

Sarkoidose – von Genen und Patienten

PD Dr. Dr. Martin Brutsche
Pneumologie
Kantonsspital Basel

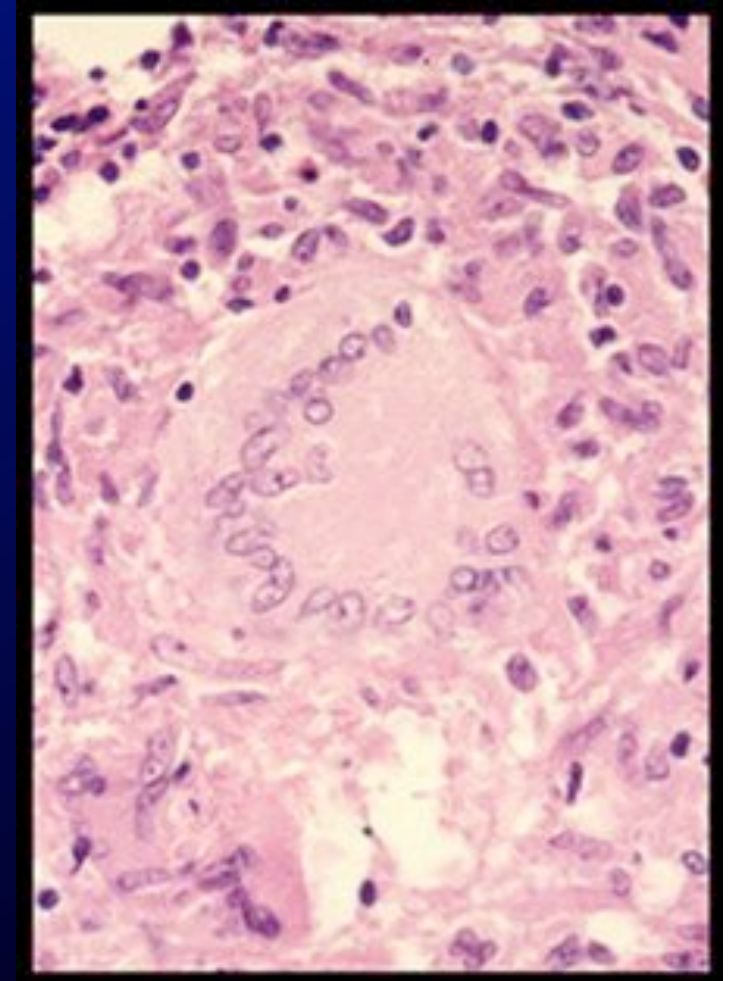
Themen

- Klinik & Diagnostik
- Genforschung
- Fälle
- Interdisziplinäre Sarkoidose-Sprechstunde



Grundsätzliches zur Sarkoidose

- **Granulomatöse Systemkrankheit** unklarer Ätiologie
- **Beschwerden je nach befallenem Organ: 90 %**
Lunge, Lymphknoten



Häufigkeit des Auftretens

- 10-40/100'000 Einwohner
 - CH: 700-2'800 Patienten
- Junge, mittelalterliche Erwachsene
- Familiäre Häufung
- Mini-Epidemien:
 - Isle of Man (40 % hatten Kontakt mit Sarkoidose-Patient vs. 1-2 % in Kontrollgruppe)
- Exposition: Feuerwehrmänner, Bio-Aerosole

Ätiologie

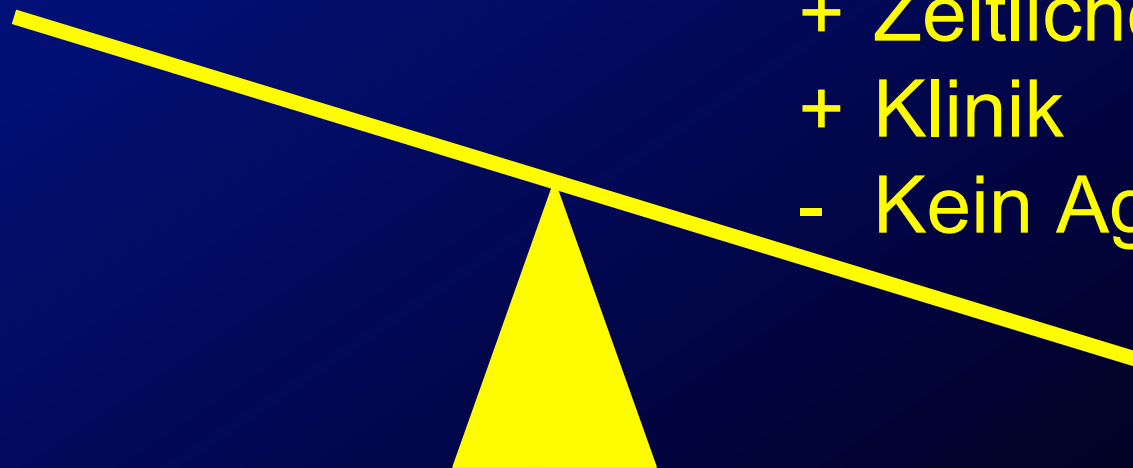
Antigen-induzierte Krankheit (gute indirekte Evidenz)

Nicht-infektiöses Antigen?

- Endogenes Ag: Auto-AK?
- Exogenes Ag: ∅ Evidenz?

Infektion

- + Mini-Epidemien
- + Isolierte Tbc-DNA
- + Zeitlicher Ablauf
- + Klinik
- Kein Ag gefunden



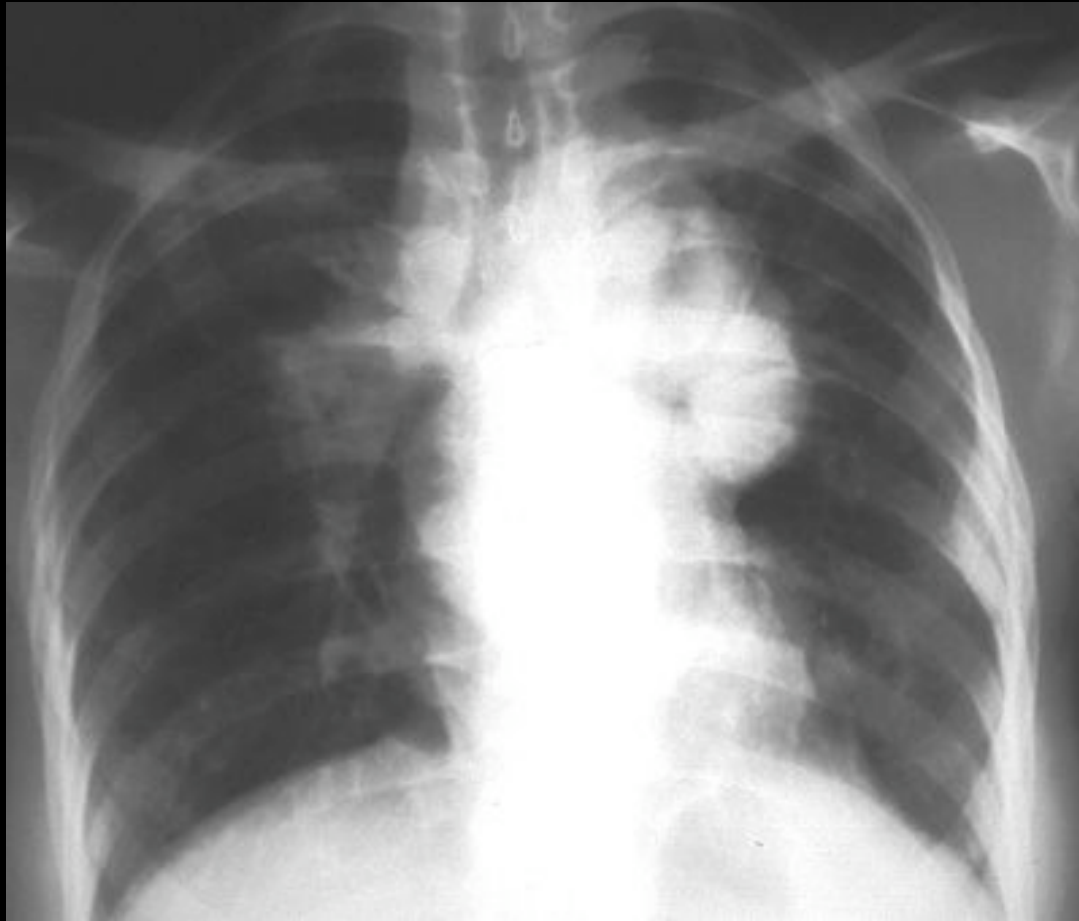
Beschwerden, die zur Abklärung führen... (Ruepp et al. 2004)

- Trockener Husten (50 %)
- Atemnot (50 %)
- Brustschmerzen (30 %)
- Gewichtsverlust (20 %)
- „Löfgren‘ Syndrom“ (20 %)
 - Fieber, Erythema nodosum, Arthralgien, BHL
- Augen- und/oder Hautbefall

Diagnosestellung

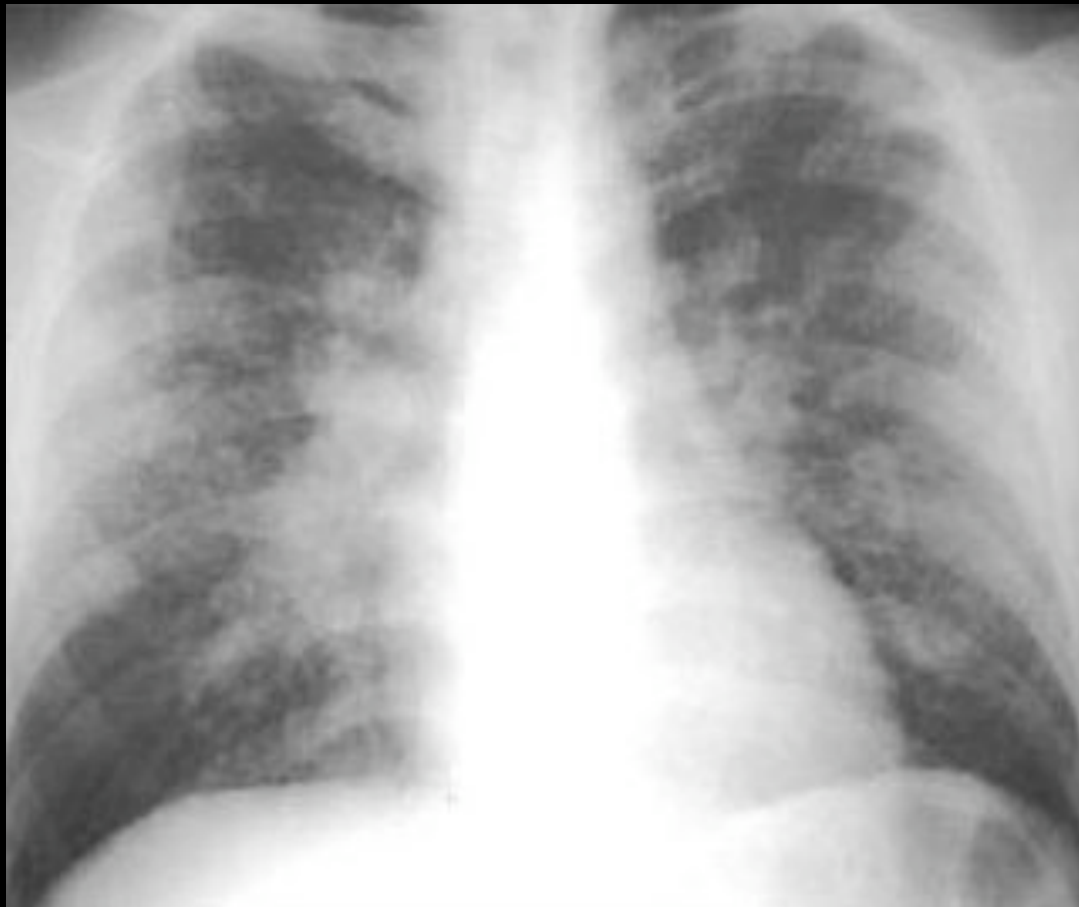
- Symptome
 - Röntgen
 - Bronchoskopie
 - Broncho-alveoläre Lavage:
 $T_H/T_S > 3.5$ (Sens 53%, Spez >90%)
 - Biopsie: **Granulomnachweis**
 - Selten: offene Lungenbiopsie,
Mediastinoskopie
- Klinischer Verdacht**
- Bestätigung**

Rx-Klassifikation (Siltzbach L. Med Clin North Am 1967)



- Stadium I
 - Lymphome
- Stadium II
 - Lymphome & interstitiell
- Stadium III
 - interstitiell
- Stadium IV
 - Fibrose

Rx-Klassifikation (Siltzbach L. Med Clin North Am 1967)



- Stadium I
 - Lymphome
- Stadium II
 - Lymphome & interstitiell
- Stadium III
 - interstitiell
- Stadium IV
 - Fibrose

Rx-Klassifikation (Siltzbach L. Med Clin North Am 1967)



- Stadium I
 - Lymphome
- Stadium II
 - Lymphome & interstitiell
- Stadium III
 - interstitiell
- Stadium IV
 - Fibrose

Sarkoidose = Systemerkrankung

- Erythema nodosum
- Lupus pernio
- Leber-/Milzbefall
- Nephrokalzinose
- Augenbefall
- Herzbefall
- Hirnbefall
- Gelenke/Knochen
- Muskeln
- Speicheldrüsen



Sarkoidose = Systemerkrankung

- Erythema nodosum
- Lupus pernio
- Leber-/Milzbefall
- Nephrokalzinose
- Augenbefall
- Herzbefall
- Hirnbefall
- Gelenke/Knochen
- Muskeln
- Speicheldrüsen



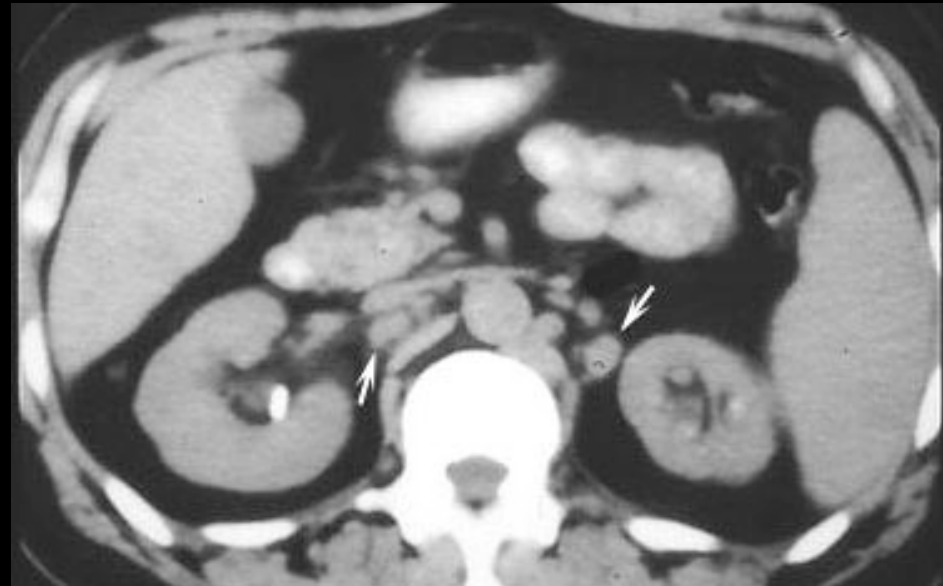
Sarkoidose = Systemerkrankung

- Erythema nodosum
- Lupus pernio
- Leber-/Milzbefall
- Nephrokalzinose
- Augenbefall
- Herzbefall
- Hirnbefall
- Gelenke/Knochen
- Muskeln
- Speicheldrüsen



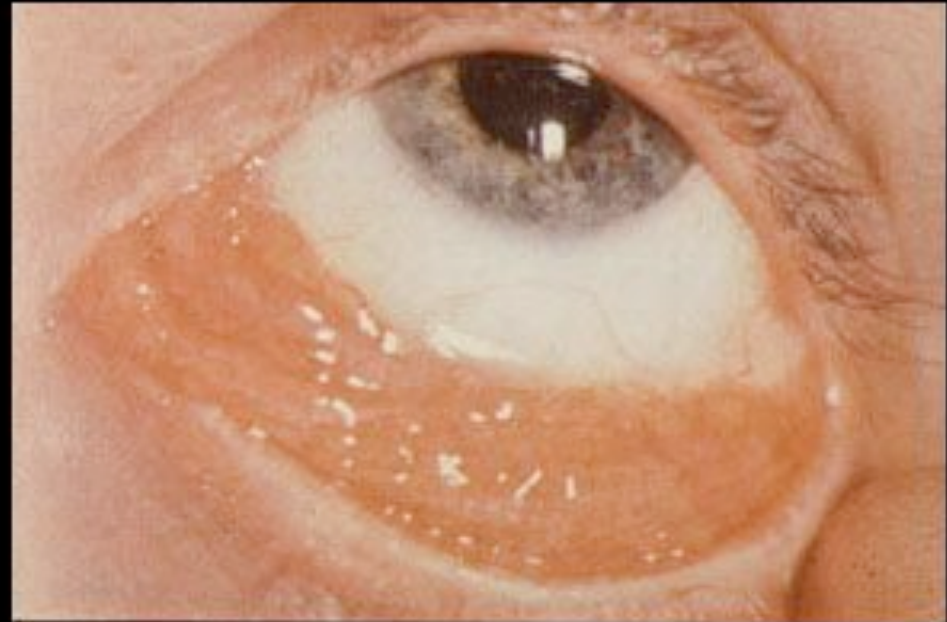
Sarkoidose = Systemerkrankung

- Erythema nodosum
- Lupus pernio
- Leber-/Milzbefall
- Nephrokalzinose
- Augenbefall
- Herzbefall
- Hirnbefall
- Gelenke/Knochen
- Muskeln
- Speicheldrüsen



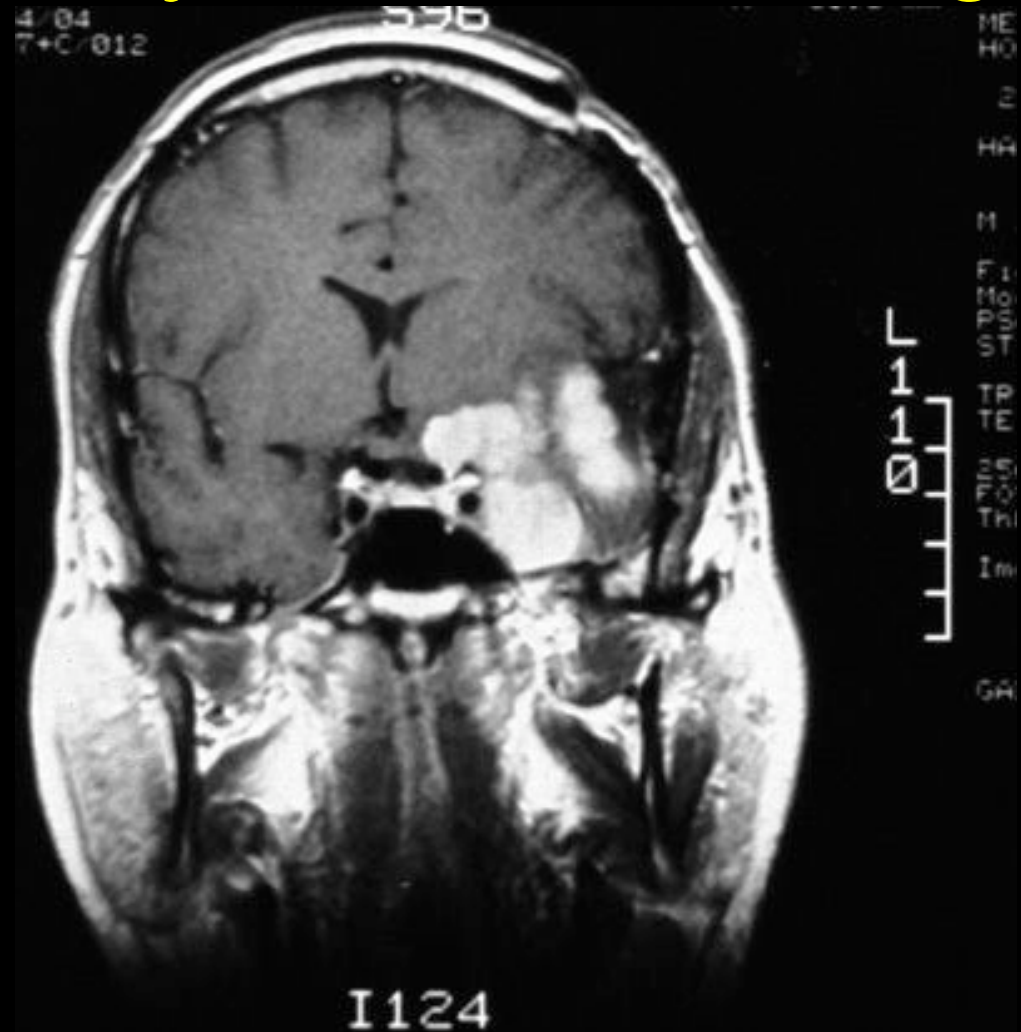
Sarkoidose = Systemerkrankung

- Erythema nodosum
- Lupus pernio
- Leber-/Milzbefall
- Nephrokalzinose
- Augenbefall
- Herzbefall
- Hirnbefall
- Gelenke/Knochen
- Muskeln
- Speicheldrüsen



Sarkoidose = Systemerkrankung

- Erythema nodosum
- Lupus pernio
- Leber-/Milzbefall
- Nephrokalzinose
- Augenbefall
- Herzbefall
- Hirnbefall
- Gelenke/Knochen
- Muskeln
- Speicheldrüsen



Befall von Organen

	Total	Stadium I	Stadium II/III	Sig.
	(n=54)	(n=23)	(n=31)	(p=)
Total ohne EN	43%	37%	50%	ns
Hautbefall	22%	9%	32%	ns
Augenbefall	17%	22%	13%	ns
Herzbeffall	13%	13%	13%	ns
Leberbeteiligung	13%	13%	13%	ns
Nervenbefall	7%	13%	3%	ns
Nierenbefall	7%	0%	13%	ns

Befall von Organen

	Total	Stadium I	Stadium II/III	Sig.
	(n=54)	(n=23)	(n=31)	(p=)
Total ohne EN	43%	37%	50%	ns
Hautbefall	22%	9%	32%	ns
Augenbefall	17%	22%	13%	ns
Herzbeffall	13%	13%	13%	ns

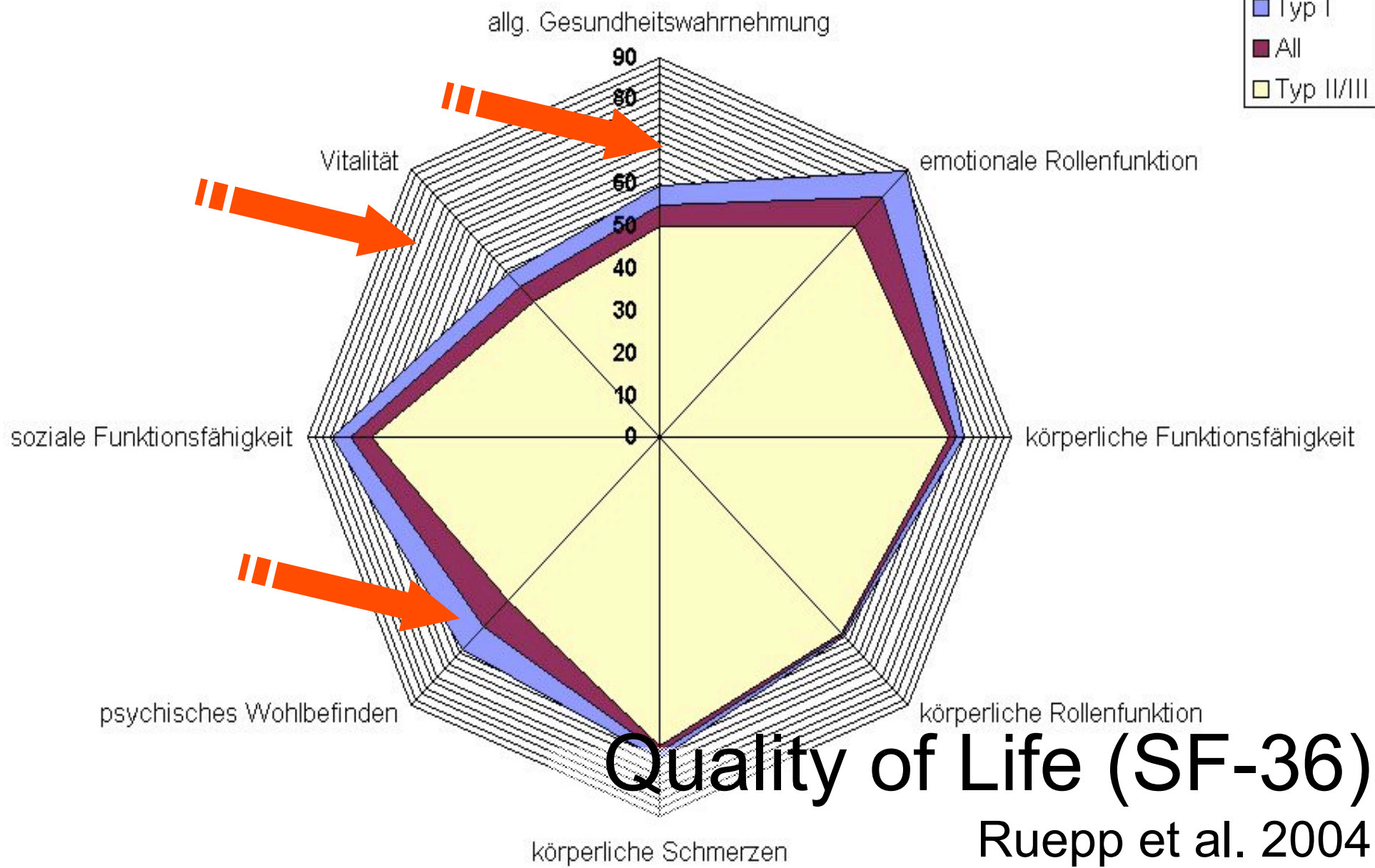
Leberbeteiligung

Nervenbefall

Nierenp



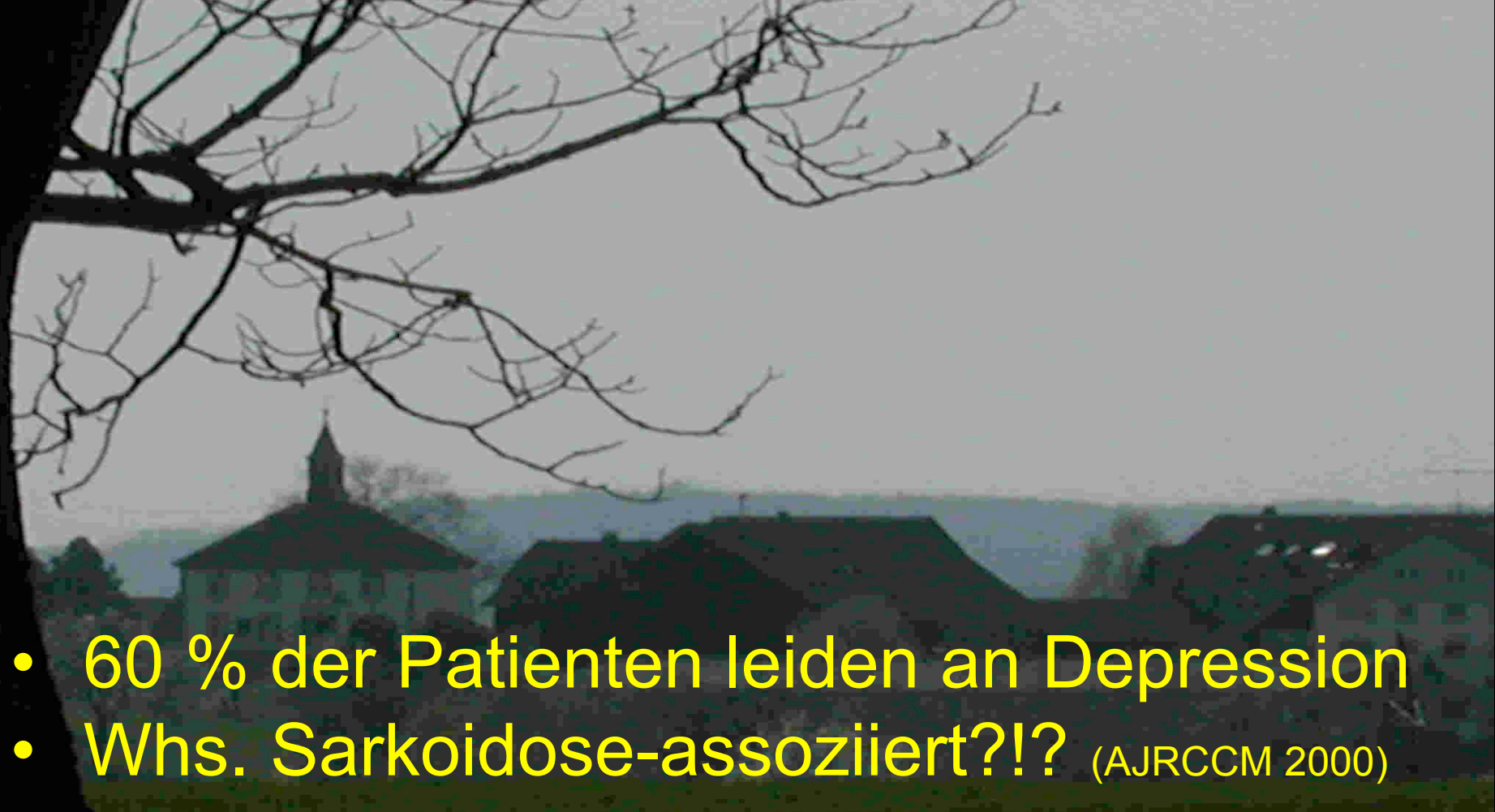
- Augenkontrolle
- EKG, (evtl. Echo, 24 h-EKG, CPET)
- Leberwerte, (evtl. US, Bx,)
- 24h-Kalzium-Ausscheidung
- Detaillierte Kontrolle der Haut
- Psychische Verfassung



Quality of Life (SF-36)

Ruepp et al. 2004

Sarkoidose und Depression

- 
- 60 % der Patienten leiden an Depression
 - Whs. Sarkoidose-assoziiert?!? (AJRCCM 2000)

Natürlicher Verlauf

- 2/3 Spontanheilung
- 10-30 % funktionelles Defizit
- 4-7 % schwerer extrapulm. Befall
- 1-5 % Mortalität
- Beeinflussende Faktoren:
 - Klinische Präsentation: Löfgren‘ Syndrom
 - Stadium I >> II/III/IV
 - Veranlagung: HLA-Marker
 - Rasse: Weisse > Schwarze

Spontane Remission

- 85 % der Remissionen: < 24 M
- 2-8 % dieser Patienten: spätere Rückfälle
- Ø Remission in 24 M → chronischer Verlauf

Situation	Remission
Löfgren' Syndrom	80 %
Stadium I	55-90 %
Stadium II	40-70 %
Stadium III	10-20 %
Stadium IV	0 %

Themen

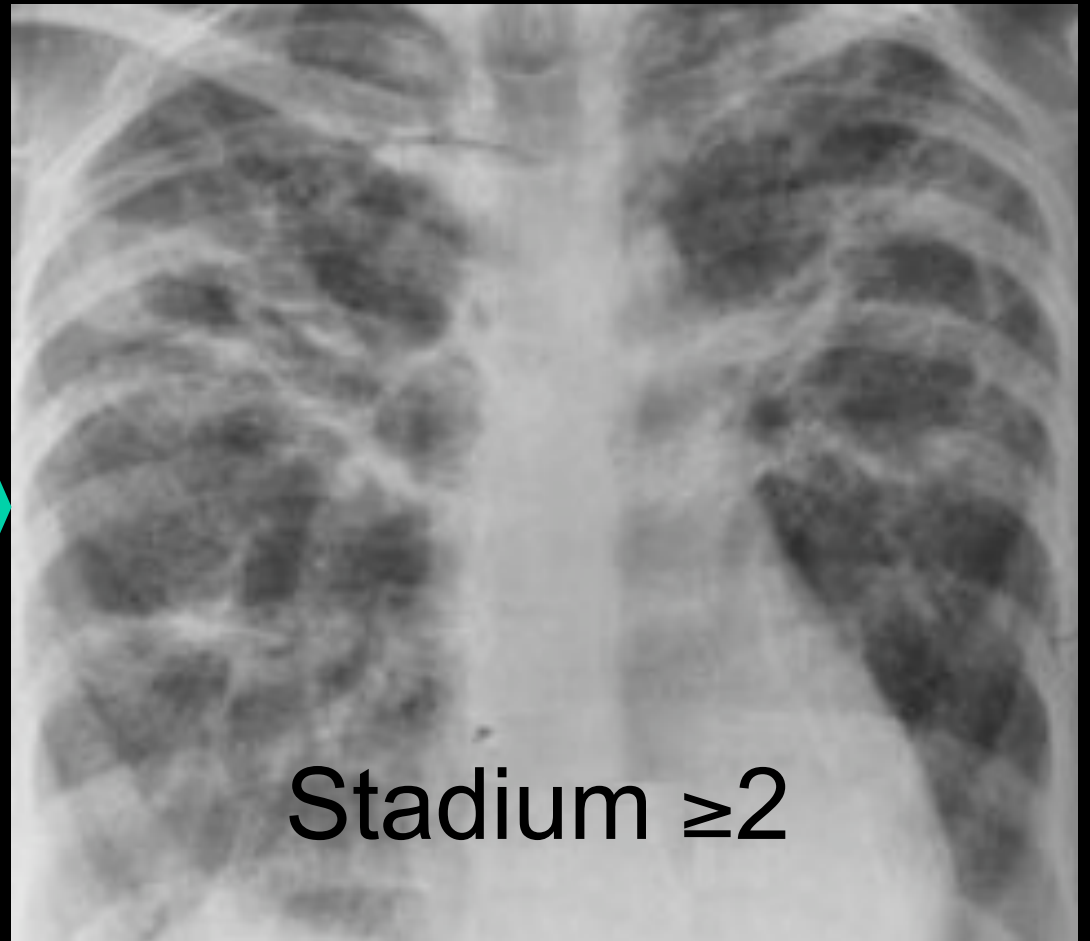
- Klinik & Diagnostik
- Genforschung
- Fälle
- Interdisziplinäre Sarkoidose-Sprechstunde



Sarkoidose und Gene

- Empfänglichkeitsgene
 - Erhöhte Empfänglichkeit: TNF-alpha, IL-18, complement receptor 1, ACE, HLA-DR14, 15
 - Schützende Gene: HLA-DR1, 4
- Disease modifying genes
 - Akute Erkrankung: HLA-DR3
 - Chronischer Verlauf: HLA-DR2, 11

Prognose der Sarkoidose – Rolle für Wachstumsfaktoren?



Themen

- Klinik & Diagnostik
- Genforschung
- Fälle
- Interdisziplinäre Sarkoidose-Sprechstunde



Behandlungsindikationen

- Schwere, aktive oder progrediente Sarkoidose
- Indikationen:
 - Herzbefall
 - Befall des Nervensystems
 - Hinterer Augenbefall
 - Hyperkalzämie
 - Lungenbefall mit „funktionellem Defizit“

Therapie-Optionen

- Prednison (0.5 mg/kg KG, 5-10 mg Erhaltungsdosis)
- Hydroxychloroquin (2 x 200 mg p.o., Haut & Hyperkalzämie)
- Azathioprin (50-150 mg, zum Steroid-Sparen)
- MTX (10-20 mg pro Woche, Gelenksbefall)
- Ciclosporin (25-200 mg, Neurosarkoidose)
- (Cyclophosphamid, Thalidomid)

Osteoporose-Prophylaxe bei Steroid-behandelten Sarkoidose-Patienten

- Klassischerweise Calcium, Vit. D₃-Substitution
- Sarkoidose-spezifisch: Langerhans' Zellen produzieren endogenes Vit. D₃ → Gefahr der Hypercalcämie, -urie, Nephrokalcinose
 - Vorsichtige, überwachte Calcium (& Vit. D₃)-Substitution
 - Alternativ: Biphosphonate per os

Behandlungsalternativen – steroidsparende Massnahmen

- Topische Kortikosteroide (Auge, Haut, Lunge)
- Hydroxychloroquine (Plaquenil[®] 2x 200 mg, cave: Auge)
- NSAID (Muskulo-skeletale Symptome, Erythema nodosum)
- Ketokonazol (Hyperkalzämie)
- Melatonin, Pentoxifylline (Trental[®] 400-1200 mg)

Infliximab bei therapie-refraktärer Sarkoidose?

- TNF-alpha wichtig für Granulombildung
- TNF-alpha-Blocker (Remicade)?
- Intravenöse Therapie in regelmässigen Abständen
- Nachteile:
 - Sehr hohe Kosten
 - Infektionsrisiko steigt

Internationale Studie mit Remicade

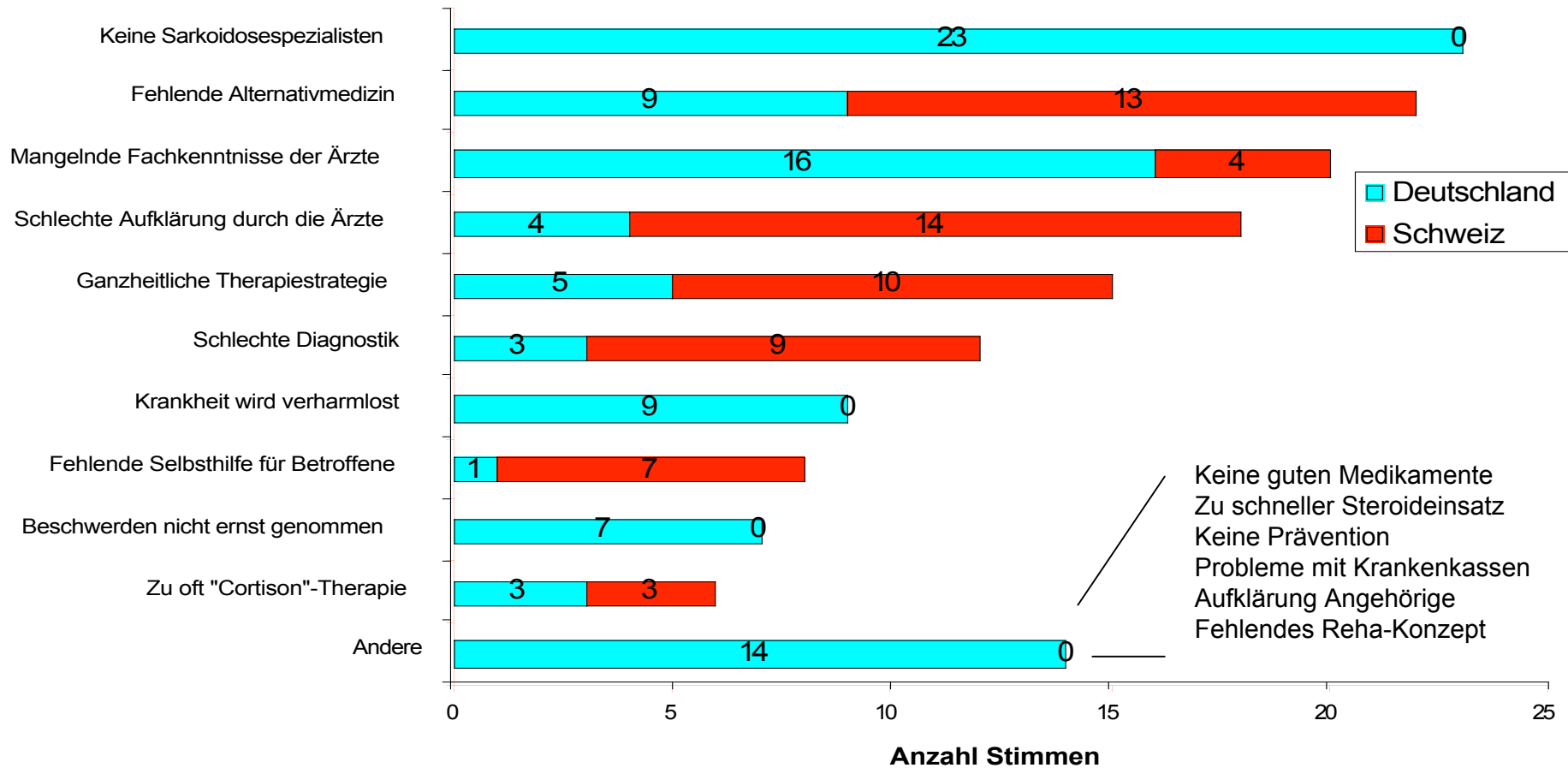
- Für Patienten mit Sarkoidose-Aktivität und eingeschränkter Lungenfunktion trotz Therapie mit Prednison oder anderen Medikamenten
- Entweder Remicade (2 Dosierungen) oder Placebo (33 % Chance)
- 6 Infusionen (Wochen 0, 2, 6, 12, 18, 24)
- Insgesamt 10 Visiten in Basel

Themen

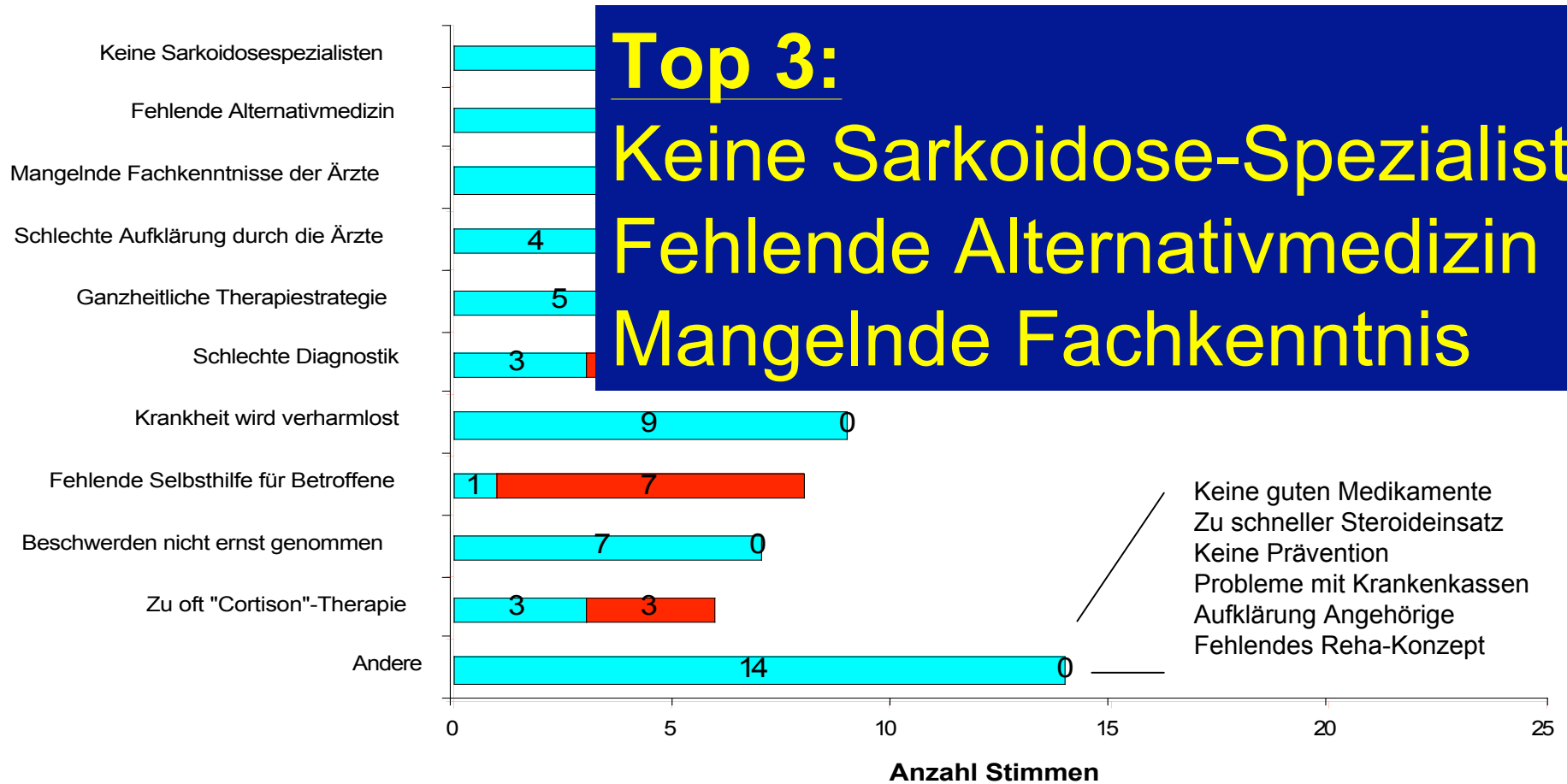
- Klinik & Diagnostik
- Genforschung
- Fälle
- Interdisziplinäre Sarkoidose-Sprechstunde



Qualitätsmängel der medizinischen Betreuung




Qualitätsmängel der medizinischen Betreuung



Interdisziplinäre Sarkoidose- Sprechstunde Basel

- Pneumologe
- Spezialist (Kardiologe, Dermatologe, Neurologe, Nephrologe, Rheumatologe, Hepatologe,...)
- Psychologe
- Vertreter des Schweizerischen Sarkoidose-Vereinigung

(monatlich)

- 
- The background of the slide is a photograph of a rural landscape. In the foreground, there is a field of dry, yellowish-brown grass. In the middle ground, a large tree with white blossoms is the central focus. The sky is a clear, bright blue. The text is overlaid on a semi-transparent white box in the center of the image.
1. Sarkoidose = Multiorganerkrankung
 2. Sarkoidose – viele offene Fragen...
 3. Interdisziplinärer Approach

Diskussion