

Position paper diagnostiek en behandeling van Idiopathische Pulmonale Fibrose

Position paper van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT) bij: 'An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management'.(1)

Hoofdstuk 1

1. Onderwerp en probleemstelling

Idiopathische pulmonale fibrose (IPF) is een dodelijke longziekte met een variabel en slecht voorspelbaar beloop en zeer beperkte behandelmogelijkheden. Sinds de publicatie van het ATS/ERS consensus statement in 2000 over diagnostiek en behandeling van IPF is de diagnostische standaard verbeterd en is er een aanzienlijk aantal therapeutische studies verschenen.(2) Deze ontwikkelingen hebben tot herziening van dit document geleid. In 2011 verscheen een richtlijn over diagnostiek en behandeling van IPF die werd ondersteund door de American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS), Japanese Thoracic Society (JRS) en Latin American Thoracic Society (ALAT), hierna kortweg de internationale IPF richtlijn te noemen.(1) Het betreft hier een evidence-based richtlijn die voor het overgrote deel wordt ondersteund door de auteurs van dit document.

Sinds het verschijnen van de internationale IPF richtlijn is echter een aantal belangrijke studies verschenen welke aanleiding geven enkele aanbevelingen in de richtlijn te heroverwegen. Het betreft onder andere de interim analyse van de studie naar het effect van combinatie therapie met prednison/azathioprine/acetylcysteïne en de resultaten van de studie naar het effect van anticoagulantia bij patiënten met IPF.(3,4) Ook behoeven enkele aanbevelingen commentaar, omdat de Nederlandse situatie specifieke overwegingen met zich meebrengt die niet goed in de internationale IPF richtlijn naar voren komen, bijvoorbeeld rondom de wachtlijst voor longtransplantatie in Nederland.

Deze position paper en onderliggende richtlijn zijn primair bedoeld voor longartsen. Ook voor andere disciplines, betrokken bij de zorg voor patiënten met IPF kan deze richtlijn echter behulpzaam zijn.

1.2 Doelstelling en doelgroep van de position paper

Deze position paper heeft als doel:

1. Het onderschrijven van de internationale richtlijn over diagnostiek en behandeling van volwassen patiënten met IPF, met uitzondering van enkele specifieke aanbevelingen (zie verder onder punt 3).
2. Toegankelijk maken van de internationale IPF richtlijn door het vertalen van de aanbevelingen in het Nederlands en waar nodig aanbevelingen van commentaar te voorzien gericht op de Nederlandse praktijkvoering.
3. Herzien van enkele specifieke aanbevelingen in de internationale IPF richtlijn naar aanleiding van recent verschenen literatuur. Het betreft aanbevelingen bij de uitgangsvragen:
 - Moeten patiënten met IPF behandeld worden met de combinatie van corticosteroïden, azathioprine en acetylcysteïne?
 - Moeten patiënten met IPF behandeld worden met anticoagulantia?
 - Moeten patiënten met IPF behandeld worden met pirfenidon?

1.3 Samenstelling van de schrijf- en leescommissie

Schrijfcommissie

- Dr. B. van den Blink (namens de commissie richtlijnen longziekten NVALT)
- Dr. P. Bresser
- Prof. dr. J.C. Grutters (voorzitter)
- Dr. M.S. Wijsenbeek

Voor de tekst over pirfenidon

- Dr. F.H. Krouwels
- Prof. dr. H.J.M. Groen

Leescommissie

- Drs. F.T. van Beek
- Dr. K.A. Boomars
- Drs. L.H. el Bouazzaoui
- Prof. dr. M. Drent
- Dr. P.Th.W. van Hal
- Dr. R. Janssen
- Dr. R.E. Jonkers
- Dr. H. Kramer
- Dr. R.L. Mostard
- Drs. M.A.M.F. van Nierop
- Drs. G.D. Nossent
- Dr. M.J. Overbeek
- Drs. R. van Rijswijk

- Prof. dr. F.W.J.M. Smeenk
- Dr. L.M. van den Toorn
- Dr. M. Veltkamp

1.4 Werkwijze en gebruikte methode

Deze position paper bevat om redenen van leesbaarheid en bruikbaarheid een beknopte Nederlandse samenvatting van de internationale IPF richtlijn aangevuld met commentaar naar aanleiding van recent verschenen publicaties en toespitsing op de Nederlandse praktijkvoering. Nadrukkelijk moet worden vermeld dat niet alle details van de internationale richtlijn, zoals passages over methodiek, bewijstabellen en gedetailleerde onderbouwing voor aanbevelingen, zijn vertaald. Voor een volledig begrip van de aanbevelingen wordt dan ook nadrukkelijk verwezen naar de oorspronkelijke richtlijn.

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd in de internationale IPF richtlijn bepaald volgens de GRADE methode. GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (zie <http://www.gradeworkinggroup.org/>). Voor een goed begrip van deze aanbevelingen is de GRADE methode beschreven in bijlage 1.

In deze position paper wordt een aantal specifieke aanbevelingen uit de internationale IPF richtlijn herzien naar aanleiding van recente literatuur. Deze herziene aanbevelingen hebben, naar het zich laat aanzien, slechts een tijdelijke geldigheid aangezien op relatief korte termijn (medio 2014) de studieresultaten van enkele belangrijke internationale trials worden verwacht (o.a. fase 3 ASCEND studie, acetylcysteïne versus placebo arm in de Panther studie, en fase 3 BIBF/nintedanib studie). Daarnaast is onlangs, naar aanleiding van het verschijnen van de studies van Raghu et al. en Noth et al., een 'expedited revision' van de internationale IPF richtlijn gestart.(3,4) Uit oogpunt van efficiëntie is om die redenen besloten geen Nederlandse richtlijn IPF te schrijven maar deze position paper.

Er is voor deze position paper dan ook geen formele nieuwe literatuur search en beoordeling verricht volgens de GRADE methode. In plaats daarvan is gekozen voor een beperkte literatuursearch die wordt samengevat in 'commentaar en aanbevelingen' geschreven door de schrijfcommissie. Vervolgens is het document als concept voorgelegd aan een brede leescommissie voor commentaar en is er gestemd over de 8 aanbevelingen. De stemverhoudingen worden weergegeven bij elke 'huidige aanbeveling'. De aanbevelingen hebben daarmee de status van 'expert opinion'.

Patiëntenperspectief

De werkgroep beschouwt de communicatie met patiënten en diens familie als een wezenlijk onderdeel van de richtlijn. De Belangenvereniging Longfibrosepatiënten Nederland is gevraagd een bijdrage te leveren aan deze position paper met haar visie over 'de organisatie van zorg voor patiënten met IPF'. In bijlage 3 wordt dit nader uitgewerkt.

Juridische en verzekeringstechnische betekenis van position paper

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar bevatten op 'evidence' gebaseerde inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien deze aanbevelingen hoofdzakelijk gebaseerd zijn op 'algemeen bewijs voor optimale zorg voor de gemiddelde patiënt', kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie waar nodig in individuele gevallen afwijken van een richtlijn. Afwijken van richtlijnen kan in bepaalde situaties zelfs noodzakelijk zijn. Wanneer van een richtlijn wordt afgeweken, dient dit – indien relevant – in overleg met de patiënt te gebeuren. Afwijkingen van een richtlijn dienen altijd beargumenteerd en gedocumenteerd te worden.

De status van een 'position paper' is minder duidelijk dan die van een richtlijn en kent geen vastomlijnd begrippenkader. In deze position paper wordt positie of stelling genomen ten aanzien van de huidige internationale richtlijn over diagnostiek en behandeling van volwassen patiënten met IPF. De internationale richtlijn vormt dan ook een integraal onderdeel van deze position paper.

Met het autoriseren van deze position paper door de NVALT wordt de huidige internationale richtlijn geautoriseerd voor de Nederlandse longartsen, inclusief een aantal adviezen die herziening behoeven naar aanleiding van recent verschenen wetenschappelijk onderzoek. Hiervoor zijn in deze position paper aangepast aanbevelingen geformuleerd. Deze aangepaste adviezen zijn in meer of mindere mate gebaseerd op expert opinion waarmee, in enkele gevallen, beargumenteerd en gedocumenteerd afgeweken wordt van de oorspronkelijke adviezen in de internationale richtlijn. Door dit position paper te autoriseren adopteert de NVALT deze internationale richtlijn, inclusief aanvullende/afwijkende aanbevelingen, waarmee de beroepsgroep dit document als uitgangspunt neemt bij zijn medisch handelen.

1.6 Belangenverstrengeling

Potentiële belangenverstrengeling is geïnventariseerd conform de procedure beschreven in de 'Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling' (KNAW, KNMG, 2012). Een overzicht van door de leden van de werkgroep gemelde belangen is opgenomen in bijlage 2. De individuele belangenverklaringen zijn opvraagbaar bij het secretariaat van de NVALT. In het werkproces heeft de schrijfcommissie ervoor zorg gedragen dat leden, die potentiële belangenverstrengeling hadden ten aanzien van de interventies waarover een besluit werd genomen, niet aan die besluitvorming hebben deelgenomen. In het geval van mogelijke belangenverstrengeling rondom een uitgangsvraag werd een aparte schrijfcommissie gevormd. Dit was het geval bij de vraag: "Moeten patiënten met IPF behandeld worden pirfenidon?" Het commentaar en de herziene aanbeveling werden geschreven door toegevoegde leden aan de schrijfcommissie (Krouwels en Groen).

1.7 Traject van goedkeuring

De voorliggende position paper is ter beoordeling aangeboden aan een leescommissie bestaande uit longartsen uit perifere en academische ziekenhuizen. De position paper is in concept ter beoordeling aangeboden aan alle leden van de NVALT. In de algemene ledenvergadering van de NVALT is de position paper besproken en geaccordeerd.

1.8 Geldigheidsduur en onderhoud van de position paper

Gezien de op korte termijn te verwachten studieresultaten van verschillende fase 3 studies en de aanstaande 'expedited revision' van de internationale IPF richtlijn is de geldigheid van deze position paper relatief kort. Herziening wordt voorgesteld over twee jaar of zoveel eerder als noodzakelijk.

Hoofdstuk 2

2.1 Definitie

IPF is gedefinieerd als een specifieke variant van een chronische en progressieve vorm van interstitiële pneumonie; IPF heeft geen bekende oorzaak, komt vooral voor bij oudere personen en beperkt zich tot de longen. IPF wordt histopathologisch en/of radiologisch gekenmerkt door een 'usual interstitial pneumonia' (UIP) patroon.(2,5,6)

De definitie van IPF vereist het uitsluiten van andere vormen van interstitiële pneumonie, waaronder andere vormen van idiopathische interstitiële pneumonie en ILD geassocieerd met omgeving gebonden exposities, medicatie of een auto-immuunziekte.(2,5)

2.2 Klinische presentatie

IPF moet overwogen worden in volwassen patiënten met onbegrepen chronische inspanning gebonden kortademigheid; bij IPF is vaak sprake van hoesten, crepitaties over de basale longvelden en trommelstokvingers ('clubbing').

De incidentie van de ziekte neemt toe bij hogere leeftijd; de ziekte presenteert zich bij voorkeur tussen de zesde en zevende decade.(7-10) IPF in patiënten jonger dan 50 jaar is zeldzaam; bij dergelijke patiënten kunnen zich later in het beloop van hun ziekte tekenen van een onderliggende auto-immuunziekte manifesteren. IPF komt vaker voor bij mannen dan bij vrouwen en de meerderheid van de patiënten heeft sigaretten gerookt.(7,8,11-14)

2.3 Incidentie en prevalentie

Er zijn geen grote studies gedaan naar de incidentie en prevalentie van IPF.

Op basis van een drietal studies vanuit de Verenigde Staten en Groot-Brittannië wordt de incidentie van IPF geschat op 4.3 tot 16.3 per 100.000 per jaar.(7,14,15) Bijkomend lijkt er sprake van een stijging van de incidentie over de periode 1991-2003.(7) Deze stijging wordt gedacht niet het gevolg te zijn van vergrijzing van de bevolking of een toename van vroeger in het beloop van de ziekte gediagnosticeerde gevallen.

Prevalentie-schattingen variëren van 2-42.7 gevallen per 100.000.(8,13-17) De grote spreiding kan waarschijnlijk worden verklaard door het eerder ontbreken van een uniforme definitie bij het identificeren van IPF-gevallen, als ook door verschillen in studie-opzet en onderzoekspopulaties. Het is niet bekend of de incidentie en prevalentie van IPF verschillen in relatie tot geografische, etnische, culturele of raciale factoren.

2.4 Potentiële risicofactoren

Hoewel IPF per definitie een ziekte is met een onbekende etiologie, is een aantal potentiële risicofactoren aangegeven.

Sigaretten roken. IPF is sterk geassocieerd met roken, met name in individuen die meer dan 20 pakjaren hebben gerookt.(13,18-23) Deze associatie geldt zowel voor de familiale als sporadische vorm van IPF.(21)

Expositie aan omgevingsfactoren. Een verhoogd risico op het krijgen van IPF is geassocieerd gebleken met blootstelling aan een verscheidenheid aan (beroepsmatige) omgevingsfactoren.(13,18,19,22,24-26) Deze observaties moeten echter met grote voorzichtigheid worden geïnterpreteerd.

Microbiologische factoren. Er is veel onderzoek verricht naar een mogelijke rol van chronische virusinfecties in de etiologie van IPF.(22,27-43) Het meeste onderzoek heeft zich gericht op herpesvirussen, in het bijzonder het Epstein-Barr virus (EBV) en hepatitis C.(22,27-33,35-41,43) De resultaten zijn echter niet eenduidig. Ondanks het grote aantal studies kan er dan ook nog geen definitieve conclusie over de rol van virale infecties in de etiologie van IPF worden getrokken.

Gastro-oesofageale reflux. Verscheidene studies hebben gesuggereerd dat abnormale zure gastro-oesofageale reflux (GER), via een veronderstelde associatie met microaspiratie, een risicofactor is voor IPF. Abnormale GER komt vaak voor in IPF.(10,44,45) GER is asymptomatisch in de meerderheid van de IPF-patiënten (10,44); en het optreden van de typische klachten van retrosternaal zuurbranden en regurgitatie verschillen niet tussen patiënten met en zonder GER.(45) Aangezien abnormale GER ook niet-zure componenten kan hebben, zou alkalische GER ook van belang kunnen zijn in patiënten met IPF.

2.5 Genetische factoren

Familiaire pulmonale fibrose. Bij een klein deel (<5%) van de IPF patiënten is sprake van een familiale vorm.(46-52) De criteria om IPF te definiëren verschillen (nog) niet tussen familiale en sporadische gevallen van IPF; beide vormen kunnen klinisch en histologisch op dit moment niet goed van elkaar worden onderscheiden.(47,48,51) Wel manifesteert de familiale vorm van IPF zich vaak op wat jongere leeftijd. Overigens is niet in alle familieleden die drager zijn van een mutatie sprake van longfibrose.(21) Over het algemeen vindt men bij familiair voorkomen van pulmonale fibrose een autosomaal dominante overerving met gereduceerde penetrantie.(21,49,50,53,54)

Veel aandacht gaat bij het genetisch onderzoek bij patiënten met familiale vormen van IPF uit naar mutaties in surfactant eiwit genen en naar genetische variaties in het telomerase gen.

Genetische factoren lijken ook een rol te spelen in sporadische gevallen van IPF. Polymorfismen in velerlei genen die coderen voor onder andere (pro)inflammatoire mediators en groeifactoren zijn in hogere frequentie gevonden bij patiënten met sporadische IPF. Tevens is er een relatie gevonden met progressie van ziekte. Het betreft echter veelal incidenteel onderzoek. Op dit moment is er geen specifieke genetische factor bekend waarvan in meerdere studies is aangetoond dat er een consistente associatie met sporadische IPF bestaat.

Hoofdstuk 3

3.1 Definitie UIP patroon op HRCT

De HRCT vormt een essentiële component bij de diagnostiek van IPF (Tabel 1). Voor de optimale techniek voor het vervaardigen van een HRCT scan wordt verwezen naar het online supplement van de internationale IPF richtlijn.(1)

UIP is gekarakteriseerd op de HRCT door de aanwezigheid van reticulaire afwijkingen, veelal samengaan met tractie-bronchiectasieën. De aanwezigheid van honingraat afwijkingen ('honeycombing') is gebruikelijk en is essentieel voor het stellen van de zekere diagnose IPF.

'Honeycombing' is gekarakteriseerd door de aanwezigheid van clusters van luchthoudende, cysteuze structuren met een duidelijke wand. De cysten hebben doorgaans een diameter van 3-10 mm, maar kunnen ook groter zijn (tot 2.5 cm). Meestal zijn deze afwijkingen subpleuraal gelegen. Bij IPF kunnen ook matglas verdichtingen voorkomen, maar deze verdichtingen zijn doorgaans gering in aantal en

minder uitgesproken dan de reticulair afwijkingen. De HRCT afwijkingen bij UIP bevinden zich vooral in de subpleurale en basale gebieden van de long. Naast de afwijkende gebieden zijn er ook normale gebieden. Dit wordt heterogene distributie of ook wel 'patchy' verspreiding van afwijkingen door het longweefsel genoemd. In geval van aanwezigheid van bijkomende afwijkingen zoals bijvoorbeeld een mozaïek patroon (Tabel 1) moet een alternatieve diagnose sterk worden overwogen. Beperkte mediastinale lymfadenopathie (korte as diameter doorgaans < 1.5 cm) kan aanwezig zijn.

De positief voorspellende waarde van de HRCT voor de diagnose UIP is in meerdere onderzoeken erg hoog (90-100%) gebleken. (55-60) Hierbij dient wel te worden aangetekend dat in deze studies een geselecteerde populatie patiënten met een histologisch bewezen UIP was opgenomen. Desalniettemin geldt een UIP patroon op de HRCT scan als sterk voorspellend voor de aanwezigheid van een UIP patroon in het longbiopt.

Indien honeycombing afwezig is, maar de overige aanwezige radiologische afwijkingen voldoen aan de gestelde criteria (Tabel 1), is radiologisch sprake een mogelijk ('possible') UIP patroon. In dit geval dient strikt genomen, volgens de ATS/ERS richtlijn, een chirurgisch longbiopt te worden verricht om tot de definitieve diagnose IPF te kunnen komen. In patiënten bij wie de HRCT afwijkingen niet passen bij c.q. inconsistent zijn met een UIP patroon, kan het longbiopt soms toch een UIP patroon laten zien.

3.2 Histopathologie UIP patroon

Een UIP patroon wordt histologisch gekarakteriseerd door een heterogene verdeling van de afwijkingen in het longbiopt. Bij lage vergroting worden gebieden met 'actieve fibrose' en 'honeycombing' naast minder aangedane gebieden en/of volledig normale long aangetroffen; deze heterogeniteit in 'plaats en tijd' van de afwijkingen vormt het belangrijkste diagnostische criterium (Tabel 2).

De afwijkingen zijn doorgaans subpleuraal en paraseptaal het meest uitgesproken. De inflammatoire component is in principe beperkt en kenmerkt zich door aanwezigheid van verspreide ('patchy') interstitiële aanwezigheid van lymfocyten en plasmacellen; daarbij is sprake van hyperplasie van type 2 alveolaire epitheelcellen en bronchiolair epitheel. De fibrotische gebieden kenmerken zich vooral door collageedepositie; tevens wordt in de gebieden met 'actieve fibrose' verspreid subepitheliale clustertjes van prolifererende fibroblasten en myofibroblasten aangetroffen, de z.g. fibroblastfoci. De gebieden met 'honeycombing' kenmerken zich door cysten, met lucht gevulde ruimtes met een fibrotische wand. Deze cysten zijn vaak bekleed met bronchiolair epitheel en kunnen zijn opgevuld door mucus en ontstekingscellen. Ook is in het interstitium in de gebieden met fibrose en 'honeycombing' doorgaans sprake van metaplasie van gladde spiercellen

Indien de histologische criteria voor UIP strikt worden gehanteerd, is de differentiaal diagnose pathologisch gezien beperkt. De belangrijkste differentiaal diagnose is een UIP patroon in het kader van een auto-immuunziekte, van een chronische vorm van extrinsieke allergische alveolitis (EAA) en van een pneumoconiose (in het bijzonder asbestose). In zeldzame gevallen kan er tevens sprake zijn van een medicamenteus veroorzaakt UIP patroon.

Indien in een longbiopt sprake is van fibrose zonder dat aan de gestelde criteria voor UIP wordt voldaan, wordt gesproken van 'niet-classificeerbare fibrose'. Indien alle histologie kenmerken die kunnen wijzen in de richting van een alternatieve diagnose (b.v. EAA of sarcoïdose) afwezig zijn, kan een dergelijk biopt toch bij de diagnose IPF passen (Tabel 2 en 3). Voorwaarde hiervoor is dat de klinische bevindingen en het radiologisch patroon (UIP) de diagnose IPF ondersteunen en een zorgvuldige multidisciplinaire discussie heeft plaats gevonden.

3.3. De diagnose IPF

De diagnostische criteria en het stroomdiagram voor de diagnose IPF staan in Tabel 3 en Figuur 1 samengevat. Indien sprake is van een passende klinische context (b.v. geleidelijk progressieve dyspneu, aanwezigheid van crepitaties en/of 'clubbing', ontbreken van een bekende oorzaak voor ILD), is de aanwezigheid van een UIP patroon op de HRCT voldoende om de diagnose IPF te stellen.

Multidisciplinair overleg (MDO) tussen longartsen, radiologen en pathologen met specifieke kennis van interstitiële longziekten is van cruciaal belang om tot de juiste diagnose te komen. Alternatieve diagnoses moeten hierbij steeds zorgvuldig worden overwogen en uitgesloten. In het bijzonder moet de mogelijkheid van een expositie-gerelateerde ILD of een onderliggende auto-immuunziekte daarbij worden overwogen. Dit laatste geldt met name bij patiënten jonger dan 50 jaar en in het bijzonder vrouwen. Een longaandoening t.g.v. auto-immuniteit kan soms jaren aan de uiteindelijke klinische manifestatie van een systeemziekte voorafgaan. Indien geen MDO kan plaats hebben in het eigen ziekenhuis wordt consultatie van of verwijzing naar een ILD centrum aanbevolen.

In meerdere longbiopten verkregen van één patiënt kan soms sprake zijn van zogenoemde pathologische discordantie, waarbij in het ene biopt een UIP patroon wordt aangetroffen en in een ander een patroon passend bij een fibrotische niet-specifiek interstitiële pneumonie (f-NSIP). Het klinisch beloop in deze patiënten met een z.g. 'discordante' UIP lijkt niet te verschillen van patiënten met een z.g. 'concordante' UIP.

Op grond van de literatuur geldt het open longbiopt en het via VATS verkregen longbiopt als gelijkwaardig. In patiënten met een ernstige fysiologische beperking of belangrijke co morbiditeit moet het belang van het verkrijgen van een juiste diagnose worden afgewogen tegen de risico's van de chirurgische ingreep.

3.4 Diagnostische criteria

De diagnostiek van IPF vereist de volgende stappen:

1. Exclusie van mogelijke onderliggende oorzaak voor de ILD; in het bijzonder specifieke blootstellingen (huis en werk), systeemziekten en/of toxiciteit van medicatie.
2. De aanwezigheid van een UIP patroon op de HRCT indien geen longbiopt heeft plaats gehad (Tabel 1).

3. Specifieke combinaties van patronen op de HRCT en in het chirurgische longbiopt bij patiënten bij wie een longbiopt heeft plaats gehad (Tabel 2 en 3).

Vraag: moet cellulaire analyse van BAL vloeistof plaatsvinden bij de diagnostische evaluatie bij verdenking op IPF?

Cellulaire analyse van BAL vloeistof kan van waarde zijn bij de diagnostiek van bepaalde vormen van ILD. Bij de evaluatie van patiënten met verdenking op IPF is de belangrijkste bijdrage van BAL het uitsluiten van een chronische vorm van extrinsieke allergische alveolitis; een opvallende lymfocytose (>40%) doet deze diagnose vermoeden. Recente retrospectieve data suggereren dat in 8% van de patiënten met een HRCT patroon passend bij UIP in BAL vloeistof aanwijzingen gevonden worden die een alternatieve diagnose suggereren.(61) Het is onduidelijk of de BAL van aanvullende waarde is ten aanzien van de diagnostische specificiteit indien het wordt toegevoegd aan een nauwgezette expositie anamnese en klinische evaluatie.

Aanbeveling: Het wordt aanbevolen om in de meerderheid van de patiënten geen BAL met cellulaire analyse te verrichten in het kader van diagnostiek naar IPF, maar dit onderzoek zou toegevoegde waarde kunnen hebben in een minderheid van de gevallen (zwakke aanbeveling, lage kwaliteit bewijs).

Commentaar: Een lymfocytose van $\geq 25\%$ is al suggestief voor een aantal specifieke interstitiële longziekten, ondermeer extrinsieke allergische alveolitis.(62) Voor een uitgebreidere differentiaal diagnose van een BAL vloeistof lymfocytose wordt verwezen naar de ATS richtlijn over BAL vloeistof analyse.(62)

Vraag: Moeten transbronchiale longbiopten plaatsvinden bij de evaluatie bij verdenking op IPF?

Transbronchiale longbiopten (TBB) zijn van waarde in het kader van de evaluatie van selecte aandoeningen (b.v. granulomateuze ziekten zoals sarcoïdose). Een UIP patroon op de HRCT maakt de kans op een dergelijke aandoening onwaarschijnlijk.(56,57,63) De specificiteit en de positief voorspellende waarde van een middels TBB vastgesteld UIP patroon is nooit goed bestudeerd. Hoewel in het middels TBB verkregen materiaal alle histologische kenmerken van UIP aanwezig kunnen zijn, is de sensitiviteit en specificiteit van deze benadering bij de diagnostiek van een UIP patroon niet bekend. Het is ook niet bekend hoeveel en uit welke longdelen TBB zouden moeten worden genomen.

Aanbeveling: Het wordt aanbevolen om in de meerderheid van de patiënten geen TBB te verrichten in het kader van diagnostiek naar IPF, maar dit onderzoek zou toegevoegde waarde kunnen hebben in een minderheid van de gevallen (zwakke aanbeveling, lage kwaliteit bewijs).

Vraag: Moet in het kader van de evaluatie bij verdenking op IPF serologisch onderzoek naar een mogelijk onderliggende auto-immuunziekte plaatsvinden?

Er zijn geen data over de rol van screening middels auto-immuun serologie bij patiënten met verdenking op een IPF. Sommige auto-immuunziekten kunnen zich echter wel presenteren met een UIP patroon (64); daarnaast is ILD beschreven als de enige klinische manifestatie van deze aandoeningen of als een manifestatie die voorafgaat aan de systemische verschijnselen van een specifieke auto-immuunziekte.(65)

Aanbeveling: Het wordt aanbevolen om in de meerderheid van de patiënten serologisch onderzoek te verrichten naar een auto-immuunziekte in het kader van diagnostiek naar IPF, maar dit onderzoek zou geen toegevoegde waarde kunnen hebben in een minderheid van de gevallen (zwakke aanbeveling, zeer lage kwaliteit bewijs).

Vraag: Moet een multidisciplinaire bespreking onderdeel zijn van de evaluatie bij verdenking op IPF?

De diagnose IPF is per definitie multidisciplinair van aard en gebaseerd op de expertise van ervaren klinici, radiologen en pathologen. Het is aangetoond dat adequate communicatie tussen de verschillende partijen betrokken bij de diagnostiek van IPF (longgeneeskunde, radiologie, pathologie) de inter-observer overeenkomst tussen de ervaren klinische experts bij het stellen van de uiteindelijke diagnose verhoogt.(66,67)

Aanbeveling: Het wordt aanbevolen om een multidisciplinair overleg te hebben bij de diagnostiek van IPF (sterke aanbeveling, lage kwaliteit bewijs).

Hoofdstuk 4

Het natuurlijk beloop van IPF kenmerkt zich door geleidelijke achteruitgang van de longfunctie met als uiteindelijk gevolg overlijden door respiratoir falen of co-morbiditeit.(68-70) Het overlijden is meestal het directe gevolg van de IPF (~60% van de doden).(71,72) Belangrijke andere oorzaken van overlijden kunnen zijn coronarialijden, longembolie en longkanker.(73) Op grond van de beschikbare longitudinale studies kan geen harde uitspraak worden gedaan over de mediane overleving; op basis van retrospectieve studies wordt de mediane overleving geschat op 2-3 jaar na het stellen van de diagnose.(74-78)

Het beloop kan echter per patiënt verschillen en is op het moment van het stellen van de diagnose moeilijk te voorspellen. Hoewel bij de meeste patiënten sprake is van een geleidelijke progressie van de ziekte in de loop van enkele jaren, kan soms sprake zijn van langdurige stabiliteit of juist een zeer snelle achteruitgang.(79) Het beloop kan ook worden gecompliceerd door z.g. 'acute exacerbaties', gekenmerkt door sterke achteruitgang van de longfunctie in enkele weken. Bijkomende co-morbiditeit als emfyseem en pulmonale hypertensie kunnen het ziektebeloop ook negatief beïnvloeden.(80-82)

4.1 Acute exacerbatie IPF

In een klein deel van de patiënten met IPF (~5-10%) kan een acute verslechtering van de klinische conditie optreden.(83-85) Deze verslechtering kan het gevolg zijn van een pneumonie, een longembolie, een pneumothorax of hartfalen.(71,86) Wanneer geen oorzaak kan worden aangetoond voor de acute achteruitgang wordt gesproken van een 'acute exacerbatie IPF'.(72,85-96) Het is nog onduidelijk of een acute exacerbatie IPF het gevolg is van niet geïdentificeerde respiratoire complicaties (zoals een pneumonie of een longembolie) of een acceleratie van het pathobiologisch proces van IPF zelf, waarbij ook een operatie, bijvoorbeeld een VATS, voor een acceleratie kan zorgen.

Een acute exacerbatie IPF wordt gedefinieerd als binnen één maand optredende en onverklaarbare toename van dyspneu, gepaard gaande met een duidelijke verslechtering van de gaswisseling met hypoxemie en nieuwe consolidaties en matglas afwijkingen bij radiologisch onderzoek; hierbij moet een alternatieve verklaring worden uitgesloten.(84) Deze exacerbaties kunnen op elk moment in het beloop optreden en vormen soms de eerste presentatie van de ziekte.(88,92,97,98)

Histopathologisch wordt een exacerbatie gekarakteriseerd door een acute of organiserende vorm van diffuse alveolaire schade ('diffuse alveolar damage', DAD) of, in zeldzamere gevallen, een organiserende pneumonie.(84)

Hoofdstuk 5

De ernst van de ziekte en de mate van functionele beperking verschilt per patiënt op het moment van het stellen van de diagnose. Het is van belang om op individuele basis een voorspelling te kunnen doen over de prognose van de patiënt; dit mede met het oog op eventuele indicatiestelling voor longtransplantatie. Voorstellen voor stadiering gaan doorgaans uit van longfunctie parameters die zijn gemeten in rust en/of de radiologische uitgebreidheid van de ziekte. Het is echter nog onduidelijk of deze voorgestelde stadieringen relevant zijn bij het nemen van klinische beslissingen. Op basis van beperkte gegevens vanuit de literatuur is een aantal klinische parameters aangemerkt waarvan wordt aangenomen dat die geassocieerd zijn met een slechtere prognose (Tabel 4).

5.1 Demografische factoren

Mannen en 'ouderen' lijken de slechtste prognose te hebben; deze associaties zijn echter niet uit alle studies naar voren gekomen.(12,75,99-105) Roken is geassocieerd gebleken met zowel een verhoogde als een verlaagde sterftekans.(75,78,106)

5.2 Fysiologische parameters

Longfunctieparameters op het moment van het stellen van de diagnose hebben maar een beperkte voorspellende waarde. Dit wordt waarschijnlijk mede veroorzaakt door co-morbide factoren, zoals mogelijk bijkomend emfyseem en/of participatie van het pulmonale vaatbed in het ziekteproces.

Veranderingen in longfunctieparameters in het beloop van de ziekte zijn echter wel van prognostische betekenis gebleken in meerdere studies; met name van de achteruitgang van de FVC over een periode van 6 tot 12 maanden is een ongunstige prognostische betekenis aangetoond.(105,107-110) Op basis van recent onderzoek lijkt een achteruitgang in de FVC van 5-10% al geassocieerd met een verhoogde kans op overlijden. Hoewel deze data minder consistent zijn gebleken, lijkt ook een achteruitgang van de diffusiecapaciteit geassocieerd met een slechtere prognose.(107-110)

5.3 HRCT scan

De uitgebreidheid van de HRCT tekenen van fibrose en 'honeycombing' zijn sterk gecorreleerd met de FVC en de diffusiecapaciteit.(111) In meerdere studies is de voorspellende waarde van radiologische uitgebreidheid van fibrose en 'honeycombing' aangetoond.(63,112-115)

5.4 Samengestelde score systemen

Samengestelde score systemen zijn ontwikkeld op basis van fysiologische en radiologische variabelen; de meest onderzochte score is de z.g. 'composite physiologic index' (CPI).(81,109) De CPI score bleek in een retrospectieve studieopzet een betere voorspeller van overleving dan de individuele fysiologische en radiologische parameters waaruit de score is opgebouwd. De CPI is echter nog nooit onderzocht in een prospectieve studie; de waarde voor de dagelijkse praktijk is dan ook nog onduidelijk.

5.5 Zes-minuten looptest

Hoewel de 6-minuten looptest (6-MWT) veel wordt gebruikt in de praktijk, is de prognostische waarde zeer beperkt. In enkele studies is aangetoond dat desaturatie onder 88% tijdens de looptest mogelijk geassocieerd is met een slechtere prognose.(116-118) Verder onderzoek is in dezen echter nog aangewezen.

5.6 Histopathologie

In longbiopten bij een deel van de patiënten met IPF kan sprake zijn van z.g. discordantie. Hierbij is in het ene biopt sprake van een UIP patroon en in een ander biopt een NSIP patroon.(119,120) De

prognose van deze groep patiënten verschilt echter niet van die van patiënten bij wie in alle biopten een UIP patroon wordt gezien (z.g. concordante UIP).(119,120)

5.7 Pulmonale hypertensie

De aanwezigheid van pulmonale hypertensie in IPF patiënten, gedefinieerd als een bloedig gemeten gemiddelde druk in de arteria pulmonalis van meer dan 25 mmHg, is geassocieerd met een toegenomen kans op overlijden.(80,82,104) Echocardiografische bepaling van de systolische druk in de arteria pulmonalis heeft maar een beperkte positief voorspellende waarde voor de aanwezigheid van pulmonale hypertensie bij rechts katheterisatie.(121-123)

Het is nog onduidelijk of IPF met pulmonale hypertensie gezien kan worden als een afzonderlijk klinisch fenotype (IPF-PH). Thans valt PH t.g.v. IPF in groep III van de PH classificatie, d.w.z. PH t.g.v. chronische longziekten en/of hypoxemie.

5.8 Emfyseem

Op basis van retrospectieve studies lijkt de aanwezigheid van emfyseem in patiënten met IPF geassocieerd met een slechtere prognose.(124,125) Het is hierbij niet duidelijk of IPF met emfyseem gezien moet worden als apart klinisch fenotype met een eigen prognose, of dat het emfyseem in deze patiënten slechts een co-morbide factor is.

5.9 Serum en BAL biomarkers

Op basis van retrospectieve studies is een groot aantal potentiële biomarkers geïdentificeerd in serum en BAL met mogelijk prognostische waarde. Nader prospectief onderzoek is echter noodzakelijk om de toegevoegde waarde van deze biomarkers in de klinische praktijk aan te tonen.

Hoofdstuk 6

6.1 Farmacologische therapie

Vraag: Moeten patiënten met IPF met monotherapie corticosteroiden behandeld worden?

Er zijn geen gerandomiseerde studies gedaan met monotherapie corticosteroiden.(126,127) Retrospectieve studies zonder controle groepen lieten geen overlevingswinst zien, echter bij een minderheid van de patiënten behandeld met monotherapie corticosteroiden werd een verbetering in

longfunctie gesuggereerd.(128-130) Gecontroleerde studies lieten geen overlevingswinst zien.(11,131)
Langdurige corticosteroïd behandeling gaat gepaard met substantiële morbiditeit.(129)

Aanbeveling: Het wordt aanbevolen om patiënten met IPF niet met monotherapie corticosteroïden te behandelen (sterke aanbeveling, zeer lage kwaliteit bewijs).

Vraag: Moeten patiënten met IPF met colchicine behandeld worden?

In vitro is aangetoond dat colchicine fibroblast proliferatie en collageen synthese remt. Ook suggereerde een pilotstudy bij patiënten met IPF een mogelijk effect.(132,133) In meerdere prospectieve klinische studies werd colchicine vergeleken met verschillende behandelingen, waarbij geen verschil in klinische uitkomsten werd gevonden.(134-137) Geen van deze studies had een placebo arm. In een retrospectieve studie in 487 patiënten met IPF had colchicine geen effect op de overleving.(11)

Aanbeveling: Het wordt aanbevolen om patiënten met IPF niet met colchicine te behandelen (sterke aanbeveling, zeer lage kwaliteit bewijs).

Vraag: Moeten patiënten met IPF behandeld worden met cyclosporine A?

In de Engelstalige literatuur zijn data over het gebruik van cyclosporine A beperkt. Vroege literatuur over studies in kleine ongecontroleerde patiëntengroepen met IPF suggereerde een mogelijk effect.(138,139) Een recentere retrospectieve studie bij 10 patiënten met IPF laat echter geen effect zien van behandeling met cyclosporine.(140) Twee studies bij kleine aantallen post-longtransplantatie patiënten met IPF, die behandeld werden met cyclosporine in het kader van hun immunosuppressieve therapie, lieten ziekteprogressie zien in de native long.(141,142)

Aanbeveling: Het wordt aanbevolen om patiënten met IPF niet met cyclosporine A te behandelen (sterke aanbeveling, zeer lage kwaliteit bewijs).

Vraag: Moeten patiënten met IPF behandeld worden met de combinatie van corticosteroïden en immuun modulerende therapie (b.v. azathioprine of cyclofosfamide)?

Een retrospectieve studie in een kleine patiënten serie suggereerde een mogelijk effect van azathioprine plus prednison.(143) Een kleine gerandomiseerde studie waarin behandeling met corticosteroïden werd vergeleken met behandeling met corticosteroïden plus azathioprine liet een trend richting overlevingswinst zien voor de combinatie therapie.(144) Behandeling met corticosteroïden plus cyclofosfamide werd in een andere studie vergeleken met prednison monotherapie, waarbij werd een overlevingswinst werd gevonden voor de cyclofosfamide-arm.(145) In deze trial zijn patiënten geïnccludeerd die niet aan de huidige criteria van IPF voldoen, hetgeen de resultaten vertekent.(2) Twee retrospectieve studies naar het effect van de combinatie prednisolon plus cyclofosfamide zijn

gepubliceerd. In de eerste studie werd bij 164 patiënten combinatie therapie van corticosteroiden en cyclofosfamide vergeleken met geen therapie, waarbij geen verschil in overleving werd gevonden.(100) In de tweede studie werd combinatie therapie van corticosteroiden en cyclofosfamide vergeleken met monotherapie corticosteroiden, waarbij een overlevingswinst werd gezien bij de combinatie therapie.(146)

Aanbeveling: Het wordt aanbevolen om patiënten met IPF niet te behandelen met combinatie therapie bestaand uit corticosteroiden en immuun modulerende therapie (sterke aanbeveling, lage kwaliteit bewijs).

Vraag: Moeten patiënten met IPF behandeld worden met de combinatie van corticosteroiden, azathioprine en acetylcysteïne?

Acetylcysteïne is een voorloper van het antioxidant glutathion, wat verlaagd kan zijn in de longen van patiënten met IPF.(147,148) Er is een gerandomiseerde gecontroleerde studie gedaan, die bij patiënten die allen behandeld werden met prednison en azathioprine, het effect van hoge dosering acetylcysteïne met placebo vergeleek.(149) In deze studie was de afname in vitale capaciteit en in diffusie capaciteit bij 12 maanden significant minder in de acetylcysteïne arm. Er werd geen verschil gezien in mortaliteit of in één van de andere secundaire eindpunten waaronder dyspneu, kwaliteit van leven, inspanningsparameters en radiologische afwijkingen. Een aanzienlijke uitval van patiënten (ongeveer 30%), de onduidelijke klinische relevantie van het gevonden behandelingseffect en het gebrek aan een echte placebo arm zijn beperkingen van deze studie.(81,150,151)

Oorspronkelijke aanbeveling: Het wordt aanbevolen om de meerderheid van de patiënten met IPF niet te behandelen met de combinatie van corticosteroiden, azathioprine en acetylcysteïne, deze behandeling kan echter een redelijke keuze zijn bij een minderheid van de patiënten (zwakke aanbeveling, lage kwaliteit bewijs).

Commentaar: Inmiddels zijn in 2012 de interim uitkomsten van de PANTHER-IPF studie gepubliceerd. In deze studie werden drie behandelingen vergeleken; prednison plus azathioprine plus acetylcysteïne versus acetylcysteïne versus placebo. Interim analyse van 239 van de geplande 390 patiënten liet zien dat bij de triple therapie arm vergeleken met placebo er een hogere mortaliteit was (11% versus 1%), meer ernstige bijwerkingen (29% versus 8%), frequentere opname in het ziekenhuis (31% versus 9%) en een ongunstige trend in longfunctie beloop. Naar aanleiding van deze resultaten is de arm met triple therapie gestopt. De studie loopt op dit moment nog met de acetylcysteïne arm versus placebo.(3,152)

Huidige aanbeveling: Het wordt aanbevolen om bij patiënten met IPF niet te starten met de combinatie van corticosteroiden, azathioprine en acetylcysteïne (stemming: 18 voor, 0 tegen, 2 onthouding).

Bij patiënten met IPF die op dit moment op triple therapie staan wordt aanbevolen het effect en de bijwerkingen van de therapie kritisch te evalueren en met de patiënt de nieuwe inzichten te bespreken (stemming: 20 voor, 0 tegen, 0 onthouding).

Vraag: Moeten patiënten met IPF behandeld worden met acetylcysteïne monotherapie?

De meest recente data voor acetylcysteïne monotherapie zijn van de gerandomiseerde en gecontroleerde studie over combinatie van corticosteroiden, azathioprine en acetylcysteïne die hierboven wordt besproken.(149) In deze studie was het toevoegen van orale acetylcysteïne aan corticosteroiden en azathioprine geassocieerd met een significant mindere afname in longfunctie. Een eerdere ongecontroleerde studie bij 18 patiënten behandeld met acetylcysteïne gedurende 12 weken, liet ook een verbetering in longfunctie parameters zien.(148) Een andere eerdere studie randomiseerde 30 patiënten naar vernevelingen acetylcysteïne of placebo gedurende 12 maanden en liet een significante verbetering zien van de hoeveelheid matglas op CT en afname van de KL-6 waarden.(153) Er werd geen verschil in fysiologische metingen of loopafstand gevonden.

Aanbeveling: Het wordt aanbevolen om de meerderheid van de patiënten met IPF niet te behandelen met acetylcysteïne monotherapie, echter deze therapie kan bij een minderheid van de patiënten een redelijke keuze zijn (zwakke aanbeveling, lage kwaliteit bewijs).

Commentaar: In mei 2014 zullen de resultaten van de PANTER-IPF studie bekend worden, waarin acetylcysteïne monotherapie wordt vergeleken met placebo.

Vraag: Moeten patiënten met IPF behandeld worden met interferon- γ 1b?

Interferon- γ 1b (IFN- γ) is een middel met anti-fibrotische en immuun modulerende eigenschappen dat onderzocht is in twee grote klinische studies, nadat een pilotstudy effect had gesuggereerd.(154) In de eerste klinische studie werd gekeken naar de tijd tot klinische achteruitgang of overlijden. Hiervoor werden 330 patiënten met IPF 1:1 gerandomiseerd naar IFN- γ 200 μ g drie keer per week subcutaan of placebo, waarbij het gebruik van een lage dosering prednison in beide groepen was toegestaan.(155) Voor het primaire eindpunt werd geen verschil gevonden tussen beide groepen, maar post hoc analyse suggereerde een neiging richting verbeterde overleving met IFN- γ in een subgroep patiënten met minder ernstige ziekte aan het begin van de studie. Een openlabel vervolg studie met IFN- γ vergeleken met colchicine bij patiënten met minder ernstige ziekte suggereerde ook een mogelijk gunstig effect.(136) Een recente definitieve studie testte deze hypothese in meer dan 800 patiënten met milde ziekte en toonde daarbij geen verschil in mortaliteit (alle oorzaken).(156)

Aanbeveling: Het wordt aanbevolen om patiënten met IPF niet te behandelen met IFN- γ (sterke aanbeveling, hoge kwaliteit bewijs).

Vraag: Moeten patiënten met IPF behandeld worden met bosentan?

Endotheline-1 (ET-1) is een sterke vasoconstrictor en groeifactor en is betrokken bij de pathogenese van pulmonale hypertensie en mogelijke bij IPF. Bij patiënten met IPF zijn verhoogde endotheline waarden in serum en BAL en een overexpressie van endotheline receptoren en ET-1 in het longweefsel gevonden.(157) Bosentan, een tweeledige endotheline receptor A- en B antagonist, werd onderzocht in een fase 2 gerandomiseerde en gecontroleerde studie met als primair eindpunt verandering in 6 minuten looptest.(83) Het primaire eindpunt werd niet bereikt. Positieve trends voor bosentan werden gezien bij de vooraf gedefinieerde eindpunten; tijd tot ziekteprogressie of dood, dyspneu en kwaliteit van leven. Post hoc analyses suggereerden een positief effect op tijd tot ziekte progressie of dood bij patiënten die een diagnostisch chirurgisch longbiopt hadden gehad.(158) De methode van deze analyses beperkt de mogelijkheid om de resultaten te interpreteren. Een vervolgstudie naar het effect van bosentan bij patiënten met IPF die een chirurgisch longbiopt hebben gehad loopt.

Oorspronkelijke aanbeveling: Het wordt aanbevolen om patiënten met IPF niet met bosentan te behandelen (sterke aanbeveling, matige kwaliteit bewijs).

Commentaar: In 2011 werden de resultaten van de fase drie studie met bosentan (n=409) versus placebo (n=209) gepubliceerd. Het primaire eindpunt was tijd tot verslechtering van IPF of sterfte, waarbij geen verschil werd gezien tussen de beide groepen. Ook werd er geen effect gezien op kwaliteit van leven of dyspneu.(159)

Een recentere gerandomiseerde, dubbel blinde placebo gecontroleerde studie met ambrisentan, een endotheline receptor A antagonist, werd vroegtijdig gestaakt omdat gebruik van ambrisentan geassocieerd leek te zijn met een verhoogd risico op ziekte progressie (27.4% versus 17,2%) en ziekenhuis opnamen (13,4 % versus 5.5%).(160)

Een andere gerandomiseerde, dubbel blinde placebo gecontroleerde studie werd gedaan met macitentan, een endotheline receptor A en B antagonist. Hierbij werd geen verschil gevonden in het primaire eindpunt, achteruitgang in FVC.(161)

Huidige aanbeveling: Het wordt aanbevolen om patiënten met IPF niet met een endotheline receptor antagonist te behandelen voor hun longfibrose (stemming: 19 voor, 0 tegen, 1 onthouding).

Vraag: Moeten patiënten met IPF behandeld worden met etanercept?

Etanercept is een recombinant humane oplosbare receptor voor tumor necrosis factor (TNF), die aan TNF bindt en de activiteit neutraliseert in vitro.(162) TNF speelt mogelijk een rol bij de pathogenese van longfibrose.(163,164) Een recente gerandomiseerde gecontroleerde studie naar etanercept bij patiënten met IPF liet geen verschil zien voor het primaire eindpunt; verandering in FVC na 48 weken, hoewel de studie onvoldoende power had. Niet significante trends werden gezien voor DLCO, 6 minuten looptest en patiëntgerichte uitkomsten.(165)

Aanbeveling: Het wordt aanbevolen om patiënten met IPF niet te behandelen met etanercept (sterke aanbeveling, matige kwaliteit bewijs).

Vraag: Moeten patiënten met IPF behandeld worden met anticoagulantia?

In een Japanse niet geblindeerde gerandomiseerde gecontroleerde studie is het effect van anticoagulantia bij de behandeling van IPF geëvalueerd. In deze studie werden corticosteroïden plus anticoagulantia (ongefractioneerde of laag moleculaire heparine tijdens controles bij heropname en warfarine bij poliklinische behandeling) vergeleken met corticosteroïden alleen.(91) De anticoagulantia arm liet een overlevingswinst zien die werd toegeschreven aan de vermindering in mortaliteit bij patiënten die opgenomen waren in verband met een acute exacerbatie of progressie van de ziekte. De studie had een aantal belangrijke beperkingen; het was een niet geblindeerde studie, de twee studie armen lieten verschillen zien in uitval, longembolieën als mogelijke oorzaak van verslechtering werden niet uitgesloten en de suboptimale documentatie van de anticoagulantia kwaliteit in de poliklinische fases.

Oorspronkelijke aanbeveling: Het wordt aanbevolen om de meerderheid van patiënten met IPF niet te behandelen met anticoagulantia, maar gebruik van anticoagulantia kan een redelijk keus zijn bij een minderheid van de patiënten (zwakke aanbeveling, erg lage kwaliteit bewijs).

Commentaar: Naar aanleiding van de eerdere Japanse studie is er in de V.S. een dubbel blinde gerandomiseerde placebo gecontroleerde studie gedaan met warfarine, een coumarine, bij patiënten met IPF. De hypothese bij deze studie was dat therapeutisch warfarine mortaliteit, ziekenhuis opnames en achteruitgang in longfunctie zou verlagen. Nadat 145 van de 256 geplande patiënten waren geïncludeerd, is de studie voortijdig gestaakt door een combinatie van een lage effect kans en een toegenomen mortaliteit bij de patiënten behandeld met warfarine. De mortaliteit (alle oorzaken) in de Warfarine groep was 14 van de 72 patiënten versus 3 van de 73 in de placebo groep ($p < 0.05$). Bij 11 van de 14 patiënten in de warfarine groep was de doodsoorzaak respiratoir, bij drie cardiaal. In de placebo groep overleden alle patiënten aan respiratoire oorzaken. Er waren geen sterfgevallen door bloedingen. Een vergelijkbare trend werd gezien voor hospitalisatie (alle oorzaken en alleen respiratoire oorzaken) en acute exacerbatie IPF. Er was geen significant verschil in baseline karakteristieken tussen beide groepen en de auteurs slagen er niet in een plausibele verklaring te geven. In opvolgende correspondentie wordt benadrukt dat er in deze trial alleen gekeken is naar warfarine en dat er niets gezegd kan worden over andere anticoagulantia. Daarnaast spelen mogelijk ook verschillen in fenotype en genotype van de patiënten in de Japanse en Amerikaanse studie een rol.(4)

Huidige aanbeveling: Het wordt aanbevolen om patiënten met IPF in ieder geval niet met een coumarine te behandelen voor hun IPF (stemming: 19 voor, 0 tegen, 1 onthouding).

Vraag: Moeten patiënten met IPF behandeld worden met pirfenidon?

Pirfenidon heeft pleiotrope, anti-inflammatoire, anti-fibrotische en anti-oxidatieve eigenschappen. Twee pilotstudies suggereerden een gunstig effect in patiënten met IPF.(166,167)

Hierop is in 4 gerandomiseerde, placebo gecontroleerde trials (RCT) de werkzaamheid van pirfenidon bij patiënten met IPF verder getest.

In de eerste trial met 107 IPF patiënten is het primaire eindpunt, een verschil in afname van zuurstof saturatie tijdens de 6 minuten looptest, niet gehaald.(85) Wel werd er een significant verschil gevonden in de secundaire eindpunten, afname in VC (placebo -0,13L, versus pirfenidon -0,03L; $p = 0.036$) en aantal exacerbaties IPF (placebo 5 versus pirfenidon 0; $p = 0.003$). Dit verschil in exacerbaties leidde tot voortijdig afbreken van de studie.(85)

In een tweede studie met 275 patiënten werd wederom een gunstig effect op de afname in VC (na 52 weken) gevonden, hetgeen in deze studie het primaire eindpunt was.(168) Ook werd een significante verlenging van de progressievrije overleving gevonden (gedefinieerd als de periode tot het optreden van een van de volgende gebeurtenissen: overlijden of afname FVC van 10% of meer; $p = 0,028$).(168)

In de CAPACITY trials werden 2 studies gekoppeld, in CAPACITY-1 werd behandeling met placebo vergeleken met een lage (1197 mg/ dag) en een hoge dosis (2403 mg/dag) pirfenidon en in CAPACITY-2 werd behandeling met placebo uitsluitend met de hoge dosis pirfenidon vergeleken. In de eerste studie ($n = 435$) werd een dosis afhankelijke remming gezien van de daling van de FVC (hoge dosis versus placebo $p = 0,001$). De tweede studie ($n = 344$) toonde een verminderde daling van de FVC alleen aan in week 12 tot 48, daarna was het verschil niet meer significant. Een overlevingsvoordeel werd niet gevonden voor 'all-cause on-treatment mortality'. Gebruik van pirfenidon was geassocieerd met significante toename van gastro-intestinale bijwerkingen, leverfunctiestoornissen, fotosensitiviteit en huiduitslag.(1)

Oorspronkelijke aanbeveling: Het wordt aanbevolen om de meerderheid van de patiënten met IPF niet te behandelen met pirfenidon, maar deze therapie kan een redelijk keus zijn bij een minderheid van de patiënten (zwakke aanbeveling, lage tot matige kwaliteit bewijs).

Commentaar: Wanneer de hoge dosis pirfenidon uit beide studies gepoold werd vergeleken met placebo was er 2,5% minder achteruitgang in FVC na 72 weken behandeling in het voordeel van pirfenidon.(169) Ook was er een verbetering van progressie vrije overleving in CAPACITY-1 en de gepoolde data. In de 4 pirfenidon RCTs tot nu toe werd geen significante verbetering gevonden van TLC, DLCO, kwaliteit van leven of dyspneu score. Sterfte was tijdens de studies gering. De CAPACITY trial toonde hierin een gering maar niet significant verschil in het voordeel van pirfenidon. Bijwerkingen van pirfenidon in de 4 studies waren vooral misselijkheid, huiduitslag, dyspepsie, duizeligheid, vermoeidheid en fotosensitiviteit. In de CAPACITY trial was de uitval 15% versus 9% in de placebo groep. Er is geen sterfte toegeschreven aan het gebruik van pirfenidon.

Hoewel de therapeutische effecten van pirfenidon bescheiden zijn is het voor het eerst dat meerdere gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studies met een geneesmiddel gunstige effecten melden voor de behandeling van IPF. Wanneer we dit beschouwen in het licht van de hoge ziektelast en de korte mediane overleving bij IPF patiënten kan dit gezien worden als een eerste lichtpunt voor deze patiëntengroep.

Het is evident dat nieuwe studies de effectiviteit van pirfenidon verder moeten onderzoeken. Indien een IPF patiënt nu een sterke behandelwens heeft kan overwogen worden therapie met pirfenidon te starten. De indicatie voor pirfenidon is dan: multidisciplinair vastgestelde diagnose IPF met mild tot matige ziekte: FVC \geq 50% van voorspeld en DLCO \geq 35%, in overeenstemming met de inclusiecriteria van de genoemde studies.

Verdere overwegingen: Sommige IPF patiënten blijven langere tijd stabiel voordat er progressie optreedt. Dit suggereert dat behandeling vooral geïndiceerd is als er progressie optreedt. Dit is echter niet voor pirfenidon getest. Verder tonen de CAPACITY trial en de studie van Tanigughi na 12-24 weken significante effecten van pirfenidon op de FVC.(168,169) Bij patiënten die starten met pirfenidon is het daarom aangewezen om pas na 12 weken een evaluatie van de respons te verrichten en te bepalen of de behandeling voortgezet moet worden.

Samenvattend zijn er tot nu toe 4 gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studies gepubliceerd waarin in totaal 580 patiënten met milde tot matige IPF zijn behandeld met pirfenidon. Drie van de 4 tonen een consistente, kleine vermindering in de afname van FVC en 2 rapporteren een verbetering van de progressie vrije overleving. Er werd geen significante verbetering gevonden in dyspneu en kwaliteit van leven. In deze kleine studies kon het effect op de mortaliteit niet worden beoordeeld. De respons op pirfenidon lijkt evalueerbaar na 3-6 maanden. Behandeling met pirfenidon gaat gepaard met aanzienlijke kans op bijwerkingen, met name gastro-intestinale verschijnselen, leverfunctiestoornissen, fotosensitiviteit en huiduitslag.

Huidige aanbeveling: Het wordt aanbevolen om de meeste patiënten met milde tot matige* IPF (na bevestiging van de diagnose 'IPF' d.m.v multidisciplinaire bespreking in een gespecialiseerd centrum) te behandelen met pirfenidon en na 6 maanden het effect hiervan te evalueren (eveneens in/i.o.m. een gespecialiseerd centrum); bij patiënten met milde IPF en geen/nauwelijks klachten kan ervoor worden gekozen om pas te starten met therapie als progressie van de ziekte is vastgesteld (stemming: 16 voor, 0 tegen, 4 onthouding). *FVC \geq 50% van voorspeld.

6.2. Behandelingen zonder aanbevelingen: nieuwe data gepubliceerd na de officiële discussie bijeenkomsten

Imatinib mesylate is een tyrosine kinase remmer met activiteit tegen 'platelet-derived growth factor' receptoren. Dit heeft er toe geleid dat de mogelijkheden van imatinib als anti-proliferatief middel bij verschillende ziekten, waaronder IPF, is onderzocht. In een fase 2 gerandomiseerde gecontroleerde studie met imatinib, werden 121 patiënten, met recent gediagnosticeerde IPF (<36 maanden), progressieve ziekte en redelijke longfunctie (FVC >55%, DLCO >35%), gerandomiseerd naar imatinib oraal (600 mg een maal daags) of placebo gedurende 96 weken.(170) Het primaire eindpunt was een samengesteld eindpunt van ziekte progressie, gedefinieerd als >10% afname in FVC of overlijden. Er werd geen verschil gezien voor dit eindpunt. Ook waren er geen belangrijke verschillen in de secundaire eindpunten. Imatinib gebruik was geassocieerd met een hogere incidentie van uitval door bijwerkingen (22% versus 10%).

Commentaar: Basaal onderzoek heeft aangetoond dat verschillende tyrosine kinase receptoren een rol spelen bij activatie van 'pathways' betrokken bij longfibrose. Dit heeft geleid tot de hypothese dat het remmen van deze receptoren mogelijk de progressie van IPF kan vertragen. BIBF-1120 (nintedanib) is een triple-tyrosine kinase remmer die onderzocht is in een fase twee studie waarbij gekeken werd naar veiligheid en effectiviteit van 4 verschillende doseringen versus placebo. Het primaire eindpunt was achteruitgang in FVC na een jaar. In totaal werden 432 patiënten gerandomiseerd. In de groep die 2dd 150 mg BIBF-1120 kreeg, ging de FVC met 0.06 l achteruit per jaar, vergeleken met 0.19 l in de placebo groep. Ook werd er een gunstig effect gezien op de incidentie van acute exacerbaties en een klein gunstig effect op de kwaliteit van leven. Wel werden er meer gastro-intestinale bijwerkingen gezien en meer verhoogde levertest waarden.(171) Op dit moment loopt er een fase drie studie waarvan de resultaten in mei 2014 worden verwacht.

6.3. Niet farmacologische therapie

De commissie beveelt meerdere niet farmacologische therapieën aan bij daarvoor geschikte patiënten met IPF.

Vraag: Moeten patiënten met IPF en hypoxemie in rust behandeld worden met continue zuurstof therapie?

Er zijn geen directe data over het gebruik van continue zuurstof bij patiënten met IPF. Een studie vergeleek retrospectief overleving in een cohort patiënten met IPF, waarvan 27% zuurstof gebruikte.(11) Met multivariabele analyse werd geen overlevingswinst gezien met zuurstofgebruik, echter de beperking van deze studie was de retrospectieve opzet. Beperkt bewijs bestaat dat de inspanningsmogelijkheden van patiënten met een hypoxemie in rust toenemen bij het gebruik van zuurstof.(172) Indirect bewijs komt van twee grote gerandomiseerde studies bij COPD die laten zien dat er een duidelijke overlevingswinst is met continue zuurstof therapie.(173,174) In deze studies werden verschillende definities van hypoxemie gebruikt (PaO₂ 55-65 mmHg).

Aanbeveling: Het wordt aanbevolen om patiënten met IPF met een significante hypoxemie in rust te behandelen met continue zuurstof therapie (sterke aanbeveling, zeer lage kwaliteit bewijs).

Vraag: Moeten daarvoor geschikte patiënten met IPF een longtransplantatie krijgen?

De vijfjaarsoverleving na longtransplantatie bij IPF wordt geschat op 50 tot 56%.(175,176) Een studie in één centrum liet bij 46 patiënten met IPF verwezen voor longtransplantatie een daling in overlijdensrisico bij 5 jaar zien bij de patiënten die getransplanteerd waren.(177) Aanvullende gegevens suggereren dat patiënten met longfibrose die een longtransplantatie krijgen een betere lange termijn uitkomst hebben dan patiënten met andere ziekte indicaties.(176) Er zijn geen duidelijke data over de precieze timing van transplantatie, hoewel criteria gebaseerd op diffusiecapaciteit en/of de

aanwezigheid van progressieve ziekte zijn voorgesteld.(178) Het is onduidelijk of er verschil in overleving is bij enkelzijdige- versus dubbelzijdige longtransplantatie.(179)

Oorspronkelijke aanbeveling: Het wordt aanbevolen dat daarvoor geschikte patiënten met IPF een longtransplantatie krijgen (sterke aanbeveling, lage kwaliteit bewijs).

Commentaar: In Nederland is er een groot tekort aan donororganen. Daarnaast is op dit moment de Lung Allocation System (LAS), dat zorgt voor een betere toewijzing van organen en lagere wachtlijststerfte, nog niet ingevoerd. Hierdoor is de Nederlandse situatie onvergelykbaar met de situatie in ons omringende landen of in de V.S. Een retrospectieve studie liet zien dat in de periode 1989-2010 in Nederland een derde van de patiënten met IPF op de wachtlijst overleed.(180) Selectiecriteria voor mogelijke kandidaten voor longtransplantatie staan beschreven in de 2006 richtlijn van de International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT).(181) In 2014 wordt een update van deze richtlijn verwacht.

Huidige aanbeveling: Het wordt aanbevolen om op het moment van de diagnose IPF voor patiënten die mogelijk kandidaat zijn voor een longtransplantatie, te overleggen met een transplantatie centrum over eventuele verwijzing (stemming: 19 voor, 0 tegen, 1 onthouding).

Vraag: Moeten patiënten met respiratoir falen door IPF beademd worden?

Verschillende kleine studies naar beademing bij patiënten met IPF en respiratoir falen laten allemaal een hoge ziekenhuis mortaliteit zien.(88,182-190) De inclusie criteria van deze studies waren verschillend, waarbij sommige studies patiënten includeerden met respiratoir falen door onbekende oorzaak.(88,187) Een representatieve studie bij 23 patiënten met IPF met respiratoir falen en beademingsnoodzaak, liet 96% sterfte in het ziekenhuis zien.(186) De enige overlevende in deze studie kreeg een longtransplantatie 6 uur na intubatie. Een systematische beoordeling van literatuur over beademing van patiënten met IPF en respiratoir falen liet een vergelijkbare uitkomst zien met 87% sterfte in het ziekenhuis van de 135 beschreven patiënten.(191)

Oorspronkelijke aanbeveling: Het wordt aanbevolen om de meerderheid van de patiënten met respiratoir falen door IPF niet te beademen, bij een minderheid kan beademing een redelijke optie zijn (zwakke aanbeveling, lage kwaliteit bewijs).

Commentaar: De laatste jaren is er op beperkte schaal ervaring op gedaan met ('awake') extracorporale membraan oxygenatie (ECMO) als brug naar longtransplantatie bij IPF.(192,193) Ook in Nederland zijn de eerste ervaringen hiermee opgedaan. Dit vraagt om nuancering van de indicaties voor beademing of ECMO bij patiënten met respiratoir falen door IPF die op de wachtlijst staan voor longtransplantatie.

Huidige aanbeveling: Het wordt aanbevolen om bij patiënten met respiratoir falen door IPF die op de wachtlijst staan voor longtransplantatie te overleggen met het transplantatie centrum of overbruggen naar transplantatie middels beademing of ECMO een optie zou kunnen zijn (stemming: 20 voor, 0 tegen, 0 onthouding).

Vraag: Moeten patiënten met IPF longrevalidatie krijgen?

Longrevalidatie programma's omvatten aerobe conditie opbouw, kracht- en flexibiliteitstraining, scholing, voedingsinterventies en psychosociale ondersteuning. Recent is longrevalidatie onderzocht bij patiënten met interstitiële longziekten.

Twee gecontroleerde studies naar longrevalidatie bij IPF lieten een verbetering zien in loopafstand en symptomen of kwaliteit van leven.(194,195) Andere ongecontroleerde onderzoeken lieten vergelijkbare resultaten zien.(196-199) Het gunstige effect van longrevalidatie lijkt meer uitgesproken bij patiënten met een slechtere functionele status bij baseline.(196)

Aanbeveling: Het wordt aanbevolen dat de meerderheid van patiënten met IPF longrevalidatie krijgt, maar in een minderheid kan afzien van longrevalidatie een redelijke keus zijn (zwakke aanbeveling, lage kwaliteit bewijs).

6.4 Algemene adviezen aan de patiënt

Het is de mening van de schrijf- en leescommissie dat, ondanks tegenstrijdige gegevens in de literatuur, de patiënten met IPF het best kan worden geadviseerd te stoppen met roken. De volgende argumenten kunnen hiervoor worden gegeven: 1) roken verhoogt het risico op maligniteiten; 2) patiënten met longfibrose en emfyseem hebben een slechtere longfunctie en i.g.v. aanwezigheid van PH een slechtere prognose; en 3) er zijn aanwijzingen dat pirfenidon minder goed werkt bij rokers.

Daarnaast is het aan te bevelen patiënten met IPF, analoog aan andere chronische longaandoeningen, te adviseren jaarlijks gebruik te maken van de griepvaccinatie. Daarnaast kan overwogen worden om patiënten met IPF pneumokokkenvaccinatie aan te bieden, conform de Duitse IPF consensus richtlijn 2013.(200)

7. Behandeling van complicaties, co-morbiditeit en palliatieve zorg

7.1. Complicaties en co morbiditeit

Vraag: Moeten patiënten met acute exacerbatie IPF met corticosteroïden behandeld worden?

De behandeling met hoge dosis corticosteroïden wordt vaak toegepast bij acute exacerbatie IPF. Er zijn echter geen placebo-gecontroleerde studies die deze praktijk ondersteunen. Ondanks het gebrek aan bewijs ondersteunt de ATS/ERS/JRS/ALAT – IPF Guideline 2011 deze behandeling in de meerderheid van de patiënten.(1)

Oorspronkelijke aanbeveling: Het wordt aanbevolen om de meerderheid van de patiënten met een acute exacerbatie IPF enkele dagen met hoge dosis corticosteroiden te behandelen (zwakke aanbeveling, zeer lage kwaliteit bewijs).

Commentaar: Bovengenoemde aanbeveling is een expert opinion. Het is de ervaring van de behandelaars uit gespecialiseerde centra in Nederlandse dat over het algemeen geen positief effect wordt gezien van hoge dosis corticosteroiden in geval van IPF met een exacerbatie, waarbij de diagnose multidisciplinair en in consensus is gesteld. Niet zelden lijkt de behandeling zelfs averechts te werken, waarschijnlijk door toename van de kans op infectie. Daarenboven is met de huidige inzichten in de pathogenese van IPF en diffuse alveolaire schade (DAD) een positief effect van hoge dosis corticosteroiden niet erg aannemelijk.

Huidige aanbeveling: Het wordt aanbevolen om de meerderheid van de patiënten met een acute exacerbatie IPF niet met hoge dosis corticosteroiden te behandelen, maar in de minderheid kan het een keus zijn (stemming: 16 voor, 0 tegen, 4 onthouding).

Vraag: Moeten IPF patiënten met pulmonale hypertensie hiervoor behandeld worden?

Er zijn maar beperkte data over de behandeling van pulmonale hypertensie in patiënten met IPF. Het betreft vooral kleine patiëntenseries en ongecontroleerde studies naar het effect van epoprostenol, bosentan en sildenafil. Vanwege het zeer beperkte bewijs van effectiviteit adviseert de ATS/ERS/JRS/ALAT – IPF Guideline 2011 om pulmonale hypertensie in de meerderheid van de patiënten met IPF niet te behandelen.(1) Bij patiënten met een invasief gemeten matig-ernstige pulmonale hypertensie (mean PAP >35mmHg) kan een proefbehandeling met pulmonale vaatverwijders worden overwogen.

Aanbeveling: Het wordt aanbevolen om pulmonale hypertensie niet te behandelen bij de meerderheid van IPF patiënten; een proefbehandeling met pulmonale vaatverwijders kan een redelijke keuze zijn bij een mean PAP \geq 35 mmHg (zwakke aanbeveling, zeer lage kwaliteit bewijs).

Commentaar: Voor de Nederlandse situatie is overleg en/of verwijzing met een gespecialiseerd centrum voor pulmonale hypertensie aangewezen.

Vraag: Moeten patiënten met IPF behandeld worden voor asymptomatische gastro-oesofageale reflux?

Abnormale zure gastro-oesofageale reflux komt veel voor bij patiënten met IPF. In de helft van de gevallen gaat het om asymptomatische gastro-oesofageale reflux. Twee retrospectieve case series hebben een stabilisatie van longfunctie laten zien na behandeling van gastro-oesofageale reflux. De ATS/ERS/JRS/ALAT – IPF Guideline 2011 adviseert asymptomatische gastro-oesofageale reflux te behandelen in de meerderheid van de gevallen.(1)

Aanbeveling: Het wordt aanbevolen om asymptomatische gastro-oesofageale reflux te behandelen in de meerderheid van de patiënten met IPF (zwakke aanbeveling, zeer lage kwaliteit bewijs).

Commentaar: Gastro-oesofageale reflux (GER) komt veel voor bij patiënten met IPF. Het is een risicofactor voor aspiratie van maaginhoud; aspiratie van (zure) maaginhoud is geassocieerd met optreden van longontsteking en/of verergering van fibrose. In de gevallen van *symptomatische* GER wordt daarom aanbevolen dit te behandelen. In ongeveer de helft van de gevallen verloopt GER echter asymptomatisch. De diagnostiek van asymptomatische GER +/- aspiratie is in de praktijk lastig. Er is daarenboven geen sluitend bewijs dat behandeling met een protonpompremmer bij patiënten met IPF zonder reflux-klachten zinvol is.

7.2 Palliatieve zorg

Palliatieve zorg is gericht op het verminderen van klachten die worden veroorzaakt door IPF of complicaties die worden veroorzaakt door de ziekte. Het gaat hierbij vooral om het verminderen van klachten van kortademigheid en/of hoesten, niet op het behandelen van de ziekte zelf. Er zijn slechts beperkte data beschikbaar over de effectiviteit van palliatieve medicijnen en behandelstrategieën voor IPF. Corticosteroiden, thalidomide en/of opioïden kunnen worden overwogen bij hardnekkige hoestklachten. Palliatieve sedatie en hospicezorg moeten worden overwogen in eindstadia van IPF.

Hoofdstuk 8

Monitoring van IPF

Monitoring van patiënten met IPF is noodzakelijk om pro-actief patiënten met progressieve ziekte te herkennen, om toename van respiratoire klachten en/of deoxygenatie vast te stellen, en om complicaties van ziekte en/of behandeling op te sporen. Door monitoring van IPF kan de patiënt optimaal profiteren van de beschikbare behandelingsmogelijkheden, waaronder longtransplantatie.

Aanbeveling: Het wordt aanbevolen om FVC en DLCO metingen te herhalen met intervallen van 3-6 maanden om de evolutie van de ziekte te monitoren. Absolute daling van 10% van de FVC (met of zonder gelijktijdige daling van DLCO) of absolute daling van 15% van de DLCO (met of zonder gelijktijdige daling van FVC) geldt als bewijs voor ziekteprogressie (in afwezigheid van een alternatieve verklaring) en is een surrogaat eindpunt voor mortaliteit. Ook de 6MWT is zinvol om te vervolgen, m.n. bij patiënten met een verminderde inspanningstolerantie. Bij desaturatie onder de 88% kan worden overwogen te starten met zuurstoftherapie ter ondersteuning van fysiotherapie en/of longrevalidatie.

Tabel 1: Hoge resolutie CT scan criteria voor UIP patroon

UIP patroon (Alle 4 kenmerken aanwezig)	Mogelijk UIP patroon (Alle 3 kenmerken aanwezig)	Inconsistent met UIP patroon (Ieder van de 7 kenmerken)
Afwijkingen m.n. subpleuraal en basaal gelokaliseerd	Afwijkingen m.n. subpleuraal en basaal	Afwijkingen m.n. in bovenvelden of centraal in de longen
Reticulaire afwijkingen	Reticulaire afwijkingen	Met name peribronchovasculaire distributie
Honeycombing met of zonder tractiebronchiëctasieën	Afwezigheid van met UIP inconsistente kenmerken (zie kolom 3)	Aanwezigheid van veel matglas (matglas meer uitgesproken dan reticulaire afwijkingen)
Afwezigheid van met UIP inconsistente kenmerken (zie kolom 3)		Aanwezigheid van veel micronoduli (bilateraal, m.n. in bovenvelden)
		Discrete cysten (multipel, bilateraal en niet gelegen in gebieden met honeycombing)
		Diffuus aanwezig mozaïek patroon en/of 'airtrapping' (bilateraal, in 3 of meer longkwabben)
		Consolidaties in bronchopulmonale segmenten of longkwabben

UIP: 'usual interstitial pneumonia'

Tabel 2: Histopathologische criteria voor UIP patroon

UIP patroon (Alle 4 kenmerken aanwezig)	Waarschijnlijk UIP patroon	Mogelijk UIP patroon	Niet-UIP patroon (Ieder van de 6 kenmerken)
Aanwezigheid van duidelijke fibrose en/of architectuur versterking met of zonder honeycombing, m.n. subpleuraal/paraseptaal gelokaliseerd	Aanwezigheid van duidelijke fibrose en/of architectuur versterking, met of zonder honeycombing	Ongelijkmatige of diffuse aantasting van het longweefsel door fibrose, met of zonder interstitiële ontsteking	Hyaliene membranen*
Aanwezigheid van een ongelijkmatige aantasting van het longweefsel door fibrose	Afwezigheid van ofwel ongelijkmatige aantasting van het longweefsel of 'fibroblast foci', maar niet allebei	Afwezigheid van andere criteria voor UIP (zie kolom 1)	Organiserende pneumonie* [#]
Aanwezigheid van 'fibroblast foci'	Afwezigheid van kenmerken die pleiten tegen de diagnose UIP en die een alternatieve diagnose suggereren (zie kolom 4) OF	Afwezigheid van kenmerken die pleiten tegen de diagnose UIP en die een alternatieve diagnose suggereren (zie kolom 4)	Granulomen [#]
Afwezigheid van kenmerken die pleiten tegen de diagnose UIP en die een alternatieve diagnose suggereren (zie kolom 4)	Alleen beeld van honeycombing [†]		Duidelijk cellulair interstitieel gelegen infiltraat in gebieden zonder honeycombing
			Hoofdzakelijk luchtweg gecentreerde afwijkingen
			Andere kenmerken die een alternatieve diagnose suggereren

* Kan geassocieerd zijn met een acute exacerbatie van IPF;

[#]Een geïsoleerd of incidenteel voorkomend granuloom en/of de beperkte aanwezigheid van een organiserende pneumonie patroon kan in zeldzame gevallen aanwezig zijn in longbiopten die verder voldoen aan de criteria van een UIP patroon;

[†]Dit patroon is doorgaans passend bij een eind stadium van een fibrotische longziekte waarbij een gebied met honeycombing is gebiopteerd, maar waar een UIP patroon aanwezig kan zijn in andere gebieden; deze gebieden worden op de HRCT doorgaans gekenmerkt door de aanwezigheid van honeycombing; door adequate preoperatieve selectie van de te biopteren gebieden kan dit scenario worden vermeden.

Tabel 3: Combinatie van hoge resolutie CT en histopathologische patronen voor de multidisciplinaire diagnose IPF (vereist multidisciplinaire discussie)

HRCT patroon	Histopathologisch patroon in chirurgisch longbiopt (Indien verricht)	Diagnose IPF? [#]
UIP	UIP	Ja
	Waarschijnlijk UIP	
	Mogelijk UIP	
	Niet-classificeerbare fibrose*	
	Niet-UIP	Nee
Mogelijk UIP	UIP	Ja
	Waarschijnlijk UIP	
	Mogelijk UIP	Waarschijnlijk ⁺
	Niet-classificeerbare fibrose	
	Niet-UIP	Nee
Inconsistent met UIP	UIP	Mogelijk⁺
	Waarschijnlijk UIP	Nee
	Mogelijk UIP	
	Niet-classificeerbare fibrose	
	Niet-UIP	

De vet gedrukte tekst in de tabel geeft de combinatie van HRCT en histopathologische patronen aan die corresponderen met de diagnose IPF (= 'Ja' in de rechter kolom); bijvoorbeeld de combinatie van 'UIP' op HRCT en 'waarschijnlijk UIP' of 'mogelijk UIP' of 'niet-classificeerbare fibrose' in het longbiopt rechtvaardigt de diagnose 'IPF'; de combinatie van 'UIP' op HRCT en 'niet-UIP' in het longbiopt komt niet overeen met de diagnose 'IPF'.

* Niet-classificeerbare fibrose: in sommige longbiopten is er sprake van longfibrose zonder kenmerken van UIP of een andere interstitiële pneumonie; deze biopten kunnen worden geclassificeerd als 'niet-classificeerbare fibrose'.

[#]De nauwkeurigheid van de diagnose IPF neemt toe door het voeren van een multidisciplinaire discussie (MDD). Dit is vooral van belang in gevallen waar sprake is van radiologische en histopathologische discordantie (b.v. HRCT patroon is inconsistent met UIP en histopathologisch patroon is UIP). Er is wetenschappelijk bewijs dat MDD in gespecialiseerde centra voor ILD vaker de juiste diagnose oplevert dan in niet-gespecialiseerde centra.(67) Tijdige verwijzing naar een ILD expert is daarom aan te bevelen.

⁺MDD betekent ook discussie over mogelijke 'sampling error' en (her)evaluatie van adequate HRCT techniek. Nota bene: in gevallen waarin sprake is 'inconsistent met UIP' patroon op HRCT en histopathologisch 'UIP' is het nog steeds mogelijk dat er sprake is van IPF. In dat geval zal MDD tussen ILD experts duidelijkheid moeten verschaffen over de diagnose en het beleid t.a.v. behandeling.

Tabel 4: Klinische parameters geassocieerd met een slechtere prognose in IPF

Baseline factoren*

Ernst van dyspneu[#]

DL_{CO} < 40% predicted

Desaturatie ≤ 88% tijdens 6MWT

Uitgebreidheid van honeycombing op HRCT

Pulmonale hypertensie

Longitudinale factoren

Toename in ernst van dyspneu

Afname in FVC van ≥ 10% (absolute waarde)

Afname in DL_{CO} van ≥ 15% (absolute waarde)

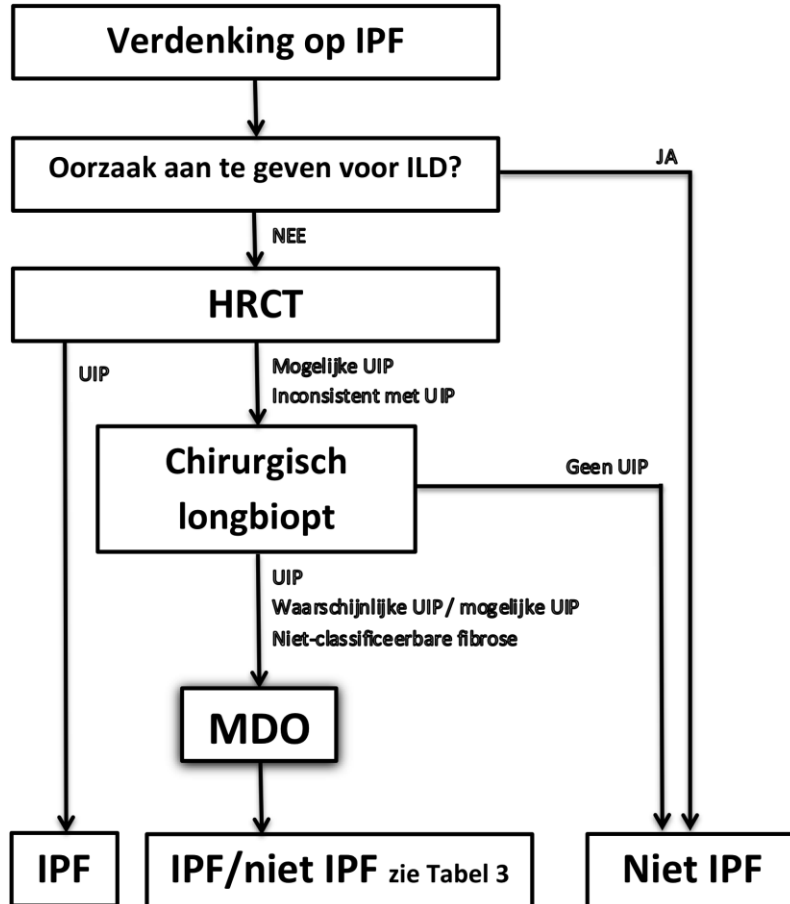
Toename van fibrose op HRCT

Definitie van afkortingen: 6MWT = 6 minuten wandeltest; DL_{CO} = diffusie capaciteit van de long voor koolmonoxide; HRCT = hoge resolutie computer tomografie.

* Baseline 'forced vital capacity' heeft onduidelijke voorspellende waarde.

[#] Op dit moment is er geen uniforme benadering t.a.v. kwantificering.

Figuur 1: Diagnostisch algoritme voor idiopathische pulmonale fibrose (IPF)



Bijlage 1: Indeling wetenschappelijk bewijs met behulp van GRADE in de internationale IPF richtlijn

In de internationale IPF richtlijn werd de kwaliteit van bewijs van therapeutische studies beoordeeld met behulp van GRADE. GRADE is een methode die per uitkomstmaat van een interventie een gradering aan de kwaliteit van bewijs toekent op basis van de mate van vertrouwen in de schatting van de effectgrootte (Tabel A en B).

Tabel A: De kwaliteit van bewijs werd bepaald op basis van de volgende criteria

Kwaliteit	Studiedesign	Kwaliteit verlagen bij:	Kwaliteit verhogen bij:
Hoog	RCT	Beperkingen in de onderzoeksopzet	Groot effect
Matig	Afgewaardeerde RCT of Opgewaardeerde observationele studie	Inconsistentie Indirectheid Imprecisie Publicatiebias	Dosis-respons relatie Plausibele confounding
Laag	Observationele studie		
Zeer laag	Overige studies		

GRADE kent vier bewijsniveaus: hoog, matig, laag en zeer laag. Het onderzoeksdesign bepaalt het startniveau van de bewijskracht: systematische literatuuranalyses van RCTs starten hoog en systematische literatuuranalyses van observationele onderzoeken starten laag. Er zijn vijf factoren (beperkingen in de onderzoeksopzet, inconsistentie, indirectheid, imprecisie, publicatiebias) die de bewijskracht met één of twee niveaus kunnen verlagen. Daarnaast zijn er drie factoren die de bewijslast van een systematische literatuuranalyse van observationeel onderzoek kunnen verhogen (groot effect, dosisrespons relatie, confounding die het werkelijke effect onderschat of een in werkelijkheid niet bestaand effect overschat).

Tabel B: Indeling van de kwaliteit van bewijs volgens GRADE

Hoog	Er is veel vertrouwen dat het werkelijke effect dicht in de buurt ligt van de schatting van het effect.
Matig	Er is matig vertrouwen in de schatting van het effect: het werkelijk effect ligt waarschijnlijk dicht bij de schatting van het effect, maar er is een mogelijkheid dat het hier substantieel van afwijkt.
Laag	Er is beperkt vertrouwen in de schatting van het effect: het werkelijke effect kan substantieel verschillend zijn van de schatting van het effect.
Zeer laag	Er is weinig vertrouwen in de schatting van het effect: het werkelijke effect wijkt waarschijnlijk substantieel af van de schatting van het effect.

De samenstellers van de internationale IPF richtlijn stelden vervolgens aanbevelingen op aan de hand van de kwaliteit van bewijs, de balans tussen de gewenste en de ongewenste effecten van de behandeling, de variatie in waarden en voorkeuren van patiënten t.a.v. een behandeling en de kosten (gebruik van middelen). Aanbevelingen werden vastgesteld op basis van meerderheid van stemmen.

Om clinici te ondersteunen in het interpreteren van de aanbevelingen, werden de implicaties van de verschillende aanbevelingen in een tabel samengevat (Tabel C). De sterkte van een aanbeveling weerspiegelt de mate waarin de samenstellers van de internationale IPF richtlijn zeker waren dat het gewenste effect van een behandeling zwaarder weegt dan de bijwerkingen. De aanbevelingen tegen de meeste behandelingen zijn sterk: er is onvoldoende bewijs om routine matig gebruik van deze behandelingen te ondersteunen. Andere aanbevelingen zijn zwak, dit geeft aan dat er noodzaak is tot betere studies naar dit onderwerp en dat er op dit moment onzekerheid is over de voor- en nadelen van een behandeling. Behandelingen met een zwakke aanbeveling tegen het gebruik kunnen in geselecteerde patiënten nog steeds toepasselijk zijn. Artsen moeten dan bereid en in staat zijn om de patiënt te helpen een beslissing te nemen die past bij zijn of haar eigen waarden.

Tabel C: Implicaties van aanbevelingen voor patiënten, artsen en beleidsmakers

	Sterke aanbeveling		Zwakke aanbeveling	
	Sterk 'Ja'	Sterk 'Nee'	Zwak 'Ja'	Zwak 'Nee'
Patiënten	De meeste mensen in deze situatie zouden de voorgestelde optie willen: een kleine minderheid wil dat niet	De meeste mensen in deze situatie zouden de voorgestelde optie niet willen: een kleine minderheid wil dat wel	De meerderheid van de mensen in deze situatie zouden de voorgestelde optie willen, maar daarnaast zouden ook veel mensen dat niet willen	De meerderheid van de mensen in deze situatie zouden de voorgestelde optie niet willen, maar daarnaast zouden ook veel mensen dat wel willen
Artsen	De meeste patiënten zouden volgens de aanbeveling behandeld moeten worden		Wees bereid om de patiënt te helpen een beslissing te nemen die past bij zijn of haar eigen waarden	
Beleidsmakers	De aanbeveling kan als standaardzorg worden aangenomen in de meeste gevallen		Er is behoefte aan discussie waarbij alle belanghebbenden betrokken dienen te worden	

In dit overzicht ontbreken het wetenschappelijk bewijs en de overwegingen die tot de aanbevelingen geleid hebben. Lezers van dit overzicht worden voor deze informatie verwezen naar de volledige tekst van de internationale IPF richtlijn.(1)

Bijlage 2: Overzicht van door leden schrijfcommissie gemelde belangen

Werkgroep lid	Functie	Nevenfuncties	Persoonlijke financiële belangen	Persoonlijke relaties	Reputatie-management	Extern gefinancierd onderzoek	Kennisvalorisatie	Overige belangen
Van den Blink	Longarts, ErasmusMC Rotterdam	Geen	Promedior (lid adviesraad/betaald aan instituut)	Geen	Commissie Richtlijnen Longziekten (voorzitter/onbetaald) Commissie Bronkhorst Colloquia (lid/onbetaald) Wetenschappelijke adviesraad Longfonds (ad hoc lid/onbetaald)	Research grant van Actelion Deelname aan onderzoek gefinancierd door Promedior, Boehringer Ingelheim, Centocor	Geen	Geen
Bresser	Longarts, OLVG Amsterdam	Geen	Advisory board InterMune	Geen	Adviesraad Longfibrosepatiëntenvereniging (lid/onbetaald) Werkgroep Interstitiële Longziekten NVALT (voorzitter)	Research grant van GSK, Actelion Deelname aan onderzoek gefinancierd door Boehringer Ingelheim, Centocor, Bayer	Geen	Geen
Groen	Longarts, UMCG Groningen	Hoogleraar Universiteit Groningen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen
Grutters	Longarts, St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein & Utrecht en UMC Utrecht	Hoogleraar Universiteit Utrecht (onbetaald); Swierenga Stichting (voorzitter/onbetaald)	Advisory board InterMune	Geen	NRS (bestuurslid/onbetaald) WASOG (bestuurslid/onbetaald) Wetenschappelijke adviesraad Longfibrose patiëntenvereniging (lid/onbetaald) Wetenschappelijke adviesraad Longfonds (lid/onbetaald)	Research grant van ZonMw, Achmea, Longfibrosepatiëntenvereniging, Sarcoidosebelangenvereniging Nederland, GSK Deelname aan onderzoek gefinancierd door Boehringer Ingelheim	Geen	Geen
Krouwels	Longarts, Spaarne Ziekenhuis	Geen	Geen	Geen	Adviesraad Roche, Boehringer Ingelheim	Geen	Geen	Geen
Wijsenbeek	Longarts, ErasmusMC Rotterdam	Geen	Advisory board InterMune (lid/betaald aan	Geen	NRS Roadmap team ILD (lid/onbetaald) Adviesraad	Research grant van InterMune Deelname aan onderzoek gefinancierd door Boehringer	Geen	Geen

			instituut)		Longfibrosepatientenvereniging (lid/onbetaald) Adviesraad 'Project kwaliteitscriteria voor mensen met zeldzame longaandoeningen' Longfonds (lid/onbetaald)	Ingelheim, Centocor, Promedior, Actelion, Pfizer, GSK, Bayer		
--	--	--	------------	--	---	---	--	--

Bijlage 3: Visie Belangenvereniging Longfibrosepatiënten Nederland over organisatie van zorg voor patiënten met IPF

Amersfoort, 27 januari 2014

Inleiding

Aan de hand van gevalideerde onderzoeken zijn in het voorjaar van 2012 kwaliteitscriteria voor de zorg voor mensen met een zeldzame chronische longziekte vanuit patiëntenperspectief vastgesteld. Dit project is geïnitieerd door de Belangenvereniging Longfibrosepatiënten Nederland. Hierbij is samengewerkt met de patiëntenorganisaties voor mensen met pulmonale hypertensie en sarcoïdose en het Longfonds. Een vervolg op bovengenoemd project is 'het komen tot een beschrijving van goede zorg voor mensen met longfibrose vanuit patiëntenperspectief.

In dit documenten moet staan beschreven:

1. Wat is longfibrose (kenmerken en oorzaken)
2. Wat zijn de hoofdlijnen van de diagnose en behandeling bij longfibrose
3. Wat vinden patiënten belangrijk in de zorg bij longfibrose (rapportage van de kwaliteitscriteria)
4. Hoe is de zorg ingericht (infrastructuur / multidisciplinaire teams). (Input hiertoe zijn de uitkomsten van het lopende VKS (PGO-samenwerkings-) project: expertise in zeldzame aandoeningen vanuit patiëntperspectief)

Als het gaat om punt 2. 'Wat zijn de hoofdlijnen van de diagnose en behandeling bij longfibrose', is de Position paper hiertoe het uitgangspunt. Aan de hand van de geformuleerde kwaliteitscriteria en de resultaten van het project Expertise in zeldzame aandoeningen heeft het bestuur van de Longfibrosepatiëntenvereniging hun visie beschreven als het gaat om de 'organisatie van zorg voor longfibrosepatiënten. Onderstaande visie wordt onderdeel van de definitieve Position paper en wordt als addendum hierin opgenomen. In onderstaande tekst is voor de leesbaarheid gekozen voor 'hij' of 'hem'. Hier kunt u ook 'zij' of 'haar' lezen.

In goede zorg staat de patiënt centraal. Dit betekent dat:

- zijn totale welzijn voor ogen wordt gehouden;
- er duidelijk met de patiënt gecommuniceerd wordt over alle aspecten van diagnose, behandeling en verwacht ziekteverloop;
- de patiënt zo lang mogelijk de regie in eigen hand houdt.

Deze uitgangspunten moeten leidend zijn bij alle aspecten van zorg.

Voor longfibrosepatiënten is deskundigheid van zorgverleners één van de belangrijkste aspecten van de door hen benodigde zorg. Toch worden zij als gevolg van de zeldzaamheid van hun ziekte vaak geconfronteerd met onvoldoende kennis over en ervaring met longfibrose bij eerste- en tweedelijns zorgverleners. Er is daarom bij patiënten een sterke behoefte aan de vorming van gespecialiseerde expertise- en behandelcentra voor longfibrose. Zorgverleners moeten durven erkennen als zij niet over de juiste expertise beschikken en een patiënt tijdig doorverwijzen naar een gespecialiseerd centrum, waar deze expertise wel beschikbaar is.

Het gewenste aantal gespecialiseerde centra hangt af van verschillende factoren. Van belang hierbij is het aantal patiënten, dat een centrum regelmatig moet zien om voldoende kennis en ervaring op te bouwen. Een ander belangrijk aspect is de geografische spreiding van deze centra. Voor veel patiënten is reizen een ernstige belasting en is behandeling en zorg dicht bij de woonplaats noodzakelijk. Tenslotte is ook de bereidheid tot financiering van een expertisecentrum door het bestuur van een ziekenhuis een essentieel punt. Expertise wordt over langere tijd opgebouwd en dient gedurende langere tijd beschikbaar te blijven.

Een belangrijke ontwikkeling is het opzetten van het z.g. shared-care model, waarbij de zorg als het ware gedeeld wordt door een expertisecentrum en een ziekenhuis in de regio waar de patiënt woont. Na het stellen van de diagnose en het opstellen van het behandelplan wordt de patiënt voor de follow-up om en om gezien in het expertisecentrum en het ziekenhuis in de regio. Het opzetten van een netwerk tussen deze ziekenhuizen waarbij via een video-verbinding patiënten besproken worden is hierbij een krachtige ondersteuning. Het is voor de longfibrosepatiëntenvereniging niet goed mogelijk aan te geven hoe veel expertisecentra in Nederland gewenst zijn. Wel is de vereniging bezig om in samenwerking met specialisten in kaart te brengen welke expertise waar beschikbaar is. Deze informatie wordt zo breed mogelijk, onder andere via de website, gedeeld zodat in voorkomende gevallen door patiënt en zorgverlener de beste keus gemaakt kan worden naar welk centrum verwezen moet worden.

In een gespecialiseerd centrum is een multidisciplinaire aanpak van groot belang. Het zoeken naar de oorzaak van longfibrose is vaak complex en de diagnose is niet altijd gemakkelijk vast te stellen. Door een goede samenwerking en communicatie tussen verschillende specialisten kan vaak sneller een goede diagnose gesteld worden en kunnen onnodige onderzoeken worden voorkomen. Het reizen naar zo'n centrum kan voor een patiënt erg belastend zijn, het is daarom gewenst dat onderzoeken zo veel mogelijk op één dag worden gepland. Een expertisecentrum dient te beschikken over alle technieken, die nodig zijn om de diagnose eenduidig en snel te kunnen stellen.

Bereikbaarheid en toegankelijkheid van een expertisecentrum is van groot belang voor een patiënt. Het geeft hem rust te weten wie bereikbaar is in bepaalde (nood)situaties. Dit kan de longarts zijn of een longverpleegkundige, maar het belangrijkste is dat de patiënt weet bij wie hij terecht kan. Een vast aanspreekpunt vormt een belangrijk element in de bereikbaarheid. Deze persoon kan uitleg geven over wat de patiënt kan doen in bepaalde situaties en wie waarover gebeld kan worden. Ook kan informatie gegeven worden over het ziekteverloop en het toekomstperspectief.

Diagnose en behandeling van longfibrose dient gebaseerd te zijn op de nieuwste wetenschappelijke inzichten. Het is daarom van essentieel belang, dat een expertisecentrum onderzoek doet naar oorzaak en behandeling van longfibrose. Dit kan zijn: fundamenteel onderzoek naar onderliggende factoren en mechanismen, ontwikkeling van nieuwe medicijnen, behandelingsstrategieën of verbetering van de kwaliteit van leven. De patiëntenvereniging vindt het belangrijk om op de hoogte te blijven van lopend wetenschappelijk onderzoek en nieuwe bevindingen. Deze informatie wordt

met de achterban gedeeld. Ook stimuleert de patiëntenvereniging de deelname van patiënten aan wetenschappelijk onderzoek.

De patiëntenvereniging acht het van groot belang dat patiëntengegevens goed worden geregistreerd. Hierdoor kan meer inzicht verkregen worden in de oorzaken en het beloop van longfibrose. Naast gegevens over de longfunctie zou ook lichaamsmateriaal in een Biobank opgeslagen moeten worden, zoals bloedmonsters en longbiopten. Hoe vollediger deze database is, hoe meer informatie deze kan opleveren. Een dergelijke registratie dient zo mogelijk centraal plaats te vinden, of in ieder geval centraal gecoördineerd te worden. Internationale samenwerking zal ook de waarde van zo'n database doen toenemen. Alhoewel de database niet primair bedoeld is voor individuele patiënten is regelmatige informatie en terugkoppeling naar de vereniging over bijvoorbeeld onderzoek noodzakelijk om patiënten te motiveren aan de database deel te nemen.

Onderwijs en het delen van kennis zijn essentiële taken van een expertisecentrum. Dit houdt in het opleiden tot longartsen en longverpleegkundige, maar ook het delen van kennis binnen het centrum. Kennis en expertise binnen een expertisecentrum moet niet gebonden zijn aan slechts één persoon, maar dient gebundeld te worden. Zo blijft de kennis aanwezig binnen het centrum en kan het centrum dienen als vraagbaak voor andere specialisten en zorgverleners. Deze functie dient ook actief uitgevoerd te worden door het expertisecentrum. Het is belangrijk dat een bijdrage geleverd wordt aan bij- en nascholing van andere zorgverleners, zoals longartsen in perifere ziekenhuizen, maar ook verpleegkundigen en fysiotherapeuten. Dit kan via formele nascholingscursussen, maar ook op symposia en door interviews in diverse media. Ook het delen van kennis en nieuwe inzichten met patiënten hoort daar bij. Dit kan door te spreken op patiëntenbijeenkomsten of bijdragen te leveren aan informatiebladen, websites of wetenschappelijke adviesraad.

Als er van het shared care model gebruik wordt gemaakt is het van het grootste belang, dat er een uitstekende informatie uitwisseling is tussen beide centra. Speciale aandacht is hierbij nodig voor fysiotherapie en eventueel maatschappelijke ondersteuning.

Regelmatig en open contact tussen expertisecentrum en patiëntenvereniging is voor alle betrokkenen van groot belang. De patiëntenvereniging maakt verschillende soorten voorlichtingsmateriaal, waarvan de inhoud mede door experts wordt vormgegeven. Dit materiaal stelt patiënten in staat de regie in handen te houden en de juiste vragen te stellen. Op deze wijze kunnen zij een bijdrage leveren aan verbetering van het zorgproces. Dit kan ook door patiënten te laten spreken of vragen te laten stellen op bijeenkomsten en symposia binnen het centrum. Ook is de patiëntenvereniging een belangrijke gesprekspartner voor het centrum bij de keuze voor de richting van wetenschappelijk onderzoek. De patiëntenvereniging is bij uitstek geschikt om een vertaling te maken van de wensen en behoeften van patiënten wat betreft behandeling en zorg. Het is van belang dat zorgverleners na het stellen van de diagnose de patiënt attent maken op de vereniging en het voorlichtingsmateriaal beschikbaar stellen.

Helaas is voor longfibrosepatiënten geen genezing mogelijk en zal vroeger of later de fase van palliatieve zorg aanbreken. Hoe lang deze fase duurt, kan niemand zeggen. Het is belangrijk dat in deze fase patiënten en hun naasten professioneel worden ondersteund waarbij een zo goed mogelijke kwaliteit van leven het uitgangspunt is. Psychosociale begeleiding en emotionele ondersteuning door deskundigen op dit gebied zijn gewenst. Er is geen Richtlijn voor palliatieve zorg voor patiënten met longfibrose, wel kan de Richtlijn voor palliatieve zorg voor COPD patiënten zorgverleners handvatten bieden bij de zorg voor longfibrosepatiënten in de laatste fase van hun leven.

Referentities

- (1) Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011 Mar 15;183(6):788-824.
- (2) American Thoracic Society, European Respiratory Society. 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 Feb;161(2 Pt 1):646-664.
- (3) Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu G, Anstrom KJ, King TE, Jr, Lasky JA, Martinez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012 May 24;366(21):1968-1977.
- (4) Noth I, Anstrom KJ, Calvert SB, de Andrade J, Flaherty KR, Glazer C, et al. A placebo-controlled randomized trial of warfarin in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2012 Jul 1;186(1):88-95.
- (5) American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 Jan 15;165(2):277-304.
- (6) Visscher DW, Myers JL. Histologic spectrum of idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc* 2006 Jun;3(4):322-329.
- (7) Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I, Smith CJ, West J, Tata LJ. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax* 2006 Nov;61(11):980-985.
- (8) Scott J, Johnston I, Britton J. What causes cryptogenic fibrosing alveolitis? A case-control study of environmental exposure to dust. *BMJ* 1990 Nov 3;301(6759):1015-1017.
- (9) Mannino DM, Etzel RA, Parrish RG. Pulmonary fibrosis deaths in the United States, 1979-1991. An analysis of multiple-cause mortality data. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 May;153(5):1548-1552.
- (10) Raghu G, Freudenberg TD, Yang S, Curtis JR, Spada C, Hayes J, et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2006 Jan;27(1):136-142.
- (11) Douglas WW, Ryu JH, Schroeder DR. Idiopathic pulmonary fibrosis: Impact of oxygen and colchicine, prednisone, or no therapy on survival. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 Apr;161(4 Pt 1):1172-1178.

- (12) King TE, Jr, Tooze JA, Schwarz MI, Brown KR, Cherniack RM. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 Oct 1;164(7):1171-1181.
- (13) Iwai K, Mori T, Yamada N, Yamaguchi M, Hosoda Y. Idiopathic pulmonary fibrosis. Epidemiologic approaches to occupational exposure. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 Sep;150(3):670-675.
- (14) Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 Oct;150(4):967-972.
- (15) Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 Oct 1;174(7):810-816.
- (16) von Plessen C, Grinde O, Gulsvik A. Incidence and prevalence of cryptogenic fibrosing alveolitis in a Norwegian community. *Respir Med* 2003 Apr;97(4):428-435.
- (17) Karakatsani A, Papakosta D, Rapti A, Antoniou KM, Dimadi M, Markopoulou A, et al. Epidemiology of interstitial lung diseases in Greece. *Respir Med* 2009 Aug;103(8):1122-1129.
- (18) Hubbard R, Lewis S, Richards K, Johnston I, Britton J. Occupational exposure to metal or wood dust and aetiology of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Lancet* 1996 Feb 3;347(8997):284-289.
- (19) Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, Colby TV, Waldron JA. Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 Jan;155(1):242-248.
- (20) Enomoto T, Usuki J, Azuma A, Nakagawa T, Kudoh S. Diabetes mellitus may increase risk for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2003 Jun;123(6):2007-2011.
- (21) Steele MP, Speer MC, Loyd JE, Brown KK, Herron A, Slifer SH, et al. Clinical and pathologic features of familial interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 Nov 1;172(9):1146-1152.
- (22) Miyake Y, Sasaki S, Yokoyama T, Chida K, Azuma A, Suda T, et al. Occupational and environmental factors and idiopathic pulmonary fibrosis in Japan. *Ann Occup Hyg* 2005 Apr;49(3):259-265.
- (23) Taskar VS, Coultas DB. Is idiopathic pulmonary fibrosis an environmental disease? *Proc Am Thorac Soc* 2006 Jun;3(4):293-298.
- (24) Johnston ID, Prescott RJ, Chalmers JC, Rudd RM. British Thoracic Society study of cryptogenic fibrosing alveolitis: current presentation and initial management. *Fibrosing Alveolitis Subcommittee of the Research Committee of the British Thoracic Society. Thorax* 1997 Jan;52(1):38-44.
- (25) Hubbard R, Cooper M, Antoniak M, Venn A, Khan S, Johnston I, et al. Risk of cryptogenic fibrosing alveolitis in metal workers. *Lancet* 2000 Feb 5;355(9202):466-467.

- (26) Gustafson T, Dahlman-Hoglund A, Nilsson K, Strom K, Tornling G, Toren K. Occupational exposure and severe pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2007 Oct;101(10):2207-2212.
- (27) Ueda T, Ohta K, Suzuki N, Yamaguchi M, Hirai K, Horiuchi T, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and high prevalence of serum antibodies to hepatitis C virus. *Am Rev Respir Dis* 1992 Jul;146(1):266-268.
- (28) Irving WL, Day S, Johnston ID. Idiopathic pulmonary fibrosis and hepatitis C virus infection. *Am Rev Respir Dis* 1993 Dec;148(6 Pt 1):1683-1684.
- (29) Egan JJ, Stewart JP, Hasleton PS, Arrand JR, Carroll KB, Woodcock AA. Epstein-Barr virus replication within pulmonary epithelial cells in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1995 Dec;50(12):1234-1239.
- (30) Meliconi R, Andreone P, Fasano L, Galli S, Pacilli A, Miniero R, et al. Incidence of hepatitis C virus infection in Italian patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 1996 Mar;51(3):315-317.
- (31) Kuwano K, Nomoto Y, Kunitake R, Hagimoto N, Matsuba T, Nakanishi Y, et al. Detection of adenovirus E1A DNA in pulmonary fibrosis using nested polymerase chain reaction. *Eur Respir J* 1997 Jul;10(7):1445-1449.
- (32) Wangoo A, Shaw RJ, Diss TC, Farrell PJ, du Bois RM, Nicholson AG. Cryptogenic fibrosing alveolitis: lack of association with Epstein-Barr virus infection. *Thorax* 1997 Oct;52(10):888-891.
- (33) Yamaguchi S, Kubo K, Fujimoto K, Honda T, Sekiguchi M, Sodeyama T. Analysis of bronchoalveolar lavage fluid in patients with chronic hepatitis C before and after treatment with interferon alpha. *Thorax* 1997 Jan;52(1):33-37.
- (34) Yonemaru M, Kasuga I, Kusumoto H, Kunisawa A, Kiyokawa H, Kuwabara S, et al. Elevation of antibodies to cytomegalovirus and other herpes viruses in pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 1997 Sep;10(9):2040-2045.
- (35) Stewart JP, Egan JJ, Ross AJ, Kelly BG, Lok SS, Hasleton PS, et al. The detection of Epstein-Barr virus DNA in lung tissue from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 Apr;159(4 Pt 1):1336-1341.
- (36) Tsukamoto K, Hayakawa H, Sato A, Chida K, Nakamura H, Miura K. Involvement of Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 in disease progression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 2000 Nov;55(11):958-961.
- (37) Lok SS, Stewart JP, Kelly BG, Hasleton PS, Egan JJ. Epstein-Barr virus and wild p53 in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2001 Oct;95(10):787-791.
- (38) Idilman R, Cetinkaya H, Savas I, Aslan N, Sak SD, Bastemir M, et al. Bronchoalveolar lavage fluid analysis in individuals with chronic hepatitis C. *J Med Virol* 2002 Jan;66(1):34-39.

- (39) Kelly BG, Lok SS, Hasleton PS, Egan JJ, Stewart JP. A rearranged form of Epstein-Barr virus DNA is associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 Aug 15;166(4):510-513.
- (40) Arase Y, Ikeda K, Tsubota A, Saitoh S, Suzuki Y, Kobayashi M, et al. Usefulness of serum KL-6 for early diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis in patients with hepatitis C virus. *Hepatol Res* 2003 Oct;27(2):89-94.
- (41) Tang YW, Johnson JE, Browning PJ, Cruz-Gervis RA, Davis A, Graham BS, et al. Herpesvirus DNA is consistently detected in lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Microbiol* 2003 Jun;41(6):2633-2640.
- (42) Procop GW, Kohn DJ, Johnson JE, Li HJ, Loyd JE, Yen-Lieberman B, et al. BK and JC polyomaviruses are not associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Microbiol* 2005 Mar;43(3):1385-1386.
- (43) Zamo A, Poletti V, Reghellin D, Montagna L, Pedron S, Piccoli P, et al. HHV-8 and EBV are not commonly found in idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2005 Jun;22(2):123-128.
- (44) Tobin RW, Pope CE, 2nd, Pellegrini CA, Emond MJ, Sillery J, Raghu G. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 Dec;158(6):1804-1808.
- (45) Patti MG, Tedesco P, Golden J, Hays S, Hoopes C, Meneghetti A, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: how often is it really idiopathic? *J Gastrointest Surg* 2005 Nov;9(8):1053-6; discussion 1056-8.
- (46) Bitterman PB, Rennard SI, Keogh BA, Wewers MD, Adelberg S, Crystal RG. Familial idiopathic pulmonary fibrosis. Evidence of lung inflammation in unaffected family members. *N Engl J Med* 1986 May 22;314(21):1343-1347.
- (47) Marshall RP, Puddicombe A, Cookson WO, Laurent GJ. Adult familial cryptogenic fibrosing alveolitis in the United Kingdom. *Thorax* 2000 Feb;55(2):143-146.
- (48) Hodgson U, Laitinen T, Tukiainen P. Nationwide prevalence of sporadic and familial idiopathic pulmonary fibrosis: evidence of founder effect among multiplex families in Finland. *Thorax* 2002 Apr;57(4):338-342.
- (49) Allam JS, Limper AH. Idiopathic pulmonary fibrosis: is it a familial disease? *Curr Opin Pulm Med* 2006 Sep;12(5):312-317.
- (50) Lee HL, Ryu JH, Wittmer MH, Hartman TE, Lymp JF, Tazelaar HD, et al. Familial idiopathic pulmonary fibrosis: clinical features and outcome. *Chest* 2005 Jun;127(6):2034-2041.
- (51) Mageto YN, Raghu G. Genetic predisposition of idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 1997 Sep;3(5):336-340.

- (52) Raghu G, Hert R. Interstitial lung diseases: genetic predisposition and inherited interstitial lung diseases. *Sem Respir Med* 1993;14:323-332.
- (53) Rosas IO, Ren P, Avila NA, Chow CK, Franks TJ, Travis WD, et al. Early interstitial lung disease in familial pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 Oct 1;176(7):698-705.
- (54) Musk AW, Zilko PJ, Manners P, Kay PH, Kamboh MI. Genetic studies in familial fibrosing alveolitis. Possible linkage with immunoglobulin allotypes (Gm). *Chest* 1986 Feb;89(2):206-210.
- (55) Mathieson JR, Mayo JR, Staples CA, Muller NL. Chronic diffuse infiltrative lung disease: comparison of diagnostic accuracy of CT and chest radiography. *Radiology* 1989 Apr;171(1):111-116.
- (56) Hunninghake GW, Zimmerman MB, Schwartz DA, King TE, Jr, Lynch J, Hegele R, et al. Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 Jul 15;164(2):193-196.
- (57) Raghu G, Mageto YN, Lockhart D, Schmidt RA, Wood DE, Godwin JD. The accuracy of the clinical diagnosis of new-onset idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung disease: A prospective study. *Chest* 1999 Nov;116(5):1168-1174.
- (58) Grenier P, Valeyre D, Cluzel P, Brauner MW, Lenoir S, Chastang C. Chronic diffuse interstitial lung disease: diagnostic value of chest radiography and high-resolution CT. *Radiology* 1991 Apr;179(1):123-132.
- (59) Lee KS, Primack SL, Staples CA, Mayo JR, Aldrich JE, Muller NL. Chronic infiltrative lung disease: comparison of diagnostic accuracies of radiography and low- and conventional-dose thin-section CT. *Radiology* 1994 Jun;191(3):669-673.
- (60) Swensen SJ, Aughenbaugh GL, Myers JL. Diffuse lung disease: diagnostic accuracy of CT in patients undergoing surgical biopsy of the lung. *Radiology* 1997 Oct;205(1):229-234.
- (61) Ohshimo S, Bonella F, Cui A, Beume M, Kohno N, Guzman J, et al. Significance of bronchoalveolar lavage for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009 Jun 1;179(11):1043-1047.
- (62) Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, Brown KK, Costabel U, du Bois RM, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012 May 1;185(9):1004-1014.
- (63) Flaherty KR, Thwaite EL, Kazerooni EA, Gross BH, Toews GB, Colby TV, et al. Radiological versus histological diagnosis in UIP and NSIP: survival implications. *Thorax* 2003 Feb;58(2):143-148.
- (64) Park JH, Kim DS, Park IN, Jang SJ, Kitaichi M, Nicholson AG, et al. Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 Apr 1;175(7):705-711.

- (65) Wasicek CA, Reichlin M, Montes M, Raghu G. Polymyositis and interstitial lung disease in a patient with anti-Jo1 prototype. *Am J Med* 1984 Mar;76(3):538-544.
- (66) Flaherty KR, King TE,Jr, Raghu G, Lynch JP,3rd, Colby TV, Travis WD, et al. Idiopathic interstitial pneumonia: what is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med* 2004 Oct 15;170(8):904-910.
- (67) Flaherty KR, Andrei AC, King TE,Jr, Raghu G, Colby TV, Wells A, et al. Idiopathic interstitial pneumonia: do community and academic physicians agree on diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med* 2007 May 15;175(10):1054-1060.
- (68) Carrington CB, Gaensler EA, Coutu RE, FitzGerald MX, Gupta RG. Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. *N Engl J Med* 1978 Apr 13;298(15):801-809.
- (69) Tukiainen P, Taskinen E, Holsti P, Korhola O, Valle M. Prognosis of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1983 May;38(5):349-355.
- (70) Gross TJ, Hunninghake GW. Idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2001 Aug 16;345(7):517-525.
- (71) Panos RJ, Mortenson RL, Niccoli SA, King TE,Jr. Clinical deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: causes and assessment. *Am J Med* 1990 Apr;88(4):396-404.
- (72) Akira M, Hamada H, Sakatani M, Kobayashi C, Nishioka M, Yamamoto S. CT findings during phase of accelerated deterioration in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *AJR Am J Roentgenol* 1997 Jan;168(1):79-83.
- (73) Hubbard RB, Smith C, Le Jeune I, Gribbin J, Fogarty AW. The association between idiopathic pulmonary fibrosis and vascular disease: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 Dec 15;178(12):1257-1261.
- (74) BJORAKER JA, RYU JH, EDWIN MK, MYERS JL, TAZELAAR HD, SCHROEDER DR, et al. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 Jan;157(1):199-203.
- (75) Flaherty KR, Toews GB, Travis WD, Colby TV, Kazerooni EA, Gross BH, et al. Clinical significance of histological classification of idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2002 Feb;19(2):275-283.
- (76) Nicholson AG, Colby TV, du Bois RM, Hansell DM, Wells AU. The prognostic significance of the histologic pattern of interstitial pneumonia in patients presenting with the clinical entity of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 Dec;162(6):2213-2217.
- (77) Rudd RM, Prescott RJ, Chalmers JC, Johnston ID, Fibrosing Alveolitis Subcommittee of the Research Committee of the British Thoracic Society. British Thoracic Society Study on cryptogenic fibrosing alveolitis: Response to treatment and survival. *Thorax* 2007 Jan;62(1):62-66.

- (78) King TE,Jr, Schwarz MI, Brown K, Tooze JA, Colby TV, Waldron JA,Jr, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: relationship between histopathologic features and mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 Sep 15;164(6):1025-1032.
- (79) Selman M, Carrillo G, Estrada A, Mejia M, Becerril C, Cisneros J, et al. Accelerated variant of idiopathic pulmonary fibrosis: clinical behavior and gene expression pattern. *PLoS One* 2007 May 30;2(5):e482.
- (80) Mejia M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, Estrada A, Suarez T, Alonso D, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2009 Jul;136(1):10-15.
- (81) Wells AU, Desai SR, Rubens MB, Goh NS, Cramer D, Nicholson AG, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: a composite physiologic index derived from disease extent observed by computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 Apr 1;167(7):962-969.
- (82) Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006 Mar;129(3):746-752.
- (83) King TE,Jr, Behr J, Brown KK, du Bois RM, Lancaster L, de Andrade JA, et al. BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 Jan 1;177(1):75-81.
- (84) Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, Brown KK, Kaner RJ, King TE,Jr, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 Oct 1;176(7):636-643.
- (85) Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 May 1;171(9):1040-1047.
- (86) Martinez FJ, Safrin S, Weycker D, Starko KM, Bradford WZ, King TE,Jr, et al. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2005 Jun 21;142(12 Pt 1):963-967.
- (87) Ambrosini V, Cancellieri A, Chilosi M, Zompatori M, Trisolini R, Saragoni L, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: report of a series. *Eur Respir J* 2003 Nov;22(5):821-826.
- (88) Kim DS, Park JH, Park BK, Lee JS, Nicholson AG, Colby T. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: frequency and clinical features. *Eur Respir J* 2006 Jan;27(1):143-150.
- (89) Kondoh Y, Taniguchi H, Kawabata Y, Yokoi T, Suzuki K, Takagi K. Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis. Analysis of clinical and pathologic findings in three cases. *Chest* 1993 Jun;103(6):1808-1812.
- (90) Kondoh Y, Taniguchi H, Yokoi T, Nishiyama O, Ohishi T, Kato T, et al. Cyclophosphamide and low-dose prednisolone in idiopathic pulmonary fibrosis and fibrosing nonspecific interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2005 Mar;25(3):528-533.

- (91) Kubo H, Nakayama K, Yanai M, Suzuki T, Yamaya M, Watanabe M, et al. Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005 Sep;128(3):1475-1482.
- (92) Parambil JG, Myers JL, Ryu JH. Histopathologic features and outcome of patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis undergoing surgical lung biopsy. *Chest* 2005 Nov;128(5):3310-3315.
- (93) Tiitto L, Bloigu R, Heiskanen U, Paakko P, Kinnula VL, Kaarteenaho-Wiik R. Relationship between histopathological features and the course of idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia. *Thorax* 2006 Dec;61(12):1091-1095.
- (94) Rice AJ, Wells AU, Bouros D, du Bois RM, Hansell DM, Polychronopoulos V, et al. Terminal diffuse alveolar damage in relation to interstitial pneumonias. An autopsy study. *Am J Clin Pathol* 2003 May;119(5):709-714.
- (95) Churg A, Muller NL, Silva CI, Wright JL. Acute exacerbation (acute lung injury of unknown cause) in UIP and other forms of fibrotic interstitial pneumonias. *Am J Surg Pathol* 2007 Feb;31(2):277-284.
- (96) Kondo A, Saiki S. Acute exacerbation in idiopathic interstitial pneumonia (IIP). In: Harasawa M, Fukuchi Y, Morinari H, editors. *Interstitial pneumonia of unknown etiology*. Tokyo: University of Tokyo Press; 1989. p. 33-42.
- (97) Sakamoto K, Taniguchi H, Kondoh Y, Ono K, Hasegawa Y, Kitaichi M. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis as the initial presentation of the disease. *Eur Respir Rev* 2009 Jun;18(112):129-132.
- (98) Kondoh Y, Taniguchi H, Kataoka K, Kato K, Suzuki R, Ogura T, et al. Prognostic factors in rapidly progressive interstitial pneumonia. *Respirology* 2010 Feb;15(2):257-264.
- (99) Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ, Swanson KL, Chaowalit N, Decker PA, et al. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005 Oct;128(4):2393-2399.
- (100) Collard HR, Ryu JH, Douglas WW, Schwarz MI, Curran-Everett D, King TE, Jr, et al. Combined corticosteroid and cyclophosphamide therapy does not alter survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2004 Jun;125(6):2169-2174.
- (101) Hubbard R, Venn A, Smith C, Cooper M, Johnston I, Britton J. Exposure to commonly prescribed drugs and the etiology of cryptogenic fibrosing alveolitis: a case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 Mar;157(3 Pt 1):743-747.
- (102) Schwartz DA, Van Fossen DS, Davis CS, Helmers RA, Dayton CS, Burmeister LF, et al. Determinants of progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 Feb;149(2 Pt 1):444-449.
- (103) Enomoto N, Suda T, Kato M, Kaida Y, Nakamura Y, Imokawa S, et al. Quantitative analysis of fibroblastic foci in usual interstitial pneumonia. *Chest* 2006 Jul;130(1):22-29.

- (104) Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ, Swanson KL, Chaowalit N, Decker PA, et al. The impact of pulmonary hypertension on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005 Dec;128(6 Suppl):616S-617S.
- (105) Jegal Y, Kim DS, Shim TS, Lim CM, Do Lee S, Koh Y, et al. Physiology is a stronger predictor of survival than pathology in fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 Mar 15;171(6):639-644.
- (106) Wells AU, Hogaboam CM. Update in diffuse parenchymal lung disease 2007. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 Mar 15;177(6):580-584.
- (107) Collard HR, King TE, Jr, Bartelson BB, Vourlekis JS, Schwarz MI, Brown KK. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 Sep 1;168(5):538-542.
- (108) King TE, Jr, Safrin S, Starko KM, Brown KK, Noble PW, Raghu G, et al. Analyses of efficacy end points in a controlled trial of interferon-gamma 1b for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005 Jan;127(1):171-177.
- (109) Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG, Colby TV, Bisirtzoglou D, Nikolakopoulou A, et al. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 Sep 1;168(5):531-537.
- (110) Flaherty KR, Mumford JA, Murray S, Kazerooni EA, Gross BH, Colby TV, et al. Prognostic implications of physiologic and radiographic changes in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 Sep 1;168(5):543-548.
- (111) Lynch DA, Godwin JD, Safrin S, Starko KM, Hormel P, Brown KK, et al. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 Aug 15;172(4):488-493.
- (112) Best AC, Meng J, Lynch AM, Bozic CM, Miller D, Grunwald GK, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: physiologic tests, quantitative CT indexes, and CT visual scores as predictors of mortality. *Radiology* 2008 Mar;246(3):935-940.
- (113) Jeong YJ, Lee KS, Muller NL, Chung MP, Chung MJ, Han J, et al. Usual interstitial pneumonia and non-specific interstitial pneumonia: serial thin-section CT findings correlated with pulmonary function. *Korean J Radiol* 2005 Jul-Sep;6(3):143-152.
- (114) Shin KM, Lee KS, Chung MP, Han J, Bae YA, Kim TS, et al. Prognostic determinants among clinical, thin-section CT, and histopathologic findings for fibrotic idiopathic interstitial pneumonias: tertiary hospital study. *Radiology* 2008 Oct;249(1):328-337.
- (115) Sumikawa H, Johkoh T, Colby TV, Ichikado K, Suga M, Taniguchi H, et al. Computed tomography findings in pathological usual interstitial pneumonia: relationship to survival. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 Feb 15;177(4):433-439.

- (116) Hallstrand TS, Boitano LJ, Johnson WC, Spada CA, Hayes JG, Raghu G. The timed walk test as a measure of severity and survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2005 Jan;25(1):96-103.
- (117) Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, Colby TV, Travis WD, Long Q, et al. Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 Nov 1;168(9):1084-1090.
- (118) Enright PL. The six-minute walk test. *Respir Care* 2003 Aug;48(8):783-785.
- (119) Monaghan H, Wells AU, Colby TV, du Bois RM, Hansell DM, Nicholson AG. Prognostic implications of histologic patterns in multiple surgical lung biopsies from patients with idiopathic interstitial pneumonias. *Chest* 2004 Feb;125(2):522-526.
- (120) Flaherty KR, Travis WD, Colby TV, Toews GB, Kazerooni EA, Gross BH, et al. Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 Nov 1;164(9):1722-1727.
- (121) Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, Sutton MS, Zisman DA, Blumenthal NP, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 Mar 1;167(5):735-740.
- (122) Nathan SD, Shlobin OA, Barnett SD, Saggar R, Belperio JA, Ross DJ, et al. Right ventricular systolic pressure by echocardiography as a predictor of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2008 Sep;102(9):1305-1310.
- (123) Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, Housten-Harris T, Champion HC, Girgis RE, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009 Apr 1;179(7):615-621.
- (124) Mejia M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, Estrada A, Suarez T, Alonso D, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2009 Jul;136(1):10-15.
- (125) Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005 Oct;26(4):586-593.
- (126) Davies HR, Richeldi L, Walters EH. Immunomodulatory agents for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3)(3):CD003134.
- (127) Richeldi L, Davies HR, Ferrara G, Franco F. Corticosteroids for idiopathic pulmonary fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3)(3):CD002880.
- (128) Turner-Warwick M, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis: response to corticosteroid treatment and its effect on survival. *Thorax* 1980 Aug;35(8):593-599.

- (129) Gay SE, Kazerooni EA, Toews GB, Lynch JP,3rd, Gross BH, Cascade PN, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: predicting response to therapy and survival. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 Apr;157(4 Pt 1):1063-1072.
- (130) Flaherty KR, Toews GB, Lynch JP,3rd, Kazerooni EA, Gross BH, Strawderman RL, et al. Steroids in idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective assessment of adverse reactions, response to therapy, and survival. *Am J Med* 2001 Mar;110(4):278-282.
- (131) Nagai S, Kitaichi M, Hamada K, Nagao T, Hoshino Y, Miki H, et al. Hospital-based historical cohort study of 234 histologically proven Japanese patients with IPF. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999 Sep;16(2):209-214.
- (132) Peters SG, McDougall JC, Douglas WW, Coles DT, DeRemee RA. Colchicine in the treatment of pulmonary fibrosis. *Chest* 1993 Jan;103(1):101-104.
- (133) Entzian P, Schlaak M, Seitzer U, Bufe A, Acil Y, Zabel P. Antiinflammatory and antifibrotic properties of colchicine: implications for idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung* 1997;175(1):41-51.
- (134) Selman M, Carrillo G, Salas J, Padilla RP, Perez-Chavira R, Sansores R, et al. Colchicine, D-penicillamine, and prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a controlled clinical trial. *Chest* 1998 Aug;114(2):507-512.
- (135) Fiorucci E, Lucantoni G, Paone G, Zotti M, Li BE, Serpilli M, et al. Colchicine, cyclophosphamide and prednisone in the treatment of mild-moderate idiopathic pulmonary fibrosis: comparison of three currently available therapeutic regimens. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2008 Mar-Apr;12(2):105-111.
- (136) Antoniou KM, Nicholson AG, Dimadi M, Malagari K, Latsi P, Rapti A, et al. Long-term clinical effects of interferon gamma-1b and colchicine in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2006 Sep;28(3):496-504.
- (137) Douglas WW, Ryu JH, Swensen SJ, Offord KP, Schroeder DR, Caron GM, et al. Colchicine versus prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. A randomized prospective study. Members of the Lung Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 Jul;158(1):220-225.
- (138) Alton EW, Johnson M, Turner-Warwick M. Advanced cryptogenic fibrosing alveolitis: preliminary report on treatment with cyclosporin A. *Respir Med* 1989 Jul;83(4):277-279.
- (139) Moolman JA, Bardin PG, Rossouw DJ, Joubert JR. Cyclosporin as a treatment for interstitial lung disease of unknown aetiology. *Thorax* 1991 Aug;46(8):592-595.
- (140) Homma S, Sakamoto S, Kawabata M, Kishi K, Tsuboi E, Motoi N, et al. Cyclosporin treatment in steroid-resistant and acutely exacerbated interstitial pneumonia. *Intern Med* 2005 Nov;44(11):1144-1150.
- (141) Grgic A, Lausberg H, Heinrich M, Koenig J, Uder M, Sybrecht GW, et al. Progression of fibrosis in usual interstitial pneumonia: serial evaluation of the native lung after single lung transplantation. *Respiration* 2008;76(2):139-145.

- (142) Wahidi MM, Ravenel J, Palmer SM, McAdams HP. Progression of idiopathic pulmonary fibrosis in native lungs after single lung transplantation. *Chest* 2002 Jun;121(6):2072-2076.
- (143) Winterbauer RH, Hammar SP, Hallman KO, Hays JE, Pardee NE, Morgan EH, et al. Diffuse interstitial pneumonitis. Clinicopathologic correlations in 20 patients treated with prednisone/azathioprine. *Am J Med* 1978 Oct;65(4):661-672.
- (144) Raghu G, Depaso WJ, Cain K, Hammar SP, Wetzel CE, Dreis DF, et al. Azathioprine combined with prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Am Rev Respir Dis* 1991 Aug;144(2):291-296.
- (145) Johnson MA, Kwan S, Snell NJ, Nunn AJ, Darbyshire JH, Turner-Warwick M. Randomised controlled trial comparing prednisolone alone with cyclophosphamide and low dose prednisolone in combination in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1989 Apr;44(4):280-288.
- (146) Pereira CA, Malheiros T, Coletta EM, Ferreira RG, Rubin AS, Otta JS, et al. Survival in idiopathic pulmonary fibrosis-cytotoxic agents compared to corticosteroids. *Respir Med* 2006 Feb;100(2):340-347.
- (147) Cantin AM, Hubbard RC, Crystal RG. Glutathione deficiency in the epithelial lining fluid of the lower respiratory tract in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1989 Feb;139(2):370-372.
- (148) Behr J, Maier K, Degenkolb B, Krombach F, Vogelmeier C. Antioxidative and clinical effects of high-dose N-acetylcysteine in fibrosing alveolitis. Adjunctive therapy to maintenance immunosuppression. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 Dec;156(6):1897-1901.
- (149) Demedts M, Behr J, Buhl R, Costabel U, Dekhuijzen R, Jansen HM, et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005 Nov 24;353(21):2229-2242.
- (150) Hunninghake GW. Antioxidant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005 Nov 24;353(21):2285-2287.
- (151) Wells AU. Antioxidant therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: hope is kindled. *Eur Respir J* 2006 Apr;27(4):664-666.
- (152) Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu G, Anstrom KJ, King TE, Jr, Lasky JA, Martinez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2012 May 24;366(21):1968-1977.
- (153) Tomioka H, Kuwata Y, Imanaka K, Hashimoto K, Ohnishi H, Tada K, et al. A pilot study of aerosolized N-acetylcysteine for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2005 Sep;10(4):449-455.
- (154) Ziesche R, Hofbauer E, Wittmann K, Petkov V, Block LH. A preliminary study of long-term treatment with interferon gamma-1b and low-dose prednisolone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 1999 Oct 21;341(17):1264-1269.

- (155) Raghu G, Brown KK, Bradford WZ, Starko K, Noble PW, Schwartz DA, et al. A placebo-controlled trial of interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2004 Jan 8;350(2):125-133.
- (156) King TE,Jr, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Hormel P, Lancaster L, et al. Effect of interferon gamma-1b on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (INSPIRE): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009 Jul 18;374(9685):222-228.
- (157) Thannickal VJ, Flaherty KR, Martinez FJ, Lynch JP,3rd. Idiopathic pulmonary fibrosis: emerging concepts on pharmacotherapy. *Expert Opin Pharmacother* 2004 Aug;5(8):1671-1686.
- (158) Raghu G, King TE,Jr, Behr J, Brown KK, du Bois RM, Leconte I, et al. Quality of life and dyspnoea in patients treated with bosentan for idiopathic pulmonary fibrosis (BUILD-1). *Eur Respir J* 2010 Jan;35(1):118-123.
- (159) King TE,Jr, Brown KK, Raghu G, du Bois RM, Lynch DA, Martinez F, et al. BUILD-3: a randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011 Jul 1;184(1):92-99.
- (160) Raghu G, Behr J, Brown KK, Egan JJ, Kawut SM, Flaherty KR, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med* 2013 May 7;158(9):641-649.
- (161) Raghu G, Million-Rousseau R, Morganti A, Perchenet L, Behr J, MUSIC study group. Macitentan for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: the randomised controlled MUSIC trial. *Eur Respir J* 2013 May 16.
- (162) Mohler KM, Torrance DS, Smith CA, Goodwin RG, Stremler KE, Fung VP, et al. Soluble tumor necrosis factor (TNF) receptors are effective therapeutic agents in lethal endotoxemia and function simultaneously as both TNF carriers and TNF antagonists. *J Immunol* 1993 Aug 1;151(3):1548-1561.
- (163) Sime PJ, Marr RA, Gauldie D, Xing Z, Hewlett BR, Graham FL, et al. Transfer of tumor necrosis factor-alpha to rat lung induces severe pulmonary inflammation and patchy interstitial fibrogenesis with induction of transforming growth factor-beta1 and myofibroblasts. *Am J Pathol* 1998 Sep;153(3):825-832.
- (164) Piguet PF, Ribaux C, Karpuz V, Grau GE, Kapanci Y. Expression and localization of tumor necrosis factor-alpha and its mRNA in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Pathol* 1993 Sep;143(3):651-655.
- (165) Raghu G, Brown KK, Costabel U, Cottin V, du Bois RM, Lasky JA, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with etanercept: an exploratory, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 Nov 1;178(9):948-955.

- (166) Raghu G, Johnson WC, Lockhart D, Mageto Y. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone: results of a prospective, open-label Phase II study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 Apr;159(4 Pt 1):1061-1069.
- (167) Nagai S, Hamada K, Shigematsu M, Taniyama M, Yamauchi S, Izumi T. Open-label compassionate use one year-treatment with pirfenidone to patients with chronic pulmonary fibrosis. *Intern Med* 2002 Dec;41(12):1118-1123.
- (168) Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010 Apr;35(4):821-829.
- (169) Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011 May 21;377(9779):1760-1769.
- (170) Daniels CE, Lasky JA, Limper AH, Mieras K, Gabor E, Schroeder DR, et al. Imatinib treatment for idiopathic pulmonary fibrosis: Randomized placebo-controlled trial results. *Am J Respir Crit Care Med* 2010 Mar 15;181(6):604-610.
- (171) Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2011 Sep 22;365(12):1079-1087.
- (172) Morrison DA, Stovall JR. Increased exercise capacity in hypoxemic patients after long-term oxygen therapy. *Chest* 1992 Aug;102(2):542-550.
- (173) Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med* 1980 Sep;93(3):391-398.
- (174) Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet* 1981 Mar 28;1(8222):681-686.
- (175) Mason DP, Brizzio ME, Alster JM, McNeill AM, Murthy SC, Budev MM, et al. Lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Thorac Surg* 2007 Oct;84(4):1121-1128.
- (176) Keating D, Levvey B, Kotsimbos T, Whitford H, Westall G, Williams T, et al. Lung transplantation in pulmonary fibrosis: challenging early outcomes counterbalanced by surprisingly good outcomes beyond 15 years. *Transplant Proc* 2009 Jan-Feb;41(1):289-291.
- (177) Thabut G, Mal H, Castier Y, Groussard O, Brugiere O, Marrash-Chahla R, et al. Survival benefit of lung transplantation for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003 Aug;126(2):469-475.
- (178) Egan JJ, Martinez FJ, Wells AU, Williams T. Lung function estimates in idiopathic pulmonary fibrosis: the potential for a simple classification. *Thorax* 2005 Apr;60(4):270-273.

- (179) Thabut G, Christie JD, Ravaud P, Castier Y, Dauriat G, Jebrak G, et al. Survival after bilateral versus single-lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2009 Dec 1;151(11):767-774.
- (180) ten Klooster L, van Moorsel CH, van Hal PT, van den Blink B, Nossent GD, Verschuuren EA, et al. High mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis on Dutch lung transplant waiting list. *Ned Tijdschr Geneesk* 2012;156(2):A3752.
- (181) Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update--a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006 Jul;25(7):745-755.
- (182) Blivet S, Philit F, Sab JM, Langevin B, Paret M, Guerin C, et al. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis admitted to the ICU for respiratory failure. *Chest* 2001 Jul;120(1):209-212.
- (183) Molina-Molina M, Badia JR, Marin-Arguedas A, Xaubet A, Santos MJ, Nicolas JM, et al. Outcomes and clinical characteristics of patients with pulmonary fibrosis and respiratory failure admitted to an intensive care unit. A study of 20 cases. *Med Clin (Barc)* 2003 Jun 14;121(2):63-67.
- (184) Saydain G, Islam A, Afessa B, Ryu JH, Scott JP, Peters SG. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis admitted to the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 Sep 15;166(6):839-842.
- (185) Nava S, Rubini F. Lung and chest wall mechanics in ventilated patients with end stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 1999 May;54(5):390-395.
- (186) Stern JB, Mal H, Groussard O, Brugiere O, Marceau A, Jebrak G, et al. Prognosis of patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis requiring mechanical ventilation for acute respiratory failure. *Chest* 2001 Jul;120(1):213-219.
- (187) Al-Hameed FM, Sharma S. Outcome of patients admitted to the intensive care unit for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Can Respir J* 2004 Mar;11(2):117-122.
- (188) Fumeaux T, Rothmeier C, Jolliet P. Outcome of mechanical ventilation for acute respiratory failure in patients with pulmonary fibrosis. *Intensive Care Med* 2001 Dec;27(12):1868-1874.
- (189) Mollica C, Paone G, Conti V, Ceccarelli D, Schmid G, Mattia P, et al. Mechanical ventilation in patients with end-stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration* 2010;79(3):209-215.
- (190) Rangappa P, Moran JL. Outcomes of patients admitted to the intensive care unit with idiopathic pulmonary fibrosis. *Crit Care Resusc* 2009 Jun;11(2):102-109.
- (191) Mallick S. Outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) ventilated in intensive care unit. *Respir Med* 2008 Oct;102(10):1355-1359.

- (192) Shafii AE, Mason DP, Brown CR, Vakil N, Johnston DR, McCurry KR, et al. Growing experience with extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation. *ASAIO J* 2012 Sep-Oct;58(5):526-529.
- (193) Fuehner T, Kuehn C, Hadem J, Wiesner O, Gottlieb J, Tudorache I, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in awake patients as bridge to lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2012 Apr 1;185(7):763-768.
- (194) Holland AE, Hill CJ, Conron M, Munro P, McDonald CF. Short term improvement in exercise capacity and symptoms following exercise training in interstitial lung disease. *Thorax* 2008 Jun;63(6):549-554.
- (195) Nishiyama O, Kondoh Y, Kimura T, Kato K, Kataoka K, Ogawa T, et al. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2008 May;13(3):394-399.
- (196) Ferreira A, Garvey C, Connors GL, Hilling L, Rigler J, Farrell S, et al. Pulmonary rehabilitation in interstitial lung disease: benefits and predictors of response. *Chest* 2009 Feb;135(2):442-447.
- (197) Ferreira G, Feuerman M, Spiegler P. Results of an 8-week, outpatient pulmonary rehabilitation program on patients with and without chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil* 2006 Jan-Feb;26(1):54-60.
- (198) Jastrzebski D, Gumola A, Gawlik R, Kozielski J. Dyspnea and quality of life in patients with pulmonary fibrosis after six weeks of respiratory rehabilitation. *J Physiol Pharmacol* 2006 Sep;57 Suppl 4:139-148.
- (199) Naji NA, Connor MC, Donnelly SC, McDonnell TJ. Effectiveness of pulmonary rehabilitation in restrictive lung disease. *J Cardiopulm Rehabil* 2006 Jul-Aug;26(4):237-243.
- (200) Behr J, Gunther A, Ammenwerth W, Bittmann I, Bonnet R, Buhl R, et al. German guideline for diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis. *Pneumologie* 2013 Feb;67(2):81-111.