

Longfibrose: stand van zaken

DR. M. DRENT, LONGGARTS, ACADEMISCH ZIEKENHUIS MAASTRICHT, PROF. DR. A. BAST, AFDELING FARMACOLOGIE EN TOXICOLOGIE, UNIVERSITEIT MAASTRICHT

Longfibrose is in het algemeen een ernstige, chronische en levensverkortende aandoening. De oorzaak is in veel gevallen onbekend. In sommige gevallen zijn er duidelijke aanwijzingen voor een erfelijke component. De resultaten van de huidige beschikbare medicamenten zijn helaas teleurstellend. Het zoeken naar nieuwe middelen – die het fibroseproces gunstig zouden kunnen beïnvloeden – is van groot belang. Daarnaast spelen in de begeleiding van fibrosepatiënten revalidatie en goede voorlichting omtrent de ernst en consequenties van de aandoening een essentiële rol.

Inleiding

Longfibrose ofwel bindweefselvorming in het longweefsel heeft tot gevolg dat er een blijvend verlies optreedt van de mogelijkheid van dat longweefsel om normaal te functioneren, dat wil zeggen zuurstof op te nemen en koolzuur uit te scheiden. Longfibrose kan het gevolg zijn van allerlei aandoeningen die behoren tot de groep van zogenoemde interstitiële longaandoeningen. De oorzaak van de meeste van deze ziekten is nog onbekend. De mate van hinder die wordt ondervonden door de patiënt, hangt af van de uitgebreidheid van het oorzakelijk ziekteproces en de mate van fibrose. Hoewel longfibrose op iedere leeftijd kan optreden, treedt het vooral op bij personen van middelbare en hogere leeftijd. De prognose is in belangrijke mate afhankelijk van het onderliggende ziekteproces, maar in zijn algemeenheid kan worden gesteld dat de prognose van de interstitiële longaandoeningen die tot longfibrose aanleiding geven, matig tot slecht is. De huidige beschikbare behandelmogelijkheden hebben helaas meestal een teleurstellend effect. Bovendien is de doeltreffendheid lang niet altijd bewezen en hebben de behandelingen belangrijke bijwerkingen. De waarde van ondersteunende vormen van therapie, zoals specifiek op deze groep afgestemde revalidatieprogramma's, is doorgaans nog onvoldoende uitgezocht.

Bekende oorzaken van longfibrose Inhalatie: beroeps- en omgevingsgerelateerde aandoeningen

Beroepen waarbij de werknemers werken met

en worden blootgesteld aan allerlei stoffen, zoals metalen, vezels (bijvoorbeeld asbest, steenwol en glasvezels) of steenstof (silica), kunnen bij de werknemers in sommige gevallen tot longfibrose leiden. Het inademen van deze stoffen kan beschadiging van het longweefsel veroorzaken, met name van de kleine luchtwegen en alveoli, en daardoor uiteindelijk leiden tot fibrosevorming. Ook werkers in de agrarische sector kunnen een dergelijke aandoening krijgen. Allerelei organische stoffen, zoals bepaalde schimmels uit vochtig hooi, kunnen een soort allergische reactie in de longen veroorzaken. Deze reactie wordt 'boerenlong' genoemd en kan, indien de blootstelling voortduurt, uiteindelijk ook tot longfibrose leiden.

Deze ziekten, de 'extrinsieke allergische alveolitiden' (EAA) genoemd, worden meestal genoemd naar de (beroeps)groep waarbij deze veel voorkomt. Voorbeelden hiervan zijn onder andere de duivenmelkerslong en champignonkwekerslong.

Infecties

Beschadiging van de longen kan met infecties in verband worden gebracht. Tuberculose is hiervan een voorbeeld. Zelden geeft dit echter aanleiding tot een ernstige vorm van longfibrose.

Medicijnen

Bepaalde medicijnen kunnen als bijwerking hebben het veroorzaken van longfibrose. Deze reactie kan ook vele jaren na het gebruik van de desbetreffende medicijnen optreden. Een bekend voorbeeld hiervan is nitrofurantoïne.

Bestraling

Bestraling van de thorax in verband met het bestaan van bijvoorbeeld borstkanker of longkanker kan (een doorgaans beperkte vorm van) longfibrose tot gevolg hebben.

Immunologische aandoeningen

Stoornissen van het afweersysteem, waaronder bindweefselaandoeningen zoals reumatoïde artritis en sclerodermie, kunnen als begeleidend verschijnsel ook longfibrose vertonen.

Sarcoïdose

Dit is een aandoening die wordt gekenmerkt door granuloomvorming in de aangetaste organen. In principe kan elk deel van het lichaam meedoen, maar de longen zijn hoofdzakelijk aangetast. De oorzaak van sarcoïdose is niet bekend. In een eindstadium kan ook hier longfibrose ontstaan.

Pulmonale Langerhans-cel-histiocytose (LCH)

Dit is een zeldzame ziekte die bijna uitsluitend bij rokers voorkomt. Het kan leiden tot beschadiging, verlies van longweefsel en bindweefselvorming.

Erfelijkheid

Familiair voorkomen van longfibrose is beschreven. Internationale multicenterstudies trachten dit aspect verder te ontrafelen.

Onbekende oorzaken van longfibrose

Wat is idiopathische longfibrose?

'Idiopathic pulmonary fibrosis' (IPF), ook wel 'usual interstitial pneumonia' (UIP) of cryptogene fibroserende alveolitis (CFA) genoemd, is een aandoening waarbij door nog onbekende oorzaak bindweefselvorming in de long optreedt. De eerste beschrijving van longfibrose zonder aanwijsbare oorzaak dateert uit 1935 op naam van Hamman en Rich. Zij beschreven voor het eerst het optreden van een snel progressieve vorm van longfibrose bij vier patiënten. Het destijds beschreven Hamman-Rich-syndroom wordt nu onderscheiden van IPF en wordt tegenwoordig acute interstitiële pneumonie (AIP) van onbekende oorzaak genoemd (tabel 1).

Meer recentelijk is er nog een aantal vormen van longfibrose nader benoemd.

'Desquamative interstitiële pneumonie' (DIP) is een afwijking die verschilt van de eerdergenoemde vormen van longfibrose. Het komt relatief minder voor dan andere vormen van longfibrose. Het is belangrijk deze vorm van andere vormen te onderscheiden aangezien deze longfibrose over het algemeen goed reageert op behandeling met medicijnen en de vooruitzichten gunstiger zijn. Respiratoire bronchiolitis-geassocieerde interstitiële longziekte (RB-ILD) is een vorm van longfibrose die vooral voorkomt bij sigarettenrokers. Ook voor deze longfibrose geldt dat de vooruitzichten over het algemeen gunstig zijn, mits gestopt wordt met roken. Ondersteuning met medicijnen kan het beloop verder positief beïnvloeden. Niet-specifieke interstitiële pneumonitis (NSIP) lijkt wat betreft de klachten erg op de onbekende vorm van longfibrose. In sommige gevallen, met name bij de cellulaire vorm van NSIP, hebben medicijnen een gunstiger effect vergeleken met IPF.

Wat ook de aanleiding voor het ontstaan van IPF is, het blijkt dat er een serie gebeurtenissen op gang gebracht wordt, waarin de ontstekingsreactie en uiteindelijk het proces van fibrosevorming oncontroleerbaar worden. In sommige gevallen is aangetoond dat erfelijke factoren een rol spelen. Mogelijk zorgt dit ervoor dat sommige mensen een grotere kans hebben op het krijgen van longfibrose dan anderen.

Wie krijgt idiopathische pulmonale fibrose?

Het precieze aantal mensen dat jaarlijks getroffen wordt door longfibrose is onbekend. Wel is bekend

Tabel 1

Klinische, radiologische en prognostische kenmerken van de verschillende idiopathische interstitiële pneumonieën

KENMERKEN	AIP	UIP	NSIP	DIP	RB-ILD
Gemiddelde leeftijd	50	60	50	40	35
Man:vrouw	1:1	2:1	11:4(?)	2:1	3:1(?)
Begin	Acuut	Sluipend	Subacuut	Sluipend	Sluipend
Fijne crepitaties	0%	100%	30-70%	25%	50%(?)
Clubbing	0%	70%	10%	50%	50%
HRCT-matglasbeeld	Ja	Beperkt	Ja	Ja	Ja
HRCT-honingraat beeld	Nee	Ja	Neen	Nee	Nee
Gemiddelde overleving	40% (1-2m)	>(30% (5-6 j))	>>	>>>	100%
Reactie op corticosteroiden	Slecht	Slecht	Soms	Goed	Goed

AIP = acute interstitiële pneumonie, UIP = usual interstitial pneumonia, NSIP = niet-specifieke interstitiële pneumonitis, DIP = desquamative interstitiële pneumonie, RB-ILD = respiratoire bronchiolitis-geassocieerde interstitiële longziekte, HRCT = hoge-resolutie-computertomografie.

dat mannen en vrouwen in gelijke mate worden getroffen door de ziekte en dat in de meeste gevallen IPF wordt gediagnosticeerd bij patiënten tussen de vijftig en zeventig jaar (tabel 1). Ondanks het feit dat het verloop van IPF van persoon tot persoon varieert, ontwikkelt de ziekte zich normaal gesproken langzaam, soms in de loop van jaren.

Symptomen en gevolgen

De ziekte begint meestal sluipend en heeft een chronisch progressief verloop, hoewel een meer acuut ontstaan en snel verloop mogelijk zijn. Vroege symptomen van longfibrose zijn meestal vergelijkbaar met die van andere longziekten. Patiënten hebben meestal een droge hoest en zijn kortademig. Naarmate de ziekte vordert, wordt kortademigheid het hoofdprobleem. Dagelijkse activiteiten, zoals traplopen, lopen, aankleden, zelfs telefoneren en eten, worden steeds moeilijker en zijn op den duur nauwelijks meer mogelijk. Er kan een verdikking van de vingertoppen, ook wel trommelstokvingers genoemd, ontstaan. De weerstand van de patiënt kan achteruitgaan. In een gevorderd stadium van de ziekte kan de patiënt afhankelijk worden van zuurstoftoediening.

Vooraf het afnemen van de inspanningstolerantie heeft vérstrekkende gevolgen.

Verloop ziekteproces

De vroege stadia van IPF kenmerken zich door inflammatie van de alveoli. De taak van de alveoli is de gaswisseling. Naarmate de ziekte vordert, treedt fibrosevorming in de long op, waardoor de wand van de alveoli dikker wordt en een zuurstoftekort kan optreden. Ook wordt door de bindweefselvorming de longinhoud kleiner en de long stijver. Deze processen veroorzaken een gevoel van ademnood (kortademigheid), dat met name tijdens lichamelijke inspanning optreedt. Als het lichaam zuurstof te kort komt, heeft dit – zoals bekend – gevolgen voor allerlei organen die afhankelijk zijn van voldoende zuurstoftoevoer, zoals het hart en de hersenen. Het ziekteproces kan ook aanleiding geven tot een toename van de druk in de bloedvaten van de longen, een situatie die bekend staat als pulmonale hypertensie. Hierdoor kan de pompfunctie van het hart worden aangetast, met alle gevolgen van dien. Bovendien kunnen in het kader van de ziekte moeheid, concentratiestoornissen, hoofdpijn en depressieve symptomen optreden.

Longfibrose en kwaliteit van leven

Er zijn slechts een paar onderzoeken gedaan naar de kwaliteit van leven van longfibrosepatiënten. In één van die studies werden groepsinterviews gehouden met IPF-patiënten. Het bleek dat vooral het afnemen van de inspanningstolerantie vérstrekkende gevolgen had. Inspanning veroorzaakt in het algemeen vermoeidheid en kortademigheid en soms treden er hinderlijke hoestbuien op. Sociale relaties worden minder doordat hobby's – waarvoor men het huis uit moet – niet meer mogelijk zijn. In geval mensen zich in een rokerige ruimte dienen te begeven, er zich vervoers- en/of mobiliteitsproblemen voordoen en/of zuurstoftoediening noodzakelijk is, kan dit tot vergaande sociale isolatie leiden. Ook het begrip van vrienden en kennissen kan in de loop van de tijd afnemen. Oorzaken die hiervoor werden genoemd, zijn onder andere: 1) dat er niet meer mag worden gerookt in het bijzijn van de patiënt, 2) het chronische verloop van de ziekte, waardoor er meestal geen verbetering optreedt in de toestand van de patiënt. Dit kan resulteren in zogenoemde 'sociale steunmoeheid'. Door de vermindering van sociale contacten ligt sociale isolatie op de loer. Er moet altijd rekening worden gehouden met de ziekte. Voor patiënten, met name voor alleenstaanden, kunnen dagelijkse activiteiten waarbij de ademhaling van groot belang is – zoals het huishouden – problemen opleveren. De ernst van de problemen wordt groter in latere stadia van de ziekte.

Bij een longfibrosepatiënt zijn op een thoraxfoto gewoonlijk afwijkingen te zien, meestal bilateraal, vooral in de onderste delen van de longen.

Diagnose

Het eerste vermoeden dat iemand misschien een vorm van longfibrose zou kunnen hebben, is gewoonlijk gebaseerd op symptomen en de medische geschiedenis. De arts zal het vermoeden trachten te bevestigen of uit te sluiten door een of meer van de volgende tests uit te laten voeren:

Thoraxfoto

Bij een longfibrosepatiënt zijn op de foto gewoonlijk afwijkingen te zien, meestal bilateraal, vooral in de onderste delen van de longen.

Hoge-resolutie-computertomografische (HRCT) scan

Hierop zijn ook weer bilateraal diffuse afwijkingen zichtbaar met reticulaire afwijkingen en subpleurale honingraatvorming. Matglasverdichtingen zijn – afhankelijk van de vorm – meestal beperkt.

Bloedonderzoek

Er zijn geen specifieke afwijkingen in het bloed passend bij longfibrose. Het bloedonderzoek kan vooral behulpzaam zijn om andere aandoeningen uit te sluiten. Bij aandoeningen zoals reumatoïde artritis kan als begeleidend verschijnsel ook longfibrose optreden. Of hier mogelijk sprake van is, kan met behulp laboratoriumtests, zoals positieve antinucleaire factor (ANF) en reumafactoren, worden onderzocht. Het lactaatdehydrogenase (LDH) kan geïsoleerd verhoogd zijn met verder normale levertests als teken van longweefselschade.

Longfunctietests

De longfunctie is restrictief gestoord. De diffusiecapaciteit (DLCO) is verminderd. Het O₂-gehalte in het bloed is in rust normaal of gedaald. De O₂-desaturatie neemt toe bij reeds geringe inspanning. Verder zijn de 6-minuten-looptest en fietsergometrie goed instaat om aanwezige functionele beperkingen aan te tonen.

Bronchoscopie en bronchoalveolaire lavage (longspoeling)

Allereerst worden de luchtwegen van binnen grondig geïnspecteerd. Als er afwijkend slijmvlies wordt gezien, kan het zijn dat er een biopsie wordt genomen. Aansluitend kan de long met een beperkte hoeveelheid fysiologisch zout worden gespoeld, de bronchoalveolaire lavage (BAL). Vervolgens wordt de ingebrachte vloeistof zoveel mogelijk teruggezogen. De vloeistof wordt vervolgens aan een nader onderzoek onderworpen. Dit spoelen van de long is met name zinvol in het beginstadium van de diagnose van de longfibrose. Het kan behulpzaam zijn bij het uitsluiten van andere oorzaken van de gevonden afwijkingen.

Longbiopsie

Zelfs als sommige of alle tot nu toe genoemde testresultaten abnormaal zijn, dan nog is dit niet altijd voldoende om de specifieke diagnose longfibrose te stellen. De beste manier om de diagnose longfibrose met zekerheid vast te stellen is het bestuderen van longbiopsie-

materiaal. Dit kan worden verkregen met behulp van instrumenten ingebracht via de borstwand (video-geassisteerde thoracoscopische ingreep (VATS, ofwel kijkoperatie) of door een open longbiopsie. Het beoordelen van verkregen materiaal wordt als “gouden standaard” gebruikt om te bevestigen dat een patiënt een bepaalde vorm van longfibrose heeft. Echter, met de verbeterde beeldvormende technieken zoals de HRCT is men tegenwoordig in staat bij heel duidelijke klinische gevallen de diagnose te stellen zonder biopsie. Naast het constateren c.q. vaststellen van longfibrose is een biopsie bruikbaar om te bepalen hoe ver de ziekte gevorderd is en wat de vooruitzichten zijn. Als de patiënt verder gezond is, is de hersteltijd van procedures ter verkrijging van biopsiemateriaal relatief kort. Het verblijf in het ziekenhuis bedraagt over het algemeen vier tot zeven dagen.

De beste manier om het ziekteproces te vertragen is zo snel mogelijk met de behandeling te beginnen.

Prognose/vooruitzichten

De prognose van patiënten met longfibrose is sterk afhankelijk van de onderliggende oorzaak. Patiënten met AIP en IPF hebben als groep een slechte prognose, maar bijvoorbeeld patiënten met fibrose in het kader van een pulmonale Langerhans-cel-histiocytose (LCH; zie eerder) of RB-ILD hebben, mits ze stoppen met roken, een veel betere prognose. Ongeacht de oorzaak kan longfibrose uiteindelijk tot de dood leiden. De doodsoorzaak is vaak het gevolg van een geleidelijk afnemende longfunctie gepaard gaande met een steeds ernstiger zuurstoftekort. Tevens kan er sprake zijn van een storing in de rechterhartkamer, een hartaanval, een longembolie of een ernstige longontsteking.

Behandeling

De beste manier om het ziekteproces te vertragen is zo snel mogelijk met de behandeling te beginnen. De meeste longfibrosepatiënten hebben de rest van hun leven begeleiding nodig. De behandelingsmogelijkheden die voor longfibrose beschikbaar zijn, zijn beperkt. Het doel van de behandeling is het remmen van de inflammatie van de alveoli en daarmee vertraging van het abnormale proces dat leidt

tot fibrose. Eenmaal gevormd bindweefsel kan zich niet meer herstellen tot normaal functionerend longweefsel.

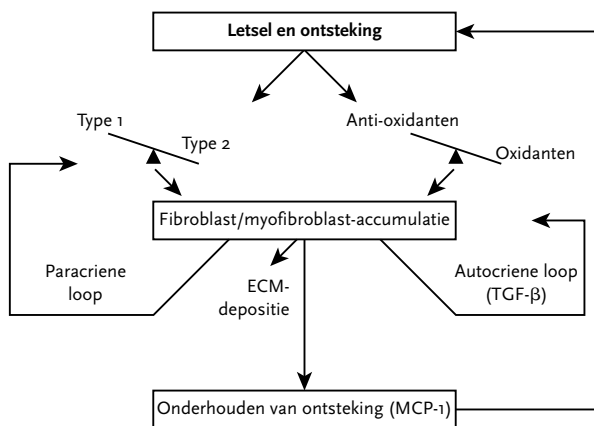
In *figuur 1* staat weergegeven hoe het fibroseproces het gevolg is van een abnormale reactie op een letsel of een ontsteking. Kenmerkend is een disbalans tussen de T-helper type 1- en type 2-respons. Deze responsies zijn genoemd naar de cytokinen zoals ze worden gevormd door T-helperlymfocyten. Nu weten we dat ook andere celsoorten (zoals fibroblasten, macrofagen en in het bijzonder ook mestcellen) deze cytokinen produceren. De type 1-respons is betrokken bij herstel van de normale weefselstructuur, terwijl de type 2-respons fibroblast-activering, proliferatie en vorming van extracellulaire eiwitten en fibrogenese uitlokt. Een belangrijk kenmerk van de cytokinen zoals genoemd in het onderschrift van *figuur 1*, is dat ze stimulerend werken op de respons waar ze uit voortkomen. Zo zal het type 2-cytokine IL-4 de type 2-respons stimuleren en de type 1-respons remmen. Het type 1-cytokine interferon (IFN)- γ

stimuleert de vorming van type 1-cytokinen en onderdrukt de schadelijke type 2-respons. Uit *figuur 1* volgen de verschillende strategieën die in de behandeling van fibrose worden gebruikt en de ideeën voor toekomstige farmacotherapie.

Corticosteroïden

In de huidige therapie worden corticosteroïden ingezet om het ontstekingsproces te remmen. De resultaten zijn teleurstellend. Stabilisatie als gevolg van de behandeling is het hoogst haalbare. Ongeveer 25-35% reageert gunstig op het corticosteroïd prednison. Het is niet bekend waarom er een grote intra-individuele variatie is in de reactie op prednison. De patiënten wordt geadviseerd de eerste vier tot acht weken dagelijks een hoge dosis te nemen. Bij een verbeterende situatie wordt de dosering langzaam verminderd. Een van de regelmatig voorkomende effecten van prednison is het optreden van wisselende stemmingen. Minder frequent voorkomende bijwerkingen zijn diabetes, osteoporose, maagulcera, toename van intraoculaire druk en cataract.

Figuur 1
Cellulaire gebeurtenissen bij fibrose



Fibrose kenmerkt zich door een abnormale respons op een letsel of een ontsteking. Een disbalans tussen type 1-cytokinen (interferon (IFN)- γ , interleukine (IL)-2, IL-12, IL-18 en tumornecrosisfactor- α) en type 2-cytokinen (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 en monocyot chemotactisch peptide (MCP-1)) en een disbalans tussen antioxidanten en reactieve zuurstofspecies (ROS) of oxidanten leidt tot een accumulatie van fibroblasten en myofibroblasten. Verschillende groeifactoren en cytokinen verergeren de disbalans tussen type 1 en type 2 (de paracriene loop). Ook het transforming growth factor- β (TGF- β) bevordert de myofibroblastactiviteit (een autocriene loop). De productie van collageen en andere extracellulaire matrixmoleculen (ECM) leidt tot het kenmerkende beeld van fibrose. Het MCP-1 zorgt weer voor de aantrekking van monocytten, waardoor het ontstekingsproces in stand wordt gehouden.

Cytotoxische en immunosuppressieve farmaca

Deze hebben in de zeer beperkte studies die zijn uitgevoerd, in 15 tot 50% van de gevallen een gunstig effect. *Azathioprine (Imuran)* interfereert met de purinesynthese en is cytotoxisch. Het farmacon wordt gemetaboliseerd tot mercaptopurine dat als purine-analoon de synthese van DNA remt. Zowel cel- als anti-lichaamgemedieerde immuunreacties worden door dit middel onderdrukt. De bijwerkingen van azathioprine zijn beenmergtoxiciteit en leverfunctiestoornissen.

Het alkylerende *cyclofosfamide (Endoxan)* wordt in de lever tot de actieve metaboliet (een stikstofmosterdverbinding) gemetaboliseerd. Ook met deze stof wordt de fibroserende celdeling tegengegaan. Toxiciteit op de blaas is een bekende bijwerking en moet worden gecontroleerd. Zowel azathioprine als cyclofosfamide worden samen of in plaats van prednison gebruikt. Een ernstig neveneffect van met name cyclofosfamide (en in mindere mate van azathioprine) is leukopenie. Over de mogelijk gunstige effecten van *methotrexaat*, *ciclosporine* en *chloorambucil* is nog minder bekend.

Remmers van fibrosevorming

In een studie waarin de tubulinebindende stof *colchicine* werd vergeleken met prednison, werd geen verschil gezien. Colchicine remt

waarschijnlijk het vrijkomen van chemotactische factoren, maar heeft een geringe therapeutische breedte. Ook het experimentele antifibrotische middel *pirfenidon*, dat de productie van pro-inflammatoire cytokinen remt, is nog niet goed onderzocht.

Nieuwe geneesmiddelen

Interessant zijn de recente gunstige bevindingen met interferon (IFN)- γ . Bij negen IPF-patiënten werd een verbetering van de longfunctie waargenomen door IFN- γ te combineren met een corticosteroïde. IFN- γ , een type 1-cytokine, onderdrukt de schadelijke type 2-respons en herstelt de balans tussen type 1 en type 2 (figuur 1). Zo remt IFN- γ de vorming van TGF- β en IL-4. De bijwerkingen van IFN- γ zijn onder andere koorts, migraine en leukopenie. De therapeutische waarde van IFN- γ wordt momenteel nader onderzocht. Ook worden studies uitgevoerd met IFN- γ , waarvan bekend is dat het de afgifte van type 1-cytokinen stimuleert.

Onderzoek met de antioxidanten heeft ook positieve resultaten opgeleverd. Het is al lange tijd bekend dat in het vloeistoflaagje dat de epitheelcellen van de luchtwegen bedekt, de 'epithelial lining fluid (ELF)', de concentratie van de antioxidant glutathion lager is bij IPF-patiënten dan bij de controlegroep. Met N-acetylcysteïne is het mogelijk de glutathionconcentratie in de luchtwegen te verhogen. Aan 20 fibrosepatiënten werd driemaal per dag 600 mg N-acetylcysteïne toegediend. Aangetoond werd dat het herstel van de antioxidant/oxidantbalans (figuur 1) – dat in de ELF optrad – met N-acetylcysteïne geassocieerd is met een gunstig effect op de longfunctie. Momenteel wordt in een multicenter-trial (de IFIGENIA-studie, 'Idiopathic Fibrosis International Group Exploring NAC I Annual') nagegaan of dit gunstige effect van N-acetylcysteïne (na 6 en 12 maanden behandeling) in combinatie met prednison en azathioprine te bevestigen is. TGF- β speelt waarschijnlijk een sleutelrol in het fibroseproces. Interessant zijn daarom de voorstellen om met *anti-TGF- β* -strategieën fibrose te beteugelen. In proefdiermodellen voor fibrose zijn op deze manier goede resultaten behaald met anti-TGF- β -antilichamen, met TGF- β -oplosbare receptoren en met decorine dat aan TGF- β bindt. Wellicht is het in de toekomst mogelijk de intracellulaire signaaltransductie van TGF- β uit te schakelen. Een effectievere therapie dan nu voorhanden is, is beslist noodzakelijk.

Therapievoorstel van de internationale consensusverklaring voor IPF

Aangezien de oorzaak van longfibrose in de meerderheid van de gevallen onbekend is, is het moeilijk deze oorzaak weg te nemen. Bovendien is dit in veel gevallen niet mogelijk, aangezien het vermoeden bestaat dat de aandoening door contacten in het verleden kan zijn ontstaan. De vraag 'wie, wanneer en hoe behandelen' is niet eenvoudig te beantwoorden. Internationaal zijn voor IPF de nu volgende richtlijnen opgesteld. Er wordt aangeraden de behandeling te starten bij de eerste klinische verschijnselen na het vaststellen van de diagnose IPF en het uitsluiten van andere aandoeningen die een probleem zouden kunnen vormen tijdens de behandeling. Het advies is om te starten met prednison. Hieraan wordt ofwel Imuran ofwel Endoxan toegevoegd.

Naast de behandeling met medicijnen heeft een aantal longfibrosepatiënten zuurstof nodig.

Indien na zes maanden de klinische toestand van de patiënt verslechtert, wordt de hiervoor beschreven therapie stopgezet. Indien mogelijk wordt gekozen voor een alternatieve therapie, of de patiënt wordt aangemeld voor longtransplantatie. Indien de patiënt stabiel blijft of verbetert, wordt de gestarte therapie voortgezet. Een volgende evaluatie vindt in principe plaats na 12 maanden en 18 maanden. Na 18 maanden gaat men uitsluitend verder met de behandeling indien er objectief bewijs voorhanden is van verbetering of stabilisatie. Bij de afweging of iemand wel of niet voor deze behandeling in aanmerking komt, dienen de voor- en nadelen zorgvuldig te worden afgewogen en afgestemd op de individuele situatie en tolerantie.

Andere zinvolle aanvullingen en therapievormen

Zuurstof

Naast de behandeling met medicijnen heeft een aantal longfibrosepatiënten zuurstof nodig, vooral wanneer het zuurstofgehalte in het bloed laag wordt. Deze behandeling helpt het bloed weer te voorzien van voldoende zuurstof. Als gevolg hiervan neemt de kortademigheid af en kan de patiënt actiever zijn. Er wordt getracht de toename van de ernst van de gevolgen van de pulmonaire hypertensie te voorkomen of af te remmen.

Revalidatie

Regelmatige beweging kan nuttig zijn voor patiënten met longfibrose. Een dagelijkse wandeling of het regelmatig gebruiken van bijvoorbeeld een hometrainer kan de spierkracht alsmede het ademhalingsvermogen verbeteren en de algehele conditie doen toenemen.

Revalidatie verbetert de longfunctie in het algemeen niet, maar kan wel de inspanningstolerantie verhogen en de kortademigheidsklachten doen verminderen. Dit heeft weer gevolgen voor het algeheel welbevinden en de kwaliteit van leven. Waar nodig wordt aanvullend gebruik gemaakt van toediening van zuurstof. Soms is dit de enige manier waarop een longfibrosepatiënt in staat is bepaalde activiteiten te ondernemen.

Vaccinatie

Infecties kunnen tot levensbedreigende situaties leiden. Derhalve is preventie van infecties in het algemeen van groot belang. Zowel de jaarlijkse griepvaccinatie als vaccinatie met pneumokokkenvaccin (*S. pneumoniae*) worden geadviseerd bij patiënten met longfibrose.

Longtransplantatie van een of beide longen is een alternatief voor medicinale behandeling van patiënten in het zware laatste stadium van longfibrose.

Longtransplantatie

Indien al deze therapeutische maatregelen niet het gewenste resultaat hebben en de bindweefselvorming in de long zich verder uitbreidt, kan een longfibrosepatiënt zodanig in de problemen komen dat een longtransplantatie de enige kans lijkt om te kunnen overleven. Longtransplantatie van een of beide longen is een alternatief voor medicinale behandeling van patiënten in het zware laatste stadium van longfibrose. In het algemeen komen patiënten beneden zestig jaar die niet reageren op enige andere vorm van behandeling, hiervoor in aanmerking. Een longtransplantatie is een laatste poging om de kwaliteit van leven te verbeteren, maar vooral ook de duur van het leven te verlengen. Patiënten met allerlei longaandoeningen, zoals cystische fibrose, longemfyseem, maar ook longfibrose kunnen in

principe in aanmerking komen voor een longtransplantatie. Voordat besloten wordt of iemand daadwerkelijk een goede kandidaat is voor een transplantatie, wordt de patiënt aan een uitgebreid onderzoek onderworpen. Als deze screening gunstig uitvalt, en besloten wordt dat de desbetreffende persoon een geschikte kandidaat is voor een longtransplantatie, wordt deze op de wachtlijst geplaatst. Of iemand uiteindelijk ook echt getransplanteerd zal worden, hangt met name af van het vinden van een geschikte donor en het aantal personen op de wachtlijst. Op dit moment is het aantal geschikte donorlongen veel te klein in verhouding tot de vraag. Over het algemeen zijn de resultaten van een longtransplantatie gunstig. De overlevingskans bij deze behandeling is gerekend over vijf jaar ongeveer 60%. Het uiteindelijke resultaat kan beïnvloed worden door allerlei complicaties, waaronder afstotingsverschijnselen en ernstige infecties. In Nederland worden op dit moment longtransplantaties uitgevoerd in de academische ziekenhuizen in Groningen, Rotterdam en Utrecht.

Voor meer informatie en het bestellen van het voorlichtingsboekje 'Diagnose Longfibrose, en dan...' kunt u zich wenden tot de Belangenvereniging Longfibrosepatiënten Nederland,
e-mail: longfibrosevereniging@home.nl,
website: www.longfibrose.nl.

Literatuur

- American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement (American Thoracic Society (ATS) and the European Respiratory Society (ERS)). *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:646-64.
- Vries J de, Kessels BLJ, Drent M. Quality of life of idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Eur Respir J* 2001;17:954-61.
- Green FHY. Overview of pulmonary fibrosis. *Chest* 2002;122:S334-9.
- Hermans G, Demedts M. Nieuwe inzichten in idiopathische pulmonale fibrose. *Tijdschr Geneesk* 2001;57:771-81.
- King TE Jr (ed). New approaches to managing idiopathic pulmonary fibrosis. Continuing education monograph series. New York: American American Thoracic Society, 2000:1-63.
- Drent M, Du Bois RM, Poletti V. Recent advances in the diagnosis and management of non specific interstitial pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9: in press.