
De behandeling van sarcoïdose: een stapsgewijze benadering

Bij de behandeling van sarcoïdose zijn de volgende drie vragen met name van belang: welke patiënten hebben behandeling nodig, waarmee dienen deze patiënten behandeld te worden en hoe bepaalt men de respons op de behandeling?

DOOR: SUZANNE DITTRICH MSC

Sarcoïdose is een multisysteemaandoening die zich op allerlei plaatsen in het lichaam kan manifesteren. Als gevolg hiervan is er geen 'standaardbehandeling' aan te wijzen, maar zal deze voor een groot deel afhangen van de vorm waarin de ziekte zich openbaart en de bijbehorende symptomen.¹

Behandeling

Niet alle patiënten met sarcoïdose hebben behandeling nodig. Ongeveer 50% van de patiënten zal zonder behandeling herstellen. Bij de patiënten die wel behandeling nodig hebben, hangt de behandelingsaanpak af van de verschijningsvorm. Er wordt onderscheid gemaakt tussen de acute, chronische en refractaire vorm van sarcoïdose.

Acute vorm

De acute vorm van sarcoïdose, ook wel bekend als het syndroom van Löfgren, heeft in principe een goede prognose. De aandoening geneest over het algemeen binnen twee

jaar. De behandeling van de acute vorm van sarcoïdose is in eerste instantie gericht op de symptomen (zie het behandelingschema in figuur 1). Een patiënt zonder symptomen heeft geen behandeling nodig, terwijl de behandeling van een patiënt met één aangetast orgaan met name lokaal zal zijn (bijvoorbeeld bij huidklachten of oogklachten). Bij de behandeling van symptomen veroorzaakt door meerdere organen komt systemische therapie met corticosteroiden in aanmerking.¹

Voor de meeste patiënten die behandeling nodig hebben zijn corticosteroiden de middelen van eerste keus. Patiënten met het syndroom van Löfgren, i.e. radiologisch stadium I met of zonder erythema nodosum en met een normale longfunctie, hebben in principe geen behandeling met corticosteroiden nodig. Patiënten met een radiologisch stadium II-III longbeeld en een verminderde longfunctie reageren over het algemeen goed op behandeling. Lastiger wordt het als een patiënt radiologisch een stadium I beeld met ernstige klachten heeft of een stadium III longbeeld zonder klachten. De keus om wel of niet te



Suzanne Dittrich is geboren en opgegroeid in Maastricht. Ze studeerde farmacie aan de Rijksuniversiteit Groningen en behaalde haar masterbul in 2008.

Van 2008 tot 2009 was zij werkzaam als projectapotheker in het Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC).

In april 2009 is zij gestart met de opleiding tot ziekenhuis-apotheker in het MUMC. e-mail: s.dittrich@mumc.nl.

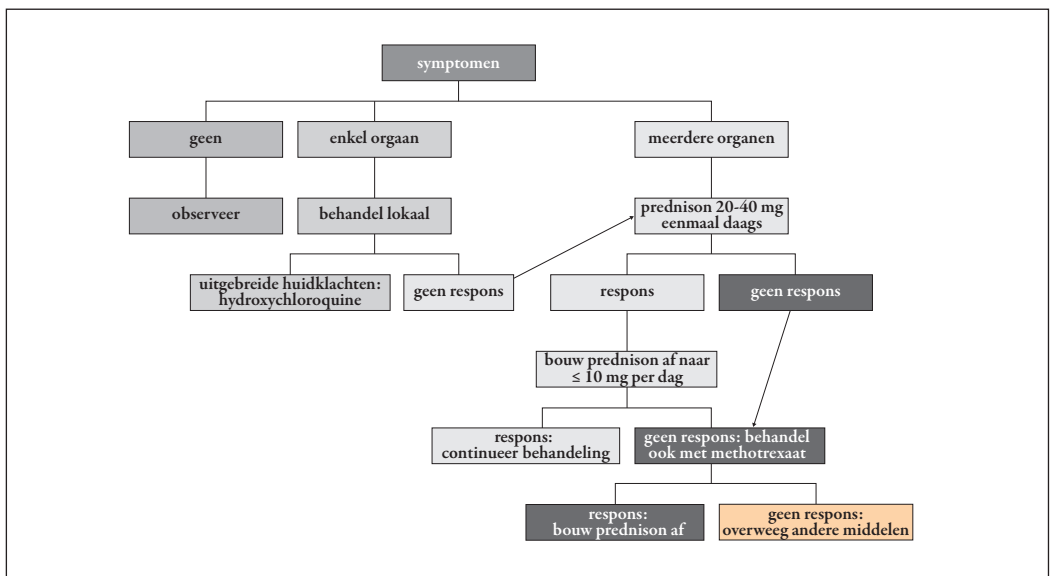
behandelen met corticosteroiden zal dus altijd voor een individuele patiënt moeten worden gemaakt.

Chronische vorm

Er wordt gesproken over een chronische vorm van sarcoïdose als de klachten meer dan twee jaar aanwezig zijn.¹ Bij het bepalen van de behandeling spelen de effecten op lange termijn een grotere rol dan bij de acute vorm van sarcoïdose. Vooral bij corticosteroiden zijn er veel toxische effecten bij langdurig gebruik. De behandeling van de chronische vorm van sarcoïdose zal in eerste instantie niet verschillen van de behandeling van de acute vorm.

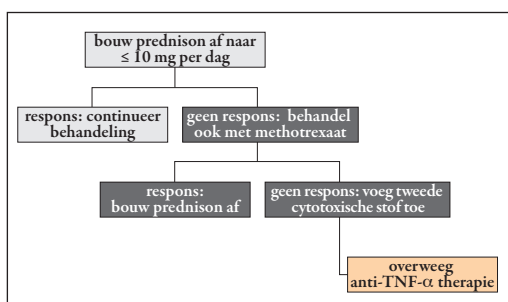
In een later stadium zal er echter gestreefd worden naar een zo laag mogelijke dosis prednison met of zonder methotrexaat of een andere cytotoxische stof (zie figuur 2).¹

De meest gebruikte cytotoxische stof bij de behandeling van sarcoïdose is methotrexaat, een foliumzuurantagonist, maar azathioprine en leflunomide zijn ook bewezen effectief.¹ Na twee jaar behandelen met methotrexaat reageert circa 66% goed op deze therapie, onafhankelijk van het type klachten. Daarnaast is bij de acute vorm van sarcoïdose onderzocht dat er na 6 maanden behandelen met methotrexaat een significant lagere dosis prednison kan worden gegeven dan in een controlegroep zonder methotrexaat.



Figuur 1. Behandelingschema voor de acute vorm van sarcoïdose.¹

Dit ging gepaard met significant minder gewichtstoename dan in de controlegroep.² Het steroïdsparende effect van methotrexaat is van groot belang, omdat de lange termijn-effecten van corticosteroiden hiermee verminderd kunnen worden. De gebruikelijke methotrexaatdoserings bij sarcoïdose is 10-15 mg eenmaal per week. Over het algemeen wordt deze dosering goed verdragen. Daarbij dient dan foliumzuur gegeven te worden.



Figuur 2. Behandelingschema voor de chronische vorm van sarcoïdose.¹

Biologicals

Ook de TNF- α -antagonisten, zoals infliximab, adalimumab en etanercept, zijn toegepast in de behandeling van de chronische vorm van sarcoïdose.³ Het cytokine TNF- α (tumor necrosis factor) speelt immers een belangrijke rol in de pathogenese van inflammatoire aandoeningen.

TNF- α kan door verschillende cellen worden uitgescheiden, met name door macrofagen. In de cytokinecascade heeft het meerdere effecten, waaronder initiatie van de granulomateuze reactie. Bij patiënten met onbehandelde sarcoïdose is de spontane TNF- α -afgifte uit alveolaire macrofagen vele malen groter dan bij patiënten die behandeld worden met corticosteroiden en in een controlegroep.³ De TNF- α -antagonisten zijn in eerste instantie ontwikkeld voor de behandeling van sepsis. Later werd ontdekt dat ze ook effectief zijn bij reuma en de ziekte van Crohn, en sommige zijn ondertussen geschikt gebleken bij de behandeling van sarcoïdose. De meeste onderzoeken met TNF- α -antagonisten bij sarcoïdose zijn gedaan met

infliximab, een chimeer monoklonaal anti-lichaam. Baughman et al. voerden een gerandomiseerde studie uit met 138 patiënten om het gunstige effect van infliximab bij sarcoïdose uit eerdere observaties en kleinere studies te kunnen bevestigen.⁴ Het primaire eindpunt was een verandering in de FVC (forced vital capacity) na 24 weken. Uit deze studie bleek dat infliximab na 24 weken behandelen een beter resultaat gaf dan prednison. Een nadeel was dat het interval tussen de giften in deze studie 6 weken bedroeg. Ondertussen is duidelijk dat betere resultaten worden behaald bij een interval van 4 weken.

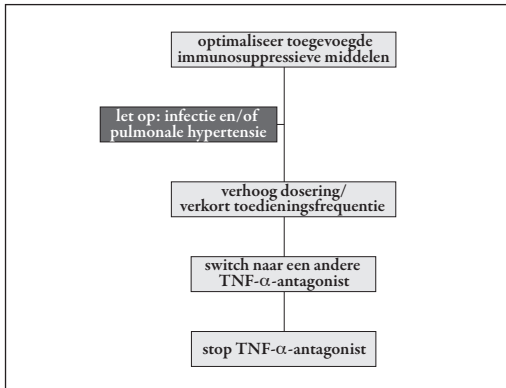
Er zijn veel minder studies uitgevoerd met adalimumab, een humaan monoklonaal antilichaam. Adalimumab moet frequenter en hoger gedoseerd worden dan infliximab, maar kan een goed alternatief zijn als er sprake is van allergische reacties bij gebruik van infliximab.^{3,5}

Etanercept blijkt bij sarcoïdose en bij de ziekte van Crohn, een ziekte die pathofysiologisch veel op sarcoïdose lijkt, weinig succesvol.

In eerste instantie werden de TNF- α -antagonisten vooral toegepast bij refractaire sarcoïdose, maar de laatste tijd is gebleken dat ze ook in een eerder stadium toegepast kunnen worden bij patiënten met ernstige neurologische klachten of oogklachten.⁶ Daarnaast bleken dat patiënten met lupus pernio beter te reageren op infliximab dan op andere vormen van therapie.³

Een inadequate respons op een TNF- α -antagonist kan betekenen dat de ziekte verergert, maar er is ook sprake van een inadequate respons als de dosis corticosteroiden niet kan worden opgebouwd.^{1,3} In deze gevallen kan er worden gekeken naar een onderliggende oorzaak, zoals een infectie of pulmonale hypertensie. Ook hierbij wordt een stapsgewijze aanpak voorgesteld (zie figuur 3). Er zijn al studies die een positief effect van sildanafil hebben aangetoond (zie ook het artikel van dr. Paul Bresser in het vorige nummer van *ILD care today*). Op dit moment loopt er een studie in twee centra in de Verenigde Staten waarin het effect van een behandeling met iloprost bij sarcoïdose geassocieerde

pulmonale arteriële hypertensie (SAPAH) bestudeerd wordt. Iloprost lijkt hierbij een veelbelovend middel.



Figuur 3. Behandelingschema voor patiënten met een inadequate respons op anti-TNF- α -therapie.¹

Wie komen voor deze behandeling in aanmerking?

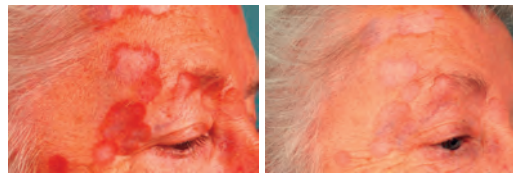
Niet alle patiënten komen in aanmerking voor behandeling met een TNF- α -antagonist. Een verhoogde respons op de therapie wordt gevonden bij patiënten met een FVC <70%, kortademigheidsklachten, patiënten die meer dan twee jaar klachten hebben en patiënten met significante extrapulmonale klachten, zoals lupus pernio of neurologische klachten. Mogelijke voorspellende factoren voor een inadequate respons op de behandeling zijn een verhoogd CRP en een TNF-308 polymorfisme.^{3,7}

Daarnaast zijn er nog verschillende beperkingen van de therapie met TNF- α -antagonisten: hoge kosten, allergische reacties op de medicatie, een verhoogd percentage infecties en een mogelijk verhoogde kans op maligniteiten.

Respons op therapie

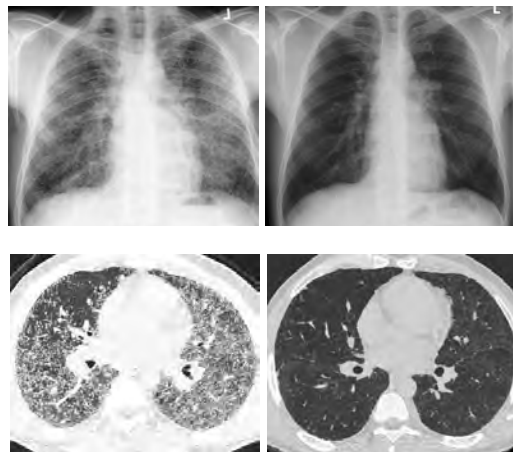
Er bestaat geen standaardtherapie voor sarcoïdose. Het is op dit moment nog steeds onduidelijk hoe de respons op de verschillende behandelingen bij sarcoïdose het beste kan worden bepaald. De respons kan heel klinisch worden

bepaald (zie figuur 4), bijvoorbeeld aan de hand van de longfunctie, een röntgenfoto van de longen), een HRCT-scan (zie figuur 5) of de 6 minuten looptest.



Figuur 4. Links: huidafwijkingen ten gevolge van sarcoïdose niet reagerend op prednison en methotrexaat. Rechts: resultaat na een halfjaar behandeling met adalimumab 40mg subcutaan.

Voor de patiënt zijn deze klinische gegevens echter niet altijd het enige wat telt. Een patiënt met een duidelijk verbeterde longfoto kan immers nog steeds ernstige vermoeidheidsklachten hebben. Om vermoeidheidsklachten te evalueren is de score met behulp van een korte vragenlijst (de FAS: fatigue assessment scale) van waarde gebleken. De meest ideale benadering zal dus altijd van de individuele patiënt afhangen.



Figuur 5. Röntgenfoto en hoge resolutie CT scan (HRCT) van de thorax van een sarcoïdosepatiënt niet goed reagerend op prednison. Links: voor behandeling met methotrexaat. Rechts: resultaat van de behandeling gedurende een jaar met 12.5mg methotrexaat 1 maal per week oraal en 5mg foliumzuur 1 maal per week.

Voor de praktijk

Niet iedere sarcoidosepatiënt hoeft medicamenteus behandeld te worden. Corticosteroiden vormen op dit moment de behandeling van eerste keus. Door het toevoegen van methotrexaat aan de therapie kan de toxiciteit van corticosteroiden worden verminderd. Bij een inadequate respons op methotrexaat kan een tweede cytotoxische stof worden toegevoegd. Indien ook dan niet het gewenste effect wordt bereikt, zijn TNF- α -antagonisten een goede optie. Therapieresistentie van sarcoidose kan mede veroorzaakt worden door bijkomstige problemen, zoals pulmonale hypertensie en een slaapapnoe syndroom. Het is nog niet duidelijk hoe de respons op de verschillende therapieën het beste kan worden gemeten.

Dit artikel is een bewerking van de presentatie 'Treatment of sarcoidosis' tijdens het symposium 'Sarcoidosis: an update' op vrijdag 13 maart 2009 in het MECC te Maastricht, gehouden door Prof. Robert P. Baughman, longarts in Cincinnati, USA en vicepresident van de WASOG (e-mail: baughmrp@ucmail.uc.edu).

Referenties

1. Baughman RP, et al. Treatment of sarcoidosis. Clin Chest Med 2008;29: 533-48.
2. Baughman RP, et al. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of a double blind, randomized trial. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2000;17: 60-66.
3. Baughman RP, et al. Inhibitors of tumor necrosis factor (TNF) in sarcoidosis: Who, what, and how to use them. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2008; 25: 76-89.
4. Baughman RP, et al. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. Am J Respir Crit Care Med 2006;174: 795-802.
5. Sandborn WJ, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. Ann Intern Med 2007;146: 829-38.
6. Sodhi M, et al. Infliximab therapy rescues cyclophosphamide failure in severe central nervous system sarcoidosis. Respir Med 2009;103:268-73.
7. Seitz M, et al. The -308 tumour necrosis factor-alpha gene polymorphism predicts therapeutic response to TNF-alpha-blockers in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients. Rheumatology 2007; 46: 93-96.