

Prof. Jules van den Bosch Symposium V: ‘Lung fibrosis: the horizon beyond IPF and antifibrotic drugs’

Tijdens alweer het vijfde Jules van de Bosch symposium, georganiseerd door het ILD Expertisecentrum van het St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein, kwamen veel interessante onderwerpen aan bod, waaronder idiopathische pulmonale fibrose (IPF), de non-IPF longfibrose en de uitdagingen omtrent diagnostiek en behandeling. Er zijn de laatste jaren veel ontwikkelingen op het gebied van longfibrose. Naast IPF zijn er vele andere vormen van longfibrose. Het kan optreden bij iemand met een connective tissue disease (CTD), met auto-immuun kenmerken en bij patiënten met een chronische extrinsieke allergische alveolitis (cEAA). Van groot belang is het beschikbaar komen van antifibrotische therapie, specifiek voor IPF. Hierdoor is het noodzakelijk om middels MDO's een goede diagnose te stellen en zo de juiste patiënten te identificeren. *Precision medicine* is dan ook een term die meerdere malen langskwam.

Professor Luca Richeldi (Agostino Gemelli Ziekenhuis, Rome) gaf een overzicht van de indeling van idiopathische interstitiële pneumonien (IIP's). IPF is de meest frequente vorm van de IIP's. Door verbeterde richtlijnen en meer aandacht voor IPF wordt de diagnose eerder en vaker gesteld. Toch blijft het een lastige diagnose. Richeldi vindt dat we meer nodig hebben dan alleen de HRCT. Er is behoefte aan *precision medicine*, waarbij een combinatie van genomics, microbiom, blootstelling, gedrag, klinische testen en andere bijdragende gegevens in kaart worden gebracht. In 2014 werden 2 belangrijke studies gepubliceerd: de ASCEND-studie naar pirfenidon en de INPULSIS-trial, naar nintedanib. Beide middelen laten een 50% reductie van achteruitgang in FVC zien. In 2016 is een netwerk meta-analyse (NMA) verschenen die een effect op mortaliteit heeft aangetoond, waarbij beide middelen vergelijkbaar effectief zijn.

De uitdagingen in de kliniek met diagnostische dilemma's werden door dr. Marieke Overbeek (MC Haaglanden, Den Haag) besproken. In de internationale richtlijn uit 2015 hebben pirfenidon en nintedanib een *conditional recommendation* gekregen en dus geen krachtige aanbeveling. Dat heeft gevolgen voor het beleid, niet alleen voor artsen en patiënten, maar ook voor beleidsmakers. In de Nederlandse situatie zijn, in het kader van het doelmatige geneesmiddelengebruik van pirfenidon en nintedanib, door het ministerie van Volksgezondheid, het Zorginstituut Nederland en de NVALT arrangementen opgesteld. Daarbij zijn de volgende voorwaarden gesteld: het samenstellen van een expert panel, en verplichte diagnosestelling van IPF in het MDO. Er zijn strikte regels voor het voorschrijven waarbij het opvallend is dat pirfenidon gelimiteerd is o.b.v. FVC en nintedanib niet. In de dagelijkse praktijk betekent dit vaak



dat om die reden met pirfenidon wordt gestart, zodat bij daling van de FVC < 50% alsnog nintedanib kan worden gegeven.

Ivo Wiertz (promovendus, ILD Expertisecentrum, St. Antonius Ziekenhuis) sprak over de uitdagingen rondom de *possible* IPF (inconsistente UIP radiologisch en UIP pathologisch). Bij non-IPF longfibrose is prednison vaak de eerste keuze. Hij liet resultaten zien van zijn retrospectieve analyse waarbij 59 patiënten met *possible* IPF prednison behandeling hadden gekregen. In deze groep trad een versnelde FVC-verslechtering op. Daarnaast was er een hoge incidentie van ernstige bijwerkingen. Deze traden met name op bij behandeling met hoge doses prednison en gedurende de eerste drie maanden van de behandeling. Daarom waarschuwde Wiertz dan ook voorzichtig te zijn met het voorschrijven van prednison bij mensen met *possible* IPF. DE casuïstiekbespreking werd verzorgd door Frouke van Beek (longarts, ILD Expertisecentrum, St. Antonius Ziekenhuis) samen met dr. Jochem van Werven (radioloog, St. Antonius Ziekenhuis) en dr. Kees Seldenrijk (patholoog, St. Antonius Ziekenhuis) met veel diagnostische en therapeutische uitdagingen.

Professor dr. Wim Wuijts (longarts, unit ILD, afdeling Longziekten, Universiteits Ziekenhuizen, Leuven) benadrukte het belang van het onderscheiden van IPF en CTD-ILD (auto-immuun gerelateerd), zeker nu, met de komst van antifibrotische therapie. Een deel van de patiënten (rond de 25%) met een IIP hebben weliswaar subtiele tekenen die wijzen op CTD (kliniek, serologisch en/of morfologie long), maar ze voldoen niet aan de vastgestelde diagnostische criteria voor een karakteriseerbare CTD. Voor deze groep is de nieuwe

entiteit interstitial pneumonitis with auto-immune features (IPAF) beschreven in een ERS/ATS research statement IPAF lijkt een duidelijk aparte groep met een slechtere prognose dan CTD-ILD.

Tijdens de casuïstiek bespreking onder leiding van dr. Marcel Veltkamp (longarts, ILD Expertisecentrum, St. Antonius Ziekenhuis) werd heel innovatief gebruik gemaakt van online stemkastjes op de eigen telefoons. De take home message was het advies om bij een idiopathische NSIP een myositisblot in te zetten en de reumatoloog laagdrempelig in consult te vragen.

Marian Quanjel (longarts en fellow ILD, ILD Expertisecentrum, St. Antonius Ziekenhuis) gaf aan dat er vele oorzaken zijn van EAA met steeds weer nieuwe ontdekkingen. De diagnose wordt veelal gesteld op basis van een combinatie van kliniek en aanvullend onderzoek; anamnese met blootstelling (essentieel), precipitines, BAL, HRCT en eventueel een biopt. De hoeksteen van de behandeling van EAA is eliminatie van de blootstelling. De behandeling bestaat meestal uit steroïden c.q. prednison. Revalidatie en symptoomverlichting zijn ook heel belangrijk. Bij een ernstig chronisch beloop zijn middelen als azathioprine, mycophenolaatmofetil (MMF), cyclofosfamide en rituximab te overwegen. In de toekomst is ook hier mogelijk een rol voor fibroseremmers.

Het hoofd research team ILD Expertisecentrum, St. Antonius Ziekenhuis, dr. Coline van Moorsel, nam ons mee in de intrigerende wereld van de RNAs en telomeren. We moeten toe naar een onderscheid van verschillende klassen/biologische processen van longfibrose. 'Waarom begint het en waarom zet het door?' Er zijn verschillende endotypes die een drijvende kracht vormen achter

longfibrose: 1. Epitheliale dysfunctie, 2. Immunologische problematiek, en 3. Abnormale wondheling/remodelling. Bij IPF worden hierbij andere genen aangezet dan bij chronische EAA of sarcoïdose. Bij familiale ziekten en IPF zijn diverse varianten van genen gevonden die de kans op de ziekte vergroten. Daarbij spelen telomeroopathieën een grote rol. Bij verkorting van de telomeren treedt verlies op van het reparatievermogen van het epitheel met littekenvorming als gevolg.

Professor dr. Jan Grutters (longarts, ILD Expertisecentrum, St. Antonius Ziekenhuis, en UMC Utrecht) sprak over de behandeling van non-IPF longfibrose. Hoe mooi de studies over IPF zijn, des te meer onduidelijkheden er zijn over de behandeling van andere vormen van fibrose. In de kliniek staat non-IPF fibrose behandeling gelijk aan inflammatoire remming door de eliminatie van de oorzaak en medicatie (immunosuppressiva, biologicals). Wat betreft de behandeling met immunosuppressiva en cytotoxische middelen verschilt de keuze per indicatie. Daarnaast is er een selecte groep patiënten, met systemische sclerose en ILD, die voordeel kunnen hebben van een autologe stamceltransplantatie. Ook kan longtransplantatie een uitkomst bieden bij verdere progressie (30% van de longtransplantaties betreft ILD-patiënten. (zie: <http://www.ildcare.nl/index.php/korte-film-tien-jaar-nieuw-leven/>). Concluderend blijft de behandeling van non-IPF longfibrose een grote uitdaging in de dagelijkse praktijk waarbij het belangrijk is alle medicamenteuze en niet-medicamenteuze opties te overwegen bij (helaas) weinig evidence. Daarom dienen deze besluiten genomen te worden in MDO's en is het belangrijk beter te gaan registreren en RCT's op te zetten.

Tijdens de paneldiscussie wordt de complexiteit van longfibrose nog eens benadrukt. Er wordt nog een take home message toegevoegd: let op medicatie, de impact op longschade wordt onderschat!

Kortom het was een leerzame en intrigerende dag met nog veel te doen voor de toekomst. We kijken nu al uit naar het 6^e symposium (safe the date: 11 januari 2018)!

Mareye Voortman,
longarts en fellow ILD
ILD Expertisecentrum,
St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein
en UMC Utrecht



Jan Grutters en mevr. Loes van den Bosch die als eregast aanwezig was.