

Position paper: Behandeling van sarcoidose met TNF- α blokkerende middelen

Vastgesteld door de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose

d.d. 18 juni 2012



Werkgroep interstitiële longziekten
Nederlandse Vereniging voor Longziekten en Tuberculose (NVALT)

prof. dr. M. Drent, longarts, ziekenhuis Gelderse Vallei Ede, hoogleraar interstitiële
longaandoeningen, Faculty of Health, Medicine and Life Sciences (FHML), Universiteit Maastricht

prof. dr. J.C. Grutters, longarts, St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein, hoogleraar interstitiële
longaandoeningen, Universiteit Utrecht

Namens Nederlandse Vereniging Immunologie:

prof. dr. P.M. van Hagen, Internist-immunoloog, Hoofd Klinische Immunologie, Erasmus Universitair
Medisch Centrum, Rotterdam, hoogleraar immunologie, Erasmus Universiteit Rotterdam

Inleiding

Sarcoïdose is een immuun gemedieerde inflammatoire aandoening met als kenmerk granulomateuze ontsteking in de aangedane organen. Het is een grillige aandoening met een onvoorspelbaar beloop die bijna elk lichaamsorgaan kan aantasten. Daarom zullen sarcoïdosepatiënten met allerlei klinische verschijnselen diverse specialisten raadplegen.¹⁻³ Klachten kunnen zowel orgaan gerelateerd zijn, als niet-specifiek constitutioneel. Voorbeelden hiervan zijn moeheid, gewichtsverlies, pijn en algehele malaise.⁴ Sarcoïdose komt vooral bij jonge mensen voor. Vanwege de gemeenschappelijke pathofysiologie kan bij patiënten met diverse verschijningsvormen van sarcoïdose wel aan eenzelfde behandelstrategie worden gedacht. Bij een spontane verbetering is het in veel gevallen niet noodzakelijk om medicamenteus in te grijpen. Daarnaast kan sarcoïdose een chronisch beloop hebben, met veelal verstrekkende gevolgen voor de patiënt en de levenskwaliteit. Uitingen welke een bedreiging zijn voor orgaanfuncties of potentieel levensbedreigend kunnen zijn dienen intensiever behandeld te worden (zie ook tabel 1). In dit document wordt de huidige stand van zaken weergegeven van de behandeling van therapieresistente sarcoïdosepatiënten met anti-TNF- α middelen.

Incidentie en prevalentie

Exacte cijfers over het voorkomen van sarcoïdose in Nederland zijn niet voorhanden. Naar schatting ontwikkelen 20 mensen per 100.000 inwoners per jaar sarcoïdose. De prevalentie wordt geschat op ongeveer 50 per 100.000.⁵ Dat betekent dat er in Nederland op dit moment ongeveer 7000 tot 8000 sarcoïdosepatiënten zijn. Van deze patiënten zal naar schatting de helft gedurende het ziekteproces op een gegeven moment in aanmerking komen voor medicamenteuze behandeling. Van deze groep zal ongeveer de helft (25% van de gehele groep) voor behandeling met conventionele immunomodulerende middelen in aanmerking komen. Van deze 25% zal uiteindelijk minder dan de helft voor anti-TNF- α middelen in aanmerking komen (geschat maximaal 10-12.5% van de patiëntenpopulatie). De reden hiervoor kan zijn dat ze niet op de conventionele immunomodulerende therapie reageren, dat ze contra-indicaties hebben voor de conventionele middelen of onacceptabele bijwerkingen ontwikkelen.

De indicatie voor medicamenteuze behandeling van sarcoïdosepatiënten varieert enorm. Bovendien is het moeilijk om van één ziektebeeld te spreken. Bij patiënten, die uiteindelijk voor therapie met biologicals in aanmerking komen, is meestal sprake van zeldzame presentaties van de aandoening (uveïtis: 0.2 per 150.000 inwoners, neurosarcoïdose: 0.1 per 150.000, autonome dysfunctie: 0.3 per 150.000, longproblemen 0.3 per 150.000, overige indicaties: 0.1 per 150.000). Dit is mede de reden dat een goed gerandomiseerde studie met een welomschreven fenotype vrijwel onmogelijk is gezien de zeldzaamheid. Het voorstel is dan ook om de verschillende presentaties van sarcoïdose (fenotypen) als één aparte aandoening te beschouwen bij de beoordeling of het een algemeen aanvaarde medische indicatie is voor behandeling met anti-TNF- α middelen.

Presentaties van sarcoïdose

Pulmonale sarcoïdose

Pulmonale sarcoïdose is een van de meest voorkomende interstitiële longafwijkingen.^{1,2,6} De klinische presentatie varieert van asymptomatisch tot ernstige respiratoire insufficiëntie. Voor een aanzienlijk deel van de symptomatische patiënten zal nooit een medicamenteuze behandeling noodzakelijk zijn. Bij een deel echter zullen de klachten een progressief beloop hebben en zal medicamenteuze behandeling wel gewenst zijn. De meest voorgeschreven medicamenten zijn corticosteroiden, NSAIDs, methotrexaat (MTX) en azathioprine.^{1,2,6-11} Anti-TNF- α middelen zijn geneesmiddelen die gereserveerd zijn voor therapieresistente vormen van sarcoïdose. Bij sarcoïdose is vooral onderzoek gedaan naar de behandeling van sarcoïdose met infliximab en adalimumab.¹²⁻¹⁵ De belangrijkste studie is van Baughman et al., gepubliceerd in AJRCCM in 2006.¹² In een groep van 138 patiënten met chronische pulmonale sarcoïdose werd een fase 2, gerandomiseerde, dubbelblind, placebogecontroleerde multicentrische studie uitgevoerd. Er waren 3 groepen: ze

kregen ofwel infliximab (3 of 5 mg/kg) of placebo intraveneus in week 0, 2, 6, 12, 18, en 24 en werden vervolgd tot en met week 52. Het primaire eindpunt was de verandering van de FVC (percentage van voorspeld) ten opzichte van het begin na 24 weken. Secundaire eindpunten waren onder meer de Sint George's Respiratory Questionnaire, de 6-minuten looptest afstand en de Borg dyspnoe score. De patiënten die infliximab hadden ontvangen, toonden een gemiddelde verbetering van de FVC van 2.5% vergeleken met de placebo groep (p 0.038). Geen van de secundaire eindpunten vertoonde een verbetering.¹² Het klinisch belang van deze verbetering is niet duidelijk. Subanalyse liet wel een significante en klinisch relevante verbetering zien in de meer ernstiger gevallen. Meer onderzoek naar deze subgroep verdient dan ook aanbeveling. Een mogelijke verklaring voor de tegenvallende resultaten is dat er primaire en secundaire eindpunten gekozen zijn die minder geschikt zijn voor de follow-up van sarcoïdosepatiënten. In deze studie hadden alle patiënten ook een vrij forse immunosuppressieve basistherapie, die ook niet mocht worden verlaagd tijdens de studie. De FVC is vaak niet de enige parameter die een vermindering van de longfunctie aangeeft. Een combinatie met de DLCO is daarom wenselijk. De Sint George Respiratory Questionnaire is een kwaliteit van leven vragenlijst ontwikkeld voor COPD en daarom minder geschikt voor sarcoïdosepatiënten.¹⁶ Resultaten van adalimumab zijn voorsnog beperkt tot casuïstiek en een case serie.^{13,17} In een studie van Erckens et al. wordt beschreven dat adalimumab niet alleen een positief effect heeft op de uveïtis van de sarcoïdosepatiënten, maar ook op de inflammatoire, systemische tekenen van de ziekte en de moeheid.¹⁸

Extra-pulmonale sarcoïdose

Neurosarcoïdose

Zoals eerder beschreven is sarcoïdose een multisysteem aandoening. Betrokkenheid van het zenuwstelsel komt in ongeveer 5-15% van de gevallen voor. Neurosarcoïdose heeft verschillende klinische presentaties, zoals neuropathie van de n. opticus, axonale neuropathie, fascialis neuropathie en aseptische meningitis.¹⁹ Small fibre neuropathy (SFN) of te wel dunne vezel neuropathie wordt als aparte entiteit beschouwd binnen de neurosarcoïdose.¹⁹⁻²¹ Autonome dysfunctie, inclusief problemen met de sympathische innervatie van het hart (wat tot ritme stoornissen kan leiden), periodic leg movement disorder (PLMD) en restless legs zijn uitingen van SFN. Uit een case report beschreven door Hoitsma et al. blijkt dat dunne vezel neuropathie niet altijd irreversibel hoeft te zijn.²⁰ Gezien de gunstige resultaten van infliximab op dunne vezel neuropathie wordt gesuggereerd dat TNF- α een cruciale rol speelt in de pathofysiologie van deze aandoening.²¹ Onderzoek naar dunne vezel neuropathie vindt plaats met behulp van temperatuur drempel onderzoek, laser evoked potentials (LEP), SPECT onderzoek van het hart en huidbiopten waarin gekeken wordt naar 'epidermal nerve fiber density'.²¹ In de behandeling van neurosarcoïdose spelen corticosteroiden een belangrijke rol. Bij corticosteroid resistente patiënten kunnen andere immunosuppressieve medicamenten geprobeerd worden. Wanneer ondanks toevoeging van immunosuppressieve medicatie progressie van neurosarcoïdose wordt gezien, is er indicatie voor behandeling met anti-TNF- α middelen.^{1,2,19,22,23}

Cutane sarcoïdose

Lupus pernio en erythema nodosum zijn twee verschillende uitingen van sarcoïdose waarbij de huid betrokken is.²⁴ De prognose van lupus pernio is aanmerkelijk slechter dan die van erythema nodosum. Lupus pernio komt vaker voor bij Afro-Amerikanen en is vaak een uiting van chronische sarcoïdose.²⁵ Andere cutane uitingen zijn ook beschreven. Corticosteroiden (zowel plaatselijk als systemische therapie) worden ook hier als standaard therapie gebruikt. Antimalaria medicamenten en MTX kunnen als alternatief gebruikt worden, eventueel in combinatie met steroiden. Ook is een positief effect van thalidomide beschreven.²⁶⁻²⁸ Bij lupus pernio en andere hardnekkige therapieresistente huidmanifestaties zijn positieve resultaten met infliximab en adalimumab beschreven.^{17,24}

Oculaire sarcoïdose

Uveïtis is de meest voorkomende uiting van oogbetrokkenheid bij sarcoïdose. Lokale behandeling met corticosteroïddruppels is de behandeling van eerste keus. Bij onvoldoende respons op deze therapie, worden antimalaria medicamenten en corticosteroïden gebruikt. De TNF- α blokkers infliximab en adalimumab laten beide goede resultaten zien bij de behandeling van uveïtis.^{18,25,29}

Cardiale sarcoïdose

Sarcoïdose in het hart kan zich op verschillende manieren uiten. Er kan sprake zijn van myositis ofwel een cardiomyopathie ten gevolge van de (systemische) inflammatie, er kunnen zich ook granulomen in het hart bevinden en er kan een probleem zijn met de (sympathische) innervatie van het hart.³⁰ Dit laatste kan aanleiding geven tot autonome dysfunctie stoornissen, een instabiele bloeddruk en hartritmestoornissen.^{31,32}

Vooralsnog wordt het ontraden om anti-TNF α voor te schrijven bij patiënten met hartfalen (New York Heart Association class III en IV). Hoewel ernstig hartfalen bij andere indicaties voor anti-TNF α een contra-indicatie is, kan er bij therapieresistente cardiale sarcoïdose juist sprake zijn van een medische indicatie, maar dit is echter nog niet volledig duidelijk.³¹

Prognose

De prognose van sarcoïdose varieert sterk.^{1,2} De eerste presentatie kan een aanwijzing zijn voor het uiteindelijke beloop. Zo heeft de acute vorm - bekend als het syndroom van Löfgren gepaard gaand met koorts (soms), en de trias vergrote longhilusklieren, (peri)arthritis van m.n. enkels en erythema nodosum - in het algemeen een gunstig beloop.

In geval er sprake is van lokalisaties in het hart, centrale zenuwstelsel en/of uitgebreide longafwijkingen is de prognose ongunstiger. Zo kunnen bijvoorbeeld ooglokalisaties (uveïtis en/of neuritis optica) leiden tot vermindering van de visus met uiteindelijk gevolg blindheid. Lokalisatie in het ruggenmerg kan leiden tot gedeeltelijke dwarslaesies en lokalisatie in het hart tot levensbedreigende hartritmestoornissen leiden. Ook erfelijkheid lijkt de prognose te beïnvloeden.^{1,2}

Indicaties voor behandeling

Er zijn absolute en relatieve indicaties voor de systemische behandeling van sarcoïdose:

1. Bij absolute indicaties is er sprake van een (potentieel) gevaarlijke situatie voor de patiënt. Hieronder wordt verstaan een levensbedreigende dan wel ernstige aantasting van één of meerdere orgaanfuncties. Vooral de eerder genoemde lokalisaties in het oog, het centrale zenuwstelsel en het hart en verminderde longfunctie, vormen absolute indicaties om systemische therapie te starten (zie tabel 1).^{1,2,12}
2. Naast deze absolute indicaties, bestaan er relatieve indicaties. In dit geval is er geen directe (potentiële) levensbedreiging of ernstige orgaanschade, maar ervaart de patiënt een onacceptabele vermindering van de kwaliteit van leven. Dit kan zich uiten in klachten als inspanning gebonden kortademigheid, een kriebelhoest, moeheid, verminderde spierkracht, zweetaanvallen, gewichtsverlies, arthralgieën en ontsierende huidafwijkingen (tabel 2).

Voor het vaststellen van een indicatie voor behandeling zijn de volgende vragen van belang:

1. Hoe ernstig zijn de klachten?
2. In welke organen is er granulomateuze ontstekingsactiviteit aantoonbaar?
3. Zijn de klachten hieraan toe te schrijven?
4. Wat zijn de functionele gevolgen van de vastgestelde orgaanlokalisaties, c.q. zijn deze (potentieel) bedreigend van aard (eventueel ook op de langere termijn, c.q. zijn er aanwijzingen voor substantiële of progressieve secundaire orgaanfibrosing)? Zijn de afwijkingen invaliderend en een bedreiging voor actieve deelname aan het arbeidsproces? Is er bijvoorbeeld sprake van een dreigende dwarslaesie of blindheid?

5. Zijn de verwachte voordelen van systemische behandeling groter dan de risico's? Is lokale immunosuppressieve behandeling of behandeling met paracetamol en/of NSAIDs een optie (zoals meestal bij het syndroom van Löfgren)?

Tabel 1. Absolute behandelindicaties sarcoïdose

Interstitiële longafwijkingen met ernstige longfunctiestoornis bij eerste presentatie (*m.n.* VC en/of DLCO <50% van de voorspelde waarde)

Progressieve interstitiële longafwijkingen met toenemende longfunctiestoornis in afgelopen 6-12 maanden (*m.n.* VC \geq 10% en/of DLCO \geq 15% daling t.o.v. baseline waarde)

Aanwijzingen voor substantiële en/of progressieve longfibrosering (o.b.v. HRCT-thorax en longfunctie)

Cardiale lokalisatie en/of sympathische innervatiestoornis met autonome dysfunctie

Eén of meer laesies in het centrale zenuwstelsel met (dreigende) uitvalsverschijnselen

Ernstige dunne vezelneuropathie, eventueel gecombineerd met autonome dysfunctie (o.b.v. gestoorde TDO, LEP, SFNSL score > 11) en/of FAS >22

Aantasting van de oogzenuw (neuritis optica: aangetoond met MRI), ernstige uveïtis met als gevolg vermindering van het gezichtsvermogen en kans op blindheid; waarbij niet lokaal kan worden behandeld, c.q. gecontroleerd

Ernstige (symptomatische) hypercalcaemie (meestal >3.0 mmol/l)

Hypercalciuria met nefrocalcinosis en/of granulomateuze interstitiële nefritis

Diabetes insipidus

Leverlokalisatie met ernstige intrahepatische cholestase, portale hypertensie en/of tekenen van leverinsufficiëntie

Darmlokalisatie met bloedverlies

Beenmerglokalisatie met pancytopenie

Artritis en/of sarcoid myopathie

VC=vitale capaciteit, DLCO=diffusie capaciteit voor koolmonoxide,
TDO=temperatuur drempel onderzoek, LEP=laser evoked potentials,
SFNSL=small fiber neuropathy screening list, FAS=Fatigue Assessment Scale.

Tabel 2. Relatieve behandelindicaties sarcoïdose

Symptomatische longlokalisatie met slechts milde/matige longfunctiestoornis

Ontsierende huidlokalisaties

Hevige symptomatologie met onacceptabele vermindering van de kwaliteit van leven (zoals koorts, moeheid, verminderde spierkracht met verminderde belastbaarheid leidend tot arbeidsongeschiktheid en gewichtsverlies)

Behandeling

Bekende middelen gebruikt voor de behandeling van sarcoïdose

Indien gewrichtsklachten op de voorgrond staan, kunnen niet-steroïde anti-inflammatoire middelen (NSAIDs) een uitkomst bieden. Bij klachten van autonome dysfunctie t.g.v. dunne vezelneuropathie is naast middelen tegen neuropathische pijn, zoals amitriptyline en pregabaline, anti-TNF-therapie mogelijk een optie. Corticosteroiden en/of andere immunosuppressieve middelen, waaronder methotrexaat en azathioprine, lijken bij deze manifestatie van sarcoïdose niet te werken.^{10,20} Wanneer er sprake is van een te hoog calciumgehalte, er een ernstige daling van de zuurstofopname bij inspanning optreedt, indien er sprake is van ziekteactiviteit in het hart of het centrale zenuwstelsel - inclusief de ogen - kan het noodzakelijk zijn onmiddellijk te starten met een prednisonpreparaat (startdosis afhankelijk van de presentatie varieert van 20 tot maximaal 40-60 mg per dag, soms: methylpred-infuus.^{7,31} In sommige gevallen hebben corticosteroiden op langere termijn geen positief effect en kan het wenselijk zijn om een ander immunosuppressief begeleidend middel te kiezen.^{7,10,11}

Alternatieve immunosuppressieve behandeling kan worden overwogen in de volgende gevallen:

- 1) wanneer patiënten onvoldoende reageren op de behandeling met corticosteroiden,
- 2) indien patiënten een prednisondosering boven 20 mg per dag nodig hebben ter controle van hun ziekte,
- 3) als corticosteroiden niet worden verdragen, bijvoorbeeld door het ontwikkelen van ernstige diabetes mellitus.

In de literatuur is een aantal middelen beschreven, zoals de immunosuppressiva methotrexaat (MTX), cyclofosfamide, aziathioprine en leflunomide.³³ Methotrexaat wordt op dit moment het meest gebruikt.^{6,11}

Het is een goed middel om bij een langdurige behandelindicatie corticosteroid sparend te kunnen behandelen om de bijwerkingen van corticosteroiden zoveel mogelijk te beperken. De dosering methotrexaat is gemiddeld 10 -15 mg per week oraal in combinatie met 5mg foliumzuur 1x per week niet op dezelfde dag van inname van de methotrexaat.⁷ Indien MTX niet wordt verdragen is leflunomide een mogelijk alternatief.^{2,10,33} De andere middelen, waarvan de klinische toepasbaarheid is beschreven, zijn NSAIDs, het antimalariamiddel hydroxychloroquine, (softenon) thalidomide, phosphodiesterase remmers type 4: pentoxifylline (POF) en heel recent apremilast, mycofenylaten, en macroliden (mogelijk immunomodulerend effect).^{7,11,34} Ook deze middelen kunnen uiteindelijk echter niet het gewenste effect hebben, of aanleiding geven tot voor de patiënt onacceptabele bijwerkingen.^{10,35,36}

Nieuwe ontwikkelingen: TNF- α blokkerende middelen

Het cytokine TNF- α speelt een belangrijke rol bij het ziekteproces van sarcoïdosepatiënten.^{1,37} Bij stabiele patiënten neemt de afgifte van TNF- α tijdens behandeling met corticosteroiden af. Bij patiënten met een progressief beloop neemt de afgifte van TNF- α juist toe ondanks behandeling met corticosteroiden. Verschillende middelen die effectief gebleken zijn in de behandeling van sarcoïdose, onderdrukken het vrijkomen van TNF- α door alveolaire macrofagen succesvol. Deze middelen zijn o.a. prednison, methotrexaat, azathioprine en pentoxifylline. Dit succes heeft ertoe geleid dat er interesse is ontstaan in het gebruik van meer specifieke anti-TNF- α middelen bij de behandeling van sarcoïdose.^{1,38} De laatste jaren zijn vele artikelen verschenen die het succesvol gebruik van één of meer anti-TNF- α middelen bij sarcoïdosepatiënten beschreven, de zogenaamde 'biologicals' die rechtstreeks TNF- α remmen.^{12,38-40} Deze laatste middelen zijn de monoklonale antilichamen infliximab (Remicade[®]) en adalimumab (Humira[®]) en het receptorconstruct etanercept (Enbrel[®]). Infliximab wordt intraveneus toegediend, terwijl etanercept en adalimumab subcutaan worden toegediend. Deze middelen zijn vooral effectief gebleken bij reumatoïde artritis (RA), psoriasis, artritis psoriatica, spondylitis ankylopoëtica (SA; ziekte van Bechterew), de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa. Etanercept blijkt minder effectief bij granulomateuze aandoeningen. Zo is het niet zinvol gebleken bij de immuungemedieerde inflammatoire darmziekten de ziekte van Crohn

en colitis ulcerosa. Het lijkt ook minder effectief bij de huidziekte psoriasis. Ook bij sarcoïdose is er met etanercept geen positief effect aangetoond.^{41,42} De studie van Farah et al. beschrijft dat een derde van de patiënten zelfs verslechtert tijdens behandeling hiermee.⁴²

Behandeling therapieresistente sarcoïdose met TNF- α blokkerende middelen

In geval van therapieresistente sarcoïdose zijn anti-TNF- α middelen een goed en bewezen alternatief.³⁸ Als behandeling met corticosteroiden, methotrexaat en/of een ander immunosuppressivum niet voldoende effectief is, teveel bijwerkingen geeft of gecontra-indiceerd is, dan kan infliximab (Remicade®) of adalimumab (Humira®) worden overwogen; al dan niet in combinatie met een lage dosis corticosteroiden en/of methotrexaat.

De selectie van patiënten die voor TNF-blokkade in aanmerking komen, dient bij voorkeur in expertisecentra plaats te vinden. In principe wordt een proefbehandeling van 6 maanden aangeraden (z.g. remissie inductietherapie). Gedurende deze periode zullen patiënten protocolair vervolgd dienen te worden. Indien de gestandaardiseerde evaluatie een positief effect aangeeft (vermindering orgaanschade, verbetering functies en kwaliteit van leven) maar nog ziekteactiviteit aantoonbaar is, dan zal de behandeling in principe nog een half jaar worden gecontinueerd, waarna opnieuw evaluatie zal plaatsvinden. Als de patiënt geen voordeel meer ervaart van de medicatie en geen ziekteactiviteit meer aantoonbaar is, wordt de behandeling met de TNF- α blokker gestaakt en veelal gekozen voor monotherapie met methotrexaat of een ander immunosuppressivum (z.g. consolidatie-therapie). Als er na 6 maanden geen objectiveerbare verbetering is opgetreden wordt de behandeling met infliximab of adalimumab eveneens gestaakt.

Infliximab

Uit de tot nu toe gerapporteerde resultaten blijkt dat infliximab van de beschikbare anti-TNF- α middelen het meest effectief is in de behandeling van sarcoïdose.^{14,22,23,38,43-49}

Infliximab is een chimeer monoclaal antilichaam wat zowel de oplosbare vorm als het membraan gebonden TNF- α bindt. Bij de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, reumatoïde artritis, artritis psoriatica, spondylitis ankylopoetica, psoriasis en uveïtis is het succesvol gebleken. Het succesvolle gebruik van infliximab voor de behandeling van chronische sarcoïdose werd voor het eerst gerapporteerd in 2001. Sindsdien zijn er meer dan 30 case reports en case series gepubliceerd waarin de meerwaarde van de behandeling met infliximab bij refractaire ofwel therapieresistente sarcoïdose wordt beschreven. In tegenstelling tot de tot nu toe gangbare medicamenteuze behandeling waaronder corticosteroiden en methotrexaat had infliximab in de beschreven gevallen wel een positief effect op het beloop van de ziekte. De inflammatoire parameters namen af, in geval van longsarcoïdose verbeterde het radiologische beeld en longfunctie, in geval van uveïtis herstelde de visus, ook in geval van andere orgaanaantasting namen de laesies substantieel af. In vele gevallen nam ook de alles beheersende moeheid (één van de meest beperkende symptomen van sarcoïdose) af en verbeterde de kwaliteit van leven aanzienlijk. In een aantal gevallen waren patiënten weer in staat om volwaardig aan het arbeidsproces deel te nemen.

De effectiviteit van monoklonale antilichamen tegen TNF- α is beschreven bij de volgende uitingen van sarcoïdose: long, huid, lupus pernio, oog en neurologische manifestaties inclusief de dunne vezelneuropathie. Deze observaties hebben uiteindelijk geleid tot twee studies.^{12,14} Beide studies hebben een gunstig effect van de behandeling met infliximab van chronische sarcoïdose aangetoond ten opzichte van placebo. Voor infliximab geldt dat het intraveneus in principe 5 mg/kg 1x per 4 weken dient te worden gegeven.⁶ Ook in Nederland is al ervaring op gedaan met gunstige resultaten, zowel uit het St. Antonius ziekenhuis te Nieuwegein, het Maastrichts Universitair Medisch Centrum (MUMC), als het Erasmus Medisch Centrum.^{18,20,39,40,50-52} Er is echter grote behoefte aan prospectieve studies om de effectiviteit en de waarde t.o.v. ander anti-TNF- α middelen goed te kunnen beoordelen.

Adalimumab

Adalimumab (Humira®) is een volledig humaan monoklonaal antilichaam tegen TNF- α waarvan het werkingsmechanisme vergelijkbaar is met de werking van Infliximab. Het voordeel van dit anti-TNF- α middel is dat het subcutaan kan worden toegediend. De patiënt hoeft hiervoor niet naar het ziekenhuis te komen en kan het thuis laten toedienen. Bovendien zullen infusiereacties uitblijven. De kans op infecties is vergelijkbaar met die bij infliximab, verder kunnen lokale huidreacties bij de injectieplaats en een griepachtig gevoel op de dag van toediening optreden.³⁸ Aangezien het 1 maal per 1 à 2 weken wordt toegediend, is het mogelijk om een wat stabielere spiegel te bereiken. Het betreft een humaan antilichaam, daarom is te verwachten dat wat minder snel antilichamen worden gevormd. Bij de ziekte van Crohn, RA, artritis psoriatica, spondylitis ankylopoetica en psoriasis is het geregistreerd en succesvol gebleken. Recent heeft de minister ook de vergoeding ervan voor de behandeling van visusbedreigende uveïtis goedgekeurd. Uveïtis kan ook een uiting zijn van sarcoïdose en kan zelfs de enige presentatie zijn. Tot nu toe zijn er nog weinig wetenschappelijke studies naar het mogelijke effect van adalimumab in sarcoïdose. Er zijn inmiddels enkele casereports en een case serie verschenen.^{17,18,35,52-60}

De les van de GAIN studie bij de ziekte van Crohn is dat adalimumab een goed alternatief is voor mensen die aanvankelijk goed reageerden op infliximab, maar hiervoor uiteindelijk refractair werden. Voor instellen van een patiënt met sarcoïdose wordt het zelfde therapieschema als bij “inflammatory bowel disease” gehanteerd. (begindosering 80 mg subcutaan, gevolgd door 40 mg na 1 week. Wanneer een snellere respons noodzakelijk is kan een dubbele dosering gegeven worden (160 mg gevolgd door 80 mg na 1 week). Onderhoudsdosering: 40 mg eenmaal per week tot eenmaal per twee weken. Ook voor mensen aanvankelijk succesvol ingesteld op infliximab kan het vanwege het vormen van antilichamen tegen infliximab of praktische voordelen een goed alternatief zijn. In Nederland is inmiddels in de betrokken expertise centra een ruime ervaring opgedaan met beide middelen.^{18,39,40,50-52,61}

Bijwerkingen en voorzorgsmaatregelen

Bij de behandeling met TNF- α blokkerende middelen dient rekening gehouden te worden met een verhoogd risico op infecties, waaronder tuberculose. Ook infecties veroorzaakt door *Streptococcus pneumoniae* en *Listeria monocytogenes* en virale infecties als Herpes Zoster worden vaker gezien. Deze bevindingen hebben geleid tot aanscherping van voorzorgsmaatregelen, waarbij patiënten, voordat met TNF- α blokkerende middelen wordt gestart, worden gescreend op de aanwezigheid van (latente) tuberculose en zo nodig (preventief) behandeld worden. Het starten met een TNF- α blokker is gecontra-indiceerd bij acute, ernstige bacteriële infecties of infecties behandeld met antibiotica, bovenste luchtweginfecties (verondersteld van virale herkomst) met koorts, een niet-genezend ulcus van de huid, latente of actief aanwezige TBC, virale hepatitis, actieve levensbedreigende schimmelinfecties en actieve herpes zoster infectie.^{38,62,63}

Het gebruik van TNF- α blokkers kan verder gepaard gaan met lokale of systemische infusiereacties (in geval van infliximab gebruik). Lokale/infusiereacties verlopen over het algemeen mild en komen minder voor bij gelijktijdig gebruik van immunosuppressieve medicatie, zoals methotrexaat of een lage dosis glucocorticoïden. In het bijzonder bij infliximab en in mindere mate adalimumab, kan antistofvorming voorkomen. De antistofvorming is geassocieerd met een hogere kans op infusiereacties en mogelijk met een verminderde werkzaamheid. Om antistofvorming te voorkomen wordt geadviseerd een lage dosering prednison (maximaal 10 mg per dag) of MTX (5-7.5 mg per week) te continueren tijdens het gebruik van anti-TNF- α blokkers.³⁸

Bij optreden van milde infusiereacties kan vaak worden volstaan met minderen van de infusiesnelheid. Ernstige acute infusiereacties kunnen worden bestreden door het infuus te staken, en de patiënt te behandelen met hydrocortison, clemastine, paracetamol en adrenaline.^{38,62}

Voor de praktijk/Beschouwing

Lang niet altijd is het nodig sarcoïdose te behandelen. Indien er een behandelindicatie is, dan is de eerste keus voor de medicamenteuze behandeling prednison en/of NSAIDs. Als tweede lijn therapie komen immunosuppressiva, waaronder methotrexaat, azathioprine of leflunomide in aanmerking.

De komst van biologicals heeft bij veel patiënten met chronische therapieresistente sarcoïdose een verbetering van de levenskwaliteit opgeleverd. De kwaliteit van zorg voor deze groep patiënten dient op een veilige en verantwoorde wijze te worden toegepast. Mochten de eerder genoemde middelen niet tot het gewenste resultaat leiden, niet werken of tot onacceptabele bijwerkingen leiden, kan als derde lijn therapie gekozen worden voor een anti-TNF- α middel, te weten infliximab of adalimumab. Voorafgaande aan een dergelijke behandeling dient men vast te stellen of de diagnose, de ernst en de fase van de ziekte correct zijn vastgesteld. Ook moeten nagaan of er contra-indicaties zijn, zoals actieve of opportunistische infecties, in het bijzonder tuberculose, hepatitis B en C, zwangerschap of zwangerschapswens, maligniteiten in de voorgeschiedenis, en of er sprake is van comorbiditeit of comediatie. Eveneens dienen alternatieve behandelingen te worden overwogen.

Bij de behandeling met biologicals is het belangrijk dat de patiënt betrokken wordt bij dit afwegingsproces. Het voorschrijven van biologicals is voorbehouden aan medisch specialisten met specifieke kennis van en ervaring in de zorg voor sarcoïdose patiënten en biologicals.⁶³ Het stellen van de indicatie voor het behandelen van therapieresistente sarcoïdose met een anti-TNF- α middel en de controle van de behandeling dient bij voorkeur door expertise centra te worden uitgevoerd, liefst in studieverband. Het dient opgemerkt te worden dat over de lange termijn effecten nog weinig bekend is, en daarom is voorzichtigheid geboden.

De kosteneffectiviteit van deze middelen maakt dat er grenzen zijn aan het gebruik. Dat is de keerzijde van dit succes. Wetenschappelijke beroepsverenigingen dienen maatschappelijk verantwoord en kostenbewust om te gaan met deze geneesmiddelen, onder andere door dynamische richtlijnontwikkeling en kwaliteitsvisitaties.⁶⁴

Referenties

1. Morgenthau AS, Iannuzzi MC. Recent advances in sarcoidosis. *Chest* 2011;139:174-182.
2. Iannuzzi MC, Fontana JR. Sarcoidosis: clinical presentation, immunopathogenesis, and therapeutics. *JAMA* 2011;305:391-399.
3. Drent M. Sarcoidosis: benefits of a multidisciplinary approach. *Eur J Intern Med* 2003;14:217-220.
4. Drent M, Lower EE, De Vries J. Sarcoidosis associated fatigue. *Eur Respir J* 2012;40:255-263.
5. Wirnsberger RM, de Vries J, Wouters EF, Drent M. Clinical presentation of sarcoidosis in The Netherlands an epidemiological study. *Neth J Med* 1998;53:53-60.
6. Baughman RP, Culver DA, Judson MA. A concise review of pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:573-581.
7. Baughman RP, Costabel U, du Bois RM. Treatment of sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2008;29:533-548, ix-x.
8. Kamphuis LS, van Laar JA, Kuijpers RW, Missotten T, Thio HB, van Hagen PM. [Sarcoidosis: changing insights in therapy]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2010;154:A1685.
9. Grutters JC, van den Bosch JM. Corticosteroid treatment in sarcoidosis. *Eur Respir J* 2006;28:627-636.
10. Lazar CA, Culver DA. Treatment of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2010;31:501-518.
11. Baughman RP, Nunes H. Therapy for sarcoidosis: evidence-based recommendations. *Expert Rev Clin Immunol* 2012;8:95-103.
12. 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.
13. 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 Immunol* 2011;18:931-939.
14. Saleh S, Ghodsian S, Yakimova V, Henderson J, Sharma OP. Effectiveness of infliximab in treating selected patients with sarcoidosis. *Respir Med* 2006;100:2053-2059.
15. Milman N, Graudal N, Loft A, Mortensen J, Larsen J, Baslund B. Effect of the TNF-alpha inhibitor adalimumab in patients with recalcitrant sarcoidosis: a prospective observational study using FDG-PET. *Clin Respir J* 2011;in press.
16. De Vries J, Wirnsberger RM. Fatigue, quality of life and health status in sarcoidosis. *Eur Respir Mon* 2005;32:92-104.
17. Philips MA, Lynch J, Azmi FH. Ulcerative cutaneous sarcoidosis responding to adalimumab. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:917.
18. Erckens RJ, Mostard RL, Wijnen PA, Schouten JS, Drent M. Adalimumab successful in sarcoidosis patients with refractory chronic non-infectious uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250:713-720.
19. Hoitsma E, Faber CG, Drent M, Sharma OP. Neurosarcoidosis: a clinical dilemma. *Lancet Neurol* 2004;3:397-407.
20. Hoitsma E, Faber CG, van Santen-Hoeufft M, De Vries J, Reulen JP, Drent M. Improvement of small fiber neuropathy in a sarcoidosis patient after treatment with infliximab. *Sarcoidosis Vasc Dif Lung Dis* 2006;23:73-77.
21. Hoitsma E, Marziniak M, Faber CG, et al. Small fibre neuropathy in sarcoidosis. *Lancet* 2002;359:2085-2086.
22. Moravan M, Segal BM. Treatment of CNS sarcoidosis with infliximab and mycophenolate mofetil. *Neurology* 2009;72:337-340.
23. Kobylecki C, Shaunak S. Refractory neurosarcoidosis responsive to infliximab. *Pract Neurol* 2007;7:112-115.
24. Badgwell C, Rosen T. Cutaneous sarcoidosis therapy updated. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:69-83.
25. Baughman RP, Judson MA, Teirstein A, et al. Chronic facial sarcoidosis including lupus pernio: clinical description and proposed scoring systems. *Am J Clin Dermatol* 2008;9:155-161.
26. Carlesimo M, Giustini S, Rossi A, Bonaccorsi P, Calvieri S. Treatment of cutaneous and pulmonary sarcoidosis with thalidomide. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:866-869.
27. Baughman RP, Judson MA, Teirstein AS, Moller DR, Lower EE. Thalidomide for chronic sarcoidosis. *Chest* 2002;122:227-232.
28. Judson MA, Silvestri J, Hartung C, Byars T, Cox CE. The effect of thalidomide on corticosteroid-dependent pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Dif Lung Dis* 2006;23:51-57.

29. Neri P, Zucchi M, Allegri P, Lettieri M, Mariotti C, Giovannini A. Adalimumab (Humira): a promising monoclonal anti-tumor necrosis factor alpha in ophthalmology. *Int Ophthalmol* 2011;31:165-173.
30. Steckman DA, Schneider PM, Schuller JL, et al. Utility of Cardiac Magnetic Resonance Imaging to Differentiate Cardiac Sarcoidosis from Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2012;in press.
31. Schulte W, Kirsten D, Drent M, Costabel U. Cardiac involvement in sarcoidosis. *Eur Respir Mon* 2005;32:130-149.
32. Hoitsma E, Faber CG, van Kroonenburgh MJ, et al. Association of small fiber neuropathy with cardiac sympathetic dysfunction in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2005;22:43-50.
33. Sahoo DH, Bandyopadhyay D, Xu M, et al. Effectiveness and safety of leflunomide for pulmonary and extrapulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J* 2011;38:1145-1150.
34. Baughman RP, Judson MA, Ingledue R, Craft NL, Lower EE. Efficacy and Safety of Apremilast in Chronic Cutaneous Sarcoidosis. *Arch Dermatol* 2011;148:262-264.
35. Callejas-Rubio JL, Ortego-Centeno N, Lopez-Perez L, Benticuaga MN. Treatment of therapy-resistant sarcoidosis with adalimumab. *Clin Rheumatol* 2006;25:596-597.
36. Heiligenhaus A, Thureau S, Hennig M, Grajewski RS, Wildner G. Anti-inflammatory treatment of uveitis with biologicals: new treatment options that reflect pathogenetic knowledge of the disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:1531-1551.
37. Bargagli E, Olivieri C, Rottoli P. Cytokine modulators in the treatment of sarcoidosis. *Rheumatol Int* 2011;31:1539-1544.
38. Baughman RP, Lower EE, Drent M. Inhibitors of tumor necrosis factor (TNF) in sarcoidosis: who, what, and how to use them. *Sarcoidosis Vasc Dif Lung Dis* 2008;25:76-89.
39. Fouchier SM, Moller GM, Van Santen-Hoeufft M, Faber CG, Smeenk FW, Drent M. [Successful treatment with infliximab of a patient with refractory sarcoidosis]. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2004;148:2446-2450.
40. Elfferich MD, Nelemans PJ, Ponds RW, De Vries J, Wijnen PA, Drent M. Everyday cognitive failure in sarcoidosis: the prevalence and the effect of anti-TNF-alpha treatment. *Respiration* 2010;80:212-219.
41. Utz JP, Limper AH, Kalra S, et al. Etanercept for the treatment of stage II and III progressive pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2003;124:177-185.
42. Farah RE, Shay MD. Pulmonary sarcoidosis associated with etanercept therapy. *Pharmacotherapy* 2007;27:1446-1448.
43. Meyerle JH, Shorr A. The use of infliximab in cutaneous sarcoidosis. *J Drugs Dermatol* 2003;2:413-414.
44. Baughman RP, Bradley DA, Lower EE. Infliximab in chronic ocular inflammation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2005;43:7-11.
45. Sollberger M, Fluri F, Baumann T, et al. Successful treatment of steroid-refractory neurosarcoidosis with infliximab. *J Neurol* 2004;251:760-761.
46. Rossman MD, Newman LS, Baughman RP, et al. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of infliximab in subjects with active pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Dif Lung Dis* 2006;23:201-208.
47. 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.
48. Agrawal S, Bhagat S, Dasgupta B. Sarcoid sacroiliitis: successful treatment with infliximab. *Ann Rheum Dis* 2009;68:283.
49. Sodhi M, Pearson K, White ES, Culver DA. Infliximab therapy rescues cyclophosphamide failure in severe central nervous system sarcoidosis. *Respir Med* 2009;103:268-273.
50. Rijswijk van HNAJ, Vorselaar ADM, Korenromp I, Grutters JC. Effect of infliximab on lung function and well-being in patients with refractory sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Dif Lung Dis* 2011;28; Suppl. 1:16.
51. Kock S, Mostard RLM, De Vries J, Drent M. Infliximab in refractory sarcoidosis: the ild care experience. *Sarcoidosis Vasc Dif Lung Dis* 2011;28; Suppl. 1:17.
52. Kamphuis LS, Lam-Tse WK, Dik WA, et al. Efficacy of adalimumab in chronically active and symptomatic patients with sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1214-1216.
53. Alexis AF, Strober BE. Off-label dermatologic uses of anti-TNF-a therapies. *J Cutan Med Surg* 2005;9:296-302.
54. Denys BG, Bogaerts Y, Coenegrachts KL, De Vriese AS. Steroid-resistant sarcoidosis: is antagonism of TNF-alpha the answer? *Clin Sci (Lond)* 2007;112:281-289.

55. Efthimiou P, Markenson JA. Role of biological agents in immune-mediated inflammatory diseases. *South Med J* 2005;98:192-204.
56. Haraoui B. Differentiating the efficacy of tumor necrosis factor inhibitors. *J Rheumatol Suppl* 2005;74:3-7.
57. Heffernan MP, Smith DI. Adalimumab for treatment of cutaneous sarcoidosis. *Arch Dermatol* 2006;142:17-19.
58. Mannon P. GAIN for loss: adalimumab for infliximab-refractory Crohn disease. *Ann Intern Med* 2007;146:888-890.
59. Patel SR. Systemic sarcoidosis with bone marrow involvement responding to therapy with adalimumab: a case report. *J Med Case Reports* 2009;3:8573.
60. Marnane M, Lynch T, Scott J, Stack J, Kelly PJ. Steroid-unresponsive neurosarcoidosis successfully treated with adalimumab. *J Neurol* 2009;256:139-140.
61. Keijsers RG, Verzijlbergen JF, van Diepen DM, van den Bosch JM, Grutters JC. 18F-FDG PET in sarcoidosis: an observational study in 12 patients treated with infliximab. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2008;25:143-149.
62. Richtlijn. Verantwoord gebruik van biologicals. Geautoriseerde versie januari 2011. <http://www.nvalt.nl/service/richtlijnen/richtlijnen/richtlijnen11/verantwoord-gebruik-van-biologicals?objectSynopsis=#33RwPvOr6WYmFADE9FsOqw>
63. Bijlsma JW, Hagemeyer JW, Bijl M, et al. [The multidisciplinary practice guideline "The responsible use of biologicals"]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2011;155:A3114.
64. Welsing PM, Bijl M, van Bodegraven AA, Lems WF, Prens E, Bijlsma JW. [Cost effectiveness of biologicals: high costs are the other face of success]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2011;155:A3026.