



## Samenvatting



## Inleiding

Sarcoïdose is een multisysteemaandoening, waarvan de oorzaak niet bekend is. De ziekte wordt gekenmerkt door ontstekingsactiviteit met de vorming van niet-verkazende granulomen. In de meeste gevallen zijn de longen aangedaan, maar vrijwel ieder orgaansysteem kan betrokken zijn. Sarcoïdose is het resultaat van een proces dat bestaat uit een immuunrespons tegen verschillende omgevingstriggers in een genetisch vatbaar individu, waarbij ook oxidatieve stress een rol speelt. De ziekte presenteert zich bij zowel mannen als vrouwen van alle rassen over de gehele wereld. Bij mensen van het negroïde ras is het beloop over het algemeen ernstiger. Sarcoïdose kan individuen van alle leeftijden treffen, maar komt het meeste voor tussen het 20<sup>e</sup> en 40<sup>e</sup> levensjaar. Bij vrouwen bestaat een tweede piek na de menopauze. Patiënten kunnen zich met een grote verscheidenheid aan klachten en klinische verschijnselen presenteren. Ook de ernst van de ziekte is variabel, wisselend van minimale orgaan-betrokkenheid tot verstoring van de fysiologie leidend tot ernstige functionele beperkingen. Een voorbeeld hiervan is het ontstaan van longfibrose ten gevolge van veelal langdurige sarcoïdose ziekteactiviteit.

De meeste patiënten tonen spontane remissie zonder de noodzaak tot systemische medicamenteuze behandeling. Echter, bij mensen met een ernstiger ziektebeloop en slechte prognose is een tijdige implementatie van een geschikt individueel beleid noodzakelijk om complicaties te voorkomen en de ziektelast te verlichten. Bij de meerderheid van de patiënten bij wie behandeling gewenst is, is een lage dosering van een immunosuppressief middel voldoende. Ongeveer 10% van alle patiënten behoeft langdurige systemische therapie. Ondanks de beschikbaarheid van een verscheidenheid aan immunosuppressieve therapeutische opties, is er een gebrek aan gestandaardiseerde behandelstrategieën bij sarcoïdose. De gepubliceerde studies beschikbaar voor de verschillende farmacologische middelen zijn beperkt. Behandeling blijft daardoor vooral empirisch.

Het optimaliseren van farmacotherapeutische opties bij sarcoïdose is van groot belang. Aangezien patiënten zich kunnen presenteren bij verschillende (orgaan)specialisten, is het ingestelde behandelplan veelal afhankelijk van de ervaring van een individuele specialist. Het toepassen van therapeutische opties door onervaren artsen kan worden verbeterd middels begeleiding via richtlijnen of aanbevelingen. Daarnaast geldt dat een multidisciplinaire benadering - waar de patiënt centraal staat en de artsen in goed onderling overleg samen met de patiënt een behandelplan opstellen - cruciaal is. De patiënt heeft een steeds belangrijker rol in het management. In het behandelplan dient voorop te staan dat onnodige blootstelling van patiënten aan opeenvolgende farmacologische middelen zoveel mogelijk wordt voorkomen. Gezien de veelbelovende resultaten van studies naar het gebruik van biologicals bij sarcoïdosepatiënten met refractaire klachten en ziektekenmerken, lijkt er onder zorgverleners een trend te ontstaan met een lage drempel voor de switch van tweedelijns naar de derdelijns tumor necrose factor-alfa (TNF- $\alpha$ ) remmende middelen.

---

Echter, het gebruik van TNF- $\alpha$  remmers is niet zonder risico's en brengt aanzienlijke kosten met zich mee. Verbetering van het gebruik van effectieve en minder kostbare tweedelijns middelen, oftewel disease-modifying antiscaroid drugs (DMASDs), kan bijdragen aan het betaalbaar en toegankelijk houden van het gezondheidszorgsysteem. TNF- $\alpha$  remmende therapie dient alleen te worden gestart op de juiste indicatie en onder deskundige begeleiding. Aangezien sarcoïdose zich zo divers kan presenteren, zal het optimaal gebruik maken van therapeutische opties voor de individuele patiënt bijdragen aan het nastreven van zorg op maat.

Het doel van de studies die in dit proefschrift worden beschreven, is het bijdragen aan het optimaliseren van farmacotherapie voor sarcoïdosepatiënten. Verschillende aspecten van therapeutische opties bij sarcoïdose worden geëvalueerd. De nadruk ligt op de betekenis van lichaamssamenstelling bij sarcoïdosepatiënten, de betekenis van afwijkende levertesten, en de ontwikkeling van praktische aanbevelingen voor het gebruik van methotrexaat (MTX) en TNF- $\alpha$  remmers. Tevens wordt gezocht naar factoren die het mogelijk maken om patiënten met een gunstige reactie op TNF- $\alpha$  remmers te identificeren. Vier studies maken gebruik van data afkomstig van sarcoïdosepatiënten die worden behandeld in een tertiair verwijscentrum in Nederland. Twee studies evalueren de ervaring van wereldwijde sarcoïdose-experts met therapeutische middelen door middel van een online vragenlijst en combineren deze informatie met gegevens tot nu toe beschikbaar in de literatuur. Een algemeen overzicht van de bevindingen gepresenteerd in dit proefschrift volgt hierna.

## Overzicht bevindingen

In **hoofdstuk 1** wordt als algemene inleiding een overzicht gegeven van de pathogenese, klinische presentatie en diagnostiek van sarcoïdose. Speciale aandacht gaat uit naar de beschikbare eerste-, tweede- en derdelijns behandelopties bij sarcoïdose. Tot slot wordt een overzicht van het proefschrift gepresenteerd.

In **hoofdstuk 2** wordt de uitgebreidheid, verdeling en samenstelling van orgaanbetrokkenheid, vastgesteld middels de fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emissie tomografie/computertomografie ( $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT of PET) scan, bij 158 sarcoïdosepatiënten met onverklaarbare persisterende invaliderende symptomen beschreven. PET-positieve bevindingen werden ingedeeld als thoracaal en/of extrathoracaal. De meerderheid (93%) van de sarcoïdosepatiënten had intrathoracale activiteit (79% mediastinale en 64% pulmonale activiteit, respectievelijk) en 75% toonde extrathoracale activiteit (hoofdzakelijk perifere lymfeklieren, bot/beenmerg en milt). Lever PET-positiviteit ging in alle gevallen samen met milt activiteit, terwijl de meerderheid van de patiënten met activiteit van de glandula parotis, milt of bot/beenmerg, lymfeklieractiviteit liet zien. Een aanzienlijk aantal patiënten met PET-positieve pulmonale bevindingen (86%) vertoonde tekenen van functionele respiratoire beperkingen. Er werd geen duidelijke associatie gevonden tussen activiteit van lever,

milt of bot/beenmerg en hun corresponderende laboratorium afwijkingen suggestief voor specifieke orgaanbetrokkenheid. PET blijkt vooral van belang bij het vaststellen van de uitgebreidheid, verdeling en samenstelling van ontstekingsactiviteit bij het verklaren van persisterende invaliderende symptomen bij sarcoïdose en/of om een geschikte plaats te vinden voor het verrichten van een biopt.

In **hoofdstuk 3** wordt het onderzoek naar de prevalentie van spieratrofie en cachexie bij 423 Nederlandse sarcoïdosepatiënten en de associatie van lichaamssamenstelling met sarcoïdose ziekteactiviteit en ernst weergegeven. Vet-vrije massa werd gemeten als een indirecte maat voor spiermassa met behulp van bio-elektrische impedantie analyse. Patiënten werden ingedeeld in verschillende categorieën op basis van de body mass index (BMI) en vet-vrije massa index (VVMI). Spieratrofie werd gedefinieerd als VVMI  $<15 \text{ kg/m}^2$  voor vrouwen en  $<17 \text{ kg/m}^2$  voor mannen, overeenkomend met de tiende percentiel van huidige referentiewaarden; cachexie als BMI  $<20$  gecombineerd met spieratrofie. Relevante klinische data werden retrospectief verzameld. Spieratrofie bleek aanwezig te zijn bij 25% en cachexie bij 5% van de sarcoïdosepatiënten. Patiënten met spieratrofie toonden een significant slechtere longfunctie (diffusiecapaciteit voor koolstofmonoxide (DLCO), geforceerd expiratoir volume in 1 seconde (FEV1), geforceerde vitale capaciteit (FVC), alle p-waarden  $<0.001$ ) en verminderde inspanningscapaciteit (maximale zuurstofopnamevermogen ( $\text{VO}_2\text{max}$ ),  $p<0.001$ ). De associaties waren het meest uitgesproken bij patiënten met cachexie. De resultaten laten zien dat spieratrofie en cachexie aanzienlijke problemen vormen bij sarcoïdose.

**Hoofdstuk 4** onderzoekt de aanwezigheid en ernst van levertestafwijkingen bij 837 patiënten met een bevestigde diagnose sarcoïdose. Verder wordt de associatie tussen de ernst van levertestafwijkingen en histopathologische afwijkingen bij leversarcoïdose geëvalueerd. Gedurende een periode van 9 jaar werden relevante klinische data uit medische dossiers verzameld. Levertestafwijkingen (alkalische fosfatase,  $\gamma$ -glutamyl transferase, alanine aminotransferase of aspartaat aminotransferase  $>1.5$  keer de bovengrens van normaal (ULN)) werden ingedeeld op basis van ernst in mild (nul levertesten  $\geq 3$  keer de ULN), matig (één of twee levertesten  $\geq 3$  keer de ULN) en ernstig (drie of vier levertesten  $\geq 3$  keer de ULN). Bij 24% van de onderzochte sarcoïdosepatiënten waren levertestafwijkingen aanwezig. Bij 15% was dit meest waarschijnlijk het gevolg van betrokkenheid van de lever in het sarcoïdoseproces. Bij 22 van deze laatste groep was eerder een leverbipt verricht, waarvan 21 bipten compatibel bleken met leversarcoïdose. De aanwezigheid en mate van inflammatie, fibrose, en verdeling van de granulomen in deze leverbipten werden onderzocht. De aanwezigheid van matige of ernstige levertestafwijkingen bleek geassocieerd met vergevorderde histopathologische afwijkingen. Daarom wordt bij sarcoïdosepatiënten met matige of ernstige levertestafwijkingen een leverbipt aanbevolen.

**Hoofdstuk 5** geeft een overzicht van de kennis beschikbaar in de literatuur omtrent therapeutische opties voor sarcoïdosebetrokkenheid van de lever. Deze data zijn samengevoegd in aanbevelingen voor de optimale therapeutische benadering in de

---

klinische praktijk. Slechts 5–30% van de patiënten met leversarcoïdose tonen symptomen. Echter, in sommige gevallen kan leversarcoïdose een progressief beloop hebben met ernstige complicaties. Dit onderstreept het belang van een passende en zorgvuldig getimede therapeutische benadering. Aangezien symptomatische leversarcoïdose ongewoon is, zijn studies naar therapie schaars. Antwoorden op vragen wanneer welke behandelstrategie moet worden gestart, zijn niet beschikbaar. Casuïstiek beschrijvingen wijzen op gunstige effecten van glucocorticosteroïden, immunomodulerende en TNF- $\alpha$  remmende middelen. Vanwege de kleine onderzoekspopulaties kunnen op basis van deze studies geen goede conclusies worden getrokken. Bij symptomatische leversarcoïdosepatiënten wordt aanbevolen om te starten met glucocorticosteroïden, de gebruikelijk geadviseerde behandeling van sarcoïdose, voorafgegaan door behandeling met ursodeoxycholzuur indien tekenen van cholestase aanwezig zijn. Ook kunnen antioxidanten worden overwogen. In refractaire gevallen of wanneer afbouw van glucocorticosteroïden niet mogelijk is, kunnen cytotoxische middelen of TNF- $\alpha$  remmende therapie worden overwogen. Toekomstig onderzoek is noodzakelijk om het effect van behandeling op ziekteprogressie en complicaties bij leversarcoïdose nader uit te zoeken.

In **hoofdstuk 6** wordt de ontwikkeling van praktische aanbevelingen, geformuleerd namens de World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG), voor het gebruik van MTX bij sarcoïdose gepresenteerd. Kennis verkregen via een systematische literatuur review werd geïntegreerd met de expert opinion van sarcoïdose-experts wereldwijd. Literatuuronderzoek leverde 237 artikelen op, waarvan 43 werden geïnccludeerd. Er bleek slechts een enkele gerandomiseerde gecontroleerde studie naar het gebruik van MTX bij sarcoïdose beschikbaar. Een online vragenlijst betreffende 10 klinische vragen werd verzonden via de WASOG nieuwsbrief naar de experts. Vijfenvertig procent (113 van 250) van de gecontacteerde sarcoïdose-experts vulden de vragenlijst volledig in (Europa 55%, Noord-Amerika 26% en Azië 12%). Tien aanbevelingen werden geformuleerd betreffende de indicaties voor gebruik, startdosering, foliumzuur, work-up, contra-indicaties, monitoren, toedieningsopties in geval van gastro-intestinale bijwerkingen, levertoxiciteit, veiligheid op de lange termijn en gebruik tijdens zwangerschap en borstvoeding. Het gemiddelde niveau van overeenstemming betreffende het totale aantal aanbevelingen onder de leidende sarcoïdose-experts bleek hoog (8.7, range 8.0–10). Tevens werd een mobiele applicatie (app) ontwikkeld voor smartphone of tablet met deze aanbevelingen en nuttige praktijkvoorbeelden (Appendix 2). De app ‘MTX in sarcoidosis’ is gratis te downloaden via de Apple Store of Google Play Store.

**Hoofdstuk 7** beschrijft de ontwikkeling van praktische aanbevelingen voor het gebruik van de TNF- $\alpha$  remmers infliximab en adalimumab om de clinicus te ondersteunen bij de behandeling van refractaire sarcoïdose. Kennis verkregen via een literatuuronderzoek werd gecombineerd met de resultaten van een Delphi studie onder sarcoïdose-experts wereldwijd. Literatuuronderzoek leverde 256 artikelen op, waarvan 101 werden geïnccludeerd. Er bleken slechts enkele gerandomiseerde gecontroleerde

studies naar het gebruik van TNF- $\alpha$  remmers bij sarcoïdose beschikbaar. Informatie werd aangevuld met kennis beschikbaar van studies verricht bij andere inflammatoire aandoeningen. Een online vragenlijst betreffende 12 klinische vragen werd verzonden naar de experts om consensus na te gaan wanneer onvoldoende data beschikbaar bleken voor objectieve antwoorden. Vijfennegentig procent (19 van 20) van de gecontacteerde sarcoïdose-experts vulden de vragenlijst volledig in (Europa 68%, Noord-Amerika 32%). Negen aanbevelingen betreffende algemene aspecten rondom het gebruik van TNF- $\alpha$  remmers werden geformuleerd. Tevens werden aanbevelingen gedaan betreffende items specifiek gerelateerd aan sarcoïdose, namelijk indicaties, start- en onderhoudsdosering, interval van behandeling, behandelduur en de methode van staken van infliximab en adalimumab.

De aanwezigheid van het GG-genotype van het *TNF- $\alpha$*  G-308A polymorfisme is geassocieerd met een slechte prognose bij sarcoïdose. In **hoofdstuk 8** wordt de associatie tussen de aanwezigheid van het *TNF- $\alpha$*  G-308A polymorfisme en de respons op TNF- $\alpha$  remmers bij 111 patiënten met refractaire sarcoïdose onderzocht. De geïnccludeerde patiënten werden gedurende minimaal 12 maanden vervolgd na de start van infliximab (n=76) of adalimumab (n=35). De belangrijkste symptomen bij deze patiënten bestonden uit dunne vezel neuropathie (82%), pulmonale betrokkenheid (62%), uveïtis (28%) en/of moeheid (90%). De aanwezigheid van het *TNF- $\alpha$*  G-308A polymorfisme werd met behulp van genotypering vastgesteld. Behandelrespons werd vastgesteld op basis van klinische kenmerken en vragenlijsten. Van de totale groep patiënten die TNF- $\alpha$  remmende therapie kregen, verbeterden 75%. Van de patiënten met het GG-genotype van het *TNF- $\alpha$*  G-308A polymorfisme verbeterden 93.6% (73/78;  $p < 0.001$ ), terwijl slechts 30.3% (10/33) van de *TNF- $\alpha$*  -308A variant allel dragers gunstig reageerden op de TNF- $\alpha$  remmer. Sarcoïdosepatiënten zonder de *TNF- $\alpha$*  -308A variant allel (GG-genotype) bleken een driemaal hogere waarschijnlijkheid van respons op TNF- $\alpha$  remmers te hebben. Toekomstig onderzoek is noodzakelijk om de waarde van *TNF- $\alpha$*  G-308A polymorfisme genotypering bij het op maat aanpassen van TNF- $\alpha$  remmende therapie te evalueren.

De belangrijkste bevindingen beschreven in dit proefschrift, evenals de hieruit voortvloeiende mogelijkheden voor toekomstig onderzoek, worden besproken in **hoofdstuk 9**. Enkele aandachtspunten met betrekking tot het gebruik van MTX en TNF- $\alpha$  inhibitors worden toegelicht. Opvallend bij het gebruik van MTX is het voorkomen van angst voor bijwerkingen bij een aanzienlijk deel van de artsen die sarcoïdose behandelen. Meestal is dit het gevolg van gebrek aan ervaring met het middel. In geval van gastro-intestinale bijwerkingen of onvoldoende effectiviteit van MTX, kan het toepassen van de parenterale toedieningsvorm uitkomst bieden. Een probleem waar clinici vaak tegenaan lopen bij het voorschrijven van TNF- $\alpha$  remmers bestaat uit de overweging bij welke patiënten en na welke behandelperiode in geval van stabiele ziekte staken of 'taperen' van farmacotherapie overwogen zou kunnen worden. Bij het optimaliseren van farmacotherapie kan gebruik worden gemaakt van farmacogenetica. 'Genetische chips' met het individuele polymorfe genotype, gecombineerd met het

---

fenotype oftewel de klinische presentatie, kunnen worden gebruikt bij het nastreven van 'personalized medicine'. Zo kan onnodige blootstelling aan potentieel schadelijke middelen worden voorkomen. Bovendien kan effectiever, sneller en goedkoper controle van ziekteactiviteit worden bereikt. In dit proefschrift werd hiertoe een eerste aanzet gegeven bij het instellen van TNF- $\alpha$  remmende therapie bij sarcoïdose door gebruik te maken van het *TNF- $\alpha$  G-308A* polymorfisme. Toekomstig onderzoek is noodzakelijk om de klinische waarde van farmacogenetica bij het op maat instellen van therapeutische middelen na te gaan. Er zijn slechts weinig studies naar de verschillende farmacotherapeutische opties bij sarcoïdose verricht en gestandaardiseerde behandelstrategieën ontbreken. Dit maakt dat gerandomiseerde gecontroleerde studies en het opstellen van aanbevelingen voor glucocortico-steroïden en tweedelijns middelen belangrijke onderwerpen voor toekomstig onderzoek zijn. Nader inzicht in glucocorticosteroïd resistentie en nieuwe experimentele therapieën, zoals rituximab, verdienen eveneens aandacht.

## Conclusie

Dit proefschrift presenteert verschillende aspecten met als doel een bijdrage te leveren aan het optimaliseren van farmacotherapeutische opties bij sarcoïdose. Cachexie en spieratrofie blijken frequent voorkomende problemen te zijn bij sarcoïdose, geassocieerd met ernstigere pulmonale betrokkenheid. Deze bevindingen geven aan dat het bepalen van lichaamssamenstelling bij de behandeling van sarcoïdose van belang is. Verder zijn bij een aanzienlijk deel van de sarcoïdosepatiënten levertestafwijkingen aanwezig, bij de meerderheid waarschijnlijk ten gevolge van leversarcoïdose. Wanneer matige of ernstige levertestafwijkingen aanwezig zijn bij een patiënt die verdacht wordt van leversarcoïdose, moet een leverbiopt worden overwogen vanwege de grote kans op vergevorderde histopathologische afwijkingen. De informatie af te leiden uit biopsie kan worden gebruikt bij de implementatie van een adequate behandelstrategie van leversarcoïdose. De aanbevelingen voor de behandeling van leversarcoïdose worden in dit proefschrift gepresenteerd. Ook worden internationale aanbevelingen voor het gebruik van MTX en TNF- $\alpha$  remmers beschreven, gebaseerd op bevindingen van de literatuur gecombineerd met de expert opinion van sarcoïdose-experts wereldwijd. Tot slot toont de bevinding dat sarcoïdosepatiënten zonder *TNF- $\alpha$  -308A* variant allel (GG-genotype) een driemaal grotere waarschijnlijkheid van respons op TNF- $\alpha$  remmers hebben in vergelijking met *TNF- $\alpha$  -308A* variant allel dragers (GA- of AA-genotype), een mogelijke rol voor *TNF- $\alpha$  G-308A* polymorfisme genotypering bij het op maat instellen van TNF- $\alpha$  remmende therapie. Verder onderzoek is wenselijk naar methodes om responders op TNF- $\alpha$  remmende therapie te identificeren en naar de mogelijke rol die *TNF- $\alpha$  G-308A* genotypering hierbij zou kunnen spelen.