

Moderne Therapie der Sarkoidose

Modern Treatment of Sarcoidosis



A. Gillissen, S. Pietrzak

Klinik für Lungen- und Bronchialmedizin, Klinikum Kassel

Lernziel

Die Sarkoidose ist eine generalisierte Erkrankung mit einer über 90%igen Beteiligung der Lunge. Unverändert besteht die systemische Basistherapie der Erkrankung aus der Gabe eines hochdosierten Kortikosteroids. Die Heterogenität der Erkrankung und die vielen klinischen Phänotypen und der sehr unterschiedliche Organbefall erfordert ein individuell abgestimmtes Therapiekonzept. Ist die Erkrankung durch Steroide alleine nicht zu beeinflussen oder besteht eine Steroidintoleranz muss die Behandlung mit einem immunsuppressiven Medikament ergänzt werden. In dieser Übersicht werden die aktuelle Datenlage zur Sarkoidosetherapie erläutert und entsprechende Therapieempfehlungen gegeben.

Einleitung

Die Sarkoidose ist eine granulomatöse Systemerkrankung, die initial von Ernest Besnier und Cæsar Peter Møller Boeck 1889 bzw. 1899 beschrieben wurde. Synonyme Begriffe sind folglich Morbus Boeck oder Morbus Schaumann-Besnier [1]. Die Spontanheilungsrate der Sarkoidose ist in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium glücklicherweise hoch, sodass nur symptomatische Patienten und Patienten, die an einem ausgeprägten Befall erkrankten, behandelt werden müssen [2]. Bei etwa 10% entwickelt sich eine Lungenfibrose. Es gibt trotz einer über ca. 6 Jahrzehnte andauernden intensiven Forschung keine kausale Therapie für diese Erkrankung [3]. Mit der medikamentösen Therapie wird auf breiter Ebene die Entzündung gehemmt, wobei zunehmend Substanzen zur Verfügung stehen werden, die sich derzeit noch in der klinischen Prüfung befinden, die zielgerichtet bestimmte Entzündungsprozesse, wie z.B. Zytokine oder Fibrosierungsvorgänge, hemmen [4,5]. Zu diesen zählen in erster Linie Kortikosteroide, aber auch Methotrexat, Ciclosporin, Azathioprin, Hydrochloroquin, Pent-

oxifyllin und TNF- α (Tumornekrosefaktor-alpha)-Inhibitoren.

Es gibt nicht viele Medikamentenstudien zur Sarkoidose. Leitlinien werden selten verfasst und entsprechend lange sind die Zeitabstände bis zur nächsten Überarbeitung. In dieser Übersicht wird der aktuelle Wissensstand zur Behandlung dieser Erkrankung anhand der aktuellen Studienlage zusammengefasst.

Charakteristika der Erkrankung

Die Erkrankungshäufigkeit beträgt 20–30/100 000 Einwohner und der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 20. und dem 40. Lebensjahr. In über 90% ist immer auch die Lunge betroffen. Ein diese Erkrankung auslösendes Agens ist nicht bekannt. Allerdings lassen die immunologisch messbaren Veränderungen den Schluss zu, dass ein bisher noch nicht bekannter Auslöser in Verbindung mit genetischen Veränderungen (z. B. bei Mutation im Gen BTNL2 des Chromosoms 6, Polymorphismen im Toll-like-Rezeptor-Gen) des Betroffenen zu dem sarkoidosetypischen Krankheitsbild führt [3,6–9]. Durch die häufigen pulmonalen Veränderungen wird vermutet, dass der Auslöser inhaliiert wird und dass sich primär in der Lunge die für die Erkrankung typischen Granulome ausbilden [10]. Durch den systemischen Charakter der Erkrankung können aber darüber hinaus praktisch alle anderen Organe, z. B. Augen, Herz, Haut, Nieren, Leber, Milz, Muskeln, Gelenke, Knochen und das zentrale Nervensystem mehr oder weniger intensiv betroffen sein [5].

Die Sarkoidose kann praktisch alle Organe befallen. Ein auslösendes Agens wird vermutet, ist aber nicht identifiziert.

Die Sarkoidose bleibt häufig unerkannt oder wird als Zufallsbefund bei einer Röntgen-Thoraxaufnahme (Abb. 1) oder bei Haut- oder Gelenkerkrankungen entdeckt. Bei der akuten Sarkoido-

VNR
2760512012137991413

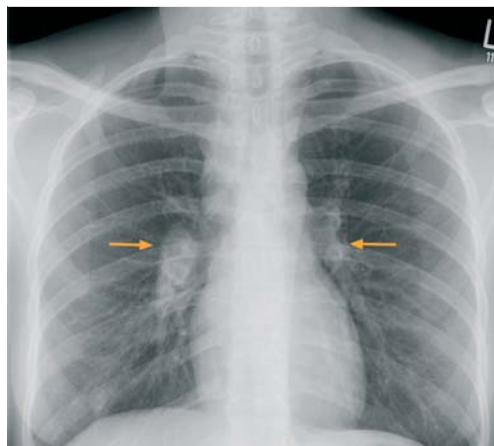
Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1310104>
Pneumologie 2012; 66:
539–546
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Adrian Gillissen
Klinik für Lungen- und
Bronchialmedizin
Klinikum Kassel
Mönchebergstr. 41–43
34151 Kassel
adrian.gillissen@klinikum-
kassel.de

Abb. 1 Röntgen-Thoraxbild einer gesicherten Sarkoidose I. Gut erkennbar ist die bilaterale Lymphadenopathie (Pfeile). Die Sarkoidose bleibt häufig unerkannt oder wird als Zufallsbefund bei einer Röntgen-Thoraxaufnahme oder bei Haut- oder Gelenkerkrankungen entdeckt.



Tab. 1 Spontanremissionsraten in Abhängigkeit vom Erkrankungsstadium. Patienten mit einer Spontanremission erleiden nur in 2 % – 8 % der Fälle ein Rezidiv [13]. Eine innerhalb von 2 Jahren nicht eintretende Remission mündet häufig in ein chronisches Erkrankungsstadium.

Klassifikation	Spontanremissionsrate
Typ I	55 – 90 %
Typ II	40 – 70 %
Typ III	10 – 30 %
Typ IV	0 – 5 %

Tab. 2 Die Sarkoidose wird nach radiologischen Kriterien entsprechend des Röntgen-Thoraxbildes eingeteilt. Diese Einteilung berücksichtigt nicht den extrapulmonalen Befall [13].

Klassifikation	Merkmale	Häufigkeit
Typ 0	radiologisch Normalbefund	5 – 10 %
Typ I	bihiläre Lymphadenopathie	50 %
Typ II	bihiläre Lymphadenopathie mit intrapulmonaler nodulärer Zeichnungsvermehrung	25 %
Typ III	alleinige Lymphadenopathie	15 %
Typ IV	Lungenfibrose	5 – 10 %

se (Löfgren-Syndrom), die 10–20 % aller Fälle betrifft, besteht neben der Lymphadenopathie charakteristischerweise auch ein Erythema nodosum und/oder eine Arthritis. Klinisch äußert sich die Sarkoidose durch unspezifische Symptome wie Husten, Gelenkschmerzen und -schwellungen, Hautveränderungen, Fieber, Gewichtsverlust, Leistungsminderung, Müdigkeit. Klagen von Atemnot resultieren bei einem ausgeprägten Lungenbefall mit einer in der radiologischen Bildgebung sichtbaren interstitiellen Zeichnungsvermehrung bis hin zur Lungenfibrose [3]. Je nach extrapulmonalem Organbefall treten Herzrhythmusstörungen, neurologische Auffälligkeiten, Seh- und Hörstörungen oder auch Einschränkungen der Nieren- und Leberfunktion auf [11, 12].

Allgemeine Therapieprinzipien

Bezüglich der Therapie ergeben sich 4 wesentliche Fragen:

1. Therapiebeginn? Wegen der hohen Variabilität der Erkrankung kann die Frage nach dem idealen Zeitpunkt für einen Therapiebeginn prak-

tisch nicht beantwortet werden. Grundsätzlich gilt, dass ein schwerer und progressiver Verlauf eine Behandlung erfordert. Klare Indikationen sind ein extrapulmonaler Organbefall mit entsprechenden Organausfällen (z. B. Leber-, Niereninsuffizienz, Splenomegalie, Lungenfunktions- [Restriktion] und/oder Lungendiffusionseinschränkung), persistierende Hypercalcämie, entstellender Hautbefall, chronische Myopathie, Fatigue-Syndrom, Gewichtsverlust). Ansonsten kann man abwarten und die Patienten regelmäßig kontrollieren [13–15]. Die Therapieindikation richtet sich zudem nach dem Grad der zu erwartenden Spontanremission (☛ Tab. 1), sodass bei den Sarkoidose Typen I und II (☛ Tab. 2) meist eine abwartende Haltung ausreicht. Dies gilt auch für das radiologische Stadium III, sofern sich die Lungenfunktion nicht ändert [16].

2. Welches Medikament? Ist die Entscheidung für eine Behandlungsindikation gefällt, wird die Therapie primär mit einem systemischen Kortikosteroid begonnen [17]. Dabei sind die zu wählenden Anfangs- und Erhaltungsdosen und der therapeutische Einfluss auf den Langzeitverlauf wiederum wegen der Variabilität der Erkrankung schwer zu definieren (Behandlungsvorschlag s. u.). Alternativen zur systemischen Kortikosteroidtherapie sind bei pulmonalem Befall eventuell inhalative Steroide, wobei es bzgl. der Wirksamkeit allerdings positive wie negative Studien gibt, und Immunsuppressiva (siehe unten). ☛ Tab. 3 gibt eine Übersicht über die in Studien und Fallberichten evaluierten Substanzen.
3. Therapiedauer? Auch zur Therapiedauer gibt es wenige belastbare klinisch-wissenschaftliche Daten [17]. Es ist lediglich empfohlen, ein stabiler Erkrankungsverlauf vorausgesetzt, nach spätestens einem Jahr die möglichst niedrig durchzuführende systemische Kortikosteroiddosis (s. u.) zu pausieren [15, 18]. In leichten Fällen wird die Kortikosteroidtherapie in aller Regel 2–6 und in schweren Fällen 6–12 Monate durchgeführt (☛ Abb. 2) [19, 20].
4. Patienten-Follow-up? Die Patienten werden in den ersten 2–3 Jahren zur Abschätzung der Erkrankungsaktivität und -variabilität engmaschiger überwacht. Stabile Patienten müssen nur selten kontrolliert werden. Die Kontrollen schließen die Anamnese, die klinische Untersuchung, die Lungenfunktionsprüfung (am besten zusätzlich mit Messung der CO-Lungendiffusion) und das Anfertigen eines Röntgen-Thoraxbildes mit ein. Serummarker haben keinen verlässlich prädiktiven Wert [19, 20].

Die Indikation zur Therapie hängt von der Erkrankungsstabilität/-instabilität und der Erkrankungsschwere ab.



Tab. 3 Übersicht der in Studien und Kasuistiken/Fallstudien evaluierten systemisch angewandten Substanzen zur Behandlung der schweren Sarkoidose (mod. nach [19]).

Substanz und Wirkmechanismus	Kommentar	Unerwünschte Nebeneffekte
Kortikosteroide (wirken breit anti-entzündlich)	Am besten untersuchte Substanzgruppe. 1. Wahl in der Sarkoidosetherapie. Beim Lungenbefall auch inhalativ zu applizieren, aber Datenlage uneinheitlich	Systemisch: Osteoporose, Pergamenthaut, Gewichtszunahme, Diabetes mellitus Inhalativ: Mundsoor, Heiserkeit
Chloroquin, Hydrochloroquin (Antimalariamittel)	Wurde eingesetzt beim Haut- und neurologischen Befall, Hypercalcämie. Steroid-sparender Effekt. In der Wirksamkeit nach Studienlage inkonsistent	Augentoxizität, Erbrechen
Methotrexat (senkt Zytokinfreisetzung, u. a. auch TNF-α)	Nach Steroiden zweitbeste Studienlage. Akute und chronische Verlaufsform. Steroid-sparender Effekt	Erbrechen, Neutropenie, Hepatotoxizität, Lungenfibrose
Azathioprin (senkt Zytokinfreisetzung, u. a. auch TNF-α)	Kaum Sarkoidosestudien. Steroid-sparender Effekt	Erbrechen, Neutropenie
Pentoxifyllin (senkt Lymphozyten und TNF-α)	Nur milder antientzündlicher Effekt	Gastrointestinale Intoleranz
Thalidomid (senkt Zytokinfreisetzung u. a. auch TNF-α)	Für Hautbefall. Keinen Effekt auf die pulmonale Verlaufsform	Somnolenz, wirkt teratogen und antiangiogen, Obstipation fördernd, periphere Neuropathie
Cyclophosphamid (Alkylierung von DNA, DNA-Strangbrüche und -cross-links)	Nur kursorische Berichte zur Sarkoidosetherapie	Neutropenie, Erbrechen, Zystitis, procarcinogen (Blasentumor)
Cyclosporin (senkt Zytokine und reduziert T-Zellaktivität)	Evt. bei Neurosarkoidose wirksam. Ansonsten keine positiven Effektivitätsdaten zur Sarkoidosetherapie	Nierenversagen, Hypertonie, kann Lymphome induzieren
TNF-α-Inhibition (hemmen TNF-α über eine Antikörper- oder Rezeptorbindung)	Wenige und widersprüchliche Daten zur Effektivität bei Sarkoidose. Derzeit evt. Infliximab als Alternative für Steroid-Nonresponder	Unter TNF-α-Inhibition Möglichkeit einer Tuberkuloseinfektion, Allergie, möglicherweise procarcinogene Effekte, Etanercept löst u. U. Sarkoidose aus.

Bisherige und künftige Therapieoptionen

Bei einem Löfgren-Syndrom reichen wegen des guten Therapieeffekts nicht-steroidale Antiphlogistika aus, während die chronische Erkrankungsform eine antientzündliche Therapie, evt. kombiniert mit einem immunsuppressiven Medikament, erfordert [21].

Topische Kortikosteroide

Eine Beteiligung der Augen oder ein Hautbefall durch die Sarkoidose kann mit lokalen Kortikosteroiden behandelt werden. In einer Cochrane-Analyse, in der 13 Studien Eingang fanden, wurden die Effekte von folgenden Therapien analysiert: Orale Kortikosteroide (OCS: 4–40 mg Prednisolon/Tag) vs. Placebo oder Beobachtung, inhalative Kortikosteroide (ICS: 800–1600 µg Budesonid, 88–2000 µg Fluticason, 800 µg Beclomethason) vs. Placebo oder ein Immunsuppressivum. Die Therapiedauer variierte zwischen 2 und 24 Monaten. Dabei wurden alle Sarkoidoseschweregrade eingeschlossen. In den inhalativen Studiengruppen zeigten zwei keinen klinischen Effekt (Lungenfunktion, radiologische Veränderungen), eine belegte eine Verbesserung der CO-Lungendiffusion und eine Symptomverbesserung nach einer 6-monatigen Behandlungsdauer [22,23]. Die Datenlage ist somit für die generelle Empfehlung einer ICS-Behandlung zu inkonsistent.

Systemische Kortikosteroide bilden das wichtigste therapeutische Standbein.

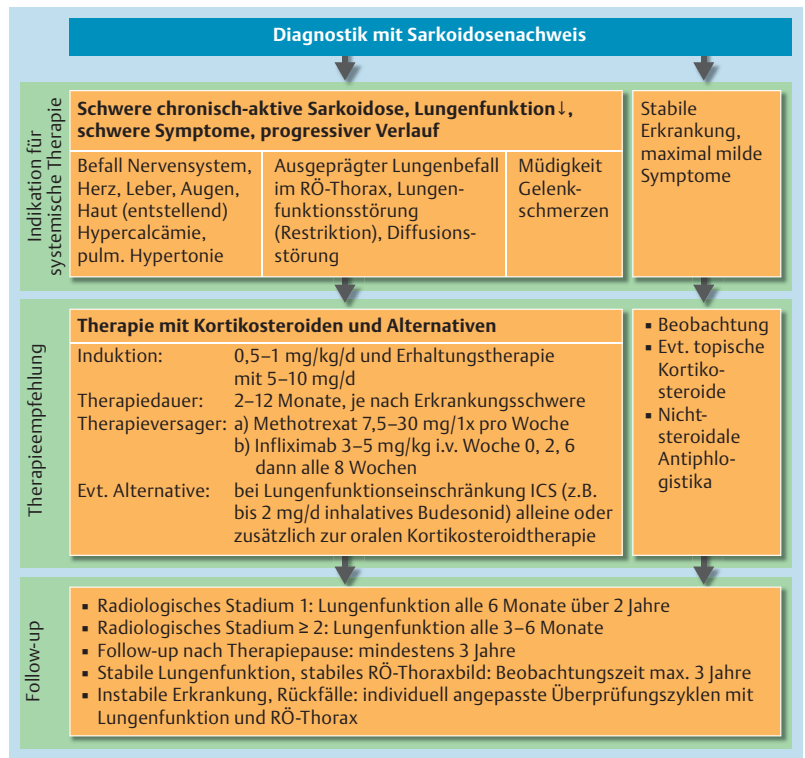


Abb. 2 Vorschlag zum Behandlungsalgorithmus der Sarkoidose [15, 16, 19, 20].



Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Systemische Kortikosteroide

Die Indikation für eine systemische Kortikosteroidtherapie ergibt sich [24]:

- ▶ ab dem radiologischen Stadium II, sofern die Erkrankung symptomatisch wird (z.B. Verschlechterung der Lungenfunktion oder der CO-Diffusionskapazität),
- ▶ ab dem radiologischen Stadium II bei einer radiologisch nachweisbaren Zunahme der intrapulmonalen Veränderungen im Röntgen-Thoraxbild,
- ▶ bei einem entstellenden Hautbefall, wenn die lokale Therapie zu keinem Therapieerfolg führte, und anderweitig nicht beherrschbaren Gelenksbeschwerden,
- ▶ Eine absolute Indikation besteht bei einer Hypercalcämie, einem extrapulmonalen Organbefall mit klinischer Bedeutung (Befall des Cerebrums, der Nerven, des Herzens etc.), wenn die Augen betroffen sind und eine lokale Therapie erfolglos war [25].

Die initiale Dosis beträgt 20–40 mg/Tag (oder 0,5 mg/kg KG/Tag) über 4 Wochen, bei neurologischen oder schwergradigen Organmanifestationen höher (bis 100 mg/Tag). Die Dosis wird dann langsam z.B. in 10 mg-Schritten während eines Zeitraums von 3 Monaten auf 5–10 mg/Tag über ca. ein viertel Jahr reduziert. Die Gesamttherapiedauer beträgt ca. 1 Jahr. Im Allgemeinen bessern sich die Symptome, die Lungenfunktion und die radiologischen Auffälligkeiten rasch [22,24]. Das Fehlen eines Therapieansprechens nach 3–4 Wochen macht die zusätzliche Gabe einer immunsuppressiven Substanz, z.B. Methotrexat, Azathioprin oder evt. einen TNF- α -Inhibitor erforderlich (s.u.) [26–27]. Allerdings ist nach Studienlage nicht klar, nach welcher Therapiedauer ein Patient als Steroidversager zu klassifizieren ist. Ebenso ist unklar, ob eine Steroidtherapie einen Einfluss auf die Langzeitprognose bei diesen Patienten einschließlich auf die Rezidivrate besitzt.

Osteopenie und Osteoporose sind ein häufig unterschätztes Problem bei der Sarkoidose.

Knochenstoffwechsel und Sarkoidose

Es wird geschätzt, dass bei ca. 13% aller Sarkoidosepatienten auch der Knochenstoffwechsel involviert ist, wobei diese Zahl auf einer Abschätzung kasuistischer Berichte und nicht auf kontrollierten epidemiologischen Studien fußt. Die Hypercalcämie ist ein Charakteristikum der Sarkoidose. Ein Vitamin-D-Mangel wurde mit Autoimmunerkrankungen in Verbindung gebracht, wobei bei der Sarkoidose erhöhte 1,25 (OH) $_2$ D (Calcitriol, die aktive Vitamin-D-Form) beobachtet wurden. Zudem werden Sarkoidosepatienten häufig mit systemischen Kortikosteroiden behandelt, die eine Osteoporose verursachen. Bis zu 70% aller mit Kortison behandelten Patienten haben eine verminderte Knochendichte [28–29]. In Bezug

auf die Osteoporoseprophylaxe und -therapie bei Patienten mit einem erhöhten Knochenverlust-risiko (Kortikosteroiddauertherapie, niedrige Testosteronspiegel, Alkoholismus, Immobilität, Postmenopause) empfehlen Sweiss et al. folgendes Vorgehen [28]:

- ▶ Osteopenie
 - ▶ erhöhtes Calcium und/oder erniedrigtes Vitamin D: keine Prophylaxe, Therapie der Hypercalcämie
 - ▶ Normales Calcium, niedriges Vitamin D: Vitamin-D-Substitution, evt. Einsatz von steroidsparenden Immunsuppressiva (z.B. Methotrexat, TNF- α -Inhibitoren).
- ▶ Osteoporose
 - ▶ Vitamin-D- und Calcium-Substitution, sofern keine Hypercalcämie vorliegt. Eine Hypercalcämie und Nierensteine sind eine Kontraindikation für beides.
 - ▶ Bisphosphonate (unabhängig von Patientenalter, erfolgter Kortikosteroidtherapie und Geschlecht) [20,30].

Ein Hyperparathyreoidismus muss dabei ausgeschlossen sein.

Immunsuppressiva sind Alternativen zur systemischen Kortikosteroidtherapie.

Methotrexat

Methotrexat wirkt immunsuppressiv und antiinflammatorisch und wird nach den Kortikosteroiden am zweithäufigsten bei der Sarkoidose eingesetzt. Methotrexat wird zusammen mit einem Kortisonpräparat gegeben, womit dann die Steroiddosis reduziert werden kann. Die initiale Dosis beträgt 7,5 mg/1 \times pro Woche, die auf 10–15 mg/Woche gesteigert wird. Die Myelosuppression lässt sich mit einer parallelen und obligat durchzuführenden Folsäuregabe verhindern. Zudem sind die Leberwerte regelmäßig zu kontrollieren. Die zahlreichen Nebenwirkungen und Kontraindikationen (z.B. HBV oder HCV-Infektionen, Leberschäden, Kreatinin-clearance < 30 ml) sind zu beachten [31].

Azathioprin

Azathioprin ist ein Purinsyntheseinhibitor. Es hemmt die Lymphozytenproliferation und wirkt damit antiinflammatorisch. Auch Azathioprin wird zusammen mit einem Kortisonpräparat gegeben, wobei sich auch hier die Steroiddosis reduzieren lässt. Die Startdosis beträgt 25 mg/Tag mit schnellem Anstieg auf 2 mg/kg (max. 200 mg/Tag). Die zahlreichen Nebenwirkungen sind zu beachten [16]. Zu Beginn, d.h. in der Eskalationsphase, muss das große Blutbild wöchentlich und später alle 8–12 Wochen wegen der Gefahr einer Neutro- bis Panzytopenie kontrolliert werden [32].



Chloroquin

In einer kleinen Studie verminderte Chloroquin den jährlichen Lungenfunktionsabfall gegenüber Placebo (FEV_1 -Abfall -51 ± 28 ml/Jahr gegenüber -196 ± 33 ml/Jahr) [33]. Die Nebenwirkungen, insbesondere ein Visusverlust, sind gegenüber dem Nutzen abzuwägen. Ophthalmologische Kontrollen sind eine *conditio sine qua non*.

Die Cochrane-Analyse zur Effektivität von immunsuppressiven Substanzen in der Sarkoidosetherapie kommt lediglich zu dem Schluss, dass die zahlreichen Nebenwirkungen und die schlechte Datenlage in den wenigen verfügbaren und nur an geringen Patientenzahlen durchgeführten Studien einen regelhaften Einsatz dieser Substanzen nicht rechtfertigt. Die zum Teil schweren Nebenwirkungen würden den Nutzen wieder aufheben [34]. In der britischen Leitlinie zum Management interstitieller Lungenerkrankungen wird für die Sarkoidosebehandlung nur Methotrexat als sinnvolle Alternative zu systemischen Kortikosteroiden empfohlen [20].

Hemmung des Tumornekrosefaktors alpha (TNF- α)

Infliximab, ein chimärer monoklonaler TNF- α -Antikörper (Infliximab-Infusionen $3-5$ mg/kg Körpergewicht, Applikation an Wochen 0, 2, 6, 12, 18 und 24), verbesserte einige Lungenfunktionsparameter, wie z.B. die forcierte Vitalkapazität (FVC), nicht jedoch funktionelle Parameter, wie z.B. 6-Minuten-Gehstrecke oder Dyspnoe bzw. Lebensqualitäts-Scores [35–38]. Fallserien belegten einen positiven Effekt bei extrapulmonalem Sarkoidosebefall [38–39].

Die TNF- α -Hemmung ist ein logisches Therapiekonzept.

Etanercept besitzt die Ligandenbindungsdomäne des humanen TNF-Rezeptors 2, die TNF- α und Lymphotoxin (TNF- β) bindet. Der antiinflammatorische Effekt ist uneinheitlich, und es gibt mittlerweile diverse Fallberichte, die über ein Ausbrechen einer Sarkoidose unter Etanercept berichten [40]. Der Grund für dieses Paradoxon bei einer Erkrankung, dessen Pathophysiologie durch erhöhte TNF- α -Spiegel charakterisiert ist, bleibt bis dato unklar.

Derzeit werden weitere anti-TNF- α -Studien in Sarkoidosepatienten durchgeführt (www.clinicaltrials.gov/ct). Die größte Gefahr stellt eine endogene Tuberkuloseinfektion dar. Eine Kardiomyopathie ist für diese Behandlung eine Kontraindikation. Ein weiterer Wermutstropfen ist die hohe Rückfallrate 3–12 Monate nach Therapieende [36]. Weitere TNF- α -Antikörper sind Adalimumab, Certolizumab und Golimumab, von denen es aber bzgl. der Sarkoidose nur Erfahrungsberichte gibt [26].

Auch Pentoxifyllin hemmt TNF- α und wurde in der Sarkoidose therapeutisch evaluiert [41]. In

einer placebokontrollierten Studie an mit Kortikosteroiden behandelten Patienten ergab sich in den Behandlungsgruppen von 1200 und 2000 mg/Tag Pentoxifyllin ein Trend zur Steroidersparnis [42].

Viele der immunsuppressiv wirkenden Substanzen besitzen ein ungünstiges Wirkungs-/Nebenwirkungsprofil.

Sonstige Substanzen

Mycophenolate Mofetil, Leflunomide und Cyclophosphamid wurden entweder retrospektiv oder in kleinen Fallstudien untersucht. In diesen Publikationen fielen insbesondere dosisabhängige und schwergradige Nebenwirkungen auf, sodass diese Behandlungsoptionen wenn überhaupt, nur ausgewählten, schweren und therapieresistenten Einzelfällen oder Studien vorbehalten bleiben darf [26]. Thalidomid ist ein Immunmodulator, der auch die zelluläre TNF- α -Freisetzung hemmt. Fallberichte zeigen Effekte bei der kutanen und der Neurosarkoidose. Ein Effekt auf die Lungenfunktion bei pulmonalem Sarkoidosebefall konnte nicht belegt werden. Minocyclin ist ein Antibiotikum, das über eine TNF- α -Hemmung antiinflammatorisch wirkt. Bachelez et al. beschrieben an ihrer 12 Patienten umfassenden Studie, dass darunter bei 8 Patienten der kutane Befall vollständig rückläufig war [43]. Retuximab ist ein chimärer monoklonaler Antikörper, dessen variabler Teil sich gegen das Zelloberflächenmolekül CD20 richtet. Eine Sarkoidosestudie wird derzeit damit durchgeführt (www.clinicaltrials.gov/ct), da dieser Antikörper offenbar auch bei Autoimmunerkrankungen wie der membranösen Glomerulonephritis wirkt.

Sonstige Therapieoptionen

Da die Sarkoidose im Prinzip jedes Organ befallen kann, sind entsprechende organspezifische Therapiemaßnahmen angezeigt, wie z.B. die Implantation eines Herzschrittmachers oder Defibrillators bei einer Herzbeteiligung. Die Lungentransplantation ist eine Option *ultima ratio* bei schwerem pulmonalem Befall und einer erwarteten Überlebenszeit von weniger als 5 Jahren [44]. Anthroposophische Therapieansätze, z.B. die Gabe von Phosphor, Eisen, Graphit oder Mistelpräparaten, haben keinen gesicherten Stellenwert.

Therapiekontrollen

Bei den klinischen Kontrollen steht die Untersuchung des jeweils betroffenen Organs oder der betroffenen Organe im Vordergrund. Bei einem pulmonalen Befall sind Biomarkerkontrollen einschließlich wiederholter Bronchoskopien und



Durchführung bronchoalveolärer Lavagen gegenüber Kontrollen der Lungenfunktion ggf. der Messung der Lungendiffusion (CO-Diffusionskapazität) weit unterlegen. Folgende Kontrollintervalle sind nach initialer Diagnosestellung sinnvoll: radiologischer Typ I: alle 6 Monate, Typ II–IV: alle 3–6 Monate [2]. Nach Therapieende sind Kontrollen bis zu 3 Jahre empfohlen [15, 18]. Normalisiert sich bei einem pulmonalen Befall das Röntgen-Thoraxbild und stabilisiert sich die Lungenfunktion, können nach 3 Jahren die Kontrollen unterbrochen werden. Wichtig: 14–74% aller mit Kortison behandelten Patienten erleiden ein Rezidiv! Schwerer kranke und instabile Patienten oder solche mit extrapulmonalem Organbefall müssen u. U. lebenslang klinisch überwacht werden (Abb. 2).

Die Häufigkeit der Therapiekontrollen richtet sich nach dem Erkrankungsverlauf und der Erkrankungsschwere.

Fazit

Patienten mit einer stabilen Erkrankung müssen nicht therapiert werden. Es reichen regelmäßige Kontrollen aus. Dies betrifft die meisten Fälle. Schwere Symptome, ein bedeutsamer extrapulmonaler Befall, die Verschlechterung der Lungenfunktion und des Röntgen-Thoraxbildes machen eine systemische Kortikosteroidtherapie erforderlich. Steroid-Nonresponder können zusätzlich mit Methotrexat behandelt werden. Insgesamt beträgt die Therapie, von Ausnahmen abgesehen, nicht länger als 6–12 Monate, in leichten Fällen sogar nur 2–6 Monate, wonach sich nach Ausschleichen der Kortikosteroide eine Therapiepause anschließt. In dieser Phase sind Rückfälle häufig und der Verlauf wird zeigen, ob eine dauerhafte antiinflammatorische oder immunsuppressive Behandlung nötig ist. Abb. 2 gibt einen Vorschlag zum Behandlungsalgorithmus und Patienten-Follow-up.

Interessenkonflikt



Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Behr J, Costabel U. Interstitielle Lungenerkrankungen – historische Entwicklung, Status quo und Ausblick. *Pneumologie* 2010; 64: 573–576
- Baughman RP, Nagai S, Balter M et al. Defining the clinical outcome status (COS) in sarcoidosis: results of WASOG task force. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2011; 28: 56–64
- Pabst S, Skowasch D, Grohé C. Sarkoidose. *Pneumologie* 2012; 66: 96–110
- Kirsten D, Costabel U. Pulmonale Sarkoidose. *Pneumologie* 2005; 59: 378–394
- Prasse A, Müller-Quernheim J. Sarkoidose. *Internist* 2009; 50: 581–590
- Grohé C, Pabst S, Baumgarten G et al. Toll-like receptor (TLR) 4 Asp229Gly and Thr399Ile polymorphisms are associated with a chronic progressive course of pulmonary sarcoidosis. *Clin Exp Immunol* 2006; 143: 420–426
- Hofmann S, Fischer A, Till A et al. A genomewide association study reveals evidence of association with sarcoidosis at 6p12.1. *Eur Respir J* 2011; 38: 122–129
- Zissel G, Prasse A, Müller-Quernheim J. Immunologic response of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2010; 31: 390–403
- Müller-Quernheim J, Schürmann M, Hofmann S et al. Genetik der Sarkoidose: Ein Schlüssel zum Verständnis ihrer Pathogenese. *Pneumologie* 2009; 63: 166–175
- Chen ES, Moller DR. Sarcoidosis – scientific progress and clinical challenges. *Nat Rev Rheumatol* 2011; 7: 457–467
- Constantino T, Digre K, Zimmerman P. Neuro-ophthalmic complications of sarcoidosis. *Semin Neurol* 2000; 20: 123–137
- Sharma OP. Neurosarcoidosis: a personal perspective based on the study of 37 patients. *Chest* 1997; 112: 220–228
- Costabel U. Sarcoidosis: clinical update. *Eur Respir J* 2001; 18: 56s–68s
- British Thoracic Society and Standards of Care Committee. The diagnosis, assessment and treatment of diffuse parenchymal lung disease in adults. *Thorax* 1999; 54: 1–28
- Sarcoidosis Statement Committee. American Thoracic Society. European Respiratory Society. World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. *Eur Respir J* 1999; 14: 735–737
- Baughman RP, Costabel U, du Bois RM. Treatment of sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2008; 29: 533–548
- Gottlieb JE, Israel HL, Steiner RM et al. Outcome in sarcoidosis. The relationship of relapse to corticosteroid therapy. *Chest* 1997; 111: 623–631
- Deutsche Gesellschaft für Pneumologie (DGP). Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der Sarkoidose. *Pneumologie* 1998; 52: 26–30
- Wiegand JA, Brutsche M. Sarcoidosis is a multisystem disorder with variable prognosis – information for treating physicians. *Swiss Med Wkly* 2006; 136: 201–209
- Wells AU, Hirani N. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax* 2008; 63: 1–58
- Barnard J, Newman LS. Sarcoidosis: immunology, rheumatic involvement, and therapeutics. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 84–91
- Paramothayan NS, Lasserson TJ, Jones PW. Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 2: CD001114
- Alberts C, van der Mark TW, Jansen HM. Inhaled budesonide in pulmonary sarcoidosis: a double-blind, placebo-controlled study. *Eur Respir J* 1995; 8: 682–688
- Coker RK. Guidelines for the use for corticosteroids in the treatment of pulmonary sarcoidosis. *Drugs* 2007; 67: 1139–1147
- Bradley B, Branley HM, Egan JJ et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax* 2008; 63: 1–58
- Lazar CA, Culver DA. Treatment of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2010; 31: 501–518
- Baughman RP, Nunes D. Therapy for sarcoidosis: evidence-based recommendations. *Expert Rev Clin Immunol* 2012; 8: 95–103



- 28 Sweiss NJ, Lower EE, Korsten P et al. Bone health issues in sarcoidosis. *Curr Rheumatol Rep* 2012; 13: 265–272
- 29 Vucinic V, Skodric-Trifunovic V, Ignjatovic S. How to diagnose and manage difficult problems of calcium metabolism in sarcoidosis: an evidencebased review. *Curr Opin Pulm Med* 2011; 17: 297–302
- 30 Pfeilschifter J (Hrsg). Die Leitlinien des Dachverbandes Osteologie zur Osteoporose. 1. Ausg. Bern: AZ Druck und Datentechnik GmbH; 2003
- 31 Lateef O, Shakoor N, Balk RA. Methotrexate pulmonary toxicity. *Expert Opin Drug Saf* 2005; 4: 723–730
- 32 Raghu G, DePaso WJ, Cain K et al. Azathioprine combined with prednisolone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 291–296
- 33 Baltzan M, Mehta S, Kirkham TH et al. Randomized trial of prolonged chloroquine therapy in advanced pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 192–197
- 34 Paramothayan NS, Lasserson TJ, Walters EH. Immunosuppressive and cytotoxic therapy for pulmonary sarcoidosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD003536
- 35 Baughman RP, Drent M, Kavuru M et al. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 795–802
- 36 Panselinas E, Rodgers JK, Judson MA. Clinical outcomes in sarcoidosis after cessation of infliximab treatment. *Respirology* 2009; 14: 522–528
- 37 Judson MA, Baughman RP, Costabel U et al. Efficacy of infliximab in extrapulmonary sarcoidosis: results from a randomised trial. *Eur Respir J* 2008; 31: 1189–1196
- 38 Loza MJ, Brodmerkel C, du Bois RM et al. Inflammatory profile and response to anti-tumor necrosis factor therapy in patients with chronic pulmonary sarcoidosis. *Clin Vaccine Immunology* 2011; 18: 931–939
- 39 Hostettler KE, Studler U, Tamm M et al. Long-term treatment with infliximab in patients with sarcoidosis. *Respiration* 2012; 83: 218–224
- 40 Skoje IM, Wildhagen K, Omdal R. Development of sarcoidosis following etanercept treatment: a report of three cases. *Rheumatol Int* 2012; 32: 1049–1053
- 41 Zabel P, Entzian P, Dalhoff K et al. Pentoxifylline in treatment of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1665–1669
- 42 Park MK, Fontana Jr, Babaali H et al. Steroid-sparing effects of pentoxifylline in pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2009; 26: 121–131
- 43 Bachelez H, Senet P, Cadranet J et al. The use of tetracyclines for the treatment of sarcoidosis. *Arch Dermatol* 2001; 137: 69–73
- 44 Christie JD, Edwards LB, Aurora P et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fifth official adult lung and heart/lung transplantation report 2008. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27: 957–969

CME-Fragen **Moderne Therapie der Sarkoidose**

1 Die Sarkoidose

- A entwickelt in 20% eine Lungenfibrose.
- B befällt nur die Lunge.
- C hat keinen ätiologisch bekannten auslösenden Faktor.
- D kann man durch Medikamente heilen.
- E heilt in keinem der bekannten Fälle spontan aus.

2 Die Sarkoidose weist folgende Charakteristika auf:

- A Erkrankungshäufigkeit 20–30/100 000 Einwohner.
- B Erkrankungsgipfel im Kindesalter.
- C Tuberkulome sind histologisch typisch.
- D Sie wird klinisch leicht wegen typischer Symptome entdeckt.
- E Die Lunge ist in ca. 10% aller Fälle mit betroffen.

3 Die Therapieindikation richtet sich nach:

- A Grad der Erkrankungsinstabilität/-stabilität.
- B dem subjektiven Patientenempfinden.
- C Medikamentenwunsch des Patienten.
- D dem Ausmaß der Hyerkaliämie.
- E dem Ausmaß der bestehenden Atemwegsobstruktion.

4 Allgemeine Aspekte zur medikamentösen Sarkoidosetherapie

- A TNF- α -Stimulantien sind eine neue hoffnungsvolle Substanzgruppe.
- B Die generelle Therapiedauer beträgt 6 bis max. 12 Wochen.
- C Einmal Therapie, immer Therapie, keine Therapiepausen.
- D Immunsuppressiva sind für leichte Fälle geeignet.
- E Systemische Kortikosteroide sind das Standardtherapeutikum.

5 Kortikosteroidtherapie

- A Nach Steroidpause ist die Sarkoidoserezidivrate niedrig (<14%).
- B Systemische Kortikosteroiddauertherapie ab Stadium I.
- C Generell beim Hautbefall.
- D Absolute Indikation bei Hypercalcämie und extrapulmonalem Organbefall.
- E Initiale systemische Dosis 2 \times 40 mg/Tag über 1 Woche mit rascher Reduktion.

6 Knochenstoffwechsel

- A Jeder Sarkoidosepatient hat eine Knochenbeteiligung.
- B Vitamin D/Calcium ist bei der Kortikosteroidtherapie obligat.
- C Bei erhöhtem Calcium und niedrigem Vitamin D immer Vitamin D substituieren.
- D Bisphosphonate sind bei Osteoporose (Frakturen) bei Sarkoidose indiziert.
- E Nierensteine sind keine Kontraindikation für Vitamin-D-/Kalziumsubstitution.

7 Methotrexat und Azathioprin

- A Methotrexat wirkt antibiotisch.
- B Methotrexat ist keine Alternative zur systemischen Kortikosteroidtherapie.
- C Obligate Kontrollen: Leberwerte bei Methotrexat, großes Blutbild bei Azathioprin.
- D Azathioprin hemmt die Neutrophilenproliferation.
- E Azathioprin wird als Monotherapie eingesetzt.

8 Chloroquin, Cyclophosphamid und Thalidomid

- A Alle 3 stellen wegen der vielen Nebenwirkungen und schlechten Wirkung keine Therapiealternative dar.
- B Wesentliche Nebenwirkung von Chloroquin ist der Hörverlust.
- C Große Studien empfehlen Chloroquin als Kortikosteroidalternative.
- D Cyclophosphamid ist ein Purinsyntheseinhibitor.
- E Thalidomid verbessert die Lungenfunktion.

9 Hemmung des TNF- α

- A Infliximab verbessert einige funktionelle Parameter (z. B. Gehstrecke).
- B Etanercept löst nach Fallberichten sogar Sarkoidose aus (paradoxe Effekt).
- C Eine Kardiomyopathie ist keine Kontraindikation.
- D Der Therapieeffekt ist langanhaltend. Rückfälle sind selten.
- E Etanercept ist ein chimärer TNF- α -Antikörper.

10 Follow-up der Sarkoidosepatienten

- A Sind bei der unbehandelten Sarkoidose unnötig.
- B Radiologischer Typ II und höher bei Erstdiagnose: 1 \times pro Jahr.
- C Können bei stabiler Erkrankung nach 5 Beobachtungsjahren ausgesetzt werden.
- D Kontrollen bei instabiler Erkrankung: quartalsweise und u. U. lebenslang.
- E Röntgen-Thorax, EKG, Laborkontrollen (Biomarker) sind obligate Überwachungsparameter.