

# Pulmo-Didact

## Idiopathische pulmonale fibrose

### **Auteurs**

**Prof. dr. J.M.M. van den Bosch, longarts en Dr. J.C. Grutters, longarts  
Sint Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein**

onder hoofdredactie van

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

**10<sup>e</sup> jaargang — 2007 — nr. 4**



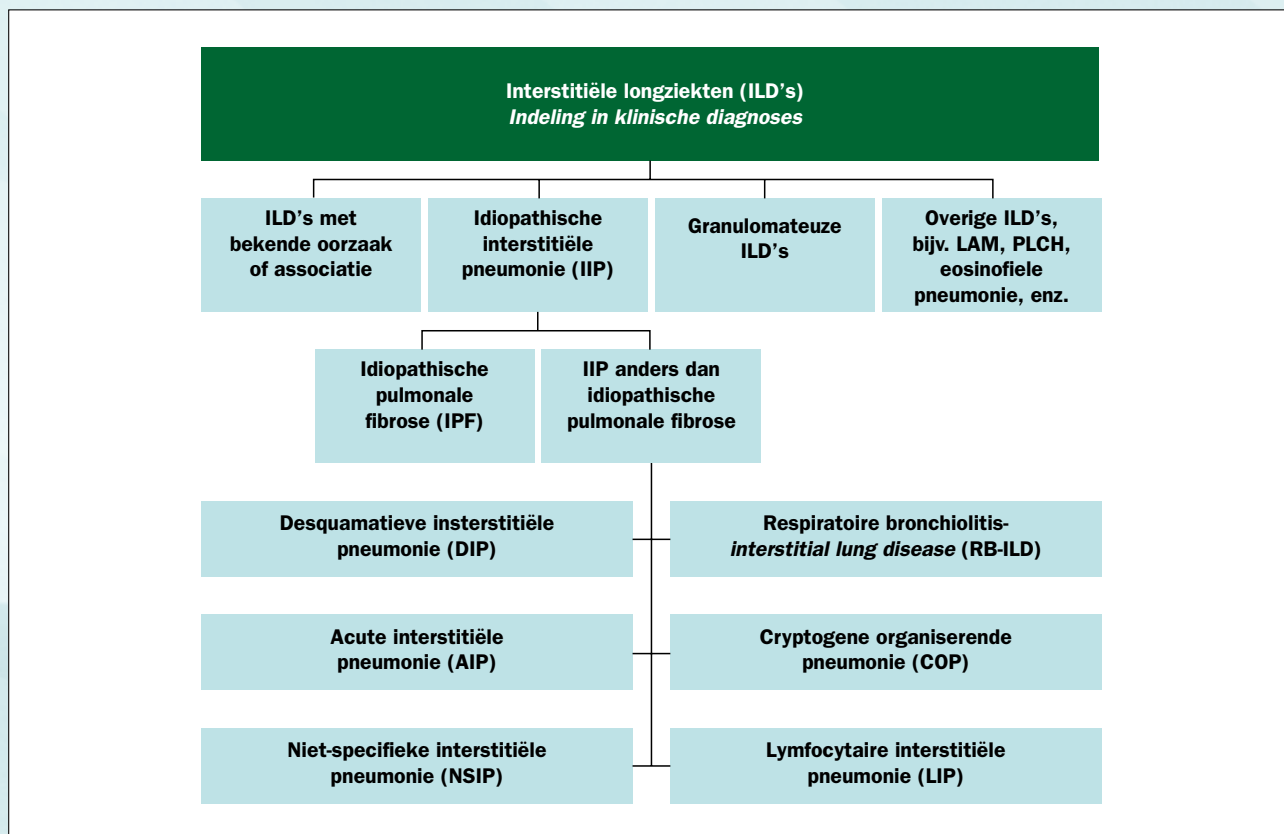
# Idiopathische pulmonale fibrose - een update

Prof. dr. J.M.M. van den Bosch, longarts, en Dr. J.C. Grutters, longarts  
Sint Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein

Binnen de groep van interstitiële longafwijkingen (*interstitial lung diseases* of *ILD*) zijn, na sarcoidose, idiopathische interstitiële pneumonieën (IIP) de meest voorkomende aandoeningen waarvan de oorzaak onbekend is. Zij behoren tot de zogenaemde weesziekten of *orphan diseases*, gedefinieerd als ziekten die bij minder dan één geval per 2000 inwoners worden aangetroffen.

Deze verzameling van IIP's is recentelijk heringedeeld. Hierbij is een duidelijke, aparte plaats gereserveerd voor idiopathische pulmonale fibrose (IPF) (*figuur 1*). Ook wordt onderscheid gemaakt tussen de klinische be-

mingen en de histopathologische bevindingen; zo wordt bijvoorbeeld klinisch gesproken van een acute interstitiële pneumonie, terwijl histologisch het beeld van diffuse alveolaire schade (*diffuse alveolar damage* of *DAD*) wordt beschreven (*tabel 1*). Te verwachten valt dat in de nabije toekomst nog een verdere verfijning zal worden voorgesteld. Waarschijnlijk zullen rokersgeassocieerde ziekten, zoals respiratoire bronchiolitis-ILD (RB-ILD), desquamatieve interstitiële pneumonie (DIP) en pulmonale Langerhanscelhistiocytose (PLCH) in een aparte categorie worden ondergebracht.



Figuur 1  
Schematische indeling van de interstitiële idiopathische pneumonieën en andere interstitiële aandoeningen

Tabel 1

Indeling idiopathische interstitiële pneumoniën naargelang klinische diagnose en histologisch patroon	
Klinische diagnose	Histologisch patroon
Idiopathische pulmonale fibrose - IPF	Usual interstitial pneumonia - UIP
Niet-specifieke interstitiële pneumonie - NSIP	Niet-specifieke interstitiële pneumonie - NSIP
Cryptogene organiserende pneumonie - COP	Organiserende pneumonie - OP
Acute interstitiële pneumonie - AIP	Diffuse alveolar damage - DAD
Desquamatieve interstitiële pneumonie - DIP	Desquamatieve interstitiële pneumonie - DIP
Respiratoire bronchiolitis-ILD - RB-ILD	Respiratoire bronchiolitis RB

Het belangrijkste resultaat van deze herindeling is het definiëren van een duidelijk klinisch, radiologisch en pathologisch substraat voor idiopathische pulmonale fibrose (IPF). Bij IPF wordt zowel radiologisch als histologisch het zogenoemde *usual interstitial pneumonia*-patroon of afgekort UIP-patroon beschreven. Echter niet ieder radiologisch en/of pathologisch UIP-beeld betekent dat we te doen hebben met IPF.

Het onderwerp van deze Pulmo-Didact betreft de IPF/UIP-entiteit. Het ziektebeeld mag als algemeen bekend worden verondersteld. Deze bijdrage beperkt zich tot de meest recente ontwikkelingen.

## Epidemiologie

Idiopathische pulmonale fibrose is wereldwijd verspreid en er bestaat geen voorkeur voor ras of etniciteit. De eerste verschijnselen worden meestal tussen 50 en 70 jaar waargenomen, terwijl familiale vormen juist op jongere leeftijd worden gezien. Bij kinderen blijft IPF een zeldzame bevinding en men kan zich afvragen of het hier niet uitsluitend zuiver genetisch bepaalde aandoeningen betreft. Epidemiologisch onderzoek toont aan dat de incidentie van IPF toeneemt. Of een en ander mede wordt veroorzaakt door een exactere registratie is onduidelijk. Het feit van een ouderwordende populatie en de uitgebreide diagnostische mogelijkheden bij een beter gedefinieerd ziektebeeld zullen hiertoe zeker bijdragen. Voor Nederland zijn geen exacte cijfers bekend. De incidentie wordt geschat op 5 à 10, de prevalentie op 20 per 100.000 inwoners.

## Etiologie en pathogenese

Aanvankelijk werd uitgegaan van het bestaan van chronische alveolitis met inflammatoire kenmerken, die aan het uiteindelijke fibrotische proces voorafgaat. Inflammatie

blijkt echter geen belangrijk pathogenetisch onderdeel bij het ontstaan van IPF. Mogelijk dat inflammatie wel een rol speelt bij andere ILD's, maar er wordt verondersteld dat andere mechanismen een hoofdrol spelen bij IPF. Er ontstaat hierbij beschadiging van met name de alveolaire epitheelcellen. Dit is een signaal voor epitheliale, echter inadequate, regeneratie met hyperplastische type-II-cellen tot gevolg. De eveneens ontstane beschadiging van de subepitheliale basaalmembraan bemoeilijkt hechting van deze epitheelcellen met verlies van integriteit van deze epitheel-basaalmembraanbarrière tot gevolg. Deze als het ware abnormale wondheling veroorzaakt tevens activatie van de stollingscascade en is mede aanleiding voor fibroblastenproliferatie. Deze fibroblasten zijn actief binnen zogenoemde fibroblasten foci, kunnen evolueren naar myofibroblasten en hebben bovendien accumulatie van extracellulaire matrix door een gestoorde balans tussen productie en afbraak tot gevolg. Abnormale collageendepositie en zogenoemde remodelling leiden uiteindelijk tot fibrose.

Als potentiële risicofactoren worden roken, omgeving, medicijnen, chronische aspiratie en infecties vermeld. De laatste jaren bestaat, naast deze omgevingsfactoren, toenemende belangstelling voor genetische variaties in de zin van mogelijke mutaties en *single* nucleotide polymorfismen of zogenoemde SNP's als onderliggende oorzaak van de IIP's en in het bijzonder de IPF.

De invloed van, frequent aanwezige, gastro-oesofageale reflux (GER) is onduidelijk. Er hoeven hiervan geen klachten te bestaan. Behandeling met protonremmers is niet altijd effectief en er lijkt geen relatie te bestaan tussen ernst van de GER en ernst van de IPF.

Recentelijk is herhaaldelijk aandacht gevraagd voor de mogelijkheid van een acute exacerbatie van IPF. Het pathogenetische mechanisme blijft onduidelijk. Naast beelden van acute alveolaire schade (*diffuse alveolar damage* – DAD) worden op dat moment aanwijzingen

gevonden voor een verhoogde stollingsneiging en verhoogd d-dimeregehalte.

Er zijn geen incidentie- c.q. prevalentiecijfers bekend of bestaande risicofactoren.

## Genetica

Genetisch onderzoek bij IPF heeft duidelijke beperkingen. Het exacte, klinische fenotype is pas de laatste jaren redelijk gedefinieerd. Bovendien betreft het een zogenoemde complexe ziekte: meerdere genetische loci zijn er immers bij betrokken. Sommige allelen kunnen uitlokkend zijn, andere zijn waarschijnlijk beschermend, terwijl weer andere invloed kunnen hebben op ernst of prognose (zogenoemde *modifying* genen). Ten slotte worden meerdere exogene omgevingsfactoren verondersteld.

Er dient onderscheid te worden gemaakt tussen familiale gevallen en zogenoemde sporadische gevallen. We spreken van familiale fibrose wanneer twee of meer leden van dezelfde familie de ziekte ontwikkelen. In sommige onderzoeken wordt geen onderscheid gemaakt tussen de verschillende IIP's, zeker wanneer het ook kinderen betreft. De incidentie van familiale gevallen, die zich meestal op jongere leeftijd manifesteren, wordt geschat tussen vijf en 20% van de totale patiëntenpopulatie met IPF. Er wordt een autosomaal dominant overervingspatroon met gereduceerde penetratie verondersteld.

Mutaties in het surfactantproteïne-C-gen (SP-C) (gelegen op de korte arm van chromosoom 8) zijn het meest bestudeerd. Verschillende varianten zijn ondertussen bekend. Het resultaat van deze mutaties is gebrek aan normaal surfactant-C in longweefsel en BAL ten gevolge van abnormale productie en/of secretie van het precursorproteïne. Histologisch onderzoek toont inderdaad bij sommige patiënten een abnormale distributie van pro-SP-C. Een overvloed aan verkeerd gevouwen eiwit accumuleert en veroorzaakt hierdoor type-II-epitheelcelbeschadiging.

Vooraf bij kinderen worden mutaties beschreven in het gen coderend voor ABCA3. Fatale surfactantdeficiëntie is hierbij de regel, maar deze mutaties kunnen ook oorzaak zijn van mildere beelden, zoals desquamatieve interstitiële pneumonie. Hierbij wordt een abnormale verwerking en routing van SP-B en SP-C verondersteld. Het is zelfs mogelijk dat een combinatie van mutaties in het SP-C-gen en het ABCA3-gen tot ziektebeelden leidt zoals IPF.

Zeer recentelijk zijn mutaties in de genen hTERT en hTR beschreven, respectievelijk coderend voor telomerase reverse transcriptase en telomerase-RNA. Hierdoor ontstaan veranderingen in het telomerase wat normaler-

wijze zorg draagt voor voldoende aanwas van telomeren aan het eind van een chromosoom. Elke DNA-replicatie veroorzaakt namelijk inkorting van het chromosoom door kortere telomeren. De hypothese is dat te korte telomeren leiden tot verminderde delingscapaciteit van type-II-pneumocyten, waardoor regeneratieprocessen bij alveolaire schade gaan falen met premature alveolaire celdood tot gevolg. Hierdoor zou fibrose ontstaan als antwoord op de snelle turn-over van deze epitheliale cellen.

De meeste gevallen van familiale fibrose zijn echter nog niet geassocieerd met deze ontdekte mutaties. Er dient naar een formule te worden gezocht om deze gevallen in Nederland te registreren en op die manier bijvoorbeeld DNA beschikbaar te krijgen voor verder diepgaand onderzoek. Binnen de sporadische gevallen van IPF zijn tot op heden geen overtuigend verklarende mutaties beschreven. Er zijn zeer vele kandidaatgenen onderzocht, maar zonder resultaat. Het betreft genen betrokken bij inflammatie (zoals TNF), chemokines, complementreceptor, surfactant, stollingsfactoren of fibroblast gerelateerd (zoals binnen het RAAS en TGF- $\beta$ ). Ook apoptose- en angiogenesegerelateerde genen staan in de belangstelling. Sommige onderzoeken tonen minimale relaties die in andere echter weer worden weerlegd.

Onderzoeken op basis van longbiopsieën, waarbij door middel van *microarrays* genenexpressiepatronen werden bestudeerd, tonen aan dat er een duidelijk verschil bestaat tussen bijvoorbeeld IPF en extrinsieke allergische alveolitis (EAA). Belangrijk is dat hierbij kan worden vastgesteld welke genen up- of downgereguleerd zijn. Bij EAA werden bijvoorbeeld genen gezien die functioneel zijn geassocieerd met inflammatie en T-celactivatie, terwijl bij IPF genen tot expressie kwamen gerelateerd aan remodelling, epitheel en myofibroblasten. De NSIP-biopsieën namen hierbij een tussenliggende positie in.

## Diagnostiek

De voorgeschiedenis, klachten en bevindingen bij fysisch onderzoek zijn, zoals bekend, weinig specifiek.

Een thoraxfoto toont diffuus bilaterale, interstitiële of reticulare afwijkingen met voorkeur voor de basale, perifere en subpleurale gebieden. Er treedt progressief volumeverlies op.

Een hogeresolutiecomputertomografie (HRCT) is een essentieel en onmisbaar onderdeel geworden van de radiologische diagnostiek en behoort dan ook tot het initiële onderzoek.

Ook hier worden de afwijkingen meestal basaal, perifeer en subpleuraal gelokaliseerd. Opvallend is de zogenoemde geografische distributie: gebieden die zijn aangedaan worden afgewisseld met normale bevindingen. Er kunnen zowel reticulair als lineaire patronen worden herkend. Typisch is de honingraatstructuur (*honeycombing*) samengesteld uit meerdere kleine cysten. Deze worden dan dikwijls afgewisseld met zogenoemde tractiebronchiëctasieën. Er is meestal geen sprake van matglas (*ground glass*) en zo al aanwezig in minimale mate (*figuur 2*). Een acute exacerbatie toont wel meestal uitgebreide *ground glass*-beelden gesuperponeerd op de subpleurale reticulair en honingraatbeelden.



**Figuur 2**  
Typisch UIP-patroon bij HRCT

De interpretatie van een HRCT is niet altijd eenvoudig. Ook vergelijkende onderzoeken onder radiologen zijn soms teleurstellend (matige 'kappa's'). De noodzaak van multidisciplinaire benadering van deze patiëntengroep, als onderdeel van de IIP's, wordt bij de zeer uitgebreide differentiaaldiagnostiek van deze HRCT's nog eens extra benadrukt. Verscheidene onderzoeken hebben aangetoond dat een multidisciplinaire diagnostische benadering duidelijke meerwaarde heeft; betrokkenheid van longarts, patholoog en radioloog zijn essentieel en eigenlijk kan de juiste diagnose enkel worden gesteld binnen een dergelijk samenwerkingsverband.

Andere beeldvormende technieken, zoals Gallium-scan of PET-scan, hebben momenteel geen plaats bij de diagnostiek. De PET-scan kan wel waardevol zijn in het

geval er tevens een bronchuscarcinoom wordt vermoed of vastgesteld. Patiënten met een IPF hebben immers een verhoogde kans hierop. Experimenteel worden technieken ontwikkeld waarbij bouwstenen bij fibrosevorming, zoals proline, worden gelabeld in de hoop op deze manier diagnostiek te ontwikkelen die actieve vorming van fibrose in beeld brengt.

Op longfunctioneel gebied is weinig nieuws te melden. Wel is het zo dat sommige auteurs wijzen op een patiëntencategorie waarbij gesuperponeerd op de IPF tevens aanwijzingen worden gevonden voor een emfyseem. Een aparte ziekte-entiteit wordt zelfs door sommigen voorgestaan. Een gevolg hiervan kan zijn dat bepaalde longvolumina 'valselijk' normaal zijn door een combinatie van hyperinflatie en restrictie. Daarnaast bestaat echter een ernstige gaswisselingsstoornis, een hoge incidentie van pulmonale hypertensie en een slechte overleving. De invloed van roken lijkt hier relevant.

Met het onderscheid tussen IPF en NSIP heeft de broncho-alveolaire lavage (BAL) aan belang gewonnen. Een lymfocytair BAL pleit meer voor een NSIP en een BAL met neutrofiel en eosinofiel kenmerken past meer bij een IPF. Daarnaast heeft het percentage eosinofielen prognostische betekenis.

## Biomarkers

Echte, bruikbare biomarkers zijn er op dit moment niet. Van oudsher wordt het LDH als zeer specifieke marker gebruikt. De laatste jaren zijn echter nieuwere markers ontwikkeld. Zeer interessant lijken de mogelijk long-epitheel-specifieke eiwitten, zoals het KL-6, maar ook SP-A, SP-D en CC16. Zowel type-II-cellen als Clara-cellen worden als producent aangemerkt. De meeste resultaten zijn bekend van KL-6. Alhoewel zeker niet specifiek voor IPF is KL-6 waarschijnlijk enerzijds een maat van de parenchymateuze en vooral epitheelbeschadiging en anderzijds een prognostische marker.

Voor al deze markers geldt dat in controles een duidelijke relatie bestaat met het genotype; dit wil zeggen dat het genotype mede bepalend is voor de aangetroffen hoeveelheden. Wat dit betekent voor patiënten met bijvoorbeeld IPF dient nog nader te worden onderzocht. Het onderzoek naar deze zogenoemde pneumoproteïnes is een uitermate interessant werkterrein geworden. Groeifactoren, chemokines en cytokines zowel in perifere bloed als broncho-alveolaire lavage zijn momenteel belangrijke onderzoeksterreinen.

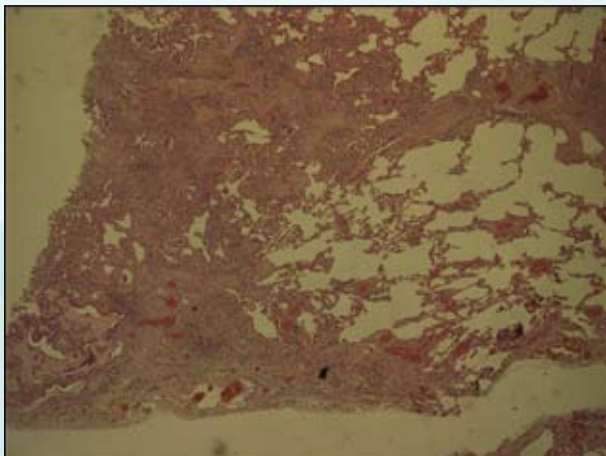
Vermeldenswaard is de recente ontwikkeling dat in het perifere bloed met behulp van monoklonale technieken fibrocyten kunnen worden aangetoond. Deze zouden zich

in de long kunnen ontwikkelen tot fibroblasten en later nog tot myofibroblasten. Bij IPF zou een verhoogd aantal circulerende fibrocyten worden aangetoond.

## Pathologie

Histopathologisch onderzoek toont heterogeniteit in plaats en tijd; dit wil zeggen normale gebieden worden afgewisseld met abnormale gebieden en de afwijkingen verkeren in verschillende ontwikkelingsstadia. Dit is het belangrijkste verschil met de overige IIP's. Bij de NSIP bijvoorbeeld zijn de afwijkingen spatieel en temporaal homogeen. Ook hier bestaat, zoals bij radiologie, voorkeur voor de periferie en de subpleurale en basale gebieden. Fibroblastenfoci worden gevormd door aggregaten van prolifererende fibroblasten en myofibroblasten. Er ontstaat een excessieve collageen- en extracellulaire matrixdepositie. Uiteindelijk ontstaat honingraatvorming of *honeycombing* (figuur 3).

Gladde spiercelhypertrofie, metaplasie en hyperplasie van type-II-pneumocyten onderbreken en destrueren de alveolaire structuren. Er ontstaan hierbij tractiebronchiectasieën. Secundair kunnen vaatafwijkingen worden gezien in de zin van veranderingen zoals die worden gezien bij pulmonale hypertensie. Aanwezigheid van veel inflammatoire cellen suggereert een andere diagnose. Bij de individuele patiënt kunnen verschillen worden waargenomen tussen de verschillende longkwabben. Soms worden combinaties gezien met afwijkingen passend bij een NSIP. De aanwezigheid van UIP-kenmerken prevaleren bij de uiteindelijke diagnose. De prognose wordt immers hierdoor bepaald. Deze bevindingen maken zorgvuldige keuze van de biopsieplaats noodzakelijk: min-



**Figuur 3**  
Typisch histologisch UIP-patroon

stens in twee kwabben en niet in de meest aangedane gebieden (hier worden dikwijls eindstadia gezien zonder diagnostische betekenis). Perifere, meestal kleine longbiopsieën zijn dan ook uit den boze voor het aantonen van een IPF (wel kunnen soms andere diagnoses, zoals infecties of lymfangitis, worden aangetoond of uitgesloten). De differentiaaldiagnose kan moeilijk zijn en vraagt uitgebreide expertise van de betrokken patholoog. Dit pleit voor vergaande centralisatie. Verschil van inzicht tussen pathologen komt trouwens tot uiting in vrij lage kappascores in vergelijkend onderzoek.

## Altijd een longbiopsie nodig?

Een longbiopsie is dikwijls een sluitstuk bij de diagnosestelling. Het nemen van een longbiopsie, meestal via VATS, heeft echter een bepaalde morbiditeit en zelfs mortaliteit. Om die reden zijn criteria ontwikkeld waarbij wordt bepaald wanneer het nemen van een longbiopsie achterwege kan blijven. Het voldoen aan alle *major* criteria en aan minstens drie van de vier *minor* criteria (tabel 2) maken volgens de ATS/ERS-consensus de klinische diagnose van IPF meer dan waarschijnlijk. Bij de overweging al of niet een longbiopsie te verrichten, dient ook te worden gedacht aan de mogelijkheid van een acute exacerbatie van de IPF na en mogelijk veroorzaakt door de longbiopsie.

**Tabel 2**

<b>Major en minor criteria (volgens ATS/ERS) gehanteerd bij de klinische diagnose van IPF</b>
<b>Major criteria</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Uitsluiten van andere bekende oorzaken van ILD zoals medicijntoxiciteit, omgevingsfactoren en bindweefselziekten</li> <li>- Afwijkende longfunctieonderzoeken: restrictie en gestoorde gaswisseling</li> <li>- Basale reticulaire afwijkingen met minimaal matglas op HRCT</li> <li>- Transbronchiale longbiopsie of bronchoalveolaire lavage (BAL) sluiten andere oorzaken, voor zover mogelijk, uit</li> </ul>
<b>Minor criteria</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Leeftijd &gt; 50 jaar</li> <li>- Sluipend begin van niet op andere manier verklaarde dyspneu bij inspanning</li> <li>- Duur ziekte drie maanden of langer</li> <li>- Basale inspiratoire <i>crackles</i> (droog of Velcro-type)</li> </ul>

## Pulmonale hypertensie

In vele gevallen (30 tot 80%) blijkt een pulmonale hypertensie aanwezig. De betrokkenheid van de vaten binnen het fibrotische proces geeft niet een allesomvattende etiologische verklaring. De bijdrage van lokale productie van bepaalde cytokines en de al of niet aanwezigheid van relevante receptoren, zoals voor endotheline, dient nader te worden onderzocht. De aanwezigheid van pulmonale hypertensie is een belangrijke prognostische bevinding. Een relatie met bepaalde longfunctiemetingen, zoals een verlaagde diffusiecapaciteit is in sommige onderzoeken aantoonbaar, maar niet altijd aanwezig. De combinatie van beide parameters zou extra voorspellend zijn. De beste methode om pulmonale hypertensie aan te tonen (invasief versus niet-invasief) is onderwerp van verder onderzoek. Het vaststellen van pulmonale hypertensie is belangrijker geworden, omdat de afgelopen jaren therapeutische mogelijkheden zijn ontstaan. Medicamenteuze behandeling kan noodzakelijk zijn en de aanwezigheid van pulmonale hypertensie verdient bijzondere aandacht bij een eventuele longtransplantatie. Het kan een extra reden zijn om vroegtijdig te verwijzen.

## Behandeling

De ATS/ERS-richtlijnen, die nog steeds gelden, adviseren medicamenteuze behandeling met corticosteroïden en immuunsuppressiva, zoals azathioprine of cyclofosfamide (tabel 3). Gezien de meestal minimale of zelfs afwezige reactie dient deze behandeling te zijn gelimiteerd in de tijd. Een minimale tijdsperiode van zes maanden wordt

als leidraad gehanteerd. Gelijkblijvende of verbeterende vitale capaciteit en diffusiecapaciteit wordt als gunstig resultaat beoordeeld en kan reden zijn de behandeling te continueren. Deze behandelingsrichtlijn wordt in sterk wisselende mate opgevolgd.

Recentelijk is in het zogenoemde IFIGENIA-onderzoek aangetoond dat toevoegen van acetylcysteïne (in een dosis van driemaal 600 mg) aan prednison en azathioprine een kleinere c.q. tragere daling van de longfunctie (vitale capaciteit en diffusiecapaciteit) kan teweegbrengen. Of acetylcysteïne per inhalatie eenzelfde effect heeft, wordt onderzocht.

Een grote hoeveelheid andere medicijnen zijn in de loop der jaren uitgetest: ciclosporine, methotrexaat, colchicine, chloorambucil, d-penicillamine en interferon-gamma hebben geen enkel resultaat laten zien. Onderzoeken met onder andere infliximab, pirfenidon en bosentan zijn momenteel gaande. Bosentan, interessant gezien de publicaties over pulmonale hypertensie bij IPF, kan blijkbaar veilig worden toegediend zonder dat relevante gaswisselingsstoornissen ontstaan.

In de nabije toekomst zullen nieuwere moleculen worden uitgetest. Interessant zijn mogelijk de kinaseremmers; momenteel wordt een onderzoek opgezet en zal einde 2007 worden geïnitieerd. Mogelijk dat vooral bij acute exacerbaties van IPF het toedienen van anti-coagulantia is aangewezen.

De slechte prognose op dit moment maken een intense zoektocht naar nieuwe geneesmiddelen noodzakelijk en verplichten ons als het ware om zo veel mogelijk patiënten te includeren wanneer een wetenschappelijk

Tabel 3

### ATS/ERS-richtlijnen medicamenteuze behandeling IPF

<b>Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Treatment International Consensus Statement</b>
<b>THIS JOINT STATEMENT OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY (ATS), AND THE EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY (ERS) WAS ADOPTED BY THE ATS BOARD OF DIRECTORS, JULY 1999 AND BY THE ERS EXECUTIVE COMMITTEE, OCTOBER 1999</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Corticosteroid therapy</b> (prednisone or equivalent) at a dose of 0.5 mg/kg (lean body weight [LBW]) per day orally for 4 wk, 0.25 mg/kg (LBW) per day for 8 wk, and then tapered to 0.125 mg/kg (ideal body weight [IBW]) daily or 0.25 mg/kg (LBW) every other day as initial therapy for IPF. (Lean body weight is the ideal weight expected for a patient of this age, sex, and height)</li><li>• <b>Azathioprine</b> at 2-3 mg/kg lean body weight (LBW) per day to a maximum dose of 150 mg/d orally. Dosing should begin at 25-50 mg/d and increase gradually, by 25 mg-mg increments, every 7 to 14 d until the maximum dose is reached</li></ul>
<b>Or</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Cyclophosphamide</b> at 2 mg/kg LBW per day to a maximum dose of 150 mg/d orally. Dosing should begin at 25-50 mg/d and increase gradually, by 25-mg increments, every 7 to 14 d until the maximum dose is reached</li></ul>
Am J Respir Crit Care Med 2000;161:646-64.

verantwoord onderzoek wordt opgezet. Iedere patiënt met IPF dient hiervan tenminste op de hoogte te worden gesteld.

## Wanneer aanmelden voor longtransplantatie?

Voor longtransplantatie gelden algemene, absolute en relatieve contra-indicaties. Het gaat te ver om in deze bijdrage hierop in te gaan. Verwezen wordt naar een eerdere Pulmo-Didact (vijfde jaargang, maart 2002, nr. 1) waarin uitgebreid wordt stilgestaan bij de bestaande in- en exclusiecriteria. Hierin zijn sindsdien weinig of geen veranderingen opgetreden. Hogere leeftijd is geen absolute contra-indicatie voor een longtransplantatie. De resultaten bij patiënten ouder dan 60 jaar zijn evenwel duidelijk slechter, zodat vanaf die leeftijd extra voorzichtigheid en reserve is geboden.

ILD-problematiek vertegenwoordigt ongeveer 30% van de voor longtransplantatie verwezen patiënten. Bijna de helft hiervan betreft patiënten met IPF. Gemiddeld staan in Nederland ongeveer tien patiënten met IPF op de wachtlijst.

De internationale adviezen voor verwijzing naar een centrum voor longtransplantatie zijn de laatste jaren duidelijk aangescherpt. Reden hiervoor is dat, nu de diagnostische criteria voor IPF algemeen zijn geaccepteerd, het ook helder wordt dat deze specifieke patiëntengroep een uitermate slechte prognose heeft. Na twee tot drie jaar is minder dan 50% nog in leven en de vijfjaarsoverleving is lager dan 30%.

Redenen voor verwijzing, na het stellen van de diagnose, kunnen volgens de *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT) en andere onderzoekers zijn:

- *New York Heart Association* (NYHA) klasse III tot IV;
- Diffusiecapaciteit (DLCO) lager dan 40%;
- 10% of meer daling van de geforceerde vitale capaciteit (FVC) gedurende zes maanden follow-up; de mate van daling is immers geassocieerd met de mortaliteit;
- Daling van de saturatie beneden de 90% bij de zesminutenlooptest;
- Uitgebreide honingraatvorming op de HRCT.

De slechte prognose, het meestal falen van een eventueel ingestelde medicamenteuze therapie en het ontbreken van een alternatieve behandelingsmethode vereisen dan ook vroege verwijzing. Wanneer enigszins longtransplantatie mogelijk wordt geacht (geen duidelijke

contra-indicaties), dient meteen na het stellen van de diagnose overleg te worden gepleegd met een transplantatiecentrum. Het moet heden ten dage als een kunstfout worden gezien om een patiënt met IPF niet te verwijzen en op die manier de kans te ontzeggen getransplanteerd te worden. De wachtlijst voor longtransplantatie is de laatste jaren gegroeid. IPF kan een snel, geaccelereerd beloop hebben en er bestaan binnen Eurotransplant nog geen specifieke criteria voor het bevoordelen van bepaalde patiëntengroepen. In dit opzicht wordt met spanning uitgekeken naar resultaten van onderzoek in de Verenigde Staten. Hier bestaat sinds kort een *Lung Allocation System* (LAS) met een zogenoemde LAS-score. Het hebben van longfibrose en zuurstofgebruik betekenen hierin extra voordelen en daardoor een betere plaats op de wachtlijst. Of andere patiënten hierdoor worden benadeeld, met hogere wachtlijststerfte tot gevolg, zal moeten blijken.

Opvallend is verder dat na enkelzijdige longtransplantatie de longfibrose in de overblijvende long zich verder ontwikkelt, ondanks toch de verdoorgevoerde onderhoudsimmuunsuppressie of toediening van hoge doses corticosteroïden in het kader van een afstotingsbehandeling.

## Literatuur

- American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:646-64.
- American Thoracic Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277-304.
- Armanios MY, et al. Telomerase Mutations in Families with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 2007;356:1317-26.
- Boomars KA, et al. Relationship between cells obtained by bronchoalveolar lavage and survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 1995;50:1087-92.
- Cottin V, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005;26:586-93.
- Demedts M, et al. High-Dose Acetylcysteine in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 2005;353:2229-42.
- Egan JJ, Martinez FJ, Wells AU, Williams T. Lung function estimates in idiopathic pulmonary fibrosis: the potential for a simple classification. *Thorax* 2005;60:270-3.
- Grutters JC, du Bois RM. Genetics of fibrosing lung diseases. *Eur Respir J* 2005;25:915-27.
- Nathan SD, Noble PW, Tuder RM. Pulmonary Perspective. Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Pulmonary Hypertension. *Connecting the Dots*. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:875-80.
- Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update – a consensus report from the pulmonary scientific council of the international society for heart and lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:745-55.
- Raghu G, et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2006;27:136-42.
- Selman M, et al. Gene Expression Profiles Distinguish Idiopathic Pulmonary Fibrosis from Hypersensitivity Pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:188-98.
- Tzouvelekis A, et al. Serum biomarkers in interstitial lung diseases. *Respiratory Research* 2005; 6:78.

# Pulmo

## Colofon

### *Hoofdredactie*

Prof. dr. P.N.R. Dekhuijzen, longarts, Universitair Medisch Centrum St Radboud, Nijmegen  
Dr. E.H.J. van Haren, longarts, Ziekenhuis Atrium, Heerlen

### *Auteurs*

Prof. dr. J.M.M. van den Bosch, longarts  
Sint Antonius Ziekenhuis  
Postbus 2500  
3430 EM NIEUWEGEIN

Dr. J.C. Grutters, longarts  
Sint Antonius Ziekenhuis  
Postbus 2500  
3430 EM NIEUWEGEIN

© 2007, Van Zuiden Communications B.V., Alphen aan den Rijn

De inhoud van deze publicatie is met de grootst mogelijke zorg samengesteld en geeft de mening weer van de auteurs en niet noodzakelijkerwijs die van de uitgever, Boehringer Ingelheim bv en Pfizer bv. Aan de inhoud kunnen geen rechten worden ontleend.  
Bij gebruik van geneesmiddelen adviseren wij altijd eerst de officiële 1B-tekst te raadplegen.  
Correspondentie over de inhoud van deze publicatie kunt u richten aan de uitgever.

### *Uitgever*

Van Zuiden Communications B.V.  
Postbus 2122  
2400 CC Alphen aan den Rijn  
Tel. 0172-476 191  
e-mailadres: [brouwer@zuidencom.nl](mailto:brouwer@zuidencom.nl)

Productie en verspreiding zijn mogelijk gemaakt door Boehringer Ingelheim bv en Pfizer bv.  
p/a Postbus 8037, 1802 KA ALKMAAR