

## Summary

## Samenvatting



## SUMMARY

Interstitial Lung Diseases (ILDs) and Pulmonary Hypertension (PH) are umbrella terms to describe two groups of chronic and debilitating lung disorders.

Interstitial lung diseases (ILDs) comprise more than 200 different disorders, characterized by interstitial inflammation, cellular proliferation, fibrosis or a combination of these processes, which damage the lungs. Some ILDs are reversible whereas others show a progressive scarring of lung tissue with rapid decline of lung function and ultimately death. Two of the most common ILDs are Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and sarcoidosis.

IPF is a fatal lung disease of unknown etiology, characterized by an irreversible decline of lung volume and gas exchange. Although the clinical course of IPF varies, overall prognosis is poor with a median survival of 2-4 year after diagnosis, if patients are not being treated. At this moment there is no curative treatment for IPF. Two antifibrotic drugs (nintedanib and pirfenidon) which have been demonstrated to slow down disease progression are currently used as standard medical care. When treatment fails, lung transplantation is the only option left, when patients are eligible. The main symptoms patients with IPF suffer from are breathlessness, chronic cough, fatigue, anxiety and depression, which often severely impair their quality of life (QOL).

Sarcoidosis is a chronic systemic inflammatory disease of unknown cause, characterized by formation of granulomas. Although sarcoidosis can affect any organ, particularly the lungs, eyes, skin, liver and lymphatic system are involved. Depending on the organs involved, patients suffer from symptoms such as dyspnea, cough, fatigue, muscle pain, weakness, fever, and lack of appetite having a negative impact on their (QOL). The majority of patients recovers from sarcoidosis spontaneously. However, a significant minority of the patients develops progressive or chronic disease.

PH is a pathophysiological disorder, characterized by narrowing of the pulmonary vessels, leading to elevated pressures in the pulmonary circulation and in the right ventricle. This will lead to progressive right ventricle dysfunction, resulting in right heart failure and ultimately death. Patients with PH experience symptoms as breathlessness, fatigue, chest pain, dizziness, and syncope. These symptoms start occurring on exertion and will eventually also occur at rest. PH is categorized in five groups. The studies described in this thesis focuses on two categories: Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) and Chronic Thromboembolic Pulmonary hypertension (CTEPH).

PAH is a rare and incurable condition of the pulmonary vasculature, characterized by endothelial dysfunction, muscularization of the small arteries and thickening of the adventitia. These processes lead to an elevated pulmonary vascular resistance (PVR) and increased pulmonary arterial pressures (PAP), which will ultimately lead to progressive right ventricular failure. Despite improvements in medical treatment of PAH in the last 2 decades, patients still have a poor prognosis and an impaired health-related QOL due to physical, emotional and social problems (5-years survival approx. 70%).

CTEPH is caused by thromboembolic obstruction of the pulmonary arteries and arteriopathy, which increases the PVR and the PAP. Some CTEPH patients can effectively be cured by a surgical intervention (pulmonary endarterectomy) or balloon angioplasty. For inoperable CTEPH patients, or patients with rest PAH after surgery, specific PAH medication is a therapeutic option.

Traditionally disease progression and effect of treatments in ILDs and PH are assessed by physiological outcomes measured in hospital, such as lung function and six-minute walk test. However, in both disease areas there is an increasing awareness of the importance to include patient-centered outcomes such as symptoms and quality of life, when assessing effects of treatment and other interventions. Patients can play a central role in collecting these outcome measures, by using patient-reported outcome measures (PROMs) and patient-recorded outcome measures. There is a paucity of patient-centered outcome measures and interventions aimed at improving QOL, both for patients with ILD and PH. The research described in this thesis aimed to translate and validate PROMs for ILDs and PH for Dutch patients (part 1), develop patient-recorded outcome measures (part 2) and interventions aimed at improving QOL for patients (part 3).

#### *Part 1: Validation of patient-reported outcomes in patients with ILD and PH*

In **chapter 2** we present the translation and validation of the King's Brief Interstitial Lung Disease (K-BILD) questionnaire in French, Italian, Swedish, and Dutch. No disease-specific instruments existed in Dutch, French, Italian, and Swedish to measure health status in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and other interstitial lung diseases (ILDs). The K-BILD questionnaire is a 15-item validated questionnaire assessing health status in patients with ILD and was originally developed in the United Kingdom (2012). The aim of this study was to translate and validate this PROM to make it available for clinical trials and clinical care in France, Italy, Sweden and the Netherlands. The French, Italian, Swedish, and Dutch versions of the K-BILD questionnaire demonstrated excellent validity, comparable to the original English K-BILD.

**Chapter 3** describes the translation and validation of the King's Sarcoidosis Questionnaire (KSQ) into Dutch. The KSQ is a brief questionnaire assessing health status using five modules (General Health Status, Lung, Medication, Skin, Eyes) in patients with sarcoidosis. The KSQ originates from the UK and was developed in 2012, it contains 29 items and is adaptable to individual organ involvement. The aim of this study was to validate the KSQ in a Dutch sarcoidosis population. The Dutch translation showed to be a valid and reliable PROM to measure health status in Dutch patients with sarcoidosis.

In **chapter 4** we translated and validated The Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR) into Dutch. The CAMPHOR is the first disease-specific instruments for pulmonary arterial hypertension (PAH) to assess patient-perceived symptoms, activity limitations and quality of life. It has been developed in the UK. To be able to use this questionnaire in the Netherlands, the aim of the study was to translate and validate this instrument for the Dutch-speaking population. The Dutch version of the CAMPHOR showed to be a reliable and valid instrument to measure quality of life and health status in patients with PAH and CTEPH.

*Part 2: Development of patient-recorded outcome measures*

In **chapter 5** we evaluated early steroid treatment effects in newly treated pulmonary sarcoidosis patients using daily patient-recordings of home spirometry. Optimization of first-line prednisone therapy for sarcoidosis is urgently needed, since side effects of steroid treatment can be severe and long-term benefits are debated. Prospective data on the early response of prednisone treatment was still lacking. The aim of the study was to evaluate the early lung function response to prednisone treatment and tapering, using daily home spirometry. The results showed that in newly treated sarcoidosis patients, the greatest effect on Forced Vital Capacity, fatigue and dyspnea symptoms occurs within 2–3 weeks after initiation of prednisone therapy. These results suggest that frequent home monitoring of FVC and symptoms has the potential to help individualize prednisone therapy in pulmonary sarcoidosis patients, aiming at early dose tapering, resulting in side effect reduction and improvement of quality of life.

**Chapter 6** presents our pilot study to evaluate feasibility, experiences and barriers of a home monitoring program including real-time wireless home spirometry in IPF patients. Patients with IPF often experience symptoms such as progressive dyspnea and immobility, making regular hospital visits a challenge. New eHealth technologies hold great potential for research and care by facilitating real-time, frequent data collection from home. Home monitoring experiences in IPF patients are limited, not yet real-time available nor implemented in daily care. The results showed that a home monitoring program including wireless home spirometry, is reliable, highly feasible and appreciated

by patients with IPF. It enables real-time detection of change in FVC and PROs, and in this way could facilitate personalized care. Both patients and researchers suggested relatively easy solutions for the identified potential barriers regarding real-time home monitoring in IPF, which were used to further optimize the system.

**In chapter 7** we assessed the impact of adopting new TLCO reference values on clinical trial eligibility for IPF patients. IPF patients are often keen to participate in clinical trials that may give them the opportunity to improve their disease outcome. Inclusion criteria for these trials include a threshold for the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide in percentage of the predicted value (TLCO %predicted). Screen failures are frequently based on TLCO % predicted below the lower limits permitted in the study. In 2017 the Global Lung Function Initiative (GLI) established new reference values for the TLCO. Many lung function laboratories still use older reference values. Our study aimed to assess the impact of the new TLCO reference values on inclusion in medication trials for IPF patients. Our results show that switching to the new GLI TLCO reference equations may have a small positive effect on trial inclusion for IPF patients. Physicians should be aware that the choice of a reference set can make a difference in trial inclusion for the individual patient. Urgent adoption of the globally derived and applicable GLI reference set is needed to reduce variability in trial eligibility between laboratories.

*Part 3: Interventions aimed at improving quality of life in ILD and PH patients.*

**Chapter 8** describes a pilot study to explore feasibility and effects of a walk-bike in IPF patients. Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is characterized by progressive loss of pulmonary function and exercise capacity, leading to loss of quality of life and often social isolation. A new walking aid, the walk-bike, showed an improvement in exercise performance in COPD patients. Aims of this pilot study were to evaluate the feasibility of a homebased walk-bike intervention study in IPF patients and to explore the effect of the walk-bike on quality of life and exercise capacity.

The study revealed several hurdles and it was concluded that a larger study on walk-bike training-effects in IPF patients does not seem feasible. Patient experience and satisfaction with the bike greatly varied, which seems to limit its use to a small minority of patients. The walk-bike improved action radius and showed a tendency towards improvement in QoL. No effect on exercise capacity was observed.

**In chapter 9** we evaluated the effects of a 10-week multidisciplinary pulmonary rehabilitation program in PH patients. Pulmonary arterial hypertension (PAH) is characterized by increased pulmonary vascular resistance and right ventricular impairment, leading to exertional dyspnea, skeletal muscle weakness, and poor quality of life. Apart from

treatment with PAH-specific drugs, guidelines recommend pulmonary rehabilitation (PR). Clinical PR programs have shown improvement in functional capacity and quality of life. However, little is known about the safety and the effectiveness of an entirely outpatient PR program. The aim of our study was to assess safety and effectiveness of a multidisciplinary outpatient PR program. This study demonstrated that a 10-wk multidisciplinary outpatient PR program is safe and has considerable beneficial effects on functional capacity, functional endurance, skeletal muscle function, and health-related quality of life for patients with PAH or CTEPH.





## SAMENVATTING

Interstitiële longziekten (ILD) en pulmonale hypertensie (PH) zijn verzamelnamen om twee groepen van patiënten te beschrijven met zeldzame, meestal chronische longaandoeningen.

ILDs worden gekenmerkt door aantasting van het interstitium (de ruimte tussen longbloedvaten en longblaasjes), door ontsteking, littekenweefselvorming (fibrose), of een combinatie daarvan. Hierdoor neemt vaak zowel de longcapaciteit als de zuurstofopname af. Er zijn meer dan 200 verschillende interstitiële longaandoeningen waarvan sommige omkeerbaar zijn, terwijl andere een progressieve littekenvorming van het longweefsel laten zien met een snelle afname van de longfunctie en uiteindelijk overlijden. De onderzoeken in dit proefschrift richten zich op de twee meest voorkomende ILDs: idiopathische pulmonale fibrose (IPF) en sarcoïdose.

IPF is een fatale longziekte van onbekende oorzaak met een progressieve verlittekening van de longen (fibrose), met als gevolg achteruitgang van het longvolume en toenemende kortademigheid. Hoewel het klinische verloop van IPF varieert, is de algemene prognose slecht met een mediane overleving van 2-4 jaar na de diagnose, zonder behandeling. Op dit moment is er geen remedie voor IPF, behalve longtransplantatie. Twee anti-fibrotische geneesmiddelen (nintedanib en pirfenidone) die de progressie van de ziekte vertragen, zijn momenteel samen met ondersteunende maatregelen, de zorgstandaard.

Sarcoïdose is een chronische systeem ziekte van onbekende oorzaak, die gekenmerkt wordt door de vorming van granulomen; kleine opeenhopingen van ontstekingscellen. Hoewel deze ziekte elk orgaan kan treffen, komt sarcoïdose het meest voor in de longen, de ogen, de huid, de lever en het lymfesysteem. De klachten die patiënten ervaren zijn afhankelijk van welke organen betrokken zijn, maar kunnen ook specifiek zijn, zoals bijvoorbeeld moeheid. De meerderheid van de patiënten herstelt spontaan van sarcoïdose, maar bij een significante minderheid wordt de ziekte chronisch en progressief.

Pulmonale hypertensie is een longaandoening waarbij door een vernauwing van de longvaten een hoge bloeddruk ontstaat in de longcirculatie. Omdat de rechter hart helft steeds harder moet werken om het bloed door de vernauwde longvaten te pompen, wordt de spierwand van het hart dikker en de rechter hartkamer groter. Op den duur werkt de pompfunctie van het hart onvoldoende en gaat de rechter hartkamer falen. Doordat de longen onvoldoende zuurstof op kunnen nemen, krijgen patiënten met pulmonale hypertensie klachten als vermoeidheid, kortademigheid, pijn op de borst,

duizeligheid en flauwvallen. Deze symptomen treden meestal op tijdens inspanning, wanneer het hart er niet in slaagt het hartminuutvolume te verhogen.

Oorzaken van pulmonale hypertensie zijn vaak onderliggende aandoeningen zoals longziekten en aandoeningen van de linker hartkamer. De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) heeft PH ingedeeld in vijf groepen. Dit proefschrift richt zich op twee daarvan, namelijk pulmonale arteriële hypertensie (PAH) en chronische trombo-embolische pulmonale hypertensie (CTEPH).

PAH is een zeldzame ongeneeslijke vorm. De vernauwing in de longvaten ontstaat door een ziekteproces van de binnenlaag van bloedvaatwand, waaronder beschadiging van het oppervlak, een toename van spiervezels in de wand en verdikking van de buitenlaag van de bloedvaten. De oorzaak hiervan is niet duidelijk, mogelijk speelt erfelijkheid in een aantal gevallen een rol.

Verder is bekend dat bij een aantal auto-immuunziekten PAH vaker optreedt, zoals ook bij patiënten met bepaalde aangeboren hartafwijkingen. Ondanks verbeteringen in de medische behandeling van pulmonale arteriële hypertensie in de laatste twee decennia, hebben deze patiënten met PAH een slechte prognose en een verlaagde kwaliteit van leven ten gevolge van fysieke, emotionele en sociale problemen.

CTEPH wordt veroorzaakt door obstructie van longslagaders door het optreden van chronische bloedstolsels (longembolieën). Zestig procent van deze patiënten kan tegenwoordig worden behandeld middels een operatie. Een gedeelte van de patiënten kan worden geholpen met een dotter procedure of medicamenteuze therapie.

Traditioneel wordt de ziekteprogressie en de effectiviteit van een behandeling bij ILD en PH patiënten beoordeeld aan de hand van fysiologische uitkomstmaten, zoals longfunctietesten en de 6-minuten wandeltest. Deze onderzoeken worden uitgevoerd in het ziekenhuis. Echter, er is steeds meer erkenning dat uitkomstmaten vanuit patiëntperspectief, zoals symptomen en kwaliteit van leven, belangrijk zijn en daarom beter moeten worden onderzocht. Patiënten kunnen een centrale rol vervullen bij het verzamelen van deze gegevens door gebruik te maken van door de patiënt gerapporteerde uitkomstmaten (PROMs) en door de patiënt zelf gemeten uitkomstmaten. PROMs zijn formele meetinstrumenten (meestal vragenlijsten) die, mits ze goed gevalideerd zijn, in staat zijn om subjectieve waarden als symptomen en kwaliteit van leven, op een betrouwbare manier te meten en te kwantificeren.

Patiëntgerichte uitkomstmaten én interventies die gericht zijn op het verbeteren van de kwaliteit van leven zijn schaars, zowel voor patiënten met ILD als met PH. De onderzoeken beschreven in deel 1 van dit proefschrift zijn gericht op het vertalen en valideren van ILD- en PH-specifieke PROMs, om ze beschikbaar te maken voor Nederlandse patiënten. In deel 2 van dit proefschrift beschrijven we de ontwikkeling van door de patient zelf gemeten uitkomstmaten. Deel 3 van dit proefschrift beschrijft twee interventiestudies die gericht zijn op het verbeteren van kwaliteit van leven van ILD- en PH-patiënten.

*Deel 1: Validatie van PROMs voor patiënten met ILD en PH*

**Hoofdstuk 2** In Nederland, Frankrijk, Italië en Zweden was geen PROM beschikbaar waarmee de gezondheidstoestand van patiënten met ILD (inclusief IPF) gemeten kon worden. In 2012 werd in het Verenigd Koninkrijk de K-BILD vragenlijst ontwikkeld en gevalideerd. De K-BILD vragenlijst omvat 15 vragen waarmee de impact van de ziekte op drie domeinen (kortademigheid & activiteiten, borstklachten en psychisch) beoordeeld kan worden. Het doel van onze studie was deze vragenlijst te vertalen en te valideren zodat deze gebruikt kan worden in research en zorg in Nederland, Frankrijk, Italië en Zweden. De voor deze landen vertaalde versies van de K-BILD vragenlijst vertoonden een uitstekende validiteit, vergelijkbaar met de originele Engelse K-BILD.

In **hoofdstuk 3** beschrijven we het vertalings- en validatieproces van de King's Sarcoidose Vragenlijst (KSQ), een PROM waarmee de gezondheidstoestand van sarcoïdose patiënten gemeten kan worden. In Nederland bestond nog geen ziekte-specifieke vragenlijst voor deze patiëntengroep. De KSQ bestaat uit 29 items en 5 modules; Algemene gezondheidstoestand, Long, Huid, Ogen en Medicatie. Deze modules kunnen los gebruikt worden of gecombineerd worden, afhankelijk van de individuele orgaanbetrokkenheid. We vertaalden en valideerden de KSQ in een Nederlandse sarcoïdose populatie. De Nederlandse versie bleek een valide en betrouwbare PROM te zijn waarmee de gezondheidstoestand van Nederlandse patiënten met sarcoïdose gemeten kan worden.

In **hoofdstuk 4** presenteren we de vertaling en validering van de Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR) in het Nederlands. De in 2006 ontwikkelde CAMPHOR is de eerste ziekte-specifieke PROM voor het beoordelen van de door PH patiënten waargenomen symptomen, beperkingen in activiteit en kwaliteit van leven. Het doel van ons onderzoek was deze PROM voor de Nederlandstalige PAH en CTEPH patiënten te vertalen en te valideren. De Nederlandse versie van de CAMPHOR bleek een betrouwbare en valide instrument om kwaliteit van leven en de gezondheidstoestand van PAH en CTEPH patiënten te meten.

*Deel 2: Ontwikkeling van door de patiënt gemeten uitkomstmaten.*

In **hoofdstuk 5** onderzochten we met behulp van thuispirometrie, hoe snel prednison effect heeft op de longfunctie (FVC) en symptomen bij nieuwe behandelde patiënten met pulmonale sarcoïdose. Prednison is bij behandeling van pulmonale sarcoïdose het geneesmiddel van eerste keuze. Echter, de bijwerkingen van prednison kunnen ernstig zijn. We zagen dat in nieuw behandelde sarcoïdose patiënten het grootste deel van de verbetering in FVC, vermoeidheid en kortademigheid optreedt binnen 2-3 weken nadat de behandeling met prednison is gestart. Deze resultaten suggereren dat het frequent thuismonitoren van de FVC en van symptomen, de mogelijkheid biedt bij deze patiëntengroep de prednisontherapie te individualiseren, met als doel de dosering eerder af te bouwen, bijwerkingen te verminderen en kwaliteit van leven te verbeteren.

**Hoofdstuk 6** beschrijft onze pilotstudie naar de haalbaarheid, ervaringen en potentiële barrières van een thuismonitoringsprogramma, inclusief real-time draadloze thuispirometrie bij IPF-patiënten. Patiënten met IPF ervaren vaak symptomen als toenemende dyspneu en beperkt inspanningsvermogen, waardoor frequente ziekenhuisbezoeken voor de meeste patiënten een grote belasting kunnen zijn. Nieuwe eHealth-technologieën bieden de mogelijkheid, middels real-time, thuismetingen te doen en frequenter gegevens te verzamelen zowel voor zorg als onderzoek, maar ervaringen met eHealth bij IPF-patiënten zijn tot nu toe beperkt. Thuispirometrie bleek betrouwbaar en haalbaar en werd zeer gewaardeerd door patiënten met IPF. Veranderingen in FVC, symptomen en bijwerkingen worden direct gedetecteerd, waardoor zorg op maat leveren gemakkelijker kan worden. Er werden geen grote belemmeringen voor thuismonitoring gevonden.

In **hoofdstuk 7** onderzochten we de impact van nieuwe longfunctiereferentiewaarden op de mogelijkheid voor deelname aan klinische studies voor patiënten met IPF. IPF-patiënten zijn vaak gemotiveerd om deel te nemen aan klinisch onderzoek dat hen een kans biedt hun vooruitzichten te verbeteren. Inclusiecriteria voor deelname aan de studie omvatten meestal een drempelwaarde voor het diffunderend vermogen van de long voor koolmonoxide, uitgedrukt in percentage van de voorspelde waarde (TLCO %voorspeld). Het niet mogen deelnemen aan een studie is vaak gebaseerd op een te lage TLCO %voorspeld en is teleurstellend voor patiënten. In 2017 heeft de Global Lung Function Initiative (GLI) werkgroep nieuwe referentiewaarden voor de TLCO vastgesteld. Veel longfunctielaboratoria gebruiken nog steeds oudere referentiewaarden. Onze studie laat zien dat het overschakelen naar de nieuwe GLI TLCO-referentievergelijkingen een aanzienlijk positief effect kan hebben voor IPF-patiënten op de mogelijkheid voor deelname aan een studie. Dit verschil kan grote gevolgen hebben voor de individuele patiënt. Niet alleen artsen moeten zich bewust zijn van deze impact, maar ook sponsors

van klinische studies bij het schrijven van het onderzoeksprotocol. Snelle en brede implementatie van de nieuwe GLI TLCO-referentiewaarden is nodig om variabiliteit in studiedeelname tussen laboratoria te verminderen.

*Deel 3: Interventies gericht op het verbeteren van de kwaliteit van leven bij ILD- en PH-patiënten.*

**Hoofdstuk 8** beschrijft onze pilotstudie naar de haalbaarheid en effectiviteit van training met een loopfiets bij IPF-patiënten. IPF wordt gekenmerkt door een progressief verlies van longfunctie en inspanningscapaciteit, leidend tot verlies van kwaliteit van leven en vaak sociaal isolement. Een nieuw loophulpmiddel, de loopfiets, liet bij COPD-patiënten een verbetering zien in mobiliteit. Het doel van onze pilotstudie was te onderzoeken of een interventiestudie met de loopfiets thuis, bij IPF-patiënten haalbaar is, en te evalueren wat het effect is van de loopfiets op kwaliteit van leven en inspanningscapaciteit. Onze bevindingen laten zien dat een groter onderzoek naar trainingseffecten van de loopfiets bij IPF-patiënten met het huidige studiedesign niet haalbaar lijkt. Ervaringen en tevredenheid van de patiënt met de loopfiets varieerden sterk, wat het gebruik ervan lijkt te beperken tot een kleine groep patiënten. Er werd geen effect op de inspanningscapaciteit waargenomen, echter de loopfiets verbeterde de actieradius en liet aanwijzingen zien voor een verbetering van kwaliteit van leven.

In **hoofdstuk 9** onderzochten we de effectiviteit van een poliklinisch en multidisciplinaire longrevalidatieprogramma voor PH-patiënten. Van longrevalidatieprogramma's in een klinische setting is bekend dat het de functionele capaciteit en kwaliteit van leven van PH-patiënten verbetert. Er is echter weinig onderzoek gedaan naar de effectiviteit van een longrevalidatieprogramma in een poliklinische setting. Onze studie toont aan dat een 10-weekse poliklinisch en multidisciplinair longrevalidatieprogramma veilig is en zeer gunstige effecten heeft op het uithoudingsvermogen, de skeletspierfunctie en kwaliteit van leven van PAH en CTEPH patiënten.