

## Idiopaattinen keuhkofibroosi – edistystä näköpiirissä

Idiopaattisesta keuhkofibroosista (IPF) on julkaistu uusi kansainvälinen julkilausuma ja pirfenidoni on hyväksytty ensimmäisenä lääkkeenä IPF:n hoitoon EU:ssa. Suomessa, Euroopassa ja Yhdysvalloissa on perustettu keuhkofibroosirekisterit. Katsauksessa käydään lyhyesti läpi uuden IPF:ää koskevan julkilausuman pääkohdat ja uuden lääkkeen hoitotutkimukset sekä esitellään suomalainen IPF-rekisteri ja joitakin tulevaisuudennäkymiä. Potilaat olisi hyvä liittää suomalaiseen keuhkofibroosirekisteriin mahdollisimman kattavasti, jotta saadaan käsitys taudin esiintymisestä Suomessa. Uusien lääkkeiden tullessa markkinoille on tärkeää pitää potilaat seurannassa. Rekisterin avulla pystytään yhtenäistämään taudin diagnostiikkaa ja hoitoa sekä käynnistämään nopeasti uudet lääkehoitokeilut ja -tutkimukset.

**Idiopaattinen keuhkofibroosi** (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) on tavallisin ja huonoennusteisin fibrotisoiva keuhkosairaus (Ferreira ja Collard 2009). Se luokitellaan niin sanottuihin idiopaattisiin interstiaalisiin keuhkokuumeisiin (idiopathic interstitial pneumonia, IIP). Histologisesti IPF ilmenee UIP-tyyppisenä fibroosina (usual interstitial pneumonia, UIP). Aiemmin samasta sairaudesta on käytetty monia nimiä, kuten fibrosoiva alveoliitti. Rajanveto muihin samankaltaisiin fibrotisoiviin keuhkosairauksiin ei ole ollut aina täysin selvä. 1990-luvun loppupuolelta lähtien ja myös vuosina 2000 ja 2002 ilmestyneissä kansainvälisissä ohjeistoissa yksi tärkeimmistä tavoitteista oli IPF:n selkeä eriyttäminen omaksi taudikseen (American

Thoracic Society 2000, American Thoracic Society, European Respiratory Society 2002). IPF:n luokittelusta ja taudinkulusta on julkaistu aiemmin Duodecimissa katsausartikkelit (Kinnula ja Tukiainen 2004, Kaarteenaho ja Jartti 2011).

### IPF:ää koskeva uusi kansainvälinen julkilausuma

Uuden kansainvälisen määritelmän mukaan IPF on spesifinen, krooninen ja etenevä tuntemattomasta syystä syntyvä fibrotisoiva interstiaalinen keuhkokuume, joka esiintyy pääosin ikääntyneillä ja rajoittuu keuhkojen alueelle (Raghu ym. 2011). IPF:n taudinmäärittämisessä on suljettava pois tunnetut keuhkofibroosia aiheuttavat syyt, kuten reuma- ja sidekudostaudit, sekä ympäristötekijät, esimerkiksi lääkkeet ja asbesti. Keuhkojen ohutleiketietokonekuvauksessa (HRIT) löydösten tulee olla tyypillisiä ja täyttää tietyt kriteerit. Joissain tapauksissa diagnoosi varmistetaan keuhkobiopsialla. Aiemmin kriteereinä olleet pää- ja sivukriteerit on nyt poistettu. HRIT:n tulos luokitellaan löydösten perusteella UIP-tyyppiseksi, mahdollisesti UIP:ksi tai UIP:hen sopimattomaksi (**TAULUKKO 1**). Mikäli HRIT:n tulos todetaan mahdollisesti UIP:ksi tai UIP:hen sopimattomaksi, tulisi tehdä keuhkobiopsia. Myös histologisen tutkimuksen tulos määritellään löydösten mukaan UIP-tyyppiseksi, todennäköisesti UIP:ksi, mahdollisesti UIP:ksi tai UIP:hen sopimattomaksi (**TAULUKKO 2**). Keuhkoputken tähytyksen eli bronkoskopian yhteydessä otettava keuhkohuuhtelunestenäyte tai tehtävä transbronkiaalibiopsia eivät ole enää aikaisempaan tapaan välttämättömiä taudinmäärittämisessä. IPF:n diagnos-

## KATSAUS

**TAULUKKO 1.** UIP:n radiologiset (ohutleiketietokonekuvaus, HRTT) kriteerit (Raghu ym. 2011).

	UIP	UIP on mahdollinen	Ei sovi UIP:hen
Löydös sijaitsee pleuran myötäisesti tai keuhkon alaosissa	+	+	-
Löydös painottuu ylä- tai keskilohkoihin	-	-	+
Retikulaatio	+	+	-
Hunajakennomuutos ± keuhkoputken vetäytyminen	+	-	-
Peribronkovaskulaarisuus	-	-	+*
Laajat matalasivartumat (laajempi kuin retikulaatio)	-	-	+*
Runsaasti mikronoduluksia	-	-	+*
Erilliset kystat (mupplelit, molemminpuoliset, kaukana hunajakennomuutoksesta)	-	-	+*
Diffuusi mosaiikkikuvio tai ilmansalpaus (molemminpuolinen, kolmessa tai useammassa lohossa)	-	-	+*
Konsolidaatio (bronkopulmonaalisissa segmentissä tai lohossa)	-	-	+*

\*Yksi löydös riittää UIP:hen sopimattomaan muutokseen.

**TAULUKKO 2.** UIP:n histopatologiset kriteerit (Raghu ym. 2011).

	UIP	UIP on todennäköinen	UIP on mahdollinen	Ei sovi UIP:hen
Merkittävä fibroosi tai rakennehäiriö ± hunajakennomuutos	+ <sup>1</sup>	+ <sup>2</sup>	-	-
Läiskittäinen fibroosi	+	(+) <sup>6</sup>	+ <sup>3</sup>	-
Fibroblastifokukset	+	(+) <sup>6</sup>	-	-
Hyaliniembraanit	-	-	-	+
Organisoituva pneumonia	- <sup>4</sup>	-	-	+
Granuloomat	- <sup>5</sup>	-	-	+
Merkittävä interstitiaalinen tulehdussolujen lisääntyminen hunajakennomuutoksen ulkopuolella	-	-	-	+
Muutokset erityisesti ilmateiden ympärillä	-	-	-	+
Muut sellaiset löydökset, jotka viittaavat muihin tauteihin	-	-	-	+

<sup>1</sup>Hunajakennomuutosta erityisesti pleuran ja väliseinien myötäisesti

<sup>2</sup>Voi esiintyä pelkästään hunajakennomuutosta

<sup>3</sup>Läiskittäinen tai diffuusi fibroosi; mukana voi olla interstitiaalista tulehdussolukkoa

<sup>4</sup>Voi esiintyä lievänä UIP:n pahenemisvaiheiden yhteydessä

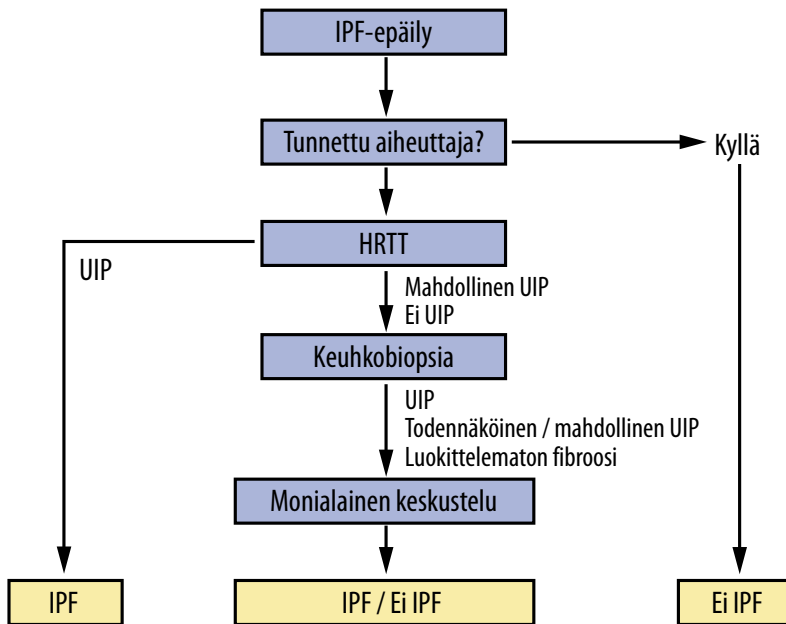
<sup>5</sup>Satunnaisia esiintymiä voi olla muutoin tyypillisen UIP:n yhteydessä

<sup>6</sup>Oltava läiskittäinen fibroosi tai fibroblastifokuksia

tiikan tulisi perustua monialaiseen klinikon, radiologin ja patologin yhteistyöhön (kuva). Mikäli tämä ei ole mahdollista, potilas pitäisi lähettää tutkimuksiin IPF:n hoitoon perehtyneeseen yksikköön.

Lääkehoitosuosituksen osalta kannanotto on erittäin varovainen. Mitään lääkitystä ei suositella mutta toisaalta todetaan, että joillekin po-

tilaille voi harkita lääkityksenä joko pirfenidonia, niin sanottua kolmoisilääkitystä eli pieniannoksista prednisolonin, atsatiopriinin ja N-asetyylikysteiniin yhdistelmää, N-asetyylikysteiniä monoterapiana tai varfariinia. Gamma-1b-interferoni-, bosentaani-, etanersepti-, siklosporiini- tai kortikosteroidilääkitystä monoterapiana ei suositella. IPF:n akuuttia pahe-



**KUVA.** IPF:n diagnostinen algoritmi ATS/ERS/JRS/ALAT 2011 -ohjeiden mukaan (Raghu ym. 2011).

Potilas, jonka epäillään sairastavan idiopaattista keuhkofibroosia (IPF), tutkitaan huolellisesti tunnettujen samantyyppistä keuhkofibroosia aiheuttavien sairauksien sulkemiseksi pois. Jos sellaisia ei todeta ja ohutlekitietokonekuvauksessa (HRTT) todetaan tyypillinen UIP, voidaan potilaalle tehdä IPF-diagnosi. Jos HRTT:n perusteella epäillään UIP:tä, tehdään keuhkobiopsia. HRTT- ja keuhkobiopsialöydökset käsitellään monialaisesti kliinikon, radiologin ja patologin toimiessa yhteistyössä.

nemisvaihetta sen sijaan voi yrittää hoitaa kortikosteroidilääkityksellä, vaikkakaan aiheesta ei ole satunnaistettuja tutkimuksia.

Julkilausumassa on otettu kantaa myös useisiin IPF:ään liittyviin erityiskysymyksiin. Hypokseemisille IPF-potilaille suositellaan happihoitoa, vaikka asiasta ei olekaan tutkimusnäyttöä. IPF:n pahenemisvaiheessa invasiivista hengityskonehoitoa ei suositella käytettäväksi kuin poikkeustilanteissa. Non-invasiivisesta ventilaatiosta voi olla apua IPF:n pahenemisvaiheissa. Vaikka IPF:ään liittyvää pulmonaalihypertensiota ei yleisesti suositella hoitamaan lääkkeillä, joukossa saattaa kuitenkin olla yksittäisiä potilaita, joille lääkehoitoa tulee harkita. Koska IPF:ään ei ole vielä parantavaa hoitoa, potilaille tulisi taata tarpeellinen palliatiivinen hoito. Potilaat tarvitsevat erityisesti apua tautiinsa liittyvään yskään ja hengenahdistukseen sekä myös psykososiaalisiin ongelmiin.

## IPF:n lääkehoito

Vaikka IPF:ää on hoidettu vuosikymmeni- en ajan kortikosteroideilla, niiden tehosta ei ole olemassa kunnollisia tutkimuksia. Kliininen käytäntö on osoittanut, ettei kortikosteroidilääkitys tehoa IPF:ään, vaikka hoitokokeilu oli aikaisemmin yleinen käytäntö. Tämä käytäntö lienee perustunut kliiniseen kokemukseen lääkkeen hyödyistä toisentyypisten keuhkofibroosien, kuten deskvamatiivisen interstiaalisen keuhkokuumeen (desquamative interstitial pneumonia, DIP) ja epäspesifisen interstiaalisen keuhkokuumeen (nonspecific interstitial pneumonia, NSIP), hoidossa. Nämä sairaudet saatettiin aiemmin luokitella samaan tautiryhmään kuin IPF.

Viime vuonna ilmestyi Cochrane-katsaus muista kuin kortikosteroidilääkkeistä IPF:n hoidossa (Spagnolo ym. 2010). Verrattuna aikaisempaan katsaukseen vuodelta 2003 tilanne

on nyt huomattavasti muuttunut. Tämä kuvastaa keuhkofibroositutkimuksen aktiivisuutta viimeisen kymmenen vuoden aikana. Nyt Cochrane-katsaukseen hyväksyttiin 15 tutkimusta, joissa tutkittiin kymmentä eri lääkettä yli 3 000 potilaan aineistossa. Vaikka yhtään lääkettä ei voitu osoittaa yksiselitteisesti tautia parantavaksi, saatiin kuitenkin todeta muutaman lääkkeen tai lääkeyhdistelmän osalta pieniä edistysaskeleita hoidon tehossa. N-asetyylikysteiniä on tutkittu eräässä tutkimuksessa yhdessä pieniannoksisen kortikosteroidin ja atsatiopriinin kanssa (ns. kolmoisilääkitys). Tutkimuksessa todettiin, että osalla potilaista taudin eteneminen saattoi hieman hidastua, joskaan elinajassa ei ollut eroja hoito- ja verokkiryhmien välillä. Tuloksen arviointia vaikeuttaa kuitenkin lumeryhmän puuttuminen (Demeds ym. 2005). Lokakuussa 2011 tiedotettiin, että meneillään oleva kolmoisilääkityksen ja N-asetyylikysteiniin tehoa lumelääkkeeseen vertaileva tutkimus on lopetettu kolmoisiläakehaaran osalta, koska tutkimuksessa on ilmennyt lisääntyvää kuolleisuutta sekä haittavaikutuksia. Tämä niin sanottu Panther-tutkimus jatkuu kuitenkin edelleen N-asetyylikysteiniin ja lumelääkkeen osalta.

Pirfenidonia on tutkittu neljässä satunnaistetussa tutkimuksessa (Azuma ym. 2005, Taniguchi ym. 2010, Noble ym. 2011). Varfariinihoidosta julkaistiin vuonna 2005 pienellä potilasaineistolla tehty tutkimus, jossa todettiin positiivinen hoitovaste (Kubo ym. 2005). Suosituksen julkaisemisen jälkeen tiedotettiin myöhemmin vuonna 2011, että varfariinista tekeillä ollut lääketutkimus on keskeytetty huonon vasteen vuoksi. Lukuisten muiden uusien lääkkeiden, kuten bosentaanin, imatinibin, etanerseptin ja kolkisiinin, osalta ei hoidoissa ole todettu tehoa. Noin kymmenen vuotta sitten suuria toiveita herättänyt gamma-1b-interferoni on osoittautunut laajassa monikansallisessa tutkimuksessa tehottomaksi (Raghu ym. 1999, King ym. 2009).

### Pirfenidoni – uuden lääkkeen pitkä tie klinikkaan

2642 Pirfenidoni on pyridonijohdos, joka kehitettiin alun perin 1970-luvulla, jolloin sillä to-

dettiin olevan tulehdusta hillitseviä, kuumetta vähentäviä ja kipua lieventäviä ominaisuuksia (Gadekar 1976). Vuonna 1994 julkaistiin tutkimus, jossa pirfenidonilla todettiin rotakokeiden perusteella olevan antifibroottisia ominaisuuksia. Sen jälkeen 1990-luvun puolivälissä ilmestyi useita eläinmallien avulla tehtyjä kokeellisia tutkimuksia keuhkofibroosista (Margolin 1994, Iyer ym. 1995, Kehrer ja Margolin 1997). Pirfenidonin on osoitettu vähentävän fibroblastien kollageenisynteesiä ja proliferaatiota (Margolin 2000). Sitä on tutkittu myös muiden elinten, kuten munuaisten, maksan ja ihon, fibroositaudeissa (Gan ym. 2011, Macias-Barragan ym. 2010). Useista tutkimuksista huolimatta pirfenidonin vaikutusmekanismia ei vielä täysin tunneta.

Lääkkeen käytöstä IPF:n hoidossa on julkaistu kuusi kliinistä tutkimusta, joista neljä on satunnaistettuja ja lumekontrolloituja. Avoin toisen vaiheen tutkimus osoitti, että potilaat pystyivät lopettamaan immunosuppressiivisen lääkityksen tai vähentämään sitä pirfenidonihoidon aikana ja että keuhkofunktiot pysyivät entisellä tasollaan hoidon aloittamisen jälkeen (Raghu ym. 1999). Japanilaiset julkaisivat samansuuntaisia tuloksia vuonna 2002 tutkimuksesta, joka ei ollut lumekontrolloitu (Nagai ym.). Ensimmäinen lumekontrolloitu tutkimus keskeytettiin ennenaikaisesti Japanin kansallisen lääketutkimuksia valvovan viranomaisen suosituksesta, koska pirfenidoniryhmässä ei ollut yhtään pahenemisvaihetta hoidon aikana, kun taas lumeryhmässä niitä oli useita (Azuma ym. 2005).

Tutkimuksen keskeyttäminen ja sen lopettamistapa johtivat tuloksen kritisointiin alaa tutkivassa kansainvälisessä tiedeyhteisössä, eikä lääkettä otettu käyttöön IPF:n hoitoon muualla kuin Japanissa. Toisessa lumekontrollidussa tutkimuksessa japanilaisilla potilailla keuhkofunktioiden heikentyminen pysähtyi pirfenidonia saavilla potilailla kahdella eri annoksella (Taniguchi ym. 2010). Toukokuussa 2011 (Noble ym.) julkaistussa kahdessa satunnaistetussa ja kontrolloidussa pirfenidonitutkimuksessa pystyttiin vahvistamaan aikaisempia tuloksia: osalla potilaista lääke hidasti nopean vitaalikapasiteetin pientymistä ja

taudin etenemistä (engl. progression free survival time) ja paransi suorituskykyä kuuden minuutin kävelytestissä. Kahdessa viimeisimmässä tutkimuksessa oli mukana yhteensä yli 700 eurooppalaista, pohjoisamerikkalaista ja australialaista potilasta 110 keskukselta ja 13 maasta (Noble ym. 2011). Intia myönsi lääkkeelle myyntiluvan 2010 ja eurooppalaiset lääkeviranomaiset maaliskuussa 2011.

## Suomalainen IPF-rekisteri

Vuonna 2010 perustettiin suomalainen tutkijakonsortio, johon kuuluu 1–2 edustajaa jokaisesta viidestä yliopistollisesta keskussairaalaista. Tavoitteena on saada rekisteriin kaikki suomalaiset IPF- ja NSIP-potilaat sekä akuuttia interstitiaalista keuhkokuumetta (acute interstitial pneumonia, AIP) sairastavat potilaat. Rekisterin sisäänottokriteerinä on vuoden 2001 jälkeen kliinisin perustein tai kudoksenäytteen avulla diagnosoitu IPF, NSIP tai AIP. Jokaiselta potilaalta pyydetään suostumus sairauskertomustietojen rekisteröimiseksi sähköiseen rekisteriin. Suomalaisen IPF-rekisterin sähköinen alusta on pilotoitu vuoden 2010 aikana ja rekisteri on avattu 1.3.2011. Tavoitteena on kerätä ilmaantuvuustiedot maanlaajuisesti vuoden 2012 aikana, mikä vaatii laajaa yhteistyötä keuhkolääkäreiden kesken. Tulevaisuudessa tarkoituksena on kerätä kaikki suostumuksensa antaneet IPF-potilaat rekisteriin. Keuhkofibroosirekisterin ensisijainen tavoite on kliininen: sen avulla saattaa olla mahdollista yhtenäistää hoitokäytäntöjä. Samalla saadaan kansainvälisestikin arvokasta tietoa sairauden esiintymisestä geneettisesti yhteneväisessä populaatiossa. Rekisterin avulla sekä tutkijalähtöiset että lääketutkimukset onnistuvat aikaisempaa helpommin.

Yhdysvalloissa on kansallisen terveystieteiden (The National Institutes of Health) tukema keuhkofibroosirekisteri ([www.ipfnet.org](http://www.ipfnet.org)), jonka pääasiallinen tavoite on kliinisten lääketutkimuksien toteuttaminen (The IPFnet Strategy 2010). EU puolestaan tukee eurooppalaista keuhkofibroosioorganisaatiota (The European IPF Network, eurIPFnet) hieman eri tavalla ([www.pulmonary-fibrosis.net](http://www.pulmonary-fibrosis.net)).

## YDINASIAAT

- ▶ Uuden kansainvälisen määritelmän mukaan idioopaattinen keuhkofibroosi (IPF) on spesifinen, krooninen ja etenevä tuntemattomasta syystä syntyvä fibrotisoiva interstitiaalinen keuhkokuume, joka esiintyy pääosin ikääntyneillä ja rajoittuu keuhkojen alueelle.
- ▶ Uudessa julkilausumassa IPF:n ohutleike-TT- ja keuhkobiopsiakriteerit määritellään aikaisempaa tarkemmin.
- ▶ IPF:n taudinmäärityksen tulisi perustua monialaiseen klinikon, radiologin ja patologin yhteistyöhön. Mikäli tämä ei ole mahdollista, potilas pitäisi lähettää tutkimuksiin IPF:n hoitoon perehtyneeseen yksikköön.
- ▶ Pirfenidoni on hyväksytty EU:ssa ensimmäisenä lääkkeenä IPF:n hoitoon.
- ▶ Suomalainen IPF-rekisteri on avattu 1.3.2011.

EurIPFnetin ensisijainen tavoite on edesauttaa eurooppalaista translationaalista keuhkofibroositutkimusta. EurIPFnet on lisäksi perustanut eurooppalaisen internetpohjaisen potilasrekisterin (eurIPFreg) ja biopankin (eurIPFbank) (Guenther ym. 2008). Rekisteriin on ilmoitettu viimeisen vuoden aikana 300 IPF-potilasta (Guenther 2011).

Suomalainen potilasrekisteri ei käsitä nykyisellään biomateriaalin keräämistä; toki se sitäkin saattaa tulevaisuudessa edesauttaa. Kansallisen rekisterin tärkeimpinä tavoitteina on selvittää taudinkulku ja potilaiden määrä Suomessa sekä mahdollistaa nopeasti yhtenäiset hoitolinjat. Tämän voi uskoa olevan etu potilaidemme hoidossa. Kansallinen rekisteri ei estä suomalaisia tutkijoita ja keuhkolääkäreitä tekemästä kansainvälistä yhteistyötä, ja sitä tehdäänkin eurooppalaisen organisaation kanssa jossain määrin jo nyt.

## IPF:n tutkimus Suomessa

Keuhkofibroosia on tutkittu Suomessa varsin paljon ja siitä on tehty useita väitöskirjatutkimuksia viimeisen 15 vuoden aikana. Tutkimus on keskittynyt sairauden patogeenisiin, diagnostiikan, genetiikan ja suvuttaisen esiintymisen selvittämiseen. Tutkimus IPF:n osalta jatkuu maassamme edelleenkin useissa tutkimusryhmissä, joskin tavoitteena on tehdä tulevaisuudessa laajasti kansallista yhteistyötä, jota muun muassa vastikään perustettu keuhkofibroosirekisteri voisi edistää. Tämänhetkiset tutkimukset keskittyvät edelleen osin patogeenisiin ja diagnostiikkaan mutta yhä enemmän myös lääkkeiden tutkimiseen ja lääkehoitokokeilujen mallintamiseen osin kokeellisestikin erilaisissa soluviljely- ja eläinmalleissa. Keuhkofibroosin tutkimisen vahva traditio maassamme tukee näitä tavoitteita, mutta toisaalta tarvitaan myös uusia välineitä sekä potilaiden hoitoon että tutkimukseen. Kansainvälisissä suosituksissa korostetaan taudinmäärityksen ja hoidon keskittämistä asiantuntijayksiköihin. Toistaiseksi maassamme ei ole tehty senkaltaisia päätöksiä.

## Lopuksi

Vaikka IPF luokitellaankin harvinaiseksi keuhkosairaudeksi, Suomessa on arviolta noin tuhat potilasta. Läheskään kaikille potilaille ei voida tehdä keuhkonsiirtoa. Tutkimusrintamalla onkin jo vuosikymmenten ajan keskitytty etsimään sairauden etenemistä hidastavaa lääkettä. Verrattaessa keuhkofibroosia moneen muuhun krooniseen etenevään sairauteen siihen on kuitenkin tullut hyvin vähän uusia lääkkeitä lupaavista prekliinisistä kokeista huolimatta. Tästä syystä uuden lääkeaineen tulo markkinoille on sairautta hoitaville klinikoille ja potilaille merkittävä edistysaskel, vaikka kävisikin ilmi, ettei kyseinen lääke ole tehokas kaikilla potilailla.

Lisää toivoa tuo syksyllä 2011 julkaistu toisen vaiheen tutkimuksen tulos kolmoiskinaasijästä (BIBF 1120). Tutkimuksessa todettiin positiivinen, joskaan ei tilastollisesti merkitsevä vaste nopeassa vitaalikapasiteetissa, joka oli tutkimuksen ensisijainen vastemuuttaja. Lisäksi saatiin positiivinen tulos akuuttien pahenemisvaiheiden vähenemisessä, joka oli yhtenä toissijaisena vastemuuttajana (Richeldi ym. 2011). Toivottavasti IPF-potilaita hoitavilla lääkäreillä on tulevaisuudessa mahdollisuus valita potilailleen sopiva hoito useammasta täsmälääkkeestä tai lääkeyhdistelmästä, mutta siihen on vielä matkaa. Sitä odotellessamme meidän suomalaisten keuhkofibroosipotilaita hoitavien lääkäreiden ja tutkijoiden on yhdistettävä voimamme. Tavoitteena on koota potilaiden tiedot rekisteriin, yhdenmukaistaa taudinmääritys-, hoito-, seuranta- ja keuhkonsiirtokäytännöt sekä varautua uusien kansallisten hoitosuosituksen luomiseen. ■

**RIITTA KAARTEENAHO, dosentti, keuhkosairauksien ja patologian erikoislääkäri, lääkärikouluttajan erityispätevyys**

Oulun yliopistollinen sairaala, medisiininen tulosalue, keuhkosairaudet

**ULLA HODGSON, LT, keuhkosairauksien ja yleislääketieteen erikoislääkäri**

Helsingin yliopistollinen sairaala, keuhkosairauksien klinikka

**MARJUKKA MYLLÄRNIEMI, akatemiatutkija, dosentti, keuhkosairauksien erikoislääkäri**

Helsingin yliopisto, kliininen ja kliinisteoreettinen laitos

### SIDONNAISUUDET

**Riitta Kaarteenaho:** Asiantuntijapalkkio (AstraZeneca), luentopalkkio (AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, GSK), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Lilly)

**Ulla Hodgson:** Luentopalkkio (Actelion, Pfizer, HELL, MSD, Roche), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Actelion, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Influcare)

**Marjukka Myllärniemi:** Luentopalkkio (Boehringer-Ingelheim, GSK), Osakeomistus (Orion Oyj), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Boehringer-Ingelheim, Mundipharma)

## KIRJALLISUUTTA

- 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.
- American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:646–64.
- Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, ym. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1040–7.
- Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, ym. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176: 636–43.
- Demedts M, Behr J, Buhl R, ym. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005;353:2229–42.
- Ferreira A, Collard HR. Idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Respir Mon* 2009; 46:87–111.
- Gaddekar SM i. 5-methyl-1-phenyl-2-(1H)-pyridone compositions and methods of use. US patent 1976;3,974,281.
- Gan Y, Herzog EL, Gomer RH. Pirfenidone treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ther Clin Risk Manag* 2011;7:39–47.
- Guenther A. The European IPF Network: towards better care for a dreadful disease. *Eur Respir J* 2011;37:747–8.
- Guenther A, Eickelberg O, Preissner KT, ym. International registry for idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 2008;63:841.
- The IPFnet Strategy. Creating a comprehensive approach in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:527–8.
- Iyer SN, Wild JS, Schiedt MJ, Hyde DM, Margolin SB, Giri SN. Dietary intake of pirfenidone ameliorates bleomycin-induced lung fibrosis in hamsters. *J Lab Clin Med* 1995;125:779–85.
- Kaarteenaho R, Jartti A. Diffuusit keuhkoinfiltraatit – radiologiasta klinikkaan. *Duodecim* 2011;127:197–207.
- Kehrer JP, Margolin SB. Pirfenidone diminishes cyclophosphamide-induced lung fibrosis in mice. *Toxicol Lett* 1997;90:125–32.
- King TE Jr., Albera C, Bradford WZ, ym. Effect of interferon gamma-1b on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (INSPIRE): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;374:222–8.
- Kinnula V, Tukiainen P. Uusia tuulia keuhkofibroosien luokittelussa, diagnostiikassa ja hoitovaihtoehtoissa. *Duodecim* 2004;120:1228–35.
- Kubo H, Nakayama K, Yanai M, ym. Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005;128:1475–82.
- Macias-Barragan J, Sandoval-Rodriguez A, Navarro-Partida J, Armendariz-Borunda J. The multifaceted role of pirfenidone and its novel targets. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2010;3:16.
- Margolin SB. Treatment of cytokine growth factor caused disorders. US patent 2000;6,090,822.
- Margolin SB i. Composition and method for reparation and prevention of fibrotic lesions. US patent 1994;5,510,562.
- Nagai S, Hamada K, Shigematsu M, Taniyama M, Yamauchi S, Izumi T. Open-label compassionate use one year-treatment with pirfenidone to patients with chronic pulmonary fibrosis. *Intern Med* 2002;41:1118–23.
- Noble PW, Albera C, Bradford WZ, ym. for the CAPACITY Study Group. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011;377:1760–9.
- Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK. 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.
- Raghu G, Johnson WC, Lockhart D, Mageto Y. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone: results of a prospective, open-label Phase II study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1061–9.
- Richeldi L, Costabel U, Selman M, ym. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011;365:1079–87.
- Spagnolo P, Del GC, Luppi F, ym. Non-steroid agents for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD003134.
- Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, ym. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010;35:821–9.

## Summary

### Idiopathic pulmonary fibrosis – progress in sight

The review presents the main aspects of a new international statement on idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), therapeutic trials with a new drug, pirfenidone, and a new Finnish IPF register. It is desirable to have patients reported to the register with the best possible coverage in order to obtain a view about the prevalence of the disease in Finland. In the future, the register can be utilized to standardize the diagnostics and treatment of IPF, and to rapidly launch therapeutic trials and investigations with new drugs.