



NASCHOLING

# Mogelijke complicaties bij behandeling van PF-ILD



Met medewerking van:  
**Dr. Anne Schouffoer,**  
reumatoloog HagaZiekenhuis en Leids Universitair Medisch Centrum

**Dr. Maarten Ninaber,**  
longarts Leids Universitair  
Medisch Centrum



Dr. Jessica Brussee

## Samenvatting

De behandeling van PF-ILD kent een stapsgewijze aanpak. Immunosuppressiva zoals prednison, azathioprine, methotrexaat en/of mycofenolaatmofetil vormen meestal de eerste stap. Als er ondanks deze middelen, nog steeds sprake is van progressieve fibrose, kunnen middelen zoals cyclofosfamide of biologicals (tocilizumab, rituximab) worden toegevoegd. In geval van sarcoïdose is infliximab van toepassing. Bij wederom onvoldoende effect volgt de laatste stap: de inzet van fibroseremmers.

De medicamenteuze behandeling van PF-ILD kan leiden tot diverse bijwerkingen en complicaties. Voor immunosuppressiva zijn dat bijvoorbeeld (opportunistische) infecties, pneumotoxiciteit en beenmergdepressie. Fibroseremmers kunnen gepaard gaan met onder andere gastro-intestinale klachten, vermoeidheid en huidklachten. Voor een succesvolle behandeling is een multidisciplinaire aanpak vereist, met ten minste de inbreng van een reumatoloog/immunoloog (aandachtsgebied systeemziekten) en een longarts (aandachtsgebied ILD).

Dit artikel is ook onderdeel van een online nascholing. Ga naar: [www.mediamed.nl](http://www.mediamed.nl)

## Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel:

- Heeft u inzicht in de stapsgewijze aanpak bij de behandeling van PF-ILD, al dan niet in de context van CTD, met immunosuppressiva en fibroseremmers;
- Kent u de meest opvallende bijwerkingen en complicaties van deze behandelingen;
- Weet u dat de behandeling van CTD-ILD een multidisciplinaire aanpak is vereist.

**Bij een deel van de patiënten met interstitiële longziekten (ILD) is sprake van progressieve pulmonale fibrose, een fenotype dat PF-ILD wordt genoemd.[1] De behandeling van PF-ILD kent een stapsgewijze aanpak.[2] De immunosuppressiva prednison, azathioprine, methotrexaat (MTX) en/of mycofenolaat mofetil (MMF) zijn vaak de eerste aangewezen behandelingsmogelijkheid. Als deze onvoldoende resultaat geven (progressie van de ziekte) wordt de behandeling opgeschaald. Mogelijke immunosuppressiva zijn dan cyclofosfamide of biologicals, zoals tocilizumab (IL-6 receptor antagonist), infliximab (TNF-alfa-remmer) of rituximab (monoklonaal antilichaam gericht tegen het CD20-antigeen op B-cellen). Bij een ernstige initiële presentatie van de ziekte wordt direct gestart met deze medicijnen ('upfront' therapie). Als ook deze immunosuppressiva de progressie in longfunctie onvoldoende remmen, kunnen fibroseremmers als add-on therapie (naast reguliere behandeling) worden toegevoegd. Een uitzondering is IPF. Hierbij wordt altijd direct gestart met fibroseremmers.**

De medicamenteuze immunosuppressieve behandeling van PF-ILD overlapt voor een deel met de behandeling van reumatologische aandoeningen en systeemziekten (CTD). MTX, MMF, azathioprine en biologicals zoals rituximab worden bijvoorbeeld ook gebruikt bij het behandelen van reumatische ziekten, op zichzelf staande systeemziekten, CTD-ILD en andere ILD met een progressief fibrotisch fenotype. Immunosuppressiva met als indicatie CTD-ILD hebben bij een systeemziekte vaak ook op andere orgaanbetrokkenheid een gunstige invloed. Aan de andere kant vormen pulmonale complicaties zoals pneumonitis of infecties, een aandachtspunt.

## Complicaties bij immunosuppressiva

### Infecties

De behandeling met immunosuppressiva maakt patiënten kwetsbaar voor (luchtweg)infecties (tabel 1). Zo kunnen hoge doses prednison leiden tot opportunistische infecties, zoals een *Pneumocystis jiroveci*-pneumonie. Ook infecties met banale ziekteverwekkers komen voor. Medicijnen zoals azathioprine, MMF en MTX onderdrukken het immuunsysteem dusdanig dat een longontsteking met een veelvoorkomende bacterie zoals *Streptococcus pneumoniae* met enige regelmaat voorkomt. Daarnaast treden virale luchtweginfecties, zoals het adenovirus, metapneumovirus en andere veel voorkomende virale verwekkers, op bij het gebruik van bovengenoemde medicijnen. Ook cyclofosfamide, tocilizumab, infliximab en rituximab kunnen leiden tot infecties, met name pneumonieën. Hierbij kunnen zowel banale verwekkers zoals *S. pneumoniae* een rol spelen, maar ook minder voorkomende verwekkers zoals (niet)-tuberculeuze mycobacteriën, *Nocardia* species, *Actinomyces* species en meningitiden (Cryptococceen species).

### Uitgelicht: *Pneumocystis jiroveci*-pneumonie bij behandeling met prednison

De gist-achtige schimmel *Pneumocystis jiroveci* kan in immuun-gecompromitteerde patiënten leiden tot ernstige longontsteking; een zogenaamde *Pneumocystis jiroveci*-pneumonie (PJP). Dit wordt het meest gezien tijdens een behandeling met een combinatie van verschillende immunosuppressieve middelen, maar kan ook voorkomen bij patiënten die een hoge dosis prednison gebruiken. Een PJP kenmerkt zich door benauwdheid, koorts en een droge hoest. Bloedgasanalyse en bloedonderzoek laten vaak een hypoxie zien in combinatie met

	Stap 1: Immunosuppressiva (starten)	Systemische corticosteroiden (prednison) <sup>a</sup>	Azathioprine	Mycofenolaatmofetil (MMF)	Methotrexaat (MTX)	Stap 2: Immunosuppressiva (opschalen)	Cyclofosamide	Tocilizumab	Rituximab	Infliximab
<b>Infecties</b>		+	+/-	+/-	+/-		+/-	+	+	+
Opportunistische infecties										
<i>Pneumocystis jiroveci</i> pneumonie (PjP)		+			+/-					
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> / NTM <sup>b</sup>		+								+
Overig		+								
Bacteriële (luchtweg) infecties		+	+/-	+/-	+/-		+/-	+	+	+
Virale (luchtweg) infecties		+	+/-	+/-	+/-		+/-	+	+	+
<b>Pneumotoxiciteit</b>				+/-	+		+/-	+/-	+	+
<b>Beenmergdepressie</b>			+	+	+/-		+	+/-	+ <sup>c</sup>	+/-
Anemie				+	+/-				+/-	+/-
Leukopenie			+	+	+/-		+	+/-	+	+/-
Neutropenie							+	+/-	+	+/-
Trombocytopenie			+/-	+	+/-				+	

Tabel 1. Veel voorkomende complicaties van immunosuppressiva gebruikt bij de behandeling van PF-ILD.

<sup>a</sup> Cumulatieve dosis en duur van gebruik corticosteroiden zijn het sterkst geassocieerd met optreden van infecties

<sup>b</sup> NTM: niet-tuberculeuze mycobacteriën

<sup>c</sup> Cave hypogammaglobulinaemie

leeg: deze complicatie komt niet tot nauwelijks voor bij gebruik van dit medicijn of is onbekend

+/-: deze complicatie komt af en toe voor bij gebruik van dit medicijn

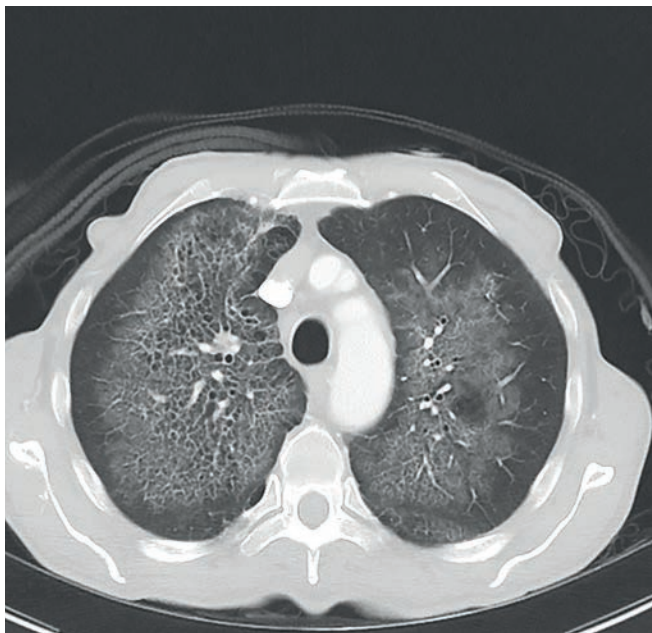
+: deze complicatie komt met regelmaat voor bij gebruik van dit medicijn

leukocytose, een hoog C-reactief proteïne (CRP) en een hoog lactaatdehydrogenase (LDH). Op een HRCT-scan is een typisch matglasbeeld zichtbaar met een peri-hilaire distributie (figuur 1).

*Pneumocystis jiroveci* kan worden aangetoond met een PCR-test op materiaal verkregen na bronchoscopie met broncho-alveolaire lavage (BAL). Een perifere longbiopt om de diagnose PJP met meer zekerheid te stellen, wordt in de praktijk weinig meer verricht. De combinatie van klachten, radiologisch beeld en een positieve PCR-test bevestigt de diagnose van een PJP. Structurele profylaxe met het antibioticum cotrimoxazol beperkt het risico op een opportunistische infectie met *Pneumocystis jiroveci*.<sup>[3]</sup> Over de juiste plaats van deze profylaxe is echter nog discussie. Vanuit het vakgebied van de niertransplantatie zijn er aanbevelingen hieromtrent.<sup>[4]</sup> Voor reumatische- of longaandoeningen zijn er (nog) geen officiële richtlijnen of aanbevelingen. Een prednison dosis van > 20 mg/dag langer dan vier weken wordt door sommigen aangehouden als indicatie voor profylaxe.

#### **Uitgelicht: Tuberculose bij behandeling met infliximab**

Immuunsuppressie met de TNF-alfa-remmers zoals infliximab kan leiden tot (re)activatie van een recent opgelopen of latente infectie met *Mycobacterium tuberculosis*. Dit komt door de centrale rol van TNF-alfa in de afweerreactie tegen mycobacteriën.<sup>[5]</sup> In de meeste gevallen treedt de infectie op binnen zes tot zeven maanden na de eerste toediening. De infectie kenmerkt zich door vermoeidheid, gewichtsverlies en bij een pulmonale manifestatie dyspneu en purulent sputum waarbij



Figuur 1. HRCT-beeld van de longen van een patiënt met *Pneumocystis jiroveci*-pneumonie. Op deze HRCT-scan is een matglasbeeld zichtbaar met peri-hilaire distributie en kenmerkende subpleurale sparing.

ook regelmatig hemoptoë wordt gezien. De infectie kan ook extrapulmonaal en verspreid door het lichaam voorkomen, wat de diagnose bemoeilijkt.<sup>[6]</sup> Voorafgaand aan een behandeling met infliximab is het belangrijk om het risico op tuberculose vast te stellen. Inventariseer daarom allereerst eventuele risicofactoren zoals het geboorteland, intraveneus drugsgebruik en een verhoogd risico op besmetting bij geïnstitutionaliseerde patiënten.

Daarnaast is een mantouxtest of een zogenaamde IGRA (Interferon Gamma Release Assay) belangrijk om een eventuele (latente) infectie op te sporen. Een afwijkende mantoux of IGRA maakt geen onderscheid tussen latente of actieve tuberculose en is een reden om de patiënt te verwijzen naar de longarts. Een latente tuberculose-infectie moet behandeld worden voor de start met een TNF-alfa-remmer. In theorie kunnen middelen zoals rituximab of tocilizumab ook bijdragen aan een verhoogde kans op het ontwikkelen van NTM-infecties (non-tuberculeuze mycobacteriën), maar hiervoor is nog onvoldoende bewijs.<sup>[7]</sup>

#### **Pneumotoxiciteit**

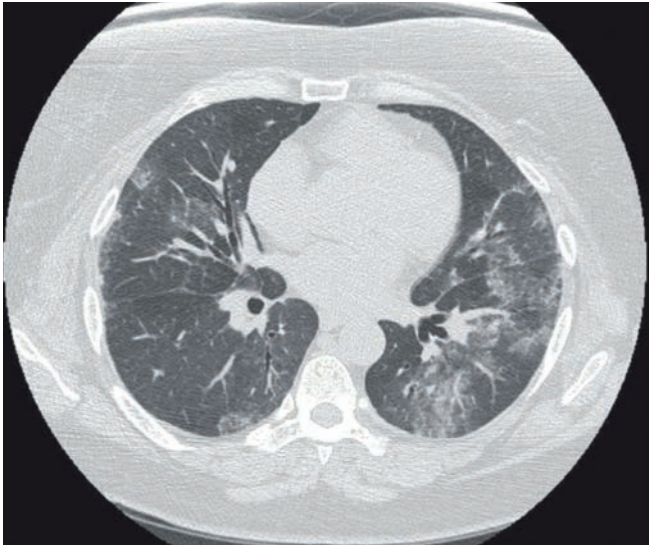
Medicijnen ter behandeling van PF-ILD kunnen op zichzelf soms ook leiden tot longschade: pneumotoxiciteit. Een voorbeeld is pneumonitis als gevolg van het gebruik van methotrexaat. Ook cyclofosfamide en rituximab leiden soms tot pneumonitis. Infliximab kan leiden tot sarcoïd-achtige granulomatose (tabel 1).

#### **Uitgelicht: Pneumonitis bij behandeling met methotrexaat**

Een zeer klein deel van de patiënten die methotrexaat gebruiken, bijvoorbeeld voor de behandeling van een reumatische of systeemaandoening, krijgt een zogenaamde methotrexaat-pneumonitis. Hierbij ontstaan ontstekingsinfiltraten en soms fibrose in de long (figuur 2). De pathogenese omvat ofwel een direct toxisch effect van het middel op het longparenchym, ofwel het ontwikkelen van een type IV overgevoeligheid zoals we kennen bij een extrinsieke allergische alveolitis (EAA). Patiënten hebben vaak last van koorts, kortademigheid en een droge hoest. De klachten ontwikkelen zich meestal enkele dagen tot weken na de therapiestart.

Een methotrexaat-pneumonitis is vaak lastig te onderscheiden van longbetrokkenheid in het kader van de reumatische of systeemaandoening. Mogelijke alternatieve diagnoses zijn een voortschrijding van het onderliggend lijden, een infectie en hartfalen. Om deze diagnoses uit te sluiten wordt, net als bij PJP, gebruik gemaakt van anamnese, bloedonderzoek, een HRCT-scan en bronchoscopie met longspoeling. Een proefbehandeling met lisdiuretica, zoals furosemide, kan eventueel hartfalen uitsluiten. Als bovenstaande onderzoeken niet leiden tot een duidelijke alternatieve diagnose wordt de behandeling met methotrexaat stopgezet en wordt getracht de ontstane longschade te herstellen met medicijnen zoals prednison.





*Figuur 2. HRCT-beeld van de longen van een patiënt met methotrexaat-pneumonitis. Op deze HRCT-scan zijn focale gebieden van matglasdensiteiten (ontstekingsinfiltraten) en reticulatie (fibrose) zichtbaar.*

#### **Uitgelicht: Sarcoïd-achtige reacties bij TNF-alfa-remmers**

TNF-alfa-remmers zoals infliximab kunnen, in zeldzame gevallen, leiden tot granulomateuze laesies in de longen die sterk lijken op sarcoïdose.[8,9] De klinische presentatie van deze reactie komt overeen met die van sarcoïdose. De patiënt heeft vaak klachten als hoesten, kortademigheid en koorts. Daarnaast kunnen ook huidlaesies en uveïtis (inwendige oogontsteking) voorkomen. Op een X-thorax en HRCT-scan is vaak een bilaterale hilaire adenopathie zichtbaar. Het histologisch beeld laat granulomateuze laesies zien. Bloedanalyse wijst soms op een hypercalcemie of verhoogde waarden van angiotensin-converting enzyme (ACE). Voorbeelden van alternatieve diagnoses bij deze complicatie zijn granulomateuze infecties, bijvoorbeeld met mycobacteriën of schimmels, andere inflammatoire aandoeningen of maligniteiten.

Het mechanisme achter deze sarcoïd-achtige reacties is nog onbekend en lijkt paradoxaal. TNF-alfa speelt namelijk juist een rol bij het ontstaan van sarcoïdose en TNF-alfa-remmers worden ingezet bij de behandeling hiervan. Omdat sarcoïdose, en ook een sarcoïd-achtige reactie, niet altijd (ernstige) klachten geeft is behandeling ook niet altijd noodzakelijk. Als behandeling wel nodig is zijn er twee opties. Allereerst verdwijnen de klachten vaak als de behandeling met de TNF-alfa-remmer wordt gestaakt. Daarnaast kunnen medicijnen als prednison, die ook gebruikt worden voor de behandeling van sarcoïdose, de klachten verminderen.

#### **Beenmergdepressie**

Beenmergdepressie komt regelmatig voor bij het gebruik van immunosuppressiva (tabel 1). Dit kan leiden tot verschillende vormen van cytopenie, zoals anemie, leukopenie, neutropenie

en trombocytopenie. MTX, een foliumzuurantagonist, leidt soms tot macrocytaire anemie met megaloblastische erythropoïese. Gelijktijdig gebruik van foliumzuur is hierom geïndiceerd. Ook bij azathioprine en cyclofosfamide komt soms een macrocytaire anemie voor.

Om de nadelige effecten van de beenmergdepressie door immunosuppressiva te monitoren is een recente bloedcontrole voorafgaand aan de behandeling essentieel. Daarnaast is het belangrijk om ook tijdens de opbouwfase van de behandeling de bloedwaarden te monitoren.[10] Cytopenie is veelal dosis-afhankelijk en reversibel. Bij milde afwijkingen volstaat dosisreductie. Bij ernstige cytopenieën kan besloten worden de DMARD niet meer in te zetten.

#### **Overige complicaties**

Immunosuppressiva kunnen nog meer complicaties en bijwerkingen geven. Zo leidt tocilizumab regelmatig tot hypercholesterolemie. Alvorens met medicijn te starten is het belangrijk om de cholesterolwaarden te controleren.

Gastrointestinale perforatie ten gevolge van diverticulitis is beschreven bij patiënten die tocilizumab gebruiken. Dit betreft een zeldzaamheid (in zes maanden RCT een overall rate van 0,26 events/100 PY's bij tocilizumab exposure), maar werd wel vaker gezien dan bij andere biologicals.[11] Het mag dan ook niet worden toegediend aan patiënten met een hoog risico hierop.

Hemorragische cystitis is een zeer zeldzame complicatie bij het gebruik van cyclofosfamide op reumatologische indicatie (dosisschema van maximaal 750 mg/m<sup>2</sup> per vier weken per gift). Deze ernstige blaasontsteking wordt gekenmerkt door een pijnlijke mictie, hematurie, kolieklachten en mogelijk urineretentie als gevolg van obstructie door stolsels. De oorzaak is acroleïne, een afbraakproduct van cyclofosfamide met een toxisch effect op de blaas en urinewegen. Bij hoge doses wordt profylaxe met mesna (2-mercapto-ethaansulfonzuur) aangeraden om de urotoxiciteit van acroleïne op te heffen. Er is echter geen eenduidig bewijs dat deze profylaxe ook effectief is bij doses zoals gebruikt voor reumatologische indicaties.[12,13] Verder heeft bij PF-ILD intraveneuze dosering van cyclofosfamide de voorkeur om de kans op een hemorragische cystitis te verkleinen.

#### **Fibroseremmers**

Momenteel zijn er twee fibroseremmers op de markt: pirfenidon (sinds 2011) en nintedanib (sinds 2015). Beide zijn geïndiceerd voor de behandeling van IPF. Nintedanib is sinds kort ook geïndiceerd bij andere vormen van progressief fibroserendeILD en bij systemische sclerose met interstitiële longziekte (SSc-ILD).

De effectiviteit en veiligheid van deze medicijnen is onderzocht in verschillende fase 2- en 3-studies, open label (extensie) studies en real-world data, met name bij IPF.[14,15,16,17,18]

	Nintedanib <sup>a</sup>			Pirfenidon <sup>b</sup>	
	IPF	PF-ILD	SSc-ILD	IPF	uPF-ILD
Indicatie	IPF	PF-ILD	SSc-ILD	IPF	uPF-ILD
Studie	INPULSIS I en II	INBUILD	SENSCIS	CAPACITY / ASCEND	Fase 2-trial
Aantal patiënten	n=638	n=332	n=288	n=623	n=127
Gastro-intestinale klachten / hepatotoxiciteit (%)					
GI-klachten					47
Diarree	62	67	76	25	
Misselijkheid	24	29	32	36	
Braken	12	18	25	13	
Verminderde eetlust	11	14	-	12	
Gewichtsverlies	10	12	12	8-13 <sup>e</sup>	8
Dyspepsie				18	
Buikpijn		10	11	8 <sup>d</sup>	
Verhoogde leverenzymwaarden <sup>c</sup>	5	13	5	3-4 <sup>e</sup>	
Huidklachten (%)					
Huiduitslag				29	10
Fotosensitiviteit				12 <sup>d</sup>	8
Overige bijwerkingen (%)					
Vermoeidheid				23	13
Duizeligheid				17	8

Tabel 2. Veelvoorkomende bijwerkingen en complicaties van nintedanib en pirfenidon, op basis van fase 2- en fase 3-studies.[14,15,19,20,21]

<sup>a</sup> Follow-up duur: 52 weken. Dosering nintedanib: 150 mg, tweemaal daags.

<sup>b</sup> Follow-up duur: 52 weken (gepoolde data CAPACITY / ASCEND) / 24 weken (phase II trial). Dosering pirfenidon: 2.403 mg/dag (verdeeld over 3 gelijke doses).

<sup>c</sup> Verhoging van ALAT, ASAT of beide tot ten minste 3 keer de bovengrens van de normale range.

<sup>d</sup> Op basis van de resultaten van de CAPACITY studie

<sup>e</sup> Range op basis van niet-gepoolde data

Op het gebied van PF-ILD anders dan IPF zijn in de afgelopen twee jaar enkele fase 2- en 3-studies verschenen. Deze laten zien dat nintedanib ook effectief is bij patiënten met diverse vormen van PF-ILD en SSc-ILD.[19,20] Uit een fase 2-trial lijkt dit ook het geval voor pirfenidon bij niet-classificeerbare PF-ILD.[21] De gerapporteerde bijwerkingen en complicaties in deze studies zijn vergelijkbaar met die bij IPF-patiënten (tabel 2). Er zijn nog geen data gepubliceerd over de langetermijneffecten en bijwerkingen van fibroseremmers bij andere vormen van PF-ILD.

## Complicaties bij fibroseremmers

### Gastro-intestinale klachten

Zowel nintedanib als pirfenidon kunnen leiden tot maagdarmklachten. Bij nintedanib is diarree veruit de meest voorkomende bijwerking, gevolgd door misselijkheid en braken. Bij pirfenidon komt misselijkheid het vaakst voor (tabel 2). Bij beide medicijnen zijn deze klachten in het overgrote deel van de patiënten reversibel en mild tot matig van ernst. De klachten doen zich met name voor kort na aanvang van de behandeling. Nintedanib moet met voedsel worden ingenomen. De diarree veroorzaakt door nintedanib kan worden behandeld met loperamide en voldoende hydratatie. Als dit onvoldoende effect heeft kan (tijdelijk) dosisreductie worden toegepast. Eventueel kan de behandeling worden onderbroken. Misselijkheid wordt bestreden met anti-emetica, (tijdelijke) dosisreductie en onderbreken van de behandeling.[22,23]

Voor pirfenidon zijn er diverse manieren om de misselijkheid en andere maagdarmklachten te verminderen. De eerste is de medicatie (gespreid) innemen bij de maaltijd. Helpt dit onvoldoende, dan is tijdelijke dosisreductie of onderbreking van de therapie soms een oplossing. Bij de start van de therapie of na onderbreking kan de dosis in een langzamer dan gebruikelijk tempo worden opgebouwd. Tot slot kunnen anti-emetica en maagzuurremmers de klachten verminderen.[24] Voor beide medicijnen geldt dat ondersteuning van patiënten, bijvoorbeeld door een gespecialiseerd verpleegkundige, helpt om therapietrouw te bevorderen en bijwerkingen te voorkomen.

### Hepatotoxiciteit

Zowel nintedanib als pirfenidon kunnen, in een klein deel van de patiënten, leiden tot een (reversibele) verhoging van de leverenzymen alanine aminotransferase (ALAT) en aspartaat aminotransferase (ASAT) (tabel 2). Om leverschade te voorkomen wordt aangeraden om, bij aanvang en tijdens het gebruik van deze medicijnen, regelmatig de leverenzymwaarden te controleren. Doorgaans normaliseren deze weer na dosisverlaging of (tijdelijk) staken van de therapie.[22,24]

### Huidklachten

Pirfenidon kan leiden tot zonnebrandachtige of erythemateuze huiduitslag met of zonder oedeem, met name op delen van de huid die zijn blootgesteld aan zonlicht (tabel 2). Dit komt

mogelijk doordat het medicijn (in de huid) ultraviolet licht absorbeert. Om huidklachten te voorkomen is het belangrijk om (in)direct zonlicht of felle lampen te vermijden. Dit kan door het gebruik van een zonnebrandmiddel, bedekkende kleding en zo nodig een hoed, zonnebril en handschoenen. Vermijd daarnaast zo mogelijk andere medicijnen met een fototoxisch effect. Patiënten moeten hierover goed geïnformeerd worden. Tot slot gelden voor huidklachten dezelfde maatregelen als voor gastro-intestinale klachten: inname met de maaltijd, dosisreductie of tijdelijke onderbreking.[24]

### Overige bijwerkingen

Patiënten die pirfenidon gebruiken rapporteren ook met enige regelmaat vermoeidheid en duizeligheid (tabel 2). Respiratoire bijwerkingen komen niet vaker voor bij het gebruik van fibroseremmers in vergelijking met een placebo.[14,15,19,20]

### Combinatietherapie

Voor sommige vormen van PF-ILD is het eventueel mogelijk om een anti-inflammatoire behandeling te combineren met een anti-fibrotische behandeling. Dat geldt vooral voor vormen van PF-ILD die gekenmerkt worden door een combinatie van aanwezige inflammatie en fibrose. De wetenschappelijke ondersteuning voor combinatietherapie is momenteel beperkt. In de praktijk wordt steeds vaker gediscussieerd over combinatietherapie. Expert opinion is dat patiënten met PF-ILD en zonder IPF, eerst immuunsuppressiva krijgen omdat stabilisatie en soms verbetering van het pulmonale beeld gezien wordt. Bij onvoldoende effectiviteit kan een fibroseremmer worden toegevoegd. Toekomstige studies moeten uitwijzen in hoeverre combinatietherapie zinvol is. Op dit moment is nog onbekend welke bijwerkingen en complicaties hierbij optreden. ●

### Conclusie

PF-ILD is een complex fenotype dat zich kan manifesteren bij verschillende vormen van ILD, al dan niet in combinatie met systemische auto-immuunziekten. De behandeling is gericht op de pathofysiologie die onder andere wordt gekenmerkt door inflammatie en fibrosevorming. Hoewel immunosuppressiva en fibroseremmers effectief zijn in de behandeling van PF-ILD, kunnen ze diverse complicaties en bijwerkingen veroorzaken zoals infecties, pulmonale toxiciteit en maagdarmklachten. Voor een succesvolle behandeling zijn een multidisciplinaire aanpak en multidisciplinair overleg (MDO) vereist. Hierbij moeten ten minste een reumatoloog/immunoloog met aandachtsgebied systeemziekten en een longarts met aandachtsgebied ILD betrokken zijn. Zij hebben ervaring met de verschillende medicijnen, mogelijke complicaties en de bijwerkingen die kunnen optreden.

## Referenties

1. George PM, Spagnolo P, Kreuter M, et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease: clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities. *Lancet Respir Med.* 2020;8:925-934.
2. Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of fibrotic lung diseases. *N Engl J Med.* 2020;383:958-968.
3. Stern A, Green H, Paul M, et al. Prophylaxis for *Pneumocystis pneumonia* (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014, Issue 10. Art. No.: CD005590.
4. Fishman JA, Gans H, et al. *Pneumocystis jirovecii* in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019;33:e13587.
5. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis.* 2003;3:148-55.
6. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345:1098-104.
7. Novosad SA, Winthrop KL. Beyond tumor necrosis factor inhibition: the expanding pipeline of biologic therapies for inflammatory diseases and their associated infectious sequelae. *Clin Infect Dis* 2014;58(11):1587-1598.
8. Chopra A, Nautiyal A, Kalkanis A, et al. Drug-Induced Sarcoidosis-Like Reactions. *Chest.* 2018;154(3):664-677.
9. Decock A, Van Assche G, Vermeire S, et al. Sarcoidosis-Like Lesions: Another Paradoxical Reaction to Anti-TNF Therapy? *J Crohns Colitis.* 2017;11(3):378-383.
10. Visser K, van der Heijde D, Dougados M. Methotrexate in rheumatoid arthritis: experience and recommendations from the 3E initiative. *Int J Clin Rheumatol.* 2009; 4(3):239-243.
11. Scott LJ. Tocilizumab: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs.* 2017;77:1865-1879.
12. Monach PA, Arnold LM, Merkel PA. Incidence and prevention of bladder toxicity from cyclophosphamide in the treatment of rheumatic diseases: a data-driven review. *Arthritis Rheum.* 2010;62(1):9-21.
13. Yilmaz N, Emmungil H, Guvenmez S, et al. Incidence of Cyclophosphamide-induced Urotoxicity and Protective Effect of Mesna in Rheumatic Diseases. *J Rheumatol.* 2015;42:1661-1666.
14. Noble PW, Albera C, Bradford WZ. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. *Eur Respir J.* 2016;47:243-253.
15. Corte T, Bonella F, Crestani B. Safety, tolerability and appropriate use of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2015;16:116.
16. Lancaster LH, de Andrade JA, Zibrak JD, et al. Pirfenidone safety and adverse event management in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev.* 2017;26:170057.
17. Crestani B, Huggins JT, Kaye M, et al. Long-term safety and tolerability of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: results from the open-label extension study, INPULSIS-ON. *Lancet Respir Med.* 2019;7:60-68.
18. Rivera-Ortega P, Hayton C, Blaikley J, et al. Nintedanib in the management of idiopathic pulmonary fibrosis: clinical trial evidence and real-world experience. *Ther Adv Respir Dis.* 2018;12:1-13.
19. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med.* 2019;381:1718-1727.
20. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med.* 2019;380:2518-2528.
21. Maher TM, Corte TJ, Fischer A, 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;8:147-157.
22. Bendstrup E, Wuys W, Alfaro T, et al. Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Practical Management Recommendations for Potential Adverse Events. *Respiration.* 2019;97(2):173-184.
23. Summary of product characteristics nintedanib. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ofev-epar-product-information\\_nl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ofev-epar-product-information_nl.pdf)
24. Costabel U, Bendstrup E, Cottin V, et al. Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Expert Panel Discussion on the Management of Drug-Related Adverse Events. *Adv Ther.* 2014;31:375-391.

### Meer lezen?

Meer informatie is te lezen op <https://www.pneumotox.com>. Daarnaast zijn het Farmacotherapeutisch Kompas, het bijwerkingencentrum Lareb en de samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van de betreffende medicijnen belangrijke informatiebronnen.