

# Getekend door littekens in de longen

Interview met prof. dr. M. Drent

**L**ongfibrose is zeldzaam en soms lastig te onderscheiden van andere longziekten. Deze ernstige progressieve longaandoening heeft een enorme impact op de kwaliteit van leven van de patiënt en zijn omgeving. Prof. dr. M. (Marjolein) Drent, longarts in Ziekenhuis Gelderse Vallei te Ede en hoogleraar op het gebied van de interstitiële longaandoeningen aan de Universiteit Maastricht, geeft enkele nuttige handvatten.

Longfibrose komt in allerlei gedaanten: ofwel door een duidelijk oorzaak (*tabel 1*), ofwel zonder aanwijsbare etiologie; idiopathische pulmonale fibrose (IPF) genoemd. Het kan een sluipend en chronisch karakter hebben of een ernstige, progressieve en meestal levensbekortende beloop. “Daarnaast zijn er heel veel mengvormen en beelden die erop lijken”, voegt Drent toe, wijzend op de complexe terminologie van longfibrose.

Longfibrose is op sarcoïdose na een van de meest voorkomende interstitiële longaandoeningen. Internationale cijfers tonen een jaarlijkse incidentie van IPF van vijf tot 11 per 100.000 personen. Het precieze aantal Nederlanders dat jaarlijks door longfibrose wordt getroffen, is onbekend. Deze aandoening ontstaat voornamelijk bij personen vanaf middelbare leeftijd en vaker bij mannen.

De prognose is sterk afhankelijk van de onderliggende oorzaak: patiënten met idiopathische pulmonale fibrose hebben gemiddeld genomen een slechte prognose, terwijl bijvoorbeeld patiënten met pulmonale langerhanscelhistiocytose, mits ze stoppen met roken, een veel betere prognose hebben.<sup>1</sup>

## Fibrosevorming

Longfibrose kan acuut ontstaan en een snel progressief beloop hebben, maar begint meestal sluipend en kent vervolgens een chronisch progressief ziektebeloop. Drent legt de pathofysiologie van longfibrose in duidelijke bewoordingen uit: “Eerst treedt een beschadiging in de longen op. Het lichaam probeert die beschadiging te herstellen. In sommige gevallen leidt dat tot inflammatie en herstel, maar in andere gevallen ontstaat fibrine, ofwel littekenvorming. De ontstane fibrose is onherstelbaar.” De vroege stadia van longfibrose kenmerken zich door inflammatie van het interstitium. Vervolgens treedt fibrosevorming op, waardoor de wanden van de alveoli dikker worden en het zuurstoftransport wordt bemoeilijkt. Ook wordt door de bindweefselvorming de longinhoud kleiner en de longen stijver.<sup>2</sup>



Bij chronisch obstructief longlijden (COPD) kan fibrosevorming optreden, die meestal is gelokaliseerd in de onderdelen en periferie van de longen. Zowel bij longfibrose als bij COPD is roken een veelvoorkomende trigger. Het is echter niet bekend hoeveel COPD-patiënten een vorm van longfibrose hebben.

## Diagnostiek

De vroege symptomen van longfibrose, onder meer droge hoest en kortademigheid, zijn vergelijkbaar met die van andere longziekten. Naarmate de ziekte vordert, wordt dyspneu d'effort het hoofdprobleem. Drent heeft enkele tips om longfibrose te differentiëren van andere aandoeningen: “Als patiënten hoesten, is de eerste vraag: hebben ze een infectie met een productieve hoest? Of is het een niet-infectieus probleem? Heeft een niet-roker klachten van dyspneu d'effort en verminderde inspanningstolerantie, dan is dat een teken om hem door te sturen.”

Het is soms mogelijk om bij auscultatie longfibrose van bijvoorbeeld COPD te onderscheiden. Terwijl bij COPD vrij weinig en meestal zacht ademgeruis te horen is, is er bij longfibrose mogelijk een geluid dat lijkt op het lostrekken van klittenband of lopen in de verse sneeuw. Afwezigheid van dat knispergeluid wil overigens niet zeggen dat er geen sprake van longfibrose kan zijn. Aanwezigheid ervan is een aanwijzing voor het ‘niet pluis’ gevoel. De longfunctie is met name restrictief gestoord. Daarnaast, zo voegt Drent toe, is de diffusiecapaciteit bij patiënten met longfibrose

meestal sterk verlaagt. “Dit kan overigens ook bij ernstig COPD het geval zijn. Met een saturatiemeter aan de vinger kunnen ook huisartsen vaststellen dat daarin een probleem zit.”

De O<sub>2</sub>-saturatie neemt al af bij geringe inspanning; zelfs een telefoongesprek voeren kan al een probleem zijn. Daarnaast is het mogelijk om met behulp van de zes-minuten-looptest en fietsergometrie aanwezige functionele beperkingen aan te tonen. Longfibrose veroorzaakt geen specifieke afwijkingen in het bloed. In de praktijk is bloedonderzoek vooral nuttig om andere aandoeningen of onderliggende oorzaken (tabel 1) uit te sluiten of vast te stellen.

Een hoge resolutie computertomografie neemt een centrale plaats in bij de diagnostiek van interstitiële longziekten.<sup>1</sup> Daarom is het bij vermoeden van longfibrose volgens Drent belangrijk om de patiënt door te verwijzen naar een longarts.

Naast kortademigheid kunnen moeheid, concentratiestoornissen, hoofdpijn en depressieve symptomen aanwezig zijn. In een gevorderd ziektestadium kan de patiënt afhankelijk worden van zuurstoftoediening. Vooral het afnemen van de inspanningstolerantie heeft een negatieve impact op de kwaliteit van leven. Rokerige ruimtes, vervoers- en/of mobiliteitsproblemen en/of noodzakelijke zuurstoftoediening kunnen leiden tot een vermindering van de sociale contacten en tot sociale isolatie.

## Behandeling

Het beleid bij longfibrose bestaat uit een combinatie van niet-medicamenteuze en medicamenteuze therapieën.



Prof. dr. Marjolein Drent

Goede voorlichting over de ernst en gevolgen van de aandoening is in de begeleiding van fibrosepatiënten en hun partners essentieel. Hierbij is de patiëntenvereniging actief betrokken ([www.longfibrose.nl](http://www.longfibrose.nl)).

Het effect van de huidige behandelmogelijkheden voor longfibrose is helaas meestal wisselend. De effectiviteit is lang niet altijd bewezen en de beschikbare medicijnen hebben duidelijke bijwerkingen. De eerste onderzoeken naar de medicamenteuze behandeling van longfibrose waren vooral gericht op corticosteroiden. Hoewel deze middelen bij kleine groepen effect leken te hebben, is er geen overtuigend bewijs om behandeling met corticosteroiden bij longfibrose te rechtvaardigen. Ook over de effectiviteit van immunosuppressieve middelen, zoals azathioprine en cyclofosfamide, is het bewijs zeer beperkt.<sup>3</sup>

Pirfenidon is een oraal middel met antifibrotische, anti-inflammatoire en anti-oxidatieve kenmerken dat bij patiënten met idiopathische pulmonale fibrose de afname in longfunctie vertraagt.<sup>4</sup> In Nederland is pirfenidon net als in andere Europese landen geregistreerd; vergoeding wordt op niet al te lange termijn verwacht. Antioxidanten, zoals N-acetylcysteïne, lijken bij sommige patiënten een gunstig effect op het vertragen van het longfunctieverlies te hebben.<sup>5</sup> Dit dient nog te worden bevestigd in een groot klinisch onderzoek.

Ondersteunende behandelingen, zoals afgestemde revalidatieprogramma's en zuurstofsuppletie, zijn van grote waarde voor verbeteren van de kwaliteit van leven, maar hebben geen invloed op het ziekteproces.<sup>6</sup> Revalidatie leidt

Tabel 1

Bekende oorzaken van longfibrose<sup>1</sup>

ETIOLOGISCHE FACTOREN	VOORBEELDEN
Inhalatie: beroeps- en omgevingsgerelateerde aandoeningen	Metalen Vezels, bijvoorbeeld asbest, steenwol en glasvezels Steenstof (silica) Schimmels uit vochtig hooi, duivenpoep of champignonkwekerijen (respectievelijk boerenlong, duivenmelkerslong en champignonkwekerslong)
Infecties	Chronisch infectieus agens, bijvoorbeeld epsteinbarrvirus, hepatitis C, humaan herpesvirus 8, adenovirus en cytomegalovirus, bij personen met een genetische predispositie
Medicijnen en bestraling	Allerlei medicijnen kunnen tot longschatte leiden (zie <a href="http://www.pneumotox.com">www.pneumotox.com</a> ), bijvoorbeeld nitrofurantoïne (ook jaren nadat het is voorgeschreven voor onder meer urineweginfecties) Bestraling van de thorax in verband met bijvoorbeeld borst- of longkanker
Immunologische aandoeningen	Gegeneraliseerde bindweefselziekten, bijvoorbeeld reumatoïde artritis, systemische sclerose, dermatomyositis/polymyositis, 'mixed connective tissue disease', systemische lupus erythematosus en ziekte van Sjögren Sarcoïdose (granuloomvorming in de aangetaste organen) Pulmonale langerhanscel-histiocytose Lymfangioleiomyomatose

weliswaar niet tot een verbeterde longfunctie, maar kan wel de inspanningstolerantie verhogen en de kortademigheidsklachten doen verminderen. Dit heeft weer positieve effecten op het welbevinden van de patiënt en vergroot het zelfvertrouwen en de kwaliteit van leven. Andere niet-medicamenteuze aspecten zijn een adequate behandeling van het eventueel aanwezige obstructieve-slaapapneusyndroom, goede opvang van acute exacerbaties, preventie en vroegtijdig behandeling van infecties, gezonde voeding en palliatieve zorg.

Een longtransplantatie is uiteindelijk in sommige gevallen de enige en ultieme behandeloptie. Het probleem is wel dat daarvoor niet alle patiënten in aanmerking komen en dat er nog steeds een tekort aan donoren is.

## Conclusie

Longfibrose is een ernstige, chronische, progressieve en meestal levensbekortende aandoening. De oorzaak is in

veel gevallen onbekend. De symptomatologie vertoont een grote overlap met andere longaandoeningen. Longfibrose heeft een negatieve impact op de kwaliteit van leven. Ter behandeling van de fibrose zijn diverse middelen en ondersteunende therapieën beschikbaar, hoewel de effectiviteit daarvan zeer wisselend is.<sup>1</sup>

## Literatuur

1. Drent M, et al. Management van longfibrose: stand van zaken. *FarmacotherapieOnline*. 2012;1-19.
2. Wuyts WA, et al. The pathogenesis of pulmonary fibrosis: a moving target. *Eur Respir J*. 2013;41:1207-18.
3. Du Bois RM. Strategies for treating idiopathic pulmonary fibrosis. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9:129-140.
4. Noble PW, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet*. 2011;377:1760-1769.
5. Demedts M, et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2005;353:2229-2242.
6. Cerri S, et al. Management of idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Chest Med*. 2012;33:85-94.

