

Sarcoïdose en vermoeidheid

DR. M. DRENT, LONGARTS, ACADEMISCH ZIEKENHUIS MAASTRICHT

Sarcoïdose is een aandoening van onbekende herkomst. Het is, na astma, de tweede meest voorkomende longaandoening bij jonge volwassenen. Deze aandoening kan bijna elk orgaan van het lichaam aantasten. Sarcoïdosepatiënten kunnen met allerlei klinische verschijnselen diverse specialisten raadplegen. Naast allerlei klachten samenhangend met orgaanlokalisaties komen ook vaak algemene klachten voor. Moeheid, de belangrijkste klacht, treedt in 30 tot 90% van de gevallen op.

Er bestaat geen enkele test die de ziekteactiviteit goed aangeeft. Het verloop van de ziekte wordt beoordeeld aan de hand van klinische gegevens en gegevens verzameld door aanvullend onderzoek. Nadat alle meetbare afwijkingen zijn genormaliseerd, kunnen algemene klachten, in het bijzonder de moeheid, langdurig aanhouden. Dit oefent een belangrijke invloed uit op de kwaliteit van leven van de patiënt. In tegenstelling tot vele andere aandoeningen betekent ziekteactiviteit bij sarcoïdose niet dat er sprake is van een progressief verloop of van een slechte prognose en is er lang niet altijd reden voor medicamenteuze interventie.

Sarcoïdose, ook wel bekend als de ziekte van Besnier-Boeck-Schaumann (BBS), is een multisysteemaandoening, waarvan de oorzaak nog niet bekend is. Het morfologische kenmerk is het niet-verkazende granuloom dat in meerdere organen kan voorkomen, waarbij andere aandoeningen die dergelijke granulomen kunnen veroorzaken, moeten worden uitgesloten. Deze aandoening komt het meest in de long voor. Contact met beryllium, aluminium, silica, talk, steenwool en glasvezels kan onder andere radiologische afwijkingen veroorzaken die niet te onderscheiden zijn van de letsels passend bij sarcoïdose. Sarcoïdose kan zich op allerlei plaatsen in het lichaam manifesteren, maar het meest treedt het op in de longen (90%). Het beloop van sarcoïdose is onvoorspelbaar.

De aandoening treft vooral jonge volwassenen tussen de 20 en 40 jaar. Sommige studies suggereren dat sarcoïdose meer bij vrouwen voorkomt. Genetische factoren lijken hierbij een rol te spelen. In Nederland wordt de incidentie geschat

op 20 gevallen per 100.000 per jaar en de prevalentie op 50 per 100.000. Exacte epidemiologische cijfers zijn bij gebrek aan een goede registratie niet voorhanden.

Recentelijk is aangetoond dat een deel van de tot nu toe onverklaarde pijnklachten en autonome disfunctiestoornissen is toe te schrijven aan een dunnevezelneuropathie.

Klinische presentatie

Afhankelijk van onder andere de aangetaste orgaansystemen kunnen patiënten met sarcoïdose zich met allerlei klachten aandienen.

Daarnaast komt het voor dat deze aandoening bij toeval wordt ontdekt op een routinefoto van de thorax. De klachten waarmee patiënten zich melden, kunnen samenhangen met de lokalisatie in de longen, zoals kortademigheid, vooral bij inspanning, hoesten (meestal een niet-productieve prikkelhoest) en pijn op de borst. Tevens kunnen oogproblemen, huidafwijkingen, gewrichtsklachten, duizeligheid, en hoofd- en spierpijnen optreden. Recentelijk is aangetoond dat een deel van de tot nu toe onverklaarde pijnklachten en autonome disfunctiestoornissen is toe te schrijven aan een dunnevezelneuropathie. Bij deze aandoening kan als begeleidend verschijnsel sarcoïdose voorkomen. Ook kunnen patiënten zich in eerste instantie melden met niet-specifieke klachten, zoals algehele malaise, gewichtsverlies en temperatuurverhoging. De meest gerapporteerde klacht is moeheid. Deze kan lang aanhouden, zelfs nadat allerlei aanwijzingen gebruikt als tekenen van ziekteactiviteit, genormaliseerd zijn.

Histopathologie

Niet-verkazende granulomen vormen het pathologische kenmerk van sarcoïdose.

Granulomateuze afwijkingen zijn echter niet specifiek voor sarcoïdose. Granulomen zijn beschreven bij allerlei aandoeningen, waaronder:

- infectie, zoals schimmelinfecties, lepra en tuberculose;

- afwijkingen ten gevolge van contact met lichaamsvreemde stoffen, zoals beryllium en talk;
- vasculitiden, zoals de ziekte van Wegener;
- extrinsieke allergische alveolitis.

Immunologie

De meeste klinische manifestaties van sarcoïdose zijn een direct gevolg van een opeenhoping van immunocompetente cellen in de aangedane weefsels, in het bijzonder mononucleaire cellen zoals (alveolaire) macrofagen en geactiveerde T-lymfocyten. Hoewel tot op heden geen antigeen is geïdentificeerd, suggereert het pathofysiologische mechanisme dat er sprake is van een antigeengeïnduceerd proces. Dit leidt tot een lokale activatie van de monocyt/macrofagen. Uit alveolaire macrofagen komen onder andere tumornecroisfactor- α (TNF- α), interleukine-1 (IL-1) en prostaglandine E₂ (PG E₂) vrij, terwijl de corresponderende cellen in het perifere bloed deze verhoogde afgifte niet vertonen. De activiteit van T-lymfocyten, voornamelijk CD4⁺-T-helper (TH)-1-cellen, kan toegenomen zijn en kan leiden tot afgifte van allerlei mediators, zoals TNF- α en interferon- γ (IFN- γ). Indien de aandoening een meer chronisch karakter krijgt, kan er een verschuiving optreden van een TH1-respons naar een respons met een meer TH2-karakter, waaronder afgifte van IL-4.

Sarcoïdose en zwangerschap

Vrouwelijke sarcoïdosepatiënten voelen zich tijdens een zwangerschap veel beter en vertonen dan ook een verminderde ziekteactiviteit. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat sarcoïdose in principe een TH1-gemedieerde aandoening is en zwangerschap een klinische toestand is waarbij een TH2-respons op de voorgrond staat. Bij idiopathische longfibrose (IPF), een met een TH2-respons geassocieerde aandoening, is juist een verslechtering tijdens zwangerschap beschreven.

Management en follow-up van sarcoïdose

Prognose

De prognose van sarcoïdose varieert enorm. De presentatie draagt daar mede toe bij. Zo heeft de acute vorm – bekend als het syndroom van Löfgren gepaard gaand met koorts, gewrichtsklachten en/of erythema nodosum – in het algemeen een gunstig beloop. Ingeval er sprake is van lokalisaties in het hart, centrale zenuwstelsel en/of uitgebreide longafwijkingen, is de

prognose ongunstiger. Ook erfelijkheid lijkt de prognose te beïnvloeden. Genpolymorfismen kunnen samenhangen met een verhoogde gevoeligheid voor sarcoïdose. Ook zijn er studies verricht waarin is aangetoond dat bepaalde polymorfismen van invloed zijn op het type presentatie (bijvoorbeeld uveïtis en het syndroom van Löfgren). Indien de ziekte langer dan twee jaar aanhoudt, spreekt men van chronische sarcoïdose. Voor de begeleiding van sarcoïdosepatiënten en het inschatten van de prognose is het tevens belangrijk dat een duidelijke klinische fenotypering wordt gehanteerd. De uitgebreidheid van de ziekte wordt onder meer vastgesteld met een aantal onderzoeken.

Laboratoriumbepalingen

Bij een patiënt met sarcoïdose kan het serum- en/of urine-calciumgehalte verhoogd zijn, evenals het serum-angiotensineconvererend enzym (ACE), 'soluble' interleukine 2-receptor (sIL-2R) en het C-reactieve proteïnegehalte (CRP). Normale waarden van deze diagnostisch specifieke parameters sluiten het bestaan van actieve sarcoïdose echter niet uit.

Beeldvormende technieken

De afwijkingen die op de thoraxfoto kunnen worden gezien, zijn in verschillende stadia ingedeeld:

- stadium 0: geen afwijkingen;
- stadium I: mediastinale lymfadenopathie;
- stadium II: mediastinale lymfadenopathie en parenchymateuze afwijkingen in de long;
- stadium III: parenchymateuze afwijkingen in de long zonder lymfadenopathie;
- stadium IV: forse afwijkingen, het beeld van longfibrose met misvormingen.

De huidige beschikbare verbeterde technieken, zoals de hogeresolutiecomputertomografie (HRCT), maken het mogelijk een gedetailleerder beeld te krijgen van parenchymateuze afwijkingen en de uitgebreidheid van de aandoening. Een galliumscan werd vroeger veel gebruikt, doch is na het invoeren van de HRCT in onbruik geraakt. Deze techniek is echter nog wel van klinische waarde voor het aantonen van extrathoracale lokalisaties, zoals spieren en speekselklieren.

Longfunctietests

De longfunctie kan tijdens het verloop van de ziekte veranderen. Aanvankelijk kan er sprake zijn van een lichte afname van de longvolumen

(vitale capaciteit) en veelal een sterkere afname van de éénsecondewaarde. Verder kan de diffusiecapaciteit gestoord zijn. Ondanks een normale diffusiecapaciteit in rust treedt bij ongeveer 15% van de patiënten desaturatie bij inspanning op. De spierkracht van de ademhalingsspieren kan verminderd zijn. Opvallend is ook dat de ruststofwisseling in de meerderheid van de gevallen verhoogd is bij patiënten met actieve inflammatie ten gevolge van sarcoïdose.

Bronchoscopie en bronchoalveolaire lavage

Alveolitis veroorzaakt door sarcoïdose kan gepaard gaan met klinische verschijnselen in de vorm van longproblemen, maar er kan ook sprake zijn van een subklinische alveolitis bij extrathoracale manifestaties van de sarcoïdose alleen. Zo kan bij het bestaan van een uveïtis de diagnose sarcoïdose ondersteund worden met behulp van bronchoalveolaire lavage (BAL)-vloeistofanalyse. De cellulaire samenstelling van de BAL-vloeistof is vrij specifiek: het totale aantal cellen – voornamelijk het aantal lymfocyten – is meestal toegenomen, en een hoge CD4/CD8-ratio in de BAL-vloeistof wordt als zeer suggestief voor de aandoening beschouwd. De klinisch-diagnostische waarde van BAL is echter beperkt doordat zowel hoge als lage waarden van het aantal lymfocyten en van de CD4/CD8-ratio beschreven zijn bij sarcoïdosepatiënten, en een hoog aantal lymfocyten ook bij andere aandoeningen zoals extrinsieke allergische alveolitis kan worden aangetroffen. Een toename van het aantal neutrofielen is een indicatie voor een slechtere prognose en voor een verhoogde kans op het ontwikkelen van longfibrose.

Histologie

Indien de eerder beschreven diagnostische procedures niet het gewenste antwoord opleveren, bestaat de mogelijkheid om de diagnose histopathologisch te bevestigen door transbronchiale biopsies, een longbiopsie of een biopsie van ander aangetast weefsel, zoals de huid, de lever of de mediastinale lymfklieren.

Multidisciplinaire begeleiding

Gezien het grillige karakter van de aandoening is bij sarcoïdosepatiënten – naast de verwijzing naar de longarts – aanvullend onderzoek door andere specialisten in veel gevallen wenselijk. Oogafwijkingen komen bij 20-50% van deze patiënten met sarcoïdose voor. Ook bij het ontbreken van klachten is oogheelkundig onderzoek aangewezen om afwijkingen vroegtijdig op te

sporen, het behandelplan aan te passen en zo eventuele verwickelingen trachten te voorkomen. Indien dit aangewezen is, zal mogelijk een beroep worden gedaan op een reumatoloog, cardioloog, neuroloog, KNO-arts, dermatoloog en/of internist.

Indien het starten van medicamenteuze therapie niet direct noodzakelijk is, verdient het vooralsnog de voorkeur om tot zes maanden een afwachtend beleid te volgen.

Behandeling

Er is een aantal redenen om direct tot behandeling over te gaan, zoals hart-, hersen- en bepaalde oogletsels. Afwijkingen op de thoraxfoto en/of HRCT of een ACE-stijging alleen vormen geen goede leidraad voor het wel of niet behandelen. Het al dan niet bestaan van functionele stoornissen is belangrijker bij deze afweging. Indien het starten van medicamenteuze therapie niet direct noodzakelijk is, verdient het vooralsnog de voorkeur om tot zes maanden een afwachtend beleid te volgen. Voor sarcoïdose geldt bovendien dat het niet noodzakelijk is de activiteit te behandelen en eventueel te onderdrukken.

Bekende middelen gebruikt in de behandeling van sarcoïdose

Aangezien de oorzaak van sarcoïdose nog steeds niet bekend is, bestaat de behandeling uit symptoombestrijding. Indien gewrichtsklachten op de voorgrond staan, kunnen niet-steroïde anti-inflammatoire middelen (NSAID's) uitkomst bieden. Wanneer het kalkgehalte in het bloed te hoog is (hypercalciëmie), of er een ernstige daling van de zuurstofopname bij inspanning optreedt of indien er sprake is van ziekteactiviteit in het hart of het centrale zenuwstelsel – inclusief de ogen – kan het noodzakelijk zijn onmiddellijk te starten met prednison. In sommige gevallen hebben corticosteroiden geen positief effect en kan het wenselijk zijn een ander middel te kiezen. In de literatuur is een aantal middelen beschreven, zoals de immunosuppressiva methotrexate, cyclofosfamide en azathioprine. Andere middelen, waarvan de toepasbaarheid is beschreven, zijn onder andere hydroxychloroquine (een antimalariamiddel), pentoxifylline (POF) en macroliden (mogelijk immunomodulerend effect). Ook deze middelen hebben uiteindelijk niet altijd het gewenste effect.

Nieuwe ontwikkelingen

De laatste ontwikkeling vormt de toepassing van anti-TNF- α -middelen, zoals thalidomide (Softenon[®]) en monoklonale antilichamen tegen TNF. Deze laatste middelen zijn ontwikkeld voor de behandeling van sepsis, en later ook bruikbaar gebleken bij reumatoïde artritis en de ziekte van Crohn, ook wel 'sarcoïdose van de darm' genoemd. Voor deze indicatie zal binnenkort infliximab (Remicade[®]), een monoklonaal IgG-antilichaam tegen TNF- α , geregistreerd worden. In een 'pilot'-studie werd de effectiviteit van infliximab voor de behandeling van therapieresistente, chronische sarcoïdosepatiënten onderzocht. Deze studie beschrijft een positief resultaat door behandeling met infliximab bij drie sarcoïdosepatiënten met ernstige klachten, die niet op de eerder genoemde en tot nu toe beschikbare medicamenteuze therapie reageerden.

Transplantatie

Bij een klein percentage van de patiënten is het verloop zo ernstig dat een long-, lever- en/of harttransplantatie noodzakelijk is. Er zijn gevallen beschreven waarbij in de getransplanteerde longen opnieuw sarcoïdose is ontstaan, echter meestal in minder ernstige mate.

Moeheid is een nog vaak onderschat probleem.

Vermoeidheid en sarcoïdose

Moeheid is een veelvoorkomend symptoom. Als moeheid geïsoleerd voorkomt, heeft het niet altijd klinische betekenis; in samenhang met een systeemaandoening kan het echter belangrijk zijn. Moeheid kan van tijdelijke aard zijn en na rust vanzelf overgaan of een meer chronisch karakter vertonen. Oorzaken van tijdelijke, voorbijgaande moeheid zijn onder andere virale infecties, slaapdeprivatie, stress en een te zware werkbelasting. Aanhoudende – ofwel chronische – moeheid kan echter de verdenking op een systeemaandoening, zoals sarcoïdose, allerlei vormen van kanker, diabetes mellitus, anemie, enzovoort rechtvaardigen. Moeheid is een nog vaak onderschat probleem van sarcoïdosepatiënten. De incidentie van moeheid bij sarcoïdosepatiënten schommelt tussen 30 en 90%. De moeheid kan extreme vormen aannemen en het dagelijks leven enorm beïnvloeden. Bovendien kan de moeheid jarenlang aanhouden, terwijl de andere tekenen van

ziekteactiviteit zijn verdwenen. De prognose blijft vooralsnog onzeker.

Indeling moeheid

Er zijn vier typen moeheid beschreven bij sarcoïdosepatiënten:

- Moeheid in de vroege ochtend;
- Intermitterende moeheid;
- Middagmoeheid;
- Postsarcoïdose chronische-moeheidssyndroom.

Moeheid in de vroege ochtend

De patiënt is nauwelijks in staat om op te staan of staat op met het gevoel niet voldoende uitgerust te zijn en slecht geslapen te hebben. Dit type moeheid wordt ook gezien bij mensen met auto-immuunaandoeningen en kan het gevolg zijn van spierproblemen en/of gewrichtsklachten die leiden tot deze startproblemen, of van slaapproblemen inclusief een slaapapneusyndroom.

Intermitterende moeheid

De patiënt wordt fit wakker, maar voelt zich na een paar actieve uren moe en uitgeput. Na een korte rustperiode is de patiënt vervolgens in staat weer allerlei activiteiten te verrichten; echter er zal binnen korte tijd opnieuw een periode van moeheid volgen. In dit geval is het van groot belang dat de patiënt zuinig leert omgaan met inspanningen, en perioden van activiteit afwisselt met rust.

Stopper
Zithromax

Middagmoetheid

's Morgens staat de patiënt met voldoende 'energie' op, 's middags is de persoon volledig opgebrand. Deze moetheid wordt wel vergeleken met een griepachtig beeld. Het gevoel volledig uitgeput te zijn, vormt een enorm obstakel voor deze personen. Het liefst zouden ze gaan rusten en naar bed gaan. Uiteindelijk gaan ze – indien mogelijk – vroeg naar bed.

Postsarcoïdose chronische-moetheidssyndroom

Dit syndroom treedt relatief vaak op bij patiënten die ogenschijnlijk hersteld zijn van de door hen doorgemaakte actieve vorm van sarcoïdose. De klachten waarmee dit syndroom gepaard kan gaan, zijn uitgebreide spierpijnen, verlamme moetheid en depressieve symptomen.

Relatie met moetheid

Moetheid kan gepaard gaan met een toename van de slaapbehoefte of van slaapstoornissen. Turner et al. rapporteerden een verhoogde prevalentie van het obstructieve slaapapneusyndroom in een patiëntenpopulatie met klinisch significante sarcoïdose (17%) in vergelijking met een controlegroep (3%). Dit kan in deze populatie door de aandoening zelf veroorzaakt zijn (onder andere door infiltratie van de bovenste luchtwegen) of een gevolg zijn van de behandeling met corticosteroiden. Corticosteroiden kunnen gewichtstoename veroorzaken en als bijwerking een myopathie van onder andere de faryngeale musculatuur hebben. Dit kan bijdragen tot de ontwikkeling van een obstructief slaapapneusyndroom en mede een verklaring zijn voor het optreden van vermoeidheid. Verder kan de moetheid leiden tot belangrijke activiteitstoornissen en een afname van de inspanningstolerantie tot gevolg hebben. Verminderde kracht van de ademhalingspijnen bleek ook gerelateerd aan vermoeidheidsklachten.

Verklaring van moetheid

De bij sarcoïdose optredende veranderingen in de immuunregulatie, die een overmatige afgifte van cytokinen tot gevolg hebben, kunnen moetheid veroorzaken. Dit kan ook mogelijk de optredende temperatuurverhoging verklaren. Daarnaast worden TNF- α , IL-1 en PGE₂ mede verantwoordelijk geacht voor de optredende verandering van de lichaamssamenstelling. Er treedt een verlies van lichaamseiwitten op, met name in de spieren. Deze afbraak van spiereiwitten kan weer resulteren in een verhoogd aanbod van aminozuren aan de lever. Deze aminozuren

kunnen op hun beurt worden aangewend voor de productie van acutefase-eiwitten en immuunglobuline, die vaak verhoogd zijn bij sarcoïdosepatiënten. De observatie van de betrokkenheid van een acutefasereactie, met als gevolg spierafbraak, kan therapeutische gevolgen hebben.

Tot op heden is er geen parameter beschreven die objectief de ziekteactiviteit of de min of meer vage klacht moetheid kan weergeven.

Sociale gevolgen

Klinisch meetbare afwijkingen ontbreken meestal. Het is voor de patiënt enorm moeilijk dat er geen enkel objectief bewijs is te vinden voor deze toch zeer hinderlijke klachten. Hierdoor kunnen sociale problemen ontstaan. De omgeving ziet niet in dat de patiënt nog steeds klachten heeft samenhangend met de doorgemaakte aandoening. Vaak wordt niet aanvaard dat iemand iets gewoonweg niet kan. Daarnaast kunnen problemen ontstaan als de sarcoïdosepatiënt nog niet volledig kan deelnemen aan het arbeidsproces. Bovendien verlangen de bedrijfsartsen objectieve parameters, die helaas nogal eens ontbreken. Tot op heden is er geen parameter beschreven die objectief de ziekteactiviteit of de min of meer vage klacht moetheid kan weergeven.

Relatie kwaliteit van leven

In diverse Nederlandse studies naar de kwaliteit van leven werd de aanwezigheid van moetheid vastgelegd met behulp van de facetten 'Energie en vermoeidheid' en 'Slaap en rust' van de World Health Organization Quality of Life Assessment Instrument-vragenlijst (WHOQOL-100; Nederlandse versie). Moetheid bleek de kwaliteit van leven te beïnvloeden: patiënten met vermoeidheidsklachten, gemeten met het bovengenoemde facet 'Energie en vermoeidheid' van de WHOQOL-100, hadden een meer uitgesproken daling van de inspanningstolerantie en vertoonden vaker huidafwijkingen en temperatuurverhoging. In deze populatie bleken patiënten die alleen extrathoracale lokalisaties van de sarcoïdose hadden, minder gehinderd te worden door moetheid dan patiënten met longafwijkingen.

Benadering moetheid

Tot op heden is een doeltreffende aanpak van het probleem moetheid niet bekend. Voor het vaststellen van moetheid bestaat op dit moment

nog geen doeltreffende meetmethode. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over de vraag of de bekende medicamenteuze therapeutische middelen al of niet een gunstig effect op de vermoeidheid kunnen uitoefenen. Van corticosteroiden is bekend dat ze een stimulerend effect kunnen hebben, maar ook een negatief effect op de spieren kan het gevolg zijn. In dit laatste geval kan de moeheid juist toenemen. Om een doelgerichte behandeling te kunnen ontwikkelen dient de pathofysiologische basis nog nader onderzocht te worden. Of de nieuwere therapeutische mogelijkheden, zoals de bovenbeschreven anti-TNF- α -middelen, een gunstig effect op de moeheid zullen kunnen bewerkstelligen, zal nog moeten blijken. Onderzoeken bij de ziekte van Crohn hebben uitgewezen dat anti-TNF- α middelen wellicht een gunstig effect op vermoeidheid hebben. Naast al deze medicamenteuze therapievormen zijn begeleiding en ondersteuning van de sarcoïdosepatiënt van groot belang om de ongunstige weerslag van de vermoeidheid en asthenie op de familiale en sociaal-professionele relaties zoveel mogelijk tegen te gaan. Algemene klachten, in het bijzonder de moeheid, zijn niet altijd goed te objectiveren, en kunnen, nadat alle meetbare afwijkingen zijn genormaliseerd, aanblijven. Dit heeft belangrijke gevolgen voor de kwaliteit van leven van de patiënt. Erkenning van het ziek zijn, inclusief toegeven aan de moeheid, is belangrijk voor iedere sarcoïdosepatiënt. Zowel de patiënt, zijn omgeving, de werkgever als eventueel de betrokken bedrijfsarts dienen goed ingelicht te worden. Meer begrip voor het relatief ongrijpbare probleem moeheid kan de sociale weerslag en de impact op de kwaliteit van leven voor de sarcoïdosepatiënt beperken.

Algemene informatie

Voor informatie over sarcoïdose en aanvragen van voorlichtingsmateriaal kunt u zich wenden tot de Sarcoïdose Belangenvereniging Nederland (SBN): e-mail: sarcoïdose.info@vumc.nl, website: www.sarcoïdose.nl, of de World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous disorders (WASOG): website: www.pinali.unipd.it/sarcoid.



Literatuur

- Baughman RP, Lower EE, Bois RM du. Sarcoidosis. *Lancet* 2003;36:1111-8.
- Baughman RP, Lower EE. Infliximab for refractory sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2001;18:70-4.
- Baughman RP. Therapeutic options for sarcoidosis: new and old. *Curr Opin Pulm Med* 2002;8:464-9.
- Drent M. Sarcoidosis: benefits of a multidisciplinary approach. *Eur J Intern Med* 2003;14:217-20.
- Drent M, Bomans PH, Suylen RJ van, et al. Association of man-made mineral fibre exposure and sarcoidlike granulomatosis. *Respir Med* 2000;94:815-20.
- Drent M, Jacobs JA, Vries J de, et al. Does the cellular bronchoalveolar lavage fluid profile reflect the severity of sarcoidosis? *Eur Respir J* 1999;13:1338-44.
- Drent M, Vries J de, Lenters M, et al. Sarcoidosis: assessment of disease severity using HRCT. *Eur Radiol* 2003;13:2462-71.
- Drent M, Wirnsberger RM, Vries J de, et al. Association of fatigue with an acute phase response in sarcoidosis. *Eur Respir J* 1999;13:718-22.
- Hoitsma E, Marziniak M, Faber CG, et al. Small fiber neuropathy in sarcoidosis. *Lancet* 2002;359:2085-6.
- Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999;16:149-73.
- Landay AL, Jessop C, Lennette ET, et al. Chronic fatigue syndrome: clinical condition associated with immune activation. *Lancet* 1991;338:707-12.
- Sato H, Grutters JC, Pantelidis P, et al. HLA-DQB1*0201: a marker for good prognosis in British and Dutch patients with sarcoidosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002;27:406-12.
- Sharma OP. Fatigue and sarcoidosis. *Eur Respir J* 1999;13:713-4.
- Turner GA, Lower EE, Corser BC, et al. Sleep apnea in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1997;14:61-4.
- Vries J de, Michielsen H, Heck GL van, et al. Measuring fatigue in sarcoidosis: the Fatigue Assessment Scale (FAS). *Br J Health Psychol* 2003; accepted for publication.
- Vries J de, Rothkrantz-Kos S, Dieijen-Visser MP van, et al. The relationship between fatigue and clinical parameters in acute pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003; in press.
- Wirnsberger RM, Vries J de, Wouters EFM, et al. Clinical presentation of sarcoidosis in The Netherlands: an epidemiological study. *Neth J Med* 1998;53:53-60.

