

# Nytt hopp för patienter med idiopatisk lungfibros

Enklare diagnostik och kliniska prövningar kan ge möjligheter till behandling



**MAGNUS SKÖLD**, professor i lungmedicin, överläkare, lung- och allergikliniken, Karolinska universitetssjukhuset; Karolinska institutet, Stockholm  
magnus.skold@ki.se

Idiopatisk lungfibros är en interstitiell lungsjukdom med en 5-årsöverlevnad på cirka 20–25 procent. Idiopatisk lungfibros är numera den sjukdomsgrupp av de idiopatiska interstitiella pneumonierna som är bäst definierad kliniskt, radiologiskt och histopatologiskt [1, 2]. Sjukdomen skiljer sig också från de andra vad gäller behandlingssvar och prognos. Det är därför viktigt att tidigt identifiera dessa patienter.

Prevalensen har i ett amerikanskt material beräknats till 14–42 fall/100 000 invånare, och de stora intervallen speglar en osäkerhet i diagnostiken.

## Rökning vanligaste riskfaktor

Idiopatisk lungfibros debuterar oftast med andfåddhet och torrhosta, och patienterna utvecklar en restriktiv lungfunktionsnedsättning med sänkt alveolokapillär diffusion. Sjukdomen drabbar oftast män i 40–70 års ålder.

Cigaretrökning är den vanligaste riskfaktorn. En annan riskfaktor som beskrivits är kronisk gastroesofageal reflux med aspiration av surt maginnehåll. Sannolikt spelar genetiska faktorer roll, eftersom det förekommer familjära former av idiopatisk lungfibros.

Vi saknar tillförlitliga data om incidens och prevalens av sjukdomen i Sverige. Sjukdomsförloppet är progressivt, och 15–20 procent av patienterna har försämringsepisoder.

Dessa exacerbationer definieras som snabb sjukdomsprogress utan påvisbar annan orsak, med pålagrade mjölkglasliknande (ground glass) förändringar på högupplösande datortomografi (HRCT) och med hög mortalitet.

Det finns sannolikt även en grupp av patienter med idiopatisk lungfibros

som är relativt stabila under en längre tid.

## Diagnos baseras på typisk HRCT-bild

Diagnostiken har förenklats; numera räcker det att typiskt UIP-mönster (usual interstitial pneumonia; vanlig interstitiell pneumoni) på HRCT påvisas [3]. Detta mönster har en perifer och basal utbredning av retikulära förändringar med bikakebildning (honeycombing).

Peribronkovaskulär utbredning, övervägande besljöning (ground glass), rikligt med mikronoduli, diskreta cystor, hyperinflation (air trapping) och förtätning av lungsegment eller lob får inte förekomma för att ett UIP-mönster ska anses föreligga.

Bikakebildning, dvs sammanhängande områden av 3–10 mm stora cystor med tydliga väggar, är ett obligat fynd för att diagnosen idiopatisk lungfibros med säkerhet ska kunna ställas på HRCT. Om bikakebildning saknas eller om det föreligger andra förändringar som talar emot UIP, bör kirurgisk lungbiopsi övervägas.

## Fibroblastfokus karakteristiskt

Sjukdomen gick tidigare under namnet »idiopatisk fibrotiserande alveolit«, vilket indikerar det betraktelsesätt som var rådande fram till för några år sedan. Man såg sjukdomen som inflammatorisk med sekundär fibrosbildning. Histopatologiskt karakteriserades dock UIP-mönstret inte av dominerande inflammation utan av en fläckvis omfattande störning av lungans normala arkitektur inkluderande bikakebildning, företrädesvis subpleuralt.

Fibroblastfokus är ett karakteristiskt fynd, vilket innebär en ansamling av aktiverade fibroblaster och myofibroblaster.

Den rådande hypotesen är att uppenbare okända »mikroskador« på det alveolära epitelet initierar en förändrad miljö i kontakten mellan epitelceller och de strukturella celler, framför allt fibroblaster, som bygger upp lungans bindväv.



Högupplösande datortomografi av lunga hos patient med idiopatisk lungfibros. Notera det perifert, basalt belägna bikakemönstret och traktionsbronkiektasier.

Detta leder till en skada som inkluderar rekrytering av inflammatoriska celler.

Normalt ska denna skada läka, men vid idiopatisk lungfibros är denna läkningsprocess, av oklar anledning, satt ur spel. Detta innebär rekrytering och proliferation av fibroblaster som producerar extracellulära matrixkomponenter, vilket leder till permanent ärrbildning [4].

## Differentialdiagnoser måste uteslutas

Förutom UIP-mönster på HRCT och/eller lungbiopsi ska alla andra orsaker till interstitiell lungsjukdom uteslutas

## SAMMANFATTAT

**Idiopatisk lungfibros** är en interstitiell lungsjukdom med en prognos sämre än många maligna tillstånd.

**Förutsatt att** kända orsaker till interstitiell lungsjukdom är uteslutna kan idiopatisk lungfibros numera diagnostiseras genom ett typiskt mönster på högupplösande datortomografi.

**Detta mönster** benämns UIP (usual interstitiell pneumoni; vanlig interstitiell pneumoni), och kirurgisk lungbiopsi behöver i flertalet fall alltså inte utföras.

**Baserat på** en ny klassificering av de idiopatiska interstitiella pneumonierna har antalet kliniska prövningar som publicerats ökat exponentiellt.

för att man med säkerhet ska kunna ställa diagnosen. Omgivnings-, yrkes- och läkemedelsexponeringsanamnes är därför central.

Ett flertal reumatiska systemsjukdomar, exempelvis reumatoid artrit, systemisk skleros, polymyosit och systemisk lupus erythematosus (SLE), kan ge lungfibros. Ett UIP-mönster kan förekomma även vid exempelvis reumatoid artrit.

Anamnes och provtagning med hänsyn till eventuell underliggande inflammatorisk systemsjukdom är viktig, eftersom detta ofta väsentligen kan förbättra behandlingssvar och prognos.

### »Standardterapi« ökade mortalitet

Lungtransplantation är den enda behandling som har visat sig förlänga livet vid idiopatisk lungfibros. Eftersom sjukdomen är progressiv, är dessa patienter i majoritet av dem som dör i väntan på transplantation. Hos patienter med progressiv sjukdom ska därför lungtransplantation aktualiseras tidigt, ibland redan vid diagnos.

Den farmakologiska behandling som länge varit rådande är en kombination av kortikosteroider, azatioprin och N-acetylcystein, sk trippelbehandling. Denna rekommendation var inte baserad på randomiserade, kontrollerade prövningar utan huvudsakligen på expertutlåtanden [2].

Under hösten 2011 gjordes en interimsanalys av den pågående 3-armade PANTHER-studien, där det visades att trippelbehandling ökade mortalitet och sjukdomsprogress samt ledde till fler sjukhusinläggningar jämfört med placebo. Analysen ledde till att denna arm avslutades i förtid. Studien fortgår med patienter randomiserade till N-acetylcystein och placebo, och resultat förväntas under 2014.

### Första läkemedlet nu godkänt

Sedan 2004 har 17 randomiserade kliniska prövningar gjorts, varav cirka hälften är publicerade under de senaste två åren. Övervägande delen av studier-

na är årslånga och gjorda med förändring i vitalkapacitet (VC) eller forcerad vitalkapacitet (FVC) som primär effektvariabel. Denna surrogatmarkör har visat sig korrelera till sjukdomsprogress och mortalitet. Tyvärr har de flesta studier visat negativa resultat, med några få undantag.

Exempel på läkemedel som testats med negativt utfall är, förutom den ovan nämnda trippelbehandlingen, interferon- $\gamma$ , etanercept, bosentan, imatinib, macitentan och warfarin.

Pirfenidon är en liten syntetisk peptid som i provrörsmodeller visat sig ha antifibrotiska egenskaper. Efter det att två studier där pirfenidon testats mot placebo slutförts godkändes preparatet i EU 2011 för behandling av idiopatisk lungfibros, det första läkemedlet som framtagits för sjukdomen.

Pirfenidon återställer inte lungfunktionen, men minskar förlust av FVC över tid och minskar risk för sjukdomsprogress. Läkemedlet är numera förstahandsalternativet då farmakologisk behandling övervägs. Pirfenidon är inte godkänt i USA, eftersom man där inväntar en pågående fas 3-prövning.

Flera andra läkemedel är för närvarande under prövning, och i sammanhanget kan nämnas BIBF 1120, en trippel-tyrosinkinashämmare, där resultat från fas 3 väntas under 2014. Andra preparat som testas i tidig fas inkluderar antikroppar mot mediatorer involverade i fibrosprocessen. Som exempel kan här nämnas interleukin-13, CTGF (connective tissue growth factor),  $\alpha\beta 6$ -integrin, lysosofosfatidylsyra (LPA)-1-receptorantagonist och kemokinliganden CCL-2.

### Framtiden – i svenskt perspektiv

Att förbättra diagnostik och behandlingsalternativ för patienter med idiopatisk lungfibros är angeläget. Sjukdomen är allvarlig, någon bot finns inte, och den är sannolikt underdiagnostiserad. De nya kriterierna har väsentligen underlättat diagnostiken, där radiologin har en nyckelroll.

Svensk lungmedicinsk förening har nyligen publicerat ett uppdaterat vårdprogram [5], där radiologins avgörande roll vid diagnostik poängteras.

Multidisciplinära konferenser där kliniker, radiolog, patolog och andra närliggande specialister deltar rekommenderas om osäkerhet råder beträffande diagnostiken. Eftersom sjukdomen är relativt ovanlig, bör dessa konferenser centraliseras.

Kunskap om basala fakta som prevalens och incidens av sjukdomen i vårt land saknas, och uppbyggnad av ett nationellt eller nordiskt register för idiopatisk lungfibros måste därför stimuleras. Ett sådant register kan också tjäna som kvalitetsuppföljning, där effekter av insatt behandling kan monitoreras.

Vi bör också aktivt inkludera patienter i kliniska prövningar, vilket är det enda sätt på vilket vi kan öka kunskapen och utveckla nya läkemedel. Att den under många år använda trippelbehandlingen visade sig vara skadlig för patienterna är en uppenbar påminnelse om detta faktum.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Författaren har deltagit i referensgrupp och föreläst för bla Intermune och Boehringer Ingelheim.*

■ *Författaren är ordförande i Svensk lungmedicinsk förening.*

### REFERENSER

1. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:646-64.
2. American Thoracic Society/European Respiratory Society. International multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:277-304.
3. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:788-824.
4. Fernandez IE, Eickelberg O. New cellular and molecular mechanisms of lung injury and fibrosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet.* 2012;380:680-8.
5. Vårdprogram för idiopatisk lungfibros. Svensk lungmedicinsk förening (SLMF); 2012. [www.slmf.se](http://www.slmf.se)

## Vill du skriva en medicinsk kommentar?

Välkommen! Men kontakta först Michael Wilczek, tf medicinsk redaktionschef: [michael.wilczek@lakartidningen.se](mailto:michael.wilczek@lakartidningen.se)

Utmanande saklig

Läkartidningen