**Kvalitetsutvalg Norsk Forening for Lungemedisin**

Vurdering av

**Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: an Official ATS//ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline1**

Raghu G *et al., American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine,* Volume 205, Issue 9, 1. May 2022.

Kvalitetsutvalget har innhentet uttalelse fra:

1. Overlege Øystein Rasch-Halvorsen, Lungemedisinsk avd., St. Olavs Hospital
2. Overlege Michael Thomas Durheim, Lungeavdelingen, Oslo universitetssykehus – Rikshospitalet

**Oppsummering:**

Dokumentet er todelt og tar for seg både en oppdatering av tidligere retningslinjer fra 20182 om diagnose og behandling av idiopatisk pulmonal fibrose (IPF), og nye anbefalinger om progressiv pulmonal fibrose (PPF). Dokumentet er på 30 sider og inkluderer 185 referanser.

GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) metodologien er brukt for gradering av evidensens kvalitet. I dette systemet er hvert tiltak enten *anbefalt* (korrelerende til sterk anbefaling i typisk GRADE terminologi) eller *foreslått* (korrelerende til betinget anbefaling). Grad av evidens for hvert punkt som er vurdert er også oppgitt.

Det er bemerkelsesverdig at grad av evidens vurderes som *lav* eller *veldig lav* i samtlige tilfeller hvor et spesifikt diagnostisk eller terapeutisk forslag eller anbefaling gis.

***IPF (en oppdatering)***

Det overordnede systemet for diagnostisering av **IPF** er opprettholdt fra 2018. Diagnosen er basert på et rammeverk som vekter konfidens basert på i hvilken grad radiologiske og/eller histologiske funn er forenlige med «usual interstitial pneumonia» (UIP) mønsteret. Diagnosen forutsetter en klinisk situasjon forenlig med IPF og tilstrekkelig eksklusjonsdiagnostikk da andre utløsende årsaker til interstitiell lungesykdom (ILD) skal være utelukket. I motsetning til 2018 retningslinjene gir radiologisk «sannsynlig UIP» nå grunnlag for IPF diagnose uten behov for histologisk bekreftelse.

Kryobiopsi er også for første gang foreslått som et «akseptabelt alternativ» til kirurgisk lungebiopsi ved sentre med tilstrekkelig erfaring med kryobiopsi, hos pasienter med usikker diagnose etter klinisk og radiologisk vurdering.

Selv om det ikke foreligger en dedikert anbefaling til det, nevner dokumentet for første gang airspace enlargement with fibrosis (AEF, også kalt «smoking-related interstitial fibrosis», SRIF) som et eget mønster som må differensieres fra bikakemønster ved UIP. AEF/SRIF er i økende grad erkjent som en egen, entydig røykerelatert form for lungefibrose, som består primært av emfysem med fortykkede septa lokalisert omkring emfysematøse lesjoner. Å differensiere mellom AEF/SRIF (som ikke skal behandles som IPF) og kombinert pulmonal fibrose og emfysem (CPFE, som i mange tilfeller skal behandles som co-eksistens av emfysem og IPF) kan være utfordrende, og disse radiologiske mønstre er utdypet videre i en eget ATS/ERS/JRS/ALAT publikasjon.3

I forhold til 2018 retningslinjene er det ingen endringer i anbefalinger om medikamentell behandling av IPF med pirfenidon eller nintedanib. Derimot gir retningslinjene denne gang en betinget anbefaling i disfavør av bruk av antacida og reflukuskirurgi som sykdomsmodifiserende tiltak ved IPF.

***Progressiv pulmonal fibrose (PPF)***

Dokumentet definerer **PPF** hos pasienter med fibrotisk ILD som oppfyller minst to av følgende tre kriterier innenfor en ett-års periode, uten annen forklaring:

1. Forverring av respiratoriske symptomer
2. Lungefysiologisk forverring, nærmere definert som:
   1. Enten 5% absolutt reduksjon i forsert vitalkapasitet (FVC)
   2. Eller 10% absolutt reduksjon i diffusjonskapasitet for karbon monoksid (DLCO)
3. Radiologisk forverring, nærmere definert som minst ett av følgende:
   1. Økte traksjonsbronkektasier eller -bronkiolektasier
   2. Tilkommet mattglassfortetning(er) *med traksjonsbronkiektasier*
   3. Tilkommet fin retikulering
   4. Økt utbredelse eller -grovhet av retikulering
   5. Tilkommet eller økt bikakemønster (honeycombing)
   6. Økt lobært volumtap

Når det gjelder medikamentell behandling er nintedanib foreslått hos pasienter med PPF til tross for standard behandling. Det påpekes at «standard behandling» vil variere i denne heterogene pasientgruppen, og kan i tillegg til immunosuppressiv behandling også omfatte tiltak mot modifiserbar relevant eksponering samt i noen tilfeller observasjon alene. Det påpekes også et betydelig behov for videre forskning på effekt av nintedanib hos spesifikke etiologiske undergrupper av PPF.

I motsetning til nintedanib gir retningslinjene ingen anbefaling om behandling av PPF med pirfenidon, men anbefaler videre forskning på effekt av pirfenidon ved PPF samt spesifikke (non-IPF) etiologiske undergrupper av PPF.

**Vurdering:**

***IPF (en oppdatering)***

Når det gjelder diagnostiske kriterier for IPF er den største endringen i forhold til tidligere retningslinjer at radiologisk sannsynlig UIP nå oppfattes som tilstrekkelig for å stille IPF diagnosen uten histologisk bekreftelse, gitt en klinisk situasjon forenlig med IPF. Dette baseres på økende evidens over tid for sensitivitet av radiologiske funn, og forener tidligere sprikende anbefalinger på dette punktet. Spesifikt var lungebiopsi tidligere anbefalt av ATS/ERS/JRS/ALAT retningslinjer2 i dette scenariet, men ikke av Fleischner Society sitt veiledende dokument4 om IPF diagnostiske kriterier. Endringen betyr i praksis at færre pasienter vil ha behov for kryobiopsi og/eller kirurgisk lungebiopsi for å bekrefte en mistenkt IPF diagnose. Slike pasienter vil kunne få en avklart diagnose og indikasjon for antifibrotisk behandling uten å bli utsatt for risikoen forbundet med biopsi.

At retningslinjene nå foreslår kryobiopsi hos pasienter med diagnostisk uavklart ILD etter klinisk og radiologisk vurdering, støtter nåværende klinisk praksis på flere universitetssykehus i Norge. Forutsetning om tilstrekkelig erfaring med prosedyren understrekes samt at bidrag fra erfarne og engasjerte patologer i rammen av tverrfaglig diskusjonsmøte (MDT) ansees avgjørende for optimaliset diagnostisk utbytte av kryobiopsi. I og med at kryobiopsier er av mindre størrelse enn kirurgiske biopsier må man i praksis evne å veie varierende grad av sikkerhet rundt histologisk UIP til sammen med den kliniske og radiologiske vurderingen.

Samtidig kan man notere at nettopp forutsetningen om erfaring med kryobiopsi som presisert i retningslinjene, støtter nåværende praksis ved flere norske sykehus med ILD kompetanse hvor kirurgisk biopsi fremdeles er den primære metoden for histologisk utredning.

***Progressiv pulmonal fibrose (PPF)***

Innledningsvis må man påpeke de viktige forskjellene mellom PPF som definert av retningslinjene og progressiv fibroserende interstitiell lungesykdom (PF-ILD), som først definert av INBUILD studien5 og som brukes i Norge til å stille indikasjon for nintedanib utenom IPF. Først, PPF har en kortere retrospektiv tidsperiode på ett år til vurdering av progresjon, sammenlignet med en toårs periode for PF-ILD. Dermed vil PF-ILD definisjonen kunne identifisere pasienter med en saktere sykdomsprogresjon. Dessuten bruker PPF definisjonen absolutt endring i prosent av forventet FVC eller DLCO, istedenfor relativ endring som i PF-ILD definisjonen.

PPF innarbeider også DLCO, som er fraværende i PF-ILD kriterier. Dette er i tråd med klinisk praksis, hvor man naturligvis inkluderer DLCO i en komplett respirasjonsfysiologisk vurdering ved IPF. Samtidig er DLCO en klinisk parameter som har mer variabilitet over tid og som påvirkes av flere kliniske fenomener. Da DLCO av denne grunn utviser mindre spesifisitet ovenfor identifisering av progressiv lungefibrose bemerkes viktigheten av integrert vurdering for eksklusjon av andre årsaker til reduserte verdier.

I vår vurdering er det meningsfullt at DLCO tas hensyn til i PPF kriterier, som er ment å veilede en overordnet vurdering av progresjon uavhengig av en spesifikk behandling gitt i rammen av en klinisk studie, i motsetning til kriteriene i PF-ILD som definerer en gruppe som har nytte av nintedenib—hvor effekt måles primært med FVC.

Hvis man forstår PPF som et forsøk å definere progresjon av fibrotisk ILD uavhengig av en spesifikk behandling gitt i rammen av en klinisk studie, kan det være noe overraskende at andre parametre brukt i klinisk oppfølging av ILD mangler. Spesifikt nevnes 6-minutters gangtest, som gir betydelig informasjon om fysisk funksjon og grad av belastningsindusert oksygeneringssvikt. At gangtesten ikke er en del av PPF kriteriene begrunnes i retningslinjene av sin variabilitet og at det foreligger ulike tradisjoner og tidsintervaller for bruk ulike steder i verden.

Samtidig kan man legge merke til den økende rollen som CT thorax undersøkelser vil spille i oppfølging av pasienter med etablert fibrotisk ILD, i henhold til både PPF og PF-ILD definisjonene. Spesifikt er radiologisk endring uten tvil med på å vurdere progresjon og stille indikasjon for en spesifikk godkjent behandling (nintedanib). Per tid foreligger imidlertid ingen konsensus eller etablerte rutiner for tidsintervaller for CT thorax under oppfølging av ILD og praksis ved norske sykehus med god ILD kompetanse vil antageligvis variere.

På en annen side er PPF retningslinjene et stort fremskritt når det gjelder definisjonen av progresjon fra et radiologisk perspektiv. Spesifikt er det nyttig å se mer håndfaste kriterier å forholde seg til, og som kan være med på å gjøre vurdering av progresjon (og dermed tilgang til antifibrotisk behandling) mer standardisert og lik på tvers av norsk geografi. I tillegg til å påpeke bredt aksepterte prognostiske radiologiske funn ved CT thorax, omtaler også retningslinjene kort begrepet «interstitial lung abnormalities» (ILA) som radiologisk tilfeldig funn med prognostiske implikajsoner.

“Forslaget” om behandling av PPF med nintedanib er i tråd med bruk av nintedanib for PF-ILD i Norge, men her understreker vi at det er PF-ILD og ikke PPF definisjonen som gir indikasjon og refusjon for nintedanib utenom IPF i Norge. Samtidig er det en klar anbefaling om videre forskning på effekt av pirfenidon ved non-IPF fibrotisk ILD. Dessuten er det p.t. flere pågående fase 2- og 3 legemiddelstudier ved ILD, hvor non-IPF progressiv lungefibrose er nå en vanlig definert pasientpopulasjon i tillegg til IPF. Med andre ord er det sannsynlig at flere legemidler vil ha en dokumentert gevinst ved PPF i fremtiden, og at det vil være bedre kunnskap rettet mot individuell tilpasning av behandling.

Uavhengig av nåværende utarbeidede definisjoner, er sykdomsuttrykket progressiv fibroserende ILD i en konseptuelt «tidlig fase» hvor retningslinjene betimelig identifiserer behov for prioritert forskning. I tråd med vår vurdering vil robust forskning på mekanismer til progressiv fibrose, validering av praktiske biomarkører til risikostratifisering samt optimalisert sekvensering av immunosuppresiv og antifibrotisk behandling når kombinasjon vurderes indisert ha sentral betydning i fremtidig oppfølging og behandling av PPF og sine undergrupper.

Avslutningsvis er det viktig å ha i mente at PPF er ment som en overordnet definisjon av progresjon ved non-IPF fibrotisk ILD, uavhengig av en spesifikk behandling, mens PF-ILD definerer en gruppe som har dokumentert gevinst av nintedanib spesifikt. Fra vårt perspektiv er det sannsynlig at pågående og fremtidige kliniske studier vil gjøre ulike definisjoner for progressiv lungefibrose relevante for ulike pasientgrupper og ulike behandlinger.

**Referanser**

1. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. May 1 2022;205(9):e18-e47. doi:10.1164/rccm.202202-0399ST

2. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. Sep 1 2018;198(5):e44-e68. doi:10.1164/rccm.201807-1255ST

3. Cottin V, Selman M, Inoue Y, et al. Syndrome of Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Research Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. Aug 15 2022;206(4):e7-e41. doi:10.1164/rccm.202206-1041ST

4. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med*. Feb 2018;6(2):138-153. doi:10.1016/S2213-2600(17)30433-2

5. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med*. Oct 31 2019;381(18):1718-1727. doi:10.1056/NEJMoa1908681