

1 **Doelmatig gebruik van fibroseremmers bij patienten met connective tissue disease related**  
2 **interstitial lung disease (CTD-ILD)**

3

4 Gezamenlijk standpunt van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose  
5 (NVALT) en de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR) inzake doelmatig voorschrijven van  
6 fibroseremmers bij volwassen patiënten met progressieve pulmonale fibrose bij systeemziekten.

7 Auteurs:

8 **Vanuit de NVALT:** J.R. Miedema, Erasmus MC, Dr. M.K. Ninaber, LUMC, Dr. M. Veltkamp, St Antonius  
9 ziekenhuis Nieuwegein, Dr. M. Voortman, UMCU

10 **Vanuit de NVR:** F. Bonte-Mineur, Maasstadziekenhuis, Dr. A.A. Schouffoer, HagaZiekenhuis, Dr. M.C.  
11 Vonk, Radboudumc, Dr. J.K. de Vries-Bouwstra, LUMC.

12

## 1 Hoofdstuk I Inleiding en belang van het standpunt

2

3 Interstitiële longaandoeningen (ILD) vormen een heterogene groep van meer dan 150 verschillende  
4 longaandoeningen.<sup>1</sup> Wanneer de oorzaak van eenILD niet bekend is, wordt er gesproken over een  
5 Idiopathic Interstitial Pneumonia (IIP). Bij de andere groep vanILDs kan er wel een oorzaak gevonden  
6 worden zoals expositie aan omgevingsfactoren (pneumoconiose, extrinsieke allergische alveolitis,  
7 medicatie-geïnduceerdeILD) of een onderliggende reumatologische aandoening/ systeemziekte  
8 (CTD).

9 Interstitiële longaandoeningen komen vaak voor bij systeemziekten zoals systemische sclerose,  
10 reumatoïde artritis, morbus Sjögren, systemische lupus erythematosus en inflammatoire  
11 idiopathische myopathieën zoals dermatomyositis en myositis geassocieerd met antisynthetase  
12 antistoffen.<sup>2</sup> In dit standpunt zullen we bijILD in het kader van CTD spreken over CTD-ILD. Er kan  
13 sprake zijn van een directe pulmonale betrokkenheid ten gevolge van de onderliggende  
14 systeemziekte of een bijwerking van de systemische behandeling.<sup>3</sup> Verder is er ook een duidelijke  
15 variatie van pulmonale betrokkenheid bij systeemziekten. Het kan de eerste uiting zijn van een  
16 systeemziekte of een subklinische toevalsbevinding bij een reeds bewezen CTD. Sommige patiënten  
17 die zich presenteren met eenILD hebben kenmerken van een autoimmuunziekte, maar voldoen niet  
18 aan de diagnostische criteria. In 2015 is derhalve door de ERS/ATS een statement gepubliceerd  
19 waarbij bovenstaande groep patiënten geclassificeerd wordt als “interstitial pneumonia with  
20 autoimmune features” (IPAF).<sup>4</sup> Deze classificatie is met name bedoeld voor onderzoeksdoeleinden  
21 maar wordt ook regelmatig in de praktijk gebruikt ter vervanging van oudere termen zoals “lung-  
22 dominant CTD” of “UCTD-ILD”. Gezien bovengenoemde complexiteit is een multidisciplinaire aanpak  
23 in de diagnose en behandeling van CTD-ILD gewenst.<sup>5</sup>

24 De behandeling van CTD-ILD is minstens zo complex als een goede diagnosestelling. Het is belangrijk  
25 om patiënten met een risico op pulmonale progressie met irreversibele schade te behandelen  
26 waarbij patiënten met subklinische en stabiele CTD-ILD juist behoed moeten worden voor  
27 overbehandeling met kans op bijwerkingen. Het is dus belangrijk om het ziektebeloop per patiënt te  
28 kunnen voorspellen. Een bekende studie om de prognose in te schatten voor patiënten metILD in  
29 het kader van systemische sclerose maakt gebruik van de mate van fibrose op de HRCT en de  
30 longfunctie.<sup>6</sup> Inmiddels is de zogenaamde GAP-index ook een veel gebruikt model om de prognose in  
31 te schatten bij patiënten met een interstitiële longaandoening. Hierbij wordt gekeken naar geslacht,  
32 leeftijd en kenmerken zoals longfunctie.<sup>7</sup> Gezien de heterogeniteit van onderliggende oorzaken is  
33 het echter lastig om deze index te gebruiken voor alleILD patiënten. In een recente studie blijkt  
34 bijvoorbeeld dat de voorspellende waarde van de GAP-index voor wat betreft mortaliteit in  
35 patiënten metILD in het kader van onderliggende inflammatoire myopathieën laag is.<sup>8</sup>

36 In de dagelijkse praktijk is gebruik van immuunsuppressieve therapie de hoeksteen van CTD-ILD  
37 behandeling, gebaseerd op observationele studies en enkele gerandomiseerde studies inILD bij  
38 systemische sclerose.<sup>9-16</sup> Het beoordelen van effectiviteit of progressie onder therapie is vaak lastig  
39 omdat er gedurende behandeling complicaties kunnen optreden zoals (opportunistische) infecties,  
40 medicatie-geïnduceerde pulmonale afwijkingen, maligniteiten of aspiratie-gerelateerde  
41 problematiek.<sup>3</sup> Kennis hiervan inclusief het gebruik van diagnostische technieken zoals een broncho-  
42 alveolaire-lavage (BAL) zijn derhalve essentieel in de begeleiding van patiënten met CTD-ILD.

1 Ondanks het feit dat bij een deel van de patiënten met CTD-ILD de pulmonale fibrose gestabiliseerd  
2 kan worden door middel van immuunsuppressieve therapie zijn er ook patiënten waarbij de  
3 pulmonale fibrose progressief blijft.<sup>17-19</sup> Enkele studies laten zien dat er ook pathofysiologische  
4 overeenkomsten zijn tussen bijvoorbeeld een per definitie progressieve vorm van pulmonale fibrose  
5 Idiopathische Pulmonale Fibrose (IPF) en ziekten zoals ILD bij reumatoïde artritis (RA-ILD).<sup>20-22</sup> Ook bij  
6 andere oorzaken van ILD zoals bijvoorbeeld extrinsieke allergische alveolitis zijn er patiënten welke  
7 ondanks immuunsuppressieve therapie progressie van hun pulmonale fibrose houden.<sup>23, 24</sup> Patiënten  
8 met pulmonale progressie van hun ILD ongeacht de oorzaak worden in de huidige literatuur steeds  
9 vaker aangeduid als progressieve fibroserende ILD (PF-ILD).<sup>25</sup>

10 In 2014 werden 2 trials gepubliceerd waarin voor het eerst de progressie van pulmonale fibrose bij  
11 patienten met IPF werd geremd.<sup>26, 27</sup> Antifibrotische therapie met Pirfenidon of Nintedanib zorgde  
12 voor een 50% reductie in afname van longfunctie gemeten aan de hand van de Forced Vital Capacity  
13 (FVC). Hoewel een enorme stap vooruit in de behandeling van patiënten met IPF is het helaas nog  
14 steeds niet mogelijk om de pulmonale fibrose bij patiënten met IPF te stabiliseren. Gezien het feit  
15 dat er patiënten zijn met een CTD-ILD welke onvoldoende lijken te reageren op immuunsuppressieve  
16 therapie zijn zowel Pirfenidon als Nintedanib recentelijk onderzocht in grote gerandomiseerde  
17 studies in patiënten met PF-ILD, waarbij gebruik van Nintedanib ook specifiek is onderzocht in  
18 patiënten met pulmonale fibrose ten gevolge van onderliggende systemische sclerose.<sup>28-31</sup> Ook hier  
19 wordt een remmend effect gevonden op het verlies van longfunctie zonder de potentie om deze te  
20 stabiliseren. In de groep van PF-ILD bevonden zich patiënten met extrinsieke allergische alveolitis,  
21 CTD-ILD, idiopathische ILD en niet goed te classificeren ILD. Uit een recente subgroup analyse blijkt  
22 dat de onderliggende oorzaak van de ILD bij patiënten met PF-ILD waarschijnlijk geen invloed heeft  
23 op het remmende effect van Nintedanib.<sup>32</sup> Dit betekent dat naast het gebruik van  
24 immuunsuppressieve therapie in de nabije toekomst een deel van de patiënten met een CTD-ILD in  
25 Nederland ook behandeld zou kunnen worden met antifibrotische therapie.

26 Het gezamenlijke standpunt van de NVALT en NVR is bedoeld om de plaats te bepalen van  
27 antifibrotische therapie in de behandeling van patiënten met een CTD-ILD. Hiervoor is uitgebreide  
28 kennis nodig van het beloop bij patiënten met CTD-ILD, effect van immuunsuppressieve therapie en  
29 mogelijke complicaties die kunnen optreden gedurende de behandeling. Het gezamenlijke doel is  
30 dat antifibrotische therapie doelmatig wordt ingezet bij patiënten met een PF-ILD waarbij  
31 immuunsuppressieve therapie onvoldoende effectief is gebleken. Het multidisciplinaire karakter  
32 nodig voor zowel diagnostiek bij CTD-ILD als het voorschrijven van nieuwe middelen zal uitgebreid  
33 aan bod komen.

## 1 **Hoofstuk 2 Prognose, definitie PF-ILD en diagnostiek in monitoring van CTD-ILD**

### 2 **2.1. Prognose**

3 Alhoewel er overeenkomsten zijn tussen IPF en CTD-ILD, staat bij CTD-ILD de (auto) inflammatoire  
4 component meer op de voorgrond. In vergelijkende studies is er onafhankelijk van het  
5 onderliggendeILD patroon een hogere mortaliteit onder patiënten met IPF.<sup>33</sup> Verschillende cohort  
6 studies hebben het beloop van CTD-ILD bestudeerd; hierin komen mate van longbetrokkenheid  
7 (beeldvorming en longfunctie; GAP score), typeILD (UIP versus NSIP), roken en mannelijk geslacht  
8 naar voren als voorspellers voor ernstiger beloop.<sup>34,35</sup> Hierbij dient men zich te realiseren dat  
9 meerdere ziektebeelden onder de noemer CTD als een groep geanalyseerd worden waardoor  
10 andere voorspellers worden geïdentificeerd dan wanneer de prognose binnen een bepaald  
11 ziektebeeld wordt bestudeerd. Voornamelijk bij RA en SSc heeft het (vroeg) ontstaan van eenILD  
12 een grote impact op de prognose.<sup>36</sup> Het typeILD is bij RA bepalend voor de mate van impact op  
13 mortaliteit:ILD met een UIP patroon kent een slechtere prognose. Opvallend is dat voor patiënten  
14 met IPAF en een UIP patroon de prognose vergelijkbaar is als voor IPF patiënten. Het type  
15 longbetrokkenheid bepaalt dus bij deze vormen van CTD-ILD in grote mate de mortaliteit. Bij SSc  
16 komt veel vaker het NSIP type voor en is een progressief NSIP beeld geassocieerd met een hoge  
17 mortaliteit. In een deel van de patiënten met een CTD-ILD is er uiteindelijk sprake van een PF-ILD.

**Tabel 1 Prognose gerelateerd aan ILD voor verschillende auto-immuun systeemziekten**

	<b>RA</b>	<b>SSc</b>	<b>SS</b>	<b>SLE</b>	<b>IPAF</b>	<b>MCTD</b>	<b>PM/DM</b>
Impact van ILD op morbiditeit en mortaliteit	Gemiddeld*	Gemiddeld tot hoog	Laag	Laag	Hoog	Gemiddeld*	Gemiddeld#
ILD patroon typisch geassocieerd met slechte prognose	UIP	Progressieve en/of fibrotische NSIP	-	UIP	UIP	Progressieve en/of fibrotische NSIP	Snel progressief UIP/NSIP#
Voorspellers slechte prognose onafhankelijk van ILD patroon	Roken Leeftijd ACPA RF Mannelijk geslacht Pulmonale hypertensie	Anti-topoisomerase I antistoffen Mannelijk geslacht Leeftijd Verhoogde ontstekingswaard en GERD Pulmonale hypertensie	Leeftijd verhoogd CRP RF ANA	Leeftijd Anti-RNP Complement -verbruik	Mannelijk geslacht Leeftijd GAP score	Leeftijd Mannelijk geslacht Titer anti-RNP Anti-ro-52	Anti-MDA-5 positiviteit

\* progressief ILD komt niet vaak voor maar heeft bij voorkomen grote impact op morbiditeit en mortaliteit. # afhankelijk van specifieke auto-antilichamen

## 1 **2.2. Definitie PF-ILD**

2 We spreken van PF-ILD wanneer binnen een periode van 24 maanden aan 1 van de onderstaande  
3 criteria wordt voldaan:

4 - Daling FVC van  $\geq 10\%$  van voorspeld *of*

5 - Daling FVC van 5-9% van voorspeld *en* toename respiratoire klachten *of* toename longfibrose op  
6 (HR)CT *of*

7 - Toename respiratoire klachten en toename longfibrose op (HR)CT

8

## 9 **2.3. Longfunctieonderzoek**

10 In de follow-up van patiënten met een CTD-ILD is longfunctieonderzoek een essentieel onderdeel  
11 van de diagnostiek. Na vaststellen van een CTD-ILD danwel het starten van behandeling in dit kader  
12 is het te prefereren om elke 3-6 maanden een longfunctieonderzoek te verrichten (flowvolume en  
13 diffusiemeting met eventueel een bodybox) ter follow-up van het natuurlijk beloop danwel therapie  
14 evaluatie. In combinatie met de longfunctie zal ook beeldvorming verricht worden, in eerste  
15 instantie een conventionele X-thorax en op indicatie een nieuwe HRCT. Het interval van follow-up  
16 kan bij stabiel situatie op een gegeven moment afgebouwd worden.

17 Progressie van de CTD-ILD wordt longfunctioneel gedefinieerd als FVC daling  $\geq 10\%$  of FVC daling  
18 tussen 5-9% in combinatie met Dlco daling  $>15\%$ .<sup>37</sup>

19

## 20 **2.3. Beeldvorming**

21 Bij een verdenking op pulmonale betrokkenheid danwel progressie bij patiënten met een CTD-ILD is  
22 naast de longfunctie de HRCT een essentieel onderdeel van de diagnostiek. Radiologische progressie  
23 kan zowel inflammatoir (toename van matglas en/of consolidaties) als fibrotisch (ontwikkeling  
24 danwel toename van reticulatie, tractiebronchiëctasieën en/of honingraatvorming) van aard zijn.  
25 Wanneer radiologische progressie wordt vastgesteld moeten andere mogelijke oorzaken zoals  
26 (opportunistische) infecties, medicatie-geïnduceerde pulmonale afwijkingen of maligniteiten worden  
27 uitgesloten.<sup>3</sup>

28

## 29 **2.4 Bronchoscopie**

30 Als er sprake is van een progressief ILD-beeld bij een bekende onderliggende CTD dient het verdere  
31 beleid af te hangen van het radiologisch beeld. Indien er sprake is van matglas of consolidaties (DD  
32 infectieuze progressie danwel inflammatoire progressie) is het sterk aan te raden om een  
33 bronchoscopie met kweken (banaal en opportunisten) te verrichten om een bijkomende infectie uit  
34 te sluiten.

35 Bij progressie van zuiver fibrotische afwijkingen (reticulatie, honeycombing, tractiebronchiectasieën  
36 zonder matglas) heeft een aanvullende bronchoscopie met kweken weinig meerwaarde tenzij toch

- 1 gedacht wordt aan een bijkomend infectieus probleem. Een nieuwe immunologische lavage met
- 2 celtelling heeft in dit stadium en bij een bekende onderliggende oorzaak ook weinig meerwaarde.<sup>38</sup>

## 1 **Hoofdstuk 3**

### 2 **Behandeling pulmonale fibrose in het kader van onderliggende systeemziekten (CTD-ILD)**

#### 3 **3.1 Immuunsuppressiva**

##### 4 Steroïden

5 Hoewel er opvallend weinig onderbouwing is voor het gebruik van corticosteroïden bij CTD-ILD,  
6 worden deze frequent gebruikt voor de initiële behandeling. Ook kan een lage dosis voortgezet  
7 worden als onderhoudsbehandeling. De dosering is afhankelijk van de onderliggende CTD, het ILD  
8 patroon en beoogde behandeldoel (reversibiliteit versus stabilisatie van de ILD, behandeling van een  
9 exacerbatie).<sup>39</sup>

##### 10 Cyclofosfamide

11 Cyclofosfamide kan zowel oraal als intraveneus worden toegepast bij de behandeling van CTD-ILD.  
12 Het wordt met name toegepast als initiële behandeling. Hierbij heeft de intraveneuze route de  
13 voorkeur omdat er cumulatief een lagere dosis wordt gegeven en er minder lange termijn risico's  
14 zijn.<sup>40</sup> De prospectieve, placebo gecontroleerde, gerandomiseerde trial in systemische sclerose met  
15 orale cyclofosfamide gedurende 1 jaar en vervolgens geen therapie liet een klinisch niet relevante  
16 toename van FVC zien van 2,5%, wat verdwenen was bij het tweede jaar.<sup>16</sup> Een tweede trial waarbij  
17 intraveneuze cyclofosfamide en prednison om de dag gedurende 6 maanden, gevolgd door  
18 azathioprine werd vergeleken met placebo was negatief.<sup>41</sup> Gerandomiseerde studies in de andere  
19 vormen van CTD ontbreken. Er zijn geen data bekend over de combinatie van cyclofosfamide en  
20 fibrose remmers.

##### 21 Mycofenolaat mofetil

22 Mycofenolaat mofetil (MMF) wordt toegepast voor initiële en onderhoudsbehandeling van CTD-ILD.  
23 Er zijn geen prospectieve gerandomiseerde studies beschikbaar over het effect van MMF op CTD-  
24 ILD, behalve in SSc. Observationale studies in groepen van verschillende CTD laten een stabilisatie of  
25 lichte verbetering van de FVC zien onder behandeling met MMF.<sup>9</sup> In de Scleroderma Lung Studie 2  
26 waarbij 12 maanden cyclofosfamide oraal, gevolgd door placebo werd vergeleken met MMF  
27 gedurende 24 maanden werd een vergelijkbare effectiviteit gevonden, maar werd MMF beter  
28 verdragen dan cyclofosfamide.<sup>14</sup> In SSc is het effect van de combinatie van MMF en fibrose remmers  
29 onderzocht.<sup>31</sup>

##### 30 Azathioprine

31 Azathioprine wordt, vaak in combinatie met lage dosis corticosteroïden, toegepast voor de  
32 onderhoudsbehandeling van CTD-ILD. Er zijn geen prospectieve gerandomiseerde data beschikbaar  
33 over het effect als eerstelijns behandeling van CTD-ILD.<sup>10</sup> In SSc-ILD liet azathioprine als  
34 onderhoudsbehandeling na inductie cyclofosfamide behandeling een trend zien van verbetering van  
35 FVC na 12 maanden.<sup>41</sup> Bij idiopathische inflammatoire myopathie en ILD (IIM-ILD) is azathioprine  
36 gebruik retrospectief geassocieerd met verbetering van FVC en lagere prednison dosis<sup>42</sup> en betere  
37 survival.<sup>43</sup> Er zijn geen data beschikbaar over het effect van azathioprine bij ILD bij RA, SLE of MCTD.  
38 Er zijn geen data bekend voor het combineren van azathioprine met fibroseremmers.

39



## 1 Biologicals

2 Er zijn geen resultaten van gerandomiseerde studies naar het gebruik van biologicals bij CTD-ILD  
3 voorhanden. Verschillende publicaties met retrospectieve analyses laten zien dat in de meerderheid  
4 van patiënten met RA-ILD die behandeld worden met rituximab, abatacept of tocilizumab, de  
5 longfunctie stabiliseert of zelfs wat verbetert.<sup>44-47</sup> Een recente systematisch review naar het effect  
6 van Rituximab bij CTD-ILD liet, ondanks de beperkingen van de studies (kleine groepen,  
7 retrospectieve studies) aanwijzingen zien dat Rituximab de longfunctie kan stabiliseren en mogelijk  
8 verbeteren bij CTD-ILD.<sup>48</sup> Er zijn geen data bekend over het combineren van biologicals met  
9 fibroseremmers.

10

## 11 **3.2 Fibroseremmers**

### 12 Nintedanib bij progressieve CTD-ILD met fibrose

13 In de INBUILD studie, de fase III gerandomiseerde studie met nintedanib 2 dd 150 mg in 663  
14 patiënten met PF-ILD was het primaire eindpunt de FVC daling na 52 weken.<sup>28</sup> Exclusie criteria waren  
15 het gebruik van azathioprine, cyclosporine, mycofenolaat mofetil, tacrolimus, rituximab,  
16 cyclofosfamide en > 20mg prednison per dag. Patiënten werden 1:1 gerandomiseerd voor  
17 nintedanib of placebo. Inclusie criteria waren: >10% longfibrose op HRCT; FVC > 45%; DLCO van 30-  
18 79% en een gedocumenteerde achteruitgang in de 24 maanden voor inclusie in de studie. Progressie  
19 is gedefinieerd als ten minste één van de volgende criteria is opgetreden in een periode van 24  
20 maanden:

21 1) relatieve afname van FVC van  $\geq 10\%$  van voorspeld

22 2) een relatieve afname van FVC 5-9% van voorspeld, samen met een toename van respiratoire  
23 klachten of longfibrose op CT

24 3) de combinatie van meer respiratoire klachten en een toename van longfibrose op HRCT

25 Deze studie liet een significante afname zien in de daling van FVC na 52 weken in de behandelgroep  
26 (-80.8 ml) ten opzichte van placebo (-187.8 ml), met een verschil van 107 ml tussen de groepen  
27 (65.4-148.5;  $P < 0.001$ , relatieve afname 57%). Voor patiënten met een UIP patroon was dit verschil  
28 128.2 ml (70.8-185.6;  $P < 0.001$ , relatieve afname 61%). In de studie waren in totaal  $n=170$  patiënten  
29 (26%) met CTD-ILD geïnccludeerd, waarvan 75% een UIP patroon had. Subgroep analyse liet zien dat  
30 dit behandel-effect gelijk was over de verschillende groepen, waaronder de groep CTD-ILD.<sup>32</sup> Er werd  
31 geen belangrijk verschil in kwaliteit van leven gevonden, en de veiligheid en belangrijkste  
32 bijwerkingen van nintedanib waren gelijk aan de bevindingen in studies bij IPF en SSc-ILD.<sup>28</sup>

### 33 Pirfenidone bij progressieve CTD-ILD met fibrose

34 Pirfenidone is onderzocht in een dubbelblind gerandomiseerde fase II studie met progressieve  
35 onclassificeerbare fibrose, waarvan 12% van de geïnccludeerde patiënten de diagnose IPAF had.  
36 Patiënten ( $n=253$ ) kregen 2403 mg Pirfenidone of placebo gedurende 24 weken. De primaire  
37 uitkomst was dat het veilig was, maar de primaire effectiviteits uitkomst was thuispirometrie en  
38 kan niet geanalyseerd worden ivm wisselende metingen. De secundaire uitkomstmaat FVC, gemeten  
39 in het ziekenhuis, daalde 95.3ml minder in de groep behandeld met pirfenidone na 24 weken (35.9-

1 154.6 ml, p=0.002) vergeleken met placebo.<sup>29</sup> Een andere dubbel blind gerandomiseerde fase II  
2 studie met n=127 (37 CTD-ILD) patienten met progressieve longfibrose (≥5% FVC verlies /jaar)  
3 suggereerde ook een remmend effect op daling van FVC en DLCO na 48 weken met pirfenidon  
4 behandeling. Pirfenidon kon worden gegeven naast de gebruikelijke anti inflammatoire therapie.<sup>49</sup>  
5 Dit laat zien dat het afremmen van progressieve fibrose bij patienten met een PF-ILD mogelijk is  
6 door zowel het gebruik van Nintedanib als Pirfenidon.

#### 7 Nintedanib bij SSc-ILD

8 In de gerandomiseerde, placebo gecontroleerde Sencis studie met nintedanib 2 dd 150 mg in  
9 patiënten met SSc-ILD was het primaire eindpunt de mate van FVC daling na 52 weken.<sup>31</sup> In totaal  
10 zijn 576 patiënten 1:1 gerandomiseerd. Inclusie criteria waren een ziekte duur vanaf eerste non-  
11 Raynaud verschijnsel van <7 jaar, fibrotische afwijkingen betroffen tenminste 10% van het totale  
12 longparenchym en een FVC > 40% van voorspeld. Zes maanden stabiele doseringen van prednison  
13 tot 10 mg per dag, MMF of methotrexaat waren toegestaan, behandeling met andere medicatie  
14 voor SSc in de laatste 6 maanden was een exclusie criterium. Deze studie liet een significante  
15 afname zien in de daling van FVC na 52 weken in de behandelgroep (-52.4 ml) ten opzichte van  
16 placebo (-93.3 ml), met een verschil van 41 ml (relatieve reductie 44%) tussen de groepen (2.9-79.0;  
17 P= 0.04). Secundaire uitkomstmaten zoals huidbetrokkenheid en de St. George's Respiratory  
18 Questionnaire waren niet significant verschillend tussen de groepen. De bijwerkingen van nintedanib  
19 waren te vergelijken met die in IPF en bestonden met name uit gastro-intestinale klachten inclusief  
20 diarree. Bij baseline gebruikte 48% van de patiënten MMF, dit betrof patiënten met een wat hogere  
21 huidscore en een iets lagere basale FVC waarde. In patiënten met MMF bij baseline was de afname  
22 van de FVC na 1 jaar 40.2 ml versus 66.5 ml bij placebo (Verskil 26.3, -27.9-80.6; relatieve reductie  
23 40%). Bij patiënten die geen MMF bij baseline gebruikten daalde met nintedanib de FVC na 1 jaar  
24 met 63.9 ml versus 119.3 ml bij placebo. Verskil 55.4 ml, 2.3-108.5; relatieve reductie 46%). Er was  
25 geen verschil in bijwerkingen (submitted manuscript).

## 1    **Hoofdstuk 4 Voorstel doelmatig voorschrijven fibroseremmers CTD-ILD**

### 2    **Uitgangspunten:**

- 3        1.    ILD bij patiënten met CTD: behandel de systeemziekte
- 4        2.    Multidisciplinaire aanpak is een vereiste waarbij reumatologen en longartsen met expertise
- 5                in ILD betrokken zijn
- 6        3.    Structurele herevaluatie in MDO van ingezette behandeling noodzakelijk

7

### 8    ILD bij patiënten met CTD: behandel de systeemziekte

9    Bij de behandeling van CTD-ILD is het van belang te realiseren dat het een systeemziekte betreft en  
10 er dus meer orgaansystemen betrokken zijn dan alleen de long.

11 De patiënt is vaak al bekend met een CTD en wordt hiervoor behandeld met immunosuppressiva.  
12 Zeldzamer is een eerste presentatie met ILD, waarbij bij aanvullende analyse een systeemziekte  
13 wordt vastgesteld.

14

### 15    Multidisciplinaire aanpak

16 De complexiteit van CTD-ILD en de behandeling hiervan onderstreept het belang van  
17 multidisciplinaire samenwerking en besluitvorming in een MDO met aanwezigheid van zowel  
18 reumatoloog / immunoloog met kennis van systeemziekten als longarts met aandachtsgebied ILD.

19 Bij het schrijven van dit standpunt is er nog geen wetenschappelijke onderbouwing voor de juiste  
20 timing met betrekking tot het starten van antifibrotische therapie bij patiënten met een  
21 progressieve fibrose in het kader van een onderliggende CTD. De schrijfcommissie is van mening dat  
22 het wenselijk is om een handvat te geven mbt organisatiestructuur en inhoudelijke afwegingen  
23 rondom het multidisciplinair overleg waarin patiënten met een PF-ILD in het kader van een CTD  
24 worden besproken. Deze adviezen zijn dus expert-opinion en weergegeven in schema's 1 en 2. Er  
25 wordt een onderscheid gemaakt tussen CTD-ILD met voornamelijk kenmerken van inflammatie en  
26 CTD-ILD met voornamelijk fibrotische kenmerken

27 Voor CTD-ILD met voornamelijk kenmerken van inflammatie, bijvoorbeeld NSIP of combinatie  
28 NSIP/OP patroon, dient primair een (proef-) behandeling met immunosuppressiva te worden  
29 overwogen in het MDO (SCHEMA 1).

30 De keuze voor het immunosuppressivum is afhankelijk van de onderliggende systeemziekte en het  
31 patroon van ILD, waarbij sterk rekening moet worden gehouden met de mate van  
32 longbetrokkenheid en de ernst van de onderliggende ziekte (reversibel, chronisch of sterk  
33 progressief). Hierbij dient ook een behandeldoel te worden geformuleerd (verbetering longfunctie  
34 versus stabilisatie). *Deze afwegingen worden altijd gemaakt in een MDO met reumatoloog /*  
35 *immunoloog met kennis van systeemziekten en longarts met ervaring op het gebied van ILD.* In het  
36 geval van zeer milde longbetrokkenheid zonder tekenen van progressie kan voor een *wait-and-see*  
37 beleid worden gekozen met controle van kliniek, longfunctie en zo nodig beeldvorming binnen 3-6  
38 maanden.

1 Bij CTD-ILD, met voornamelijk fibrotische kenmerken waarbij de onderliggende systeemziekte reeds  
2 onder controle is, dient een inschatting te worden gemaakt van de prognose van deILD (SCHEMA 2).  
3 Bij een milde longbetrokkenheid waarbij slechts zeer geringe progressie wordt verwacht, kan een  
4 *wait-and-see* beleid worden gekozen. Evaluatie van klachten, longfunctie en zo nodig beeldvorming  
5 dient binnen 3-6 maanden plaats te vinden. Bij tekenen van progressie wordt alsnog overgegaan tot  
6 behandeling.

7 Het is belangrijk om te benadrukken dat indien de aanwezigheid vanILD in het kader van een  
8 onderliggende CTD zo ernstig is dat er een behandeling moet worden opgestart zal de pulmonale  
9 controle in principe verricht worden door de longarts met aandachtsgebiedILD  
10 (expertise/behandelcentraILD). In de systemische sclerose expertisecentra (NFU/STZ) kan dit ook  
11 door de reumatoloog met kennis vanILD verricht worden.

12

### 13 Herevaluatie

14 Bij progressieve CTD-ILD onder immunosuppressiva dient in een 2<sup>e</sup> MDO een evaluatie plaats te  
15 vinden met beoordeling van longfunctie en HRCT. Afhankelijk van de bevindingen kan bij toename  
16 van fibrotische kenmerken van deILD (longfibrose) besloten worden tot *add-on* nintedanib naast de  
17 aanwezige immuunsuppressieve therapie of een volledige wissel naar anti-fibrotische therapie.

18

### 19 Non-farmacologische behandeling CTD-ILD

20 Naast de medicamenteuze behandeling van CTD-ILD zijn aanvullende behandelingen en adviezen  
21 essentieel.

22 Denk hierbij aan:

- 23 • Behandeling van comorbiditeit zoals reflux en obstructief slaapapneu syndroom (OSAS).
- 24 • Stoppen met roken is zeer belangrijk aangezien sigarettenrook sterk geassocieerd is met het  
25 optreden van longfibrose, o.a. bij RA-ILD.
- 26 • Zuurstof therapie: met een 6 minuten looptest kan de mate van desaturatie bij inspanning  
27 worden bepaald. Bij desaturatie < 88% bij inspanning kan zuurstof worden getitreerd en  
28 voorgeschreven, hoewel het effect op kwaliteit van leven en inspanningscapaciteit nog  
29 verder onderzocht moet worden <sup>50, 51</sup>.
- 30 • Optimaliseren lichamelijke conditie met beweegadvies en eventueel fysiotherapie.
- 31 • Psychosociale ondersteuning en patiënten kunnen gewezen worden op het bestaan van de  
32 patiëntenverenigingen (longfibrosevereniging, NVLE, ReumaNederland).
- 33 • Vaccinaties worden aanbevolen om risico op infecties te reduceren.
- 34 • De mogelijkheid van (klinische) revalidatie en de optie van longtransplantatie dienen met  
35 patiënten te worden overwogen in de juiste klinische context.
- 36 • Ten slotte is goede palliatieve zorg belangrijk voor patiënten met ernstige en progressieve  
37 interstitiële longbetrokkenheid, waarbij ook de voor- en nadelen van het discontinueren  
38 van (anti-fibrotische) therapie samen met patiënt besproken moet worden.

39

40

1 **SCHEMA 1: CTD-ILD met inflammatoir ILD patroon**

2 **MDO 1:**

- 3 → Optimaliseer behandeling onderliggende  
4 CTD

5 weeg onderliggende CTD, ILDPatroon en  
6 ingeschatte ernst ILD: reversibel,  
7 chronisch of progressief

8 beperkte ILD  
9 zonder progressie:  
10 wait and see beleid

11 Reversibele afwijkingen en/of risico op  
12 progressie:

- 13 → Indicatie proefbehandeling CTD-ILD met  
14 immunosuppressiva  
15 → Non-farmacologische behandeling

16 PFT 3-6 maanden  
17 stabiel of beter

- 18 → Continueer  
19 behandeling  
20 → Evalueer 3-6  
21 maanden

22 Aanwijzingen PF-ILD na 3-6 maanden:

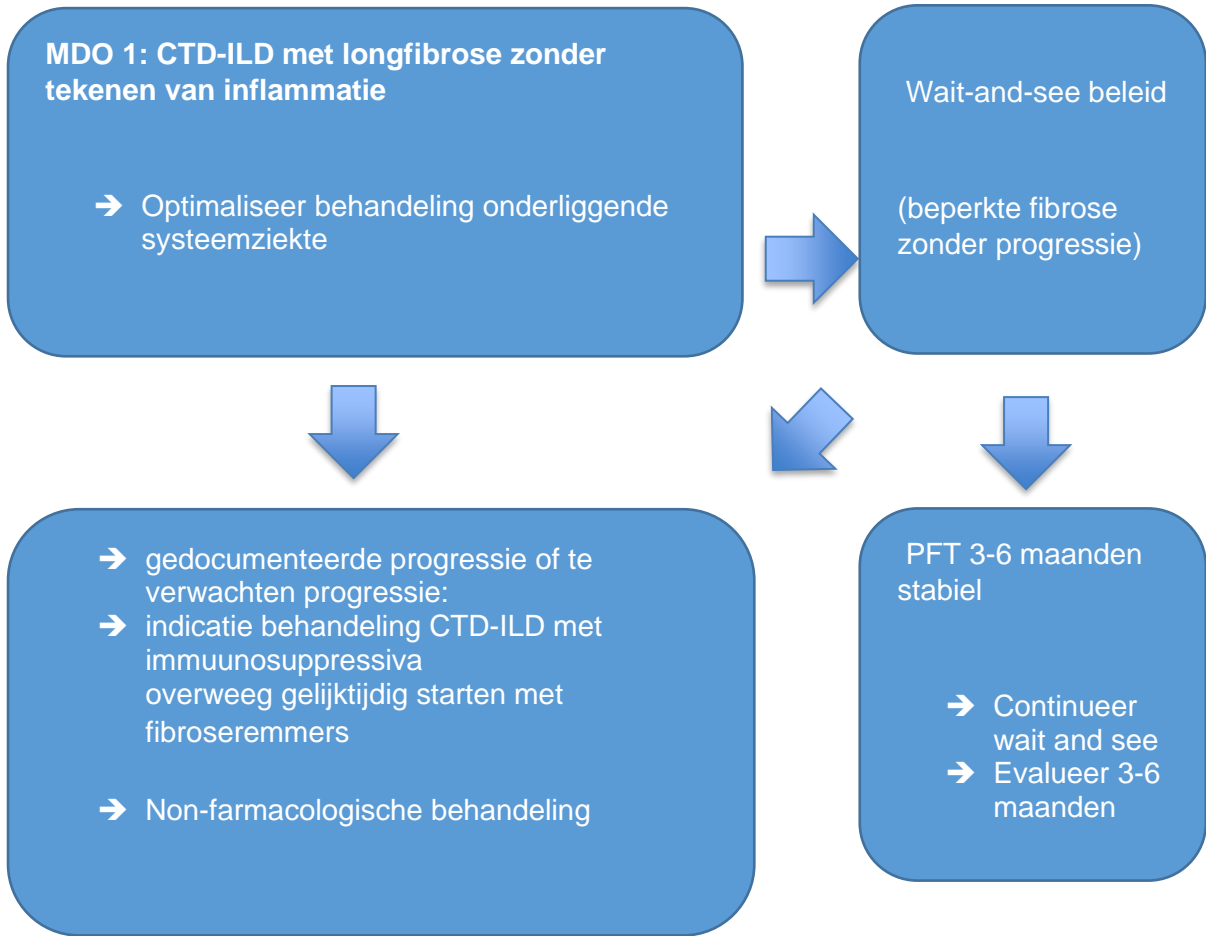
- 23 1) ↓ FVC van ≥10% van voorspeld  
24 2) ↓ FVC 5-9% van voorspeld *en* ↑ respiratoire klachten *of* ↑ longfibrose op (HR)CT  
25 3) ↑ respiratoire klachten *en* ↑ longfibrose op HRCT

26 **MDO 2**

- 27 → actieve CTD → optimaliseer behandeling onderliggende systeemziekte mbt  
28 immunosuppressiva en overweeg toevoegen antifibrotische therapie  
29 → CTD-ILD met kenmerken van inflammatie en fibrose: overweeg combinatie  
30 immunosuppressiva met antifibrotische therapie  
→ Longfibrose zonder tekenen van inflammatie\*: indicatie antifibrotische therapie  
voor systeemziekte: switch naar nintedanib of add-on  
\*inflammatoir ILD patroon, systemische klachten, biochemisch tekenen van  
inflammatie of actieve CTD

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17

**SCHEMA 2: CTD-ILD met longfibrose zonder tekenen van inflammatie**



## 1 *Referenties*

- 2 1. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European  
3 Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the  
4 idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:733-748.
- 5 2. Solomon JJ, Fischer A. Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease: A  
6 Focused Review. *J Intensive Care Med* 2015;30:392-400.
- 7 3. Fischer A, du Bois R. Interstitial lung disease in connective tissue disorders. *Lancet*  
8 2012;380:689-698.
- 9 4. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, et al. An official European Respiratory Society/American  
10 Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J*  
11 2015;46:976-987.
- 12 5. Levi Y, Israeli-Shani L, Kuchuk M, Epstein Shochet G, Koslow M, Shitrit D. Rheumatological  
13 Assessment Is Important for Interstitial Lung Disease Diagnosis. *J Rheumatol* 2018;45:1509-1514.
- 14 6. Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a  
15 simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1248-1254.
- 16 7. Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ley B, et al. Predicting survival across chronic interstitial lung  
17 disease: the ILD-GAP model. *Chest* 2014;145:723-728.
- 18 8. Brusca RM, Pinal-Fernandez I, Psoter K, et al. The ILD-GAP risk prediction model performs  
19 poorly in myositis-associated interstitial lung disease. *Respir Med* 2019;150:63-65.
- 20 9. Fischer A, Brown KK, Du Bois RM, et al. Mycophenolate mofetil improves lung function in  
21 connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *J Rheumatol* 2013;40:640-646.
- 22 10. Oldham JM, Lee C, Valenzi E, et al. Azathioprine response in patients with fibrotic connective  
23 tissue disease-associated interstitial lung disease. *Respir Med* 2016;121:117-122.
- 24 11. Rojas-Serrano J, Herrera-Bringas D, Perez-Roman DI, Perez-Dorame R, Mateos-Toledo H,  
25 Mejia M. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease (RA-ILD): methotrexate and the  
26 severity of lung disease are associated to prognosis. *Clin Rheumatol* 2017;36:1493-1500.
- 27 12. Oddis CV, Sciruba FC, Elmagd KA, Starzl TE. Tacrolimus in refractory polymyositis with  
28 interstitial lung disease. *Lancet* 1999;353:1762-1763.
- 29 13. Sharp C, McCabe M, Dodds N, et al. Rituximab in autoimmune connective tissue disease-  
30 associated interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:1318-1324.
- 31 14. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, et al. Mycophenolate mofetil versus oral  
32 cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled,  
33 double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med* 2016;4:708-719.
- 34 15. Barnes H, Holland AE, Westall GP, Goh NS, Glaspole IN. Cyclophosphamide for connective  
35 tissue disease-associated interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;1:CD010908.
- 36 16. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma  
37 lung disease. *N Engl J Med* 2006;354:2655-2666.
- 38 17. Kambouchner M, Levy P, Nicholson AG, et al. Prognostic relevance of histological variants in  
39 nonspecific interstitial pneumonia. *Histopathology* 2014;65:549-560.
- 40 18. Ryerson CJ, Urbania TH, Richeldi L, et al. Prevalence and prognosis of unclassifiable  
41 interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2013;42:750-757.
- 42 19. Nunes H, Schubel K, Piver D, et al. Nonspecific interstitial pneumonia: survival is influenced  
43 by the underlying cause. *Eur Respir J* 2015;45:746-755.
- 44 20. Juge PA, Lee JS, Ebstein E, et al. MUC5B Promoter Variant and Rheumatoid Arthritis with  
45 Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med* 2018;379:2209-2219.
- 46 21. Adegunsoye A, Vij R, Noth I. Integrating Genomics Into Management of Fibrotic Interstitial  
47 Lung Disease. *Chest* 2019;155:1026-1040.
- 48 22. Juge PA, Borie R, Kannengiesser C, et al. Shared genetic predisposition in rheumatoid  
49 arthritis-interstitial lung disease and familial pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2017;49.

- 1 23. De Sadeleer LJ, Hermans F, De Dycker E, et al. Impact of BAL lymphocytosis and presence of  
2 honeycombing on corticosteroid treatment effect in fibrotic hypersensitivity pneumonitis: a  
3 retrospective cohort study. *Eur Respir J* 2020;55.
- 4 24. Kouranos V, Jacob J, Nicholson A, Renzoni E. Fibrotic Hypersensitivity Pneumonitis: Key  
5 Issues in Diagnosis and Management. *J Clin Med* 2017;6.
- 6 25. De Sadeleer LJ, Goos T, Yserbyt J, Wuyts WA. Towards the Essence of Progressiveness:  
7 Bringing Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (PF-ILD) to the Next Stage. *J Clin Med* 2020;9.
- 8 26. King TE, Jr., Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients  
9 with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2083-2092.
- 10 27. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic  
11 pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014;370:2071-2082.
- 12 28. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung  
13 Diseases. *N Engl J Med* 2019;381:1718-1727.
- 14 29. Maher TM, Corte TJ, Fischer A, et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive  
15 fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial.  
16 *Lancet Respir Med* 2020;8:147-157.
- 17 30. Behr J, Neuser P, Prasse A, et al. Exploring efficacy and safety of oral Pirfenidone for  
18 progressive, non-IPF lung fibrosis (RELIEF) - a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel  
19 group, multi-center, phase II trial. *BMC Pulm Med* 2017;17:122.
- 20 31. Distler O, Gahlemann M, Maher TM. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial  
21 Lung Disease. Reply. *N Engl J Med* 2019;381:1596-1597.
- 22 32. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, et al. Nintedanib in patients with progressive fibrosing  
23 interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial:  
24 a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med* 2020;8:453-  
25 460.
- 26 33. Strand MJ, Sprunger D, Cosgrove GP, et al. Pulmonary function and survival in idiopathic vs  
27 secondary usual interstitial pneumonia. *Chest* 2014;146:775-785.
- 28 34. Kawano-Dourado L, Baldi BG, Kay FU, et al. Pulmonary involvement in long-term mixed  
29 connective tissue disease: functional trends and image findings after 10 years. *Clin Exp Rheumatol*  
30 2015;33:234-240.
- 31 35. Chan C, Ryerson CJ, Dunne JV, Wilcox PG. Demographic and clinical predictors of progression  
32 and mortality in connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a retrospective cohort  
33 study. *BMC Pulm Med* 2019;19:192.
- 34 36. Hoffmann-Vold AM, Fretheim H, Halse AK, et al. Tracking Impact of Interstitial Lung Disease  
35 in Systemic Sclerosis in a Complete Nationwide Cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:1258-  
36 1266.
- 37 37. Goh NS, Hoyles RK, Denton CP, et al. Short-Term Pulmonary Function Trends Are Predictive  
38 of Mortality in Interstitial Lung Disease Associated With Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol*  
39 2017;69:1670-1678.
- 40 38. Goh NS, Veeraghavan S, Desai SR, et al. Bronchoalveolar lavage cellular profiles in patients  
41 with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease are not predictive of disease progression.  
42 *Arthritis Rheum* 2007;56:2005-2012.
- 43 39. Maher TM. Immunosuppression for connective tissue disease-related pulmonary disease.  
44 *Semin Respir Crit Care Med* 2014;35:265-273.
- 45 40. Woytala PJ, Morgiel E, Luczak A, Czesak-Woytala K, Wiland P. The Safety of Intravenous  
46 Cyclophosphamide in the Treatment of Rheumatic Diseases. *Adv Clin Exp Med* 2016;25:479-484.
- 47 41. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind,  
48 placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral  
49 azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum* 2006;54:3962-  
50 3970.



- 1 42. Huapaya JA, Silhan L, Pinal-Fernandez I, et al. Long-Term Treatment With Azathioprine and  
2 Mycophenolate Mofetil for Myositis-Related Interstitial Lung Disease. *Chest* 2019;156:896-906.
- 3 43. Yu KH, Wu YJ, Kuo CF, et al. Survival analysis of patients with dermatomyositis and  
4 polymyositis: analysis of 192 Chinese cases. *Clin Rheumatol* 2011;30:1595-1601.
- 5 44. Cassone G, Manfredi A, Atzeni F, et al. Safety of Abatacept in Italian Patients with  
6 Rheumatoid Arthritis and Interstitial Lung Disease: A Multicenter Retrospective Study. *J Clin Med*  
7 2020;9.
- 8 45. Fernandez-Diaz C, Loricera J, Castaneda S, et al. Abatacept in patients with rheumatoid  
9 arthritis and interstitial lung disease: A national multicenter study of 63 patients. *Semin Arthritis*  
10 *Rheum* 2018;48:22-27.
- 11 46. Manfredi A, Cassone G, Furini F, et al. Tocilizumab therapy in rheumatoid arthritis with  
12 interstitial lung disease: a multicenter retrospective study. *Intern Med J* 2019.
- 13 47. Md Yusof MY, Kabia A, Darby M, et al. Effect of rituximab on the progression of rheumatoid  
14 arthritis-related interstitial lung disease: 10 years' experience at a single centre. *Rheumatology*  
15 (Oxford) 2017;56:1348-1357.
- 16 48. Bellan M, Patrucco F, Barone-Adesi F, et al. Targeting CD20 in the treatment of interstitial  
17 lung diseases related to connective tissue diseases: A systematic review. *Autoimmun Rev*  
18 2020;19:102453.
- 19 49. Guenther A , Prasse A, Kreuter M, et al. Exploring efficacy and safety of oral pirfenidone for  
20 progressive non-IPF lung fibrosis (RELIEF). *European Respiratory Journal* 2019;54:suppl 63, RCT1879.
- 21 50. Visca D, Mori L, Tsipouri V, et al. Effect of ambulatory oxygen on quality of life for patients  
22 with fibrotic lung disease (AmbOx): a prospective, open-label, mixed-method, crossover randomised  
23 controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018;6:759-770.
- 24 51. Khor YH, Holland AE, Goh NSL, et al. Ambulatory Oxygen in Fibrotic Interstitial Lung Disease:  
25 A Pilot, Randomized, Triple-Blinded, Sham-Controlled Trial. *Chest* 2020;158:234-244.

26