



CTD-ILD

SAMEN EEN KADER BOUWEN VOOR 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

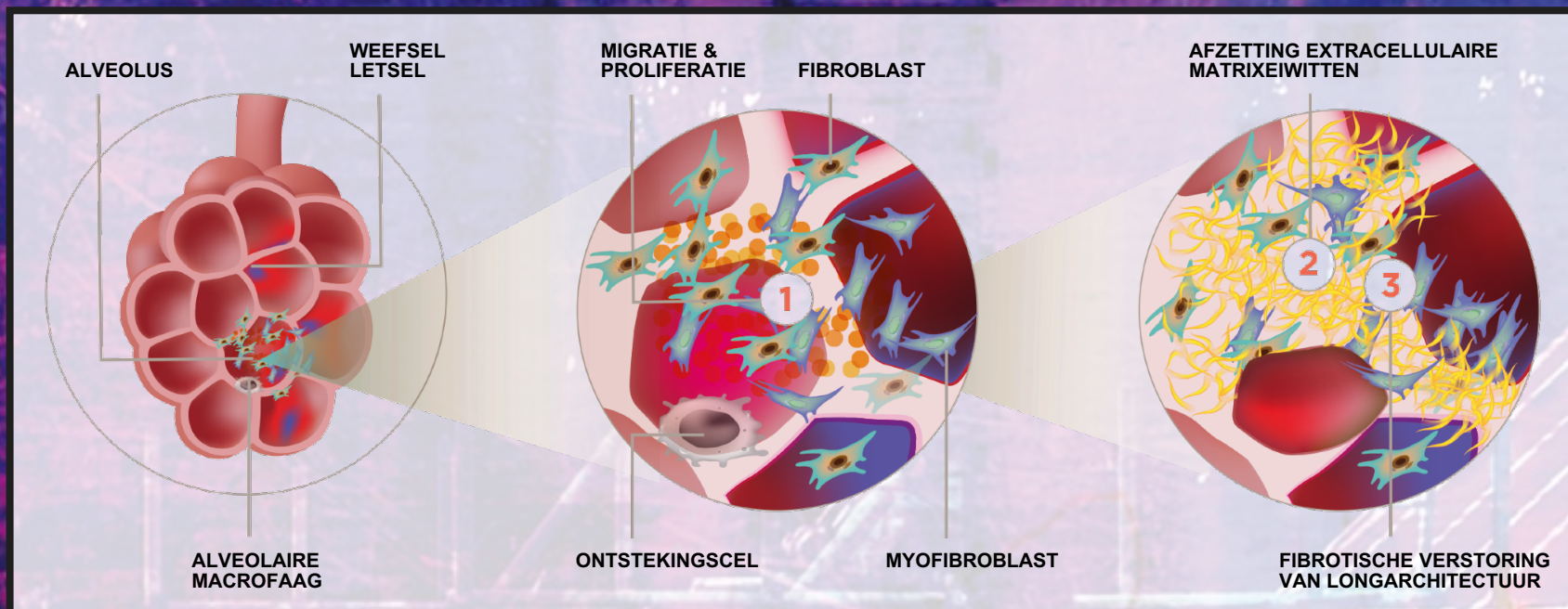
IDIOPATHISCHE LONGFIBROSE (IPF) IS DE MEEST VOORKOMENDE EN PROGRESSIEFSTE VORM VAN LONGFIBROSE MET ONBEKENDE ETIOLOGIE¹

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.

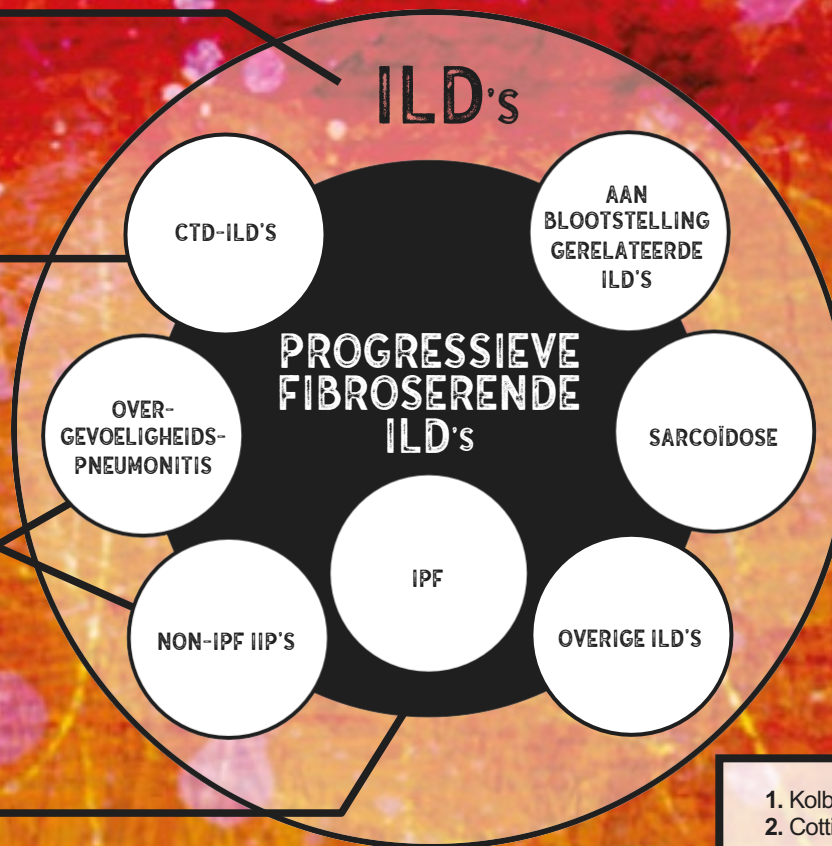
HET PROGRESSIEVE FIBROSERENDE FENOTYPE IS EEN ALGEMEEN KENMERK BIJ PATIËNTEN MET ILD'S^{1,2}

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

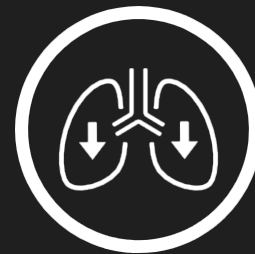
PROGRESSIE VAN
LONGFIBROSE



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 FIBROSERENDE ILD KAN BIJ PATIËNTEN EMOTIONEEL LEED VEROORZAKEN¹⁻⁴



ISOLATIE



VERMINDERDE SOCIALE ACTIVITEIT



VERMOEIDHEID



DEPRESSIE



ONMACHT



VERLIES VAN ZELFSTANDIGHEID



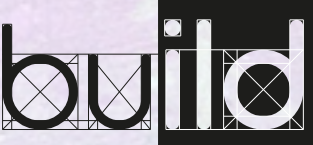
VERMOEIDHEID

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.



CDT-ILD

**MEER OVER
CTD-ILD**

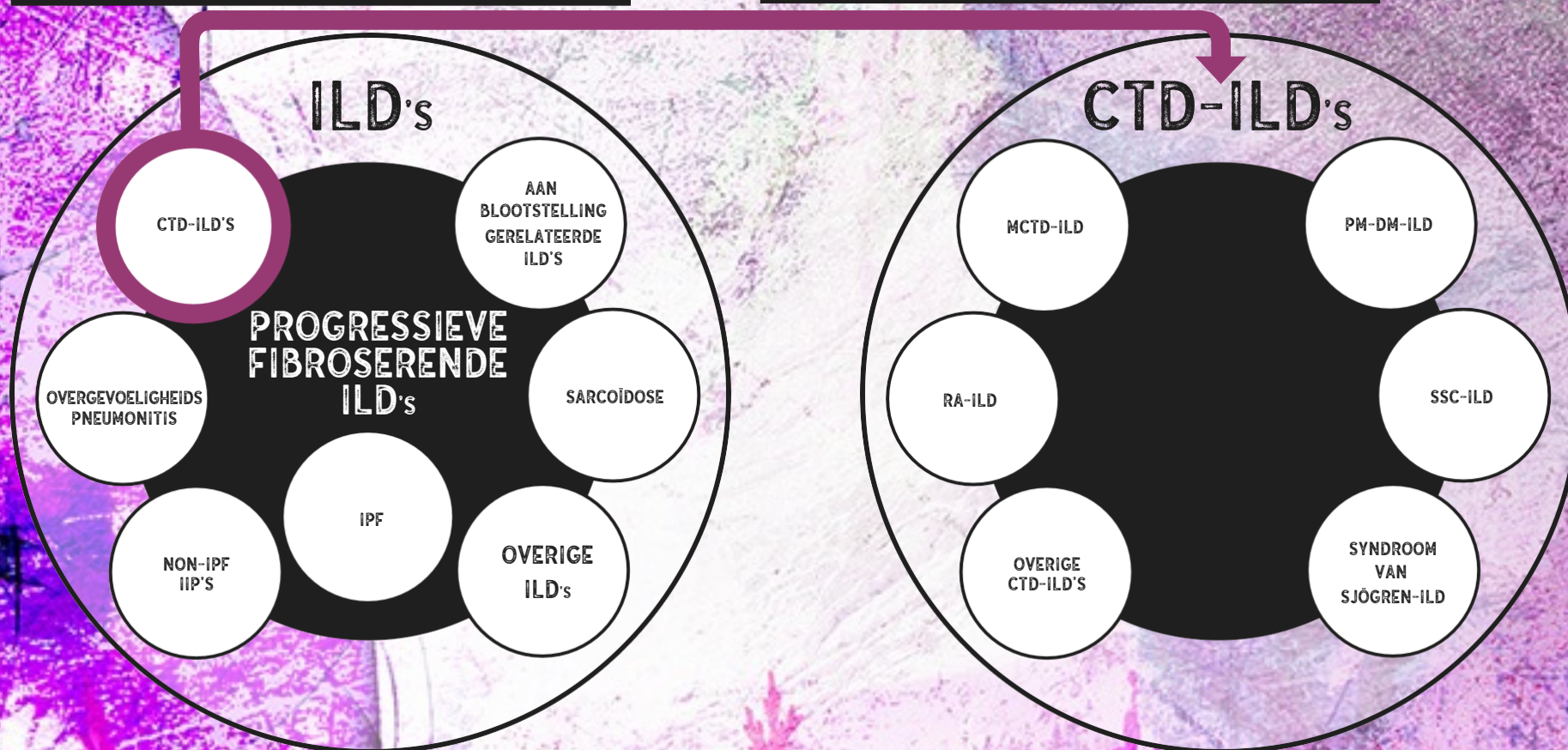


build
Een nieuw kader voor
interstitiële longziekten

PROGRESSIEVE FIBROSERENDE ILD'S VS. MET BINDWEEFSELZIEKTE GEASSOCIEERDE ILD'S

Vormen van ILD's die gepaard kunnen gaan met een progressief fibroserend fenotype¹:

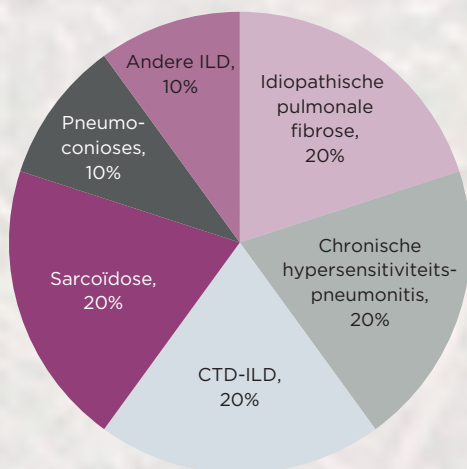
CTD-ILD's die gepaard kunnen gaan met een progressief fibroserend fenotype^{2,3}:



1. Cottin V, et al. Eur Respir Rev. 2018;27:180076. 2. Cottin V, et al. Eur Respir Rev. 2019;28:180100. 3. Kolb M, et al. Respir Res. 2019;20:57-64.

PATIËNTEN MET CTD'S HEBBEN EEN RISICO OP HET ONTSTAAN VAN ILD^{1,2}

Patiënten met CTD-ILD hebben vaak een gemeenschappelijk kenmerk—aanwezigheid van longfibrose^{2,3}



Naar schatting is 20% van de ILD gerelateerd aan CTD⁴

Hoewel alle patiënten met IPF progressieve longfibrose hebben, zijn er diverse andere vormen van ILD's waarbij ook een progressieve fibroserende ILD kan ontstaan^{1,2}

CTD-ILD's WAARBIJ EEN PROGRESSIEF FIBROSEREND FENOTYPE KAN ONTSTAAN, ZIJN ONDER MEER²:

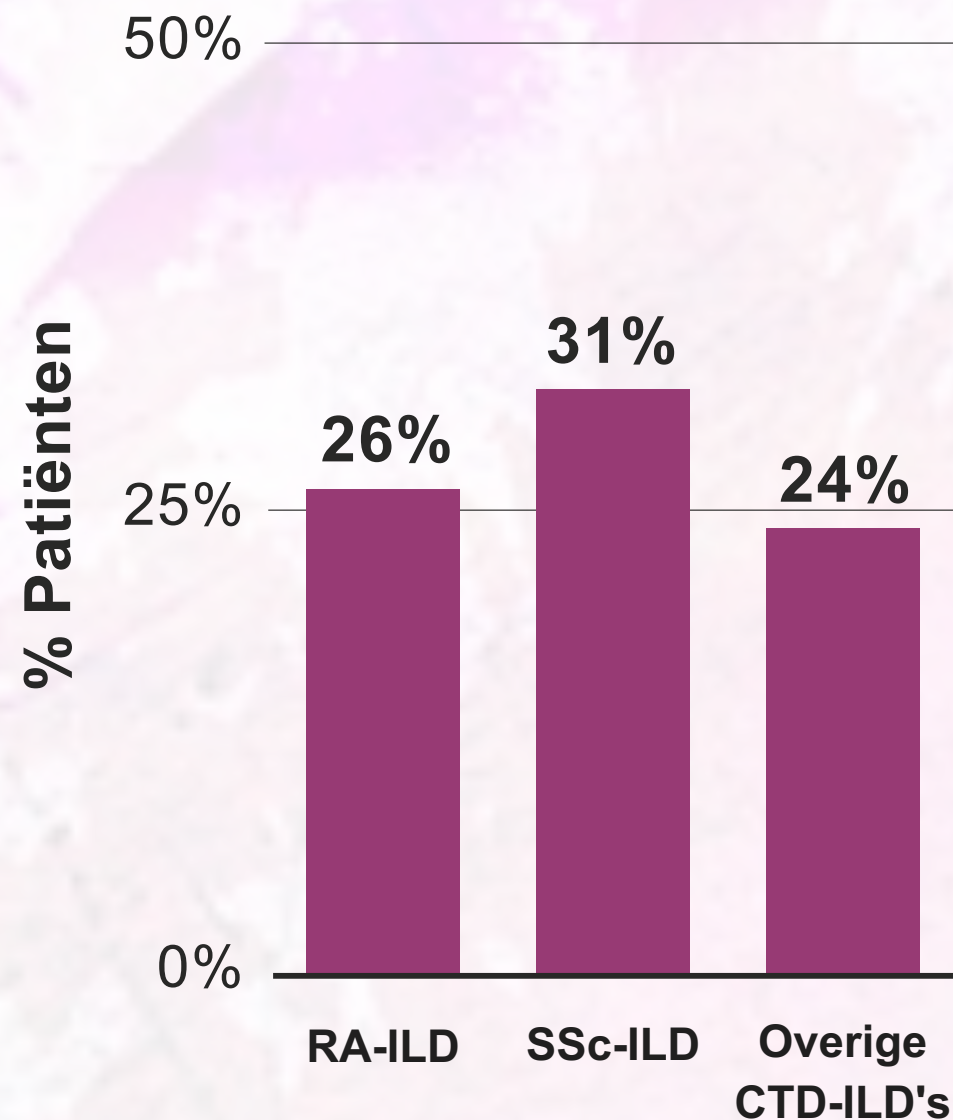
- Met systemische sclerose geassocieerde ILD (SSc-ILD)
- Met reumatoïde artritis geassocieerde ILD (RA-ILD)
- Systemische lupus erythematoses (SLE)
- Met het syndroom van Sjögren geassocieerde ILD
- Met polymyositis en dermatomyositis geassocieerde ILD (PM-DM-ILD)
- Met 'mixed connective-tissue disease' geassocieerde ILD (MCTD-ILD)
- Overige CTD-ILD's

1. Flaherty KR, et al. *BMJ Open Respir Res.* 2017;4:e000212. 2. Cottin V, et al. *Eur Respir Rev.* 2018;27:180076. 3. Raghu G, et al. *Br J Cancer.* 2004;91(suppl 2):S3-S10. 4. Lederer DJ, et al. *N Engl J Med.* 2018;378:1811-23.

**TOT WEL 3 OP DE
10 PATIËNTEN MET
CTD-ILD HEBBEN
EEN RISICO OP HET
ONTSTAAN VAN
EEN PROGRESSIEF
FIBROSEREND
FENOTYPE¹**

Geschat percentage
patiënten gediagnosticeerd
met ILD* bij wie een
progressief fibroserend
fenotype kan ontstaan¹

Gebaseerd op een online enquête onder
artsen^{1‡}



*Progressieve fibrose werd gedefinieerd als fibrose opgespoord door HRCT (d.w.z. reticulaire abnormaliteit met tractie-bronchiëctasieën met of zonder honingraatvorming) die progressief was wat betreft verslechtering van de longfunctie (FVC en/of DL_{CO}) en/of respiratoire symptomen en/of thoraxopnamen.

‡Schattingen van het percentage patiënten met non-IPF ILD bij wie progressieve fibrose ontstaat gebaseerd op een online enquête onder in totaal 486 artsen (243 longartsen, 203 reumatologen en 40 internisten).

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

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

“IK SLAAP 'S NACHTS NIET. IK SLAAP HOOGUIT EEN HALF UUR EN DAN BEN IK WEER WAKKER OMDAT IK PLOTSELING MOET HOESTEN.”

(Patiënt met CTD-ILD)³

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

(Patiënt met non-IPF ILD)⁴

1. Swigris JJ, et al. Eur Respir Rev. 2018;27:180075. 2. Saketkoo LA, et al. Thorax. 2013;69: 428–436. 3. Mittoo S, et al. Curr Respir Med Rev. 2015;11:175–183. 4. Morisset J, et al. Ann Am Thorac Soc. 2016;13:1026–1033.



JULIE HEEFT REUMATOÏDE ARTRITIS

OVER JULIE

- 57 jaar
- 3 jaar geleden gediagnosticeerd met reumatoïde artritis (RA)

DIAGNOSTISCHE ANAMNESE

- Presenterende symptomen:
 - Gezwollen gewrichten
 - Gewrichtsstijfheid
 - Vermoeidheid
- Verhoogde bezinkingssnelheid van erythrocyten (BSE) en CRP
- Voorgeschreven medicatie: anti-TNF-behandeling



DE REUMATOLOOG VAN JULIE VOERDE LONGFUNCTIETESTS UIT DIE EEN RESTRICTIEF PATROON LIETEN ZIEN

RELEVANTE SYMPTOMEN

- Dyspneu
- Vermoeidheid

Wanneer er respiratoire symptomen optreden, is onmiddellijke longevaluatie vereist¹⁻³

LONGFUNCTIE- ONDERZOEK:

Spirometrie (% voorspeld)	Resultaten
FVC	61%
FEV ₁	62%
TLC	70%
DL _{co}	59%



1. Kelly CA, et al. Rheumatology (Oxford). 2014;53:1676–1682. 2. Affara NK, et al. Egypt Rheumatol. 2016;38:77–83. 3. Wells AU and Hirani N. Thorax. 2008;63:v1–v58.

LANGBETROKKENHEID WERD VERMOED – LONGEVALUATIE

RADIOLOGISCH BEWIJS BEVESTIGDE VERMOEDEN VAN LONGFIBROSE

Julie's longarts zag afwijkingen op de HRCT-scan

- Honingraatvorming
- Reticulatie
- Tractie-bronchiëctasieën
- Kenmerken overeenkomend met een UIP-patroon



Diagnose: RA-ILD

Routine spirometrie is
noodzakelijk om de
progressie van longfibrose
te beoordelen^{1,2}

1. Meyer KC. et al. *Transl Respir Med.* 2014;2:4–16. 2. Cottin V, et al. *Eur Respir Rev.* 2018;27:180076.



AANZIENLIJK SLECHTERE OVERLEVING VOOR PATIËNTEN MET RA-ILD DAN VOOR RA-PATIËNTEN ZONDER ILD¹

ILD IS EEN POTENTIEEL FATALE
MANIFESTATIE VAN RA²

~10%

van de RA-
patiënten
ontwikkelt
ILD³

3 TOT 7

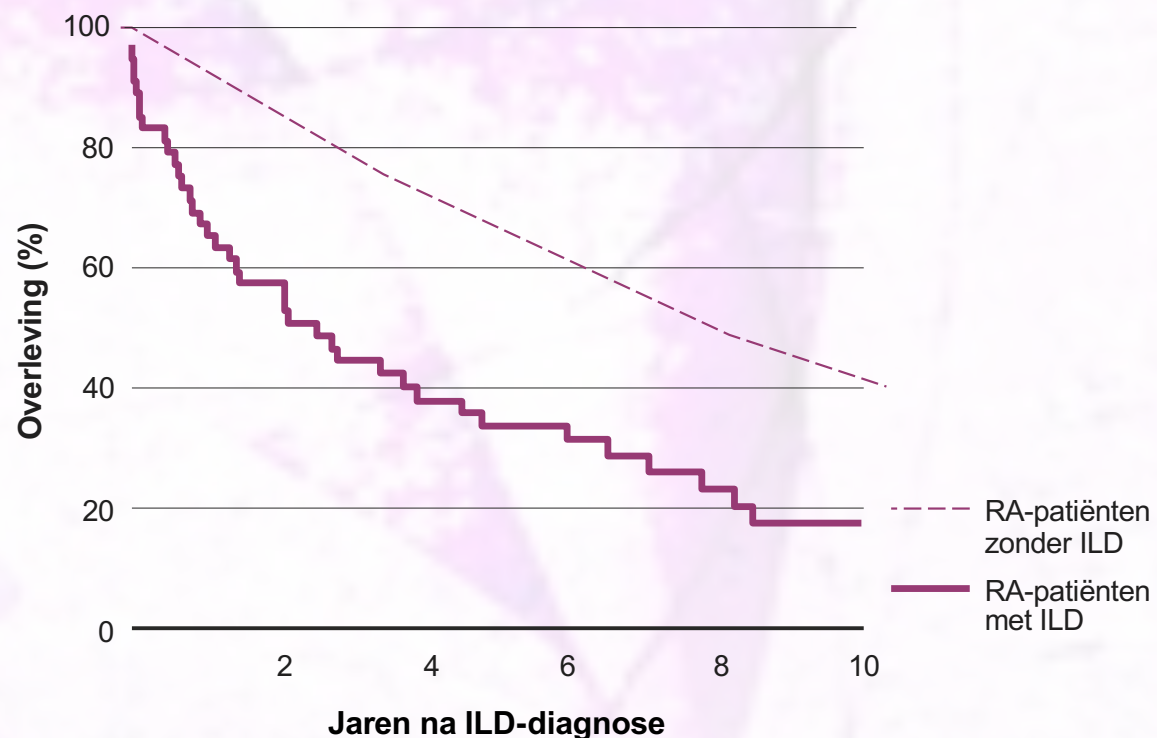
jaar, mediane
overleving van
patiënten met
RA-ILD²

1 TOT 4

patiënten met
RA-ILD hebben
een risico op het
ontstaan van een
progressief
fibroserend
fenotype
en kunnen
een slechte
prognose
hebben^{4*}

*Volgens een online enquête onder artsen.⁴

1. Bongartz T, et al. Arthritis Rheum. 2010;62:1583–1591. 2. Kim EJ, et al. Eur Respir J. 2010;35:1322–1328. 3. Cottin V, et al. Eur Respir Rev. 2018;27:180076. 4. Wijsenbeek MS, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2018;197:A1678.



De overleving was aanzienlijk slechter bij vergelijking van patiënten met RA-ILD (ononderbroken lijn) met RA-patiënten zonder ILD (onderbroken lijn), na correctie voor leeftijd, geslacht en roken (HR 2,86; 95%-BI 1,98-4,12; P<0,001).

ALLE RA-PATIËNTEN MOETEN BIJ DE DIAGNOSESTELLING WORDEN GESCREEND OP RA-ILD¹

VOORSPELENDE FACTOREN
VOOR MORTALITEIT BIJ RA-
ILD ZIJN ONDER MEER:



UIP-patroon bij
HRCT*²



Lagere FVC of DL_{CO}
bij baseline²

10% ↓

≥10% afname
in FVC of DL_{CO}
voorspeld op
elk willekeurig
moment vanaf
baseline²



Hogere leeftijd,
mannelijk geslacht,
voorgeschiedenis
van roken²

Chronisch hoesten en dyspneu komen vaak voor bij patiënten met RA-ILD¹. Ook acute exacerbatie van ILD komt vaak voor bij patiënten met RA-ILD³

*Twee derde van de patiënten met RA-ILD heeft een UIP-patroon bij HRCT¹

1. Fong WWS, et al. Proc Singapore Healthcare. 2015;24:35–41. 2. Solomon JJ, et al. Eur Respir J. 2016;47:588–596. 3. Song JW, et al. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2013;30:103–112.

BIJ BINDWEEFSELZIEKTE: LET OP LONGFIBROSE¹

Verslechtering van symptomen of afname van spirometrie-score kan erop wijzen dat de longfibrose bij een patiënt progressie vertoont²

- Controleer proactief en regelmatig op achteruitgang van respiratoire symptomen zoals dyspneu en hoesten^{3,4}
- Bij risicopatiënten moet HRCT worden beoordeeld bij het eerste vermoeden van ILD, zo mogelijk bij de diagnose bij baseline, en worden herhaald bij verslechtering van spirometrie of respiratoire symptomen^{2,5}



SPIROMETRIE

OMVAT⁶:

- 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^{2,7,8}

Voor patiënten met systemische sclerose wordt bij baseline HRCT aanbevolen om de aanwezigheid van ILD op te sporen⁹

1. Koo SM and UH ST. Korean J Intern Med. 2017;32:600–610. 2. Raghu G, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183:788–824. 3. Flaherty KR, et al. BMJ Open Respir Res. 2017;4:e000212. 4. Theodore AC, et al. Chest. 2012;142:614–621. 5. Raghu G, et al. Br J Cancer. 2004;91(suppl 2):S3–S10. 6. Cottin V, et al. Eur Respir Rev. 2019;28:180100. 7. Walsh SLF, et al. Eur Respir Rev. 2018;27:180073. 8. Cottin V, et al. Eur Respir Rev. 2018;27:180076. 9. Hoffmann-Vold A-M, et al. Lancet Rheumatol. 2020; 2(2):E71-E83.

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 long fibrose bij uw patiënten zo vroeg mogelijk vast^{11,12}

SCREENEN.
OPSPOREN.
BEHANDELEN.

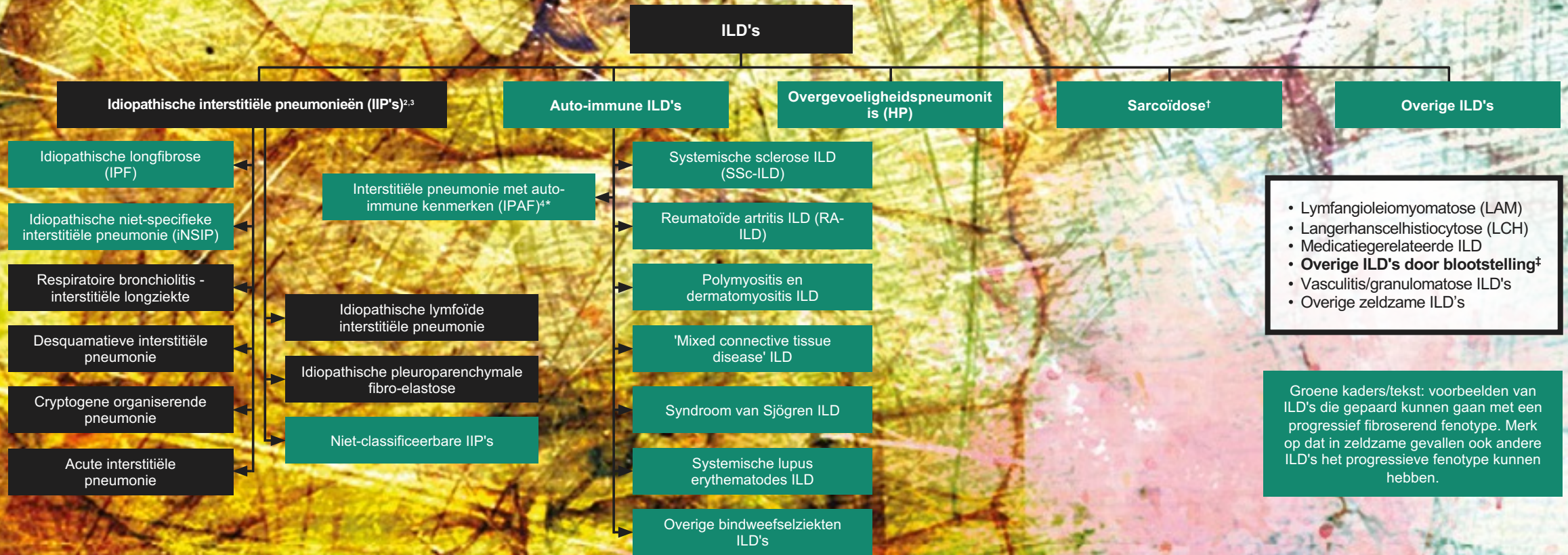


Een nieuw kader voor
interstitiële longziekten

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)
- Overgevoeligheids pneumonitis (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.

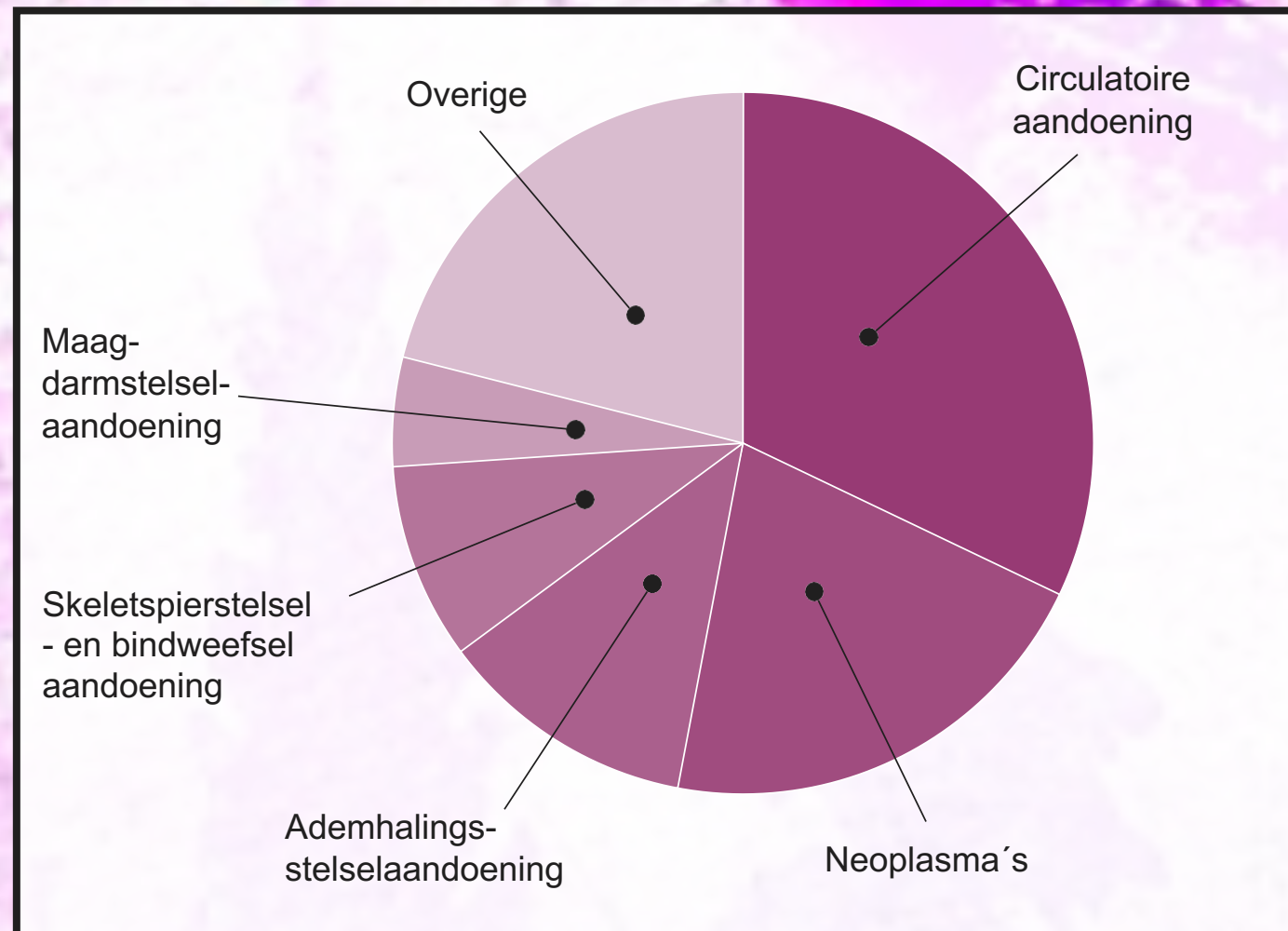


RA-ILD EN MORTALITEIT

AANTASTING VAN DE LONGEN
VERMINDERT DE OVERLEVING BIJ
PATIËNTEN MET RA¹

Doodsoorzaken bij patiënten met
reumatoïde artritis²

1. Hylgaard C, et al. Ann Rheum Dis. 2017;76:1700–1706.
2. Van den Hoek J, et al. Rheumatol Int. 2017;37:487–493.



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 vanerythrocyten	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				