idoctor

Nr 3 - 2019

Accreditatie aangevraagd

Nascholingsmagazine Longziekten

Onder redactie van:

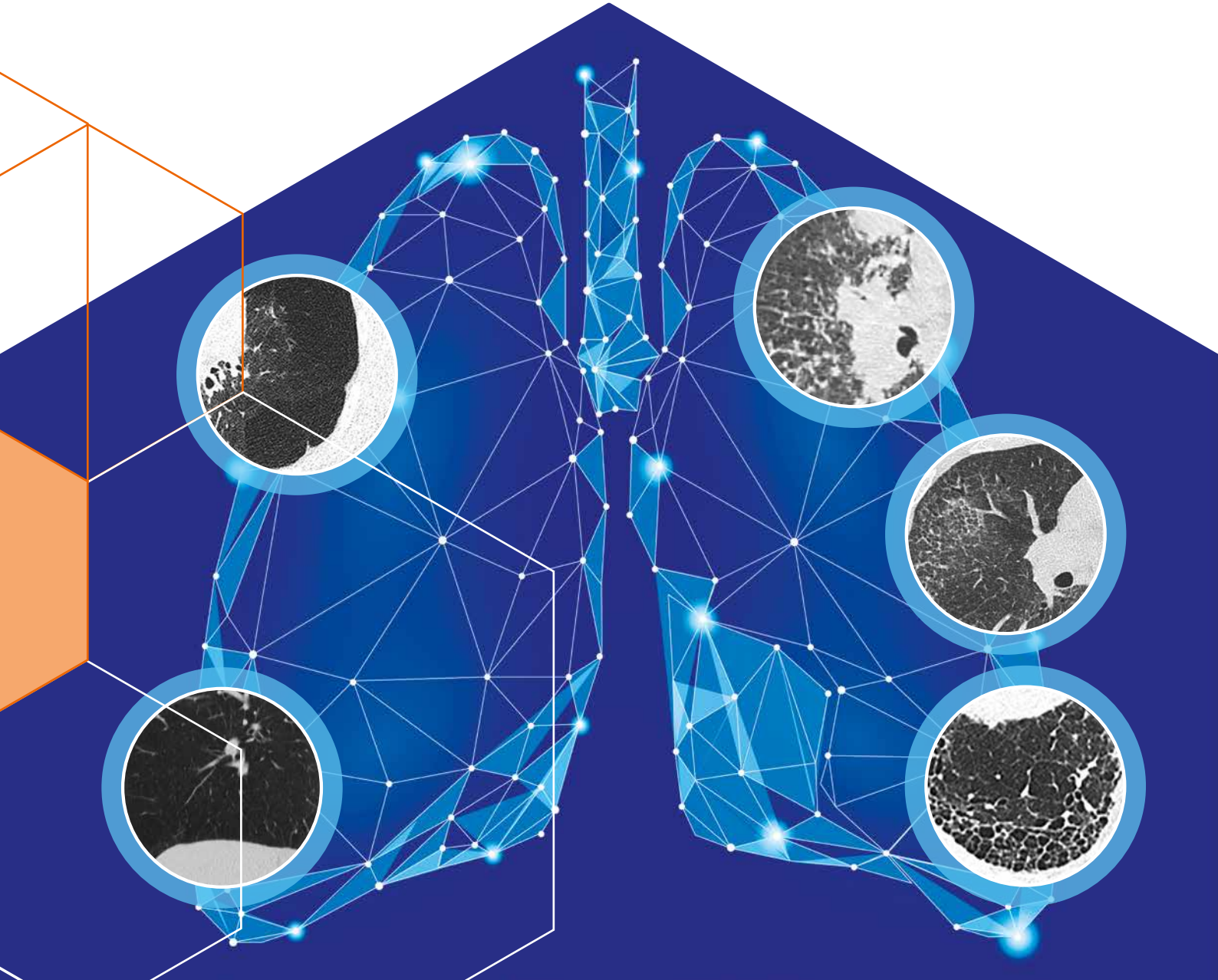
Dr. Marlies Wijsenbeek-Lourens

In dit nummer:

Longfibrose: nieuwe ontwikkelingen | Systemische sclerose

Vroege diagnose alpha-1-antitrypsine deficiëntie

Meer volwassenen met aangeboren longziekten | Sarcoïdose: waar staan we nu?



FASENRA is geïndiceerd als aanvullende onderhoudsbehandeling bij volwassen patiënten met ernstig eosinofiel astma die onvoldoende onder controle is ondanks hoog gedoseerde inhalatiecorticosteroïden en langwerkende β-agonisten[1]

NIEUWE PUBLICATIE:
2 jaar follow-up veiligheid & effectiviteitsdata[5]
(BORA fase III studie)

Fasenra®

Power to reduce exacerbations[1-3]

Significante reductie van OCS gebruik[1,4]

FASENRA is de biological met **bijna-volledige depletie** van bloed eosinofielen **binnen 24 uur**[1]

Fasenra®
(benralizumab) Subcutaneous Injection 30 mg

1-5. Zie voor de verkorte bijsluiter en referenties elders in dit blad

AstraZeneca

NL-3229/Exp01102020

4
Goede samenwerking helpt zorg en wetenschap vooruit
Interview met:
Dr. Marlies Wijsenbeek-Lourens

8
Vroege diagnose alpha-1-antitrypsin deficiëntie
Met medewerking van:
Dr. Rob Janssen
Dr. Jan Stolk

12
Nascholing
Longfibrose: nieuwe ontwikkelingen
Met medewerking van:
Dr. Marlies Wijsenbeek-Lourens
Prof. dr. Jan C. Grutters

25
Systemische sclerose
Met medewerking van:
Dr. Madelon Vonk
Drs. Jelle Miedema

30
Meer volwassenen met aangeboren longziekten
Met medewerking van:
Dr. Lieke Kamphuis
Dr. Suzanne Terheggen

36
Sarcoïdose: waar staan we nu?
Met medewerking van:
Dr. Marcel Veltkamp
Dr. Rémy Mostard

Hoofdredactioneel

Beste collega's,
Dat de zorg voor mensen met een zeldzame longziekte een gezamenlijke inspanning is, kunt u lezen in dit idoctor magazine over diffuse longziekten. Maar u ziet het ook terug in het grote aantal collega's dat bereid was mee te werken. Ik wil hen hartelijk danken voor hun enthousiasme om hun kennis over diffuse longziekten te delen.
Het resultaat is een actueel overzicht over etiologie, diagnostiek en behandeling voor een aantal zeldzame longziekten. Samen met collega Jan Grutters neem ik u mee in de ontwikkelingen op het gebied van longfibrose. De kennis over genetische veranderingen en biomarkers neemt in rap tempo toe. Dat maatbehandeling een grotere rol gaat spelen, laten Rob Janssen en Jan Stolk zien in hun artikel over AATD. Voor een kleine groep mensen met een bepaald genotype is tegenwoordig suppletietherapie beschikbaar. En een recente landmarkstudie laat voor het eerst het effect van fibroseremming zien bij een andere vorm van longfibrose dan de idiopatische. Het belang van multidisciplinaire samenwerking bij systemische sclerose wordt duidelijk aangegeven in het artikel van Madelon Vonk en Jelle Miedema.
Een veld echt in beweging, zijn aangeboren longaandoeningen op volwassen leeftijd. Lieke Kamphuis en Suzanne Terheggen laten zien dat deze groep steeds groter wordt omdat we kinderen beter kunnen behandelen en we hier als volwassen longartsen steeds meer mee geconfronteerd worden. Tot slot nemen Marcel Veltkamp en Remy Mostard ons mee in de nieuwste inzichten op het gebied van behandeling van sarcoïdose, een onderzoeksgebied waar Nederland in voorop loopt.
Zeldzame ziekten worden ook wel *orphan diseases* genoemd. Laten we er met elkaar voor zorgen dat door delen van kennis en kunde en door samenwerking in onderzoek en zorg, mensen in Nederland met een zeldzame longziekte zich niet verweesd hoeven te voelen.

✢ **Marlies Wijsenbeek-Lourens**
gast-hoofdredacteur

Colofon

Jaargang 2, nummer 3.
Het Nascholingsmagazine Longziekten is een uitgave van iDoctor B.V. en wordt in Nederland verspreid onder longartsen (i.o) en verpleegkundig specialisten met BIG-registratie.
Oplage 1200 exemplaren.

Contact
iDoctor B.V.
Sleepboot 9a
3991 CN Houten
+31 (0)30 7603620
staff@idoctornet.com

Uitgever
Carlo Nieuwlands

Coördinatie en eindredactie
Lynette Wijgergangs

Ontwerp
IJzersterk, Rotterdam

DTP
Michèle Duquesnoy

Drukwerk en verspreiding
IQVIA

Beeld
istock
123rtf
Shutterstock

@ 2019
Het is niet toegestaan zonder voorafgaande toestemming van iDoctor B.V. artikelen of delen daarvan over te nemen en publiceren of verspreiden in de meest brede zin van het woord. De Algemene Voorwaarden van iDoctor B.V., gedeponeerd bij de KvK te Utrecht, zijn van toepassing. iDoctor heeft waar nodig, aan de auteursrechtelijke verplichtingen voldaan. Eenieder die meent aanspraken te moeten ontlenen aan in deze uitgave opgenomen teksten en afbeeldingen, dient zich in verbinding te stellen met de uitgever.

INTERVIEW

✛ **Dr. Marlies Wijsenbeek-Lourens,**
longarts Erasmus MC

Els Wiegant

Goede samenwerking helpt zorg en wetenschap vooruit

Als er één boodschap is die longarts dr. Marlies Wijsenbeek-Lourens met haar onderwerpkeuze voor dit nascholingsmagazine wil overbrengen, dan is het deze: de zorg voor mensen met een zeldzame longziekte is een samenwerkingsinspanning. Van verschillende medische disciplines. Van patiënten, dokters en wetenschappers. En van (long) artsen, expertisecentra en behandelcentra. Over die laatste driehoek zegt ze: "Deze structuur loopt in ons vakgebied uitstekend."

Het Erasmus MC, waar Wijsenbeek werkt, is expertisecentrum voor interstitiële longziekten (ILD) en sarcoïdose. Ze kwam er in 2007 om het aandachtsgebied op te zetten en het onderwerp heeft haar 'helemaal gegrepen'. "Omdat het vaak een puzzel is," licht Wijsenbeek toe. "Het zijn ingewikkelde ziekten, die zich niet alleen in de longen, maar ook daarbuiten kunnen manifesteren. Je moet goed zoeken om tot een diagnose te komen, multidisciplinair, met een radioloog, patholoog, immunoloog, cardioloog, et cetera. In mijn vakgebied draait het heel erg om samenwerken. Ik vind het ook zo interessant omdat er nog maar weinig bewezen therapieën voor deze ziekten zijn en er op onderzoeksgebied van alles gebeurt. Daarnaast zijn het veelal ernstige, bedreigende ziekten. Het is heel dankbaar om voor deze groep patiënten iets te kunnen betekenen."

Longfibrose

Een van Wijsenbeeks passies in de ILD is de longfibrose, en in het bijzonder idiopathische pulmonale fibrose (IPF), een veld dat volop in ontwikkeling is. "Er is de laatste jaren veel meer aandacht gekomen voor IPF. Dat komt deels doordat er twee medicamenten zijn gekomen, terwijl er voorheen geen behandeling was. Die geven niet alleen hoop voor IPF-patiënten, maar hebben er ook toe geleid dat er meer onderzoek wordt gedaan en dat we steeds meer inzicht krijgen in hoe fibrose ontstaat. Dat inzicht helpt weer om andere vormen van longfibrose te behandelen. Daar lopen nu allerlei onderzoeken naar en de eerste resultaten zijn veelbelovend."
De nieuwe medicamenten vormen één kant van het verhaal. De andere is dat steeds duidelijker wordt dat klinische en pathogenetische bevindingen die voor IPF gelden, ook van toepassing zijn op andere ziekten, legt Wijsenbeek uit. "De onderliggende mechanismen zijn eigenlijk ziekte-overstijgend. Fibroseremming die voor IPF werkt, lijkt ook positief te zijn bij fibrose bij systemische sclerose (SSc). Misschien werkt dit ook wel bij ILD's bij andere collageen vasculaire ziekten of ziekten zoals chronische extrinsieke allergische alveolitis (EAA). Je kunt zelfs nog verder denken: verlittekening in ogen of nieren. Ik denk dat veel van de mechanismen waardoor fibrose ontstaat, overkoepelend zijn."

Personalised medicine

Dat gegeven zal de manier van behandelen in de toekomst ingrijpend veranderen, verwacht Wijsenbeek. "Ik denk dat we niet zozeer meer één diagnose zullen behandelen, één etiket dat we op basis van de kliniek, de CT-scan en de pathologie erop plakken. Ik verwacht dat we veel meer gaan kijken naar het mechanisme dat eronder ligt, het genetisch risicoprofiel en het ziekteprobleem, en dat we dat op maat gaan behandelen."
Waar in de oncologie personalised medicine leidt tot aangrijpen op het soort mutatie, zal dat bij ILD en longfibrose ook meer een rol gaan spelen, verwacht Wijsenbeek. "Er zitten veel medicamenten in de pijplijn die op verschillende punten van de onderliggende pathogenetische processen aangrijpen. In de komende tien jaar verwacht ik een shift, waardoor we patiënten veel gerichter kunnen gaan behandelen."
Niettemin, nuanceert ze, zullen er altijd diagnosespecifieke interventies blijven zoals het verwijderen van expositie bij EAA of het behandelen van extra-pulmonale klachten bij collageen vasculaire ziekten. "Uiteindelijk zal de optimale behandeling en ondersteuning altijd het resultaat van een afweging zijn die in samenspraak met de patiënt wordt gemaakt. Ook dat is een belangrijk onderdeel van personalised medicine."

> In de komende tien jaar verwacht ik een shift, waardoor we patiënten veel gerichter kunnen gaan behandelen.

Systemische sclerose

Een van de andere vormen van fibrose waarop de medicamenten voor IPF remmend blijken te werken, is systemische sclerose (SSc). Het aantal patiënten met SSc is weliswaar aanzienlijk, maar de groep met longbetrokkenheid is klein. "Dat is wel een groep voor wie nog geen bewezen therapie is. Die mensen overlijden op dit moment meestal aan hun longproblemen, niet meer aan andere orgaanbetrokkenheid."

Uit een publicatie in de *New England Journal of Medicine* van juni blijkt dat patiënten die nintedanib kregen toegediend na een jaar minder achteruitgang in hun forced vital capacity (FVC) hadden dan patiënten die een placebo kregen. Wijsenbeek noemt het onderzoek een 'landmarkstudie'. "Het is voor het eerst dat er een bewezen therapie is voor een andere vorm van longfibrose dan IPF. Er zijn wel eerdere aanwijzingen geweest dat je met een andere immuunsysteemonderdrukker iets kunt bereiken op longafwijkingen bij SSc. Maar deze recente studie laat zien dat een fibroseremmer goed werkt bij mensen die zo'n immuunsysteemonderdrukker al hebben, en óók bij mensen die dat nog niet hebben."

Hopelijk, zegt Wijsenbeek, zal dit middel de levensverwachting van patiënten verbeteren. "Daar heeft de studie zich niet expliciet op gericht, maar je hoopt natuurlijk wel dat langeter-mijndata gaan laten zien dat je langer leeft als je longen minder hard achteruitgaan. Voor de individuele patiënt – het zijn vaak dertigers, veertigers – is dat vanzelfsprekend uitermate belangrijk."

Alpha-1-antitrypsinedeficiëntie

Alpha-1-antitrypsinedeficiëntie (AATD) wil Wijsenbeek onder de aandacht brengen omdat deze zeldzame ziekte, met ingrijpende implicaties voor de patiënt, altijd enigszins buiten beschouwing wordt gelaten, vindt ze. "Want de symptomen lijken zo op COPD."

Niet alle artsen zijn overtuigd van de noodzaak om op de aandoening te testen. "Ze zeggen: wij adviseren onze patiënten toch altijd al om te stoppen met roken, dus wat heeft het voor zin. Maar als een patiënt weet dat hij een genetische aanleg heeft, is dat een betere stok achter de deur. Bovendien is het een erfelijke aandoening, dus ook voor de familie geldt dat advies heel sterk. Mensen die dit gen dragen, gaan zéker last krijgen van roken."

Daar komt bij, zegt Wijsenbeek, dat er ook voor AATD ontwikkelingen zijn waardoor voor een deel van de patiënten behandelopties zijn ontstaan. "Voor een kleine groep mensen, die een bepaald genotype hebben, is er nu een suppletietherapie met alpha-1-antitrypsine beschikbaar."

Zelfs als er voor een patiënt geen behandelopties zijn, vindt Wijsenbeek het belangrijk dat artsen de ziekte herkennen en doorverwijzen naar een expertisecentrum. "Dat is in het belang van zowel de patiënt als de wetenschap. Wanneer patiënten verspreid blijven over artsen, wordt geen enkele arts er goed in, zijn de ondersteuning en behandeling suboptimaal en kan

niemand er onderzoek naar doen. Ik denk dat we in Nederland – en dat geldt voor AATD, maar zeker ook voor de andere gebieden van ons vak – met onze expertise- en behandelcentra bovengemiddeld goed georganiseerd zijn, dus er liggen kansen. Door samen te werken zetten we Nederland internationaal op de kaart, kunnen we goed onderzoek doen en worden we een aantrekkelijke onderzoekpartner. Zo kunnen we de wetenschap en het vak vooruithelpen. En door goed georganiseerd te zijn, creëer je voor patiënten de beste toegang tot optimale zorg."

Aangeboren longaandoeningen

Een artikel over aangeboren longproblemen wilde Marlies Wijsenbeek graag in het magazine omdat 'we steeds meer van deze patiënten zullen gaan zien'. Ze legt uit: "De eerste cohorten komen er nu aan. Omdat de mogelijkheden bij de kindergeneeskunde, en zeker voor de extreem vroeg geborenen, veel beter zijn geworden de afgelopen twintig jaar. Sinds eind jaren '90 is de ECMO, de hart-longmachine, voor hen beschikbaar gekomen. Daardoor blijven er meer kinderen met ernstige aangeboren longafwijkingen in leven. De kinderartsen en kinderintensivisten worden alleen maar beter, dus wij zullen steeds meer mensen zien met congenitale beperkingen aan de longen.

Naar mijn idee moeten we hier een slag in maken. Omdat ze vroeger simpelweg overleden, zijn wij er niet in opgeleid. We weten niet goed wat aangeboren longaandoeningen voor gevolgen hebben op de lange termijn. Zal een kind bij wie een long niet goed is aangelegd bijvoorbeeld pulmonale hypertensie ontwikkelen, of niet? Dat zijn vragen waarop we antwoorden moeten vinden, want als ouder wil je weten hoe de toekomst van je kind eruit zal zien. Alleen al op het gebied van voorlichting kunnen we hier winst behalen."

Daarnaast is er vooruitgang te boeken in de behandeling van deze problemen op volwassen leeftijd. "Dat is echt een veld in beweging," zegt Wijsenbeek. "Het is goed om je als longarts voor volwassenen bij te scholen in de vraag hoe een aandoening is ontstaan op de kinderleeftijd. En voor de kinderlongarts is het belangrijk om te weten hoe deze kinderen het doen als ze straks bij die volwassenenlongarts terechtkomen. Daarom moeten we 'kruisbestuiven', meer samenwerking vinden. Ik heb er bewust voor gekozen dit artikel te laten schrijven door een kinderlongarts en een volwassenenlongarts."

Sarcoïdose

Haar laatste onderwerp gaat over de ontwikkelingen rond sarcoïdose, een zeldzame groep ziekten die niet alleen tot ernstige longbeelden kan leiden, maar ook in andere organen kan zitten. "Sarcoïdose is niet heel onbekend. Longartsen weten er allemaal wel iets van en kunnen het behandelen," legt Wijsenbeek haar keuze uit. "Maar het is een verwaarloosd onderwerp omdat er geen genezende therapie is. Er zijn wel therapieën die – op korte termijn in ieder geval – enige verbetering geven en de symptomen verlichten. Toch houden veel patiënten er last van en blijven lastig te behandelen. Velen van ons worstelen daarmee."

De balans tussen wel of niet behandelen is delicaat, zegt Wijsenbeek. "Vroeger waren we heel royaal met vooral steroïden, en die overbehandeling zien we nog steeds vaak. Bij sommige patiënten kun je gewoon wachten met behandelen, terwijl je er bij andere juist agressief in moet gaan omdat organen worden bedreigd."

Hoewel ze wars is van borstklopperij heeft Wijsenbeek het onderwerp ook gekozen omdat Nederland heel goed is in het sarcoïdose-onderzoek. "We behoren met elkaar tot de wereldtop. Naar dit soort onderzoek gaat relatief weinig geld en de farmaceutische industrie is niet zo geïnteresseerd omdat het zo'n heterogene ziekte is. Maar er zijn wel veel patiënten die er, juist in een cruciale fase van hun leven – tussen de 30 en de 50 jaar –, enorm veel last van hebben en uitvallen in hun werk en de opbouw van een gezin."

ACHTERGROND

Vroege diagnose alpha-1-antitrypsine deficiëntie

Els van den Brink

Met medewerking van:
Dr. Rob Janssen,
longarts CWZ Nijmegen

Dr. Jan Stolk,
longarts LUMC

Samenvatting

Alpha-1-antitrypsinedeficiëntie (AATD) is een zeldzame erfelijke aandoening die ernstige longemfyseem kan veroorzaken. De ziekte wordt vaak niet herkend omdat niet iedereen in dezelfde mate longemfyseem ontwikkelt en de symptomen veel lijken op COPD dat niet door AATD veroorzaakt wordt. Sinds de jaren tachtig is een suppletietherapie beschikbaar om het ontbrekende eiwit aan te vullen. Dit wordt sinds 2017 door Nederlandse verzekeraars vergoed voor een zeldzame variant van de aandoening. Hoewel het merendeel van de Nederlandse patiënten niet voor deze behandeling in aanmerking komt, is het toch belangrijk om de ziekte tijdig te diagnosticeren omdat dit de mogelijkheid biedt voor specifieke voorlichting en familieonderzoek om klachten, met name in samenhang met roken, zo veel mogelijk te beperken.

Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel:

- Weet u waarom het belangrijk is om AATD te diagnosticeren en hoe u dit kunt doen;
- Kent u het belang van familieonderzoek en voorlichting aan patiënten en familieleden;
- Weet u dat het belangrijk is om bij AATD-patiënten ook de lever te controleren;
- Weet u welke patiënten in aanmerking komen voor suppletietherapie en kent u de wetenschappelijke onderbouwing hiervan;
- Weet u dat AATD-patiënten baat kunnen hebben bij het plaatsen van bronchusventieltjes.

Alpha-1-antitrypsine is een enzymremmer die wordt aangemaakt in de lever. Het eiwit kan de werking van enzymen (zoals serineproteasen) blokkeren en ontstekingen afremmen. Een tekort aan alpha-1-antitrypsine geeft proteasen de ruimte om essentiële eiwitten af te breken, wat met name in de longen blijkt te gebeuren. Er zijn zo'n 100 mutaties bekend die AATD kunnen veroorzaken. De meest voorkomende zijn de Z- en S-mutatie. De Z-mutatie leidt ertoe dat het eiwit gaat polymeriseren (klonteren), waardoor het niet of nauwelijks aan de circulatie kan worden uitgescheiden vanuit de levercellen. De S-mutatie zorgt ervoor dat het eiwit instabiel wordt, waardoor het snel wordt afgebroken nadat het is uitgescheiden door de levercellen. De veel zeldzamere null-mutaties hebben tot gevolg dat er helemaal geen alpha-1-antitrypsine meer wordt aangemaakt.[1]

De Z-mutatie is waarschijnlijk vanuit Scandinavië door de Noormannen naar West- en Zuid-Europa gebracht. Door verdere emigratie naar het Noord-Amerikaanse continent is de aandoening daar, naast cystische fibrose, een veelvoorkomende erfelijke aandoening. In Scandinavië is de frequentie van het type Z-homozygoot 1:1600. In de rest van Europa, inclusief Nederland, is de frequentie van ZZ-individuen in de algehele populatie ten westen van de lijn Barcelona, Milaan, Wenen en Leningrad geschat op 1:3500, waarbij er subpopulaties zijn met een frequentie van 1:1500.[2]

Hoewel AATD een aangeboren afwijking is, komen longklachten meestal pas op latere leeftijd tot uiting, vaak na het 30e levensjaar. De longklachten lijken op COPD-klachten, maar zijn vaak ernstiger dan COPD-patiënten normaal gesproken op die leeftijd hebben.[3] Roken vervroegt in grote mate de gemiddelde leeftijd waarop personen met AATD longproblemen ontwikkelen.

Symptomatische of oorzakelijke behandeling

Er zijn verschillende behandelmogelijkheden voor patiënten met AATD. In de meeste gevallen gaat het om symptomatische behandelingen die overeenkomen met de standaard COPD-behandelingen. Sinds de jaren tachtig is het daarnaast mogelijk om een oorzakelijke behandeling aan te bieden, waarbij het ontbrekende eiwit via een infuus wordt toegediend. Deze suppletietherapie met alfa-1-antitrypsine wordt in Nederland vergoed sinds 2017 voor patiënten met een null/null of een Z/null genotype. Omdat het eiwit geïsoleerd moet worden uit donorbloed, is de therapieduur (± €60.000 per jaar, exclusief toedieningskosten). [4,5] Patiënten kunnen hiervoor terecht in het Hart Long Centrum Leiden.

Tot nu toe zijn er in Nederland 27 patiënten die deze behandeling ondergaan. De patiënten moeten voor de eerste twee infusen naar Leiden komen, daarna kan het ook wekelijks of tweewekelijks door de thuiszorg worden gedaan. De vergoeding door zorgverzekeraars is in eerste instantie voor een periode van drie jaar. Verdere continuering van de vergoeding is afhankelijk van het effect dat de behandeling gaat hebben op de zes minuten wandeltest.

Wetenschappelijke onderbouwing

Terwijl in andere landen de suppletietherapie al jaren wordt vergoed voor alle genotypen, is er in Nederland nog altijd een discussie gaande hierover. De reden hiervoor is dat het nog niet wetenschappelijk bewezen kon worden dat de therapie effect heeft op achteruitgangssnelheid van de longfunctie. De RAPID-studie heeft laten zien dat de behandeling een significant effect heeft op de afname van de hoeveelheid longweefsel per longvolume, zoals gemeten m.b.v. CT-scans.[6,7,8] In deze studie kregen 177 patiënten gedurende twee jaar ofwel suppletietherapie ofwel placebo toegediend. Terwijl bij de placebogroep de hoeveelheid gemeten longweefsel afnam met een snelheid van 2,26 gram/liter/jaar, nam dit bij de behandelde groep af met een snelheid van 1,51 gram/liter/jaar.[6,7] Een significant effect op de longfunctie kan waarschijnlijk pas gemeten worden als een studie wordt uitgevoerd onder een nog grotere patiëntengroep gedurende een langere periode. In een vervolgstudie (RAPID-open label studie) is wel gekeken wat het effect was als de placebogroep alsnog gedurende twee jaar de suppletietherapie kreeg toegediend.[7] Het bleek dat de groep die later was gestart met de behandeling, een vergelijkbaar effect liet zien.

Vroegtijdige diagnose

Omdat de meeste Nederlandse patiënten met AATD niet in aanmerking komen voor suppletietherapie, is het soms de vraag of het wel zinvol is om deze aandoening te diagnosticeren. Toch is dit wel het advies vanuit internationale richtlijnen. De WHO raadt artsen aan om alle COPD-patiënten en alle patiënten die pas als volwassene astma krijgen, te testen op deze aandoening.[9,10] Personen met AATD ontwikkelen meestal panlobulair emfyseem onderin de longen, terwijl rokers met name centrilobulair emfyseem in de bovenvelden krijgen (zie onderstaande figuren).

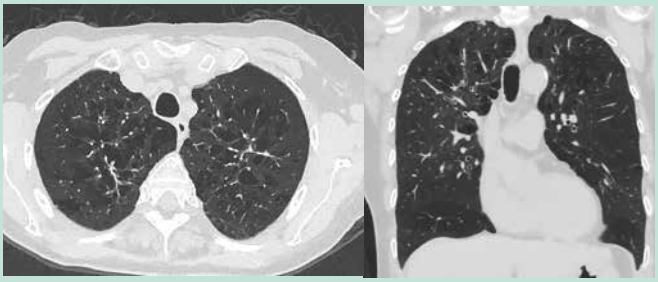
Diagnosticeren is mogelijk door allereerst in serum de hoeveelheid alpha-1-antitrypsine te laten meten. Een waarde van minder dan 0,3 gram per liter kan wijzen op een deficiëntie, als er tenminste geen sprake is van een infectie, wat bepaald kan worden door het meten van de CRP-waarde. Bij verdenking van een deficiëntie zal het onderzoek vervolgd moeten worden door middel van een PCR-test. Deze test kan duidelijk maken of er sprake is van S- of Z-mutaties. Mocht deze test geen duidelijkheid geven, dan kan het DNA tenslotte nog worden gesequenced om te zien of er een null-mutatie aanwezig is.

Diagnose en follow-up

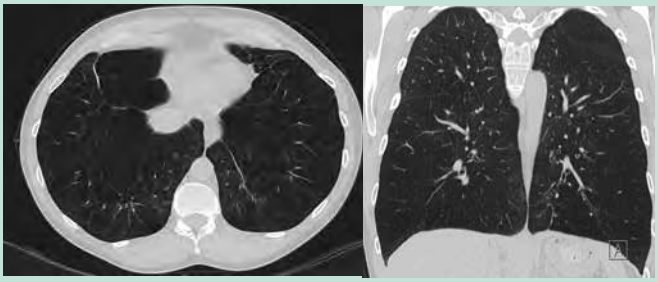
Vroegtijdig diagnosticeren is zinvol om meerdere redenen. Allereerst biedt een diagnose de mogelijkheid om gerichte voorlichting en leefstijladviezen te geven, met name wat betreft roken. Roken heeft namelijk een sterke invloed op het verloop van de ziekte. Mensen met een ZZ-genotype die roken krijgen vaak op jongere leeftijd emfyseem (tussen 35 à 40 jaar) dan mensen met hetzelfde genotype die niet roken (tussen 50 à 60 jaar).[3]
Een diagnose kan bovendien helpen om familieleden van de patiënt op te sporen die hetzelfde genotype hebben of drager zijn van één afwijkend allel van het gen. Een longarts kan via de patiënt met hen in contact komen en aanbieden om ook hen te diagnosticeren. In geval van dragerschap is het belangrijk om mensen erop te wijzen dat er een verhoogde kans is op COPD wanneer ze roken, en hen daarom te adviseren om daar, indien van toepassing, zo snel mogelijk mee te stoppen.[11,12]

Wanneer er sprake is van een Z-mutatie, is het goed om na een diagnose alert te zijn op leverproblemen.[1,11] In zeldzame gevallen is dit al direct vanaf de geboorte het geval en ontstaat galstuwing en levercirrose. Soms beginnen de klachten pas op latere leeftijd en gaat dan gepaard met een vergrote lever, hepatitis, levercirrose of leverkanker.[13]
Verder kan er gestart worden met suppletietherapie wanneer blijkt dat iemand het null/null of Z/null genotype en progressie van longemfyseem heeft.
Tenslotte kunnen artsen gediagnosticeerde patiënten registeren in de internationale database, het Alpha-1 International Registry.[10] Deze database bevatte in 2016 al gegevens van

Centrilobulair emfysee



Panlobulair emfyseem



> Roken vervroegt gemiddelde leeftijd waarop personen met AATD longproblemen ontwikkelen.

meer dan 5000 patiënten uit EU-landen. Onderzoekers kunnen uit de database patiëntgegevens verzamelen en via de behandeld arts een patiënt verzoeken om deelname aan onderzoek en zo op lange termijn de behandelmogelijkheden voor deze patiënten vergroten.

Bronchoscopische longvolumereductie

Een relatief nieuwe optie voor sommige alpha-1 patiënten is het plaatsen van bronchusventieltjes.[14] Hierbij worden ventieltjes geplaatst met behulp van een bronchoscoop, waardoor het longvolume wordt gereduceerd. Deze behandeling is sinds mei 2017 voorwaardelijk toegelaten onder monitoring door zorgverzekeraars. De behandeling kan de benauwdheid bij patiënten met alpha-1-antitrypsinedeficientie sterk verminderen, maar heeft wel als risico dat er een klaplong kan optreden.[3]

Longtransplantatie

Bij AATD-patiënten met eindstadium emfyseem kan longtransplantatie onder bepaalde omstandigheden een optie zijn.

Conclusie

Alle patiënten die als volwassene astma of COPD ontwikkelen zouden getest moeten worden op alpha-1-antitrypsinedeficiëntie, zeker degenen bij wie de klachten niet leeftijdsconform zijn. Een diagnose biedt namelijk de mogelijkheid om gerichte voorlichting en leefstijladviezen te geven, met name wat betreft roken. Dit is van groot belang, aangezien roken een sterke invloed heeft op het verloop van de ziekte. Patiënten die het zeldzame null/null of Z/null genotype hebben, komen in aanmerking voor suppletietherapie. Voor alle genotypen geldt dat patiënten symptomatisch kunnen worden behandeld, waarbij bronchusventieltjes voor een beperkt deel van de patiënten een goede optie kunnen zijn.

Referenties

1. Fregonese L, Stolk J, Hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency and its clinical consequences, Orphanet J Rare Diseases 2008; 3:16
2. Sveger T. Liver disease in alpha1-antitrypsin deficiencydetected by screening of 200,000 infants. N Engl J Med1976;294:1316-21
3. Informatie voor de huisarts over Alpha-1-antitrypsinedeficiëntie, een uitgave van het Longfonds in samenwerking met de VSOP en NHG, maart 2018, https://www.nhg.org/thema/zeldzame-ziekten/alpha-1-antitrypsinedeficientie
4. Piscaer I, Franssen FME, Ten Hacken NHT, Wouters EFM, Janssen R, Twee zussen met longemfyseem, Ned Tijdschr Geneesk 2016; 160:D497
5. Stolk J, Vergoeden of niet? Dure medicijnen anders beoordelen, Ned Tijdschr Geneesk 2016; 160:D1022
6. Chapman KR, Burdon JGW, Piitulainen E, et al., Intravenous augmentation treatment and lung density in severe alpha-1-antitrypsin deficiency (RAPID): a randmised double-blind, placebo-controlled trial, The Lancet 2015; 386:360-368
7. McElvaney NG, Burdon J, Holmes M, et al., Long-term efficacy and safety of alpha-1 proteinase inhibitor treatment for emphysema caused by severe alpha-1 antitrypsin deficiency: an open-label extension trial (RAPID-OLE), The Lancet Resp Med. 2017; 5: 51-60
8. Ma S, Lin YY, Cantor JO, et al., The effect of alpha-1 proteinase inhibitor on biomarkers of elastin degradation in alpha-1 antitrypsin deficiency: an analysis of the RAPID/RAPID extension trials, Chronic Obstr Pulm Dis 2017; 4: 34-44
9. Miravitlles M, Dirksen A, Ferrarotti I, et al., European Respiratory Society Statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in alpha-1-antitrypsin deficiency, Eur Respir J 2017; 50:1700610
10. Miravitlles M, Chorostowska-Wynimko J, et al., The European Alpha-1 Research Collaboration (EARCO): a new ERS Clinical Research Collaboration to promote research in alpha-1 antitrypsin deficiency. Eur Respir J. 2019; 14;53(2)
11. Mehta AJ, Thun GA, Imboden M, et al., Interactions between SERPINA1 PiMZ genotype, occupational exposure and lung function decline, Occup Environ Med. 2014;71(4):234-40
12. Molloy K, Hersh CP, Morris VB, et al., Clarification of the risk of chronic obstructive pulmonary disease in α1-antitrypsin deficiency PiMZ heterozygotes. Am J Respir Crit Care Med. 2014;189(4):419-27
13. Tanash HA, Piitulainen E, Liver disease in adults with severe alpha-1-antitrypsin deficiency. J Gastroenterol. 2019;54(6):541-548
14. www.pulmonx.com

NASCHOLING

Longfibrose: nieuwe ontwikkelingen

Bianca Hagenaars
& Lynette Wijgergangs

Met medewerking van:
Dr. Marlies S. Wijsenbeek-Lourens,
longarts Erasmus MC

Prof. dr. Jan C. Grutters,
longarts St. Antonius Ziekenhuis / UMCU

Samenvatting

Longfibrose valt onder de interstitiële longziekten (ILD's), een grote heterogene groep longziekten. De precieze oorzaak van longfibrose is nog niet duidelijk, maar er lijkt een rol weggelegd voor zowel genetische als omgevingsfactoren. Recent onderzoek heeft laten zien dat er overeenkomsten zijn in ziektebeloop en pathogenese bij verschillende soorten longfibrose, zoals longfibrose bij reumatoïde artritis (RA-ILD), chronische extrinsieke allergische alveolitis (EAA) en idiopathische pulmonale fibrose (IPF).

Bij IPF bestaat de standaardbehandeling uit het remmen van de achteruitgang van de longfunctie met longfibroseremmers. Bij de andere vormen van longfibrose worden vaak immunosuppressiva gegeven. In de toekomst zal dit mogelijk veranderen door nieuwe inzichten in de pathogenese en door resultaten van trials met fibroseremmers bij andere vormen van longfibrose. Verder is er steeds meer aandacht voor ondersteunende maatregelen die de kwaliteit van leven voor patiënten kunnen verbeteren. Daarenboven komt precisie geneeskunde bij ILD tot ontwikkeling door toenemende inzichten in patiëntfactoren, genetica en de rol van biomarkers.

Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel:

- Weet u welke nieuwe ontwikkelingen er spelen op het gebied van IPF en ander vormen van longfibrose;
- Bent u op de hoogte van de huidige stand van zaken op het gebied van genetische veranderingen bij longfibrose;
- Bent u op de hoogte van de huidige stand van zaken op het gebied van biomarkers bij longfibrose;
- Weet u welke studies er in Nederland naar longfibrose lopen.

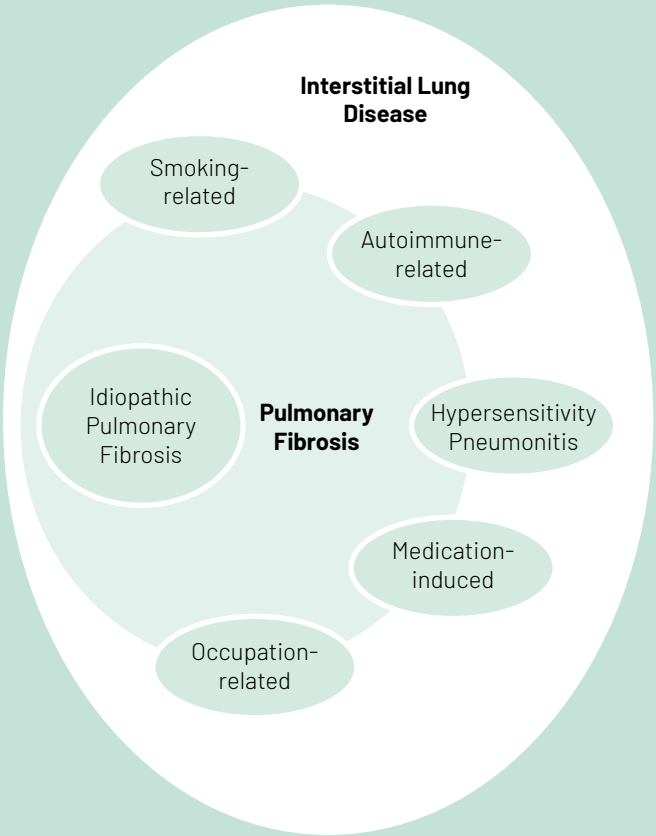
Dit artikel is ook beschikbaar als online nascholing. Ga naar: **www.idoctoracademy.eu**

> Er zijn wel 200 verschillende vormen van longfibrose.

Longfibrose

Longfibrose valt onder de interstitiële longziekten (ILD), een grote heterogene groep longziekten die wordt gekenmerkt door inflammatie of fibrose van het longparenchym, of een combinatie van beide.[1] Er zijn wel tweehonderd verschillende vormen van longfibrose, waarvan idiopathische pulmonale fibrose (IPF) de meest voorkomende en meest bekende vorm is. Veel van het onderzoek dat in dit artikel beschreven wordt, is dan ook gedaan bij IPF. De overige vormen van longfibrose kunnen in een paar grote groepen verdeeld worden (zie figuur 1).

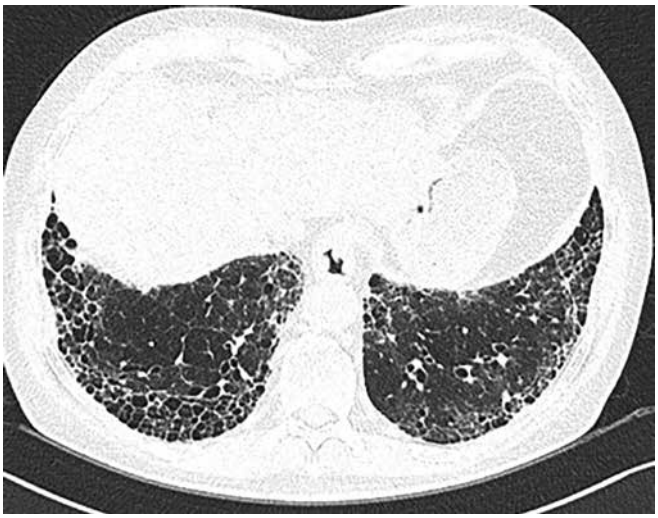
Figuur 1: Verschillende groepen longfibrose binnen de interstitiële longziekten.[2]



Pathogenese

De precieze oorzaak van longfibrose is vaak niet bekend, maar er lijkt een samenspel te zijn tussen genetische factoren, omgevingsfactoren (zoals sigarettenrook, fijnstof, virale infecties) en patiëntgebonden factoren (zoals onderliggende collageen vasculaire ziekte, de samenstelling van het longmicrobioom, medicatiegebruik en mogelijk reflux). De huidige hypothese voor de pathogenese bij IPF is dat bij patiënten die genetisch gevoelig zijn de veelvuldige wondheling die optreedt na beschadiging door omgevingsfactoren leidt tot het optreden van fibrose in plaats van normaal weefselherstel.[3]

We weten dat de mediane overleving van IPF zonder behandeling ongeveer drie jaar is, toch is het verloop van de ziekte bij de individuele patiënt moeilijk te voorspellen. Bij andere vormen van longfibrose kan het beloop variëren van stabiel tot snelle achteruitgang vergelijkbaar met IPF.

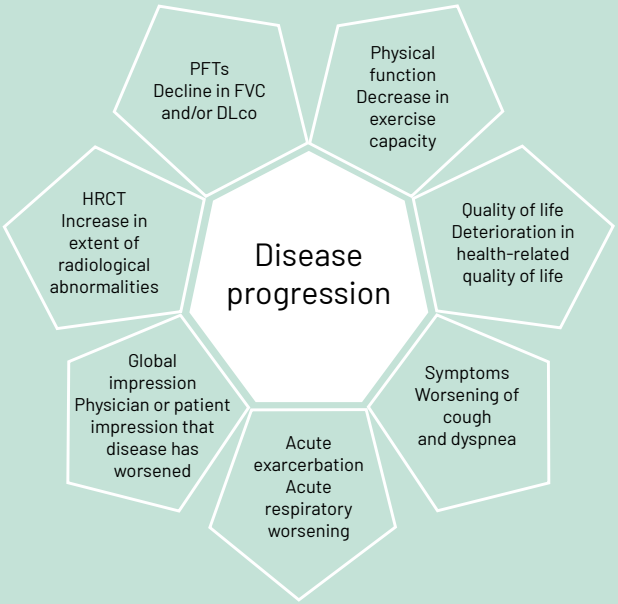


Figuur 2: UIP-patroon van fibrose op de HRCT.

Met name bij patiënten met een UIP-patroon van fibrose op de CT (zie figuur 2), zoals ook bij RA-ILD en chronische EAA kan worden gezien, is de prognose vaak slecht. Er zijn verschillende voorspellende modellen voor mortaliteit in IPF. De mate van achteruitgang in longfunctie is voor de individuele patiënt echter nog lastig te voorspellen.[4] In de kliniek kan men op verschillende manieren inzicht krijgen over de uitgebreidheid en progressie van de ziekte (zie figuur 3).

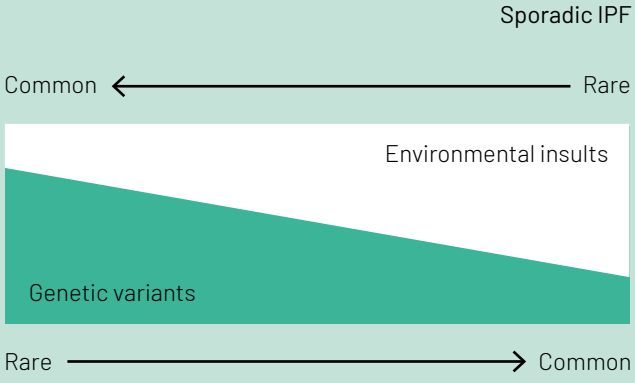
Genetica bij longfibrose

Onder andere een casusbeschrijving van een eeneiige tweeling met IPF uit 1980, deed de vraag rijzen of er een genetische predispositie ten grondslag zou kunnen liggen aan de pathogenese van longfibrose.[6] Het afgelopen decennium is steeds duidelijker geworden dat genetische varianten niet alleen een rol spelen bij familiaire longfibrose, maar ook bij fibrosepatiënten zonder bekende fibrose in de familie, de zogenaamde sporadische longfibrose.



Figuur 3: Klinische factoren die inzicht geven in uitgebreidheid en beloop van IPF. [5]

Daarbij bleek dat de familiaire en sporadische vormen veel overeenkomstige klinische en histopathologische kenmerken hebben. Dit inzicht heeft geleid tot de hypothese dat er mogelijk gelijksoortige mechanismen aan de pathogenese van beide vormen ten grondslag liggen en dat de genetische profielen van sporadische en familiaire longfibrose elkaar voor een groot deel overlappen (zie figuur 4).[7] Hierbij lijken genetische varianten die vaker voorkomen (polymorfismen) en een minder grote impact hebben, een risico te geven op de ontwikkeling van de sporadische vorm, terwijl zeldzame varianten (mutaties) die een groot effect lijken te hebben, geassocieerd zijn met de familiaire vorm.[7,8]



Figuur 4: Voorgesteld model met interacties tussen genen en omgevingsfactoren bij de pathogenese van IPF en FIP (Familial Interstitial Pneumonia) [7]

Zeldzamere varianten

Zeldzamere genetische varianten die gelinkt zijn aan familiaire fibrose - maar in een aantal gevallen ook aan de sporadische vorm - betreffen mutaties in genen die verantwoordelijk zijn voor het onderhoud van telomeren en de productie van surfactant, waaronder *TERT*, *SFTPC* en *SFTPA2*.

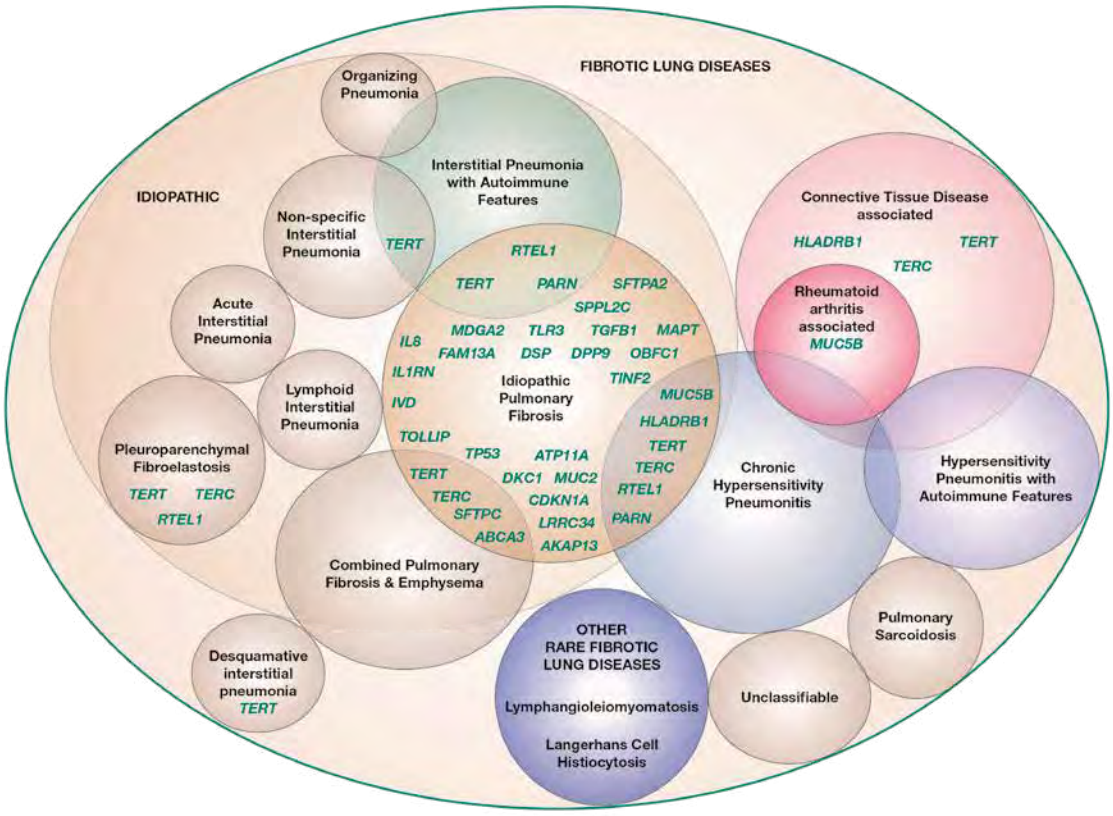
Telomeren zijn de uiteinden van chromosomen, en deze worden normaal gesproken korter bij elke celdeling. Wanneer telomeren een kritische lengte bereiken, stopt de cel met delen, en raakt deze in een staat van veroudering of apoptose.[9] Mutaties in genen die betrokken zijn bij het onderhoud van telomeren kunnen leiden tot te korte telomeren en zijn geassocieerd met het ontwikkelen van familiaire longfibrose. Tot nog toe zijn er mutaties gevonden in de genen *TERT*, *TERC*, *PARN*, *RTEL*, *DKC1*, *TINF2*, en *NAF1*.[8] Mutaties in deze telomeergenen blijken echter ook betrokken bij sporadische IPF. In ongeveer 25% van de patiënten met familiaire longfibrose en tot 11% van de patiënten met sporadische IPF kan een mutatie in een van deze telomeergenen worden gevonden.[10] Tevens blijkt dat kortere telomeren een onafhankelijke voorspeller zijn voor een verminderde overleving bij IPF.[8]

Inmiddels zijn mutaties in deze telomeergenen ook gevonden bij sommige patiënten met andere typen van longfibrose, zoals RA-ILD[11], chronische extrinsieke allergische alveolitis (CEAA)[12], en niet-classificeerbare longfibrose.[13]

Mutaties in surfactantgenen, betrokken bij de productie, verwerking en het transport van surfactantproteïnen, werden voor het eerst in 2001 in verband gebracht met familiaire longfibrose, toen een heterozygote mutatie gevonden werd in het surfactant proteïne C (SFTPC)-gen.[14] Dit gen wordt voornamelijk tot expressie gebracht door alveolaire type II (ATII)-cellen in de longen. Daarna werden ook mutaties in de surfactant proteine A1 (SFTPA1) en *surfactant proteine A2* (*SFTPA2*) genen ontdekt in patiënten met longfibrose, evenals mutaties in het ABCA3 gen, dat codeert voor een eiwit dat betrokken is bij de surfactant homeostase.[15]

Het onderzoek naar de genetische achtergrond van longfibrose is volop in ontwikkeling. De precieze rol van de nu bekende mutaties moet nog verder opgehelderd worden. Het wordt steeds meer duidelijk dat genetische varianten die bij IPF een rol spelen ook bij andere ziekten zoals RA-ILD en chronische EAA geassocieerd zijn met een verhoogde gevoeligheid voor het ontwikkelen van longfibrose.[16,17,18]

Figuur 5: Heterogeneity in classification of fibrotic interstitial lung disease depicting overlap in gene variants and clinical phenotypes.[19]



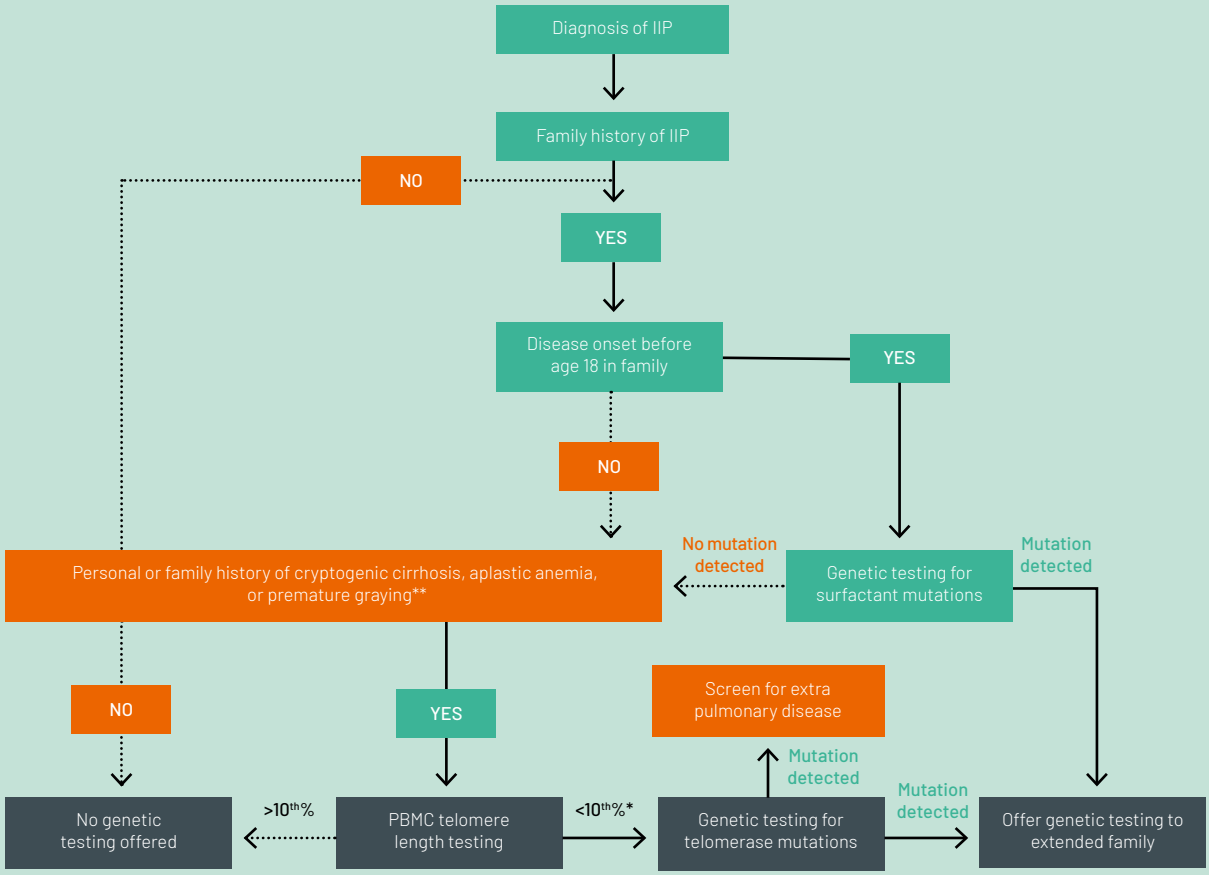
Vaker voorkomende varianten

Sinds de jaren 2000 zijn er verschillende minder zeldzame varianten in genen in verband gebracht met een risico op de ontwikkeling van IPF of met progressie van de ziekte. Dit waren veelal kleine studies waarvan de resultaten niet gevalideerd zijn in onafhankelijke cohorten.[7] In 2011 werd door middel van een genoombrede associatiestudie een veelvoorkomende genetische variant geïdentificeerd in de promoter van het *Mucin 5b (MUC5B)*-gen die geassocieerd is met de ontwikkeling van zowel sporadische IPF als familiaire longfibrose.[20] Dit gen codeert voor een glycoproteïne dat een belangrijke rol speelt bij de mucociliaire klaring en immuunhomeostase. Het dragen van het risico-allel was geassocieerd met significant hogere concentraties van MUC5B in de longen, ook bij gezonde controles.[20] Hoe dit precies bijdraagt aan het ontstaan van longfibrose is niet bekend.

Een latere studie toonde aan dat het dragen van het risicoallel MUC5B promoter variant ook in asymptomatische personen geassocieerd was met subklinische interstitiële longafwijkingen.[21] Daarnaast is het ook geassocieerd met RA-ILD[22] en idiopathische NSIP (non-specific interstitial pneumonia).[23]

Deze associatie werd bevestigd in een grotere genoombrede associatiestudie uit 2013.[24] In deze studie werden daarnaast varianten in de telomeergenen *TERT*, *TERC*, en *OBFC1* geassocieerd met IPF. Verder werden er varianten in de genen *DSP* (desmoplakine) en *DPP9* geassocieerd met IPF. Deze genen zijn betrokken bij celadhesie. Een andere genoombrede associatiestudie vond genetische varianten van het *toll interacting protein (TOLLIP)*-gen – een regulator van de aangeboren immuunrespons – die geassocieerd zijn met gevoeligheid voor longfibrose.[25] Eén specifieke genetische variant zou tevens geassocieerd zijn met mortaliteit. Een onlangs beschreven mogelijke driver voor de pathogenese van IPF is het *A-Kinase Achoring Protein 13 (AKAP13)*-gen, dat betrokken is bij profibrotische pathways.[26]

Figuur 6: Algoritme voor overweging op genetisch testen.[19]



* Ook bij patiënten met een telomeerlengte boven de 10e percentiel kunnen nog telomeermutaties gevonden worden.
** Longifbrose kan de eerste uiting van telomeerziekte zijn, dus bij klinische verdenking zonder extra pulmonale symptomen ook testen

Implicaties voor de praktijk

Geen van de klinische studies tot nu toe heeft patiënten met longfibrose gestratificeerd op basis van genetisch risico. Dergelijke studies worden nu opgezet. Wel zijn er de eerste klinische aanwijzingen dat genetische achtergrond mogelijk de respons op therapie bepaalt.[27] Met de toegenomen kennis over de invloed van genetische factoren op longfibrose en de ontwikkeling daarvan, lijkt er ook een rol te ontstaan voor genetische tests. Op dit moment is er echter nog niet voldoende duidelijk over de diagnostische waarde van genetische diagnostiek voor longfibrose om dit routinematig uit te voeren. Wel wordt het al toegepast binnen de context van een expertisecentrum.[19]

Verder is inmiddels in enkele centra voorspellend DNA onderzoek beschikbaar die ingezet zou kunnen worden bij patiënten met een familiaire vorm van longfibrose en/of een familiegeschiedenis verdacht voor korte-telomeerziekte.[7] Het besluit om te testen is echter complex en zeer individueel en moet geschieden na genetische counseling door een klinisch geneticus, bij voorkeur in samenwerking met een expertisecentrum. Er kunnen ook nog geen directe therapeutische consequenties aan de uitslag van genetische tests worden verbonden.[19] Screening bij familie (met name 1e graads familieleden) kan leiden tot vroege detectie, vroege behandeling en eventuele preventieve maatregelen als stoppen met roken en schone lucht beroepskeuze. In figuur 6 staat een algoritme dat richting kan geven bij de overweging om te verwijzen voor genetisch onderzoek.

Biomarkers

Op dit moment worden patiënten met longfibrose geclassificeerd op basis van een pathologisch substraat, maar het beloop van de ziekte en de prognose voor deze patiënten zijn nog steeds lastig te voorspellen. Onderzoek naar makkelijk meetbare prognostische biomarkers moet hierbij helpen.

Circulerende monocyten

In juni 2019 is een onderzoek gepubliceerd waarin is gekeken naar monocyten in perifeer bloed als mogelijke biomarker.[28] Hieruit kwam naar voren dat hogere monocytaantallen geassocieerd waren met een hoger risico op een slechte uitkomst bij patiënten met IPF. Deze bevinding werd bevestigd bij meer dan 7.000 IPF-patiënten uit vijf verschillende cohorten. Ook na correctie voor geslacht, leeftijd en metingen voor ziekte-ernst, bleef een verhoogd aantal monocyten geassocieerd met een slechte uitkomst. Verder onderzoek naar deze simpele en goedkope biomarker lijkt gerechtvaardigd.[29]

Serumproteïnen

In een prospectief longitudinaal cohort (de PROFILE-cohort-studie) is gekeken naar mogelijke serumproteïnen als biomarker bij IPF.[30] Door de gegevens van meer dan 300 IPF-patiënten te analyseren, werd een epitheliaal biomarkerpanel gevonden dat voorspellend zou kunnen zijn voor de prognose, ziekteprogressie en het risico op overlijden. In totaal werden 123 serumproteïnen onderzocht waaruit de meest veelbelovende kandidaten werden geselecteerd. Uiteindelijk werden drie proteïnen geïdentificeerd die mogelijk in de kliniek bruikbaar zijn als biomarker: surfactant protein D (SP-D), CA19-9 en CA-125. Bij gezonde personen werden deze eiwitten in kleine hoeveelheden gesecreteerd door het longepitheel, maar patiënten met IPF bleken deze biomarkers in grote hoeveelheden te secreteren.

Ook bleek het matrix metalloproteïnase 7 (MMP 7) verhoogd bij IPF-patiënten ten opzichte van gezonde controles. Daarnaast bleek dat hoge concentraties of stijging van deze biomarkers geassocieerd met ziekteprogressie.[30,31] Daarnaast zijn KL-6, CCL-18, en YKL-40 potentiële biomarkers voor het voorspellen van ernst van ziekte en overleving in IPF.[32-36] Geen van deze biomarkers kan echter op dit moment worden gebruikt in de klinische setting als op zichzelf staande voorspeller.

Longmicrobioom

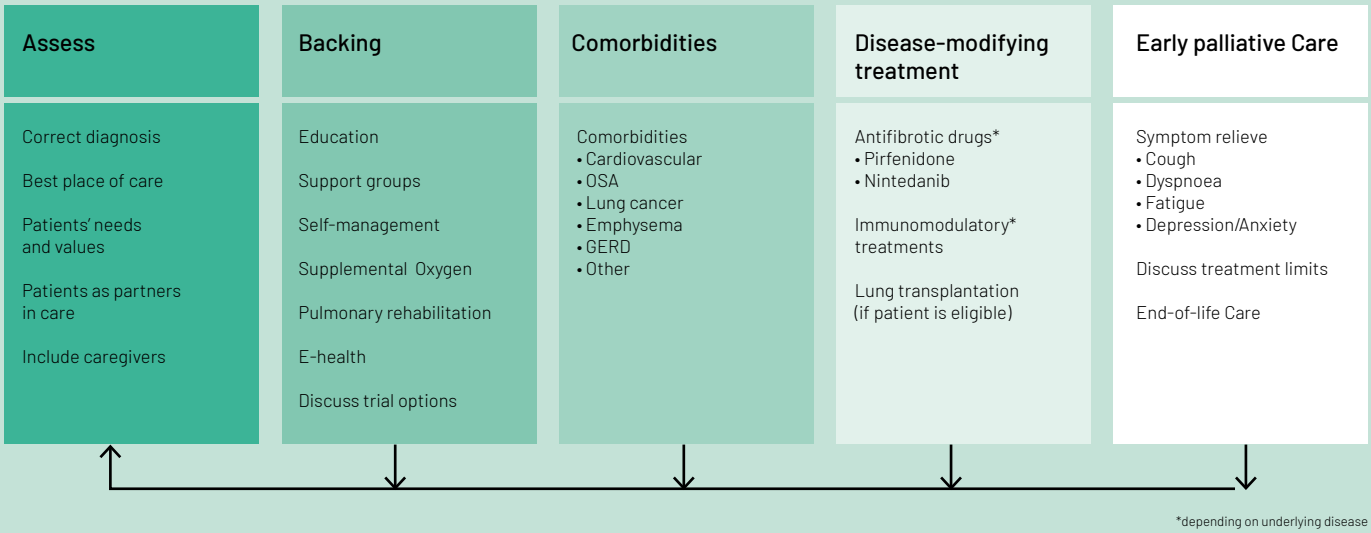
In tegenstelling tot wat eerder gedacht werd, zijn de longen niet steriel.[19] Veranderingen in het longmicrobioom werden al gezien bij verschillende longziekten en ook bij IPF lijkt het microbioom wezenlijk te verschillen van gezonde personen en ziekteprogressie en exacerbaties te stimuleren.[37,38] Zo vonden Molyneaux en collega's dat - in vergelijking met controles - IPF-patiënten een hogere bacterielast hadden en significante verschillen in de samenstelling en diversiteit van microbiota. Met name de genera *Haemophilus, Streptococcus, Neisseria* en *Veillonella spp.* bleken overvloediger aanwezig bij IPF-patiënten. Een verhoogde bacterielast ten tijde van de diagnose bleek tevens kenmerkend voor patiënten met een snellere ziekteprogressie en een hoger risico op overlijden.[39]

Ondanks deze bevindingen is nog onduidelijk of de veranderingen in het longmicrobioom bij IPF de oorzaak zijn van de aandoening of het gevolg. Maar de samenstelling van het microbioom van een IPF-patiënt zou in de toekomst wel een mogelijke biomarker kunnen zijn voor het bepalen van de prognose en het stratificeren voor een bepaalde behandeling.[40] De eerste studies met onderhoudsantibiotica lopen op dit moment (CLEAN-UP and clear IPF).[41,42]

Behandeling

Op dit moment bestaat de enige curatieve optie voor longfibrose uit een longtransplantatie. Voor IPF zijn er twee antifibrotische geneesmiddelen geregistreerd die ziekteprogressie kunnen remmen en zorgen voor een afname in longgerelateerde mortaliteit.[1,43] Bij de andere vormen van longfibrose bestaat de behandeling op dit moment meestal uit immunosuppressiva, waarbij het ondersteunend wetenschappelijk bewijs voor deze

Figuur 7: Gestructureerde benadering van ILD-zorg.[46,47]



behandeling beperkt is.[44] Gezien de gedeelde onderliggende pathogenese met IPF ligt het voor de hand om de werking van fibroseremmers ook bij andere soorten fibrose te onderzoeken. De eerste resultaten zijn positief. Bij patiënten met ILD en systemische sclerose halveerde nintedanib de achteruitgang van de FVC.[45] Binnenkort worden de resultaten verwacht van meerdere onderzoeken met fibroseremmers bij verschillende vormen van longfibrose (ERS 2020).

Vanwege het gebrek aan curatieve behandelopties en de slechte prognose van patiënten is het belangrijk bij longfibrose aandacht te besteden aan het verbeteren van de kwaliteit van leven, onder meer door symptoombestrijding, longrevalidatie en empowerment van patiënten. Er zijn meerdere modellen ontwikkeld om mensen met longfibrose zo goed mogelijk te ondersteunen, in figuur 7 staat een voorbeeld van een gestructureerde benadering door middel van het ABCDE voor ILD-zorg.[46,47]

Lopend onderzoek

Door onderzoek en samenwerking kan vooruitgang geboekt worden in de behandeling van deze groep zeldzame, vaak ernstige longziekten. In Nederland bestaat er een goed georganiseerd ILD-netwerk. Hierdoor is niet alleen de zorg voor patiënten met longfibrose verbeterd, maar voeren we ook steeds meer onderzoek uit. Op dit moment lopen er meerdere fase 2- en 3-studies naar longfibrose bij verschillende centra in Nederland. Een overzicht hiervan staat in tabel 1. Mocht u patiënten hebben die mee kunnen en willen doen aan onderzoek, dan kunt u altijd contact op nemen.

Conclusie

Door voortschrijdend inzicht in de pathogenese van IPF en andere vormen van longfibrose, staan we nu op een cruciaal punt in de kennis. Op dit moment wordt IPF standaard behandeld met fibroseremmers en de andere vormen voornamelijk met immunosuppressiva. Inzichten in gedeelde onderliggende genetica, biomarkers en pathologische processen hebben ertoe geleid dat de eerste studie met een fibroseremmer bij niet-IPF, namelijk longfibrose bij sclerodermie, positief is. Daarnaast lopen er verschillende studies bij andere vormen van longfibrose. De uitdaging in de kliniek zal worden wie wanneer behandeld moet worden met een fibroseremmer, immunosuppressiva of beide. Ook de rol van genetica en biomarkers neemt in snel tempo toe, zowel binnen de diagnostiek als binnen de (genetische) counseling. Precisie geneeskunde voor longfibrose heeft zijn intrede gedaan.

Naam studie (Studie-ID)	Fase	Soort studie	Middel	Aantal patiënten	Status	Onderzoeksvraag
ISABELA (Galapagos (NCT03733444)	3	Internationaal Gerandomiseerd Placebogecontroleerd Dubbelblind	GLPG1690 (autotaxineremmer)	750	Open in Erasmus MC, St. Antonius, OLVG, AUMC, Zuyderland MC, Martini Groningen Verwachte einddatum: december 2021	Werkzaamheid en veiligheid van GLPG1690 bij IPF in combinatie met de standaardbehandeling
IPF online (NCT03420235)		Multicenter Gerandomiseerd	Thuismonitoring-programma IPF online	90	Open in Erasmus MC, St. Antonius, Zuyderland MC, OLVG Verwachte einddatum: december 2019	Verbetert een online thuismonitoring-programma kwaliteit van leven en medicatiegebruik bij patiënten met IPF?
Scenic Respivant trial (NCT03864328)	2b	Internationaal Gerandomiseerd Placebogecontroleerd Dubbelblind	RVT-1601 (geïnhaleerde vorm van natriumcromoglycaat)	180	Open in Zuyderland MC, OLVG, St. Antonius, VUmc, Medisch Centrum Haaglanden Verwachte einddatum: Oktober 2020	Werkzaamheid en veiligheid van geïnhaleerd RVT-1601 bij IPF-patiënten met persisterend hoesten
Dieet studie (NCT03539289)	4	Internationaal Multicenter Open-label	Dieet		Erasmus MC	Effect van dieet op gastrointestinale bijwerkingen bij patienten behandeld met pirfenidone
Asbestose (CTR 2018-001781-41)		Multicenter	Pirfenidone		Open in Erasmus MC, St. Antonius, Zuyderland MC	Veiligheid en tolerantie van pirfenidone bij patiënten met asbestose
Atlas studie	1b	Gerandomiseerd Multi-dose Open-label	Pirfenidone inhalatie (APO1)		Open in Erasmus MC, St. Antonius	Veiligheid van APO1 bij patiënten met IPF
Danazol-studie		Observationeel Off-label	Danazol		St. Antonius	Effectiviteit danazol bij progressieve longfibrose ondanks reguliere behandeling

Casus

Een 55-jarige man wordt in 2018 verwezen naar de polikliniek longziekten met een verhaal van klachten van dyspneu d'éffort, langzaam progressief sinds twee jaar. Daarnaast heeft hij ook progressieve hoestklachten zonder sputum. De verdere tractus anamnese is niet bijdragend.

Voorgeschiedenis

2001 toevalsbevinding pancytopenie, geen aanwijzingen MDS, bij follow up stabiel, expectatief beleid. 2007 SAB waarvoor coiling. 2007 levercirrose e.c.i, atypische PA, geduid als auto-immuun hepatitis waarvoor chronisch lage dosis (50 mg 1dd) azathioprine. Meneer heeft in het verleden 5 packyears gerookt en is 20 jaar geleden gestopt met roken. Op dit moment zijn er geen duidelijke andere exposities; lang geleden heeft hij 2 valkparkieten gehad. De familieanamnese vermeldt dat zijn opa op 61-jarige leeftijd, zijn oom op 58-jarige leeftijd en zijn moeder op 72-jarige leeftijd aan longkanker zijn overleden; zijn moeder had nooit gerookt. Patiënt heeft 6 gezonde kinderen tussen de 12-27 jaar. Zijn dochter van 27 die mee komt, heeft een opvallende grijze lok in haar haar.

Lichamelijk onderzoek

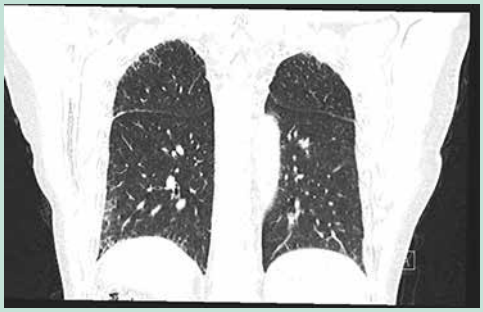
Rustige ademfrequentie, saturatie 95% bij kamerlucht
Pulmonaal: minimaal crepiteren basaal, verder geen bijgeluiden
Spoor oedeem aan de enkels, tekenen van chronisch veneuze insufficiëntie. Aanzet tot clubbing.

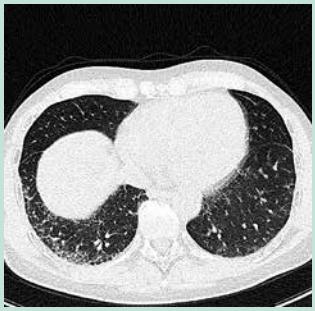
Aanvullend onderzoek

Longfunctie:

FVC 4,48L (81% voorspeld), FEV1 4.03L (96% voorspeld), DLCOc 58% voorspeld, KCOc 79% voorspeld.

HRCT-thorax:





Vraag: Wat ziet u op de HRCT?

A. Definite UIP patroon
B. Probable UIP patroon
C. Tekenen van fibrose die ik niet goed kan classificeren
D. Met name matglas afwijkingen

Laboratorium:

Pre-existente leverproefstoornissen
Hb 7.3 MCV 117 trombocyten 53 Leucocyten 2.3
ANA 1:160 gespikkeld patroon, verdere uitsplitsing: anti-Ku en anti-SRP zwak positief
RF 56 (verhoogd), anti-CCP negatief

Vraag: Wat staat bovenaan in uw differentiaaldiagnose op dit moment?

A. ILD bij dermatomyositis
B. Familiaire ILD
C. Idiopatische pulmonale fibrose
D. ILD bij reumatoïde artritis
E. Chronische extrinsieke allergische alveolitis
F. Een andere diagnose
G. Ik vind alle bovenstaande diagnoses plausibel en kan geen ranking aangeven.

Vraag: Wat is uw volgende stap?

A. BAL
B. Longbiopt
C. Verwijzing voor verdere analyse
D. Expectatief

Verdere analyse

Invasieve diagnostiek lijkt op dit moment niet gerechtvaardigd en is ook risicovol gezien de pancytopenie van patiënt. De klinische presentatie van patiënt doet sterk denken aan een telomeer probleem. Klinische aanwijzingen die u hiervoor hebt zijn het vroeg grijs worden in de familie, toegenomen gevoeligheid voor maligniteiten in de familie, en bij patiënt levercirrose, pancytopenie en longfibrose. Patiënt werd verwezen naar de klinisch geneticus, naar de hematoloog, de internist-immunoloog en de MDL voor verdere diagnostiek.

De hematoloog deed opnieuw beenmerg onderzoek, waarbij ook telomeerlengte werd bepaald, gezien de klinische presentatie van patiënt. De leeftijd en geslacht gecorrigeerde telomeer-lengte lag onder de 1e percentiel, hetgeen in combinatie met de klinische presentatie van patiënt het bestaan van een telomeerziekte zeer waarschijnlijk maakt.[1]

De MDL-arts constateert bekende levercirrose (Child-Pugh B, score 7-8) met portale hypertensie, mogelijk op basis van auto-immuun hepatitis (gezien eerder response op immuun-suppressie, geen typische PA), echter telomeergen mutatie zou ook overwogen kunnen worden.

Consult cardioloog: geen aanwijzingen voor pulmonale hypertensie, goed linker en rechterventrikel functie.

De internist-immunoloog vond geen aanwijzingen voor een onderliggende collageen vasculaire ziekte. Mogelijk speelt er een auto-immuun fenomeen mee gezien de aanwezigheid van anti-Ku anti-lichamen. Ku speelt onder andere een rol bij reparatie van DNA en het onderhoud van telomeren. Anti-Ku antilichamen zijn geen eenduidige markers van een specifieke systemische auto-immuunziekte maar worden gezien bij verschillende systeemziekten zoals SSC, SLE en UCTD overlap syndromen.[2] Bij ongeveer 40% van de anti-Ku positieve patiënten wordt longfibrose beschreven, bij rond de 20% pancytopenie (ref). De precieze rol van anti-SRP is onduidelijk op dit moment.
De klinisch geneticus vindt geen pathogene DNA-variant die het klinische beeld kan verklaren. Verder onderzoek met whole exome sequencing is ingezet na toestemming van de patiënt.

Vraag: Hoe gaat u verder met de behandeling van de ILD bij deze patiënt?

A. Start fibroseremmer
B. Start immuunsuppressivum
C. Start fibroseremmer en immuunsuppressivum
D. Start danazol
E. Verwijs voor trial
F. Expectatief

Behandeling

Het gebruik van fibroseremmers bij leverziekten is niet zonder risico, voor nintedanib geldt dat dit afgeraden wordt bij een Child-Pugh score van >6, bij pirfenidone wordt voorzichtigheid bij een Child-Pugh score van 5-9 aangeraden. Alhoewel mogelijke tekenen van een onderliggend auto-immuun fenomeen aanwezig zijn bij deze patiënt, is de betekenis hiervan niet goed duidelijk en is op proef behandelen met immuunsuppressie van de longen niet aan te bevelen. Een recente studie bij patiënten met IPF en een voor leeftijd gecorrigeerde telomeerlengte van onder de 10e percentiel toonde aan dat gebruik van immuunsuppressiva leidde tot slechtere uitkomsten.[3]

Een fase 1-2 studie uit 2016 liet aanwijzingen zien dat het gebruik van danazol (een synthetisch androgeen) leidde tot telomeerverlenging in bijna alle behandelde patiënten (11 van de 12).[4] Daarnaast werd er een positief effect op het bloedbeeld gezien bij het merendeel van de patiënten. De studie werd vroegtijdig gestopt vanwege dit positieve effect. Wel waren er bijwerkingen van danazol, waarbij levertest afwijkingen en spierkrampen de meest voorkomende waren.

Patiënt werd besproken in het MDO met de verschillende specialisten waarbij de consensus was dat starten met fibroseremmers risicovol was gezien zijn levertestafwijkingen.

Vanuit de hematologie bestond het voorstel om met danazol te starten, gezien goede ervaringen op hematologisch gebied. Het effect op de longen hiervan is nog onduidelijk. In overleg met patiënt is vervolgens besloten om met danazol te starten. Dit leidde helaas al in de opbouwfase tot levertestafwijkingen, verwardheid en een psychose. De danazol is gestaakt en patiënt is ontslagen naar huis en zal ter vervolg poliklinisch worden teruggezien.

In de praktijk en in studie verband is inmiddels de ervaring dat de juiste dosering van danazol voor de individuele patiënt nog niet goed duidelijk is en dat het vaak bijwerkingen geeft en lastig te titreren is. Op dit moment loopt er een studie met danazol in het St. Antonius Ziekenhuis in Nieuwegein bij mensen met longfibrose (zie tabel).

Conclusie

Concluderend illustreert deze casus dat er de diagnostiek en behandeling van longfibrose niet altijd rechttoe rechtaan is. Extra-pulmonale signalen kunnen een aanwijzing geven naar de diagnose, waarbij tekenen als vroeg grijs haar, levercirrose, maligniteiten en bloedbeeldafwijkingen bij patiënt en familie moeten doen denken aan het korte telomeer syndroom. Het is hierbij goed te realiseren dat ook bij sterke verdenking op een genetische variant als oorzaak, ondanks een negatieve genetische test, er nog altijd een pathogene mutatie aanwezig kan zijn waarop nog niet standaard wordt getest. De behandeling van dit soort complexe vormen van longfibrose met multisysteem ziekte kan het best plaats vinden in of in samenwerking gebeuren met een expertisecentrum.

Referenties

1. Alder JK, Hanumanthu VS, Strong Ma, et al. Diagnostic utility of telomere length testing in a hospital-based setting. PNAS 2018; 115(10):E2358-E2365
2. Katja Lakota, Gerhard G Thallinger, Snezna Sodin-Semrl, et al. International cohort study of 73 anti-Ku-positive patients: association of p70/p80 anti-Ku antibodies with joint/bone features and differentiation of disease populations by using principal-components analysis. Arthritis Res Ther 2012; 14(1): R2.
3. Newton CA, Zhang D, Oldham JM, et al. Telomere Length and Use of Immunosuppressive Medications in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2019 Aug 1;200(3):336-347.
4. Townsley DM, Dumitriu B, Liu D, et al. Danazol Treatment for Telomere Diseases. N Engl J Med. 2016 May 19;374(20):1922-31.

Toetsvragen

1. De prognose van een patiënt met RA-ILD wordt bepaald door het onderliggende patroon dat er op de HRCT wordt gezien.

A. Waar
B. Niet waar

2. Het aanbieden van pulmonale revalidatie aan patiënten met longfibrose heeft als doel

1. Om de overleving te verbeteren
2. Om de kwaliteit van leven te verbeteren

A. 1 is waar, 2 is niet waar
B. 1 is waar, 2 is waar
C. 1 is niet waar, 2 is waar
D. 1 en 2 zijn niet waar

3. De GAP score (gender age physiology) is voorspellend voor

1. De kans op overlijden in het komend jaar
2. De kans op longfunctie achteruitgang in het komend jaar

A. 1 is waar, 2 is niet waar
B. 1 is waar, 2 is waar
C. 1 is niet waar, 2 is waar
D. 1 en 2 zijn niet waar

4. De gemiddelde achteruitgang in longfunctie (FVC) per jaar bij onbehandelde patiënt met IPF is

A. 50 ml
B. 100 ml
C. 200 ml
D. 400 ml

5. Behandeling met een fibrose remmer heeft het volgende effect op de longfunctie bij IPF

A. Het remt de achteruitgang in FVC nauwelijks
B. Het remt de achteruitgang met ongeveer 25%
C. Het remt de achteruitgang met ongeveer 50%
D. Het remt de achteruitgang met ongeveer 75%
E. Het stopt de achteruitgang in FVC

6. Welke van de onderstaande beweringen is waar?

1. Zeldzame genetische varianten kunnen niet worden aangetoond bij de sporadische vorm van longfibrose
2. De sporadische en familiaire vorm van longfibrose blijken twee heel verschillende entiteiten met verschillende onderliggende genetische oorzaken

A. 1 en 2 zijn waar
B. 1 is waar, 2 is niet waar
C. 1 is niet waar, 2 is waar
D. 1 en 2 zijn niet waar

7. Het telomerasecomplex speelt een rol bij:

A. Verwerking en transport van surfactanteiwitten
B. Celveroudering
C. Celadhesie
D. Mucociliaire klaring

8. Welke van de onderstaande beweringen is waar?

1.. Genetische diagnostiek is hetzelfde als voorspellend DNA-onderzoek
2. Voorspellend DNA onderzoek gebeurt na genetische counseling door een klinisch geneticus

A. 1 en 2 zijn waar
B. 1 is waar, 2 is niet waar
C. 1 is niet waar, 2 is waar
D. 1 en 2 zijn niet waar

9. Bij welke soort longfibrose kunnen genetische variaties in het TERT-gen een rol spelen?

A. Desquamatieve interstitiële pneumonie
B. Pleuroparenchymale fibroelastose
C. Niet-specifieke interstitiële pneumonie
D. Alle bovengenoemde soorten

10. Welke biomarkers hebben potentie voor de klinische praktijk?

A. SP-D en CA 19-9
B. CA-125 en MMP7
C. KL-7, CCL-18 en YKL-40
D. Alle bovengenoemde biomarkers

Dit artikel is ook beschikbaar als online nascholing. Ga naar: **www.idoctoracademy.eu**

Referenties

1. Maher TM, Wuyts W. Management of fibrosing interstitial lung diseases. Adv Ther. 2019;36(7):1518–31.
2. Kalchiem-Dekel O, Galvin JR, Burke AP, Atamas SP, Todd NW. Interstitial lung disease and pulmonary fibrosis: A practical approach for general medicine physicians with focus on the medical history. J Clin Med. 2018;7(12):pii: E476.
3. Gross TJ, Hunninghake GW. Idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2001;345(7):517–25.
4. Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ryu JH, Tomassetti S, Lee JS, et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. Ann Intern Med. 2012;156(10):684–91.
5. Kolb M, Vašáková M.The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. Respir Res. 2019; 20: 57. Published online 2019 Mar 14. doi: 10.1186/s12931-019-1022-1
6. Javaheri S, Lederer DH, Pella JA, Mark GJ, Levine BW. Idiopathic pulmonary fibrosis in monozygotic twins. The importance of genetic predisposition. Chest. 1980;78(4):591–4.
7. Kropski JA, Blackwell TS, Loyd JE. The genetic basis of idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J. 2015;45(6):1717–27.
8. Barros A, Oldham J, Noth I. Genetics of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Med Sci. 2019;357(5):379–83.
9. Armanios M. Telomeres and age-related disease: how telomere biology informs clinical paradigms. Journal of Clinical Investigation 2013; 123(3):996-1002
10. Petrovski S, Todd JL, Durheim MT, et al. An Exome Sequencing Study to Assess the Role of Rare Genetic Variation in Pulmonary Fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2017 Jul 1;196(1):82-93.
11. Juge PA, Borie R, Kannengieser C, et al. Shared genetic predisposition in rheumatoid arthritis-interstitial lung disease and familial pulmonary fibrosis. ERJ 2017; 49(5):1602314
12. Ley B, Torgerson DG, Oldham JM, et al. Rare Protein-altering Telomere-related Gene Variants in Patients with Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. Am J Respir Crit Care Med. 2019 Jul 3. doi: 10.1164/rccm.201902-0360OC. [Epub ahead of print]
13. Newton CA, Batra K, Torrealba J, et al. Telomere-related lung fibrosis is diagnostically heterogeneous but uniformly progressive. ERJ 2016; 48(6): 1710-1720
14. Nogee LM, Dunbar AE, Wert SE, Askin F, Hamvas A, Whitsett JA. A mutation in the surfactant protein C gene associated with familial interstitial lung disease. N Engl J Med. 2001;344(8):573–9.
15. Wolters PJ. A recurring theme in pulmonary fibrosis genetics. Eur Respir J. 2017;49(5):1700545.
16. Morisset J, Lee JS. New trajectories in the treatment of interstitial lung disease: treat the disease or treat the underlying pattern? Current Opinion in Pulmonary Medicine 2019;25(5):442–449
17. Ten Klooster L, van Oosterhout MF, et al. SFTPA2 Mutations in Familial and Sporadic Idiopathic Interstitial Pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2015 Nov 15;192(10):1249-52.
18. Van Moorsel CH, Hoffman TW, van Batenburg AA, Klay D, van der Vis JJ, Grutters JC. Understanding Idiopathic Interstitial Pneumonia: A Gene-Based Review of Stressed Lungs. Biomed Res Int. 2015;2015:304186.
19. Adegunsoye A, Vij R, Noth I. Integrating Genomics Into Management of Fibrotic Interstitial Lung Disease. Chest 2019;155(5):1026–1040
20. Seibold MA, Wise AL, Speer MC, Steele MP, Brown KK, Loyd JE, et al. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2011;364(16):1503–12.
21. Hunninghake GM, Hatabu H, Okajima Y, et al. MUC5B promoter polymorphism and interstitial lung abnormalities. NEJM 2013; 368(23):2192-2200
22. Juge PA, Lee JS, Ebstein E, et al. MUC5B Promoter Variant and Rheumatoid Arthritis with Interstitial Lung Disease. NEJM 2018; 379(23):2209-2219
23. Van der Vis JJ, et al. Effect of Muc5b promoter polymorphism on disease predisposition and survival in idiopathic interstitial pneumonias. Respirology 2016; 21(4):712-717
24. Fingerlin TE, et al. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for pulmonary fibrosis. Nat Genet 2013; 45(6):613-620
25. Noth I, Zhang Y, Ma S-F, Flores C, Barber M, Huang Y, et al. Genetic variants associated with idiopathic pulmonary fibrosis susceptibility and mortality: a genome-wide association study. Lancet Respir Med. 2013;1(4):309–17.
26. Allen RJ, Porte J, Braybrooke R, Flores C, Fingerlin TE, Oldham JM, et al. Genetic variants associated with susceptibility to idiopathic pulmonary fibrosis in people of European ancestry: a genome-wide association study. Lancet Respir Med. 2017;5(11):869–80.
27. Oldham JM, Ma SF, Martinez FJ, et al. TOLLIP, MUC5B, and the Response to N-Acetylcysteine among Individuals with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2015;192(12):1475-82
28. Scott MKD, Quinn K, Li Q, Carroll R, Warsinske H, Vallania F, et al. Increased monocyte count as a cellular biomarker for poor outcomes in fibrotic diseases: a retrospective, multicentre cohort study. Lancet Respir Med. 2019;7(6):497–508.
29. Kreuter M, Maher TM. Can monocytes predict prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis? Lancet Respir Med. 2019;7(6):467–9.

30. Maher TM, Oballa E, Simpson JK, Porte J, Habgood A, Fahy WA, et al. An epithelial biomarker signature for idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis from the multicentre PROFILE cohort study. Lancet Respir Med. 2017;5(12):946-55.
31. White ES, Xia M, Murray S, Dyal R, Flaherty CM, Flaherty KR, et al. Plasma surfactant protein-D, matrix metalloproteinase-7, and osteopontin index distinguishes idiopathic pulmonary fibrosis from other idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med. 2016;194(10):1242-51.
32. Korthagen NM, van Moorsel CH, Zanen P, Ruven HJ, Grutters JC. Evaluation of circulating YKL-40 levels in idiopathic interstitial pneumonias. Lung 2014 Dec;192(6):975-80.
33. Korthagen NM, van Moorsel CH, Barlo NP, et al. Serum and BALF YKL-40 levels are predictors of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Med. 2011 Jan;105(1):106-13.
34. Prasse A, Probst C, Bargagli E, et al. Serum CC-chemokine ligand 18 concentration predicts outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2009 Apr 15;179(8):717-23.
35. Wakamatsu K, Nagata N, Kumazoe H, et al. Prognostic value of serial serum KL-6 measurements in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Investig. 2017 Jan;55(1):16-23.
36. Hamai K, Iwamoto H, Ishikawa N, et al. Comparative Study of Circulating MMP-7, CCL18, KL-6, SP-A, and SP-D as Disease Markers of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Dis Markers. 2016;2016:4759040.
37. Kiley JP, Caler EV. The lung microbiome. A new frontier in pulmonary medicine. Ann Am Thorac Soc. 2014;11(Suppl 1):S66-70.
38. Fastrès A, Felice F, Roels E, Moermans C, Corhay J-L, Bureau F, et al. The lung microbiome in idiopathic pulmonary fibrosis: A promising approach for targeted therapies. Int J Mol Sci. 2017;18(12).
39. Molyneaux PL, Cox MJ, Willis-Owen SAG, Mallia P, Russell KE, Russell A-M, et al. The role of bacteria in the pathogenesis and progression of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2014;190(8):906-13.
40. Hewitt RJ, Molyneaux PL. The respiratory microbiome in idiopathic pulmonary fibrosis. Ann Transl Med. 2017;5(12):250. doi: 10.21037/atm.2017.01.56.
41. www.clinicaltrials.gov; geraadpleegd juni 2019.
42. Hammond M, et al. Trials 2018;19(1):88
43. Wilson KC, Raghu G. The 2015 guidelines for idiopathic pulmonary fibrosis: an important chapter in the evolution of the management of patients with IPF. Eur Respir J. 2015;46(4):883-6.
44. Morisset J, Johannson KA, Vittinghoff E, et al. Use of Mycophenolate Mofetil or Azathioprine for the Management of Chronic HypersensitivityPneumonitis. Chest. 2017 Mar;151(3):619-625.
45. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. N Engl J Med. 2019 Jun 27;380(26):2518-2528
46. Wijsenbeek MS, Holland AE, Swigris JJ, Renzoni EA. Comprehensive Supportive Care for Patients with Fibrosing Interstitial Lung Disease. Am J Respir Crit Care Med. 2019 Jul 15;200(2):152-159.
47. Kreuter M, Bendstrup E, Russell AM, et al. Palliative care in interstitial lung disease: living well. Lancet Respir Med. 2017 Dec;5(12):968-980

ACHTERGROND

Systemische sclerose

Met medewerking van:
Dr. Madelon Vonk,
reumatoloog Radboudumc

Drs. Jelle Miedema,
longarts Erasmus Medisch Centrum

Judith Cohen

Samenvatting

Het herkennen van een auto-immuunziekte als oorzaak van ILD kan soms moeilijk zijn. Een zeldzame oorzaak is systemische sclerose (SSc), een bindweefselaandoening die in veel gevallen ook de longen aantast, wat leidt tot een ILD. Bij de diagnostiek van SSc spelen klinische kenmerken zoals een nieuw fenomeen van Raynaud en verstrakking van de huid een belangrijke rol. Daarnaast kan gerichte serologie verder ondersteuning van de diagnose brengen. Bij iedere patiënt met SSc zijn een longfunctie en HRCT geïndiceerd. Bij de behandeling van SSc-ILD heeft mycofenolaatmofetil een bescheiden effect op de longfunctie laten zien. Recent onderzoek liet een positief effect zien van nintedanib op de achteruitgang in longfunctie vergeleken met placebo. Nu behandelmogelijkheden uitbreiden, is vroege herkenning en diagnostiek van SSc en SSc-ILD belangrijker dan ooit. Hiervoor is multidisciplinaire samenwerking essentieel.

Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel:

- Bent u vertrouwd met de symptomen en manifestaties van systemische sclerose;
- Hebt u inzicht in stapsgewijze diagnostiek naar systemische sclerose;
- Bent u op de hoogte van de nieuwste ontwikkelingen op het gebied van behandeling van ILD bij systemische sclerose (SSc-ILD);
- Bent u zich bewust van het belang van multidisciplinaire samenwerking bij systemische sclerose.

Systemische sclerose (SSc), ook wel sclerodermie genoemd, is een auto-immuunziekte die zich kenmerkt door inflammatie, vasculopathie en fibrosering. Sclerodermie betekent letterlijk 'harde huid', maar de ziekte betreft behalve de huid ook de inwendige organen, met bijbehorende morbiditeit en mortaliteit. De etiologie is nog niet opgehelderd, al wordt gedacht dat aan SSc een combinatie van genetische en omgevingsfactoren ten grondslag ligt.[1] Er worden drie vormen van SSc erkend op basis van de uitgebreidheid van de huidbetrokkenheid: early systemische sclerose, gelimiteerd cutane systemische sclerose, en diffuus cutane systemische sclerose.[2]

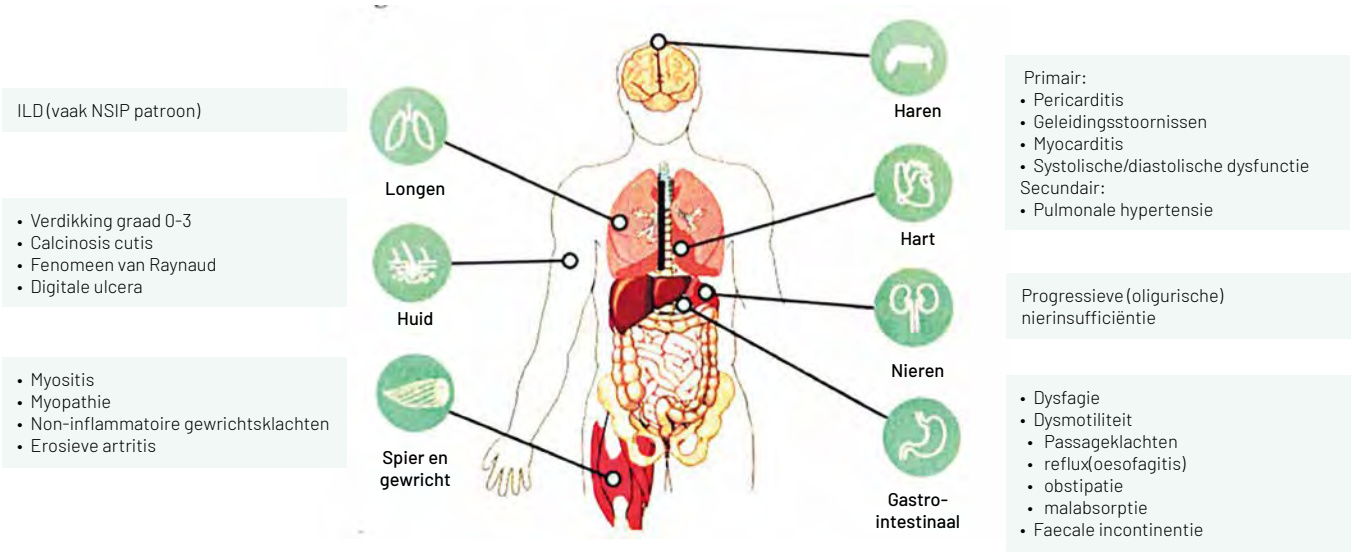
> Een nieuw fenomeen van Raynaud is een belangrijke clue voor het bestaan van SSc.

Epidemiologie

Systemische sclerose wordt geschaard onder de zeldzame aandoeningen. Wereldwijd lijden er naar schatting meer dan twee miljoen mensen aan systemische sclerose. De aandoening komt het meest voor bij vrouwen tussen de 25 en 55 jaar. Recente cijfers in Europa laten een prevalentie zien van 7,2 – 33,9 per 100.000 inwoners en een geschatte jaarlijkse incidentie van 0,6 – 2,3 per 100.000 inwoners.[1] Voor Nederland specifiek werd in 2009 geschat dat de prevalentie 8,9 en de incidentie 0,77 per 100.000 volwassenen bedroeg, waarbij 19 - 47% van de patiënten met SSc ook een mate van longbetrokkenheid heeft.[3] Zowel bij gelimiteerd cutane SSc als bij diffuus cutane SSc komt ILD voor, maar de diffuse huidvorm is geassocieerd met een hogere ILD-prevalentie (48.5%) dan de gelimiteerde cutane sclerose (27.7%).[4]

Symptomen en manifestaties

Systemische sclerose manifesteert zich bij elk individu anders. De symptomen zijn zeer heterogeen, waardoor het lastig is gebleken om systemische sclerose in een vroeg stadium te diagnosticeren. Symptomen die beschreven zijn bij SSc zijn onder andere: huidbetrokkenheid, calcinosis, het fenomeen van Raynaud, digitale ulcera, cardiale, renale en pulmonale betrokkenheid, pulmonale arteriële hypertensie, artralgieën en artritis, myositis en gastro-intestinale klachten (zie figuur 1).[2] De oesofagus is het meest frequent aangedane orgaan; 75-90% van de patiënten met SSc heeft aantoonbaar oesofageale afwijkingen.[5] Longbetrokkenheid bij SSc in de vorm van ILD is een slecht prognostisch kenmerk en verantwoordelijk voor 30% van de SSc-gerelateerde sterfte. De mediane overleving met SSc-ILD wordt geschat op 5 tot 8 jaar.[6]



Figuur 1: Manifestaties van systemische sclerose. Gebaseerd op [2]

Diagnose

Omdat symptomen bij patiënten met SSc zo veel variëren en er geen diagnostische criteria beschikbaar zijn, is het lastig gebleken voor artsen om de diagnose te stellen. Daarbij is er vaak een patient delay omdat patiënten hun klachten ook niet herkennen.

De diagnose is een klinische diagnose: je moet op zoek gaan naar symptomen, hiervoor zijn er voldoende onderzoeken beschikbaar die kunnen helpen bij het diagnostisch proces. De ACR/EULAR-classificatie criteria voor SSc zijn een nuttig hulpmiddel bij het stellen van de correcte diagnose.[7]

Anamnese en lichamelijk onderzoek

De waarde van de anamnese en het lichamelijk onderzoek bij het stellen van de diagnose SSc wordt vaak onderschat. Deze is onmisbaar in combinatie met aanvullende onderzoeken. Vraag naar een nieuw ontstaan fenomeen van Raynaud, de aanwezigheid van huidklachten, spier- en gewrichtsklachten, slokdarm passage klachten, gewichtsverlies, faecale incontinentie, hartkloppingen, dyspnoe, en siccaklachten. Bij de analyse van ILD is het, gezien de mogelijkheid van auto-immuunziekte als oorzaak, belangrijk om de hele patiënt te onderzoeken. Kijk naar de handen, nagelriemen en de huid (geeft een patiënt bijvoorbeeld een strakke hand, of kan hij de mond niet geheel openen, zie je zwarte vlekjes in de nagelriemen, zijn de vingers 'puffy'), de gewrichten en onderzoek de spierkracht. Na een volledige anamnese en lichamelijk onderzoek kan men gerichter serologie en andere aanvullende testen aanvragen.[2]

Laboratoriumtesten

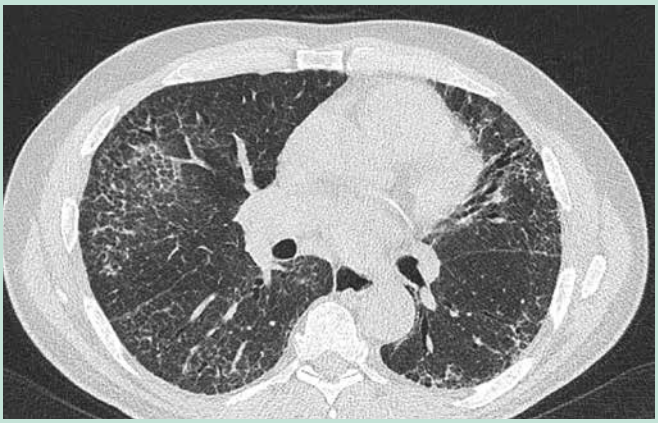
Gerichte serologie is aangewezen na volledige anamnese en lichamelijk onderzoek, en bestaat uit het meten van ANA en ziekte-specifieke antistoffen, te weten anti-centromeer, anti-topoisomerase (anti-Scl-70), en anti-RNApolymerase III bepaling, waarvan de laatste twee geassocieerd zijn met diffuse cutane SSc en een slechtere prognose.[2] Niet altijd is er sprake van een positieve ANA, maar wel bij circa 95% van de patiënten: de aanwezigheid bevestigt niet een diagnose SSc en de afwezigheid hiervan sluit SSc ook niet uit. Bij analyse naar SSc is er geen plaats voor het bepalen van reumafactor, anti-ds-DNA of ANCA'S.

Nagelriemcapillaroscopie (NCM)

NCM kan een bijdrage leveren aan (vroeg)diagnostiek van SSc. Bij dit onderzoek kunnen voor SSc specifieke vaatafwijkingen gezien worden. Dit aanvullend onderzoek kan helpen om de diagnose SSc te stellen bij ILD-patiënten met een nieuw ontstaan fenomeen van Raynaud maar zonder de typische huidverstrakking.[2,8]

Longfunctietesten

Bij iedere patiënt met systemische sclerose dienen longfunctietesten verricht te worden, waaronder spirometrie (forced vital capacity of FVC) en een diffusiemeting (DLCO). Het is belangrijk te realiseren dat een normale longfunctie de aanwezigheid van ILD niet uitsluit. Tot 63% van de SSc patiënten met ILD op de hoge-resolutie CT-scan (HRCT) hebben een FVC binnen de normale range (>80% en lower limit of normal (LLN)).[9] Bij een verlaagde diffusiecapaciteit, zeker bij relatief normale longvolumina, moet pulmonale hypertensie als oorzaak sterk overwogen worden, eventueel naast een ILD.



Figuur 2: HRCT: NSIP-patroon bij patiënt met gelimiteerde systemische sclerose. Er is sprake van een reticulair longbeeld met tractiebronchiëctasien, matglasafwijkingen en craniocaudale gradiënt met subpleurale sparing. Opvallend is de openstaande oesofagus.

Beeldvorming
Bij iedere patiënt met systemische sclerose is een HRCT aangewezen om te screenen voor ILD op het moment van diagnosestelling.(2) Een ILD bij systemische sclerose is meestal het beeld van een niet-specifieke interstitiële pneumonie (NSIP), minder frequent wordt een UIP (usual interstitial pneumonia) gezien.[10] Niet zozeer het patroon, maar de hoeveelheid ILD op HRCT is sterk gecorreleerd met mortaliteit bij SSc-ILD.[11]

Behandeling

Voor SSc bestaat geen curatieve behandeling. Patiënten met SSc worden met immunosuppressiva behandeld als er tekenen zijn van actieve inflammatie: toename van huidbetrokkenheid, toename van ILD, myositis en onverklaard gewichtsverlies. Door deze immunosuppressiva wordt getracht verdere fibrosering te beperken. Daarnaast zijn diverse opties beschikbaar ter symptoombestrijding van bijvoorbeeld huidklachten, maagklachten en gewrichtsklachten.

Ten aanzien van de behandeling van ILD in het kader van systemische sclerose is er een bescheiden effect op FVC aangetoond van cyclofosfamide en mycofenolaatmofetil, waarbij het laatste middel beter wordt verdragen door patiënten en daarom vaak de eerste keus is. Ook wordt soms off-label gebruik gemaakt van alternatieven zoals rituximab (B-cel depletie), anti-IL-6 of anti-IL-13 antilichamen, en in zeer specifieke gevallen van een hematopoietische stamceltransplantatie.[6]

Anti-fibrotische therapie gericht op de long is nog niet geregistreerd voor SSc. Met de komst van de antifibrotische middelen nintedanib en pirfenidon voor de behandeling van IPF, ontstond ook de vraag of deze middelen therapeutisch effect hebben bij progressieve longfibrose in de breedste zin, zoals bij ILD geassocieerd aan auto-immuunziekten. Recent zijn de positieve resultaten gepubliceerd van het effect van nintedanib ten opzichte van placebo op de jaarlijkse FVC-achteruitgang bij SSc.[12]

Belang van samenwerken

Doordat SSc een zeer zeldzame aandoening is, is er veel onbekendheid mee. Het is van vitaal belang dat er goed wordt samengewerkt door alle zorgverleners om een SSc-patiënt heen. Een speciaal ILD-multidisciplinair team kan hieraan bijdragen. Idealiter nemen hier een reumatoloog/immunoloog, longarts, verpleegkundig specialist, patholoog, en radioloog op vaste momenten aan deel. Eventueel, afhankelijk van de problematiek van de te bespreken patiënten, kan ook deelname van een cardioloog, neuroloog, of oogarts wenselijk zijn.
In de nabije toekomst dient gestreefd te worden naar optimalisatie van multidisciplinaire samenwerking, en verdere ontwikkeling en professionalisering van regionale netwerken om SSc beter op de kaart te zetten.

Nieuwe ontwikkelingen

Binnen het veld van SSc wordt veel onderzoek gedaan naar prognostische factoren, en welk type immunomodulatie het meest effectief is voor welk type SSc-patiënt. Hiernaast springt een recent onderzoek naar een nieuwe behandeling voor SSc-ILD in het oog.
Omdat interstitiële longziekte de belangrijkste doodsoorzaak is bij SSc, werd met veel interesse uitgekeken naar de resultaten van de gerandomiseerde, dubbelblinde placebogecontroleerde SENSCIS-trial, die gedurende het afgelopen ATS-jaarcongres werden gepresenteerd. De onderzoeksresultaten zijn inmiddels ook in de New England Journal of Medicine gepubliceerd.[12]

Patiënten met SSc-ILD bleken na een jaar behandeling met 2 maal daags 150mg nintedanib (n=288) een jaarlijkse achteruitgang in FVC van gemiddeld 52,4 ml te hebben, vergeleken met 93,3 ml per jaar in de placebogroep (n=288); een verschil van 41,0 ml (p<0,04). (12)
In de placebogroep met SSc-ILD was de jaarlijkse achteruitgang van FVC minder dan de IPF-placebogroep uit de INPULSIS trial (-223.5ml/jaar; nintedanib versus placebo in IPF). Toch is het relatieve effect op jaarlijkse achteruitgang van FVC bij SSc-ILD en IPF vergelijkbaar in beide trials (respectievelijk 44% en 49%). Er werd geen effect op de huid of op kwaliteit van leven (Sint George Respiratory Questionnaire) aangetoond.[8] Het is belangrijk te realiseren dat ongeveer 50% van de SSc-ILD-patiënten in deze studie bij inclusie al werd behandeld met mycofenolaatmofetil.

Dit is de eerste gerandomiseerde studie die aantoont dat fibroseremming werkzaam is in een andere ziekte dan IPF en dat is een belangrijk gegeven voor de behandeling van patiënten met SSc-ILD. Indien het middel geregistreerd wordt voor de behandeling van SSc-ILD, ontstaat een belangrijke uitdaging ten aanzien van de positionering van fibroseremming. Wanneer geef je immuunsupressie, antifibrotica of een combinatie? Op basis van welke factoren wordt dat besloten? Deze nieuwe vragen onderstrepen het belang van het multidisciplinaire overleg en samenwerking in zorg.

Conclusie

1. Bij de analyse van ILD neemt de (auto-immuun) anamnese een centrale plaats in. Afhankelijk van de symptomen kan gericht serologie aangevraagd worden.
2. Vraag bij elke nieuwe patiënt met een ILD naar het bestaan van een nieuw fenomeen van Raynaud.
3. Nu behandelmogelijkheden uitbreiden, is vroege herkenning en diagnostiek van SSc belangrijker dan ooit.

Referenties

1. Bergamasco A, Hartmann N, Wallace L, Verpillat P. Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. Clin Epidemiol. 2019 Apr;Volume 11:257–73.
2. NVRZorgpad-SSc-2014-12-23.pdf [Internet]. [cited 2019 Jun 13]. Available from: https://www.nvr.nl/wp-content/uploads/2018/09/NVRZorgpad-SSc-2014-12-23.pdf
3. Vonk MC, Broers B, Heijdra YF, Ton E, Snijder R, van Dijk APJ, et al. Systemic sclerosis and its pulmonary complications in The Netherlands: an epidemiological study. Ann Rheum Dis. 2009 Jun 1;68(6):961–5.
4. Dougherty DH, Kwakkenbos L, Carrier M-E, Salazar G, Assassi S, Baron M, et al. The Scleroderma Patient-Centered Intervention Network Cohort: baseline clinical features and comparison with other large scleroderma cohorts. Rheumatol Oxf Engl. 2018 01;57(9):1623–31.
5. Vonk MC, van Die CE, Snoeren MM, Bhansing KJ, van Riel PLCM, Fransen J, et al. Oesophageal dilatation on high-resolution computed tomography scan of the lungs as a sign of scleroderma. Ann Rheum Dis. 2007 Nov 30;67(9):1317–21.
6. Giacomelli R, Liakouli V, Berardicurti O, Ruscitti P, Di Benedetto P, Carubbi F, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: current and future treatment. Rheumatol Int. 2017 Jun;37(6):853–63.
7. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis. 2013 Nov;72(11):1747–55.
8. Boulon C, Aiouaz S, Blaise S, Mangin M, Decamps-Le Chevoir J, Senet P, et al. Correlation between capillaroscopic classifications and severity in systemic sclerosis: results from SCLEROCAP study at inclusion. Clin Exp Rheumatol. 2019 May 30;
9. Suliman YA, Dobrota R, Huscher D, Nguyen-Kim TDL, Maurer B, Jordan S, et al. Brief Report: Pulmonary Function Tests: High Rate of False-Negative Results in the Early Detection and Screening of Scleroderma-Related Interstitial Lung Disease. Arthritis Rheumatol Hoboken NJ. 2015 Dec;67(12):3256–61.
10. White B. Interstitial lung disease in scleroderma. Rheum Dis Clin North Am. 2003 May;29(2):371–90.
11. Hax V, Bredemeier M, Didonet Moro AL, Pavan TR, Vieira MV, Pitrez EH, et al. Clinical algorithms for the diagnosis and prognosis of interstitial lung disease in systemic sclerosis. Semin Arthritis Rheum. 2017;47(2):228–34.
12. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. N Engl J Med. 2019 May 20;

ACHTERGROND

Meer volwassenen met aangeboren longziekten

Els van den Brink

Met medewerking van:
Dr. Lieke Kamphuis,
longarts Erasmus MC

Dr. Suzanne Terheggen,
kinderlongarts Amsterdam UMC, locatie AMC

Samenvatting

Vroeggeboren en zieke pasgeboren kinderen met longproblemen kunnen steeds beter worden behandeld. Hierdoor zijn er ook steeds meer volwassenen met congenitale en perinatale longziekten. Het gaat bijvoorbeeld om bronchopulmonale dysplasie, congenitale hernia diafragmatica en slokdarmatresie. Helaas is de kennis over de behandeling en het verloop van deze aandoeningen bij volwassenen beperkt.

Leerdoelen

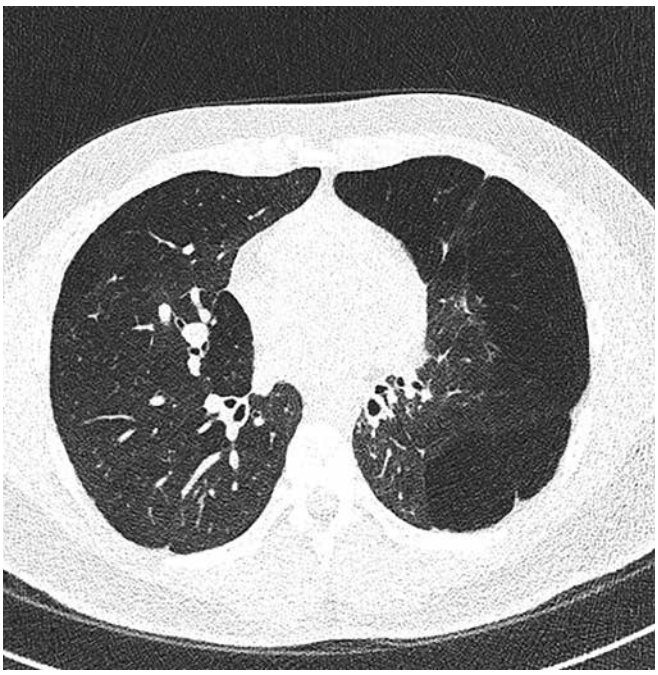
Na het lezen van dit artikel:

- Bent u bekend met de meest voorkomende congenitale en perinatale longziekten;
- Weet u welke onderzoeken u het beste kunt doen bij deze patiëntengroepen;
- Bent u bekend met het feit dat er nog weinig bekend is over de optimale behandeling van deze aandoeningen op volwassen leeftijd;
- Weet u dat er wordt gewerkt aan het vergaren van kennis over een aantal van deze patiëntengroepen binnen het nieuw opgerichte expertisecentrum voor volwassenen in het Erasmus MC.

Door de verbeterde behandeling van te vroeg geboren en zieke pasgeboren kinderen hebben longartsen in hun praktijk steeds vaker te maken met volwassen patiënten met longziekten die zijn aangeboren (congenitaal) of ontstaan rondom de geboorte (perinataal). Doordat dit een vrij recente ontwikkeling is en het gaat om een relatief kleine patiëntengroep, is er helaas nog weinig bekend over het verloop en de behandeling van deze aandoeningen op volwassen leeftijd. Op dit moment zijn hiervoor ook geen richtlijnen beschikbaar, ook niet in het buitenland. Vandaar dat het belangrijk is om er als longarts alert op te zijn dat klachten die op het eerste gezicht geschaard kunnen worden onder astma of COPD mogelijk ook veroorzaakt kunnen worden door een onderliggende congenitale of perinatale aandoening.

Beschadigde of onderontwikkelde longen

De meest voorkomende perinatale longaandoening is bronchopulmonale dysplasie (BPD). In Nederland komen er jaarlijks ongeveer 2000 nieuwe BPD-patiënten bij.[1] De incidentie groeit vanwege de toenemende overleving van steeds jongere pasgeborenen. De ontstaanswijze van BPD is multifactorieel waarbij de zwangerschapsduur bij de geboorte de sterkste risicofactor is.[1] Tegenwoordig hebben kinderen die geboren worden bij een zwangerschapsduur van 24 tot 26 weken een betere overlevingskans. Premature kinderen worden indien mogelijk zo min mogelijk invasief beademd waarbij surfactant via een MIST (*minimal invasive surfactant therapy*) procedure kan worden toegediend.[1,2] Bij deze kinderen met het zogenaamde 'nieuwe BPD' zijn de longen nog extreem onrijp, wat uiteindelijk kan leiden tot blijvende longproblematiek.[1-3] Alhoewel er nieuwe inzichten zijn die om een andere indeling vragen, wordt BPD vooralsnog gedefinieerd als een combinatie van zuurstofbehoefte na de geboorte gedurende langere tijd (minimaal 28 dagen) en hierbij kenmerkende afwijkingen op de beeldvorming.[1,2] Dit zijn hyperlucente longen met hierbij streepvormige en/of driekhoekvormige subpleurale verdichtingen. Vaak is er ook sprake van airtrapping en bronchuswandverdikking (zie foto).



Figuur: Kenmerkende afwijkingen van BPD

De oorzaak voor het ontstaan van 'klassieke BPD' was de combinatie van prematuriteit met invasieve beademing met hoge drukken. Hierdoor raakten de longen beschadigd en ontstond er littekenweefsel. Tegenwoordig zijn de technieken verbeterd, zodat er steeds minder schade ontstaat door de beademing. Waar de klassieke vorm voornamelijk veroorzaakt wordt door beademingsschade is de nieuwe vorm van BPD meer een ontwikkelingsprobleem van kwetsbare onrijpe longen. Op dit moment bestaat de volwassen populatie nog met name uit patiënten met de klassieke vorm van BPD, maar de eerste patiënten met de nieuwe vorm bereiken inmiddels ook de volwassen leeftijd. De huidige diagnostische criteria voor BPD staan vermeld in tabel 1.[4] Volwassenen met BPD hebben een verhoogd risico op persisterende luchtwegklachten, recidiverende luchtweginfecties, pulmonale hypertensie, beschadigde luchtwegstructuur en een lagere longfunctie.[1-4]

	Zwangerschapsduur < 32 weken*	**Zwangerschaps-duur ≥ 32 weken***
Moment van beoordeling	Bij 36 weken postmenstruele leeftijd of bij ontslag uit het ziekenhuis	Op leeftijd > 28 dagen, maar < 56 dagen, of bij ontslag uit het ziekenhuis
Behandeling met zuurstof	Behandeling met >21% gedurende ≥ 28 dagen	Behandeling met >21% gedurende ≥ 28 dagen
Gradering		
• Milde BPD	Kamerlucht	Kamerlucht
• Matig ernstige BPD	Zuurstofbehoefte tot 30%	Zuurstofbehoefte tot 30%
• Ernstige BPD	Zuurstofnood ≥ 30% zuurstof en/of positieve druk-beademing (CPAP of beademing)	Zuurstofbehoefte ≥ 30% en/of positieve drukbeademing (CPAP of beademing)

* welke van de twee maar het eerst is.

Tabel 1: Huidige diagnostische criteria voor gradering van bronchopulmonale dysplasie (BPD).[1,4]

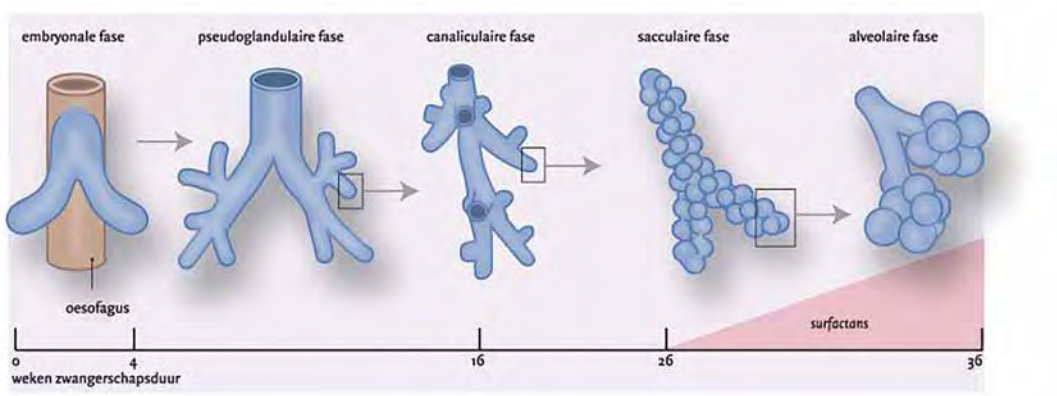
> CHD is een van de meest voorkomende congenitale longaandoeningen.

Op dit moment ontbreekt het aan wetenschappelijk onderbouwing voor de optimale behandeling. Volwassenen met BPD die chronische luchtwegklachten hebben, worden in de praktijk behandeld met luchtwegverwijders, terwijl inhalatiecorticosteroïden minder effectief lijken.[2] Het onderscheid tussen luchtwegklachten berustend op BPD of astma is daarom van belang. Derhalve is het voor longartsen belangrijk om volwassen patiënten met BPD goed te analyseren door middel van longfunctieonderzoek en een CT-thorax. Daarnaast is het zinvol om een hartecho te laten maken, aangezien onderzoek bij kinderen erop wijst dat 25 tot 37% van de patiënten met BPD pulmonale hypertensie ontwikkelt. [2,5] BPD-patiënten blijken bovendien een verhoogd risico te hebben op slaapapneu, ook als bekende factoren zoals snurken en overgewicht afwezig zijn.[6]

Hernia diafragmatica

Congenitale hernia diafragmatica (CHD) is een van de meest voorkomende congenitale longaandoeningen, waarbij kinderen geboren worden met een defect in het middenrif. Door deze opening kunnen buikorganen zoals de darmen in de thoraxholte terechtkomen, waardoor de longen onvoldoende ruimte krijgen om te groeien. Dit leidt tot longhypoplasie. De ernst van de longhypoplasie is afhankelijk van het stadium van longontwikkeling waarin de herniatie optreedt (zie figuur 1). Secundair kan pulmonale hypertensie ontstaan door minder ontwikkelde bloedvaten in de longen.[7] Ook bij deze patiëntengroep dient er derhalve een cardiale echo verricht te worden. De ziekte komt voor bij ongeveer 1 op de 2500 pasgeborenen.[8] Bij de meeste patiënten (85%) zit de opening in de linkerzijde van het diafragma. De aandoening wordt meestal ontdekt tijdens de 20-weken-echo of kort na de geboorte. Patiënten moeten na de geboorte een operatie ondergaan om het diafragma te sluiten. De pathogenese van CHD is nog niet volledig opgehelderd, maar aangenomen wordt dat door incomplete sluiting van de pleuroperitoneale kanalen (rond de 8e-10e zwangerschapsweek) er een defect ontstaat in het diafragma. Daarnaast lijken bepaalde genetische factoren een rol te spelen.

Bij zo'n tien procent van de patiënten wordt de aandoening pas op latere leeftijd ontdekt. Dit kan komen doordat er alleen sprake is van een zwakke plek in het diafragma, zonder dat er



Figuur 1: De ontwikkeling van de long en de luchtwegen vóór de geboorte in 5 fasen: de embryonale fase met vorming van de trachea en de hoofdbronchi uit 2 longknoppen: de pseudoglandulaire fase met ontwikkeling van bronchi en bronchioli; de canaliculaire fase met het begin van het respiratoire systeem: de respiratoire bronchioli; de sacculaire fase met de totstandkoming van de ductus alveolaris; en uiteindelijk de alveolaire fase met de ontwikkeling van de alveoli; vanaf 26 weken zwangerschapsduur wordt surfactans in toenemende hoeveelheid geproduceerd [13]

sprake is van een opening. Daarnaast kan het gebeuren dat de opening precies wordt afgesloten door een solide orgaan, zoals de lever of de milt. De aandoening is op latere leeftijd lastiger te herkennen omdat de symptomen vaak atypisch zijn, zoals pijn op de borst, buikpijn, braken en recidiverende luchtweginfecties. Soms krijgt de patiënt pas symptomen als zich een complicatie voordoet, zoals een spanningsgastrothorax.[8]

Tot op heden is er weinig bekend over de langetermijngevolgen van patiënten met CHD als ze volwassen worden. Ongeveer 55% blijft recidiverende luchtweginfecties houden op volwassen leeftijd [9] en bij longfunctieonderzoek heeft een aanzienlijk deel een obstructieve longfunctie en aanwijzingen voor airtrapping.[10] Bij beeldvormend onderzoek bestaande uit MRI en CT-scan zijn er uitgebreide afwijkingen beschreven.[7,11] Derhalve geldt ook voor deze patiëntengroep dat een zorgvuldige analyse naar de oorzaak van de longklachten noodzakelijk is.

Aangeboren slokdarmatresie

Wereldwijd wordt 2,4 op de 100.000 kinderen geboren met een oesophagusatresie (afgesloten slokdarm).[12] De afwijking komt voor in verschillende varianten en wordt meestal herkend tijdens de 20-weken echo. Deze patiënten moeten na de geboorte een operatie ondergaan om de afwijking te herstellen. Kinderen met een oesophagusatresie hebben na de operatie een gestoorde oesophagusmotiliteit met als gevolg oprispingen, verslikken en reflux. Op latere leeftijd is er een verhoogd risico op het krijgen van een Barrett oesophagus en slokdarmkanker.

Driekwart van deze patiënten heeft naast deze gastro-intestinale klachten ook luchtwegklachten bestaande uit luchtweginfecties met kans op ontstaan van bronchiëctasieën en astmatische klachten. Deze klachten worden grotendeels verklaard door de bijkomende tracheomalacie en soms ook bronchomalacie. Kinderen met een tracheomalacie hebben problemen met slijmklaring en een hoorbare ademhaling (stridor en blafhoest). Ze hebben frequent lage luchtweginfecties (bronchitis en pneumonie). Bij ernstige tracheomalacie kunnen er levensbedreigende incidenten plaatsvinden met een volledige collaps van de trachea. Deze kinderen ondergaan een aortopexie om de trachea aan de voorzijde meer ruimte te geven of een posterieure trachypexie. Bij de meerderheid van de kinderen nemen de luchtwegklachten af met groeien. Dit heeft te maken met meegroeien van de trachea en daarmee vergroten van het lumen.

Naast de luchtweginfecties hebben kinderen met een oesophagusatresie vaker astmatische klachten en ook een restrictie bij longfunctieonderzoek. De vraag is of er echt sprake is van astma of dat de klachten verklaard kunnen worden door een luchtwegmalacie (bronchomalacie in combinatie met tracheomalacie) en gastroesophageale reflux. Volwassen patiënten hebben vaker langdurige productieve hoestklachten, astmatische klachten en restrictieve en/of obstructieve longfunctieafwijkingen. [12] Het is van belang om bij verdenking op de diagnose astma bij patiënten met een oesophagusatresie in de voorgeschiedenis te denken aan mogelijke andere verklaringen zoals reflux en een tracheo- en/of bronchomalacie.

Expertisecentrum

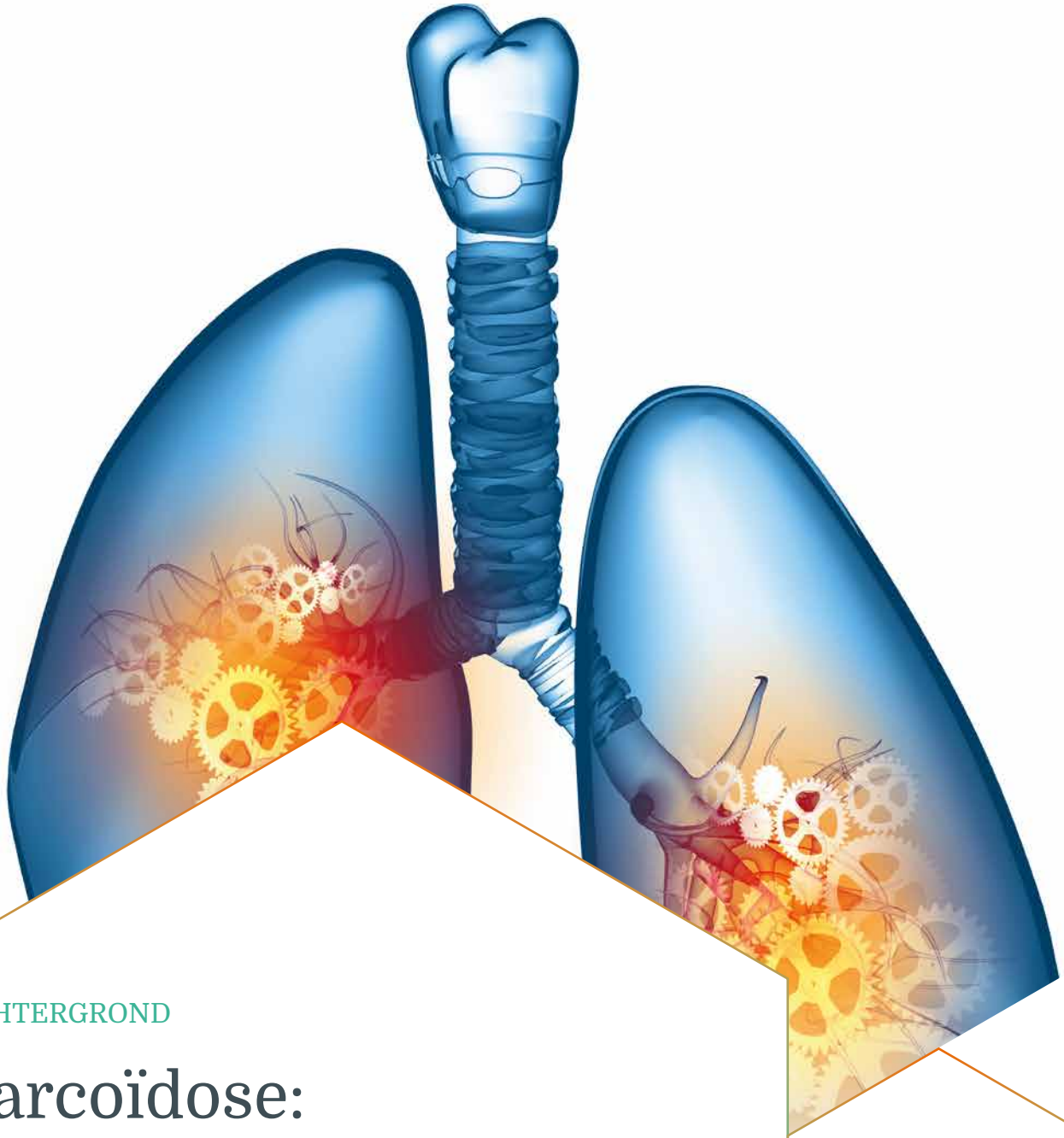
Omdat het in al deze gevallen gaat om relatief zeldzame aandoeningen, kan het goed zijn om de krachten te bundelen en de zorg en kennisvergaring voor deze patiënten te centraliseren. Voor de kinderen met bovengenoemde afwijkingen is dit al geruime tijd gerealiseerd in kenniscentra in de verschillende academische kinderziekenhuizen in Nederland. Voor volwassenen met bovengenoemde afwijkingen is binnen het Erasmus MC in 2018 het Centrum voor Congenitale en Perinatale Longziekten opgericht. Dit centrum is een samenwerking van longartsen, MDL-artsen en cardiologen voor patiënten vanuit heel Nederland. Bij ernstige klachten blijven patiënten hier onder controle, in andere gevallen blijft het contact beperkt tot een bezoek op hun 18e en hun 23e levensjaar. Bij oudere patiënten wordt na de poliklinische analyse besloten of verdere controle nodig is en zo ja waar deze plaats zal vinden. Door meer patiënten met dezelfde aandoening te zien, wordt de kennis over ziektebeloop vergroot en kan wetenschappelijk onderzoek gedaan worden naar het optimaliseren van de zorg en behandeling van deze patiëntengroep.

Conclusie

Door de verbeterde behandeling van vroeggeboren en zieke pasgeboren kinderen zijn er steeds meer volwassenen met congenitale en perinatale longziekten. Omdat dit een recente ontwikkeling is en de aandoeningen relatief weinig voorkomen, is er nog weinig kennis over de behandeling van volwassenen met deze aandoeningen. Het is aan te raden om deze patiënten bij het bereiken van de volwassen leeftijd uitgebreid te onderzoeken om zeker te weten of er alleen sprake is van astma of COPD of dat ze veroorzaakt worden door een onderliggende aangeboren aandoening. Een CT-scan van de longen kan duidelijk maken of er bronchiëctasieën aanwezig zijn. Bij BPD en een congenitale hernia diafragmatica is het bovendien goed om een hartecho te laten maken vanwege het risico op pulmonale hypertensie. Gezien het gebrek aan goede prospectieve follow-up van deze patiëntengroepen op volwassen leeftijd en zeldzaam voorkomen, is het belangrijk om de follow-up voor deze patiënten te structureren om meer kennis te vergaren over deze aandoeningen en wetenschappelijk onderzoek te doen naar de beste zorg en behandeling.

Referenties

1. Kramer BW, Lievense S, Been JV, Zimmerman LJI, Van klassieke naar nieuwe bronchopulmonale dysplasie, Ned Tijdschr Geneesk 2010; 154:A1024
2. Davidson LM, Berkelhamer SK, Bronchopulmonary Dysplasia: chronic lung disease of infancy and long-term pulmonary outcomes, J Clin Med 2017; 6:4
3. Islam JY, Keller RL, Aschner JL, Hartert TV, Moore PE, Understanding the Short- and Long-Term , Respiratory Outcomes of Prematurity and Bronchopulmonary Dysplasia, Am J Respir Crit Care Med. 2015;192(2):134-56
4. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163:1723-1729
5. Tracy MC, Cornfield DN. The evolution of disease: chronic lung disease of infancy and pulmonary hypertension. Curr Opin Pediatr. 2017;29:320-325
6. Ortiz LE, McGrath-Morrow SA, Sterni LM, Collaco JM. Sleep disordered breathing in bronchopulmonary dysplasia. Pediatr Pulmonol. 2017;52:1583-1591
7. Tan JK, Banton G, Minutillo C, et al., Long-term medical and psychosocial outcomes in congenital diaphragmatic hernia survivors, Arch Dis Child 2019; 0:1-7
8. Planting NS, Hoffman-Haringsma AKE, Late symptomen van congenitale hernia diafragmatica, Ned Tijdschr Geneesk 2017; 161:D960
9. Chiu PP, IJsselstijn H. Morbidity and long-term follow-up in CDH patients. Eur J Pediatr Surg. 2012;22:384-39
10. Spoel M, Laas R, Gischler SJ, et al., Diagnosis-related deterioration of lung function after extracorporeal membrane oxygenation, Eur. Respir J 2012; 40: 1531-1537
11. Spoel M, Marshall H, IJsselstijn H, et al., Pulmonary ventilation and micro-structural findings in congenital diaphragmatic hernia, Pediatr Pulmonol. 2016; 51:517-24
12. Van Lennep M, Singendonk MMJ, Dall'Oglio L, et al., Oesophageal atresia, Nature Reviews disease primers 2019; 5:26
13. Vrijlandt EJLE, Gerritsen J, Duiverman EJ, Bronchopulmonale dysplasie bij ex-prematuren die volwassen worden, Ned Tijdschr Geneeskd. 2007;151:2445-51



ACHTERGROND

Sarcoïdose: waar staan we nu?

Marijke van Oosten

Met medewerking van:

Dr. Marcel Veltkamp,
longarts St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein

Dr. Rémy Mostard,
longarts Zuyderland Medisch Centrum Heerlen

Samenvatting

Sarcoïdose is een multisysteem ziekte die in vrijwel alle organen tot uiting kan komen. Aangezien bij sarcoïdose meestal de longen en de mediastinale en hilaire lymfeklieren betrokken zijn, gaat de aandacht initieel vaak met name daarnaar uit en is er soms minder aandacht voor extrapulmonale manifestaties. Deze kunnen echter zeer ernstig zijn, zoals bij cardiale sarcoïdose of neurosarcoïdose. Medicatie is vooral geïndiceerd bij dreigende orgaanschade. Patiënten kunnen daarnaast baat hebben bij niet-medicamenteuze therapie.

Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel weet u:

- Hoe u sarcoïdose kunt diagnosticeren en wat de behandelmogelijkheden zijn;
- Dat alertheid ten aanzien van extrapulmonale manifestaties van sarcoïdose geboden is;
- Welke patiënten in aanmerking komen voor behandeling met biologicals;
- Dat patiënten met lastig te behandelen symptomen baat kunnen hebben bij niet-medicamenteuze maatregelen.

Sarcoïdose is een complexe multisysteem ziekte met een zeer heterogeen ziektebeeld. Kenmerkend voor de ziekte is de vorming van niet-verkazende granulomen. Meestal is er betrokkenheid van de longen en de mediastinale en hilaire lymfeklieren, maar de ziekte kan zich in vrijwel alle organen manifesteren; ook zonder betrokkenheid van de longen of lymfeklieren. Regelmatig voorkomende extrapulmonale locaties zijn: ogen, huid, gewrichten, lever, nier en/of het hart. Welke symptomen optreden hangt af van de lokalisatie van de ziekte, maar kunnen onder meer zijn: huidafwijkingen, visusproblemen, pijnlijke en/of stijve gewrichten, vermoeidheid, spierklachten, neurologische verschijnselen, hoestprikkels, koorts, gewichtverlies, hypercalciëmie. Bij een deel van de patiënten verloopt de ziekte asymptomatisch, waardoor exacte cijfers over het aantal patiënten niet voorhanden zijn. In Nederland is de incidentie naar schatting 20 op de 100.000 en de prevalentie 50 op de 100.000. Sarcoïdose kan op alle leeftijden voorkomen. De meeste patiënten zijn echter tussen de 20 en 45 jaar ten tijde van diagnose.

Etiologie

De oorzaak van sarcoïdose is niet bekend. Wel zijn verschillende micro-organismen in verband gebracht met het ontstaan van de ziekte, zoals *Mycobacterium tuberculosis* en *Propionibacterium acnes*.[1] Daarnaast is het ontstaan van sarcoïdose in verband gebracht met blootstelling aan silica en metalen, zoals beryllium, aluminium en zirkonium. Waarschijnlijk is er niet één factor als boosdoener aan te wijzen, maar heeft de ziekte verschillende oorzaken en is er een combinatie van diverse omgevingsfactoren, genetische factoren en dit in bepaalde omstandigheden nodig om het ziekteproces in gang te zetten. Mogelijk verklaart dat ook de verschillende uitingen van sarcoïdose.

> “Doorverwijzing naar een fysiotherapeut, psycholoog of maatschappelijk werker kan erg nuttig zijn voor bepaalde patiënten.

Diagnostiek

Om de diagnose sarcoïdose te kunnen stellen, moet aan een aantal criteria worden voldaan. Ten eerste dienen de klinische presentatie (symptomen) en het radiologisch beeld compatibel te zijn met de ziekte. Het CT-beeld kent als typisch patroon mediastinale en hilaire lymfadenopathie en pulmonale noduli met een perilymfatisch verspreidingspatroon. Dit typische patroon is echter niet bij alle sarcoïdosepatiënten aanwezig. Ten tweede dient met behulp van een biopt te worden vastgesteld of er sprake is van niet-verkazende granulomen. Ten derde dienen andere oorzaken te worden uitgesloten. Het gaat dan met name om infectieziekten, zoals tuberculose. Een uitzondering hierop vormt het Löfgren syndroom, waarbij de aanwezigheid het typische klinische beeld in combinatie met bilaterale lymfadenopathie volstaat om de diagnose te stellen zonder bioptname.

Extrapulmonale klachten

Ook klachten die niet met de longen te maken hebben dienen te worden uitgevraagd, zoals hartklachten, klachten van het centraal zenuwstelsel, oogklachten en huidafwijkingen. Het is raadzaam om iedere patiënt met sarcoïdose te verwijzen naar de oogarts en patiënten met krachtverlies of zenuwproblemen naar de neuroloog. In het bloed dient gekeken te worden naar zowel de nierfunctieals het calciumgehalte. Met een calcium-bepaling in een 24-uurs urineverzameling is een eventuele hypercalciurie op te sporen.

Cardiale sarcoïdose

Tot vrij recent werd aangenomen dat cardiale sarcoïdose voorkomt bij ongeveer 5% van sarcoïdosepatiënten. Inmiddels is duidelijk dat het veel vaker voorkomt; eerder bij 15% van sarcoïdosepatiënten.[2] Een hardnekkig misverstand is dat cardiale sarcoïdose op een echo te zien is, een normale echo sluit cardiale betrokkenheid namelijk niet uit. Het verrichten van een cardiale anamnese en ECG behoort tot de standaard-diagnostiek en bij enige afwijking is een cardiologische verwijzing aangewezen. Tegenwoordig worden zowel een MRI-scan van het hart en de 18F-FDG-PET-scan noodzakelijk geacht om een goede uitspraak te doen over eventuele cardiale betrokkenheid van de sarcoïdose bij patiënten met een klinische verdenking hierop.

^{18}F-FDG-PET-scan

Een ^{18}F-FDG-PET-scan is een zeer gevoelige methode om ziekteactiviteit van sarcoïdose te detecteren. Toch behoort ^{18}F-FDG-PET niet tot het routine diagnostisch onderzoek naar sarcoïdose, omdat de techniek kostbaar is en patiënten blootgesteld worden aan straling. De techniek kan echter van waarde zijn bij een selecte groep patiënten.[3] Bijvoorbeeld bij patiënten met persistente ernstige symptomen van sarcoïdose, bij wie met onder andere serologisch onderzoek geen ziekteactiviteit kan worden aangetoond. Met de ^{18}F-FDG-PET-scan kan de aanwezigheid van ziekteactiviteit bij hen geëvalueerd worden, hetgeen waardevol is bij de beleidsvorming ten aanzien van medicamenteuze therapie. Door het bepalen van ziekte-activiteit heeft ^{18}F-FDG-PET-scan ook een plaats in het bepalen of een patiënt met refractaire sarcoïdose in aanmerking komt voor een derdelijns behandeling.[4]

De methode is ook geschikt om na te gaan waar in het lichaam de ziekte actief is, met name bij (verdenking op) cardiale sarcoïdose zoals besproken in een eerdere paragraaf. Het is aan te bevelen om de patiënt een strikt koolhydraatarm dieet te laten volgen wanneer er specifiek gekeken moet worden naar eventuele cardiale betrokkenheid van het hart. Daarnaast kan met de ^{18}F-FDG-PET-scan gezocht worden naar een goede plek om een biopt af te nemen, indien deze niet met de reguliere methoden, zoals bronchoscopie of endobronchiale echografie, te vinden is.

To treat or not to treat?

Sarcoïdose behoeft vaak geen behandeling. Bij ongeveer tweederde van de patiënten dooft de ziekte na een paar jaar vanzelf uit. Bovendien zijn veelvoorkomende klachten, zoals vermoeidheid, concentratiestoornissen en arthralgieën vaak lastig te behandelen. Prednison of tweedelijns immunosuppressiva (zie later) sorteren dikwijls weinig effect bij deze symptomen, terwijl ze wel bijwerkingen kunnen geven. Ook aan de klachten van dunnevezelneuropathie, zoals gevoelsstoornissen, pijnklachten, erectiestoornissen, heel erg zweten of diarreeklachten valt soms weinig te doen. In zeer geselecteerde gevallen van ernstige dunnevezelneuropathie is effect van TNF-alfa-inhibitoren beschreven, maar bij de meerderheid van dergelijke patiënten zijn er vrijwel geen adequate interventies mogelijk.

Andere klachten zijn wel te behandelen met medicijnen. Bij bijvoorbeeld pijnlijke en gezwollen gewrichten kunnen pijnstillers, met name NSAIDs, en soms korte kuren prednison verlichting geven. Een deel van de patiënten houdt ook na het verdwijnen van de ziekteactiviteit nog zeer lang last van bijvoorbeeld vermoeidheidsklachten, spierklachten en angst, wat een behoorlijke impact kan hebben op de kwaliteit van leven van patiënten.

Chronische sarcoïdose

Bij ongeveer een derde van de patiënten blijft de ziekte lang aanhouden, tot wel tien jaar of langer. Er is dan sprake van chronische sarcoïdose. Ook in dat geval is behandeling niet altijd geïndiceerd. De belangrijkste reden om wel te behandelen is bedreiging van orgaanfunctie. Bij jarenlange ziekteactiviteit zonder noemenswaardige klachten en goedblijvende orgaanfuncties is behandeling niet nodig.

Medicamenteuze behandeling

Symptoombestrijding

In afwezigheid van dreigende orgaanschade gaat het bij de behandeling van sarcoïdose in eerste instantie om symptoombestrijding met pijnstillers of ontstekingsremmers, zoals NSAIDs en lokale glucocorticoïden.

Systemische behandeling

Systemische behandeling is bij sarcoïdose pas geïndiceerd bij dreigende orgaanschade of invaliderende symptomen in aanwezigheid van inflammatoire activiteit en waarbij andere oorzaken van de symptomen uitgesloten zijn. De behandeling gaat stapsgewijs.

Stap 1:

Corticoïsteroïden vormen vooralsnog meestal de eerstelijnsbehandeling bij sarcoïdose met behandelindicatie. Prednison is hierbij het meest gebruikte medicament. Hierbij dient wel de verwachte duur van de behandeling en het individuele risico op bijwerkingen overwogen te worden.

Stap 2:

Niet-corticosteroïde immunosuppressieve middelen zijn geïndiceerd als patiënten:

- onvoldoende reageren op behandeling met corticosteroïden;
- teveel bijwerkingen ondervinden van behandeling met corticosteroïden;
- een hoge dosis (>10 mg) prednison per dag nodig blijven hebben voor controle van hun ziekte.

Tweedelijnsbehandeling bestaat uit behandeling met de antimetabolieten methotrexaat (MTX), azathropine, cyclofosfamide, leflunomide of mycofenolaatmofetil, waarbij MTX het meest gebruikelijk is.

Stap 3:

Bij een selecte groep patiënten met ernstige sarcoïdose, die onvoldoende reageert op eerste en tweedelijns medicatie, kan therapie met TNFα-remmers helpen. Infliximab komt dan het eerst in aanmerking. Voor patiënten waarbij er antistoffen zijn gevormd tegen infliximab is in een kleine serie ook een gunstig effect van adalimumab beschreven.[5] De TNF-alfa-inhibitors eternacept en golimumab zijn niet erg effectief gebleken bij sarcoïdosepatiënten.

De biosimilar van inflixumab (Inflectra®) kan als alternatief gebruikt worden voor behandeling van sarcoïdose.[6,7]

Wel of geen TNF-alfa-remmers?

Niet alle patiënten met refractaire sarcoïdose zullen baat hebben bij behandeling met TNF-alfa-remmers. Sommige persisterende klachten zijn het gevolg van ernstige schade ten gevolge van de ziekte, zoals longfibrose. Bij afwezigheid van ziekteactviteit is dan geen effect op de klachten meer te verwachten bij behandeling met TNF-alfa-remmers. Als er nog wel ziekteactiviteit is – al dan niet in aanwezigheid van schade –, kunnen de klachten wel (deels) worden verminderd met TNF-alfa-remmers. De behandeling kan dan ook verdere schade voorkomen.

Het is dus van belang om eerst na te gaan met een 18F-FDG-PET-scan of er nog ziekteactiviteit is, voordat met anti-TNF-alfa-therapie wordt gestart.[4] Dit voorkomt niet alleen onnodige kosten – TNF-alfa-remmers zijn vrij kostbaar-, maar ook dat patiënten onnodig risico lopen op complicaties van deze behandeling. TNF-alfa-remmers geven bijvoorbeeld een verhoogd infectierisico. Als een infectie optreedt of actief wordt, bijvoorbeeld in geval van M. tuberculosis, dan is het beloop ervan vaak ernstiger dan bij 'gezonde' personen. Een actieve of onbehandelde latente tuberculose-infectie is dan ook een contra-indicatie voor gebruik van TNF-alfa-remmers. Daarnaast kan paradoxaal genoeg behandeling met TNF-alfa-remmers ook een granulomatosis induceren.

> Niet alle patiënten met refractaire sarcoïdose zullen baat hebben bij behandeling met TNF-alfa-remmers.

Dosis en duur van behandeling

Er bestaat geen overeenstemming over de optimale dosering of duur van de verschillende medicijnen bij behandeling van sarcoïdose. Voor prednison werd voorheen vaak gestart met een hoge dosis (40-60 mg) welke bij goed effect na een tijd werd verminderd. Recente studies laten zien dat prednison al in de eerste weken het grootste effect op de longfunctie heeft in patiënten met sarcoïdose, waardoor de dosis eerder omlaag kan dan oorspronkelijk werd aangenomen.[8,9] Bovendien blijkt een lagere startdosis prednison (20 mg of 25 mg) net zo effectief in verbetering van de longfunctie als een initiële hoge dosis met een significant mindere gewichtstoename.[9] Voor het gebruik van TNF-alfa-remmers heeft de NVALT een *position paper* opgesteld.[10]

Gespecialiseerde longcentra

Patiënten met sarcoïdose zijn prima te behandelen in de normale longpraktijk, mits de behandelend arts voldoende expertise heeft. Zo nodig kan overleg plaatsvinden met een behandel- of expertisecentrum voor sarcoïdose. Patiënten met een complexe sarcoïdose bij wie ook sprake is van cardiale sarcoïdose, neurologische sarcoïdose of ernstige longfunctiestoornissen, die in aanmerking komen voor een tweedelijns of derdelijns behandeling, kunnen beter naar een behandel- of expertisecentrum worden verwezen. Hiervoor is een landelijk netwerk van behandel- of expertisecentra voor interstitiële longaandoeningen (ILD) opgezet.

Niet-medicamenteuze behandeling

Lange tijd was de focus bij de behandeling van sarcoïdose met name gericht opde klinische verschijnselen. Tegenwoordig is er duidelijk meer aandacht voor de kwaliteit van leven en de behoeften van de patiënt. Chronische klachten als ernstige vermoeidheid en spierklachten of angst kunnen behoorlijk invaliderend zijn. Patiënten met deze klachten zijn vaak gebaat bij additionele therapie, zoals cognitieve gedragstherapie en psychologische ondersteuning.[11] Ook revalidatie is een mogelijkheid. Patiënten die kampen met vermoeidheid hebben de neiging minder te bewegen, waardoor hun spiermassa afneemt. Dit leidt tot verdere verlaging van de inspanningscapaciteit. Doorverwijzing naar een fysiotherapeut, psycholoog of maatschappelijk werker kan erg nuttig zijn voor bepaalde patiënten. Verder dienen andere mogelijke oorzaken van vermoeidheid te worden onderzocht en zonodig behandeld.

Nieuwe ontwikkelingen

De zeldzaamheid en heterogeniteit van sarcoïdose maken onderzoek naar nieuwe behandelingen voor de ziekte lastig, waardoor er lang weinig innovatie bereikt werd op dat gebied. De laatste jaren zit er weer wat beweging in. Zo is kortgeleden een gerandomiseerde studie gedaan naar de werkzaamheid en bijwerkingen van de IL1-remmer canakinumab bij sarcoïdosepatiënten. De data komen in de loop van dit jaar beschikbaar. Voor patiënten met longsarcoïdose gaat binnenkort in diverse behandel- en expertisecentra voor ILD een studie van start, gecoördineerd vanuit het St. Antonius Ziekenhuis en het ErasmusMC, waarin prednison en MTX naast elkaar worden vergeleken als eerstelijnsbehandeling (PREDMETH-studie). Verder zijn er een aantal case-reports verschenen over de JAK-STAT-inhibitors ruxolitinib en tofacitinib.[12,13] Binnen verschillende studies wordt gezocht naar biomarkers die kunnen voorspellen of een bepaalde behandeling effect heeft bij sarcoïdosepatiënten. Biomarkers maken behandeling op maat mogelijk. Voorlopig echter, is alleen de 18F-FDG-PET-scan beschikbaar als biomarker voor het voorspellen of behandeling met TNF-alfa-remmers effectief kan zijn.

Conclusie

Sarcoïdose is niet louter een ziekte van de longen en mediastinale en hilaire lymfklieren. Patiënten met sarcoïdose die weinig klachten hebben en bij wie geen sprake is van (dreigende) orgaanschade, behoeven geen behandeling. Voor patiënten met ernstige klachten bestaan verschillende behandelopties, waarbij ook gekeken dient te worden naar niet-medicamenteuze behandelingen. Voor een selecte groep patiënten met refractaire sarcoïdose kan behandeling met TNF-alfa-remmers geïndiceerd zijn.

Vitamine D en sarcoïdose

Corticosteroïden vormen de eerste stap van systemische behandeling bij sarcoïdose. Aangezien gebruik van corticosteroïden kan leiden tot osteoporose, lijkt suppletie met vitamine D een goede aanvullende behandeling. Bij patiënten met sarcoïdose is dat echter niet altijd verstandig. De macrofagen in granulomen van sarcoïdosepatiënten produceren 1-alfa-hydroxylase. Dit enzym zet 25-OH vitamine D om in de actieve vorm van vitamine D, namelijk 1,25(OH)2 vitamine D. Actief vitamine D kan leiden tot hypercalcemie en hypercalciurie. Bij sarcoïdosepatiënten kan vitamine D-suppletie dus resulteren in een (verergering van) hypercalcemie en/of hypercalciurie.[14] Tegelijkertijd is een hypovitaminose D geassocieerd met een hogere ziekteactiviteit van sarcoïdose.[15] Het is daarom aan te bevelen om bij patiënten met sarcoïdose die behandeld worden met corticosteroïden eerst het vitamine D-niveau in het bloed te bepalen – en dan met name het 1,25(OH)2 vitamine D-niveau. Op basis daarvan kan beslist worden om wel of geen vitamine D-suppletie toe te passen. Na start van suppletie met vitamine D is regelmatige controle van calcium en vitamine D-niveau aangewezen.

Andersom is bij plotse en onverklaarde aanwezigheid van hypercalcemie en achteruitgang van de nierfunctie bij sarcoïdosepatiënten een grondige anamnese naar het gebruik, vaak zonder regulier medisch voorschrift, van voedingssupplementen belangrijk aangezien deze regelmatig zeer hoge dosis vitamine D bevatten.

Referenties

1. Beijer E, Veltkamp M, Meek B, Moller DR. Etiology and Immunopathogenesis of Sarcoidosis: Novel Insights. Semin Respir Crit Care Med. 2017;38:404-416.
2. Hu X, Carmona EM, Yi ES, Pellikka PA, Ryu J. Causes of death in patients with chronic sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2016;33:275-280.
3. Mostard RL, van Kroonenburgh MJ, Drent M. The role of the PET scan in the management of sarcoidosis. Curr Opin Pulm Med. 2013;19:538-44.
4. Vorselaars AD, Crommelin HA, Deneer VH, et al. Effectiveness of infliximab in refractory FDG PET-positive sarcoidosis. Eur Respir J. 2015;46:175-85.
5. Crommelin HA, van der Burg LM, Vorselaars AD, et al. Efficacy of adalimumab in sarcoidosis patients who developed intolerance to infliximab. Respir Med. 2016;115:72-7.
6. Veltkamp M, Miedema JR. Biosimilars voor de behandeling van sarcoïdose.Aanvulling op de NVALT Position paper Behandeling van sarcoïdose met TNF-α blokkerende middelen uit 2012 en Vergelijkbaarheid en plaatsbepaling biosimilars van de TNF-alfa blokker Remicade® uit 2015. NAVLT 2017
7. Schimmelpennink MC, Vorselaars ADM, van Beek FT, et al. Efficacy and safety of infliximab biosimilar Inflectra® in severe sarcoidosis. Respir Med. 2018;138S:S7-S13.
8. Broos CE, Wapenaar M, Looman CWN, et al. Daily home spirometry to detect early steroid treatment effects in newly treated pulmonary sarcoidosis. Eur Respir J. 2018;51. pii: 1702089.
9. Broos CE, Poell LHC, Looman CWN, et al. No evidence found for an association between prednisone dose and FVC change in newly-treated pulmonary sarcoidosis. Respir Med. 2018;138S:S31-S37.
10. Drent M, Grutters JC, van Hagen PM. Position paper: Behandeling van sarcoïdose met TNF-a blokkerende middelen. NVALT 2012.
11. Baughman RP, Barriuso R, Beyer K, at al. Sarcoidosis: patient treatment priorities. ERJ Open Res. 2018;4. pii: 00141-2018.
12. Damsky W, Thakral D, McGeary MK, Leventhal J, Galan A, King B. Janus kinase inhibition induces disease remission in cutaneous sarcoidosis and granuloma annulare. J Am Acad Dermatol. 2019 Jun 8. pii: S0190-9622(19)30903-X. doi: 10.1016/j.jaad.2019.05.098. [Epub ahead of print]
13. Rotenberg C, Besnard V, Brillet PY, Giraudier S, Nunes H, Valeyre D. Dramatic response of refractory sarcoidosis under ruxolitinib in a patient with associated JAK2-mutated polycythemia. Eur Respir J. 2018;52:pii: 1801482.
14. Baughman RP, Papanikolaou I. Current concepts regarding calcium metabolism and bone health in sarcoidosis. Curr Opin Pulm Med 2017;23:476-481.
15. Kamphuis LS, Bonte-Mineur F, Van Laar JA, Van Hagen PM, Van Daele PL. Calcium and vitamine D in sarcoidosis: is supplementation safe?. J Bone Miner Res 2014;29:2498-503.

Meer lezen?

1. Judson MA. The diagnosis of sarcoidosis. Curr Opin Pulm Med. 2019 Jun 11. doi: 10.1097/MCP.0000000000000596. [Epub ahead of print]
2. Baughman RP, Grutters JC. New treatment strategies for pulmonary sarcoidosis: antimetabolites, biological drugs, and other treatment approaches. Lancet Respir Med. 2015;3:813-22.

Referenties: 1. Samenvatting van de productkenmerken Ofev®. **2.** Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. N Eng J Med 2014; 370: 2071-82. **3.** Mattei EM, Richeldi L, Collard HR. Nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Ther Adv Respir Dis 2015; DOI:10.1177/1753465815579365.

Verkorte productinformatie Ofev® 100 mg zachte capsules en Ofev® 150 mg zachte capsules.
▼Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. **Farmacotherapeutische groep:** proteinekinaseremmers. ATC: L01XE31. **Samenstelling:** Een capsule Ofev 100 mg bevat 100 mg nintedanib (als esilaat). Een capsule Ofev 150 mg bevat 150 mg nintedanib (als esilaat). **Indicatie:** Ofev is geïndiceerd bij volwassenen voor de behandeling van idiopathische pulmonale fibrose (IPF). **Dosering:** De aanbevolen dosering is tweemaal daags 150 mg nintedanib, met een tussenpoos van ongeveer 12 uur. De capsules moeten tijdens de maaltijd worden ingenomen en in zijn geheel worden doorgeslikt. De aanbevolen maximale dagdosis van 300 mg mag niet worden overschreden. Een vergeten dosis mag niet alsnog ingenomen worden. Bij aanhoudende bijwerkingen mag de dosering worden verlaagd tot 100 mg nintedanib tweemaal daags. Bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie (Child Pugh A) is de aanbevolen dosering 100 mg tweemaal daags. Aanpassing van de dosering op grond van leeftijd is niet nodig. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor nintedanib, pinda's of soja, of voor één van de hulpstoffen. **Interacties:** Nintedanib is een substraat van P-gp. Krachtige P-gp-remmers (o.a. ketoconazol, erythromycine en ciclosporine) kunnen de blootstelling aan nintedanib verhogen. Krachtige P-gp-inductoren (o.a. rifampicine, carbamazepine, fenytoïne en sint janskruid) kunnen de blootstelling aan nintedanib verlagen. De kans op een geneesmiddel interactie via het CYP-systeem wordt gering geacht omdat slechts een klein deel van de biotransformatie van nintedanib verloopt via CYP-routes. **Waarschuwingen en voorzorgen:** Behandeling met Ofev dient te worden ingesteld door artsen met ervaring in de diagnostiek en de behandeling van IPF. *Diarree:* Diarree dient bij de eerste tekenen te worden behandeld met voldoende vochtinname en anti-diarreemiddelen (bijv. loperamide). Onderbreking van de behandeling kan nodig zijn. De behandeling met Ofev kan worden hervat met een lagere dosering (100 mg tweemaal daags) of met de volledige dosering (150 mg tweemaal daags). Als de diarree ondanks symptomatische behandeling aanhoudt, moet de behandeling worden gestaakt. *Misselijkheid en braken:* Als de misselijkheid en het braken ondanks symptomatische behandeling aanhouden, gelden dezelfde aanbevelingen als bij diarree. *Leverfunctie:* Toediening van nintedanib kan gepaard gaan met een stijging van de leverenzymen (ALAT, ASAT, AF, GGT) en van de bilirubinespiegel. Er zijn gevallen van geneesmiddel-geïnduceerde leverbeschadiging (DILI) gemeld, waaronder ernstige leverschade met fatale afloop. De meeste gevallen van leverfunctiestoornissen treden op in de eerste drie maanden. Daarom moeten levertransaminase- en bilirubinespiegels worden bepaald vóór aanvang van de behandeling en gedurende de eerste maand. In de 2e en 3e maand van behandeling moet de patiënten regelmatig gecontroleerd worden en daarna periodiek (bijv. bij elk ziekenhuisbezoek) of wanneer klinisch aangewezen. Dosis aanpassing of onderbreking van de behandeling is vereist bij stijging van de ASAT of ALAT waarden tot >3 x ULN. Als de stijging gepaard gaat met klinische verschijnselen moet de behandeling permanent worden gestaakt. Bij ouderen, vrouwen, patiënten lichter dan 65 kg en patiënten van Aziatische afkomst wordt nauwgezette controle aanbevolen, omdat zij een hogere kans op leverenzymstijgingen hebben. Leverinsufficiëntie leidt tot hogere nintedanib spiegels en mogelijk een verhoogd risico op bijwerkingen. Bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie (Child Pugh A) is de aanbevolen dosering 100 mg tweemaal daags. Behandeling van patiënten met (matig) ernstige leverinsufficiëntie (Child Pugh B of C) wordt niet aanbevolen. *Nierfunctie:* gevallen van nierinsufficiëntie/nierfalen zijn gemeld, waaronder enkele met fatale afloop. Controle is aangewezen, met name bij risicofactoren voor nierinsufficiëntie/nierfalen. *Bloedingen:* Blokkade van de VEGF-receptor is geassocieerd met een verhoogd risico op bloedingen. Patiënten met een verhoogd risico op bloedingen, waaronder patiënten die de volledige dosering van een antistollingsbehandeling gebruiken, mogen alleen worden behandeld als het verwachte voordeel opweegt tegen het potentiële risico. *Complicaties bij wondgenezing:* Op grond van het werkingsmechanisme kan bij nintedanib een verstoorde wondgenezing worden verwacht. Behandeling mag alleen worden gestart of – in geval van perioperatieve onderbreking – worden hervat als voldoende wondgenezing heeft plaatst gevonden. *Maag-darmperforaties:* Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten die recent een buikoperatie hebben ondergaan. Ofev mag op zijn vroegst 4 weken na een buikoperatie worden gestart. Ofev moet definitief worden gestaakt bij patiënten die een maag-darmperforatie hebben ontwikkeld. *Arteriële trombo-embolische complicaties:* Voorzichtigheid is geboden bij patienten met een verhoogd cardiovasculair risico. Onderbreking van de behandeling moet worden overwogen bij klachten die wijzen op acute myocardischemie. *Veneuze trombo-embolie:* Op grond van het werkingsmechanisme van nintedanib kan een verhoogd risico op trombo-embolische complicaties worden verwacht. *Hypertensie:* nintedanib kan de bloeddruk doen stijgen. De bloeddruk moet periodiek worden gecontroleerd en indien klinisch geïndiceerd. *Effect op QT interval:* Onderzoek met nintedanib heeft geen effect op het QTcF interval laten zien, maar omdat van andere tyrosinekinaseremmers bekend is dat ze een effect op de QT hebben is voorzichtigheid geboden bij patiënten die een verlengde QTc kunnen ontwikkelen. *Allergische reacties:* Ofev bevat soja-lecithine. *Zwangerschap/borstvoeding:* Ofev mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap. Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met Ofev. *Rijvaardigheid:* Patiënten dienen te worden geadviseerd om gedurende de behandeling met Ofev voorzichtig te zijn tijdens het rijden of bij het bedienen van machines. **Bijwerkingen:** De meest gemelde bijwerkingen bij het gebruik van nintedanib zijn diarree, misselijkheid en braken, buikpijn, een verminderde eetlust, gewichtsverlies, bloedingen (met name neusbloedingen) en stijging van leverenzymen. Voor aanwijzingen hoe te handelen bij diarree, misselijkheid/braken of stijging van de leverenzymen: zie waarschuwingen en voorzorgen. **Verpakkingen:** 100 mg en 150 mg zachte capsules, verpakkingen met 60 zachte capsules. **Distributie:** UR. **Vergoeding:** Ofev wordt volledig vergoed binnen het GVS, mits voorgeschreven door een arts met ervaring in de diagnostiek en behandeling van IPF. **Nadere informatie:** de volledige SmPC-tekst, productinformatie en publicaties zijn verkrijgbaar bij Boehringer Ingelheim bv, Comeniusstraat 6, 1817 MS, Alkmaar, telefoon 0800-2255889. **Datum laatste herziening:** 26 juli 2018.

Boehringer Ingelheim

Verkorte productinformatie Trimbow® extrafijne dosisaerosol
Samenstelling en farmaceutische vorm: beclometasondipropionaat 87 mcg, formoterolfumaraatdihydraat 5 mcg en glycopyrronium 9 mcg per dosis als aerosol, oplossing. **Indicaties:** Onderhoudsbehandeling bij volwassen patiënten met matige tot ernstige chronische obstructieve longziekte (COPD) die niet voldoende kunnen worden behandeld met een combinatie van een inhalatiecorticosteroïde en een langwerkende bèta2agonist of een combinatie van een langwerkende bèta2agonist en een langwerkende muscarineantagonist. **Dosering en wijze van toediening:** 2 maal daags 2 inhalaties. Trimbow mag gebruikt worden met een AeroChamber Plus. **Contra-indicatie:** Overgevoeligheid voor een van de werkzame of hulpstoffen. **Speciale waarschuwingen en voorzorgen:** Niet voor acuut gebruik. Acute overgevoeligheidsreacties en paradoxale bronchospasmen kunnen optreden. Behandeling niet abrubt staken. Wees voorzichtig bij patiënten met hartritmestoornissen, m.n. derdegraads AV-blok en tachyaritmieën, idiopathische subvalvulaire aortastenose, hypertrofische obstructieve cardiomyopathie, ernstige hartziekte (m.n. acuut myocardinfarct, ischemische hartziekte, congestief hartfalen), occlusieve vaatziekten (m.n. arteriosclerose), arteriële hypertensie en aneurysma. Wees ook voorzichtig bij de behandeling van patiënten die (vermoedelijk) verlenging van het QTcinterval hebben, hetzij congenitaal hetzij door geneesmiddelen. Bij anesthesie met gehalogeneerde anesthetica Trimbow niet toedienen gedurende minstens 12 uur voor begin hiervan i.v.m. risico op cardiale aritmieën. Toename van pneumonieën, ook die met ziekenhuisopname, is waargenomen bij COPD-patiënten die geïnhaleerde corticosteroïden kregen. Dien voorzichtig toe aan patiënten met actieve of latente pulmonaire tuberculose, of schimmel en virusinfecties van de luchtwegen. Mogelijk ernstige hypokaliëmie kan optreden met een bèta2agonist; dit kan tot cardiovasculaire bijwerkingen leiden. Voorzichtigheid is m.n. geboden bij ernstige COPD, omdat dit effect kan worden versterkt door hypoxie. Hypokaliëmie kan ook toenemen door gelijktijdige behandeling met andere middelen die hypokaliëmie kunnen induceren, zoals xanthinederivaten, steroïden en diuretica en bij gebruik van meerdere bronchodilatoren. De inhalatie van formoterol kan een stijging van de bloedglucosegehaltes veroorzaken. Contoleer het bloedglucose bij diabetes. Glycopyrronium moet voorzichtig worden gebruikt bij patiënten met nauwekamerhoekglaucoom, prostaathyperplasie of urineretentie. Informeer patiënten dat bij symptomen van acute nauwekamerhoekglaucoom ze Trimbow moeten staken en onmiddellijk contact moeten opnemen met hun arts. Langdurige, gelijktijdige toediening met andere anticholinergica wordt niet aanbevolen. Bij ernstige nierinsufficiëntie of leverfunctiestoornis alleen gebruiken als voordeel opweegt tegen nadeel. Na gebruik mond goed spoelen. Indien een patiënt symptomen ontwikkelt zoals wazig zien of andere visusstoornissen, dient te worden overwogen de patiënt door te verwijzen naar een oogarts. **Interacties:** Farmacokinetische interacties: vanwege mogelijk systemische effecten bij gelijktijdig gebruik van krachtige CYP3Aremmers (bijv. ritonavir, cobicistat) en beclometason wordt voorzichtig gebruik en passende controle hierbij geadviseerd. Farmacodynamische interacties: nietcardioselectieve bètablokkers (waaronder oogdruppels) moeten worden vermeden bij gelijktijdig gebruik van formoterol per inhalatie: het effect van formoterol zal afnemen of verdwijnen. Gelijktijdig gebruik van andere bètaadrenergica kan potentieel aanvullende effecten hebben; derhalve is voorzichtigheid hierbij geboden. Gelijktijdige behandeling met kinidine, disopyramide, procaïnamide, antihistaminica, monoamineoxidaseremmers, tricyclische antidepressiva en fenothiazines kan leiden tot een verlengd QTinterval en een verhoogd risico op ventriculaire aritmieën. Ldopa, Lthyroxine, oxytocine en alcohol kunnen leiden tot verminderde tolerantie van het hart voor bèta2mimetica. Gelijktijdige behandeling met monoamineoxidaseremmers, waaronder middelen met vergelijkbare eigenschappen, zoals furazolidon en procarbazine, kan een versterkende werking hebben op hypertensieve reacties. Risico op aritmieën is verhoogd bij gelijktijdige anesthesie met gehalogeneerde koolwaterstoffen. Gelijktijdige behandeling met xanthinederivaten, steroïden of diuretica kan het hypokaliëmische effect van bèta2agonisten versterken. Hypokaliëmie kan de dispositie voor aritmieën verhogen bij patiënten die digitalisglycosiden krijgen. Langdurige gelijktijdige toediening met andere anticholinergica, is niet onderzocht en wordt dus niet aanbevolen. Bijwerkingen: Vaak (1/10-1/100): pneumonie, faryngitis, orale candidiasis, urineweginfectie, nasofaryngitis, hoofdpijn, dysfonie; soms (1/100-1/1.000): griep, orale schimmelinfectie, orofaryngeale, slokdarm- en vulvovaginale candidiasis, sinusitis, rinitis, gastroenteritis, allergische dermatitis, hypokaliëmie, hyperglykemie, rusteloosheid, tremor, duizeligheid, dysgeusie, hypo-esthesie, salpingitis, atriumfibrillatie, elektrocardiogram QT verlengd, tachycardie, tachyaritmie, hartkloppingen, hyperemie, overmatig blozen, hoesten, productieve hoest, keelirritatie, bloedneus, diarree, droge mond, dysfagie, nausea, dyspepsie, branderig gevoel van de lippen, cariës, huiduitslag, urticaria, pruritus, hyperhidrose, spierspasmen, myalgie, pijn in extremiteit, skeletspierstelselborstpijn, vermoeidheid, asthenie, verhoging van Creactief proteïne, bloedplaatjestelling, vrije vetzuren, bloedinsuline en bloedketonlichaam, verlaging van bloedcortisol. **Bewaren:** In koelkast bewaren (2-8°C). Na aflevering nog maximaal 4 maanden houdbaar bij maximaal 25°C. **Afleverstatus:** UR **Registratienr:** EU/1/17/1208/002 **Vergoeding en prijzen:** Trimbow wordt volledig vergoed binnen het GVS. Voor prijzen: zie Z-index. **Registratiehouder:** Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo 26/A, Parma, Italië **Datum:** 23 januari 2019 **Versie verkorte productinformatie:** PM-MED2019-7809. **Chiesi Pharmaceuticals B.V.** Evert van de Beekstraat 1 – 120, 1118 CL Schiphol. tel. 088-5016410, email info.nl@chiesi.com, www.chiesi.nl PM-2019-8034

Verkorte productinformatie: Fasenra® (19DEC2017)

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden.

Farmaceutische vorm en samenstelling: Oplossing voor injectie. Elke voorgevulde spuit bevat 30 mg benralizumab in 1 ml. **Farmacotherapeutische categorie:** Geneesmiddelen tegen obstructieve luchtwegaandoeningen: andere systemische geneesmiddelen tegen obstructieve luchtwegaandoeningen. **ATC-code:** R03DX10. **Indicatie**: Aanvullende onderhoudsbehandeling bij volwassen patiënten met ernstig eosinofiel astma die onvoldoende onder controle is ondanks hoog gedoseerde inhalatiecorticosteroïden en langwerkende β-agonisten. **Dosering en wijze van toediening:** Fasenra moet worden voorgeschreven door artsen die ervaring hebben met de diagnose en behandeling van ernstig astma. De aanbevolen dosering van benralizumab is 30 mg via subcutane injectie elke 4 weken voor de eerste 3 doses en daarna elke 8 weken. Als een injectie op de geplande datum wordt gemist, moet de dosis zo snel mogelijk worden hervat op het aangegeven regime. Er mag geen dubbele dosis worden toegediend. Fasenra is bestemd voor langdurige behandeling. Er dient minstens jaarlijks beslist te worden of de therapie dient te worden voortgezet op basis van de ernst van de ziekte, de mate waarin exacerbaties onder controle zijn en het aantal eosinofielen in het bloed. Fasenra moet geïnjecteerd worden door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg in de bovenarm, de dij of de buik; niet in gebieden waar de huid gevoelig is, blauwe plekken heeft, erythemateus of verhard is. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen. **Waarschuwingen en voorzorgen:** Fasenra mag niet worden gebruikt voor de behandeling van acute astma-exacerbaties. Patiënten moeten worden geïnstrueerd om medisch advies in te winnen als hun astma niet onder controle blijft of erger wordt na het begin van de behandeling. Abrupte beëindiging van corticosteroïden na de start van de Fasenra-behandeling wordt niet aanbevolen. Indien nodig dient een verlaging van de corticosteroïddosering geleidelijk en onder het toezicht van een arts uitgevoerd te worden. Overgevoeligheidsreacties (bijv. urticaria, papuleuze urticaria, huiduitslag) zijn opgetreden na toediening van Fasenra. Deze reacties treden in het algemeen op binnen enkele uren na de toediening, maar in sommige gevallen kunnen ze met vertraging optreden (d.w.z. dagen). In het geval van een overgevoeligheidsreactie moet Fasenra worden stopgezet. Eosinofielen kunnen een rol spelen bij de immunologische respons op sommige worminfecties. Patiënten met een reeds bestaande worminfectie moeten worden behandeld vóór het begin van de behandeling met Fasenra. Als patiënten geïnfecteerd raken tijdens de behandeling met Fasenra en niet reageren op de anti-wormbehandeling, moet de behandeling met Fasenra worden gestopt tot de infectie verdwenen is. Het heeft de voorkeur het gebruik van Fasenra te vermijden tijdens de zwangerschap. Risico bij het geven van borstvoeding voor pasgeborenen/ zuigelingen kan niet worden uitgesloten. **Interacties:** Een effect van benralizumab op de farmacokinetiek van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen wordt niet verwacht. Cytochroom P450-enzymen, effluxpompen en eiwitbindende mechanismen zijn niet betrokken bij de klaring van benralizumab. Er is geen bewijs van IL-5Rα-expressie op de hepatocyten. Depletie van de eosinofielen leidt niet tot chronische systemische veranderingen in pro-inflammatoire cytokinen. **Bijwerkingen:** *Vaak (≥1/100,<1/10):* faryngitis, overgevoeligheidsreacties, hoofdpijn, pyrexie, reactie op de injectieplaats. **Afleverstatus:** UR. **Uitgebreide productinformatie:** Voor de volledige productinformatie wordt verwezen naar de SPC-tekst op www.astrazeneca.nl. Voor overige informatie en literatuurservice: AstraZeneca BV, Postbus 599, 2700 AN Zoetermeer. Tel. (079) 363 22 22.

NL-2360 exp.12/2019

Referenties:

1. Fasenra SmPC, www.cbg-meb.nl
2. Bleecker ER et al. *Lancet.* 2016;388:2115-27
SIROCCO studie (FASENRA n = 398, placebo n = 407). Patiënten met bloed eos ≥ 300 cellen/µl, een geschiedenis van 2 of meer exacerbaties in het voorgaande jaar, behandeld met high dose ICS plus LABA. Primaire eindpunt: AER vs placebo bij patiënten met baseline bloed eos ≥ 300 cellen/µl, t = 48 wkn. Resultaten: FASENRA groep 51% exacerbatiereductie vs placebo (p < 0,0001).
3. FitzGerald JM et al. *Lancet.* 2016;388:2128-41
CALIMA studie (FASENRA n = 441, placebo n = 440). Patiënten met bloed eos ≥ 300 cellen/µl, een geschiedenis van 2 of meer exacerbaties in het voorgaande jaar, behandeld met medium-high dose ICS plus LABA. Primaire eindpunt: AER vs placebo bij patiënten met high-dose ICS plus LABA en baseline bloed eos ≥ 300 cellen/µl, t = 56 wkn.
Resultaten: FASENRA groep 28% exacerbatiereductie vs placebo (p = 0,0018).
4. Nair P et al. *N Engl J Med.* 2017;376(25):2448-58
ZONDA studie (FASENRA n = 73, placebo n = 75). Patiënten met bloed eos ≥ 150 cellen/µl, een geschiedenis van minstens 1 exacerbatie in het voorgaande jaar en behandeling met dagelijks OCS (7,5 tot 40 mg per dag). Primaire eindpunt: reductie OCS dosis vs baseline, terwijl astmacontrole werd gehandhaafd, t = 28 wkn. Resultaten: FASENRA groep 75% reductie OCS gebruik vs 25% reductie OCS gebruik in de placebo groep (p = < 0,001).
5. Busse WW et al. *Lancet Respir Med.* 2018. Nov 7 http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30406-5
[Epub ahead of print]
BORA studie (FASENRA n = 1926). Lange termijn extensie studie van de SIROCCO en CALIMA. Primaire eindpunt: veiligheid en verdraagbaarheid van FASENRA. Data van jaar 2 van de behandeling. Resultaten: Er zijn geen nieuwe gevolgen gezien van lange termijn depletie van eosinofielen.

Fasenra® (benralizumab) Subcutaneous injection 30 mg

AstraZeneca

CHANGE THE PATH OF IPF

OFEV bij idiopathische pulmonale fibrose[1-3]

- remt de afname van de FVC met 50%
- verkleint de kans op een geadjudiceerde acute IPF-exacerbatie
- is effectief in elk stadium van de aandoening
- tweemaal daags 1 capsule

INPULSIS-ON BEVESTIGT LANGE TERMIJN VERDRAAGBAARHEID EN EFFECTIVITEIT[1-3]

OFEV®
nintedanib

Boehringer Ingelheim

Referenties en meer productinformatie elders in deze uitgave. © Boehringer Ingelheim International GmbH. All rights reserved.

PC-NL-100275

Chiesi
People and ideas for innovation in healthcare

Trimbow®

De extrafijne triple-therapie bij COPD[1]

ICS + LABA

Step-up

LABA + LAMA

Step-up

Nieuwe indicatie

Trimbow®

beclometason/formoterol/glycopyrronium (87/5/9 µg)

Indicatie: onderhoudsbehandeling bij volwassen patiënten met matige tot ernstige chronische obstructieve longziekte (COPD) die niet voldoende kunnen worden behandeld met een combinatie van een inhalatiecorticosteroïde en een langwerkende bèta-2-agonist of een combinatie van een langwerkende bèta-2-agonist en een langwerkende muscarinereceptorantagonist.[1]

Referentie: 1. SmPC Trimbow®.

Voor verkorte productinformatie zie elders in dit blad

PM-2019-8034