

IDIOPATISK LUNGFIBROS

Vårdprogram

Redaktör Magnus Sköld

IDIOPATISK LUNGFIBROS

Vårdprogram

Redaktör Magnus Sköld

Produktion: Mediahuset i Göteborg AB, Marieholmsgatan 10c, 415 02 Göteborg

Tryck: InterMail Sverige AB

© Svensk Lungmedicinsk Förening 2019

ISBN 978-91-87514-47-0

Innehåll

Förord.....	5
Författarlista.....	7
Jävsdeklarationer.....	9
1. Idiopatisk lungfibros: bakgrund.....	11
2. Mekanismer vid fibros	18
3. Klinisk bild och inledande diagnostik.....	26
4. Radiologi vid idiopatisk lungfibros.....	34
5. Vävnadsdiagnostik vid idiopatisk lungfibros.....	43
6. Lungfunktionsundersökningar.....	55
7. Komorbiditeter.....	62
8. Pulmonell hypertension vid idiopatisk lungfibros.....	71
9. Lungfibros vid reumatiska sjukdomar	78
10. Akut exacerbation av idiopatisk lungfibros	90
11. Lungrehabilitering.....	95
12. Symtomlindrande behandling.....	103
13. Läkemedelsbehandling av idiopatisk lungfibros.....	110
14. Lungtransplantation	126
15. Interdisciplinärt omhändertagande av IPF-patienten.....	132
16. Det svenska lungfibrosregistret	137
17. Patientföreningen för lungfibros.....	143

Förord till andra upplagan 2019

Föreliggande arbete är en uppdaterad och utökad version av det "Vårdprogram för IPF" som utgavs 2012 av Svensk Lungmedicinsk Förening (SLMF). Idiopatisk lungfibros är en allvarlig kronisk, progressiv lungsjukdom som rönt ett ökat intresse under det senaste decenniet. Flera framsteg har gjorts gällande diagnostik, behandling och multidisciplinärt omhändertagande och det reviderade vårdprogrammet avser belysa olika aspekter av denna utveckling. Ett trettiotal experter har ideellt och med stort engagemang bidragit med att skriva vårdprogrammets sju ton kapitel, varav nio är helt nyskrivna. Författarna representerar en unik tvärprofessionell kunskapskälla med ett gemensamt intresse för sjukdomen IPF. Till alla författare vill jag rikta ett varmt tack.

Vårdprogrammet har sina begränsningar och är inte att betrakta som "guidelines". Varje författare ansvarar själv för innehållet i sina respektive kapitel. Någon systematiserad bedömning av evidens har inte gjorts och ej heller har rekommendationer graderats av speciellt sammansatta expertpaneler. Trots detta är förhoppningen att det uppdaterade vårdprogrammet kan ge sjukvårdspersonal, forskare och andra intresserade relevanta och aktuella kunskaper om sjukdomen samt praktiska stöd vid utredning, diagnostik och behandling. Förhoppningen är också att dokumentet skall leda till ett ökat intresse för interstitiella sjukdomar och i ett längre perspektiv vara till hjälp i omhändertagandet av dessa patienter.

Jag vill slutligen tacka Hjärt-Lungfonden och Svensk Lungmedicinsk Förening för att ha bidragit till framtagandet av en tryckt version av vårdprogrammet.

Stockholm i januari 2019
Magnus Sköld
Professor i lungmedicin

Förord till första upplagan

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 baserat på expertutlåtanden och inte på evidens. Under de senaste knappa decennierna 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 erfaras 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 erfarenhet vi fått dra lärdom av. I detta dokument benämns därför sjukdomen idiopatisk lungfibros (IPF), vilket även bättre överrenstämmer med den internationella beteckningen "Idiopathic pulmonary fibrosis".

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

Hans Brunnström

Docent, specialistläkare, Klinisk genetik och patologi, Skånes Universitetssjukhus Lund
hans.brunnstrom@med.lu.se

Kärstin Bystrom

Leg sjuksköterska, Lungmedicin och Allergi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg
Karstin.bystrom@vgregion.se

Lisa Carlson

Leg sjuksköterska, registerkoordinator, PO Lung-Allergisjukdomar, Tema Inflammation och infektion, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm; Institutionen för Medicin Solna, Karolinska institutet
lisa.carlson@sll.se

Kerstin Cederlund

Docent, överläkare, Institutionen för klinisk vetenskap intervention och teknik, Karolinska Institutet, Stockholm
kerstin.cederlund@sll.se

Maria Diakopoulou

Bitr överläkare, PO Lung-Allergisjukdomar, Tema Inflammation och infektion, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm
maria.diakopoulou@sll.se

Magnus Ekström

Docent, specialistläkare, Avdelningen för lungmedicin och allergologi, Institutionen för kliniska vetenskaper i Lund, Lunds universitet, Lund; Medicinkliniken, Blekingesjukhuset, Karlskrona
pmekstrom@gmail.com

Göran Elmberger

Med Dr, överläkare, Avdelningen för Patologi, Norrlands Universitetssjukhus
goran.elmberger@gmail.com

Gun Faager

Med Dr, Specialistkompetens i sjukgymnast inom lungmedicin, Pensionerad, fd. anställd vid Fysioterapikliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna
gun.faager@gmail.com

Maryam Fathi

Med Dr, överläkare, PO Lung-Allergisjukdomar, Tema Inflammation och infektion, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm; Institutionen för Medicin Solna, Karolinska institutet
maryam.fathi@sll.se

Giovanni Ferrara

Docent, överläkare, PO Lung-Allergisjukdomar, Tema Inflammation och infektion, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm; Institutionen för Medicin Solna, Karolinska institutet
Giovanni.Ferrara@ki.se

Oskar Hallgren

Docent, Avdelningen för Lungmedicin och allergologi, Institutionen för kliniska vetenskaper i Lund, Lunds Universitet
oskar.hallgren@med.lu.se

Hans Hedenström

Docent, Klinisk fysiologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala
hans.hedenstrom@akademiska.se

Dimitrios Kalafatis

Doktorand, leg apotekare, PO Lung-Allergisjukdomar, Tema Inflammation och infektion, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm; Institutionen för Medicin Solna, Karolinska institutet
dimitrios.kalafatis@ki.se

Lise-Lotte Landenfelt-Geste

Leg sjuksköterska, PO Lung-Allergisjukdomar, Tema Inflammation och infektion, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm
lise-lotte.landenfelt-gestre@sll.se

Hillevi Larsson

Överläkare, Sektionen för lungmedicin och allergologi, VO Hjärt- och Lungmedicin, Skånes Universitetssjukhus, Lund
Hillevi.Larsson@skane.se

Ingrid Lundberg

Senor professor, Avdelningen för reumatologi, Institutionen för medicin Solna, Karolinska Institutet, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm
Ingrid.Lundberg@ki.se

Kenneth Nilsson

Med Dr, överläkare, Medicincentrum, lungsektionen, Norrlands universitetssjukhus, Umeå
kenneth.nilsson@lung.umu.se

Maria Nykvist

MSc, Specialistkompetens i sjukgymnastik inom respiration, Feelgood fysioterapi, Grev Turegatan 34, Stockholm
nykvistmaria@hotmail.com

Cristian Ortiz

Med Dr, överläkare, Funktionsområde Patologi, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm
cristian.ortiz-villalon@sll.se

Ida Pesonen

Doktorand, ST-läkare, PO Lung-Allergisjukdomar, Tema Inflammation och infektion, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm; Institutionen för Medicin Solna, Karolinska institutet
ida.pesonen@ki.se

Anders Planck

Med dr, överläkare, Lungmottagningen, Skaraborgs sjukhus, Skövde
anders.planck@vgregion.se

Gerd Riise

Professor, överläkare, Lungmedicin och Allergi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg
gerdt.riise@lungall.gu.se

Charlotte Rivero

Bitr Universitetssjuksköterska, PO Lung-Allergisjukdomar, Tema Inflammation och infektion, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm
renate.rivero-melian@sll.se

Henrik Ryfstenius

Leg sjuksköterska, PO Lung-Allergisjukdomar, Tema Inflammation och infektion,
Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm
henrik.ryfstenius@sll.se

Olle Setterberg

Patientföreningen för lungfibros
ollesetterberg@gmail.com

Magnus Sköld

Professor, överläkare, PO Lung-Allergisjukdomar, Tema Inflammation och infektion,
Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm; Institutionen för Medicin Solna, Karolinska institutet
magnus.skold@ki.se

Anders Thylen

Med Dr, överläkare, Lungmedicin och Allergi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg
anders.thylen@lungall.gu.se

Ola Vedin

Med Dr, specialitläkare, Kliniken för hjärt-lungmedicin och klinisk fysiologi, Akademiska Sjukhuset, Uppsala
ola.vedin@ucr.uu.se

Jenny Vikgren

Docent, överläkare, Avdelningen för Radiologi, Institutionen för kliniska vetenskaper, Sahlgrenska akademien
vid Göteborgs universitet
jenny.vikgren@vgregion.se

Jävsdeklarationer

Följande författare har erhållit ekonomisk ersättning för aktiviteter relaterade till IPF: Lisa Carlson har föreläst för Boehringer Ingelheim och Roche; Maria Diakopoulou har föreläst för Boehringer Ingelheim och Roche; Göran Elmberger har deltagit i advisory board för Roche och Pfizer; Lise-Lotte Landenfelt-Geste har föreläst för Boehringer Ingelheim och Roche och granskat utbildningsmaterial för Boehringer; Giovanni Ferrara har föreläst för Boehringer Ingelheim och Roche; Ida Pesonen har föreläst för Boehringer Ingelheim och Roche; Charlotte Rivero har granskat utbildningsmaterial; Henrik Ryfstenius har föreläst för Boehringer Ingelheim och Roche och granskat utbildningsmaterial för Boehringer Ingelheim; Anders Planck har föreläst för Roche; Magnus Sköld har erhållit forskningsanslag, deltagit i advisory board, granskat utbildningsmaterial och föreläst för Boehringer Ingelheim och Roche; Jenny Vikgren har föreläst och deltagit i advisory board för Boehringer Ingelheim.

Övriga författare har uppgivit att det inte föreligger potentiella jäv.

1. Idiopatisk lungfibros: bakgrund

Anders Planck, Magnus Sköld

Indelning av de idiopatiska interstitiella pneumonierna

De idiopatiska interstitiella pneumonierna (IIP) utgör en undergrupp till de interstitiella lungsjukdomarna. Dessa sjukdomsentiteter karaktäriseras av inflammatoriska och/eller fibrotiska förändringar i lungparenkymet. Beteckningen idiopatiska innebär att de inte har någon känd, utlösande orsak exempelvis läkemedel eller exponering för luftburna substanser. Inte heller får lungengagemanget utgöra en manifestation av en underliggande systemsjukdom.

År 2013 publicerades en reviderad klassificering av denna sjukdomsgrupp (1). I dokumentet presenteras åtta separata kliniska entiteter (Tabell 1). Varje entitet motsvaras av ett specifikt histopatologiskt och/eller radiologiskt morfologiskt mönster som tillsammans med vissa kliniska kännetecken definierar respektive IIP.

Diagnosen bygger således på en sammanvägning av morfologiska och kliniska fynd. För att förbättra den diagnostiska säkerheten rekommenderas att morfologi och klinik diskuteras vid en multidisciplinär konferens. Dessutom poängteras att den diagnostiska processen är dynamisk vilket innebär att senare tillkomst av nya fynd kan innebära en revidering av tidigare fastslagen diagnos.

I dokumentet framhålls utvecklingen inom området högupplösande dator-tomografi (HRCT) som inneburit förbättringar avseende klassificering av radiologiska mönster inklusive kriterier för det mönster som föreligger vid idiopatisk lungfibros (IPF), usual interstitial pneumonia (UIP). HRCT kan därmed i många fall ersätta behovet av vävnadsprov och histopatologisk karaktärisering. Vid mindre typisk radiologi bör kirurgisk lungbiopsi övervägas för ett optimalt diagnostiskt underlag. I atypiska fall görs en sammanvägning av radiologiskt och histopatologiskt mönster för diagnostik (Tabell 2).

I 2013 års klassificering indelas IIP i "Huvudsakliga", "Ovanliga" respektive "Oklassificerbar" IIP (Tabell 1). Huvudsakliga IIP delas i sin tur upp i tre undergrupper: "Kronisk fibrotisk IP", "Rök-associerad IP" samt "Akut/subakut" IP.

Kronisk fibrotisk IP består av IPF, som utgör drygt hälften av samtliga IIP, samt idiopatisk icke-specifik interstitiell pneumoni (NSIP). Rök-associerad IP utgörs av deskvamativ interstitiell pneumoni (DIP) och respiratorisk-bronkiolit associerad interstitiell lungsjukdom (RB-ILD). Akut/subakut IP utgör den tredje undergruppen till huvudsakliga IIP och består av akut interstitiell pneumoni (AIP) och kryptogen organiserande pneumoni (COP).

Tabell 1.

Klassificering av idiopatiska interstitiella pneumonier (IIP). Efter (1).

		Klinisk diagnos	Histopatologisk bild
Huvudsakliga IIP			
	Kroniskt fibrotisk IP	Idiopatisk lungfibros (IPF)	"Usual interstitial pneumonia" (UIP)
		Icke-specifik interstitiell pneumoni (NSIP)	"Non-specific interstitial pneumonia" (NSIP)
	Rök-associerade IP	Deskvamativ interstitiell pneumoni (DIP)	Deskvamativ interstitiell pneumoni (DIP)
		Respiratorisk-bronkiolit associerad interstitiell lungsjukdom (RB-ILD)	Respiratorisk bronkiolit
	Akuta/subakuta IP	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			

Ovanliga IIP består av två tillstånd: idiopatisk lymfocytär interstitiell pneumoni (LIP) samt idiopatisk pleuroparenchymal fibroelastos (PPFE).

Gruppen oklassificerbara IIP uppgår i olika material till cirka 10–15 % av alla interstitiella lungsjukdomar (2). I ett danskt registermaterial noterades att 24 % av patienterna med interstitiella lungsjukdomar, sarkoidos undantaget, inte kunde klassificeras i någon definierad grupp (3). Denna grupp är således vanlig och består av tillstånd där tillgänglig information inte räcker för diagnos, t.ex. där det radiologiska mönstret är ospecifikt och det histopatologiska materialet svårbedömt eller saknas.

Som tidigare framhållits är inte det morfologiska mönstret ensamt tillräckligt för fastställande av klinisk diagnos eftersom det också kan uppträda vid andra interstitiella lungsjukdomar än IIP. Ett exempel är IPFs morfologiska karaktäristikum UIP som också kan uppträda vid asbestos och reumatoid artrit med lungengagemang. Mönstren icke-specifik interstitiell pneumoni (NSIP) och

Tabell 2. IPF baserat på histopatologiskt respektive radiologiskt mönster vid HRCT. Modifierad efter (15).

Misstanke om IPF *		Histopatologiskt mönster				
		Biopsi ej genomförd	UIP	Sannolik UIP	Obestämbär UIP	Alternativ diagnos
HRCT mönster	UIP	IPF	IPF	IPF	IPF	EJ IPF
	Sannolik UIP	IPF/(Trolig) IPF **	IPF	IPF	(Trolig) IPF**	EJ IPF
	Obestämbär UIP	Obestämbär ***	IPF	(Trolig) IPF**	Obestämbär ***	EJ IPF
	Alternativ diagnos	EJ IPF	(Trolig) IPF** / EJ IPF	EJ IPF	EJ IPF	EJ IPF

*, Kliniskt misstänkt IPF dvs oförklarade symptomatiska eller asymptomatiska mönster av bilateral lungfibros på lungröntgen eller datortomografi, bilaterala inspiratoriska krepitationer, ålder över 60 år. Yngre personer, särskilt med risk för ärftlig lungfibros kan undantagsvis uppvisa en liknande klinisk bild som den typiske patienten äldre än 60 år.

**, IPF är den troliga diagnosen när något av nedanstående gäller:

- Måttliga-uttalade traktionsbronkiektasier hos en man över 50 år eller kvinna över 60 år.
- Uttalat retikulärt mönster på HRCT och en ålder över 70 år.
- Neutrofil och/eller frånvaro av lymfocytos i BAL-vätska.
- IPF-diagnos efter diskussion vid multidisciplinär konferens.

***, Obestämbär

- Utan en adekvat biopsi är IPF-diagnosen osannolik.
- Med en adekvat biopsi kan reklassificering ske efter multidisciplinär diskussion eller ytterligare granskning.

IPF= idiopatisk lungfibros, HRCT=högupplösande datortomografi, UIP=usual interstitial pneumonia

Observera att en uppdatering av de diagnostiska riktlinjerna för IPF publicerats 2018 (15), vilket inneburit att tabellen reviderats jämfört med tidigare vårdprogram.

organiserande pneumoni (OP) utgör andra exempel. Dessa mönster ses dels vid den idiopatiska formen av icke-specifik pneumoni (NSIP) respektive COP men är också vanliga vid inflammatoriska systemsjukdomar med lungmanifestationer. Fynd av dessa mönster bör föranleda misstanke om underliggande systemsjukdom vars extra-pulmonella manifestationer i vissa fall kan debutera senare än lungfynden.

En internationell expertgrupp har föreslagit beteckningen interstitiell pneumoni med autoimmuna kännetecken (IPAF) för patienter med interstitiell pneumoni där en underliggande inflammatorisk systemsjukdom är starkt misstänkt men inte alla diagnostiska kriterier är uppfyllda (4). Syftet är att skilja dem från patienter med "ren" idiopatisk interstitiell pneumoni. IPAF diskuteras även närmare i kapitel 9.

Epidemiologi

Vi vet inte hur vanlig IPF är i Sverige. Utöver en studie baserad på information från dödsorsaksregistret saknas aktuella, publicerade data avseende incidens

och prevalens av IPF i vårt land. I en internationell metaanalys uppskattades den årliga IPF-incidensen globalt till mellan 3–9 nyinsjuknade per 100.000 invånare utifrån resultatet i de ingående studier som publicerats mellan 2000 och 2012 (5). Prevalensen har uppskattats till 0.5–27.9 per 100.000 invånare enligt en systematisk databassökning (6).

Skillnader noterades mellan olika geografiska områden. Incidensen var högre i Nordamerika och Storbritannien men lägre i våra skandinaviska grannländer, Sydamerika samt Ostasien. Incidensen av IPF verkar ha ökat över tid. Med enstaka undantag noteras i epidemiologiska studier en övervikt för män jämfört med kvinnor. Orsaken till detta är inte klarlagd men kan ha både genetiska orsaker och bero på skillnader i exponering för potentiellt sjukdomsframkallande agens.

Vid jämförelser mellan olika epidemiologiska studier avseende IPF bör några felkällor beaktas. Hit hör att såväl diagnostiska kriterier som kliniska metoder för utredning av IPF har förändrats över tid samt att skilda typer av källor har använts i olika studier vilket förstärkt påverkat urvalet av patienter.

Risikfaktorer

Etiologin till IPF är, som namnet antyder, fortfarande okänd men utifrån epidemiologiska studier har flera riskfaktorer för sjukdomen uppmärksammas även om orsakssamband inte fastställts (7).

Ålder är en viktig riskfaktor, liksom kön. Sjukdomen debuterar vanligen efter 60 års ålder och är vanligare hos män än hos kvinnor. Rökning i anamnesen är en annan 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. Olika herpesvirus och hepatit C är exempel på virus som föreslagits i detta sammanhang. Fynd av viralt DNA i luftvägarna hos patienter med IPF i några studier har anförts som stöd för detta samband medan andra studier har misslyckats med att finna tecken på virusförekomst. Samband mellan olika bakteriespecies i lungorna och progress av IPF har också rapporterats men den underliggande mekanismen är oklar (8).

Lungskada orsakad 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 såsom lungfibros vid systemisk skleros. Noteras kan att GER hos upp till hälften av patienterna är asymtomatisk.

Genetik

Familjär interstitiell pneumoni (FIP) avser, till skillnad från sporadiska fall, interstitiell pneumoni hos individer med en nära släkting med lungfibros eller liknande tillstånd. Begreppet familjär interstitiell pneumoni istället för familjär IPF understryker att sjukdomsbilden inte alltid uppfyller kriterierna för IPF. I olika studier har FIP bedömts föreligga hos 2–20% av patienterna med IIP (1). Kliniskt, radiologiskt och histopatologiskt kan dessa patienter inte säkert urskiljas från sporadiska fall av IIP. Benägenheten att drabbas av FIP anses ha en autosomalt dominant nedärvning men med en varierande penetrans.

En förkortning av telomerlängden i mononukleära celler i perifert blod samt i alveolära epitelceller är ett fynd som har associerats både med en ökad risk för IPF och sämre prognos vid sjukdomen (9). Förändringar i gener av betydelse för cellernas telomerfunktion (t.ex. *TERT*, *TERC*, *PARN* och *RTEL1*) förekommer hos omkring 30% av individer med FIP men är också vanligare hos patienter med sporadisk IPF. Mutationer i gener som kodar för surfaktantrelaterade proteiner (exempelvis *SFTPA2* och *SFTPC*) har associerats med FIP hos barn.

En intressant genetisk riskfaktor för IPF presenterades 2011, då man upptäckte ett starkt samband mellan polymorfism av en enstaka nukleotid i promotorregionen för genen *MUC5B* (rs35705950) och risken för FIP respektive sporadisk IPF (10). Den IPF-associerade allelen av *MUC5B* innebär visserligen en trefaldigt ökad risk att insjukna i IPF men är också associerad med en bättre prognos jämfört med IPF-patienter utan denna allel. Ett motsatt förhållande har påvisats för en allel av genen *TOLLIP* (rs3750920) som associerats med en reducerad risk för IPF men där bärare av denna allel som ändå insjuknat i IPF uppvisar en sämre prognos (11). Intressant i sammanhanget är en efterföljande genetisk analys av patienter i PANTHER studien (12) där effekten av N-acetylcystein (NAC) studerades i en klinisk prövning jämfört med placebo. Man kunde visa att patienter med TT-genotyp (*TOLLIP*) som behandlades med NAC hade en förbättrad överlevnad jämfört med placebo. Det omvända förhållandet förelåg hos patienter med CC-genotyp (*MUC5B*) (13). Både *MUC5B* och *TOLLIP* kodar för proteiner som på olika sätt är involverade i luftvägarnas försvar mot främmande agens. Det tycks också vara så att *MUC5B* är associerad med förekomst av interstitiella lung abnormiteter ("interstitial lung abnormalities", ILA), som anses vara förstadiet till IPF (16).

Ovanstående utgör några exempel på genetikens betydelse för IPF. Sannolikt föreligger ett samspel mellan genetiska faktorer och omgivningsfaktorer som

har betydelse för sjukdomsfenotyp och prognos. I en nära framtid är det inte osannolikt att molekylärbiologiska markörer kommer att användas för att till exempel identifiera individer med en ökad risk för utveckling av IPF, typning av subgrupper i prognostiskt syfte och för att förutsäga möjlig behandlingsrespons av antifibrotisk terapi (11). Nuvarande kunskapsläge räcker dock inte för att rekommendera genetisk testning vid IPF i klinisk praxis. Genetisk predisponering diskuteras även i kapitel 2.

Multidisciplinär konferensverksamhet

Diagnostiken av IIP baseras på en sammanvägning av resultat från olika undersökningar vars bedömning kräver expertis från skilda medicinska discipliner. I internationella riktlinjer rekommenderas därför att diagnostik och uppföljning vid IIP baseras på en diskussion av utredningsfynd vid multidisciplinära konferenser (1). Även om man inte visat att dessa konferenser påverkar överlevnaden så ökar de den diagnostiska träffsäkerheten och bidrar till en konsekventare klinisk handläggning (14). Sistnämnda är inte minst viktigt utifrån utvecklingen av nya, kostsamma farmakologiska terapier mot IPF. I de nyligen uppdaterade internationella riktlinjerna (15) har betydelsen av multidisciplinär konferensverksamhet stärks. Exempelvis rekommenderas att samtliga fall av misstänkt IPF skall genomgå sådan diskussion, i vissa fall vid flera tillfällen

Vid konferensen bör klinik och utredningsresultat föredragas och bildmaterial (radiologiskt och histopatologiskt) förevisas. Diskussion om alternativa orsaker till tillståndet (exempelvis exponerings- eller läkemedelsinducerad sjukdom) bör tas samt terapivar genomgå. Det är av största vikt att deltagarna har kompetens och erfarenhet av interstitiella lungsjukdomar. En viss centralisering av denna verksamhet är därför önskvärd för att upprätthålla kvalitet och volym. Se även kapitel 3.

Referenser

1. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG, m.fl. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(6):733–48.
2. Skolnik K, Ryerson CJ. Unclassifiable interstitial lung disease: A review: Unclassifiable interstitial lung disease. *Respirology*. 2016;21(1):51–6.
3. Hyldegaard C, Bendstrup E, Wells AU, Hilberg O. Unclassifiable interstitial lung diseases: Clinical characteristics and survival: Unclassifiable interstitial lung disease. *Respirology*. 2017;22(3):494–500.

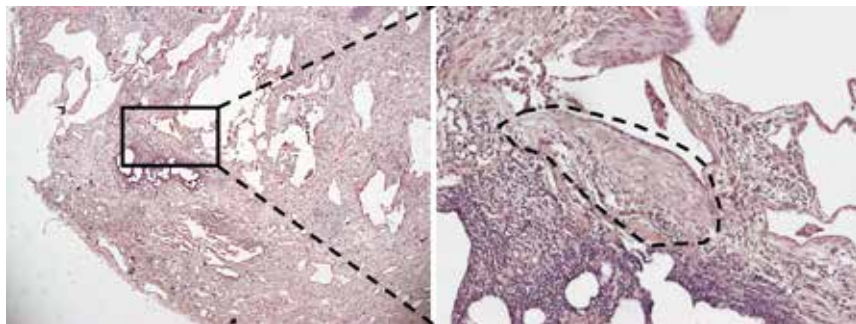
4. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, Cadranet J, Corte TJ, du Bois RM, m.fl. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J*. 2015;46(4):976–87.
5. Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, McKeever T. Global incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur Respir J*. 2015;46(3):795–806.
6. Kaunisto J, Salomaa E-R, Hodgson U, Kaarteenaho R, Myllärniemi M. Idiopathic pulmonary fibrosis - a systematic review on methodology for the collection of epidemiological data. *BMC Pulm Med* (Internet). 2013;13(1). <http://bmcpulmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2466-13-53>
7. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, m.fl. 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.
8. Daccord C, Maher TM. Recent advances in understanding idiopathic pulmonary fibrosis. *F1000Research*. 2016;5:1046.
9. Stuart BD, Lee JS, Kozlitina J, Noth I, Devine MS, Glazer CS, m.fl. Effect of telomere length on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: an observational cohort study with independent validation. *Lancet Respir Med*. 2014;2(7):557–65.
10. Seibold MA, Wise AL, Speer MC, Steele MP, Brown KK, Loyd JE, m.fl. A Common MUC5B Promoter Polymorphism and Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. 2011;364(16):1503–12.
11. Spagnolo P, Cottin V. Genetics of idiopathic pulmonary fibrosis: from mechanistic pathways to personalised medicine. *J Med Genet*. 2017;54(2):93–9.
12. The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Randomized Trial of Acetylcysteine in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2093–101.
13. Oldham JM, Ma S-E, Martinez FJ, Anstrom KJ, Raghu G, Schwartz DA, m.fl. TOLLIP, MUC5B, and the Response to N -Acetylcysteine among Individuals with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(12):1475–82.
14. Jo HE, Corte TJ, Moodley Y, Levin K, Westall G, Hopkins P, m.fl. Evaluating the interstitial lung disease multidisciplinary meeting: a survey of expert centres. *BMC Pulm Med* (Internet). 2016;16(1). <http://bmcpulmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12890-016-0179-3>
15. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, m.fl. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(5):e44–68.
16. Schwartz DA. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Is a Genetic Disease Involving Mucus and the Peripheral Airways. *Ann Am Thoracic Soc* 2018; 15(suppl 3): S192-S197.

2. Mekanismer vid fibros

Oskar Hallgren

Inledning

Idiopatisk lungfibros (IPF) är den vanligaste formen av de interstitiella pneumonierna. Sjukdomen har dålig prognos eftersom medianöverlevnaden endast är cirka 3 år efter diagnos (1, 2). Etiologin är ännu okänd. Sjukdomen karaktäriseras histopatologiskt av förekomsten av heterogent distribuerade områden med UIP- (usual interstitial pneumonia) mönster i perifera och basala delar av lungan. Här kan man hitta retikulära förändringar med bikakeliknande utseende ("honeycombing"), samt förekomst av så kallade fibroblast foci dvs cellfattiga områden med ansamling av fibroblaster med aktiv bindvävsproduktion (Figur 1) (3), se även kapitel 5. På molekylär nivå ser man en ökning av bindvävs-molekyler, såsom kollagen, glykoproteiner, proteoglykaner och glykosaminoglykaner (4–6). Detta gör att IPF-patientens lungor ökar i vikt samt att vävnaden blir styvare och mindre elastisk vilket försämrar dess funktion. Även om man kan finna ansamlingar av inflammatoriska celler, dominerar de inte bilden. Synen på inflammationens betydelse i sjukdomsförloppet har förändrats radikalt på senare år. Det fanns tidigare en teori att sjukdomen initierades av inflammatoriska processer som sedan övergick i en irreversibel sårläkningsfas och fibrosbildning. Den rekommenderade behandlingsstrategin bestod följaktligen av en kombination av kortikosteroider och immunsuppressiva läkemedel (7). Detta blev dock kullkastat när PANTHER-IPF studien publicerades eftersom det då stod klart att denna behandling minskade överlevnadschansen jämfört med placebobebehandlade patienter (8).



Figur 1. Fibroblast foci (markerat på bilden), är strukturer som är unika för IPF. Man kan finna dem i gränslandet mellan tätare fibros och mindre påverkad vävnad. De karaktäriseras av utsträckta celler, så kallade myofibroblaster, som är lokaliserade under ett alveolärt epitel som ofta är fenotypiskt förändrat.

Genetisk predisponering

Man har länge vetat att det finns en förhöjd risk att utveckla IPF hos individer i vissa familjer, vilket indikerar att det kan finnas genetiska faktorer (9). Efter att ha sekvenserat dessa individer har mutationer i proteiner som främst uttrycks i epitelceller identifierats. Man har bland annat hittat mutationer i surfaktant protein C (SPC) och surfaktant protein A2 (SPA2) som exklusivt uttrycks i alveolära typ II (ATII) celler (10–12). Vidare har man identifierat en "single nucleotide polymorphism" (SNP) som är kraftigt överrepresenterad hos patienter med IPF (13). Denna finns i genen som kodar för mucin 5B (MUC5B), en viktig makromolekyl i luftvägssekretet som uttrycks av epitelet i bronkioler och bronker. I familjer med förhöjd risk att utveckla IPF har det också identifierats mutationer i gener som kodar för proteiner som är involverade i bibehållandet av telomerers integritet, vilka reglerar cellers åldrande (14, 15). Dessa inkluderar proteinH/ACA ribonucleoprotein complex subunit 4, regulator of telomere elongation helicase 1, telomerase reverse transcriptase och telomerase RNA component. Även om bara en minoritet av IPF patienter har dessa mutationer så finner man, intressant nog, förkortade telomerer i både alveolära epitelceller och i blodceller hos en majoritet av patienter vilket indikerar att detta fynd kan vara av betydelse vid sjukdomsutveckling (16, 17).

Dessa iakttagelser tyder på att epitelceller och framför allt alveolära epitelceller kan ha en nyckelfunktion i sjukdomen. Man kan dock fråga sig hur denna celltyp kan vara så viktig då den är en tämligen blygsam producent av bindväv. Svaret kan vara att i alveolär vävnad styrs den lokala miljön av ett intrikat samspel mellan alveolära epitelceller och interstitiella fibroblaster. Om epitelet utsätts för stress och har en bristfällig förmåga att regenerera sig självt kan detta resultera i abnormal rekrytering/aktivering av bindvävsproducerande celler (18).

Alveolära epitelceller

En lång rad studier har visat att det alveolära epitelet är förändrat vid IPF (19–21). Andelen apoptotiska och nekrotiska epitelceller är förhöjd medan överlevande cellerna har en förändrad fenotyp. Man hittar ofta ATII-cells hyperplasi i epitelet som kringgärdar områden med fibrotisk förtjockning av alveolväggar. Runt fibroblast foci kan man finna skivepitelcellsmetaplasia, medan epitelet i områden med förstörade hålrum och bikakebildning bildar ett pseudostratifierat lager liknande det man finner i bronkioler. Förutom genetisk predisponering är det oklart vad som orsakar dessa förändringar. En hypotes är att långvarig exponering för cigarettrök, luftpartiklar och infektioner kan leda till cellulär stress vilket resulterar i en onormal reparationsprocess. Denna hypotes stöds av det faktum att alveolära epitelceller har reaktiverat signalleringsvägar som

normalt endast är aktiva under lungans tidiga utveckling, såsom wnt och notch (22, 23). Man har även visat att epitelceller från IPF-patienter är positiva för flera olika intracellulära stressmarkörer, såsom endoplasmatiskt retikel (ER)-stress, mitokondriedysfunktion och senescens(24).

ER-stress

ER är en viktig intracellulär organell som har till uppgift att vecka och processa protein som skall secernerats. Vid stress kan det ansamlas oveckade protein i ER och då hanterar cellen detta genom att aktivera ett "städprogram" för att eliminera oönskade protein, "unfolded protein response" (UPR). Om ERs normala funktion inte kan återställas aktiveras celldödsvägar för att rensa bort den dysfunktionella cellen. Hos individer med mutationer i SPC eller SPA2 har man visat att dessa proteiner ansamlas i ER hos A1II-celler och att detta aktiverar UPR. Man kan dock hitta markörer för UPR även i patienter utan känd genetisk disposition för IPF vilket tyder på att det kan finnas andra orsaker till detta (25, 26). Det finns exempelvis data som visar att känsligheten för ER-stress ökar med ålder och vilket kan vara relevant eftersom en majoritet av patienter med IPF diagnostiseras mellan 50 och 70 års ålder (27).

Mitokondriedysfunktion

Med ökande ålder har det även visats att ett flertal celltyper får en försämrad mitokondriefunktion och detta är speciellt tydligt i alveolära epitelceller från IPF-patienter (28). Man kan se ansamlingar av svullna mitokondrier med abnorm morfologi och en sämre fungerande elektrontransportkedja. En anledning till detta är att cellerna har en försämrad förmåga att städa bort dysfunktionella organeller genom autofagi (29). Det finns data som stödjer hypotesen att mitokondriers funktion och struktur påverkas av ER-stress vilket kan länka ihop dessa båda processer (30).

Senescens

Senescens (cellåldrande) innebär att celler förlorat sin möjlighet att proliferera och får en förändrad fenotyp med ökad produktion av profibrotiska och proinflammatoriska mediatorer. Detta tillstånd kan initieras när cellers telomerer blir förkortade (31). Som tidigare nämnts, har individer med mutationer i proteiner som har till uppgift att behålla telomerers integritet en förhöjd risk att utveckla sjukdom och en majoritet av patienter med IPF har förkortade telomerer (14–17). Man har också hittat andra markörer för senescens, såsom ökat uttryck av cellcykelinhibitorerna p16 och p21 i skadat och hyperplastiskt epitel samt i epitelceller runt fibroblast foci hos patienter med IPF (32). Det har visats att exponering för tobaksrök kan vara en orsak till både ER stress och senescens, men exakt hur dessa processer är relaterade till varandra är oklart.

Profibrotisk signalering

Epitelceller från IPF-patienter har, som en följd av intracellulär stress, en förhöjd produktion av profibrotiska signalmolekyler som kan påverka rekrytering och aktivering av fibroblaster och/eller förstadier av dessa (33). Exempel på dessa är fibroblast growth factor (FGF) och platelet-derived growth factor (PDGF) (34, 35). En annan synnerligen viktig mediator är transforming growth factor-beta (TGF- β), som kan inducera lungfibros på egen hand i djurmodeller (36). Denna multipotenta molekyl kan både inducera proliferation och differentiering av fibroblaster till bindvävsproducerande myofibroblaster. En annan viktig funktion är att TGF- β kan stimulera epitelceller att tappa sina epitelcellsegenskaper och i stället få egenskaper som man normalt förknippar med fibroblaster, en process som kallas "epithelial to mesenchymal transition" (EMT). TGF- β skiljer sig från andra profibrotiska tillväxtfaktorer genom att den måste aktiveras extracellulärt. En cellbunden molekyl som kan göra detta är integrin $\alpha\beta 6$ som har rapporterats vara ökad i det alveolära epitelet hos IPF patienter (37).

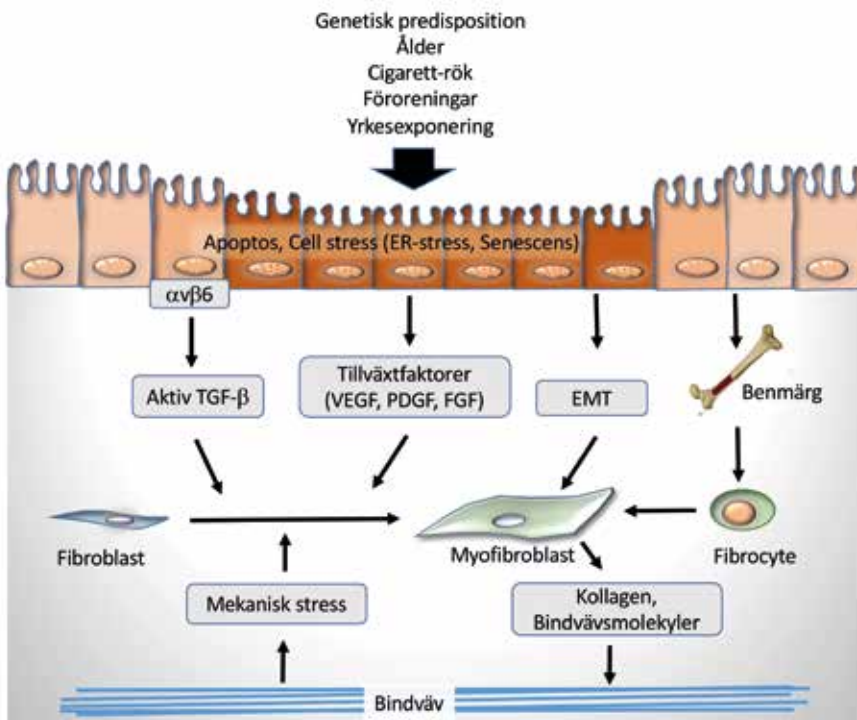
Fibroblaster och dess ursprung

Fibroblast foci är unika strukturer vid UIP och karaktäriseras av aktiva matrixproducerande fibroblaster, så kallade myofibroblaster, som omgärdas av ett förändrat epitel. Man finner ofta fibroblast foci i gränsszonen mellan områden med tät fibros och mer intakt alveolär vävnad där man kan förvänta sig aktiv vävnadsombildning och fibrosbildning. Det råder delade meningar om var de aktiverade fibroblasterna härrör ifrån. Det finns data som indikerar att de kan ha sitt ursprung i vävnadsresidenta fibroblaster som blir stimulerade att migrera till fibroblast foci där de prolifererar och differentierar (38). I denna process spelar tillväxtfaktorer, såsom FGF, PDGF och TGF- β en viktig roll men även vävnadens ökande styvhet kan i sig själv vara en viktig faktor. En annan möjlighet är att myofibroblaster kan härröra från epitelceller som har transdifferentierat till matrixproducerande fibroblast-liknande celler genom EMT, vilket det finns stöd för både från studier på patientvävnad och i djurmodeller (39). Det har visats att ER-stress och senescens men också TGF- β har potentialen att driva denna process. Betydelsen av EMT i IPF är dock oklar eftersom det är svårt att bevisa att dessa celler verkligen bidrar till ökad bindvävsproduktion. En tredje källa till myofibroblaster är att förstadiet celler från benmärgen, så kallade fibrocyter, kan rekryteras via blodet till vävnaden där de differentierar till fibroblaster (40). Rekryteringen sker via faktorer som släpps ut bland annat från epitelceller i vävnad med aktiv remodelering som får cellerna att hitta rätt. Man har visat att patienter med IPF har ett ökat antal fibrocyter både i cirkulationen och i lungvävnad och att detta till viss del är en prognostisk markör (41, 42). Sam-

manfattningsvis finns det data som tyder på att alla dessa tre rekryteringsvägar kan vara viktiga i fibrosprocessen, och man kan inte utesluta att alla tre kan vara aktiva parallellt men i olika omfattning.

Sammanfattning

De senaste årens forskning indikerar att alveolära epitelceller spelar en viktig roll vid IPF (Figur 2). Individer med mutationer eller genvarianter som påverkar epitelcellers funktion och livslängd är predisponerade att utveckla sjukdomen. En stark riskfaktor är ålder som medför en ökad känslighet för cellulär stress i synnerhet i det alveolära epitelet. Andra riskfaktorer är virusinfektioner,



Figur 2. Genetik, ålder, cigarettrökning och yrkes- och miljöexponering för damm och luftföroreningar är faktorer som har visats kunna predisponera individer att utveckla IPF. Gemensamt för dessa faktorer är att de kan påverka epitelcellers integritet vilket resulterar i ökad apoptos och cellulär stress. Detta ger upphov till en förändrad cellfenotyp med ökad produktion och aktivering av profibrotiska signaleringsmolekyler, såsom tillväxtfaktorer, som påverkar rekrytering, migration, proliferation och aktivering av bindvävsproducerande celler. Dessa celler, så kallade myofibroblaster, kan ha sitt ursprung i vävnadsresidenta fibroblaster, i epitelceller som transdifferentierat genom en process, EMT ("epithelial to mesenchymal transition") samt i förstadiet celler – som rekryteras via blodbanan, så kallade fibrocyter. En ökad deponering av bindvävs-molekyler leder till en förändrad bindväv med ökad styvhet, vilket på egen hand kan stimulera fibroblaster att differentiera till myofibroblaster.

cigarrettrökning och yrkes och miljöexponering för damm, rök och avgaser. På vilket sätt dessa faktorer orsakar sjukdom är oklart men det har föreslagits att de bidrar till att det alveolära epitelet förlorar sin förmåga att regenerera på ett adekvat sätt vilket resulterar i en förändrad fenotyp. Detta ger en ökad produktion och aktivering av profibrotiska signalmolekyler som styr rekrytering och differentiering av fibroblaster som i sin tur börjar producera en abnorm bindväv vilket förändrar lungans arkitektur och funktion. Den patologiskt förändrade bindväven kan sedan på egen hand påverka cellers funktion och detta kan vara en förklaring till sjukdomens progressiva karaktär. Att undersöka sambandet mellan dessa cellulära processer är av yttersta vikt för att öka förståelsen för vad som initierar och driver sjukdomen. Denna information kommer att kunna ge ökade möjligheter att bättre kunna identifiera och subgruppera patienter och slutligen att öppna nya dörrar för läkemedelsutveckling.

Referenser

1. 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; 157(1): 199-203.
2. Kim DS, Collard HR, King TE, Jr. Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3(4): 285-292.
3. 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, Muller NL, Nicholson AG, Richeldi L, Selman M, Dudden RF, Griss BS, Protzko SL, Schunemann HJ, Fibrosis AEJACoIP. 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. Westergren-Thorsson G, Hedstrom U, Nybom A, Tykesson E, Ahrman E, Hornfelt M, Maccarana M, van Kuppevelt TH, Dellgren G, Wildt M, Zhou XH, Eriksson L, Bjermer L, Hallgren O. Increased deposition of glycosaminoglycans and altered structure of heparan sulfate in idiopathic pulmonary fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol* 2017; 83: 27-38.
5. Bateman ED, Turner-Warwick M, Adelman-Grill BC. Immunohistochemical study of collagen types in human foetal lung and fibrotic lung disease. *Thorax* 1981; 36(9): 645-653.
6. Bensadoun ES, Burke AK, Hogg JC, Roberts CR. Proteoglycan deposition in pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154(6 Pt 1): 1819-1828.
7. Costabel U, King TE. International consensus statement on idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2001; 17(2): 163-167.
8. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research N, Raghu G, Anstrom KJ, King TE, Jr., Lasky JA, Martinez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366(21): 1968-1977.
9. Bonanni PP, Frymoyer JW, Jacox RF. A Family Study of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. A Possible Dysproteinemic and Genetically Determined Disease. *Am J Med* 1965; 39: 411-421.
10. Wang Y, Kuan PJ, Xing C, Cronkhitte JT, Torres F, Rosenblatt RL, DiMaio JM, Kinch LN, Grishin NV, Garcia CK. Genetic defects in surfactant protein A2 are associated with pulmonary fibrosis and lung cancer. *Am J Hum Genet* 2009; 84(1): 52-59.

11. Ono S, Tanaka T, Ishida M, Kinoshita A, Fukuoka J, Takaki M, Sakamoto N, Ishimatsu Y, Kohno S, Hayashi T, Senba M, Yasunami M, Kubo Y, Yoshida LM, Kubo H, Ariyoshi K, Yoshiura K, Morimoto K. Surfactant protein C G100S mutation causes familial pulmonary fibrosis in Japanese kindred. *Eur Respir J* 2011; 38(4): 861-869.
12. Nogee LM, Dunbar AE, 3rd, Wert SE, Askin F, Hamvas A, Whittsett JA. A mutation in the surfactant protein C gene associated with familial interstitial lung disease. *N Engl J Med* 2001; 344(8): 573-579.
13. Seibold MA, Wise AL, Speer MC, Steele MP, Brown KK, Loyd JE, Fingerlin TE, Zhang W, Gudmundsson G, Groshong SD, Evans CM, Garantziotis S, Adler KB, Dickey BF, du Bois RM, Yang IV, Herron A, Kervitsky D, Talbert JL, Markin C, Park J, Crews AL, Slifer SH, Auerbach S, Roy MG, Lin J, Hennessy CE, Schwarz MI, Schwartz DA. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011; 364(16): 1503-1512.
14. Gahl WA, Brantly M, Kaiser-Kupfer MI, Iwata E, Hazelwood S, Shotelersuk V, Duffy LF, Kuehl EM, Troendle J, Bernardini I. Genetic defects and clinical characteristics of patients with a form of oculocutaneous albinism (Hermansky-Pudlak syndrome). *N Engl J Med* 1998; 338(18): 1258-1264.
15. Mason PJ, Bessler M. The genetics of dyskeratosis congenita. *Cancer Genet* 2011; 204(12): 635-645.
16. Cronkhite JT, Xing C, Raghu G, Chin KM, Torres F, Rosenblatt RL, Garcia CK. Telomere shortening in familial and sporadic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178(7): 729-737.
17. Alder JK, Chen JJ, Lancaster L, Danoff S, Su SC, Cogan JD, Vulto I, Xie M, Qi X, Tuder RM, Phillips JA, 3rd, Lansdorp PM, Loyd JE, Armanios MY. Short telomeres are a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105(35): 13051-13056.
18. Selman M, Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: an epithelial/fibroblastic cross-talk disorder. *Respir Res* 2002; 3: 3.
19. Kasper M, Haroske G. Alterations in the alveolar epithelium after injury leading to pulmonary fibrosis. *Histol Histopathol* 1996; 11(2): 463-483.
20. Kawanami O, Ferrans VJ, Fulmer JD, Crystal RG. Nuclear inclusions in alveolar epithelium of patients with fibrotic lung disorders. *Am J Pathol* 1979; 94(2): 301-322.
21. Kawanami O, Ferrans VJ, Crystal RG. Structure of alveolar epithelial cells in patients with fibrotic lung disorders. *Lab Invest* 1982; 46(1): 39-53.
22. Chilosi M, Poletti V, Zamo A, Lestani M, Montagna L, Piccoli P, Pedron S, Bertaso M, Scarpa A, Murer B, Cancellieri A, Maestro R, Semenzato G, Doglioni C. Aberrant Wnt/beta-catenin pathway activation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Pathol* 2003; 162(5): 1495-1502.
23. Rydell-Tormanen K, Zhou XH, Hallgren O, Einarsson J, Eriksson L, Andersson-Sjolund A, Westergren-Thorsson G. Aberrant nonfibrotic parenchyma in idiopathic pulmonary fibrosis is correlated with decreased beta-catenin inhibition and increased Wnt5a/b interaction. *Physiol Rep* 2016; 4(5).
24. Wolters PJ, Collard HR, Jones KD. Pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Annu Rev Pathol* 2014; 9: 157-179.
25. Tanjore H, Blackwell TS, Lawson WE. Emerging evidence for endoplasmic reticulum stress in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2012; 302(8): L721-729.
26. Lawson WE, Cheng DS, Degryse AL, Tanjore H, Polosukhin VV, Xu XC, Newcomb DC, Jones BR, Roldan J, Lane KB, Morrissey EE, Beers MF, Yull FE, Blackwell TS. Endoplasmic reticulum stress enhances fibrotic remodeling in the lungs. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108(26): 10562-10567.

27. Selman M, Rojas M, Mora AL, Pardo A. Aging and interstitial lung diseases: unraveling an old forgotten player in the pathogenesis of lung fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2010; 31(5): 607-617.
28. Bratic A, Larsson NG. The role of mitochondria in aging. *J Clin Invest* 2013; 123(3): 951-957.
29. Bueno M, Lai YC, Romero Y, Brands J, St Croix CM, Kamga C, Corey C, Herazo-Maya JD, Sembrat J, Lee JS, Duncan SR, Rojas M, Shiva S, Chu CT, Mora AL. PINK1 deficiency impairs mitochondrial homeostasis and promotes lung fibrosis. *J Clin Invest* 2015; 125(2): 521-538.
30. Vannuvel K, Renard P, Raes M, Arnould T. Functional and morphological impact of ER stress on mitochondria. *J Cell Physiol* 2013; 228(9): 1802-1818.
31. Kourtis N, Tavernarakis N. Cellular stress response pathways and ageing: intricate molecular relationships. *EMBO J* 2011; 30(13): 2520-2531.
32. Chilosi M, Zamo A, Doglioni C, Reghellin D, Lestani M, Montagna L, Pedron S, Ennas MG, Cancellieri A, Murer B, Poletti V. Migratory marker expression in fibroblast foci of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2006; 7: 95.
33. Kuilman T, Peeper DS. Senescence-messaging secretome: SMS-ing cellular stress. *Nat Rev Cancer* 2009; 9(2): 81-94.
34. Homma S, Nagaoka I, Abe H, Takahashi K, Seyama K, Nukiwa T, Kira S. Localization of platelet-derived growth factor and insulin-like growth factor I in the fibrotic lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(6 Pt 1): 2084-2089.
35. MacKenzie B, Korfei M, Henneke I, Sibinska Z, Tian X, Hezel S, Dilai S, Wasnick R, Schneider B, Wilhelm J, El Agha E, Klepetko W, Seeger W, Schermuly R, Gunther A, Bellusci S. Increased FGF1-FGFRc expression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2015; 16: 83.
36. Sime PJ, Xing Z, Graham FL, Csaky KG, Gauldie J. Adenovector-mediated gene transfer of active transforming growth factor-beta1 induces prolonged severe fibrosis in rat lung. *J Clin Invest* 1997; 100(4): 768-776.
37. Horan GS, Wood S, Ona V, Li DJ, Lukashev ME, Weinreb PH, Simon KJ, Hahm K, Allaire NE, Rinaldi NJ, Goyal J, Feghali-Bostwick CA, Matteson EL, O'Hara C, Lafyatis R, Davis GS, Huang X, Sheppard D, Violette SM. Partial inhibition of integrin alpha(v)beta6 prevents pulmonary fibrosis without exacerbating inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177(1): 56-65.
38. Darby I, Skalli O, Gabbiani G. Alpha-smooth muscle actin is transiently expressed by myofibroblasts during experimental wound healing. *Lab Invest* 1990; 63(1): 21-29.
39. Willis BC, Liebler JM, Luby-Phelps K, Nicholson AG, Crandall ED, du Bois RM, Borok Z. Induction of epithelial-mesenchymal transition in alveolar epithelial cells by transforming growth factor-beta1: potential role in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Pathol* 2005; 166(5): 1321-1332.
40. Bucala R, Spiegel LA, Chesney J, Hogan M, Cerami A. Circulating fibrocytes define a new leukocyte subpopulation that mediates tissue repair. *Mol Med* 1994; 1(1): 71-81.
41. Moeller A, Gilpin SE, Ask K, Cox G, Cook D, Gauldie J, Margetts PJ, Farkas L, Dobranowski J, Boylan C, O'Byrne PM, Strieter RM, Kolb M. Circulating fibrocytes are an indicator of poor prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179(7): 588-594.
42. Andersson-Sjoland A, de Alba CG, Nihlberg K, Becerril C, Ramirez R, Pardo A, Westergren-Thorsson G, Selman M. Fibrocytes are a potential source of lung fibroblasts in idiopathic pulmonary fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol* 2008; 40(10): 2129-2140.

3. Klinisk bild och inledande diagnostik

Kenneth Nilsson, Anders Thylén

Klinisk bild

Idiopatisk lungfibros (IPF) är det vanligaste tillståndet i gruppen idiopatiska interstitiella pneumonier. Sjukdomen debuterar i 55–75 års åldern och är vanligare hos män än hos kvinnor (1). Det är ovanligt att sjukdomen debuterar före 50 års ålder. Incidensen är osäker men anges till 7–16/100 000 och ökar med stigande ålder (2). Patienten är ofta rökare eller ex-rökare (3, 4).

De första symtomen är andfäddhet och torrhosta. Dessa symtom kommer gradvis och har i regel funnits under flera månader vid diagnostillfället (5). Hostan kan vara paroxysmal och refraktär till behandling (6). Subklinisk reflux är vanligt förekommande (7). Allmänsymtom i form av sjukdomskänsla, trötthet och viktnedgång kan finnas (8). Feber, ledvärk och muskelsmärta är ovanligt förekommande och antyder annan orsak än IPF. Patienter med IPF löper ökad risk att insjukna i vaskulära sjukdomar (9) och lungcancer (10).

Status

Torra slutinspiratoriska rassel hörs i mer än 80 % av fallen vid lungauskultation. Trumpinnefingerar ses i 25–50 % (4). Övrigt status är vanligtvis normal. I sent skede av sjukdomen utvecklas ofta kliniska tecken på pulmonell hypertension.

Förlopp

Flertalet patienter följer ett långsamt försämringsförlopp med minskning av FVC med 0,13–0,21 L/år. En mindre del har ett snabbare förlopp (11). En subgrupp av patienter som identifierats med en blandbild av fibros och emfysem har lungfunktionsmässigt bevarade lungvolymen men uttalad och till lungvolymen oproportionell diffusionskapacitetssänkning. Dessa patienter löper risk att utveckla pulmonell hypertension och har sämre prognos (12). Fem till 20 % av alla fall med IPF kan när som helst drabbas av akut exacerbation och har då en mycket dålig prognos med >90 % mortalitet inom 6 månader (13, 14).

Medelöverlevnad för patienter med IPF är 2–5 år. Exempel på ogynnsamma faktorer för överlevnad är hög ålder (>70 år), påtaglig dyspne, pågående 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).

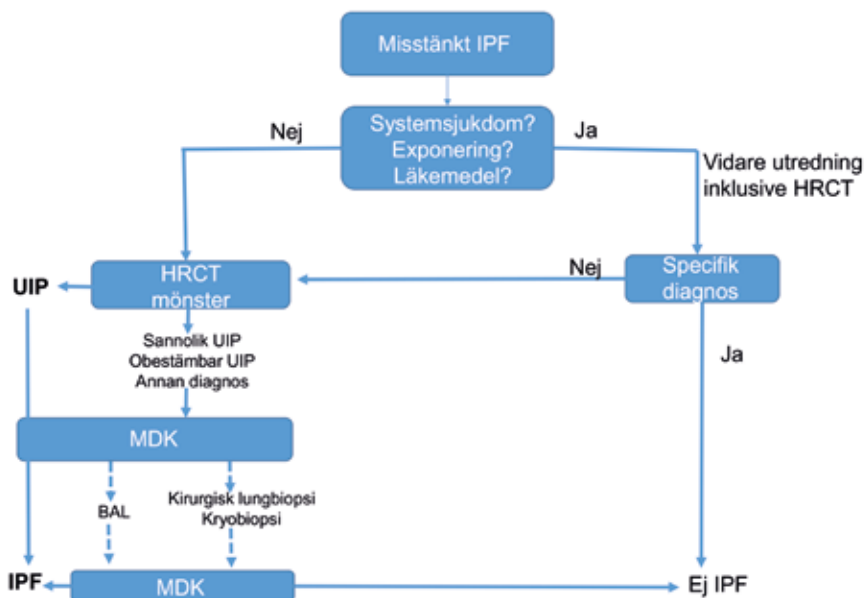
Diagnos

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 läkemedel. Beträffande lungtoxiska läkemedel kan man ha hjälp av databasen pneumotox.com (16). Viktigt är också att bedöma om patienten är immunokompetent eller inte för att differentialdiagnostiskt påvisa opportunistisk lunginfektion eller postinfektiösa lungförändringar.

För att ställa diagnosen IPF krävs identifiering av UIP ("usual interstitial pneumonia")-mönster på högupplösande datortomografi (HRCT) och/eller lungbiopsi. Dessutom skall alla kända orsaker till interstitiell lungsjukdom vara uteslutna. I klinisk praxis är identifiering av andfåddhet, statusfynd som torra rassel, restriktiv lungfunktionsnedsättning, diffusionskapacitetssänkning samt HRCT med UIP mönster är fynd som leder till diagnos hos majoriteten av patienterna (17). En normal lungfunktionsundersökning utesluter emellertid inte IPF. Hos patienter med HRCT fynd som är svårvärderade kan i vissa fall bronkoalveolärt lavage (BAL) tillföra information, framförallt om hypersensitivitetspneumonit är en differentialdiagnos. Om osäkerhet kvarstår kan lungbiopsi övervägas förutsatt att patienten bedöms klara detta. Det är önskvärt att patienter handläggs via multidisciplinära konferenser där förutom lungläkare även röntgenolog, patolog och eventuellt reumatolog och klinisk fysiolog deltar (18). En algoritm för utredning av misstänkt IPF visas i figur 1.

Differentialdiagnostik

Exogena orsaker som kan ge hypersensitivitetspneumonit (allergisk alveolit) och pneumokonioser är viktiga differentialdiagnoser liksom infektioner som kan ge postinfektiös fibrosutveckling (ex *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma*, *CMV*). Den kliniska differentialdiagnostiken mot andra idiopatiska interstitiella pneumonier är ofta svår. Det är viktigt att driva diagnostiken så långt som möjligt 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 även i yngre åldrar. *NSIP*-mönster är också vanlig vid lungfibros associerad till bindvävssjukdomar. Sjukdomsförloppet vid *NSIP* varierar men symtomen är i regel mildare och behandlingssvar och prognos betydligt bättre jämfört med IPF. Akut interstitiell pneumoni (*AIP*) leder till respiratorisk insufficiens inom några veckor till månader. Det akuta insjuknandet föregås av prodromalsymtom av influensaliknande karaktär. Prognosen för dessa patienter är dålig. Deskvamativ interstitiell pneumoni (*DIP*) är ett relativt sällsynt tillstånd som är starkt kopplat till rökning. Insjuknandet är ofta subakut och debutåldern är lägre jämfört med IPF. Behandlingssvar och



Figur 1. Förslag på utredningsalgoritm vid misstänkt IPF. Se text. HRCT=högupplösande datortomografi; UIP=usual interstitial pneumonia; MDK=multidisciplinär konferens; BAL=bronkoalveolärt lavage. Modifierad efter (32).

prognos är bättre jämfört med IPF. Respiratorisk bronkiolitassocierad interstitiell lungsjukdom (*RB-ILD*) återfinns också 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.

Många tillstånd kräver i princip histopatologisk verifikation för korrekt diagnos. Vid *AIP* är patienten ofta för sjuk för att detta skall vara genomförbart.

En rad bindvävsjukdomar som exempelvis systemisk skleros, reumatoid artrit (RA), poly/dermatomyosit, Sjögrens syndrom och systemisk lupus erythematosus (SLE) kan ge fibrotiserande lungsjukdom med histopatologi liknande den man ser vid de idiopatiska formerna. Vanligast förekommande histopatologi vid inflammatoriska systemsjukdomar är NSIP. Se vidare kapitel 9.

Lungmanifestationerna kan ibland föregå systemmanifestationerna med månader till år. Om misstanke på systemsjukdom finns bör reumatolog konsulteras tidigt i utredningen. Vid känd systemsjukdom och typisk klinisk och röntgenologisk bild behövs vanligen ingen histopatologisk verifikation av lungfibrosen.

Laboratorieprover

Rutinprover är vanligen inte till hjälp annat än för att utesluta andra bakomliggande orsaker. Det finns ofta tecken till inflammation med lätt SR/CRP stegring, polyklonal hypergammaglobulinemi och s-LDH stegring. Hb och EVF kan vara ökade om patienten har hypoxi. Lätt förhöjd 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 tyder ofta på annan orsak än IPF.

SR, CRP, Hb, EVF, LPK med differentialräkning (B-celler), trombocyter, Na, K, Ca, kreatinin, albumin, B-glukos, leverprover och urinsticka rekommenderas som "baspaket", se faktaruta. Leverprover är speciellt av värde om antifibrotiska läkemedel planeras att ges. Antikroppar mot cyklisk citrullinerad peptid (anti-CCP), RF, ANA och antineutrofila cytoplasmatiske antikroppar (ANCA) rekommenderas. Extraherbara nukleära antigen (ENA) ska tas på alla patienter även om kliniska tecken på systemsjukdom saknas (19), se även kapitel 9. CK (kreatinkinas) kan vara av värde vid myosit. Om misstanke på hypersensitivitetspneumonit kan precipiterande antikroppar mot och mögel eller andra relevanta agens analyseras. Om misstanke på sarkoidos tas angiotensin converting enzyme (ACE).

Faktaruta; Baspaket blodprovstaging

- SR, Hb, EVF, LPK, CRP, differentialräkning B-celler, trombocyter
- Na, K, Ca, kreatinin, albumin, B-glukos
- Gall-lever prover
- ANA, RF, anti-CCP, ENA
- ANCA screen
- Urinsticka
- Ev precipiterande ak
- Ev ACE
- Ev CK, elfores, NT-proBNP

Bronkoalveolärt lavage (BAL)

BAL samlar cellulära och acellulära komponenter från distala bronkioler och alveoler. Syftet med BAL är att bekräfta eller utesluta inflammatorisk komponent i lungvävnaden (alveolit). Nyttan av BAL är kontroversiell på grund av dess låga sensibilitet och specificitet (20). Dessutom utesluter inte ett normalt BAL fynd patologiska processer i lungvävnaden. Förhöjning av samtliga cellkomponenter är vanligt förekommande vid alla typer av interstitiell lungsjukdom. Den dominerande celltypen kan ge vägledning. Värden för BAL cellräkning i ett svenskt normalmaterial, både hos icke rökare och rökare, finns publicerade (21,

22). BAL är inte indicerat på patienter med klassisk IPF anamnes och 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, hypersensitivitetspneumonit), NSIP, LIP eller COP. Lymfocytsubtypning i BAL avseende CD4+ och CD8+ T celler kan också vara av värde om sarkoidos eller hypersensitivitetspneumonit misstänks utifrån klinisk och radiologisk bild. Kvot CD4+/CD8+ > 3.5 med samtidig lymfocytos (>25 %) 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 hypersensitivitetspneumonit 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. Vid IPF föreligger oftast en måttlig ökning av neutrofila och även eosinofila granulocyter. 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 där man ofta sköljer med mindre volymer och varierande sköljställen. BAL är en enkel och väl tolererad undersökning men det finns enstaka rapporter om att BAL kan inducera akuta exacerbationer av interstitiell lungsjukdom. Bronkoskopi med BAL är kontraindicerad om patienten är kardiellt instabil eller har allvarlig blödningsrubbing. Traditionellt har BAL gjorts i mellanlob eller i lingula. Studier har visat att representativiteten blir högre om man väljer lokalisering utifrån aktivitet på HRCT (26). Installering av 150–250 ml steril koksalt lösning uppdelat på 3–5 portioner rekommenderas. Mer än 30 % i retur eftersträvas för att provtagningen skall anses spegla de nedre luftvägarna (27).

Kirurgisk lungbiopsi

Drygt 50 % av alla fall med IPF kan diagnosticeras på multidisciplinär konferens enbart med hjälp av klinik och HRCT (28). I resterande fall rekommenderas fortsatt utredning där lungbiopsi bör övervägas. En stor del av patienterna är emellertid multisjuka varför lungbiopsi med torakotomi eller med videoassisterad teknik, s.k. VATS, inte är genomförbart för alla. BAL kan ge viss vägledning vid isolerad lymfocyt eller eosinofil cellökning men ändrar diagnos i mindre än 10 % av fallen.

Biopsitagning via bronkoskopi

Transbronkiell lungbiopsi (TBL) med tång är sällan indicerad för utredning av IPF eftersom utbytet är för litet för morfologisk diagnos. TBL är dock indicerat om det differentialdiagnostiskt finns misstanke på granulomatös lungsjukdom eller malignitet.

Transbronkiell lungbiopsi med kryoteknik ("kryobiopsi") är en metod som används alltmer vid interstitiell lungsjukdom och som i flera studier visat sig vara diagnostisk vid UIP frågeställning (29, 30). Vävnadsbitarna vid kryobiopsier är 3–5 gånger större än de som erhålls vid tångbiopsi och dessutom inte komprimerade. Komplikationer i form av blödning och pneumothorax förekommer, den senare i upp till 20% av patienterna men mortaliteten är klart lägre jämfört med VATS (31). Undersökningen innebär att en sond förs ned perifert i lungan via bronkoskopets arbetskanal. När acceptabelt läge identifierats under genomlysning kyls sondspetsen ned (-70 grader) under några sekunder. Den lungvävnad som fastnat på sonden tillvaratas sedan för analys. Kryobiopsi kan göras polikliniskt men kräver antingen fullnarkos eller vakenintubering eftersom bronkoskopet måste avlägsnas efter varje biopsi. En ballong insuffleras via separat kateter i den aktuella luftvägen efter varje biopsitagning för att förhindra blödning. Denna teknik kan skärpa diagnostiken för många patienter och ersätta flertalet mer invasiva ingrepp.

Referenser

1. 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
2. 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
3. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:967-972
4. 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
5. Raghu G, Brown K. Interstitial lung disease: Clinical evaluation and keys to an accurate diagnosis. *Clin Chest Med* 2004;25:409-419
6. King TE Jr, Costabel U, Cordier J-F, doPico GA, du Bois RM, Lynch JP, Myerdl JL, Panos RJ, Raghu G et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:646-664
7. 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
8. 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

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. 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
13. 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
14. Agarwal R, Jindal SK. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *European Journal of Internal Medicine*. 2008;19(4):227-235
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 respire 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, Ramirez 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 bronkoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:1004-1014
28. Johansson KA, de Boer K, Wolters PJ, Goldon JA, Lee JS, Collard HR. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis with high-resolution CT. *Lancet Respir med* 2014;2:e5
29. Poletti V, Ravaglia C and Tonassetti S. Transbronchial cryobiopsy in diffuse parenchymal lung diseases. *Curr Opin Pulm Med* 2016, 22: 289-296
30. Tomic R, Podgaetz E, Andrade RS, and Dincer E. Cryotechnology in diagnosing and treating lung diseases. *J bronchol intervent pulmonol.* 2015;22:76-84
31. Ravaglia C, Bonifazi M, Wells AV, et al. Safety and diagnostic yield of transbronchial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal lung diseases: a comparative study versus video-assisted thoracoscopic lung biopsy and a systematic review of the literature. *Respiration* 2016;91:215-227
32. Raghu G et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 198, Iss 5, pp e44–e68, Sep 1, 20

4. Radiologi vid idiopatisk lungfibros

Jenny Vikgren, Kerstin Cederlund

Inledning

Radiologin har en central roll vid handläggningen av patienter med såväl misstänkt som redan diagnosticerad idiopatisk lungfibros (IPF). Såväl lungröntgen som datortomografi används både under den initiala utredningen samt i den fortsatta uppföljningen. I de publicerade internationella rekommendationerna (1, 2) gällande IPF är radiologins roll för diagnostiken stark.

Nyligen uppdaterade riktlinjer gällande diagnostik av IPF (3) föreslår alltså att "UIP-mönster" är tillräckligt för diagnos av IPF utan behov av lungbiopsi eller bronkoalveolärt lavage (BAL). I "Fleischner Society White Paper" publicerad 2018 (4) föreslås att även "sannolikt UIP-mönster" räcker för IPF-diagnos, om klinik och sjukhistoria inte talar emot.

Lungröntgen inklusive tomosyntes

Fördelen med lungröntgen är god tillgänglighet, låg stråldos 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 retikulära förändringar. Förändringarna är oftast lika utbredda i båda lungorna, även om asymmetri kan förekomma. I avancerat stadium får det retikulära mönstret en 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, framförallt i tidigare stadier, inte karaktäristisk. Lungröntgens låga sensitivitet och specificitet minskar således möjligheterna till en tillförlitlig diagnos vid IPF.

Tomosyntes är ett nytt verktyg för förbättrad lungröntgen som introducerades för ett tiotal år sedan. 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 cirka 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 (5, 6) men erfarenheterna av användning vid generella parenkymsjukdomar är ännu begränsad.



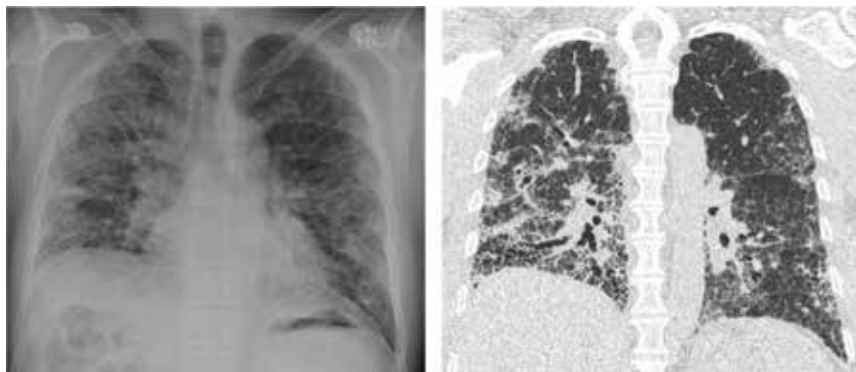
Figur 1. 69-årig man med idiopatisk lungfibros 2006 (vänster), som försämras över åren och 2012 (höger) är patienten respiratoriskt insufficiant. Vid idiopatisk lungfibros får det retikulära mönstret en allt grövre stuktur i avancerat stadium och i samband med detta kan en uppdragning av diafragmaalven ses som tecken på att lungvolymen minskar.

Datortomografi

Datortomografi har medfört att lungförändringar kan avbildas tydligare, vilket påtagligt underlättar diagnostiken. Tekniken utvecklas kontinuerligt och den metod som nu huvudsakligen används, baseras på att ett stort antal detektorer samtidigt roterar kring kroppen. Detta medför att hela lungvolymen undersöks på en mycket kort tid, kortare än ett normalt andetag. Från en och samma undersökning kan bilder med olika snittjocklek rekonstrueras, liksom coronara och sagittella bilder. Det ursprungliga begreppet HRCT (High Resolution Computed Tomography) innebar att enbart enstaka snitt av lungan undersöktes (således inte hela volymen), och man erhöll på detta sätt enbart stickprovsbilder av lungparenkymet. Idag används fortfarande uttrycket HRCT när man vill utreda interstitiell lungsjukdom, men dagens undersökning innebär som ovan beskrivits att hela lungvolymen undersöks och både bilder med tunna och tjocka snitt framställs.

De tunna snitten underlättar den detaljbedömning som behövs vid diagnostisk av parenkymssjukdom, som till exempel vid 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 hög grad till att åskådliggöra lokalisering och utbredning av lungsjukdomen, vilket i sig kan bidra till diagnostiken (Figur 2).

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



Figur 2. Retikulära förändringar och bikakebildning. Lungröntgen (vänster) och datortomografi (höger) från samma patient. Datortomografibilden är rekonstruerad i coronart plan.

av en rekonstruktionsalgoritm som ger extra hög spatial upplösning. Kombinationen av mycket tunna snitt och rekonstruktionsalgoritm med extra hög spatial upplösning ger bilder med en detaljätergivning 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 Hounsfield Units (HU) och en nivå på -400 till -700 HU kan rekommenderas (7).

Utvecklingen mot lägre doser går snabbt. Hela lungvolymen undersöks nu med den dos man tidigare använde vid enstaka snitt ("HRCT"), omkring 1–3 mSv.

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

- Undersökningen utförs som regel utan intravenös kontrast
- Undersökningen ska inkludera hela lungparenkymet och inte uppvisa några rörelseartefakter
- Rekonstruktionsalgoritm med hög spatial upplösning ska användas
- Hela lungvolymen bör inkluderas för att möjliggöra rekonstruktioner med tunna (≤ 1 mm), tjocka snitt (3-5 mm) liksom coronara och sagitella rekonstruktioner
- Bilder tagna i maximal utandning för bedömning av air-trapping och mosaikmönster (bör ingå i undersökningen enligt 2018 års riktlinjer (4))
- Buklägesbilder kan vara ett värdefullt komplement för att värdera lägebetingade atelektaser/ödem

Beskrivning av UIP-mönster baserat på datortomografi

Datortomografi är en väsentlig del i den diagnostiska algoritmen vid IPF och kan vara diagnostisk i många fall. De radiologiska fynden bör analyseras systematiskt och beskrivas med vedertagen terminologi (3, 4, 8) inkluderande distribution och avslutande klassifikation i någon av de fyra typerna av mönster som föreligger (Tabell 1).

Tabell 1. HRCT-kriterier för UIP. Efter (3).

	UIP	Sannolik UIP	Obestämbar UIP	Alternativ diagnos
Distribution	Basal/subpleural dominans, ofta heterogen	Basal/subpleural dominans, ofta heterogen	Basal/subpleural dominans	Fynd CT: Cystor, noder, mosaikmönster, övervägande ground glass, konsolidering.
Fynd	Honeycombing, med/utan perifera traktionsbronkiektasier. Lite ground glass kan förekomma.	Retikulärt mönster och perifera traktionsbronkiektasier. Lite ground glass kan förekomma.	Diskret retikulärt mönster, kan ha lite ground glass eller lätt distorsion av ordinär parenkymteckring	Distribution: peribronkovaskulär eller perilymfatisk, apikal eller perihilar dominans. Annat: Pleuraplack, dilaterad esofagus, erosioner, uttalad lymfadenopati, pleuravätska/pleuraförtjockning

Vid UIP-mönster visar datortomografi retikulära förändringar oftast med perifera traktionsbronkiektasier, bikakebildning och dominerande lokalisation är basalt och subpleuralt (se Faktaruta 2 och Figur 3-5).

Faktaruta 2. Radiologiska fynd vid UIP. Författarnas översättning från (8).

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 intralobulära septa och cystväggar i bikakebildningen.

Bikakebildning (honeycombing) = den typiska lokalisationen är dorsalt, basalt och subpleuralt och utgörs av sammanhängande, cystiska hålrum som oftast mäter 3-5 mm (kan bli 25 mm). Ofta ser man flera lager av cystor men även ett enstaka lager av endast några cystor subpleuralt räcker för att tolka fyndet som bikakebildning. DT-mässigt är det en bild av manifest fibros (irreversibelt).

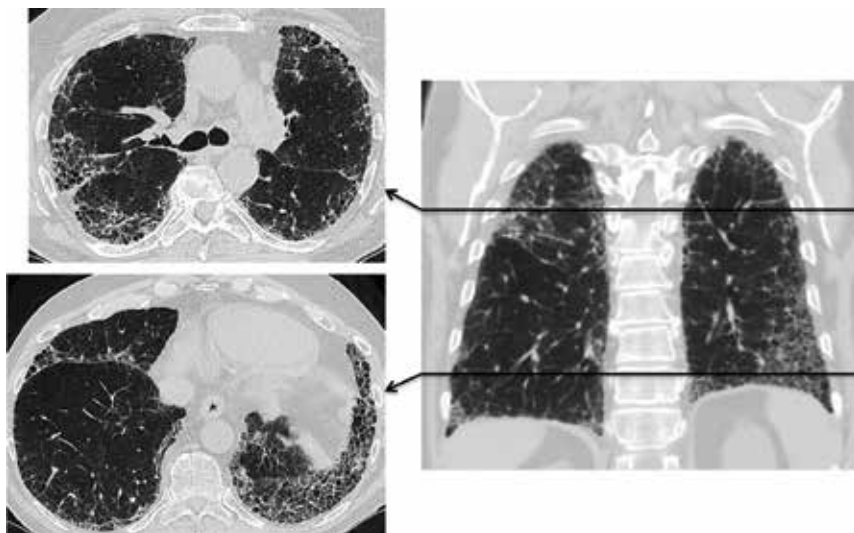
Traktionsbronkiektasier (traction bronchiectasis) = oregelbunden vidgning av bronker och bronkioli till följd av omgivande fibros.



Figur 3. Bikakebildning med perifer lokalisation och traktionsbronkiektasier hos patient med IPF.



Figur 4. Bikakebildning med perifer lokalisation och traktionsbronkiektasier.



Figur 5. Dominerande subpleural och basal utbredning vid UIP.

”Ground glass” förtätningar är inte vanligt förekommande (förutom vid exacerbation av IPF). Ibland kan ett mycket finmaskigt retikulärt mönster feltolkas som ”ground glass”. Lätta lymfkörtelförstorningar kan förekomma (15 mm i kortaxelmått). Mikronoduli, ”air-trapping”, diskreta cystor, omfattande ”ground glass” förtätningar och peribronkovaskulär utbredning (se Faktaruta 3) är däremot fynd som gör att alternativa diagnoser bör övervägas (Tabell 1). Raden av differentialdiagnoser innefattar bland annat asbestos, hypersensitivitetspneumonit i kroniskt stadium och idiopatiska interstitiella pneumonier såsom NSIP (icke-specifik interstitiell pneumoni).

Faktaruta 3. Förklaring av några radiologiska termer. Författarnas översättning från (8).

”Ground glass” (”beslöjning” av parenkymet, ”råglas-utseende”) = 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 = välvgränsade, 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 attenuation (vithet) och minskar i volym i samma utsträckning som omgivande lungvävnad och därmed tyder på perifer luftvägsobstruktion

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

Diagnos

Många studier har visat ett högt positivt prediktivt värde för datortomografi (8,9) gällande diagnostik av IPF med både hög sensitivitet och specificitet.

Nyligen publicerade rekommendationer (2018) gällande diagnostik av IPF (4) föreslår en ändring av hittills gällande diagnostik jämfört riktlinjer från 2011 och 2013 (1, 2). Ur ett radiologiskt perspektiv så är den största skillnaden att mönstret "sannolik UIP" kan bedömas som tillräckligt för diagnostik av IPF utan den lungbiopsi som tidigare rekommenderades. Dock bekräftar inte de reviderade ATS/ERS/JRS/ALAT guidelines (3) helt detta synsätt, utan man föreslår ytterligare utredning i dessa fall. Trenden är dock att även inkludera mönster utan bikakebildning som bas för diagnos av IPF förutsatt att den kliniska kontexten stämmer. Man har även lagt till en ny grupp: "Indeterminate for UIP-pattern" (obestämbar UIP) som enkelt uttryckt hamnar mellan de som inte behöver lungbiopsi för diagnos (dvs. UIP och sannolik UIP) och de som med stor sannolikhet inte har IPF, utan en alternativ diagnos (Tabell 1).

Komplikationer

Pulmonell hypertension är en vanlig komplikation vid IPF. Fynd vid DT som tyder på förhöjt lungartärtryck är ökad ratio mellan diametern av truncus pulmonalis och aorta mätt i axial bild (>1) och ekokardiografisk bedömning bör övervägas (8).

Lungcancer är ytterligare en viktig comorbiditet att beakta då risken för lungcancer är ökad vid IPF oavsett rökanamnes (9, 10). Genom att göra en fullständig DT-undersökning och inte enstaka snitt kan även detta tillstånd upptäckas i den initiala utredningen.

CPFE (combined pulmonary fibrosis and emphysema) är ett relativt nyligen beskrivet tillstånd med en blandad restriktiv och obstruktiv funktionsnedsättning och dålig prognos. De radiologiska fynden utgörs av emfysem i överloberna (vanligen paraseptalt kombinerat med centrilobulärt emfysem) och fibros i underloberna (vanligast är UIP-mönster). Beskrivning av samtidig förekomst av emfysem och fibros (CPFE) i röntgenutlåtandet är viktigt trots att det saknas definierade kriterier gällande graden av förändringarna (11).

Radiologi vid exacerbaton av IPF

Patienter som senare visar sig ha en akut exacerbaton (AE) av IPF remitteras ofta initialt till DT med frågeställningen lungembolism. Denna undersökning görs inte alltid i maximal inandning och inte alltid med tunna snitt vilket kan ge svårigheter vid jämförelse med tidigare undersökningar. Lämpligt är att redan vid den initiala undersökningen inkludera AE som frågeställning. Kontrastmedelstillförelsen påverkar däremot inte nämnvärt tolkningen. Fynden vid AE

är ospecifika och kan utgöras av nyttillkomna ground glass förtätningar och/eller konsoliderande infiltrat som överlagras de underliggande fibrosförändringarna. Distributionen kan vara perifer, fläckvis eller diffus. Infektion eller ödem är vanlig differentialsdiagnos och behöver uteslutas (se även kapitel 10). Vid snabb progress eller ny tillkomst av ground glass skall AE misstänkas i första hand (9, 10, 12).

Multidisciplinär konferens och röntgenutlåtandet

Multidisciplinär diskussion/konferens i närvaro av lungmedicinare, radiolog, patolog och klinisk fysiolog med erfarenhet av IPF anses öka säkerheten vid diagnos av IPF (3, 4,13). Multidisciplinär diskussion/konferens rekommenderas för samtliga fyra grupper, men bedöms ha störst värde om HRCT-mönstret är sannolik UIP, obestämbar UIP eller mönster som i första hand talar för alternativ diagnos. I det skrivna röntgenutlåtande gällande denna patientgrupp bör det tydligt framgå om kriterierna för UIP-mönster (Tabell 1) är uppfyllda eller inte.

Utbredningen av retikulära förändringar och bikakebildning är korrelerade till forcerad vitalkapacitet (FVC) och diffusionskapacitet (DLCO) (10,14). Detta anses även ha en prognostisk betydelse (15). 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 lungemboli 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.

Framtida möjliga bildanalysmetoder

Det finns många studier baserade på olika typer av mjukvaruprogram utvecklade för automatiserad bedömning av lungparenkymet vid bland annat IPF men detta har ännu inte fått någon större spridning för kliniska ändamål. Även PET/CT har studerats vid IPF och visat att FDG-upptaget är ökat vid IPF.

Även detta område behöver utvecklas ytterligare innan metoden eventuellt kan användas kliniskt.

Sammanfattning

Datortomografi har en central roll i diagnostiken av IPF. Fynd som uppfyller kriterierna för UIP eller sannolik UIP betraktas som diagnostiska för IPE, även utan lungbiopsi eller BAL. 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. Travis W D et al. An Official American Thoracic Society/European respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 733-748
3. Raghu G et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. Vol 198, Iss5, e44-e68, Sept 1, 2018.
4. Lynch DA et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med* 2018; 6:138-53. 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
5. Kim et al. Pulmonary mycobacterial disease: diagnostic performance of low-dose digital tomosynthesis as compared with chest radiography. *Radiology* 2010; 257:269-277
6. Remy-Jardin M et al. Computed tomography assessment of ground glass opacity; semiology and significance. *J Thoracic Imaging* 1993;8:249-264
7. Hansell DM et al. Fleischner Society: "Glossary of Terms for Thoracic Imaging". *Radiology* 2008; 246(3):697-722.
8. CR Lloyd et al. High-resolution CT of complications of idiopathic fibrotic lung disease. *BJR*, 84 (2011), 581-592.
9. JE Kusmirek et al. Imaging of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Radiol Clin N Am* 54 (2016) 997-1014.
10. F Ciccarese et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE): what a radiologist should know. *Radiol.med* (2016)121:564-572.
11. HR Collard et al. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care* (2016) 194 (3):265-275.
12. 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.
13. Nakagawa H et al. Quantitative CT analysis of honeycombing area in idiopathic pulmonary fibrosis: Correlations with pulmonary function tests. *Eur J Radiol* (2016) jan; 85(1):125-130.
14. Best AC et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: physiologic tests, quantitative CT indexes, and CT visual scores as predictors of mortality. (2008) *Radiology* Mar;246(3):935-940.

5. Vävnadsdiagnostik vid idiopatisk lungfibros

Cristian Ortiz-Villalón, Göran Elmberger, Hans Brunnström

Inledning

Vid histopatologisk utredning av diffusa parenkymatösa lungsjukdomar (interstitiell lungsjukdom, ILD) är första steget att utesluta andra sjukdomsgrupper, exempelvis infektion, tumör eller missbildning. Därefter karakteriseras de histopatologiska fynden för att slutligen sammanställa dem till en rimlig diagnos. Detta kapitel inleds med några synpunkter från patologen på provtagning för diagnostik och omhändertagande av material. Därefter följer en beskrivning av olika histopatologiska fynd samt en mer detaljerad genomgång av förändringarna vid usual interstitial pneumonia (UIP) och de vanligaste differentialdiagnoserna.

Provtagning via bronkoskopi för histopatologisk analys

Endobronkiella slemhinnebiopsier och transbronkiella lungbiopsier har begränsat värde vid utredning av misstänkt idiopatisk lungfibros men kan vara av värde i differentialdiagnostiskt syfte för att t.ex. konfirmera förekomst av granulomatös inflammation exempelvis vid sarkoidos. Avsaknad av granulom har dock begränsat negativt prediktivt värde.

Kryobiopsier är en ny teknik som innebär bronkoskopisk provtagning via en nedkyld sond och som medger att större vävnadsbitar kan erhållas. Tekniken beskrivs i kapitel 3. Kryobiopsierna hanteras som vanliga bronkbiopsier och kan normalt bäddas i samma kassett. Vid misstanke om fibros rekommenderas färganing med elastin van Gieson (EVG). På glaset mäts varje biopsi i två dimensioner och det noteras om pleura finns med som återkoppling till provtagare.

Thoraxkirurgiska metoder

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. Bronkoskopisk kryobiopsi kan vara ett alternativ, om erfarenhet från metoden finns. En kilexcision av lungan ger inte bara information om diagnos utan kan även ge vägledning vid bedömning av sjukdomsaktivitet, prognos samt huruvida eventuell terapi kommer att bli framgångsrik eller ej. Lungbiopsi bör helst göras tidigt i utredningen innan eventuell immunosuppressiv behandling har påbörjats. Dröjsmål kan

dessutom leda till mer svårtolkad histopatologisk bild på grund av avancerade "end-stage" förändringar. Även den procedurrelaterade risken torde vara större vid biopsitagning i sen sjukdomsfas.

Hantering av kilexcisioner

Öppen lungbiopsi görs genom en cirka 5 cm lång torakotomi, vanligen nedom mamillen. Ingreppet ger begränsad möjlighet till multipla biopsier. Fixera färskt preparat genom formalinfillnad via insprutning i lungvävnaden med kanyl till normal anatomisk form (normal fixeringstid 1–2 dygn).

Videoassisterad thorakoskopisk lungbiopsi (VATS) har i flera studier jämförts med öppen thorakotomi och det diagnostiska utbytet är helt jämförbart. VATS är förenat med lägre morbiditet och kortare sjukhusvistelse. Dessutom underlättas provtagning från flera tagställen i olika lobler. 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 lobler, till exempel ovan- och underlob. Mellanlob och lingula bör undvikas då vanligt förekommande ospecifika reaktiva förändringar kan försvåra diagnostiken. Lobernas övre apikala andra spetsiga omslagsränder bör också undvikas av samma anledning.

Hur och var skall biopsierna tas?

För att erhålla fullt diagnostiskt material är det önskvärt att ta flera biopsier från olika områden med varierande sjukdomsaktivitet. Biopsierna bör innefatta material från flera lobler. De mest uttalade förändringarna med avancerad bikakebildning har mindre värde och av den anledningen bör man i allmänhet och särskilt vid misstanke om fibrotisk lungsjukdom undvika de basala delarna av underloberna. Ett samarbete radiolog-kirurg är här av största värde. Radiologen kan tipsa kirurgen om lämpliga tagställen, exempelvis en biopsi från ett område med tecken till aktiv inflammation och en från ett område med mer utbredd fibros. Det bör givetvis också påpekas vikten av nära samarbete med intresserad patolog. Det initiala omhändertagandet av biopsimaterialet är det som avgör hur väl det diagnostiska utfallet blir. Vävnaden bör därför omedelbart översändas till förvarnad patolog i färskt tillstånd. Regionala skillnader i histopatologisk bild inom och mellan lungorna är inte helt ovanligt, vilket försvårar den sammantagna bedömningen.

Provomhändertagande på patologavdelning

Lungbiopsierna skall inkomma i färskt (ofixerat) tillstånd utan några tillsatser. Man mäter först preparatet och gör en makroskopisk bedömning. En liten

bit kan fixeras i glutaraldehyd för eventuell elektronmikroskopisk undersökning om sådan är indicerad (till exempel vid misstanke om Langerhans cell histiocytos). En liten bit kan också nedfrysas i monteringsgel för eventuella immunofluorescensanalyser på fryssnittat material. Detta är särskilt viktigt vid oklara blödningstillstånd och vid vaskulitfrågeställningar. Ett par små vävnadsbitar kan läggas i -80°C frys för "biobanking" och senare analys. Resten av vävnaden insufflationsfixeras i 24 timmar i formalin. Insufflationsfixeringen är viktig då den återställer den ofta atelektatiska biopsins ursprungliga form och underlättar lokaliseringen av olika patologiska processer. Fixeringen åstadkommes enklast med spruta och tunn kanyl som sticks genom pleuran. Man behöver ibland klämma av eventuellt öppetstående lungparenkym med peang eller plastklämma för att insufflation skall kunna ske.

Efter fixering skall hela biopsimaterialet skäras i 2–3 mm tjocka skivor. En del av snitten bör läggas vinkelrätt mot bronker och större kärl för att den lobulära strukturen skall kunna värderas. Andra snitt bör läggas perpendikulärt mot pleuraytan för att denna skall visualiseras och sjukdomens utbredning i central-perifer axel skall kunna bedömas.

Allt eller merparten av materialet processas till paraffinklotsar enligt sedvanliga rutiner. Storsnitt kan med fördel användas om biopsierna är för stora för att kunna rymmas i små kassetter. Användning av storsnitt underlättar bedömning av sjukdomens anatomiska utbredning. Som rutinfärgning används Hematoxylin eosin och Elastin van Gieson på alla snitt.

Histokemiska specialfärgningar, förutom Hematoxylin eosin, som kan vara aktuella är Sirius, alcian blue pH 2.5 samt järnfärgning. PAS kan vara av värde för att detektera tidiga fibroblast foci. Immunohistokemiska färgningar används beroende på frågeställning men olika cytokeratiner, aktin, S-100, CD1a och CD68 är ofta användbara färgningar. p63 och SMA kan vara av värde för att tydliggöra de centrilobulära strukturerna.

Diagnostik och klassifikation av interstitiella lungsjukdomar

Klassifikationen av interstitiella lungsjukdomar är komplex beroende på skillnader i klinisk, radiologisk och patologisk terminologi, ändring av klassifikation över tid samt ännu ofullständig kunskap om de olika sjukdomarna. De diffusa parenkymatösa lungsjukdomar indelas i fyra grupper (ATS/ERS "consensus classification" 2002):

- ILD av känd orsak eller ILD sekundär till underliggande sjukdom
- Idiopatiska interstitiella pneumonier (IIP)
- Granulomatösa lungsjukdomar
- Övriga ILD

Indelning av de idiopatiska interstitiella pneumonierna beskrevs av Travis et al 2013 och diskuteras i kapitel 1. Enligt denna indelas sjukdomsgruppen på ett pragmatiskt sätt i vanliga, ovanliga och oklassificerbara.

Då långtifrån alla fall av ILD biopseras är det från patologens perspektiv svårt att bilda sig en uppfattning om vilka tillstånd som är vanliga. Patologen blir ofta inblandad om klinisk och radiologisk bild inte helt stämmer överens, vid vissa ovanliga tillstånd och då malignitet behöver uteslutas. Notera att den histopatologiska bilden vid vissa idiopatiska interstitiella pneumonier inte alltid skiljer sig från den vid exempelvis vissa systemiska bindvävssjukdomar eller läkemedelsbiverkan. Ett UIP mönster kan exempelvis ses både vid IPF och sekundärt till exempelvis inflammatoriska systemsjukdomar. I dessa fall är den kliniska utredningen avgörande för diagnos.

"Gold standard" för diagnostik är multidisciplinär bedömning. I nuläget bör man på regional nivå eftersträva en multidisciplinär konferens där patolog deltar ungefär en gång per månad.

Beskrivning av specifika histopatologiska termer

Usual interstitial pneumonia (UIP) är det histopatologiska mönster som ses vid IPF. UIP kan emellertid även förekomma vid flera andra interstitiella pneumonier. För beskrivning av UIP, se nedan.

Organiserande pneumoni (OP) innebär intraalveolär lucker fibros med fibroblastproliferation (motsvarar granulationsvävnad). Är dominerande fynd vid kryptogen organiserande pneumoni, men kan även ses som framträdande fynd vid lunginfektioner, vid interstitiell lungsjukdom orsakad av läkemedel/droger och vid systemiska bindvävssjukdomar. Inslag av organiserande pneumoni kan också förekomma vid flera andra tillstånd som hypersensitivitetspneumoni (HP), kronisk eosinofil pneumoni, granulomatös polyangiit (Wegener), andra vaskuliter, diffus alveolär skada (diffuse alveolar damage, DAD), icke-specifik interstitiell pneumoni (NSIP), aspiration, abscess, Langerhans cellhistiocytos och malignitet.

Honeycombing (bikakebildning) innebär närliggande förstörade cystiska luft- rum med delvis eller helt bronkiolärt epitel (bronkiolär metaplasi) omgärdade av tjock fibros och ofta fyllda med mucin. Ses främst vid UIP, men kan bland annat förekomma vid flera andra tillstånd som Langerhans cell histiocytos, DAD (sen fas), lymfocytär interstitiell pneumoni (LIP), sarkoidos, i sällsynta fall vid kronisk hypersensitivitets pneumonit, vid läkemedelsinducerad ILD och vid och systemiska bindvävssjukdomar.

Hyalina membraner är avlånga rester av nekrotiskt epitel och proteinexsudat i alveolarrummen med hyalint utseende. Fyndet är typiskt för DAD, men kan även ses vid eosinofil pneumoni.

Fibroblastfoci är områden med kärlfattig lucker fibros med relativt riklig fibroblastproliferation perifert om tät fibros. Lokalisationen av förändringen skiljer den alltså från den organiserande pneumonin. Ses främst vid UIP mönster, men kan även förekomma vid några andra tillstånd som Langerhans cell histiocytos och kronisk HP.

Granulom innebär en rundad struktur med epiteloida histiocyter centralt och omkringliggande band av lymfocyter som typiskt kan innehålla multinukleära jätteceller och/eller nekros. Förekommer bland annat vid sarkoidos, HP, vaskulit, infektioner (tuberkulos, svamp inklusive histoplasma), kronisk eosinofil pneumoni och beryllios. Histiocytos eller så kallad sarkoid reaktion i thorakala lymfkörtlar är vanligt förekommande och kan delvis vara en reaktion på silikoantraktiskt material. Kan ge upphov till förstörade lymfkörtlar med stegrad metabol aktivitet och sålunda simulera metastas på skiktröntgen. Vid histologisk analys av peribronkilella och mediastinala lymfkörtlar krävs tydlig granulombildning för att diagnosticera granulomatös inflammation då det annars föreligger risk för överdiagnostik av sarkoidos. Vid dåligt formerade granulom ("poorly formed granulomas") är den rundade strukturen, som normalt skall förekomma, mindre tydlig.

Langerhansceller är mindre, ljus eosinofila histiocyter med små kärnor och veckade kärnmembran som är positiva för markörerna S100, Langerin och CD1A. Förekommer vid Langerhans cell histiocytos. Celler med likartad morfologi och immunfenotyp förekommer vid många andra ovanliga histiocytosjukdomar, exempelvis Erdheim-Chester's sjukdom. Vid dessa fall krävs en detaljerad analys av den kliniska bilden och förfinad immunhistokemisk diagnostik för slutlig diagnos.

Oblitererande endarterit innebär arteriell förändring med väggförtjockning med avsmalnat lumen utan tydliga arteriosklerotiska förändringar och utan vaskulit. Ses vid bland annat vid UIP och vid fibrotisk NSIP.

Oblitererande (obliterativ/konstriktiv) bronkiolit innebär smalt eller avsaknad av (vid total obliteration) bronkiollumen med koncentrisk submukös hyalin fibros runt. Ibland ses fragmentering av bronkiolens glattmuskel och elastica. Endast diskreta cellinfiltrat ses runt bronkiollumen. Kan ses vid inhalation av toxiska gaser, kronisk rejektion av transplanterad lunga, som del i lungengagemang vid systemiska bindvävssjukdomar (fr.a. reumatoid artrit) samt vid enstaka fall av läkemedel/drog relaterad ILD, lunginfektioner, hypersensitivitetpneumonit och kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL).

Proliferativ bronkiolit innebär rundad lucker fibros med fibroblaster i respiratoriska bronkioler. Förändringarna påminner om organiserande pneumoni men ses i bronkiollumen i stället för i alveolerna.

Follikulär bronkiolit innebär lymfocytär inflammation med follikelbildning.

Kan ses som lymfoid hyperplasi i så kallad "Bronchial-associated lymphoid tissue" (BALT) kring bronkioler. Förekommer som del i lungengagemang vid systemiska bindvävsjukdomar (främst reumatoid artrit och Sjögrens syndrom), vid vissa idiopatiska interstitiella pneumonier (främst LIP men ibland även vid NSIP och DIP) samt vid immunbristsjukdomar och hypersensitivitets-pneumonit.

Histopatologiska fynd vid UIP

I Tabell 1 återfinns de gällande histopatologiska kriterierna för UIP (Raghu et al, 2018). Då tät fibros och fibroblastfoci förekommer omväxlande och anses spegla olika grader av sjukdomsaktivitet brukar man säga att sjukdomen uppvisar tecken till temporal heterogenitet. 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 (Tabell 1, Figur 1A och 1B). Oftast är utbredningen företrädesvis subpleural och paraseptal. Inflammationen är oftast mindre uttalad och består av lymfocyter och plasmaceller associerade med bland annat hyperplasi av typ II pneumocyter oftast i anslutning till fibrosförändringar. Follikelbildning eller tecken på akut inflammation skall normalt inte förekomma. Dock kan ett lätt inslag av makrofager ses. Vid undersökning av stora områden kan man ibland se små områden med NSIP-liknande fibros, vilket inte motsäger UIP-diagnosen. Ospecifika bifynd vid UIP är alveolär bronkiolisering, osseös metaplasi, obliterativ endarterit och glattmuskelproliferation.

De fibrösa områdena består huvudsakligen av moget kollagen, dock med små foci med prolifererande spolceller mot en myxoid bakgrund, så kallade "fibroblast foci", Figur 1B. Spolcellerna utgörs av omogna fibroblaster och myofibroblaster och motsvarar den tidiga fasen vid vanlig sårhäkning. Fenomenet anses bero på en kontinuerligt fortgående skada på lungvävnaden som ger områden 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 (Figur 1C och 1D), dvs att 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.

Bikakeliknande områden, så kallade "honeycombing" (Figur 1A), består av cystiska hålrum vilka egentligen utgöres av fibrotiska och dilaterade alveoler, utklädda med pneumocyter (oftast hyperplastiska typ II pneumocyter) och/eller inväxande bronkiolarepitel. De innehåller ofta slem och inflammatoriska celler. Därtill ses ofta glattmuskel hyperplasi i interstitiet.

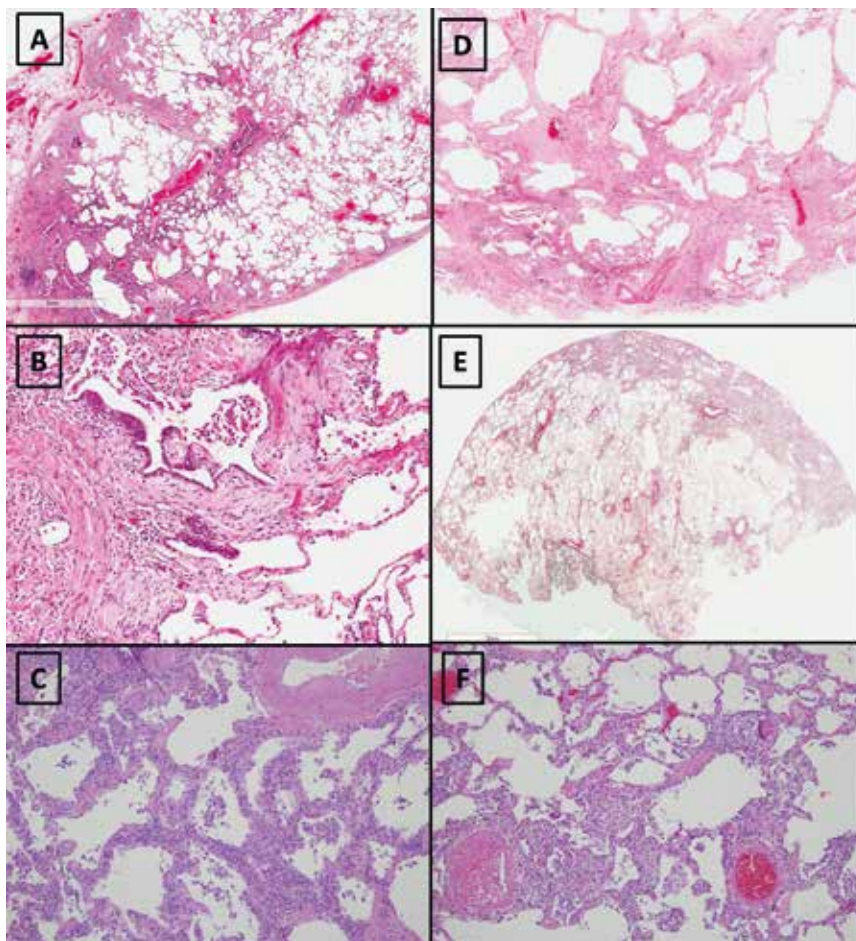
Om strikta kriterier tillämpas vid UIP blir listan över differentialdiagnoser relativt kort. Den viktigaste är UIP-mönster som delfenomen i andra lungsjuk-

domar såsom inflammatoriska systemsjukdomar, hypersensitivitetspneumonit och pnemokonioser, 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).

Tabell 1. Histopatologiska kriterier för UIP. Efter Raghu et al. 2018.

UIP	Sannolik UIP	Obestämbart UIP	Fynd som talar för annan diagnos
<ul style="list-style-type: none"> Tät/uttalad fibros som stör arkitekturen +/- honeycombing 	<ul style="list-style-type: none"> Tät/uttalad fibros som stör arkitekturen +/- honeycombing 	<ul style="list-style-type: none"> Fibrotisk process som mer talar för annat än UIP eller UIP som inte är IPF 	<ul style="list-style-type: none"> Hyalina membraner* Organiserande pneumoni* Granulom
<ul style="list-style-type: none"> Fläckvis fibros i lungparenkymet 	<ul style="list-style-type: none"> Fläckvis fibros i lungparenkymet 	<ul style="list-style-type: none"> T.ex. enstaka område med centrilobulär fibros, enstaka granulom eller jätteceller, lätt inflammation*, fibros som är mer lik NSIP 	<ul style="list-style-type: none"> Uttalat inflammatoriskt infiltrat inom områden utan fibros/honeycombing
<ul style="list-style-type: none"> Företrädesvis subpleural/paraseptal utbredning 	<ul style="list-style-type: none"> Avsaknad av subpleural/paraseptal dominans och/eller fibroblastfoci 	<ul style="list-style-type: none"> Inga förändringar som talar starkt emot UIP-IPF och för en annan diagnos (se kolumn fyra) 	<ul style="list-style-type: none"> Huvudsakligen luftvägscentrerade förändringar
<ul style="list-style-type: none"> Förekomst av fibroblastfoci 	<p>ELLER</p> <ul style="list-style-type: none"> Endast honeycombing 		<ul style="list-style-type: none"> Fibros som passar med kronisk HP, fibrotisk NSIP, fibrotiskt stadium av OP, PPFE mm
<ul style="list-style-type: none"> Inga förändringar som talar emot UIP-IPF och för en annan diagnos (se kolumn fyra) 	<ul style="list-style-type: none"> Inga förändringar som talar emot UIP-IPF och för en annan diagnos (se kolumn fyra) 		<ul style="list-style-type: none"> Fibros med UIP-mönster som passar bättre med UIP av annan orsak än IPF, t.ex. läkemedel, systemsjukdom mm

*Kan ses vid exacerbation av UIP



Figur 1

- A: Översikt av lunga med UIP som visar den typiska multifokala utbredningen med subpleural fibros i nederkant och väsentligen normal lunga i överkant. I fibrosen syns honeycombing och nedväxande bronkepitel. Hematoxyllin Eosin x 1,25.
- B: Översikt av lunga med UIP som visar flera typiska fibroblastfoci och till höger ett litet område med väsentligen normal lunga. Hematoxyllin Eosin x 4.
- C: Översikt av lunga med NSIP av cellulär typ, Hematoxyllin Eosin x 2.
- D: Översikt av lunga med NSIP av fibrotisk typ. Hematoxyllin Eosin x 2.
- E: Översikt av lunga med Pleuroparenkymatös fibroelastos (PPFE).
- F: Översikt av lunga med Hypersensitivitetspneumonit (HP).

Icke-specifik interstitiell pneumoni (NSIP) är liksom UIP ett tillstånd med kroniskt förlopp. NSIP delas upp i fibrotisk och cellulär variant. Gemensamt för båda är en lätt till måttlig diffus interstitiell kronisk inflammation, ofta med follikelbildning. Ett inslag av makrofager ses ibland, medan granulom, akut inflammation och fibroblastfoci inte ska förekomma.

Vid **cellulär NSIP** (Figur 1C) ser man ingen eller mycket lätt fibros interstitiellt eller peribronkiolärt. Istället ses en dominans av den kroniska inflammationen. Proliferation av typ 2-pneumocyter är vanligt. Vid uttalad diffus interstitiell kronisk inflammation är LIP en viktig differentialdiagnos, och det kan vara mycket svårt att skilja mellan cellulär NSIP och LIP.

Vid **fibrotisk NSIP** (Figur 1D) ser man interstitiell fibros generellt/diffust med relativt väl bevarad lungarkitektur och mindre inflammation. Ibland förekommer som bifynd alveolär bronkiolisering, osseös metaplasia, obliterativ endarterit och glattmuskelproliferation. Fibrotisk NSIP kan möjligen ge "honeycombing" sent i förloppet, och ibland ses lätt inslag av organiserande pneumoni.

Respiratorisk bronkiolit-interstitiell lungsjukdom (RB-ILD) är ett tillstånd som främst uppkommer hos rökare och som karakteriseras av peribronkiolär patologi i form av relativt lätt kronisk inflammation. Oftast ses även fibros samt viss förekomst av makrofagansamlingar, ofta pigmenterade, i lumen av respiratoriska bronkioler och i närliggande alveolarrum. I enstaka fall förekommer fibroblastproliferation peribronkiolärt. Patienter med RB-ILD har ofta, på grund av rökanamnesen, samexisterande emfysem. Vid riklig förekomst av makrofager får DIP övervägas. Bild av RB kan även ses som del av annan sjukdom (t.ex. Langerhans cellhistiocytos) och ses också hos kliniskt asymtomatiska patienter.

Deskvamativ interstitiell pneumoni (DIP) är ett tillstånd som främst uppkommer hos rökare och som karakteriseras av måttligt till uttalad förekomst av makrofagansamlingar i alveolarrum generellt samt även till del i bronkiollumen. Pigmenterade makrofager brukar ses och ibland även förekomst av eosinofila granulocyter och av lymffolliklar. Alveolarsepta brukar vara lätt till måttligt förtjockade med bevarad arkitektur. Sent i förloppet kan bilden bli mer NSIP-lik (fibrotisk typ), med mindre uttalat inslag av makrofager och mer tydlig fibros, dock med relativt välbevarad arkitektur och utan honeycombing. Patienter med DIP har ofta samtidigt emfysem. Pulmonell hemosideros är en differentialdiagnos men har ofta avvikande anamnes ofta med hemoptys, vid oklarhet kan järnfärgning utföras. Fall där en i övrigt histopatologisk NSIP-

bild kompliceras av makrofagansamlingar, klassas som NSIP. Diskussion vid multidisciplinär konferens brukar klargöra dessa fall.

Organiserande pneumoni (OP) används som patologisk term vid utbredd förekomst av organiserande pneumoni (se beskrivning ovan) i avsaknad av annan specifik patologi. Lätt kronisk inflammation med makrofager förekommer relativt ofta, och ibland ses även obliterativ bronkiolit. Kliniskt skiljer man på kryptogen OP, betecknat COP och sekundär OP (SOP), där den förstnämnda hör till gruppen idiopatiska interstitiella pneumonier. Tidigare användes den något förvirrande termen bronchiolitis obliterans organiserande pneumoni (BOOP), men denna benämning bör undvikas. Typiskt är ett akut/subakut förlopp, och förändringarna försvinner eller flyttar sig ofta spontant.

Diffuse alveolar damage (DAD) är den patologiska bild som motsvarar ARDS ("acute respiratory distress syndrome"). Klinisk karakteriseras bilden av akut lungsvikt orsakat av sepsis, pankreatit, cirkulatorisk chock, lunginfektion eller toxiska gaser. Samma bild kan även ses utan känd orsak, varvid termen akut interstitiell pneumoni (AIP) används. Sjukdomen har ett akut/subakut förlopp med mycket dålig prognos, och patologisk bild beror på när i förloppet biopsier undersöks.

Akut/exsudativ DAD ses i akutförloppet, och karakteriseras av hyalina membraner, intraalveolärt och interstitiellt ödem, blödning, blodstas, epitelskada/nekros i alveoler och intravaskulära fibrintromber. Mot slutet av fasen tillkommer makrofager, lätt kronisk inflammation och organiserande pneumoni.

Proliferativ/organiserande DAD kan ses efter någon vecka, och karakteriseras av kvarvarande rester av hyalina membraner, främst med interstitiell utbredning av fibroblaster i lucker bindväv. Förekomst av makrofager, kronisk och ibland akut inflammation, proliferation av typ 2-pneumocyter och myofibroblaster, endarterit, samt ibland skivepitelmetaplasia och subpleural nekros kan även iaktas.

Fibrotisk DAD ses några veckor senare, och karakteriseras av måttlig till uttalad interstitiell fibros, ibland med honeycombing. Inga rester av hyalina membraner förekommer, men kärlproliferation och ibland subpleural nekros ses.

Lymfoid interstitiell pneumoni (LIP) är en ovanlig diagnos som kännetecknas av diskret eller lätt interstitiell fibros med relativt bevarad lungarkitektur och en måttlig till uttalad diffus interstitiell kronisk inflammation som ofta bildar folliklar. T-lymfocyter och även plasmaceller brukar dominera, men även makrofager ses. Fall med bildning av honeycombing-liknande strukturer eller granulom har även rapporterats. Gränsdragningen mot cellulär NSIP är

subjektiv och beror i grunden på grad av kronisk inflammation. Ett flertal fall klassas idag som NSIP.

Pleuroparenkymatös fibroelastos (PPFE) är en relativt ny term som kännetecknas av pleural och subpleural elastinrik fibros i företrädesvis ovanlober. Utbredningen är begränsad, och fibrosen destruerar lungarkitekturen (Figur 1 E). Organiserande pneumoni (intraalveolär fibros) förekommer. Pneumothorax är vanligt hos dessa patienter och orsaken är sannolikt i en del fall upprepade infektioner.

Hypersensitivitetspneumonit (HP), tidigare kallat allergisk alveolit, är ett tillstånd som orsakas av allergisk reaktion på organiskt material (t.ex. protein från burfåglar mm).

Akut HP uppstår vid akut hög exponering av antigen och ses mycket sällan i biopsi. Den histologiska bilden liknar DAD.

Subakut HP uppvisar peribronkiolär och interstitiell kronisk inflammation, dåligt formade granulom och fokal OP samt ibland oblitererande bronkiolit samt förekomst av lymffolliklar.

Kronisk HP uppvisar fibros med varierande mönster som kan vara UIP-lik (subpleural dominans, arkitekturdestruerande, ev. med honeycombing och/eller fibroblastfoci) eller NSIP-lik samt utöver detta ofta inslag av peribronkiolär fibros. Isolerade multinukleära jätteceller och/eller dåligt formade granulom ses i princip alltid. Områden med samma bild som vid subakut HP förekommer relativt ofta (Figur 1F).

Litteratur

- Raghu G et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 198, Iss 5, pp e44–e68, Sep 1, 2018
- Lynch DA et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med*. 2018 Feb;6(2):138-153.
- American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(2):277-304.
- Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2012;25(9):1181-1192.
- Katzenstein AL, Mukhopadhyay S, Myers JL. Diagnosis of usual interstitial pneumonia and distinction from other fibrosing interstitial lung diseases. *Hum Pathol*. 2008;39(9):1275-1294.
- Katzenstein AL. Smoking-related interstitial fibrosis (SRIF): pathologic findings and distinction from other chronic fibrosing lung diseases. *J Clin Pathol* 2013;66(10):882-887.
- Lynch DA. Lung disease related to collagen vascular disease. *J Thorac Imaging* 2009;24(4):299-309.

- Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al; 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;183(6):788-824.
- Rao RN, Goodman LR, Tomashefski JF Jr. Smoking-related interstitial lung disease. *Ann Diagn Pathol* 2008;12(6):445-457.
- Travis WD. Interstitial lung disease. *Diagn Histopathol* 2008;14(10):499-508.
- Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, et al; ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188(6):733-748.

6. Lungfunktionsundersökningar

Hans Hedenström

Inledning

Lungfunktionsundersökningar är av stor betydelse vid diagnos och uppföljning av idiopatisk lungfibros (IPF). Funktionsstörningar kan ses redan vid tidiga symptom på lungengagemang och föregår ofta röntgenologiska förändringar (1). Funktionsstörningarna kan dock 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 nödvändig för att diagnosen lungfibros skall kunna ställas och IPF kan föreligga hos en patient med helt normala lungvolymerna. De kliniskt fysiologiska undersökningarna skall ses som en del av utredningen tillsammans med klinisk undersökning, röntgen och morfologisk analys. Upprepade lungfunktionsundersökningar är troligen det bästa sättet att bedöma terapivar, progress av sjukdomen och prognos.

De vanligaste funktionsstörningarna vid idiopatisk lungfibros är

- 1) sänkta lungvolymerna: total lungkapacitet (TLC), vitalkapacitet (VC), forcerad vitalkapacitet (FVC) och mindre frekvent funktionell residualkapacitet (FRC) eller residualvolym (RV)
- 2) sänkt diffusionskapacitet (DLCO), 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).

Lungvolymerna

Lungvolymerna behöver inte vara minskade i tidiga skeden av lungfibros. Spirometri med bestämning av lungvolymerna inkluderande forcerad expiration med bestämning av forcerad vitalkapacitet (FVC), forcerad expiratorisk volym under första sekunden (FEV_1) samt expiratoriska och inspiratoriska flöden, bör dock alltid vara utgångspunkt vid lungfunktionsutredning genom sin enkelhet och höga reproducerbarhet. En ökad lungstyvhet kan ge ökade expiratoriska flöden och då framför allt det maximala expiratoriska flödet ("peak expiratory flow", PEF). Vid dessa tillstånd ses ofta även en ökad FEV_1/VC kvot som då överstiger 100 % av förväntat värde. Ofta ses även ett försämrat inspiratoriskt flöde. 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 vid 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 DLCO 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 DLCO under en 6 månaders period.

Diffusionsinskränkning

Gasutbytesstörningen kan bedömas med hjälp av DLCO 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 PaO₂-sänkning under arbete. Patienter som utvecklar hypoxi under arbete kan ha normal diffusionskapacitet i vila. PaO₂-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 DLCO till den alveolära volymen (kallas ofta K_{CO} eller DLCO/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. 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. PaO₂ mätt under arbete sjunker redan vid lättare former av fibros medan ett sänkt PaO₂ i vila ses först vid svårare former av idiopatisk lungfibros. Den försämrade syresättningen kan även uttryckas som alveolo-arteriell O₂ differens, P(A-a)O₂ som även tar hänsyn till ventilationens omfattning och effekten på koldioxidutvädringen.

En alternativ undersökning som avspeglar gasutbyte under arbete är 6 minuters gångtest (6MWT) med samtidig monitorering av syresaturation. Metoden beskrivs i kapitel 11 (lungrehabilitering).

Nedsättningen i PaO_2 antas även bero på ventilations-perfusionsstömning (VA/Q rubbning). Med hjälp av multipel-inertgas eliminationsteknik har 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).

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 ($\text{VO}_2/\text{hjärtfrekvens}$). Wainshelboim et al (8, 9) studerade 34 IPF patienter med ergospirometri. Basdata visade en restriktiv bild med sänkta lungvolym och sänkt diffusionskapacitet till i medeltal 50% av förväntat värde. Vid ergospirometrin såg man en pulmonell begränsning med sänkt maximalt syreupptag till 13 (mL/min)/Kg och en förhöjd V_E/VCO_2 kvot vid AT troligen beroende på ineffektiv ventilation. Höga värden på V_E/VCO_2 var associerad med ökad mortalitet. I en longitudinell studie av Fell et al (10) följdes 117 patienter med IPF. Från ergospirometridata fann man en ökad risk för mortalitet om $\text{VO}_2\text{-max}$ understeg 8,3 (ml/min)/kg efter korrektion för kön, rökning, FVC och diffusionskapacitet. I en retrospektiv studie av Miki et al (11) fann man också att $\text{VO}_2\text{-max}$, syrgaspulsen 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 (12). Vainshelboim et al (13) påpekar att såväl 6MWT som ergospirometri på cykel ger information av kliniskt och prognostiskt intresse.

Genom att via en artärkateter även göra mätningar av PaO_2 och PaCO_2 kan den alveolo-arteriella syrgasdifferensen ($P(A-a)\text{O}_2$ differensen) under arbetet beräknas vilket ger en större känslighet för lungfibrosens omfattning (14). På så sätt tas hänsyn till olika grad av syrgastransport över alveolo-kapillära membraner. Med införandet av puls-oximetrar kan syremättnaden mätas non-invasivt. Det är därför 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 kan 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-volymkurva (och en flackare kurva på grund av små volymer) samt förhöjt elastiskt återfjädringstryck. Betydande förskjutningar i tryck-volymkurvan och compliance förändringar bör därför vara ett känsligare test än enbart spirometri. Lungmekanikbestämning är dock mer besvärlig för patienten och är även tekniskt mer krävande. Dessutom kan undersökningen enbart genomföras på vissa specialiserade kliniskt-fysiologiska laboratorier.

Viktning av variabler

Det kan nämnas att Watters et al i en studie från 1986 (15), 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 gavs poäng med minskande volym till maximalt 10, diffusionskapacitet normerad för lungvolym (DLCO/VA) gavs ökande poäng vid minskande kapacitet intill 5 poäng, PA-aO₂ 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 (15). Det är intressant att notera att saturationsförändring under arbete ges störst vikt, därefter dyspné och spirometri (FVC + FEV₁). Lägre vikt ges för lungröntgenbild, FRC 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 FVC och DLCO framhållits som väl predicerande variabler för sjukdomsutveckling. Ergon et al (16) 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 DLCO-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 ventilationsperfusionsförhållanden. Den möjliggör även differentiering av ventilationsperfusionsstörningens 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 gaser förutom syrgas och kvävgas och är därför lätt att utföra för patienten men kräver mer avancerad utrustning än för konventionellt DLCO-test. Metoden har funnits i bruk sedan länge men om den använts för diagnostik vid lungfibros är oklart. Nya mätningar med en kombination av DLCO och DLNO 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 (17).

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 (18) 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 (19). 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 sensi-

bilitet 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 (20).

Förslag till utredning och uppföljning av idiopatisk lungfibros

Mot bakgrund av vad som beskrivits ovan listas i Tabell 1 förslag till funktionsutredningar vid utredning och uppföljning av idiopatisk lungfibros baserat på kända metoder, dock med precisering av vissa undersökningsförfaranden. Det föreslagna utredningsschemat får förstås 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 ($DLCO$) med kolmonoxidteknik, korrigerat för Hb och alveolär volym ($DLCO/VA$, vanligen uttryckt som KCO).
- 3) Ergospirometri med mätning av maximalt syreupptag, syreupptag vid anaeroba tröskeln samt ventilatorisk effektivitet (VE/VCO_2) eventuellt med samtidig registrering av förändring i alveolo-arteriell syretrycksdifferens ($P(A-a)O_2$) under arbete jämfört med vila kan också övervägas. Ett alternativ (eller komplement) är 6MWT med pulsoxymetri.
- 4) Har man misstankar på pulmonell hypertension och högerkammerbelastning 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.
- 5) Lungmekanisk bestämning av statisk tryck-volymkurva och lungcompliance. Detta kan utföras vid utvecklad restriktivitet och höga initiala expiratoriska flöden som därmed indikerar ett förhöjt elastiskt återfjädringstryck och minskad lungcompliance.

Tabell 1. Förslag till funktionsutredningar vid utredning och uppföljning av IPF.

Undersökning	Initialt	Eventuell kontroll 3 månader	Kontroll 6 månader	Kontroll 12 månader
Dynamisk spirometri	x	x	x	x
Statiska lungvolym	x	x	x	x
DLCO, KCO	x	x	x	x
Ergospirometri eller 6MWT	x		x	x

Referenser

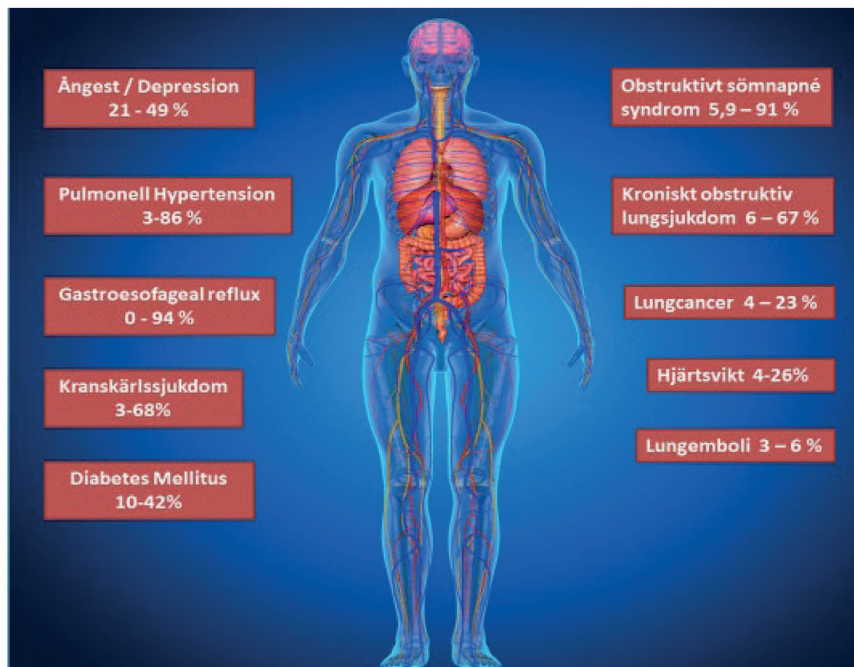
1. Epler GR, McCloud TC, Gaensler EA, Minus JP, and Carrington CG. Normal chest roentgenograms in chronic diffuse interstitial lung disease. *N Engl J Med* 1978; 298: 934-939.
2. du Bois RM, Weycker D, Albera C, et al. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Dec 15; 184(12): 1382-1389.
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): 459-466.
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): 830-836.
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. Agustí 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. Vainshelboim B. et al. Physiological profile and limitations in exercise in idiopathic pulmonary fibrosis. *J cardiopulmonary rehab and prev* 2016;36:270-278
9. Vainshelboim B. et al. The prognostic role of ventilator inefficiency end exercise capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. 2016; 61(18):1100-1109
10. 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): 402-407.
11. 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): 482-490.
12. 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.
13. Vainshelboim B, Myers J, Oliveira J, Izhakian S, Unterman A, Kramer MR. Physiological responses and prognostic value of common exercise testing modalities in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2018 Sep 24. doi: 10.1097/HCR.000000000000362.
14. 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.
15. 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.
16. 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): 270-273.
17. 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): 378-383.
18. Groves AM, Win T, Sreaton 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): 538-545.
19. 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
20. Hutch A. Transcutaneous blood gas monitoring. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39 suppl. 107: 87-90

7. Komorbiditeter

Maria Diakopoulou, Dimitrios Kalafatis, Giovanni Ferrara

Även om IPF drabbar själva lungvävnaden har man genom årens lopp uppmärksammat ökad prevalens av specifika sjukdomstillstånd hos patienter med IPF jämfört med åldersmatchade kontroller (1). Denna ökade prevalens kvarstår även efter korrigering för riskfaktorer och kön. Tillstånden är inte begränsade till lungorna utan involverar även andra organsystem.

Raghu et al (2) genomförde 2015 en systematisk översyn av 126 studier i syfte att kartlägga prevalensen och prognostisk påverkan av olika komorbiditeter hos patienter med IPF. Resultaten visade inte bara att IPF i sig är en oberoende riskfaktor för dessa sjukdomstillstånd utan också att dessa är associerade med sjukdomsprogress och ökad mortalitet. Identifiering och korrekt handläggning av dessa komorbida tillstånd har således en inverkan både på livskvalitet och prognos.



Figur 1. Prevalens av de vanligaste komorbida tillstånden vid IPF, Modifierad efter (1).

De vanligaste komorbida tillstånden illustreras i Figur 1. När det gäller komorbiditeter i lungan är emfysem, lungcancer (LC), pulmonell hypertension (PH) och obstruktivt sömnapné syndrom (OSAS) i majoritet. Komorbida tillstånd som drabbar övriga organsystem inkluderar ischemisk hjärtsjukdom, venös tromboembolism (VTE), gastroesofageal reflux (GERD), diabetes mellitus (DM) och depression.

Medan behandlingen av de flesta komorbida tillstånd (exempelvis kranskärlsjukdom och diabetes) rekommenderas enligt gängse riktlinjer, råder osäkerhet kring behandling av exempelvis pulmonell hypertension. Det finns alltså begränsade data gällande effekten av konventionell behandling av komorbiditeter hos patienter med IPF och ytterligare studier krävs för att komma fram till robusta data om optimal omhändertagande.

I detta kapitel kommer vi att presentera de vanligaste komorbida tillstånden och nuvarande konsensus gällande handläggning. Pulmonell hypertension vid IPF avhandlas i kapitel 8.

Emfysem

Kombinationen av lungfibros och emfysem uppmärksammades tidigt men det var först 2005 som det föreslogs som en separat fenotyp av IPF, så kallad CPFE (Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema) (3). CPFE identifieras genom samtidig förekomst av emfysem och fibros, oftast med en omvänd kraniokaudal gradient (emfysem apikalt och fibros basalt). Patienter med CPFE är oftast män med omfattande rökamnes och drabbas av pulmonell hypertension och lungcancer i större utsträckning än IPF-patienter utan emfysem (4–6). Det är fortfarande omdiskuterat huruvida CPFE är en distinkt sjukdom eller om emfysem endast är ett komorbid tillstånd vid IPF. Prevalensen av emfysem hos IPF-patienter beräknas till ca 30 % (spridning 8–51 % i 23 studier beroende på definition av emfysem) (2).

Lungfunktionsmässigt kännetecknas CPFE av till synes bevarade lungvolymer i kombination med oproportionerligt låg DLCO. Dessa fysiologiska kännetecken återspeglar motstridiga effekter av äromvandling (fibros) och parenkymdestruktion (emfysem) på lungvolymer och flöden.

Kliniskt kan dessa patienter uppvisa diskrepans mellan radiologi, lungfunktionsdata och symptomintensitet. Det kan därför vara svårt att avgöra huruvida en försämring beror på genuin fibrosprogress, KOL- /IPF-exacerbation eller försämrad hjärtsvikt. Då emfysem och fibros påverkar lungfunktionsundersökningar olika kan det vara svårt att ställa KOL diagnos hos dessa patienter om den inte varit känd redan före debuten av fibros.

Patienter med CPFE uppvisar högre förekomst av både pulmonell hypertension (47–90 % mot 31–46 %) och lungcancer (47 %) än patienter med enbart

IPF (7). Mejia et al. (5) rapporterade att den högre dödligheten bland patienter med CPFE hade samband med förekomsten av svår pulmonell hypertension. I deras studie var pulmonell hypertension, men inte emfysem, en oberoende prognostisk faktor.

Patienter med obstruktiv lungfunktionsnedsättning och förekomst av emfysem har vanligen exkluderats från de fas 3 studier där man studerat effekter av antifibrotiska läkemedel (8). Evidens för behandlingseffekt är således begränsad och den behandlande läkaren får hos den enskilda patienten göra en individuell bedömning gällande behovet av behandling mot obstruktivitet respektive fibros.

Lungcancer

Incidensen av lungcancer är märkbart högre hos patienter med IPF (4,4%–23% i olika studier) (1). Patienter med IPF löper ca 7 ggr ökad risk att utveckla lungcancer, även när man korrigerar för riskfaktorer som t.ex. rökning. Lungfibros är således en oberoende riskfaktor för lungcancer. Skivepitelcancer verkar vara den vanligaste typen av lungcancer hos patienter med IPF följd av adenocarcinom (9, 10). Medianöverlevnaden hos IPF-patienter som drabbas av lungcancer har rapporterats vara 38,7 månader mot 63,9 månader hos patienter med enbart IPF (10), det vill säga en fökortad överlevnad med cirka två år.

För närvarande finns varken bevis eller konsensus gällande lämplig behandling för IPF-patienter med lungcancer. Hos individer med operabel lungcancer är den perioperativa mortaliteten cirka 17% jämfört med 3,1% hos kontroller och är associerad till akuta exacerbationer (11). Även kemo- och radioterapi tycks öka risken för akuta exacerbationer vilket bör beaktas i varje enskilt fall. I praktiken har IPF-patienter med icke operabel lungcancer behandlats med kemoterapi på samma sätt som lungcancerpatienter utan IPF.

Det finns begränsade data gällande antitumoral behandling hos lungcancerpatienter med samtidig interstitiell lungsjukdom. Hos japanska patienter (11) med icke-småcellig lungcancer, var preexisterande interstitiell lungsjukdom en viktig riskfaktor både för läkemedelsinducerad lungskada och akut exacerbation efter behandling med gefitinib eller kemoterapi. Dödsfall relaterade till interstitiell lungsjukdom, inklusive läkemedelsinducerad lungskada inträffade i ca 30% av dessa patienter. Beslut om administrationen av kemoterapeutiska medel hos dessa patienter bör därför göras efter noggrant övervägande.

Effekten av antifibrotiska läkemedel på utvecklingen av lungcancer vid IPF diskuteras. En retrospektiv granskning av 384 patienter visade en minskning av lungcancerincidensen hos patienter som fick pirfenidon (12). Huruvida detta stärker behandlingsindikationen är däremot inte diskuterat.

Gastroesofageal Reflux

Flera studier har visat en ökad förekomst av GERD hos patienter med IPF jämfört med kontroller. Prevalensen rapporterades vara så hög som 87–94 % efter 24-timmars pH mätning (13, 14). Anmärkningsvärt var att 25–53 % av fallen saknade klassiska refluxsymtom. GERD och kronisk mikroaspiration har diskuterats som en viktig roll i patogenesen av IPF. Lee et al. (15) visade att pepsinnivån i bronkoalveolärt lavage (BAL) var förhöjd hos 30% av patienter med akut exacerbation vilket stödjer hypotesen att ockult aspiration av maginnehåll spelar roll hos vissa patienter med IPF-exacerbation.

I en metaanalys av data från tre randomiserade kontrollerade studier förknippades användningen av syrahämmande behandling med en reducerad förlust av forcerad vitalkapacitet (FVC), färre akuta exacerbationer och förbättrad överlevnad hos patienter med IPF (16, 17). I en retrospektiv analys (18) av data från tre andra randomiserade kontrollerade studier förknippades syrahämmande behandling med en ökad risk för infektion hos patienter med avancerad sjukdom.

Det finns behov av ytterligare studier som dels belyser samband mellan GERD och IPF, och dels studerar effekten av syrahämmande behandling. Rent allmänt kan sägas att syrahämmande behandling rekommenderas till de flesta IPF-patienter med symtom på reflux (8). Man har länge diskuterat effekten av antireflux-kirurgi hos IPF-patienter med verifierad GERD. Nyligen publicerades en randomiserad multicenterstudie (19) som inte visade signifikant effekt av kirurgi på sjukdomsprogress men däremot en tendens till färre hospitaliseringar.

Kardiovaskulär sjukdom

IPF är en riskfaktor för kranskärlssjukdom, arytmier, hjärtsvikt, cerebrovaskulära sjukdomar och hypertoni även efter justering för "confounders" såsom ålder, diabetes, och hyperkolesterolemi (20). Nathan et al. (21) visade även en högre förekomst av kranskärlssjukdom hos patienter med IPF och sämre prognos jämfört med kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL). En möjlig förklaring kan vara att patienter med underliggande kranskärlssjukdom har en lägre tolerans för hypoxi. Kranskärlssjukdom är vanligast förekommande bland de kardiovaskulära komorbiditeterna (rapporterad prevalens 3,2%–68%), följt av hjärtsvikt (4–26 %) och arytmier (6–19 %). Vid retrospektiv granskning av stora amerikanska dödsorsaksregister kunde upp till 10 % av dödsfallen härledas till kardiell genes (1, 2).

Handläggningen av kranskärlssjukdom hos IPF-patienter är en utmaning eftersom komplikationer efter angioplastik är vanligare hos IPF-patienter på grund av deras nedsatta lungkapacitet och funktionsförmåga (22). Majoriteten av dessa patienter behandlas därför konservativt. Måttliga till grava krans-

kärlsförkalkningar på CT har en god sensitivitet och specificitet (81–85 %) för kranskärlsjukdom och kan användas som led i utredning (23).

Det är viktigt att behandlande läkare är medveten om risken för kardiovaskulär komorbiditet hos IPF-patienter. Noggrann anamnes när det gäller kardiovaskulär hereditet och ansträngningskorrelerade symptom, uppmärksamhet vid förekomst av kranskärlsförkalkningar på CT och utredning i förekommande fall rekommenderas. Om patienten har etablerad kranskärlssjukdom rekommenderas optimal farmakologisk behandling i första hand, givet att kirurgi ökar exacerbationsrisken (24).

Tromboembolism

Patienter med IPF har högre incidens av lungemboli och djup ventrombos (25). De exakta mekanismerna är oklara men det finns en teori om att fokala lungskador och reparationsmekanismer orsakar uppreglering av proteashämmare, koagulopati och leder till en gynnsam miljö för utveckling av tromboemboliska händelser i lungkärnen.

En placebokontrollerad studie av Waran som avsåg studera sjukdomsprogress hos patienter med IPF utan tidigare tromboemboliska händelser fick avbrytas i förtid på grund av en ökad dödlighet i den behandlade gruppen (26). Modernare antikoagulantia, exempelvis nya orala antikoagulantia (NOAK) är inte studerade vid tromboemboliska händelser vid IPF och ytterligare forskning behövs. Sammanfattningsvis skall patienter med tromboemboliska händelser behandlas enligt gällande riktlinjer oavsett förekomst av IPF.

Obstruktivt sömnapné syndrom (OSA)

Måttlig till svår OSA är en vanlig samsjuklighet vid IPF med 10–88 % diagnosticerade i olika studier (30–32). IPF-patienter med OSA och sömnrelaterad hypoxi har en sämre prognos och snabbare sjukdomsprogress än patienter med enbart IPF (33). Mermigkis et al. (34, 35) visade att majoriteten (61 %) av patienter med IPF i en kohort hade OSA (definierad som apné- hypopne index (AHI) > 5 händelser per timme) och att det korrelerade med total lungkapacitet. Även om det exakta mekanistiska förhållandet mellan OSA och IPF är okänt, kan OSA möjligen orsaka subklinisk lungskada genom alveolär stretching, oxidativ stress och mikroaspiration.

Små, icke randomiserade studier visade att effektiv CPAP-behandling av IPF-patienter med måttlig till svår OSA resulterade i en avsevärd förbättring i deras dagliga aktivitet, sömn- och livskvalité (34, 35). God följsamhet till CPAP-behandling tycktes minska dödligheten i samma studie. Möjlighet av samtidig OSA bör övervägas hos patienter med IPF och utredning och ställningstagande till behandling bör göras enligt gällande riktlinjer.

Depression och ångest

IPF är en sjukdom som inte bara förkortar livslängden utan också sänker livskvaliteten, inte minst på grund av betydande inverkan på fysisk ork och autonomi (36). Förekomst av depression hos patienter med IPF rapporteras vara som lägst 24,3% (spridning 24,3–49%). I den allmänna befolkningen är förekomsten 3–19%. Förekomsten av ångest rapporteras vara mellan 27% och 31% vid IPF jämfört med 19% i den allmänna befolkningen (37).

Depression har en negativ inverkan på livskvaliteten och minskar följsamheten till behandlingen (37). Graden av dyspné, sömnkvalitet, lungfunktion och funktionell status verkar vara oberoende prediktorer för depression hos denna patientgrupp.

Hos alla patienter med IPF bör tecken till depression efterfrågas (38) och ställningstagande till psykiatrisk bedömning göras, helst tidigt i förloppet. Även psykolog- eller kuratorskontakt inom ramen för lungrehabilitering kan här ha en avgörande positiv effekt.

Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus är ofta förekommande vid IPF (1, 2, 6). Populationsstudier (6) genomförda i Japan, Mexiko och Storbritannien uppskattar förekomsten av diabetes typ 2 till 10–42% hos patienter med IPF jämfört med matchade kontroller även efter korrigering för steroidbehandling. Eftersom det finns ett väletablerat samband mellan diabetes och kärlsjukdom, skulle man kunna spekulera kring effekter även på lungkärlbädden. Effekter av antidiabetiska läkemedel och insulin på fibrosutveckling diskuteras också. Även om orsakssambanden är oklara, kan diabetes mellitus vara en oberoende riskfaktor för IPF. Hyldgaard et al. (27) har visat att diabetes var en negativ prognostisk faktor för IPF i en populationsbaserad kohort. Den behandlande läkaren bör alltså vara medveten om den höga prevalensen och den eventuella prognostiskt ogynnsamma effekten av diabetes hos patienter med IPF.

Hypotyreoos

Medan 1–2% av män och 5–9% av kvinnor i den allmänna befolkningen har diagnostiserad hypotyreoos (6), visade en nyligen genomförd metaanalys väsentligt högre förekomst bland individer med IPF, med en prevalens upp till 13% hos män och upp till 28% hos kvinnor (1, 28, 29). I denna studie hade patienter med kombinerad IPF och hypotyreoos kortare överlevnad jämfört med IPF-patienter utan hypotyreoos. De biologiska mekanismerna är än så länge oklara, men eftersom autoimmun thyreoidit är den vanligaste orsaken till hypotyreoos i utvecklade länder (6, 29), kan immunaktivering spela roll. Då tyroideasjukdom är vanligt förekommande bör man både efterfråga symtom och ta ställning till laboratorieutredning.

Infektioner

I en retrospektiv studie som inkluderade 9286 patienter med IPF var luftvägsinfektion det vanligaste komorbida tillståndet (39). Lunginfektion anses vara en viktig utlösande faktor för akuta exacerbationer (se kapitel 10). Dessutom tyder tidigare studier (40, 41) på att den mikrobiella bördan har ett visst samband med patogenesen och sjukdomsprogress vid IPF.

En mindre randomiserad 12-månaders studie publicerades 2013 i syfte att utvärdera effekten av trimetoprim-sulfa hos 181 patienter med fibrotisk idiopatisk interstitiell pneumoni (IIP), där 89% av patienterna hade IPF. Studien visade att trimetoprim sulfa förbättrade livskvalitén, och minskade mortaliteten hos den behandlade gruppen (42).

Ytterligare mekanistiska studier och kliniska prövningar av antimikrobiell terapi behövs för att avgöra om den kan ha effekt på sjukdomsprogress vid IPF. Det rekommenderas dock att alla patienter med IPF erhåller vaccination mot pneumokockinfektion och mot influensa.

Referenser

1. King CS, Nathan SD. Idiopathic pulmonary fibrosis: effects and optimal management of comorbidities. *Lancet Respir Med.* 2017;5(1):72-84.
2. Raghu G, Amatto VC, Behr J, Stowasser S. Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a systematic literature review. *Eur Respir J.* 2015 Oct;46(4):1113-30.
3. Cottin V. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *European Respiratory Journal.* 2005 Oct 1;26(4):586-93.
4. Suzuki A, Kondoh Y. The clinical impact of major comorbidities on idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig.* 2017 Mar;55(2):94-103.
5. Mejía M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, Estrada A, Suárez T, Alonso D, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2009 Jul;136(1):10-5.
6. Oldham JM, Collard HR. Comorbid Conditions in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Recognition and Management. *Front Med (Lausanne).* 2017;4:123.
7. Lin H, Jiang S. Combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE): an entity different from emphysema or pulmonary fibrosis alone. *J Thorac Dis.* 2015 Apr;7(4):767-79.
8. Sköld CM, Bendstrup E, Myllärniemi M, Gudmundsson G, Sjöheim T, Hilberg O, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a position paper from a Nordic expert group. *J Intern Med.* 2017 Feb;281(2): 149-166.
9. Lee T, Park JY, Lee HY, Cho Y-J, Yoon HI, Lee JH, et al. Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: clinical characteristics and impact on survival. *Respir Med.* 2014 Oct;108(10):1549-55.
10. Tomasetti S, Gurioli C, Ryu JH, Decker PA, Ravaglia C, Tantalocco P, et al. The impact of lung cancer on survival of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2015 Jan;147(1):157-64.

11. Suzuki H, Sekine Y, Yoshida S, Suzuki M, Shibuya K, Yonemori Y, et al. Risk of acute exacerbation of interstitial pneumonia after pulmonary resection for lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis based on preoperative high-resolution computed tomography. *Surg Today*. 2011 Jul;41(7):914–21.
12. Miura Y, Saito T, Tanaka T, Takoi H, Yatagai Y, Inomata M, et al. Reduced incidence of lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with pirfenidone. *Respir Investig*. 2018 Jan;56(1):72–9.
13. Raghu G, Freudenberger TD, Yang S, Curtis JR, Spada C, Hayes J, et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2006 Jan;27(1):136–42.
14. Savarino E, Carbone R, Marabotto E, Furnari M, Sconfienza L, Ghio M, et al. Gastro-oesophageal reflux and gastric aspiration in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Eur Respir J*. 2013 Nov;42(5):1322–31.
15. Lee JS, Song JW, Wolters PJ, Elicker BM, King TE, Kim DS, et al. Bronchoalveolar lavage pepsin in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2012 Feb;39(2):352–8.
16. Lee JS, Ryu JH, Elicker BM, Lydell CP, Jones KD, Wolters PJ, et al. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Dec 15;184(12):1390–4.
17. Lee JS, Collard HR, Anstrom KJ, Martinez FJ, Noth I, Roberts RS, et al. Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2013 Jul;1(5):369–76.
18. Kreuter M, Wuyts W, Renzoni E, Koschel D, Maher TM, Kolb M, et al. Antacid therapy and disease outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis: a pooled analysis. *Lancet Respir Med*. 2016 May;4(5):381–9.
19. Raghu G, Pellegrini CA, Yow E, Flaherty KR, Meyer K, Noth I, et al. Laparoscopic anti-reflux surgery for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (WRAP-IPF): a multicentre, randomised, controlled phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2018 Sep;6(9):707–14.
20. Kim W-Y, Mok Y, Kim GW, Baek S-J, Yun YD, Jee SH, et al. Association between idiopathic pulmonary fibrosis and coronary artery disease: a case-control study and cohort analysis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2015 Jan 5;31(4):289–96.
21. Nathan SD, Basavaraj A, Reichner C, Shlobin OA, Ahmad S, Kiernan J, et al. Prevalence and impact of coronary artery disease in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2010 Jul;104(7):1035–41.
22. Ponnuswamy A, Manikandan R, Sabetpour A, Keeping IM, Finnerty JP. Association between ischaemic heart disease and interstitial lung disease: a case-control study. *Respir Med*. 2009 Apr;103(4):503–7.
23. Nathan SD, Weir N, Shlobin OA, Urban BA, Curry CA, Basavaraj A, et al. The value of computed tomography scanning for the detection of coronary artery disease in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2011 Apr;16(3):481–6.
24. Ghatol A, Ruhl AP, Danoff SK. Exacerbations in idiopathic pulmonary fibrosis triggered by pulmonary and nonpulmonary surgery: a case series and comprehensive review of the literature. *Lung*. 2012 Aug;190(4):373–80.
25. Dalleywater W, Powell HA, Hubbard RB, Navaratnam V. Risk factors for cardiovascular disease in people with idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based study. *Chest*. 2015 Jan;147(1):150–6.

26. Noth I, Anstrom KJ, Calvert SB, de Andrade J, Flaherty KR, Glazer C, et al. A placebo-controlled randomized trial of warfarin in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 Jul 1;186(1):88–95.
27. Hyldgaard C, Hilberg O, Bendstrup E. How does comorbidity influence survival in idiopathic pulmonary fibrosis? *Respir Med.* 2014 Apr;108(4):647–53.
28. Oldham JM, Kumar D, Lee C, Patel SB, Takahashi-Manns S, Demchuk C, et al. Thyroid Disease Is Prevalent and Predicts Survival in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest.* 2015 Sep;148(3):692–700.
29. Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, Galofré JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Mar;99(3):923–31.
30. Mermigkis C, Chapman J, Golish J, Mermigkis D, Budur K, Kopanakis A, et al. Sleep-related breathing disorders in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung.* 2007 Jun;185(3):173–8.
31. Milioli G, Bosi M, Poletti V, Tomassetti S, Grassi A, Riccardi S, et al. Sleep and respiratory sleep disorders in idiopathic pulmonary fibrosis. *Sleep Med Rev.* 2016 Apr;26:57–63.
32. Lancaster LH, Mason WR, Parnell JA, Rice TW, Loyd JE, Milstone AP, et al. Obstructive sleep apnea is common in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2009 Sep;136(3):772–8.
33. Bosi M, Milioli G, Fanfulla F, Tomassetti S, Ryu JH, Parrino L, et al. OSA and Prolonged Oxygen Desaturation During Sleep are Strong Predictors of Poor Outcome in IPF. *Lung.* 2017;195(5):643–51.
34. Mermigkis C, Bouloukaki I, Antoniou K, Papadogiannis G, Giannarakis I, Varouchakis G, et al. Obstructive sleep apnea should be treated in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Sleep Breath.* 2015 Mar;19(1):385–91.
35. Mermigkis C, Bouloukaki I, Antoniou KM, Mermigkis D, Psathakis K, Giannarakis I, et al. CPAP therapy in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and obstructive sleep apnea: does it offer a better quality of life and sleep? *Sleep Breath.* 2013 Dec;17(4):1137–43.
36. De Vries J, Kessels BL, Drent M. Quality of life of idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Eur Respir J.* 2001 May;17(5):954–61.
37. Akhtar AA, Ali MA, Smith RP. Depression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chron Respir Dis.* 2013 Aug;10(3):127–33.
38. Ryerson CJ, Berkeley J, Carrieri-Kohlman VL, Pantilat SZ, Landefeld CS, Collard HR. Depression and functional status are strongly associated with dyspnea in interstitial lung disease. *Chest.* 2011 Mar;139(3):609–16.
39. Collard HR, Ward AJ, Lanes S, Courtney Hayflinger D, Rosenberg DM, Hunsche E. Burden of illness in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Med Econ.* 2012;15(5):829–35.
40. Han MK, Zhou Y, Murray S, Tayob N, Noth I, Lama VN, et al. Lung microbiome and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of the COMET study. *Lancet Respir Med.* 2014 Jul;2(7):548–56.
41. Molyneaux PL, Cox MJ, Willis-Owen SAG, Mallia P, Russell KE, Russell A-M, et al. The role of bacteria in the pathogenesis and progression of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 Oct 15;190(8):906–13.
42. Shulgina L, Cahn AP, Chilvers ER, Parfrey H, Clark AB, Wilson ECF, et al. Treating idiopathic pulmonary fibrosis with the addition of co-trimoxazole: a randomised controlled trial. *Thorax.* 2013 Feb;68(2):155–62.

8. Pulmonell hypertension vid idiopatisk lungfibros

Ola Vedin

Bakgrund

Pulmonell hypertension (PH) kännetecknas av ett förhöjt tryck i lilla kretsloppet och utgör komplikation till ett stort antal sjukdomar. Den bakomliggande orsaken och typ av PH är avgörande för handläggning och behandling. PH föreligger, oberoende av orsak, om medeltrycket i pulmonalisartären (mPAP) är lika med eller överstiger 25 mmHg. Klassificeringen av PH är i huvudsak baserad på etiologin. Det finns fem klasser av PH (1):

1. **Pulmonell arteriell hypertension (PAH).** Uppträder i såväl idiopatisk som hereditär form men även associerad till en rad sjukdomar, inklusive drogmissbruk, bindvävssjukdomar och medfödda hjärtfel.
2. **PH pga vänstersidig hjärtsjukdom** där förhöjda fyllnadstryck i hjärtrummen fortplantats bakåt i lungkretsloppet. Det är den absolut vanligaste formen av PH och förekommer ofta vid hjärtsvikt, aortastenosis och mitralisinsufficiens.
3. **PH pga lungsjukdom och/eller hypoxi.** Inkluderar KOL och interstitiell lungsjukdom, inklusive idiopatisk lungfibros (IPF), samt blandformer därav men även sömnapné-relaterad PH och mer ovanliga former förekommer.
4. **Kronisk tromboembolisk PH.** Domineras av kronisk lungemboli men inkluderar också mer ovanliga former såsom sarkom i pulmonalisartärerna, arterit mm.
5. **PH med oklar och/eller multifaktoriella orsaker.** T.ex. vissa hematologiska sjukdomar.

Pulmonell hypertension vid IPF

Genesen till PH vid IPF är inte klarlagd men tänkbara mekanismer inkluderar kärldstruktion, hypoxisk vasokonstriktion och vaskulär remodelling medierad av cytokiner och tillväxtfaktorer. PH kan förekomma även vid en till synes beskedlig IPF med ringa volymförlust och begränsade radiologiska förändringar. Prevalensen av PH vid IPF varierar betydligt i litteraturen. Hos patienter med relativt lindrig och stabil IPF har prevalensen rapporterats vara 8–15% (2, 3) medan 28–46% av IPF-patienter under utredning för lungtransplantation uppfyller kriterier för PH(4–8). I en studie där man kontrollerade seriella lungartärtryck noterades en mycket högre prevalens av PH hos patienterna i

anslutning till lungtransplantation jämfört i det tidiga utredningsskedet. Där-
emot befanns endast 9% av IPF-patienterna ha en allvarlig PH, definierat som
mPAP ≥ 40 mmHg(7). Det är viktigt att understryka att all PH som uppträder
i samband med IPF inte per automatik innebär PH grupp 3 enligt ovan då PH
av andra orsaker kan samexistera med en lungfibros, inte minst PH sekundär
till vänstersvikt och klaffvitier, men också lungembolisering och PAH.

I likhet med PH vid andra tillstånd, är förekomst av PH vid IPF förenat med
en påtagligt försämrad överlevnad (1, 2, 3, 5). Vidare föreligger också en tydlig
koppling mellan PH och nedsatt arbetsförmåga (9). I en studie visade sig steg-
rade PA-tryck korrelera starkare till ett försämrat funktionsstatus mätt med
6-minutersgångstest än vad som var fallet för lungvolym och grad av hypoxi
(6). Kopplingen mellan pulmonell hypertension, prognos och symtom är så-
ledes tydlig vid IPF. Däremot korrelerar graden av PH mycket dåligt med grad
av lungfunktionsnedsättning och fibros-score vid IPF (8,10). Låg diffusions-
kapacitet (DLCO) och desaturation vid arbete är några oberoende prediktorer
för PH i samband med IPF (10).

Diagnos

Utredning av PH vid IPF syftar till att ställa diagnos, bedöma svårighetsgrad
samt klarlägga etiologi enligt ovan nämnda klassificering. Klinisk misstanke på
PH bör väckas då grad av symtom och objektiva fynd, inkl. saturation, syrgas-
behov och i synnerhet DLCO, inte motsvaras av lungfibrosens spirometriska
och radiologiska svårighetsgrad. Man bör samtidigt komma ihåg att PH före-
kommer i störst utsträckning vid avancerad lungfibros vilket beskrivits ovan
och att utredning naturligtvis även i det skedet kan vara indicerad.

Natriuretiska peptider

B-type Natriuretic Peptide (BNP) och N-terminal prohormone BNP (NT-
proBNP) utsöndras från kardiomyocyterna till följd av volyms- och tryckbelast-
ning på hjärtat och är starkt prognostiska i samband med hjärtsvikt. I en studie
kunde förhöjda nivåer av BNP med god sensitivitet och specificitet identifiera
PH av svårare grad (mPAP ≥ 35 mmHg) bland patienter med kronisk lungsjuk-
dom och var dessutom prognostiskt(11). I en retrospektiv studie på cirka 130
IPF-patienter var BNP en starkare oberoende prognostisk markör vid PH än
skattade PA-tryck medelst ekokardiografi (12). Även andra studier har visat på
ett prognostiskt värde av natriuretiska peptider vid PH och IPF. Sammantaget
kan det således vara användbart i denna patientpopulation och stärka misstanke
på PH även om förekomst av vänstersidig hjärtsvikt som orsak till förhöjda
nivåer kan grumla bilden och försvåra bedömningen.

Ekokardiografi

Diagnoskriteriet $mPAP \geq 25$ mmHg grundar sig på invasivt mätta tryck. I verkligheten härrör emellertid en initial misstanke om PH oftast från anamnesuppgifter och non-invasiva undersökningsfynd. Ekokardiografi bör göras på alla patienter hos vilka PH misstänks. Skattning av PH med ekokardiografi görs indirekt, oftast inkluderande den maximala flödeshastigheten över en insufficiens i tricupidalisklaffen kombinerat med ett uppskattat tryck i höger förmak. Pga otillförlitlighet i skattning av tryck i höger förmak rekommenderar man i de senaste Europeiska (ESC/ERS) riktlinjerna för pulmonell hypertension (1) att enbart använda sig av hastigheten över tricupidalisklaffen (Tabell 1). Det finns även andra ekokardiografiska fynd som kan tala för PH, inklusive flödeshastighet över pulmonalisklaffen (accelerationstid till V-max, bifasisk dopplerprofil, dopplerhastigheter i ev pulmonalisinsufficiens) samt en förstora och funktionsnedsatt höger kammare (inkl paradox septumrörelse med eller utan D-format septum). Det är emellertid viktigt att understryka att alla ekokardiografiska fynd relaterat till PH är indirekta mått och att endast högerkateterisering ger den sanna trycknivån. Detta är i linje med fynd från flera studier av lungsjuka patienter där man observerat en relativt låg överensstämmelse mellan ekokardiografiskt skattade och invasiva tryck (13, 14). Följaktligen rekommenderas i ESC/ERS riktlinjer att man gör en sannolikhetsbedömning för diagnosen PH baserat på ekokardiografiska och kliniska fynd vilket sedan får avgöra det vidare behovet av invasiv tryckmätning.

Tabell 1. Ekokardiografisk sannolikhet för PH i symtomatiska patienter med misstänkt PH(1).

Max hastighet över tricupidalis (m/s)	Andra ekokardiografiska tecken på PH*	Ekokardiografisk sannolikhet för PH
≤2,8 eller ej mätbart	Nej	Låg
≤2,8 eller ej mätbart	Ja	Medel
2,9-3,4	Nej	
2,9-3,4	Ja	Hög
>3,4	Ej nödvändigt	

*Se tabell 8B i referens (1).

Högersidig hjärkateterisering

Högersidig hjärkateterisering utgör alltså "gold standard" för fastställande av PH-diagnos. Även om undersökningen är invasiv och mer resurskrävande än ekokardiografi är den i vana händer förenad med en mycket låg komplikationsfrekvens. Dessutom erhålls direkta mätvärden, inte enbart avseende lung-

artärtryck utan också inkilningstryck (avspeglar hjärtats diastoliska funktion), högerkammertryck och tryck i höger förmak vilket ger information om högerhjärtats funktion och belastning, samt information om flöde och saturationer. Det finns flera tänkbara situationer vid IPF och misstänkt PH då det kan vara lämpligt att gå vidare med högerkateterisering (adapterat från ref (10) och (1)):

1. Hemodynamisk kartläggning inför lungtransplantation.
2. Annan orsak till PH än lungsjukdom misstänks (t ex vänstersvikt, kronisk lungembolism eller PAH).
3. Klinisk bild och undersökningsfynd inkl DLCO står inte i proportion till lungvolymen.
4. Svår PH misstänks vid non-invasiv undersökning och behandling övervägs.

Resultatet av högerkateteriseringen möjliggör säkerställande av diagnos enligt följande definitioner (1):

- a. IPF utan PH (mPAP <25 mmHg)
- b. IPH med PH (mPAP ≥25 mmHg)
- c. IPH med svår PH (mPAP ≥35 mmHg eller mPAP ≥25 mmHg och låg cardiac index <2,0 L/min/m²)

Behandling

När patienten är utredd avseende både IPF och PH-komponent har Seeger et al (10) föreslagit en handläggnings- och bedömningsmall enligt tabell 2.

Tabell 2. Bedömning av PH vid IPF. Adapterat från (10).

	Lungfunktion	
Lungartärtryck i vila	FVC ≥ 70 % av förväntat CT: inga eller lindriga parenkymförändringar	FVC < 70 % av förväntat CT: kombinerad fibros och emfysem
mPAP < 25 mmHg	Ingen PH.	Ingen PH.
mPAP ≥ 25 mmHg	Oklar PH-klassificering. Inga data som stödjer lungärllsspecifik behandling.	IPF med PH. Inga data som stödjer lungkärllsspecifik behandling.
mPAP ≥ 35 mmHg	Oklar PH-klassificering, överväg alternativ etiologi. Remiss till specialistcenter.	IPF med svår PH. Remiss till specialistcenter.

Utöver behandling av den underliggande lungsjukdomen, i det här fallet IPF, ges inga andra specifika behandlingsrekommendationer i nuvarande riktlinjer. Syrgasbehandling rekommenderas ofta enligt sedvanliga kriterier för att upprätthålla en saturation > 90 % för att på så sätt motverka hypoxisk vaso-

konstriktion men evidens för denna behandling från randomiserade studier saknas för PH vid IPF.

Som framgår av tabell 2 finns heller inget stöd i internationella riktlinjer för lungkärllspecifik behandling av PH vid IPF. Existerande farmakologiska preparat har i huvudsak studerats och haft effekt vid PAH och saknar evidens eller har gett nedslående resultat vid IPF och andra lungsjukdomar. När dessa studerats i IPF-populationer har diagnostiken och dokumentationen av PH-förekomst dessutom ofta varit bristfällig då studierna ofta har drivits av andra hypoteser. Vidare bör vikten av att ställa korrekt diagnos, inte minst rörande underliggande orsak till PH, understrykas då en patient exempelvis kan ha både IPF och PAH och därför bli föremål för evidensbaserad behandling mot PAH vilket inte är fallet vid IPF-associerad PH. Således bör såväl oklara som svåra fall diskuteras och eventuellt utredas vid specialiserade PAH-centra. Beträffande användning av PAH-specifika terapier vid PH vid IPF följer en sammanfattning av det aktuella kunskapsläget nedan.

Kalciumflödeshämmare (t.ex. nifedipin) har i huvudsak studerats vid PH och KOL utan effekt. Vidare kan dessa preparat inhibera den hypoxiska pulmonella vasokonstriktionen och därmed eventuellt försämra gasutbytet i lungorna varför man avråder från att använda dessa.

Prostacyklinanaloger och prostacyclinreceptoragonister har potenta vasodilaterande men också cellprotektiva och antiproliferativa effekter. Evidens från randomiserade studier vid IPF saknas. I en liten studie på 8 patienter med IPF och svår PH jämförde man intravenös behandling med inhalerad form av prostacyclin. Man fann att den inhalerade formen reducerade pulmonalstryck och resistensen i lungkärllåden utan att påverka gasutbyte negativt. Vid intravenös behandling sågs utöver en minskning av pulmonalstryck dessutom systemisk hypotoni och hypoxi (15).

Fosfodiesterashämmare har vasodilaterande egenskaper genom minskad nedbrytning av cykliskt guanosinmonofosfat i lungkärllåden. I en 12 veckor lång randomiserad, placebokontrollerad studie på svår IPF (DLCO < 35 % av förväntat), där förekomst av PH ej var inklusionsgrundande men vanligt förekommande, resulterade sildenafil inte i någon signifikant effekt på andelen patienter som förbättrade sitt 6-minutersgångstest med > 20 %. Däremot sågs små men signifikanta effekter på grad av dyspné, gasutbyte och DLCO till förmån för sildenafil (16). En pre-specifierad subgruppsanalys från samma studie visade att sildenafil hade förmånliga effekter på gångsträcka (bevarades i större utsträckning) hos en sjukare subgrupp med högersvikt.

Endotelinreceptorantagonister medierar i huvudsak vasodilatation i lungkärlbädden. Vid IPF har man emellertid utvärderat preparatgruppens antifibrotiska egenskaper och därför inte primärt rekryterat IPF-patienter med PH i de randomiserade studier som gjorts. Bosentan har i flera studier visat sig vara säkert i denna patientpopulation (17–19). I den randomiserade, placebokontrollerade BUILD-3-studien tolererades bosentan väl men hade ingen effekt på varken det primära utfallsmåttet (tid till försämring av IPF), dyspné eller livskvalitet. Endast en marginell effekt på DLCO noterades. Det fanns inget krav på underliggande PH för inklusion i studien (19). Även ambrisentan har utvärderats i en randomiserad studie som avbröts i förtid pga större IPF-försämring i behandlingsgruppen samt mer hospitalisering. 11 % av patienterna hade PH men liknande utfall observerades även i denna grupp (20).

Sammanfattning

Pulmonell hypertension förekommer i en betydande andel patienter med IPF och prevalensen förefaller kopplad till lungsjukdomens svårighetsgrad. Pulmonell hypertension kan ha flera underliggande orsaker, inklusive IPF, och en kombinerad etiologi kan förekomma hos en och samma patient. Detta understryker vikten av noggrann diagnostik vilken inkluderar anamnes, status, ekokardiografi och, för slutgiltig diagnos, högerkateterisering. Den sjukdomsmodifierande behandling som finns att tillgå vid pulmonell arteriell hypertension har överlag en bristfällig dokumentation vid IPF. Fall där pulmonell hypertension konstaterats via basal utredning inkluderande ekokardiografi bör därför remitteras till specialistcenter för vidare diagnostik och ställningstagande till behandling.

Referenser

1. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2016 Jan 1;37(1):67–119.
2. Hamada K, Nagai S, Tanaka S, Handa T, Shigematsu M, Nagao T, et al. Significance of pulmonary arterial pressure and diffusion capacity of the lung as prognosticator in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest. The American College of Chest Physicians*; 2007;131(3):650–6.
3. Kimura M, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Kataoka K, Nishiyama O, et al. Pulmonary hypertension as a prognostic indicator at the initial evaluation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration*. 2013;85(6):456–63.
4. Behr J, Ryu JH. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2008;31(6):1357–67.
5. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest. The American College of Chest Physicians*; 2006;129(3):746–52.

6. Minai OA, Santacruz JE, Alster JM, Budev MM, McCarthy K. Impact of pulmonary hemodynamics on 6-min walk test in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. Elsevier Ltd; 2012;106(11):1613–21.
7. Nathan SD, Shlobin O a, Ahmad S, Koch J, Barnett SD, Ad N, et al. Serial development of pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration*. 2008;76(3):288–94.
8. Shorr AF, Wainright JL, Cors CS, Lettieri CJ, Nathan SD. Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplant. *Eur Respir J*. 2007;30(4):715–21.
9. Boutou AK, Pitsiou GG, Trigonis I, Papakosta D, Kontou PK, Chavouzis N, et al. Exercise capacity in idiopathic pulmonary fibrosis: The effect of pulmonary hypertension. *Respirology*. 2011;16(3):451–8.
10. Seeger W, Adir Y, Barberà JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25):D109–16.
11. Leuchte HH, Baumgartner RA, El Nounou M, Vogeser M, Neurohr C, Trautnitz M, et al. Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(7):744–50.
12. Song JW, Song J-K, Kim DS. Echocardiography and brain natriuretic peptide as prognostic indicators in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. Elsevier Ltd; 2009;103(2):180–6.
13. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, Sutton MS, Zisman DA, Blumenthal NP, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(5):735–40.
14. Nathan SD, Shlobin OA, Barnett SD, Saggarr R, Belperio JA, Ross DJ, et al. Right ventricular systolic pressure by echocardiography as a predictor of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2008;102(9):1305–10.
15. Olschewski H, Ghofrani HA, Walrath D, Schermuly R, Temmesfeld-Wollbrück B, Grimminger F, et al. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Aug;160(2):600–7.
16. 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;363(7):620–8.
17. Günther a, Enke B, Markart P, Hammerl P, Morr H, Behr J, et al. Safety and tolerability of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis: an open label study. *Eur Respir J*. 2007;29(4):713–9.
18. King TE, Behr J, Brown KK, Du Bois RM, Lancaster L, De Andrade JA, et al. BUILD-1: A randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(1):75–81.
19. King TE, Brown KK, Raghu G, Du Bois RM, Lynch DA, Martinez F, et al. BUILD-3: A randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(1):92–9.
20. Raghu G, Behr J, Brown KK, Egan JJ, Kawut SM, Flaherty KR, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013 May 7;158(9):641–9.

9. Lungfibros vid reumatiska sjukdomar

Maryam Fathi, Ingrid E Lundberg

Inledning

Reumatiska systemsjukdomar är en grupp relativt ovanliga kroniska inflammatoriska sjukdomar av oklar genes 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 systemisk skleros, polymyosit (PM)/dermatomyosit (DM), antisyntetassyndrom, Sjögrens syndrom, systemisk lupus erythematosus (SLE) och primära vaskuliter. ILD förekommer även vid reumatoid artrit (RA) och mixed connective tissue disease (MCTD). Dessa tillstånd har olika frekvens, klinik, histopatologi och immunspezifitet. Olikheter talar för att skilda patofysiologiska mekanismer kan föreligga bakom de interstitiella lungsjukdomar som är associerade med de reumatiska sjukdomarna. 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 sjukdomar 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 en studie från 2011 har 13 % 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). För denna patientgrupp har man föreslagit benämningen IPAF ("interstitial pneumonia with autoimmune features").

Utredning och diagnos av ILD associerad med reumatisk systemsjukdom

Diagnostik av ILD-associerad med reumatisk sjukdom är baserad på närvaron av karaktäristiska radiologiska fynd vid datortomografi av lungor hos patient med känd reumatisk sjukdom samt uteslutande av andra orsaker till ILD så som hjärtsvikt, läkemedelsbiverkan eller upprepade aspirationer. En tidig diagnos av ILD vid reumatiska sjukdom är önskvärd eftersom tidigt insatt behandling sannolikt kan förhindra bestående lungfunktionsnedsättning.

Till skillnad från patienter med idiopatisk lungfibros (IPF) ses ILD associerad med reumatisk sjukdom oftast hos kvinnor och vid signifikant lägre åldrar. Respiratoriska symptom är inte vägledande vid diagnostik av lungsjukdom vid reumatiska systemsjukdomar, då lungengagemang hos dessa patienter kan vara asymtomatiska. Detta kan förklaras av att patienter med reumatiska sjukdomar ofta inte är kapabla till tillräckligt hög ansträngningsgrad för att känna av andfåddhet. Dessutom kan andfåddheten vara sekundär till förändringar i leder eller muskulatur. Då lungengagemang 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, dermatomyosit, antisyntetassyndrom och RA. Detta är särskilt viktigt hos patienter med positiva antikroppar mot cyklisk citrullinerad peptid (anti-CCP) vilka ibland även benämns anticitrullinerade protein antikroppar (ACPA) och hos patienter med antisyntetasantikroppar och anti-MDA5 antikroppar.

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. Kännedom om patienternas rökvanor är också viktig då rökning är en känd orsak till såväl utveckling av ILD som riskfaktor för utveckling av underliggande reumatisk sjukdom som RA och troligtvis för flera av de andra reumatiska systemsjukdomarna. De reumatiska systemsjukdomar som i första hand bör övervägas som associerade med ILD är systemisk skleros, polymyosit, dermatomyosit och antisyntetassyndrom. Den senare karaktäriseras av ILD, myosit, artrit, Raynauds fenomen, mekanikerhänder samt antisyntetasantikroppar. Klinisk signifikant ILD kan förekomma hos upp till 40 % av patienter med systemisk skleros, upp till 70 % vid polymyosit/dermatomyosit (5, 6) och 50–100 % vid antisyntetassyndrom beroende på typ av antikropp (7). 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 (8, 9, 10). Typiska kliniska symtom och manifestationer som bör eftersökas och som väcker misstanke om associerad reumatisk systemsjukdom är listade i Tabell 1.

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

Symtom	Diagnos
Raynauds fenomen	Systemisk skleros, myosit, MCTD, antisyntetassyndrom
Artrit, artralgi	Samtliga reumatiska sjukdomar
Muskesvaghet, myalgi	Myosit, systemisk skleros, MCTD, antisyntetassyndrom
Hudutslag	SLE, DM, vaskulit
Gottrops tecken/papler	DM
Heliotropt exantem	DM
Teleangiektasier	Systemisk skleros
Fingertoppssår/atrofi	Systemisk skleros
Diffus handsvullnad	Systemisk skleros, MCTD
Mekanikerhänder	Antisyntetassyndrom, PM, DM
Reumatiska noduli	RA
Torrhetskänsla i mun och ögon	Sjögrens syndrom
Sväljningssvårigheter	Systemisk skleros, myosit

MCTD = mixed connective tissue disease, SLE = systemisk lupus erythematosus, DM = dermatomyosit, PM = polymyosit, 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). Dessa antikroppar kan finnas i serum flera år innan sjukdomsdebut. Mer än 85 % av patienter med systemisk skleros med positiv anti-topoisomeras antikroppar (anti-Scl 70) utvecklar ILD och antikroppens titer är korrelerad med svårighetsgrad och aktivitet av ILD. 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/dermatomyosit. En del av dessa antisyntetasantikroppar är i högre grad associerade med ILD än myosit. Anti-histidyl-tRNA-syntetas (anti-Jo-1) är den vanligaste antisyntetasantikroppen (11). Övriga antisyntetasantikroppar är listade i Tabell 2. Av de myositspecifika antikropparna som är associerade med ILD finns idag anti-Jo-1, anti-PL7, anti-PL12, anti-EJ, anti-OJ och MDA-5 (Melanoma differentiatiaion-associated

gene 5) kommersiellt tillgängliga för testning. Det bör observeras att dessa antikroppar är riktade mot proteiner i cytoplasman och därför kan ANA-test vara negativt. Kombinationen av Jo-1 antikroppar och anti-SSA-antikroppar (anti-Ro) kan vara associerad med en allvarlig form av ILD. Anti-MDA-5, är i hög grad associerad med dermatomyosit där dock muskelsvagheten kan vara mild eller obefintlig, s.k. amyopatisk dermatomyosit. Anti-MDA-5 är ofta associerad med en mycket allvarlig form av snabbt progredierande ILD med dålig prognos (12).

Tabell 2. Autoantikroppar associerade med specifika reumatiska sjukdomar.

Autoantikropp	Sjukdom
RF, anti-CCP (ACPA)	Reumatoid artrit
Anticentromer (Anti-cm)	Systemisk skleros
Anti Scl-70	Systemisk skleros
Anti-ribonucleoprotein (U1-RNP)	Mixed connective tissue disease
Anti-nukleär antikropp (ANA)	SLE
Anti-dubbelsträngad (ds) DNA	SLE
Anti-SS-A (anti-Ro52/anti-Ro60)	Sjögrens syndrom, SLE, myosit
Anti SS-B (anti-La)	Sjögrens syndrom, SLE
Anti-neutrophil cytoplasmatisk antigen (ANCA)	Vaskulit
Antisyntetasantikroppar (Anti-Jo1, anti-PL7, anti-PL12, anti EJ, anti-OJ)	PM, DM, antisyntetasyndrom
Anti-MDA-5	DM

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, och 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.

Lungfunktionstester och högupplösande datortomografi (HRCT) är de viktigaste metoderna för diagnostik av kliniskt signifikant interstitiell lungsjukdom vid reumatiska sjukdomar.

Lungfunktionstest är i särklass den viktigaste undersökningen vid evaluering av lungengagemang vid systemsjukdomar. De mest informativa parametrarna är total lungkapacitet (TLC), vitalkapitet (VC), forcerad vitalkapacitet (FVC)

forcerad expiratorisk volym på en sekund (FEV_1) 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% (15). 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 Raynaud`s fenomen). Lungfunktionsundersökningar har också sina begränsningar. Samexisterande andra kliniska tillstånd kan försvåra tolkning av resultat, t.ex. kan en betydande obstruktiv lungfunktionnedsättning leda till en normalisering av lungvolymen men en kraftigt nedsatt DLCO. Nedsatt DLCO men bevarade lungvolymen kan exempelvis vara första tecknet till såväl interstitiell lungsjukdom som pulmonell hypertention.

Sex minuters gångtest kan användas för bedömning av patienternas funktionella kapacitet samt grad av eventuell desaturering men kan påverkas av extrapulmonella faktorer som ledsmärtor, muskelsvaghet och anemi.

Radiologi: 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 men även HRCT mönster förenligt med UIP förekommer, främst hos patienter med reumatoid artrit. Både NSIP och UIP mönster kan förekomma vid atypiskt HRCT mönster. Andra differentialdiagnoser såsom infektion, läkemedelspåverkan, exponering och malignitet bör förstås uteslutas.

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

Lungbiopsi är "guldstandard" för diagnos och subtypning av ILD men utförs sällan hos patienter med ILD-associerade reumatiska sjukdomar. Skäl till detta kan vara att sjukdomarna ofta har bättre prognos än de idiopatiska formerna av lungfibros. Dessutom kan andra manifestationer av grundsjukdomen kräva

snabb insättning av immunosuppressiv behandling. Tidigare betraktades IL-associerade reumatiska sjukdomar som histologiskt och radiologiskt oskiljbara från andra former av lungfibros. Enligt den nu rådande klassifikationen av IL- är NSIP det vanligast förekommande patologiska mönstret vid IL-associerad reumatisk sjukdom. Reumatoid artrit karaktäriseras emellertid av hög frekvens UIP mönster. Prevalensen av andra histologiska mönster vid IL-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.

"Interstitial pneumonia with autoimmune features" (IPAF)

En rad termer har tidigare använts för beskrivning av patienter med IL- och oklar inflammatorisk systemsjukdom såsom "undifferentiated connective tissue disease-associated IL-" (UCTD-IL-), "autoimmune featured interstitial lung disease" och "lung-dominant CTD" (16–19). För denna patientgrupp har man nu föreslagit benämningen IPAF ("interstitial pneumonia with autoimmune features") (20).

Patienter med IL- som inte uppfyller kriterier för bindvävssjukdom enligt nuvarande American College of Rheumatology kriterier kan definieras som IPAF. De skall då uppfylla kriterier enligt Tabell 3, som är ett förslag från European Respiratory Society (ERS) och American Thoracic Society (ATS) arbetsgrupp (20). Diagnos av IPAF baseras på förekomst av interstitiell pneumoni på HRCT eller lungbiopsi efter uteslutande av alternativa diagnoser. IPAF kan sägas föreligga hos patienter som inte fyller kriterier för känd bindvävssjukdom men har minst en egenskap från minst två av tre diagnostiska domäner: **kliniska** (specifika extrapulmonella manifestationer), **serologiska** (specifika cirkulerande autoantikroppar) och **morfologiska** (radiologiska eller histopatologiska mönster).

Patienter med IPAF tycks ha olika egenskaper och prognos jämfört med patienter med IPF och patienter med IL-associerad reumatisk sjukdom. Medan majoriteten av patienter med IL-associerad bindvävssjukdom utgörs av kvinnor och majoriteten med IPF av män, förekommer IPAF ungefär i samma utsträckning hos män som kvinnor. IPAF-patienter är även yngre än patienter med IPF men äldre än de med IL- associerad reumatisk sjukdom.

Enligt två nyligen publicerade retrospektiva studier på IPAF-patienter (21, 22) är den serologiska domänen mest representerad, följd av den morfologiska och den kliniska. Raynaud's fenomen följd av artrit och/eller morgonstelhet ≥ 60 minuter var de vanligaste symtomen inom den kliniska domänen. Positiv ANA var det vanligaste serologiska fyndet och NSIP-mönster på HRCT var det vanligast förekommande fyndet inom den morfologiska domänen (21, 22). Den radiologiska och histopatologiska bilden av IPAF domineras av NSIP mönster. En bild av UIP på HRCT eller lungbiopsi utesluter dock inte IPAF även om UIP inte finns listad i de föreslagna kriterierna (Tabell 3). Som tidigare nämnts kan UIP förekomma även vid reumatiska sjukdomar speciellt vid RA och ibland vid systemisk skleros.

Retrospektiva studier visar varierande prognos vid IPAF. Vissa studier visar bättre överlevnad medan andra studier visar liknande prognos som vid IPF (16, 21, 22, 23, 24, 25). Förekomst av UIP-mönster på HRCT eller lungbiopsi tycks vara avgörande för prognosen, där UIP alltid verkar vara associerad till sämre prognos. Retrospektiva data talar också för att kortikosteroider eller immunosuppressiva medel kan förbättra prognosen och stabilisera lungfunktionen hos IPAF patienter (22, 24, 25).

Behandling av ILD associerad med systemsjukdom

Samma generella behandlingsprinciper som tillämpas vid IPF gäller för ILD vid reumatiska sjukdomar, exempelvis antirefluxbehandling, rehabilitering, syrgasbehandling och palliation. Det saknas till stor del dubbelblinda, placebokontrollerade studier, men baserade på ett mindre antal öppna studier och/eller fallrapporter används erfarenhetsmässigt glukokortikoider med eller utan andra immunosuppressiva läkemedel.

I en stor multicenterstudie på patienter med systemisk skleros och associerad ILD ("Scleroderma lung study"), gavs behandling under 12 månaders med peroralt cyklofosfamid i kombination med lågdos perorala glukokortikoider. Man såg en liten men signifikant förbättring av FVC hos behandlade patienter jämfört med placebo (26). I en uppföljande studie försvann effekten av behandling efter 24 månader (27). Efterföljande behandlingsstudie med mykofenolatmofetil i 2 år eller cyklofosfamid i ett år visade båda signifikant förbättring av lungfunktionen. Mykofenolatmofetil tolererades bättre och var associerad med mindre toxicitet och hade efter 24 månaders behandling likvärdig effekt med cyklofosfamid (28).

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. Det finns inga data talande för positiv effekt av de nya antifibrotiska medlen som pirfenidon, nintedanib vid behandling av systemisk skleros-associerad ILD, men flera kliniska prövningar pågår.

Tabell 3. Kriterier för IPAF enligt förslag från European Respiratory Society (ERS) och American Thoracic Society (ATS), modifierad efter (20).

<p>A. Klinisk domän</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Distal digitala fissurer (mekanikerhänder) 2. Distala digitala sår 3. Inflammatorisk artrit eller polyartikulär morgonstelhet ≥ 60 minuter 4. Palmara telangiektasier 5. Raynaud's fenomen 6. Oförklarligt digitalt ödem 7. Oförklarligt utslag på fingrars extensorsida (Gottron's sign)
<p>B. Serologisk domän</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ANA $\geq 1:320$ titer, diffus, kornig, homogen mönster eller <ol style="list-style-type: none"> a. ANA nukleärt mönster (alla titrar) b. ANA centromer mönster (alla titrar) 2. Reumatoid faktor $\geq 2x$ övre normalgräns 3. Anti-CCP 4. Anti-dsDNA 5. Anti-Ro (SS-A) 6. Anti-LA (SS-B) 7. Anti-ribonukleoprotein 8. Anti-Smith 9. Anti-topoisomeras (Scl-70) 10. Anti-tRNA syntetas (Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ, KS, Zo, tRS) 11. Anti-PM-Scl 12. Anti-MDA-5
<p>C. Morfologisk domän</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Radiologiskt mönster på HRCT <ol style="list-style-type: none"> a. Icke-specifik interstitiell pneumoni (NSIP) b. Organiserad pneumoni (OP) c. NSIP och OP d. Lymfoid interstitiell pneumoni (LIP) 2. Histologiskt mönster på kirurgisk lungbiopsi <ol style="list-style-type: none"> a. NSIP b. OP c. NSIP med OP d. LIP e. Interstitiella lymfoida aggregat med germinal center f. Diffusa lymfocyt, plasmacell infiltrat (med eller utan lymfoida folliklar) 3. Multikompartiment engagemang (utöver interstitiell pneumoni) <ol style="list-style-type: none"> a. Oklar pleuravätska eller pleural förtjockning b. Oklar perikardvätska eller perikardförtjockning c. Oklar luftvägssjukdom d. Oklar pulmonell vaskulopati

Perorala glukokortikoider är förstahandsmedel vid behandling av ILD associerad med PM/DM/antisynthetassyndrom. 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. För patienter med antisynthetassyndrom finns öppna studier som talar för gynnsam effekt på lungfunktion av rituximab i kombination med glukokortikoider, som av en del nu förespråkas som förstahandsmedel i kombination med glukokortikoider vid behandling av dessa patienter.

Patienter med anti-MDA5 antikroppar och snabbt progredierande ILD kräver intensiv immunsuppressiv behandling och monitorering då förloppet kan vara fatalt. Hos dessa patienter används ofta pulsbehandling med intravenös glukokortikoider och cyklofosfamid, eventuellt i kombination med högdos intravenös immunglobulin och rituximab. Om utebliven förbättring inom någon till några månader föreslås tillägg med tacrolimus. Från japanska experter finns rekommendationer om trippelbehandling med glukokortikoider och cyklofosfamid givna intravenöst i kombination med peroralt takrolimus, baserade på öppna studier. Vid progressiv lungfunktion nedsättning bör utredning för lungtransplantation initieras.

Det finns inga randomiserade, kontrollerade studier vid behandling av ILD associerad med RA. Glukokortikoider oftast i kombination med andra immundämpande läkemedel brukar dock användas. Medan tidigare rapporter talade för positiv effekt av azathioprin, cyklosporin, talar nya fallrapporter för användning av mykofenolatmofetil, tumor necrosis factor- α (TNF- α) hämmare och IL-6 receptor hämmare. Även om dessa medel har lett till stabilisering eller förbättring av lungstatus krävs större väldegnade studier för en allmän rekommendation av dessa preparat. För närvarande finns det inga data som stödjer användning av antifibrotiska medel som pirfenidon och nintedanib för behandling av RA-associerade ILD men studier pågår.

Akut lupus pneumonit är en livshotande men ovanlig komplikation till patienter med SLE. Behandlingsrekommendationer av tillståndet (baserat på fallbeskrivningar) består av intravenös pulsbehandling med metylprednisolon 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 med 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 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

Alla patienter med ILD bör utredas för underliggande reumatologisk sjukdom då ILD är vanligt och en bidragande faktor till ökad morbiditet och mortalitet vid ett flertal reumatologiska sjukdomar. Förekomst av autoantikroppar kan vara vägledande. En basal utredning med HRCT, och lungfunktiontester krävs för att identifiera förekomst och grad av lungengagemang. Vid konstaterad ILD vid reumatisk sjukdom är en noggrann uppföljning viktig och bör ske i samverkan mellan lungläkare och reumatolog då ILD inte alltid följer aktiviteten i grundsjukdomen. Beroende på aktivitet och progress av ILD kan behandling riktad mot ILD bli aktuell. Med undantag för systemisk skleros finns det ingen evidens för behandlingsrekommendationer vid ILD associerad med reumatiska sjukdomar. För att i framtiden kunna ge evidensbaserad behandling krävs randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier av ILD vid reumatiska sjukdomar.

Referenser

1. Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis.* 2007 Jul; 66(7): 940-944.
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): 614-622
3. Navaratnam V, Ali N, Smith C.J.P, McKeever T, Fogarty A, Hubbard R.B. Does the presence of connective tissue diseases modify survival in patient with pulmonary fibrosis? *Respiratory Medicine.* 2011 (105):1925-1930.
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): 313-320.
5. Highland KB, Garin MC, Brown KK. The spectrum of scleroderma lung disease. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007 Aug; 28(4): 418-429.

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. Labirua A, Lundberg IE. Interstitial lung disease and idiopathic inflammatory myopathies; progress and pitfalls. *Current Opinion in Rheumatology.* 2010; 22: 633-638
8. Papathanasiou 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.
9. 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): 507-513.
10. Bilgici A, Ulusoy H, Kuru O, Celenk C, Unsal M, Danaci M. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2005 Aug; 25(6): 429-435.
11. Katzap E, Barilla-LaBarca ML, Marder G. Antisynthetase syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2011 Jun; 13(3): 175-181.
12. 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.* 2013 ;23 (3): 496-502.
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): 258-263.
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): 632-636.
15. 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): 1027-1034.
16. Vij R, Noth I, Strek ME. Autoimmune-related interstitial lung disease: a distinct entity. *Chest.* 2011; 140 (5): 1292-1299.
17. Fischer A, West SG, Swigris JJ, Brown KK, Du Bois RM. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a call for classification. *Chest.* 2010;138: 251-256.
18. Omote N, Taniguchi H, Kondoh Y, Waranabe N, Sakamoto K, Kimura T, Kataoka K, Johkoh T, Fujimoto K, Fukuoka J, Otani K, Nishiyama O, Hasegawa Y. Lung-dominant connective tissue disease; clinical, radiological, and histological features. *Chest* 2015;148 (6):1438-1446.
19. Kinder BW, Shariat C, Collard HR, Koth LL, Wolters PJ, Golden JA, Panos RJ, King TE Jr. Undifferentiated connective tissue disease-associated interstitial lung disease: changes in lung function. *Lung.* 2010;188 (2):143-149.
20. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, Cadranel J, Corte TJ, Du bois RM, Lee JS, Leslie KO, Lynch DA, Matteson EL, Mosca M, Noth I, Richeldi L, Strek ME, Swigris JJ, Wells AU, West SG, Collard HR, Cottin V, "ERS/ATS Task Force on undifferentiated Forms of CTD-ILD. An official European respiratory Society / American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J.* 2015; 46 (4): 976-987.

21. Ahmad K, Barba T, Gamondes D, Ginoux M, Khouatra C, Spagnolo P, Strek M, Thivolet-Bèjui F, Traclet J, Cottin V. Interstitial pneumonia with autoimmune features: clinical, radiologic and histological characteristics and outcome in a series of 57 patients. *Respiratory Medicine* 2017; 123: 56-62
22. Oldham JM, Adegunsoye A, Valenzi E, Lee C, Witt L, Chen L, Husain AN, Montner S, Chung JH, Cottin V, Fischer A, Noth I, Vij R, Strek ME. Characterisation of patients with interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J*. 2016; 47: 1767-1775.
23. Navaratnam V, Ali N, Smith CJP, McKeever T, Fogarty A, Hubbard RB. Does the presence of connective tissue disease modify survival in patients with pulmonary fibrosis? *Respiratory Medicine* 2011; 105: 1925-1930.
24. Assayag D, Kim EJ, Elicker BM, Jones KD, Golden JA, King TE, Koth LL, Shum AK, Wolters PJ, Collard HR, Lee JS. Survival in interstitial pneumonia with features of autoimmune disease: A comparison of proposed criteria. *Respiratory Medicine* 2015; 109: 1326-1331.
25. Chartrand S, Swigris JJ, Stanchev L, Lee JS, Brown KK, Fischer A. Clinical features and natural history of interstitial pneumonia with autoimmune features: a single center experience. *Respiratory Medicine* 2016; 119: 150-154.
26. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, Arriola E, Silver R, Strange C, Bolster M, 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; scleroderma Lung Study Research Group. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006; 25: 2655-2666.
27. 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):1026-1034.
28. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC, Goldin J, Arriola E, Volkman Er, Kafaja S, Silver R, Steen V, Strange C, Wise R, Wigley F, Mayes M, Riley DJ, Hussain S, Assassi S, Hsu VM, Patel B, Phillips K, Martinez F, Golden J, Connolly MK, V, Hinchcliff ME, Fischer A, Swigris J, Meehan R, Theodore A, Simms R, Volkov S, Schraufnagel DE, Scholand MB, Frech T, Molitor JA, Highland K, Read CA, Fritzler MJ, Kim GHJ, Tseng CH, Elashoff RM; Scleroderma Lung Study II Investigators. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med*. 2016 Sep; 4(9): 708-719.

10. Akut exacerbation av idiopatisk lungfibros

Giovanni Ferrara, Ida Pesonen, Magnus Sköld

Bakgrund

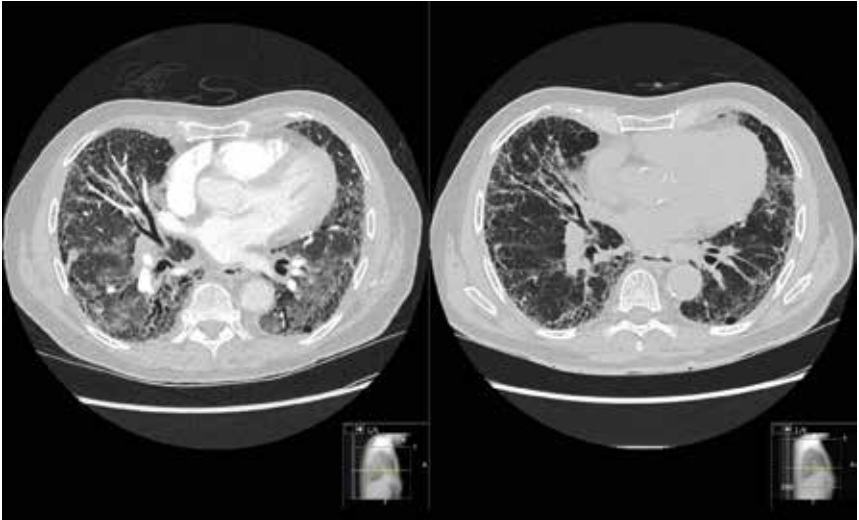
Akut exacerbation av idiopatisk lungfibros (AE-IPF), innebär en snabb försämring av patientens tillstånd, vanligtvis inom en månad, med ökad dyspné, syrgasbehov och nytillkomna bilaterala "ground glass" infiltrat som inte kan förklaras med hjärtsvikt eller lungödem (1). Akut exacerbation av IPF orsakar mer än hälften av alla sjukhusinläggningar, är ett allvarligt tillstånd med dålig prognos och leder till död för majoriteten av patienterna inom månader efter symtomdebut (2). Om AE-IPF är en accelererad progress av grundsjukdomen eller ett svar på exogena faktorer, såsom infektion, är oklart, men tillståndet delar många likheter med akut lungskada och "diffuse alveolar damage" (DAD). Etiologin är okänd, men virusinfektioner och mikroaspiration av surt maginnehåll har diskuterats.

Definition

En internationell arbetsgrupp har utarbetat ett dokument (1) som innehåller en reviderad definition av de diagnostiska kriterierna för AE-IPF. Definitionen är nu bredare och mer inkluderande och innefattar inte, som den föregående (3), krav på exklusion av orsaker till försämring, som framförallt var luftvägsinfektioner. Det är emellertid viktigt att utesluta andra orsaker av försämring, såsom hjärtsvikt, lungemboli och pneumothorax, eftersom dessa tillstånd är potentiellt behandlingsbara. Till skillnad från tidigare gör det nya dokumentet heller ingen skillnad mellan "idiopatiska" och sekundära former, eftersom denna distinktion inte har klinisk relevans när det gäller omhändertagandet av den enskilda patienten. Man betonar istället vikten av förekomst av bilaterala "ground glass" infiltrat och/eller konsoliderade infiltrat bilateralt överlagda på ett tidigare UIP-mönster (Figur 1). Dessutom skall förändringarna inte vara orsakade av övervätskning eller lungödem. Definition och diagnostiska kriterier för AE-IPF, visas i tabell 1.

Incidens och riskfaktorer

Epidemiologiska data varierar beroende på skillnader i studiepopulation, definition av AE-IPF och de statistiska metoder som använts. Incidensen av AE-IPF uppskattas till mellan 2.3% och 16% per år, enligt data från de stora genomförda kliniska prövningarna (3, 4). En meta-analys av placeboarmarna i fyra stora



Figur 1. Datortomografi av lunga på patient med akut exacerbation av IPF (vänster). Man ser uttalade "ground glass" förändringar överlagda på UIP-mönster. Till höger ses bild med UIP-mönster från samma patient vid ett tidigare skede av sjukdomen. Notera att datortomografin vid exacerbation är gjord med kontrast, medan den tidigare undersökningen är gjord utan.

Tabell 1. Föreslagen definition och diagnostiska kriterier för akut exacerbation av IPF enligt (1).

<p>Definition</p> <p>En akut, kliniskt relevant respiratorisk försämring med tillkomst av nya spridda alveolära infiltrat</p>
<p>Diagnostiska kriterier</p> <ul style="list-style-type: none"> • Etablerad eller nydiagnosticerad IPF • Akut försämring eller försämring av dyspné under den senaste månaden • Nyttillkomna dubbelsidiga "ground glass" förändringar och/eller konsolideringar överlagda på UIP-mönster på HRCT • Försämringen förklaras inte helt av av hjärtsvikt eller övervätskning

IPF: idiopatisk lungfibros; UIP: usual interstitial pneumonia; HRCT: datortomografi med hög-upplöst teknik.

kliniska prövningar visar att risken kan uppskattas till 4.1 exacerbationer per 100 patientår (5). Kohortstudier har dock visat en högre incidens av AE-IPF än de kliniska prövningarna, En studie från Korea visade en 1- och 3-årsincidens på 14.2% och 20.7% och en japansk studie visade en 1-, 2- och 3-årsincidens på 8.6%, 12.6% och 23.9%.

Risikfaktorer för AE-IPF är låg forcerad vitalkapacitet (FVC), låg diffusionskapacitet (DLCO), kort gångsträcka vid 6-minuters gångtest (6MWT), hypoxi i vila och ökad dyspné (6). Andra riskfaktorer är pulmonell hypertension (7), snabb förlust av lungvolym (8) och anamnes på tidigare exacerbationer (8). Yngre och överviktiga patienter har också en ökad risk för exacerbation (6, 9). Yttre riskfaktorer som nämnts är virusinfektion, mikroaspiration med reflux och invasiva ingrepp som kirurgi och bronkoskopi (1, 10). Det faktum att AE-IPF har rapporterats vara vanligare under vinterhalvåret och hos patienter som behandlas med immunsuppression talar för infektion som utlösande faktor (8).

Klinisk bild och utredning

Den kliniska bilden vid AE-IPF är tilltagande dyspné och ökat syrgasbehov i frånvaro av klara tecken på hjärtsvikt eller övervätskning. De flesta patienter klagar på en försämring sedan några veckor och de visar ofta nedsatt syresättning jämfört med tidigare värden med ökat syrgasbehov. Det är inte ovanligt med influensaliknande symtom som hosta och låggradig feber. Undersökning visar takypné, cyanos, krepitationer över lungfälten och ibland pittingödem som tecken på högerhjärtsvikt (10).

Utredning av en AE-IPF är komplicerad, eftersom hypoxin begränsar och oftast omöjliggör utredningar såsom bronkoskopi och lungbiopsi. Dessutom innebär alla invasiva procedurer en viss risk för ytterligare akut försämring (10). Därför grundar sig diagnostiken i normalfallen enbart på den kliniska och radiologiska bilden. Ofta genomförs akut datortomografi med kontrast för att utesluta lungemboli. Andra frågeställningar vid radiologisk utredning kan vara hjärtsvikt, pneumoni eller pneumothorax. Nyttillkomna bilaterala "ground glass" förändringar och konsolideringar överlagda på UIP-mönster är ett karakteristiskt fynd (Figur 1) (1, 10). Blodprover visar ofta ett inflammatoriskt påslag med bland annat måttligt förhöjt C-reaktivt protein (CRP). Ett flertal prognostiska blodprover har föreslagits (exempelvis laktatdehydrogenas, CRP, Krebs von Lungen-6 (KL-6)), men inga används ännu i kliniskt bruk.

Behandling

Det finns ingen bevisad effektiv behandling för AE-IPF. Behandlingen är baserad på empiriska och icke-kontrollerade studier och expertutlåtanden. Tyngdpunkten ligger framförallt på att behandla de eventuella bakomliggande orsakerna exempelvis infektion. Bredspektrum antibiotika används ofta till patienter med AE-IPF, även om en studie baserad på prokalcitonin-nivåer i blodet inte visade någon skillnad i prognos hos patienter beroende på prokalcitonin (11). Steroidbehandling i hög dos används ofta. En vanlig strategi är att inleda med metylprednisolon 0.5–1 gram intravenöst dagligen under 3 dagar och därefter

övergå till peroral behandling. Alternativt kan man börja med prednisolon *per os* i dosen 0,5–1 mg/kg kroppsvikt och dag under några dagar till en vecka varefter nedtrappning sker. Det är vanligt att någon form av trombosprofylax ges. Diuretika kan prövas om det föreligger misstanke om övervåtskning.

De flesta är överens om att syrgas, non-invasiv ventilation, symtomlindring och palliation skall användas för att lindra dyspné och för att vidmakthålla en acceptabel syresättning. Invasiv ventilation med intubering rekommenderas inte på grund av den dåliga prognosen (1, 10, 12). Intensiv vård, även med "extra corporeal membrane oxygenation" (ECMO), kan dock övervägas i fall patienten är listad för lungtransplantation (13). Studier med både nintedanib och pirfenidon har visat viss förebyggande effekt på risken av AE-IPF (14–16). En studie (17) visade en minskad exacerbationsfrekvens postoperativt då patienterna behandlades med pirfenidon. Inget antifibrotiskt läkemedel har dock någon roll i behandlingen av själva AE-IPF (1). Den, i det närmaste, totala brist på evidens när det gäller behandling av detta allvarliga tillstånd är oroande, och randomiserade kontrollerade studier efterfrågas. Tabell 2 summerar olika potentiella behandlingsalternativ för patienter med AE-IPF.

Tabell 2. Behandlingsalternativ som föreslagits vid AE-IPF. Observera att evidensen för samtliga nämnda alternativ ännu är svag eller obefintlig.

<p><i>Farmakologiska interventioner</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Högdos systemiskt kortison • Immunosuppressiv behandling: cyklofosfamid, cyklosporin, tacrolimus • Bredspektrumantibiotika • Trombosprofylax
<p><i>Icke-Farmakologiska Interventioner</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Plasmabyte, hemoperfusion ("polymyxin-B immobilized fiber column") • Noninvasiv ventilation • Invasiv ventilation och ECMO till patienter listade för lungtransplantation.
<p><i>Palliation</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Morfin • Benzodiazepiner • Noninvasiv ventilation i dyspnélindrande syfte

IPF: idiopatisk lungfibros; ECMO: "extra-corporeal membrane oxygenation".

Referenser

1. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, et al. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(3):265-75.
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;37(2):356-63.
3. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *The New England Journal of Medicine.* 2014;370:2071-82.
4. King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *The New England Journal of Medicine.* 2014;370:2083-92.
5. Atkins CP, Loke YK, Wilson AM. Outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis: a meta-analysis from placebo controlled trials. *Respir Med.* 2014;108(2):376-87.
6. Collard HR, Yow E, Richeldi L, Anstrom KJ, Glazer C, investigators I. Suspected acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis as an outcome measure in clinical trials. *Respiratory research.* 2013;14:73.
7. Judge EP, Fabre A, Adamali HL, Egan JJ. Acute exacerbations and pulmonary hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2012;40(1):93-100.
8. Reichmann WM, Yu YF, Macaulay D, Wu EQ, Nathan SD. Change in forced vital capacity and associated subsequent outcomes in patients with newly diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med.* 2015;15:167.
9. Kondoh Y, Taniguchi H, Katsuta T, Kataoka K, Kimura T, Nishiyama O, et al. Risk factors of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2010;27(2):103-10.
10. Luppi F, Cerri S, Taddei S, Ferrara G, Cottin V. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a clinical review. *Internal and Emergency Medicine.* 2015.
11. Ding J, Chen Z, Feng K. Procalcitonin-guided antibiotic use in acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Int J Med Sci.* 2013;10(7):903-7.
12. Skold CM, Bendstrup E, Myllarniemi M, Gudmundsson G, Sjaheim T, Hilberg O, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a position paper from a Nordic expert group. *J Intern Med.* 2017;281(2):149-66.
13. Dellgren G, Schersten H, Kjellman U, Gilljam M, Swärd K, Thylén A, et al. (ECMO can be a bridge to lung transplantation. New method saves life in acute pulmonary failure according to a retrospective study). *Läkartidningen.* 2011;108:1493-7.
14. Iwata T, Yoshino I, Yoshida S, Ikeda N, Tsuboi M, Asato Y, et al. A phase II trial evaluating the efficacy and safety of perioperative pirfenidone for prevention of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis in lung cancer patients undergoing pulmonary resection: West Japan Oncology Group 6711 L (PEOPLE Study). *Respir Res.* 2016;17(1):90.
15. Suissa S, Ernst P. The INPULSIS enigma: exacerbations in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax.* 2015;70(5):508-10.
16. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *The European Respiratory Journal.* 2010;35:821-9.

11. Lungrehabilitering

Gun Faager, Maria Nykvist

Bakgrund

Lungrehabilitering innebär program för att stärka den fysiska prestationsförmågan, minska symtom, förbättra nutritionsstatus, öka kunskap i egenvård, ge psykosocialt stöd och förbättra aktivitet i dagligt liv (ADL). Studier har visat positiva effekter på fysisk förmåga, symtom och hälsorelaterad livskvalité hos patienter med idiopatisk lungfibros (IPF) och andra interstitiella lungsjukdomar. Fysisk träning är en hörnsten i lungrehabilitering vid IPF (1–4).

Symtom såsom dyspné, hosta och fatigue påverkar patientens fysiska förmåga och hälsorelaterad livskvalitet. Då symtomen ökar undviker patienten fysisk aktivitet som framkallar andfåddhet vilket leder till nedsatt kondition. En nedåtgående ”rörelsespiral” skapas och den dagliga fysiska aktiviteten minskar påtagligt (5, 6).

Det finns hög evidens att lungrehabilitering har positiva effekter på fysisk kapacitet, dyspné och hälsorelaterad livskvalitet hos patienter med kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL). Begränsningar i fysisk aktivitet vid KOL beror på förändrad andningsmekanik, hyperinflation och dysfunktion av skelettmuskulaturen (7, 8). Hos patienter med IPF är troligtvis det försämrade syrgasutbytet huvudorsaken till begränsningarna i fysisk kapacitet. Båda patientgrupperna får dock liknande konsekvenser av sin sjukdom i det dagliga livet och det verkar därför troligt att även patienter med IPF har hjälp av lungrehabilitering (2).

Antalet studier som utvärderar lungrehabilitering vid IPF är relativt få. I en översiktsartikel (2) fann författarna 7 artiklar med varierande kvalitet som studerade lungrehabilitering vid IPF. Programmen varierade i längd från 6 till 12 veckor. I alla programmen ingick fysisk träning som huvuddel men också komponenter som egenvård, andningsträning, avspänning och annan patientutbildning. Den fysiska träningen bestod av en kombination av aerob- och styrketräning (2). Trots låg evidensgrad ger flera guidelines rekommendationen att IPF-patienter ska erbjudas lungrehabilitering (1, 2, 9).

Fysisk träning

I Kenns översiktsartikel (2) bestod den aeroba träningen av antingen ergometercykelträning, promenadprogram eller gång på gåband. Patienterna tränade 5 till 30 minuter per tillfälle, 2 till 5 gånger per vecka och intensiteten ställdes in utifrån 50–80 % av maximal arbetsförmåga eller till 60 % av maximal arbetspuls (2).

I en nyligen publicerad studie (10) tränade patienter med interstitiell lungsjukdom ergometercykelträning och gång på gåband. Intensiteten på gåbandet var 80 % av gånghastigheten beräknat från 6 minuters gångtest (6MWT). Belastningen under ergometercykelträningen var 70 % av maximal arbetsbelastning utifrån 6 MWT (10)

Viss rörlighetsträning ingick i några av programmen och då i huvudsak för arm, axel och thorax (2).

Styrketräningsprogrammen varierade i de olika studierna och bestod av antingen funktionell styrketräning, styrketräning med fria vikter, maskiner eller gummiband. Dosering var 10–15 repetitioner i 1-3 set för de stora muskelgrupperna i armar, ben, rygg och mage. Duration av träningen var 20–30 minuter med en belastning som stegrades successivt. Intensiteten skattades enligt Borg's Category Ratio Scale (Borg CR-10) och rekommendationen var träning till man uppnått 3–6 på skalan (2).

Ett annat sätt att beräkna belastningen i styrketräning är att utgå från 10–12 RM (repetition maximum) dvs den vikt som patienten kan lyfta minst 10 men inte mer än 12 gånger (10).

Den fysiska träningens betydelse vid IPF har sammanfattats av Vainshelboim et al (11) där de ger ett exempel på en träningsmodell som innehåller aerob, styrke-, rörlighets- och andningsträning. Författarna menar att det finns behov av en specifik träningsmodell för patienter med IPF och att man inte helt ska "kopiera" program för patienter med KOL. Träningsmodellen föreslås ha tre faser. En initial fas de första 6 veckorna som följs av en förbättringsfas under 6 veckor till 6 månader. En underhållsfas följer därefter. Belastningen skall upplevas tolerabel för patienten men ökas successivt utifrån patientens förbättrade förmåga. För patienter som desaturerar under träningen (SpO₂ 85–88%) tillförs syrgas. I modellen rekommenderas intervallträning i syfte att minska desaturationen. Intensiteten i den aeroba träningen bedöms i den initiala fasen vara 50–60 % av maximal arbetsförmåga och med en upplevd dyspné enligt Borg CR 10 till 3-5. I förbättringsfasen ökas belastningen till 60–85 % av maximal arbetsförmåga, Borg CR 10: 4–7 och i underhållsfasen 70–85 % av max arbetsförmåga och Borg CR 10: 5–7 (11).

Rekommendationerna för hela träningsprogrammet (11) är 8–10 minuter uppvärmning (gymnastik, andningsövningar och balansträning), 20–50 minuter aerob träning (gång och ergometercykling), cirka 8 olika styrketräningsövningar (ben, arm och magmuskulatur) med varje övning i 1–3 set och 10–15 repetitioner. Rörelseträning, där varje övning repeteras 1–2 gånger (11).

Fysisk träning är en väletablerad behandling i förebyggande och rehabiliterande syfte och patienter som har genomfört program har förbättrat sin fysiska kapacitet, minskat dyspné och ökat sin hälsorelaterade livskvalitet direkt efter

programmet. Dock är det oklart hur länge förbättringen kvarstår. Resultaten stärker evidensen gällande fysisk träning hos patienter med IPF. Trots positiva resultat är de bakomliggande mekanismerna för adaptationen av fysisk träning och optimalt träningsupplägg outforskade hos patienter med IPF och det finns behov av framtida studier. Även om det kvarstår frågetecken kring fysisk träning och dess kvarstående effekter på IPF så är det en rekommendation att handledd fysisk träning bör ingå som standard i lungrehabiliteringsprogram för denna grupp patienter (11).

Fysisk aktivitet

Begränsat antal studier finns om fysisk aktivitet (som kan mätas med stegräknare och accelerometer) vid IPF, men för befolkningen i allmänhet och vid kroniska lungsjukdomar finns det samband med låg fysisk aktivitet och försämrat hälsostatus och även högre risk för mortalitet (8, 12). En studie har visat att patienter med idiopatiska interstitiella pneumonier hade 65 % lägre nivå av fysisk aktivitet jämfört med en frisk kontrollgrupp och att mindre än 3287 steg per dag associerades med sämre prognos och ungefär tre gånger högre risk för död (11). En annan studie visade ett signifikant samband mellan låg fysisk aktivitet, desaturation och dödlighet hos patienter med IPF (13). Detta kan tyda på att fysisk aktivitet kan ha en positiv påverkan på prognosen men att detta måste bekräftas genom att göra studier med långtidsuppföljning (5).

Det finns mycket få studier hur fysisk träning påverkar graden av fysisk aktivitet hos patienter med IPF och detta är ett område med stort behov av ökad kunskap både gällande kort- och långtidseffekter (8, 12). Två studier har dock visat att fysisk aktivitet förbättrades efter lungrehabilitering men att effekten inte var kvarstående efter 11 månader (14, 15).

Andningsövningar

Andningstekniker som finns att tillgå är djupandning och sluten läppandning. Sluten läppandning innebär att man andas in och sedan andas lugnt ut med halvslutna läppar. Vid Positive Expiratory Pressure (PEP) använder patienten ett andningsredskap för att uppnå ett motstånd under utandning. Tekniken sluten läppandning och PEP är en vanligt använd teknik hos patienter med KOL (2). I flera studier framgick det att sluten läppandning även användes på patienter med IPF (2). Patienter med IPF har inte obstruktiva luftvägar och en för intensiv användning av motstånd vid utandning skulle kunna öka andningsarbetet för patienterna (11). En mjukare form av sluten läppandning med mindre motstånd borde dock kunna användas och då i syfte att sänka andningsfrekvensen och öka kontrollen över andningen (11).

Inandningsmuskelträning är en metod där man lägger ett motstånd på inand-

ning i syfte att belasta andningsmuskulaturen. Olika andningstränare finns att tillgå som antingen är flödesberoende eller tryckstyrda. En studie, dock inte kontrollerad, har inkluderat inandningsmuskelträning i lungrehabilitering vid IPF. Inandningsmuskelträningen utfördes med 30 andetag 1 gång per dag men är inte separat utvärderad (16, 17).

På den europeiska lungkonferensen (ERS) presenterades 2016 en kontrollerad studie där man studerat om inandningsmuskelträning i kombination med fysisk träning kunde ha en ytterligare effekt jämfört med enbart fysisk träning vid IPF. Studien visade en signifikant förbättrad dyspné och en positiv trend i fysisk förmåga, trötthet och hälsorelaterad livskvalité (18).

Patientutbildning

Patientutbildning är en komponent som kan innefatta sjukdomslära, lungfysiologi, medicinering och bieffekter, andningstekniker, strategier vid hosta, energisparande tekniker under ADL och näringslära. I vissa fall kan information om syrgasbehandling och lungtransplantation vara aktuellt. Utbildning i grupp kan vara värdefullt för att få psykologiskt stöd, känsla av minskad isolering och praktiska sjukdomsspecifika råd genom att interagera med andra patienter med IPF (19, 20), se även kapitel 15. Vid en intervjustudie hos patienter med lungfibros framkom att många av patienterna saknade information om sin sjukdom, behandlingsalternativ, syrgasbehandling, lungrehabilitering och transplantation och att det därför finns ett stort behov av förbättrad patientutbildning (21). Fler studier behövs för att utveckla specifika utbildningsprogram vid IPF.

Aktivitet i dagliga livet, ADL

Patienter med avancerad sjukdom kan ha svårigheter att utföra ADL och detta kan påverka den hälsorelaterade livskvalitén negativt (19). Utbildning i att minska energiåtgång under daglig aktivitet är en del i lungrehabilitering men det saknas dock studier med endast arbetsterapeutiska insatser vid IPF. Genom anamnes, självskattning och tester av olika ADL-moment gör arbetsterapeuten en bedömning av patientens begränsningar i vardagslivet och en individuell behandlingsplan upprättas. Denna kan omfatta ergonomisk rådgivning, energisparande arbetssätt, information, aktivitetskompensatoriska hjälpmedel och bostadsanpassning och är några exempel på hur arbetsterapeuten kan arbeta med patienter med lungsjukdom (22).

Nutritionsbehandling

I kliniken möter dietisten patienter med IPF som har minskad aptit och som kan leda till viktnedgång. Både sjukdomen i sig och givna läkemedel kan påverka aptit. Kostråd bör därför ingå i lungrehabilitering. Det finns inga sjuk-

domsspecifika rekommendationer gällande kost för patienter med IPF men när undervikt uppträder som ett led i lungsjukdom finns det allmänna rekommendationer hur patienten ska kunna förbättra sin näringsstatus. Exempel på detta kan vara anpassad kost utifrån anamnes, förskrivning av kosttillskott och uppföljning med bland annat viktutveckling (22). Något högre bodymass index (BMI) vid KOL ger ökad överlevnad och en studie har visat att ett högre BMI är även associerad med bättre prognos för patienter med IPF (23).

Psykosocialt stöd

Patientens psykosociala livssituation påverkas negativt vid IPF och åtgärder att förbättra deras livssituation är därför av stor vikt och bör vara en del i lungrehabilitering.

Patienter med IPF har rapporterat trötthet, oro, ångest, panik och en känsla av att livet "vänds upp och ner" när man får sin diagnos (24). I en studie utvecklade man ett sjukdomsspecifikt program för IPF och utvärderade effekterna på symtombördan och den hälsorelaterade livskvalitén hos patienterna och dess närstående. Programmet inkluderade undervisning om IPF, kognitiva beteendetekniker och egenvård. Studien minskade stress hos partnern men förbättrade inte den hälsorelaterade livskvalitén hos patienterna. Vid djupintervjuer framkom det emellertid att programmet ansågs vara mycket värdefullt för patienterna och dess närstående (25). Det finns behov av fler studier inom detta område för att kunna tillgodose patientens specifika behov.

Utvärdering av lungrehabilitering

I syfte att utvärdera effekten av lungrehabilitering vid IPF kan olika självskattningsinstrument användas. Hälsorelaterad livskvalité kan utvärderas med ett generellt formulär, Short form 36-item Questionnaire (SF-36) eller sjukdomsspecifika formulär som King's brief interstitial lung disease questionnaire (K-BILD) (26), St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) och Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ) (27). Modified Medical Research Council dyspnoea scale (mMRC) (28) och Borg CR-10 (29) är instrument för att utvärdera dyspné. Fysisk kapacitet kan utvärderas med (6MWT) (30), endurance shuttle walking test (ESWT) (31), incremental shuttle walking test (ISWT) (32) och Åstrand's cykeltest (33). Exempel på formulär som utvärderar ADL är ADL-taxonomin (34) och Katz'ADL- index (35). De flesta av dessa instrument används enbart i kliniska studier och har ännu inte etablerats i klinisk rutin.

Sex-minuters gångtest (6MWT)

6MWT ett användbart och reproducerbart submaximalt test som mäter fysisk förmåga (30). Det är lätt att administrera då det kräver lite utrustning. 6MWT

har visat sig reliabelt och har god validitet vid IPF (36). Den minsta signifikanta skillnaden är enligt Swigris et al. föreslaget till 28 meter (37).

Förändringar i 6 MWT har visat sig kunna predicera död. En försämring av 6MWT med mer än 50 meter under 24 veckor ökade risken för död inom ett år för patienter med IPF och en gångsträcka < 250 m fördubblade risken för död (36).

6MWT genomförs i en korridor som helst bör vara minst 30 meter lång enligt ATS riktlinjer (38). Patienten uppmanas att gå så långt som möjligt på 6 minuter. Pauser är tillåtna vid behov men patienten ska fortsätta att gå så snart det är möjligt. Fysioterapeuten ger standardiserade uppmuntrande fraser varje minut. Före och efter testet mäts puls, blodtryck och syrgassaturation. Dyspné och bentrötthet skattas enligt Borg CR 10 skala (38).

Referenser

- Holland A, Hill C. Physical training for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(4):CD006322.
- Kenn K, Gloeckl R, Behr J. Pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis--a review. *Respiration; international review of thoracic diseases.* 2013;86(2):89-99.
- Olson AL, Brown KK, Swigris JJ. Understanding and optimizing health-related quality of life and physical functional capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Patient related outcome measures.* 2016;7:29-35.
- Holland AE, Dowman LM, Hill CJ. Principles of Rehabilitation and Reactivation: Interstitial Lung Disease, Sarcoidosis and Rheumatoid Disease with Respiratory Involvement. *Respiration; international review of thoracic diseases.* 2015;89-99.
- Wallaert B, Monge E, Le Rouzic O, Wemeau-Stervinou L, Salleron J, Grosbois JM. Physical activity in daily life of patients with fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. *Chest.* 2013;144(5):1652-8.
- Nakayama M, Bando M, Araki K, Sekine T, Kurosaki F, Sawata T, et al. Physical activity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology (Carlton, Vic).* 2015;20(4):640-6.
- Nici L, Donner C, Wouters E, Zuwallack R, Ambrosino N, Bourbeau J, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2006;173(12):1390-413.
- Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2013;188(8):201309-1634ST.
- 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. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2011;183(6):788-824.
- Dowman LM, McDonald CF, Hill CJ, Lee AL, Barker K, Boote C, et al. The evidence of benefits of exercise training in interstitial lung disease: a randomised controlled trial. *Thorax.* 2017.
- Vainshelboim B. Exercise training in idiopathic pulmonary fibrosis: is it of benefit? *Breathe (Sheffield, England).* 2016;12(2):130-8.

12. WHO WHO. Global Recommendations on Physical Activity for health. WHO Press. 2010.
13. Vainshelboim B, Kramer MR, Izhakian S, Lima RM, Oliveira J. Physical Activity and Exertional Desaturation Are Associated with Mortality in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Journal of clinical medicine*. 2016;5(8).
14. Vainshelboim B, Fox BD, Kramer MR, Izhakian S, Gershman E, Oliveira J. Short-Term Improvement in Physical Activity and Body Composition After Supervised Exercise Training Program in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2016;97(5):788-97.
15. Gaunaud IA, Gomez-Marin OW, Ramos CF, Sol CM, Cohen MI, Cahalin LP, et al. Physical activity and quality of life improvements of patients with idiopathic pulmonary fibrosis completing a pulmonary rehabilitation program. *Respiratory care*. 2014;59(12):1872-9.
16. Arizono S, Taniguchi H, Sakamoto K, Kondoh Y, Kimura T, Kataoka K, et al. Endurance time is the most responsive exercise measurement in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory care*. 2014;59(7):1108-15.
17. Jastrzebski D, Gumola A, Gawlik R, Kozielski J. Dyspnea and quality of life in patients with pulmonary fibrosis after six weeks of respiratory rehabilitation. *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society*. 2006;57 Suppl 4:139-48.
18. Nykvist M, Sköld M, Ferrara G, Faager G. Inspiratory muscle training in addition to physical exercise for idiopathic pulmonary fibrosis *Flagship Scientific journal of ERS2016* (Available from: http://erj.ersjournals.com/content/48/suppl_60/OA1518).
19. Belkin A, Swigris JJ. Health-related quality of life in idiopathic pulmonary fibrosis: where are we now? *Current opinion in pulmonary medicine*. 2013;19(5):474-9.
20. Sharp C, McCabe M, Hussain MJ, Dodd JW, Lamb H, Adamali H, et al. Duration of benefit following completion of pulmonary rehabilitation in interstitial lung disease-an observational study. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2016.
21. Collard HR, Tino G, Noble PW, Shreve MA, Michaels M, Carlson B, et al. Patient experiences with pulmonary fibrosis. *Respiratory medicine*. 2007;101(6):1350-4.
22. SLMF. Nationellt vårdprogram för KOL <http://slmfse/kol/>. 2014.
23. Alakhras M, Decker PA, Nadrous HF, Collazo-Clavell M, Ryu JH. Body mass index and mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2007;131(5):1448-53.
24. Swigris JJ, Stewart AL, Gould MK, Wilson SR. Patients' perspectives on how idiopathic pulmonary fibrosis affects the quality of their lives. Health and quality of life outcomes. 2005;3:61.
25. Lindell KO, Olshansky E, Song MK, Zullo TG, Gibson KF, Kaminski N, et al. Impact of a disease-management program on symptom burden and health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and their care partners. *Heart & lung : the journal of critical care*. 2010;39(4):304-13.
26. Patel AS, Siegert RJ, Creamer D, Larkin G, Maher TM, Renzoni EA, et al. The development and validation of the King's Sarcoidosis Questionnaire for the assessment of health status. *Thorax*. 2013;68(1):57-65.
27. Guyatt GH, Berman LB, Townsend M, Pugsley SO, Chambers LW. A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax*. 1987;42(10):773-8.
28. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999;54(7):581-6.

29. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Medicine and science in sports and exercise*. 1982;14(5):377-81.
30. Butland RJ, Pang J, Gross ER, Woodcock AA, Geddes DM. Two-, six-, and 12-minute walking tests in respiratory disease. *British medical journal (Clinical research ed)*. 1982;284(6329):1607-8.
31. Revill SM, Morgan MD, Singh SJ, Williams J, Hardman AE. The endurance shuttle walk: a new field test for the assessment of endurance capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999;54(3):213-22.
32. Singh SJ, Morgan MD, Scott S, Walters D, Hardman AE. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax*. 1992;47(12):1019-24.
33. Astrand PO, Ryhming I. A nomogram for calculation of aerobic capacity (physical fitness) from pulse rate during sub-maximal work. *J Appl Physiol*. 1954;7(2):218-21.
34. Tornquist K, Sonn U. Towards an ADL taxonomy for occupational therapists. Previously published in *Scandinavian Journal of Occupational Therapy* 1994; 1:69-76. *Scandinavian journal of occupational therapy*. 2014;21 Suppl 1:20-7.
35. Koza R, Jenkins S, Senjyu H. Evaluation of activity limitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis grouped according to Medical Research Council dyspnea grade. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2014;95(5):950-5.
36. du Bois RM, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Leff JA, Noble PW, et al. 6-Minute walk distance is an independent predictor of mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *The European respiratory journal*. 2014;43(5):1421-9.
37. Swigris JJ, Wamboldt FS, Behr J, du Bois RM, King TE, Raghu G, et al. The 6 minute walk in idiopathic pulmonary fibrosis: longitudinal changes and minimum important difference. *Thorax*. 2010;65(2):173-7.
38. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;166(1):111-7.

12. Symtomlindrande behandling

Magnus Ekström, Giovanni Ferrara

Inledning

Patienter med idiopatisk lungfibros (IPF) lider av en progressiv och obotlig sjukdom med mycket invaliderande symtom (1). Förloppet har många likheter med cancer (2), och IPF har stor påverkan på patienternas livskvalitet (3).

Kroniska symtom såsom andnöd (dyspné) vid mindre ansträngning eller i vila (4), hosta och uttalad trötthet (fatigue) är vanliga vid IPF och ökar vid svårare sjukdom och i livets slutskede (3, 5, 6). Symtomlindrande behandling är därför mycket viktig i omhändertagandet av IPF-patienter, och rekommenderas i nationella och internationella riktlinjer (1, 7).

Optimal symtomlindrande behandling (engelska "best supportive care") är inte väl definierad för IPF, dels för att det saknas data om effekten av olika interventioner på livskvalitet, dels för att tillgång till högspecialiserad vård varierar beroende på lokala resurser och organisation av vårdenheter.

Ren symtomlindrande (palliativ) behandling inkluderar alla farmakologiska och icke-farmakologiska åtgärder som syftar till att lindra symtom vid IPF men som inte modifierar förloppet av den underliggande sjukdomen (8). Behandlingar kan ha både sjukdomsmodifierande och palliativa effekter. Symtomlindrande behandling är aktuell för flertalet patienter med IPF, inte endast vid avancerad sjukdom eller vid livets slut, och består av fyra grundpelare: *multidisciplinärt omhändertagande, *mätning av symptom, *mätning av livskvalitet samt *registrering av alla åtgärder som använts i symtomlindrande syfte (9). Multidisciplinärt teamarbete är en viktig tillgång för att erbjuda optimal symtomlindring till IPF-patienter och för att bedöma patientens behov under hela sjukdomsförloppet (se även kapitel 15). Användande av validerade mätverktyg är viktigt för att utvärdera förändring över tid och behandlingseffekt (9, 10).

Multidisciplinärt omhändertagande

Multidisciplinär bedömning och handläggning rekommenderas i internationella riktlinjer för diagnos och behandling av IPF (1, 7, 11). Multidisciplinära konferenser har snabbt blivit det huvudsakliga sättet att garantera kvalitet och enhetlighet i diagnostik och behandling, även om det vetenskapliga underlaget för metoden fortfarande är begränsat (1, 11–13). Vid dessa multidisciplinära konferenser deltar vanligen läkare med specialintresse för interstitiella lungsjukdomar, toraxradiolog eller radiolog med erfarenhet av sjukdomsgruppen, patolog samt i vissa fall klinisk fysiolog och reumatolog (kapitel 1).

Å andra sidan kan en multidisciplinär grupp ("team") bestå av specialtläkare och specialiserad sjuksköterska med expertis inom vården av patienter med IPF, samt sjukgymnast, arbetsterapeut, kurator, dietist, och, i senare fas, specialist inom palliativ vård. Specialiserade sjuksköterskor spelar en central roll i att bedöma patientens behov och samordna det multidisciplinära omhändertagandet av patienten (10, 14). Se även kapitel 15.

Mätning av symtom och livskvalitet

Symtom är subjektiva upplevelser som bäst mäts genom självskattning av patienten. Symtom består av flera dimensioner: svårighetsgrad (intensitet och grad av obehag), kvalitet (typ av känsla), känslomässiga reaktioner såsom nedstämdhet och rädsla, samt påverkan på patientens funktion och aktiviteter. Symtom underrapporteras ofta av patienter och underskattas ofta av sjukvårdspersonal – vi måste aktivt fråga patienten och mäta. Mätning sker genom noggrann anamnes och utvärderade enkätinstrument (15). Anamnesen bör innefatta symtomets olika dimensioner, tidsförlopp och vilka faktorer som påverkar besvären. Det är viktigt att använda validerade mätinstrument för att kunna utvärdera förändring över tid och effekt av behandling. I kliniskt arbete rekommenderas att mäta svårighetsgraden av symtom samt hälsorelaterad livskvalitet (15). För screening vid svår sjukdom kan reviderade "Edmonton Symptom Assessment System" (ESAS-r) användas, som mäter svårighetsgraden av nio vanliga symtom (16). Hälsorelaterad livskvalitet kan mätas med enkäten "King's Brief Interstitial Lung Disease" (K-BILD) som är utvärderat vid interstitiell lungsjukdom och som registreras i Svenska Lungfibrosregistret (17). Samma instrument bör användas för att utvärdera förändring.

Hosta är vanligt vid IPF (18, 19) och påverkar ofta livskvaliteten negativt (20). Frågeformulären "Cough Quality-of-Life" (21) och "Leicester Cough Questionnaire" (22) har använts för att bedöma hostan hos patienter med interstitiella lungsjukdomar, men bara den förstnämnda är validerad för IPF (21).

Oro/nedstämdhet

Såsom vid alla kroniska lungsjukdomar är oro och nedstämdhet vanligt hos patienter med IPF och samvarierar med graden av dyspné (23–25). Inget verktyg är validerat för att mäta oro och nedstämdhet vid IPF, men K-BILD kan generellt användas för att bedöma patientens psykologiska mående (26, 27).

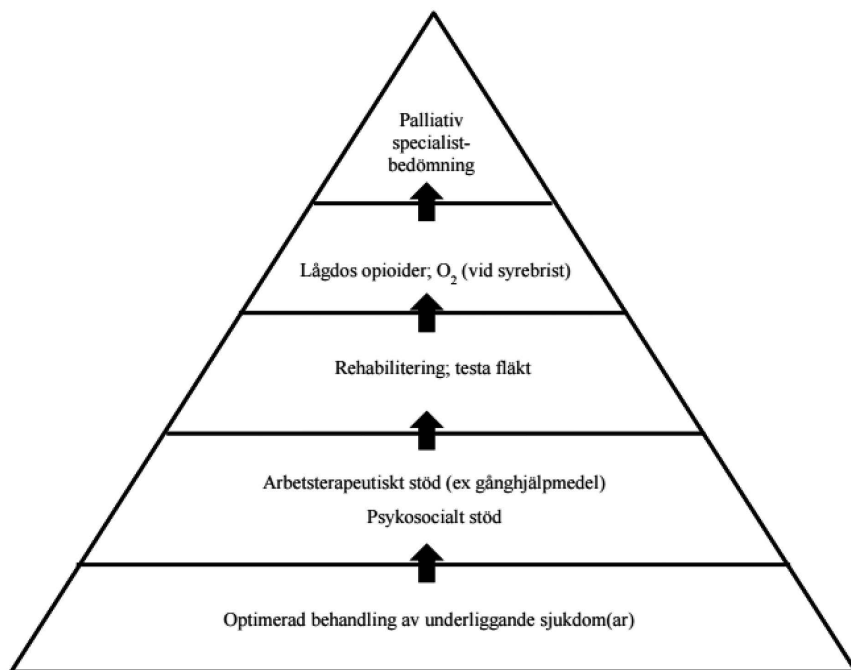
Generella aspekter på behandling

Det är viktigt att bedöma om symtom debuterat eller försämrats akut, eftersom det då kan krävas särskild utredning och behandling. Behandling av kroniska symtom innefattar vanligen optimal sjukdomsmodifierande antifibrotisk be-

handling samt behandling av andra underliggande tillstånd såsom luftvägsobstruktion, hjärtsvikt och symtomgivande anemi (28). Behandling med pirfenidon kan exempelvis skjuta upp försämringen av dyspné för patienter med IPF och nedsatt lungfunktion (29). I de kliniska prövningar som genomförts har dock varken pirfenidon eller nintedanib visat effekt på hälsorelaterad livskvalitet. Psykosocialt stöd och gånghjälpmedel kan vara av värde (28). Trots ett stort behov av symtomlindrande behandling (30, 31) finns det få studier vid IPF och evidensen för behandlingarna som beskrivs nedan baseras huvudsakligen på studier av patienter med svår kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) (28, 32).

Dyspné

Dyspné kan lindras genom multidisciplinärt omhändertagande och rehabiliteringsträning för utvalda patienter (33, 34) (Figur 1). Den läkemedelsbehandling som har bäst evidens mot dyspné är morfin i låg dos (långsam upptrappning till 10–30 mg per dygn i tablettform), som kombineras med profylax mot förstoppning (35). Effekt och säkerhet baserat på patienter med svår KOL (35) samt en nylig svensk studie av 1603 patienter med svår syrgaskrävande interstitiell lungsjukdom, där behandling av opioider i låg dos inte var kopplad till ökad risk



Figur 1. Behandlingsprincip för dyspné. Behandlingar anpassas till varje patient och behöver ofta kombineras. Efter (49).

för sjukhusinläggning eller död (36). Benzodiazepiner har ingen visad effekt på dyspné men kan vara aktuellt mot oro under kortare tid (37). Det finns inget stöd för minskad dyspné av behandling med kortison (32). Hemsyrgas ges på samma indikation som vid KOL, dvs vid $\text{PaO}_2 < 7.4$ kPa i vila dagtid även om studier vid IPF saknas. Syrgasbehandling har ingen bevisad långtidseffekt för patienter utan svår syrebrist i vila eller som endast har syrebrist vid ansträngning (38). För patienter med svår dyspné och syrebrist vid ansträngning trots övriga behandlingar, och som får förbättrad gångsträcka eller dyspné vid sex minuters gångtest på syrgas jämfört med luft (helst blindat) kan syrgas testas vid ansträngning (39). Gångsträckan bör dock öka med minst 30 meter för att ökningen ska anses vara betydelsefull. Eftersom gångsträckan ofta ökar ungefär lika mycket vid upprepat test (inlärningseffekt) kan det vara en fördel att göra testet på syrgas först (helst blindat för patienten). Syrgas vid ansträngning och i palliativt syfte bör dock sättas ut om patienten inte upplever någon förbättring. Fläkt (bords- eller handhållen) mot ansiktet kan möjligen lindra episoder av dyspné och är ofarlig att testa (28). Vid svår dyspné i livets slut trots övriga åtgärder kan palliativ sedering övervägas, främst intermitterande behandling med midazolam (40).

Hosta

Vanliga hostmediciner har ofta mycket begränsad effekt hos patienter med IPF. Om hostan är otillräckligt lindrad och påverkar livskvaliteten kan hög dos kortison testas och trappas ner till den minsta effektiva dosen (19). Talidomid testades i en randomiserad studie och dess effekt resulterade i förbättrad livskvalitet och minskad hostas intensitet jämfört med placebo i patienter med svår hosta, men säkerhetsprofilen och kliniska nyttan måste övervägas för den enskilda patienten (41). Gabapentin kan också ha effekt mot kronisk hosta, men studier specifikt för IPF saknas (42). Det saknas data huruvida sjukgymnastik och slemmobilisering lindrar hosta vid IPF, men behandlingen har väldokumenterad effekt vid förekomst av bronkiektasier och kan rekommenderas till alla IPF-patienter med produktiv hosta (43, 44).

Oro och nedstämdhet

Oro och nedstämdhet bör rutinmässigt bedömas hos patienter med IPF och behandlas på samma sätt som vid andra tillstånd (45). Benzodiazepiner och antidepressiva kan användas när indicerat, med speciell försiktighet för eventuella interaktioner, exempelvis med antifibrotiska läkemedel. Fysisk träning och behandling av samtidigt sömnapné syndrom kan också minska oro och nedstämdhet (46, 47), liksom kognitiv beteendeterapi (47, 48). Evidensbaserad behandling av fatigue saknas.

Ventilationsunderstöd

Ventilationsunderstöd (biPAP) rekommenderas inte generellt för symptomlindring för patienter med IPF på grund av bristande evidens. Behandling av sömnapné syndrom ges på samma sätt som för andra patienter och kan förbättra livskvaliteten(46).

Referenser

1. 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. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2011 Mar 15; 2011;183:788-824. DOI: 10.1164/rccm.2009-040GL
2. Vancheri C. Common pathways in idiopathic pulmonary fibrosis and cancer. *Eur Respir Rev*. 2013 Sep 01;22(129):265-72. PubMed PMID: 23997054.
3. Ferrara G, Carlson L, Palm A, Einarsson J, Olivesten C, Sköld M. Idiopathic pulmonary fibrosis in Sweden: report from the first year of activity of the Swedish IPF-Registry. *European Clinical Respiratory Journal*. 2016 2016;3:31090. eng.
4. Johnson MJ, Yorke J, Hansen-Flaschen J, Lansing R, Ekström M, Similowski T, et al. Towards an expert consensus to delineate a clinical syndrome of chronic breathlessness. *Eur Respir J*. 2017;49(5).
5. Lindell KO, Kavalieratos D, Gibson KE, Tycon L, Rosenzweig M. The palliative care needs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A qualitative study of patients and family caregivers. *Heart Lung*. 2017 Jan - Feb;46(1):24-9. PubMed PMID: 27871724.
6. Carvajalino S, Reigada C, Johnson MJ, Dzingina M, Bajwah S. Symptom prevalence of patients with fibrotic interstitial lung disease: a systematic literature review. *BMC Pulm Med*. 2018 May 22;18(1):78. PubMed PMID: 29788938. Pubmed Central PMCID: PMC5964639. Epub 2018/05/24. eng.
7. Föräning SL. Vårdprogram för idiopatisk lungfibros. Svensk Lungmedicinsk förening; 2012.
8. Ahmed N, Ahmedzai S, Vora V, Hillam S, Paz S. Supportive care for patients with gastrointestinal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004 (3):CD003445. PubMed PMID: 15266485.
9. Zafar SY, Currow DC, Cherny N, Strasser F, Fowler R, Abernethy AP. Consensus-based standards for best supportive care in clinical trials in advanced cancer. *The Lancet Oncology*. 2012 Feb 2012;13:e77-82. eng.
10. Russell A-M, Sprangers MAG, Wibberley S, Snell N, Rose DM, Swigris JJ. The need for patient-centred clinical research in idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC medicine*. 2015 2015;13:240. eng.
11. Diagnosis and Management of Suspected Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Idiopathic Pulmonary Fibrosis. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. London2013.
12. Thickett DR, Kendall C, Spencer LG, Sreaton N, Wallace WA, Pinnock H, et al. Improving care for patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) in the UK: a round table discussion. *Thorax*. 2014 Dec 2014;69:1136-40. eng.
13. Flaherty KR, King TE, Raghu G, Lynch JP, Colby TV, Travis WD, et al. Idiopathic interstitial pneumonia: what is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2004 Oct 15; 2004;170:904-10. eng.
14. Russell A-M, Ripamonti E, Vancheri C. Qualitative European survey of patients with idiopathic pulmonary fibrosis: patients' perspectives of the disease and treatment. *BMC pulmonary medicine*. 2016 2016;16:10. eng.
15. Bausewein C, Booth S, Higginson IJ. Measurement of dyspnoea in the clinical rather than the research setting. *Current opinion in supportive and palliative care*. 2008 Jun;2(2):95-9. PubMed PMID: 18685403. Epub 2008/08/08. eng.

16. Watanabe SM, Nekolaichuk C, Beaumont C, Johnson L, Myers J, Strasser F. A multicenter study comparing two numerical versions of the Edmonton Symptom Assessment System in palliative care patients. *J Pain Symptom Manage.* 2011 Feb;41(2):456-68. PubMed PMID: 20832987. Epub 2010/09/14. eng.
17. Patel AS, Siegert RJ, Brignall K, Gordon P, Steer S, Desai SR, et al. The development and validation of the King's Brief Interstitial Lung Disease (K-BILD) health status questionnaire. *Thorax.* 2012 Sep;67(9):804-10. PubMed PMID: 22555278. Epub 2012/05/05. eng.
18. (FDA) CfDEaRCUSFaDA. The voice of the patient. A series of reports from the U.S. Food and Drug Administration's (FDA's) Patient-Focused Drug Development Initiative. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. 2015. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/UserFees/PrescriptionDrugUserFee/UCM440829.pdf>.
19. Hope-Gill BD, Hilldrup S, Davies C, Newton RP, Harrison NK. A study of the cough reflex in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 Oct 15;168(8):995-1002. PubMed PMID: 12917229.
20. Swigris JJ, Stewart AL, Gould MK, Wilson SR. Patients' perspectives on how idiopathic pulmonary fibrosis affects the quality of their lives. *Health Qual Life Outcomes.* 2005 Oct 07;3:61. PubMed PMID: 16212668. Pubmed Central PMCID: PMC1276807.
21. Lechtzin N, Hilliard ME, Horton MR. Validation of the Cough Quality-of-Life Questionnaire in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2013 Jun;143(6):1745-9. PubMed PMID: 23519393. Pubmed Central PMCID: PMC4694113. Epub 2013/03/23. eng.
22. Tashkin DP, Volkman ER, Tseng CH, Roth MD, Khanna D, Furst DE, et al. Improved cough and cough-specific quality of life in patients treated for scleroderma-related interstitial lung disease (SSc-ILD): Results of Scleroderma Lung Study II. *Chest.* 2016 Dec 22. PubMed PMID: 28012804.
23. Akhtar AA, Ali MA, Smith RP. Depression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chron Respir Dis.* 2013 Aug;10(3):127-33. PubMed PMID: 23897928.
24. Ryerson CJ, Arean PA, Berkeley J, Carrieri-Kohlman VL, Pantilat SZ, Landefeld CS, et al. Depression is a common and chronic comorbidity in patients with interstitial lung disease. *Respirology.* 2012 Apr;17(3):525-32. PubMed PMID: 22221976.
25. Ryerson CJ, Berkeley J, Carrieri-Kohlman VL, Pantilat SZ, Landefeld CS, Collard HR. Depression and functional status are strongly associated with dyspnea in interstitial lung disease. *Chest.* 2011 Mar;139(3):609-16. PubMed PMID: 20688924. Epub 2010/08/07. eng.
26. Patel AS, Siegert RJ, Brignall K, Gordon P, Steer S, Desai SR, et al. The development and validation of the King's Brief Interstitial Lung Disease (K-BILD) health status questionnaire. *Thorax.* 2012 Sep 2012;67:804-10. eng.
27. Patel AS, Siegert RJ, Keir GJ, Bajwah S, Barker RD, Maher TM, et al. The minimal important difference of the King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire (K-BILD) and forced vital capacity in interstitial lung disease. *Respiratory Medicine.* 2013 Sep 2013;107:1438-43. eng.
28. Ekström MP, Abernethy AP, Currow DC. The management of chronic breathlessness in patients with advanced and terminal illness. *BMJ.* 2015;349:g7617. PubMed PMID: 25556037. Epub 2015/01/04. Eng.
29. Albera C, Costabel U, Fagan EA, Glassberg MK, Gorina E, Lancaster L, et al. Efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis with more preserved lung function. *Eur Respir J.* 2016;48(3):843.
30. Bajwah S, Higginson IJ, Ross JR, Wells AU, Birring SS, Riley J, et al. The palliative care needs for fibrotic interstitial lung disease: a qualitative study of patients, informal caregivers and health professionals. *Palliat Med.* 2013 Oct;27(9):869-76. PubMed PMID: 23885010. Epub 2013/07/26. eng.
31. Ahmadi Z, Wysham NG, Lundström S, Janson C, Currow DC, Ekström M. End-of-life care in oxygen-dependent ILD compared with lung cancer: a national population-based study. *Thorax.* 2016 June 1, 2016;71(6):510-6.

32. Bajwah S, Ross JR, Peacock JL, Higginson IJ, Wells AU, Patel AS, et al. Interventions to improve symptoms and quality of life of patients with fibrotic interstitial lung disease: a systematic review of the literature. *Thorax*. 2013 Sep;68(9):867-79. PubMed PMID: 23204065. Epub 2012/12/04. eng.
33. Dowman L, Hill CJ, Holland AE. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Oct 06(10):CD006322. PubMed PMID: 25284270. Epub 2014/10/07. eng.
34. Higginson IJ, Bausewein C, Reilly CC, Gao W, Gysels M, Dzingina M, et al. An integrated palliative and respiratory care service for patients with advanced disease and refractory breathlessness: a randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory medicine*. 2014 Dec;2(12):979-87. PubMed PMID: 25465642. Epub 2014/12/04. eng.
35. Ekstrom M, Nilsson F, Abernethy AA, Currow DC. Effects of Opioids on Breathlessness and Exercise Capacity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *Annals of the American Thoracic Society*. 2015 Mar 24. PubMed PMID: 25803110. Epub 2015/03/25. Eng.
36. Bajwah S, Davies J, Tanash H, Currow DC, Olyase A, Ekström M. Safety of benzodiazepines and opioids in interstitial lung disease: A national prospective study. *Eur Respir J* 2018. In press.
37. Simon ST, Higginson IJ, Booth S, Harding R, Weingärtner V, Bausewein C. Benzodiazepines for the relief of breathlessness in advanced malignant and non-malignant diseases in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016 (10). PubMed PMID: CD007354.
38. The Long-Term Oxygen Treatment Trial Research Group. A Randomized Trial of Long-Term Oxygen for COPD with Moderate Desaturation. *N Engl J Med*. 2016;375(17):1617-27.
39. Visca D, Mori L, Tspouri V, Fleming S, Firouzi A, Bonini M, et al. Effect of ambulatory oxygen on quality of life for patients with fibrotic lung disease (AmbOx): a prospective, open-label, mixed-method, crossover randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory medicine*. 2018 Aug 28. PubMed PMID: 30170904. Epub 2018/09/02. eng.
40. Läkemedelsverket. Smärtlindring i livets slutskede – rekommendation från Läkemedelsverket 6:2 2010.
41. Horton MR, Santopietro V, Mathew L, Horton KM, Polito AJ, Liu MC, et al. Thalidomide for the treatment of cough in idiopathic pulmonary fibrosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012 Sep 18;157(6):398-406. PubMed PMID: 22986377.
42. Ryan NM, Birring SS, Gibson PG. Gabapentin for refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012 Nov 03;380(9853):1583-9. PubMed PMID: 22951084.
43. Patel AS, Watkin G, Willig B, Mutalithas K, Bellas H, Garrod R, et al. Improvement in health status following cough-suppression physiotherapy for patients with chronic cough. *Chron Respir Dis*. 2011;8(4):253-8. PubMed PMID: 21990570.
44. Ryerson CJ, Garvey C, Collard HR. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Chest*. 2010 Jul;138(1):240-1; author reply 1-2. PubMed PMID: 20605836.
45. Bajwah S, Ross JR, Wells AU, Mohammed K, Oyeboode C, Birring SS, et al. Palliative care for patients with advanced fibrotic lung disease: a randomised controlled phase II and feasibility trial of a community case conference intervention. *Thorax*. 2015 Sep;70(9):830-9. PubMed PMID: 26103995. Epub 2015/06/25. eng.
46. Danoff SK, Schonhoft EH. Role of support measures and palliative care. *Curr Opin Pulm Med*. 2013 Sep;19(5):480-4. PubMed PMID: 23880699. Epub 2013/07/25. eng.
47. King CS, Nathan SD. Idiopathic pulmonary fibrosis: effects and optimal management of comorbidities. *Lancet Respir Med*. 2017 Jan;5(1):72-84. PubMed PMID: 27599614.
48. Sgalla G, Cerri S, Ferrari R, Ricchieri MP, Poletti S, Ori M, et al. Mindfulness-based stress reduction in patients with interstitial lung diseases: a pilot, single-centre observational study on safety and efficacy. *BMJ Open Respir Res*. 2015;2(1):e000065. PubMed PMID: 25806113. Pubmed Central PMCID: PMC4360722.
49. Ekström M, Dahlén I. Syrgasbehandling och palliation vid svår KOL. I: Läkemedelsbehandling av kroniskt obstruktiv lungsjukdom - bakgrundsdokumentation. Läkemedelsverket 2015.

13. Läkemedelsbehandling av idiopatisk lungfibros

Magnus Sköld, Anders Planck

Målet med behandling av IPF är symtomlindring, förbättrad livskvalitet och att försöka minska förlusten av lungfunktion över tid, det senare i en förhoppning om att kunna förbättra överlevnaden. Generellt bör beslut om behandling av idiopatisk lungfibros om möjligt ske med ett multidisciplinärt synsätt. I detta kapitel diskuteras läkemedelsbehandling av IPF inklusive behandling av några komorbiditeter. Symtomlindrande behandling inklusive syrgas- och ventilatorbehandling diskuteras i kapitel 12 och lungrehabilitering i kapitel 11. Behandling av akuta exacerbationer avhandlas i kapitel 10, pulmonell hypertension i kapitel 8 samt lungtransplantation i kapitel 14. För en mer systematisk genomgång av komorbiditeter hänvisas till kapitel 7.

Flera randomiserade placebokontrollerade studier har publicerats under den senaste 10-15-årsperioden (1) och gett oss kunskaper, inte bara om läkemedelseffekter utan även om sjukdomens naturalförlopp och prognostiska faktorer. Behandlingsstudierna baserar sig på den klassifikation av de interstitiella pneumonierna som publicerades 2002 (2) och som uppdaterades 2013 (3), se kapitel 1. I denna klassifikation intar IPF en särställning och kan, i många fall, på basen av ett karakteristiskt radiologiskt mönster, särskiljas från de andra interstitiella pneumonierna. IPF är den enda av de interstitiella pneumonierna där behandlingsstudier genomförts på ett kontrollerat och randomiserat sätt. De första internationella behandlingsrekommendationerna publicerades 2000 (4) och byggde i princip bara på expertutlåtanden. År 2011 (5) publicerades de första evidensbaserade behandlingsrekommendationerna som uppdaterades 2015 (6).

De flesta studier är gjorda med förändring av forcerad vitalkapacitet (FVC) som primär effektvariabel, en surrogatmarkör som visat sig korrelera till sjukdomsprogress och mortalitet (7, 8). Några studier har använt en kombination av effektvariabler, ofta inkluderande förändring av diffusionskapacitet för kolmonoxid (DLCO), 6 minuters gångtest (6MWT) eller död. De kliniska prövningar som är genomförda sedan 2004 är listade i Tabell 1. Som framkommer är flera läkemedel testade med ett negativt utfall. Interferon- γ , etanercept, bosentan, sildenafil, imatinib, warfarin, ambrisentan, macitentan, N-acetylcystein, simtuzumab och tralokinumab är exempel på sådana. För ytterligare diskussion kring tidigare kliniska prövningar hänvisas till en publicerad översiktsartikel (1).

Den så kallade "trippelbehandlingen" (kortikosteroider, azatioprin och N-acetylcystein) utgjorde under flera år standardbehandlingen vid lungfibros. I samband med en interimanalys av PANTHER-studien (9) noterades dock en signifikant högre frekvens av sjukhusinläggningar och högre mortalitet hos de patienter som erhöll trippelbehandling, vilket ledde till att denna behandlingsarm avslutades i förtid. Studien fortsatte med de två återstående armarna, men N-acetylcystein i monoterapi visade sig ej vara bättre än placebo (10).

Antikoagulantia (warfarin) visade sig vara skadlig i en randomiserad studie som fick avbrytas i förtid (11). I denna studie hade de inkluderade patienterna inte tromboembolisk sjukdom, hypotesen som testades var att warfarin kunde minska sjukdomsprogress och död vid IPF. Det skall noteras att antikoagulantia, inkluderande warfarin skall ges om det finns sedvanliga indikationer till sådan behandling. Ett observandum är att man i retrospektiva undersökningar observerat en association mellan sjukdomsprogress och behandling med antikoagulantia vid IPF (12-14).

Pirfenidon

Pirfenidon är en liten syntetisk molekyl som i djurmodeller och provrörsförsök visat sig ha antifibrotiska egenskaper. I en japansk studie (15) noterade man en mindre förlust av vitalkapacitet (VC) hos de patienter som fick pirfenidon jämfört med placebo. I en annan japansk studie (16) visades en signifikant minskad förlust av VC och i de två identiska CAPACITY studierna (17) sågs en signifikant minskad förlust av FVC hos patienter som behandlades med pirfenidon 2403 mg/dygn jämfört med placebo. I ASCEND studien (18) bekräftades dessa resultat och man noterade också en positiv effekt av pirfenidon på 6MWT och sjukdomsprogress jämfört med placebo. Poolade resultat från CAPACITY och ASCEND har visat att patienter under aktiv behandling har färre luftvägsrelaterade sjukhusinläggningar (19) och lever längre (20) än de som enbart fått placebo. Subgruppsanalys har dessutom visat att effekten är oberoende av FVC-värden under eller över 80 % av förväntat, inom den inkluderade populationen (21).

Patienter som ingick i ASCEND hade säkerställd IPF, var 40–80 år, och hade FVC >50 % och DLCO >35 % av förväntat. Patienter med avancerad sjukdom studerades alltså ej. Pirfenidon godkändes i EU 2012 och i USA 2014 för behandling av IPF. De vanligaste biverkningarna är illamående och hudutslag men dyspepsi och trötthet förekommer också. Patienter skall informeras om risken för fotosensitivitet och undvika direkt solbelysning. Förhöjning av leverenzymerna förekommer. I en tvåårig uppföljning av mer än 1000 patienter som förskrivits pirfenidon (22) framkom inga ytterligare biverkningar än de som tidigare beskrivits i de randomiserade prövningarna. I studien framkom också

Tabell 1. Publicerade randomiserade kliniska prövningar på idiopatisk lungfibros. Tabellen inkluderar både fas 2 och fas 3 studier.

Studie (år)	Referens	Längd (veckor)	n	Intervention	Primär effektvariabel	Resultat
Raghu et al (2004)	(49)	58	330	IFN- γ	Sjukdomsprogress	NEG
Azuma et al (2005)	(15)	63	107	Pirfenidon	Δ SpO ₂ vid 6MWT	NEG
IFIGENIA (2005)	(50)	52	182	NAC oralt	Δ FVC, Δ DLCO	POS
Raghu et al (2008)	(51)	48	88	Etanercept	Δ FVC, Δ DLCO, Δ P(A-a) O ₂	NEG
BUILD-1 (2008)	(52)	52	158	Bosentan	Δ 6MWT	NEG
INSPIRE (2009)	(53)	64	826	IFN- γ	Mortalitet	NEG
STEP-IPF (2010)	(54)	12	180	Sildenafil	6MWT>20%	NEG
Daniels et al (2010)	(55)	96	119	Imatinib	Sjukdomsprogress	NEG
Taniguchi et al (2010)	(16)	52	275	Pirfenidon	Δ VC	POS
BUILD-3 (2011)	(56)	52	616	Bosentan	Sjukdomsprogress	NEG
CAPACITY 1 och 2 (2011)	(57)	72	779	Pirfenidon	Δ FVC	POS
TOMORROW (2011)	(23)	52	432	Nintedanib	Δ FVC	NEG
PANTHER-IPF (2012)	(9)	32	155	Prednisolon, Azatioprin, N-acetylcystein	Δ FVC	NEG
Homma et al (2012)	(58)	48	76	N-acetylcystein (inhalerat)	Δ FVC	NEG
ACE-IPF (2012)	(11)	48	145	Waran	Död, hospitalisering, Δ FVC > 10%	NEG
Horton et al (2012)	(59)	12	24	Thalidomid	Hosta	POS
ARETMIS-IPF (2013)	(60)	35	492	Ambrisentan	Död, hospitalisering sjukdomsprogress	NEG
MUSIC (2013)	(61)	52	178	Macitentan	Δ FVC	NEG

INPULSIS 1 och 2 (2014)	(62)	52	1066	Nintedanib	ΔFVC	POS
ASCEND (2014)	(63)	52	555	Pirfenidon	ΔFVC	POS
PANTHER-IPF (2014)	(10)	60	264	N-acetylcystein	ΔFVC	NEG
PANORAMA (2016)	(64)	24	123	Pirfenidon, N-acetylcystein	ΔFVC	NEG
Raghu et al (2017)	(45)	82	544	Simtuzumab	Sjukdomsprogress	NEG
Parker et al (2018)	(46)	68	176	Tralokinumab	ΔFVC	NEG
Raghu et al (2018)	(48)	28	28	Pentraxin 2	ΔFVC	POS
INSTAGE (2018)	(65)	24	74	Nintedanib + sildenafil	OoL, dyspne	NEG
FLORA (2018)	(47)	12	23	GLPG 1690	ΔFVC	NEG
Raghu et al (2018)	(66)	52	25	SAR156597	ΔFVC	NEG

n=antal inkluderade patienter; IFN- γ =interferon- γ ; NEG=negativ; POS=positiv; SpO₂=syresaturation med pulsoxyometri; 6MWT=6 minuters gångtest; FVC=forcerad vital kapacitet; DLCO=diffusionskapacitet för kolmonoxid; P(A-a)O₂=alveolar-arteriell syrgasdiffrens; VC=vital kapacitet; QoL=livskvalitet. För definition av sjukdomsprogress, vg se respektive referens.

att en större andel patienter fullföljde behandling om de dosjusterade jämfört med om de gjorde uppehåll i behandling.

Behandling med pirfenidon inleds med 1 tablett à 267 mg x 3 i en vecka, därefter 2 tabletter x 3 i ytterligare en vecka varefter måldosen 3 tabletter x 3 ges, en total dygnsdos på 2403 mg. Om läkemedlet tolereras väl kan man därefter gå över till 1 tablett 804 mg x 3. Tabletterna bör intas med föda för att minska eventuella gastrointestinala biverkningar.

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

Gastrointestinala biverkningar kan motivera dosreduktion till 267 mg 1x3 med upptitrering till maximalt tolerabla dos. Förskrivning av preparat som motverkar diarré av typen loperamid kan rekommenderas. Illamående kan vara besvärligt och metoklopramid kan ges som antiemetikum. Dosreduktion kan även bli nödvändigt vid fotosensitivitetsreaktion. Om hudutslagen kvarstår efter 1 vecka kan behandlingen avbrytas under 2 veckor för att därefter åter upptitreras. Leverpåverkan kan förekomma. Före behandling skall därför leverenzymen analyseras. ALAT/ASAT kontrolleras sedan varje månad under det första halvåret och därefter var tredje månad. Dosjustering kan bli aktuell om värdena stiger till mellan 3 och 5 gånger övre normalgränsen. Vid ökning mer än 5 gånger seponeras pirfenidon.

Nintedanib

Nintedanib hämmar receptorerna för tre profibrotiska tillväxtfaktorer, VEGF (vascular endothelial growth factor), FGF (fibroblast growth factor) och PDGF (platelet derived growth factor) vilket ger minskning av proliferation, migration och transformation av fibroblaster till myofibroblaster i provrörsm modeller. Dess antiangiogena effekter har gjort att nintedanib även är registrerat för användning i kombination med docetaxel som "second line" vid icke-småcellig lungcancer (NSCLC) med en tumörhistologi av typen adenokarcinom. Fas 2 studien TOMORROW (23) visade, trots att den primära utfallsvariabeln, förändring i FVC ej uppfylldes, en minskad frekvens av akuta exacerbationer hos de patienter som fick aktiv behandling jämfört med placebo. INPULSIS (24) var två identiska fas 3 prövningar som låg till grund för registrering både i EU och i USA år 2014. Den primära effektvariabeln, förändring av FVC, uppfylldes, men en minskning av exacerbationsfrekvensen kunde inte visas. Vid en senare genomgång av en oberoende kommitté konstaterades dock färre exacerbationer i den aktiva armen (25). Patienter över 40 år inkluderades i INPULSIS studierna. För diagnos av IPF accepterades både usual interstitial pneumonia (UIP) och sannolikt UIP-mönster (se kapitel 4). FVC var >50 % och DLCO 30-79 % av förväntat. En "post-hoc" analys visade effekt av nintedanib även då man subgrupperade patienterna på basen av förekomst av emfysem, FVC över eller under 90 % av förväntat och rökhistoria (26). Både patienter med UIP och patienter med sannolikt UIP-mönster hade likartad sjukdomsprogress och svarade på behandling med nintedanib med en minskning av lungfunktionsförlusten i ungefär samma magnitud (27).

I INPULSIS studierna rapporterade över 60 % av patienterna diarré. Andra vanliga biverkningar av nintedanib är illamående, minskad aptit, viktnedgång och buksmärtor. Förskrivning av preparat som motverkar diarré av typen loperamid rekommenderas till alla patienter som skall påbörja behandling. Illa-

mående kan vara besvärligt och metoklopramid kan ges som antiemetikum. Förhöjning av leverenzymmer förekommer och kan utgöra utsättningsindikation. Viss risk för blödningar förekommer vid behandling med nintedanib liksom sannolikt en försämrad sårhäkning på grund av dess verkningsmekanism (se nedan). Nintedanib metaboliseras endast till mindre del via CYP reaktionsvägar.

Behandling med nintedanib inleds med en kapsel à 150 mg x 2. Någon upp-titrering behövs ej. Om biverkningar gör att denna dos inte tolereras kan behandling med 100 mg x 2 ges, helst efter ett tillfälligt behandlingsuppehåll för att låta biverkningarna klinga av. Leverenzymmer (ASAT och ALAT) skall kontrolleras före behandlingsstart och sedan varje månad under det första halvåret varefter transaminaskontrollerna kan genomföras mindre frekvent. Om leverenzymmer ökat mer än 3 gånger övre normalgränsen bör preparatet sättas ut. Preparatet kan återinsättas när de normaliserats, initialt i reducerad dos (100 mg x 2), som sedan kan trappas upp till måldosen 150 mg x 2.

Behandling av samsjuklighet

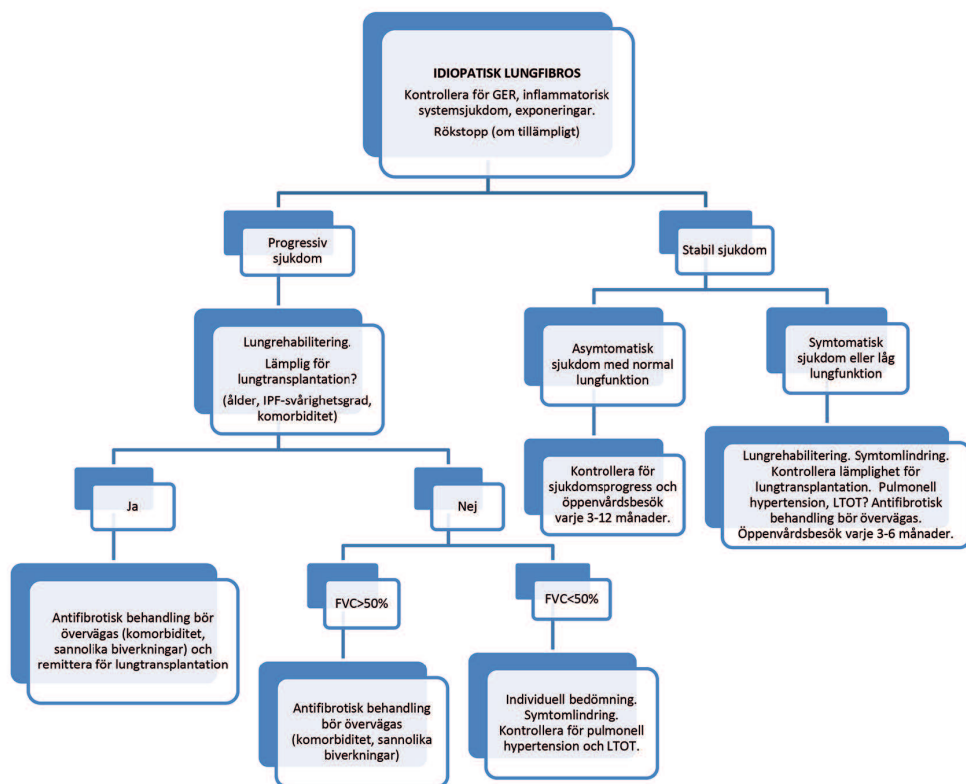
Komorbiditeter diskuteras i kapitel 7. Nedan följer några kompletterande aspekter på behandling av gastroesofageal reflux, samtidig luftvägsobstruktion och lungcancer

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, utgör detta ett tänkbart mål för terapi. Stöd för att sådan behandling mot GER har effekt på sjukdomsutvecklingen finns, även om prospektiva studier saknas. Exempelvis noterades i en registerstudie en förbättrad överlevnad och mindre uttalad fibros hos patienter med idiopatisk lungfibros som erhållit behandling med syrahämmande läkemedel jämfört med patienter utan sådan behandling (28), även om andra studier inte har kunnat bekräfta fyndet (29). Den sammantagna rekommendationen är att farmakologisk behandling mot GER i regel bör ges till patienter med idiopatisk lungfibros med symtom på reflux.

Samtidig luftvägsobstruktion

Det är vanligt att lungfibros och kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) sam-existerar eftersom bägge sjukdomarna är associerade till rökning. Samtidig förekomst av emfysem och lungfibros kan ge en kombinerad obstruktiv och restriktiv lungfunktionsnedsättning som resulterar i väl bibehållna lungvolymen men med en markerat sänkt diffusionskapacitet. Detta tillstånd går i interna-



Figur 1

Flödesdiagram som illustrerar olika behandlingsalternativ vid IPF (se text). Symtomlindring kan inkludera hostdämpande och slemlösande behandling, kortikosteroider, morfin och bensodiazepiner. Lungrehabilitering kan inkludera fysisk träning, nutritionshjälp, patientutbildning och annat. LTOT=syrgasbehandling (long-term oxygen treatment); FVC=forcerad vitalkapacitet; GER=gastroesofageal reflux. Modifierad efter(1).

tionell litteratur ofta under namnet "CPFE" (combined pulmonary fibrosis and emphysema), är associerad till utveckling av pulmonell hypertension och har en sämre prognos (30, 31). I CAPACITY, INPULSIS och ASCEND studierna exkluderades patienter med spirometrisk luftvägsobstruktion ($FEV_1/FVC < 0.7$, <0.7 respektive < 0.8). I ASCEND exkluderades dessutom patienter med mer emfysem än fibros på HRCT. Dock har subgruppsanalyser indikerat att både pirfenidon och nintedanib har effekt oberoende av förekomst av luftvägsobstruktion eller emfysem, inom den inkluderade populationen (32, 33). Sammanfattningsvis har vi otillräckliga data vad gäller antifibrotisk behandling till IPF-patienter med svårare obstruktiv lungsjukdom varför behandlingsindi-

kationen får bedömas från fall till fall. Behandling av den obstruktiva komponenten kan följa de vedertagna rekommendationerna för KOL.

Lungcancer

IPF och lungcancer delar både gemensamma riskfaktorer och patogenetiska mekanismer (34). En ökad prevalens av lungcancer är rapporterad vid IPF, framförallt om samtidigt emfysem föreligger (35). Överlevnad efter lungcancerkirurgi är sämre vid samtidig IPF, och behandling av lungcancer (inkluderande cytostatika) ökar risken för exacerbation (36) varför dessa patienter bör informeras och följas noggrant. Som nämnts ovan är kombinationen nintedanib/docetaxel indicerad som "second-line" vid icke-småcellig lungcancer (37).

Behandlingsrekommendationer

Diagnostik och behandling av idiopatisk lungfibros bör helst diskuteras vid multidisciplinär konferens, detta gäller särskilt i de fall där tveksamheter råder beträffande diagnos och behandlingsindikation. Läkemedelsbehandling bör insättas och övervakas av specialist i lungsjukdomar, givetvis i samråd med patienten. Ett förslag till behandlingsalgoritm visas i Figur 1.

Hos alla patienter med misstänkt IPF skall en noggrann exponerings- och läkemedelsanamnes tas. Förekomst av GER skall efterfrågas och behandling med protonpumpshämmare övervägas. Tecken på samtidig reumatisk systemsjukdom skall efterhöras, inte bara vid patientens första besök, utan vid varje återbesök eftersom dessa manifestationer kan uppkomma flera år efter debuten av lungförändringarna (38).

En rökande patient bör i förstas hand erbjudas rökavvänjning. Detta är speciellt viktigt då behandling med pirfenidon kan bli aktuell, eftersom rökning kan leda till en minskad exponering för läkemedlet till följd av en snabbare metabolism via enzymet CYP1A2.

Sjukdomsprogress

Det finns inga definitiva kriterier för sjukdomsprogress. Bedömningen bör baseras på en kombinerad värdering av symtom (dyspne, hosta), bildiagnostik (HRCT), lungfunktion (FVC, TLC, DLCO), exacerbationshistoria och livskvalitet. En minskning av FVC med >10% och/eller DLCO med >15% i absoluta värden skall värderas högt i detta sammanhang liksom en minskad gångsträcka på 50 m (39). Vissa studier indikerar att även en minskning med 5-10% av FVC skall betraktas som sjukdomsprogress (40). Sjukdomsprogress kan alltså föreligga med en lägre grad av funktionsförlust eftersom det finns en betydande intraindividuell variation i lungfunktionsvärdena mellan skilda undersökningar hos den enskilda patienten (41), vilket gör det omöjligt att bedöma huruvida

progress av sjukdomen har skett baserat på ett enskilt mätvärde. I de kliniska prövningar som publicerats är sjukdomsprogress ofta definierat som en kombination av några av följande variabler: minskning av FVC, DLCO, 6MWT, akut exacerbation, sjukhusinläggning eller död.

Huvuddelen av patienter med IPF har en progressiv sjukdom när de remitteras för lungmedicinsk konsultation. Lungrehabilitering skall erbjudas och patienterna bör bedömas för framtida eventuell lungtransplantation (Figur 1). Hos patienter med FVC >50% av förväntat, bör antifibrotisk behandling övervägas. Om FVC <50% av förväntat skall en individuell bedömning göras eftersom evidensen är svag för behandling till denna patientgrupp. Förekomst av eventuell pulmonell hypertension bör kontrolleras med ekokardiografi, eventuellt kompletterad med högerhjärtkateterisering, särskilt vid om DLCO <35% av förväntat (se kapitel 8). Om dyspné är ett dominerande symptom kan man i dessa fall pröva med tillägg av sildenafil, för att om möjligt förbättra ansträngningstoleransen och minska dyspné. Kontinuerlig syrgasbehandling (LTOT) i palliativt syfte liksom andra symptomlindrande åtgärder inklusive kortikosteroider i lägre dos skall övervägas (se kapitel 12).

Sjukdomsförloppet vid IPF är variabelt och ofta oförutsägbart. Asymtomatiska IPF-patienter med mindre förändringar på HRCT och normal lungfunktion kan vara stabila i sin sjukdom under en tid. Dessa patienter, som är i minoritet, bör kontrolleras på lungmedicinsk mottagning (Figur 1). Huruvida de skall erbjudas antifibrotisk behandling eller ej bör diskuteras med dem under noggrant övervägande av potentiella vinster kontra biverkningar. Generellt är trenden att behandla tidigare, men vid stabil sjukdom och normal lungfunktion kan enbart regelbundna kontroller initialt vara tillfyllest. Det finns ännu ingen vedertagen definition av "stabil sjukdom" och behandlingsbeslut måste därför tas individuellt för varje enskild patient med evaluering av klinisk, radiologisk, fysiologisk och annan information, helst i en multidisciplinär miljö.

Patienter som bedöms vara stabila men med symptom och/eller nedsatt lungfunktion skall erbjudas lungrehabilitering (Figur 1). Vederbörande bör bedömas avseende eventuell lungtransplantationsutredning. Vidare kontrolleras för pulmonell hypertension och respiratorisk insufficiens med ekokardiografi respektive oxygensaturation och/eller artärblodgaser. LTOT kan bli aktuellt och skall bedömas enligt gällande riktlinjer. Dessutom bör antifibrotisk terapi övervägas eftersom ytterligare förlust av lungfunktion är prognostiskt ogynnsamt.

Pirfenidon eller nintedanib

Både pirfenidon och nintedanib minskar förlusten av lungfunktion över tid i ungefär samma magnitud, men ingen direkt jämförelse dem emellan är genomförd. Valet mellan pirfenidon och nintedanib baseras därför oftast på den

behandlande läkarens erfarenhet, patientens eventuella samsjuklighet och preparatens möjliga biverkningar. Tromboembolisk sjukdom, instabil ischemisk hjärtsjukdom, pågående antikoagulantterapi eller ökad blödningsrisk talar för behandling med pirfenidon, även om nintedanib ibland kan komma ifråga även vid dessa tillstånd efter noggrant övervägande (42). Har patienten benägenhet att utveckla hudbesvär, framförallt solrelaterade sådana, bör nintedanib i första hand prövas. Detsamma gäller om patienten, yrkesmässigt eller på fritiden, ofta vistas i solbelysning. På grund av nintedanibs verkningsmekanism (hämmar kärnybildning) kan teoretiskt en minskad sårhelingsförmåga förekomma. Preparatet bör därför sättas ut i samband med större kirurgiska ingrepp. Nintedanib är kontraindicerat vid jordnötsallergi och soyaprodukter. Sannolikt har både pirfenidon och nintedanib en viss exacerbationsförebyggande effekt, men läkemedel med nya angreppspunkter behövs för att förhindra denna allvarliga sjukdomsmanifestation.

Hantering av biverkningar

Det är viktigt att patienter informeras noggrant om eventuella biverkningar av läkemedelsbehandling. Att kontrollera följsamhet till behandling och den enskilda patientens biverkningsprofil är en uppgift som på många vårdinrättningar handhas av IPF-sjuksköterskan. Att motivera patienterna till fortsatt behandling är särskilt viktigt då läkemedlet ges förebyggande och inte för symptomlindring. Tvärtom kan, i många fall, behandlingen leda till ökande symtom i form av biverkningar och försämrad livskvalitet. Dessa biverkningar kan ibland leda till att behandlingen måste avbrytas eller kräva dosjustering till en lägre dos temporärt, med potentiell risk för minskad effekt. Uppföljning efter behandlingsavbrott och dosjustering är därför av stor vikt.

Behandlingslängd och uppföljning

Behandling bör ges i åtminstone 6 månader, om biverkningarna är tolerabla. Byte till det andra läkemedlet kan komma ifråga vid uttalade bieffekter. Behandlade patienter bör initialt kontrolleras var tredje månad, där tremånadersbesöket mer är att betrakta som kontroll av följsamhet och biverkningar. Detta besök kan med fördel handhas av erfaren IPF-sjuksköterska. Lungfunktionsundersökningar och 6MWT är de viktigaste objektiva måtten vid utvärdering av sjukdomsförloppet och bör genomföras var 3–6 månad. Datortomografi behöver inte utföras lika frekvent utan det räcker vanligtvis med 1–1,5 års intervall om inte tecken på akut exacerbation eller misstanke om lungcancer finns.

Både pirfenidon och nintedanib minskar förlusten av lungfunktion över tid men ger inte en förbättrad lungfunktion vilket patienterna måste informeras om. Att bedöma en eventuell behandlingseffekt är mycket svårt hos den en-

skilde patienten. Stabil sjukdom efter 6 månaders behandling eller ”utplanad” sjukdomsprogress kan tolkas som behandlingseffekt. Behandling kan emellertid även bedömas vara effektiv oavsett lungfunktionsutveckling eftersom IPF är en sjukdom med stor variabilitet över tid och en förlust av lungfunktion under en period inte nödvändigtvis behöver betyda en förlust under en kommande tidsperiod (41). Huruvida behandling med antifibrotiska läkemedel skall fortsätta eller ej i dessa fall måste baseras på individuella bedömningar. Det finns inget vetenskapligt stöd för byte mellan preparaten vid sjukdomsprogress.

Det finns två publicerade öppna säkerhetsstudier över 12–24 veckor där man kombinerat pirfenidon och nintedanib. I den ena studien inkluderades patienter som behandlats med pirfenidon i stabil dos varefter nintedanib adderades (43). I den andra studien gavs pirfenidon till nintedanib-behandlade patienter (44). Kombinationsbehandling tolererades i majoriteten av patienterna och några allvarliga säkerhetsaspekter framkom ej i någon av studierna. Studier med effektvariabler som utfallsmått saknas.

Patienter med FVC <50 % är inte studerade prospektivt och därför saknas en generell behandlingsindikation för denna patientgrupp.

Framtidsutsikter

Läkemedelsbehandling av IPF har de senaste åren genomgått ett paradigmskifte. Från användandet av preparat baserade på mindre rapporter och expertutlåtanden, till utveckling och registrering av två läkemedel som tydligt har visat effekt på sjukdomsprogress. Denna utveckling har möjliggjorts endast tack vare väldesignade kliniska prövningar. När nu eran av placebokontrollerade studier nått vägs ände ser vi fram emot nästa steg. Flera nya läkemedelskandidater med nya angreppspunkter testas nu i kliniska prövningar som tillägg till de redan registrerade. Biologiska läkemedel, skraddarsydda för att interferera med mekanismer viktiga för fibrosutveckling utvecklas. Nyligen publicerades exempelvis resultat av de första kliniska prövningarna på IPF-patienter med monoklonala antikroppar, visserligen med negativt utfall (45, 46). Andra exempel är GLPG1690, en autotaxininhibitor (47), och pentraxin 2 (48). Den senare visade sig i en nyligen publicerad fas 2 studie minska FVC förändring över 28 veckor jämfört med placebo. Andra kroniska lungsjukdomar, såsom lungcancer och KOL, behandlas ofta med mer än ett läkemedel och det är sannolikt att kombinationsbehandling i framtiden också kommer att bli aktuellt vid IPF. Avancerad IPF, med FVC <50 % och DLCO <35 % av förväntat är, med några undantag, inte studerade och denna svårt sjuka population av patienter bör bli föremål för randomiserade kliniska prövningar. Lungfibros som inte kan klassificeras som IPF eller någon av de andra interstitiella pneumonierna utgör en betydande del av patienterna och borde bli föremål för studier. Sam-

manfattningsvis är förhoppningen att en framtida utveckling leder till nya behandlingsalternativ som, ensamma eller i kombination, gör att IPF i framtiden kan förvandlas från en dödlig sjukdom till en kronisk lungsjukdom med en prognos liknande många andra tillstånd hos vuxna.

Referenser

1. Skold CM, Bendstrup E, Myllarniemi M, Gudmundsson G, Sjaheim T, Hilberg O, Altraja A, Kaarteenaho R, and Ferrara G. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a position paper from a Nordic expert group. *J Intern Med.* 2017;281(2):149-66.
2. American Thoracic S, and European Respiratory S. 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;165(2):277-304.
3. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Jr., Lynch DA, Nicholson AG, Ryerson CJ, Ryu JH, Selman M, Wells AU, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(6):733-48.
4. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(2 Pt 1):646-64.
5. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, Colby TV, Cordier JE, Flaherty KR, Lasky JA, 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.
6. Raghu G, Rochweg B, Zhang Y, Garcia CA, Azuma A, Behr J, Brozek JL, Collard HR, Cunningham W, Homma S, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(2):e3-e19.
7. Zappala CJ, Latsi PI, Nicholson AG, Colby TV, Cramer D, Renzoni EA, Hansell DM, du Bois RM, and Wells AU. Marginal decline in forced vital capacity is associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2010;35(4):830-6.
8. Richeldi L, Ryerson CJ, Lee JS, Wolters PJ, Koth LL, Ley B, Elicker BM, Jones KD, King TE, Jr., Ryu JH, et al. Relative versus absolute change in forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax.* 2012;67(5):407-11.
9. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research N, Raghu G, Anstrom KJ, King TE, Jr., Lasky JA, and Martinez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2012;366(21):1968-77.
10. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research N, Martinez FJ, de Andrade JA, Anstrom KJ, King TE, Jr., and Raghu G. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014;370(22):2093-101.
11. Noth I, Anstrom KJ, Calvert SB, de Andrade J, Flaherty KR, Glazer C, Kaner RJ, Olman MA, and Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research N. A placebo-controlled randomized trial of warfarin in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(1):88-95.

12. Tomassetti S, Ruy JH, Gurioli C, Ravaglia C, Buccioli M, Tantalocco P, Decker PA, Cavazza A, Dubini A, Agnoletti V, et al. The effect of anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis in real life practice. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2013;30(2):121-7.
13. Hyldgaard C, Hilberg O, and Bendstrup E. How does comorbidity influence survival in idiopathic pulmonary fibrosis? *Respir Med.* 2014;108(4):647-53.
14. Kreuter M, Wijnsbeek MS, Vasakova M, Spagnolo P, Kolb M, Costabel U, Weycker D, Kirchgassler KU, and Maher TM. Unfavourable effects of medically indicated oral anticoagulants on survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2016;47(6):1776-84.
15. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K, Taguchi Y, Nagai S, Itoh H, Ohi M, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(9):1040-7.
16. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, Taguchi Y, Takahashi H, Nakata K, Sato A, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2010;35(4):821-9.
17. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, King TE, Jr, Lancaster L, Sahn SA, Szwarcberg J, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet.* 2011;377(9779):1760-9.
18. King TE, Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, Gorina E, Hopkins PM, Kardatzke D, Lancaster L, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014;370(22):2083-92.
19. Ley B, Swigris J, Day BM, Stauffer JL, Raimundo K, Chou W, and Collard HR. Pirfenidone Reduces Respiratory-related Hospitalizations in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(6):756-61.
20. Nathan SD, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glaspole I, Glassberg MK, Kardatzke DR, Daigl M, Kirchgassler KU, Lancaster LH, et al. Effect of pirfenidone on mortality: pooled analyses and meta-analyses of clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet Respir Med.* 2017;5(1):33-41.
21. Albera C, Costabel U, Fagan EA, Glassberg MK, Gorina E, Lancaster L, Lederer DJ, Nathan SD, Spirig D, and Swigris JJ. Efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis with more preserved lung function. *Eur Respir J.* 2016;48(3):843-51.
22. Cottin V, Koschel D, Gunther A, Albera C, Azuma A, Skold CM, Tomassetti S, Hormel P, Stauffer JL, Strombom I, et al. Long-term safety of pirfenidone: results of the prospective, observational PASSPORT study. *ERJ Open Res.* 2018;4(4).
23. Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, Brown KK, Flaherty KR, Noble PW, Raghu G, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2011;365(12):1079-87.
24. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, Cottin V, Flaherty KR, Hansell DM, Inoue Y, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014;370(22):2071-82.
25. Suissa S, and Ernst P. The INPULSIS enigma: exacerbations in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax.* 2015;70(5):508-10.
26. Kolb M, Richeldi L, Behr J, Maher TM, Tang W, Stowasser S, Hallmann C, and du Bois RM. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and preserved lung volume. *Thorax.* 2017;72(4):340-6.
27. Raghu G, Wells AU, Nicholson AG, Richeldi L, Flaherty KR, Le Maulf F, Stowasser S, Schlenker-Herceg R, and Hansell DM. Effect of Nintedanib in Subgroups of Idiopathic Pulmonary Fibrosis by Diagnostic Criteria. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(1):78-85.

28. Lee JS, Collard HR, Anstrom KJ, Martinez FJ, Noth I, Roberts RS, Yow E, Raghu G, and Investigators IP. Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomised controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2013;1(5):369-76.
29. Kreuter M, Wuyts W, Renzoni E, Koschel D, Maher TM, Kolb M, Weycker D, Spagnolo P, Kirchgassler KU, Herth FJ, et al. Antacid therapy and disease outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis: a pooled analysis. *Lancet Respir Med.* 2016.
30. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, Israel-Biet D, Court-Fortune I, Valeyre D, Cordier JF, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J.* 2005;26(4):586-93.
31. Mejia M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, Estrada A, Suarez T, Alonso D, Barrientos E, Gaxiola M, Navarro C, and Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2009;136(1):10-5.
32. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, du Bois RM, Fagan EA, Fishman RS, Glaspole I, Glassberg MK, Lancaster L, et al. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. *Eur Respir J.* 2016;47(1):243-53.
33. Bonella F, Stowasser S, and Wollin L. Idiopathic pulmonary fibrosis: current treatment options and critical appraisal of nintedanib. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9(6407-19).
34. Vancheri C. Common pathways in idiopathic pulmonary fibrosis and cancer. *Eur Respir Rev.* 2013;22(129):265-72.
35. Harris JM, Johnston ID, Rudd R, Taylor AJ, and Cullinan P. Cryptogenic fibrosing alveolitis and lung cancer: the BTS study. *Thorax.* 2010;65(1):70-6.
36. Iwata T, Yoshino I, Yoshida S, Ikeda N, Tsuboi M, Asato Y, Katakami N, Sakamoto K, Yamashita Y, Okami J, et al. A phase II trial evaluating the efficacy and safety of perioperative pirfenidone for prevention of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis in lung cancer patients undergoing pulmonary resection: West Japan Oncology Group 6711 L (PEOPLE Study). *Respir Res.* 2016;17(1):90.
37. Reck M, Kaiser R, Mellemaard A, Douillard JY, Orlov S, Krzakowski M, von Pawel J, Gottfried M, Bondarenko I, Liao M, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(2):143-55.
38. Kono M, Nakamura Y, Enomoto N, Hashimoto D, Fujisawa T, Inui N, Maekawa M, Suda T, Colby TV, and Chida K. Usual interstitial pneumonia preceding collagen vascular disease: a retrospective case control study of patients initially diagnosed with idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One.* 2014;9(4):e94775.
39. du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, Lancaster L, Noble PW, Sahn SA, Swartzberg J, et al. Six-minute-walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: test validation and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(9):1231-7.
40. du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, King TE, Jr., Lancaster L, Noble PW, Sahn SA, 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;184(12):1382-9.
41. Nathan SD, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, du Bois RM, Fagan EA, Fishman RS, Glaspole I, Glassberg MK, Glasscock KE, et al. Effect of continued treatment with pirfenidone following clinically meaningful declines in forced vital capacity: analysis of data from three phase 3 trials in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax.* 2016.

42. Bendstrup E, Wuys W, Alfaro T, Chaudhuri N, Cornelissen R, Kreuter M, Melgaard Nielsen K, Munster AB, Myllarniemi M, Ravaglia C, et al. Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Practical Management Recommendations for Potential Adverse Events. *Respiration*. 2018;1-12.
43. Flaherty KR, Fell CD, Huggins JT, Nunes H, Sussman R, Valenzuela C, Petzinger U, Stauffer JL, Gilberg F, Bengus M, et al. Safety of nintedanib added to pirfenidone treatment for idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2018;52(2).
44. Vancheri C, Kreuter M, Richeldi L, Ryerson CJ, Valeyre D, Grutters JC, Wiebe S, Stansen W, Quaresma M, Stowasser S, et al. Nintedanib with Add-on Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Results of the INJOURNEY Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(3):356-63.
45. Raghu G, Brown KK, Collard HR, Cottin V, Gibson KF, Kaner RJ, Lederer DJ, Martinez FJ, Noble PW, Song JW, et al. Efficacy of simtuzumab versus placebo in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a randomised, double-blind, controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2017;5(1):22-32.
46. Parker JM, Glaspole IN, Lancaster LH, Haddad TJ, She D, Roseti SL, Fiening JP, Grant EP, Kell CM, and Flaherty KR. A Phase 2 Randomized Controlled Study of Tralokinumab in Subjects with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(1):94-103.
47. Maher TM, van der Aar EM, Van de Steen O, Allamassey L, Desrivot J, Dupont S, Fagard L, Ford P, Fieuw A, and Wuys W. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of GLPG1690, a novel autotaxin inhibitor, to treat idiopathic pulmonary fibrosis (FLORA): a phase 2a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2018;6(8):627-35.
48. Raghu G, van den Blink B, Hamblin MJ, Brown AW, Golden JA, Ho LA, Wijsenbeek MS, Vasakova M, Pesci A, Antin-Ozerkis DE, et al. Effect of Recombinant Human Pentraxin 2 vs Placebo on Change in Forced Vital Capacity in Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;319(22):2299-307.
49. Raghu G, Brown KK, Bradford WZ, Starko K, Noble PW, Schwartz DA, King TE, Jr., and Idiopathic Pulmonary Fibrosis Study G. A placebo-controlled trial of interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2004;350(2):125-33.
50. Demedts M, Behr J, Buhl R, Costabel U, Dekhuijzen R, Jansen HM, MacNee W, Thomeer M, Wallaert B, Laurent F, et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2005;353(21):2229-42.
51. Raghu G, Brown KK, Costabel U, Cottin V, du Bois RM, Lasky JA, Thomeer M, Utz JP, Khandker RK, McDermott L, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with etanercept: an exploratory, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(9):948-55.
52. King TE, Jr., Behr J, Brown KK, du Bois RM, Lancaster L, de Andrade JA, Stahler G, Leconte I, Roux S, and Raghu G. BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(1):75-81.
53. King TE, Jr., Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Hormel P, Lancaster L, Noble PW, Sahn SA, Swarcberg J, Thomeer M, et al. Effect of interferon gamma-1b on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (INSPIRE): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9685):222-8.
54. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research N, Zisman DA, Schwarz M, Anstrom KJ, Collard HR, Flaherty KR, and Hunninghake GW. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2010;363(7):620-8.
55. Daniels CE, Lasky JA, Limper AH, Mieras K, Gabor E, Schroeder DR, and Imatinib IPFSI. Imatinib treatment for idiopathic pulmonary fibrosis: Randomized placebo-controlled trial results. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(6):604-10.

56. King TE, Jr, Brown KK, Raghu G, du Bois RM, Lynch DA, Martinez F, Valeyre D, Leconte I, Morganti A, Roux S, et al. BUILD-3: a randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(1):92-9.
57. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, King TE, Jr, Lancaster L, Sahn SA, Szwarcborg J, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet*. 2011;377(9779):1760-9.
58. Homma S, Azuma A, Taniguchi H, Ogura T, Mochiduki Y, Sugiyama Y, Nakata K, Yoshimura K, Takeuchi M, Kudoh S, et al. Efficacy of inhaled N-acetylcysteine monotherapy in patients with early stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2012;17(3):467-77.
59. Horton MR, Santopietro V, Mathew L, Horton KM, Polito AJ, Liu MC, Danoff SK, and Lechtzin N. Thalidomide for the treatment of cough in idiopathic pulmonary fibrosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;157(6):398-406.
60. Raghu G, Behr J, Brown KK, Egan JJ, Kawut SM, Flaherty KR, Martinez FJ, Nathan SD, Wells AU, Collard HR, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013;158(9):641-9.
61. Raghu G, Million-Rousseau R, Morganti A, Perchenet L, Behr J, and Group MS. Macitentan for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: the randomised controlled MUSIC trial. *Eur Respir J*. 2013;42(6):1622-32.
62. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, Cottin V, Flaherty KR, Hansell DM, Inoue Y, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2071-82.
63. King TE, Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, Gorina E, Hopkins PM, Kardatzke D, Lancaster L, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2083-92.
64. Behr J, Bendstrup E, Crestani B, Gunther A, Olschewski H, Skold CM, Wells A, Wuyts W, Koschel D, Kreuter M, et al. Safety and tolerability of acetylcysteine and pirfenidone combination therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4(6):445-53.
65. Kolb M, Raghu G, Wells AU, Behr J, Richeldi L, Schinzel B, Quaresma M, Stowasser S, Martinez FJ, and Investigators I. Nintedanib plus Sildenafil in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. 2018;379(18):1722-31.
66. Raghu G, Richeldi L, Crestani B, Wung P, Bejuit R, Esperet C, Antoni C, and Soubrane C. SAR156597 in idiopathic pulmonary fibrosis: a phase 2 placebo-controlled study (DRI11772). *Eur Respir J*. 2018;52(6).

14. Lungtransplantation

Gerdt C. Riise, Hillevi Larsson

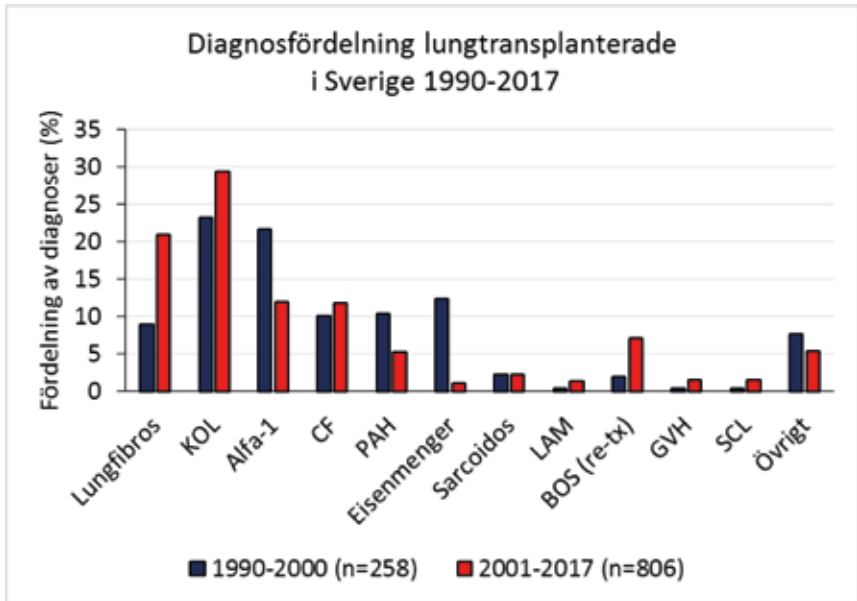
Bakgrund

Den moderna eran för framgångsrik transplantation (Tx) av toraxorgan under tidigt 1980-tal möjliggjordes efter upptäckten av cyclosporin några år tidigare. Fram till 2017 hade drygt 210 000 toraxorgan, dvs hjärta, lunga eller kombinerade hjärta-lungor transplanterats. Enligt det internationella registret har det till juni 2017 utförts mer än 70 000 lungtransplantationer, och trots en närmast kronisk brist på organ utförs årligen upp mot 4000 lung Tx i världen (1). Lung Tx utförs vid cirka 170 centra lokaliserade huvudsakligen i den resursstarka västvärlden. Merparten av lungtransplantationerna görs vid centra som utför minst 30 transplantationer per år, vilket medför bättre överlevnad (1).

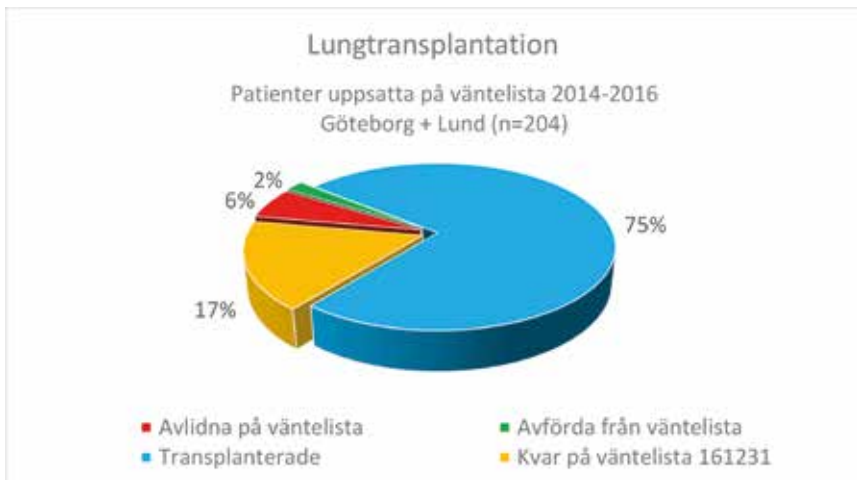
I Sverige startade lungtransplantationsprogrammet 1990 med en enkellungstransplantation i Lund, och samma år genomfördes en hjärt-lungtransplantation i Göteborg. Dessa två sjukhus innehar uppdrag för nationell högspecialiserad vård för verksamheten, och utför tillsammans de drygt 60-talet lung Tx som årligen sker i Sverige. Totalt har idag (oktober 2018) drygt 1100 patienter lungtransplanterats sedan starten med ungefär 2/3 opererade i Göteborg och 1/3 i Lund. Verksamheten har successivt ökat genom åren, med ett delvis förändrat patientklientel (Figur 1). Med stigande erfarenhet har man också vågat gå upp både i högre donator- och recipientålder.

Den generella indikationen för lung Tx är terapieresistent, progredierande lungsjukdom med förväntad dödlighet inom två år. Både patienter med vanliga lungsjukdomar som kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL), alfa1-antitrypsinbrist och idiopatisk lungfibros (IPF) kan vara aktuella för transplantation liksom 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 livskvalitetshöjande 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 65 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 ännu aktuell svensk sammanställning (3).



Figur 1. KOL: kroniskt obstruktiv lungsjukdom, Alfa-1: alfa-1-antitrypsinbrist, CF: cystisk fibros, PAH: pulmonell arteriell hypertension, Eisenmenger: Eisenmengers syndrom, LAM: lymfangioleiomyomatos, BOS: bronkiolitits obliterans syndrom, Re-tx: re-lungtransplantation, GVH: graft versus host disease, SCL: sklerodermi.



Figur 2. Väntelista för lung tx i Göteborg och Lund 2014–2016. Medianväntetid till transplantation var 47 dagar (spridning 0-857 dagar).

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. Internationella riktlinjer föreslår remiss till Tx-enhet när man konstaterat UIP-mönster radiologiskt eller histopatologiskt. Det är därför viktigt att diskutera transplantationsfrågan redan när IPF-diagnos ställs (4). 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.

Faktaruta 1

Prognostiskt viktiga faktorer som utgör kriterier för uppsättning på väntelista vid IPF enligt internationella riktlinjer (4)

- Försämring av DLCO med >15 % på 6 mån
- Försämring av FVC med > 10 % på 6 mån
- 6-MWT desaturation < 88 %
- 6-MWT gångsträcka < 250 m eller försämring av gångsträcka >50 m på 6 mån
- Tillkomst av pulmonell hypertension (UKG eller högerhjärtkateterisering)
- Sjukhusinläggning pga respiratorisk försämring, pneumothorax eller akut exacerbation.

Utredning inför lung Tx vid IPF

I likhet med andra diagnoser som utreds inför Tx, bör en god njur-, hjärt- och leverfunktion säkerställas. Sjukdomar i andra organ än lungorna kan utgöra relativa kontraindikationer. God följsamhet är viktigt då livslång immunosuppressiv medicinerings krävs, och missbruk utgör en klar kontraindikation. Vanliga undersökningar som brukar göras tidigt är därför njurclearance, coronangiografi, ultraljud hjärta, HRCT torax, samt bentäthetsmätning. Tidigare malignitet, övervikt (BMI >30), långvarig immobilisering och osteoporos kan utgöra relativa kontraindikationer (3, 4). Det underlättar bedömningen inför fortsatt utredning om dessa uppgifter framgår av remissen till transplantationsenheten.

Ett särskilt problem är patienter över 65 år. Dessa har tyvärr en klart ökad risk för postoperativa komplikationer efter lung Tx (5), och man är därför både i Sverige samt internationellt återhållsam med att acceptera patienter äldre än 65 år. 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 enkellung Tx för att minska det kirurgiska traumat och riskerna (Figur 3). Den immunosuppressiva



Figur 3. Enkellungtransplanterad vänster lunga. Fortsatt progress av IPF höger lunga.

behandlingen bör då också modereras/sänkas efter ålder. Göteborg har hittills opererat 12 patienter > 70 år, den äldsta 74 år fyllda. Resultaten är tyvärr inte upplyftande med en hög korttidsmortalitet.

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 reciderar i graftet (6). 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 ca 20 % av totalt drygt 800 patienter (Figur 1), och man utför numera oftast dubbellung Tx. Vid IPF är det dock fortfarande inte klarlagt om enkel- eller dubbellung Tx ger ett bättre långtidsresultat (7-9).

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, 10). Idag ligger 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 11 patienter med sklerodermi, 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 (11,12).

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. Chambers DC, Cherikh WS, Goldfarb SB, Hayes D, Kucheryavaya AY, Toll AE, Khush KK, Levvey BJ, Meiser B, Rossano JW, Stehlik J; for the International Society for Heart and Lung Transplantation. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth adult lung and heart-lung transplant report—2018; Focus theme: Multiorgan Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2018 Oct; 37(10):1169-1183.
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. Lungtransplantation i Sverige - mer än 500 patienter opererade. *Läkartidningen.* 2009 Jul 22-Aug 4;106(30-31):1887-90.
4. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, Lederer DJ, Mulligan MJ, Patterson GA, Singer LG, Snell GI, Verleden GM, Zamora MR, Glanville AR. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014—un update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society of Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2015 Jan; 34(1):1-15.
5. Weiss ES, Merlo CA, Shah AS. Impact of advanced age in lung transplantation: an analysis of United Network for Organ Sharing data. *Am J Coll Surg* 2009 Mar 208 (3): 400-9
6. Schultz HH, Andersen CB, Steinbruchel D, Perch M, Carlsen J, Iversen M. Recurrence of sarcoid granulomas in lung transplant recipients is common and does not affect overall survival. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Disease* 2014 Jul 8; 31(2): 149-53.
7. 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.
8. Kistler KD, Nalysnyk L, Rotella P, Esser D. Lung transplantation in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review of the literature. *BMC Pulmonary Medicine* 2014; 14:139
9. Raghu G, Rochweg B, Zhang Y, Cuello Garcia CA, Azuma A, Behr J, Brozek JL, Collard HR, Cunningham W, Homma S, Johkoh T, Martinez FJ, Myers J, Protzko SL, Richeldi L, Rind D, Selman M, Theodore A, Wells AU, Hoogsteden H, Schunemann HJ on behalf of the ATS, ERS, JRS and ALAT. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(2):e3-e19
10. Fakhro M, Ingemansson R, Skog I, Algotsson L, Hansson L, Koul B, Gustafsson R, Wierup P, Lindstedt S. 25-year follow-up after lung transplantation at Lund University Hospital in Sweden: superior results obtained for patients with cystic fibrosis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016 Jul; 23(1): 65-73
11. 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.
12. Dellgren G, Riise GC, Swärd K, Gilljam M, Rexius H, Liden H, Silverborn M. Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation: a long-term study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015 Jan; 47(1): 95-100

15. Interdisciplinärt omhändertagande av IPF-patienten

Lise-Lotte Landenfelt Gestré, Henrik Ryfstenius, Kärstin Byström, Charlotte Rivero

Individer som får diagnosen idiopatisk lungfibros (IPF) ställs inför en ny livssituation med en kronisk, obotlig, progressiv sjukdom som ger olika symtom såsom dyspné, hosta, begränsad fysisk aktivitet, uttalad trötthet, psykisk påverkan och försämrad livskvalitet. Flertalet studier påvisar att detta drabbar både patient och närstående i hög grad och blir än mer påtagligt när sjukdomen fortskrider (1-6). Då symtomen och de fysiska, psykiska, sociala och emotionella behoven är mångfacetterade är det av stort värde att patienten knyts till en mottagning med personal som har specialkunskap om IPF för att kunna ge stöd både till patient och närstående (1, 3, 5, 7, 8).

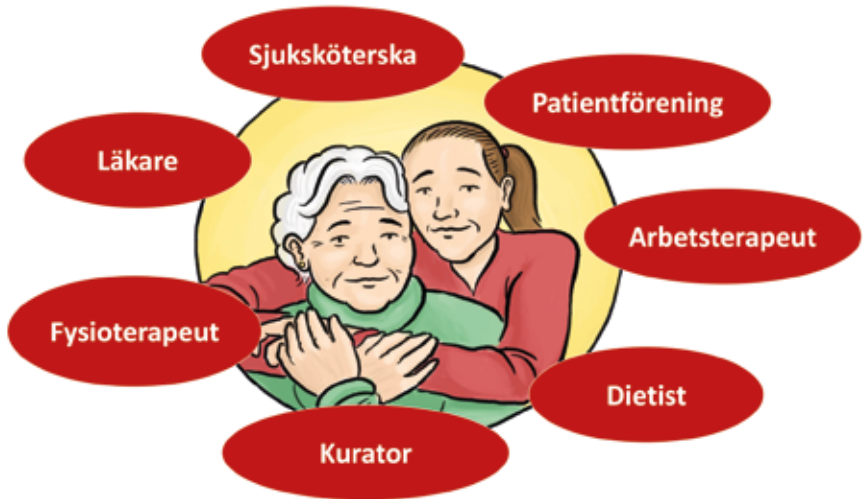
Vårdteamet kring patienten med IPF

På en IPF-mottagning bör det finnas tillgång till olika personalkategorier, ett team, för att tillgodose patientens behov (Figur 1) (1, 9):

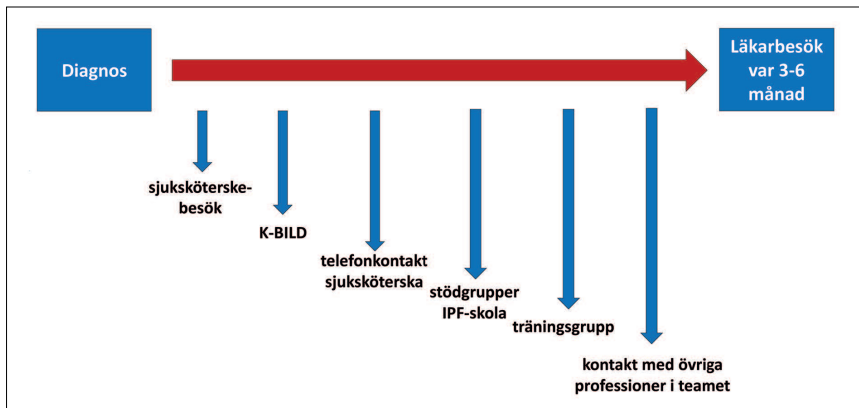
- Sjuksköterska med specifik kunskap om sjukdomstillståndet och behandlingsmetoder, här kallad IPF-sjuksköterska.
- Specialistläkare som har det medicinska ansvaret.
- Arbetsterapeut som kan underlätta aktiviteter i det dagliga livet, ge råd om energibesparing samt erbjuda hjälpmedel i hemmet och bostadsanpassning.
- Fysioterapeut som bland annat gör bedömning av fysisk förmåga och håller i lungrehabilitering med specifik träning (se kapitel 11).
- Dietist för kostråd vid viktförändring och/eller hjälp med biverkningsproblematik av läkemedel.
- Kurator/psykolog för kris och/eller stödsamtal samt hjälp med samhällliga kontakter.

Behovet att träffa de olika i teamet kan variera under sjukdomens förlopp (Figur 2) men alla patienter bör erbjudas kontakt.

Även syrgassjuksköterska (för utprovning av syrgas med lämplig utrustning), lungmedicinsk vårdavdelning (med specifik kunskap om sjukdomen) och palliativa vårdenheter tillhör vårdteamet och ska involveras när det behövs utifrån patientens behov. Att erhålla syrgas upplevs av många patienter och närstående som ett stort stigma och tecken på att sjukdomen progredierat (1, 3, 5–7, 10).



Figur 1. IPF-teamet består av flera personalkategorier samt patientförening (illustratör Marcus Gestré).



Figur 2. IPF-patienten behöver stöd på ett flertal olika sätt som kan skilja sig åt över tid. K-BILD = Kings Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire.

Nedan beskrivs främst sjuksköterskans roll i teamarbetet. För övriga åtgärder inom teamet hänvisas också till kapitel 11, lungrehabilitering.

IPF-sjuksköterskan

IPF-sjuksköterskans roll kan liknas vid cancervårdens kontaktsjuksköterska. Denne har ett övergripande ansvar för patienten och närstående under hela vårdkedjan genom att vara tillgänglig, informera om behandling, ge stöd vid krisreaktioner och förmedla kontakter med andra yrkesgrupper (11).

Sjuksköterskans omvårdnadsarbete utgår från personcentrerad vård med ett holistiskt synsätt, och ser patienten som en individ med olika behov (9, 12, 16). Det är viktigt att arbeta personcentrerat och bedöma både behov och resurser för att kunna lyfta de hälsofrämjande åtgärder som både patient och närstående själva kan utföra. På så vis kan sjuksköterskan stödja individens egenvårdsförmåga (17). Arbetet innebär att vara patientens "ankare" och nyckelperson, informera om sjukdomen och behandling, att hantera biverkningar och symtom samt att ge psykologiskt stöd och uppmuntra till delaktighet i vården (1, 5, 8, 10, 12).

Undervisning och information

Undervisning och information bör ges både muntligen och skriftligen till patienter och närstående och kan behöva upprepas flera gånger då behovet och förmågan att ta till sig information kan se olika ut över tid (1, 3, 10). Var, när och hur man ger information måste också anpassas till patientens förmåga. I en kvalitativ studie från Wales (10) där både patienter och anhöriga intervjuades, påtalas informationsbehovet som en balans av ärlighet och hopp. Då sjukdomen är progressiv är det viktigt att ligga steget före i planeringen av symtomlindrande åtgärder.

Hantering av biverkningar, symtom och psykologiskt stöd

Vid antifibrotisk läkemedelsbehandling handläggs den strukturerade täta uppföljningen av IPF-sjuksköterskan. Detta kräver en god tillgänglighet så att patienten snabbt kan få hjälp, råd och stöd med de behov som uppkommer. Både möjlighet till telefonkontakt samt vid behov besök på mottagningen bör kunna erbjudas eftersom det ständigt finns en oro om försämring (3, 12). I takt med att sjukdomen progredierar bör läkare och sjuksköterska öppet diskutera detta med patient och anhörig för att kunna erbjuda palliativ vård och psykologiskt stöd (3).

Möjligheten för eventuell lungtransplantation bör bedömas tidigt i sjukdomsförloppet. Utredningen preoperativt kan vara lång och energikrävande, detta bör tas i beaktning då risk för försämring av sjukdomstillståndet föreligger. En lungtransplantation kan både innebära förbättring av patientens livskvalitet och förlänga livet (18, 19). För mer information, se kapitel 14.

IPF kan liknas vid en aggressiv cancersjukdom och patienterna bör därför få samma stöd och bemötande som i cancervården. En nyligen publicerad svensk

studie (13) visade att patienter med interstitiell lungsjukdom har sämre tillgång till specialister för palliativt omhändertagande än cancerpatienter. En registerstudie från Finland (14) visade att livsförlängande behandlingar och prognostiska undersökningar, trots att patienten befinner sig i ett palliativt skede, kunde fortgå de sista dagarna i patienternas liv när de vårdades på sjukhus. Författarna menar att vård i livets slutskede/palliativ vård tidigt bör tas upp för diskussion. Detta för att förbättra patientens sista tid i livet.

Patientens självupplevda hälsa

För att mäta patientens självupplevda hälsa används PROM (Patient Reported Outcome Measure) -instrument. Ett sjukdomsspecifikt instrument vid interstitiell lungsjukdom är formuläret K-BILD (Kings Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire). Hos alla patienter som är inkluderade i det svenska nationella IPF-registret används K-BILD för att mäta och följa upp hälsorelaterad livskvalitet, och hur sjukdomen påverkar det dagliga livet. Formuläret kan också vara ett bra underlag för att detektera outtalade behov hos patienten. IPF-sjuksköterskan bör gå igenom svaren tillsammans med patienten och vid behov föreslå kontakt med andra i teamet. Exempelvis har studier visat att ångest, oro och depression förekommer i stor grad hos denna sjukdomspopulation (1, 3, 15).

Lungfibrosregistret

IPF-sjuksköterskan tar en aktiv roll i att erbjuda alla patienter inkludering i det nationella lungfibrosregistret och se till att data registreras. IPF-sjuksköterskan ansvarar för att biobanksprover tas. Det finns genom registret en unik möjlighet att kunna bedriva vetenskapliga studier efter godkännande från registrets styrgrupp. För mer information om IPF-registret, se kapitel 16.

Patientstödgrupper – "IPF-skola"

Att både patienter och anhöriga påverkas av sjukdomen är känt (1-6). Patient- och anhörigstödgrupper, så kallad "IPF-skola", bör erbjudas med utbildning om sjukdomen, medicinsk- och ickemedicinsk behandling samt "copingstrategier". Dessa utbildningstillfällen kan få patienter och anhöriga att bli mer delaktiga i vården, inte känna sig så ensamma i sin livssituation och få sjukdomsperspektiv och stöd av varandra (2, 4–8, 12). Vid IPF-skolan deltar förslagsvis hela IPF-teamet och kan informera om sitt arbete och vad de kan vara behjälpliga med.

Det finns också en patient- och anhörigförening i Sverige – <http://www.ipf-sverige.se/> – som kan ge stöd till patienter och anhöriga. IPF-sjuksköterskor och övriga i teamet bör hjälpa till med att förmedla information om patientföreningen. Se kapitel 17.

Referenser

1. Russell A-M, Ripamonti E, Vancheri C. Qualitative European survey of patients with idiopathic pulmonary fibrosis: patients' perspectives of the disease and treatment. *BMC Pulmonary Medicine* 2016 16:10.
2. Lindell K O et al. Impact of disease-management program on symptom burden and health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and their care partners. *Heart Lung* 2010; 38(4): 304-313.
3. Overgaard D, Kaldan G et al. The lived experience with idiopathic pulmonary fibrosis: a qualitative study. *Eur Respir J* 2016; 47: 1472-1480.
4. De Vries J, Kessels B L J, Drent M. Quality of life of idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Eur Respir J* 2001; 17: 954-961.
5. Duck A, Spencer L G et al. Perceptions, experiences and needs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Journal of Advanced Nursing* 2015; 71(5), 1055-1065.
6. Belkin A, Albright K, Swigris J J. A qualitative study of informal caregivers' perspectives on the effects of pulmonary fibrosis. *BMJ Open Resp Res* 2014 Jan 3;1(1)
7. Lindell K O, Kavalieratos D et al. The palliative care needs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A qualitative study of patients and family caregivers. *Heart Lung* 2017 Jan-Feb; 46(1):24-29.
8. Bonella F, Wijsenbeek M, Molina-Molina M et al. European IPF Patient Charter: unmet needs and a call to action for healthcare policymakers. *Eur Respir J* 2016; 47: 597-606
9. Fitch M I, Fliedner M C, O'Connor M et al. Nursing perspectives on palliative care 2015. *Ann Palliat Med* 2015;4(3):150-155.
10. Sampson et al. The care needs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis and their carers (CaNoPy): results of a qualitative study. *BMC Pulmonary Medicine* 2015 15:155.
11. <http://www.cancercentrum.se/samverkan/patient-och-narstaende/kontaktsjukskoterska/>
12. Wuyts W A, Peccatori F A, Russell A-M. Patient-centred management in idiopathic pulmonary fibrosis: similar themes in three communication models. *Eur Respir Rev* 2014; 23: 231-238.
13. Ahmadi Z, Wysham N G, Lundström S et al. End-of-life care in oxygen-dependent ILD compared with lung cancer: a national population-based study. *Thorax* 2016 Jun; 71 (6): 510-6.
14. Rajala K, Lehto J T et al. End-of-life care of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Palliative Care* 2016; Oct 12 15(1):85.
15. Akhtar A A, Ali M A, Smith R P. Depression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chronic Respiratory Disease* 2013 10(3): 127-133.
16. <https://www.swenurse.se/personcentrerad-var>
17. http://www.varhandboken.se/Texter/Bemotande-i-var-d-och-omsorg-patientperspektiv/Personcentrerad_var/
18. Brown A W, Kaya H, Nathan S D. Lung transplantation in IIP: A review. *Respirology* 2016 21: 1173-1184.
19. Hernandez R L, Perez M A et al. Lung Transplantation in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Medical Sciences* 2018 6, 68; doi: 10.3390/ medsci 6030068

16. Det svenska lungfibrosregistret

Lisa Carlson, Giovanni Ferrara, Magnus Sköld

Inledning

Lungfibrosregistret är uppbyggt och strukturerat utifrån de tillvägagångssätt och syften som Nationella Kvalitetsregister (1) och Kvalitetsregistercentrum Stockholm (QRC Stockholm) (2) har utarbetat. Stödet från QRC Stockholm vid uppstart och etablering har skett såsom ett nationellt kvalitetsregister.

Huvudsyftet med inrättandet av lungfibrosregistret är att utvärdera kvaliteten på den vård som erbjuds patienter med idiopatisk lungfibros (IPF) i Sverige och registret vill också kartlägga hur utredning och behandling sker. Registret syftar även till att studera prevalens, incidens och sjukdomsprognos samt att främja samverkan mellan olika enheter och stimulera till multidisciplinära konferenser. Vidare används den insamlade informationen i registret för forskning som syftar till att tydliggöra sjukdomens orsaker, karaktär och behandlingsstrategier.

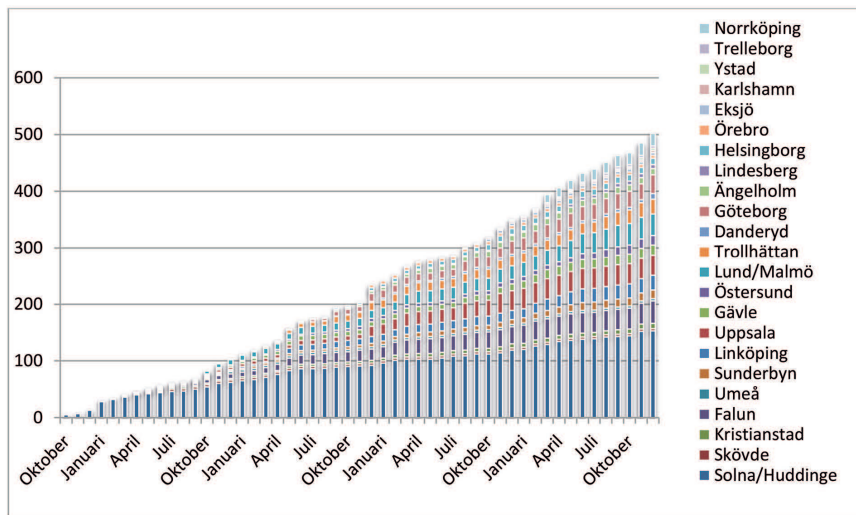
Lungfibrosregistret är en web-baserad plattform där information samlas in om IPF patienter i Sverige. De parametrar som används utgår från det nationella vårdprogrammet för IPF (3). Användare av registret är den vårdpersonal som finns på enheter där patienter med IPF diagnosticerats, undersöks och kontrolleras hos behandlande läkare samt ansvarig sjuksköterska.

Patienter som inkluderas i registret ska ha diagnostiserats med IPF och få sin vård vid ett sjukhus i Sverige. Patienter med andra former av interstitiell lungsjukdom inkluderas inte. Karolinska universitetssjukhuset registrerade de första patienterna hösten 2014, därefter har lungenheter successivt anslutits och aktivt börjat inkludera patienter med IPF (4). Sedan starten har det skett en exponentiell ökning av antal inkluderade patienter (Figur 1), där en påtaglig del från sjukhus utanför Stockholm har kunnat noteras redan från registrets andra verksamhetsår.

Vid Karolinska Institutet har 2 doktorander registrerats, vars avhandlingsarbete bygger på registerdata. Abstrakts med data ur det svenska lungfibrosregistret har redovisats på Svenska-, Nordiska- och Europeiska lungkongresser, vetenskapliga publikationer har publicerats och internationella samarbete har etablerats (5-10). Det svenska lungfibrosregistret har på senare år även uppmärksammats i flera internationella publikationer (11-15).

För att ingå i registret ska patienten signera ett skriftligt samtycke efter att ha läst och förstått registrets patientinformation. En bekräftelse på att information

är lämnad sker dessutom genom att ansvarig läkare signerar samtyckesformuläret. Patienterna är även aktiva i registret genom att besvara frågeformulär som syftar till att belysa den hälsorelaterade livskvaliteten samt genom att de lämnar blod till registrets biobank.



Figur 1. Antal patienter inkluderade i Lungfibrosregistret, fördelade på respektive vårdgivare, från starten oktober 2014 till och med december 2018.

Patientrapporterade mått

Patienternas hälsorelaterade livskvalitet mäts genom instrumentet "Kings korta frågeformulär om lungfibros" (K-BILD) (16, 17). K-BILD är ett sjukdomspecifikt frågeformulär bestående av femton frågor. Patienten besvarar varje fråga genom att kryssa för ett alternativ på en sjugradig skala. Summering av patientens svar kalkyleras automatiskt när svaren sparas i registret. Resultatet kan variera mellan 0-100 poäng där högre poäng indikerar en bättre hälsorelaterad livskvalitet för den enskilde patienten. Frågeformuläret kan besvaras elektroniskt eller genom att använda papper och penna. Har patienten besvarat frågorna på papper är det vårdpersonal som registrerar svaren i databasen. Om formuläret är besvarat elektroniskt så importeras de till plattformen genom en säker anslutning, en så kallad "interface" lösning.

Biobank

Lungfibrosregistrets biobank tillhör Stockholms Medicinska Biobank (biobank nr. 914). Plasma och serum samlas in en gång per år och patient. Helblod samlas in en gång per patient. Genom ett multicenteravtal ansluts nya sjukhus för att

på ett strukturerat och kvalitetssäkrat sätt samla in blod till biobanken. Plasma och serum hanteras och förvaras lokalt medan helblod, som syftar till genetiska analyser, skickas direkt till Karolinska Institutet för hantering och förvaring.

Prospektivt, longitudinellt register

Patienter med IPF inkluderas genom att de signerar samtycke i samband med att diagnos ställs. Har patienten inte blivit tillfrågad om deltagande i samband med diagnos kan patienten inkluderas senare, datainsamling påbörjas då från och med datum för samtycke. Vid inklusion i registret är det av intresse att karakterisera hur diagnosproceduren såg ut (Tabell 1).

Tabell 1. Parametrar som efterfrågas vid inklusion i lungfibrosregistret.

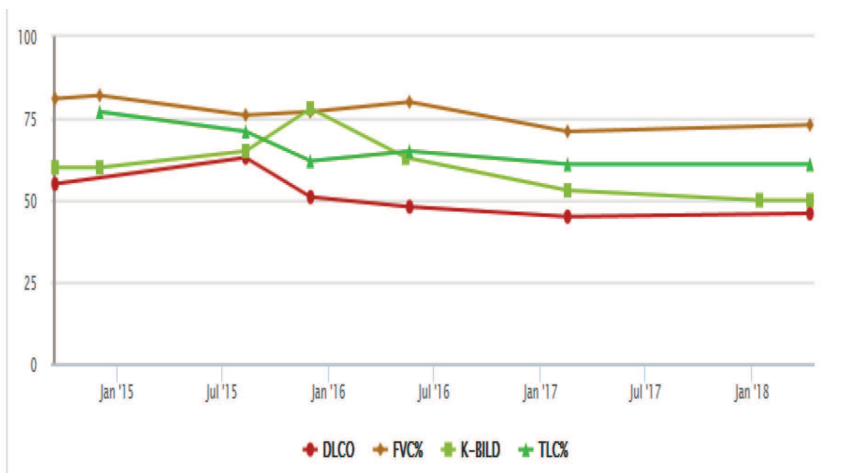
Diagnosdatum	Lungfunktion
Diagnosgrundande metod med undersökningsresultat	Antifibrotisk behandling inklusive eventuella biverkningar
Symtomstart	Behandlingar, t.ex. fysioterapi
Rökvanor	Blodprovresultat
Hereditet	Hälsorelaterad livskvalitet
Exponeringar	Längd
Samsjuklighet	Vikt
Läkemedelslista	Saturationsvärde

Patientens läkemedel och andra behandlingar registreras och uppdateras kontinuerligt vid förändringar. Från inkludering och framåt registreras resultat från de undersökningar som utförs. Biverkningar som uppstår vid behandling med antifibrotiska läkemedel registreras och uppdateras kontinuerligt. Patienten besvarar frågeformuläret K-BILD vid inkludering i registret och därefter vid varje planerat återbesök till behandlande läkare eller ansvarig sjuksköterska inom öppenvården.

Det praktiska arbetet med insamling och registrering av data bör ske som en del i den befintliga organisationen där patienten erhåller vård. I praktiken betyder detta olika rutiner för organisationer med skilda strukturer. Eftersom huvuddelen av data som registreras är densamma som inhämtas i det kliniska arbetet kan uppgifter registreras i samband med patientbesök. Data kan även registreras i efterhand utifrån journalanteckningar och undersökningsresultat. Registrering ska ske av vårdpersonal med kunskap om interstitiella lungsjukdomar, företrädesvis av läkare eller sjuksköterska. Vid inkludering av ny patient

i registret erbjuds aktiv hjälp av registerkoordinator framförallt vad gäller registrering av uppgifter rörande diagnostisering.

Från registret kan data extraheras för analys. Data kan även ses i registret i form av grafer, flera parametrar kan ses i samma graf för en enskild patient (Figur 2). En enskild parameter kan också väljas och värdet visas då för flera patienter i samma graf.



Figur 2. Exempel på individuell graf med utvalda parametrar. X-axeln visar tid, y-axeln visar enhet. DLCO=diffusionskapacitet för kolmonoxid; FVC=forcerad expiratorisk volym; K-BILD=Kings korta frågeformulär; TLC=total lungkapacitet.

Regelverk och säkerhet

För stöd rörande ansökningar och avtal i samband med förberedelser och start av registret användes kvalitetsregistercentrum (QRC) i Stockholm, därefter har QRC kontinuerligt stöttat registret i liknande frågor. Karolinska Universitetssjukhuset godkände 2013 att verka som centralt personuppgiftsansvarig för registret såsom nationellt kvalitetsregister. Godkännande från etikprövningsnämnden i Stockholm för insamling av data och blod erhöles 2014 och registrets styrgrupp formaliserades vid den första registerdagen 2015.

Lungfibrosregistret äger alla prover som samlas i biobanken och är även ansvarig för de personuppgifter som samlas in i samband med provtagning och som sedan följer med provet. I registret får varje inkluderad patient ett unikt studienummer. För de användare som har behörighet kopplas studienumret ihop med personnumret i databasen. Vid hantering av prover i biobanken kopplas personnummer och providentifikation samman, när prover lämnas ut är det enbart providentifikationen som följer med. Ansvarig för att koppla

samman personnummer med providentifikation är personuppgiftsansvarig på lungfibrosregistret. All hantering av personuppgifter sker enligt dataskyddsförordningen GDPR (General Data Protection Regulation) och patientdatalagen.

Registerhållare och CPUA (centralt personuppgiftsansvarig) är Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm. Registerhållare är ansvarig för alla personuppgifter i registret och tillhörande biobank. Säkerheten kring den webbaserade plattformen består bland annat i tvåfaktorsautentisering (stark autentisering), vilket kan ske på två sätt: med e-tjänstekort och PIN-kod eller med användarnamn/lösenord och engångslöseord via sms till mobilen. En annan del i säkerheten är att endast trafik från på förhand godkända IP-adresser har tillgång till plattformen.

"Interface" lösningen som används när patienterna besvarar frågeformulär elektroniskt är en del av den webbaserade konstruktionen. Frågeformuläret finns utanför registret tills det godkänns av en inloggad användare. På så vis förhindras dataintrång via patientportalen.

Användare av registret har full tillgång till all registrerad informationen gällande patienter vid den egna enheten. Övriga registrerade patienter är avidentifierade gällande personuppgifter så som namn och sjukhustillhörighet men inmatad data, till exempel undersökningsresultat, är synliga. Registerkoordinator och registerhållare har tillgång till samtlig information i registret och är även ansvariga för att bevilja behörigheter till användare.

Styrgrupp

Registrets styrgrupp beslutar om budget, tar ställning till utlämnande av biobanksprover och registerdata samt ansvarar för utvecklingen av registret. Styrgruppen leds av ordförande, i övrigt finns vice ordförande, sekreterare, kassör samt styrgruppsmedlemmar. Sammansättningen av styrgruppen avser att geografiskt representera hela Sverige. Styrgruppen har stöd av förtroendevalda revisorer.

Registret startades med anslag från Hjärt-Lungfonden som därefter gett fortsatt ekonomiskt stöd. Läkemedelsindustrin stödjer registret ekonomiskt genom avtal vilka reglerats i samråd med QRC. Karolinska Universitetssjukhuset har bidragit med att tid kunnat avsättas för registerkoordinator. Lungfibrosregistrets budget och årssammanställning presenteras en gång per år i årsrapporten.

Registrets utveckling består av två delar, dels en praktisk som rör frågor så som teknik och kontinuerlig kvalitetssäkring av data, dels en del som rör vilka projekt som ska bedrivas. Styrgruppens arbete presenteras i registrets årsrapport samt i samband med Lungfibrosregisterdagen som infaller en gång per år.

Referenser

1. Sveriges Kommuner och Landsting. Nationella Kvalitetsregister. www.kvalitetsregister.se (kon-sulterad 25 okt 2018)
2. Kvalitetsregistercentrum Stockholm. www.qrcstockholm.se
3. Idiopatisk lungfibros, vårdprogram. Svensk Lungmedicinsk Förening 2019. www.slmf.se
4. Ferrara G, Carlson L, Palm A, Einarsson J, Olivesten C, Sköld M. Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) in Sweden: report from the first year of activity of the Swedish IPF-Registry. *Eur Clin Respir J*. 2016;3:31090.
5. Pesonen I, Gao J, Kalafatis D, Myllärniemi M, Ferrara G, Sköld CM. Forced vital capacity, total lung capacity and diffusion capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. Poster discussion, 2018, Sept 15-19, European Respiratory Society International Congress, Paris, France.
6. Kalafatis D, Carlson L, Pesonen I, Ferrara G, Sköld CM: Comorbidities in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): data from the Swedish IPF Registry. Thematic poster presentation, 2018 Apr 18-19, Svenska Lungkongressen, Linköping, Sweden.
7. Pesonen I, Carlson L, Murgia N, Kaarteenaho R, Sköld CM, Myllärniemi M, et al. Delay and inequalities in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: the case of two Nordic countries. *Multidiscip Respir Med*. 2018;13(14):6.
8. Ferrara G, Luppi F, Birring SS, Cerri S, Caminati A, Skold M, et al. Best supportive care for idiopathic pulmonary fibrosis: current gaps and future directions. *Eur Respir Rev*. 2018;27(147).
9. Pesonen I, Carlson L, Murgia N, Sköld CM, Myllärniemi M, Ferrara G: Idiopathic pulmonary fibrosis in Finland and Sweden: Differences in the performance of two similar health care systems. Thematic poster presentation, 2017 Sept 9-13, European Respiratory Society International Congress, Milan, Italy.
10. Carlson L, Ferrara G, Sköld M. Swedish IPF-registry. Thematic poster presentation, 2017 May 10-12, Nordic Lung Congress, Visby, Sweden.
11. Jo HE, Glaspole I, Grainge C, Goh N, Hopkins PM, Moodley Y, Reynolds PN, Chapman S, Walters EH, Zappala C, Allan H, Keir GJ, Hayden A, Cooper WA, Mahar AM, Ellis S, Macansh S, Corte TJ. Baseline characteristics of idiopathic pulmonary fibrosis: analysis from the Australian Idiopathic Pulmonary Fibrosis Registry *European Respiratory Journal* 2017 49: 1601592; DOI: 10.1183/13993003.01592-2016
12. Diamantopoulos A, Wright E, Vlahopoulou K, Cornic L, Schoof N, Maher TM. The Burden of Illness of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Comprehensive Evidence Review. *PharmacoEconomics* 2018; 36:779-807.
13. Wuyts W, Dahlqvist C, Slabbynck H, Schlessler M, Gusbin N, Compere C, Maddens S, Kirchgassler K, Bartley K, Bondue B. Baseline clinical characteristics, comorbidities and prescribed medication in a real-world population of patients with idiopathic pulmonary fibrosis: the PROOF registry. *BMJ Open Resp Res* 2018;5:e000331.
14. Purnamawati K, Ong JA, Deshpande S, Tan WK, Masurkar N, Low JK, Drum CL. The Importance of Sex Stratification in Autoimmune Disease Biomarker Research: A Systematic Review. *Front. Immunol.*, 04 June 2018, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01208>
15. Szentes BL, Kreuter M, Bahmer T, Birring SS, Claussen M, Waelscher J, Leidl R, Schwarzkopf L. Quality of life assessment in interstitial lung diseases: a comparison of the disease-specific K-BILD with the generic EQ-5D-5L. *Respir Res* 2018, May 25;19(1):101. doi: 10.1186/s12931-018-0808-x.
16. Patel A, Siegert R, Brignall K, Gordon P, Steer S, Desai S, Maher T, Renzoni E, Wells A, Higginson I, Birring S. The development and validation of the King's Brief Interstitial Lung Disease (K-BILD) health status questionnaire. *Thorax* 2012 67: 804-810.
17. Wapenaar M, Patel A, Birring S, van Domburg R, Bakker E, Vindigni V, Sköld M, Cottin V, Vancheri C, Wijsenbeek M. Translation and validation of the King's Brief Interstitial Lung Disease (K-BILD) questionnaire in French, Italian, Swedish and Dutch. *Chron Respir Dis*. 2017 May;14(2):140-150

17. Patientföreningen för lungfibros

Olle Setterberg

Personer som får ett allvarligt besked finner ofta en lindring om de får prata med andra som är i samma situation. Det förändrar inte sjukdomens förlopp men det blir en tröst att finna att man inte är ensam och det blir en lättnad att kunna ventilera sina tankar med andra. Detta gäller rent allmänt, men är av särskild vikt när patienterna har en allvarlig och sällsynt sjukdom och möter personer som vet precis vad en sådan sjukdom innebär och där sjukdomen också har en dyster prognos. Kunskapen om IPF är både för allmänheten men även inom vården dålig och istället för att behöva förklara vad sjukdomen innebär, kan de vid möten med likasinnade mer koncentrera sig på känslor och tankar. Känslan av samhörighet med andra i samma situation är viktig och ger en trygghet – ”jag är inte ensam!”

IPF-skolan brukar vara det första tillfället där sådana samtal sker, men det är inte alla kliniker som erbjuder det. Dessutom är patienterna spridda över hela landet och i många regioner kan det vara svårt att anordna en sådan. IPF-skolan sker oftast relativt nära efter diagnosbeskedet och hos många finns det tveksamheter att ventilera sina problem. Det tar tid att smälta budskapet och man kanske vill vänta till ett annat tillfälle.

Patientföreningen för Lungfibros främsta uppgift är att ge stöd till patienter och anhöriga med sjukdomen lungfibros och speciellt idiopatisk lungfibros, IPF. Genom att träffas och diskutera kan patienterna dela med sig av erfarenheter och stötta varandra med praktiska råd. Patientföreningen anordnar träffar för patienter och anhöriga. Ofta sker detta i större informationsmöten där även vården får tillfälle att ge en mer utförlig information.

En patient som deltog i ett av dessa möten sa :

”Som IPF-patient fick man ett vidgat perspektiv och djupare insikt om sjukdomen – inte minst hur man genom egen medverkan kan bromsa sjukdomsförloppet”.

För de som inte har möjlighet att vara med på mötena, t.ex. på grund av för långt avstånd eller för de som inte kan eller vill vänta med sina funderingar, finns i Patientföreningen en sluten diskussionsgrupp via hemsidan. Den är tillgänglig dygnet runt och oftast får patienten ett snabbt svar på sitt inlägg.

Den slutna diskussionsgruppen är mycket uppskattad av patienterna. Frågor som har tagits upp är till exempel biverkningar – ”Jag ska börja med xxx och

är rädd för biverkningarna. Är det någon som har en erfarenhet av detta?” och frågor om syrgas – ”Jag är beroende av syrgas och vill resa till Kanarieöarna. Är det någon som vet vilka regler som gäller, får man ta med sig syrgastuben på planet och hur kan man få påfyllning där borta?”

Patientföreningen bildades i slutet av 2016 och i takt med att den växer kan den erbjuda patienterna och deras anhöriga fler möjligheter för diskussioner och erfarenhetsutbyte. Patientföreningen har också som syfte att identifiera brister i information och/eller vård och genom ett nära samarbete med vården och med läkemedelsbolagen kan en handlingsplan för att minska bristerna upprättas. Föreningen är en Riksförening och begränsar inte sitt engagemang till någon enstaka klinik utan försöker verka så gott det går över hela landet.

Det ska understrykas att patientföreningen inte på något sätt ersätter vården utan bara kompletterar den. Patientföreningen är en viktig del i den totala behandlingen av IPF. Det ska också understrykas att fullständig integritet råder mellan patientföreningen och vården Patientföreningen vet inte vilka som är patienter och vården vet inte vilka som är medlemmar. Samma förhållande gäller även i samarbete med läkemedelsbolagen.

Det är viktigt att patienten på ett tidigt stadium blir informerad om patientföreningen och uppmanad att söka kontakt med den för att på så sätt ta del av hur andra i samma situation upplever och hanterar sin sjukdom.

På patientföreningens hemsida – www.IPF-sverige.se – finns formulär för såväl medlemsansökan som för kontakt.

