

Neue pathogenetische Konzepte und frühe pharmakologische Studien bei der Sarkoidose

New Pathogenetic Concepts and Early Pharmacological Studies in Sarcoidosis

Autoren

J. C. Schupp, B. C. Frye, G. Zissel, J. Müller-Quernheim

Institut

Klinik für Pneumologie, Department Innere Medizin, Universitätsklinikum Freiburg

eingereicht 14.8.2015
akzeptiert nach Revision
16.10.2015

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0041-108311>
Online-Publikation: 3.3.2016
Pneumologie 2016; 70: 231–240
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

Dr. med. Jonas Schupp
Klinik für Pneumologie,
Department Innere Medizin,
Universitätsklinikum Freiburg
Killianstr. 5
79106 Freiburg
Jonas.Schupp@uniklinik-freiburg.de

Serienherausgeber**M. Witzernath, Berlin****Zusammenfassung**

Ziel dieser Übersichtsarbeit ist es, einen Überblick über aktuelle pathogenetische Konzepte und klinische Studien zur Sarkoidose zu geben. Es haben sich neue Erkenntnisse zu Pathomechanismen der Sarkoidose im Bereich der Granulombildung, der immunologischen Prozesse, der Autoimmunität und der Genetik ergeben. Neue Daten weisen Serum Amyloid A und/oder mykobakteriellen Antigenen als Nidus eine wichtige Rolle bei der Granulomentstehung zu. Auf der anderen Seite sind neue potenzielle Autoantigene gefunden worden, die auf eine mögliche wichtige Rolle der Autoimmunität hinweisen. Durch große genomweite Assoziationsstudien konnten diverse Risikogene gefunden werden, die auf völlig neue Aspekte der Pathogenese der Sarkoidose hinweisen.

Aktuell laufende und kürzlich abgeschlossene klinisch-pharmakologische Studien bei Patienten mit Sarkoidose lassen auf neue Möglichkeiten in der Therapie der Sarkoidose hoffen. In letzter Zeit wurden einige positive Studien zu gut charakterisierten und homogenen Patientensubgruppen veröffentlicht, bei denen mehrere Medikamente bei der Sarkoidose-assoziierten Fatigue, der Hautsarkoidose und der pulmonalen Hypertonie bei Sarkoidose positive Wirkungen zeigten. Es scheint, dass die Bildung homogener Subkohorten bei einer heterogenen Erkrankung wie der Sarkoidose notwendig dafür ist, dass klinische Studien erfolgreich sein können.

Einleitung

Die Ätiologie der Sarkoidose ist weiterhin ungeklärt, und ihre Therapie führt leider bei einer beträchtlichen Zahl von Patienten wegen mangelnder Effektivität oder Nebenwirkungen zu Proble-

Abstract

The etiology of sarcoidosis is still elusive, yet there has been considerable progress in various areas of basic and clinical research. This review focuses on mechanisms of granuloma formation and on new findings in autoimmunity and genetics of sarcoidosis. A new promising concept arose, where serum amyloid A and/or mycobacterial antigens serve as nidus for granuloma formation. Furthermore, autoimmunity in sarcoidosis was neglected for a long time, yet new studies found autoantigens and abnormalities in antigen presentation in sarcoidosis. Last but not least, large genome-wide association studies discovered several new predisposing genes, leading to new hypotheses on pathomechanisms of sarcoidosis.

In the second part, we focus on ongoing or recently completed clinical-pharmacological studies in patients with sarcoidosis: Positive studies were published in well characterized and homogenous subcohorts of sarcoid patients. Several drugs have shown a positive effect on sarcoidosis-associated fatigue, on sarcoidosis of the skin and on pulmonary hypertension in sarcoid patients. It seems that the generation of clinically closely defined subcohorts is necessary to achieve positive outcomes in studies on sarcoidosis.

men. Für ein Verständnis der aktuellen Ansätze in der immunpathogenetischen, der genetischen und der pharmakologischen Sarkoidose-Forschung ist in dieser Übersichtsarbeit der Stand der pathogenetischen Konzepte und der klinischen Studien zur Sarkoidose dargestellt.

Neue pathogenetische Konzepte



Serum Amyloid A als Nidus der Granulombildung

Serum Amyloid A (SAA) ist ein Akute-Phase-Protein, interagiert mit mehreren Rezeptoren, u.a. dem Toll-like-Rezeptor 2, und kann somit das angeborene Immunsystem aktivieren. Bei der Sarkoidose ist SAA deshalb schon länger als Bio- und Aktivitätsmarker im Serum bekannt [1]. D. Moller et al. stellten die Hypothese auf, dass SAA innerhalb von Granulomen akkumuliert und aggregiert. Mittels immunhistochemischer Methoden suchten sie nach Prionen, Amyloid und Amyloid-Vorläufer-Proteinen, konnten jedoch nur SAA vermehrt exprimiert finden [1,2]. Im Vergleich zu anderen granulomatösen Erkrankungen war SAA bei Sarkoidose im Granulom in deutlich größerer Menge zu finden. *In vitro* konnten sie zudem zeigen, dass SAA die Interleukin-(IL)10-, IL18- und Tumornekrosefaktor (TNF, alter Name: TNF α)-Produktion stimuliert. Sie postulieren nun, dass bei Sarkoidose eine beliebige mikrobielle Infektion eine überschießende Th1-Immunantwort auslöst, hierdurch vermehrt SAA gebildet wird, akkumuliert und aggregiert, und dieses dann als Nidus der Granulombildung dient. Laut Moller et al. erklärt diese Hypothese, warum ein chronischer Entzündungsprozess trotz der Abwesenheit eines lebenden auslösenden Mikroorganismus unterhalten wird.

Mikrobielle Antigene als potenzielle Auslöser

Schon seit über 70 Jahren ist bekannt, dass das Kveim-Siltzbach-Reagenz, gewonnen aus Milzextrakten von Sarkoidosepatienten, in der Lage ist, nach Injektion in die Haut bei Sarkoidosepatienten Granulome auszulösen. Das unbekannte Agens ist hierbei stabil gegenüber Hitze, Proteasen, Nukleasen und neutralen Detergentien. Mittels neuer Verfahren, der Massenspektrometrie und des Proteinimmunoblots, konnte die Arbeitsgruppe um D. Moller nun ein mykobakterielles Protein, eine Katalase/Peroxidase (mKatG), in Gewebsextrakten von Sarkoidosepatienten nachweisen [3]. Weiterhin wurden bei Patienten mit Sarkoidose vermehrt Antikörper gegen mKatG gefunden, zudem ist mKatG in der Lage, die T-Zell-Proliferation und die Typ1-T-Helferzell-(Th1-)Zytokinproduktion zu stimulieren [1,4]. In neueren Studien konnten weitere mykobakterielle Proteine als potenzielle Sarkoidose-spezifische Antigene gefunden werden: In Lymphknoten von Sarkoidosepatienten wurden mittels Immunohistochemie drei mykobakterielle Hitzeschockproteine [5] sowie in anderen Studien mittels MALDI-TOF das mykobakterielle ESAT-6 gefunden [6]. Beide Arbeitsgruppen der zwei genannten Studien konnten hier nach zeigen, dass die mykobakteriellen Antigene Immunantworten bei Zellen von Sarkoidosepatienten auslösen. Zusammenfassend ist die Sarkoidose zumindest bei einem Teil der Patienten mit einer subklinischen vorausgegangenen mykobakteriellen Infektion assoziiert, wobei lebende Mykobakterien nicht gefunden werden. Maertzdorf et al. verglichen daher die Tuberkulose und Sarkoidose auf molekularer Ebene und fanden große Gemeinsamkeiten [7]. Jedoch unterschied sich die Expression von 4 microRNAs, 12 Zytokinen und 691 Genen signifikant. Dies zeigt, dass die Tuberkulose und Sarkoidose ähnlich, nichtsdestotrotz aber unterschiedliche Erkrankungen sind. Ein weiterer Keim, der verdächtigt wird, in der Pathogenese der Sarkoidose eine entscheidende Rolle zu spielen, ist *Propionibacterium acnes*. Propionibakterien teilen mit Mykobakterien mehrere Eigenschaften: Beide sind intrazelluläre Erreger und können in Makrophagen aufgrund ihres hohen Lipidanteils in ihrer Zellwand persistieren. Propionibakterien wurden aus Lymphknotenhomogenaten von

Sarkoidosepatienten kultiviert [8], ihre DNS in Zellen aus bronchoalveolärer Lavage (BAL) und im Lungengewebe von Sarkoidosepatienten nachgewiesen, zudem konnten Propionibakterien auch immunhistochemisch angefärbt werden [1]. Es konnten mittlerweile in japanischen und kaukasischen Kohorten sowohl spezifische Antikörper gegen *Propionibacterium acnes* als auch eine spezifische T-Zell-Immunantwort gegen Antigene von *Propionibacterium acnes* nachgewiesen werden [9,10]. Zusammenfassend ist die Sarkoidose zumindest in Teilen ausgelöst durch eine mikrobiell induzierte Immunantwort; die nicht abbaubaren und aggregierenden Antigene bilden den Nidus der Granulomentstehung.

Immunopathomechanismen

Die immunologischen Veränderungen und Auffälligkeiten bei Sarkoidosepatienten sind vielfältiger Natur und neue Erkenntnisse mannigfaltig, deshalb kann hier nur eine kurze Übersicht zu den Immunopathomechanismen gegeben werden (weiterführende Literatur: [11–13]):

Immungeschehen bei der akuten Sarkoidose (s. Abb. 1)

Zu Beginn der Pathogenese wird ein oder werden mehrere Antigene durch T-Zellen erkannt, und Alveolarmakrophagen werden durch Pathogen-assoziierte molekulare Muster (PAMPs) aktiviert (A). Diese aktivierten Makrophagen exprimieren vermehrt kostimulatorische Moleküle und sezernieren T-Zell-anlockende Zytokine, z.B. CXCL10 (B). T-Zellen vom CD4/Th1-Phänotyp werden durch Makrophagen aktiviert und proliferieren durch endogen produziertes IL-2. IL-12 und IL-18, gebildet von aktivierten Makrophagen, induzieren und unterhalten eine Th1-Differenzierung, wodurch die T-Zellen dann Interferon- γ (IFN γ) bilden (C). TNF α und GM-CSF fördern die Fusion von mehrkernigen Riesenzellen aus Aggregaten von Alveolarmakrophagen. Hierdurch entsteht das typische nicht-nekrotisierende Granulom aus einem Zentrum von mehrkernigen Riesenzellen, umgeben von epitheloiden Zellen, Fibroblasten und T-Zellen. Die Matrix innerhalb des Granuloms bindet das Granulom-induzierende Agens (D). TGF- β aus Makrophagen, Zellen epithelialen Ursprungs oder Zellen des Granuloms selbst induziert eine Deaktivierung der T-Zellen und bewirkt eine Reduktion der TNF α -Freisetzung aus Alveolarmakrophagen (E). Hierdurch verschwindet die T-Zell-Alveolitis und löst die Granulomintegrität auf. Nach Verschwinden der Granulome kann eine Narbe zurückbleiben (F), und klinisch stellt sich eine Remission ein.

Immungeschehen bei der chronischen Sarkoidose

(s.  Abb. 1)

Alveolarmakrophagen erkennen über „Pattern-Recognition“-Rezeptoren PAMPs und werden dadurch aktiviert, die T-Zell-Aktivierung ist jedoch inkomplett (A). Aktivierte Alveolarmakrophagen sezernieren geringe Mengen an TNF α und andere Mediatoren, jedoch kein CXCL10 und wenig oder gar kein IL-12 oder IL-18 (B). Die T-Zell-Aktivierung ist aufgrund fehlender Kostimulation durch Alveolarmakrophagen von geringer Ausprägung. Da die T-Zell-Rekrutierung reduziert ist, ist die Anzahl der T-Zellen in der BAL geringer als bei der aktiven Sarkoidose. Da IL-12 und IL-18 geringer vorhanden sind, ist die Th1-Differenzierung inkomplett, und die T-Zellen sezernieren daher auch IL-10 (C). Aktivierte Alveolarmakrophagen induzieren mittels TNF α die Bildung von mehrkernigen Riesenzellen und folglich von Granulomen (D). IL-10 und der Kontakt von Alveolarmakrophagen mit Fibroblasten induzieren eine M2-Differenzierung der Makropha-

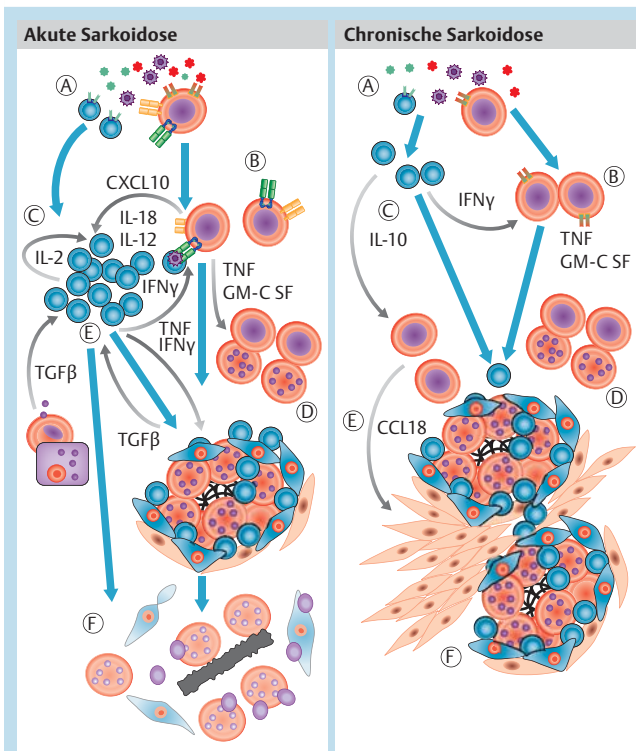


Abb. 1 Darstellung der Immunopathogenese der akuten (linke Abbildung) und chronischen Sarkoidose (rechte Abbildung). Die akute Verlaufsform ist gekennzeichnet durch eine Antigenelimination und Auflösung der Granulome aufgrund ausreichender kostimulatorischer Signale. Ist die Kostimulation zu gering, führt die starke Zytokinausschüttung zur chronischen Verlaufsform mit Narbenbildung (weitere Details: s. Text; modifiziert nach [13]).

gen, wodurch diese das profibrotische Chemokin CCL18 sezernieren. CCL18 regt die Fibroblasten, welche das Granulom umgeben, zur Matrixproduktion an. Dies führt so zum fibrotischen Umbau der Lunge (E) [11], der für die chronische Sarkoidose charakteristisch ist.

Autoimmunität

Schon seit Langem ist bekannt, dass bei der Sarkoidose diverse humane Leukozytenantigenen (HLA)-Allele mit der Erkrankung selbst, dem Verlauf und sogar mit bestimmten Organbeteiligungen assoziiert sind. Es liegt deshalb nahe, dass manche Proteine besonders gut als Autoantigene präsentiert werden könnten. Zudem stellt sich die Frage, welche Antigenpeptide präsentiert werden. Mittels einer in Tübingen entwickelten Methode haben schwedische Forscher die im MHC-II gebundenen Peptide aus BAL-Zellen von Sarkoidosepatienten isoliert und charakterisiert [14]. Die Forscher fanden dabei ein sehr heterogenes Spektrum an Proteinen, so fanden sie Strukturproteine wie Vimentin oder β-Aktin, Enzyme, Serumproteine, Oberflächenmoleküle und anderes. In einer Folgeuntersuchung konnten die Autoren zudem zeigen, dass diese Antigene auch in der Lage sind, T-Zellen von Sarkoidosepatienten zu stimulieren [15]. Dabei spielt der MHC-Kontext eine große Rolle. So werden Vimentin-Peptide nur im Kontext mit DRB1*0301 erkannt, nicht aber mit anderen MHC-II-Molekülen. Diese Arbeiten zeigen, dass es bei der Sarkoidose eine deutliche Autoimmunkomponente gibt.

Bei der Sarkoidose ist bereits seit langer Zeit das Phänomen der Hypergammaglobulinämie beobachtet worden [16]. Eine Spezi-

fität dieser Antikörper war aber bislang nicht bekannt. A. Häggmark und Kollegen suchten daher mittels eines Protein-Microarrays in der BAL von Sarkoidose-Patienten nach einer IgG-Autoreaktivität [17]. Von den initial gefundenen 131 potenziellen Autoantigenen blieben nach einem Verifikationsschritt insgesamt vier Autoantigene übrig: Das Zink-Finger-Protein 688 (ZNF688) und das mitochondriale ribosomale Protein L43 (MRPL43) wurden deutlich häufiger als Autoantigen bei Sarkoidose-Patienten gefunden, wobei das MRPL43 besonders häufig bei Löfgren-Patienten auftrat. Der nukleäre Rezeptor Koaktivator 2 (NCOA2) war häufiger ein Autoantigen bei Nicht-Löfgren-Patienten im Vergleich zu Löfgren-Patienten. Eine Autoogenität des Adenosyl-Ribosylierungs-Faktor-GTPase aktivierenden Proteins 1 (ARFGAP1) wurde in allen Gruppen, also auch den Kontrollgruppen, gefunden, jedoch mit höherer Intensität bei Sarkoidosepatienten. Bisher hielt man die Sarkoidose aufgrund der immunologischen Besonderheiten einer T-Zell-Kompartimentalisierung in betroffenen Organen und einer unterdrückten peripheren Zell-vermittelten Immunantwort für nicht mit einer Autoimmunität vereinbar; nach den Studien von Wahlström et al. und Häggmark et al. wird dieses Paradigma eventuell überdacht werden müssen.

**Genetik
Haupthistokompatibilitätskomplex**

Seit über 40 Jahren weiß man, dass bestimmte Genvarianten der humanen Leukozytenantigenen (HLA) oder der Haupthistokompatibilitätskomplexe (MHC) die Empfänglichkeit für eine Sarkoidose beeinflussen. Hier soll nur ein interessantes Gen erwähnt werden, zu einer Übersicht aller mit der Sarkoidose assoziierten MHC- oder HLA-Allele sei auf eine Arbeit von J. Grunewald verwiesen [18]: Der MHC-8.1-Haplotype (HLA A1-B8-DR3-DQ2) ist ein alter „Urahnen“-Haplotype, der vor allem in den nordischen Ländern vorkommt und mit diversen Autoimmunerkrankungen assoziiert ist. Er prädisponiert generell zu einer überschießenden Immunantwort, und dessen Subregionen (A1, B8 usw.) sind bereits seit den 1970ern mit dem Löfgren-Syndrom assoziiert worden. Grunewald et al. konnten nun systematisch zeigen, dass dieser nordische „Urahnen“-Haplotype nicht nur für die akute Sarkoidose prädisponiert, sondern auch für eine exzellente Prognose: 100% aller untersuchten Patienten mit akuter Sarkoidose waren nach 2 Jahren geheilt [19]. Weiterhin liegt interessanterweise zwischen der B8- und DR3-Region das TNFα-Gen, ein für die Sarkoidose fundamentales Zytokin. Mit genanntem MHC-8.1-Haplotype werden auch Allelvarianten des TNFα mit Einfluss auf die TNFα-Produktion gekoppelt vererbt.

Genomweite Assoziationsstudien (GWAS)

Ziel der genomweiten Assoziationsstudien ist es, ohne pathogenetischen Hypothesen zu folgen, Genvarianten zu finden, die bei einem bestimmten Phänotyp, hier Sarkoidose-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden, gehäuft auftreten. Die beiden ersten wegweisenden genomweiten Studien zur Sarkoidose aus unserem Konsortium konnten die Bedeutung der HLA-Region auf Chromosom 6 und hier des Butyrophilin-like Proteins 2 (BTNL2) als Empfänglichkeits-Gen nachweisen [20,21]. Das gefundene BTNL2-Minorallel hat über einen Einzelnukleotid-Polymorphismus (SNP) ein vorzeitiges Stopcodon zu Folge, sodass die inhibitorische Wirkung des BTNL2 auf T-Zellen ausbleibt und zu einer überschießenden T-Zell-Aktivierung führt. In der ersten GWAS-Studie mit 499 deutschen Sarkoidose-Patienten und einer entsprechenden Anzahl gesunder Probanden fanden Hofmann et al.

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

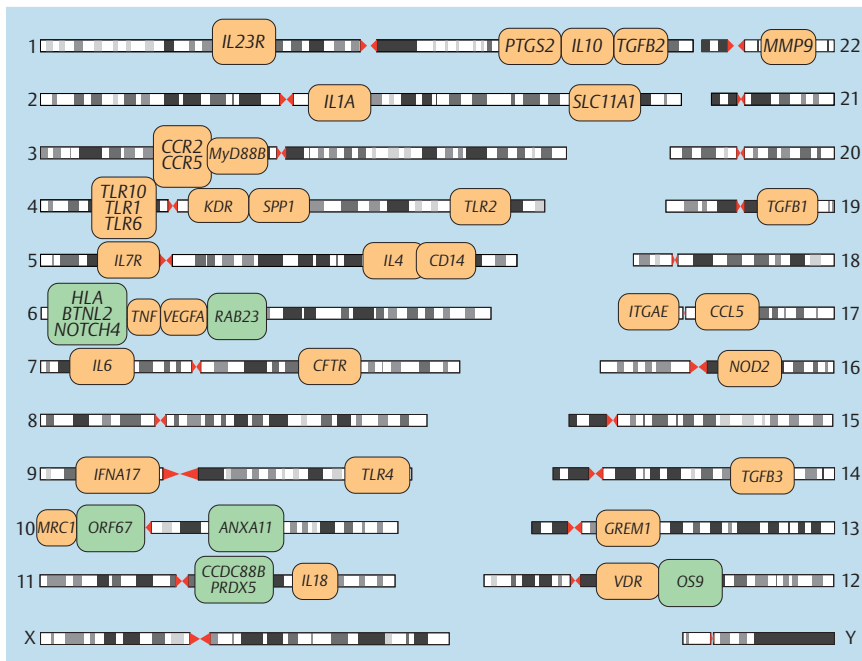


Abb. 2 Lokalisation von Risikogenen der Sarkoidose. Orange: Gene aus Kandidatengestudien mit uneinheitlichen oder noch nicht replizierten Ergebnissen; grün: Gene aus genomweiten Assoziationsstudien und bestätigte Kandidatengene ([32]).

das Annexin A11 (ANXA11) als weiteres Empfänglichkeits-Gen der Sarkoidose [22]. Die genaue funktionelle Bedeutung des ANXA11 ist unklar, es scheint diverse regulatorische Funktionen zu besitzen; der genaue Zusammenhang zur Sarkoidose bleibt spekulativ. In zwei weiteren GWAS-Studien, ebenfalls aus unserem Konsortium, konnten zwei neue Suszeptibilitätsgene identifiziert werden, OS9 und RAB23 [23,24], deren Minorallele bei bisher unbekanntem Pathomechanismen der Sarkoidose eine Rolle spielen können. Molekularbiologische Funktionen von RAB23, einer kleinen GTPase, sind bisher nur aus der Embryonalentwicklung bekannt. Über OS9 ist bisher v.a. bekannt, dass es vom Osteosarkom überexprimiert wird. OS9 ist ein Lektin im Lumen des endoplasmatischen Retikulums und ist an der „Qualitätskontrolle“ neu synthetisierter Proteine beteiligt. Es bindet an falsch gefaltete, glykosylierte Proteine und sorgt für deren Abbau im Rahmen der „endoplasmic reticulum associated degradation“ (ERAD). Unterbleibt dieser Abbau, kommt es zum sog. „ER-Stress“, der zur Aktivierung der Zelle oder zur Apoptose führen kann [25]. Bei RAB23 wird vermutet, dass es ein Negativregulator des sog. „Sonic Hedgehog“ Signalweges ist. Der Sonic Hedgehog Signalweg ist vor allem in der Embryonalentwicklung aktiv, spielt aber auch bei einigen Tumoren eine Rolle [26]. Ein weiteres interessantes Molekül, das in diesem GWAS identifiziert wurde, ist MARCH9. Dieses Molekül ist eine membranständige E3-Ubiquitinligase, die z.B. MHC-I, CD54 (ICAM-1) und CD86 ubiquitinyliert [27]. Diese Ubiquitinylierung führt dann zu einem Abbau dieser Proteine und damit zu einer Reduktion ihrer Dichte auf der Oberfläche. Eigene, unveröffentlichte Ergebnisse zeigen in der Tat, dass bei monozytären Zellen das Ausschalten von MARCH9 zu einer erhöhten Expression von CD54 und CD86 führt; eine Situation, wie man sie auch bei der Sarkoidose finden kann [28].

Eine weitere Genvariante, die mit der Sarkoidose assoziiert scheint, wurde in dem Gen für NOTCH4 gefunden [29]. Der NOTCH-Signalweg ist maßgeblich in der embryonalen Entwicklung involviert, spielt darüber hinaus jedoch auch eine Rolle in der Regulation der T-Zell-Aktivität. Mit dieser GWAS-Studie

konnte erstmals ein neues Risikoallel außerhalb europäischer Patientenkohorten gefunden werden.

In einer höchst aktuellen Arbeit aus unserem Konsortium fanden A. Fischer et al., basierend auf der GenPhenReSa-Kohorte aus über 1700 europäischen Patienten mit Sarkoidose, in einer weiteren GWAS diverse neue Risikoloci [30]: Allele der Gene von ATXN2/SH2B3, IL12B, MANBA/NFKB1, FAM117B und IL23R waren deutlich mit der Sarkoidose assoziiert. Inwieweit hier eine Kausalität vorliegt, muss noch in weiteren Studien geprüft werden. Der Stand dieser Studien ist in einer aktuellen Übersichtsarbeit von A. Fischer et al. dargestellt [31].

Es zeigt sich, dass man bei der Sarkoidose eine Reihe von genetischen Veränderungen finden kann, die sowohl die Reifung (NOTCH4, RAB23) als auch die Aktivierung (OS9, MARCH9) der Zellen des angeborenen wie des erworbenen Immunsystems betreffen. Ob diese Änderungen zu den bereits oben beschriebenen Überreaktionen und möglichen Autoimmunreaktionen beitragen, bedarf weiterer Forschung. Zusammenfassend kann konstatiert werden, dass die GWAS das molekulare Verständnis über die Sarkoidose deutlich erweitert haben und nun völlig neue und unerwartete Gene und deren Proteine in das Rampenlicht gerückt wurden. Der Stand der Forschung zu den Suszeptibilitätsgenen der Sarkoidose ist in **Abb. 2** zusammengefasst.

Neue abgeschlossene Studien

▼ Armodafinil und Dexmethylphenidat bei Fatigue

Ungefähr die Hälfte der Patienten mit Sarkoidose leidet an einer Fatigue-Symptomatik. Unter einer Fatigue versteht man zumeist psychische und/oder physische Erschöpfung mit deutlichem Einfluss auf die Lebensqualität. In zwei kürzlich publizierten Investigator-initiierten Studien wurden zwei psychoaktivierende Substanzen, Armodafinil und Dexmethylphenidat, bei Patienten mit Sarkoidose und Fatigue-Symptomatik untersucht: Während Dexmethylphenidat ein Derivat des Amphetamins ist, so unterscheidet sich Armodafinil auf Molekülebene jedoch deutlich von Amphetaminen. Armodafinil ist das R-Enantiomer des Modafinil

und bisher nur in den USA zur Therapie bei übermäßiger Tages-schlaftrigkeit zugelassen. Dexmethylphenidat ist ein Enantiomer des Methylphenidats und bisher nur in der Schweiz und den USA zur Behandlung des Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitäts-syndroms zugelassen.

Die Arbeitsgruppe um E. Lower et al. untersuchte beide Substanzen in ähnlich angelegten, jeweils doppelblinden, Placebo-kontrollierten Cross-over-Studien bei Sarkoidose-Patienten mit Fatigue. In der älteren Studie erhielten 10 Probanden Dexmethylphenidat als zu testende Substanz [33], in der kürzlich veröffentlichten jüngeren Studie erhielten 15 Patienten Armodafinil [34]. Die Probanden erhielten jeweils für 8 Wochen Verum oder Placebo, dann folgte eine 2-wöchige Auswaschphase und hiernach 8 Wochen Placebo oder Verum. Die Fatigue wurde mittels zweier Fatigue-spezifischer Fragebögen (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue und Fatigue Assessment Score) quantifiziert. In beiden Studien zeigte sich in den Fragebögen ein positiver und signifikanter Effekt der 8-wöchigen Dexmethylphenidat- bzw. Armodafinil-Therapie.

Apremilast und Adalimumab bei Hautsarkoidose

Ungefähr 10–15% aller Sarkoidose-Patienten leiden ebenfalls an einer Hautbeteiligung, auch hier scheint das TNF α eines der pathogenetisch wichtigen Zytokine zu sein. Es gibt zwei verschiedene Möglichkeiten, die TNF α -Wirkung zu senken: Zum einen gibt es Biologicals, z. B. Adalimumab oder Infliximab, die spezifisch das TNF α binden und somit inaktivieren. Zum anderen werden PDE-4-Hemmer, wie das Pentoxifyllin, Apremilast oder Roflumilast, hierfür genutzt, da sie auf zellulärer Ebene die TNF α -Freisetzung reduzieren. Substanzen beider Klassen wurden bei Patienten mit Hautsarkoidose klinisch getestet: In einer offenen Studie von Baughman et al. wurden 15 Patienten mit 20 mg Apremilast zweimal täglich über 12 Wochen behandelt, nahmen jedoch schon längerfristig eine stabile systemische Therapie ein [35]. Es zeigte sich sowohl eine Besserung der Indexläsionen als auch in dem Sarkoidose-Aktivitäts- und Schweregrad-Index (SASI).

In einer kleinen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie wurden insgesamt 16 Patienten mit einer Hautsarkoidose eingeschlossen. 10 Probanden erhielten wöchentlich über 12 Wochen 40 mg Adalimumab subkutan, 6 Probanden erhielten Placebo [36]. Die Fläche der Indexläsionen besserte sich signifikant in der Adalimumab-therapierten Gruppe, die weiteren untersuchten dermatologischen Variablen zeigten ebenfalls einen jedoch nicht-signifikanten Trend zu einer Besserung der Hautbeteiligung.

ARA290 bei Small-Fibre-Neuropathie

Die Small-Fibre-Neuropathie (SFN) ist eine mögliche Manifestation der Sarkoidose und gekennzeichnet durch eine Dysfunktion des autonomen und sensorischen Nervensystems mit Nervenschmerzen und reduzierter Lebensqualität. In zwei veröffentlichten Studien wurde ARA290 in doppelblinden, Placebo-kontrollierten, randomisierten Studien klinisch untersucht. ARA290 ist ein künstliches Peptid, welches dem Erythropoetin ähnelt und antiinflammatorische und gewebsprotektive Eigenschaften besitzen soll. In der ersten Studie wurden insgesamt 22 Patienten mit Sarkoidose und einer SFN mit 2 mg ARA290 oder Placebo intravenös dreimal pro Woche für insgesamt 4 Wochen behandelt [37]. ARA290 konnte in einem SFN-spezifischen Score (SFNSL) sowie in der Schmerzdimension eines allgemeinen Lebensqualitätsfragebogens (SF-36) eine Wirksamkeit zeigen. Da eine intravenöse Formulierung für ambulante Patienten unpraktisch er-

schien, wurde eine zweite Pilotstudie mit einer subkutanen Formulierung aufgesetzt. In der zweiten Studie wurden 38 Patienten mit Sarkoidose und einer SFN mit 4 mg ARA290 täglich subkutan für insgesamt 4 Wochen oder Placebo behandelt [38]. Bei behandelten Patienten zeigten sich eine signifikante Zunahme der Dichte kornealer Nerven und eine signifikante Zunahme der Hitze- und Kälteschmerzschwelle. Insgesamt scheint ARA-290 die neuropathischen Beschwerden bei Small-Fibre-Neuropathie reduzieren zu können, wobei vor einer Zulassung sicherlich größere Studien vonnöten sein werden.

Ambrisentan und Bosentan bei pulmonaler Hypertonie

Sowohl für Bosentan als auch Ambrisentan gibt es kleine positive Studien bzgl. der mit einer Sarkoidose assoziierten pulmonalen Hypertonie: Für Bosentan konnten Baughman et al. bei 23 Patienten in einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie zeigen, dass nach einer 16-wöchigen Therapie sich die pulmonale Hämodynamik, also der pulmonalarterielle Druck und die pulmonal-vaskulären Widerstände, besserten [39]. Ein positiver Effekt auf die Leistungsfähigkeit, gemessen im standardisierten 6-Minuten-Gehtest, ergab sich in der kleinen Studie nicht. Judson et al. führten eine ähnliche Studie, jedoch offen und mit Ambrisentan als zu testende Substanz, durch [40]: 21 Patienten erhielten für insgesamt 24 Wochen Ambrisentan. Leider litt die Studie an einer hohen Abbrecherquote, so beendete nur ca. die Hälfte der Patienten die Studie nicht vorzeitig. Von den Probanden, die bis zum geplanten Ende an der Studie teilnahmen, besserten sich die funktionelle WHO-Klasse und die per Fragebogen ermittelte Lebensqualität. Ein Einfluss auf den 6-Minuten-Gehtest oder die Borg-Dyspnoe-Skala ergab sich nicht.

Azathioprin vs. Methotrexat

Mittel der ersten Wahl zur Behandlung von Patienten mit einer therapiebedürftigen Sarkoidose sind Corticosteroide. Insbesondere die Langzeittherapie damit ist jedoch mit einer deutlichen Steroidtoxizität verbunden. Deshalb werden bei Sarkoidose als Zweitlinienmedikament Azathioprin und Methotrexat verwendet, um Steroide einzusparen. In einer interessanten retrospektiven Kohortenstudie verglichen Kollegen von Klinken in Leuven, Belgien, und Nieuwegein, Niederlande, die Wirksamkeit beider Substanzen [41]. Im St. Antonius Hospital in Nieuwegein erhielten die Patienten standardmäßig als Zweitlinienmedikament Methotrexat, in der Universitätsklinik Leuven dagegen Azathioprin. Insgesamt wurden 145 Patienten mit Methotrexat und 55 mit Azathioprin behandelt und das erste Therapiejahr ausgewertet. Nach einem Jahr zeigte sich eine Besserung der Lungenfunktion, der Diffusionskapazität und der Steroidmedikation im Vergleich zum Ausgangswert in beiden Gruppen, ein Unterschied zwischen der Azathioprin- und Methotrexatkohorte fand sich nicht. Allerdings zeigte sich, bei einer sehr strengen Definition, eine etwas erhöhte Infektionsrate in der Azathioprinkohorte, die jedoch klinisch nicht relevant erscheint. Laut den Autoren könnte die leicht erhöhte Infektionsrate jedoch auch an externen Faktoren, wie dem unterschiedlichen Antibiotikagebrauch in beiden Ländern, liegen. Zusammenfassend legt diese retrospektive Studie nahe, dass Methotrexat und Azathioprin gleichwertige Zweitlinienmedikamente zur Behandlung der Sarkoidose darstellen.

Abgeschlossene negative Studien

▼ Ustekinumab und Golimumab bei Haut- und Lungensarkoidose

Neben dem bereits erwähnten TNF α spielen bei der Sarkoidose auch weitere proinflammatorische Zytokine wie IL-12 und IL-23 eine Rolle. M. Judson et al. untersuchten daher in einer doppelblinden, randomisierten und Placebo-kontrollierten Studie die Wirksamkeit von Ustekinumab, einem Antikörper, der an die p40-Ketten der Zytokine IL-12 und IL-23 bindet und so beide Zytokine neutralisiert, und Golimumab, einem Anti-TNF α -Antikörper, bei Patienten mit Lungen- oder Hautsarkoidose [42]. Hierfür erhielten 173 Patienten entweder Ustekinumab, Golimumab oder Placebo in einem 1 : 1 : 1-Verhältnis über insgesamt 28 Wochen. Primärer Endpunkt war der Verlauf der FVC, sekundärer Endpunkt u. a. ein Haut-Score (SPGA). Eine Wirksamkeit bzgl. des primären Endpunktes, hier der Verlauf der FVC, konnte keiner der geprüften Antikörper nachweisen. Es zeigte sich jedoch ein nicht signifikanter Trend zur Verbesserung des Hautbefalls bei Patienten, die mit Golimumab therapiert wurden.

Tadalafil bei pulmonaler Hypertonie

Ca. 6% aller Patienten mit Sarkoidose leiden an einer mit ihr assoziierten pulmonalen Hypertonie (PH; Dana Point Klasse 5). Daher wurde untersucht, ob eine PH-spezifische Medikation, hier Tadalafil, auch bei einer durch die Sarkoidose ausgelösten PH wirksam ist. Nach Dosissteigerung erhielten die zwölf teilnehmenden Patienten in dieser Phase-II-Studie schlussendlich 40 mg Tadalafil pro Tag für insgesamt 24 Wochen (ClinicalTrials.gov Nummer: NCT01324999). Die vorläufigen Ergebnisse wurden auf der ATS-Konferenz 2014 als Zusammenfassung präsentiert, leider war die Studie im Hinblick auf die primären Endpunkte negativ, d. h., es zeigte sich keine Besserung im 6-Minuten-Gehtest oder der funktionellen WHO-Klasse nach 24-wöchiger Therapie mit Tadalafil [43]. Leider kann aufgrund der kleinen Studienpopulation von nur zwölf Patienten und der hohen Abbrecherquote keine endgültige Aussage zur Wirksamkeit von Tadalafil getroffen werden.

Thalidomid bei Hautsarkoidose

Thalidomid hat, neben seiner sedierenden Wirkung, auch anti-proliferative, antiangiogenetische und antiinflammatorische/immunmodulatorische Eigenschaften. Es wird daher mittlerweile bei einer Vielzahl von Erkrankungen eingesetzt, so der Multiplen Sklerose, Lepra, dem Morbus Crohn oder dem Plasmazytom. Aufgrund der immunmodulatorischen Effekte wurde es nun auch in einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten, randomisierten Studie bei Patienten mit Hautsarkoidose überprüft [44]. Die insgesamt 39 Probanden erhielten hierfür 100 mg Thalidomid oder Placebo über 3 Monate. Primäre Endgröße war das Ansprechen der Indexläsionen um mindestens 50%. Ein vollständiges Abheilen konnte nicht erreicht werden, weiterhin zeigte sich kein Unterschied in den partiellen Ansprechraten zwischen Thalidomid und Placebo, sodass derzeit eine Thalidomid-Therapie bei der Hautsarkoidose nicht empfohlen werden kann.

Rituximab

Die Sarkoidose ist vorrangig gekennzeichnet durch eine kompartimentalisierte T-Zell-Aktivierung, jedoch oft begleitet von einer Hypergammaglobulinämie. Demnach lag es nahe, Rituximab bei Patienten mit Sarkoidose klinisch zu prüfen, insbesondere da Rituximab bei vielen rheumatischen, T-Zell-vermittelten Erkrankun-

gen wie der rheumatoiden Arthritis oder Vaskulitiden einen erfreulich positiven Einfluss hat. In einer kleinen offenen Phase-I/II-Studie erhielten daher 10 Patienten mit einer Lungensarkoidose und Symptomatik trotz immunsuppressiver Therapie zweimal ein Gramm Rituximab intravenös im Abstand von 2 Wochen [45]. Primärer Endpunkt war der lungenfunktionelle Verlauf, gemessen an der FVC, und die Leistungsfähigkeit im standardisierten 6-Minuten-Gehtest nach 24 und 52 Wochen. Von den eingeschlossenen Patienten verstarben leider 2 aufgrund eines respiratorischen Versagens, am ehesten bei Progress der Sarkoidose. Es zeigte sich im Mittel zu keinem der beiden Zeitpunkte eine signifikante lungenfunktionelle Besserung oder eine Besserung in der Leistungsfähigkeit im Vergleich zum Ausgangswert. Insgesamt hat nur eine kleine Gruppe von Patienten von der Rituximab-Therapie profitiert, sodass eventuelle zukünftige Studien Rituximab bei Sarkoidose nur bei noch näher zu definierenden Subgruppen evaluieren sollten.

Secukinumab und Voclosporin bei nicht-infektiöser Uveitis

Die nicht-infektiöse Uveitis ist mit diversen Autoimmunerkrankungen vergesellschaftet, unter anderem der Sarkoidose. In den folgenden Studien ist als Einschlusskriterium die mit der Sarkoidose assoziierte Uveitis explizit erwähnt. Interleukin-17A, ein wichtiges, von T-Helfer-17-Zellen produziertes, proinflammatorisches Zytokin wurde bei Patienten mit Uveitis erhöht im Serum gemessen. Unter der Annahme, dass IL-17A für das Krankheitsgeschehen von essenzieller Bedeutung ist, wurde eine spezifische Blockade dieses Signalwegs geplant. Secukinumab ist ein selektiver monoklonaler Antikörper, der humanes IL-17A neutralisiert und zur Behandlung der Psoriasis zugelassen ist. Leider wurden zwei Studien an Patienten mit einer Nicht-Behçet-Uveitis vorzeitig abgebrochen, da eine entsprechende Studie an Patienten mit Behçet-Uveitis negativ ausfiel. Die Probanden hatten hier alle 2–4 Wochen in unterschiedlichen Studienarmen 150 mg bis 300 mg Secukinumab subkutan erhalten. Es wurde dennoch eine Auswertung der abgebrochenen Studien durchgeführt, einen Unterschied im Vergleich zu Placebo im primären Endpunkt, dem Auftreten eines Rezidivs der Uveitis, fand sich nicht [46]. In einer aktuellen Folgestudie wurden nun im Rahmen einer nicht-Placebo-kontrollierten, randomisierten Dosisfindungsstudie zwei unterschiedliche intravenöse Dosierungen mit einer Subkutan-Gabe verglichen [47]. Der primäre Endpunkt war das klinische Ansprechen durch Reduktion der Glaskörpertrübung oder Reduktion der Steroiddosierung. Bei Patienten mit der höchsten intravenösen Secukinumab-Dosis zeigte sich das beste Ansprechen, sodass der negative Studienausgang der erstgenannten Studien eventuell an einer nicht ausreichenden subkutanen Dosierung lag. Voclosporin ist ein Analogon zu Ciclosporin A, welches bereits zur Behandlung der nicht-infektiösen Uveitis zugelassen ist, und soll eine erhöhte Calcineurin-Inhibition sowie eine stabilere Plasmakonzentration besitzen. In einer Phase-III-Studie erhielten Probanden 10 mg Voclosporin pro Tag über 16 Wochen. Voclosporin konnte eine Reduktion der Glaskörpertrübung in 50% der Patienten, eine Verlängerung der Zeit bis zum Rezidiv sowie eine Abnahme der Exazerbationen demonstrieren [48]. Jedoch konnten diese Ergebnisse nicht in einer zweiten Phase-III-Studie repliziert werden, es zeigte sich nun kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Verum- und der Placebo-Gruppe, sodass die weitere Entwicklung des Medikaments seitens des Sponsors eingestellt wurde.

Aktuelle Studien



ACTH bei Calcium-Dysregulation und bei chronischer Sarkoidose der Lunge

ACTH ist das einzige Medikament, das in den Vereinigten Staaten von Amerika zur Behandlung der Sarkoidose zugelassen ist. Adrenocorticotropin (ACTH) stimuliert die Zellen der Nebennierenrinde, sodass vermehrt Glukokortikoide gebildet werden, und ist somit eine Alternative zu oralen Steroiden. ACTH wird aktuell in zwei Studien untersucht: In der ersten offenen Studie wird die 24-Stunden-Urinausscheidung von Calcium untersucht, vor und nach einer Therapie mit 80 Einheiten ACTH zwei Mal pro Woche für 12 Wochen (ClinicalTrials.gov Nummer: NCT02155803). In der zweiten Studie, einer Phase-IV-Studie, sollen die Steroid-Nebenwirkungen untersucht werden, erhoben mittels eines Fragebogens (NCT02188017). Die Patienten werden randomisiert und erhalten entweder 40 oder 80 Einheiten ACTH zwei Mal pro Woche. Im Vergleich zur Therapie mit oralen Glukokortikoiden ist insbesondere der finanzielle Aspekt hervorzuheben, da eine Flasche Acthar Gel (5 ml, 80 Einheiten pro ml) rund 29 000 US-Dollar kostet [49].

Antimykobakterielle Therapie bei progredienter Lungensarkoidose

Basierend auf der Grundlagenforschung von W. Drake, die als Ursache der Sarkoidose vitale Mykobakterien vermutet (siehe oben), wird in einer Phase-II-Studie der Vanderbilt Universität untersucht, ob Patienten mit progredienter Lungensarkoidose von einer breiten antimykobakteriellen Therapie profitieren (ClinicalTrials.gov Nummer: NCT02024555). In einer offenen Pilotstudie konnte das antimykobakterielle Regime bereits bei 11 behandelten Patienten zu einer Besserung der FVC beitragen [50]. In der aktuellen, nun doppelblinden, randomisierten und Placebo-kontrollierten Studie erhalten die Patienten Levofloxacin (500 mg/d), Ethambutol (1200 mg/d), Azithromycin (250 mg/d) und Rifampin (600 mg/d) über einen Zeitraum von 24 Wochen. Verglichen wird der lungenfunktionelle Verlauf, gemessen an der FVC. Die Studie soll im März 2017 beendet sein.

Atorvastatin bei Lungensarkoidose

Statine, ursprünglich entwickelt zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen, haben neben dem Cholesterin-senkenden Effekt auch immunmodulatorische Wirkungen. So können sie Th1-Immunantworten unterdrücken und fördern die Th2-Polarisierung [51]. In einer vom National Heart, Lung, and Blood Institute geförderten, doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie (ClinicalTrials.gov Nummer: NCT00279708) soll untersucht werden, ob Atorvastatin einen Steroid-sparenden Effekt hat. Die Rekrutierung ist bereits beendet, das Follow-up läuft bis April 2016.

Octreotid bei chronischer Sarkoidose

Die Somatostatin-Rezeptor-Szintigrafie ist eine nuklearmedizinische Option, einen Organbefall der Sarkoidose zu visualisieren und die Aktivität der Sarkoidose abzuschätzen [52]. Im Granulom ist der Somatostatin-Rezeptor v. a. auf Epitheloidzellen zu finden. In einer Grundlagenstudie aus den Niederlanden soll die Veränderung der Intensität in der Somatostatin-Rezeptor-Szintigrafie bei Patienten mit chronischer Sarkoidose vor und nach einer 9-monatigen Therapie mit Octreotid untersucht werden (EudraCT Nummer: 2013-005376-17). Octreotid, ein synthetisches Analogon des Somatostatins, ist zugelassen zur Behandlung der Akro-

megalie, endokriner Tumoren und von Hypophysenadenomen. Es hemmt in der Hypophyse die Produktion des Somatotropins (Growth Hormone) und im Gastrointestinaltrakt die Produktion diverser gastrointestinaler Hormone (Gastrin, vasoaktives intestinales Peptid, Sekretin, u. v. m.). Die Patienten erhalten im Rahmen dieser offenen Phase-II-Studie 20 bis 30 mg Octreotid als Monatsdepot („long acting release“-Formulierung).

Mycophenolat bei nicht-infektiöser Uveitis

Die Augenbeteiligung im Rahmen einer Sarkoidose ist eine der möglichen Ursachen einer nicht-infektiösen Uveitis und ist in den Einschlusskriterien der folgenden Studien explizit erwähnt. Mycophenolat (NCT01092533) wird in einer randomisiert-kontrollierten Phase-III-Studie zur Behandlung der nicht-infektiösen Uveitis erprobt. Mycophenolat ist zugelassen zur Prophylaxe von akuten Transplantatabstoßungen nach allogenen Nieren-, Herz- oder Lebertransplantationen. Es ist ein Hemmer der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase, hemmt die Guanosin-Synthese und somit die Proliferation von Lymphozyten. Mycophenolat wird bereits off-label bei chronischer Uveitis eingesetzt, so gibt es Hinweise auf dessen Wirksamkeit aus retrospektiven Analysen [53]. Die Probanden erhalten 720 mg Mycophenolat zweimal täglich (oder Placebo) und jeweils 5 mg Prednisolon, es wird die Zeit bis zum ersten Rezidiv verglichen.

Roflumilast bei fibrotischer Sarkoidose

In einer laufenden Studie der Universität Cincinnati soll untersucht werden, ob Roflumilast die Anzahl der Exazerbationen bei Patienten mit fibrotisch verlaufender Sarkoidose senken kann. (ClinicalTrials.gov Nummer: NCT01830959). Roflumilast selbst reduziert die Freisetzung von TNF α aus stimulierten Makrophagen [54], eines der wichtigsten Zytokine bei der Sarkoidose. Bekannt und zugelassen ist Roflumilast zur Verhinderung von akuten Exazerbationen der COPD. In dieser doppelblinden Studie erhalten die Probanden als Verum 500 mg Roflumilast pro Tag für 12 Monate, die Studie soll bis April 2016 beendet sein.

Methylprednisolon bei renaler Sarkoidose

Patienten mit Nierenbeteiligung im Rahmen einer Sarkoidose werden mit Steroiden behandelt, wobei die hierfür notwendige Dosierung und Therapiedauer unklar ist. Daher entschlossen sich französische Kollegen, eine zusätzliche i. v. Bolussteroidgabe mit einer rein oralen Steroidmedikation zu vergleichen. Hierfür erhalten die Probanden Methylprednisolon als Bolus (15 mg/kg/d) über 3 Tage, hiernach folgt eine orale, ausschleichende Prednisolon-Gabe (initial 1 mg/kg/d). Die Vergleichsgruppe erhält nur die Prednisolon-Medikation. Der primäre Endpunkt ist die renale Nierenfunktion, gemessen an der GFR, nach 3 Monaten Therapie. Die Studie läuft noch bei Ende 2016 (ClinicalTrials.gov Nummer: NCT01652417).

Nikotinpflaster bei Lungensarkoidose

Die Arbeitsgruppe um E. Crouser hatte kürzlich gezeigt, dass eine Nikotinpflastertherapie die Anergie von Toll-like-Rezeptoren und eine Erniedrigung von regulatorischen T-Zellen rückbilden kann [55]. Daher entschlossen sie sich zur Durchführung einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie, in der die Wirksamkeit von Nikotinplastern bei Patienten mit Sarkoidose untersucht werden soll (ClinicalTrials.gov Nummer: NCT02265874). Die Probanden erhalten hierfür eine Nikotin- oder Placebopflastertherapie über 7 Monate, der primäre Endpunkt ist die Lungenfunktion (FVC). Die Studie soll Ende 2019 beendet sein.

Tab. 1 Aktuelle Studien.

Aktuell laufende Studien				
Medikament	Studienart	Primäres Einschlusskriterium	Primärer Endpunkt	ClinicalTrials.gov Nummer
Mycophenolat	doppeltblind, randomisiert, Placebo-kontrolliert	nicht-infektiöse Uveitis	Zeit bis zum ersten Rezidiv	NCT01092533
ACTH	offen	Calciumdysregulation bei Sarkoidose	Calciumausscheidung im Urin	NCT02155803
Methylprednisolon	randomisiert, nicht verblindet	Nierensarkoidose	Nierenfunktion (GFR)	NCT01652417
Nikotinpflaster	doppeltblind, randomisiert, Placebo-kontrolliert	Lungensarkoidose	FVC	NCT02265874
Hydroxychloroquin	randomisiert, nicht verblindet	Lungensarkoidose	klinisches Ansprechen	NCT02200146
Roflumilast	doppeltblind, randomisiert, Placebo-kontrolliert	fibrotische Lungensarkoidose	Anzahl der Exazerbationen	NCT01830959
Atorvastatin	doppeltblind, randomisiert, Placebo-kontrolliert	Lungensarkoidose	Steroid-sparender Effekt	NCT00279708
ACTH	randomisiert, nicht Placebo-kontrolliert	chronische Lungensarkoidose	Fragebogen	NCT02188017
Levofloxacin, Ethambutol, Azithromycin, Rifampin	doppeltblind, randomisiert, Placebo-kontrolliert	progrediente Lungensarkoidose	FVC	NCT02024555
Octreotid	offen	chronische Sarkoidose	Intensität in Somatostatin-Rezeptor-Szintigrafie	2013-005376-17 (EudraCT Nummer)
Negative Studien				
Medikament	Studienart	n	Primäres Einschlusskriterium	Primärer Endpunkt
Ustekinumab, Golimumab	doppeltblind, randomisiert, Placebo-kontrolliert	173 (1:1:1)	Lungen- und Hautsarkoidose	FVC
Tadalafil	offen	12	pulmonale Hypertonie bei Sarkoidose	6-Minuten-Gehtest
Thalidomid	doppeltblind, randomisiert, Placebo-kontrolliert	39	Hautsarkoidose	Indexläsion
Rituximab	offen	10	Lungensarkoidose	FVC, 6-Minuten-Gehtest
Secukinumab	doppeltblind, randomisiert, Placebo-kontrolliert	31 bzw. 125 (vorzeitig abgebrochen)	nicht-infektiöse Uveitis	Rezidiv der Uveitis
Voclosporin	doppeltblind, randomisiert, Placebo-kontrolliert	noch nicht veröffentlicht	nicht-infektiöse Uveitis	Änderung der Glas-körpertrübung
Positive Studien				
Medikament	Studienart	n	Primäres Einschlusskriterium	Primärer Endpunkt
Armodafinil	doppeltblind, Placebo-kontrolliert, Cross-over	15	Sarkoidose-assoziierte Fatigue	Fragebögen
Dexmethylphenidat	doppeltblind, Placebo-kontrolliert, Cross-over	10	Sarkoidose-assoziierte Fatigue	Fragebögen
Apremilast	offen	15	Hautsarkoidose	Indexläsion, SASI
Adalimumab	doppeltblind, randomisiert, Placebo-kontrolliert	10	Hautsarkoidose	Indexläsion
ARA290	doppeltblind, randomisiert, Placebo-kontrolliert	22 bzw. 38	Sarkoidose-assoziierte Small-Fibre-Neuropathie	Fragebögen, SFNSL, korneale Nervenfaserdichte
Ambrisentan	offen	21	pulmonale Hypertonie bei Sarkoidose	funktionelle WHO-Klasse
Bosentan	doppeltblind, randomisiert, Placebo-kontrolliert	23	pulmonale Hypertonie bei Sarkoidose	pulmonale Hämodynamik

Hydroxychloroquin bei Lungensarkoidose

Hydroxychloroquin, ein Anti-Malaria-Mittel, wird bei diversen rheumatischen Erkrankungen, wie der rheumatoiden Arthritis oder dem systemischen Lupus erythematoses, als Steroid-sparendes Medikament eingesetzt. In einer italienischen Studie der Universität Mailand wird geprüft, ob eine Medikation mit Hydroxychloroquin (200 mg/d) und einer niedrigdosierten Prednison-Gabe (0,15 mg/kg/d) einer höher dosierten Prednison-Gabe (initial 0,5 mg/kg/d) bei Patienten mit Lungensarkoidose nicht unterlegen ist (ClinicalTrials.gov Nummer: NCT02200146). Es wird das klinische Ansprechen nach 3 (primärer Endpunkt) bzw. nach

9 Monaten (sekundärer Endpunkt) verglichen. Ergebnisse der Studie werden in nächster Zeit erwartet.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Ausblick

Leider ist die Ätiologie der Sarkoidose weiterhin unklar. Genetische und immunologische Untersuchungen haben jedoch wichtige Pathomechanismen identifiziert, die – wie zum Beispiel TNF α – als therapeutische Interventionspunkte dienen können und auch zu pharmakologischen Studien geführt haben. Hier hat sich gezeigt, dass die Endpunkte solcher Studien bei der unklaren Ätiologie mit großen Unsicherheiten behaftet sind und so die Arzneimittelentwicklung erheblich erschwert ist. Dieses Problem kann beim jetzigen Kenntnisstand nur durch die Bildung klinisch homogener Subkohorten gelöst werden, was bei seltenen Erkrankungen wie der Sarkoidose enorme logistische Probleme aufwirft.

Literatur

- Chen ES, Moller DR. Etiologic role of infectious agents. *Semin Respir Crit Care Med* 2014; 35: 285–295
- Chen ES, Song Z, Willett MH et al. Serum amyloid A regulates granulomatous inflammation in sarcoidosis through Toll-like receptor-2. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 360–373
- Song Z, Marzilli L, Greenlee BM et al. Mycobacterial catalase-peroxidase is a tissue antigen and target of the adaptive immune response in systemic sarcoidosis. *J Exp Med* 2005; 201: 755–767
- Chen ES, Wahlström J, Song Z et al. T cell responses to mycobacterial catalase-peroxidase profile a pathogenic antigen in systemic sarcoidosis. *J Immunol* 2008; 181: 8784–8796
- Dubaniewicz A, Dubaniewicz-Wybieralska M, Sternau A et al. Mycobacterium tuberculosis complex and mycobacterial heat shock proteins in lymph node tissue from patients with pulmonary sarcoidosis. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 3448–3451
- Oswald-Richter KA, Beachboard DC, Seeley EH et al. Dual analysis for mycobacteria and propionibacteria in sarcoidosis BAL. *J Clin Immunol* 2012; 32: 1129–1140
- Maertzdorf J, Weiner J, Mollenkopf H-J et al. Common patterns and disease-related signatures in tuberculosis and sarcoidosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109: 7853–7858
- Homma JY, Abe C, Chosa H et al. Bacteriological investigation on biopsy specimens from patients with sarcoidosis. *Jpn J Exp Med* 1978; 48: 251–255
- Eishi Y. Etiologic link between sarcoidosis and Propionibacterium acnes. *Respir Investig* 2013; 51: 56–68
- Schupp JC, Tchaptchet S, Lützen N et al. Immune response to Propionibacterium acnes in patients with sarcoidosis – in vivo and in vitro. *BMC Pulm Med* 2015; 15: 75
- Zissel G, Prasse A, Müller-Quernheim J. Immunologic response of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2010; 31: 390–403
- Zissel G. Cellular activation in the immune response of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2014; 35: 307–315
- Müller-Quernheim J, Zissel G, Prasse A. Sarcoidosis. In: *Oxford Textbook of Rheumatology* 2013: 1434–1441
- Wahlström J, Dengjel J, Persson B et al. Identification of HLA-DR-bound peptides presented by human bronchoalveolar lavage cells in sarcoidosis. *J Clin Invest* 2007; 117: 3576–3582
- Wahlström J, Dengjel J, Winqvist O et al. Autoimmune T cell responses to antigenic peptides presented by bronchoalveolar lavage cell HLA-DR molecules in sarcoidosis. *Clin Immunol* 2009; 133: 353–363
- Humminghake GW, Crystal RG. Mechanisms of hypergammaglobulinemia in pulmonary sarcoidosis. Site of increased antibody production and role of T lymphocytes. *J Clin Invest* 1981; 67: 86–92
- Hägmark A, Hamsten C, Wiklundh E et al. Proteomic profiling reveals autoimmune targets in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: 574–583
- Grunewald J. Genetics of sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14: 434–439
- Grunewald J, Eklund A, Olerup O. Human leukocyte antigen class I alleles and the disease course in sarcoidosis patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 696–702
- Schürmann M, Reichel P, Müller-Myhsok B et al. Results from a genome-wide search for predisposing genes in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 840–846
- Valentonyte R, Hampe J, Huse K et al. Sarcoidosis is associated with a truncating splice site mutation in BTNL2. *Nat Genet* 2005; 37: 357–364
- Hofmann S, Franke A, Fischer A et al. Genome-wide association study identifies ANXA11 as a new susceptibility locus for sarcoidosis. *Nat Genet* 2008; 40: 1103–1106
- Hofmann S, Fischer A, Nothnagel M et al. Genome-wide association analysis reveals 12q13.3-q14.1 as new risk locus for sarcoidosis. *Eur Respir J* 2013; 41: 888–900
- Hofmann S, Fischer A, Till A et al. A genome-wide association study reveals evidence of association with sarcoidosis at 6p12.1. *Eur Respir J* 2011; 38: 1127–1135
- Hosokawa N, Kamiya Y, Kamiya D et al. Human OS-9, a lectin required for glycoprotein endoplasmic reticulum-associated degradation, recognizes mannose-trimmed N-glycans. *J Biol Chem* 2009; 284: 17061–17068
- Evans TM, Simpson F, Parton RG et al. Characterization of Rab23, a negative regulator of sonic hedgehog signaling. *Methods Enzymol* 2005; 403: 759–777
- Bartee E, Mansouri M, Hovey Nerenberg BT et al. Downregulation of Major Histocompatibility Complex Class I by Human Ubiquitin Ligases Related to Viral Immune Evasion Proteins. *J Virol* 2004; 78: 1109–1120
- Zissel G, Ernst M, Schlaak M et al. Accessory function of alveolar macrophages from patients with sarcoidosis and other granulomatous and nongranulomatous lung diseases. *J Investig Med* 1997; 45: 75–86
- Adrianto I, Lin CP, Hale JJ et al. Genome-wide association study of African and European Americans implicates multiple shared and ethnic specific loci in sarcoidosis susceptibility. *PLoS One* 2012; 7: e43907
- Fischer A, Ellinghaus D, Nutsua M et al. Identification of Immune-relevant Factors Conferring Sarcoidosis Genetic Risk. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 727–736
- Fischer A, Grunewald J, Spagnolo P et al. Genetics of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2014; 35: 296–306
- Fischer A, Zissel G, Nebel A et al. [Genetic risk profile of sarcoidosis]. *Internist (Berl)* 2014; 55: 135–140
- Lower EE, Harman S, Baughman RP. Double-blind, randomized trial of dexamethylphenidate hydrochloride for the treatment of sarcoidosis-associated fatigue. *Chest* 2008; 133: 1189–1195
- Lower EE, Malhotra A, Surdulescu V et al. Armodafinil for sarcoidosis-associated fatigue: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Pain Symptom Manage* 2013; 45: 159–169
- Baughman RP, Judson MA, Ingledue R et al. Efficacy and safety of apremilast in chronic cutaneous sarcoidosis. *Arch Dermatol* 2012; 148: 262–264
- Pariser RJ, Paul J, Hirano S et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of adalimumab in the treatment of cutaneous sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68: 765–773
- Heij L, Niesters M, Swartjes M et al. Safety and efficacy of ARA 290 in sarcoidosis patients with symptoms of small fiber neuropathy: a randomized, double-blind pilot study. *Mol Med* 2012; 18: 1430–1436
- Dahan A, Dunne A, Swartjes M et al. ARA 290 improves symptoms in patients with sarcoidosis-associated small nerve fiber loss and increases corneal nerve fiber density. *Mol Med* 2013; 19: 334–345
- Baughman RP, Culver DA, Cordova FC et al. Bosentan for sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: a double-blind placebo controlled randomized trial. *Chest* 2014; 145: 810–817
- Judson MA, Highland KB, Kwon S et al. Ambrisentan for sarcoidosis associated pulmonary hypertension. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2011; 28: 139–145
- Vorselaars ADM, Wuyts WA, Vorselaars VMM et al. Methotrexate vs azathioprine in second-line therapy of sarcoidosis. *Chest* 2013; 144: 805–812
- Judson MA, Baughman RP, Costabel U et al. Safety and efficacy of ustekinumab or golimumab in patients with chronic sarcoidosis. *Eur Respir J* 2014; 44: 1296–1307
- Ford HJ, Baughman RP, Aris R et al. Tadalafil For Sarcoidosis Associated Pulmonary Hypertension. *Am Thorac Soc Int Conf Meet Abstr* 2014; 189: A4798
- Droitcourt C, Rybojad M, Porcher R et al. A randomized, investigator-masked, double-blind, placebo-controlled trial on thalidomide in severe cutaneous sarcoidosis. *Chest* 2014; 146: 1046–1054

- 45 *Sweiss NJ, Lower EE, Mirsaeidi M* et al. Rituximab in the treatment of refractory pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J* 2014; 43: 1525–1528
- 46 *Dick AD, Tugal-Tutkun I, Foster S* et al. Secukinumab in the treatment of noninfectious uveitis: results of three randomized, controlled clinical trials. *Ophthalmology* 2013; 120: 777–787
- 47 *Letko E, Yeh S, Foster CS* et al. Efficacy and safety of intravenous secukinumab in noninfectious uveitis requiring steroid-sparing immunosuppressive therapy. *Ophthalmology* 2015; 122: 939–948
- 48 *Maya JR, Sadiq MA, Zapata LJ* et al. Emerging therapies for noninfectious uveitis: what may be coming to the clinics. *J Ophthalmol* 2014; 2014: 310329
- 49 *Gettig J, Cummings JP, Matuszewski K*. H.p. Acthar gel and cosyntropin review: clinical and financial implications. *P T* 2009; 34: 250–257
- 50 *Drake W, Richmond BW, Oswald-Richter K* et al. Effects of broad-spectrum antimycobacterial therapy on chronic pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2013; 30: 201–211
- 51 *Palinski W*. Immunomodulation: a new role for statins? *Nat Med* 2000; 6: 1311–1312
- 52 *Dalm VASH, van Hagen PM, Krenning EP*. The role of octreotide scintigraphy in rheumatoid arthritis and sarcoidosis. *Q J Nucl Med* 2003; 47: 270–278
- 53 *Siepmann K, Huber M, Stübiger N* et al. Mycophenolate mofetil is a highly effective and safe immunosuppressive agent for the treatment of uveitis: a retrospective analysis of 106 patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006; 244: 788–794
- 54 *Buenestado A, Grassin-Delyle S, Guitard F* et al. Roflumilast inhibits the release of chemokines and TNF- α from human lung macrophages stimulated with lipopolysaccharide. *Br J Pharmacol* 2012; 165: 1877–1890
- 55 *Julian MW, Shao G, Schlesinger LS* et al. Nicotine treatment improves Toll-like receptor 2 and Toll-like receptor 9 responsiveness in active pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2013; 143: 461–470