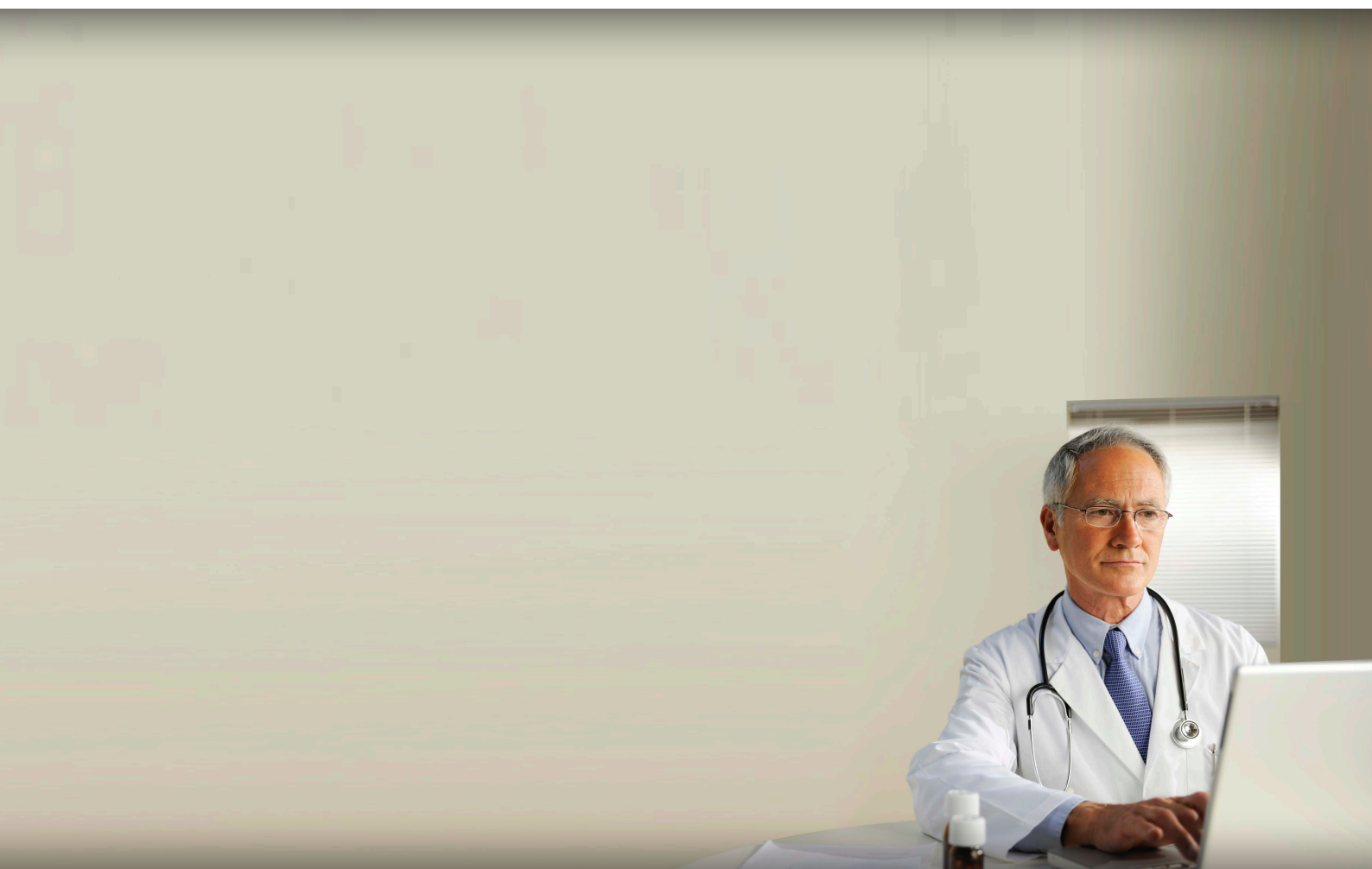


MANAGEMENT VAN LONGFIBROSE: STAND VAN ZAKEN

Prof. dr. M. Drent, longarts, hoogleraar interstitiële longaandoeningen

Prof. dr. A. Bast, hoogleraar humane toxicologie



COLOFON

Hoofredactie

Prof. dr. P.N.R. Dekhuijzen
Dr. E.H.J. van Haren

Auteurs

Prof. dr. M. Drent
Prof. dr. A. Bast

Reviewer

Dr. E.H.J. van Haren

Eindredactie

Drs. M.C. van der Wees

Uitgever

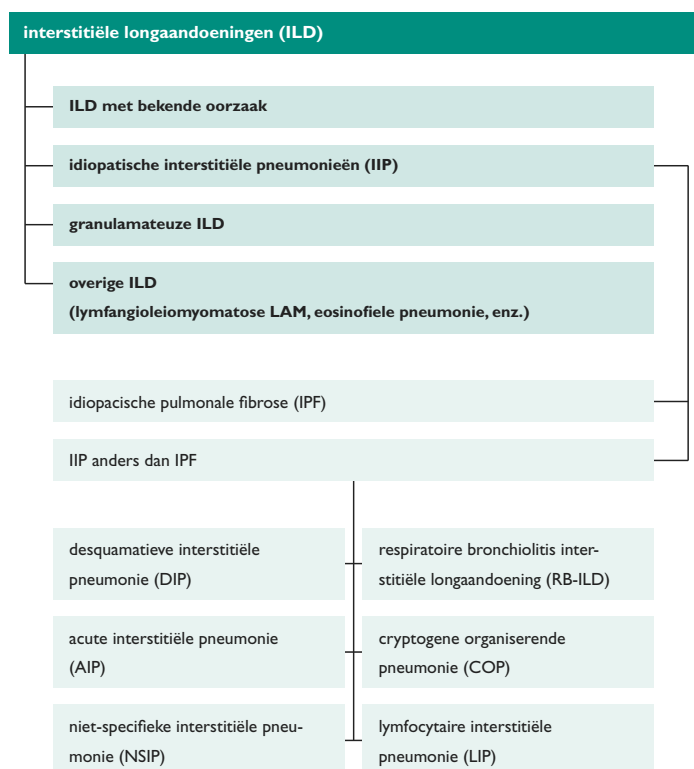
E-WISE Nederland bv
Janssoniuslaan 40
3528 AJ Utrecht

INHOUDSOPGAVE

I	Inleiding	2
2	Epidemiologie	2
3	Bekende oorzaken van longfibrose	2
4	Onbekende oorzaken van longfibrose	5
5	Diagnostiek	5
6	Longfibrose en kwaliteit van leven	6
7	Behandeling	7
8	Conclusie	13
9	Samenvatting	13
10	Casuïstiek	14
11	Literatuuropgave	15
12	Antwoorden bij de casuïstiek	19

Inleiding

Longfibrose (ook wel idiopathische pulmonale fibrose, IPF, genoemd) is een ernstige, chronische, progressieve en meestal levensbekortende aandoening. Het is na sarcoidose een van de meest voorkomende interstitiële longziekten. Het precieze aantal mensen dat jaarlijks door longfibrose getroffen wordt, is onbekend.¹ IPF maakt deel uit van de groep idiopathische interstitiële pneumonieën (IIP's), een groep van zeven verschillende ziektebeelden die in 2002 opnieuw zijn ingedeeld door de ATS/ERS (figuur 1).²



Figuur 1 Overzicht van indeling interstitiële longaandoeningen (ILD) in klinische diagnoses.

IPF is de meest agressieve vorm van de IIP's. Het klinisch beloop is erg wisselend, veel patiënten blijven stabiel voor lange tijd, zelfs zonder adequate therapie, terwijl andere een snelle achteruitgang vertonen.^{1,3} Bij sommige patiënten wisselen periodes van stabiliteit zich af met acute respiratoire verslechtering. Acute exacerbaties hebben een hoge mortaliteit.⁴⁻⁷ Hoewel longfibrose op iedere leeftijd kan optreden, treedt de aandoening vooral op bij personen van middelbare en hogere leeftijd.⁸⁻¹¹

De prognose is in belangrijke mate afhankelijk van het onderliggende ziekteproces. Algemeen kan worden gesteld dat de prognose van de interstitiële longaandoeningen (ILD) die tot longfibrose kunnen leiden, matig tot slecht is. Het effect van de huidige beschikbare

behandelmogelijkheden is helaas meestal teleurstellend.¹²⁻¹⁴ De doeltreffendheid is lang niet altijd bewezen en de behandelingen hebben belangrijke bijwerkingen. Ondersteunende vormen van therapie – zoals specifiek op deze groep afgestemde revalidatieprogramma's en zuurstofsuppletie – is van grote waarde voor het verbeteren van de kwaliteit van leven, maar beïnvloeden het ziekteproces niet.^{9,15-17}

Epidemiologie

Longfibrose is zeldzaam. Registraties door longartsen in Vlaanderen, Duitsland, Spanje en Griekenland toonden aan dat sarcoidose en IPF het meeste voorkomen en samen ongeveer 50% van alle geregistreerde ILD uitmaken in de diverse landen.¹⁸ In de studie in de Bernalillo County in de Verenigde Staten van Amerika, die ongeveer twintig jaar geleden uitgevoerd werd, bedroeg de jaarlijkse incidentie van IPF 11 per 100.000 personen bij mannen en 7 per 100.000 personen bij vrouwen.¹⁹ In een Britse studie vond men een incidentie van 5 per 100.000 personen.²⁰ Zoals al aangehaald, wordt een vergelijking van de incidentiegegevens van vóór 2000 met deze van na 2000 bemoeilijkt door de aangepaste definitie en classificatie in de consensusrapporten van American Thoracic Society (ATS) en de European Respiratory Society (ERS).² Dit verklaart wellicht mede dat verschillende studies in Groot-Brittannië een toename in de incidentie van IPF vaststelden.²¹

Gegevens over het voorkomen van longfibrose in Nederland ontbreken. Huidige schattingen zijn gebaseerd op de eerder vermelde in het buitenland verrichte onderzoeken. In december 2011 is er daarom in samenwerking met de Longfibrosepatiëntenvereniging gestart met een landelijke registratie van longfibrosepatiënten in het expertisecentrum interstitiële longziekten van het Sint Antoniusziekenhuis te Nieuwegein.

Bekende oorzaken van longfibrose

Inhalatie: beroeps- en omgeving gerelateerde aandoeningen

Beroepen waarbij de werknemers worden blootgesteld aan stoffen als metalen, vezels (bijvoorbeeld asbest, steenwol en glasvezels) of steenstof (silica), kunnen bij hen in sommige gevallen tot longfibrose leiden.¹⁸⁻²⁰ Het inademen van deze stoffen kan beschadiging van het longweefsel veroorzaken, vooral van de kleine luchtwegen en alveoli, en daardoor uiteindelijk leiden tot fibrosevorming. Ook werkers in de agrarische sector kunnen een dergelijke aandoening krijgen: organische stoffen, zoals bepaalde schimmels uit vochtig hooi, kunnen een soort allergische reactie in de longen veroorzaken. Deze reactie wordt boerenlong genoemd, en kan, indien de blootstelling voortduurt, uiteindelijk ook tot longfibrose leiden.

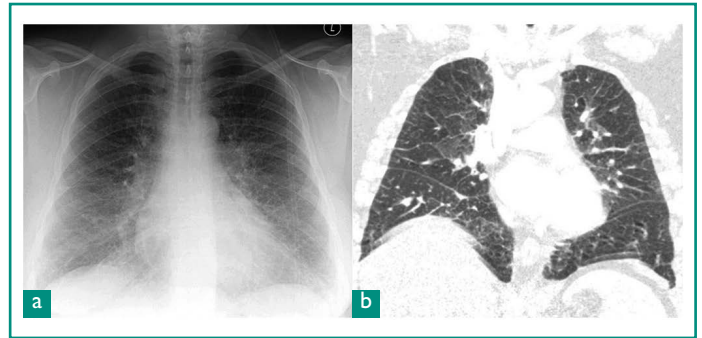
Deze ziekten, de extrinsieke allergische alveolitis (EAA) of de hypersensitivity pneumonitis (HP), worden meestal genoemd naar de (beroeps)groep waarbij ze veel voorkomen: voorbeelden zijn de duivenmelkerslong en de champignonkwekerslong.

Infecties

Infecties kunnen aan de basis staan van het ontstaan van bepaalde ILD, het beloop van longaandoeningen negatief beïnvloeden, maar ook de behandeling van infecties kan voor ernstige longschade op lange termijn zorgen.^{1,21} Zo kan nitrofurantoïne, gegeven tegen een ongecompliceerde urineweginfectie (zie figuur 2), ook nog jaren na het gebruik bij daarvoor gevoelige personen longfibrose veroorzaken. Occulte infecties spelen waarschijnlijk een rol in de pathogenese als cofactoren bij het ontwikkelen van NSIP, IPF en/of acute exacerbaties.²¹ Het is mogelijk dat een chronisch infectieus agens, zoals een virus, bij personen met een genetische predispositie de normale genezing verstoort en zo de longen gevoelig maakt voor andere beschadigende triggers. Virussen zijn van belang vanwege hun verspreiding en de aard van hun levenscyclus.^{1,21} Sommige virussen geven door hun actieve replicatie en potentiële lytische fase een continue antigene stimulus aan epitheliale cellen, andere virussen blijven het hele leven in de latente fase. Op een bepaald moment worden vele mensen geïnfecteerd door virussen die in verband zijn gebracht met IPF, zoals het Epstein-Barrvirus (EBV), hepatitis C, humaan herpesvirus 8 (HHV-8), adenovirus en cytomegalovirus (CMV).²² De vraag is welke patiënten nu IPF ontwikkelen in antwoord op deze infectie en welke niet. Het lijkt erop dat de immunrespons van de gastheer (die bij iedereen weer anders is) het ontstaan van deze longaandoening kan beïnvloeden. Een latente EBV-infectie bijvoorbeeld wordt in B-cellen teruggevonden, terwijl EBV bij IPF-patiënten in longweefsel en epitheelcellen wordt gezien. Daarnaast kunnen natuurlijk andere infectieuze pathogenen, zoals bacteriën en schimmels een rol spelen in het pathofysiologische proces van longfibrose. Een acute exacerbatie van IPF toont histopathologisch kenmerken van diffuse alveolaire damage (DAD), vermoedelijk door een acuut beschadigende trigger. Na het doormaken van een legionellapneumonie kan bijvoorbeeld progressieve longfibrose optreden.²¹

Medicijnen en bestraling

Bepaalde medicijnen kunnen longfibrose veroorzaken, ook nog vele jaren na het gebruik. Een bekend voorbeeld is nitrofurantoïne (zie figuur 2).^{23,24} Bestraling van de thorax in verband met bijvoorbeeld borstkanker of longkanker kan (een doorgaans beperkte vorm van) longfibrose tot gevolg hebben.



Figuur 2 Röntgenfoto van de thorax met diffuse interstiële afwijkingen (a). Hogeresolutie-computertomografie (HRCT)-scan met zichtbaar verdikte septa en matglasgebieden bij een patiënte met een drug-induced pneumonitis ten gevolge van nitrofurantoïnegebruik in verband met een urineweginfectie (b).

Immunologische aandoeningen

Stoornissen van het afweersysteem, waaronder bindweefselaandoeningen, kunnen als begeleidend verschijnsel ook longfibrose (IIP) vertonen. De belangrijkste gegeneraliseerde bindweefselziekten zijn reumatoïde artritis (RA), systemische sclerose (SSc), dermatomyositis/polymyositis (PM/DM), 'mixed connective tissue disease' (MCTD), systemische lupus erythematosus (SLE) en de ziekte van Sjögren (SS). De geschatte prevalentie van deze ziekten in Nederland varieert tussen 1:100 voor RA tot 1:100.000 voor PM/DM (zie ook tabel 1). De ziekten komen vaker voor bij vrouwen dan bij mannen. In de meeste gevallen verloopt de fibrose bij dergelijke systeemaandoeningen minder ernstig. Bij gegeneraliseerde bindweefselziekten is de long het orgaan dat frequent betrokken is bij het ziekteproces. In tabel 1 wordt een overzicht gegeven van de relatieve frequentie van de meest voorkomende pulmonale complicaties per ziekte.

Sarcoïdose

Sarcoïdose wordt gekenmerkt door granuloomvorming in de aangetaste organen. In principe kan elk deel van het lichaam meedoen, maar in de meerderheid van de gevallen zijn de longen betrokken bij het ziekteproces. De oorzaak van sarcoïdose is niet bekend. Bij een deel van de patiënten kan de aantasting van het longweefsel uiteindelijk tot een end-stage longfibrose leiden.²⁵⁻²⁸

Pulmonale langerhanscel-histiocytose (LCH)

Dit is een zeldzame ziekte die bijna uitsluitend bij rokers voorkomt en kan leiden tot beschadiging, verlies van longweefsel en bindweefselvorming. Naast deze zeldzame ILD zijn er nog vele andere zeldzame vormen van ILD, ofwel orphan diseases. De diagnose kan in de meerderheid der gevallen met behulp van een hogeresolutiecomputertomografie (HRCT)-scan worden gesteld.

Tabel 1 Relatieve frequentie van de meest voorkomende complicaties van het ademhalingsstelsel per ziekte.

complicaties	RA	SSc	DM/PM	MCTD	SLE	SS
pleuritis	+++			++	+++	±
ademhalingspierzwakte		±	++		++	
bronchiëctasieën	++				±	±
folliculaire bronchiolitis	±					+
constrictieve bronchiolitis	+		±	±	±	
pulmonale hypertensie		+++	+	++	++	±
diffuse alveolaire hemorrhagie (DAH)	±				+	
interstitiële pneumonitis	++	+++	++	++	+	+
usual interstitial pneumonia (UIP)	++	+	+	+	+	+
non-specific interstitial pneumonia (NSIP)	+	+++	++	+	+	+
organizing pneumonia (OP)	+	±	++	+	+	+
diffuse alveolar damage (DAD)	±		±	±	+	
lymphocytic interstitial pneumonia (LIP)	±				±	+

+++ frequent; ++ tamelijk frequent; + af en toe; ± zeldzaam

Lymfangioleiomyomatose

Lymfangioleiomyomatose (LAM) is een zeldzame longziekte die vrijwel alleen voorkomt bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd, maar ook pas na de menopauze kan worden vastgesteld. Bij mannen komt de ziekte bijna nooit voor. De oorzaak van LAM is onbekend. Bij HRCT-scan van de longen is het beeld vaak zo duidelijk dat de diagnose op grond daarvan kan worden gesteld (zie figuur 3).



Figuur 3 Hogeresolutiecomputertomografie (HRCT)-scan: coupe van de thorax van een patiënte met lymfangioleiomyomatose (LAM) met diffuus verspreide dunwandige cysten verspreid door beide longen.

Erfelijkheid

Familiair voorkomen van longfibrose is beschreven. Een bijzondere groep binnen de IPF-patiënten is de familiale IPF (FIPF), waarbij een mutatie de ziekte veroorzaakt.^{29,30} Er wordt van familiale longfibrose gesproken indien minimaal twee eerstegraads familieleden aan IPF lijden. Het aandeel van familiale longfibrose binnen de totale groep IPF varieert in verschillende studies tussen 2 en 19%. Familiaire longfibrose presenteert zich klinisch, radiologisch en pathologisch hetzelfde als sporadische IPF. Het onderscheidt zich van de sporadische IPF, doordat de ziekte zich presenteert op beduidend lagere leeftijd.

Bij patiënten met FIPF zijn verschillende mutaties gevonden. Inmiddels is duidelijk geworden dat de mutaties niet bij iedereen hetzelfde ziektebeeld opleveren. De leeftijd waarop de mutatie zich zal manifesteren varieert van vlak na de geboorte tot ver in het zevende decennium. Internationale multicenterstudies trachten dit aspect verder te ontrafelen.²⁹

Onbekende oorzaken van longfibrose

Idiopathische longfibrose

'Idiopathic pulmonary fibrosis' (IPF), ook wel 'usual interstitial pneumonia' (UIP) of cryptogene fibroserende alveolitis (CFA) genoemd, is een aandoening waarbij door nog onbekende oorzaak bindweefselvorming in de long optreedt. De pathofysiologie is nog niet goed bekend, maar aangenomen wordt dat chronische beschadiging van het alveolaire epitheel, in het bijzonder type II-cellen (AECII) een belangrijke rol spelen.³¹ De eerste beschrijving van longfibrose zonder aanwijsbare oorzaak dateert uit 1935 op naam van Hamman en Rich. Zij beschreven voor het eerst het optreden van een snel progressieve vorm van longfibrose bij vier patiënten. Het destijds beschreven syndroom van Hamman-Rich wordt nu onderscheiden van IPF en wordt tegenwoordig acute interstitiële pneumonie (AIP) van onbekende oorzaak genoemd (figuur 1).

Meer recentelijk zijn nog verscheidene vormen van longfibrose nader benoemd.

Desquamative interstitiële pneumonie (DIP) is een afwijking die verschilt van de eerder genoemde vormen van longfibrose. Zij komt relatief minder voor dan andere vormen van longfibrose. Het is belangrijk deze vorm van andere vormen te onderscheiden omdat deze longfibrose over het algemeen goed reageert op behandeling met medicijnen en omdat de vooruitzichten gunstiger zijn.

Respiratoire bronchiolitis-geassocieerde interstitiële longziekte (RB-ILD) is een vorm van longfibrose die vooral voorkomt bij sigarettenrokers. Ook voor deze longfibrose geldt dat de vooruitzichten over het algemeen gunstig zijn, mits gestopt wordt met roken. Ondersteuning met medicijnen kan het beloop verder positief beïnvloeden.

Niet-specifieke interstitiële pneumonitis (NSIP) lijkt wat betreft de klachten erg op de onbekende vorm van longfibrose. NSIP komt het meeste voor bij systeemandoeningen. Er zijn twee belangrijke vormen van NSIP: cellulaire NSIP en fibrotische NSIP. De aandoening wordt beschouwd als een reactiepatroon van het longweefsel op schadelijke prikkels. De cellulaire vorm heeft een gunstiger prognose en reageert over het algemeen beter op immunosuppressieve therapie dan de fibrotische vorm.³² NSIP kan voorkomen bij auto-immuunziekten, zoals systemische sclerose, maar ook bij andere interstitiële longziekten, zoals EAA of door geneesmiddelen geïnduceerde pneumonitis. In sommige gevallen, in het bijzonder bij de cellulaire vorm van NSIP, hebben medicijnen een gunstiger effect dan bij IPF.

Wat ook de aanleiding voor het ontstaan van IPF is, het blijkt dat er een serie gebeurtenissen op gang gebracht wordt waarin de ontstekingsreactie en uiteindelijk het proces van fibrosevorming oncontroleerbaar wordt. In sommige gevallen is aangetoond dat erfelijke factoren een rol spelen. Mogelijk zorgt dit ervoor dat sommige mensen een grotere kans hebben op het krijgen van longfibrose dan anderen. De vraag is of deze vorm dan nog wel terecht IPF wordt genoemd.

Diagnostiek

Symptomen en gevolgen

De ziekte kan acuut ontstaan en snel verlopen, maar meestal begint zij sluipend en is het verloop chronisch progressief. Vroege symptomen van longfibrose zijn veelal vergelijkbaar met die van andere longziekten. Patiënten hebben meestal een droge hoest en zijn kortademig. Naarmate de ziekte vordert, wordt kortademigheid het hoofdprobleem. Dagelijkse activiteiten, zoals traplopen, lopen, aankleden, zelfs telefoneren en eten, worden steeds moeilijker en zijn op den duur nauwelijks meer mogelijk. Bovendien kunnen moeheid, concentratiestoornissen, hoofdpijn en depressieve symptomen optreden. Er kan een verdikking van de vingertoppen, ook wel trommelstokvingers genoemd, ontstaan (zie figuur 4). Er kan sprake zijn van comorbiditeit in de vorm van verhoogde maagzuurproductie, reflux en een hernia diafragmatica.³³ Deze problemen kunnen voor extra oxidatieve stress in de long zorgen.³⁴



Figuur 4 Trommelstokvingers met horlogeglasnagels.

De weerstand van de patiënt kan achteruitgaan. In een gevorderd stadium van de ziekte kan de patiënt afhankelijk worden van zuurstoftoediening. IPF wordt gedefinieerd als een specifieke vorm van een chronische, progressieve fibroserende interstitiële pneumonie van onbekende oorzaak. Deze aandoening treft voornamelijk wat oudere patiënten, beperkt zich tot de longen en is geassocieerd met het histopathologisch en/of radiologisch patroon van UIP (usual interstitial pneumonia). Vooral het afnemen van de inspanningstolerantie heeft vérstrekkende gevolgen.

Verloop van het ziekteproces

De vroege stadia van IPF kenmerken zich door inflammatie van de alveoli.³¹ Naarmate de ziekte vordert, treedt fibrosevorming in de long op, waardoor de wand van de alveoli dikker wordt, het zuurstoftransport bemoeilijkt wordt en een zuurstoftekort kan optreden. Ook wordt door de bindweefselvorming de longinhoud kleiner en de long stijver. Deze processen veroorzaken een gevoel van ademnood (kortademigheid), dat vooral tijdens lichamelijke inspanning optreedt. Als het lichaam zuurstof te kort komt, heeft dit - zoals bekend - gevolgen voor allerlei organen die afhankelijk zijn van voldoende zuurstoftoevoer, zoals het hart en de hersenen. Het ziekteproces kan ook aanleiding geven tot

een toename van de druk in de bloedvaten van de longen (pulmonale hypertensie). Hierdoor kan de pompfunctie van het hart worden aangetast, met alle gevolgen van dien.⁵

De prognose van patiënten met longfibrose is sterk afhankelijk van de onderliggende oorzaak. Patiënten met AIP en IPF hebben als groep een slechte prognose, maar bijvoorbeeld patiënten met fibrose in het kader van een pulmonale langerhanscel-histiocytose (LCH; zie eerder) of RB-ILD hebben, mits ze stoppen met roken, een veel betere prognose.² Ongeacht de oorzaak kan longfibrose uiteindelijk tot de dood leiden. De doodsoorzaak is vaak het gevolg van een geleidelijk afnemende longfunctie, gepaard gaand met een steeds ernstiger zuurstoftekort of een infectie.

Longfibrose en kwaliteit van leven

Onderzoeken naar de kwaliteit van leven van longfibrosepatiënten hebben uitgewezen dat vooral het afnemen van de inspanningstolerantie verstrekkende gevolgen heeft. Inspanning veroorzaakt in het algemeen vermoeidheid en kortademigheid en soms treden er hinderlijke hoestbuien op. Sociale relaties worden minder doordat hobby's - waarvoor men het huis uit moet - niet meer mogelijk zijn. Rokerige ruimtes, vervoers- en/of mobiliteitsproblemen en/of noodzakelijke zuurstoftoediening kunnen tot vergaande sociale isolatie leiden.³⁵⁻⁴³ Ook het begrip van vrienden en kennissen kan in de loop van de tijd afnemen. 'Sociale steunmoeheid' kan ontstaan door het feit dat er niet meer mag worden gerookt in het bijzijn van de patiënt en door het chronische verloop van de ziekte, waardoor er meestal geen verbetering optreedt. Door de vermindering van sociale contacten ligt sociale isolatie op de loer. Er moet altijd rekening worden gehouden met de ziekte. Voor patiënten, in het bijzonder voor alleenstaanden, kunnen dagelijkse activiteiten waarbij de ademhaling van groot belang is – zoals het huishouden – problemen opleveren. De ernst van de problemen wordt groter naarmate de ziekte ernstiger vormen aanneemt.

Onderzoek

Bloedonderzoek

Longfibrose levert geen specifieke afwijkingen in het bloed op. In de klinische praktijk kan bloedonderzoek vooral behulpzaam zijn om andere aandoeningen uit te sluiten. Bij aandoeningen als reumatoïde artritis kan als begeleidend verschijnsel ook longfibrose optreden. Dit kan met behulp van laboratoriumtests, zoals positieve antinucleaire factor (ANF) en reumafactoren, worden onderzocht. Het lactaatdehydrogenase (LDH), met name de LDH-5-fractie, kan geïsoleerd verhoogd zijn met verder normale levertesten als teken van longweefschade.^{44,46}

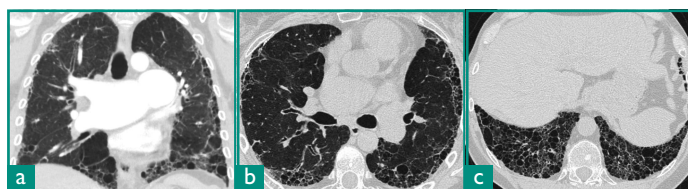
Longfunctietests

De longfunctie is restrictief gestoord. De diffusiecapaciteit (DLCO) is verminderd. Het O₂-gehalte in het bloed is in rust normaal of gedaald.

De O₂-saturatie neemt al af bij geringe inspanning. Verder is het mogelijk met behulp van de 6-minuten-looptest en fietsergometrie aanwezige functionele beperkingen aan te tonen.^{16,47-49}

Hogeresolutiecomputertomografie (HRCT)

Dunne sneden-CT of hoge resolutie-CT speelt een belangrijke rol in de diagnostiek van ILD.⁵⁰ Om echter optimaal gebruik te kunnen maken van de bevindingen van het CT-onderzoek is een goede samenwerking en overleg tussen clinicus, radioloog en patholoog-anatoom noodzakelijk. De bijdrage van de klinische, CT en microscopische gegevens aan de diagnose van ILD is immers beduidend groter wanneer deze gegevens geïntegreerd bekeken en geïnterpreteerd worden. Bij IPF zijn bilateraal diffuse afwijkingen zichtbaar met reticulair afwijkingen en subpleurale honingraatvorming.^{9,17,51,52} Matglasverdichtingen zijn – afhankelijk van de vorm – meestal beperkt (zie figuur 5a-c).



Figuur 5a-c Hogeresolutiecomputertomografie (HRCT)-scan van patiënt met een usual interstitial pneumonia (UIP). Een diffuse long-aandoening die zich vooral verbreidt in de dorso-basale en perifere longgebieden. Het gaat om een grofmazig reticulair patroon met cystevorming dat omschreven wordt als een honingraatbeeld. Tevens zijn er in- en onmiddellijk naast deze afwijkingen op enkele plaatsen lichte gedilateerde en misvormde bronchi aanwezig: tractie-bronchiectasieën. De honingraatvorming en de tractie-bronchiectasieën wijzen op longfibrose.

Longbiopsie

Zelfs als sommige of alle tot nu toe genoemde testresultaten afwijkend zijn, is dat niet altijd voldoende om de specifieke diagnose longfibrose te stellen. Dan kan onderzoek van longbiopten nodig zijn. Dit kan worden verkregen met behulp van een video-geassisteerde thoracoscopische ingreep (VATS) of door middel van een openlongbiopsie. Het beoordelen van verkregen materiaal werd tot voor kort als gouden standaard beschouwd om te beoordelen of een patiënt een bepaalde vorm van longfibrose heeft. Met de verbeterde beeldvormende technieken, in het bijzonder de HRCT-scan, is men tegenwoordig echter in staat bij heel duidelijke klinische gevallen de diagnose te stellen zonder biopsie en wordt een biopsie eerder als 'zilveren standaard' beschouwd. Naast het vaststellen van longfibrose kan een biopsie gebruikt worden om te bepalen hoe ver de ziekte gevorderd is en wat de vooruitzichten zijn. Als de patiënt verder gezond is, is de hersteltijd van biopsieën relatief kort.

Om de diagnose IPF te kunnen stellen is het van belang mogelijke oorzaken van ILD (beroeps- en omgeving gerelateerd, door geneesmiddelen geïnduceerd en geassocieerd met connective tissue disease) uit te sluiten. Tevens dient op de HRCT-scan een patroon in overeenstemming met een UIP-beeld zichtbaar te zijn (zie ook figuur 5 a-c en tabel 2).^{1,50}

Tabel 2 Hogeresolutiecomputertomografie-criteria UIP-patroon.

UIP-patroon vereist alle vier criteria:
• subpleurale en basale predominantie
• reticulaire afwijkingen
• honeycombing met of zonder bronchiectasis
• afwezigheid van tekenen niet passend bij een UIP-patroon
mogelijk UIP-patroon vereist alle nu volgende criteria:
• subpleurale en basale predominantie
• reticulaire afwijkingen
• afwezigheid van tekenen niet passend bij een UIP-patroon
niet overeenkomstig een UIP-patroon vereist een van de zeven volgende aanwijzingen:
• voorkeur boven of midden van de long
• peribronchovasculaire voorkeur
• substantieel ground-glassafwijkingen (uitgebreidheid groter dan de reticulaire afwijkingen)
• profuse micronodulen (bilateraal, bij voorkeur in de onderkwabben)
• discrete cysten (multipel, bilateraal, buiten de gebieden met honeycombing)
• diffuse mozaïekgebieden/air-trapping (bilateraal, in drie of meer kwabben)
• consolidatie in bronchopulmonaire segment(en)/kwab(ben)

In 2000 werden nog in de ERS/ATS-consensus major en minor criteria genoemd; deze zijn nu verworpen en in de huidige criteria niet meer opgenomen. Men is het er nu over eens dat de betrouwbaarheid van de diagnose IPF groter is indien deze wordt gesteld door een multidisciplinair team met ervaring op dit terrein.^{1,10} Dit geldt overigens voor alle ILD's.

Behandeling

Medicamenteuze therapie

Vroege studies naar medicamenteuze behandeling van IPF waren vooral gericht op corticosteroiden. Het lag immers voor de hand dat de ontstekingsremmende effecten van deze geneesmiddelen een gunstige rol zouden kunnen spelen. In 2004 werd geconcludeerd dat, hoewel er in kleine groepen patiënten wel effect leek te zijn, geen overtuigend bewijs is om behandeling met corticosteroiden bij IPF patiënten te rechtvaardigen.^{53,54}

Ook voor de immuunonderdrukkende geneesmiddelen als azathioprine en cyclofosfamide is het klinische bewijs voor effectiviteit zeer beperkt.⁵⁴

Er zijn inmiddels verschillende studies gedaan met het antifibroserende en immunomodulerende cytokine IFN- γ . Verschillende relatief kleine onderzoeken waren veelbelovend.^{55,56} Grotere studies die hierop volgden waren minder duidelijk. IFN- γ wekelijks drie keer subcutaan toegediend gedurende 58 weken gaf geen overtuigend beeld. Ook een groot onderzoek met 826 patiënten gaf geen verlenging van de overleving in IPF met IFN- γ .⁵⁸ Gesuggereerd is dat IFN- γ in plaats van subcutaan misschien wel via inhalatie toegediend zou moeten worden om een hogere concentratie in de longen te kunnen krijgen.

Positieve studies: mogelijk gunstige effecten

Pirfenidone heeft gunstige effecten. Het vertraagt de afname in longfunctie bij IPF-patiënten.⁵⁹ Het geneesmiddel is in Japan al beschikbaar sinds 2008. In Europa is het geïndiceerd voor behandeling van milde tot gemiddeld ernstige IPF.⁶⁰ In Nederland is het net als in andere EU-landen geregistreerd. De verwachting is dat begin 2013 de vergoeding ook in Nederland geregeld zal zijn. In afwachting daarvan bestaat de mogelijkheid in daarvoor geselecteerde centra patiënten met milde tot matig ernstige IPF te behandelen. Inmiddels is er ook in Nederland al ervaring opgedaan met de behandeling van IPF patiënten met pirfenidone. Het zou enorm helpen als het precieze mechanisme van de antifibroserende werking van pirfenidone zou worden opgehelderd. Dit zou niet alleen de ontwikkeling van nieuwe moleculen met deze werking stimuleren, maar het zou ook de toepassing van pirfenidone kunnen optimaliseren. Pirfenidone is een oraal middel met anti-fibrotische, anti-inflammatoire en antioxidante kenmerken. De standaard dosering is 3 dd 3 tabletten van 267 mg, waarbij er een opbouwschema is de eerste drie weken.

Ook N-acetylcysteïne heeft een gunstig effect. In de 'IPF International Group exploring NAC I annual study', de IFGENIA-studie, werd NAC of placebo toegediend bovenop al bestaande therapie (azathioprine en prednisolon). Van de 182 patiënten hebben 108 patiënten de één jaar durende studie afgerond. In de met N-acetylcysteïne behandelde groep werd een trager longfunctieverlies gezien.⁶¹

Negatieve studies: geen gunstige effecten

Er zijn ook verschillende geneesmiddelen duidelijk niet effectief zijn gebleken bij IPF.⁴³ Omdat activering van de endotheline-1-receptor een fibroserend effect heeft, werd gedacht dat de endotheline 1A en B-receptorantagonist bosentan bij IPF effectief zou kunnen zijn. Dat bleek echter niet het geval. In een subgroep van patiënten – diegenen bij wie een longbiopsie was gedaan om de diagnose goed te kunnen stellen – was er wel effect. Op grond hiervan werd een tweede multicentertrial geïnitieerd, die geen gunstig resultaat opleverde.⁴³

Ook de oplosbare TNF-receptor etanercept werkt niet. Het werkingsmechanisme van etanercept is dat het via binding van het pro-inflammatoire cytokine TNF- α werkt als een TNF- α -antagonist. Dit komt niet tot uiting in goede klinische effectiviteit.

De tyrosinekinaseremmer imatinibmesylaate dat in diermodellen de longfibrose remt, veroorzaakt door het cytostaticum bleomycine, heeft bij menselijke patiënten geen effect op de progressie van de ziekte of op de longfunctie.

De fosfodiësterase-5-remmer sildanefil heeft effect bij pulmonale hypertensie. Omdat hypertensie geassocieerd is met fibrose, werd dit geneesmiddel ook bij IPF-patiënten getest, maar helaas zonder gunstige uitkomst.

De beschermende rol van statines bij IPF is wel gesuggereerd, maar een prospectief placebo-gecontroleerd onderzoek om dit na te gaan is niet uitgevoerd. Bovendien zijn er ook nare drug-induced longbeelden van beschreven en zijn deze middelen niet zonder risico.

Men heeft wel gedacht dat bloedcoagulatie een rol speelt bij longfibrose. Daarom is anticoagulanttherapie toegepast bij IPF. Omdat er nog al wat kritiek is op het ontwerp van de betreffende studie is de uitkomst nog niet zeker.⁴³ Heel recent is een studie verschenen van Noth et al. naar de veiligheid en effectiviteit van warfarine bij IPF. Deze dubbelblinde studie is stopgezet, omdat de anticoagulanttherapie-arm een significant hoger sterftecijfer liet zien.⁶² Tegelijkertijd levert ons eigen onderzoek aanwijzingen dat anticoagulanttherapie waarbij het vitamine K geremd wordt, wel eens averechts zou kunnen werken.⁶³

PANTHER-studie

Hoewel bij de behandeling van IPF vaak drie geneesmiddelen worden gecombineerd, werd dit pas in de PANTHER-studie voor eerst goed geëvalueerd. In deze studie werd de combinatie prednisolon, azathioprine en N-acetylcysteïne onderzocht. De studie bestond uit drie 'armen': de combinatie therapie (met drie stoffen), het placebo en alleen N-acetylcysteïne. De studie werd in 2009 begonnen en er werd gepland om 390 patiënten te includeren. Omdat in de groep met de combinatie aan middelen meer mortaliteit, meer ziekenhuisopnames en meer bijwerkingen werden waargenomen werd in oktober 2011 met deze groep gestopt. In de drievoudig behandelde groep overleden 8 mensen (11%) en in de placebogroep 1 (1%). Op dat moment waren er 238 patiënten in de studie. Het is onduidelijk of de bijwerkingen het gevolg zijn van azathioprine alleen of van de combinatie azathioprine met de lage dosering steroïden.⁶⁴ De studie wordt voortgezet met de groep die alleen met N-acetylcysteïne behandeld is en met de placebogroep.

In een gezamenlijke verklaring van de Amerikaanse (ATS) en Europese (ERS) longverenigingen is geen sterke positieve aanbeveling gegeven voor een enkelvoudige behandeling noch voor een combinatie met meerdere geneesmiddelen voor behandeling van IPF-patiënten. Er wordt vooral voorgesteld om in een proactieve benadering de patiënt bij te staan en symptoombehandeling toe te passen. De Britse richtlijnen geven wel een – voorzichtige – aanbeveling om de combinatie prednisolon (van 0,5 mg/kg/dag) met azathioprine (2 mg/kg/dag, met een maximum van 150 mg/dag) en N-acetylcysteïne (3× daags 600 mg) toe te dienen.

De rol van farmacogenetica in de klinische praktijk

Het is in de geneeskunde in principe heel normaal voor een bepaalde ziekte een standaarddosering van een bepaald medicijn voor te schrijven. Medici worden echter frequent geconfronteerd met verschillen in respons en bijwerkingen van medicijnen, die zich niet louter laten verklaren door dosisverschillen. Binnen de longziekten is de 'drug-induced' (d.w.z. door medicijnen veroorzaakte) toxische longreactie een bekend fenomeen. Deze reactie kan uiteindelijk ook tot longfibrose leiden. Een van de mogelijke oorzaken van bijwerkingen is het genetisch profiel van de patiënt. Indien een medicus onbegrepen reacties niet kan verklaren, kan de farmacogenetica hier mogelijk een oplossing bieden. De farmacogenetica onderzoekt of verschil in effectiviteit en bijwerkingen uit het genetisch profiel van een patiënt verklaard kan worden. Oraal toegediende medicijnen worden via het darmepitheel in het bloed opgenomen. Het lichaam zal proberen deze, over het algemeen lipofiele (slecht in water oplosbare) stoffen zo snel mogelijk uit te scheiden. Dit gebeurt door de medicijnen via fase 1- en fase 2-reacties om te zetten in meer hydrofiele (wateroplosbare) verbindingen. Polymorfismen in het CYP450-systeem en andere systemen kunnen aanleiding geven tot onbegrepen reacties op medicatie, bijwerkingen of zelfs toxische reacties.

Cytochroom P450 vervult een belangrijke rol in deze biotransformatie door het katalyseren van reacties tijdens de fase I-reactie.⁶⁵ Van de fase 2-reacties is de meest bekende toepassing de genotypering van thiopurine-S-methyltransferase (TPMT) om de metabolisering en daardoor de toxiciteit van azathioprine dan wel 6-mercaptopurine te voorspellen.

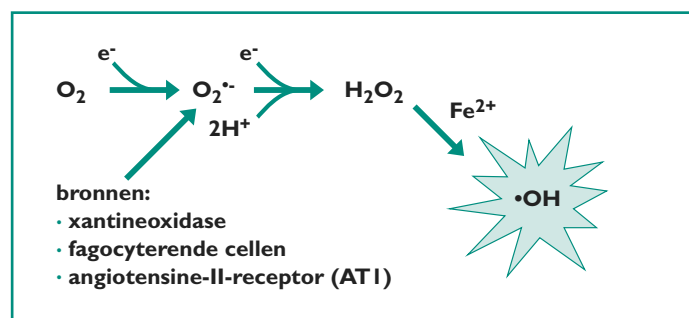
Mercaptopurine en mercaptopurineanalogen worden binnen diverse specialismen gebruikt: pulmonologie, gastro-enterologie, reumatologie, dermatologie en (pediatrische) oncologie. Erfelijke defecten in het metabolisme van (mercaptopurine) kunnen aanleiding geven tot ernstige bijwerkingen en een verminderde effectiviteit van therapie. Een van de enzymen betrokken bij de inactivatie van mercaptopurines is het thiopurine-S-methyltransferase (TPMT).⁶⁶ De toxische metaboliet van aziathioprine, het thiopurine, wordt verder gemetaboliseerd door dit TPMT. Hierbij wordt een methylgroep op de zwavel (thio-) groep geplaatst. In gevallen van verlaagde enzymatische activiteit van het TPMT zal er een verhoogde intracellulaire concentratie van 6-thioguaninenucleotiden ontstaan. Dit is geassocieerd met (ernstige) myelosuppressie.

Een proactieve houding jegens de patiënt zou er o.i. in bestaan dat op basis van informatie uit een enzymactiviteitsmeting of een DNA-analyse (waarmee wordt getest op de aanwezigheid van genetische polymorfismen van het TPMT-gen die gecorreleerd zijn met een verlaagde activiteit) het risico op het optreden van bijwerkingen bij behandeling met 6-mercaptopurine of azathioprine wordt geschat.^{66,67} Bij het ontbreken van dit enzym heeft het ontstaan van azathioprinetoxiciteit immers een grotere kans. Dit TPMT-polymorfisme komt relatief weinig voor. Van de populatie is 0,3-0,6 % deficiënt voor dit enzym.⁶⁸

Oxidatieve stress en de rol van antioxidanten

Het is opvallend dat de twee stoffen die effect hebben in de behandeling van IPF, pirfenidone en N-acetylcysteïne, beide antioxidanteigenschappen hebben.⁶⁹⁻⁷¹ Antioxidanten kunnen de toxiciteit van zuurstofradicalen verminderen of zelfs voorkomen. Dat doet de vraag rijzen wat de pathofysiologische rol is van zuurstofradicalen bij IPF. De gunstige werking van antioxidanten bij IPF is ook wel verklaarbaar. Er is een duidelijk verband tussen de vorming van reactieve zuurstofdeeltjes (oxidanten) en fibrose. Een factor die een belangrijke rol speelt in het ontstaan van fibrose is TGF- α . Het blijkt dat oxidanten de productie van dit fibroserende TGF- α kunnen stimuleren. Fibroblasten die worden geïsoleerd uit longen van IPF-patiënten produceren het oxidant waterstofperoxide (H_2O_2). Door met antioxidanten deze oxidantniveaus te verlagen wordt het schadelijk samenspel tussen TGF- α en H_2O_2 ook verminderd. Daarmee zal het fibroseproces geremd kunnen worden.⁷²

Zuurstofradicalen ontstaan doordat het $O_2\bullet$ gemakkelijk een elektron kan opnemen. Daarbij ontstaat dan het superoxide-anionradicaal, aangegeven als $O_2\bullet^-$. Een radicaal is een molecuul met een ongepaard elektron en is meestal reactief. Doordat ook het $O_2\bullet^-$ een elektron opneemt, ontstaat (na protonering) het waterstofperoxide, aangegeven als H_2O_2 . Onder invloed van ijzerionen (Fe^{2+}) ontstaat het uiterst reactieve hydroxylradicaal, aangegeven als $\bullet OH$ (figuur 6).



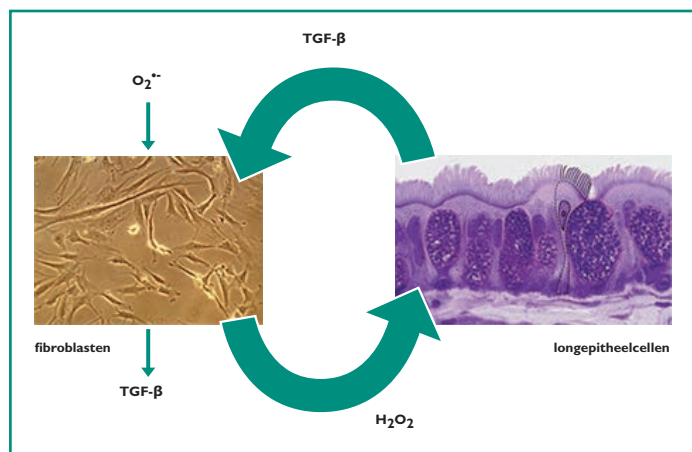
Figuur 6 Zuurstof (O_2) wordt met één elektron omgezet tot het superoxide anion radicaal ($O_2\bullet^-$). Er zijn diverse bronnen die deze omzetting mogelijk maken. Onder invloed van ijzer-ionen (Fe^{2+}) ontstaat het zeer reactieve (en schadelijke) hydroxylradicaal ($\bullet OH$).

Dit $\bullet OH$ reageert bijna onmiddellijk met allerlei biomoleculen (eiwitten, vetzuren, DNA). Eigenlijk alles wat in de directe omgeving van het $\bullet OH$ is te vinden zal reageren met deze zeer reactieve vorm van zuurstof. De levensduur van het $\bullet OH$ is een nanoseconde. Dit geeft de hoge reactiviteit aan.

Er zijn verschillende bronnen voor het $O_2\bullet^-$. Allerlei enzymen kunnen $O_2\bullet^-$ vormen. De verhoogde niveaus van fagocyterende cellen in het ontstoken longweefsel dragen bij aan de $O_2\bullet^-$ -productie. Deze radicalen ontstaan door de werking van het NADPH-oxidase en worden gebruikt voor het doden van microbiële binnendringers. Ten slotte zijn angiotensine II-receptoren (de AT-I-receptoren) gekoppeld aan een NADPH-oxidase en geven ook $O_2\bullet^-$. Na spontane of enzymatische omzetting wordt het $O_2\bullet^-$ omgezet tot H_2O_2 . Dit is bij verschillende longaandoeningen verhoogd meetbaar in de uitgedemde lucht. Het is zelfs mogelijk gebleken om $\bullet OH$ te meten in de uitademingslucht van cystic-fibrosepatiënten.⁷³

Omdat H_2O_2 geen radicaal is (het heeft immers geen vrije elektronen) is het beter om te spreken over reactieve zuurstofdeeltjes (reactive oxygen species, ROS).^{74,75} Verschillende cytokines en groeifactoren spelen een rol in de pathogenese van longfibrose. Een heel karakteristieke factor die betrokken is bij fibrose is de transforming growth factor β (TGF- β). Het blijkt dat ROS de TGF- β -vorming teweegbrengen in

longepitheelcellen.⁷⁶ Eveneens is gevonden dat fibroblasten die werden geïsoleerd van de longen van patiënten met IPF, H_2O_2 produceren na stimulatie met TGF- β . Dit schadelijke samenspel tussen H_2O_2 en TGF- β leidt tot een aantasting van de re-epithelialisering en tot fibrose (figuur 7). Door de vorming van ROS niet te laten escaleren zal het fibroserende proces minder hevig verlopen. Opvallend is overigens dat vooral $O_2^{\bullet-}$ de fibroblast lijkt te activeren.⁷⁷



Figuur 7 Het schadelijke samenspel tussen fibroblasten en longepitheelcellen. H_2O_2 uit fibroblasten veroorzaakt TGF- β -productie uit longepitheelcellen en TGF- β uit longepitheelcellen geeft H_2O_2 uit fibroblasten. Bovendien veroorzaakt $O_2^{\bullet-}$ de vorming van TGF- β uit fibroblasten.

Juist omdat tot nu toe het meeste resultaat is bereikt met geneesmiddelen met een antioxidantwerking is het zeer aantrekkelijk om te veronderstellen dat ook voeding die veel antioxidanten bevat, bescherming zou kunnen bieden tegen fibrose en wellicht ook het fibroseproces zou kunnen afremmen. Hoewel dit nog niet onderzocht is, lijkt deze benadering aantrekkelijk. Voeding met veel antioxidanten zou gunstig kunnen zijn.

Andere zinvolle aanvullingen en therapievormen

Zuurstof

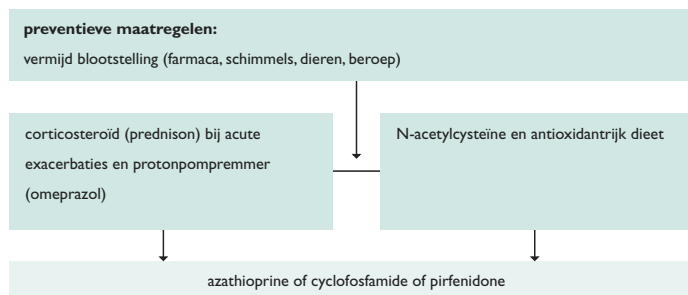
Naast de behandeling met medicijnen heeft een aantal longfibrosepatiënten zuurstof nodig, vooral indien er sprake is van hypoxie in rust. Hypoxie is een voorspeller van het mogelijk ontstaan van pulmonale hypertensie. Recent hebben Corte et al. aangetoond dat het aantal periodes van nachtelijke desaturatie invloed heeft op de prognose en mortaliteit.⁷⁹ Zelfs bij patiënten met een beperkte hoeveelheid fibrose bleek een desaturatie-index (DI: aantal desaturaties van >4% per uur per nacht) een maat voor pulmonale hypertensie.⁷⁹ Frank et al. beschrijven dat zuurstofsuppletie zeker zinvol is met name tijdens inspanning en dat als de zuurstoftoediening goed op maat wordt afgestemd de verbetering van de inspanningstolerantie nog beter bleek te zijn.⁸⁰ Als gevolg hiervan neemt de kortademigheid af en kan de patiënt actiever zijn. Er wordt

getracht de toename van de ernst van de gevolgen van de pulmonale hypertensie te voorkomen of af te remmen. Wel geven alle tot nu toe gedane studies aan dat er behoefte is aan beter gedocumenteerde studies. Helaas blijkt dat tot nu toe de niet-medicamenteuze behandelingen relatief weinig aandacht hebben bij onderzoekers, terwijl het belang groot lijkt, zeker als de mening van de patiënten zelf wordt gevraagd.¹⁵

Additionele overwegingen

Bij de behandeling kunnen nog andere overwegingen een rol spelen.⁸¹ Waar mogelijk kan aan de patiënt worden voorgesteld om in klinisch onderzoek met nieuwe middelen of combinatie van middelen te participeren.

Behandeling van comorbiditeit, zoals slaapapneu, gastro-oesofageale reflux, longembolie of diepe veneuze trombose, pulmonale hypertensie, emfyseem, obesitas, respiratoire infecties, pneumothorax, diabetes mellitus, atriale aritmie en hypercholesterolemie is van groot belang en kan helpen de kwaliteit van leven te verbeteren. Enkele evidente preventieve maatregelen zijn het voorkomen van gastro-oesofageale reflux en het vermijden van blootstelling aan stoffen die longfibrose of hypersensitieve pneumonitis uitlokken: sommige geneesmiddelen, stoffen tijdens werk en hobby, omgevingsfactoren, schimmels, huisdieren, vogels (figuur 8). Met name bij mensen die mogelijk een genetisch belasting hebben voor de ontwikkeling van IPF dient hier aandacht voor te zijn.



Figuur 8 Overwegingen bij het instellen van de handeling bij IPF.

Non-invasieve beademing

Moeheid is ook bij IPF en andere ILD's een groot probleem.^{42,48} Zij kan vele oorzaken hebben, waaronder het obstructief slaapapneusyndroom (OSAS). Dit komt niet alleen bij obese mensen voor, maar is ook een probleem bij een belangrijk deel van patiënten met verschillende ILD's. Het kan veroorzaakt worden door de onderliggende aandoening, maar ook door de medicamenteuze therapie ontstaan. Aangezien moeheid door OSAS in de praktijk goed te behandelen is, is het van groot belang hier ook aan te denken bij mensen met een ILD en het vervolgens ook vast te stellen. Yokoyama et al. toonden in een kleine studie aan dat non-invasieve beademing, anders dan mechanische ventilatie, wel zinvol lijkt bij patiënten met IPF.⁸² Bovendien gaat OSAS, net als IPF, gepaard met oxidatieve stress. Indien bij IPF sprake is van OSAS is er zeker een

rol voor CPAP (continuous positive airway pressure) of BiPAP (bilevel PAP).⁸² Behandeling met CPAP geeft een afname van de productie van zuurstofradicalen.

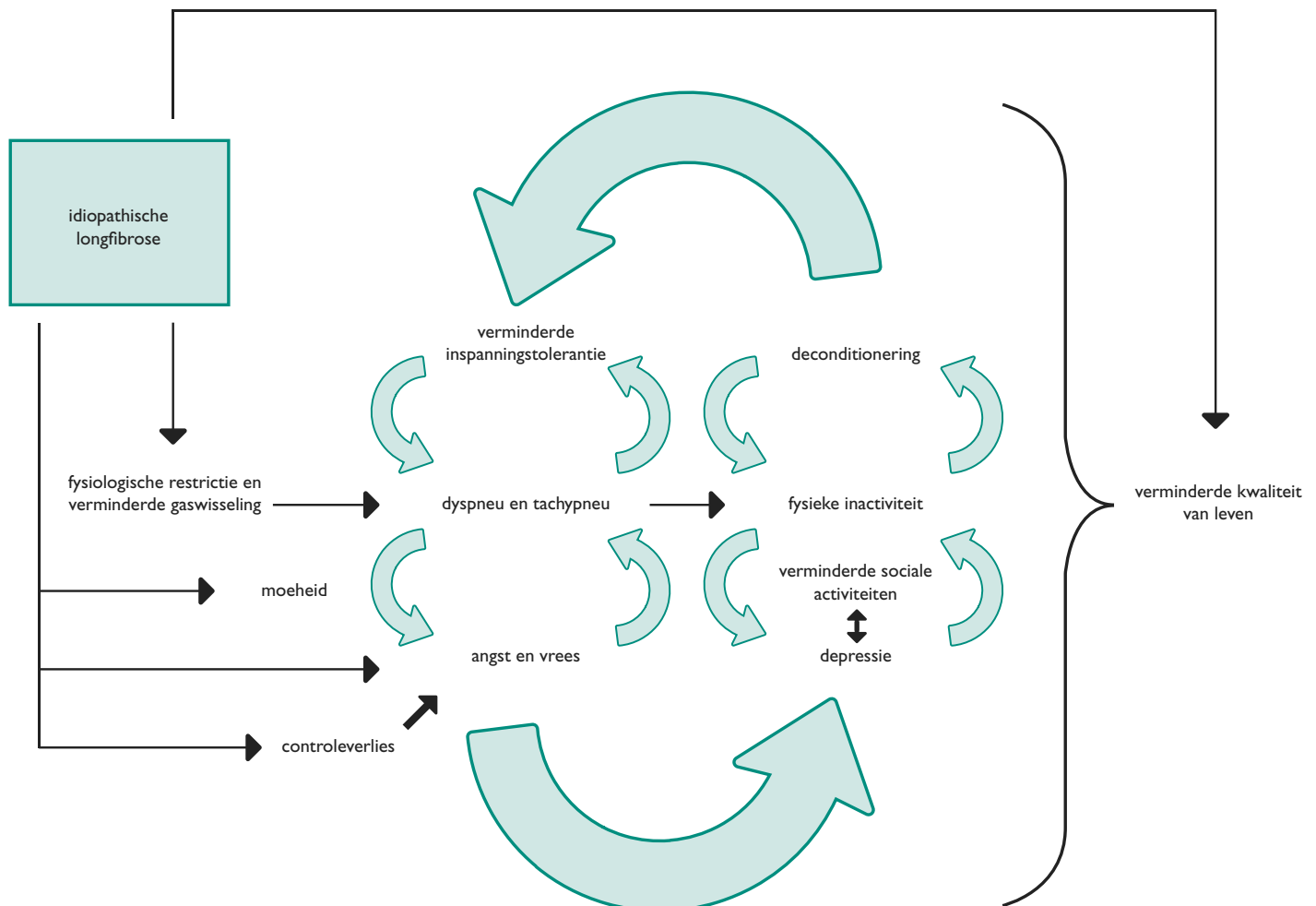
Revalidatie

Verschillende emotionele gezondheidsaspecten spelen bij IPF-patiënten, net als bij andere chronische aandoeningen, een belangrijke rol. Ze hebben het gevoel geen controle over de ziekte te hebben en worden angstig en onzeker. Het verminderen van de inspanningstolerantie brengt hen steeds meer in een isolement. Ook de wetenschap dat ze korter te leven hebben maakt deze patiënten bang. Spieren moeten onderhouden worden en dat kan alleen maar door ze te gebruiken. Verminderd gebruik door bijvoorbeeld immobiliteit ten gevolge van aandoeningen als IPF leidt vaak tot verlies van spiermassa, minder kracht en functionaliteit en snellere vermoeidheid. Op zijn beurt leidt dat tot het juist vermijden van inspanning en dan kan er gemakkelijk een neerwaartse spiraal ontstaan. Wanneer beweging en inspanning mogelijk is, dient dat dus ook benut te worden. Rust roest hier echt. Regelmatige beweging kan ook nuttig zijn voor patiënten met longfibrose.⁸³⁻⁸⁵ Een dagelijkse wandeling of het regelmatig gebruiken van bijvoorbeeld een

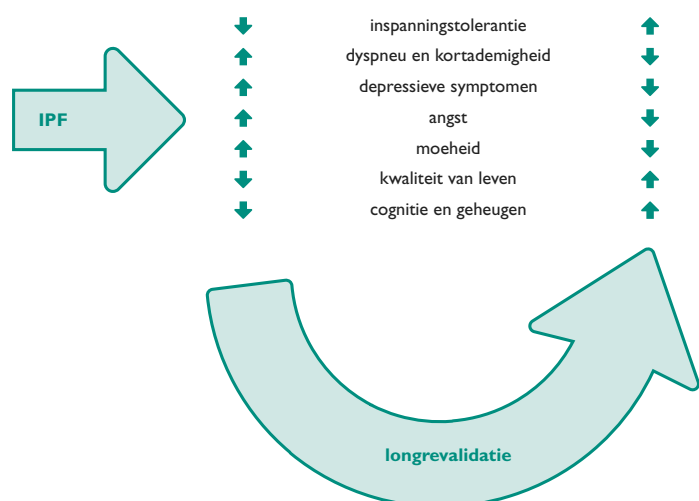
hometrainer kan de spierkracht en het ademhalingsvermogen verbeteren en de conditie doen toenemen.

Hoewel IPF en COPD heel verschillend zijn, hebben deze aandoeningen ook overeenkomsten: ze veroorzaken dyspneu, abnormale gaswisseling en verminderde inspanningstolerantie (zie ook figuur 9).⁸⁵

Tevens spelen bij beide aandoeningen angst en depressieve symptomen een rol. Dit alles heeft ook invloed op de kwaliteit van leven. Gezien deze overeenkomsten is het te verwachten dat IPF-patiënten hetzelfde voordeel van revalidatie zouden kunnen hebben als COPD-patiënten.⁸⁵⁻⁸⁷ Er zijn helaas nog geen grote studies gedaan bij IPF, maar pilotstudies laten een verbetering van de 6-minutenlooptest-afstand zien en vermindering van de dyspneu. Swigris et al. toonden recent aan dat de functionele capaciteit duidelijk toenam en ook vermoeidheid duidelijk afnam.⁸⁷ Gebaseerd op de kennis verzameld bij COPD is een concept voorgesteld dat het doel van revalidatie bij IPF zou kunnen zijn. Het voordeel dat IPF-patiënten van revalidatie zouden kunnen hebben is schematisch weergegeven in figuur 10.



Figuur 9 Gevolgen van idiopathische longfibrose (IPF) op een aantal fysiologische en psychische functies.⁸⁵



Figuur 10 Hypothese invloed van revalidatie bij patiënten met idiopathische longfibrose (IPF).⁸⁵

Uit eigen ervaring met een revalidatieprogramma bij IPF-patiënten blijkt dat deze groep patiënten aangeeft enorm veel baat te hebben bij een dergelijk programma. Ze zijn minder angstig, krijgen meer zelfvertrouwen en leren om te gaan met het opzoeken van grenzen en voorkomen van te ernstige desaturatie. Trainen met zuurstof draagt daar o.a. aan bij. Mede door contact met medepatiënten lukt het om elkaar te stimuleren en praktische tips uit te wisselen over de omgang met fysieke beperkingen. Uiteindelijk leidt dat tot een duidelijke verbetering van de kwaliteit van leven. Naast de inspanningstolerantie verbetert de spierkracht ook. Zoals te verwachten verbetert de longfunctie niet, longfunctieparameters dienen dan ook niet als inclusiecriteria te worden gehanteerd om voor revalidatie in aanmerking te komen, of als uitkomstmaat bij studies naar het effect. Daar dient veel meer gekeken te worden naar het effect op het zelfvertrouwen, de energie en de algemene blik op het leven, ondanks de ziekte.

Vaccinatie

Infecties kunnen tot levensbedreigende situaties leiden. Daarom is preventie van infecties in het algemeen van groot belang. Bij patiënten met longfibrose wordt zowel de jaarlijkse griepvaccinatie als de vaccinatie met pneumokokkenvaccin (*S. pneumoniae*) geadviseerd.^{1,21,88}

Longtransplantatie

De prognose van IPF is slecht, gemiddeld 2,5 tot 4 jaar.^{31,89,90} Gezien het ontbreken van goede therapeutische mogelijkheden kan bij IPF-patiënten longtransplantatie overwogen worden. Een longtransplantatie kan de enige kans zijn om te kunnen overleven. Een hoge leeftijd is geen absolute contra-indicatie, maar aangezien de resultaten bij patiënten boven de 60 jaar duidelijk slechter uitvallen moet wel rekening gehouden worden met de leeftijd. Patiënten met familiale IPF (FIPF) presenteren zich vaak op een jongere leeftijd, waardoor dit een groep is die in het bijzonder

voor transplantatie in aanmerking komt. Een longtransplantatie is een laatste poging om de kwaliteit van leven te verbeteren, maar vooral ook de duur van het leven te verlengen. Voordat besloten wordt of de patiënt werkelijk een goede kandidaat is voor een transplantatie, wordt een uitgebreid onderzoek gedaan. Als deze screening gunstig uitvalt en besloten wordt tot longtransplantatie, wordt de patiënt op de wachtlijst geplaatst. Of hij uiteindelijk ook echt een nieuwe long krijgt, hangt voornamelijk af van de beschikbaarheid van een geschikte donor en het aantal personen op de wachtlijst. Op dit moment is het aantal geschikte donorlongen veel te klein in verhouding tot de vraag. Over het algemeen zijn de resultaten van een longtransplantatie gunstig. De overlevingskans bij deze behandeling is gerekend over vijf jaar ongeveer 60%. Het uiteindelijke resultaat kan beïnvloed worden door allerlei complicaties, waaronder afstotingsverschijnselen en ernstige infecties. In Nederland worden op dit moment longtransplantaties uitgevoerd in de academische ziekenhuizen in Groningen, Rotterdam en Utrecht. Na het stellen van de diagnose IPF mag niet gewacht worden met het doorverwijzen naar een transplantatiecentrum, aangezien de overleving van IPF beperkt is en patiënten gemiddeld nog zo'n twee tot drie jaar op de wachtlijst staan. Na COPD is IPF internationaal gezien de meest voorkomende ziekte waarvoor patiënten een longtransplantatie ondergaan. De mortaliteit op de wachtlijst is het hoogst onder IPF-patiënten: ongeveer 30% van de IPF-patiënten overlijdt op de wachtlijst.

Palliatieve, end-of-life care

Voor palliatieve begeleiding is voor patiënten met IPF in verhouding nog weinig aandacht.^{9,42,91} Op zich is het aannemelijk dat deze niet anders is dan bij patiënten met een terminale aandoening als kanker. Als iemand de diagnose kanker krijgt is echter veel sneller duidelijk dat het om een zeer ernstige aandoening gaat met grote persoonlijke, sociale en psychologische gevolgen, zowel voor de patiënt als voor zijn omgeving. Niet altijd dringt het tot de mensen door dat de diagnose longfibrose ernstige gevolgen kan hebben. Er is een groeiend besef dat ook voor niet-maligne aandoeningen als COPD en IPF behoefte bestaat aan effectieve end-of-life begeleiding ter verbetering van de kwaliteit van leven.⁹² In een survey door Bajwah et al. is onderzocht dat palliatieve begeleiding meer is dan het voorschrijven van medicatie.⁹¹ In deze retrospectieve studie is vooral aandacht geschonken aan de mening van de patiënt. Een belangrijk punt dat uit deze studie naar voren komt is dat patiënten zelf graag goed geïnformeerd willen worden en niet het gevoel willen hebben in de steek gelaten te worden. Ook als er op het medicamenteuze vlak niets meer te bieden is, kun je juist nog heel veel voor de mensen betekenen. Naast de te verwachten symptomen die samenhangen met de verminderde opnamecapaciteit van zuurstof, zoals kortademigheid, verminderde inspanningstolerantie e.d. bleken mensen ook veel hinder te hebben van pijn, vooral thoracale pijn.⁹¹

Aandacht moet er zeker zijn voor de verlangens van de patiënt aan het einde van zijn leven: waar wil hij verpleegd worden, enz. Deze gevoelige zaken moeten uit de taboesfeer gehaald worden.⁹¹ Waar nodig wordt als aanvulling gebruikgemaakt van toediening van zuurstof en andere ondersteunende maatregelen. Soms is dit de enige manier waarop een longfibrosepatiënt nog in staat is bepaalde activiteiten te ondernemen.

Conclusie

Goede voorlichting over de ernst en consequenties van de aandoening is in de begeleiding van fibrosepatiënten essentieel. Ziekte-inzicht en informatie van de patiënt en zijn familie zijn bij deze aandoening net zo belangrijk als bij een maligne aandoening. Ook de rol van de verschillende patiëntenorganisaties is van groot belang: zij verzorgen voorlichtingsmateriaal en organiseren lotgenotencontactbijeenkomsten.

Samenvatting

Longfibrose (IPF) is een ernstige, chronische, progressieve en meestal levensbekortende aandoening. De oorzaak is in veel gevallen onbekend. In sommige gevallen zijn er duidelijke aanwijzingen voor een erfelijke component. Bij de schade speelt oxidatieve stress een belangrijke rol. Zuurstof opnemen wordt steeds moeilijker. De patiënt wordt kortademig, snel moe en heeft veel minder energie. Deze aandoening heeft een enorme sociale impact en invloed op de kwaliteit van leven. Bij de diagnostiek is samenwerking met verschillende disciplines essentieel. De behandeling en begeleiding bestaan uit medicamenteuze en niet-medicamenteuze therapie. Een adequate behandeling is echter niet voorhanden.

Als er eenmaal sprake is van fibrose, is er medicamenteus weinig winst te behalen. Pathofysiologische kan er in ieder geval naar gestreefd worden het inflammatoire proces af te remmen of te stabiliseren. Voorzorgen kunnen zijn adequate refluxbehandeling en goede voeding. Antioxidanten kunnen bijdragen aan een remming van het fibroserende proces. Daarnaast kan revalidatie uitkomst bieden. Antistolling lijkt geen gunstig effect te hebben. Farmacogenetisch onderzoek kan behulpzaam zijn bij het individueel selecteren van de medicatie. Een longtransplantatie is uiteindelijk in sommige gevallen de enige behandeloptie, maar daarvoor komen lang niet alle patiënten in aanmerking.

De niet-medicamenteuze therapie heeft vooral als doel de impact van IPF te verminderen en te begeleiden. Belangrijke elementen zijn zuurstofsuppletie, revalidatie, adequate behandeling van eventuele OSAS, goede opvang van acute exacerbaties, voorkomen en vroegtijdig behandelen van infecties, gezonde voeding, en palliatie. Revalidatie verbetert de longfunctie niet, maar kan wel de inspanningstolerantie verhogen en de kortademigheidsklachten doen verminderen. Dit heeft weer gevolgen voor het algemeen welbevinden, vergroten van zelfvertrouwen en de kwaliteit van leven. Het bereiken van een stabiele situatie wordt veelal als winst beschouwd.

Gegevens over het voorkomen van longfibrose in Nederland ontbreken. In december 2011 is men daarom in het expertisecentrum interstitiële longziekten van het Sint Antoniusziekenhuis te Nieuwegein, in samenwerking met de Longfibrosepatiëntenvereniging, gestart met een landelijke registratie van longfibrosepatiënten. Het is van belang dat nog veel meer longfibrosepatiënten zich aanmelden. Informatie en aanmelding deelname: Ir. Annemarie Schrijver onderzoeker expertisecentrum interstitiële longziekten, afdeling longziekten Sint Antoniusziekenhuis Nieuwegein, e-mail: a.schrijver@antoniusziekenhuis.nl.

Voor meer informatie en het bestellen van het voorlichtingsboekje *Diagnose Longfibrose*, en dan... kunt u zich wenden tot de Belangenvereniging Longfibrosepatiënten Nederland.

- longfibrosevereniging@home.nl
- www.longfibrose.nl

ild care foundation

- www.ildcare.eu

Stichting LAM-Nederland

- www.lam-nederland.nl

Histiocytose Nederland

- www.histio.nl

CASUÏSTIEK

Casus I

U hebt een 57-jarige man onder behandeling met een idiopathische longfibrose (IPF). Een halfjaar geleden, toen de diagnose bevestigd is, hebt u samen met hem besloten te gaan behandelen met azathioprine 100 mg per dag, 10 mg prednison per dag en 3 maal daags 600 mg NAC. Sindsdien is patiënt stabiel en klinisch niet achteruitgegaan. Hij maakt nu een afspraak, aangezien hij de persberichten van het eerder stoppen van de PANTHER-studie heeft gelezen en bang is dat de azathioprine hem ook kwaad kan doen.

Stopt u de azathioprine op grond van de studieresultaten?

Welk aanvullend onderzoek kunt u doen op grond waarvan u kunt beoordelen of deze man bijwerkingen zou kunnen verwachten?

Casus II

U hebt een patiënt met een interstitieel beeld. Het is u uit de literatuur bekend dat oxidanten een schadelijke rol spelen in het fibroseproces. U overweegt antioxidanten te geven, maar hierover is bij dit ziektebeeld niet veel bekend.

Hoe kunt u toch een weloverwogen beslissing nemen?

Zijn er dieetvoorstellen te doen aan de patiënt met een interstitieel beeld?

LITERATUUROPGAVE

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. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277-304.
3. Fernandez Perez ER, Daniels CE, Schroeder DR, et al. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based study. *Chest* 2010;137:129-137.
4. Song JW, Hong SB, Lim CM, Koh Y, Kim DS. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *Eur Respir J* 2011;37:356-363.
5. Judge EP, Fabre A, Adamali HI, Egan JJ. Acute exacerbations and pulmonary hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2012;40:93-100.
6. Hyzy R, Huang S, Myers J, Flaherty K, Martinez F. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007;132:1652-1658.
7. Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:636-643.
8. Meltzer EB, Noble PW. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:8.
9. Meyer KC. Management of interstitial lung disease in elderly patients. *Curr Opin Pulm Med* 2012
10. Olson AL, Swigris JJ. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and epidemiology. *Clin Chest Med* 2012;33:41-50.
11. Swigris JJ, Olson AL, Huie TJ, et al. Ethnic and racial differences in the presence of idiopathic pulmonary fibrosis at death. *Respir Med* 2012;106:588-593.
12. du Bois RM. An earlier and more confident diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2012;21:141-146.
13. Mahendran S, Sethi T. Treatments in idiopathic pulmonary fibrosis: time for a more targeted approach? *QJM* 2012
14. Olson AL, Swigris JJ, Brown KK. Clinical trials and tribulations—lessons from pulmonary fibrosis. *QJM* 2012
15. Schoenheit G, Becattelli I, Cohen AH. Living with idiopathic pulmonary fibrosis: an in-depth qualitative survey of European patients. *Chron Respir Dis* 2011;8:225-231.
16. Cerri S, Spagnolo P, Luppi F, Richeldi L. Management of idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Chest Med* 2012;33:85-94.
17. Richeldi L. Assessing the treatment effect from multiple trials in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2012;21:147-151.
18. Mullen J, Hodgson MJ, DeGraff CA, Godar T. Case-control study of idiopathic pulmonary fibrosis and environmental exposures. *J Occup Environ Med* 1998;40:363-367.
19. Baumgartner KB, Samet JM, Coultas DB, et al. Occupational and environmental risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis: a multicenter case-control study. *Collaborating Centers. Am J Epidemiol* 2000;152:307-315.
20. Drent M, Bomans PH, Van Suylen RJ, Lamers RJ, Bast A, Wouters EF. Association of man-made mineral fibre exposure and sarcoidlike granulomas. *Respir Med* 2000;94:815-820.
21. Vanfleteren LE, Linssen CF. Role of microorganisms in interstitial lung disease. *Cur Opin Pulm Med* 2010;16:489-495.
22. Stewart JP, Egan JJ, Ross AJ, et al. The detection of Epstein-Barr virus DNA in lung tissue from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1336-1341.
23. Wijnen PA, Bekers O, Drent M. Relationship between drug-induced interstitial lung diseases and cytochrome P450 polymorphisms. *Curr Opin Pulm Med* 2010;16:496-502.
24. Hubbard R, Venn A, Smith C, Cooper M, Johnston I, Britton J. Exposure to commonly prescribed drugs and the etiology of cryptogenic fibrosing alveolitis: a case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:743-747.
25. Wijnen PA, Nelemans PJ, Verschakelen JA, Bekers O, Voort CE, Drent M. The role of tumor necrosis factor alpha G-308A polymorphisms in the course of pulmonary sarcoidosis. *Tissue antigens* 2010;75:262-268.
26. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 2007;357:2153-2165.
27. Mostard RL, Prompers L, Weijers RE, et al. F-18 FDG PET/CT for detecting bone and bone marrow involvement in sarcoidosis patients. *Clin Nucl Med* 2012;37:21-25.
28. Baughman RP, Lower EE, Gibson K. Pulmonary manifestations of sarcoidosis. *Presse Med* 2012;41:e289-302.
29. Barlo NP. Idiopathische pulmonale fibrose: erfelijke component? *ild care today* 2010;1:10-17.
30. Lee HL, Ryu JH, Wittmer MH, et al. Familial idiopathic pulmonary fibrosis: clinical features and outcome. *Chest* 2005;127:2034-2041.

31. Gunther A, Korfei M, Mahavadi P, von der Beck D, Ruppert C, Markart P. Unravelling the progressive pathophysiology of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2012;21:152-160.
32. Drent M, du Bois RM, Poletti V. Recent advances in the diagnosis and management of nonspecific interstitial pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9:411-417.
33. Lee JS, Song JW, Wolters PJ, et al. Bronchoalveolar lavage pepsin in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2012;39:352-358.
34. Raghu G, Meyer KC. Silent gastro-oesophageal reflux and microaspiration in IPF: mounting evidence for anti-reflux therapy? *Eur Respir J* 2012;39:242-245.
35. De Vries J, Seebregts A, Drent M. Assessing health status and quality of life in idiopathic pulmonary fibrosis: which measure should be used? *Respir Med* 2000;94:273-278.
36. De Vries J, Kessels BL, Drent M. Quality of life of idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Eur Respir J* 2001;17:954-961.
37. Martinez FJ, Safrin S, Weycker D, et al. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2005;142:963-967.
38. Swigris JJ, Gould MK, Wilson SR. Health-related quality of life among patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005;127:284-294.
39. Swigris JJ, Kuschner WG, Jacobs SS, Wilson SR, Gould MK. Health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Thorax* 2005;60:588-594.
40. Swigris JJ, Stewart AL, Gould MK, Wilson SR. Patients' perspectives on how idiopathic pulmonary fibrosis affects the quality of their lives. *Health Qual Life Outcomes* 2005;3:61.
41. Papiris SA, Manali ED, Kolilekas L, et al. Clinical review: idiopathic pulmonary fibrosis acute exacerbations—unravelling Ariadne's thread. *Crit Care* 2010;14:246.
42. Elfferich MD, De Vries J, Drent M. Type D or 'distressed' personality in sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2011;28:65-71.
43. O'Connell OJ, Kennedy MP, Henry MT. Idiopathic pulmonary fibrosis: treatment update. *Adv Ther* 2011;28:986-999.
44. Drent M, Cobben NA, Henderson RF, Wouters EF, van Dieijen-Visser M. Usefulness of lactate dehydrogenase and its isoenzymes as indicators of lung damage or inflammation. *Eur Respir J* 1996;9:1736-1742.
45. van Krugten M, Cobben NA, Lamers RJ, et al. Serum LDH: a marker of disease activity and its response to therapy in idiopathic pulmonary fibrosis. *Neth J Med* 1996;48:220-223.
46. Kottmann RM, Kulkarni AA, Smolnycki KA, et al. Lactic acid is elevated in idiopathic pulmonary fibrosis and induces myofibroblast differentiation via pH-dependent activation of transforming growth factor- β . *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:740-751.
47. du Bois RM, Weycker D, Albera C, et al. Six-minute-walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: test validation and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1231-1237.
48. Egan JJ. Follow-up and nonpharmacological management of the idiopathic pulmonary fibrosis patient. *Eur Respir Rev* 2011;20:114-117.
49. Hallowell RW, Reed RM, Fraig M, Horton MR, Girgis RE. Severe pulmonary hypertension in idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. *Pulm Circ* 2012;2:101-106.
50. Mink SN, Maycher B. Comparative manifestations and diagnostic accuracy of high-resolution computed tomography in usual interstitial pneumonia and nonspecific interstitial pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 2012.
51. Iwasawa T, Ogura T, Sakai F, et al. CT analysis of the effect of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur J Radiol* 2012.
52. Mineo G, Ciccarese F, Attina D, et al. Natural history of honeycombing: follow-up of patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with single-lung transplantation. *Radiol Med* 2012.
53. Richeldi L, Davies HR, Ferrara G, Franco F. Corticosteroids for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD002880.
54. du Bois RM. Strategies for treating idiopathic pulmonary fibrosis. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9:129-140.
55. Nathan SD, Barnett SD, Moran B, et al. Interferon gamma-1b as therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. An inpatient analysis. *Respiration* 2004;71:77-82.
56. Antoniou KM, Nicholson AG, Dimadi M, et al. Long-term clinical effects of interferon gamma-1b and colchicine in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2006;28:496-504.
57. Raghu G, Brown KK, Bradford WZ, et al. A placebo-controlled trial of interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2004;350:125-133.
58. King TE, Jr., Albera C, Bradford WZ, et al. Effect of interferon gamma-1b on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (INSPIRE): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;374:222-228.

59. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011;377:1760-1769.
60. Crestani B. A first step against idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2011;20:130-131.
61. Demedts M, Behr J, Buhl R, et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005;353:2229-2242.
62. Noth I, Anstrom KJ, Calvert SB, et al. A Placebo-Controlled Randomized Trial of Warfarin in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;DOI 10.1164/rccm.201202-200314OC.
63. Wijnen PA, Verschakelen JA, Bast A, Bekers O, Drent M. Diffuse alveolar hemorrhage in coumarin users: A fibrosing interstitial pneumonia trigger? *Lung* 2012; in press.
64. Wells AU, Behr J, Costabel U, Cottin V, Poletti V. Triple therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: an alarming press release. *Eur Respir J* 2012;39:805-806.
65. Wijnen PA, Drent M, Nelemans PJ, et al. Role of cytochrome P450 polymorphisms in the development of pulmonary drug toxicity: a case-control study in the Netherlands. *Drug Saf* 2008;31:1125-1134.
66. Bakker JA, Drent M, Bierau J. Relevance of pharmacogenetic aspects of mercaptopurine metabolism in the treatment of interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2007;13:458-463.
67. Bakker JA, Bierau J, Drent M. Therapeutic regimens in interstitial lung disease guided by genetic screening: fact or fiction? *Eur Respir J* 2007;30:821-822.
68. Weinshilboum R. Inheritance and drug response. *N Engl J Med* 2003;348:529-537.
69. Bast A, Haenen GRMM. α -Lipoic acid and N-acetylcysteine: New concepts for old drugs. In: Cadenas E, Packer L, eds. *Biothiols in health and disease*. New York: Marcel Dekker, 1995; 409-425.
70. Mitani Y, Sato K, Muramoto Y, et al. Superoxide scavenging activity of pirfenidone-iron complex. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;372:19-23.
71. Salazar-Montes A, Ruiz-Corro L, Lopez-Reyes A, Castrejon-Gomez E, Armendariz-Borunda J. Potent antioxidant role of pirfenidone in experimental cirrhosis. *Eur J Pharmacol* 2008;595:69-77.
72. Bast A, Weseler AR, Haenen GR, den Hartog GJ. Oxidative stress and antioxidants in interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2010;16:516-520.
73. Rosias PP, Den Hartog GJ, Robroeks CM, et al. Free radicals in exhaled breath condensate in cystic fibrosis and healthy subjects. *Free Radic Res* 2006;40:901-909.
74. Boots AW, Drent M, Swennen EL, Moonen HJ, Bast A, Haenen GR. Antioxidant status associated with inflammation in sarcoidosis: a potential role for antioxidants. *Respiratory medicine* 2009;103:364-372.
75. Kinnula VL, Fattman CL, Tan RJ, Oury TD. Oxidative stress in pulmonary fibrosis: a possible role for redox modulatory therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:417-422.
76. Bellocq A, Azoulay E, Marullo S, et al. Reactive oxygen and nitrogen intermediates increase transforming growth factor-beta1 release from human epithelial alveolar cells through two different mechanisms. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;21:128-136.
77. Qi S, den Hartog GJ, Bast A. Superoxide radicals increase transforming growth factor-beta1 and collagen release from human lung fibroblasts via cellular influx through chloride channels. *Toxicol Appl Pharmacol* 2009;237:111-118.
78. Visca D, Montgomery A, de Lauretis A, et al. Ambulatory oxygen in interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2011;38:987-990.
79. Corte TJ, Wort SJ, Talbot S, et al. Elevated nocturnal desaturation index predicts mortality in interstitial lung disease. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2012;29:41-50.
80. Frank RC, Hicks S, Duck AM, Spencer L, Leonard CT, Barnett E. Ambulatory oxygen in idiopathic pulmonary fibrosis: of what benefit? *Eur Respir J* 2012;40:269-270.
81. Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: new evidence and an improved standard of care in 2012. *Lancet* 2012;380:699-701.
82. Yokoyama T, Kondoh Y, Taniguchi H, et al. Noninvasive ventilation in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern Med* 2010;49:1509-1514.
83. Ferreira A, Garvey C, Connors GL, et al. Pulmonary rehabilitation in interstitial lung disease: benefits and predictors of response. *Chest* 2009;135:442-447.
84. Naji NA, Connor MC, Donnelly SC, McDonnell TJ. Effectiveness of pulmonary rehabilitation in restrictive lung disease. *J Cardiopulm Rehabil* 2006;26:237-243.
85. Swigris JJ, Brown KK, Make BJ, Wamboldt FS. Pulmonary rehabilitation in idiopathic pulmonary fibrosis: a call for continued investigation. *Respir Med* 2008;102:1675-1680.
86. Spruit MA, Janssen DJ, Franssen FM, Wouters EF. Rehabilitation and palliative care in lung fibrosis. *Respirology* 2009;14:781-787.

87. Swigris JJ, Fairclough DL, Morrison M, et al. Benefits of pulmonary rehabilitation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Care* 2011;56:783-789.
88. Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis: guidelines for diagnosis and clinical management have advanced from consensus-based in 2000 to evidence-based in 2011. *Eur Respir J* 2011;37:743-746.
89. Mura M, Porretta MA, Bargagli E, et al. Predicting survival in newly diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis: a 3-year prospective study. *Eur Respir J* 2012;40:101-109.
90. De Oliveira NC, Osaki S, Maloney J, Cornwell RD, Meyer KC. Lung transplant for interstitial lung disease: outcomes before and after implementation of the united network for organ sharing lung allocation scoring system. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:680-685.
91. Bajwah S, Higginson IJ, Ross JR, et al. Specialist palliative care is more than drugs: a retrospective study of ILD patients. *Lung* 2012;190:215-220.
92. Curtis JR. Palliative and end-of-life care for patients with severe COPD. *Eur Respir J* 2008;32:796-803.

ANTWOORDEN BIJ DE CASUÏSTIEK

Casus I – Antwoord

Stopt u de azathioprine op grond van de studieresultaten?

Nee (zie referentie 62). Als aanvulling op deze studie wordt het volgende vermeld:

Due to an error in the final stages of production, we regret that the fifth paragraph in the above manuscript was printed incorrectly. The complete, corrected paragraph is reprinted below.

'The strong recommendation made by the authors is that the press release should be proactively discussed with all patients with definite or probable IPF, currently receiving immunosuppressive therapy, in order to make a shared decision on subsequent management. Over and above a review of the press release itself, informed discussion should include a summary of the aforementioned uncertainties and detailed consideration of the specific clinical scenario of the individual patient. We recommend strongly that the patient should be offered the opportunity to take a view on management changes and, in clinical scenarios in which management decisions are otherwise a close call, strongly held views of the patient should determine the final management decision.'

Het gunstig verloop van de pathologie bij de patiënt en onzekerheden in beschouwing nemend stelt u voor de therapie met azathioprine niet te stoppen.

Welk aanvullend onderzoek kunt u doen op grond waarvan u kunt beoordelen of deze man bijwerkingen zou kunnen verwachten?

U test op aanwezigheid van het metaboliserende enzym thiopurine-S-methyltransferase. Azathioprine wordt gemetaboliseerd tot de reactieve metaboliet thiopurine. De toxiciteit van deze metaboliet wordt verminderd doordat deze wordt gemethyleerd door het enzym thiopurine-S-methyltransferase (TPMT). Er is een kans dat deze man dit enzym niet heeft, waardoor de afbraak van thiopurine vertraagd is. Dit zou tot bijwerkingen van azathioprine kunnen leiden. U doet dus een test om na te gaan of TPMT bij uw patiënt aanwezig is.

Casus II – Antwoord

Hoe kunt u toch een weloverwogen beslissing nemen?

U kunt een weloverwogen beslissing nemen op grond van de pathofysiologische kennis die beschikbaar is. Bij ziekten waar klinische studies ontbreken kan kennis van de pathofysiologie van de ziekte leidend zijn in de behandeling. Er zijn duidelijke aanwijzingen dat oxidanten een schadelijke rol spelen in het longfibroseproces, want geneesmiddelen met antioxidantwerking zijn effectief. Uit verschillende in-vitrostudies is bekend dat oxidanten leiden tot vorming van TGF- β in de fibroblast, hetgeen schade geeft aan het longepitheel en de ontsteking bevordert. Op grond van deze biochemische kennis geeft u het veilige N-acetylcysteïne in een maximale dosering van 3×600 mg per dag. Kennis van het mechanisme en veiligheid worden leidend bij gebrek aan klinische studies.

Zijn er dieetvoorstellen te doen aan de patiënt met een interstitieel beeld?

Voldoende groeten en fruit. Een antioxidantrijk dieet ligt zeer voor de hand. U stelt voor dat de patiënt op zijn minst de aanbevolen dagelijkse hoeveelheid groenten en fruit consumeert: twee stuks fruit en 200 gram groente.

PUBLICATIES

- **Antistolling**
R. Pisters
- **Arthritis psoriatica**
Dr. A.W.R. van Kuijk
Dr. A.Y. Goedkoop
- **Bipolaire stoornissen**
Dr. R.W. Kupka
- **Botmetastasen**
Dr. H.P. Sleeboom
- **Cardiovasculair risicomanagement**
Dr. A.G. Lieveise
- **Chronische obstipatie**
Dr. R.J.F. Felt-Bersma
- **Colitis ulcerosa**
Dr. P.C.J. ter Borg
Dr. C.J. van der Woude
- **Community acquired pneumonia**
J.A. Schouten
- **COPD**
Dr. J.C.C.M. in't Veen
Prof. dr. C.P. van Schayck
- **Dyslipidemie**
Dr. P.J. Lansberg
Dr. E.S.G. Stroes
- **Eczeem**
P.M.J.H. Kemperman
Dr. H.B. Thio
- **Hartfalen**
Dr. R.M. de Jong
Y.P. Dijkstra
- **IMID - infectierisico's en vaccinatiestrategie**
Dr. M. Bijl
- **Immunotherapie**
F.J.A. Burgersdijk
- **Longfibrose**
Prof. dr. M. Drent
Prof. dr. A. Bast
- **Mammacarcinoom (vroeg stadium)**
Dr. L.V.A.M. Beex
- **Mammacarcinoom (gemetastaseerd)**
Prof. dr. E. Boven
- **Migraine**
Dr. J.A. Carpay
- **Multipale sclerose**
Dr. E.A.C.M. Sanders
Dr. C.P. Zwanikken
- **Neuropatische pijn**
Dr. J.H. Vranken
- **Ovariumcarcinoom**
Dr. F. Vernooij
- **Pijn bij artrose en RA**
Dr. M.T. Nurmohamed
- **Prostaatacarcinoom**
M.R.H. Schuit
Prof. dr. C.H. Bangma
- **Psoriasis**
M. Wakkee
Dr. T.E.C. Nijsten
- **Psychosen**
Dr. P.N. van Harten
- **Reumatoïde artritis**
Dr. J.K. de Vries-Bouwstra
Dr. C.F. Allaart
- **Slaapapneu**
Dr. N. de Vries
- **Spondylartropathieën**
Dr. I.E. van der Horst-Bruinsma
- **Ziekte van Crohn**
Dr. M.J. Pierik
- **Ziekte van Parkinson**
Dr. A. Hovestadt
- **Zwangerschap bij RA**
Dr. Y.A. de Man

Verwachte nieuwe & geactualiseerde publicaties

- **Arthritis psoriatica**
- **Axiale spondylartritis**
- **Botmetastasen**
- **Behandeling van MS**
- **COPD**
- **Reumatoïde artritis**

Farmacotherapie-Online® is een online naslagwerk met 'state of the art'-overzichtsartikelen over farmacotherapie voor medisch specialisten en (ziekenhuis)apothekers. Onder redactie van de nationale opinieleiders wordt over een breed scala aan therapeutische indicaties een actueel inzicht gegeven in de laatste stand van zaken. Daarbij wordt volop aandacht besteed aan nieuwe ontwikkelingen. Ruim 8000 abonnees maken regelmatig gebruik van Farmacotherapie-Online®.

Medische beroepsbeoefenaren kunnen zich kosteloos aanmelden op www.farmacotherapie.org. Abonnees krijgen toegang tot alle informatie op de website en ontvangen de e-nieuwsbrief. Tevens worden als extra service werkboeken en cd-rom's met PowerPoint-presentaties uitgegeven.



Copyright

Niets uit deze uitgave mag op enigerlei wijze worden overgenomen zonder voorafgaande, schriftelijke toestemming van de uitgever. Hieronder valt niet het eigen gebruik van reprints door abonnees.