

Emne: Idiopatisk Pulmonal Fibrose (IPF)	Dato: 07.05.2018	Retningslinje nummer:
Udarbejdet af: Elisabeth Bendstrup, Jesper Rømhild Davidsen, Saher Shaker, Helle Dall Madsen, Thomas Kromann Lund	Revision: Maj 2020	Sider: 4

## 1.1. DEFINITION

Idiopatisk pulmonal fibrose (IPF) er en specifik form for kronisk progredierende interstitiel lungesygdom (ILS) af ukendt ætiologi. IPF er udelukkende lokaliseret i lungerne og ses kun hos voksne.

Det dominante træk ved IPF er irreversibel udvikling af lungefibrose med et radiologisk-patologisk mønster kaldet usual interstitiel pneumonia (UIP).

Diagnosen kræver tilstedeværelse af 1, 2 og/eller 3:

1. Eksklusion af anden idiopatisk interstitiel lungesygdom eller anden interstitiel lungesygdom med kendt årsag til UIP.
2. UIP mønster på HRCT.
3. Patologisk UIP mønster.

IPF repræsenterer en specifik klinisk sygdoms-entitet, mens UIP er et radiologisk-patologisk mønster, der også kan ses ved andre former for ILS samt som pulmonalt ledsagefænomen til f.eks. reumatologisk sygdom.

## 1.2. FOREKOMST

Der findes ingen sikre danske estimater for incidens og prævalens af IPF, men en retrospektiv dansk undersøgelse har estimeret en prævalens på 1.3/100.000. I udenlandsk litteratur er prævalensen vurderet til ca. 14-42.7/100.000. Incidensen i udenlandske studier er mellem 7-16/100.000/år, og synes at være stigende. Såvel incidens som prævalens stiger med alderen.

## 1.3. SYMPTOMER OG KLINIK

IPF optræder kun hos voksne og oftest hos personer over 50 år og med overvægt af mænd (67%) og rygere/eksrygere (75%). I differentialdiagnostisk øjemed bør man altid mistænke og undersøge for underliggende bindevævssygdom.

Typisk ses snigende udvikling af funktionsdyspnø og tør hoste over få måneder til år.

Objektivt høres typisk tør fibroseknitren (velcro-krepitation) basalt ved lungestetokopi, og ofte ses trommestikfingre og urglasnegle (clubbing).

## 1.4. UDREDNING OG DIAGNOSE

Udredningen af IPF følger de gængse retningslinjer for udredning af interstitielle lungesygdom (Se DLS retningslinjen "Interstitielle lungesygdomme").

Det er vigtigt at udskille IPF fra andre typer af ILS, idet IPF diagnosen har stor betydning for prognose og behandling.

Udredningen fokuserer på:

1. Grundig anamnese med vurdering af, om sygdommen klinisk ligner IPF og om der kan identificeres udløsende årsager.
2. HRCT med vurdering af tilstedeværelse af UIP mønster.
3. Evt. BAL til differential celletælling og lungebiopsi og
4. Multidisciplinær team konference (MDT).

### 1.4.1. Anamnese:

For at stille diagnosen IPF er det væsentligt at udelukke andre kendte årsager til UIP som f.eks. udløst af medikamentel-, erhvervsmæssig-, eller miljøudløst eksponering eller underliggende autoimmune reumatologiske sygdomme. Dette sikres ved en grundig anamnese, evt. understøttet af specifikke patientudfyldte spørgeskemaer. Der skal i anamnesen lægges vægt på sygdomsudvikling, alder, køn og rygeanamnese, tilstedeværelse af tegn og symptomer på reumatologisk sygdom, anden systemsygdom, samt eksponering, der kan medføre allergisk alveolitis (Se DLS retningslinje om "Allergisk alveolitis"). Herunder grundig anamnese omkring erhverv, boligforhold, hobbies, medikamenter og arvelighed. Ved mistanke om erhvervsmæssig eller reumatologisk årsag bør patienten henvises til vurdering ved de respektive specialer.

Mhp. differentialdiagnostisk udelukkelse eller understøttelse af mistanke om systemsygdom foretages måling af autoimmune blodprøver.

### 1.4.2 HRCT

Det radiologiske mønster inddeles i fire grupper: "Typical UIP", "Probable UIP", "Indeterminate UIP" og "Most consistent with non-IPF diagnosis" (se nedenfor).

#### Typical UIP (alle kriterier opfyldte):

- Overvejende subpleural, basal lokalisering
- Lokalisering er ofte heterogen

- Bikagetegning
- Retikulært mønster med perifere traktionsbronkiektasier eller traktionsbronkiektasier\*
- Fravær af fund som tyder på anden diagnose

Probable UIP (alle kriterier opfyldte):

- Subpleural, basal beliggenhed
- Lokalisering er ofte heterogen
- Retikulært mønster med perifere traktionsbronkiektasier eller traktionsbronkiektasier\*
- Ingen bikagetegning
- Fravær af fund som tyder på anden diagnose

Indeterminate UIP:

- Variabel eller diffus lokalisering
- Tegn på fibrose med enkelte diskrete fund der tyder på non-UIP mønster

Most consistent with non-IPF diagnosis:

- Øvre eller midt lunge prædominans
- Peribronkovaskulær dominans med subpleural sparing
- Udtalt konsolidering
- Udbredt matglasforandringer (hvis ikke akut exacerbation)
- Udbredt mosaikattenuering med sparede sekundære lobuli ved ekpiration (air trapping)
- Diffuse noduli eller cyster

\*Retikulært mønster beliggende oveni matglasforandringer er oftest tegn på fibrose. Rene matglasforandringer taler imod UIP/IPF og vil antyde akut exacerbation, allergisk alveolitis eller andre ILS tilstande.

*1.4.3. Histopatologi*

Det histopatologiske mønster beskrives som "Definite UIP", "Probable UIP", "Indeterminate UIP" og "Most consistent with alternative diagnosis" (se nedenfor).

Definite UIP mønster (alle kriterier opfyldte):

- Udtalt fibrose/arkitektonisk distortion
- +/- bikagetegning overvejende subpleuralt/paraseptalt
- Tilstedeværelse af heterogenicitet  
Tilstedeværelse af fibroblast foci
- Fravær af fund tydende mod UIP eller tydende på anden diagnose

Probable UIP mønster:

- Bikagetegning alene eller
- Udtalt fibrose/arkitektonisk distortion, +/- bikagetegning overvejende subpleuralt/paraseptalt
- Heterogenicitet
- Evt. fibroblast foci
- Fravær af fund tydende mod UIP eller tydende på anden diagnose

Indeterminate UIP mønster (alle kriterier opfyldte):

- Tegn på fibrose med træk der mere peger i retning af non-UIP eller non-IPF UIP
- Mindre overbevisende UIP fund og evt tegn på:
  - Foci med centrilobulær affektion
  - Enkelte granulomer eller kæmpeceller
  - Forekomst af centrilobulær eller lymfoid hyperplasi
  - Diffus inflammation
  - Diffus homogen fibrose tydende på NSIP

Most consistent with alternative diagnosis (tilstedeværelse af ethvert kriterie):

- Fibrotisk allergisk alveolitis
- Fibrotisk NSIP
- Hyaline membraner (kan være associeret med akut exacerbation af IPF)
- Fibrotisk organiserende pneumoni
- Pleuroparenkymatøs fibroelastose
- Pulmonal Langerhans celle histiocytose
- Ryge-relateret interstitiel fibrose
- UIP med ledsagende fund, der antyder anden diagnose som f.eks.
  - Diffus alveolær damage
  - Organiserende pneumoni
  - Granulomer
  - Udtalt interstitielle inflammatoriske celle infiltrater uden relation til UIP

*1.4.4. Multidisciplinære team konferencer*

IPF diagnosen anbefales opnået ved multidisciplinære team konferencer (MDT) med deltagelse af lungemediciner, radiolog og patolog, samt evt. reumatolog og arbejdsmediciner.

Sikkerheden af IPF diagnosen afhænger af det radiologiske mønster, og om der foreligger histopatologi.

Når de klassiske HRCT forandringer forenelige med "typical" eller "probable" UIP er til stede i den rette kliniske kontekst, er den histopatologiske diagnose med høj sandsynlighed UIP, og der er derfor ikke behov for biopsi. Ved "probable" UIP kan BAL overvejes, hvis den kliniske kontekst give mistanke om kronisk allergisk alveolitis eller NSIP.

Lungebiopsi og BAL anbefales, hvor den kliniske kontekst ligner IPF, men HRCT er vurderet som "indeterminate UIP" eller "most consistent with non-IPF diagnosis", eller hvor den kliniske kontekst ikke er som ved IPF.

Hos de patienter, hvor biopsi ikke kan udføres pga. sygdommens sværhedsgrad, komorbiditeter eller manglende tilsagn fra patienten, må

man stille den mest sandsynlige diagnose (aktionsdiagnose) og notere om diagnosen er stillet med lav, moderat eller høj sikkerhed.

Graden af diagnostisk sikkerhed dokumenteres i patientens journal med evt. samtidig plan for, hvornår diagnosen skal revurderes.

Ved MDT tages også stilling til evt. behandlingstilbud herunder rehabilitering og palliativ behandling.

## 1.5 BEHANDLING

Der findes ingen kurativ behandling af IPF, men antifibrotisk behandling er i flere studier vist at nedsætte sygdomsprogression via et reduceret årligt fald i FVC, forlængelse af tid til akut exacerbation (AE-IPF) og indlæggelse og samlet således med en reduceret mortalitet. Ubehandlet vil patienter med IPF gennemsnitligt miste 200 ml i FVC årligt uanset sværhedsgrad af sygdommen, så det er derfor væsentligt at henvisne patienten tidligt i sygdomsforløbet mhp. tidlig initiering af antifibrotisk behandling.

### 1.5.1. Medikamentel behandling af IPF

Et behandlingsrespons vil vise sig som uforandret status eller reduceret progressionshastighed.

Patienten bør derfor informeres om, at evt. behandling muligvis mindsker progression, men ikke forbedrer eller kurerer sygdommen.

#### 1.5.1.1. Anti-fibrotisk behandling

Pirfenidon (Esbriet®) og Nintedanib (Ofev®) er begge antifibrosemidler som i undersøgelser er vist at reducere faldet i lungefunktion (FVC) og mindske sygdomsprogressionen.

*Indikationen* er mild til moderat IPF, men i real-life studier antydes der også en behandlingseffekt hos patienter med avanceret IPF.

Antifibrotisk behandling er en specialistbehandling og varetages på de tre universitetshospitaler (Herlev-Gentofte Hospital, Odense Universitetshospital og Aarhus Universitetshospital).

#### 1.5.1.2. Prednisolonbehandling

Hos patienter med svær sygdom kan lavdosis prednisolon forsøges i palliativt øjemed mhp. bedring af bl.a. almentilstand, hoste, appetit og vægt. Højdosis prednisolon har ingen sygdomsmodificerende effekt og bør undgås.

#### 1.5.2. Palliativ behandling

*Iltbehandling* påbegyndes efter vanlige kriterier. Ambulatory oxygen terapi (AOT, "funktionsilt") kan tilbydes ved desaturation < 88% med heraf demonstreret effekt i form af reduceret desaturation, længere gangdistance og/eller sikker subjektiv forbedring efter 3 måneders behandling (Se DLS retningslinjen "Iltbehandling").

*Protonpumpenhibitorer* gives ved symptomer på reflux.

*Morfin og kodein* gives mod åndenød, angst og hoste.

*Lungerehabilitering* bør tilbydes alle mobile patienter.

Patienter med *pulmonal hypertension* har dårlig prognose og der findes ingen effektiv behandling bortset fra lungetransplantation.

*Palliation*: Mange patienter har i terminalstadiet glæde af tilknytning til de lokale palliative teams, som bl.a. åbner op for vederlagsfri fysioterapi, psykologibistand, plejeorlov til pårørende samt vederlagsfri medicin. I forhold til sidstnævnte kræves separat ansøgning om terminaltilskud på FMK-online.dk. Der bør laves terminalerklæring, når sygdommen er tilstrækkelig fremskreden (se DLS' "Klaringsrapport om palliation til non-malign kronisk lungesygdom").

### 1.5.3. Lungetransplantation

Patienter under 65 år og uden tegn på svær komorbiditet bør tidligt vurderes med henblik på muligheden for lungetransplantation.

Henvisning til udredning bør overvejes, når DLCO < 40%, HRCT-forandringerne > 50% eller før ved pulmonal hypertension. Se også specifik DLS retningslinje om "Lungetransplantation."

## 1.6. OPFØLGNING

Patienterne bør følges jævnlige, oftest hver 3. – 6. måned, med vurdering af bl.a. lungefunktion, 6 minutters gangtest, blodprøver ved antifibrotisk behandling, saturation, behov for palliation m.m.

## 1.7. AKUTTE EXACERBATIONER VED IPF (AE-IPF)

Definition af AE-IPF:

Akut signifikant klinisk respiratorisk forværring karakteriseret ved ny og udbredt alveoleskade.

AE-IPF forudgår ca. 50% af IPF dødsfaldene og har en median overlevelse på 3-4 måneder. Hvis AE-IPF er ledsaget af respirationsinsufficiens og kræver indlæggelse, er mortaliteten 50% under indlæggelse.

5-10% oplever AE-IPF indenfor det første år efter diagnosen er stillet, og op mod 30% har haft en AE-IPF i løbet af 3 år.

AE-IPF kan udløses af infektion, aspiration, luftforurening, kemo- og strålebehandling, immuno-

suppression og invasive procedurer, som f.eks. thoraxkirurgi, anden "stor" kirurgi, men også ved instrumentering i.f.m. transbronkial cryobiopsi og BAL. Enhver form for elektiv kirurgi må derfor nøje overvejes og diskuteres med patienten.

#### Diagnostiske kriterier:

- Kendt eller nydiagnosticeret IPF
- Akut forværring eller udvikling af dyspnø indenfor den sidste måned
- CT med nye bilaterale matglasforandringer og/eller konsolideringer på en baggrund af UIP
- Forværringen er ikke fuldt forklaret ved hjertesvigt eller overhydrering

Evt. non-IPF årsag som f.eks. lungeemboli, hjertesvigt, arytmie, pneumothorax og/eller pleuraefusion skal udelukkes.

Enkelte mindre studier har vist effekt af højdosis intravenøs kortikosteroid (500-1000 mg dagligt i 3 dage) med efterfølgende prednisolon 0,5 mg/kg aftrappet over få uger.

Udover understøttende behandling vil man ofte give samtidig bredspektret antibiotisk behandling samt profylaktisk behandling med LMW heparin.

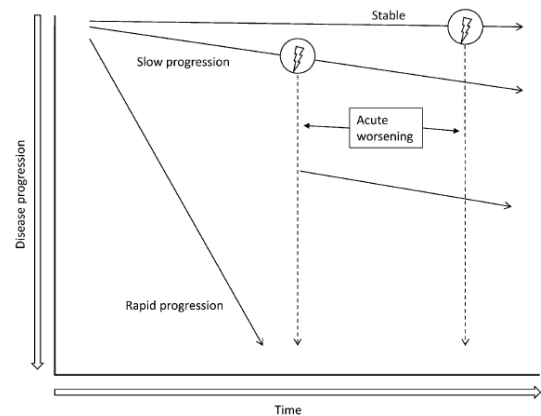
Prognosen ved akutte exacerbationer er trods behandling dårlig, og respiratorbehandling bør kun tilbydes efter omhyggelig vurdering af mulig reversibilitet.

#### 1.7 PROGNOSE

IPF er en uundgåelig progredierende fibrose-rende lungesygdom med en gennemsnitlig 3 års overlevelse på ca. 50%. Observationelle studier efter indførelse af antifibrotisk behandling indikerer dog en forlænget medianoverlevelse på mere end 5 år.

Den enkelte patients sygdomsforløb er svært at forudsige. De fleste patienter oplever progression over få år. Nogle patienter kan være stabile i en årrække, andre oplever ganske hurtig progression over få måneder, evt. i form af AE-IPFs.

GAP score (Gender, Age, Physiology (FVC og DLCO)) er en valid prædikator for død, men ikke for sygdomsprogression.



#### 1.8 REFERENCER

Raghu et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *AJRCCM* 2011; 183: 788-824.

King et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *NEJM* 2014;370;2083-92.

Richeldi et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *NEJM* 2014;370:2071-80.

Ryerson CJ et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis: Shifting the paradigm. *ERJ* 2015; 46: 512-20.0

Raghu et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *AJRCCM* 2015; 192: e3-e19.

Lynch et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Resp. Med.* 2018;6:138-153.