

Vurdering av

Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults: an Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline

Raghu G *et al.*, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Volume 202, Issue 3, 1. August 2020.

Kvalitetsutvalget har innhentet uttalelse fra:

1. Overlege og Professor Tomas Mikal Eagan, Lungeavdelingen, Haukeland universitetssykehus
2. Overlege Michael Thomas Durheim, Lungeavdelingen, Oslo universitetssykehus – Rikshospitalet

Oppsummering:

Retningslinjene tar for seg diagnostikk av hypersensitivitetspneumonitt (HP). Dokumentet er på 34 sider, og inkluderer 330 referanser.¹ I motsetning til tilsvarende retningslinjer om idiopatisk pulmonal fibrose (IPF)² er disse ikke utarbeidet formelt i regi av ERS, men det er flere europeiske eksperter blant forfatterne.

Dokumentet er i to hoveddeler. Den første oppsummerer prosessen og metodene som ble brukt til å utarbeide dokumentet; samt gir en introduksjon til patogenese, kliniske og radiologiske kjennetegn, kjente utløsende agens, og den generelle tilnærming til diagnostikk. Her er det flere tabeller og figurer av interesse i klinisk praksis: En tabell som gir en omfattende liste over kjente utløsende agens ved HP, en tabell som gir en oversikt over optimal high resolution CT (HRCT) tekniske parameter som anbefales der HP er en relevant differensialdiagnose, og flere tabeller og figurer som beskriver relevante radiologiske og histologiske funn ved HP.

Et viktig overordnet forskjell fra tidligere litteratur er at HP her klassifiseres som *fibrotisk* eller *ikke-fibrotisk* (dvs. inflammatorisk). Historisk sett har HP ofte vært klassifisert som *akutt*, *subakutt* eller *kronisk*, men dokumentet påpeker at de historiske definisjonene har variert fra studie til studie, og at utvikling av fibrose spesifikt har en sterkere dokumentert innvirkning på prognose.

Den andre hoveddelen tar for seg seks fokuserte spørsmål om diagnostiske tiltak. Hvert spørsmål besvares separat for klinisk mistenkt fibrotisk og ikke-fibrotisk HP. Som for IPF diagnostiske retningslinjene er GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) metodologien brukt for gradering av evidensens kvalitet. I dette systemet er hvert anbefalt tiltak enten *foreslått* eller *anbefalt*. *Foreslått* tilsvarer *svakt-* eller *betinget anbefalt* i typisk GRADE terminologi, og *anbefalt* tilsvarer *sterkt anbefalt* fra tidligere. Endringene ble gjort på grunn av at betydningen av det tidligere begrepet *conditional recommendation* (betinget anbefalt) ikke var tydelig

nok når oversatt fra engelsk. Det er bemerkelsesverdig at grad av evidens vurderes som *veldig lavt* for samtlige forslag og anbefalinger i dokumentet.

De seks spørsmålene som besvares kan oppsummeres som: bør pasienter med nyoppdaget interstitiell lungesykdom, enten med eller uten anamnestisk eksponering med potensiale for å forårsake sykdommen:

1. undersøkes med et formelt spørreskjema om potensielle utløsende agens?
2. undersøkes med serum IgG antistoffer mot spesifikke antigener?
3. undersøkes med BAL for differensial celledtelling?
4. undersøkes med transbronkial (forceps) biopsi?
5. undersøkes med transbronkial kryobiopsi?
6. undersøkes med kirurgisk lungebiopsi?

Dokumentet tar ikke formell stilling til spørsmål 1, da det ikke finnes et validert spørreskjema for det formålet. De øvrige anbefalingene kan oppsummeres som følgende:

Spesifikt IgG testing er foreslått, med kommentar på lav spesifisitet for differensiering av HP fra andre interstitielle lungesykdommer. Det påpekes også at positivt svar på et spesifikt serum IgG bekrefter eksponering, men ikke nødvendigvis årsakssammenheng.

BAL med differensial celledtelling er anbefalt, med bakgrunn i at lymfocyt prosent i BAL kan hjelpe å differensiere fibrotisk HP fra IPF og sarkoidose, og differensiere ikke-fibrotisk HP fra sarkoidose. Sensitivitet og spesifisitet er avhengig av målt prosent lymfocytter, og dokumentet gir en oppsummering av test karakteristika ved ulike lymfocyt prosent.

Transbronkial (forceps) biopsi (TBB) (dvs. tradisjonell transbronkial biopsi) er foreslått ved mistanke om ikke-fibrotisk HP, men ikke ved mistanke om fibrotisk HP. Diagnostisk utbytte er lavt, men forslaget ved mistanke om ikke-fibrotisk HP begrunnes av klinisk erfaring med funn av granulomer som kan støtte HP diagnosen, i større grad enn ved fibrotisk HP. Gevinst med å unngå en mer invasiv og risikabel prosedyre (kryo- eller kirurgisk biopsi) anses å kunne forsvare TBB tross usikker diagnostisk utbytte.

Transbronkial kryobiopsi er foreslått ved mistanke om fibrotisk HP, men ikke ved mistanke om ikke-fibrotisk HP, forutsatt tilstrekkelig erfaring med kryobiopsi på det aktuelle sykehus. Forslaget ved mistanke om kronisk HP begrunnes med at en pasienter kan unngå en mer invasiv prosedyre (kirurgisk biopsi). Det kommenteres at de fleste sentre som kan utføre kryobiopsi kan også utføre TBB, som er foreslått ved mistanke om ikke-fibrotisk HP som beskrevet ovenfor; dette begrunner at dokumentet ikke anbefaler kryobiopsi ved mistanke om ikke-fibrotisk HP.

Kirurgisk lungebiopsi er foreslått ved mistanke om både fibrotisk og ikke-fibrotisk ILD, men kun der man ikke har kommet frem til en sikker nok diagnose med bruk av øvrige diagnostiske tiltak. Det presiseres også at kirurgisk biopsi bør vurderes først etter detaljert tverrfaglig vurdering av samtlige tilgjengelig diagnostisk informasjon, og etter

detaljert diskusjon med pasienten om risiko og gevinst, inkludert konsekvenser for behandling.

Dokumentets **Figur 6** gir en visuell oppsummering av hvordan de ulike diagnostiske tiltak påvirker sannsynlighet for en HP diagnose.

Vurdering:

Når det gjelder dokumentets første del, innehar oversikten over mulige utløsende agens for HP stor verdi og må antas å være nyttig ved anamneseopptak. Radiologiske og histologiske karakteristika i tabellarisk form er likeledes av stor verdi. Oversikten over teknisk utføring av torakal HRCT hos pasienter hvor HP er en differensialdiagnostisk mulighet kan ha stor verdi opp mot standardisering av undersøkelsen i Norge, hvor initial utredning av interstitiell lungesykdommer foregår desentralisert. Erfaringsmessig er det ofte nødvendig med flere CT undersøkelser i løpet av kort tid, for eksempel grunnet manglende ekspirasjonsbilder.

Klassifisering av HP som fibrotisk eller ikke-fibrotisk vurderes som en nyttig endring, av flere grunner; det er enklere å forholde seg til, enklere å klassifisere, har betydning for prognose, og har konsekvenser for hvilke diagnostiske tiltak er indiserte.

Diskusjonen om spesifikt IgG testing påpeker tydelig at testen bekrefter eksponering og immunologisk reaksjon, men ikke nødvendigvis årsakssammenheng med lungesykdommen. Således er undersøkelsens største verdi å vurdere den kliniske betydning av en eksponering som kommer frem anamnestisk, og ikke som en "blind" jakt etter okkulte utløsende agens.

Diskusjonen om BAL og lymfocyt analyse er svært nyttig, da det gir spesifikk informasjon om test karakteristika (sensitivitet og spesifisitet) ved ulike lymfocyt profiler som kan hjelpe klinikeren å vurdere sannsynlighet for HP versus andre former for interstitiell lungesykdom, og i noen tilfeller stille diagnosen uten behov for biopsi.

Diskusjonen om de ulike former for biopsi (transbronkial forceps, kryobiopsi og kirurgisk) belyser usikkerheten rundt nytte av diagnostiske tiltak ved HP generelt, og påpeker behovet for å vurdere risiko versus behandlingsmessige konsekvenser nøye for hver pasient.

I klinisk praksis er HP en diagnose man ofte kommer frem til uten en definitiv biopsi, slik at dokumentet i sin helhet oppleves som nyttig i og med at gevinst av ulike diagnostiske tiltak diskuteres på en sammensatt måte (konf. Figur 6). Dette vil sjelden lede lungelegen til en helt sikker diagnose, men vil hjelpe med å komme frem til den mest sannsynlig diagnose, eller arbeidsdiagnose, med optimal innarbeiding av flere typer kliniske data.

En problemstilling anbefalingene ikke tar opp, men som vi tror er gjeldende for de fleste i klinisk praksis er i hvilken grad utredning vil få behandlingseksekvens for den enkelte

pasient. For ikke-fibrotisk HP, er prognosen god ved fjerning av eksponering, og evt immunosuppressiv behandling.

Ved fibrotisk HP (i stor grad sammenfallende med den en har pleid å kalle kronisk HP) er behandlingsalternativene dårlige, spesielt hvis utløsende agens er ukjent; som ofte er tilfelle. Erfaringen med immunosuppressiv behandling er relativt dårlig, og få gode anbefalinger finnes. Det samme gjelder i stor grad fibrotiserende NSIP, mens det for IPF finnes anbefalt behandling. Det er et etisk dilemma at biopsitaking kan gi komplikasjoner men samtidig øke muligheten for ikke å få antifibrotisk behandling, siden fibrotisk HP og fibrotiserende NSIP per dato ikke gir refusjon for antifibrotisk behandling. Prognosen er erfaringsmessig noe bedre for HP og NSIP, men disse utredningsvalgene krever stor varsomhet av kliniker på vegne av den enkelte pasient.

Referanser

1. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, et al. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2020;202(3):e36-e69.
2. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2018;198(5):e44-e68.