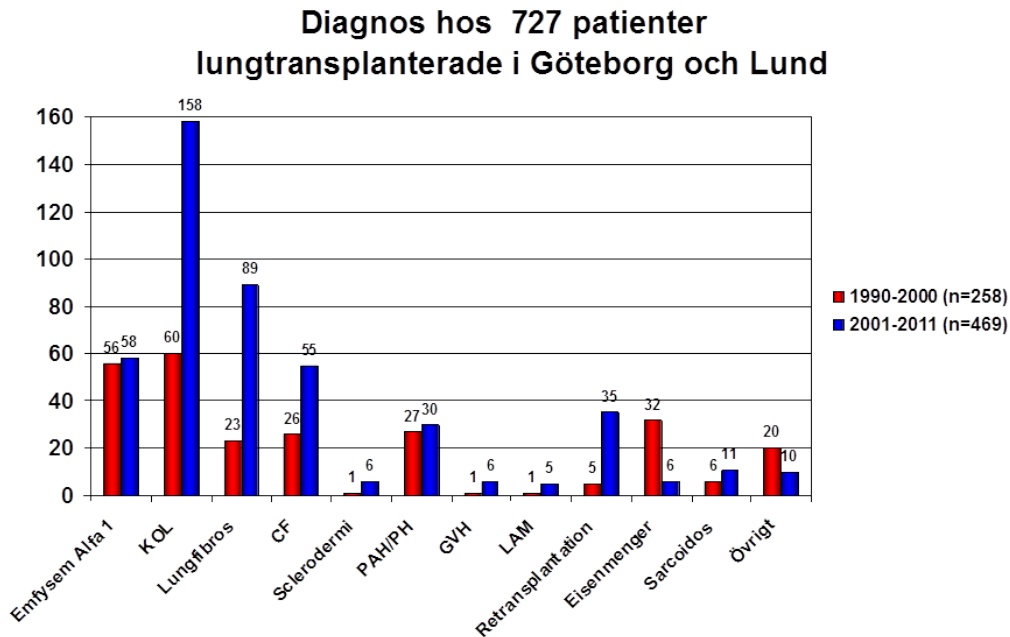
Lungtransplantation

Gerdt C. Riise

Bakgrund

Den moderna eran för framgångsrik transplantation (Tx) av toraxorgan under tidigt 1980-tal blev möjliggjord efter upptäckten av cyclosporin några år tidigare. Fram till 2012 hade över 140 000 toraxorgan, dvs hjärta, lunga eller kombinerade hjärta-lungor transplanterats. Fram till slutet av 2011 hade mer än 40 000 lungtransplantationer utförts, och trots en närmast kronisk brist på organ utförs årligen mer än 3000 lung Tx i världen (1). Detta sker vid cirka 200 centra lokaliserade huvudsakligen i den resursstarka västvärlden. Över hälften av världens lung Tx centra gör dock mindre än 10 transplantationer per år vilket medför en bevisad sämre överlevnad för dessa patienter än för de som opereras på sjukhus som gör fler än 20 operationer/år (1).

I Sverige startade lungtransplantationsprogrammet 1990 med en hjärt-lungtransplantation i Göteborg och en enkellungtransplantation i Lund. Dessa två sjukhus innehar idag rikssjukvårdsuppdrag för verksamheten, och utför tillsammans de cirka 60-talet lung Tx som årligen sker i Sverige. Verksamheten har successivt ökat genom åren, med ett delvis förändrat patientklientel (Figur 1). Med stigande erfarenhet har man vågat gå upp både i högre donator- och recipientålder.



Figur 1.

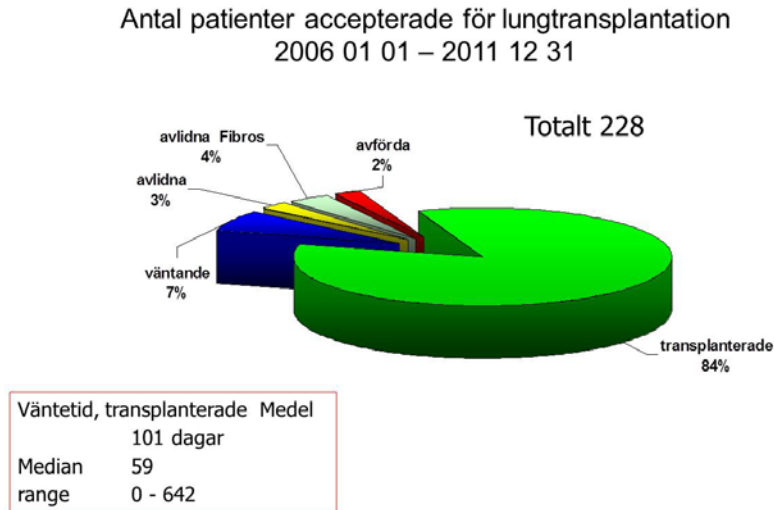
Den generella indikationen för lung Tx är terapiresistent, progredierande lungsjukdom med förväntad dödlighet inom två år. Det gäller därför både patienter med vanliga lungsjukdomar som kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL), alfa1-antitrypsinbrist och idiopatisk lungfibros (IPF), samt mer ovanliga tillstånd som cystisk fibros och pulmonell arteriell hypertension. Man har visat, att för alla dessa diagnoser inklusive IPF (2), innebär lung Tx en livräddande insats. Ett undantag är KOL där lung Tx fortfarande är en i huvudsak livskvalitets-höjande åtgärd, men inte livsförlängande. Idag är dubbellung Tx den vanligaste operationen på patienter yngre än 60 år då detta ger bäst långtidsöverlevnad. På patienter äldre än 60 års ålder gör man i huvudsak enkellung Tx för att minska det kirurgiska traumat och därmed riskerna med operationen.

För en översikt av indikationer, kontraindikationer och resultat av lung Tx i Sverige, se aktuell sammanställning i Läkartidningen från 2009 (3).

Lung Tx vid idiopatisk lungfibros

Idiopatisk lungfibros är ofta hastigt progredierande och kan snabbt bli till ett livshotande tillstånd. Det gäller därför att i god tid ta ställning till när man bör utreda inför en eventuell lung Tx. Vår rekommendation är att man skickar remiss för utredning redan när annan behandling övervägs eller sätts in. Fortfarande är det en övervikt för patienter med IPF som dör på väntelista inför lung Tx till skillnad från andra diagnoser som exempelvis KOL eller alfa1-antitrypsinbrist (Figur 2).

Under 2000-talet har detta dock blivit bättre jämfört med 90-talet då IPF hade en dödlighet > 20 % på väntelistan.



Figur 2.

- $DL_{CO} < 40\%$ och/eller FVC – fall på $> 10\%$
- 6-MWT desaturation $> 88\%$ eller gångsträcka < 200 m.
- Ökande dyspne.
- Ökande grad av HRCT bikakemönster (honey-combing)
- Tillkomst av pulmonell hypertension

Faktaruta 1. Faktorer som signalerar ogynnsam prognos och bör föranleda lung Tx-utredning. Efter (4).

Utredning inför lung Tx vid IPF

I likhet med andra diagnoser som utreds inför Tx, bör god en njur-, hjärt- och leverfunktion säkerställas. Sjukdomar i andra organ än lungorna kan utgöra relativa kontraindikationer. God compliance är viktigt då livslång immunosuppressiv medicinering krävs, och missbruk utgör en klar kontraindikation. Vanliga undersökningar som brukar göras tidigt är därför njurclearance, coronarango, ultraljud hjärta, HRCT torax, samt bentäthetsmätning. Tidigare malignitet, övervikt (BMI > 30), långvarig immobilisering och osteoporos kan utgöra relativa kontraindikationer (3). Det underlättar bedömningen inför fortsatt utredning om dessa uppgifter framgår av remissen till transplantationsenheten.

Ett särskilt problem är patienter över 60 år. Dessa har tyvärr en klart ökad risk för postoperativa komplikationer efter lung Tx, och man är därför både i Sverige samt internationellt återhållsam med att acceptera patienter äldre än 60 år för lung Tx. Vad som hos yngre betraktas som relativa kontraindikationer blir hos äldre absoluta. Trots detta finns det ibland möjlighet att operera välbevarade och väl utvalda äldre patienter. Man brukar då i första hand välja enkelling Tx för att minska det kirurgiska traumat och riskerna (Figur 3). Den immunosuppressiva behandlingen bör då också modereras/sänkas efter ålder.



Figur 3.

Pågående immunosuppression är inget hinder för lung Tx. Man bör dock hålla steroiddosen under 15 mg prednisolon dagligen för att inte riskera dålig sårhäkning i anastomoser och toraxsnitt.

Andra interstitiella lungsjukdomar än IPF kan också komma ifråga för lung Tx. Sarkoidos kan ibland progrediera långsamt mot andningssvikt, och debut av pulmonell hypertension som är prognostiskt ogynnsamt hos dessa patienter bör föranleda remiss för lung Tx. Ett särskilt problem vid sarkoidos är risken (25 %) för att sjukdomen recidiverar i graftet. Liknande risk för recidiv finns inte för IPF. Sklerodermi är en ovanligare diagnos som ibland ger utbrett lungparenkymengagemang och kan leda till att frågan om lung Tx aktualiseras. Mer sällsynt gäller detta även systemisk lupus erythematosus (SLE). Dessa sjukdomar har ofta ett systemengagemang med njur-, hjärt- eller leverpåverkan vilket gör det svårare att acceptera dem för lung Tx.

Resultat av lung Tx vid IPF

Under 90-talet utgjorde IPF 9 % av de cirka 260 patienter som accepterades för lung Tx i Sverige. Man utförde då oftast enkellung Tx av olika skäl, en praxis man senare frångått. Under 2000-talet har andelen patienter med IPF ökat till 20% av totalt 469 patienter (Figur 1), och man utför numera oftast dubbellung Tx som ger ett bättre långtidsresultat (5).

Att andelen IPF-patienter ökat till mer än det dubbla beror till stor del på aktiv information om vikten av snabb remiss, samt att väntetiderna för lung Tx gått ned till hälften på grund av ökad operationsfrekvens. Även internationellt har IPF högprioriterats för lung Tx och andelen har därmed ökat successivt under 2000-talet (1).

Överlevnaden efter lung Tx i Sverige och Norden är mycket god jämfört med internationella siffror (3). Idag ligger därför 5-årsöverlevnaden på cirka 70 %, och 10-årsöverlevnaden på ungefär 60 %. Detta gäller för samtliga diagnoser inklusive IPF. I Göteborg har man dessutom hittills transplanterat 8 patienter med sclerodermi, ett i sammanhanget stort antal, och även dessa har motsvarande överlevnadssiffror.

Sedan 2009 har möjligheten för så kallat "urgent call" etablerats för lung Tx patienter i Norden. Det innebär att man har möjlighet att skicka en vädjan till organförmedlingsorganisationen Scandiatransplant när en svårt sjuk patient är i akut behov av nya lungor. Detta förfarande har använts till ett antal IPF patienter med gott resultat, och kan då också komma ifråga även för IPF-patienter som ligger i så kallad "konstgjord lunga" (ECMO) på grund av terminal andningssvikt (6).

Det viktiga är att man inte glömmer möjligheten för lung Tx vid IPF, och att man tar kontakt tidigt med sitt transplantationscenter för förfrågningar eller remittering.

Referenser

1. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Stehlik J, Hertz MI. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-eighth Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report--2011. *J Heart Lung Transplant*. 2011 Oct;30(10):1104-22.
2. Keating D, Levvey B, Kotsimbos T, Whitford H, Westall G, Williams T, Snell G. Lung transplantation in pulmonary fibrosis: challenging early outcomes counterbalanced by surprisingly good outcomes beyond 15 years. *Transplant Proc* 2009 Jan 41(1).
3. Riise GC, Nilsson FN, Hansson LE. Lung transplantation i Sverige - mer än 500 patienter opererade. *Läkartidningen*. 2009 Jul 22-Aug 4;106(30-31):1887-90.

4. Lederer DJ, Arcasoy SM, Wilt JS, D'Ovidio F, Sonett JR, Kawut SM. Six-minute-walk distance predicts waiting list survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Sep 15;174(6):659-64.
5. Force SD, Kilgo P, Neujahr DC, Pelaez A, Pickens A, Fernandez FG, Miller DL, Lawrence C. Bilateral lung transplantation offers better long-term survival, compared with single-lung transplantation, for younger patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Thorac Surg*. 2011 Jan;91(1):244-9.
6. Dellgren G, Schersten H, Kjellman U, Gilljam M, Swärd K, Thylén A, Silverborn M, Riise GC. ECMO som brygga till lungtransplantation. Ny metod räddar liv vid akut andningssvikt i retrospektiv studie. *Läkartidningen*. 2011 Aug 10-23;108(32-33):1493-7.