

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikums Halle (Saale) (Direktor: Prof. Dr. med. K. Werdan) und der Klinik für Innere Medizin II (CA: Priv.-Doz. Dr. med. W. Schütte) des Krankenhauses „Martha Maria“ Halle-Dörlau

**Auswertung von Therapien mit den
TNF- α -Antagonisten Infliximab und Adalimumab
sowie dem Proliferationshemmer Mycophenolat Mofetil
bei Patienten mit Sarkoidose**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Dr. med. dent.

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von: Eric Weise
geb.: 18.04.1961 in Aschersleben

1. Prof. Dr. med. Christian Witt (Berlin)
2. Prof. Dr. med. Stefan Hammerschmidt (Leipzig)
3. PD Dr. med. Wolfgang Schütte

11.05.2010
14.02.2011

Gewidmet

in Dankbarkeit meiner Familie, meinen Eltern und meiner Tochter Lisa

Referat

Bei Patienten mit histologisch gesicherter Sarkoidose und einer daraus resultierenden Therapiebedürftigkeit wurde bei fehlender bzw. nicht ausreichender Steroidwirkung oder bei Kontraindikationen gegen Steroide weiterführende Therapiemaßnahmen eingesetzt. Dabei wurden 26 Patienten mit Infliximab, 60 Patienten mit Adalimumab und 49 Patienten mit Mycophenolat Mofetil behandelt. In einer retrospektiven Auswertung von Patientenunterlagen wurden dabei prospektiv erhobene Daten zur Wirksamkeit dieser Therapeutika in Bezug auf die Lungenfunktion, den Röntgen – Score und die Fatigue-Symptomatik erhoben. Die gemittelte Ansprechrate aus diesen drei Wirksamkeitskriterien zeigte bei der Therapie mit Infliximab ein Ansprechen von 30 %, bei der Therapie mit Adalimumab ein Ansprechen von 15 % und die Ansprechrate von Mycophenolat Mofetil lag bei 11,5 %. Damit zeigte sich für alle drei Therapeutika ein Signal, dass eine Wirksamkeit bei Sarkoidosepatienten vorliegt. Kriterien für den Einsatz eines bestimmten Medikaments konnte nicht gefunden werden. Die gezeigten Effekte müssten in einer randomisierten Phase – III – Studie bestätigt werden.

Weise, Eric: Auswertung von Therapie mit den TNF- α -Antagonisten Infliximab und Adalimumab sowie dem Proliferationshemmer Mycophenolat Mofetil bei Sarkoidose
Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 74 Seiten, 2010

Inhaltsverzeichnis

Seite

1	Einleitung	
1.1	Definition	1
1.2	Historie.....	1
1.2.1	Epidemiologie.	3
1.2.2	Ätiologie	4
1.2.3	Krankheitsverlauf und Symptomatik	5
1.2.4	Diagnostik – Serologie	8
1.2.5	Differentialdiagnose	9
1.2.6	Therapie.....	10
1.3	Fatigue-Syndrom	10
1.3.1	Begriffsdefinition	10
2	Immunologie und Pathogenese	
2.1	B- und T-Zellen; CD4/CD8-Quotient	14
2.1.1	Rezeptoren und Oberflächen-Antigene	16
2.1.2	Monozyten- und Makrophagen	18
2.1.3	Botenstoff – TNF- α	19
2.2	Fragliche Antigene bei Sarkoidose	20
2.3	Granulom	21
2.4	Beeinflussung des Immunsystems mittels nichtsteroidaler Antirheumatika	22
2.4.1	Infliximab	23
2.4.2	Adalimumab	25
2.4.3	Mycophenolat Mofetil	27
2.5	Antirheumatika und Sarkoidose	28
2.5.1	Einsatz von „biologicals“ bei entzündlichen Erkrankungen	30
2.5.2	Beeinflussung des Krankheitsverlaufes	30
2.5.3	Nebenwirkungen und Kontraindikationen	31
3	Zielstellung	

4	Material und Methoden	
4.1	Patientenaufklärung.....	35
4.2	Probandenkollektiv - Patientenauswahl	35
4.3	Standardisierte Untersuchungsabläufe	36
4.3.1	Röntgen.....	36
4.3.2	Fatigue-Syndrom-Charakteristika	37
5	Ergebnisse	38
5.1	Gesamtzahl der behandelten Patienten.....	38
5.2	Ergebnisse der Sarkoidose-Therapie mit Infliximab.....	39
5.3	Ergebnisse der Sarkoidose-Therapie mit Adalimumab.....	42
5.4	Ergebnisse der Sarkoidose-Therapie mit MMF.....	44
5.5	Zusammenfassende Ergebnisse.....	46
5.6	Geschlechtsspezifische Ansprechrate der biologicals.....	49
6	Diskussion	52
7	Schlussfolgerungen	60
8	Zusammenfassung	61
9	Literaturverzeichnis	63
10	Abbildungen	71
11	Tabellen	72
12	Thesen	73
13	Lebenslauf	
14	Eidesstattliche Erklärung	
15	Erklärung über frühere Promotionsversuche	
16	Danksagung	

Abkürzungsverzeichnis

a	Jahr
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
AIDS	Immunschwäche, ausgelöst durch HI-Virus
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BSR	Blutsenkungsreaktion
CT	Computer-Tomografie
CD4	T-Helfer-Zellen (Lymphozyten)
CD8	T-Supressor-Zellen (Lymphozyten – zytotoxisch)
CRP	Kohlenstoffreaktives Protein
DMARDS	disease modifying antirheumatic drugs Rheuma-Basistherapeutika oder krankheitsmodifizierende Substanzen
DNA	Desribonukleinsäure
FAS	(fatigue assesment scale) Fatiguebewertungsskala
FEV ₁ , FVC	absolutes forciertes Volumen der ersten Sekunde
HLA	(human leucozyte antibody) – menschlicher Antikörper
MMF	Mycophenolat Mofetil
MPA	Mycophenolsäure
MRT	Magnet-Resonanz-Tomografie
MTX	Methotrexat (Medikament)
IL-1, IL-2, IL-6, IL-8	Interleukine L (Zytokine)
IgG	Immunglobulin G
QOL	(quality of life scale) Lebensqualitätsparameter
RA	Rheumatoid-Arthritis
Tbc (TB)	Tuberkulose
VK	Inspiratorische Vitalkapazität
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

1 Einleitung

1.1 Definition

Die Sarkoidose ist eine systemische granulomatöse Erkrankung unbekannter Ursache. Histologisch ist sie gekennzeichnet durch nichtverkäsende, epitheloide Granulome in verschiedenen Organen und Geweben, mit Symptomen, die von der Lokalisation und dem Schweregrad der Erkrankung abhängig sind (13).

1.2 Historie

Als Erstbeschreiber der Sarkoidose kann **Jonathan Hutchinson** (1828-1913) angesehen werden. Er stellte 1863 einen an Gicht erkrankten Patienten vor, der zusätzlich Hautveränderungen aufwies und vier Jahre später an Nierenversagen verstarb. Hutchinson führte dies jedoch auf die Gicht zurück.

Heute wird ein kausaler Zusammenhang zwischen chronischer Sarkoidose und einem veränderten Kalziumstoffwechsel mit Kalziurie gesehen, was zu einer Nephrokalzinose führen kann (27, 28).

Ernst-Henri Besnier (1831-1909), ein französischer Dermatologe, beschrieb 1889 eine symmetrische Hautveränderung der Extremitäten „Lupus pernio de la face: synovites fangeuses (scrofulo tuberculeuses) symmetriques des extremities superiereures“ (5).

Caesar-Peter Boeck (1845-1917), Dermatologe in Oslo, erwähnte 1899 in dem wissenschaftlichen Aufsatz „Multiple benign sarkoid of the skin“ die histologischen Hautveränderungen.

Erstmalige Beschreibung eines Sarkoidosegranuloms. Diese Hautveränderungen sind seitdem als **Boeck'sche Sarkoidose** bekannt. Er äußerte den Verdacht, Sarkoidose sei eine systemische Erkrankung (7).

Christian Frederick Heerfordt (1871-1953), ein dänischer Ophthalmologe, beschrieb 1909 eine fieberhafte Entzündung der Bindehaut mit Nervenbeteiligung.

Als Begleiterscheinung trat eine Pleozytose im Liquor auf. Da auch bei Mumps eine derartige Zellvermehrung im Liquor cerebrospinalis nachweisbar sein kann, deutete er diese Erkrankung als Mumps. Der Symptomkomplex *Uveitis, Parotitis und Hirnbeteiligung* ist nach ihm benannt worden (26).

Alexander Bittorf (1876-1940), ein deutscher Pulmologe, beschrieb 1915 bei einem Patienten eine pulmonale Sarkoidose, Lupus pernio, Lymphadenopathie und Splenomegalie. Auch Bittorf glaubte an eine Systemerkrankung (6).

Jörg-Nilsen Schaumann (1879-1953), ein schwedischer Dermatologe, bestätigte die Theorie von Boeck, dass es sich bei der Sarkoidose um eine Systemerkrankung handelt, die ein vielfältiges klinisches Bild bieten kann.

„Étude sur le lupus pernio et ses rapports avec les Sarkoides et la tuberculose“ (56).

Er gab der Sarkoidose den Namen Lymphogranulomatosis benigna, um sie vom Hodgkin-Lymphom abzugrenzen (1936) (57).

Ansgar Kveim (1892-1966) aus Norwegen, Dermatologe, spritzte 1941 Sarkoidose-Patienten intradermal Sarkoidose-befallenes Lymphknotengewebe. Diese Patienten reagierten mit einer Impfpapeln. Bei den Patienten waren Tuberkulose und Lymphogranuloma venerum vorher ausgeschlossen worden. Für die Hautreaktion wurde ein unbekanntes Agens angenommen, was sich von der Tuberkulose unterscheidet (36).

Louis Siltzbach (1906-1980) wiederholte diesen Test mit einer Milzsuspension von Sarkoidose-Patienten mit ähnlichem Erfolg. Der Test hat heute noch Gültigkeit und heißt „Kveim-Siltzbach-Test“ (60).

Sven Halvar Löfgren (1910-1978), schwedischer Arzt, beschrieb 1953 die akute Verlaufsform anhand der Trias Erythema nodosum, Arthritis und bilaterale Lymphadenopathie. Der beschriebene Systemkomplex ist nach ihm benannt worden. 1951 wurden erstmalig Kortikosteroide mit Erfolg eingesetzt (38).

1958 führte Wurm die radiologische Einteilung für die Beurteilung der Lungensarkoidose ein.

1.2.1 Epidemiologie

Landesweit variieren Berichte über Inzidenz und Prävalenz dieser Krankheit. Wahrscheinlich sind die Ursachen dafür in den unterschiedlichen Möglichkeiten der medizinischen Erfassung sowie standardisierten diagnostischen Kriterien zu suchen, die in vielen Ländern gravierend unterschiedlich sind. Die Krankheit kommt weltweit vor und ist für alle Rassen beschrieben. Die Prävalenz liegt in den USA und Europa bei 1-40/100000 Einwohnern.

Laut Thomas et al. liegt die Prävalenz am höchsten bei Puertoricanern und Schwarzen in den USA (62).

In Spanien und Italien spricht man von < 10/100.000 Einwohner.

In Schweden liegt sie bei 65/100.000 Einwohner.

In den Vereinigten Staaten spricht man von 2,4 % an Sarkoidose erkrankten Menschen unter der schwarzen Bevölkerung (43). Die Mortalität liegt bei ca. 5 % (49).

In Deutschland wird die Inzidenz auf 10 - 12/100.000 Einwohner und die Prävalenz auf 45/100.000 Einwohner geschätzt (34).

Die Altersverteilung, der an Sarkoidose erkrankten Patienten liegt Ende des 30., Anfang des 40. Lebensjahres für beide Geschlechter. Es scheint, dass jenseits des 50. Lebensjahres eher Männer als Frauen betroffen sind (55).

Es stellt sich die Frage nach der genetischen Disposition. Ca. 200 Fälle sind weltweit beschrieben, in denen eine familiäre Häufung auftrat. Die größte Häufigkeit der Erkrankung wurde bei eineiigen Zwillingen festgestellt (21).

Es konnte eruiert werden, dass Verwandte ersten und zweiten Grades von Sarkoidose-Patienten ein erhöhtes Risiko haben, ebenfalls an Sarkoidose zu erkranken (53).

Kieler Wissenschaftler (Team um Prof. Stefan Schreiber) von der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel entdeckten 2005 die genetische Veranlagung zur Sarkoidose.

Eine einzige Veränderung im Eiweiß BTNL 2 erhöhte das Risiko an Sarkoidose zu erkranken um 60 %.

1.2.2 Ätiologie

Es liegt bislang kein Beweis für ein Agens vor, das als Ursache der Sarkoidose in Frage kommt. Die Ursache der Sarkoidose ist bis heute ungeklärt. Man vermutet bestimmte Umweltfaktoren und genetische Prädispositionen als Risikofaktoren.

Eine gesteigerte Immunreaktion auf inhalede Antigene, z.B. Viren, Bakterien, anorganische oder organische Substanzen, wird postuliert (14).

1.2.3 Krankheitsverlauf und Symptomatik

Die Krankheit wird in eine akute und in eine chronische Verlaufsform unterteilt. Die Erkrankung kann in jedem Organsystem vorkommen (39).

Die Sarkoidose wird häufig bei Routineuntersuchungen im Röntgen-Thorax als Zufallsbefund diagnostiziert.

Der Patient kann zu diesem Zeitpunkt beschwerdefrei sein, obwohl schon charakteristische morphologische Veränderungen vorliegen. Die Symptome sind abhängig von der Lokalisation und können fehlen, leicht oder schwer sein.

Die akute Form der Erkrankung manifestiert sich innerhalb weniger Wochen. Hierzu zählt das Löfgren-Syndrom mit bihiläre Lymphadenopathie, Arthralgien und Erythema nodosum sowie das Heerfordt-Syndrom mit Iridozyklitis, Parotitis und Faszialis-Beteiligung. Die chronische Verlaufsform zeigt einen schleichenden Beginn und entwickelt sich über Monate. Bei den Patienten zeigen sich eher unspezifische Symptome, wie Husten, Gewichtsverlust, Fieber, Müdigkeit und Antriebslosigkeit.

Erst der röntgenologische Lungenbefund gibt meist Aufschluss.

Die Organmanifestationen verteilen sich wie folgt:

- Die **Lunge** ist in 90 % aller Fälle betroffen.

Die im Röntgen-Thorax sichtbare Lungenbeteiligung wird international in vier Typen unterteilt:

Tab. 1 Stadien der Lungenbeteiligung

Typ 0	Normalbefund bei isolierter extrapulmonaler Organ-Sarkoidose
Typ I	Bihiläre Lymphadenopathie
Typ II	Bihiläre Lymphadenopathie mit Lungenbefall
Typ III	Lungenbefall ohne Lymphadenopathie
Typ IV	Lungenfibrose

Es handelt sich um eine interstitielle Lungenerkrankung mit Beteiligung der Alveolen, der kleinen Bronchien und kleinen Blutgefäße, oft einhergehend mit bilateraler Lymphadenopathie. Lungeninfiltrate haben im Röntgenbild ein diffuses, feines, mattglasähnliches Erscheinungsbild.

- Die **Leber** ist nach der Lunge (mit 60 - 90 %) das am häufigsten betroffene Organ. Lebergranulome werden mittels Biopsie gefunden, die u. U. asymptomatisch sind und normale Leberfunktionswerte haben.
Eine Hepatomegalie wird bei < 10 % der Patienten beobachtet. Eine progressive und schwere Leberfunktionsstörung mit Gelbsucht ist selten.
- Eine Beteiligung der peripheren **Lymphknoten** ist häufig und meist asymptomatisch; selbst unauffällige Lymphknoten können Granulome aufweisen.
- **Oberer Respirationstrakt**: Die Nasenschleimhäute können beteiligt sein. Außerdem können prinzipiell alle übrigen Strukturen des Respirationstraktes reagieren (v. a. Tonsillen).
- **Haut**: Hautläsionen, wie Plaques, Papeln und subkutane Knötchen sind bei Patienten mit Sarkoidose häufig. Im akuten Stadium kann sich ein Erythema nodosum ausbilden, welches sich an den Streckseiten der Unterschenkel und Unterarme lokalisiert. Die chronische Form – Lupus pernio – mit bläulichen Schwellungen, diese können an Wangen, Lippen, Ohren, Händen und Knien auftreten.
- **Augen**: Eine granulomatöse Uveitis beidseitig wird bei 15 – 20 % der Patienten beschrieben. Zusätzlich kann die Bindehaut betroffen sein. Tränendrüsenbeteiligung kann zu Keratokonjunktivitis sicca führen.

- **Nervensystem:** Das ZNS kann vielfältig beeinträchtigt sein, allerdings sind Hirnnervenlähmungen, insbesondere Fazialislähmungen, am häufigsten und betreffen ca. 5 % der Patienten.

- **Nieren:** Die Sarkoidose kann sich auch an der Niere manifestieren; häufig geschieht dies in Kombination mit anderen Organen (58).
Hyperkalziämie und Hyperkalziurie, auf Grund erhöhter 1,25-Dihydroxyvitamin-D-Produktion durch alveoläre Makrophagen und Sarkoidgranulome (1), können zu Nierensteinen oder Nephrokalzinose mit nachfolgendem Nierenversagen führen.
Das Problem der Hyperkalziämie ist auch bei Tuberkulose bekannt.

- **Gelenke:** Eine akute Polyarthrits kann auftreten. Die chronischen periartikulären Schwellungen und Gelenkschmerzen sind evtl. auf Knochenveränderungen im Bereich der Phalangen zurück zu führen. Die akute periartikuläre Fußknöchelentzündung kommt oft ohne Hautläsionen vor.

- **Herz:** Eine myokardiale Beteiligung, die sich bei ca. 5 – 10 % der Patienten zeigt, kann Angina pectoris, Herzinsuffizienz oder Reizleitungsstörungen verursachen.

- **Hormonsystem:** Der Befall der Hypothalamus-Hypophysen-Achse mit einem Diabetes insipidus ist selten. Drüsen des Gastrointestinaltraktes sind noch seltener betroffen.

- **Knochenmark und Milz:** In 5 – 14 % der Fälle kommt es zur Knochenmarkbeteiligung. In 5 – 10 % der Fälle kann eine Splenomegalie nachgewiesen werden (17, 39).
Es kann zu Milzvergrößerung führen. Die Milz nimmt dabei vermehrt

Blutzellen, vor allem Erythrozyten und Thrombozyten auf, um sie dann auch vermehrt wieder abzugeben – Hypersplenismus.

-Skelettmuskulatur: In der Skelettmuskulatur werden häufig (in 50 – 80 % der Fälle) Granulome gefunden. Am häufigsten betroffen sind die proximale Extremitätenmuskulatur und die Muskeln des Schultergürtels (19, 29, 61).

In wenigen Fällen wurden von Pandaya et al., Pringel und Deware der Befall des Zwerchfelles (Atemmuskulatur) beschrieben (44, 45).

Schwächungen der Muskulatur, insbesondere der Atemmuskulatur, sind wahrscheinlich für die eingeschränkte körperliche Belastbarkeit, Müdigkeit und Antriebslosigkeit der Patienten verantwortlich zu machen (4, 44, 66).

1.2.4 Diagnostik – Serologie

Die diagnostischen Maßnahmen bei Sarkoidose sind von der individuellen Situation im Einzelfall abhängig. Grundsätzlich gilt, dass der diagnostische Aufwand bei der prognostisch günstigeren akuten Form zumeist geringer bleiben kann, als bei der prognostisch ungünstigeren Form der chronischen Sarkoidose.

Bei klinischen Untersuchungen stehen im Vordergrund pulmonale Symptome, wie Dyspnoe, trockener Husten und Thoraxschmerzen. Wie schon beschreiben, sind die Symptome dieser Erkrankung vielfältig (Herzrhythmusstörungen, Krampfleiden, Neuropathien, Depressionen, Hautveränderungen etc.). (13)

Die Müdigkeit bei Sarkoidose ist ein relativ häufiges Symptom, das oft im klinischen Routinebetrieb unterschätzt wird, vor allem, wenn die Befunde aus der apparativen Diagnostik, wie z.B. Laborparameter, Lungenfunktion oder Ultraschall, CT- und MRT-Untersuchungen nicht

pathologisch sind. Bei fundiertem Verdacht wird zunächst ein Röntgenbild der Lunge erstellt.

Mit anschließender Lungenfunktionsprüfung und bestätigter Histologie (epitheloidzellige nicht verkäsende Granulome) aus BAL-Material kann die Diagnose gesichert werden.

Die BAL zeigt eine lymphozytäre Alveolitis mit Erhöhung der CD4+-Zahl und entsprechend erhöhten CD4/CD8-Quotienten.

Das Enzym ACE (SACE) - Angiotensin-Converting-Enzym – ist im Serumspiegel erhöht. Dieses Enzym spiegelt die Makrophagentätigkeit und die Granulomlast wider und kann bei Sarkoidose erhöht sein (37).

Als Verlaufspareter ist die ACE-Aktivität im Serum geeignet, nicht aber als alleiniger Nachweis, da auch zahlreiche andere Erkrankungen erhöhte ACE-Spiegel im Serum aufweisen können (40). Korrelationen zwischen ACE-Werten und klinisch-radiologischem Befund beim Sarkoidose-Verlauf sind bekannt.

Aus der Höhe des ACE-Wertes können allerdings keine prognostischen Schlüsse gezogen werden (33).

Unter Steroid-Therapie normalisieren sich die Werte oft. Das Fortschreiten der Erkrankung ist von der Aktivität der T-Lymphozyten abhängig (15). Diese Zellen exprimieren und sezernieren Zytokin IL-2-R, was ebenfalls im Serum messbar ist.

Neopterin wird von Monozyten und Makrophagen gebildet und bei allen Immunaktivierungen freigesetzt. Auch dieser Marker kann im Serum erfasst und als Verlaufspareter genutzt werden (42).

1.2.5 Differentialdiagnosen

Von der Sarkoidose müssen die Erkrankungen Tuberkulose, Aspergillose, Kryptokokkose, Histoplasmose, Kokzoidomykose, Morbus Hodgkin und zentrales Bronchialkarzinom abgegrenzt werden.

Es ist unklar, ob die bei den wenigen der Hodgkin-Patienten gefundenen typischen Sarkoidgranulome an der Leber (Leberbiopsie) das gleichzeitige Auftreten von zwei Erkrankungen oder aber eine Sarkoidreaktion auf die Neoplasie darstellen. (13)

1.2.6 Therapie

Das Ziel einer effektiven Behandlung ist es, Folgeschäden, wie z.B. Lungenfibrose, zu verhindern und die Lebensqualität zu verbessern.

Die unbekannte Ätiologie lässt eine Kausaltherapie nicht zu.

Die Prognose ist umso günstiger, je jünger der Patient und je akuter die Verlaufsform.

Bei akuter Verlaufsform setzt häufig eine spontane Remission ein.

Bei chronischen Verläufen ist mit Veränderungen der Lungenparenchymstruktur zu rechnen und muss bei der Therapie beachtet werden. Ebenso müssen die Progredienz der Erkrankung, die Vielfalt der Organbeteiligung und die Funktionsminderung beim Therapie-Plan mit einbezogen werden.

Die Akutform wird mit nicht-steroidalen Medikamenten behandelt.

Bei der chronischen Verlaufsform werden Immunsuppressiva eingesetzt.

In jüngster Zeit wurden nicht-steroidale Antirheumatika zur Behandlung der Sarkoidose herangezogen.

1.3 Fatigue-Syndrom – FS

1.3.1 Begriffsdefinition

Das Fatigue-Syndrom (franz: Müdigkeit, Erschöpfung) ist ein Symptom, welches verschiedene chronische Erkrankungen begleitet. Primär hatte sich

das Fatigue-Syndrom in Deutschland als Bezeichnung für ein krebsbedingtes Syndrom etabliert (52, 64, 65).

Der Begriff ist insbesondere bei der Behandlung von Krebspatienten in der Onkologie und der Palliativmedizin gebräuchlich. Fatigue beschreibt eine Erschöpfungssymptomatik auch bei schweren chronischen Herz- und Lungenerkrankungen sowie bei chronischer Sarkoidose, Rheuma, Multipler Sklerose, AIDS und Morbus Crohn. Davon abzugrenzen ist der Begriff "Chronic Fatigue Syndrom" (chronisches Erschöpfungssyndrom), das zwar einen ähnlichen Beschwerdekomples aufweist, aber als eigenständiges Krankheitsbild unklarer Ursache angesehen wird.

Die Pathogenese des Fatigue-Syndroms ist bislang nicht eindeutig geklärt.

Überwiegend wird von multifaktorieller Genese ausgegangen, einschließlich psychologischer Faktoren. Häufig kommt es zu Blutbildveränderungen; Ernährungseinflüsse können ebenfalls beteiligt sein.

Typische Merkmale sind anhaltende Schwäche und Abgeschlagenheit trotz ausreichender Schlafphasen, eine Überforderung bei bereits geringen Belastungen und eine deutliche Aktivitätsabnahme im privaten und beruflichen Umfeld. (64)

Der Patient leidet unter einem deutlichen Ausmaß einer neu aufgetretenen, anderweitig nicht erklärbaren, andauernden oder wiederkehrenden körperlichen oder mentalen Erschöpfung, die zur erheblichen Reduktion seines Aktivitätsniveaus führt.

Es kommt zu einer Verstärkung des schweren Krankheitsgefühls nach Belastung mit einer verzögerten Erholungsphase.

Der Patient benötigt häufig mehr als 24 Stunden, um sich zu erholen, trotz genügenden Schlafangebotes. Er kann das Haus vielfach nicht mehr verlassen, ist häufig bettlägerig (52, 65).

In schwersten Fällen erleben die Betroffenen einen abrupten Zusammenbruch ihres bisherigen Lebens. Neben der körperlichen Beeinträchtigung leiden sie unter sozialen, psychischen und materiellen Folgen.

Arbeitsunfähigkeit, Verlust der Selbstbestimmung und Selbständigkeit, die Leistungsunfähigkeit und damit verbundener Rollenverlust führten die Patienten noch vor einigen Jahren in die soziale Isolation und in das gesellschaftliche Abseits.

Hinzu kam lange Zeit der Glaubwürdigkeitsverlust, da bislang keine diagnostischen Labortests oder objektivierende technische Untersuchungen vorliegen, um Fatigue eindeutig identifizieren zu können.

Erschwert wird die Diagnose außerdem dadurch, dass viele Symptome des Erschöpfungssyndroms als Begleiterscheinungen bei anderen Krankheiten auftreten können.

Fatigue bei Sarkoidose ist ein Symptom, was in der klinischen Praxis häufig unterschätzt wird (65).

Der QOL (Quality of life scale) bzgl. Beweglichkeit, Arbeitsfähigkeit und Aktivität im täglichen Leben ist bei symptomatischen Sarkoidose-Patienten besonders stark herabgesetzt. Derartige Patienten sollten auch auf Depressionen oder Neurosarkoidose untersucht werden.

Fallberichte von schweren Sarkoidoseverlaufsformen zeigen, dass Behandlungen mit Anti-TNF- α -Antikörpern eine Besserung des Fatigue-Syndroms sowie der Sarkoidose-Symptome gebracht haben (65).

Derzeit gibt es allerdings noch keine spezielle Therapie für das Erschöpfungssyndrom.

Viele Betroffene bedürfen der Hilfe des Arztes und des Physiotherapeuten, um ihren Alltag zu meistern. Eine Behandlung wird daher immer individuell und symptombezogen erfolgen.

Ernährungsumstellungen, Schmerz- und Physiotherapie, bei Angststörungen auch Psychotherapie, können das Leben der betroffenen Patienten entlasten.

Zur medikamentösen Behandlung gibt es in der Literatur nur wenige Hinweise, die den QOL verbessern (α -Interferon, Hydrocortison).

Mit Abklingen der Sarkoidose-Symptome nimmt auch die Müdigkeit und Erschöpfung des Patienten wieder ab und seine physische Fitness entwickelt sich positiv.

Bezug nehmend auf Kapitel 7 der „Sarkoidose“-Monographie von De Vries und Wirnsberger „Fatigue, Lebensqualität und Gesundheitszustand bei Sarkoidose“. (64)

In Anlehnung an die unterschiedlichen Begriffsverwendungen des Fatigue-Syndroms wurde diese Einteilung gewählt, weil diese Beschreibung der Erschöpfungssymptomatik auch bei schweren Herz- und Lungenerkrankungen sowie Sarkoidose, Rheuma und anderen chronischen Erkrankungen verwendet wird.

Vor Jahren sprach man nur in der Onkologie von diesen Symptomen. Deshalb wird diese Einteilung für sinnvoll gehalten. Die Pathogenese des Fatigue-Syndroms ist multifaktoriell.

Ähnlich wie bei onkologischen Erkrankungen ist sie von psychologischen Faktoren und Ernährungseinflüssen abhängig, ebenso wie vom Krankheitsverlauf. Diese Symptome halten oft Wochen und Monate über den Behandlungszeitraum hinaus an und beeinträchtigen erheblich die Lebensqualität der Patienten.

In Anlehnung an diese Definition des Begriffs *Fatigue* im erweiterten Sinne (nicht nur auf onkologische Erkrankungen bezogen) wurde von der folgenden Stadieneinteilung ausgegangen:

1. Subjektives Phänomen Erschöpfung
2. Ausprägung und Chronizität refraktär gegen Ausruhen
3. Relevante und multidimensionale klinische Konsequenzen.

Der Schwerpunkt wurde in diesem Symptom-Score auf die Befragung der Patienten nach oben genannten Kriterien gelegt und es wurde hier der Praktikabilität halber folgende Graduierung gewählt:

0	unverändertes Befinden
-1	leichte Verschlechterung
-2	deutliche Verschlechterung
+1	leichte Besserung
+2	deutliche Besserung des Beschwerdekompleses.

Kontrolle des Behandlungserfolges, gemessen an Score-Änderungen

2 Immunologie und Pathogenese

2.1 B- und T-Zellen; CD4/CD8-Ratio

Das immunologische System des Menschen ist ein diffus verteiltes Organ aus ca. 10^{12} Einzelzellen, vor allem Lymphozyten, mit einem Gesamtgewicht von ca. 1 kg (31).

Bei der lymphoiden Entwicklung aus Stammzellen im Knochenmark entstehen die Träger der spezifischen Immunantwort, die T- und B-Lymphozyten.

Die primären lymphatischen Organe sind für die Bildung der T-Lymphozyten(Thymus) und B-Lymphozyten (Bursaäquivalent) verantwortlich. Diese Zellen werden fortwährend erneuert (10^6 neu gebildeten Lymphozyten/Minute), andererseits gehen ständig Lymphozyten in großer Zahl zugrunde.

T- und B-Lymphozyten sehen morphologisch ähnlich aus. Sie durchlaufen unterschiedliche Reifungsschritte.

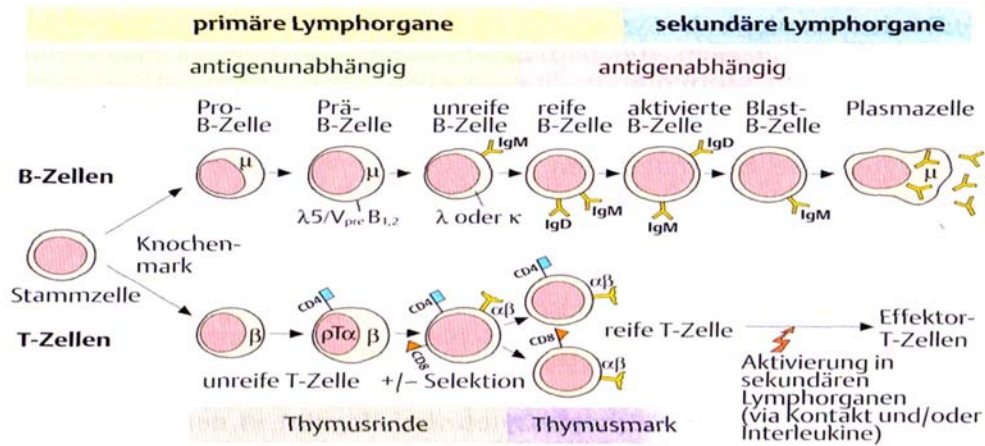


Abb. 1 - Lymphozytogenese (31)

Neben ihrer unterschiedlichen Differenzierung unterscheiden sich T- und B-Lymphozyten in ihren Funktionen, Rezeptoren und Oberflächenmarkern. Sie zeigen verschiedene Antwortmuster auf Zytokine und sind in lymphatischen Organen zu finden.

Untereinander und mit anderen Zellen kommunizieren sie über Zytokine und Botenstoffe (Interleukine und TNF- α), die sie an spezifische Rezeptoren anderer Zellen binden und dort Signale auslösen.

Die Differenzierungsprozesse, die der Spezialisierung von T- und B-Zellen vorausgehen, erfolgen antigenspezifisch in den sekundären lymphatischen Organen, wo der Kontakt zwischen Antigen und Lymphozyten stattfindet.

Immunologische Abwehrmaßnahmen können speziell auf ein Ziel ausgerichtet werden, um beispielsweise Infektionen und deren Auswirkungen auf den Organismus zu mindern. Andererseits sind B- und T-Zellen vermehrt bei Entzündungsprozessen beteiligt.

2.1.1 Rezeptoren und Oberflächen-Antigene

In den befallenen Organen ist die Aktivität der Lymphozyten erhöht. Bei Sarkoidose-Patienten wurde eine deutliche Zunahme einzelner T-Zellfamilien in der Lunge beobachtet.

Der T-Lymphozyt besitzt einen besonderen Rezeptor, mit dessen Hilfe er das Antigen, präsentiert durch ein HLA-Molekül, erkennen kann. Dieser Rezeptor besitzt variable und konstante Regionen. Die variablen Regionen verändern sich spezifisch für das dargebotene Antigen. Man postuliert, dass die Zellen durch ein spezifisches Antigen aktiviert werden (68).

Das macht eine Zuordnung zu einer bestimmten Rezeptorfamilie der T-Zellen möglich.

Die breite und konsequente Auswertung der BAL leistete einen wesentlichen Beitrag zum Verständnis der Immunpathogenese. Die aus der Lavageflüssigkeit isolierten Zellen wurden getrennt und kloniert. Diese gewonnenen Zellen wurden auf ihr biochemisches und immunologisches Verhalten untersucht. Somit hat man hinreichende Kenntnisse bezüglich Mediatoren, Lymphozyten-Subpopulationen und Rezeptoren gewonnen. Patienten mit progredientem Verlauf und mit einer Therapieindikation weisen eine Lymphozytose auf, produzieren vermehrt TNF- α und der IL-2-Rezeptor im Blut ist ebenfalls erhöht. Im peripheren Blut ist die Zahl der T-Helferzellen allerdings vermindert. Man vermutet, dass diese Zellen in das Gewebe abwandern (18).

CD4/CD8-Ratio

Die Differentialzytologie aus BAL-Material zeigt den prozentualen Anteil an Lymphozyten, Granulozyten und Makropagen. Solche Mischbilder zeigen sich vorwiegend bei Wegenerscher Granulomatose und Sarkoidose.

Eine Abgrenzung gegenüber anderen Lymphozytenalveolitiden ist durch die Bestimmung der Lymphozytensubpopulationen möglich.

Bei Sarkoidose beträgt der prozentuale Anteil der T-Helferzellen mehr als 90 %.

Mittels Oberflächenmarker kann man T-Helfer (CD4+) und T-Supressorzellen (CD8+) unterscheiden.

Von diagnostischer Relevanz bei der Sarkoidose ist die Zunahme CD4-positiver Lymphozyten bei gleichzeitiger Abnahme der CD8-positiven Lymphozyten. In der Folge kommt es typischer Weise zu einer drastischen Erhöhung des CD4/CD8-Quotienten.

Der Normalwert des CD4/CD8-Quotienten liegt bei 1,7.

Bei 50 bis 60 % aller Sarkoidose-Patienten mit aktiver Erkrankung liegt der Quotient, abhängig von der momentanen Krankheitssituation, signifikant höher (20).

Laut Costabel, dient ein Quotient >5 als Richtwert.

Im Gegensatz zur Sarkoidose ist die exogen allergische Alveolitis durch erniedrigte CD4/CD8-Quotienten gekennzeichnet (16).

2.1.2 Monozyten und Makrophagen

Zahlreiche Mediatoren im Organismus sorgen dafür, dass Lymphozyten und Makrophagen in das Lungengewebe rekrutiert werden. Die Blutmonozyten werden durch den monozytenchemotaktischen Faktor angelockt und durch den Monozyten-Migrations-Hemmfaktor (MMH) ortsständig. Durch das von Typ-I-T-Lymphozyten sezernierte γ -IF (Gamma-Interferon) werden die angelockten Monozyten zu Makrophagen umgewandelt. Diese produzieren TNF- α .

Eine vermehrte Freisetzung von TNF- α aus kultivierten Alveolarmakrophagen kann mit einem Fortschreiten der Erkrankung assoziiert werden (67).

Aktiviert Alveolarmakrophagen können in den Kalziumstoffwechsel eingreifen. Die Umwandlung von Calcidiol und Calcitriol geschieht durch 1- α -Hydroxylase, welches in der Niere gebildet wird.

Ist genügend Calcitriol im Blut, sorgt ein negatives Feedback dafür, die Produktion von 1- α -Hydroxylase zu unterbinden (24). Dieser Regelkreislauf wird bei Sarkoidose-Patienten scheinbar außer Kraft gesetzt. Das Enzym produzieren hier Makrophagen.

Reichel H et al. konnten schon 1987 diese Eigenschaften an Makrophagen, die bei Bronchoskopien isoliert wurden, nachweisen (50).

Die Fehlsteuerung führt zur Hypercalciämie, die wiederum für die eingeschränkte Nierenfunktion verantwortlich gemacht wird.

Die Aktivität der Makrophagen und Monozyten lässt sich mit Neopterinmessungen im Serum erfassen. Neopterin ist ein Produkt aus dem Nukleinsäurereststoffwechsel aktiver Makrophagen.

Es wird bei allen Aktivitäten des Immunsystems freigesetzt. Häufig gilt es als Verlaufsmarker für die Entzündung (42).

2.1.3 Botenstoff – TNF- α (Tumornekrosefaktor-alpha)

Bei entzündlichen Vorgängen, wie z.B. Sarkoidose, kommt es durch die Aktivierung der Entzündungszellen zu einem Überschuss an Botenstoffen (Zytokine). Ein Zytokin, das im Entzündungsvorgang eine ganz zentrale Rolle spielt, ist der Tumornekrosefaktor-alpha, kurz TNF- α . Sein Name wird seinen vielfältigen Aufgaben jedoch nicht gerecht.

TNF- α spielt bei jeder Art von Entzündung eine wichtige Rolle, allerdings wurde er zum ersten Mal im Zusammenhang mit Tumoren beschrieben und erhielt so seinen Namen. Er wird auch als Botenstoff bezeichnet. TNF- α wird vor allem von aktivierten Fresszellen (Makrophagen), aber auch von T-Lymphozyten gebildet. TNF- α regt zudem weitere Abwehrzellen an, immer neue TNF- α -Moleküle zu sezernieren. Es kommt zu einer Kettenreaktion im Entzündungsprozess.

TNF- α kann den Zelltod (Apoptose), die Zellteilung, Zelldifferenzierung und die Bildung anderer Zytokine anregen. Dieser Botenstoff wird verantwortlich gemacht für das Auslösen von Fieber und hat Effekte auf den Fettstoffwechsel, die Blutgerinnung, die Insulinresistenz und Blutgefäßinnenwand.

Aktuell wird TNF- α als prognostischer Indikator bei koronarer Herzinsuffizienz eingesetzt. Vor allem aber ist TNF- α für das Entzündungsgeschehen bei einer Reihe von Erkrankungen (Rheumatoid-Arthritis, Morbus Crohn, Psoriasisarthritis und Sarkoidose) verantwortlich zu machen.

Bei der Sarkoidose findet man vermehrt Lymphozyten in der Lunge, die neben Makrophagen für die erhöhte TNF- α -Bildung sorgen. TNF- α und Interleukin-2-Rezeptor im Blut sind bei einer anhaltenden Entzündung und progredientem Verlauf der Sarkoidose nachweisbar. TNF- α wirkt auf Granulozyten, Endothelzellen, Fett- und Muskelzellen, Monozyten und Makrophagen. Mit der Hemmung der zentralen Schaltstellen TNF- α - durch Antikörperapplikation – wird in Folge u. a. auch die Produktion von IL-1; IL-6 und IL-8 gehemmt.

Die an die Inhibierung von TNF- α geknüpften großen therapeutischen Erwartungen haben sich bei vielen Krankheitsbildern (M. Crohn, rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis, ankylosierender Spondylitis) erfüllt. Seit geraumer Zeit werden bei Sarkoidose-Patienten ebenfalls TNF- α -Blocker im Therapieversuch eingesetzt.

2.2 Fragliche Antigene bei Sarkoidose

Ein für Sarkoidose spezifisches Antigen oder Agens ist bis heute nicht identifiziert worden. Es werden infektiöse und nicht infektiöse Noxen diskutiert.

Bei einigen Patienten wurden Zellwandbestandteile von *Mycobacterium tuberculosis* in Sarkoidosegranulomen nachgewiesen. Aus Milz, Lunge und Lymphknoten dieser Patienten konnten mykobakterielle DNA- und

RNA-Bestandteile isoliert werden. Allerdings konnten keine Tuberkelkulturen angezüchtet werden. Somit fehlt die Zuordnung der Sarkoidose zum Tuberkulose-Formenkreis (51).

Makrophagenmaterial aus der BAL von Sarkoidose-Patienten wurde diesen intradermal injiziert. Am Infektionsort zeigten sich Epitheloidzellgranulome. Man postulierte, dass das Antigen in der Makrophagenzellwand für die Granulombildung verantwortlich zu machen sei. Zwischen der Immunopathogenese bei Sarkoidose und Autoimmunerkrankungen wurden Parallelen entdeckt. Das Zytokin „Interleukin 2“ (IL 2) wird sowohl beim Sjögren-Syndrom und bei der rheumatoiden Arthritis vermehrt nachgewiesen (41).

Inhalative Stäube (Zirkonium, Titanium, Beryllium sowie Fichtenpollen) kommen als Auslöser ebenfalls in Betracht (9).

2.3 Granulom

Die ACE-produzierenden aktivierten Makrophagen wandeln sich in Epitheloidzellen um. Diese Zellen bilden das Gerüst für ein charakteristisches Sarkoidosegranulom. Es handelt sich um epitheloidzellige, nicht verkäsende Granulome mit Langerhansschen Riesenzellen. Im Zytoplasma dieser Riesenzellen befinden sich manchmal konchoide und asteroide Einschlusskörperchen. Ein peripherer Lymphozytenwall umschließt das Granulom.

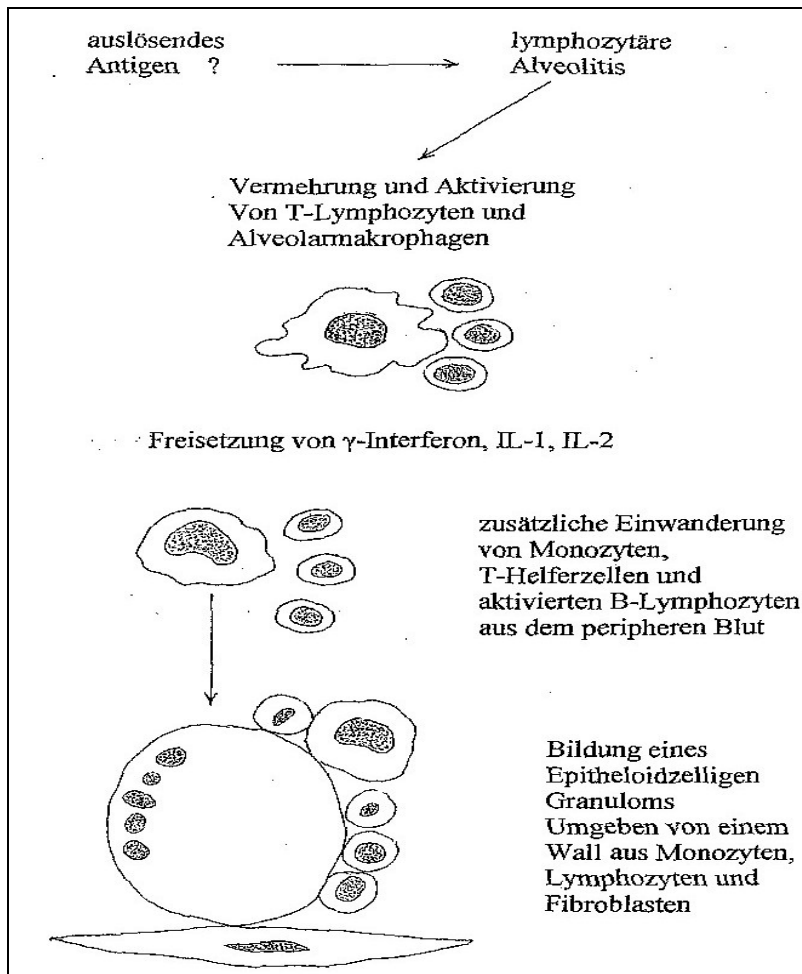


Abb. 2 Granulombildung bei Sarkoidose

Diese Granulome und Veränderungen der normalen Gewebestruktur der betroffenen Organe kennzeichnen die chronische Multisystemerkrankung „Sarkoidose“. Diese Granulome neigen zur Fibrosierung. Als Aktivitätsparameter gilt das ACE (ACE =angiotensin converting enzyme) im Serum. Weiter können der IL-2-Rezeptor und das Lysozym – ein Produkt der Makrophagen – bestimmt werden. Um die Granulomlast des Körpers widerzuspiegeln, gilt die ACE-Messung als verlässlicher Verlaufsparemeter (63).

Der Erfolg einer Therapie kann mit Aktivitätsparametern kontrolliert werden.

2.4 Beeinflussung des Immunsystems mittels nicht-steroidaler Antirheumatika

Bei Rheumatoid-Arthritis oder ähnlich verlaufende Erkrankungen werden in den letzten Jahren biologicals erfolgreich zur Entzündungshemmung eingesetzt. Seit geraumer Zeit (ab 2000) werden in Therapieversuchen bei Sarkoidose-Patienten mit schweren Verlaufsformen ebenfalls biologische Substanzen herangezogen. Wenn sich während der „First-line“-Therapie kein Behandlungserfolg abzeichnet, wird die „Second-line“-Therapie begonnen.

In weiteren Linien werden dann moderne biologicals oder andere krankheitsmodifizierende Medikamente (DMARDs) ausgewählt und eingesetzt.

Es sind zeitnahe Kontrolluntersuchungen notwendig, um nach Versagen der ersten Therapie schnell auf die zweite Behandlungsform mit biologicals umstellen zu können.

Non-Responder auf Immunsuppressiva (z.B. Kortikosteroide) sprechen zum Teil gut auf biologicals an.

2.4.1 Infliximab

Infliximab ist ein chimärer (Maus/Mensch), gegen das pro-inflammatorische Zytokin TNF- α gerichteter monoklonaler IgG-Antikörper. Er bindet sowohl lösliches als auch membranständiges TNF- α und wird als biological bezeichnet.

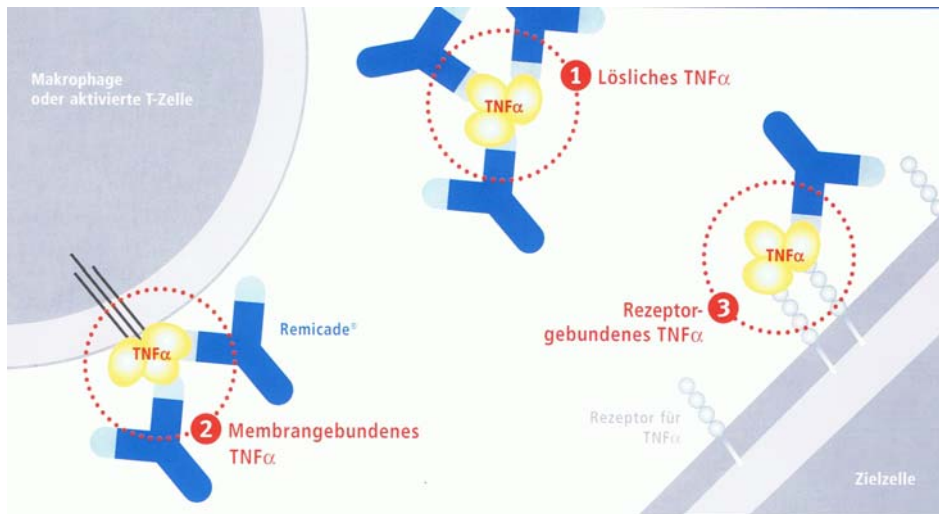


Abb. 3 - Beispiel für die Wirkung von TNF- α -Antagonisten

Neben der nachweisbaren Reduktion von TNF- α kommt es zur Verminderung erhöhter Entzündungsmarker im Serum (CRP, IL-6).

Seit mehr als 10 Jahren ist Infliximab in Deutschland zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis zugelassen. Patienten, die trotz einer Basistherapie mit Methotrexat bzw. Kortikosteroiden weiterhin eine aktive rheumatoide Arthritis hatten, wurden auf Infliximab umgestellt (Wirkstoff aktuell 03/2006).

Aufgrund der Gefahr der Antikörperbildung gegen die murinen Anteile des Infliximab-Moleküls und der abnehmenden Wirkung bei einer Monotherapie war die Behandlung der rheumatoiden Arthritis zunächst nur in Kombination mit Methotrexat (MTX) zugelassen.

Die Wirksamkeit von Infliximab-Infusionen zeigt sich schon nach Stunden oder ein bis zwei Tagen. Spätestens nach 4 Wochen kann der Arzt eindeutig einschätzen, ob der Patient Responder ist.

Studien zeigen, dass bei rheumatoider Arthritis gute Erfolge (bis zu 50 %) mit sehr frühzeitiger Therapie erzielt werden können.

Die positiven Erfahrungen bei der Behandlung von RA wurden bei der Behandlung von Sarkoidose-Patienten genutzt, die sich steroidrefraktär

zeigten. Da auch hier der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α) eine entscheidende Rolle im Entzündungsgeschehen spielt, hat man in Therapieversuchen bei ausgewählten Patienten unter kontrollierten und gut dokumentierten Bedingungen Infliximab appliziert.

TNF- α spielt im gesunden Organismus eine wichtige Rolle im Immunhaushalt z.B. bei Infektionen (Abwehr von Erregern, auch Tuberkelbazillen).

Da Infliximab die Synthese von TNF- α unterdrückt und somit natürliche humorale Abwehrzellen im Immungeschehen fehlen, könnten Erreger in die Zellen des Lungengewebes eindringen. Deshalb ist es geboten, jeden Patienten vor der Behandlung mit Infliximab auch auf Tbc zu untersuchen. Hat der Patient eine TB durchgemacht und ist sie noch latent, könnte die Erkrankung durch das Ausschalten von TNF- α reaktiviert werden. Vor geplanter Therapie müssen die Patienten genau auf aktive oder latente Tuberkulose getestet werden.

Gibt es Hinweise auf eine ältere Tuberkulose, werden sie von der ersten Infusion vier Wochen lang mit einem Tuberkulosemedikament behandelt.

Damit wird das TB-Risiko auf unter ein Prozent gesenkt (59).

Bei mäßiggradiger bis schwerer Herzinsuffizienz sollte auf die Behandlung mit Infliximab verzichtet werden, da Kontraindikation. Während der Behandlung sollten Frauen 6 Monate lang nicht stillen. Außerdem sollte der Patient während der Therapie Lebendimpfungen vermeiden.

Infliximab	(Remicade)
Wirkungsweise:	Bindung des Botenstoffes TNF- α
Dosis:	300 mg / 14-tägig.
Darreichungsform:	Infusion
Applikation:	intravenös
Verabreichung:	Einzeltherapie
Indikation:	Sarkoidose

2.4.2 Adalimumab

2003 wurde Adalimumab – ein vollständig humaner monoklonaler TNF- α –Antikörper für die Medizin verfügbar.

Zunächst wurde dieser Antikörper für die Indikation rheumatoider Arthritis eingesetzt.

Auf der Basis der positiven Erfahrungen bei der rheumatoiden Arthritis wurde auf der Grundlage weiterer klinischer Studien zwei Jahre später die Zulassung zur Therapie der Psoriasis-Arthritis, 2006 die Zulassung zur ankylosierenden Spondylitis und 2007 die Zulassung zur Behandlung des Morbus Crohn erteilt.

Bei steroidrefraktärer Sarkoidose-Patienten wurden in letzter Zeit Therapieversuche mit Adalimumab durchgeführt, da auch bei dieser Erkrankung TNF- α als wesentlicher Mediator entzündlicher Prozesse nachgewiesen werden konnte.

Adalimumab blockiert die biologische Wirkung von TNF- α , indem es lösliches und membrangebundenes TNF- α mit hoher Affinität und Spezifität bindet.

Zusammen mit TNF- α bildet Adalimumab relativ große, stabile Trimer-Komplexe, die schnell und effizient aus dem Körper ausgeschieden werden.

Adalimumab ist ein TNF- α -Antagonist mit nachfolgend aufgeführten Eigenschaften:

- spezifische Bindung von TNF- α
- keine Unterscheidung von humanen IgG-1-Molekülen
- lange Halbwertszeit, die eine Therapie in zweiwöchige Dosisintervallen zulässt
- Anwendung als Mono- und Kombinationstherapie
- gute Verträglichkeit
- Verabreichung in patientenfreundlicher Subkutan-Applikation (Impressum, Med 3).

Adalimumab ist in Kombination mit Methotrexat und auch allein als Mono-Therapie (bei Unverträglichkeit von Methotrexat) indiziert zur Behandlung der schweren, aktiven und progressiven Arthritis bei Erwachsenen.

Adalimumab verhindert in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbessert die körperliche Funktionstüchtigkeit.

Adalimumab	(Humira)
Wirkungsweise:	Bindung des Botenstoffes TNF- α
Dosis:	40 mg / 14-tägig
Darreichungsform:	Fertigspritze
Applikation:	Subkutane Selbstinjektion
Verabreichung:	Einzeltherapie
Indikation:	Sarkoidose.

2.4.3 Mycophenolat Mofetil (MMF)

MMF ist ein Arzneimittel, das die Wirkung des Immunsystems supprimiert, indem es als Proliferationshemmer von B- und T-Lymphozyten agiert. Es wird vor allem in Kombination mit Cyclosporin und Kortikosteroiden zur Prophylaxe von akuten Transplantatabstoßungsreaktionen bei Patienten mit allogener Nieren-, Herz- oder Lebertransplantation eingesetzt. Mycophenolat-Mofetil ist der 2-Morpholinoethylester der Mycophenolsäure (MPA) und wird im Körper in diese umgewandelt. MPA ist ein selektiver, nicht kompetitiver und reversibler Hemmer der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase (IMPDH), der die Synthese der Guanin enthaltenen Nukleotide (Guanosin) hemmt.

Da für die Proliferation von T- und B-Lymphozyten die de novo Synthese von Purinen unerlässlich ist, während andere Zellarten den Wiederverwertungsstoffwechsel nutzen können, wirkt MPA stärker zytostatisch auf Lymphozyten als auf andere Zellen, wodurch diese selektiv gehemmt werden.

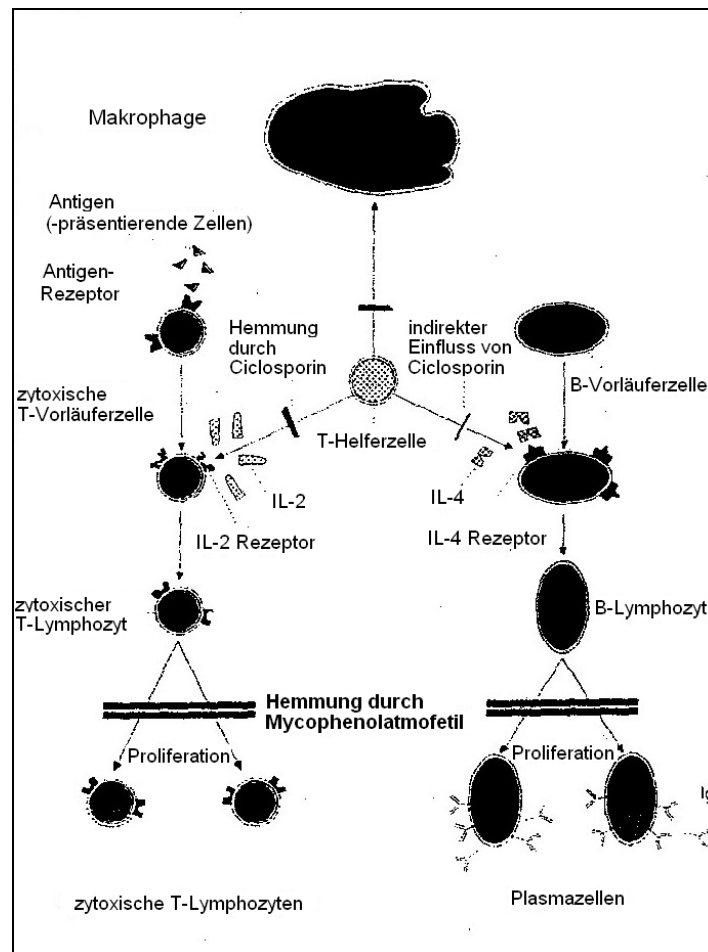


Abb. 4 Lymphozytenproliferationshemmung – u. a. durch MMF

Mycophenolat Mofetil wurde schon 1995 in den USA zugelassen und wenig später auch durch ein zentrales Zulassungsverfahren in 15 europäischen Ländern, u. a. auch Deutschland.

Die Behandlung mit MMF ist nur geeignet in speziellen Kliniken, Instituten oder bei niedergelassenen Fachärzten mit besonderen Erfahrungen.

Mycophenolat Mofetil – MMF	(Cell Cept)
Wirkungsweise:	Proliferationshemmung
Dosis:	500 mg per os /täglich
Darreichungsform:	Tablette
Applikation:	Orale Einnahme
Verabreichung:	Einzeltherapie
Indikation:	Sarkoidose.

2.5 Antirheumatika und Sarkoidose

Weltweit leiden ca. 9,7 Millionen Menschen an rheumatoider Arthritis (RA). Überwärmung der Haut und Rötungen, Schmerzen, Schwellungen und Funktionseinschränkungen der Gelenke – typischer Weise symmetrisch zur Körperachse – kennzeichnen die Rheumatoid-Arthritis (arthritis + rheuma – Zeitschrift für Rheumatologie und Orthopädie, 5/06, Verlagsbeilage E 11635, Schattauer-Verlag, Seite 2). Etwa 800000 RA-Patienten verzeichnet Deutschland momentan. Diese Zahl wird sich nach Meinung der WHO in den nächsten 10 Jahren auf Grund der steigenden Lebenserwartung weiter erhöhen, da RA meist erst im vierten oder fünften Lebensjahrzehnt auftritt.

Je nach Schweregrad und Verlaufsform werden unterschiedliche Gruppen von Medikamenten eingesetzt, wie z.B. kortisonfreie Entzündungshemmer, Basistherapeutika oder krankheitsmodifizierende Substanzen (DMARDS) sowie Glukokortikoide (Kortison-Abkömmlinge). Letztere werden bei akuter und ausgeprägter Entzündung einzelner Gelenke intraartikulär gespritzt.

Glukokortikoide haben eine starke entzündungshemmende Wirkung. Damit lässt sich zumeist vorübergehend eine rasche Linderung von Schmerzen und Schwellungen erzielen.

In den letzten Jahren werden TNF- α -Blocker zur gezielten Entzündungshemmung eingesetzt. Diese gezielt wirkenden

Medikamente schalten überschüssige und somit schädlich wirkende Botenstoffe aus und bringen so die entzündliche Kettenreaktion zum Stillstand (Forum Sanitas 1/08, 3-5).

Diese wissenschaftlichen Erkenntnisse führten zu Therapien mit Tumornekrosefaktor hemmenden Wirkstoffen bei entzündlichen Erkrankungen.

Voraussetzung für die Therapie mit TNF- α -Blockern ist die gesicherte Diagnose, wie z.B. Arthritis.

Seit einiger Zeit laufen weltweit Therapieversuche auch bei Sarkoidose-Patienten. Das Ziel der Behandlung ist es, die Erkrankung in eine dauerhafte Remission zu bringen und somit das Wohlbefinden des Patienten zu steigern.

Wesentlich ist dafür eine frühzeitige und intensive krankheitsmodifizierende Therapie, die medizinisch engmaschig überwacht wird. Krankheitsaktivität und Remission werden in Ambulanz-Zentren erfasst und dokumentiert.

Sollte trotz konsequenter Therapie mit konventionelle Basistherapeutika nach 6 Monaten weiterhin eine aktive Erkrankung bestehen, ist es gerechtfertigt, TNF- α -Blocker einzusetzen.

Individuelle Besonderheiten, wie z.B. Kontraindikationen gegen Basistherapeutika oder hohe Krankheitsprogression können einen früheren Einsatz von TNF- α -Blockern erforderlich machen, auch Non-Responder auf Immunsuppressiva (z.B. Kortikosteroide) sprechen zum Teil gut auf biologicals an (3) .

2.5.1 Einsatz von biologicals bei entzündlichen Erkrankungen

Neue, gezielt wirkende Medikamente, die in äußerst selektiver Weise in die Immunpathogenese eingreifen und bei Sarkoidose die T-Zell-vermittelte Immunreaktion modellieren. Somit werden überschüssige, schädlich wirkende Botenstoffe ausgeschaltet und die entzündliche Kettenreaktion kommt zum Stillstand.

Da diese Medikamente körpereigenen, natürlichen Eiweißstoffen (Proteinen) nachempfunden wurden, bezeichnet man sie auch als biologicals oder biologischen Substanzen.

Bei diesen Wirkstoffen handelt es sich um so genannte monoklonale, d. h. von einer Zelle abstammende und einheitlich aufgebaute Antikörper oder andere Proteine, die gegen eine bestimmte Substanz oder Struktur gerichtet sind (10, 47).

2.5.2 Beeinflussung des Krankheitsverlaufes

Einige biologicals wirken, indem sie die Botenstoffe selbst blockieren oder an bestimmten Eiweißstrukturen mittels Rezeptor an der Zelloberfläche andocken, über die die Botenstoffe ihre Wirkung entfalten.

Zu diesen neuen biologischen Medikamenten gehören auch Substanzen, die sich speziell gegen den Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α) richten. Sie werden daher auch als TNF- α -Blocker bezeichnet. biologicals müssen per Injektion oder Infusion verabreicht werden.

Ihre Wirkung setzt relativ rasch ein, d. h. innerhalb weniger Tage oder Wochen (10, 47).

Da die Herstellung derartiger Medikamente sehr aufwendig ist, sind diese Präparate im Vergleich zu herkömmlichen Pharmaka relativ teuer. Sie bleiben daher in erster Linie Patienten mit schweren Verlaufsformen vorbehalten, die auf andere, herkömmliche Therapien nicht ausreichend ansprechen.

Demzufolge müssen bei Patienten bestimmte Kriterien erfüllt sein, damit eine solche Behandlung empfohlen werden kann.

Die Behandlungschancen von chronisch-entzündlichen Erkrankungen, wie beispielsweise Rheumatoid-Arthritis, Morbus Bechterew, Morbus Crohn, Psoriasis-Arthritis u. ä. haben sich dadurch in den letzten Jahrzehnten entschieden verbessert (10).

Lange Zeit waren die Behandlungsmöglichkeiten derartiger Erkrankungen auf entzündungshemmende Schmerzmittel und Bewegungsübungen beschränkt.

In Deutschland sind derzeit für die Behandlung von Morbus Bechterew und anderer entzündlicher rheumatischer und anderer Erkrankungen drei TNF- α -Hemmer zugelassen:

- Infliximab
- Adalimumab
- Etanercept.

Bei sachgerechter Anwendung haben sich diese Medikamente als sehr gut verträglich und vergleichsweise nebenwirkungsarm erwiesen.

Trotz dieser Fortschritte und Behandlungserfolge kann es jedoch für die Betroffenen oft sehr belastend und beschwerlich sein, mit einer chronischen Krankheit zu leben und den Alltag zu bewältigen.

2.5.3 Nebenwirkungen und Kontraindikationen

Infliximab

Die TNF- α -Blockade bewirkt ein hohes Risiko für schwere bakterielle und opportunistische Infektionen, einschließlich der Tuberkulose.

In Einzelfällen kommt es zur Verschlechterung einer bestehenden Herzinsuffizienz.

Des Weiteren sind vereinzelt infusionsbedingte allergische Reaktionen, eine höhere Rate von Autoantikörpern und in seltenen Fällen eine arzneimittelinduzierter Lupus Erythematodes beschrieben worden.

Bei wenigen Patienten führten gegen Infliximab gebildete Antikörper zu schwerwiegenden Reaktionen (32).

Weiterhin gibt es Warnhinweise zu Leberschädigungen und hepato-splenalen T-Zell-Lymphomen.

Erhöhte Raten von Krebserkrankungen wurden vor allem bei Patienten beobachtet, die mit Dosierungen behandelt wurden, die bis zu 6,5-fach

höher waren als die heute in Deutschland zugelassene (8, 23).

Bei Kindern (0 - 17 Jahre) wurde Infliximab nicht geprüft und daher im Kindesalter nicht zugelassen.

Nebenwirkungen bei Einsatz von Adalimumab

- lokale Entzündungsreaktionen an der Injektionsstelle;
- Kopfschmerzen
- allergische Reaktionen wie Durchfall oder Hautausschlag
- obere Atemwegsinfektionen
- schwere Infektionen (Tuberkulose!)
- systemische Lupus Erythematoses
- demyelinisierende Krankheiten oder Panzytopenie.

Ein weiteres, viel diskutiertes Thema ist das mögliche Tumor- und Infektionsrisiko unter TNF- α -Hemmern.

Erst Langzeitstudien könnten zur Häufigkeit der schwerwiegenden Nebenwirkungen der Tumornekrosefaktor-Antagonisten in der breiten Anwendung Klarheit bringen.

Nebenwirkungen bei Mycophenolat Mofetil – MMF

- Blutbildveränderungen (u. a. Anämie, Thrombozytopenie)
- Diarrhoe
- Übelkeit und Erbrechen

werden bei ca. 10 % der behandelten Patienten beschrieben.

Infolge der Unterdrückung des Immunsystems können vermehrt Infektionen auftreten wie z.B.

- Sepsis
- Candidiasis
- Herpes simplex und Herpes zoster.

Gelegentlich werden von Magen-Darm-Geschwüren und Tumoren bei dauerhafter, hoch dosierter Behandlung berichtet.

In seltenen Behandlungsfällen kann es zu

- Empfindungsstörungen
- Müdigkeit
- Stimmungsschwankungen
- Verwirrtheit und Halluzinationen

kommen.

Bei Kindern von Frauen, die während der Schwangerschaft mit Mycophenolat Mofetil behandelt wurden (in Kombination mit anderen Immunsuppressiva) wurde über angeborene Missbildungen des Ohres berichtet.

Lebendimpfstoffe sollten während der Behandlung nicht angewendet werden.

Sonnenbäder, Solarien und Phototherapien sind zu meiden.

Während der Schwangerschaft und in der Stillzeit sollte das Medikament nicht eingesetzt werden.

Mycophenolat-Mofetil kann mit anderen Medikamenten Wechselwirkungen eingehen:

- Aciclovir und Ganciclovir gegen Virusinfektionen
- Magensäurebinder, die Magnesium – Aluminium - Verbindungen enthalten
- Gallensäurebinder wie Colestyramin oder Aktivkohle

(Fachinformation – BfArM, 2008).

3 Zielstellung

Anhand einer prospektiven Analyse wurde versucht, die Wirksamkeit von Infliximab, Adalimumab (TNF- α -Antagonisten) sowie Mycophenolat Mofetil einem Proliferationshemmer, bei Patienten mit manifester Sarkoidose zu objektivieren.

Diese Therapeutika werden als *biologicals* bezeichnet.

Nach Vorbehandlung der Patienten mit Steroiden, die wegen drastischer Nebenwirkungen und fehlender Remission bei längerfristiger Therapie abgebrochen werden musste, kamen biologicals als Alternativ-Therapie zum Einsatz.

Diese neuen, gezielt wirkenden Medikamente, die in äußerst selektiver Weise in die Immunpathogenese eingreifen und die T-Zell-vermittelte Immunreaktion modellieren, sollen für eine dauerhafte Remission bzw. Heilung der Sarkoidose sorgen und somit das Wohlbefinden des Patienten steigern.

In dieser Arbeit werden folgende Aspekte als Kriterien des Therapie-Erfolges untersucht:

1. *Veränderung der Lungenfunktion – Vitalkapazität*
2. *Verlaufskontrolle des röntgenologischen Befundes*
3. *Verbesserung der Erschöpfungssymptomatik – Fatigue-Score*

4 Material und Methoden

4.1 Patientenaufklärung

Alle Patienten, die im Rahmen eines individuellen Therapiekonzeptes von der „First-line“-Therapie“ auf „Second-line“- Therapie mit biologicals umgestellt wurden, haben ihr Einverständnis erklärt.

Die Probanden wurden über die potentiellen Risiken aufgeklärt und über eventuell auftretende Nebenwirkungen informiert.

4.2 Probandenkollektiv – Patientenauswahl

Die Auswahl der Patienten erfolgte aus einem Patientenkollektiv, bei dem im Zeitraum von April 2000 bis September 2007 die Diagnose einer Sarkoidose gestellt werden konnte.

Die Datenerhebung stützt sich auf die kritische Durchsicht der vorhandenen Patienten-Akten.

Es wurden 135 Patienten beurteilt.

Davon wurden 26 mit Infliximab, 60 mit Adalimumab und 49 mit Mycophenolat Mofetil behandelt.

Die Diagnose wurde gestellt bei nachfolgend aufgeführten Befunden:

- röntgenologische Thoraxaufnahmen in 2 Ebenen bildeten die Grundlage für die Klassifikation der Lungensarkoidose;
- tastbaren Lymphknoten;
- Veränderungen der Bronchialschleimhaut (Bronchoskopie)
- Hautveränderungen;
- positiver BAL-Befund (CD4/CD8-Quotient);
- Erythema nodosum, bihiläre Adenopathie, Löfgren-Syndrom mit Arthritis.

Alle Patienten wurden zunächst mit Glukokortikoiden oder Immunsuppressiva behandelt.

Wenn sich während der „First-line“-Therapie kein Behandlungserfolg abzeichnete, wurde die so genannte „Second-line“-Therapie begonnen.

In zweiter Linie wurden den Sarkoidose-Patienten im Therapieversuch moderne biologicals (Infliximab, Adalimumab und Mycophenolat Mofetil) verabreicht.

Die Daten wurden prospektiv erhoben aber retrospektiv ausgewertet. Ein Erhebungsbogen diente zur strukturierenden Erfassung bei der Aktendurchsicht.

Es wurden das Geschlecht, das Alter, der Therapiezeitraum, die röntgenologischen -Stadien, die Beeinflussung der Vitalkapazität sowie des Röntgen- und Fatigue-Scores dokumentiert.

4.3 Standardisierte Untersuchungsabläufe

Diagnostische Maßnahmen zur Diagnosestellung einer Sarkoidose-Erkrankung:

4.3.1 Die Röntgenaufnahme des Thorax in zwei Ebenen bildet die Basis für die Einteilung der Lungensarkoidose in das jeweilige Röntgen – Stadium.

Mittels Computertomografie können intra- und extrapulmonale Herde objektiv erfasst und dargestellt werden.

Verlaufskontrolle des röntgenologischen Befundes – unabhängig von der internationalen röntgenologischen Stadieneinteilung 0 bis 5 – (siehe vorher) wurde bei den entsprechenden Kontrolluntersuchungen der Patienten folgende Kriterien festgelegt:

0	keine Veränderungen
-1	leichte Verschlechterung
-2	deutliche Verschlechterung
+1	leichte Besserung
+2	deutliche Besserung des röntgenologischen Befundes.

4.3.2 Vitalkapazität

Als Kriterien für den Therapie-Erfolg in unserer Arbeit wurden folgende Parameter vorgegeben:

- Veränderung der Lungenfunktion in Form der Vitalkapazität nach den Kriterien:
 - Besserung bis 5 %, bis 10 % und bis 20 % bzw. > 20 %
 - Abbruch der Behandlung

4.3.3 Fatigue-Syndrom-Charakteristika

In Anlehnung an das Fatigue-Syndrom wurde nachfolgend aufgeführte Einstufung gewählt:

Entsprechend dem Fatigue-Score sollten mindestens 6 der 10 Symptome zutreffen:

1. Müdigkeit, Energiemangel, inadäquat gesteigertes Ruhebedürfnis
2. Gefühl der generalisierten Schwäche, Gliederschwere
3. Konzentrationsstörung
4. Mangel an Motivation oder Interessen normaler Alltagsaktivitäten
5. Gestörtes Schlafmuster (Schlaflosigkeit/Schlafbedürfnis)
6. Erleben des Schlafes als wenig erholsam
7. Gefühl, sich zu jeder Aktivität zwingen zu müssen
8. Ausgeprägte emotionale Reaktion auf die empfundene Erschöpfung (z.B. Niedergeschlagenheit, Frustration, Reizbarkeit)
9. Schwierigkeiten bei der Bewältigung des Alltages
10. Nach körperlicher Anstrengung mehrere Stunden andauerndes Unwohlsein

5 Ergebnisse

5.1 Gesamtzahl der behandelten Patienten

Die Sarkoidose-Patienten der unterschiedlichen Stadien wurden im Zeitraum von 2000 bis 2007 an die pneumologische Ambulanz des Krankenhauses Martha-Maria Halle Dörlau behandelt.

Die Behandlung erfolgte unter der Frage der weiteren Therapie bei fehlender kompletter Remission unter Steroid-Behandlung.

Unter dem Aspekt der gesteigerten Immunreaktion bei multifaktorieller Genese wurden deshalb die drei immun-modulierenden Medikamente eingesetzt. Es handelt sich dabei um die TNF- α -Antagonisten Infliximab und Adalimumab sowie um den Purin-Proliferationshemmer Mycophenolat Mofetil.

Gesamtzahl aller Patienten:	135
Weiblich:	99
Männlich:	36

Tab. 2 Altersverteilung der Gesamtzahl der Patienten nach Geschlecht

Alter in Jahren	20 – 30	30 – 40	40 – 50	50 - 60	60 - 70	70 – 80
Männlich	6	8	10	8	4	-
Weiblich	2	16	22	41	14	4
Gesamt	8	24	32	49	18	4

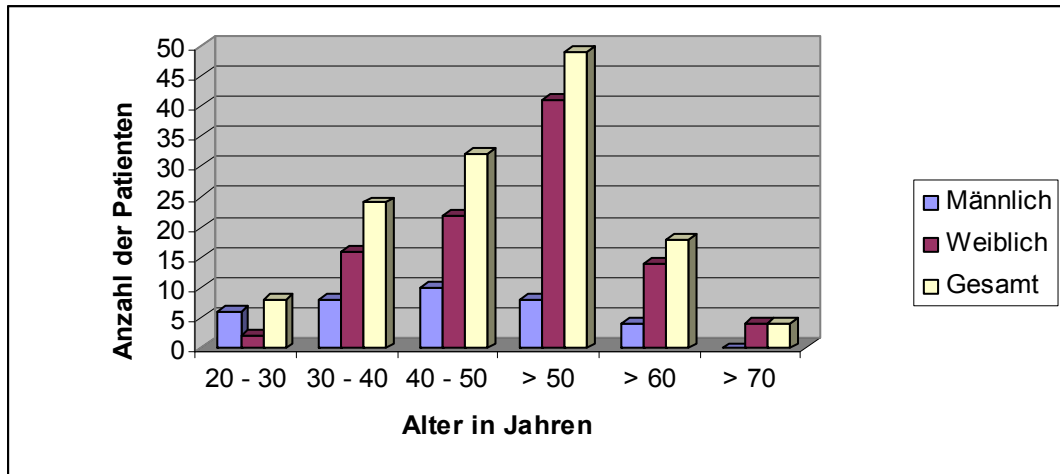


Abb. 5 Altersverteilungdiagramm der Gesamtzahl der Patienten männlich / weiblich

5.2 Ergebnisse der Sarkoidose - Therapie mit dem TNF- α -Antagonisten Infiximab bei 26 Patienten

Von den 26 untersuchten Patienten waren 17 weiblich und 9 männlich.

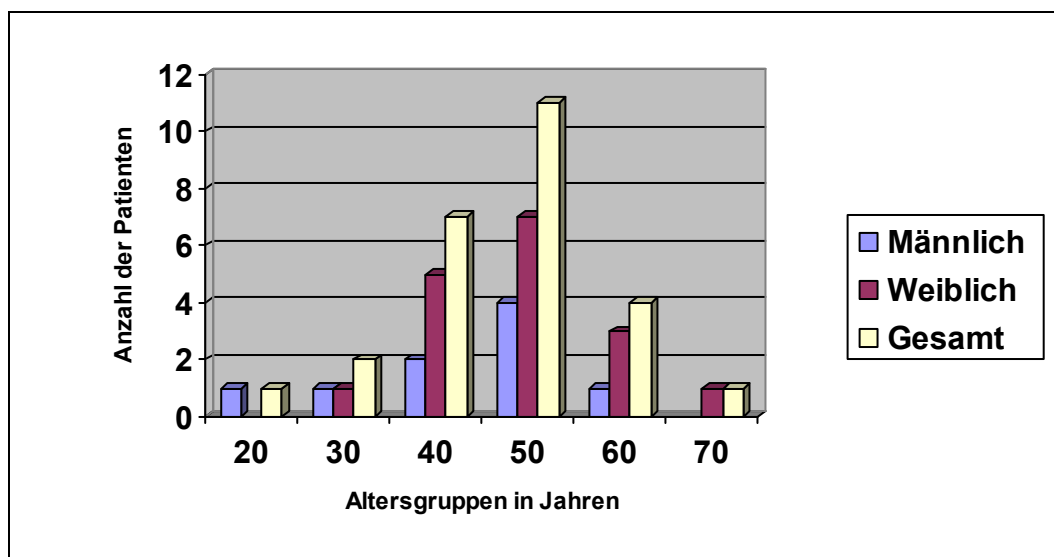


Abb. 6 Altersverteilungdiagramm der Infiximab Patienten männlich / weiblich

Tab. 3 CD4/CD8 Ratio bei Infliximab Patienten

	Ratio bis 2	Ratio 2 bis 4	Ratio über 4
Σ d. Pat.	2	15	8
Σ d. Pat. in %	8 %	60 %	32 %

Tab. 4 Behandlungsdauer mit Infliximab

Infliximab 300 mg in 250 ml bzw. 500 ml NaCl

	bis 3 Monate	bis 6 Monate	bis 1 Jahr	über 1 Jahr	
Σ d. Pat.	13	2	5	5	1 Unverträglichkeit 1x300 mg

Bei 4 Patienten musste die Behandlung abgebrochen werden, drei wegen allergischer Spätreaktionen und einer Unverträglichkeitsreaktion. Die Unverträglichkeitsreaktion zwang zum sofortigen Abbruch der Therapie, sodass in der Auswertung nur 25 Patienten erscheinen.

Tab. 5 Prozentuale Ergebnisse in der Beeinflussung der Vitalkapazität unter Infliximab

	Verschlechterung	Verbesserung - 5 %	Verbesserung 5-10 %	Verbesserung über 10 %
Σ d. Pat.	5	5	5	10
Σ d. Pat. in %	20	20	20	40

Tab. 6 Anzahl der Patienten nach Röntgenstadieneinteilung

Stadien	0	I	II	III	IV
Σ d. Pat.	6	1	8	3	4

Tab. 7 Die Ergebnisse bei Infliximab-Patienten im Röntgenbild.

	Verschlechterung	Keine Verbesserung	Leichte Verbesserung	Deutliche Verbesserung
Σ d. Pat	-	12	9	5
Σ d. Pat. in %	-	46,2	34,6	19,2

Tab. 8 Fatigue-Syndrom unter der Behandlung mit Infliximab

	Verschlechterung	Keine Verbesserung	Leichte Verbesserung	Deutliche Verbesserung
Σ d. Pat	-	7	11	8
Σ d. Pat. in %	-	26,9	42,3	30,8

Ergebnisse bei Infliximab:

Die Behandlungsdauer war sehr unterschiedlich bei den Patienten bis max. 20 Zyklen, wobei bei einigen Patienten die Behandlung bereits nach zwei bis drei Zyklen wegen Unverträglichkeit abgebrochen werden musste.

1. Lungenfunktion – Vitalkapazität:

Die Ergebnisse zeigen bei 40 % einen deutlich positiven Effekt.

2. Röntgen-Score:

Hier zeigt sich gleichfalls bei 19,2 % der Patienten ein positives Ergebnis.

3. Fatigue-Score:

Deutlich positive Tendenz bei 30,8 % der Patienten.

5.3 Ergebnisse der Sarkoidose - Therapie mit dem TNF- α -Antagonisten Adalimumab

Mit Adalimumab wurden 60 Patienten behandelt, wobei zunächst hervorzuheben ist, dass eine relativ große Zahl von Therapieabbrüchen wegen Erfolglosigkeit der Therapie zu verzeichnen war (ca. 1/3 aller Patienten)

Von den 60 untersuchten Patienten waren 43 weiblich und 17 männlich.

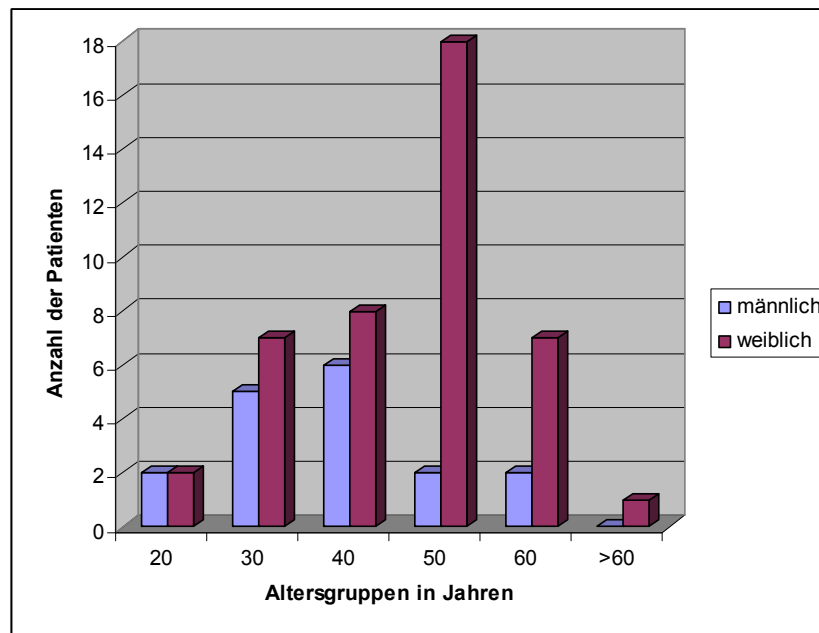


Abb. 7 Altersverteilungsdiagramm der Adalimumab-Patienten männlich / weiblich

Tab. 9 CD4/CD8 Ratio bei Adalimumab-Patienten

	Ratio bis 2	Ratio 2-4	Ratio über 4
Σ d. Pat.	9	23	28
Σ d. Pat. in %	15	38	47

Tab. 10 Behandlungsdauer mit Adalimumab

Anzahl der Behandlungszyklen	1. Zyklus	bis 3 Monate	bis 6 Monate	bis 1 Jahr	über 1 Jahr
Σ d. Pat.	17	21	8	4	4

Es ist eine relativ große Zahl von Therapieabbrüchen wegen Erfolglosigkeit oder lediglich initialer Besserung nachzuweisen.

Tab. 11 Ergebnisse der Beeinflussung der Vitalkapazität unter Adalimumab

	Verschlechterung	Verbesserung bis 5 %	Verbesserung 5 bis 10 %	Verbesserung 10 bis 20 %	Verbesserung > 20 %
Σ d. Pat.	12	20	16	10	2
Σ d. Pat. in %	20	33,3	26,7	16,7	3,3

Tab. 12 Anzahl der Patienten nach Röntgenstadieneinteilung

Stadium	0	I	II	III	IV
Σ d. Pat.	4	5	20	5	2

Tab. 13 Ergebnisse bei Patienten im Röntgenbefund

	Verschlechterung	Keine Verbesserung	Leichte Verbesserung	Deutliche Verbesserung
Σ d. Pat.	3	42	11	4
Σ d. Pat. in %	5	70	18,3	6,7

Tab. 14 Fatigue-Syndrom unter der Behandlung mit Adalimumab

	Verschlechterung	Keine Verbesserung	Leichte Verbesserung	Deutliche Verbesserung
Σ d. Pat.	3	26	20	11
Σ d. Pat. In %	5	43,4	33,3	18,3

Ergebnisse bei Adalimumab

1. Lungenfunktion – Vitalkapazität:

Bei 20% ist eine Verbesserung erkennbar.

2. Röntgen – Score:

Hier zeigt sich bei 6,7% der Patienten eine Verbesserung.

3. Fatigue – Score:

Verbesserung bei 18,3% der Patienten.

5.4 Ergebnisse der Sarkoidose - Therapie mit dem Proliferations-Inhibitor (Purin-Synthese-hemmer) Mycophenolat Mofetil

Zur Auswertung gelangten 49 Patienten. Bei äußerst unterschiedlicher Behandlungsdauer mit MMF (z. T. Patienten vier bis acht Wochen, dann Abbruch wegen Erfolglosigkeit) bis zu einem dreiviertel Jahr, ausgenommen noch einige Langzeit-Behandlungen mit gutem Therapieerfolg.

Von den 49 untersuchten Patienten waren 39 weiblich und 10 männlich.

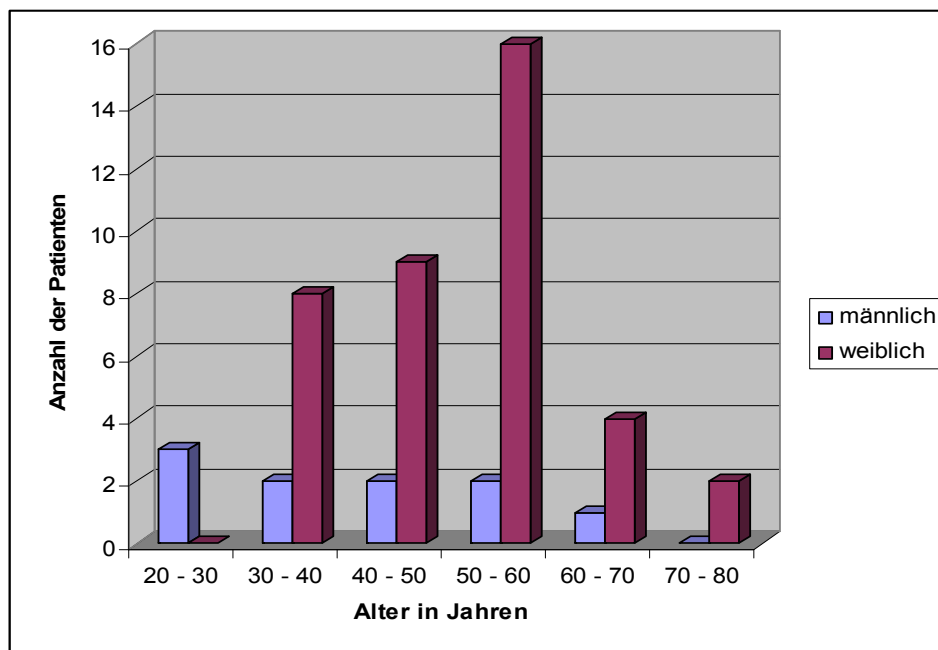


Abb. 8 Altersverteilungsdiagramm der MMF-Patienten männlich / weiblich

Tab. 15 CD4/CD8 Ratio bei MMF-Patienten

	Ratio bis 2	Ratio 2-4	Ratio über 4
Σ d. Pat	13	19	17
Σ d. Pat in %	26,5	38,8	34,7

Tab. 16 Behandlungsdauer mit MMF

	1x	bis 3 Monate	bis 6 Monate	bis 1 Jahr	über 1 Jahr
Σ d. Pat.	30	11	3	3	2

Tab. 17 Prozentuale Beeinflussung der Vitalkapazität unter Mycophenolat Mofetil

	Verschlechterung in %	Verbesserung bis 5 %	Verbesserung 5 bis 10 %	Verbesserung über 10 %
Σ d. Pat.	10	18	14	7
Σ d. Pat. in %	20,4	36,7	28,6	14,3

Tab. 18 Anzahl der Patienten nach Röntgenstadieneinteilung

Stadium	0	I	II	III	IV
Σ d. Pat.	5	16	16	5	4

Tab. 19 Die Ergebnisse bei MMF-Patienten im Röntgenbild

	Verschlechterung	Keine Verbesserung	Leichte Verbesserung	Deutliche Verbesserung
Σ d. Pat	4	39	5	1
Σ d. Pat in %	8,2	79,6	10,2	2,0

Tab. 20 Veränderungen des Fatigue-Syndroms unter der Behandlung mit MMF

	Verschlechterung	Keine Verbesserung	Leichte Verbesserung	Deutliche Verbesserung
Σ d. Pat	2	19	19	9
Σ d. Pat in %	4,1	38,8	38,8	18,3

Ergebnisse bei MMF

Der Therapieversuch mit Mycophenolat Mofetil musste bei ca. 50 % der Patienten nach der Anfangsdosis wegen Erfolglosigkeit abgebrochen werden.

1. Lungenfunktion – Vitalkapazität:

Die Ergebnisse zeigten eine Verbesserung von 14,3%

2. Röntgen – Score:

Hier zeigte sich eine Verbesserung von lediglich 2,0%

3. Fatigue – Score:

Hier war eine Verbesserung von 18,3% zu verzeichnen.

5.5 Zusammenfassende Ergebnisse

Tab. 21 Gesamtübersicht aller Ergebnisse

	Verschlechterung in %	Status idem in %	Leichte Verbesserung in %	Deutliche Verbesserung in %
Infliximab (26 Pat.)				
Vitalkapazität	20	-	40	40
Röntgen-Score	-	46,2	34,6	19,2
Fatigue-Score	-	26,9	42,3	30,8
Gemittelter Index	6,7	24,4	38,9	30
Adalimumab (60 Pat.)				
Vitalkapazität	20	-	60	20
Röntgen-Score	5	70	18,3	6,7
Fatigue-Score	5	43,4	33,3	18,3
Gemittelter Index	10	37,8	37,2	15
Mycophenolat Mofetil (49 Pat.)				
Vitalkapazität	20,3	-	65,4	14,3
Röntgen-Score	8,2	79,6	10,2	2
Fatigue-Score	4,1	38,8	38,8	18,3
Gemittelter Index	10,9	39,5	38,1	11,5

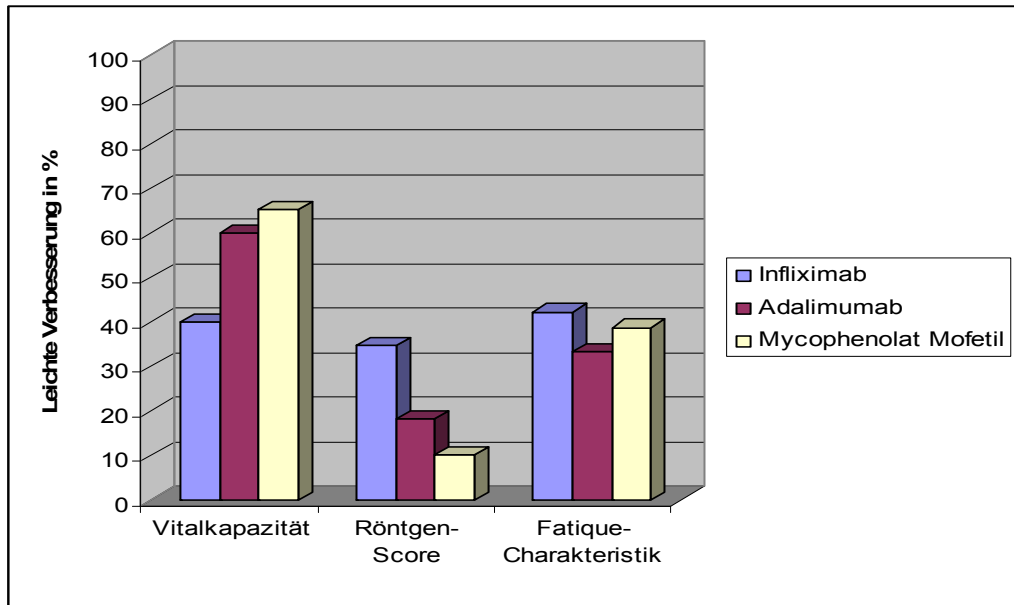


Abb. 9 Stadium leichte Verbesserung

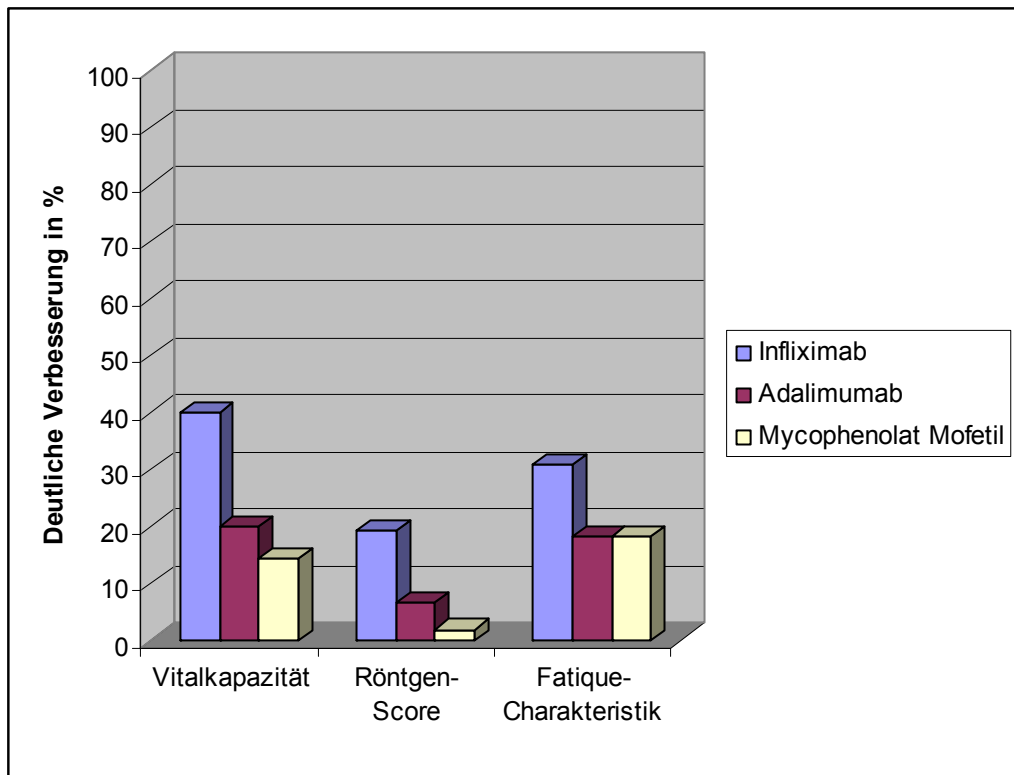


Abb. 10 Stadium deutliche Verbesserung

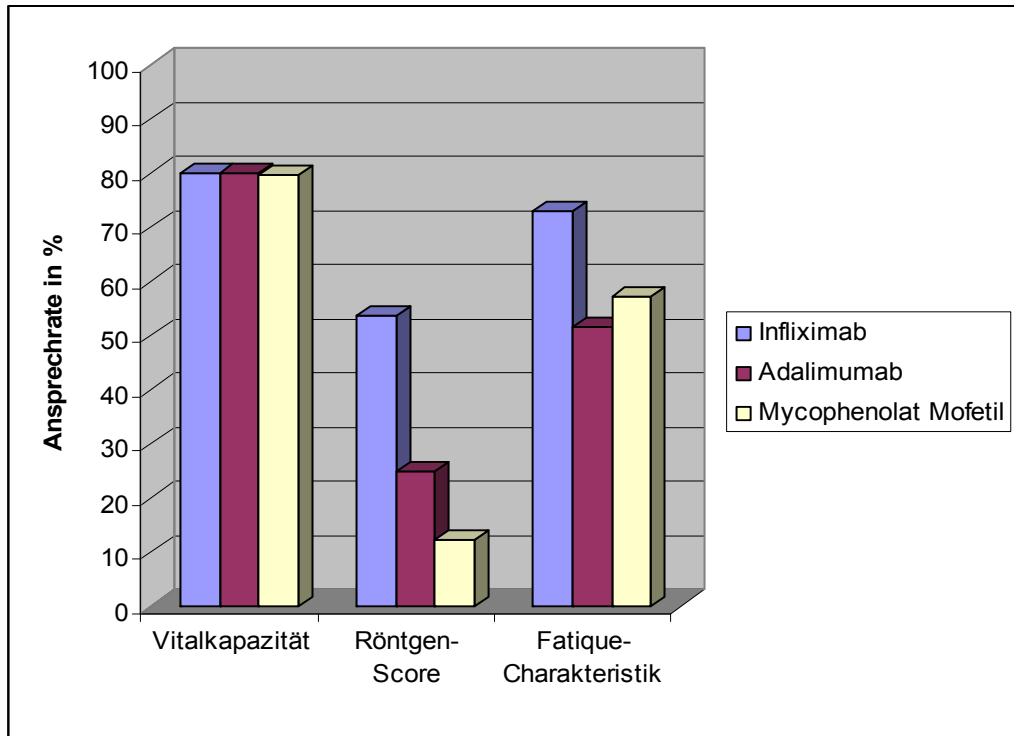


Abb. 11 Ansprechrate – Verbesserung insgesamt

5.6 Geschlechtsspezifische Gesamtansprechrte der Sarkoidose -Therapie mit biologicals

Tab. 22 Geschlechtsspezifische durchschnittliche Ansprechrte bei Infliximab-Therapie

Σ d. Patienten (25)	Vitalkapazität %	Röntgen %	Fatigue %	Durchschn. Ansprechrte %
♂ (8) 32%	50,0	37,5	50,0	45,8
♀ (17) 68%	35,3	11,8	23,5	23,5

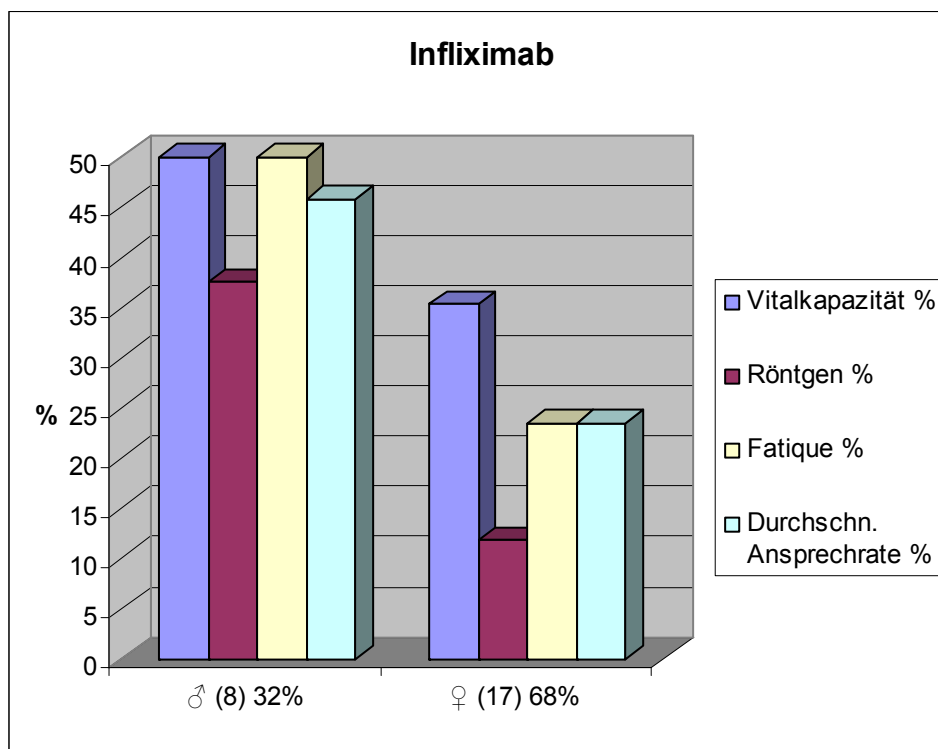


Abb. 12 Geschlechtsspezifische durchschnittliche Ansprechrte

Tab. 23 Geschlechtsspezifische durchschnittliche Ansprechrate bei Adalimumab - Therapie

Σ d. Patienten (60)	Vitalkapazität %	Röntgen %	Fatigue %	Durchschn. Ansprechrate %
♂ (17) 28,3%	17,6	11,8	35,3	21,6
♀ (43) 71,7%	21	4,6	11,6	12,4

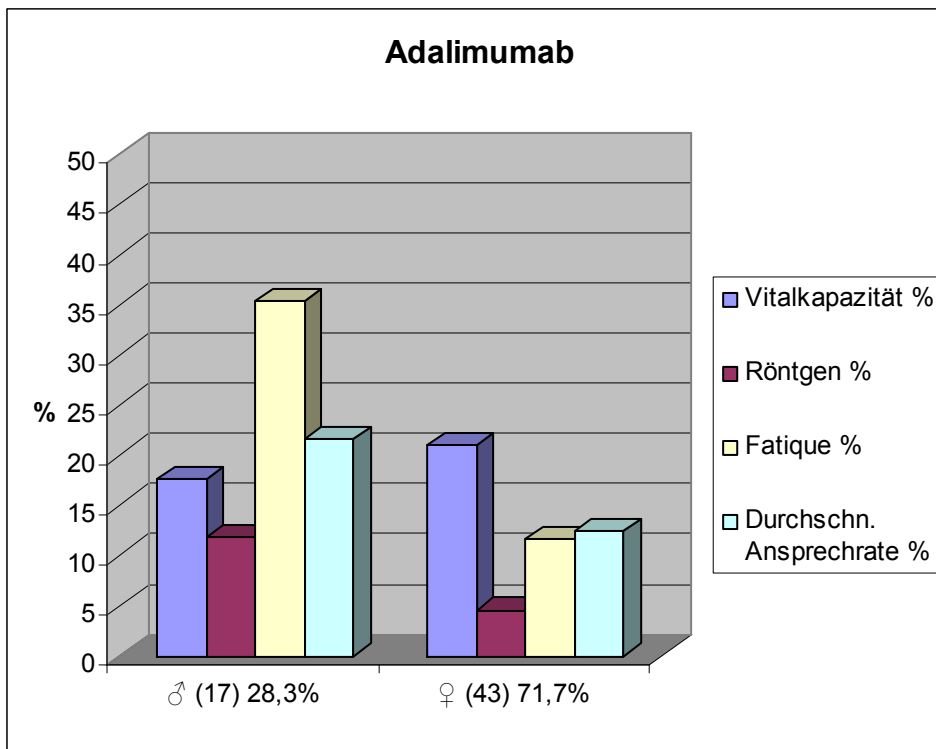


Abb. 13 Geschlechtsspezifische durchschnittliche Ansprechrate

Tab. 24 Geschlechtsspezifische durchschnittliche Ansprechrate bei Mycophenolat Mophetil - Therapie

Σ d. Patienten (49)	Vitalkapazität %	Röntgen %	Fatigue %	Durchschn. Ansprechrate %
♂ (10) 20,4%	50,0	10,0	20,0	26,7
♀ (39) 79,6%	5,1	0	17,9	7,6

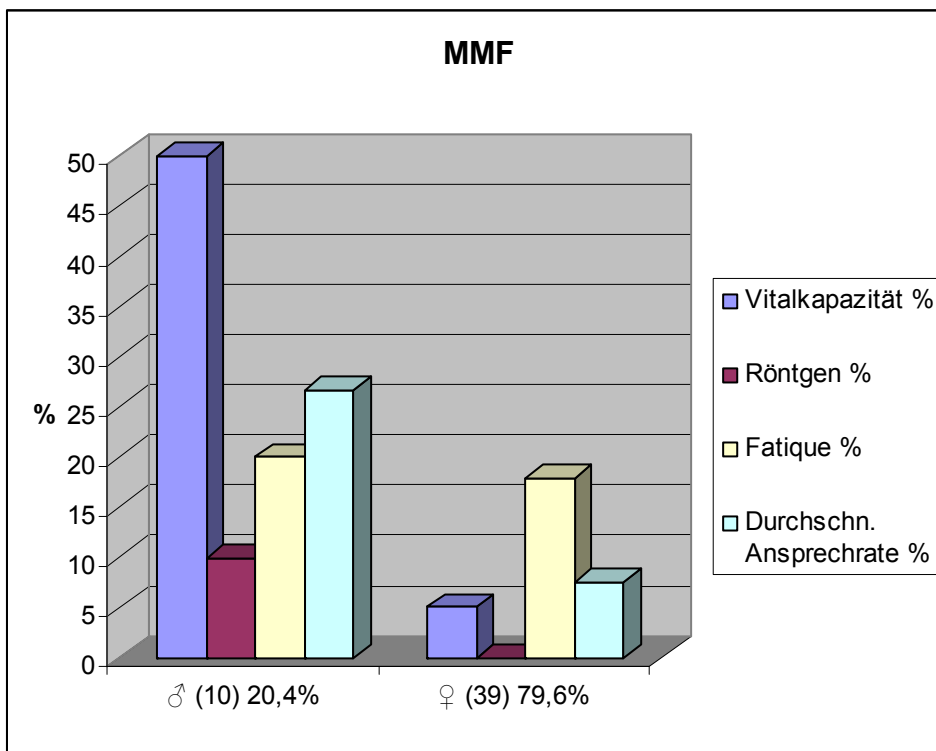


Abb. 14 Geschlechtsspezifische durchschnittliche Ansprechrate

6. Diskussion

Die hier zu Grunde gelegte Methode entspricht einer retrospektiven Auswertung von prospektiv erhobenen Daten. Dadurch und auf Grund der relativ geringen Patientenzahlen erfolgte keine statistische Auswertung. Nach Aktendurchsicht ergaben sich verschiedene Befundkonstellationen. Die Diagnose „Sarkoidose“ wurde anhand röntgenologischer Lungenuntersuchungen, BAL-Befunden mit CD4- und CD8-Ratio, einschließlich histologischem Nachweis gesichert.

Als Kontrollkriterien der Therapie wurden die Aspekte röntgenologischer Verlaufskontrollen, Veränderungen der Lungenfunktion *Vitalkapazität* sowie Verbesserung der Erschöpfungssymptomatik *Fatigue-Syndrom* gewählt.

Betrachtet man die Alters- und Geschlechtsverteilung in diesem Umfang der behandelten Patienten, so konnten wir feststellen, dass von den 135 Probanden, die mit biologicals therapiert wurden, die Anzahl des weiblichen Geschlechtes mit 99 (73,3 %) Patientinnen ca. 3-fach höher lagen als der Anteil der Männer mit 36 (26,7 %).

Nach den vorliegenden Untersuchungen waren in der Altersgruppe zwischen 30 und 40 Jahren 24 Patienten zu verzeichnen, zwischen 40 und 60 Jahren waren die meisten Patienten erkrankt.

Ab 40 bis 50 Jahren lag die Zahl bei 32 und zwischen 50 und 60 Jahren sogar bei 49.

Diese Erkenntnisse entsprechen den Angaben in der Literatur. Allerdings hat Scharhoff darüber hinaus festgestellt, dass jenseits der Altersgrenze von 50 Jahren eher Männer als Frauen an Sarkoidose erkranken (55).

Bei den hier ermittelten Zahlen waren es überwiegend Frauen.

Die zur Auswertung gelangten Patienten wurden im Vorfeld mit oralen Kortikosteroiden oder anderen Immunsuppressiva behandelt. Ebenso war es bei den von Baughman et al. beschriebenen Fällen (3).

Bei mit Steroiden behandelten Sarkoidose-Patienten, die eine Vollremission aufwiesen, wurden nicht auf biologicals umgestellt.

Bei der Behandlung mit Infliximab betraf es Patienten im Alter von 20 bis 70 Jahren, wobei der Hauptanteil der Patienten zwischen 40 und 50 Jahren lag – dass macht etwa 69 % der Gesamtpatientenzahl aus.

Die Behandlungsdauer der Patienten reichte von 3 Monaten bis zu einem Jahr, bis eindeutige Therapieerfolge sichtbar wurden (bezüglich Röntgenscore, Vitalkapazität und Fatigue-Symptomatik). Bei Einsatz von Infliximab ergab sich eine deutliche Verbesserung im Röntgenscore von 19,2 %.

Bei der Überprüfung der Vitalkapazität zeigte Infliximab mit 40 % Gesamtverbesserung gute Ergebnisse

Baughman et al. veröffentlichten 2008, dass Sarkoidosepatienten nach 2-monatiger Behandlung mit Infliximab gravierende Verbesserungen der Krankheitszeichen u.a. bei der Lungenfunktionsprüfung im Vergleich zu Placebo zeigten. Bei Unverträglichkeit von Infliximab wurde auf Adalimumab umgestellt (3).

Bei der Betrachtung des verbesserten Wohlbefindens der Patienten stellte sich Infliximab ebenfalls als das günstigste Medikament heraus. Hier konnten 30,8 % der behandelten Patienten profitieren. Von den mit Infliximab behandelten Patienten waren 32 % Männer, bei denen eine durchschnittliche Gesamtansprechrates von 45,8 % zu verzeichnen war. Bei den Frauen, welche 68 % der Gruppe ausmachten, war die durchschnittliche Gesamtansprechrates 23,5 %. Zu ähnlichen Ergebnissen kam Baughman 2007 in einer Studie, wo 82 Patienten (70,7 %) eine deutliche Verbesserung unter Infliximab – Therapie aufwiesen. Infliximab wird auch hier als vielversprechende Therapie bei Sarkoidose diskutiert (2).

Bei Einsatz von Adalimumab handelte es sich um 71,7 % weibliche und 28,3 % männliche Patienten, die zwischen 20 und 70 Jahren an

Sarkoidose erkrankt waren und mit herkömmlichen Therapien keinen Behandlungserfolg aufwiesen.

Ähnlich wie bei Infliximab-Behandlungen wurden die Behandlungszyklen vom 1. Zyklus bis 3 Monate, bis 6 Monate, bis zu 1 Jahr und über 1 Jahr hinaus gewählt.

Im Fatigue - Score zeigte sich eine deutliche Verbesserung bei 18,3 % der Patienten.

Die durchschnittliche Gesamtansprechrates ergab eine Verbesserung von 21,6 % bei den männlichen – und 12,4 % bei den weiblichen Patienten. Baughman kam bei der Adalimumab – Therapie in seiner Studie, bei der 27 Patienten behandelt wurden, auf eine deutliche Verbesserung der Sarkoidosesymptomatik von 48,1 % (2).

Bei der Behandlung mit Mycophenolat Mofetil waren es vorwiegend weibliche Patientinnen im Alter zwischen 20 und 80 Jahren, die weder auf Steroid-Behandlung noch auf andere alternative Therapien angesprochen haben.

Die Dauer der Behandlung erstreckte sich von einmaliger Verabreichung von MMF bis zu über 1 Jahr.

Von den 49 Patienten, die mit Mycophenolat Mofetil therapiert wurden, lag die prozentuale Gesamtansprechrates lediglich bei 2,0 % der röntgenologisch nachweisbaren Rückgänge der Granulome.

Bei den mit MMF behandelten Patienten zeigte sich eine eindeutige Verbesserung der Vitalkapazität von 14,3 %.

Bei den mit MMF therapierten Sarkoidose-Patienten konnte eine deutliche Besserung des Fatigue-Syndroms von ebenfalls 18,3 % festgestellt werden.

Bei den mit MMF behandelten Patienten waren 20,4 % Männer, von denen es im Durchschnitt bei 26,7 % zu einer Verbesserung kam. Bei der mit 79,6 % wesentlich größeren Frauengruppe kam es lediglich zu einer durchschnittlichen Gesamtansprechrates von 7,6 %.

Chausson et. al. hatten bei zwei Patienten, die an Neurosarkoidose erkrankt waren, sehr gute Ergebnisse mit Mycophenolat Mofetil erzielt.

Sie verwiesen aber gleichzeitig auf die Erfordernis weiterer Studien (12).

Bei allen 3 eingesetzten Therapeutika kam es zu deutlichen Verbesserungen der Leistungsfähigkeit, körperlich und mental. Das Aktivitätsniveau wurde gesteigert sowie Ängste gemildert, soziale Isolation und gesellschaftliches Abseits betreffend. Es stellte sich aber eine Überlegenheit von Infliximab gefolgt von Adalimumab und Mycophenolat Mofetil heraus.

De Vries et al. beschrieben 2004 dieses gesteigerte Wohlbefinden bei Einsatz von TNF- α -Antagonisten bei schweren Sarkoidoseverlaufsformen. Es handelte sich dabei um ambulant behandelte männliche Patienten. In den letzten Jahren haben sich außer ihnen auch Fouchier und Drent intensiv mit der Fatigue – Problematik in Zusammenhang mit der Sarkoidose – Therapie auseinandergesetzt (65, 22).

Da es weltweit noch keinen allgemein anerkannten Fatigue – Score gibt, pflegt jedes medizinische Zentrum seine „in house scala“ in Form von detaillierten Fragebögen selbst zu erstellen, und nach einem Punktesystem auszuwerten, wie z. B. de Vries et al. 2004 nach seiner fatigue assesment scale (FAS) (65).

So wird versucht, die subjektiven Symptome zu objektivieren und vergleichbar zu machen. Erfasst wurden quälende Müdigkeit, Schmerzempfinden, Leistungsminderung, seelische Erschöpfung, Konzentrationsstörungen, Traurigkeit, Hoffnungslosigkeit, Probleme bei der Bewältigung von Alltagsaktivitäten, erhöhtes Schlafbedürfnis sowie Schlafstörungen.

Es gibt derzeit noch keine speziellen Laboranalysen und kein apparatives Verfahren mit dem der Arzt ein Fatigue eindeutig erfassen kann.

Er ist auf die subjektiven Angaben der betroffenen Patienten angewiesen. Viele Betroffene bedürfen der Hilfe des Arztes und des Physiotherapeuten, in einigen Fällen des Psychologen, wenn die Erkrankung mit Depressionen gekoppelt ist (52,65).

Das Leben der betroffenen Patienten wird bei o.g. Vorgehensweise enorm entlastet und wird von den Patienten als Gewinn empfunden.

Fouchier et al. beschrieben 2004 eine erfolgreiche Behandlung von therapieresistenter Sarkoidose mit Infliximab. Ein 35 – jähriger Taxifahrer war 10 Jahre in neurologischer Behandlung wegen einer Glycogenspeicherkrankheit (Morbus Mc Ardle), die bei ihm Muskelschmerzen, Muskelversteifungen und – krämpfe auslöste. Nach einer Röntgen – Thorax – Aufnahme wurde außerdem eine Sarkoidose – Stadium II – festgestellt. Eine Therapie mit Korticosteroiden und Methotrexat waren erfolglos. Die Ergebnisse nach Infliximab – Therapie (17, 21 und 36 Monate) waren gravierend. Es konnten Verbesserungen bei der Lungenfunktionsprüfung (FVC ; FEV), bei den Laborwerten (ACE ; IL2) und bei dort verwendetem Fatigue - Score (unter 20) festgestellt werden. Der Taxifahrer konnte seinen Beruf wieder ausüben und am gesellschaftlichen Leben teilnehmen (22).

Die Verschlechterung des Krankheitszustandes bzw. gleich bleibendes Krankheitsgeschehen (Status item) machten bei Infliximabeinsatz 31,1 %, bei Gabe von Adalimumab 47,8 % und bei MMF-Therapie sogar 50,4 % aus. Die Gründe für das Nichtansprechen der getesteten Medikamente sind vielfältig und konnten in dieser Arbeit nicht näher untersucht werden.

Das Nichtansprechen der untersuchten Medikamente ist bei diesen Patienten zunächst als Unwirksamkeit der Therapie zu werten, wobei in erster Linie von einer Therapieresistenz der eingesetzten biologicals auszugehen ist.

Ob Therapiekombinationen, in den gesamten Fällen eine Verbesserung bringen, bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten.

In einer Arbeit von Heffernan et al. 2006 wurde ebenfalls von 15 Sarkoidose-Fällen berichtet, wovon 6 Patienten Hautveränderungen

aufwiesen, die mit Infliximab 5 mg/kg infundiert wurden. Nach der 4. Infusion (4-12 Wochen) waren merkliche Symptomverbesserungen zu verzeichnen. Bei nur 9 % der Patienten kam es allerdings zu Infusionsreaktionen wie z.B. Hautjucken und Urticaria sowie zu kardiopulmonalen Effekten wie Hypo- und Hypertonien und auch Tachykardien wurden beschrieben (25).

Saleh et al, Baughman et al und Pritchard et al berichteten in den letzten Jahren Positives von Sarkoidose-Patienten, die mit Infliximab behandelt wurden. Bei einigen Infliximab-Therapien wurde zusätzlich MTX verabreicht (54, 3, 46).

Insgesamt wurden mit Infliximab Verbesserungen von Haut, Knochen, Augen, Nervensystem und Lymphomen in der Literatur beschrieben bei erstaunlich wenig Nebenwirkungen. (30) Gute Erfolge wurden auch mit Adalimumab erzielt.

Der zweite TNF- α -Antagonist, der bei schweren Sarkoidosefällen getestet wurde, wo sich andere Therapien als unzureichend erwiesen hatten, zeigte eine Gesamt-Ansprechrates von 15 %, wobei hier die Verbesserungen der Vitalkapazität und die Parameter der Fatigue-Problematik positiver eingeschätzt werden konnten als die Verbesserung im Röntgen-Score. Hier lag die Verbesserung bei nur 6,7 % im Gegensatz zu Infliximab, wo eine 19,2 % - ige Verbesserung testiert werden konnte.

Der Einfluss von Adalimumab auf Sarkoidose-Patienten mit Hautbeteiligung wurde 2006 in der Literatur beschrieben. So zeigte sich bei einer 46 – jährigen schwarzen Patienten, welche zuvor erfolglos mit Kortikosteroiden und Methotrexaten behandelt wurde, nach 5 – wöchiger Behandlung eine deutliche Verbesserung der Symptomatik. Nach 10 Wochen Behandlung mit 40 mg Adalimumab 1x wöchentlich subcutan waren die Knötchen an der Nase erheblich abgeflacht, und die Erosionen

an den Beinen vollständig abgeheilt. Die Patientin zeigte keinerlei Nebenwirkungen (25).

In der Patientengruppe, die mit Mycophenolat Mofetil behandelt wurden, lag die Besserungstendenz insgesamt bei 11,5 %.

Auf Grund der deutlich geringeren Ansprechrate auf diesen Purin-Proliferationshemmer sollte dieses Medikament als Alternativoption betrachtet werden.

Man sollte eine MMF-Therapie in Erwägung ziehen, wenn der Einsatz von TNF- α -Blockern kontraindiziert ist.

Nach erfolgreichem Einsatz von MMF auch bei Nierentransplantation haben Kouba et al. 2003 dieses Medikament erfolgreich bei 5 Patienten, die an Sarkoidose erkrankt waren, verabreicht. Diese Patienten wiesen neben anderen Organschäden zusätzlich Haut- und Schleimhautbeteiligungen (gerötete, schuppige Flecken im Gesicht, Vergrößerung der Tränendrüsen, verdickte Nasenschleimhaut) auf.

Als die üblichen immunsupprimierenden Therapien versagten, setzten sie MMF 1,5 g zweimal täglich über einen Zeitraum von 12 Monaten ein.

Die Tränendrüsen, die Haut und die nasalen Schleimhautläsionen bildeten sich komplett zurück. Alle 5 Patienten zeigten keinerlei Nebenwirkungen (35).

Chaussonnet et al. behandelten 2007 2 Patienten, die eine gesicherte Neurosarkoidose aufwiesen, mit MMF und Kortikosteroiden. Man stellte klinisch und radiologisch sehr schnell signifikante Verbesserungen bei den Patienten fest (12).

Carmichael et al. beschrieben Patienten mit renaler Sarkoidose, mit und ohne zusätzlicher Beteiligung anderer Organe, die schwierig zu therapieren waren. MMF wurde auch hier als steroidsparendes Medikament mit Erfolg eingesetzt (11).

Somit ist ein weiteres Medikament zur Sarkoidose Behandlung geeignet, was dem Patienten eine Langzeit Steroid Behandlung mit vielen unangenehmen Nebenwirkungen erspart.

Eventuell könnte bei der Infliximab-Therapie die intravenöse Applikationsform eine Rolle spielen, die für eine schnellere Verfügbarkeit des Medikamentes am Wirkungsort sorgt, während Adalimumab intramuskulär und Macophenolat Mofetil oral verabreicht wird. Der Einsatz von Mycophenolat Mofetil unterdrückt die Lymphozytensynthese, so dass die entzündungsfördernden Immunzellen vermindert produziert werden.

Bei unseren Auswertungen hatte dieses Medikament allerdings die geringere Wirkung im Vergleich zu den TNF- α -Antagonisten auf Sarkoidose-Patienten.

7. Schlussfolgerungen

Für die Therapie schwerer Sarkoidoseverlaufsformen und bei steroidrefraktären Fällen haben sich die TNF- α -Antagonisten Infliximab und Adalimumab als Alternativ-Therapien herausgestellt. Wenn sich während der „first line Therapie“ keine Behandlungserfolge einstellen, sollte mit der Behandlung dieser o.g. biologicals begonnen werden, um die Entzündungsprozesse im Organismus zu minimieren, und eine klinische Besserung zu bringen.

Die Bindung des überschüssigen Tumor-Nekrosefaktors α durch sogenannte TNF- α -Antikörper scheint, wie in dieser Arbeit gezeigt, für die Patienten Linderung und Heilung zu bringen.

Infliximab stellte sich bei den untersuchten Sarkoidose-Patienten als das günstigste Therapeutikum heraus, was die Verbesserung des Röntgen-Scores, der Vitalkapazität und die Fatigue-Charakteristik betraf.

Mycophenolat Mofetil könnte bei steroidrefraktären Patienten oder aber bei Therapieresistenz von TNF- α -Antagonisten zum Einsatz kommen.

8. Zusammenfassung

Bei der vorliegenden Arbeit sollte die Wirksamkeit der beiden TNF- α -Antagonisten Infliximab und Adalimumab sowie des Purin-Proliferationshemmers Mycophenolat Mofetil bei der Behandlung der Sarkoidose untersucht werden.

Besondere Berücksichtigung fanden hierbei die Faktoren:

- Beeinflussung der Vitalkapazität
- Veränderungen des Röntgen-Scores
- Beeinflussung des Fatigue-Scores.

Insgesamt wurden 135 Patienten in die Untersuchung eingeschlossen – davon wurden 26 Patienten mit Infliximab und 60 Patienten mit Adalimumab sowie 49 Patienten mit Mycophenolat Mofetil therapiert. Aus den von uns ermittelten Daten lässt sich ableiten, dass bei der Therapie der Sarkoidose der Einsatz von Infliximab am stärksten wirkt.

So profitieren in der Infliximab-Gruppe 30 % der Patienten und in der Adalimumab-Gruppe 15 % bzgl. der Gesamt-Ansprechrates auf den TNF- α -Antagonisten.

In der Purin-Proliferationshemmer-Gruppe zeigt sich dagegen nur eine Besserungstendenz bei 11,5 % der Patienten.

In allen drei von uns untersuchten Parametern stellte sich ein Trend für die Therapie mit Infliximab heraus.

Mit einer Besserung der Vitalkapazität in 40 % der Fälle, einer Verbesserung des Röntgen- und Fatigue-Scores zeigten sich in allen Parametern bessere Therapieergebnisse als in den Vergleichsgruppen. Eine schlechtere Wirksamkeit ließ sich für die Therapie mit Adalimumab aufzeigen.

Besserung der VK in 20 % der Fälle, Verbesserung des Röntgen-Scores in 6,7 % der Fälle und Verbesserung des Fatigue-Scores in 18,3 % der Fälle.

Allerdings fällt auf, dass in der Adalimumab-Gruppe einige Patienten mit einer deutlichen Besserung vorwiegend in den Bereichen Vitalkapazität und Fatigue-Score besonders gut von der Therapie profitiert haben. Mit dem Einsatz des Purin-Proliferationshemmers Mycophenolat Mofetil zeigte sich eine Besserung der Vitalkapazität in 14,3 % der Fälle.

Die Ergebnisse in Bezug auf die Verbesserung des Röntgen-Scores (2 % der Fälle) fallen allerdings deutlich schlechter aus als in den anderen Gruppen.

Geschlechtsspezifisch zeigt sich, dass die durchschnittliche Gesamtansprechrates, bei den mit TNF- α -Antagonisten behandelten Patienten, bei den Männern doppelt so hoch ist wie bei den Frauen.

Bei der MMF – Gruppe liegt der Wert der Männer sogar dreifach höher als bei den Frauen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass mit dem Einsatz von TNF- α -Antagonisten eine Therapie in der Behandlung der Sarkoidose zur Verfügung steht.

Mit dem Purin-Proliferationshemmer Mycophenolat Mofetil steht eine weitere Therapieoption zur Verfügung.

Auf Grund der deutlich geringeren Ansprechraten, bezogen auf die von uns untersuchten Parameter, sollte es allerdings als Mittel der zweiten Wahl betrachtet werden.

Die Therapievariante mit Mycophenolat Mofetil ist für diejenigen Patienten in Erwägung zu ziehen, bei denen Kontraindikationen für den Einsatz von TNF- α -Blockern vorliegen bzw. die Therapie mit TNF- α -Antagonisten wegen des Auftretens von UAW oder allergischer Reaktionen abgebrochen werden musste.

9. Literaturverzeichnis

- 1- Adams JS: Hypercalcemia and Hypercalciuria in extrapulmonary Sarcoidosis Part. 1
Sem Respir Medicine Vol 13 (1992) 402 – 410
- 2- Baughman RP: Tumor necrosis factor inhibition in treating sarcoidosis: the American experience. Pneumol 5 (2007) 47 – 50
- 3- Baughman RP, Lower EE, Drent M: Inhibitors of tumor nekrosis factor (TNF) in sarcoidosis: who, what and how to use them, Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 25 (2008) 76 – 89
- 4- Baydur NA, Alsalek M, Louie SG, Sharma OP: Respiratory muscle strength, lung function and dyspnea in patients with sarcoidosis. Chest 120 (2001) 102 - 108
- 5- Besnier E: Lupus pernio de la face. Ann Dermatol syhiligr 10 (1989) 33 - 36
- 6- Bittorf A, Kuznitzky E: Boecksches Sarkoid mit Beteiligung innerer Organe. Münch Med Wschr 62 (1915) 1349
- 7- Boeck C: Multiple benign sarcoid of the skin
Norsk Mag Laegevid 14 (1899) 1321 – 1345
- 8- Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ: Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis an the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. JAMA 295 (2006) 2275 – 2285

- 9- Bost TW, Riches DWH, Schumacher B: Alveolar macrophages from patients with beryllium disease and sarcoidosis express increased levels of mRNA for TNF α and IL 6 but not IL 1 β .
Am J Respir Cell Mol Biol 10 (1994) 506 – 513
- 10- Braun J: Morbus Bechterew
Eine rheumatisch-entzündliche Autoimmunerkrankung
Forum Sanitas – Das informative Medizinmagazin 1. Ausgabe
(2008) 3 – 4
- 11- Carmichael P, O`Donnell J P: The pretean face of renal sarcoid.
J. Nephrol 16 (2003) 7121 – 7127
- 12- Chausseot A, Bourg V, Chanalet S, Fornari JM, Lebrun C:
Neurosarcoidosis treated with mycophenolat mofetil: two cases
Rev Neurol 163 (2007) 471 - 475
- 13- Classen M, Diehl V, Kochsiek K: Sarkoidose. In: Berdel WE, Böhm M,
Classen M, Diehl V, Kochsiek K, Schmiegel W (Hrsg): Innere Medizin
5. Auflage Urban u. Fischer Verlag, München-Jena, 2004, S. 513 - 515
- 14 - Costabel U: Sarkoidose. In: Matthys H und Seeger W (Hrsg): Klinische
Pneumologie 3. Auflage Springer – Verlag, Berlin – Heidelberg – New
York, 2002, S.439 - 450
- 15- Costabel U, Bross KJ, Ruhle KH, Lohr GW, Matthys H: Ia-like antigens
on T-cells and their subpopulations in pulmonary sarcoidosis an in
hypersensitivity pneumonitis.
Am Rev Respir Dis 131 (1985) 337 – 342
- 16- Costabel U, Teschler H, Guzman J, Kroegel C: Bronchoalveoläre
Lavage: Zwischenbilanz nach 10 Jahren. Med Klin 85 (1990)
376 - 387

- 17- Crystal RG: Sarkoidosis. Harrison's principles of internal medicine tenth edition (1985) 1922 – 1928
- 18- Crystal RG, West JB, Webel ER, Barnes PJ: The lung scientific foundation 2 (1997) 2400 – 2409
- 19- Douglas AC, Macleod JG, Matthews JD: Symptomatic sarcoidosis of skeletal muscle. J Neurol Neurosurg Psychiatry 36 (1973) 1034 - 1040
- 20- Fabel H: Pneumologie 2. Aufl. Urban & Schwarzenberg, München, 1995 S. 465 – 470
- 21- Fanburg BL: Sarkoidosis. Cecil textbook of internal medicine (1992) 430 – 435
- 22- Fouchier SM, Möller GM, Santen-Heuft M van, Faber CG, Smeenk FWJM, Drent M: Ned Tijdschr Geeneskd 148 (2004) 49
- 23- Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR: Updated consensus statement on biological agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), for the treatment of rheumatic diseases. Ann Rheum Dis 64 (2005) 2 – 14
- 24- Harendza S, Helmchen U, Stahl RAK: Akutes Nierenversagen. Der Intern 38 (1997) 606 – 609
- 25- Heffernan MP, Smith DI: Adalimumab for Treatment of cutaneous sarcoidosis, Arch Dermatol 142 (2006) 17 – 19
- 26- Heerfordt CF: On febris uveo-parotidea subcronica localized in the parotid gland and uvea of the eye, frequently complicated by paralysis of the cerebrospinal nerves Arch Ophtal 70 (1909) 254 – 258

- 27- Hutchinson J: Anomalous diseases of skin and fingers
London, J and A Churchill 1877, S. 42 – 43
- 28- Hutchinson J: Mortimer's malady – a form of lupus pernio
Arch Surg 9 (1898) 307 – 315
- 29- Jamal MM, Cilursu AM, Hoffmann EL: Sarcoidosis presenting as acute
myositis. J Rheumatol 15 (1988) 1868 – 1871
- 30- Judson MA, Baughman RP, Costabel U, Flavin S, Lo KH, Kavuru MS,
Drent M, and the Centocor T48 Sarcoidosis Investigators:
Efficacy of Infliximab in extrapulmonary sarcoidosis: Results of a
randomised trial, Eur Respir J 31 (2008) 1189 – 1196
- 31- Kayser FH, Kurt A, Bienz JE, Zinkernagel RM:
Medizinische Mikrobiologie. 10. Aufl. Thieme, Stuttgart, New York, 2001
S. 52
- 32- Khanna D, Mc Mahon M, Furst DE: Safety of tumour necrosis factor –
alpha antagonists. Drug Saf 27 (2004) 307 – 324
- 33- Kienast, K, Müller-Quernheim J, Müller W: Biochemische
Labordiagnostik. In:
Rudolf F: Diagnostik in der Pneumologie, 2. Aufl. Georg Thieme Verlag,
Stuttgart, New York, 1992, S. 352 – 417
- 34- Kirsten D: Sarkoidose in Deutschland. Pneumol 49 (1995) 378 – 382
- 35- Kouba DJ, Mimouni D; Rencic A, Nousari HC:
Mycophenolat mofetil may serve as steroid-sparing agent for
sarcoidosis. Br J Dermatol 148 (2003) 147 – 148

- 36- Kveim A: En ny og. Spesifikk kutanneaksjon
red Boeck's sarcoid. Nord Med 9 (1941) 169 – 172
- 37- Liebermann J: Elevation of serum angiotensin-converting-enzyme
(ACE) level in sarcoidosis. Am J Med 59 (1975) 365 – 372
- 38- Löfgren S: Primary pulmonary sarcoidosis
Acta Med Scand 145 (1953) 424 – 431
- 39- Lynch JP, Sharma OmP, Banghman RP: Extrapulmonary sarcoidosis.
Sem Respir infections 3 (1998) 229 – 254
- 40- Müller W, Uhl H, Stepling H, Lorenz J, Rubin R, Schulz V: ACE serum
level and correlation to the clinical course of sarcoidosis.
Prax Klin Pneumol 37 (1983) 553 - 556
- 41- Müller-Quernheim J: Die bronchoalveoläre Lavage:
Pneumol. 47 (1993) 289 – 302
- 42- Müller-Quernheim J: Klinische und immunbiologische Betrachtungen zur
entzündlichen Aktivität der Sarkoidose. Pneumol 50 (1996) 40 – 48
- 43- Newman LS, Rose CS, Maier LA: Sarkoidosis.
N Engl J Med 17 (1997) 1224 – 1234
- 44- Pandya KP, Klatt EC, Sharma OP: Sarcoidosis and the diaphragm.
Chest 94 (1988) 223
- 45- Pringle CE, Dewar CL: Respiratory muscle involvement in servere
sarkoid myositis 20 (1997) 379 – 381

- 46- Pritschard C, Nadarajah K: Tumor necrosis factor- α inhibitor treatment for sarcoidosis refractory to conventional treatment: a report of five patients. *Ann Rheum Dis* 63 (2004) 318 - 320
- 47- Rau R: Das Methotrexat – Buch. Uni – Med Verlag AG, Bremen, 2007 S. 35 – 36
- 48- Rau R, Haase J., Hunzelmann N: Das Methotrexat-Buch - Aktuelle Therapiekonzepte in der Rheumatologie und Dermatologie Uni Med Verlag AG, Bremen, London, Boston, 2007
- 49- Reich JM: Sarkoidosis and cancer revisited. *Eur Respir J* 12 (1999) 482 – 484
- 50- Reichel H, Koeffler HP, Bishop JE, Norman AW: 25-hydroxyvitamin D3 metabolism by lipopolysaccharide-stimulated normal human macrophages. *J Clin Endocrinol Metab* 64 (1987) 1 – 9
- 51- Riede UN, Schaefer HE: Allgemeine und spezielle Pathologie. Thieme Verlag, 4. Auflage, Stuttgart, 1995 S. 236
- 52- Ruffer JU: Fatigue chronische Müdigkeit bei Krebs, Deutsche Krebshilfe und Fatigue Gesellschaft 8 (2003) 8 - 13
- 53- Rybicki BA, Iannuzzi MC, Frederick MM, Thompson BW, Rossmann MD, Bresnitz EA, Terrin ML, Moller DR, Bamard J, Boughman RP, De Palo L, Hunninghake G, Johns C, Judson MA, Knatterud GL, Mc Lennan G, Newmann LS, Rabin DL, Rose C, Teirstein AS, Weinberger SE, Yeager H, Cherniack R an the access research group: familial aggregation of sarcoidosis- α case control etiology study. *Am J Respir Crit Care Medicine* 11 (2001) 2085 – 2091

- 54- Saleh S, Ghodsian S, Yakimova V, Henderson J, Sharma OP:
Effectiveness of Infliximab in treating selected patients with sarcoidosis.
Respir Med 100 (2006) 2053 - 2059
- 55- Scharkoff T: Epidemiologie der Sarkoidose
Pneumol 47 (1993) 588 – 592
- 56- Schaumann JN: Etudes sur le Lupus pernio et ses rapports avec les
sarcoides et la tuberculose. Ann Derm Sypt. 5 (1917) 357
- 57- Schaumann JN: Lymphogranuloma benigna in the light of prolonged
clinical observations and autopsy findings.
Br J Dermatol 48 (1936) 399
- 58- Schindelbeck NE, Lechner M, Scherer B: Niereninsuffizienz als Folge
einer Sarkoidose. Dtsch Med Wschr 117 (1992) 494 – 498
- 59- Sieper J: TNF-alfa-Blocker Infliximab
Bei rheumatoider Arthritis bewährt – für den Cross-Indication-Einsatz
qualifiziert „arthritis + rheuma“ 5 (2006) 2 – 4
- 60- Siltzbach LE, James DG, Neville E: Course and prognosis of
sarcoidosis around the world. Am J Med 57 (1974) 847 – 852
- 61- Silverstein A, Siltzbach LE: Muscle involvement in sarcoidosis.
Arch Neurol 21 (1969) 235 – 241
- 62- Thomas L: Labor und Diagnostik – Indikation und Bewertung von
Laborbefunden für die medizinische Diagnostik, 5. Aufl.
TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 1998, S. 54 – 56

- 63- Ucar G, Yildirim Z, Atalol E, Erdogan Y, Biber C: Serum angiotensin converting enzyme activity in pulmonary diseases: correlation with lung function parameters. *Life Scienc* 61 (1997) 1075 – 1082
- 64- Vries J de, Wirnsberger RM: Sarkoidosis *Eur Respir Mon* 32 (2005) 92 – 104
- 65- Vries J de, Michelsen H J, Heck GL van, Drent M: Masuring fatigue in sarcoidosis: the fatigue assessment scale (FAS) *Br J Health Psychol* 9 (2004) 279 – 291
- 66- Wirnsberger RM, Drent M, Hekelaar N, Breteler MH, Drent S, Wouters EF, Dekhuijzen PN: Relationship between respiratory muscle function and quality of live in sarcoidosis. *Eur Respir J* 10 (1997) 1450 – 1455
- 67- Ziegenhagen MW, Benner UK, Zissel G, Zabel P, Schlaak M, Müller-Quernheim J: Sarkoidose. *Pneumol* 52 (1998) 714 – 722
- 68- Zissel G, Ziegenhagen MW, Bäumer I, Müller-Quernheim J: Zellaktivierung und Zytokinfreisetzung bei der pulmonalen Sarkoidose. Immunologische Analysen und deren klinische Relevanz *Pneumol* 52 (1998) 192 – 195

10. Abbildungen

- Abb. 1 - Lymphozytogenese (Kayser FH et al. 2001)
- Abb. 2 - Granulombildung bei Sarkoidose
- Abb. 3 - Beispiel für die Wirkung von TNF- α -Antagonisten
- Abb. 4 - Lymphozytenproliferationshemmung – u. a. durch MMF
- Abb. 5 - Altersverteilungsdiagramm der Gesamtzahl der Patienten männlich/weiblich
- Abb. 6 - Altersverteilungsdiagramm der Infliximab-Patienten männlich/weiblich
- Abb. 7 - Altersverteilungsdiagramm der Adalimumab-Patienten männlich/weiblich
- Abb. 8 - Altersverteilungsdiagramm der MMF-Patienten männlich/weiblich
- Abb. 9 - Stadium leichte Verbesserung

- Abb. 10 - Stadium deutliche Verbesserung
- Abb. 11 - Ansprechrate – Verbesserung insgesamt
- Abb. 12 - Geschlechtsspezifische durchschnittliche Gesamtansprechrate Infliximab
- Abb. 13 - Geschlechtsspezifische durchschnittliche Gesamtansprechrate Adalimumab
- Abb. 14 - Geschlechtsspezifische durchschnittliche Gesamtansprechrate MMF

11. Tabellen

Tab. 1	Stadien der Lungenbeteiligung
Tab. 2	Altersverteilung der Gesamtzahl der Patienten nach Geschlecht
Tab. 3	CD4/CD8 Ratio bei Infliximab-Patienten
Tab. 4	Behandlungsdauer mit Infliximab
Tab. 5	Prozentuale Ergebnisse in der Beeinflussung der Vitalkapazität unter Infliximab
Tab. 6	Röntgenologische Stadieneinteilung bei Infliximab-Patienten
Tab. 7	Die Ergebnisse bei Infliximab-Patienten im Röntgenbild
Tab. 8	Fatigue-Syndrom unter der Behandlung mit Infliximab
Tab. 9	DC4/CD8 Ratio bei Adalimumab-Patienten
Tab. 10	Behandlungsdauer mit Adalimumab
Tab. 11	Ergebnisse der Beeinflussung der Vitalkapazität unter Adalimumab
Tab. 12	Anzahl der Patienten nach internationaler röntgenologischer Stadieneinteilung
Tab. 13	Ergebnisse der Patienten im Röntgenbefund
Tab. 14	Fatigue-Syndrom unter der Behandlung mit Adalimumab
Tab. 15	CD4/CD8 Ratio bei MMF-Patienten
Tab. 16	Behandlungsdauer mit MMF
Tab. 17	Prozentuale Beeinflussung der Vitalkapazität unter Mycophenolat Mofetil
Tab. 18	Anzahl der Patienten nach internationaler Röntgeneinteilung
Tab. 19	Die Ergebnisse bei MMF-Patienten im Röntgenbild
Tab. 20	Veränderungen des Fatigue-Syndroms unter der Behandlung mit MMF
Tab. 21	Gesamtübersicht aller Ergebnisse
Tab. 22	Geschlechtsspezifische durchschnittliche Gesamtansprechrate bei Infliximab - Therapie
Tab. 23	Geschlechtsspezifische durchschnittliche Gesamtansprechrate bei Adalimumab – Therapie
Tab. 24	Geschlechtsspezifische durchschnittliche Gesamtansprechrate bei Mycophenolat Mofetil - Therapie

12. Thesen

1. Sarkoidose ist eine systemische, granulomatöse Erkrankung unbekannter Ursache, die histologisch gekennzeichnet ist durch nichtverkäsende, epitheloide Granulome in verschiedenen Organen und Geweben.
2. Eine Häufung von Sarkoidosefällen kommt weltweit bei 20 – 40 jährigen vor. Das Risiko an Sarkoidose zu erkranken ist bei Nordeuropäern (Schweden) und schwarzen Amerikanern am größten.
3. Ursache für diese Erkrankung könnten sein, ein auslösendes Agens aus der Umwelt des Patienten, eine gestörte Immunabwehr oder aber genetische Faktoren.
4. Typische Veränderungen im Röntgenbild sowie histologisch gesichertes Vorhandensein von epitheloidzelligen, nichtverkäsenden Granulomen dienen zur Diagnosesicherung.
5. Die first line Therapie stellt die Behandlung mit Glukokortikoiden dar.
6. Bei einer Reihe von Patienten besteht Kontraindikation gegen Glukokortikoide oder es liegt eine mangelnde Wirksamkeit vor.
7. Wegen der vielfältigen Nebenwirkungen einer längerfristigen Kortikosteroid – Therapie oder Therapieresistenz besteht die Notwendigkeit von Alternativen.
8. Mit TNF- α -Antagonisten und Purin-Proliferationshemmern stehen mögliche Mittel zur Alternativbehandlung zur Verfügung.

9. Messbare Indikatoren unter Einsatz der biologicals Infliximab und Adalimumab sowie des Purin – Proliferationshemmers Mycophenolat Mofetil sind: Verbesserung des Röntgen – Scores, der Vitalkapazität und der Fatigue – Charakteristika.
10. Die Ansprechrate der Patienten, die mit TNF- α -Antagonisten behandelt wurden, liegt höher als die der mit MMF behandelten Patienten.
11. In der Gruppe der TNF- α -Antagonisten zeigt sich mit einer Ansprechrate von 30 % eine Überlegenheit der Infliximab-Therapie gegenüber der Behandlung mit Adalimumab, wo eine Ansprechrate von 15 % erzielt wurde.
12. Mit dem Purin-Proliferationshemmer Mycophenolat-Mofetil steht eine weitere Therapieoption zur Verfügung, die allerdings Patienten vorbehalten bleiben sollte, für die eine Therapie mit TNF- α -Antagonisten kontraindiziert ist.
13. TNF- α -Antagonisten (Infliximab und Adalimumab) könnten die Grundlage für neue Therapiekonzepte bei der Behandlung von chronisch schwer verlaufenden Sarkoidosefällen liefern.

13. Lebenslauf

Name: Eric Weise
Wohnort: Vogelgesang 18, 06449 Aschersleben
Geburtsdatum: 18.04.1961
Geburtsort: Aschersleben
Staatsangehörigkeit: BRD
Familienstand: geschieden, 1 Kind

Schulbildung

1967 – 1977 2. Allgemeinbildende Polytechnische
Oberschule Aschersleben
1977 - 1979 Erweiterte Oberschule „Thomas Münzer“
Aschersleben
1979 Abitur

Wehrdienst

1979 – 1981 Grundwehrdienst 6. Volkspolizei-Bereitschaft
Halle

Beruflicher Werdegang:

Praktikum

1981 – 1982 Kreiskrankenhaus Aschersleben, Innere Klinik

Studium

1982 – 1988 Studium Fachrichtung Stomatologie an der
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg -
Diplom-Stomatologe
1988 Approbation
1988 – 1990 Kreispoliklinik Aschersleben als angestellter
Zahnarzt
seit 1990 Zahnarzt in eigener Niederlassung
2006 – 2007 Spezialisierung Implantologie
2007 Curriculum Implantologie

14. Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und nur unter Verwendung der angegebenen Quellen erstellt habe.

Aschersleben, 30.04.2010

15. Erklärung über früheren Promotionsversuch

Es wurde von mir kein früherer Promotionsversuch unternommen.

Aschersleben, 30.04.2010

16. Danksagung

Herrn PD Dr. Wolfgang Schütte danke ich herzlich für die hervorragende Betreuung dieser Arbeit und für die kreative Freiheit, die er mir eingeräumt hat.

Mein Dank gilt auch Frau Dr. rer. nat. Renate Salheiser und dem Rheumatologen Dr. med. Gerhard Salheiser für den beratenden Beistand, für das Korrekturlesen, den linguistischen „Feinschliff“, die „Gänsefüßchen“ und die vielen „Bindestriche“.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. Alexander Thiel für die anregenden Diskussionen.

Ganz besonders möchte ich mich bei Frau OÄ Dr. Silke Nagel, Schwester Odette und bei allen Mitarbeitern der Pneumologischen Ambulanz der Inneren Klinik II des Städtischen Krankenhauses Martha-Maria in Halle - Dölau bedanken.

Sie nahmen mich freundlich auf, hatten Geduld und schafften eine angenehme Arbeitsatmosphäre.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern und meiner Tochter Lisa, die mich in Allem uneingeschränkt unterstützen sowie all meinen Freunden, auf die ich immer zählen kann.

