



SAMEN EEN KADER BOUWEN VOOR ILD

PF-ILD

build

Een nieuw kader voor
interstitiële longziekten

LONGFIBROSE



Doet zich voor bij sterk uiteenlopende interstitiële longziekten (ILD's) en wordt gekenmerkt door de irreversibele, vaak progressieve vernietiging van de longarchitectuur, waaronder die gerelateerd aan bindweefselziekten^{1,2}



Kan prikkels omvatten als virusinfecties, blootstelling aan toxinen of auto-immuniteit^{1,3}



Variabel en onvoorspelbaar ziektebeloop, variërend van stabiel tot snel progressief^{2,4,5}



Kan uiteindelijk leiden tot slechte orgaanfunctie, verstoorde gaswisseling en overlijden door respiratoire insufficiëntie¹

1. Wynn TA. J Exp Med. 2011;208:1339–1350. 2. Cottin V, et al. Eur Respir Rev. 2018;27:180076. 3. Wynn TA. J Pathol. 2008;214:199–210. 4. Wells AU, et al. Eur Respir J. 2018;51:1800692. 5. Travis WD, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2013;188:733–748.

LONGFIBROSE

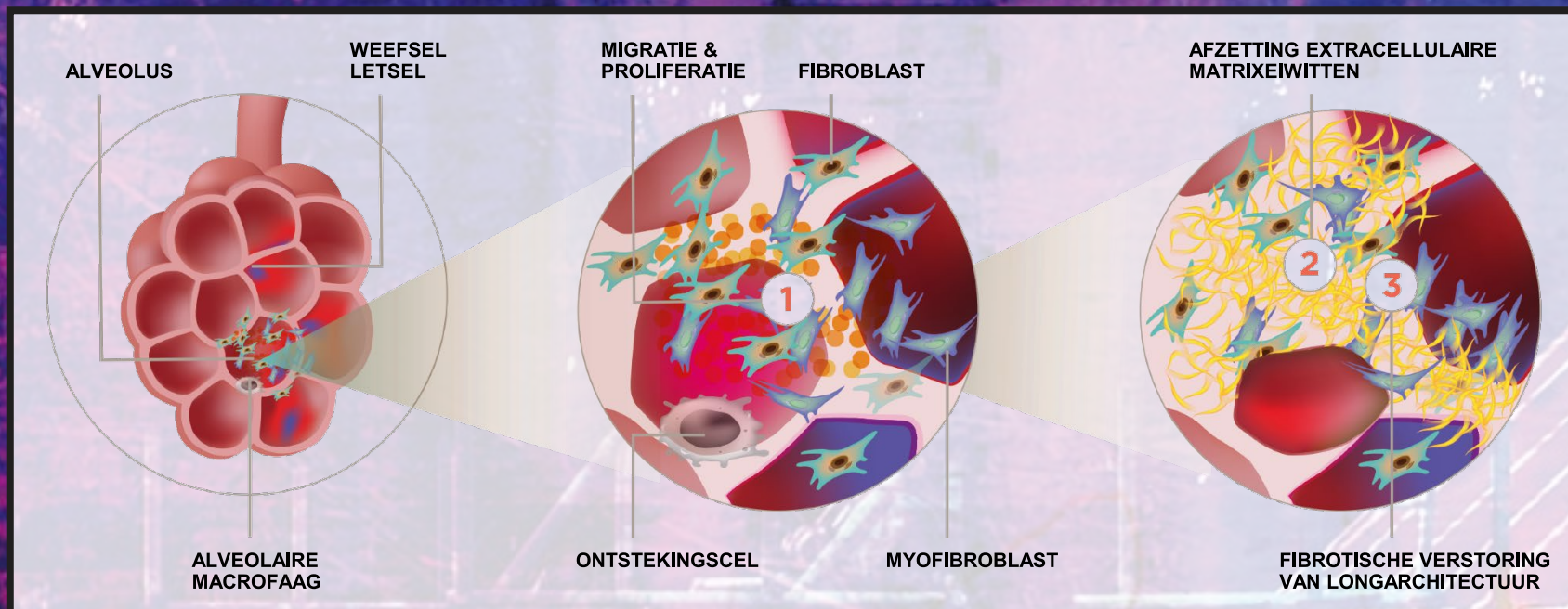
IDIOPATHISCHE LONGFIBROSE (IPF) IS DE MEEST VOORKOMENDE EN PROGRESSIEFSTE VORM VAN LONGFIBROSE MET ONBEKENDE ETIOLOGIE¹

NAAST IPF IS ER ECHTER EEN GROTERE GROEP PATIËNTEN MET EEN ANDERE KLINISCHE DIAGNOSE VAN ILD BIJ WIE EEN PROGRESSIEF FIBROSEREND FENOTYPE ONTSTAAT TIJDENS HET BELOOP VAN HUN ZIEKTE^{1,2}

HET FENOTYPE WORDT GEDEFINIEERD DOOR DE AANWEZIGHEID VAN PROGRESSIEVE LONGFIBROSE, VERSLECHTERENDE RESPIRATOIRE SYMPTOMEN EN AFNEMENDE LONGFUNCTIE²

1. Maher TM and Strek ME. *Respir Res.* 2019;20:205–213.
2. Flaherty KR, et al. *BMJ Open Respir Res.* 2017;4:e000212.

HOEWEL ILD's VAN ELKAAR VERSCHILLEN, HEBBEN ZE DEZELFDE ALGEMENE PATHOGENE ROUTES TOT FIBROGENESE¹⁻³



1

De ontwikkeling van met ILD geassocieerde longfibrose zou worden gemedieerd door de migratie en proliferatie van fibroblasten en hun differentiatie tot myofibroblasten^{2,4}

2

Als fibroblasten en myofibroblasten het longweefsel binnendringen, synthetiseren ze continue collageen en extracellulaire matrixeiwitten die worden afgegeven^{2,4}

3

Excessieve remodellering van extracellulair matrixeiwitten leidt tot irreversibele versterking van de longarchitectuur, wat de longfunctie en gaswisseling belemmert^{2,4}

1. Cottin V, et al. Eur Respir Rev. 2018;27:180076. 2. Selman M, et al. Ann Intern Med. 2001;134:136–151. 3. Bagnato G, et al. Eur Respir Rev. 2015;24:102–114. 4. Raghu G, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183:788–824.

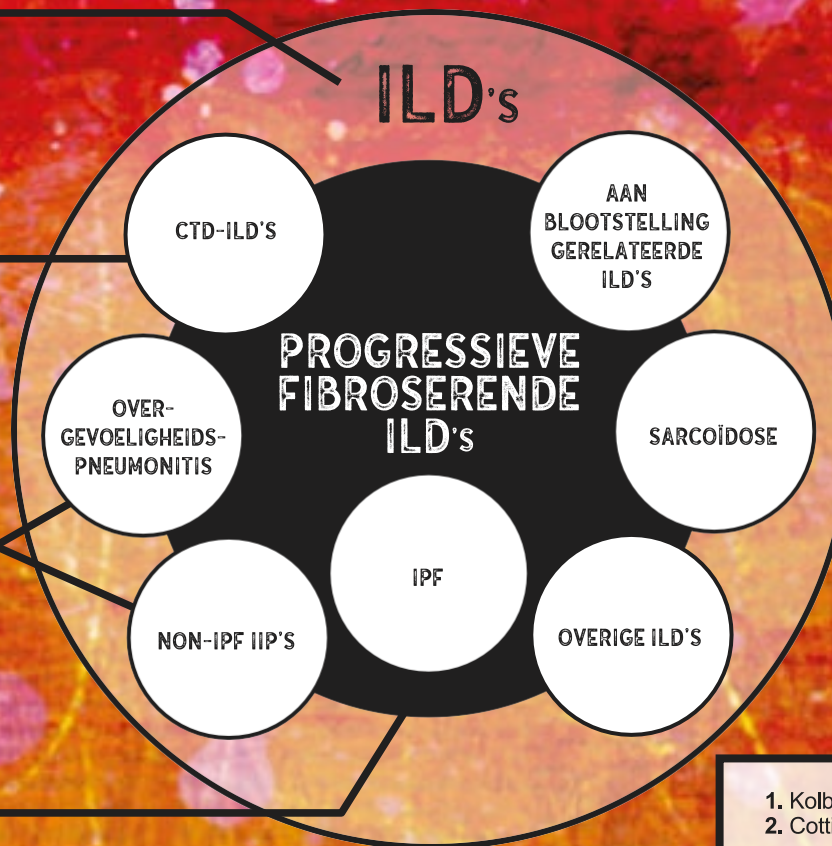
HET PROGRESSIEVE FIBROSERENDE FENOTYPE IS EEN ALGEMEEN KENMERK BIJ PATIËNTEN MET ILD'S^{1,2}

ILD is de overkoepelende term voor de ziekte

CTD-ILD's omvatten met systemische sclerose geassocieerde ILD (SSc-ILD) en met reumatoïde artritis geassocieerde ILD (RA-ILD)

Bij verschillende ILD's kunnen sommige patiënten een progressief fibroserend fenotype ontwikkelen, en andere weer niet (hier weergegeven door de overlap)

IPF-patiënten hebben altijd het progressieve fibroserende fenotype



1. Kolb M and Vašáková M. Respir Res. 2019;20:57–64.
2. Cottin V, et al. Eur Respir Rev. 2019;28:180100

PROGRESSIEVE FIBROSERENDE ILD HEEFT EEN AANZIENLIJKE IMPACT OP PATIËNTEN¹

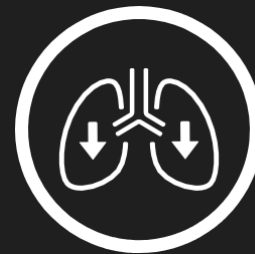
PROGRESSIE VAN
LONGFIBROSE



VERSLECHTERING
VAN RESPIRATOIRE
SYMPTOMEN



AFNAME
VAN LONGFUNCTIE



VROEGTIJDIGE
OVERLIJDEN



1. Flaherty KR, et al. BMJ Open Respir Res. 2017;4:e000212.

PROGRESSIEVE FIBROSERENDE ILD KAN EEN AANZIENLIJKE BELASTING VORMEN VOOR HET LEVEN VAN EEN PATIËNT^{1,2}

PROGRESSIEVE FIBROSSERENDE ILD KAN BIJ PATIËNTEN EMOTIONEEL LEED VEROORZAKEN¹⁻⁴



ISOLATIE



DEPRESSIE



VERMINDERDE SOCIALE ACTIVITEIT



ONMACHT



VERMOEIDHEID



VERLIES VAN ZELFSTANDIGHEID



VERMOEIDHEID

1. Flaherty KR, et al. *BMJ Open Respir Res.* 2017;4:e000212. 2. Morisset J, et al. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(7):1026-1033. 3. Cottin V, et al. *Eur Respir Rev.* 2019;28:180100. 4. Duck A, et al. *J Adv Nurs.* 2014;71:1055-1065.



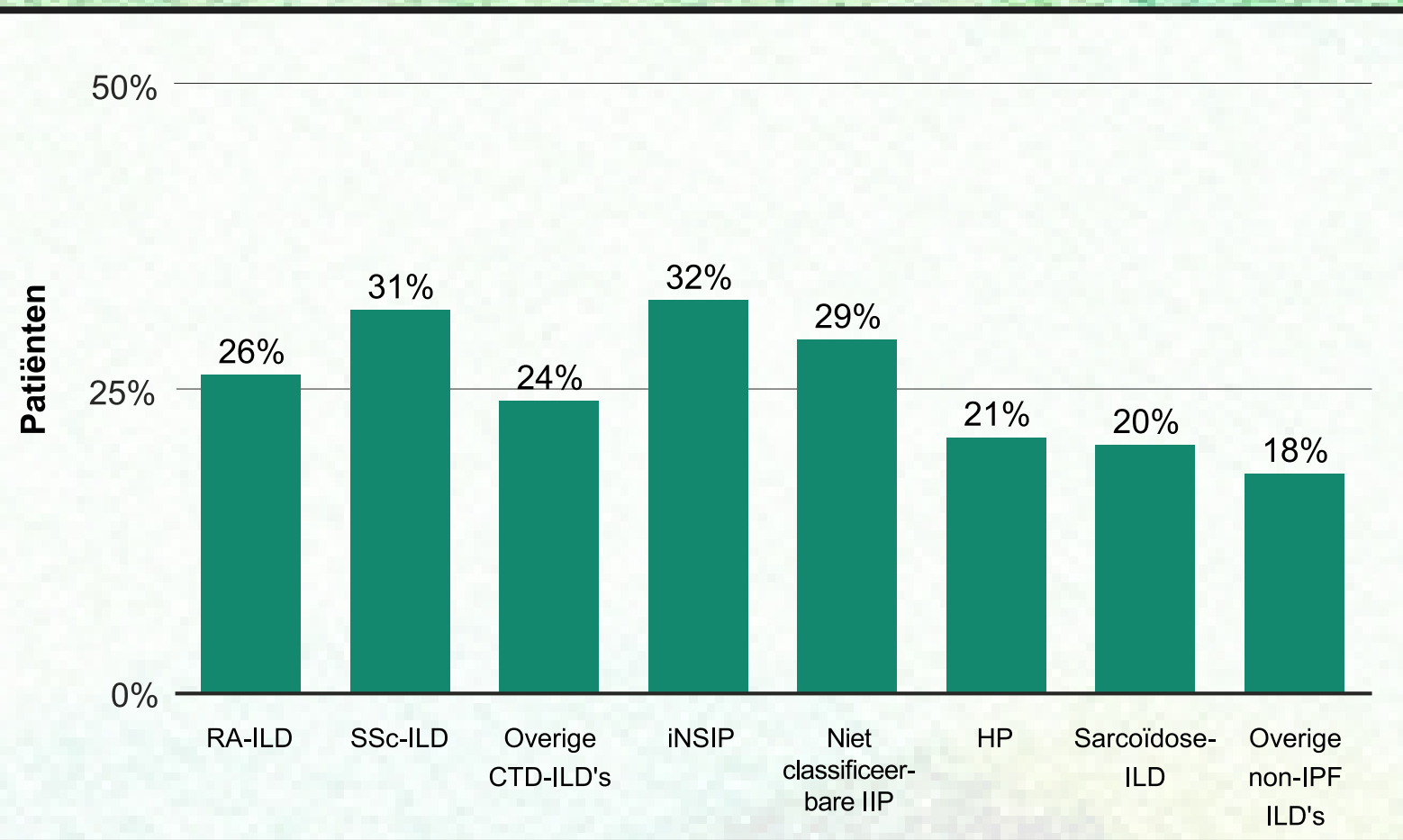
PF-ILD

**MEER OVER
PF-ILD**

build

Een nieuw kader voor
interstitiële longziekten

18% TOT 32% VAN DE PATIËNTEN MET NON-IPF ILD HEEFT EEN RISICO OP HET ONTSTAAN VAN EEN PROGRESSIEF FIBROSEREND FENOTYPE¹



Geschat percentage patiënten met de diagnose non-IPF ILD bij wie een progressief fibroserend fenotype kan ontstaan.

Gebaseerd op een online enquête onder 486 artsen.¹

1. Wijsenbeek M, et al. Curr Med Res Opin. 2019;35:2015–2024.

PROGRESSIEVE FIBROSERENDE ILD KAN HET GEESTELIJK WELZIJN VAN PATIËNTEN NEGATIEF BEÏNVLOEDEN^{1,2}

“MET DEZE PROGRESSIEVE ZIEKTE BEN JE EIGENLIJK STEEDS BEZIG JE AAN TE PASSEN AAN NIET GOED KUNNEN FUNCTIONEREN.”

(Patiënt met non-IPF ILD)³

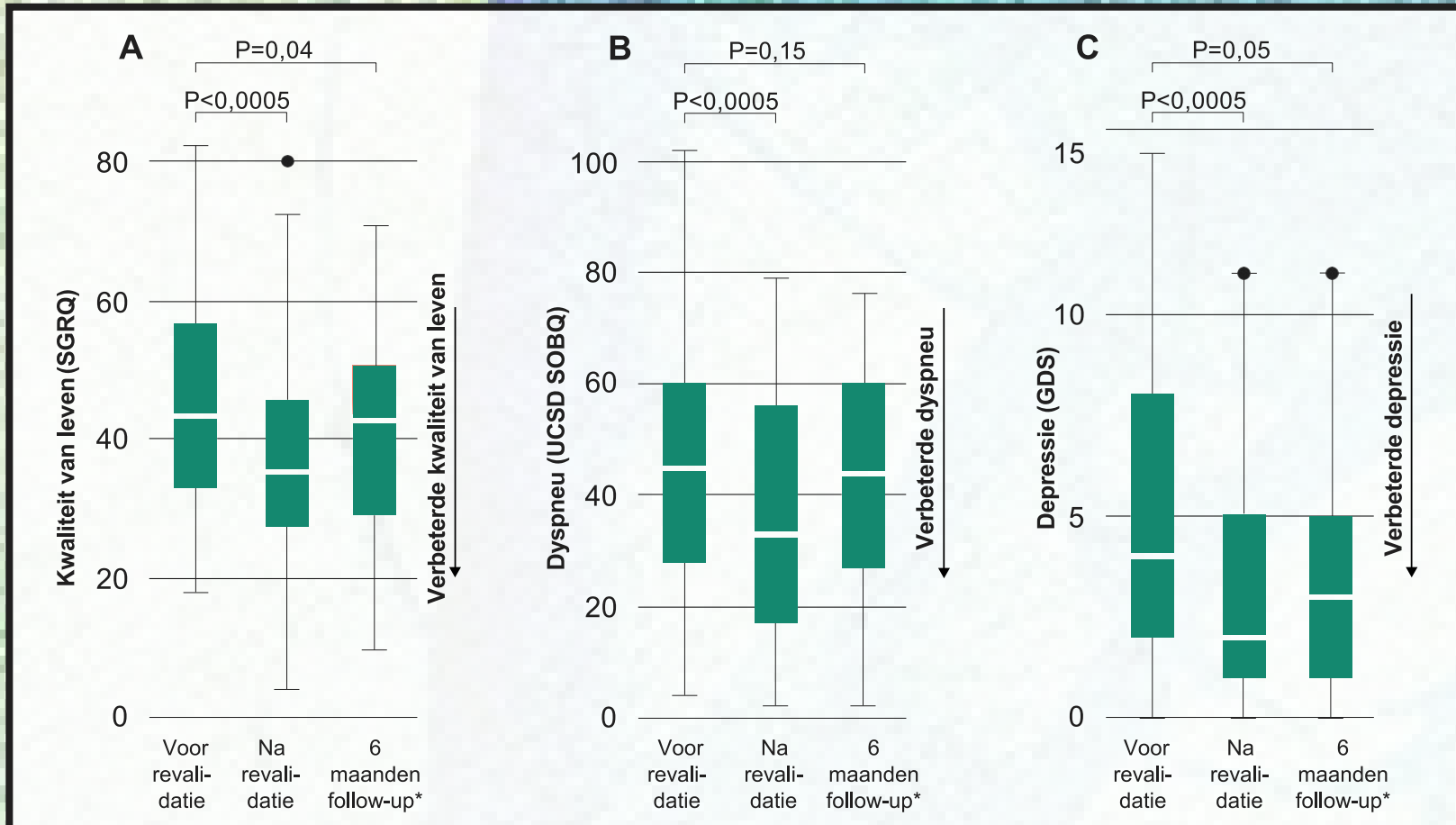
“IK BEDOEL, DE EMOTIONELE ANGST DIE JE HEBT. 'S NACHTS NIET KUNNEN SLAPEN EN NIET KUNNEN ADEMEN EN GEEN TOEKOMST ZIEN.”

(IPF-patiënt)³

Omdat patiënten met PF-ILD een hoger risico van vroegtijdig overlijden hebben, is het van essentieel belang manieren te vinden om de ziekteprogressie te vertragen⁴

1. Swigris JJ, et al. Eur Respir Rev. 2018;27:180075. 2. Saketkoo LA, et al. Thorax. 2013;69:428–436. 3. Morisset J, et al. Ann Am Thorac Soc. 2016;13:1026–1033. 4. Flaherty KR, et al. BMJ Open Resp Res. 2017;4:e000212.

LONGREVALIDATIE VERBETERT DE KWALITEIT VAN LEVEN, DYSPNEU EN DEPRESSIE BIJ PATIËNTEN MET ILD'S AANZIENLIJK¹



Bevestig proactief vroegtijdige ontdekking van het progressieve fibroserende fenotype bij uw patiënten met ILD en overweeg longrevalidatie voor verbetering van kwaliteit van leven en vermindering van dyspneu¹⁻⁴

GDS, Geriatric depression scale; SGRQ, St. George's Respiratory Questionnaire; UCSD SOBQ, University of California San Diego Shortness of Breath Questionnaire

1. Ryerson CJ, et al. *Respir Med*. 2014;108:203-210. 2. Cottin V, et al. *Eur Respir Rev*. 2018;27:180076. 3. Kenn K, et al. *Respiration*. 2013;86:89-99. 4. Holtze C, et al. *Eur Respir Rev*. 2018;27:180078.

ROBERT HEEFT LONGPROBLEMEN

OVER ROBERT

- 68-jarige bankier

EERSTE BEOORDELING

- Verslechtering van dyspneu
- Onverklaard gewichtsverlies
- Inspiratoire crepitaties bij longauscultatie
- Zichtbare schimmel in kelder vastgesteld als potentiële blootstelling

EERSTE BEOORDELING

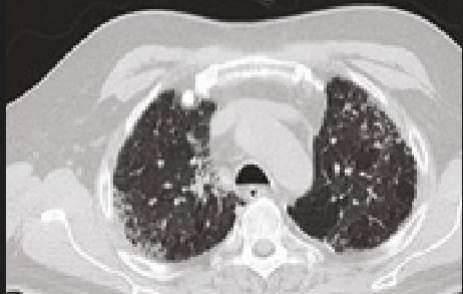
- Bronchoalveolaire lavage lymfocyten >50%
- Spirometrie laat een restrictief patroon zien
- Positieve HP-panelen toonden precipiterende antistoffen tegen schimmel aan



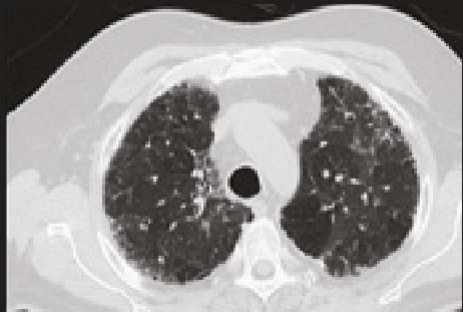
LONGFIBROSE WERD BEVESTIGD MET HRCT

ROBERTS LONGARTS
ZAG 'AIR TRAPPING'
OP DE HRCT-SCAN

INSPIRATOIR



EXPIRATOIR



Longfibrose werd bevestigd
met HRCT

- Gebieden met een mozaïekpatroon van longverzwakking op een opname bij inspiratie werden bevestigd als 'air trapping' op opnamen bij expiratie
- Perifere reticulatie; geen honingraatvorming
- Onbevestigde 'ground glass opacity'
- Aantasting van bovenste en onderste kwab

Diagnose:
Chronische overgevoeligheds-
pneumonitis (cHP)



VERSLECHTERING VAN RESPIRATOIRE SYMPTOMEN RECHTVAARDIGDE VERDERE BEOORDELING

BIJ FOLLOW-UP VAN 3 MAANDEN BEOORDEELDE ROBERTS LONGARTS DE ZIEKTEPROGRESSIE

- Dyspneu werd steeds slechter ondanks eliminatie van de uitlokkende blootstelling en behandeling met prednison gedurende 3 maanden
- Spirometrie is sinds de diagnose verslechterd

Typisch behandelplan voor CHP omvat blootstelling vermijden of elimineren en immunosuppressiva¹

1. Vourlekis JS, et al. Am J Med. 2004;116:662–668. 2. Cottin V, et al. Eur Respir Rev. 2018;27:180076.

Spirometrie (% voorspeld)	Baseline	3 maanden
FVC	75%	71%
FEV ₁	73%	62,7%
FEV ₁ /FVC-ratio	0,72	0,71
TLC	72%	69%
DL _{co}	46%	43%

Verslechtering van respiratoire symptomen kan wijzen op progressieve ziekte²



PATIËNTEN MET OVERGEVOELIGHEIDSPNEUMONITIS (HP) HEBBEN EEN SLECHTE OVERLEVING¹

cHP KAN DOOR VEEL VERSCHILLENDE OMGEVINGSANTIGENEN WORDEN VEROOorzaakt, WAARDOOR EEN ZORGVULDIGE ANAMNESE CRUCIAAL IS VOOR SNELLE IDENTIFICATIE²

10% ↓

Bij patiënten met cHP kan sprake zijn van $\geq 10\%$ afname van de voorspelde FVC binnen 6 tot 12 maanden²

4 TOT **7**

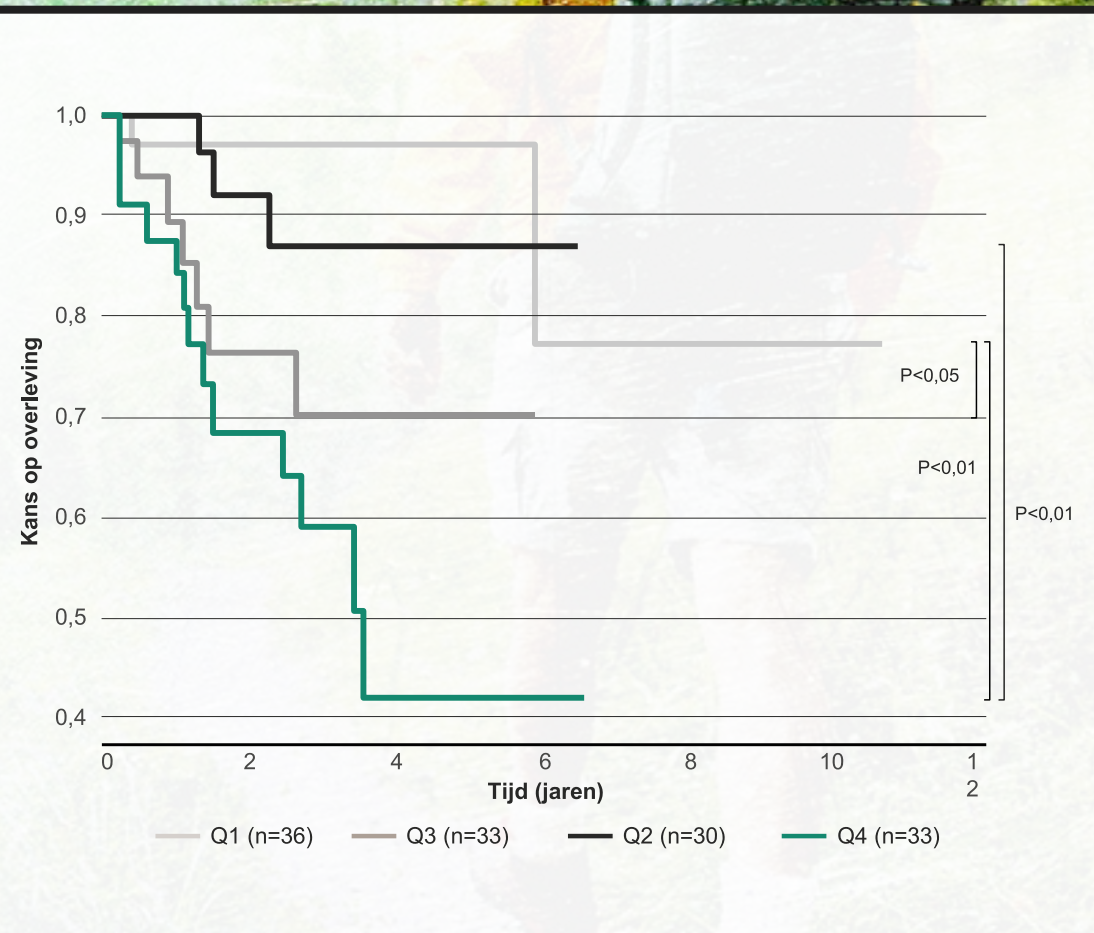
jaren, mediane overleving van patiënten met cHP^{2,3}

21%

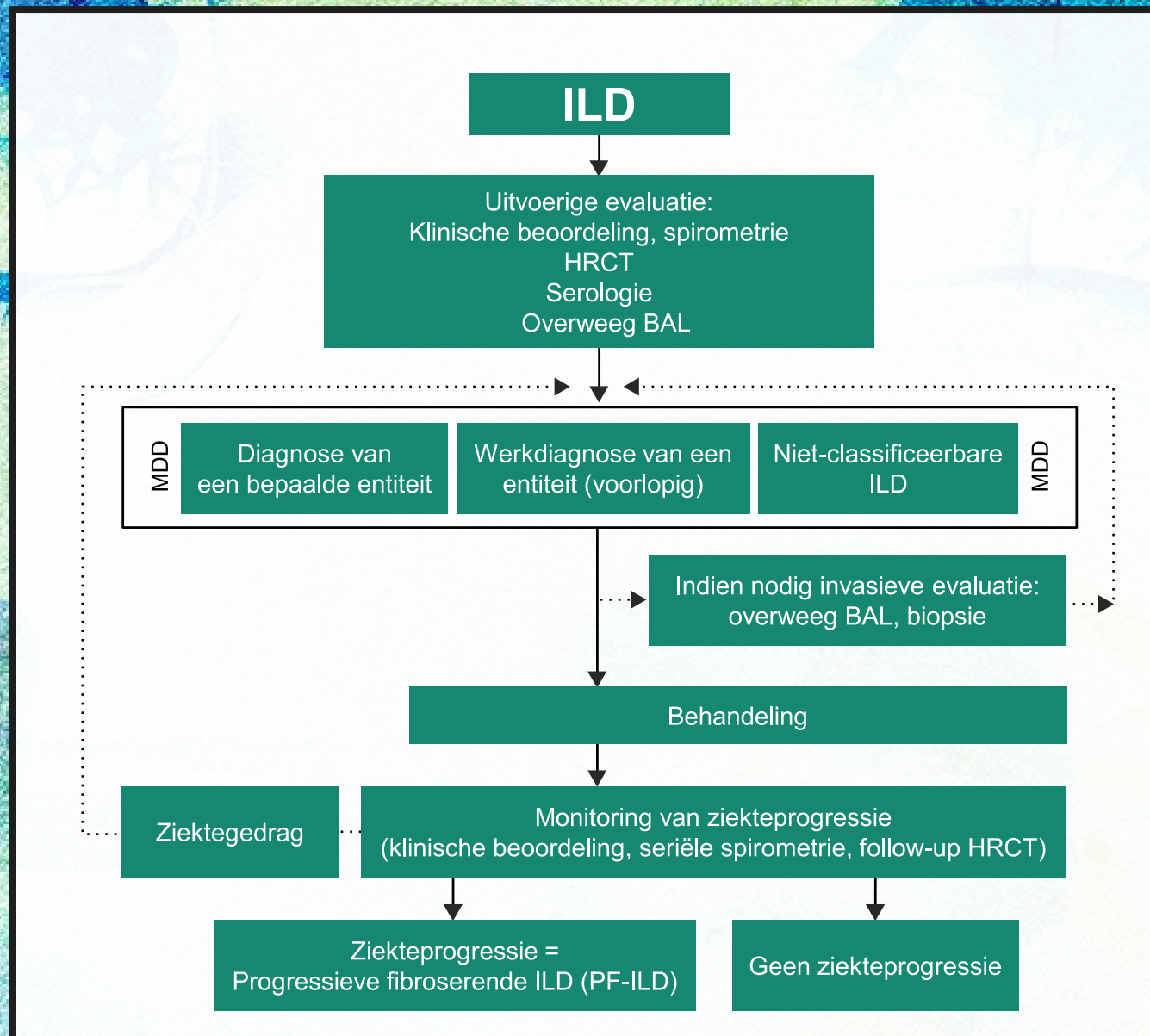
van de patiënten met cHP hebben een risico op het ontstaan van een progressief fibroserend fenotype en kunnen een slechtere uitkomst hebben^{4*}

*Volgens een online enquête onder artsen.⁴

1. Mooney JJ, et al. Chest. 2013;144:586–592.
2. Gimenez A, et al. Thorax. 2018;73:391–392. 3. Vourlekis JS, et al. Am J Med. 2004;116:662–668. 4. Wijsenbeek MS, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2018;197:A1678.



DIAGNOSE VAN INTERSTITIËLE LONGZIEKTEN¹



MDD, multidisciplinaire diagnose.

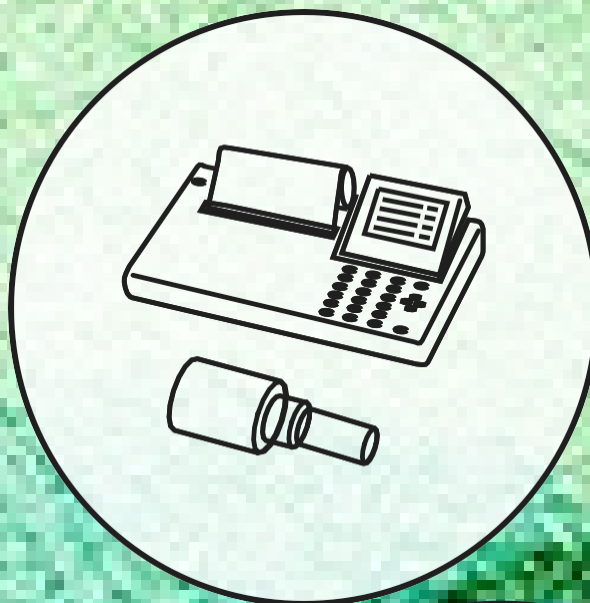
1. Cottin V, et al. Eur Respir Rev. 2018;27:180076.

LONGFIBROSE KAN SLUIPEND EN ONVOORSPELBAAR ZIJN – MAAR UW OPLETTENDHEID MAAKT EEN VERSCHIL

Verslechtering van symptomen of afname van de longfunctie zoals gemeten door spirometrie kan erop wijzen dat de longfibrose bij een patiënt progressie vertoont¹

- Controleer proactief en regelmatig op achteruitgang van respiratoire symptomen zoals hoesten of moeite met ademen^{2,3}
- Bij risicopatiënten moet HRCT worden beoordeeld bij het eerste vermoeden van betrokkenheid van ILD, zo mogelijk bij de diagnose bij baseline, en worden herhaald bij verslechtering van spirometrie of respiratoire symptomen^{1,4}

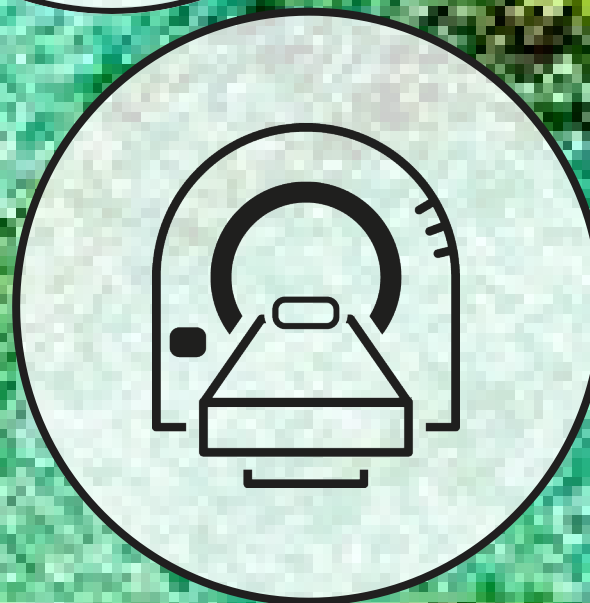
1. Raghu G, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183:788–824. 2. Flaherty KR, et al. BMJ Open Respir Res. 2017;4:e000212. 3. Theodore AC, et al. Chest. 2012;142:614–621. 4. Raghu G, et al. Br J Cancer. 2004;91(suppl 2):S3-S10. 5. Cottin V, et al. Eur Respir Rev. 2019;28:180100. 6. Cottin V, et al. Eur Respir Rev. 2018;27:180076. 7. Walsh SLF, et al. Eur Respir Rev. 2018;27:180073. 8. Cottin V, Brown KK. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD). Respir Res. 2019;20(1):13. Lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD). Respir Res. 2019;20(1):13. 9. Chowaniec M et al. Reumatologia. 2018;56(4):249-254. 10. Molberg O, Hoffmann-Vold A-M. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: progress in screening and early diagnosis. Curr Opin Rheumatol. 2016;28(6):613–618



SPIROMETRIE

OMVAT⁵:

- GEFORCEERDE VITALE LONGCAPACITEIT (FVC)
- DIFFUSIECAPACITEIT VAN DE LONG VOOR KOOLMONOXIDE (DL_{CO})



HRCT

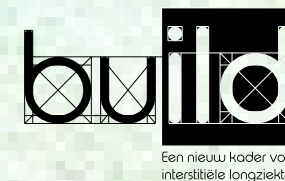
WANNEER SYMPTOMEN OF SPIROMETRIE-SCORES VERSLECHTEREN, IS HRCT DE BESTE MANIER OM PROGRESSIE VAN LONGFIBROSE TE BEOORDELEN^{1,6,7}

Screening met HRCT op de aanwezigheid van ILD wordt aanbevolen bij aanvang voor alle patiënten met de diagnose SSc⁸⁻¹⁰

SAMENVATTING

- ILD's vormen een grote, diverse groep van overwegend zeldzame longaandoeningen¹⁻³
- Longfibrose kan leiden tot vroegtijdig overlijden, wat snelle opsporing en interventie noodzakelijk maakt³⁻⁶
- Tot wel een derde van de patiënten met non-IPF ILD heeft een risico op het ontstaan van een progressief fibroserend fenotype, waaronder degenen met bindweefselziekten als SSc-ILD en RA-ILD⁷
- Bij risicopatiënten is regelmatige, continue controle op progressie een vereiste - HRCT moet worden beoordeeld bij verslechtering van spirometrie of respiratoire symptomen^{1,8-10}
- Wees gezond argwanend: stel longfibrose bij uw patiënten zo vroeg mogelijk vast^{11,12}

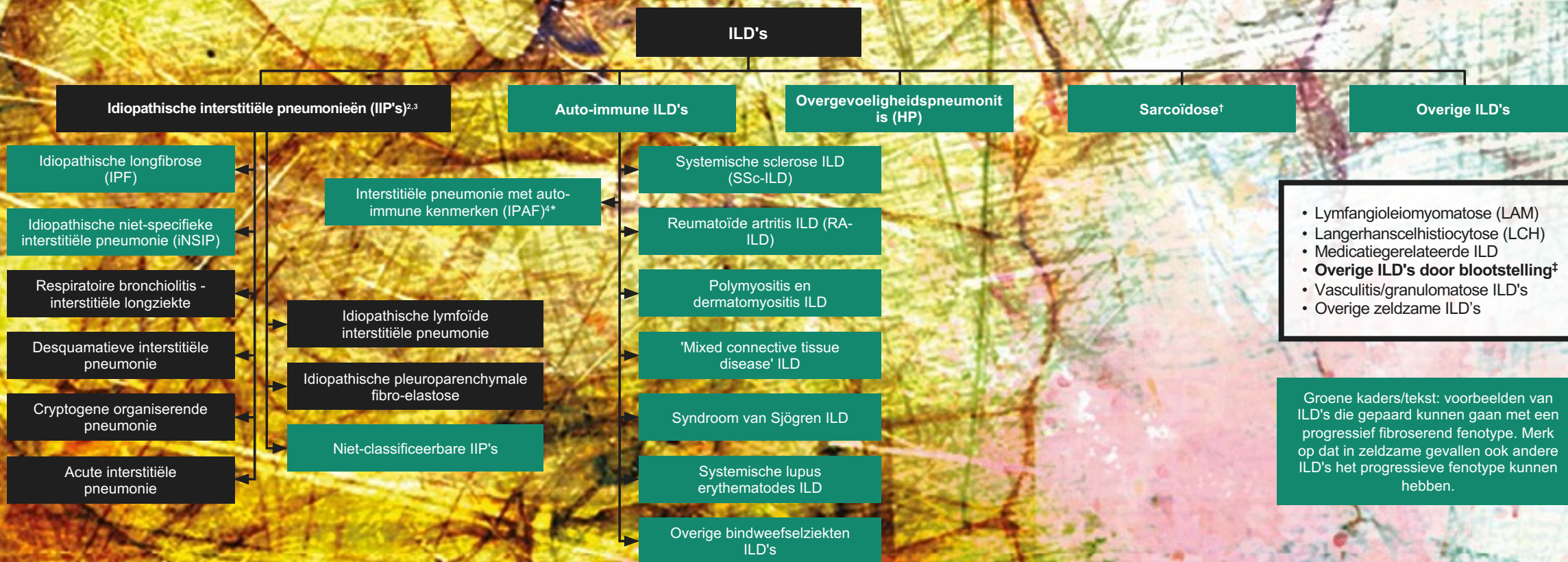
SCREENEN.
OPSPOREN.
BEHANDELEN.



SAMEN
KUNNEN WE EEN VERSCHIL MAKEN.
LATEN WE ERAAN WERKEN.

1. Cottin V, et al. Eur Respir Rev. 2018;27:180076. 2. Travis WD, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2013;188:733-748. 3. Wells AU, et al. Eur Respir J. 2018;51:1800692. 4. Flaherty KR, et al. BMJ Open Respir Res. 2017;4:e000212. 5. Patterson KC, et al. Ann Am Thorac Soc. 2013;10:362-370. 6. Caban JJ, et al. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2011;2011:6216-6219. 7. Wijsenbeek M, et al. Curr Med Res Opin. 2019;35:2015-2024. 8. Walsh SLF, et al. Eur Respir Rev. 2018;27:180073. 9. Roofeh D, et al. Curr Opin Rheumatol. 2019;31:241-249. 10. Elicker BM, et al. Eur Respir Rev. 2017;26:170008. 11. Richeldi L, et al. Lancet. 2017;389:1941-1952. 12. Richeldi L, et al. Eur Respir Rev. 2018;27:180074.

VORMEN VAN ILD'S DIE GEPAARD KUNNEN GAAN MET EEN PROGRESSIEF FIBROSEREND FENOTYPE¹



- Lymfangioleiomyomatose (LAM)
- Langerhanscelhistiocytose (LCH)
- Medicatiegerelateerde ILD
- **Overige ILD's door blootstelling†**
- Vasculitis/granulomatose ILD's
- Overige zeldzame ILD's

Groene kaders/tekst: voorbeelden van ILD's die gepaard kunnen gaan met een progressief fibroserend fenotype. Merk op dat in zeldzame gevallen ook andere ILD's het progressieve fenotype kunnen hebben.

1. Cottin V, et al. Eur Respir Rev. 2018;27:180076. 2. ATS/ERS. Am J Respir Crit Care Med. 2002;165:277–304.
 3. Travis WD, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2013;188:733–748. 4. Fischer A, et al. Eur Respir J. 2015;46:976–987.

**INITIËLE
SYMPTOMEN
VAN ILD**

**DIAGNOSE
VAN ILD**

**ONTWIKKELING
VAN
PROGRESSIEF
FIBROSERENDE
ILD**

**PROGRESSIEF
FIBROSERENDE
ILD
VASTGESTELD
DOOR ARTS**

OVERLIJDEN

**Gemiddelde tijd
(in maanden)**

**Gemiddelde tijd
(in maanden)**

**Gemiddelde tijd
(in maanden)**

**Gemiddelde tijd
(in maanden)**

RA-ILD

11,5

15,2

11,0

41,6

SSc-ILD

9,3

12,3

9,6

33,0

Overige CTD-ILD

11,0

13,9

11,2

38,3

iNSIP

9,3

12,0

8,9

31,1

Niet-classificeerbare IIP

10,3

11,4

9,2

29,7

HP

8,6

13,6

10,4

40,0

Sarcoïdose-ILD

8,8

14,6

11,7

45,2

Overige ILD

9,9

12,7

11,1

33,7

ILD: interstitiële longziekte; CTD-ILD: bindweefselziekte-geassocieerde ILD; HP: hypersensitiviteitspneumonitis; IIP: idiopathische interstitiële pneumonie; iNSIP: idiopathische niet-specifieke interstitiële pneumonie; RA-ILD: reumatoïde artritis geassocieerde ILD; SSc-ILD: systemische sclerose geassocieerde ILD.

BIJ SOMMIGE VAN DE VEELVOORKOMENDE ILD'S IS SPRAKE VAN EEN RISICO OP HET ONTSTAAN VAN EEN PROGRESSIEF FIBROSEREND FENOTYPE¹

Hoewel alle patiënten met IPF progressieve longfibrose hebben, zijn er diverse andere vormen van ILD's waarbij ook een progressieve fibroserende ILD kan ontstaan^{2,3}

- Idiopathische niet-specifieke interstitiële pneumonie (iNSIP)
- Niet-classificeerbare idiopathische interstitiële pneumonie (IIP)
- Overgevoeligheidspneumonitis (HP)
- Met systemische sclerose geassocieerde ILD (SSc-ILD)
- Met reumatoïde artritis geassocieerde ILD (RA-ILD)
- Met het syndroom van Sjögren geassocieerde ILD
- Met sarcoïdose geassocieerde ILD

1. Wijsenbeek M, et al. *Curr Med Res Opin.* 2019;35:2015–2024. 2. Flaherty KR, et al. *BMJ Open Respir Res.* 2017;4:e000212. 3. Cottin V, et al. *Eur Respir Rev.* 2018;27:180076.

FACTOREN DIE PROGRESSIE VAN ILD'S WEERGEVEN¹

Progressie van ILD's wordt beoordeeld door de arts. Om een duidelijk inzicht te krijgen in de mate van ziekteprogressie, is een veelzijdige, multidisciplinaire benadering essentieel.²

1. Kolb M and Vašáková M. Respir Res. 2019;20:57–64.
2. Cottin V, et al. Eur Respir Rev. 2018;27:180076.



AFKORTINGEN:

BAL	bronchoalveolaire lavage	HRCT	hoge-resolutie-computertomografie	RA-ILD	met reumatoïde artritis geassocieerde interstitiële long ziekte
cHP	chronische overgevoeligheidspneumonitis	HRQoL	gezondheidgerelateerde kwaliteit van leven	RA	reumatoïde artritis
BI	betrouwbaarheidsinterval	IIP	idiopathische interstitiële pneumonie	SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire
CRP	C-reactief proteïne	ILD	interstitiële longziekte	SLE	systemische lupus erythematoses
CTD	bindweefselziekte	IPF	idiopathische longziekte	SSc-ILD	met systemische sclerose geassocieerde interstitiële longziekte.
CTD-ILD	met bindweefselziekte geassocieerde interstitiële longziekte	MCTD-ILD	met 'mixed connective tissue disease' geassocieerde interstitiële longziekte	SSc	systemische sclerose
DL_{co}	diffusiecapaciteit van de long voor koolmonoxide	MDD	multidisciplinaire diagnose	TLC	totale longcapaciteit
BSE	bezinkingssnelheid vanerytrocyten	PF-ILD	progressieve fibroserende interstitiële longziekte	TNF	tumornecrosefactor
FEV₁	geforceerd expiratoir volume in 1 seconde	PM-DM-ILD	met polymyositis enderatomyositis geassocieerde interstitiële longziekte	UCSD	SOBQ University of California San Diego Shortness of Breath Questionnaire
FVC	geforceerde vitale longcapaciteit			UIP	'usual interstitial pneumonia'
GDS	Geriatric Depression Scale				
HP	overgevoeligheidspneumonitis				
HR	hazard ratio				