
Zeldzame longaandoeningen:

een uitdaging voor patiënt, dokter en onderzoeker

Zeldzame ziekten zoals interstitiële longaandoeningen zijn voor zowel patiënt, dokter en onderzoeker een extra uitdaging met betrekking tot diagnosestelling, behandeling en verrichten van wetenschappelijk onderzoek. Door de komst van patiënten belangenverenigingen en gedeeltelijke centralisatie van zorg kan in de toekomst ook voor deze groep van aandoeningen de kwaliteit van zorg verbeteren.

DOOR: DR. MARCEL VELTKAMP

Inleiding

Een zeldzame aandoening is een ziekte die bij minder dan 1 op de 2000 mensen voorkomt. Hoewel een dergelijke aandoening dus niet vaak voorkomt in Nederland bijvoorbeeld zijn er wereldwijd meer dan 7000 verschillende zeldzame aandoeningen beschreven. Uit Amerikaanse registraties blijkt dat ongeveer 30 miljoen Amerikanen een of andere zeldzame ziekte hebben hetgeen neerkomt op bijna 10% van de totale Amerikaanse bevolking.¹ Er zijn meer dan 150 verschillende interstitiële longaandoeningen (ILD) Deze aandoeningen zijn bij uitstek louter zeldzame aandoeningen. Naar schatting zijn er in Nederland ongeveer 20.000 patiënten met een vorm van ILD (Longziekten feiten en cijfers 2013). De meest bekende ziektebeelden binnen de ILD zijn sarcoidose en longfibrose. Minder bekend zijn zeldzame ziektes zoals Pulmonale Alveolaire Proteinose (PAP) en Lymfangioleiomyomatosis (LAM). Deze laatste 2 aandoeningen zijn zelfs ultra zeldzaam en komen ongeveer bij 5 op de miljoen inwoners voor.²⁻⁴ Zeldzame ziektes blijken in de praktijk voor zowel patiënten, dokters en onderzoekers een extra grote uitdaging.

Uitdagingen voor patiënten

Bij patiënten met een zeldzame aandoening zijn vaak 3 problemen heel prominent aanwezig. Als eerste zijn symptomen voor zeldzame aandoeningen meestal niet specifiek, zodat het lastig is om snel tot een diagnose te komen. Als voorbeeld blijkt dat patiënten met de zeldzame longaandoening alpha-1 antitrypsine deficiëntie, een aangeboren afwijking welke kan leiden tot longemfyseem, gemiddeld 7 jaar na hun eerste klachten pas de definitieve diagnose kregen.⁵ Voor vele ILD is dit ook een heel herkenbaar fenomeen. Wanneer dan de diagnose is gesteld dient het tweede probleem zich aan. Bij welke arts of medisch team kun je dan het beste terecht voor je behandeling? De medische en wetenschappelijke inzichten veranderen tegenwoordig zo snel dat het niet reëel is om van elke (long)arts te verwachten volledig op de hoogte te zijn van alle verschillende zeldzame aandoeningen binnen de longziekten. Maar ook wanneer je als patiënt uiteindelijk bij een arts terecht kunt met ervaring en expertise betreffende de zeldzame aandoening kan een derde probleem zich voordoen. De behandeling van zeldzame aandoeningen is lastig. Oorzaken zijn veelal onbekend. Bovendien ontbreken goede gerandomiseerde en placebogecontroleerde studies naar



Dr. Marcel Veltkamp is na zijn studie Medische Biologie en Geneeskunde opgeleid tot longarts in het St. Antonius Ziekenhuis te Nieuwegein. Tijdens deze periode is zijn belangstelling voor de interstitiële longaandoeningen (ILD) ontstaan, aangewakkerd door zijn opleider, prof. dr. Jules van den Bosch. Tijdens zijn promotieonderzoek heeft hij de rol van het immuunsysteem bij het ontstaan en het beloop van sarcoïdose onderzocht. Hij is ook betrokken bij diverse wetenschappelijke projecten op het gebied van sarcoïdose, longfibrose en Pulmonale Alveolaire Proteïnose (PAP), lid van het bestuur van de ild care foundation en de WASOG, de wereldorganisatie voor sarcoïdose en andere ILD. email: m.veltkamp@antoniuziekenhuis.nl.

mogelijke behandelopties, aangezien daarvoor moeilijk voldoende patiënten kunnen worden verzameld. Om gerichte therapie te kunnen geven is het belangrijk om te weten welke pathofysiologische mechanismen een rol spelen bij deze beelden. Hoewel 'evidence based' onderbouwing noodzakelijk is, is er dringend behoefte aan 'expert opinion based' onderbouwing met aandacht voor de onderliggende pathofysiologische mechanismes voor dergelijke zeldzame aandoeningen aangezien gerandomiseerde studies nauwelijks of niet mogelijk zijn vanwege de zeldzaamheid.⁶ Lang niet altijd zijn potentiële medicamenteuze behandelingen vanzelfsprekend. Het kan zijn dat geschikte geneesmiddelen niet geregistreerd zijn en/of niet vergoed worden. Een voorbeeld is het gebruik van sirolimus bij patiënten met LAM. Uit 1 studie is gebleken dat dit verdere longfunctieverslechtering kan tegengaan.⁷ Dit medicijn wordt gegeven aan patiënten die een niertransplantatie hebben ondergaan. Tot voor kort werd dit medicijn door echter door verschillende zorgverzekeraars niet vergoed voor patiënten met LAM, omdat dit buiten het zogenaamde indicatiegebied lag. Dit geeft uiteraard stress en frustratie bij deze patiënten-groep, laat staan de administratieve last die het met zich meebrengt om alsnog de zorgverzekeraar te overtuigen van het effect. Het zelf betalen is geen optie aangezien de geschatte kosten per jaar ongeveer rond de 2.000 euro liggen. Gelukkig is dit probleem onlangs opgelost en wordt het nu wel vergoed

door de verschillende zorgverzekeraars, echter voor andere medicijnen is dit nog niet het geval. Onlangs is een voorbeeld beschreven waarbij roflumilast verbetering gaf van klachten en het radiologische beeld van een patiënte met LHCH.⁶

Uitdagingen voor dokters

Wanneer we de uitdagingen van de zorg en begeleiding van patiënten met zeldzame aandoeningen voor de dokters bekijken valt een duidelijke parallel op met die van de patiënten zelf. Ook voor dokters geldt dat patiënten met zeldzame aandoeningen zich vaak presenteren met niet-specifieke klachten. Ook is het zo dat iets wat je niet kent, je als dokter ook niet zult herkennen. Dit maakt het snel stellen van een diagnose erg lastig. De volgende uitdaging voor een dokter is om snel en makkelijk te kunnen overleggen over een patiënt met, of deze daadwerkelijk te verwijzen naar, een collega die wel ervaring en expertise heeft met de desbetreffende zeldzame aandoening. En als laatste is het voor de dokter natuurlijk ook een probleem wanneer bepaalde medicatie niet kan worden voorgeschreven, omdat het niet wordt vergoed. Voor sommige medicijnen geldt dat ze wel vergoed worden, echter niet door iedere arts mogen worden voorgeschreven. Ook dit is een extra uitdaging voor een arts. Een voorbeeld hiervan zijn de fibroseremmers die alleen gegeven kunnen worden bij een specifieke vorm van longfibrose, te weten Idiopathische Pulmonale Fibrose (IPF).

Uitdagingen voor onderzoekers

Voor onderzoekers is het bestuderen van zeldzame ziekten ook een extra uitdaging. Om bepaalde eigenschappen of kenmerken van patiënten met een zeldzame aandoening goed in kaart te brengen zijn over het algemeen grote groepen patiënten nodig. Bij studies naar zeldzame aandoeningen wordt er bij voorkeur samengewerkt met meerdere ziekenhuizen, waarvoor uitgebreidere logistiek noodzakelijk is. Bovendien brengt het hogere kosten met zich mee. Tevens is de financiering van wetenschappelijk onderzoek de laatste jaren steeds meer onder druk komen te staan. Ook het ontwikkelen van nieuwe medicijnen voor kleine patiëntengroepen is moeilijk. Het is voor grote farmaceutische bedrijven namelijk aantrekkelijker om medicijnen te ontwikkelen voor ziekten die veel vaker voorkomen.

Toekomst voor de zorg van patiënten met interstitiële longaandoeningen

Er zijn 3 belangrijke stappen reeds gezet in het verbeteren van de zorg voor patiënten met een ILD. Ten eerste zijn er wereldwijd patiënten belangenverenigingen opgezet. Een succesvol voorbeeld is de Amerikaanse LAM-foundation voor patiënten met LAM, opgericht in het begin van de jaren 90. Deze vereniging geeft informatie aan patiënten maar zorgt ook voor wereldwijd contact tussen patiënten en onderzoekers. Jaarlijks is er bijna 2 miljoen dollar beschikbaar voor wetenschappelijk onderzoek naar deze ziekte. Ook zijn er richtlijnen opgesteld en is inzichtelijk gemaakt waar ter wereld er kennis en expertise is op het gebied van LAM door het toekennen van de titel LAM-clinic (www.thelamfoundation.org). Patiënten hebben zo een directe stem in het bepalen van de toekomst betreffende relevant klinisch onderzoek. Een ander voorbeeld is de Amerikaanse Foundation for Sarcoidosis Research (www.stopsarcoidosis.org). Deze stichting heeft als doel onderzoek te verrichten en te subsidiëren waarbij nadrukkelijk het perspectief van de

patiënt voorop staat. Er is een Clinical Network Study opgericht, waarin naast 10 Amerikaanse sarcoïdosecentra ook het ILD Expertisecentrum van het St. Antonius Ziekenhuis te Nieuwegein participeert. Door het professionaliseren van patiëntenverenigingen kan makkelijker een brug worden geslagen tussen patiënten, artsen, onderzoekers en de overheid. Ook in Nederland zie je dit gebeuren bij bijvoorbeeld de Sarcoïdose Belangenvereniging Sarcoidose.nl (www.sarcoidose.nl), de Longfibrose patiëntenvereniging (www.longfibrose.nl) en de Stichting LAM-Nederland (www.lam-nederland.nl). Deze positieve initiatieven zullen bijdragen in het verbeteren van zorg voor zeldzame longziekten.

Een tweede belangrijke stap is het (gedeeltelijk) centraliseren van de zorg voor zeldzame aandoeningen. Binnen de ILD zorg zijn er in Nederland door het Ministerie van Volksgezondheid erkende expertisecentra voor ILD aangewezen (Erasmus MC in Rotterdam en het St. Antonius Ziekenhuis in Nieuwegein). In deze centra wordt naast kwalitatief hoogstaande patiëntenzorg ook veel wetenschappelijk onderzoek verricht. Door deze centralisatie is het mogelijk om relatief grote patiëntengroepen te verzamelen om zo wetenschappelijk onderzoek te bevorderen. Een voorbeeld hoe patiëntenzorg direct gekoppeld kan worden aan wetenschappelijk onderzoek is de behandeling van patiënten met de ultrazeldzame aandoening Pulmonale Alveolaire Proteinose (PAP).³ In het ILD Expertisecentrum van het St. Antonius Ziekenhuis is veel ervaring met het behandelen van deze ziekte middels een zogenaamde hele longlavage, een procedure die ongeveer 15 keer per jaar verricht wordt.³ Zodoende is het St. Antonius Ziekenhuis ook een van de deelnemende centra in een wereldwijde studie naar de effecten van een nieuw medicijn voor deze ziekte (clinicaltrials.org). Patiënten die vanuit andere ziekenhuizen worden verwezen voor een zeer specifieke behandeling als een

hele longlavage krijgen nu ook de mogelijkheid om direct deel te nemen aan een nieuwe medicamenteuze studie. Verder zorgen Expertisecentra ervoor om kennis bij zowel patiënten als collega's te vergroten door het organiseren van patiënten voorlichtingsdagen, diverse symposia over ILD en andere vormen van bijscholing, zoals informatiemateriaal online (zie informatie).

Binnen Nederland zijn ook meerdere ziekenhuizen als behandelcentrum voor ILD aangewezen. In deze behandelcentra zijn longartsen en ILD-verpleegkundigen aanwezig met aantoonbare ervaring en interesse in ILD. Er is een aparte polikliniek ILD aanwezig. Hierdoor kan ook regionaal hoogstaande zorg gegeven worden volgens de nieuwste inzichten aan patiënten met interstitiële longaandoening. Er is een goed contact tussen een Expertisecentrum en een ILD behandelcentrum met structureel patiënten overleg, bijvoorbeeld via videoconferentie. Ook deze manier van het inrichten van zorg voor patiënten met een zeldzame longaandoening zal bijdragen aan het verbreden en vergroten van de kennis en kunde van de artsen en hiermee de kwaliteit van zorg die de patiënt ontvangt verbeteren.

Een derde belangrijke stap is het opzetten van een biobank met als doel DNA en andere lichaamsmaterialen van patiënten te verzamelen om grotere groepen te kunnen onderzoeken (zie ook artikel C. van Moorsel dit blad pgn..)

Conclusie

Patiëntenzorg en wetenschappelijk onderzoek voor zeldzame aandoeningen vormt voor alle betrokkenen over het algemeen extra grote uitdagingen. Maar wanneer in de toekomst de ingeslagen weg van professionalisering van patiëntenverenigingen en gedeeltelijke centralisatie van deze specifieke zorg wordt voortgezet zal dit de kwaliteit van zorg voor patiënten met een ILD in de toekomst verder verbeteren.

Voor de praktijk

Vanwege de zeldzaamheid is de zorg voor patiënten met een interstitiële longaandoening (ILD) extra uitdagend. Zowel patiënten, artsen als onderzoekers lopen tegen knelpunten aan zoals het moeizaam stellen van een diagnose, het vinden van zorgverleners met voldoende kennis en kunde en problemen met beschikbaarheid of vergoeding van eventuele medicamenteuze therapie. Door professionalisering van patiëntenverenigingen, het centraliseren van zorg in ILD Expertise- en Behandelcentra, het zichtbaar en bereikbaar maken voor alle patiënten en zorgverleners in Nederland, het uitbreiden van de biobank en uiteraard internationale samenwerking zal in de toekomst de zorg voor patiënten met ILD verder worden verbeterd.

Informatie video's

ILD Expertisecentrum, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein: hoe werkt het? 'Je bent meer dan je ziekte.'

<https://vimeo.com/179366579>

ILD Expertisecentrum, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein: Multidisciplinair overleg (MDO).

<https://vimeo.com/179371315>

ILD Expertisecentrum, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein: Totale longspoeling bij eiwitophoping in de long: Pulmonale Alveolaire Proteïnose (PAP).

<https://vimeo.com/179369994>

ILD Expertisecentrum, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein: Lymfangioleiomyomatosis (LAM).

<https://vimeo.com/...>

ILD Expertisecentrum, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein: Biobank. <https://vimeo.com/179365020>

Referenties

1. Griggs RC, et al. Clinical research for rare diseases: opportunities, challenges and solutions. *Mol Genet Metab* 2009; 96 (1): 20-26.
2. Kumar A, et al. PAP in adults: pathophysiology and clinical approach. *Lancet Respir Med* 2018; 6(7): 554-65.
3. Veltkamp M. Zeldzame oorzaak van kortademigheid: ophoping van eiwitten in de long. *ild care today* 2017; 10 (1): 10-14.
4. McCormack MX, et al. Clinical practice guidelines: LAM diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 15; 194(6): 748-61.
5. Stoller JK, et al. Delay in diagnosis of alpha 1-antitrypsin deficiency: a continuing problem. *Chest* 2005; 128(4): 1989-94.
6. Drent M, et al. Repositioning 'old' drugs to treat rare diseases: arguing from the mechanism of action. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2016; 33: 191-94.
7. McCormack FX, et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med* 2011; 364(17): 1595-606.