

Verkort standpunt fibroseremmers bij patiënten met CTD-ILD

E.G. van Laar, M.C. Vonk

De Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR) en de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT) zijn tot een gezamenlijk standpunt gekomen inzake het doelmatig voorschrijven van fibroseremmers bij volwassen patiënten met progressieve pulmonale fibrose bij systeemziekten. [1] Gezien de complexiteit is een multidisciplinaire aanpak in de diagnose en behandeling van CTD-ILD gewenst. Dit artikel is een verkorte versie van het standpunt dat in 2021 door beide verenigingen is geaccordeerd.

INLEIDING

Interstitiële longaandoeningen (ILD) vormen een heterogene groep van meer dan 150 verschillende longaandoeningen. ILD komt vaak voor bij systeemziekten (CTD) zoals systemische sclerose (SSc), reumatoïde artritis (RA), morbus Sjögren, systemische lupus erythematoses (SLE) en inflammatoire idiopathische myopathiën. In dit standpunt spreken we over CTD-ILD. Hierbij kan sprake zijn van een directe pulmonale betrokkenheid ten gevolge van de onderliggende systeemziekte of een bijwerking van de systemische behandeling. Er is een duidelijke variatie van pulmonale betrokkenheid bij systeemziekten. Het kan de eerste uiting zijn van een systeemziekte of een subklinische toevalsbevinding bij een reeds bezeten CTD. Anderzijds kunnen patiënten die zich presenteren met een ILD kenmerken hebben van een auto-immuunziekte, maar niet voldoen aan de diagnostische criteria. In 2015 is door de European Respiratory Society/American Thoracic Society (ERS/ATS) een statement gepubliceerd waarbij bovenstaande groep patiënten geïdentificeerd wordt als 'interstitial pneumonia with autoimmune features' (IPAF). [2] Deze classificatie is met name bedoeld voor onderzoekdoeleinden, maar wordt ook regelmatig in de praktijk gebruikt ter vervanging van oudere termen zoals 'lung-domi-

nant CTD' of 'UCTD-ILD'. Gezien bovengenoemde complexiteit is een multidisciplinaire aanpak in de diagnose en behandeling van CTD-ILD gewenst.

De behandeling van CTD-ILD is minstens zo complex als een goede diagnosestelling. Het is belangrijk om patiënten met een risico op pulmonale progressie met irreversibele schade te behandelen, terwijl patiënten met subklinische en stabiele CTD-ILD juist behoed moeten worden voor overbehandeling met risico op bijwerkingen. Ondanks het feit dat bij een deel van de patiënten met CTD-ILD de pulmonale fibrose gestabiliseerd kan worden door middel van immunosuppressieve therapie, zijn er ook patiënten waarbij de pulmonale fibrose progressief blijft. Het gezamenlijke standpunt van de NVALT en NVR is bedoeld om de plaats te bepalen van antifibrotische therapie in de behandeling van patiënten met een CTD-ILD. Hiervoor is uitgebreide kennis nodig van het beloop bij patiënten met CTD-ILD, het effect van immunosuppressieve therapie en mogelijke complicaties die kunnen optreden gedurende de behandeling. Het gezamenlijke doel is dat antifibrotische therapie doelmatig wordt ingezet bij patiënten met een progressieve, fibroserende ILD (PF-ILD) waarbij immunosuppressieve therapie onvoldoende effectief is gebleken.

PROGNOSE EN DIAGNOSTIEK

Verschillende cohortstudies hebben het beloop van CTD-ILD bestudeerd. Hieruit komen de mate van longbetrokkenheid (beeldvorming en longfunctie; GAP-score), type ILD – 'usual interstitial pneumonia' (UIP) versus 'non-specific interstitial pneumonia' (NSIP) –, roken en mannelijk geslacht naar voren als voorspellers voor ernstiger beloop. Hierbij dient men zich te realiseren dat meerdere ziektebeelden onder de noemer CTD als een groep geanalyseerd worden, waardoor andere voorspellers worden geïdentificeerd dan wanneer de prognose binnen een bepaald ziektebeeld wordt bestudeerd. Voornamelijk bij RA en SSc

E.G. van Laar, MSc, wetenschapsjournalist, dchg medische communicatie, Haarlem
dr. M.C. Vonk, reumatoloog, Radboudumc

heeft het (vroeg) ontstaan van een ILD een grote impact op de prognose. Het type ILD is bij RA bepalend voor het effect op mortaliteit: ILD met een UIP-patroon kent een slechtere prognose. Bij SSc komt veel vaker het NSIP-type voor en is een progressief NSIP-beeld geassocieerd met een hoge mortaliteit. Bij een deel van de patiënten met een CTD-ILD is uiteindelijk sprake van een PF-ILD.

We spreken van PF-ILD wanneer binnen een periode van 24 maanden aan één van de onderstaande criteria wordt voldaan:

- relatieve daling forced vital capacity (FVC) van $\geq 10\%$ van voorspeld;
- relatieve daling FVC van 5-9% van voorspeld en toename respiratoire klachten of toename longfibrose op (high-resolution) computed tomography ((HR)CT);
- toename respiratoire klachten en toename longfibrose op (HR)CT.

In de follow-up van patiënten met CTD-ILD is longfunctieonderzoek een essentieel onderdeel. Na het vaststellen van CTD-ILD dan wel het starten van behandeling is het te prefereren om elke drie tot zes maanden een longfunctieonderzoek te verrichten (flowvolume en diffusiemeting met eventueel een bodybox) ter follow-up van het natuurlijk beloop dan wel therapie-evaluatie. Progressie van de CTD-ILD wordt longfunctioneel gedefinieerd als FVC-daling $\geq 10\%$ of FVC-daling tussen 5 tot 9% in combinatie met DLCO-daling $> 15\%$. Bij een verdenking op pulmonale betrokkenheid of progressie bij patiënten met CTD-ILD is naast de longfunctie de HRCT een essentieel onderdeel van de diagnostiek. Radiologische progressie kan zowel inflammatoir als fibrotisch van aard zijn. Wanneer radiologische progressie wordt vastgesteld, moeten andere mogelijke oorzaken zoals (opportunistische) infecties, medicatiegeïnduceerde pulmonale afwijkingen of maligniteiten worden uitgesloten. [3] Als er sprake is van een progressief ILD-beeld bij een bekende onderliggende CTD dient het verdere beleid af te hangen van het radiologisch beeld. Indien er sprake is van inflammatoire progressie is het sterk aan te raden om een bronchoscopie met kweken te verrichten om een bijkomende infectie uit te sluiten.

BEHANDELING FIBROSE IN KADER VAN CTD-ILD

In de dagelijkse praktijk is gebruik van immunosuppressieve therapie de hoeksteen van CTD-ILD-

behandeling, gebaseerd op observationele studies en enkele gerandomiseerde studies in ILD bij SSc. Het beoordelen van effectiviteit of progressie onder therapie is vaak lastig, omdat er gedurende behandeling complicaties kunnen optreden. Kennis hiervan, alsook het gebruik van diagnostische technieken, zijn derhalve essentieel in de begeleiding van patiënten met CTD-ILD.

Immunosuppressiva

Hoewel er opvallend weinig onderbouwing is voor het gebruik van corticosteroiden bij CTD-ILD, worden deze frequent gebruikt voor de initiële behandeling. Ook kan een lage dosis voortgezet worden als onderhoudsbehandeling. De dosering is afhankelijk van de onderliggende CTD, het ILD-patroon en beoogde behandeldoel (reversibiliteit versus stabilisatie van de ILD, behandeling van een exacerbatie). Cyclofosfamide kan zowel oraal als intraveneus worden toegepast bij de (initiële) behandeling van CTD-ILD. De intraveneuze route heeft de voorkeur, omdat er cumulatief een lagere dosis wordt gegeven en er minder langetermijnrisico's zijn. Mycofenolaatmofetil (MMF) wordt toegepast voor initiële en onderhoudsbehandeling van CTD-ILD. Daarnaast wordt azathioprine, vaak in combinatie met een lage dosis corticosteroiden, toegepast voor de onderhoudsbehandeling van CTD-ILD. Net als voor steroiden zijn er voor cyclofosfamide, MMF en azathioprine weinig data beschikbaar over het effect op CTD-ILD. Er zijn geen resultaten van gerandomiseerde studies naar het gebruik van biologicals bij CTD-ILD voorhanden. Verschillende publicaties met retrospectieve analyses laten zien dat in de meerderheid van patiënten met RA-ILD die behandeld worden met rituximab, abatacept of tocilizumab, de longfunctie stabiliseert of zelfs wat verbetert. Voor zowel biologicals, azathioprine als cyclofosfamide zijn geen data bekend over de combinatie met fibroseremmers. In SSc is het effect van de combinatie van MMF en fibroseremmers onderzocht. [4]

Fibroseremmers

De INBUILD-studie [5], een gerandomiseerde fase 3-studie met nintedanib bij patiënten met PF-ILD, liet een significante afname in de daling van FVC zien in de behandelgroep ten opzichte van placebo (relatieve afname 57%). Subgroepanalyse liet zien dat dit behandel-effect gelijk was over de verschillende groepen, waaronder de groep CTD-ILD. Er werd geen belangrijk verschil in kwaliteit van

leven gevonden en de veiligheid en belangrijkste bijwerkingen van nintedanib waren gelijk aan de bevindingen in studies bij idiopathische pulmonale fibrose (IPF) en SSc-ILD. De studie met nintedanib in SSc-ILD laat een significante afname in de daling van FVC met nintedanib ten opzichte van placebo zien. De bijwerkingen van nintedanib waren te vergelijken met die in IPF en bestonden met name uit gastro-intestinale klachten. In patiënten met MMF bij baseline was de relatieve reductie van de FVC 40%. Bij patiënten die geen MMF bij baseline gebruikten, was met nintedanib de relatieve FVC-reductie 46%. Er was geen verschil in bijwerkingen.

Pirfenidon is onderzocht in een dubbelblinde gerandomiseerde fase 2-studie met progressieve, onclassificeerbare longfibrose. [6] De primaire uitkomst was veiligheid en de analyse van de belangrijkste secundaire effectiviteitseindpunten suggereerde dat patiënten met PF-ILD baat zouden kunnen hebben bij behandeling met pirfenidon, dat een acceptabel veiligheids- en verdraagbaarheidsprofiel heeft. Een andere fase 2-studie met patiënten met progressieve longfibrose suggereert ook een remmend effect op daling van FVC en DLCO (diffusiecapaciteit) met pirfenidon. [7] Pirfenidon kon worden gegeven naast anti-inflammatoire therapie.

VOORSTEL DOELMATIG VOORSCHRIJVEN FIBROSEREMMERS

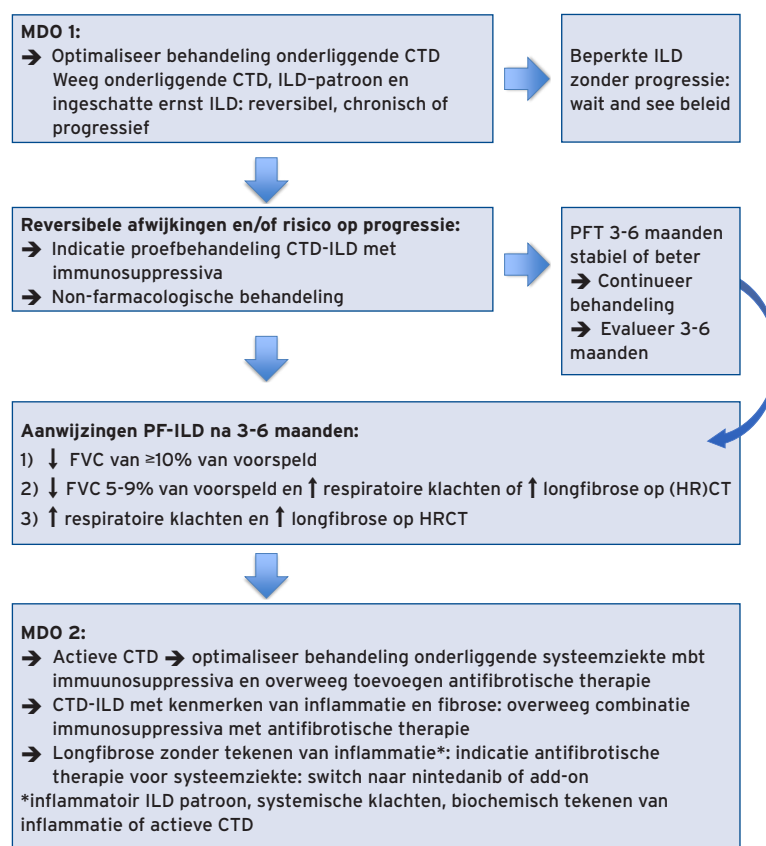
Behandel de systeemziekte als er bij CTD-patiënten sprake is van ILD: bij de behandeling van CTD-ILD is het van belang te realiseren dat het een systeemziekte betreft en er dus meer orgaansystemen betrokken zijn dan alleen de long. De hoeksteen van de behandeling is immunosuppressiva.

Multidisciplinaire aanpak is een vereiste: de complexiteit van CTD-ILD en de behandeling hiervan onderstreept het belang van multidisciplinaire samenwerking en besluitvorming in een multidisciplinair overleg (MDO) met aanwezigheid van zowel een reumatoloog of immunoloog met kennis van systeemziekten als een longarts met aandachtsgebied ILD. Er is nog geen wetenschappelijke onderbouwing voor de juiste timing met betrekking tot het starten van antifibrotische therapie bij patiënten met een progressieve fibrose in het kader van een onderliggende CTD. De hier getoonde adviezen zijn dus expert-opinion en zijn

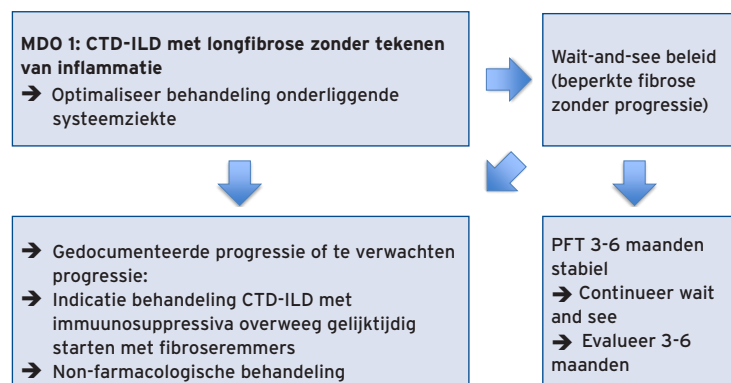
weergegeven in schema's 1 en 2. Er wordt een onderscheid gemaakt tussen CTD-ILD met voornamelijk inflammatoire (schema 1) en voornamelijk fibrotische kenmerken (schema 2).

Voor CTD-ILD met voornamelijk kenmerken van inflammatie dienen afwegingen altijd te worden gemaakt in een MDO met een reumatoloog of immunoloog met kennis van systeemziekten als een longarts met ervaring op het gebied van ILD.

Schema 1. CTD-ILD met inflammatoir ILD-patroon



Schema 2. CTD-ILD met longfibrose zonder tekenen van inflammatie



Indien er bij CTD-ILD met voornamelijk fibrotische kenmerken fibroseprogressie is, zal een behandeling moeten worden opgestart onder controle van een longarts met aandachtsgebied ILD (expertise/behandelcentra ILD). In de expertisecentra systemische sclerose (NFU/STZ) kan dit ook door de reumatoloog met kennis van ILD verricht worden.

Structurele herevaluatie in MDO is noodzakelijk: bij progressieve CTD-ILD onder immunosuppressiva dient in een tweede MDO een evaluatie plaats te vinden met beoordeling van longfunctie en HRCT. Afhankelijk van de bevindingen kan bij toename van longfibrose besloten worden tot add-on nintedanib naast de aanwezige immunosuppressieve therapie, of een volledige wissel naar anti-fibrotische therapie.

Naast de medicamenteuze behandeling van CTD-ILD zijn aanvullende behandelingen en adviezen essentieel. Denk onder meer aan: behandeling van comorbiditeit zoals reflux en obstructief slaapapneusyndroom, stoppen met roken, zuurstoftherapie (bij desaturatie bij inspanning), optimaliseren lichamelijke conditie (fysiotherapie) en psychologische ondersteuning.

STANDPUNT AUTEURS

Auteurs betrokken bij het standpunt 'Doelmatig gebruik van fibroseremmers bij patiënten met connective tissue disease related interstitial lung disease (CTD-ILD)':

- Vanuit de NVALT: drs. J.R. Miedema (Erasmus MC), dr. M.K. Ninaber (LUMC), dr. M. Veltkamp (St. Antonius ziekenhuis, Nieuwegein), dr. M. Voortman (UMCU).
- Vanuit de NVR: drs. F. Bonte-Mineur (Maasstadziekenhuis), dr. A.A. Schouffoer (HagaZiekenhuis), dr. M.C. Vonk (Radboudumc), dr. J.K. de Vries-Bouwstra (LUMC).

REFERENTIES

1. Doelmatig gebruik van fibroseremmers bij patiënten met connective tissue disease related interstitial lung disease (CTD-ILD). Gezamenlijk standpunt van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose 4 (NVALT) en de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR). <https://www.nvr.nl/wp-content/uploads/2020/11/Standpunt-CTD-ILDdef.versie.pdf>
2. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J* 2015;46:976-87.
3. Fischer A, du Bois R. Interstitial lung disease in connective tissue disorders. *Lancet* 2012;380:689-98.
4. Distler O, Gahlemann M, Maher TM. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. Reply. *N Engl J Med* 2019;381:1596-7.
5. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med* 2019;381:1718-27.
6. Maher TM, Corte TJ, Fischer A, et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2020;8:147-57.
7. Guenther A, Prasse A, Kreuter M, et al. Exploring efficacy and safety of oral pirfenidone for progressive non-IPF lung fibrosis (RELIEF). *European Respiratory Journal* 2019;54:suppl 63, RCT1879.

CORRESPONDENTIE

Dr. Madelon Vonk
Afdeling reumatische ziekten, huispost 470
Radboudumc
PoBox 9101, 6500 HB Nijmegen
Madelon.Vonk@radboudumc.nl