

Neue Therapieoptionen für die Sarkoidose

**1. Interdisziplinäres Sarkoidose Symposium,
UniversitätsSpital Zürich, 2017**

Prof. Dr. J. Müller-Quernheim
Department Innere Medizin
Albrecht-Ludwigs-Universität
Freiburg

Therapie der asymptomatischen Sarkoidose

Leider liegt für diese Abbildung kein copyright vor.

Spontan-
remission

NW: 17/27

VC + 10,4 % des Solls

stabiler
radiologischer
Befund

Therapie 6/27

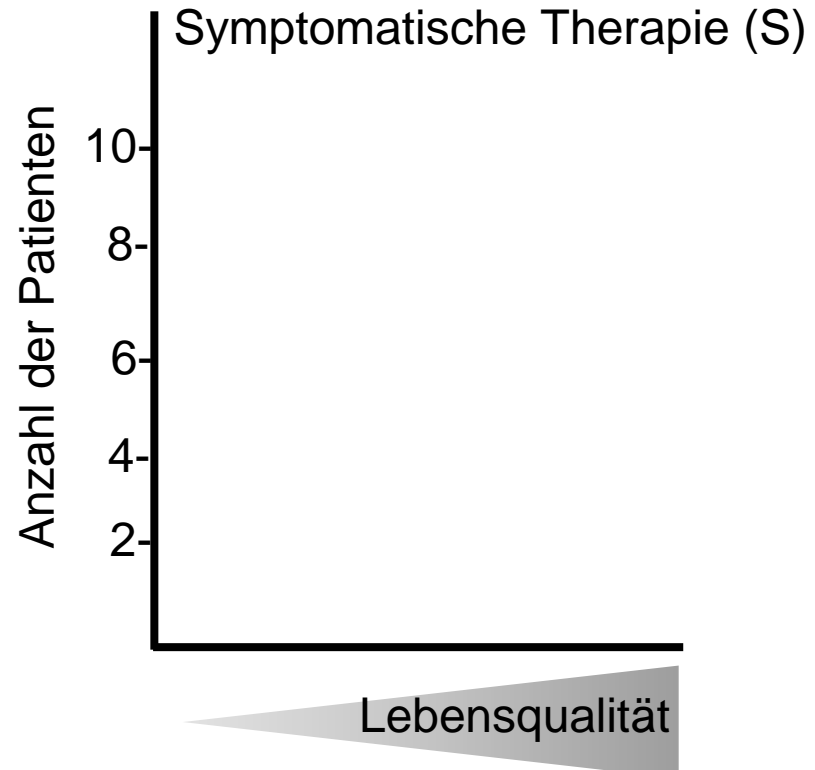
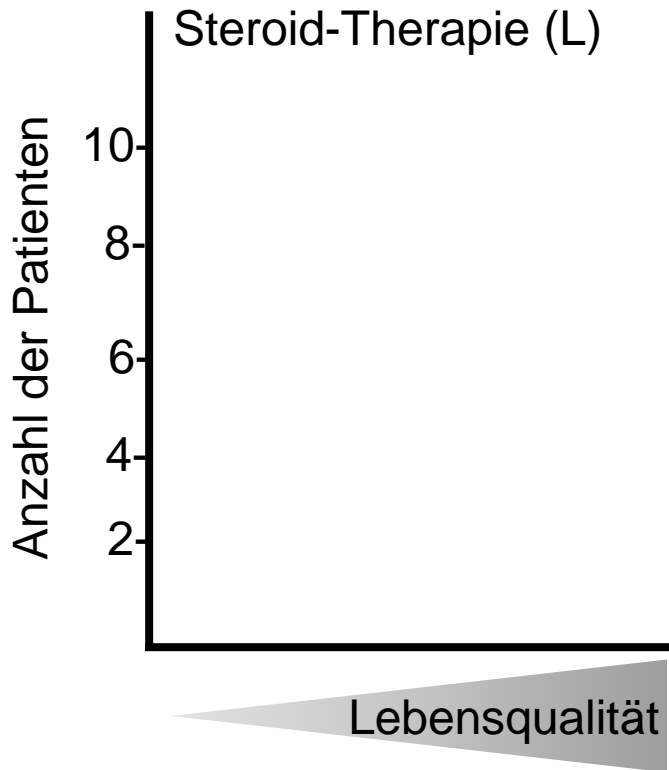
VC + 2,6 % des Solls, $p < 0,05$

Therapie-
indikation

Sarkoidose

- Steroidtherapie der pulmonalen Sarkoidose

Leider liegt für diese Abbildungen kein copyright vor.

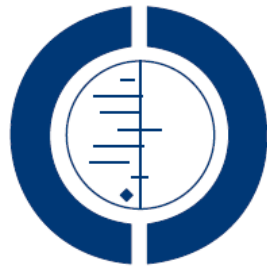


Sarkoidose

- Evidenz der Therapie

Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis (Review)

Paramothayan NS, Lasserson TJ, Jones P



THE COCHRANE
COLLABORATION®

This is a reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2005, Issue 2

<http://www.thecochranelibrary.com>

WILEY

Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis (Review)
Copyright © 2010 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

Authors' conclusions:

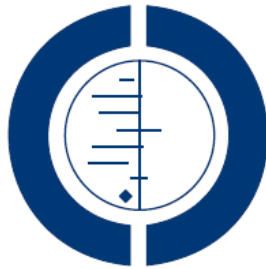
Oral **steroids improved** the chest X-ray and a global score of CXR, symptoms and spirometry over 3-24 months. However, there is **little evidence** of an improvement in lung function. There are limited data beyond two years to indicate whether oral steroids have any modifying effect on long-term disease progression. Oral **steroids may be of benefit for patients** with Stage 2 and 3 disease with moderate to severe or progressive symptoms or CXR changes.

Sarkoidose

- Zweitlinientherapie

Immunosuppressive and cytotoxic therapy for pulmonary sarcoidosis (Review)

Paramothayan NS, Lasserson TJ, Walters EH



THE COCHRANE
COLLABORATION®

This is a reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2006, Issue 3

<http://www.thecochranelibrary.com>

WILEY

Immunosuppressive and cytotoxic therapy for pulmonary sarcoidosis (Review)
Copyright © 2008 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

Authors' conclusions:

The current body of evidence supporting the **use of immunosuppressive** agents and cytotoxic therapies is **limited**. Side-effects associated with some of the therapies were severe.

Therapie der Sarkoidose

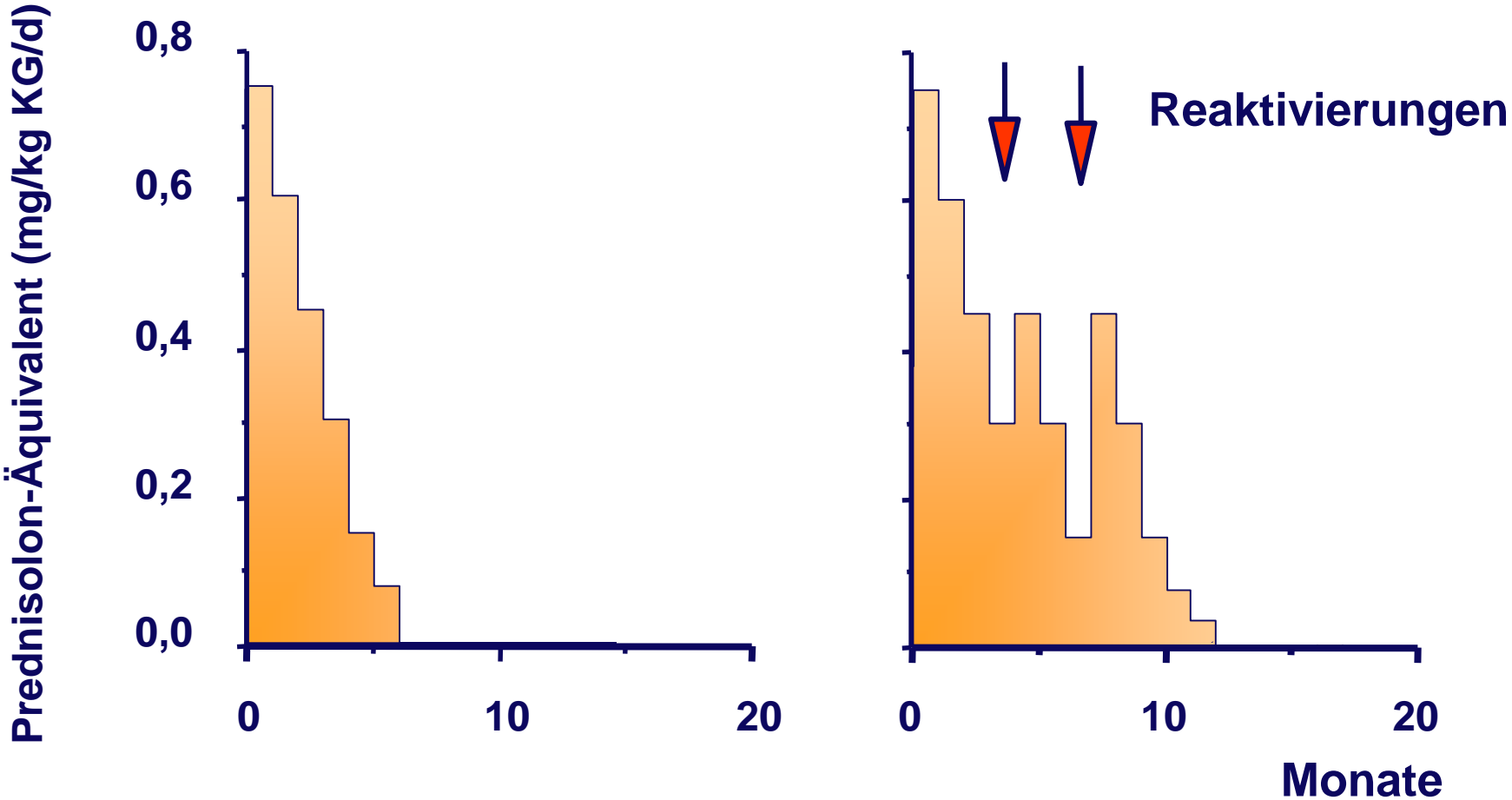
- Liegt eine Indikation vor?
- Verlaufsbeobachtung
- Therapieziele identifizieren
- Standardtherapie mit Prednisolon
- Kombinationstherapie bei Kortikoidresistenz

Sarkoidose

- Mögliche Kombinationspartner der Prednisolontherapie

Leider liegt für diese Abbildung kein copyright vor.

Prednisolontherapie der Sarkoidose

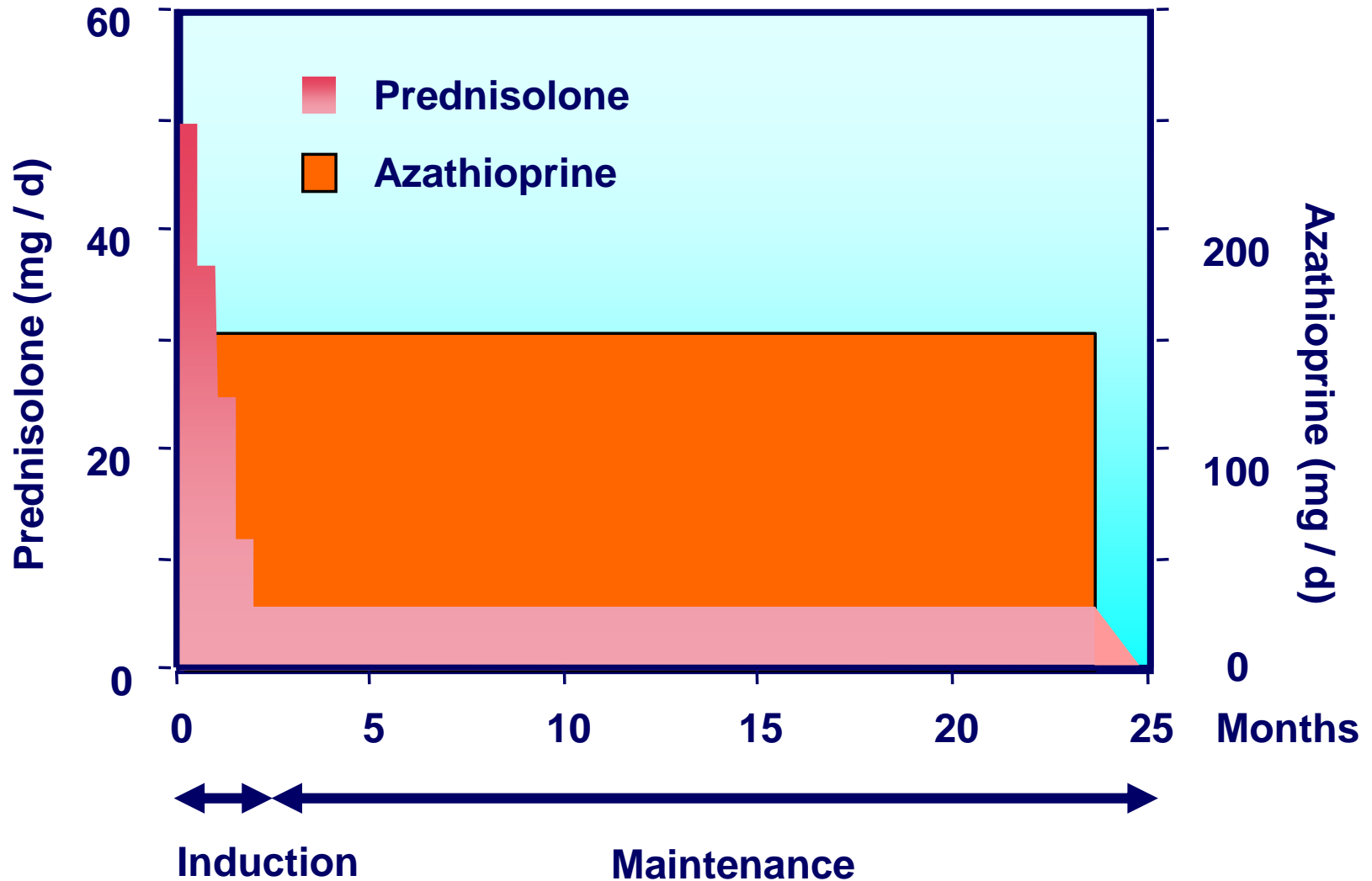


Sarkoidose

- Mögliche Kombinationspartner der Prednisolontherapie

Leider liegt für diese Abbildung kein copyright vor.

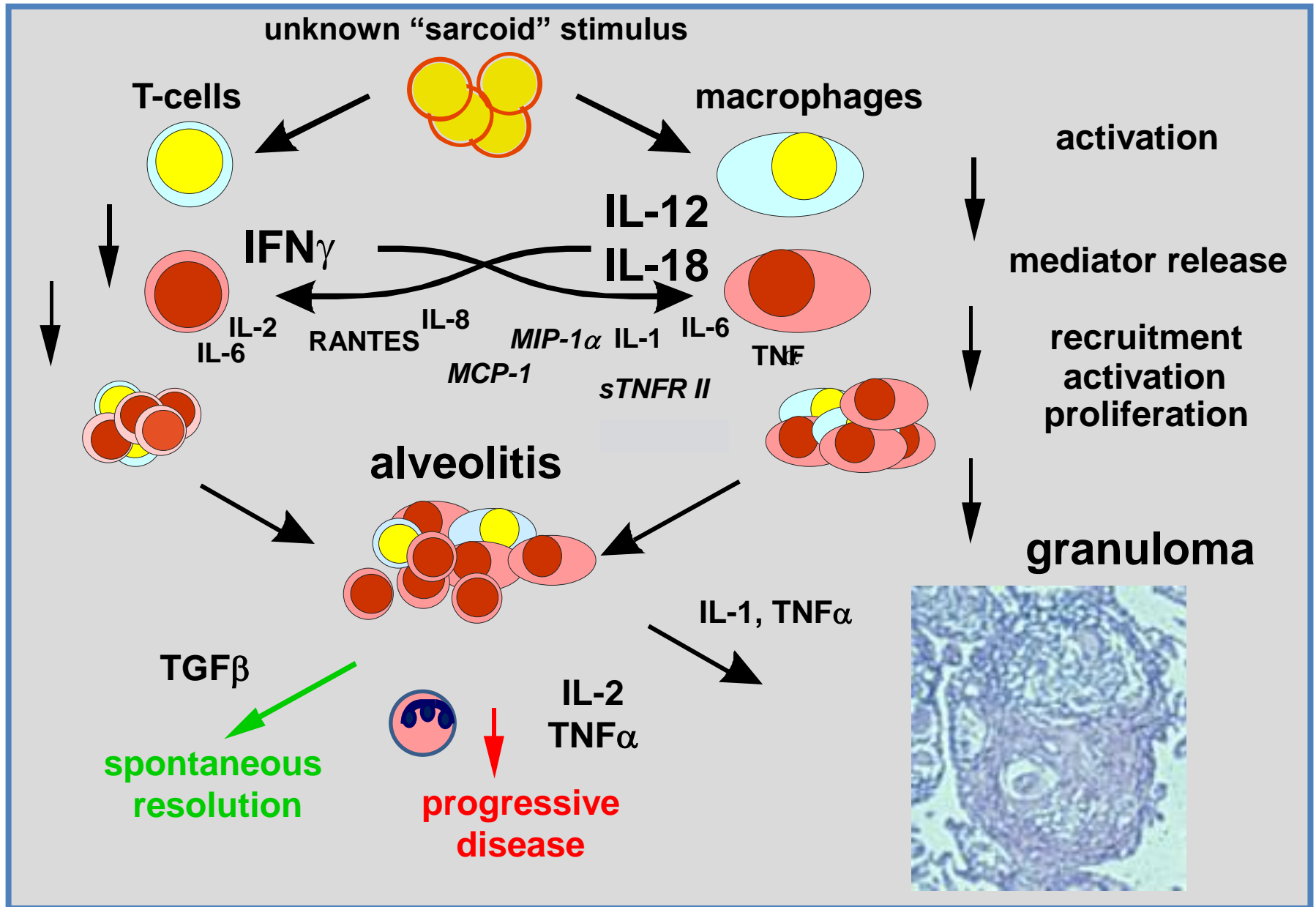
Immunosuppression (modified after Fauci)



Therapieziele

- Pathophysiologische Endpunkte
- Klinische Endpunkte in Studien
- Klinische Endpunkte in der Praxis

Immunopathogenesis of Sarcoidosis



Anti-microbial Therapy of Sarcoidosis

Concomitant Levofloxacin, Ethambutol, Azithromycin,
and Rifampin (CLEAR)

Primary Endpoint
Change in FVC

8 out of 15 patients
completed 8 weeks therapy



Leider liegt für diese Abbildungen kein copyright vor.

Change in Immune
Response against ESAT-6

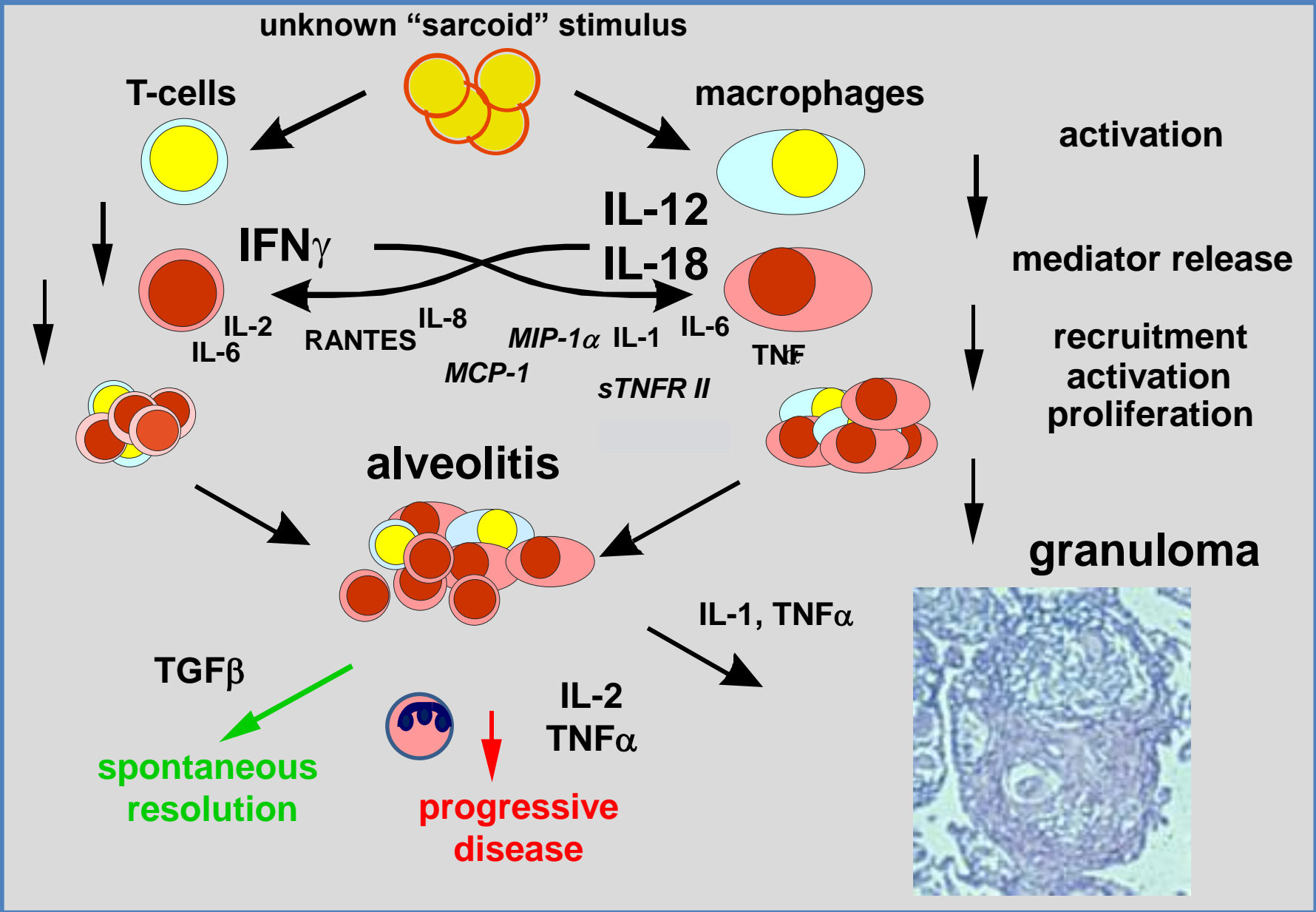


Anti-microbial Therapy of Cutaneous Sarcoidosis

**Concomitant Levofloxacin, Ethambutol, Azithromycin,
and Rifampin (CLEAR)**

Leider liegt für diese Abbildung kein copyright vor.

Immunopathogenesis of Sarcoidosis



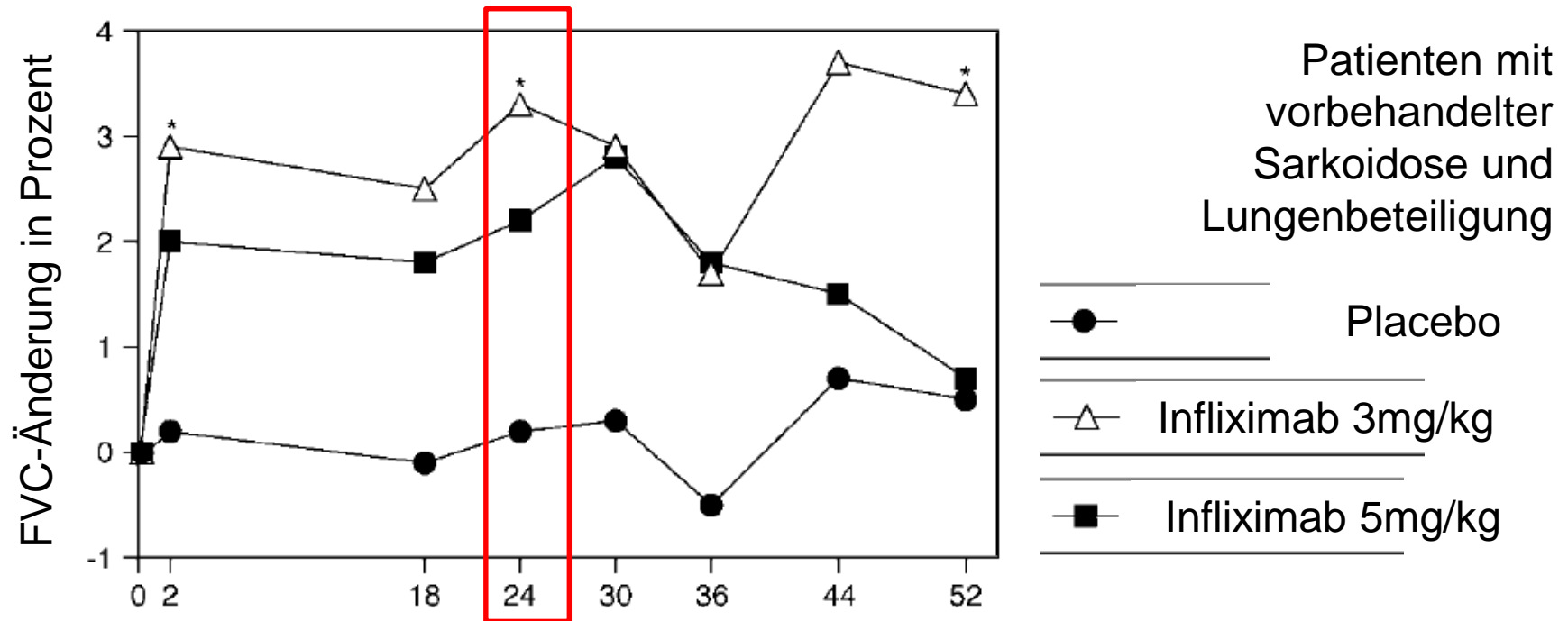
Before and two weeks after first dose of Infliximab (Remicade)

Leider liegt für diese Abbildung kein copyright vor.

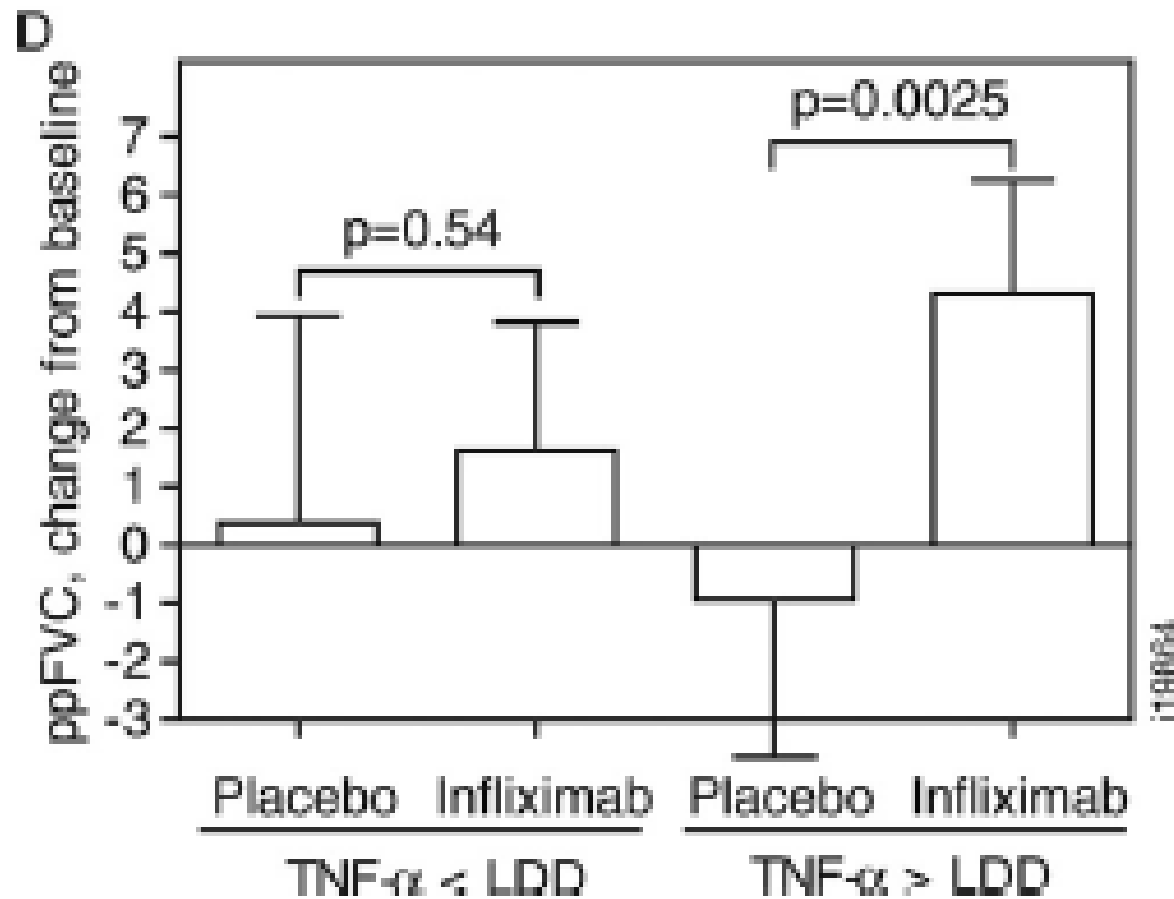
Lupus Pernio after 4th dose of Infliximab

Leider liegt für diese Abbildung kein copyright vor.

Anti-TNF bei pulmonaler Sarkoidose

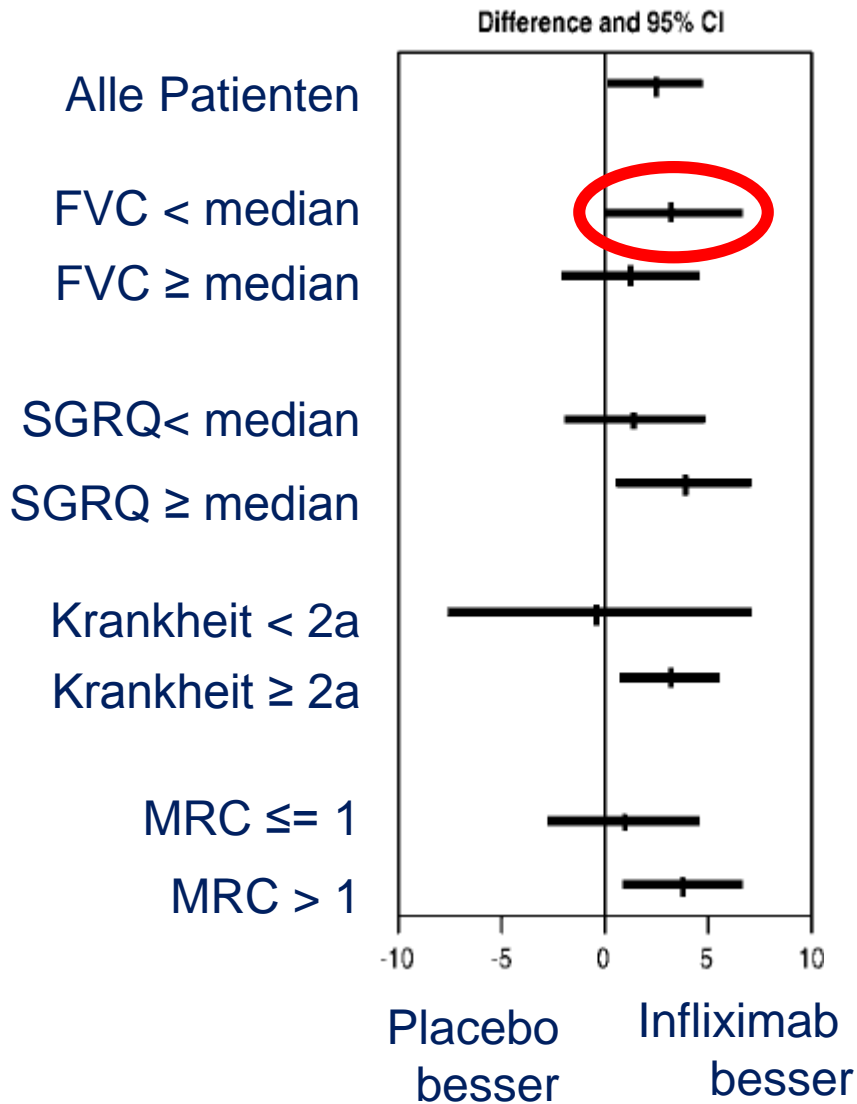


Effect of Infliximab on Pulmonary Function



Sarkoidose

- Drittlinientherapie – anti-TNF-Therapie



Disease Course under anti-TNF Biologicals

Leider liegt für diese Abbildung kein copyright vor.

0

12

36 months

Wijnen PA et al, 2013

Disease Course under anti-TNF Biologicals in Relation to TNF G-308A Polymorphism

Leider liegt für diese Abbildung kein copyright vor.

Inhaled Vasoactive Intestinal Peptide Exerts Immunoregulatory Effects in Sarcoidosis

Antje Prasse¹, Gernot Zissel¹, Niklas Lützen¹, Jonas Schupp¹, Rene Schmiedlin¹, Elena Gonzalez-Rey², Anne Rensing-Ehl³, Gerald Bacher⁴, Vera Cavalli⁴, Dorian Bevec⁴, Mario Delgado^{2*}, and Joachim Müller-Quernheim^{1*}

AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE VOL 182 2010

Leider liegt für diese Abbildung kein copyright vor.

Inhaled Vasoactive Intestinal Peptide Exerts Immunoregulatory Effects in Sarcoidosis

Antje Prasse¹, Gernot Zissel¹, Niklas Lützen¹, Jonas Schupp¹, Rene Schmiedlin¹, Elena Gonzalez-Rey², Anne Rensing-Ehl³, Gerald Bacher⁴, Vera Cavalli⁴, Dorian Bevec⁴, Mario Delgado^{2*}, and Joachim Müller-Quernheim^{1*}

AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE VOL 182 2010

Leider liegt für diese Abbildung kein copyright vor.

Inhaled Vasoactive Intestinal Peptide Exerts Immunoregulatory Effects in Sarcoidosis

Antje Prasse¹, Gernot Zissel¹, Niklas Lützen¹, Jonas Schupp¹, Rene Schmiedlin¹, Elena Gonzalez-Rey², Anne Rensing-Ehl³, Gerald Bacher⁴, Vera Cavalli⁴, Dorian Bevec⁴, Mario Delgado^{2*}, and Joachim Müller-Quernheim^{1*}

AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE VOL 182 2010

Leider liegt für diese Abbildung kein copyright vor.

Increase of CD4⁺CD25⁺ T-Cells (Treg) after
Inhalation of Aviptad

Inhaled Vasoactive Intestinal Peptide Exerts Immunoregulatory Effects in Sarcoidosis

Antje Prasse¹, Gernot Zissel¹, Niklas Lützen¹, Jonas Schupp¹, Rene Schmiedlin¹, Elena Gonzalez-Rey², Anne Rensing-Ehl³, Gerald Bacher⁴, Vera Cavalli⁴, Dorian Bevec⁴, Mario Delgado^{2*}, and Joachim Müller-Quernheim^{1*}

AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE VOL 182 2010

Leider liegt für diese Abbildung kein copyright vor.

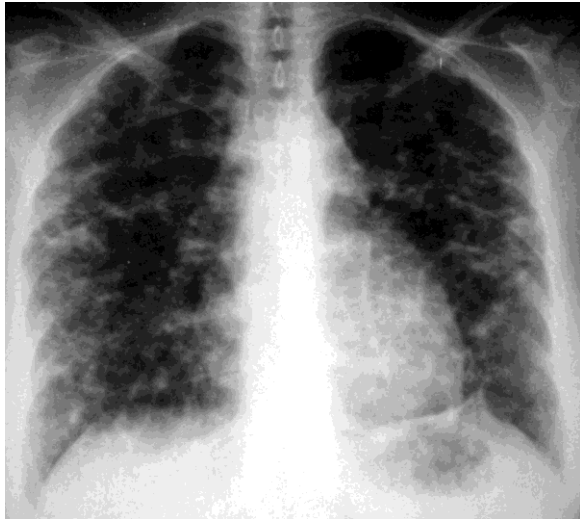
in-vivo, sarcoid BAL cells

ex-vivo, normal PBMNC

Phänotypen der Sarkoidose



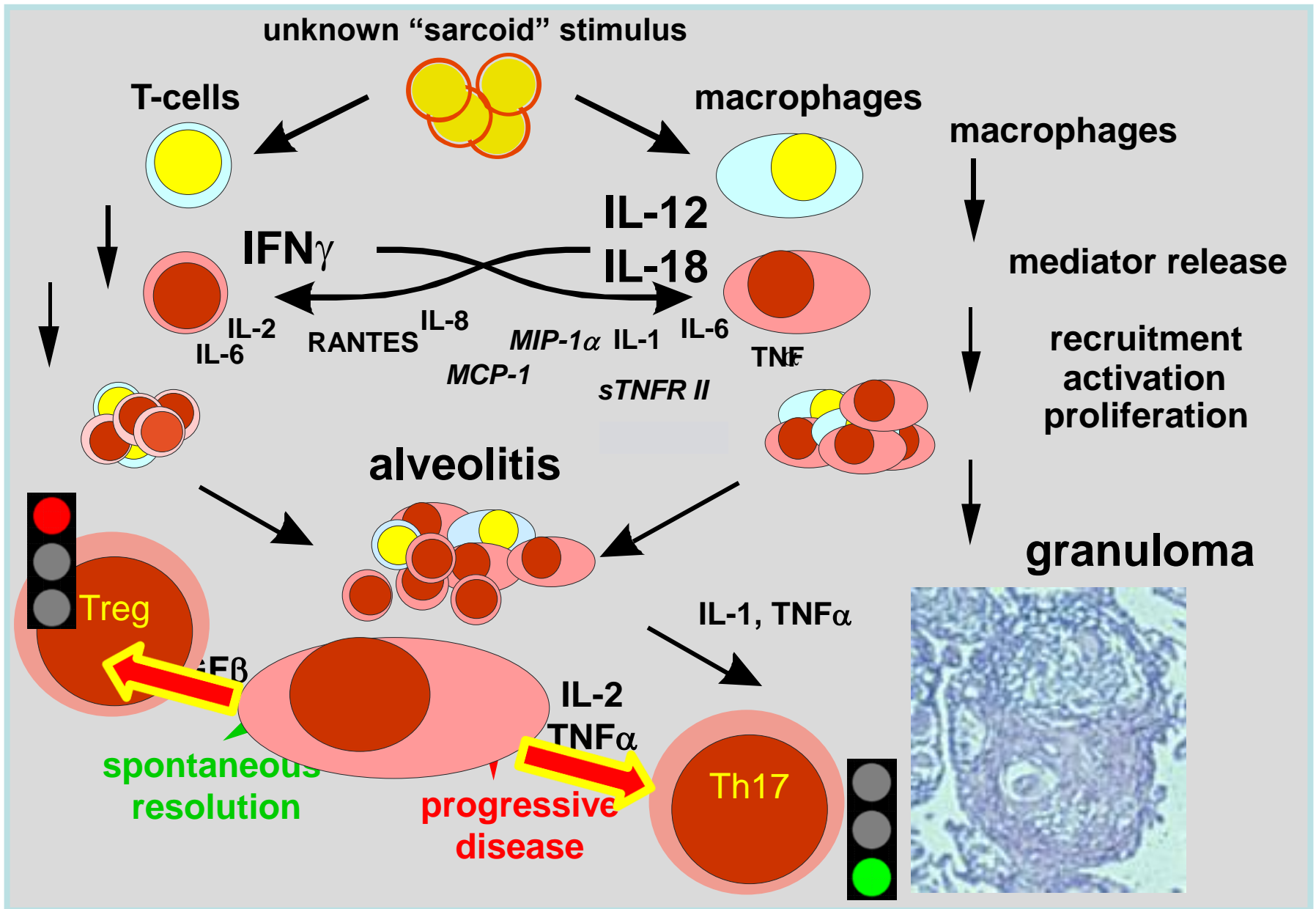
**Leider liegt für diese
Abbildungen kein
copyright vor.**



Sarcoidosis: Drugs under Investigation

CURRENTLY ONGOING STUDIES				
Investigational drug	Inclusion criterion	Primary endpoint	Type of study	ClinicalTrials.gov identifier
Nicotine patches	Lung sarcoidosis	FVC	Double-blind, randomized, placebo-controlled	NCT02265874
Canakinumab	Lung sarcoidosis	FVC	Double-blind, randomized, placebo-controlled	NCT02888080
Levofloxacin, ethambutol, azithromycin, rifampin	Progressive lung sarcoidosis	FVC	Double-blind, randomized, placebo-controlled	NCT02024555
Mycophenolate	Non-infectious uveitis	Time to first relapse	Double-blind, randomized, placebo-controlled	NCT01092533
Roflumilast	Fibrotic lung sarcoidosis	Number of exacerbations	Double-blind, randomized, placebo-controlled	NCT01830959
Atorvastatin	Lung sarcoidosis	Steroid-sparing effect	Double-blind, randomized, placebo-controlled	NCT00279708
Methylphenidate	Sarcoidosis-associated fatigue	Feasibility parameters	Double-blind, randomized, placebo-controlled	NCT02643732
Riociguat	Sarcoidosis-associated pulmonary hypertension	Time to clinical worsening	Double-blind, randomized, placebo-controlled	NCT02625558
ACTH	Chronic lung sarcoidosis	Questionnaire	Randomized, not placebo-controlled	NCT02188017
ACTH	CNS sarcoidosis	Cerebral lesions	Open-label	NCT02298491 & NCT02920710
ACTH	Calcium dysregulation in sarcoidosis	Urinary excretion of calcium	Open-label	NCT02155803
ACTH	Eye sarcoidosis	Visual acuity	Open-label	NCT02725177

Immunopathogenesis of Sarcoidosis



Reduced CTLA4-Expression by Th17 Cells and Regulatory T-Cells in Sarcoidosis Lymph Nodes

Leider liegt für diese Abbildung kein copyright vor.



Therapy of Sarcoidosis by Blocking of CTLA4-Signaling

Leider liegt für diese Abbildung kein copyright vor.



Abatacept bei Sarkoidose

Phase II Studie

- Primärer Endpunkt: Sicherheit
- Sekundäre Endpunkte:
 - Lebensqualität: KSQ u.a.
 - Atemphysiologie
 - Immunologie

The development and validation of the King's Sarcoidosis Questionnaire for the assessment of health status

Amit Suresh Patel,¹ Richard J Siegert,² Daniel Creamer,³ Genevieve Larkin,⁴ Toby M Maher,⁵ Elisabetta A Renzoni,⁵ Athol U Wells,⁵ Irene J Higginson,⁶ Surinder S Birring¹

Thorax 2013;**68**:57–65.

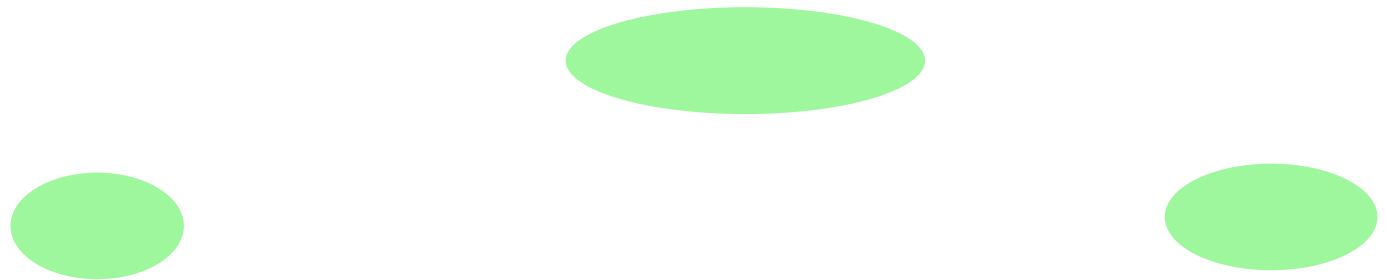
Leider liegt für diese Abbildung kein copyright vor.

Immunological Imbalances in Autoaggressive Diseases

Leider liegt für diese Abbildung kein copyright vor.

Multiple Immune-dampening Properties of the Neuropeptide Vasoactive Intestinal Peptide (VIP)

Leider liegt für diese Abbildung kein copyright vor.



Aviptadil

- **Distribution in humans and pharmacokinetics**

Aviptadil after intravenous injection

clearance from plasma: half-life 1 min;
within 30 min 45% of the peptide found in lungs

excretion via urine: 90% within 24 hours

Leider liegt für diese Abbildung kein copyright vor.

Organ Manifestations and Symptoms in 2163 European Sarcoidosis Patients

Leider liegt für diese Abbildung kein copyright vor.

COUGH

Development of a symptom specific health status measure
for patients with chronic cough: Leicester Cough
Questionnaire (LCQ)

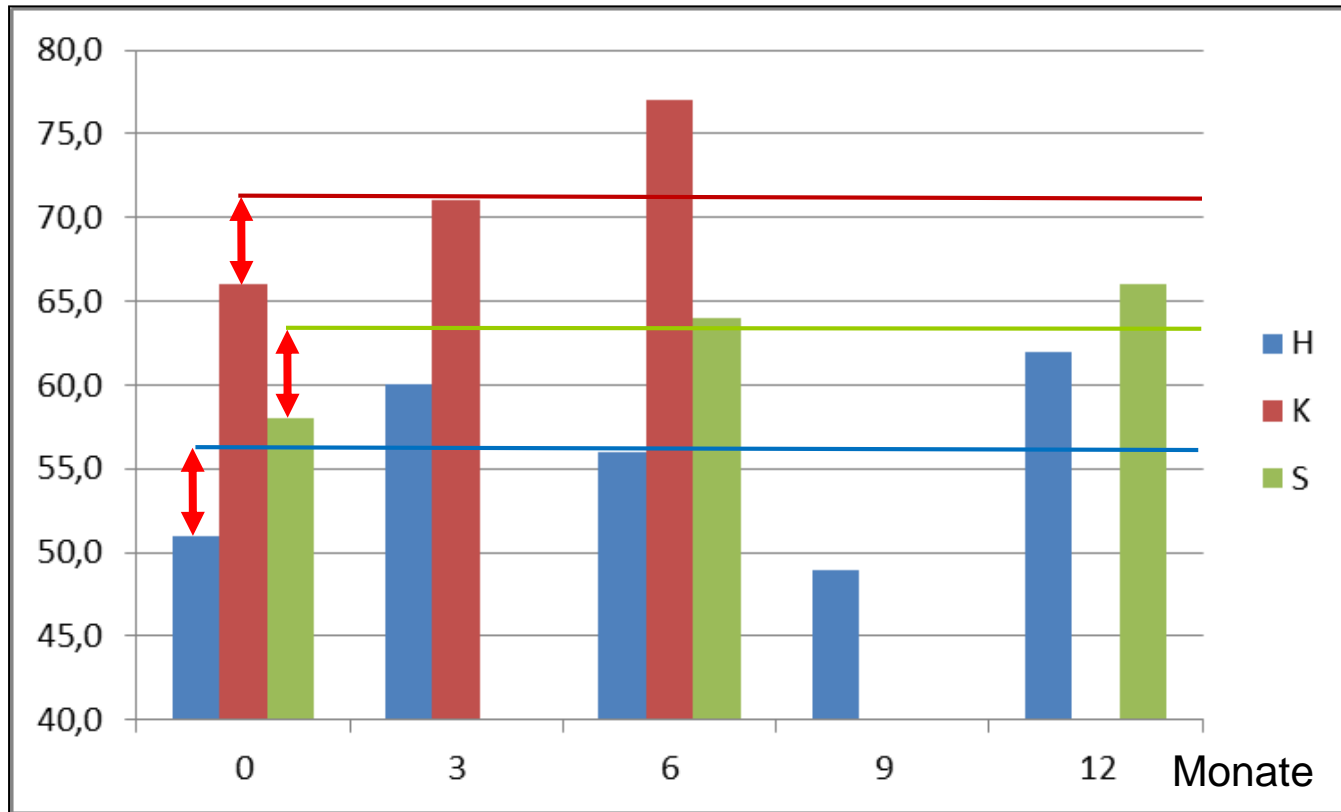
S S Birring, B Prudon, A J Carr, S J Singh, M D L Morgan, I D Pavord

Leider liegt für diese Abbildung kein copyright vor.

Thorax 2003;58:339-341

Aviptadil Off-label Therapie bei Sarkoidose

KSQ GHS



↕: Minimal clinically relevant difference

Therapieziele / Studienziele

- Pathophysiologische Endpunkte
 - Zum Verständnis der Pharmakawirkung
 - Schlechte Korrelation mit der LQ
 - Schlechte Korrelation mit der Symptomatik
- Klinische Endpunkte in Studien
 - Lebensqualität
 - Stratifizierung nach pathophysiologischen Faktoren
- Klinische Endpunkte in der Praxis
 - Antiinflammation
 - Inflammation determiniert den Organschaden