

Vurdering av

## Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline 2018

Raghu et al. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Volume 198;  
Number 5, September 1 2018

Kvalitetsutvalget har innhentet uttalelse fra:

1. Overlege professor Tomas Mikal Eagan, Lungeavdelingen, Haukeland Universitetssykehus
2. Overlege dr.med Tone Sjøheim, Lungeavdelingen, Oslo universitetssykehus Rikshospitalet

Retningslinjene tar for seg diagnostikk av idiopatisk pulmonal fibrose (IPF), og representerer en oppdatering av tidligere felles retningslinjer fra 2011 <sup>1</sup>. Hoveddokumentet er på 25 sider inkludert 4 sider med 156 referanser <sup>2</sup>, i tillegg er det et online supplement på 76 sider som inneholder 12 tabeller med detaljerte oversikter over litteraturen som ligger til grunn for anbefalingene <sup>3</sup>.

Dokumentet er formet i to hoveddeler; ett som i detalj gjør rede for kriterier og inndeling av spesielt HR CT og histopatologiske funn som typisk foreligger hos pasienter som utredes for mulig IPF, og en del som tar for seg 8 spesifikke spørsmål om et gitt tiltak har verdi, og i tilfelle hos hvilke pasienter, i utredningen av mulig IPF.

Akkurat som for 2011 anbefalingene er GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) metodologien brukt for gradering av evidensens kvalitet <sup>4</sup>. Det brukes fire kategorier i GRADE; høy, moderat, lav og svært lav. Panelet som gikk gjennom evidensen og utarbeidet retningslinjene bestod av 12 deltagere fra Nord-Amerika (1 patolog, 2 radiologer, 9 lungespesialister), 10 deltagere fra Europa (1 patolog, 2 radiologer, 7 lungespesialister), 2 lungespesialister fra Mexico, 4 deltagere fra Japan (1 patolog, 1 radiolog, 2 lungespesialister) og en pasientrepresentant fra Irland. Anbefalingene gitt fra panelet er gradert i tre kategorier; sterk anbefaling, betinget anbefaling og ingen anbefaling. Ingen anbefaling ble gitt i tilfeller der < 70% av paneldeltagerne var enige om en anbefaling. Det er verd å merke seg at for samtlige av de 8 spesifikke spørsmålene i del to av retningslinjene, er kvaliteten av evidens vurdert gjennom GRADE metodologien til "svært lav"; noe som i praksis tilsier basert på case reports, eller observasjonsstudier med få deltagere, eller generelt lav kvalitet.

I motsetning til 2011 anbefalingene, omhandler denne oppdateringen kun diagnostikk, ikke behandling. Behandling av IPF er imidlertid omhandlet i nyere retningslinjer publisert 2015 fra ATS/ERS/JRS/ALAT<sup>5</sup>, tilkommet etter anti-fibrotisk behandling ble tilgjengelig. Hovedforskjellen i de nye retningslinjene for diagnostikk ligger i en klarere definisjon av radiologiske mønstre for lungefibrose, nå i fire kategorier mot tidligere tre kategorier. De fire kategoriene er UIP, sannsynlig UIP, mulig UIP og indikerende alternativ diagnose. (I 2018 var kategoriene UIP, mulig UIP og inkonsistent med UIP). Med en firedeling matcher begrepene radiologisk de 4 histopatologiske kategoriene. Utfra HR CT og biopsifunn er det laget en 4x4 tabell som gir en veiledning for hvordan definere sykdom utfra, forutsatt at det i utgangspunktet foreligger klinisk mistanke om IPF. Dette erstatter en tilsvarende 3x4 inndeling fra 2011.

Den kanskje største klassifikasjonsendringen er at traksjonsbronkiektasier vektlegges tyngre som fibroseindikator. Selv uten honeycombing vil tilstedeværelse av traksjonsbronkiektasier nå kunne klassifiseres som sannsynlig UIP. Ved sannsynlig UIP anbefales kirurgisk lungebiopsi, men anbefalingen er betinget. Dette medfører at MDT møte ut fra individuell vurdering av risiko mot nytte kan velge å avstå fra biopsi og en IPF diagnose kan settes uten biopsi dersom klinikken er forenlig med IPF. Aktuelle guidelines gir oss derved mulighet til å diagnostisere IPF i en tidligere fase. Om dette innebærer en særlig stor endring av praksis gjenstår å se. De siste årene har de tidligere guidelines blitt fraveket i stadig større grad i retning av å ta færre biopsier.

De 8 spørsmålene panelet har tatt stilling til i del to kan summarisk oppsummeres som:

1) Bør man ta en detaljert anamnese for å utelukke andre årsaker til interstitiell lungesykdom (ILS); 2) Skal en ta serologisk testing mtp autoantistoffer for å screene mtp bindevævssykdom; 3) Skal det gjøres bronkoskopi med BAL; 4) Skal det tas kirurgisk lungebiopsi; 5) Er TBB et akseptabelt alternativ for histologisk diagnose; 6) Er kryobiopsi et akseptabelt alternativ; 7) Bør diagnostikk foregå innenfor rammen av et MDT møte; og 8) Bør en måle biomarkørene MMP-7, SPD, CCL-18, KL-6.

Det er sterkt anbefalt å ta en god klinisk anamnese som kan føles som en noe selvsagt anbefaling, videre anbefales serologisk testing mtp autoantistoffer som kan indikere bindevævssykdom hos alle.

For spørsmål omkring verdien av hhv BAL, TBB, kryobiopsi, og kirurgisk lungebiopsi er det gjort et skille på om det foreligger UIP mønster ved HR CT eller ikke. Foreligger det UIP på HR CT, gir panelet en sterk anbefaling om ikke å ta hverken TBB, kryobiopsi eller kirurgisk lungebiopsi, mens det er betinget anbefalt å ikke gjøre BAL.

Der det foreligger ett av de andre tre mønstrene er det en betinget anbefaling om å ta BAL og kirurgisk lungebiopsi, og ingen anbefaling hva gjelder TBB og kryobiopsi. Dette innebærer en liten endring siden 2011 for BAL, som det dermed er sterkere anbefalt at tas hos pasienter der det ikke foreligger UIP mønster på HR CT enn hva tilfellet var i 2011 retningslinjene.

Det er muligens noe overraskende kun betinget anbefalt at diagnostikk skal foregå innenfor rammene av MDT møter, mens det er en sterk anbefaling om å frastå fra rutinemåling av de fire biomarkørene MMP-7, SPD, CCL-18, KL-6.

### Vurdering:

Retningslinjenes største verdi er kanskje å gi en fin oversikt over forventede symptomer og radiologiske og histologiske funn ved IPF. Således er de lesverdige for alle lungespesialister, også de som henviser pasienter med mulig IPF til spesialisert utredning. Ved å definere UIP begrepet såvidt tydelig både radiologisk og histopatologisk, kan retningslinjene bidra til en mer ensartet diagnostikk av IPF fagmiljøer i mellom, en fordel for pasienter, og for forskning på en vanskelig sykdomsgruppe. For de 8 spørsmålene i del to er anbefalingene relativt ukontroversielle, og retningslinjenes største svakhet er kanskje de spørsmålene som ikke blir stilt og dermed heller ikke besvart. I noen grad diskuteres dette til sist i retningslinjene under future directions, men dette erstatter ikke en dypere diskusjon av noen av de vanskeligste spørsmålene ved diagnostikk av IPF og andre idiopatiske interstitielle pneumonitter (IIP); nemlig avgrensningen/vurderingen av om sykdommen er ledd i systemsykdommer som bindevævssykdom eller revmatoid artritt. Når anbefalingen er å måle autoantistoffer som ANA og anti-CCP ved utredning av IPF, er anbefalingen uklar på hvordan en skal tolke positive funn i en kontekst av få kliniske funn tydende på bindevævssykdom, men viser til at det er

foreslått en egen kategori interstitiell pneumoni med autoimmune trekk (IPAF) <sup>6</sup>, for fremtidig forskning. Denne avgrensningen har relativt stor praktisk konsekvens for de pasientene det gjelder, siden definisjon av IPF per i dag vil innebære tilbud om anti-fibrotisk behandling, mens ILS sammen med bindevevssykdom per dato ikke tilbys anti-fibrotisk behandling. Her skal nevnes at det pågår kliniske studier som kan innebære at anti-fibrotisk behandling vil tilbys også CT-ILD, og at distinksjonen dermed blir mindre klinisk avgjørende i fremtiden.

Av andre spørsmål som ikke besvares kan nevnes kriterier for risikostratifisering før kirurgisk lungebiopsi og kryobiopsi, hvorvidt og evt på hvem en skulle gjennomført genetisk utredning, og kriterier for eksaserbasjon av IPF.

Kryobiopsi var ikke tilgjengelig i 2011, og er diskutert i noen detalj selv om panelet ikke har klart å enes om en anbefaling av hvorvidt det bør tas eller ikke, bortsett fra at det anses sikkert unødvendig risikabelt der det foreligger UIP mønster på HR CT. Siden alle anbefalinger har "svært lav" evidens etter GRADE, er dette kanskje ikke overraskende.

Litteraturgjennomgangen i online supplementet er interessant, og viser betydelig heterogenitet i resultater og komplikasjonsfrekvens hos sentra som har publisert egne resultater. Det er sannsynlig at mindre sentra opplever hyppigere komplikasjoner, spesielt i en oppstartsfase, og at dette kanskje er underpublisert. Dette er relevant for et lite land som Norge, der presumptivt få sentra vil kunne ha et fremtidig forsvarlig volum for å rettferdiggjøre prosedyren. Selv om det er vanskelig å estimere et forventet nyttig volum når indikasjonen for å ta biopsiene er usikker, er det vanskelig å se for seg at det er grunnlag for mer enn 1-3 sentra i Norge for taking av kryobiopsier for å gi et reelt tilbud til alle regioner. Kryobiopsi er etablert praksis ved Oslo universitetssykehus OUS (både på Rikshospitalet og Ullevål sykehus). Etter ca. 3 års erfaring vurderes kryobiopsier som et nyttig diagnostisk verktøy ved OUS.

En annen problemstilling spesielt relevant for Norge og som er diskutert i noen detalj, er verdien av MDT møter i diagnostikken av IPF (og andre ILS). Systematisk litteratursøk ga 189 studier på MDT møter, men ingen som sammenlignet diagnostikk ved enkeltspesialiteter versus MDT konsensusdiagnostikk. Fem studier som målte agreement mellom de to modalitetene estimerte at for 100 pasienter som blir diagnostisert vil 30 få forskjellig diagnose mellom de to modalitetene, og gitt MDT som gullstandard altså opptil 30 med feil diagnose. Få studier, og av lav kvalitet, var delaktig i at panelet kun ga en betinget anbefaling på at diagnostikk bør skje ved MDT møter. Panelet vektlegger at verdien av MDT møtene er størst når pasient ikke representerer med UIP mønster, men med sannsynlig UIP, mulig UIP og andre funn. Dette samsvarer med vår erfaring, der verdien av MDT møter i stor grad er knyttet til diagnostikk av alle IIP, og kunne diskutere avgrensningen mot ILS hos pasienter med bindevevssykdom og vaskulitter, kronisk HP, og yrkesrelaterte ILS.

Videre anbefaler panelet at et MDT møte minst må inneholde lungespesialist, thoraxradiolog og patolog for å være et ekte MDT møte, mens revmatolog kan brukes på case by case basis. Egen erfaring tilsier at bruken av MDT møter også har en del positive bieffekter som kan være vanskelig å måle i klassisk kliniske studier, som en strømlinjeforming av utredningsløp, kunnskapsbedring hos alle involverte spesialister, ikke minst thoraxradiologer. Vår vurdering er derfor at bruken av MDT møter bør være gullstandard ved norske sentra som utreder ILS, og med en sammensetning av minst 3 forskjellige spesialiteter med regelmessighet. I praksis er dette gjennomførbart med akseptabel kvalitet på større universitetssykehus.

## Referanser

1. Raghu G, Collard HR, Egan JJ 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, 788-824.
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 2018; 198, e44-e68.
3. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: An official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline - ONLINE SUPPLEMENT. Am J Respir Crit Care Med 198, E1-E75.
4. Schünemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ et al. An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174, 605-614.
5. Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y 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, e3-19.
6. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. Eur Respir J 2015; 46, 976-987.

### Kvalitetsutvalgets vurdering, møtedato 25.11.2019

Hovedpunktene i ATS/ERS guidelines om diagnostikk av IPF er godt oppsummert og kommentert ifht norske forhold av fagekspertter fra Rikshospitalet og Haukeland. Utvalget har ikke ytterligere kommentarer og anbefaler at NFL gir sin tilslutning til retningslinjene.

### Addendum - Retningslinjer er råd, ikke regler

Disse retningslinjer er ment som en støtte for legers kliniske beslutninger angående utredning og behandling. De beskriver flere mulige fremgangsmåter, som vil være passende for de fleste pasienter under de fleste omstendigheter. Bedømmelse og behandling av den enkelte pasient må gjøres av legen og pasienten i lys av den aktuelle pasients spesielle situasjon. Det vil dermed finnes situasjoner der det er akseptabelt å fravike retningslinjene.

NFL har i styremøte 08.01.20 gitt tilslutning til disse retningslinjer, med overnevnte reservasjon.

### Kvalitetsutvalget i NFL

Erik Dyb Liaaen  
leder  
(sign)

Monica Vold  
(sign)

Annette Kristiansen  
(sign)

Tomas Mikal Eagan  
(sign)