

### *Sarcoïdose: diversiteit veroorzaakt problemen*

**S**arcoïdose is een ziekte waarbij meerdere organen betrokken kunnen zijn. De patiënten kunnen zich presenteren met allerlei orgaanspecifieke en niet-orgaanspecifieke klachten, zoals vermoeidheid. Begeleiding vergt dan ook meer dan ervaring van één enkele orgaanspecialist, daarom zijn multidisciplinaire evaluaties vaak nodig. Het verloop van de ziekte is bovendien onvoorspelbaar. In het algemeen is het natuurlijke beloop gunstig, echter bij een deel van de patiënten zal de ziekte chronische worden. Er is dan langdurige behandeling noodzakelijk in verband met verminderde kwaliteit van leven en soms ernstige invaliditeit.

#### **Effectieve therapie sarcoïdose?**

"Gevaar versus kwaliteit van leven" was één van de symposiumonderwerpen die werden besproken tijdens de recente jaarlijkse internationale conferentie voor ILD, de WASOG 2018 onder voorzitterschap van Katerina Antoniou en Athol Wells op een prachtige locatie op Kreta, Griekenland. Gevaarlijke orgaanmanifestaties zijn o.a. cardiale (plotselinge dood, hartfalen), cerebrovasculaire (verlamming, beroerte), en oculaire (uveïtis, blindheid). Afhankelijk van de ernst en kliniek kan gekozen worden voor corticosteroiden, ondanks de vele bijwerkingen, immunosuppressiva, zoals methotrexaat of azathioprine, of derde-lijnsmiddelen te weten TNF- $\alpha$ -remmers. Al deze geneesmiddelen zijn niet specifiek ontwikkeld voor sarcoïdose en zijn niet uitgebreid getest in gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken (RCTs). Wat we dringend nodig hebben zijn effectieve, veilige en goed verdraagbare nieuwe geneesmiddelen die corticosteroiden als eerstelijnsbehandeling kunnen vervangen, en andere geneesmiddelen die werken bij hardnekkige chronische sarcoïdose met orgaanfibrose.

#### **Granuloomvorming**

Het symposium 'Granuloma Biology' tijdens WASOG 2018 gaf een uitstekend overzicht van experimentele sarcoïdose-modellen. Dergelijke modellen zijn niet alleen belangrijk voor een beter begrip van de pathogenese, maar ook voor de ontwikkeling van preklinische geneesmiddelen,

zoals geïllustreerd in een lezing over nieuwe therapeutische strategieën ter bestrijding van granuloomvorming.

#### **Medicijn tegen sarcoïdose?**

Het probleem met de ontwikkeling van geneesmiddelen voor sarcoïdose komt naar voren wanneer de veelbelovende resultaten van een kleine proof-of-concept-studie moeten worden gerepliceerd in grotere fase II / III RCTs. Welke patiëntenpopulatie zou moeten worden gekozen, welke eindpunten moeten worden gebruikt bij een ziekte met dergelijke uiteenlopende klinische presentaties en een divers natuurlijk beloop als sarcoïdose? Zullen we ooit de goedkeuring van een medicijn bereiken met een nieuwe werking, het "anti-granulomateuze" medicijn, specifiek ontwikkeld voor sarcoïdose?

#### **Verskil met longfibrose: diversiteit**

Voor patiënten met idiopathische pulmonaire fibrose (IPF) wat zeldzamer is dan sarcoïdose, werd dit doel bereikt: twee geneesmiddelen met antifibrotische werking, die de progressie van fibrose beogen af te remmen, werden in de afgelopen jaren ontwikkeld en goedgekeurd voor deze fibrotische longaandoening, en niet voor enige andere orgaanfibrose. Waarom dit verschil? Twee redenen: 1) IPF-patiënten zijn een vrij homogene populatie in tegenstelling tot de diversiteit van de populatie sarcoïdosepatiënten, die het uitvoeren van RCT's in IPF vergemakkelijken, en 2) IPF is een meedogenloos progressieve ziekte met een slechte prognose, vergelijkbaar met kanker, die een hogere interesse wekt en bewustzijn bij farmaceutische bedrijven. Sarcoïdose wordt in het algemeen beschouwd als een goedaardige en behandelbare ziekte met een goede prognose die niet voor alle patiënten geldt, zie mijn opmerkingen over gevaarlijke sarcoïdose.

Mijn droom is dat de ontwikkeling van geneesmiddelen bij sarcoïdose het succesvolle pad van IPF zal volgen.

*Professor Ulrich Costabel*

*Emeritus President en archivaris WASOG*