



NASCHOLING

Interstitiële longziekten: recente ontwikkelingen in perspectief



Met medewerking van:
Dr. Jeska de Vries-Bouwstra,
reumatoloog LUMC

Drs. Jelle Miedema,
longarts Erasmus MC



Dr. Jessica Brussee

Samenvatting

Interstitiële longziekten (ILD) vormen een heterogene groep van 150 tot 200 zeldzame ziekten. Multidisciplinair overleg en goede samenwerking tussen longartsen, reumatologen, immunologen, radiologen en pathologen zijn essentieel bij de diagnose en behandeling van deze ziekten. In een deel van de patiënten verloopt de ziekte progressief. De hypothese voor een common pathway in het eindstadium van progressief fibroserende ILD (PF-ILD) werpt een breder licht op de rol van fibroseremmers bij de behandeling.

Dit artikel is ook onderdeel van een online nascholing. Ga naar: www.mediamed.nl

Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel:

- Kent u de globale indeling van de verschillende soorten interstitiële longziekten (ILD);
- Weet u wat de belangrijkste pijlers zijn voor de diagnose van ILD;
- Kent u het belang van samenwerking en kennisdeling tussen longartsen en reumatologen op het gebied van ILD;
- Bent u bekend met het fenotype van progressief fibroserende ILD (PF-ILD);
- Bent u bekend met de hypothese voor een common pathway in het fenotype PF-ILD;
- Kent u het effect van fibroseremmers bij PF-ILD.

Interstitiële longziekten (ILD) vormen een heterogene groep van 150 tot 200 zeldzame ziekten, met als gezamenlijk kenmerk ontsteking en/of fibrose in het longinterstitium. Ook andere compartimenten van de long kunnen betrokken zijn zoals de luchtwegen, alveoli, bloedvaten en/of pleura. Vaak zijn beide longen diffuus aangedaan. ILD kennen een brede variëteit aan oorzaken, klinische presentaties en onderliggende pathologische processen. Ook het verloop van de ziekte varieert tussen en binnen ziektebeelden, van mild tot zeer ernstig.

Vormen van ILD waarbij, al dan niet naast ontsteking, verlittekening optreedt, worden longfibrose genoemd. Als de fibrose snel toeneemt spreekt men van progressief fibroserende ILD (PF-ILD). Miedema: "PF-ILD is daarmee geen ziektebeeld op zich, maar een beschrijving van het gedrag van de longfibrose."

ILD worden vaak ingedeeld in groepen op basis van de onderliggende ziekte of het uitlokkende agens. Soms is de oorzaak van de ziekte onbekend. Grofweg bestaan de volgende hoofdgroepen:

- ILD gerelateerd aan een granulomateuze ontsteking, zoals sarcoïdose.
- ILD gerelateerd aan systemische auto-immuunziekten (connective tissue disease-related ILD; CTD-ILD, zie pagina 15). Voorbeelden zijn longbetrokkenheid bij respectievelijk systemische sclerose en reumatoïde artritis: SSc-ILD en RA-ILD.
- ILD veroorzaakt door blootstelling aan stoffen of factoren uit de omgeving zoals extrinsieke allergische alveolitis (EAA; zie pagina 20), pneumoconiose, medicijnen, drugs of bijvoorbeeld bestraling.

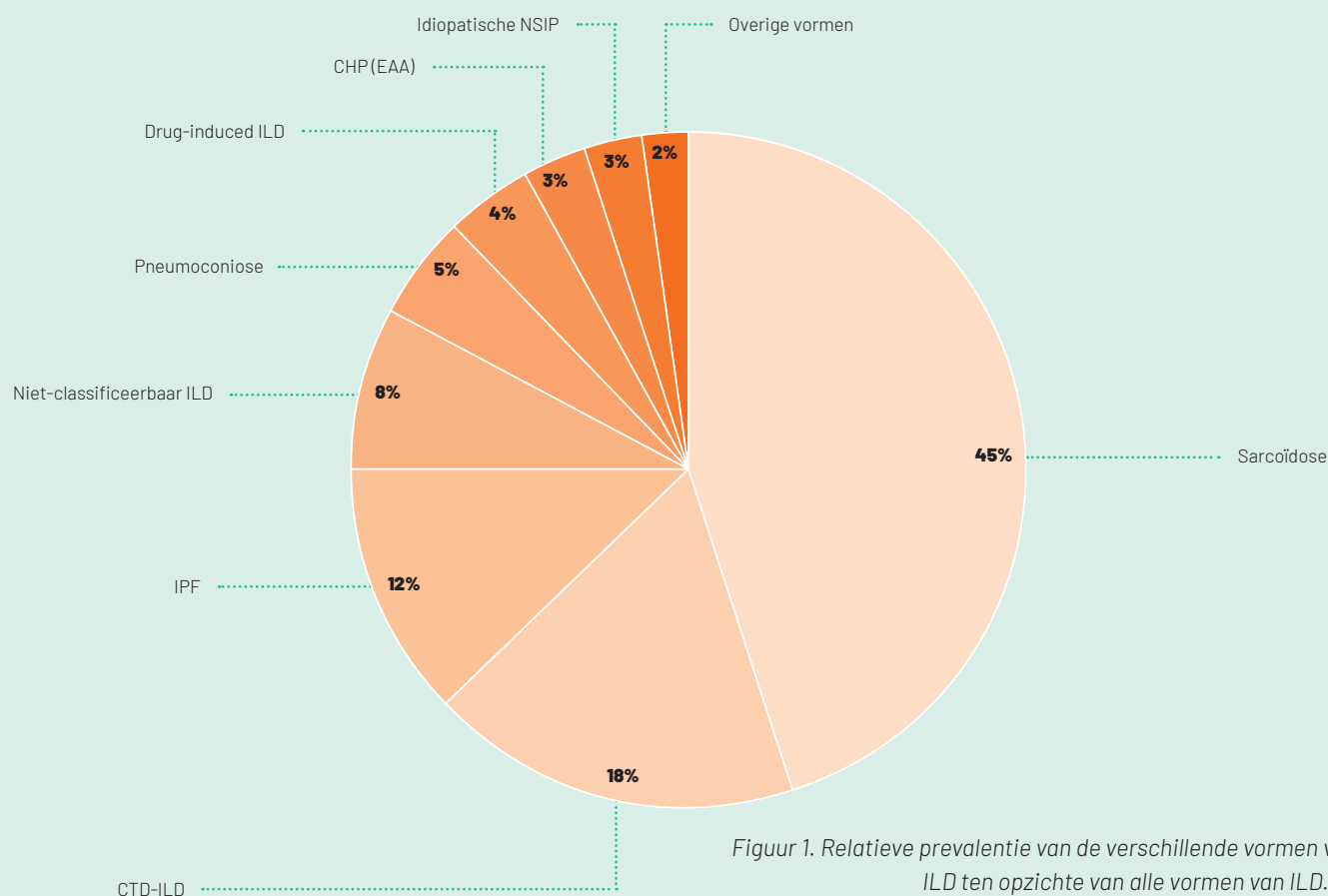
- ILD met onbekende oorzaak (idiopathische interstitiële pneumonie of IIP). De bekendste en meest voorkomende vorm hierbij is idiopathische pulmonale fibrose (IPF). Ook bestaat hier een groep met niet-classificeerbare ILD.
- In onderzoeksverband spreekt men van IPAF (interstitial pneumonia with autoimmune features) als er enkele aanwijzingen zijn voor een onderliggende auto-immuunziekte, zoals aanwezigheid van auto-antistoffen, zonder dat er sprake is van een classificeerbare auto-immuunziekte.[1]
- De groep 'overig'. Hieronder vallen bijvoorbeeld de zeer zeldzame pulmonaire alveolaire proteïnose (PAP) of lymfangioleiomyomatose (LAM).

Epidemiologie

ILD zijn zeldzame ziekten. In Europa is de totale prevalentie van ILD 76 patiënten per 100.000 personen.[2] Sarcoïdose, IPF en de groep CTD-ILD zijn de meest voorkomende vormen van ILD (figuur 1).

Diagnose

Anamnese en lichamelijk onderzoek staan centraal in de diagnostiek van ILD. Patiënten presenteren zich vaak met specifieke klachten zoals kortademigheid bij inspanning en een droge hoest. Doordat ILD zeldzaam zijn, komen vaak eerst andere differentiaaldiagnoses in beeld. Miedema: "De combinatie van klachten en overige patiëntinformatie, wijst op de mogelijkheid van een ILD. Denk bijvoorbeeld aan de aanwezigheid van systemische auto-immuunziekten of familieleden met een longfibrose. Maar ook werkomstandigheden waarbij iemand schadelijke stoffen inademt, wijzen in de richting van een ILD. Of het uitoefenen van een risicoberoep voor bepaalde



Figuur 1. Relatieve prevalentie van de verschillende vormen van ILD ten opzichte van alle vormen van ILD.[2]

ILD, zoals duiven houden.” De Vries-Bouwstra: “Goed doorvragen is essentieel bij het stellen van de juiste diagnose, bijvoorbeeld over klachten van het fenomeen van Raynaud, gewrichtsklachten en siccaklachten. De ziekte is vaak langzaam progressief. Hierdoor merkt de patiënt bijna niet dat hij of zij achteruitgaat.”

Ook bij het lichamelijk onderzoek zijn opmerkzaamheid en oog voor het complete beeld van belang. Miedema: “Bij een fibroserende ILD hoor je bij auscultatie van de longen vaak bilateraal crepitaties. Als je hier weinig ervaring mee hebt, verwar je dit geluid gemakkelijk met dat van vocht in de longen. In combinatie met kortademigheid bij inspanning denk je dan misschien eerder aan hartfalen dan aan een ILD.”

Nader onderzoek

Afhankelijk van de uitkomsten uit anamnese en lichamelijk onderzoek is nader onderzoek nodig. Een HRCT-scan van de longen staat centraal in de diagnosestelling en laat de eventuele ILD en het patroon van ontsteking of fibrose zien. Een longfunctiemeting geeft informatie over de ernst van de fysiologische beperking en is een follow-up-parameter voor de mate van progressie in de tijd. Naast deze metingen zijn er andere mogelijkheden voor aanvullend onderzoek, zoals

auto-immuun serologie of een longbiopt. Internationale richtlijnen adviseren om bij nieuwe patiënten met verdenking op IPF en bij wie een duidelijke oorzaak voor ILD ontbreekt, auto-antistoffen te bepalen, waaronder antinucleaire antistoffen (ANA), Reumafactor (RF) en anti-CCP. Dit dient om CTD-ILD uit te sluiten.[3]

De Vries-Bouwstra: “Het is wel belangrijk om die resultaten in de context te plaatsen. Een consult reumatologie/immunologie is dan op zijn plaats. Met name bij oudere patiënten kunnen ANA en RF aanwezig zijn zonder dat er sprake is van een auto-immuunziekte. Een test op ANA zonder gerichte vraag, geeft dan ook weinig informatie.”[4] Miedema: “De overweging om een longbiopsie te doen hoort thuis in een multidisciplinair overleg met ervaren experts op het gebied van ILD. Bij CTD-ILD is een longbiopt sowieso niet nodig omdat de oorzaak bekend is. Daarnaast brengt een longbiopsie risico's als een exacerbatie met zich mee. Eventuele voordelen van een biopsie, zoals belangrijke therapeutische consequenties, moeten opwegen tegen de nadelen.”



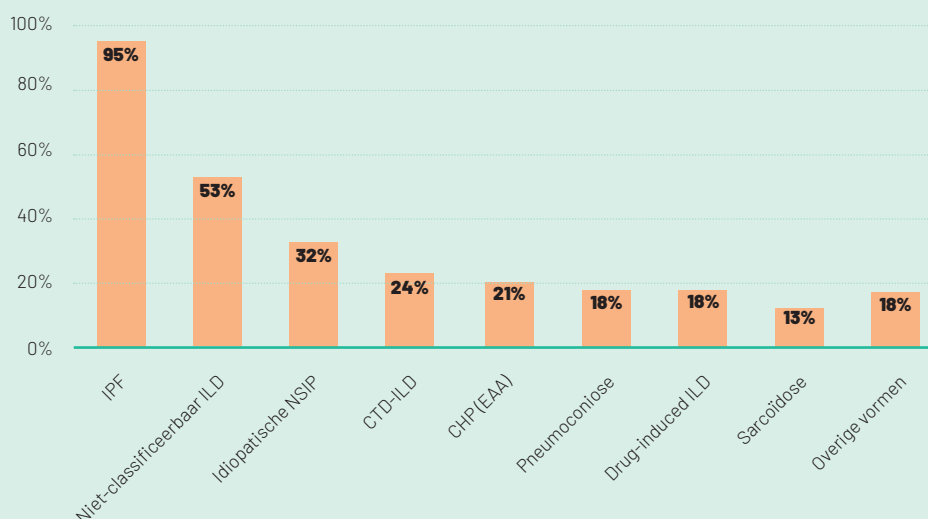
De diagnostiek van ILD vraagt dat je verder kijkt dan je eigen specialisme.

Multidisciplinair overleg

Multidisciplinair overleg (MDO) is cruciaal bij de diagnosestelling en behandeling. Naast een longarts en reumatoloog of immunoloog zijn bijvoorbeeld een radioloog en patholoog betrokken. “Het is belangrijk om het complete beeld van de patiënt voor ogen te houden en dit gezamenlijk te beoordelen,” benadrukken zowel Miedema als de Vries-Bouwstra. Miedema: “De diagnostiek van ILD vraagt erom verder te kijken dan alleen je eigen specialisme. De reumatoloog, radioloog en patholoog voegen betekenisvolle informatie toe. Daarnaast is het nodig dat je deze ziektebeelden vaker ziet; alleen dan doe je voldoende kennis en ervaring op, en herken je de patronen.” Patiënten met interstitiële longziekten worden vaak gediagnosticeerd en behandeld in behandel- en/of expertisecentra.[5] (zie ook pagina 25 e.v.)

Samenwerking

Behalve voor diagnostiek is ook op andere vlakken de samenwerking tussen longarts en reumatoloog van belang. Miedema: “Allereerst zijn beide expertises betrokken bij de behandeling van patiënten met CTD-ILD. Maar ook bij andere vormen van ILD kunnen we van elkaar leren, vooral over medicatiegebruik. Longartsen gebruiken bij ILD-patiënten steeds vaker medicijnen waar de reumatoloog al jaren ervaring mee heeft.” De Vries-Bouwstra: “Andersom draagt nauwe samenwerking bij aan de opmerkzaamheid van de reumatoloog op een mogelijk ILD-beeld, bijvoorbeeld bij patiënten met reumatoïde artritis. En dat is zeker nu relevant omdat PF-ILD een indicatie kan zijn voor behandeling met een fibroseremmer. Daarnaast zijn er patiënten bij wie het onderliggende ziektebeeld niet direct duidelijk is. Er is sprake van een longziekte en er zijn aanwijzingen van een ontregeld immuunsysteem, maar de klinische diagnose is nog niet rond. Ook hier heeft het meerwaarde dat de reumatoloog met de longarts meedenkt.”



Figuur 2. Aandeel patiënten met een progressief fibrotisch verloop, naar soort ILD.[2]

Progressief verloop

De mate waarin een progressief fibrotisch ziektebeeld (PF-ILD) optreedt verschilt zowel tussen als binnen ziektebeelden. Gelukkig is het wel mogelijk om voor een individuele patiënt iets te zeggen over de prognose. Miedema: "Voor de verschillende ILD weten we in welk deel van de patiënten de ziekte zich progressief fibrotisch gedraagt. Zo is IPF een zeer ernstige vorm van ILD met vrijwel altijd een progressief beloop, terwijl dit bij sarcoïdose maar in 13% van de gevallen voorkomt (figuur 2). Ook binnen ziektebeelden zie je dat de ene patiënt een progressiever beloop kent dan de andere. Voorspellers van een progressief fibrotisch beloop zijn bij een aantal ILD onderzocht; in het algemeen zijn mannelijk geslacht, roken, slechtere longfunctie bij diagnose, meer fibrose zichtbaar op een CT-scan en een grotere achteruitgang van de longfunctie voorboden van een ernstig ziekteproces." De Vries-Bouwstra: "Daarnaast zijn per ziektebeeld extra risicofactoren aan te wijzen. Zo is bij systemische sclerose de aanwezigheid van anti-Scl70-antistoffen in het bloed een risicofactor voor het ontwikkelen van ILD en voor een progressief beloop."

Behandeling

De behandeling van ILD verschilt per ziektebeeld en soms ook per ILD-patroon, en wordt elders besproken (zie pagina 25). Er zijn patronen met veel inflammatie, andere suggereren juist voornamelijk longfibrose. "Vooral in het begin heeft een specifieke diagnose veel invloed op de behandeling," aldus Miedema. "Iedere soort ILD heeft een andere trigger die de afwijkingen aan het longweefsel veroorzaakt. Bij een longfibrose door blootstelling aan bepaalde stoffen, is het belangrijk dat je dit herkent en de blootstelling elimineert. Bij CTD-ILD vormt immuunsuppressieve therapie de hoeksteen van de behandeling. Dit geldt ook voor andere soorten ILD met veel inflammatie. Bij IPF zijn fibroseremmers de enige geregistreerde behandeling. Recent onderzoek laat zien dat fibroseremming ook effectief kan zijn bij andere vormen van longfibrose met een progressief beloop." [6,7]

“
De vraag is of
fibroseremmers ook
bindweefselvorming
remt.

Een common pathway?

Een relatief nieuwe hypothese gaat uit van een gedeelde pathogenese voor de progressieve fibrosevorming bij verschillende soorten ILD. Dit geeft de mogelijkheid om, zoals hierboven benoemd, ook fibroseremming toe te passen bij PF-ILD anders dan IPF. Het effect van fibroseremmers bij andere vormen van PF-ILD is onderzocht voor zowel de fibroseremmer nintedanib als voor pirfenidon. De INBUILD-studie, een fase 3-onderzoek, onderzocht het effect van de nintedanib bij progressief fibroserende ILD. De patiënten in de studie hebben verschillende vormen van fibroserende ILD, waaronder EAA, CTD-ILD en IIP. Zij voldoen allemaal aan bepaalde inclusiecriteria voor de ernst en progressie van de ziekte. Miedema: "De studie toont allereerst aan dat nintedanib de achteruitgang in longfunctie remt ten opzichte van een placebo in deze groep patiënten. Dit is onafhankelijk van het soort ILD." [6,8].

"Daarnaast geeft de studie een ander belangrijk inzicht in het gedrag van progressieve longfibrose. Bij de patiënten in de placebogroep gaat de longfunctie, gemeten als FVC, in belangrijke mate achteruit. Ook dit is onafhankelijk van het soort ILD. De inclusiecriteria voor de studie geven daarmee een definitie van een patiëntengroep die, zonder behandeling, achteruit gaat én baat heeft bij een fibroseremmer. Tot slot ondersteunen de resultaten van de INBUILD-studie de hypothese dat er in het fibrotische stadium van ILD een common pathway is waarop we kunnen aangrijpen met behandelingen." Een fase 2-trial laat zien dat ook de fibroseremmer pirfenidon mogelijk de achteruitgang in FVC remt bij patiënten met niet-classificeerbare PF-ILD. [7]

Nieuwe ontwikkelingen

De bredere toepassing van fibroseremmers is een van de vele ontwikkelingen op het gebied van ILD. De Vries-Bouwstra: "Dit gaat zelfs verder dan de toepassing van fibroseremmers bij verschillende soorten PF-ILD. Momenteel wordt een onderzoek opgezet naar het bredere effect van fibroseremmers bij patiënten met systemische sclerose. Deze studie volgt op het succes van de SENSICIS-studie en laat zien dat nintedanib de achteruitgang van longfunctie bij patiënten met systemische sclerose afremt. [9] De vraag is nu of fibroseremmers, naast bindweefselvorming in de longen, ook bindweefselvorming in de huid en andere organen remt."

Een tweede ontwikkeling betreft de toepassing van personalised medicine en betere monitoring, bijvoorbeeld door mensen thuis longfuncties te laten blazen. Miedema: "Als je dit frequent doet, weet je eerder of een patiënt stabiel is of achteruit gaat, dan wanneer je de patiënt eens per kwartaal in het ziekenhuis ziet."

Ook in het herkennen van ziektepatronen zijn er nieuwe ontwikkelingen. Miedema: "Denk bijvoorbeeld aan het gebruik van de eNose. Dit apparaat meet stoffen in de uitademings-



De laatste jaren zijn er veel nieuwe ontwikkelingen op het gebied van de ILD.

lucht, de zogenaamde volatile organic compounds (VOCs). Op basis daarvan kunnen we gezonde mensen onderscheiden van patiënten met IPF, en patiënten met IPF van patiënten met andere vormen van ILD.[10] Hetzelfde kun je je voorstellen bij moleculaire pathways. Misschien bepaalt in de toekomst niet alleen de diagnose welke behandeling je kiest, maar ook welke moleculaire pathways er 'aan staan' in de betreffende ILD. Hiervoor is het wel nodig dat we de gemeten VOCs in de eNose kunnen omzetten naar goed te identificeren eiwitten met behulp van een zogenaamde proteomics approach. Alleen dan kunnen we iets zeggen over eventuele verschillende moleculaire pathways. Samenvattend onderzoeken we, naast een verbreding van de behandelmogelijkheden, dus ook hoe je personen juist van elkaar onderscheidt. Zo kunnen we de behandeling in de toekomst hopelijk nog gericht afstemmen op het individu."

Alles bij elkaar hebben Miedema en de Vries-Bouwstra een optimistisch toekomstbeeld. Miedema: "Lange tijd kende het veld van ILD maar beperkt nieuwe inzichten, maar de laatste jaren zijn er veel nieuwe ontwikkelingen. Dat stemt positief." ●

Conclusie

ILD vormen een heterogene groep van zeldzame ziektebeelden. Voor de juiste diagnose en behandeling is specifieke expertise nodig. Multidisciplinaire samenwerking en landelijke ILD behandel- en expertisecentra spelen een belangrijke rol. De laatste jaren zijn er veel nieuwe ontwikkelingen op het gebied van ILD. Prominent is de aangetoonde effectiviteit van fibroseremmers bij progressieve longfibrose anders dan IPF. Ook personalised medicine en nieuwe manieren om ILD(-patronen) te herkennen doen hun intrede. Deze ontwikkelingen geven een veelbelovend perspectief.

Referenties

1. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, Cadranell J, Corte TJ, du Bois RM, et al. An official European Respiratory Society / American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J*. 2015;46:976-987. Including Supplementary Appendix
2. Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of fibrotic lung diseases. *N Engl J Med*. 2020;383:958-968. Including Supplementary Appendix.
3. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(5):e44-e68.
4. Nishihara R, Menine Kubis M, Rodrigues PCS, Skare T, Mocelin V, Utiyama S. Antinuclear antibodies and rheumatoid factor positivity in healthy elderly adults: a cross-sectional study in 336 individuals. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61(11):2044-2046.
5. Spierings J, van den Ende CHM, Schriemer RM, Bernelot Moens HJ, van der Bijl EA, Bonte-Mineur F, et al. How do patients with systemic sclerosis experience currently provided healthcare and how should we measure its quality? *Rheumatology*. 2020;59:1226-1232.
6. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med*. 2019;381:1718-1727.
7. Maher TM, Corte TJ, Fischer A, Kreuter M, Lederer DJ, Molina-Molina M, et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(2): 147-157.
8. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, Inoue Y, Devaraj A, Richeldi L, et al. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases - subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med* 2020;8:453-60.
9. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 2019;380:2518-2528.
10. Moor CC, Oppenheimer JC, Nakshbandi G, Aerts JGJV, Brinkman P, Maitland - van der Zee A-H, et al. Exhaled breath analysis by use of eNose technology: a novel diagnostic tool for interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2020 Jul 30:2002042. doi: 10.1183/13993003.02042-2020. Online ahead of print.