

---

# *Epidemiologie van diffuse interstitiële longziekten*

---

Om een goed beeld te krijgen van het voorkomen van aandoeningen is registratie essentieel. Voor de ontwikkeling van nieuwe therapieën is het ook belangrijk te weten hoe vaak een bepaalde aandoening voorkomt. Op dit moment zijn er voor interstitiële longaandoeningen nog geen goede getallen voorhanden met betrekking tot het voorkomen, maar daar komt in de toekomst verbetering in. In het Sint Antonius Ziekenhuis te Nieuwegein is men begonnen met de registratie in Nederland.

---

**DOOR PROF. DR. MAURITS DEMEDTS**

**D**iffuse interstitiële longziekten (Engels: 'diffuse interstitial lung diseases, ild') omvatten een zeer uitgebreide groep aandoeningen van meer dan 300 verschillende specifieke ziektebeelden. Een klassieke indeling van deze aandoeningen is de classificatie van Crystal,<sup>1</sup> die klinisch zeer bruikbaar is, omdat hierin een praktisch onderscheid gemaakt wordt tussen de vormen van bekende en onbekende etiologie (zie tabel 1). Een meer recente indeling is de ATS/ERS consensus classificatie (zie ook figuur 1).<sup>2</sup>

De meeste ild zijn zeldzaam. Hoewel de Dienst Long-

ziekten van het universitair ziekenhuis op de Gasthuisberg te Leuven een bijzondere expertise heeft in de begeleiding van patiënten met deze aandoeningen, maken ild toch slechts 10% van de raadplegingen en 5% van de hospitalisaties in die dienst uit. Hierbij werden alle gevallen van ild geregistreerd. De incidentie geeft het aantal nieuwe gevallen tijdens het laatste jaar aan en de prevalentie het totale aantal actieve gevallen tijdens een bepaald jaar onafhankelijk van het feit of ze dat jaar ontstaan zijn of al in vorige jaren gediagnosticeerd werden. De prevalentie bleek het hoogst te zijn voor sarcoïdose, gevolgd door idiopathische pulmonale fibrose (IPF; ook cryptogene fibroserende alveolitis, CFA, genaamd), en hypersensitiviteitspneumonie (ook wel extrinsieke allergische alveolitis (EAA)), zie ook figuur 2.<sup>3,4</sup>



*Maurits Demeds is emeritus hoogleraar in de faculteit geneeskunde van de Katholieke Universiteit Leuven, en gewezen diensthoofd van de dienst longziekten van het universitair ziekenhuis op de Gasthuisberg te Leuven. Hij is auteur of co-auteur van een 400-tal wetenschappelijke publicaties en hoofdredacteur van een 20-tal boeken waaronder het leerboek 'Longziekten'. Hij maakte deel uit van het bestuur van diverse nationale en internationale longartsenverenigingen en van de redactieraad van verschillende tijdschriften, en hij is lid van de Koninklijke Academie van Geneeskunde van België. Zijn researchdomeinen waren vooral gericht op longfysio-pathologie en longfibrose. e-mail: maurits.demedts@skynet.be*

*Tabel 1. Indeling van de belangrijkste interstitiële longaandoeningen (ild); gewijzigd naar Crystal<sup>1</sup>.*

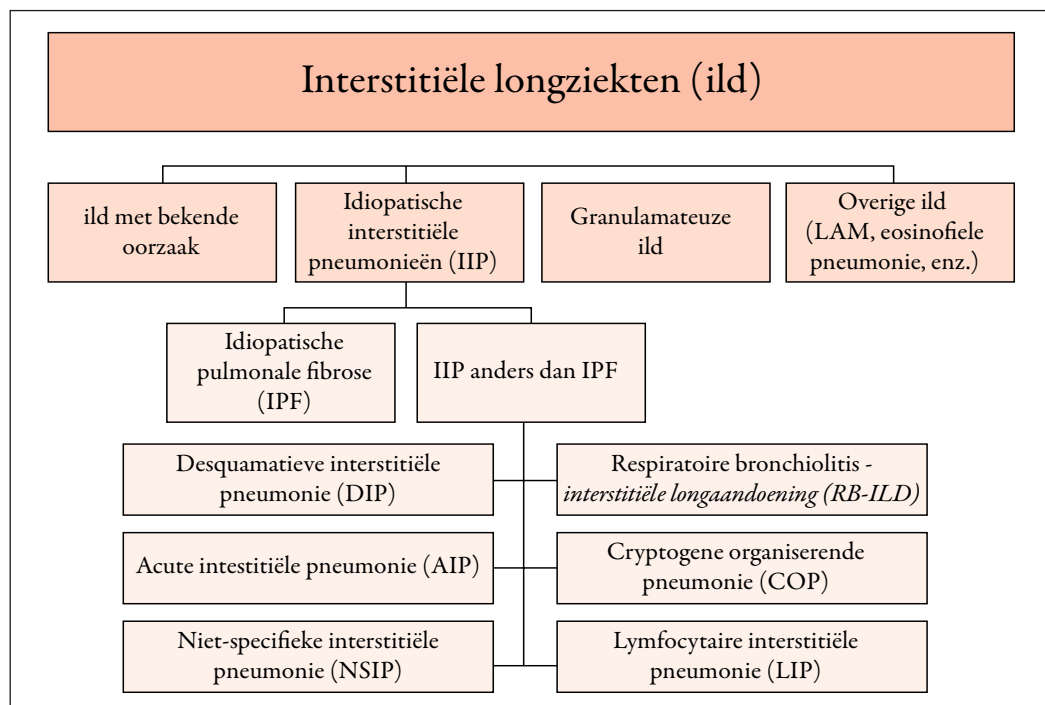
<b>Vormen van ild met bekende etiologie (ongeveer 35% van alle ild)</b>
<i>door inhalatie</i>
toxisch-immunologisch
pneumoconiose (o.a. asbestose, silicose, giant-cell interstitiële pneumonie (GIP), etc.)
allergisch
hypersensitiviteitspneumonie (HP) of extrinsieke allergische alveolitis (EAA), waaronder duivenmelkerslong, boerenlong, champignonkwekerslong
iatrogeen
door medicatie, of door bestraling
<i>door infectie</i>
<i>erfelijke ild, zoals ziekte van Gaucher, etc.</i>
<i>optredend bij aantasting van andere organen: vooral bij nier- of leverlijden</i>
<b>Vormen van ild met onbekende etiologie (65% van alle ild)</b>
<i>sarcoidose of ziekte van Besnier-Boeck-Schaumann</i>
<i>idiopatische interstitiële pneumonies (IIP)<sup>2</sup></i>
idiopatische longfibrose (IPF); ongeveer 55% van IIP
niet-specifieke interstitiële pneumonie (NSIP); ongeveer 25% van IIP
respiratoire bronchiolitis ild (RB-ILD), die bij rokers voorkomt, bedraagt 10% van IIP
desquamatieve interstitiële pneumonie (DIP); ongeveer 5% van IIP
cryptogene oblitererende pneumonie (COP), ook idiopathische BOOP genaamd; ongeveer 3% van IIP
acute interstitiële pneumonie (AIP); ongeveer 1% van ild
lymfoïde interstitiële pneumonie (LIP); ongeveer 1% van IIP
<i>bij bindweefselziekten of collageen vasculaire aandoeningen</i>
reumatoïde artritis
progressieve systemische sclerose (PSS)
lupus erythematoses disseminatus (LED)

Er zijn vele internationale en nationale epidemiologische ziektereferenties voorhanden over beroepsgerelateerde longaandoeningen, sarcoïdose, EAA, en IPF. Verschillende van deze registraties zijn volledig en betrouwbaar, maar andere zijn eerder fragmentarisch en dus minder representatief. Over de ild bij systeemziekten, iatrogene ild (zoals bijwerkingen van medicijnen of door bestraling ontstaan) en de meeste andere ild bestaan echter geen betrouwbare epidemiologische gegevens.

### Globale epidemiologische studies over de incidentie van de diverse ild

De gegevens over de incidentie (aantal nieuwe gevallen van ild tijdens het laatste jaar) zijn veelal afkomstig van

uitgebreide prospectieve registraties door longartsen. Hoewel deze het nadeel hebben dat ze onvermijdelijk de reële incidentie onderschatten, is toch de vergelijking van de relatieve frequenties van de diverse ild interessant. Registraties door longartsen in Vlaanderen, Duitsland, Spanje en Griekenland<sup>4,5</sup> (zie tabel 2) toonden dat sarcoïdose en IPF het meeste voorkomen en samen ongeveer 50% van alle geregistreerde ild uitmaken in de diverse landen. Deze gegevens tonen ook enkele interessante verschillen tussen de diverse landen aan, zoals de lagere percentages van geregistreerde IPF in Vlaanderen, van sarcoïdose in Spanje en van EAA in Griekenland. In Duitsland is de incidentie van ild bij bindweefselziekten laag en hoog in Spanje. Anderzijds zijn er hoofdzakelijk daarentegen twee populatie-gebonden registraties,<sup>6,7</sup> die klaarblijkelijk



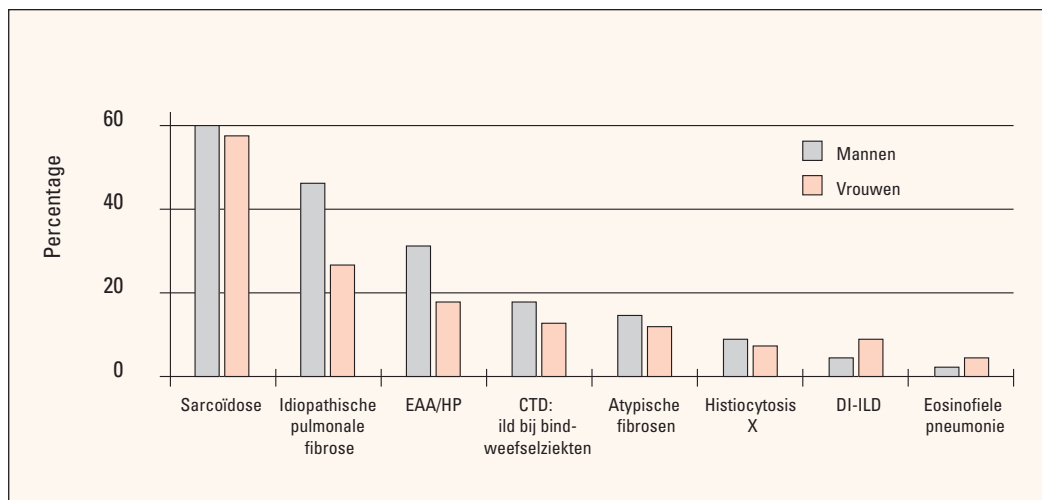
Figuur 1. Overzicht indeling van interstitiële longziekten in klinische diagnoses.<sup>2</sup>

meer volledige gegevens verschaffen (zie tabel 3). De ene omvat een 20 jaar oude studie van de relatief beperkte populatie in Bernalillo County, New Mexico in de Verenigde Staten van Amerika.<sup>6</sup> De andere omvat een studie van de gehele populatie van Denemarken waarin de perioden 1995-2000 en 2001-2005 met elkaar vergeleken werden.<sup>7</sup> In deze studies zijn de incidenties van IPF en atypische fibrose het hoogst gevolgd door ild bij bindweefselziekten, terwijl sarcoïdose een lagere incidentie vertoont. De incidentie van IPF blijkt hoger in de studie in de Bernalillo County, terwijl de incidentie van ild bij bindweefselziekten hoger is in Denemarken. Een interessant detail in de Deense studie is het feit dat tussen de twee studieverperiodes de nieuwe classificatie voor de idiopathische interstitiële pneumonieën (IIP) ingevoerd werd met vooral een aangepaste definitie van IPF,<sup>2</sup> waarvan eventueel verwacht kon worden dat de incidentie van IPF gestegen zou zijn in de tweede periode. Uit tabel 3 blijkt echter dat dit niet het geval was.

## Registratie van de incidentie en prevalentie in specifieke groepen van ild

### Idiopathische pulmonale fibrose (IPF)

In de studie in de Bernalillo County in de Verenigde Staten van Amerika,<sup>6</sup> die ongeveer 20 jaar geleden uitgevoerd werd, bedroeg de jaarlijkse incidentie van IPF 11 per 100.000 personen bij mannen en 7 per 100.000 personen bij vrouwen. In een Britse studie vond men een incidentie van 5 per 100.000 personen.<sup>9</sup> Zoals al aangehaald, wordt een vergelijking van de incidentiegegevens van vóór 2000 met deze van na 2000 bemoeilijkt door de aangepaste definitie en classificatie in de consensusrapporten van American Thoracic Society en de European Respiratory Society.<sup>2,8</sup> Dit verklaart wellicht mede dat verschillende studies in de UK een toename in de incidentie van IPF vaststelden.<sup>10,11</sup> In tegenstelling hiermee bleek evenwel in recente studies in Denemarken<sup>7</sup> en in de Olmsted County in Minnesota in de USA<sup>12</sup> dat de incidentie van IPF het laatste decennium afgenomen is.



**Figuur 2.** Prevalentie van interstitiële longaandoeningen in de registratie van het universitair ziekenhuis van de Gasthuisberg in Leuven. EAA: extrinsieke allergische alveolitis ofwel HP: hypersensitiviteitspneumonie. DI-ILD: drug-induced ild.

*Tabel 2. Vergelijking van de incidentie van interstitiële longaandoeningen (ild) in prospectieve registraties door longartsen in verschillende landen.*

	Vlaanderen 1992-1996	Duitsland 1995	Spanje (RENIA) 1998-2000	Spanje (EPID/SEPAR) 2000-2001	Griekenland 2004
Subjecten: n (%)	264 (100)	234 (100)	744 (100)	511 (100)	254 (100)
<b>ild van onbekende etiologie</b>					
Sarcoïdose	69 (26)	83 (35)	87 (12)	76 (15)	60 (23)
IPF (UIP, DIP, LIP)	50 (19)	76 (32)	287 (39)	215 (42)	66 (25)
BOOP	9 (3.4)	16 (6.8)	38 (5.1)	53 (10)	18 (7.0)
(C)EP	7 (2.7)	--	--	--	7 (2.7)
ild bij bindweefselziekte	19 (7.2)	5 (2.1)	69 (9.3)	51 ( 19)	30 (12)
Vasculitis*	4 (1.5)	2 (0.8)	--	--	6 (2,3)
Histiocytosis X	7 (2.7)	--	6 (0.8)	15 (3)	7 (2.7)
<b>ild van exogene etiologie</b>					
Extrins allerg alveolitis	32 (12)	25 (11)	38 (5.1)	34 (7)	7 (2.7)
ild door medicatie e.d.**	12 (5)	6 (2.6)	--	21 (4)	4 (1.5)
Pneumoconiose	18 (6.8)	6 (2.6)	55 (7.4)	--	8 (3.1)
<b>Niet geclassificeerde ild</b>					
Fibrose (asp., postinflam)	27 (10)	12 (5.1)	69 (9.3)	--	40 (15)
Andere ild	10 (3.8)	--	76 (10)	9 (2)	6 (2.3)

\*Vasculitis: Goodpasture, Wegener, Churg-Strauss, etc;

\*\*Bestraling was ook opgenomen in de registratie in Spanje (EPID/SEPAR).

Pneumoconiose bij mijnwerkers was uitgesloten in de Vlaamse en de Spaanse EPID/SEPAR registratie.

IPF = idiopathische pulmonale fibrose; UIP = 'usual' interstitiële pneumonie;

DIP = desquamatieve interstitiële pneumonie; LIP = lymfoïde interstitiële pneumonie;

BOOP = bronchiolitis obliterans organiserende pneumonie;

(C)EP = (chronische) eosinofiele pneumonie.

*Tabel 3. Incidentie van interstitiële longaandoeningen (ild), (per 100.000/jaar) in populatie-gebonden registraties.*

	Bernallilo County (n= 480.571)		Denemarken (n=5.4 105)	
	Man	Vrouw	1995-2000	2001-2005
Sarcoïdose	0.9	3.6	3.75	4.68
(Aspecifieke) pulmonale fibrose	3.9	4.1	7.49	9.76
Idiopathische pulmonale fibrose	10.7	7.4	7.27	5.28
Beroepsgebonden en/of omgevingsgebonden	6.2	0.8	1.98 0.80	1.32 0.78
ild bij bindweefselziekte	2.1	3.0	4.46	12.328
Pulmonaal hemorragisch syndroom	1.5	0.8		
TOTAAL	31.5	26.1	19 à 27	28 à 34

### *Sarcoïdose*

Radiografische screening programma's van bepaalde bevolkingsgroepen suggereren een incidentie van 10 per 100.000 personen.<sup>3,13</sup> De incidentie is hoger in de Scandinavische landen (vooral het syndroom van Löfgren gepaard gaand met erythema nodosum), en is lager in Spanje en Portugal, waar de granulomateuze aandoeningen frequenter aan een infectieuze oorzaak toegeschreven worden.<sup>13</sup>

### *Hypersensitiviteitspneumonie (HP) ofwel extrinsieke allergische alveolitis (EAA)*

Voor deze uitgebreide groep ziekte-entiteiten bestaan er grote verschillen tussen de diverse landen in incidentie en prevalentie. Dit is niet alleen toe te schrijven aan verschillen in toegepaste diagnostische criteria, maar ook aan reële verschillen door variaties in lokaal klimaat, geografische omstandigheden en vooral industriële ontwikkelingen en blootstellingsrisico's. De meest bekende HPs zijn de boerenlong en de duivenmelkerslong. De incidentie van HP bij Zweedse boeren bedraagt 20 per 100.000 personen. De prevalentie van boerenlong ernstig genoeg om aanleiding te geven tot ziekenhuisopname wordt geschat op 3-5 per 10.000 boeren in Zweden en Finland en op meer dan 4 per 1.000 boeren in Frankrijk.<sup>3,14</sup> In de UK werd op basis van een gegevensbestand van huisartsen een incidentie van EAA van ongeveer 9 per 100.000 personen in een cohortstudie van de algemene populatie vastgesteld.<sup>15</sup>

### *Interstitiële longaandoeningen geassocieerd met bindweefselziekten*

Tekenen van ild worden bij 20% van de patiënten met reumatoïde artritis aangetroffen. De prevalentie van systemische sclerose wordt geraamd op 10 per 100.000 personen en in 75% ervan worden bij autopsie tekenen van longfibrose aangetroffen en bij zelfs 90% ervan worden tijdens het leven compatibele longfunctiestoornissen vastgesteld.<sup>3</sup>

### *Mortaliteit ten gevolge van de belangrijkste ild*

In de periode 1990-1999 werd in de registratie van de patiëntengegevens van het universitair Gasthuisbergziekenhuis<sup>16</sup> een 5-jaarsmortaliteit bij sarcoïdosepatiënten, van 15.9% bij patiënten met EAA, van 30.3% bij patiënten met ild bij bindweefselaandoeningen en van 64.6% bij patiënten met IPF (met herevaluatie van de biopten en CAT-scans volgens de definitie van de ATS/ERS<sup>2</sup>) gevonden. De mortaliteit van sarcoïdose was hoger dan het algemeen aangenomen getal dat slechts 5% van de sarcoïdosepatiënten aan deze ziekte sterven. Dit komt waarschijnlijk door het feit dat het Gasthuisbergziekenhuis in Leuven een tertiair referentiecentrum is, waar vooral de problematische gevallen naar verwezen werden. Bij de overige ild bedroeg de 5-jaarsmortaliteit gemiddeld 14.5%.<sup>16</sup> Er mag echter een grote spreiding in mortaliteit verwacht worden tussen deze verschillende ild afhankelijk van de aard van de aandoening met vooral een hoge mortaliteit bij acute interstitiële pneumonie (AIP) en bij ild door systeemvasculitis. Uit gegevens van de nationale instituten voor bevolkingsstatistiek van diverse Europese landen blijkt de gemiddelde mortaliteit voor alle ild te variëren van 0.9 per 100.000 in Oostenrijk tot 8% per 100.000 in Slovaakse.<sup>17</sup> In de UK steeg de mortaliteit door IPF volgens jaarlijkse overlijdenscertificaten zesvoudig van de periode 1968-1972 (0.92 per 100.000) naar de periode 2006-2008 (5.10 per 100.000).<sup>11</sup> Voor EAA werd een opmerkelijk toegenomen hazard ratio voor mortaliteit vastgesteld van 2.98 (95% CI 2.05-4.33) in vergelijking tot de algemene populatie.<sup>15</sup>



### Voor de praktijk

De groep interstitiële longaandoeningen (ild) omvatten meer dan 300 ziektebeelden, waarvan de belangrijkste sarcoidose, idiopathische longfibrose (IPF), hypersensitiviteitspneumonie ofwel extrinsieke allergische alveolitis (o.a. duivenmelkerslong) en ild bij bindweefselziekten zijn. Deze aandoeningen komen niet veel voor, sommige zijn zelfs zeldzaam en worden tot de zogenaamde 'orphan diseases' ofwel weesziekten gerekend.

Sommige ild, waaronder IPF hebben een slechte prognose, andere hebben meestal geen afwijkende overleving (bijvoorbeeld sarcoidose). De betrouwbaarheid van de registraties van incidentie, prevalentie en mortaliteit zijn wisselend. De registratie is complex, aangezien een exacte diagnose van verschillende ild moeilijk kan zijn. Dit kan nog extra lastig zijn omdat deze aandoeningen gepaard kunnen gaan met aantasting van verschillende organen, waardoor een multidisciplinaire begeleiding wenselijk is en patiënten bij verschillende hoofdbehandelaars terecht kunnen komen. Er is grote behoefte aan juiste informatie en getallen om de begeleiding nog beter te kunnen afstemmen in de toekomst.

### Referenties

1. Crystal RG, et al. Interstitial lung disease: current concept of pathogenesis, staging and therapy. *Am J Med* 1981; 70: 542-68.
2. Travis WD, et al. ATS-ERS international multidisciplinary consensus classification of idiopathic interstitial pneumonias. General principles and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304.
3. Demedts M, et al. Interstitial lung diseases: an epidemiological overview. *Eur Respir J* 2001; 18: suppl 32: 2s-16s.
4. Thomeer MJ, et al. Comparison of registries of interstitial lung diseases in three European countries. *Eur Respir J* 2001; 18 : suppl 32 : 114s-18s.
5. Karakatsani A, et al. Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece. *Respir Med* 2009; 103: 1122-29.
6. Coultas DB, et al. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 967-72.
7. Kornum JB, et al. The incidence of interstitial lung disease 1995-2005: a Danish nationwide population-based study. *BMC Pulm Med* 2008; 8: 24-30.
8. ATS/ERS International Consensus Statement. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646-64.
9. Hansell A, et al. Use of the General Practice Research Database (GPRD) for respiratory epidemiology: a comparison with the 4th Morbidity Survey in General Practice (MSGP4). *Thorax* 1999; 54: 413-19.
10. Johnston I, Britton K, Kinnear W, Logan R. Rising mortality from cryptogenic fibrosing alveolitis. *Brit Med J* 1990; 301: 1017-21.
11. Navaratnam V, et al. The rising incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in the U.K. *Thorax* 2011; 66: 462-67.
12. Fernández Perez ER, et al. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based study. *Chest* 2009; 137: 129-37.
13. James DG (ed.). Sarcoidosis and other granulomatous disorders. New York, Marcel Dekker, 1994.
14. Bourke SJ, et al. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts. *Eur Respir J* 2001; 18: suppl. 32: 81s-92s.
15. Solaymani-Dodaran M, et al. Extrinsic allergic alveolitis: incidence in the general population. *O J Med* 2007; 100: 233-37.
16. Thomeer M, et al. Interstitial lung diseases: characteristics at diagnosis and mortality risk assessment. *Respir Med* 2004; 98: 567-73.
17. Karjalainen A, Virtanen S. Emostat, editor. European statistics on occupational diseases. Evaluation of the 1995 pilot data. Luxembourg European Commission. 1999; 3/E/n°2.