

# SARCOÏDOSE: ONTWIKKELINGEN IN DE MEDICAMENTEUZE BEHANDELING

**Auteurs** M. Drent, J.C. Grutters, T.L.Th.A. Jansen en D. van der Heijde

**Trefwoorden** anti-TNF- $\alpha$ , infliximab, moeheid, sarcoïdose, TNF- $\alpha$

## Samenvatting

Sarcoïdose is een aandoening van onbekende herkomst. Het is, na astma, de meest voorkomende longaandoening bij jongvolwassenen. Deze aandoening kan bijna elk orgaan van het lichaam aantasten en daarom kunnen sarcoïdosepatiënten met allerlei klinische verschijnselen diverse specialisten raadplegen. Moeheid is de belangrijkste klacht en treedt in 30-90% van de gevallen op.

Er bestaat geen enkele test die de ziekte-

activiteit goed weergeeft. In tegenstelling tot vele andere aandoeningen betekent ziekteactiviteit bij sarcoïdose niet dat er sprake hoeft te zijn van een progressief verloop of van een slechte prognose en is er lang niet altijd reden voor een medicamenteuze interventie.

In het geval van therapieresistente sarcoïdose zijn anti-TNF- $\alpha$ -middelen, met name infliximab, een goed alternatief.

(Ned Tijdschr Allergie 2007;7:82-90)

## Inleiding

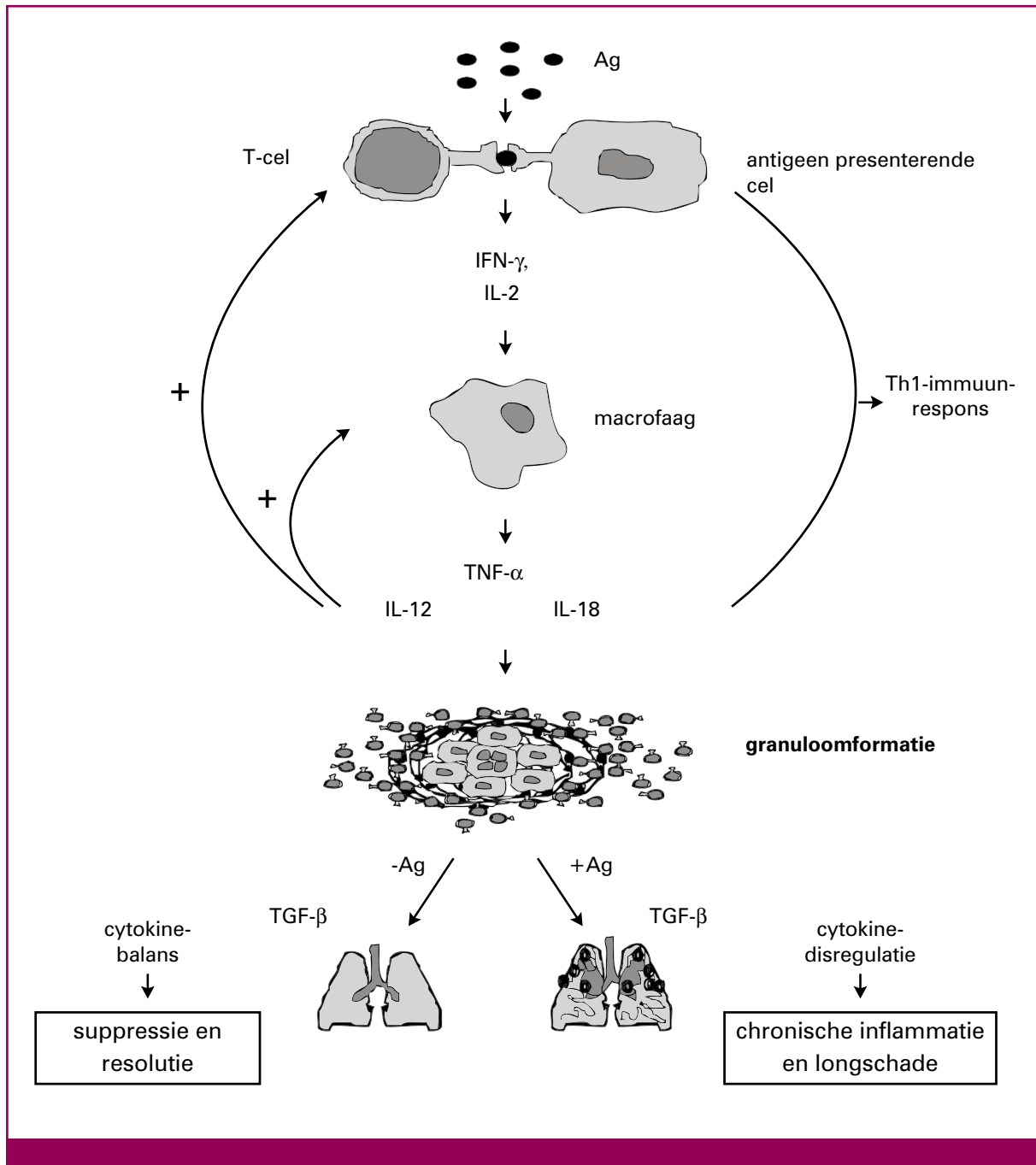
Sarcoïdose, ook wel bekend als de ziekte van Besnier-Boeck-Schaumann (BBS), is een multisysteemaandoening, waarvan de oorzaak is gelegen in een ontregeling van afweermechanismen. De exacte trigger of triggers lijken echter velerlei te kunnen zijn.

Het morfologische kenmerk van sarcoïdose is het niet-verkazende granuloom dat in meerdere organen kan voorkomen, waarbij andere aandoeningen die dergelijke granulomen kunnen veroorzaken, moeten worden uitgesloten.<sup>1</sup> De long is het orgaan dat het meest betrokken is bij deze aandoening. Contact met beryllium, aluminium, silica, talk, steenwol en glasvezels kunnen onder andere radiologische afwijkingen veroorzaken die niet te onderscheiden zijn van de letsels die passen bij sarcoïdose.

Sarcoïdose kan zich op allerlei plaatsen in het lichaam manifesteren, maar treedt het meest op in het lymfatische systeem en de longen (90%). Het beloop van sarcoïdose is onvoorspelbaar.<sup>1</sup> De aandoening treft vooral jonge volwassenen van 20-40 jaar. In Nederland wordt de incidentie geschat op 20 gevallen per 100.000 per jaar en de prevalentie op 50 per 100.000. Exacte epidemiologische cijfers zijn echter, bij gebrek aan een goede registratie, niet voorhanden.

## Klinische presentatie

Patiënten met sarcoïdose kunnen zich, onder andere afhankelijk van de aangetaste orgaansystemen, aandienen met allerlei klachten. Daarnaast komt het voor dat deze aandoening bij toeval wordt ontdekt op een routinefoto van de thorax. De klachten waarmee patiënten zich melden, kunnen samenhangen met de lokalisatie in de longen, zoals kortademigheid (vooral bij inspanning), hoesten (meestal een niet-productieve prikkelhoest) en pijn op de borst. Tevens kunnen oogproblemen, huidafwijkingen, gewrichtsklachten, duizeligheid, en hoofd- en spierpijnen optreden.<sup>1</sup> Recentelijk is aangetoond dat een deel van de tot nu toe onverklaarde pijnklachten en autonome disfuncties zijn toe te schrijven aan een dunne vezelneuropathie.<sup>2</sup> Deze aandoening kan als begeleidend verschijnsel bij sarcoïdose voorkomen. Patiënten kunnen zich in eerste instantie ook aanmelden met niet-specifieke klachten, zoals algehele malaise, gewichtsverlies en temperatuurverhoging. De meest gerapporteerde klacht is moeheid, die lang kan aanhouden zelfs nadat andere aanwijzingen en tekenen van ziekteactiviteit genormaliseerd zijn.



**Figuur 1.** Schematisch model van de pathogenese van sarcoïdose. Een agens induceert een antigeen (Ag)-specifieke, T-helper (Th)-1-gemedieerde granulomateuze inflammatie met productie van Th1-cytokinen, zoals interferon (IFN)- $\gamma$  en interleukine (IL)-2. Macrofagen, die direct worden geactiveerd door het agens en door IFN- $\gamma$ , produceren TNF- $\alpha$ , IL-6, -12, -18 en andere cytokinen die belangrijk zijn bij het activeren van cellen, proliferatie en 'recruitment'. Geactiveerde macrofagen en T-cellen sturen samen met andere effectorcellen, zoals fibroblasten, het complexe proces van de granuloomvorming aan onder de regulerende invloed van lokale cytokineproductie. Verwijdering van het initiële agens stelt immunosuppressieve cytokinen, zoals 'transforming growth factor' (TGF)- $\beta$  in staat de immunrespons te onderdrukken met het herstel van de cytokinehomeostase als gevolg. Granuloomregressie treedt hoogst waarschijnlijk op door de apoptose van cellen. Aanhoudende antigeenstimulatie resulteert in cytokinedisregulatie en mogelijk een T-celgereguleerde auto-immunrespons. Zonder behandeling veroorzaken chronische antigeenstimulatie en cytokineproductie weefselbeschadiging, wat samen met een verhoogde productie van TGF- $\beta$  en andere profibrotische cytokinen leidt tot irreversibele fibrose.<sup>3</sup>

## Histopathologie

Niet-verkazende granulomen vormen het pathologische kenmerk van sarcoïdose. Granulomateuze afwijkingen zijn echter niet specifiek voor sarcoïdose. Granulomen zijn beschreven bij allerlei aandoeningen, waaronder:

- infecties, zoals schimmelinfecties, lepra en tuberculose;
- afwijkingen ten gevolge van contact met lichaamsvreemde stoffen, zoals beryllium en talk;
- vasculitiden, zoals de ziekte van Wegener ofwel antineutrofiële cytoplasmatische antistof (ANCA)-geassocieerde vasculitis;
- extrinsieke allergische alveolitis.<sup>1</sup>

## Immunologie

De meeste klinische manifestaties van sarcoïdose zijn een direct gevolg van een opeenhoping van immuuncompetente cellen in de aangedane weefsels, in het bijzonder mononucleaire cellen, zoals (alveolaire) macrofagen en geactiveerde T-lymfocyten. Hoewel tot op heden geen antigeen is geïdentificeerd, suggereert het pathofysiologische mechanisme dat er sprake is van een antigeengeïnduceerd proces, dat leidt tot de lokale activering van monocyt/macrofagen. Alveolaire macrofagen geven onder andere TNF- $\alpha$ , interleukine (IL)-1 en prostaglandine E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) af, terwijl de corresponderende cellen in het perifere bloed deze verhoogde afgifte niet vertonen. De activiteit van T-lymfocyten, voornamelijk CD4<sup>+</sup> T-helper (Th)-1-cellen, kan zijn toegenomen en leiden tot afgifte van allerlei mediators, zoals TNF- $\alpha$  en interferon (IFN)- $\gamma$  (zie ook *Figuur 1*). Indien de aandoening een meer chronisch karakter krijgt, kan een verschuiving optreden van een Th1-respons naar een respons met een meer Th2-karakter waaronder de afgifte van IL-4.<sup>1,3</sup>

## Management en follow-up van sarcoïdose

### Prognose

De prognose van sarcoïdose varieert sterk. De presentatie draagt daartoe mede bij; zo heeft de acute vorm (bekend als het Löfgrensyndroom, dat gepaard kan gaan met koorts en de trias bilaterale longhilusklieren, (peri)arthritis van met name enkels, en erythema nodosum) in het algemeen een gunstig beloop. Indien sprake is van lokalisaties in het hart, centrale zenuwstelsel en/of uitgebreide longafwijkingen, is de prognose ongunstiger.

Erfelijkheid lijkt de prognose ook te beïnvloeden. Genpolymorfismen kunnen samenhangen met een

verhoogde gevoeligheid voor sarcoïdose. Er zijn studies verricht waarin is aangetoond dat bepaalde polymorfismen van invloed zijn op het type presentatie van sarcoïdose (bijvoorbeeld uveïtis en het Löfgrensyndroom).

Indien de ziekte langer dan 2 jaar aanhoudt, spreekt men van chronische sarcoïdose.<sup>1</sup> Voor de begeleiding van sarcoïdosepatiënten en het inschatten van de prognose is het belangrijk dat een duidelijke klinische fenotypering wordt gehanteerd. De uitgebreidheid van de ziekte kan ondermeer worden vastgesteld met een aantal onderzoeken.

### Laboratoriumbepalingen

Bij een patiënt met sarcoïdose kan het serum- en/of urinecalciumgehalte verhoogd zijn, evenals de gehalten angiotensineconverterend enzym (ACE), 'soluble' IL-2 receptor (sIL-2R) en C-reactieve proteïne (CRP) in het serum. Normale waarden van deze diagnostisch specifieke parameters sluiten het bestaan van actieve sarcoïdose, met name in de chronische fase, echter niet volledig uit.

### Beeldvormende technieken

De afwijkingen bij sarcoïdose, die op een thoraxfoto kunnen worden gezien, zijn in verschillende stadia ingedeeld:

- stadium 0, geen afwijkingen;
- stadium I, mediastinale lymfadenopathie;
- stadium II, mediastinale lymfadenopathie en parenchymateuze afwijkingen in de long;
- stadium III, parenchymateuze afwijkingen in de long zonder lymfadenopathie;
- stadium IV, forse afwijkingen, het beeld van longfibrose met misvormingen.

De momenteel beschikbare verbeterde technieken, zoals de hogeresolutie-CT (HRCT), maken het mogelijk een gedetailleerd beeld te krijgen van de parenchymateuze afwijkingen en de uitgebreidheid van de aandoening. Vroeger werd een galliumscan veel gebruikt. Deze is echter na het invoeren van de HRCT in onbruik geraakt, met name vanwege de stralingsbelasting. De scintigrafische technieken, zoals de galliumscan en de somatostatinescan, kunnen echter nog wel van klinische waarde zijn voor het aantonen van extrathoracale lokalisaties, zoals spieren, speeksel- en traanklieren. PET-scan en MRI worden in toenemende mate gebruikt voor het vastleggen van eventuele cardiale lokalisaties.

Tabel 1. Medicamenteuze behandelopties bij sarcoïdose.

Medicament	Dosering	Toxiciteit	Opmerkingen
<b>Corticosteroïden</b>			
prednisolon	start: 5-40 mg/dag onderhoud: <10 mg/dag	diabetes, hypertensie, osteoporose, et cetera	meest bestudeerd
<b>Antimicrobiële middelen en antimalariamiddelen</b>			
hydroxychloroquine	200-400 mg/dag	misselijkheid, sporadische retina-afwijkingen, Bulls' eye, neuropathie	huidafwijkingen, hypercalciëmie
chloroquine	500 mg/dag		
minocycline	100-200 mg/dag	zelden geassocieerd met immunotoxiciteit	
<b>Cytotoxische middelen</b>			
methotrexaat (MTX)	10-20 mg 1 keer/week	misselijkheid, neutropenie/hepatitis, pneumonitis	chronische sarcoïdose
azathioprine	50-150 mg/dag	misselijkheid, neutropenie	minder bestu- deerd dan MTX; geen contra-in- dicatie bij zwan- gerschapswens
leflunomide	10-20 mg/dag	misselijkheid	vergelijkbaar met MTX, maar minder misse- lijkheid
cyclofosfamide	50-150 mg/dag p.o. 500-1500 mg i.v. 'pulse'	misselijkheid, neutropenie, cystitis, carcinogeniteit	alleen resistente casus
cyclosporine	25-200 mg/dag	hypertensie, infectierisico, nierfunctieverlies, carcinogeen	neuro- sarcoïdose
<b>Cytokinemodulerende middelen</b>			
pentoxifylline	400-1200 mg/dag	misselijkheid	acute sarcoïdose
thalidomide	50-200 mg/dag	teratogeniteit neuropathie, somnolentie	met name bij huidafwijkingen, lupus pernio
infliximab	in principe 5 mg/kg per 4-5 weken na oplaaddosis	infecties, zoals tbc, allergische reacties	refractaire sarcoïdose, contra-indicatie: hartfalen
etanercept	25 mg s.c. 2 keer/week of 50 mg s.c./week	idem als infliximab doch minder infecties	niet effectief bij oog en/of long- sarcoïdose
adalimumab	40 mg s.c./2 weken*	idem als infliximab	niet bestudeerd
*dosering bij reumatoïde artritis, spondylitis ankylopoetica en artritis psoriatica			

### *Longfunctietests*

De longfunctie kan tijdens het beloop van de ziekte veranderen. Aanvankelijk kan sprake zijn van een lichte afname van de longvolumes (vitale capaciteit) met daarbij vaak een sterke afname van de 1-secondewaarde. De diffusiecapaciteit kan ook gestoord zijn.

Ondanks een normale diffusiecapaciteit in rust, treedt bij ongeveer 15% van de patiënten bij inspanning desaturatie op. De spierkracht van de ademhalingspijpen kan verminderd zijn. Opvallend is dat de ruststofwisseling bij het merendeel van de patiënten met actieve inflammatie ten gevolge van sarcoïdose, verhoogd is.

### *Bronchoscopie en bronchoalveolaire lavage*

Alveolitis veroorzaakt door sarcoïdose kan gepaard gaan met klinische verschijnselen in de vorm van longproblemen, maar er kan ook sprake zijn van een subklinische alveolitis bij extrathoracale manifestaties van de sarcoïdose. Zo kan bij het bestaan van een uveïtis de diagnose sarcoïdose worden ondersteund met behulp van bronchoalveolaire lavage (BAL)-vloeistofanalyse.

De cellulaire samenstelling van de BAL-vloeistof is vrij specifiek: het totale aantal cellen, voornamelijk het aantal lymfocyten, is meestal toegenomen en een hoge CD4/CD8-ratio in de BAL-vloeistof wordt als zeer suggestief voor de aandoening beschouwd. De klinisch-diagnostische waarde van BAL is echter beperkt doordat zowel hoge als lage waarden van het aantal lymfocyten en van de CD4/CD8-ratio zijn beschreven bij sarcoïdosepatiënten en een hoog aantal lymfocyten tevens bij andere aandoeningen, zoals extrinsieke allergische alveolitis, kan worden aange troffen. Een toename van het aantal neutrofielen is een indicatie voor een slechtere prognose en voor een verhoogde kans op het ontwikkelen van longfibrose.

### *Histologie*

Indien de eerder beschreven diagnostische procedures niet het gewenste antwoord opleveren, bestaat de mogelijkheid de diagnose histopathologisch te bevestigen door transbronchiale bipten, een longbipt of een bipt van ander aangetast weefsel, zoals de huid, de lever of de mediastinale lymfeklieren.

### *Multidisciplinaire begeleiding*

Gezien het grillige karakter van de aandoening is, naast de verwijzing naar de longarts, aanvullend onderzoek door andere specialisten in vele gevallen wenselijk. Oogafwijkingen komen bij 20-50%

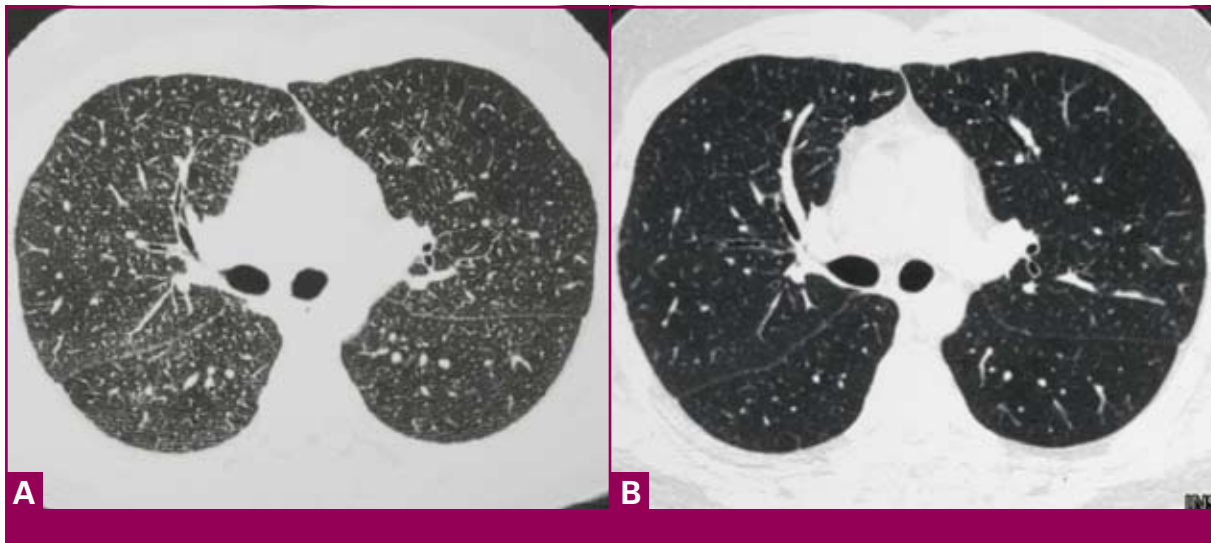
van deze patiënten voor (in een in het academisch ziekenhuis in Maastricht bestudeerd cohort ligt dit lager, meer in de buurt van 5-10%). Ook bij het ontbreken van klachten is oogheelkundig onderzoek aangewezen om afwijkingen vroegtijdig op te sporen, het behandelplan aan te passen en zo eventuele verwickelingen trachten te voorkomen. Indien dit aangewezen is, wordt een beroep gedaan op een reumatoloog, cardioloog, neuroloog, KNO-arts, dermatoloog, en/of algemeen internist.

### **Behandeling**

Er is een aantal redenen om direct tot behandeling over te gaan, zoals betrokkenheid van het hart of de hersenen en bepaalde oogletsels.<sup>1,4</sup> Afwijkingen op de thoraxfoto en/of HRCT, of een ACE-stijging alleen vormen geen goede leidraad voor het wel of niet behandelen. Het al dan niet bestaan van functieverlies is belangrijker bij deze afweging. Indien het starten van medicamenteuze therapie niet direct noodzakelijk is, verdient het vooralsnog de voorkeur om tot 6 maanden een afwachtend beleid te voeren. Voor sarcoïdose geldt bovendien dat het niet noodzakelijk is om de activiteit, ofwel tekenen van inflammatie, te behandelen en eventueel te onderdrukken.<sup>1,4</sup>

### *Bekende middelen gebruikt bij de behandeling van sarcoïdose*

Aangezien de oorzaak van sarcoïdose nog steeds niet bekend is, bestaat de behandeling uit symptoombestrijding. Indien gewrichtsklachten op de voorgrond staan, kunnen NSAID's een uitkomst bieden. Wanneer er sprake is van een hypercalciemie, een ernstige daling van de zuurstofopname bij inspanning, of ziekteactiviteit in het hart of het centrale zenuwstelsel - inclusief de ogen - kan het noodzakelijk zijn onmiddellijk te starten met een prednisonpreparaat (startdosis 40-60 mg per dag, soms een methylprednisoloninfuus).<sup>1,4</sup> In sommige gevallen hebben corticosteroiden op termijn geen positief effect en kan het wenselijk zijn om een ander begeleidend middel te kiezen. In de literatuur zijn een aantal middelen beschreven, zoals de immunosuppressiva methotrexaat, cyclofosfamide en aziathioprine (zie *Tabel 1*). Andere middelen, waarvan de toepasbaarheid is beschreven, zijn onder andere hydroxychloroquine (een antimalaria-middel), pentoxifylline (POF) en macroliden (mogelijk immunomodulerend effect). Ook deze middelen kunnen uiteindelijk niet het gewenste effect hebben.<sup>1,4</sup>



**Figuur 2.** Hogeresolutie-CT-scan van de thorax van een sarcoïdosepatiënt met pulmonale sarcoïdose voor en na de behandeling met infliximab. A. Duidelijk zichtbare afwijkingen in longweefselnoduli (bolletjes), langs de fissuur en subpleuraal (min of meer kenmerkend voor sarcoïdose). B. Opname van dezelfde patiënt 6 maanden na de behandeling met infliximab. Er is een evidente afname van de onder A. beschreven noduli.<sup>6</sup>

### *Nieuwe ontwikkelingen*

Het cytokine TNF- $\alpha$  speelt een belangrijke rol in de pathogenese van sarcoïdose.<sup>3,4</sup> Zoals al eerder werd genoemd, hebben studies aangetoond dat bij actieve sarcoïdose de afgifte van TNF- $\alpha$  door alveolaire macrofagen is toegenomen. Bij stabiele patiënten neemt de release van TNF- $\alpha$  tijdens behandeling met corticosteroiden af. Bij patiënten met een progressief beloop neemt de afgifte van TNF- $\alpha$  juist toe ondanks behandeling met corticosteroiden.<sup>1,3</sup> Verschillende middelen die effectief zijn bij de behandeling van sarcoïdose, blijken de TNF- $\alpha$ -release door alveolaire macrofagen succesvol te onderdrukken. Deze middelen zijn onder andere prednison, methotrexaat en azathioprine.

Dit succes heeft ertoe geleid dat er interesse is ontstaan in het gebruik van specifiekere anti-TNF- $\alpha$ -middelen bij de behandeling van sarcoïdose. De laatste jaren zijn vele artikelen verschenen die het succesvolle gebruik van één of meer anti-TNF- $\alpha$ -middelen bij sarcoïdosepatiënten beschrijven. Zoals thalidomide (Softenon) en de zogenoemde 'biologicals', die rechtstreeks TNF- $\alpha$  remmen. Deze laatste middelen zijn de TNF- $\alpha$ -receptorantagonist etanercept, het chimere monoclonale antilichaam infliximab en het humane monoclonale antilichaam adalimumab. Infliximab wordt intraveneus toegediend, terwijl etanercept en adalimumab subcutaan worden gegeven. Deze middelen zijn ontwikkeld voor de behandeling van sepsis, maar later vooral bruikbaar gebleken

bij reumatoïde artritis, psoriasis, artritis psoriatica, spondylitis ankylopoetica en de ziekte van Crohn, ook wel sarcoïdose van de darm genoemd.

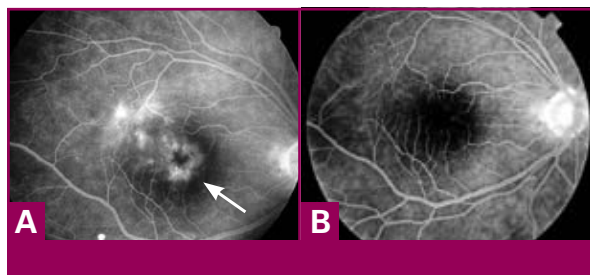
Er is echter een verschil in effectiviteit tussen de verschillende middelen bij de ziekte van Crohn. Infliximab lijkt effectiever dan adalimumab, en etanercept is nauwelijks van waarde. Bij psoriasis en de extraspinale verschijnselen van spondylitis ankylopoetica zijn de antilichamen ook effectiever dan de receptorantagonist. Bij sarcoïdose worden vergelijkbare resultaten in effectiviteit gevonden als bij de ziekte van Crohn.

Infliximab en adalimumab zijn geassocieerd met een verhoogd risico op reactivering van tuberculose. Verder dient men zich te realiseren dat er een (licht) verhoogd risico op infecties bestaat en dat infecties ogenschijnlijk milder verlopen.

Bij de ziekte van Crohn is aangetoond dat infliximab aan cellen bindt die TNF- $\alpha$  afgeven, wat leidt tot een antilichaamafhankelijke cellysis. Dit is geassocieerd met een gereduceerde inflammatoire respons, waardoor de gevoeligheid voor onder andere bacteriële luchtweginfecties toeneemt. Er wordt geadviseerd om rond electieve operaties de behandeling te onderbreken. Bij het ondergaan van tandheelkundige ingrepen wordt antibiotische profylaxe geadviseerd.

### *Infliximab*

Uit de tot nu toe gerapporteerde resultaten blijkt dat infliximab het effectiefst is bij de behande-



**Figuur 3.** A. Afbeelding van het netvlies met zwelling van de blinde vlek (macula oedeem; pijl) van het rechter oog. B. Afbeelding van hetzelfde oog met een volledig genormaliseerde blinde vlek (zwarte cirkel in het midden) een jaar na de behandeling met infliximab.

ling van sarcoïdose. Het succesvolle gebruik van infliximab bij de behandeling van chronische sarcoïdose is voor het eerst gerapporteerd in 2001.<sup>1</sup> Sindsdien zijn er meer dan 30 casereports en case-series gepubliceerd waarin de meerwaarde van de behandeling met infliximab bij refractaire sarcoïdose wordt beschreven. De effectiviteit van TNF- $\alpha$ -remmers is beschreven bij de volgende uitingen van sarcoïdose: long, huid, lupus pernio, oog en neurologische manifestaties inclusief de dunne vezelneuropathie.<sup>4</sup> Deze observaties hebben uiteindelijk geleid tot 2 gerandomiseerde studies. Beide studies tonen een gunstig effect van de behandeling met infliximab bij chronische sarcoïdose ten opzichte van een placebo aan. De grootste studie bevatte 138 patiënten, waarin de patiënten na een oplaaddosis bij start en na 2 weken met respectievelijk 3 mg/kg of 5 mg/kg per 6 weken werden behandeld.<sup>5</sup> Deze studie toonde na een behandeling van 24 weken een significante verbetering van de vitale capaciteit en de röntgenfoto. Een gemis in deze studie was onder andere dat niet naar de diffusiecapaciteit is gekeken en geen adequaat onderzoek is gedaan naar de kwaliteit van leven. Ook is de verandering van moeheid niet als secundair eindpunt meegenomen.

In het St. Antonius Ziekenhuis in Nieuwegein zijn buiten deze studie 15 sarcoïdosepatiënten met zowel pulmonale als extrathoracale pathologie volgens hetzelfde schema behandeld (5 mg/kg per 6 weken gedurende een half jaar). Van deze 15 patiënten vertoonden 11 een substantiële verbetering, zowel klinisch als radiologisch (indien van toepassing). Tevens trad een duidelijke verbetering op van de kwaliteit van leven en nam de moeheid af.

In studies bij patiënten met reumatoïde artritis en

spondylitis ankylopoetica is aangetoond dat voor het verkrijgen van een positief resultaat van de behandeling, de dosis en het interval tussen de giften van cruciaal belang zijn. Indien voor een interval van 4 weken tussen 2 giften wordt gekozen, is het bereikte resultaat gunstiger dan bij langere intervallen. Patiënten geven daarbij zelf aan dat bij langere intervallen een soort terugval (of zelfs rebound-effect) optreedt. Een of 2 weken vóór de volgende gift is dan het positieve effect van de vorige gift volledig teniet gedaan. Bij follow-upstudies dient hier zorgvuldig rekening mee gehouden te worden om een beter beeld te verkrijgen van de werkelijke waarde van infliximab bij chronische therapieresistente sarcoïdosepatiënten.

Inmiddels kan, gebaseerd op eigen ervaringen, worden vastgesteld dat het verkorten van het interval bij sarcoïdose gunstig werkt. In het academisch ziekenhuis Maastricht zijn 15 sarcoïdosepatiënten behandeld met infliximab volgens een aangepast schema (5 mg/kg per 4,5 week gedurende een jaar). De indicatie varieerde van pulmonale pathologie, niet reagerend op de gebruikelijke therapie, tot dunne vezelneuropathie met autonome dysfunctie. Deze 15 patiënten vertoonden allen een substantiële verbetering, zowel klinisch als wat betreft de kwaliteit van leven. Opvallend was dat na een jaar de verbetering nog duidelijker was dan na een half jaar. Na verloop van tijd kregen 2 patiënten problemen ten gevolge van de vorming van antilichamen. Deze 2 patiënten zijn vervolgens behandeld met adalimumab. Deze behandeling is bij 1 van deze 2 patiënten succesvol.

Internationaal, onder andere in Cincinnatti, zijn ook positieve ervaringen opgedaan bij het aanpassen van de dosis en het verkorten van het interval. De resultaten bij 56 patiënten, respectievelijk 82 patiënten vertonen enige discrepantie met de gemiddeld positieve resultaten van de studie beschreven door Baughman et al.<sup>5</sup> Inmiddels is door vertegenwoordigers van de internationale wetenschappelijke organisatie van sarcoïdose belanghebbenden 'World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous disorders'(WASOG) een richtlijn in voorbereiding om infliximab op te nemen in het advies voor behandeling van refractaire sarcoïdose. Hopelijk zal dat leiden tot het doorbreken van de huidige patstelling, namelijk dat de meeste zorgverzekeraars het middel onder geen enkele voorwaarde vergoeden voor de behandeling van therapieresistente sarcoïdosepatiënten. Bij behandeling van therapieresistente neurologische laesies, long-

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Sarcoïdose is een multiorgaanaandoening met een divers klachtenpatroon, waarvan moeheid één van de belangrijkste problemen is.
2. Het ontbreken van begrip van hun omgeving voor de ernst van de aandoening is een groot probleem voor sarcoïdosepatiënten.
3. Infliximab, een anti-TNF- $\alpha$ -middel, is een goed alternatief voor ernstige chronische sarcoïdosepatiënten, niet alleen voor de indicatie longpathologie, maar ook voor extrathoracale pathologie.
4. Het doseringsschema van infliximab bij ernstige sarcoïdose wijkt af van het oorspronkelijke schema bij bijvoorbeeld reuma. Het interval (maximaal om de 5 weken) en de dosis dienen te worden aangepast om het gewenste resultaat te bewerkstelligen.
5. Hoewel er nog geen officiële registratie is verkregen, dient in goed gedefinieerde gevallen het voorschrijven van infliximab mogelijk te zijn.

afwijkingen (zie *Figuur 2*) en ooglaesies (zie *Figuur 3*) is infliximab uiterst succesvol gebleken.

### *Etanercept*

Het effect van etanercept is ook bestudeerd bij sarcoïdosepatiënten. In een open-labelstudie werden 17 patiënten met acute longsarcoïdose behandeld met etanercept. Er werd geen positief effect gevonden en bovendien verslechterde één van deze patiënten tijdens de therapie. Een gerandomiseerde studie met etanercept versus placebo bij patiënten met chronische oculaire sarcoïdose kon ook geen voordeel ten opzichte van placebo aantonen. In deze studie verslechterde eveneens één van de patiënten ondanks de therapie.<sup>4</sup> Er bestaat slechts weinig informatie over de mogelijke toepasbaarheid van adalimumab bij sarcoïdose.

### *Niet-medicamenteuze behandeling*

Naast de medicamenteuze therapievormen zijn begeleiding en ondersteuning van de sarcoïdosepatiënt van groot belang om de ongunstige weerslag van de aandoening op de familiale, sociale en professionele relaties zoveel mogelijk tegen te gaan. Algemene klachten, in het bijzonder de moeheid, zijn niet altijd goed te objectiveren en kunnen, nadat alle meetbare afwijkingen zijn genormaliseerd, persistenten. Dit heeft belangrijke gevolgen voor de kwaliteit van leven van de patiënt. Erkenning van het ziek zijn, inclusief de moeheid, is belangrijk voor iedere sarcoïdosepatiënt. Zowel de patiënt, zijn omgeving,

de werkgever, als eventueel de betrokken bedrijfsarts dient goed te worden ingelicht.

### **Conclusie**

De beschreven observaties in de literatuur ondersteunen een potentiële rol voor anti-TNF- $\alpha$ -middelen, voornamelijk infliximab, bij de behandeling van sarcoïdose. Veel vragen blijven bestaan: wat is een goede reden om behandeling te starten en wanneer kan deze gestopt worden?

Anti-TNF- $\alpha$ -middelen zijn kostbaar en bij de behandeling kunnen complicaties optreden. Dat neemt niet weg dat in goed omschreven gevallen infliximab een duidelijk voordeel kan bieden met een verbetering van de kwaliteit van leven, vermindering van de klachten en het bieden van de mogelijkheid om het arbeidsproces te hervatten en normaal aan het sociale leven deel te nemen. Hoewel het middel niet goedkoop is, kan het per saldo toch kostenbesparend werken, bijvoorbeeld doordat er minder beroep zal worden gedaan op arbeidsongeschiktheidvoorzieningen.

### **Algemene informatie**

Voor informatie over sarcoïdose en het aanvragen van voorlichtingsmateriaal kunt u zich wenden tot de Sarcoïdose Belangenvereniging Nederland (SBN):

e-mailadres: [sarcoïdose.info@vumc.nl](mailto:sarcoïdose.info@vumc.nl)

website: [www.sarcoïdose.nl](http://www.sarcoïdose.nl)

of de WASOG-website: [www.pinali.unipd.it/sarcoi](http://www.pinali.unipd.it/sarcoi)



## Referenties

1. *Baughman RP, Lower EE, Du Bois RM. Sarcoidosis. Lancet 2003;36:1111-8.*
2. *Hoitsma E, Marziniak M, Faber CG, Reulen JP, Sommer C, De Baets M, et al. Small fiber neuropathy in sarcoidosis. Lancet 2002;359:2085-6.*
3. *Moller DR. Treatment of sarcoidosis - from a basic science point of view. J Intern Med 2003;253:31-40.*
4. *Baughman RP, Lower EE. Therapy for sarcoidosis. Eur Respir Mon 2005;32:301-15.*
5. *Baughman RP, Drent M, Kavuru M, Judson MA, Costabel U, Du Bois RM, et al. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:795-802.*
6. *Fouchier SM, Möller GM, Van Santen-Hoeufft M, Faber CG, Smeenk FW, Drent M. Succesvolle behandeling van therapieresistente sarcoidose met infliximab. Ned Tijdschr Geneesk 2004;148:2446-50.*

Ontvangen 15 januari 2007, geaccepteerd 2 april 2007.

### Samenvatting van de productkenmerken

**Naam van het geneesmiddel:** Nasonex<sup>®</sup>, neusspray, suspensie 50 microgram/verstuving. **Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling:** Mometasonfuroaat (in de vorm van monohydraat), 50 microgram/verstuving. **Hulpstoffen:** Colloïdale cellulose BP 65 cps (microkristallijne cellulose en natriumcarmellose), glycerol, natriumcitraat dihydraat, citroenzuur monohydraat, Polysorbaat 80, benzalkoniumchloride, fenylethyl alcohol, gezuiverd water. **Farmaceutische vorm:** Neusspray, suspensie. Witte tot gebroken witte opake suspensie. **Klinische gegevens:** **Therapeutische indicaties:** Nasonex is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en kinderen van 12 jaar en ouder om de symptomen van seizoengebonden allergische of niet-seizoengebonden allergische rhinitis te behandelen. Nasonex is ook geïndiceerd voor gebruik bij kinderen tussen 6 en 11 jaar om de symptomen van seizoengebonden allergische of niet-seizoengebonden allergische rhinitis te behandelen. Bij patiënten met een anamnese van matige of ernstige symptomen van seizoengebonden allergische rhinitis, kan een profylactische behandeling met Nasonex gestart worden vanaf 4 weken voor de verwachte start van het pollenseizoen. Nasonex neusspray is geïndiceerd voor de behandeling van neuspolyposen bij volwassenen van 18 jaar en ouder. **Dosering en wijze van toediening:** Na het Nasonex pompje eerst in werking gesteld te hebben (gewoonlijk 6 tot 7 keer drukken totdat een gelijkmatige verstuving wordt waargenomen), komt bij elke druk op het pompje ongeveer 100 milligram mometasonfuroaatsuspensie vrij; deze verstuving bevat mometasonfuroaat monohydraat gelijk aan 50 microgram mometasonfuroaat. Indien het verstuvingspompje gedurende 14 dagen of langer niet gebruikt wordt, moet het opnieuw in werking gesteld worden voor het volgende gebruik. **Seizoengebonden of niet-seizoengebonden allergische rhinitis:** **Volwassenen (inclusief oudere patiënten) en kinderen van 12 jaar en ouder:** Doorgaans wordt een dosering aanbevolen van twee verstuvingen (50 microgram/verstuving) in elk neusgat eenmaal per dag (totale dosis 200 microgram). Zodra de symptomen onder controle zijn, is een dosisverlaging tot één verstuving in elk neusgat (totale dosis 100 microgram) voldoende als onderhoudsbehandeling. Indien de symptomen niet adequaat onder controle zijn, mag de dosis verhoogd worden tot een maximale dagelijkse dosis van vier verstuvingen in elk neusgat eenmaal per dag (totale dosis 400 microgram). Een verlaging van de dosis wordt aanbevolen nadat de symptomen onder controle zijn. **Kinderen tussen 6 en 11 jaar:** Doorgaans wordt een dosering aanbevolen van één verstuving (50 microgram/verstuving) in elk neusgat eenmaal per dag (totale dosis 100 microgram). Bij sommige patiënten met seizoengebonden allergische rhinitis vertoont Nasonex een klinisch significant effect binnen 12 uur na de eerste dosis. Het optimale effect van de behandeling wordt echter niet bereikt tijdens de eerste 48 uur. Daarom moet de patiënt Nasonex regelmatig blijven gebruiken om een optimaal therapeutisch voordeel te verkrijgen. **Neuspolyposis:** Doorgaans wordt voor polyposis een dosering aanbevolen van twee verstuvingen (50 microgram/verstuving) in elk neusgat eenmaal per dag (totale dagelijkse dosis van 200 microgram). Indien de symptomen na 5 tot 6 weken niet adequaat onder controle zijn, mag de dosis verhoogd worden tot een dagelijkse dosis van vier verstuvingen in elk neusgat tweemaal per dag (totale dagelijkse dosis 400 microgram). De dosis dient verlaagd te worden zodra de symptomen onder controle zijn. Indien na 5 tot 6 weken geen verbetering van de symptomen wordt waargenomen met een tweemaal daagse toediening, moeten alternatieve therapieën overwogen worden. **Studies naar de werkzaamheid en veiligheid van Nasonex neusspray voor de behandeling van neuspolyposis hebben 4 maanden geduurd.** Voor toediening van de eerste dosis dient u de verstuiver goed te schudden en 6 tot 7 maal op het pompje te drukken (totdat een gelijkmatige verstuving wordt verkregen). Indien het pompje gedurende 14 dagen of langer niet gebruikt wordt, stel dan het pompje opnieuw in werking zoals hiervoor beschreven. **Vóór gebruik de verstuiver goed schudden.** Het flesje moet weggegooid worden nadat het vermeld aantal verstuvingen gebruikt is of 2 maanden na het eerste gebruik. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor één van de bestanddelen van Nasonex. Nasonex mag niet gebruikt worden bij onbehandelde, lokale infecties van de neusmucosa. Aangezien corticosteroiden de wondgenezing remmen, mogen patiënten die recent een neusoperatie hebben ondergaan of een neusletsel hebben gehad, geen nasale corticosteroiden gebruiken totdat genezing is opgetreden. **Bijwerkingen:** Aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen gerapporteerd tijdens klinische studies voor allergische rhinitis bij volwassenen en adolescenten patiënten, omvatten: **Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumandoeningen:** Vaak: epistaxis, faryngitis, nasaal brandend gevoel, nasale irritatie, nasale ulceratie. **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:** Vaak: hoofdpijn. De epistaxis stopte gewoonlijk spontaan en was niet ernstig; de incidentie ervan was hoger dan bij placebo (5%), maar vergelijkbaar of lager dan bij de bestudeerde actieve nasale corticosteroiden die als controle werden gebruikt (tot 15%). De incidentie van alle andere bijwerkingen was vergelijkbaar met die van placebo. Bij de pediatrie populatie was de incidentie van bijwerkingen, bijvoorbeeld epistaxis (6%), hoofdpijn (3%), nasale irritatie (2%) en niezen (2%), vergelijkbaar met die van placebo. Bij patiënten die behandeld werden voor neuspolyposis was de totale incidentie van bijwerkingen vergelijkbaar met die van placebo en gelijk aan die waargenomen bij patiënten met allergische rhinitis. Aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen gerapporteerd bij  $\geq 1\%$  van de patiënten tijdens klinische studies voor polyposis, omvatten: **Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumandoeningen:** Infectie van de bovenste luchtwegen: 200 microgram eenmaal per dag; vaak; 200 microgram tweemaal per dag; soms. Epistaxis: 200 microgram eenmaal per dag; vaak; 200 microgram tweemaal per dag; zeer vaak. **Maag-darmstelselaandoeningen:** Keelirritatie: 200 microgram tweemaal per dag; vaak. **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:** Hoofdpijn: 200 microgram eenmaal per dag; vaak; 200 microgram tweemaal per dag; vaak. Na intranasale toediening van mometasonfuroaat monohydraat kunnen zelden acute overgevoeligheidsreacties, waaronder bronchospasmen en dyspnoe, optreden. Zeer zelden werden gevallen van anafylaxie en angioneurotisch oedeem gerapporteerd. Verandering van reuk en smaak werden zeer zelden gerapporteerd. Systemische effecten van nasale corticosteroiden kunnen optreden, vooral bij langdurig gebruik van hoge doses.  **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:** Schering-Plough BV, Maarssebroeksedijk 4, 3542 DN Utrecht, Nederland. **Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen:** RVG 21613 (140 verstuvingen). **Afleveringswijze:** Geneesmiddel op medisch voorschrift. **Datum van herziening van de tekst:** 31 mei 2005.

Schering-Plough BV  
Postbus 1364, 3600 BJ Maarsse

**Nasonex**<sup>®</sup> 1dd  
[mometasonfuroaat]

## Correspondentieadres

**Mw. prof. dr. M. Drent, longarts**

Academisch ziekenhuis Maastricht  
Afdeling Longziekten, ild care team  
Postbus 5800  
6202 AZ Maastricht  
Tel.: 043 387 70 43  
E-mailadres: m.drent@lung.azm.nl

**Dr. J.C. Grutters, longarts**

St. Antonius Ziekenhuis  
Afdeling Longziekten  
Koekoekslaan 1  
3435 CM Nieuwegein

**Dr. T.L.Th.A. Jansen, reumatoloog**

Medisch Centrum Leeuwarden  
Afdeling Reumatologie  
Postbus 888  
8901 BR Leeuwarden

**Mw. prof. dr. D. van der Heijde, reumatoloog**

Leids Universitair Medisch Centrum  
Afdeling Reumatologie  
Postbus 9600  
2300 RC Leiden

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: geen gemeld.