Deutsches Ärzteblatt

Pulmonale Sarkoidose: Methotrexat kann Steroide in der Ersttherapie ersetzen

- Freitag, 30. Mai 2025

Amsterdam – Das Immunsuppressivum Methotrexat kann die Lungenfunktion von Patienten mit pulmonaler Sarkoidose in der Ersttherapie ebenso gut verbessern wie eine Prednisonbehandlung. Dies zeigen die Ergebnisse einer randomisierten Studie aus den Niederlanden, die auf der Tagung „ATS 2025 International Conference“ in San Francisco vorgestellt und im New England Journal of Medicine (2025; DOI: 10.1056/NEJMoa2501443) publiziert wurden.

Methotrexat hat sich als Basistherapeutikum bei vielen Autoimmunerkrankungen bewährt. Bei der Sarkoidose, die durch entzündliche Granulome gekennzeichnet ist, aber nicht zu den Autoimmunerkrankungen zählt – die Ursache ist nach wie vor unbekannt –, kommt Methotrexat derzeit erst zum Einsatz, wenn es nicht gelingt, das Fortschreiten der Erkrankung mit Steroiden zu stoppen.

Die niederländische PREDMETH-Studie hat beide Optionen in der Ersttherapie der pulmonalen Sarkoidose miteinander verglichen. An 17 Kliniken wurden 138 Patienten auf eine Behandlung mit Prednison oder Methotrexat randomisiert. Die Patienten waren im Durchschnitt 46,6 Jahre alt. Die forcierte Vitalkapazität (FVC) war 1,7 Jahre nach der Diagnose auf 77,3 % abgefallen, und die Ärzte hatten aufgrund von Veränderungen in der Computertomografie oder im Röntgenthorax zu einer Therapie geraten.

Der Plan bestand in der 1. Gruppe in einer oralen Prednisonbehandlung mit einer Anfangsdosis von 40 mg pro Tag, die danach alle 4 Wochen gesenkt wurde um in der Woche 16 eine Erhaltungsdosis von 10 mg pro Tag zu erreichen. Dies gelang nicht immer. Im Durchschnitt erhielten die Patienten nach 24 Wochen 21,1 mg Prednison.

In der 2. Gruppe wurde eine orale Methotrexat-Behandlung mit einer Dosis von 15 mg pro Woche begonnen und wöchentlich um 5 mg erhöht auf eine maximale Dosis von 25 mg pro Woche zu erreichen, soweit dies vertragen wurde. Auch in dieser Gruppe wurde das Ziel nicht immer erreicht. Am Ende erhielten die Patienten im Durchschnitt 20,1 mg Methotrexat/Woche.

Der Einstieg mit der hohen Steroiddosis hatte eine rasche Verbesserung der FVC zur Folge, die sich allerdings mit der Zeit abflachte. Nach 24 Wochen betrug der Anstieg gegenüber dem Ausgangswert 6,75 Prozentpunkte und war mit einem 95-%-Konfidenzintervall von 4,50 bis 8,99 Prozentpunkten signifikant. Die Behandlung hatte sich als wirksam erwiesen.

In der Methotrexat-Gruppe kam es nur zu einem langsamen Anstieg der FVC, der allerdings im Verlauf der Therapie kontinuierlich zunahm. Nach 24 Wochen betrug das Plus 6,11 Prozentpunkte (3,72 - 8,50 Prozentpunkte).

Das Team um Marlies Wijsenbeek vom Medizinischen Zentrum der Erasmus-Universität in Rotterdam errechnet einen Vorteil von 1,17 Prozentpunkten für die Prednison-Behandlung, der mit einem 95-%-Konfidenzintervall von -1,93 bis 4,27 Prozentpunkten allerdings nicht signifikant war und zudem die vorgegebene Non-Inferioritätsgrenze von 5 Prozentpunkten nicht erreichte.

Wijsenbeek betrachtet beide Therapien deshalb als gleichwertig und damit Methotrexat als Alternative zur Steroidbehandlung. Allerdings blieb auch die Behandlung mit Methotrexat nicht ohne Nebenwirkungen. So kam es bei 37 % der Patienten zu Übelkeit, die bei 13 % auch nach 24 Wochen noch anhielt. Unter einer „Fatigue" litten 26 % der Patienten (15 % anhaltend). Zu einem Anstieg der Leberenzyme kam es bei 25 % (12 %) und zu Bauchschmerzen bei 16 % (3 %)

In der Prednison-Gruppe kam es bei 43 % zu Gewichtszunahmen (bei 39 % anhaltend), bei 42 % (16 %) zu Schlafstörungen, bei 19 % (13 %) zu einem erhöhten Appetit und bei 13 % (7 %) zu Stimmungsschwankungen.

Langfristig drohen unter einer Steroidbehandlung ernsthafte Gesundheitsstörungen wie Hypertonie, Diabetes und Osteoporose, so dass die Methotrexat-Behandlung die bessere Wahl sein könnte. Andererseits können die Methotrexat-Nebenwirkungen für die Patienten unangenehm sein. Wijsenbeek riet dazu, die Strategie im Einzelfall mit dem Patienten abzusprechen.

Zu den Einschränkungen der Studie gehört, dass die PREDMETH-Studie bereits 2020 begonnen wurde und deshalb die aktuellen Empfehlungen der European Respiratory Society (ERS) (European Respiratory Journal, 2021; DOI: 10.1183/13993003.04079-2020) nicht berücksichtigen konnten.

Diese raten zu einer anfänglichen Prednison-Dosis von 20 bis 40 mg pro Tag oder (in der Sekundärbehandlung) von 10 bis 15 mg Methotrexat pro Woche. Diese Empfehlungen beruhen jedoch weitgehend auf Expertenmeinungen, weil bisher nur wenige randomisierte Therapiestudien durchgeführt wurden. Es könnte deshalb sein, dass die Ergebnisse der PREDMETH-Studie zur Grundlage künftiger Empfehlungen werden.

rme

https://www.aerzteblatt.de/news/pulmonale-sarkoidose-methotrexat-kann-steroide-in-der-ersttherapie-ersetzen-70e62e7f-6250-4de9-bf60-534aae05dd80, 30.05.2025

Weitere Quelle: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04314193

Kahlmann et al. BMC Pulmonary Medicine (2020) 20:271
https://doi.org/10.1186/s12890-020-01290-9

BMC Pulmonary Medicine

STUDY PROTOCOL Open Access

Design of a randomized controlled trial to evaluate effectiveness of methotrexate versus prednisone as first-line treatment for pulmonary sarcoidosis: the PREDMETH study

Vivienne Kahlmann[1†], Montse Janssen Bonás[2†], Catharina C. Moor[1], Coline H. M. van Moorsel[2], Mirjam Kool[1], Raisa Kraaijvanger[2], Jan C. Grutters[2,3], Mayka Overgaauw[4], Marcel Veltkamp[2,3†], Marlies S. Wijsenbeek[1*†] and Collaborating investigators

Abstract

Background: Treatment of pulmonary sarcoidosis is recommended in case of significant symptoms, impaired or deteriorating lung function. Evidence-based treatment recommendations are limited and largely based on expert opinion. Prednisone is currently the first-choice therapy and leads to short-term improvement of lung function. Unfortunately, prednisone often has side-effects and may be associated with impaired quality of life. Methotrexate is presently considered second-line therapy, and appears to have fewer side-effects.

Objective: The primary objective of this trial is to investigate the effectiveness and tolerability of methotrexate as first-line therapy in patients with pulmonary sarcoidosis compared with prednisone. The primary endpoint of this study will be the change in hospital-measured Forced Vital Capacity (FVC) between baseline and 24 weeks. Secondary objectives are to gain more insights in response to therapy in individual patients by home spirometry and patient-reported outcomes. Blood biomarkers will be examined to find predictors of response to therapy, disease progression and chronicity, and to improve our understanding of the underlying disease mechanism.

(Continued on next page)

* Correspondence: m.wijsenbeek-lourens@erasmusmc.nl
V. Kahlmann and M. Janssen Bonas share first authorship
M. Veltkamp and M.S. Wijsenbeek share last authorship
[1]Department of Respiratory Medicine, Centre of Excellence for Interstitial Lung Diseases and Sarcoidosis, Erasmus Medical Center, Rotterdam, the Netherlands
Full list of author information is available at the end of the article

© The Author(s). 2020 **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

(Continued from previous page)

Methods/design: In this prospective, randomized, non-blinded, multi-center, non-inferiority trial, we plan to randomize 138 treatment-naïve patients with pulmonary sarcoidosis who are about to start treatment. Patients will be randomized in a 1:1 ratio to receive either prednisone or methotrexate in a predefined schedule for 24 weeks, after which they will be followed up in regular care for up to 2 years. Regular hospital visits will include pulmonary function assessment, completion of patient-reported outcomes, and blood withdrawal. Additionally, patients will be asked to perform weekly home spirometry, and record symptoms and side-effects via a home monitoring application for 24 weeks.

Discussion: This study will be the first randomized controlled trial comparing first-line treatment of prednisone and methotrexate and provide valuable data on efficacy, safety, quality of life and biomarkers. If this study confirms the hypothesis that methotrexate is as effective as prednisone as first-line treatment for sarcoidosis but with fewer side-effects, this will lead to improvement in care and initiate a change in practice. Furthermore, insights into the immunological mechanisms underlying sarcoidosis pathology might reveal new therapeutic targets.

Trial registration: The study was registered on the 19th of March 2020 in the International Clinical Trial Registry, www.clinicaltrials.gov; ID NCT04314193.

Keywords: Sarcoidosis, Prednisone, Methotrexate, Biomarkers, Quality of life, Home monitoring

Background

Sarcoidosis is a multisystem, granulomatous disorder of unknown cause, which most commonly affects the lungs. Patients often have organ-specific symptoms such as dyspnea and cough, but many patients also suffer from a wide range of other disabling, non-specific symptoms including fatigue, stress, anxiety, depression, small-fiber neuropathy, decreased exercise tolerance, cognitive impairment, and chronic pain [1, 2]. These symptoms have a major impact on quality of life (QoL) and social as well as work participation of sarcoidosis patients [1, 2]. Treatment of pulmonary sarcoidosis should be considered for patients with significant pulmonary symptoms and patients with an impaired or deteriorating lung function [3, 4]. The ATS/ERS/WASOG guideline, dating from 1999, recommends oral corticosteroids as the first-choice therapy for pulmonary sarcoidosis and this is also reflected in a recent Delphi consensus statement and current practice [5–7]. These recommendations are mainly based on expert opinion and limited evidence from observational studies. Both state that more research is needed to define the best treatment for patients with pulmonary sarcoidosis [5–7]. Although corticosteroid treatment leads to short-term improvement of pulmonary function, radiological improvement, and symptom reduction, previous studies have not conclusively demonstrated a beneficial effect in preventing disease progression in the long-term [3, 4, 7]. Corticosteroids can have debilitating side-effects, such as diabetes, osteoporosis, depression and weight gain [8–10]. Long-term use of corticosteroids is associated with impaired QoL [11]. Hence, there is a major need to find better treatment options for sarcoidosis with fewer side-effects and less impact on QoL.

Methotrexate is most used as second-line therapy, when prednisone is ineffective or not tolerated, and appears to have fewer side-effects [7, 12]. Even though methotrexate is sometimes used as first-line therapy in case of (relative) contra-indications for prednisone, no data on its effectiveness as first-line treatment for pulmonary sarcoidosis exist. A number of studies evaluated the efficacy of methotrexate as second-line treatment for sarcoidosis, and showed that methotrexate had a significant steroid-sparing effect and improved pulmonary function [13–16] . Most commonly reported side-effects in these studies were gastro-intestinal complaints, headache, general malaise and infections. These side-effects only led to treatment discontinuation in a minority of cases. Moreover, according to a sarcoidosis expert survey, methotrexate seems to be safe and well tolerated when used for a prolonged period of time [12].

Tailoring of existing therapies and development of new treatments is also hampered by the incomplete understanding of the pathobiology of sarcoidosis [17]. Biomarkers predictive of disease behavior and response to therapy are highly needed to avoid overtreatment with unnecessary side-effects in some patients and undertreatment with possible organ damage as a result in others. The ideal biomarker is highly sensitive, widely reproducible, rapidly available and low priced. Unfortunately, none of the currently used biomarkers in sarcoidosis care fulfills these criteria [18]. Available data indicate a role for specific T-cells, called Th17.1-cells, and cytokine expression in dendritic cells (DCs) in predicting disease course [19]. Furthermore, higher numbers of intermediate and non-classical monocytes at baseline also seem related to response to therapy in patients treated with infliximab [20] . Further advances in serum as well as cellular biomarker discovery can provide more insights into disease mechanisms, disease behavior,

and response to therapy. Home monitoring of lung function and patient reported outcomes is a more clinical approach to assess response to treatment, as this will allow for more detailed information on treatment effect [8, 21]. Together, this will contribute to personalized treatment of sarcoidosis.

This paper describes the design of the PREDMETH study, which will evaluate the efficacy of methotrexate as first-line treatment for pulmonary sarcoidosis compared to prednisone, and aims to improve evidence-based treatment options and quality of life for patients with sarcoidosis.

Methods/design

Objectives and endpoints

The main objective of this study is to investigate the effectiveness and tolerability of methotrexate as first-line therapy in patients with pulmonary sarcoidosis compared with prednisone. The primary endpoint of this study is the change in hospital-measured Forced Vital Capacity (FVC) between baseline and 24 weeks. Secondary objectives are to gain more insights in response to therapy in individual patients by home spirometry and patient reported outcomes. Furthermore, we aim to also examine blood biomarkers of disease progression and chronicity, to assess whether response to therapy can be predicted in individual patients, and to gain more insights into the underlying disease mechanism and potential new targets for therapy. Table 1 shows the endpoints of the PREDMETH study.

Table 1 Endpoints of the PREDMETH study listed as primary endpoint, secondary endpoints and explorative endpoints

Primary endpoint
- Between-group difference in change in hospital-measured Forced Vital Capacity (FVC) % predicted between baseline and 24 weeks
Secondary endpoints
- Difference in change in FVC % predicted at 4, 16 weeks, 1 year and 2 years between prednisone and methotrexate group
- Time to major pulmonary improvement measured by home-measured FVC, whereby major pulmonary improvement is defined as 80% of the maximum percent predicted FVC reached anywhere during the first 24 weeks of treatment
- The percentage of patients with ≥5 and ≥ 10% improvement or decline in FVC at 4, 16 and 24 weeks
- The percentage of patients with ≥10% improvement or decline in DLCO at 4, 16 and 24 weeks
- Change over time in (Health-related) quality of life measured by King's Sarcoidosis Questionnaire (KSQ), Global Rating of Change scale (GRoC), Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ) and Euroqol-5D-5L questionnaire (EQ-5D-5L) at every clinical visit
- Time to symptom improvement. Symptom scores measured by Visual Analogue Scales (VAS), Medical Research Council dyspnea scale (MRC) and Fatigue Assessment Scale (FAS)
- Expectations with medication at baseline
- Experiences and satisfaction with medication measured by the Patient Experience and Satisfaction with Medication Questionnaire (PESaM)
- Number, severity and impact of side-effects compared between methotrexate and prednisone
- Number of patients who discontinue/switch medication
- Adherence to treatment schedule (% of patients that received at least 90% of the total cumulative dose after 24 weeks).
- Correlation between angiotensin coverting enzyme (ACE), serum soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) and clinical parameters
Explorative endpoints
- Asses predictors of disease progression and response to therapy
- Correlations between biomarker characteristics and clinical parameters
- Change in biomarkers over time
- Explore potential differences in distribution/phenotypes of monocytes, Th-cells, dendritic cells and new biomarkers identified using proteomics between patients during treatment with prednisone or methotrexate at all points

Design and participants

The PREDMETH study is a prospective, randomized, non-blinded, multi-center, non-inferiority trial, designed to compare effectiveness and tolerability of methotrexate versus prednisone as first-line therapy for pulmonary sarcoidosis. The study is a joint design of clinicians, scientists and a patient expert panel. In this study, 18 centers in the Netherlands will participate. The study will randomize a total of 138 treatment-naïve adult sarcoidosis patients, about to start first-line therapy for a pulmonary indication.

Patients will be informed about the study by their treating physician. If patients are willing to participate, written informed consent will be obtained, and patients will be screened for eligibility. The in- and exclusion criteria are shown in Table 2. If eligible, patients will be randomized in a 1:1 ratio to receive either prednisone or methotrexate for 24 weeks, after which they will be followed up in regular care up to 2 years. For allocation of each subject to a treatment arm a centralized electronic randomization system will be used. Hospital visits will take place at 4, 16 and 24 weeks, and for long-term follow-up after 1 year and 2 years. Additionally, patients will be asked to perform weekly home spirometry and record symptoms and side-effects via a home monitoring application for 24 weeks.

Hospital visits

Baseline characteristics of patients, such as gender, age, self-reported ethnicity, smoking status, comorbidity, co-medication, date of sarcoidosis diagnosis, details of organ involvement, and if available details of x-ray and chest CT scan will be recorded. At every visit, a physical examination will be performed to record weight, height, waist circumference and blood pressure of the patients. In-hospital pulmonary function measurements will include FVC, Forced Expiratory Volume in 1 second (FEV1) and diffusion capacity of the lung for carbon monoxide (DLCOc). Furthermore, routine blood samples will be collected to assess blood count, kidney- and

Table 2 Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria	Exclusion criteria
- Diagnosis of sarcoidosis according to the ATS/ERS/WASOG criteria [6], in case of absent histology a diagnosis of sarcoidosis can also be established in a multidisciplinary team meeting in a sarcoidosis expert center based on a highly suggestive clinical and radiological picture [22] - Age ≥ 18 years - A pulmonary indication for treatment and parenchymal involvement on X-ray or chest CT-scan conducted within three months before inclusion (determined by the treating physician and according to current guidelines) - A forced vital capacity (FVC) of ≤90% of predicted, or a diffusion capacity of the lung for carbon monoxide (DLCO) ≤70% of predicted, or an absolute decline of ≥5% FVC decline, or an absolute ≥10% DLCO decline in the past year	- Any condition or circumstance that, in the opinion of the investigator, may make a subject unlikely or unable to complete the study or comply with study procedures - Previous immunosuppressive treatment for sarcoidosis - Use of systemic immunosuppressive therapy within the preceding three months for another disease than sarcoidosis - Pregnant, breastfeeding, or planning to become pregnant or breastfeed during the study treatment or within 90 days after the last dose in the randomized study phase. For males; planning to pro-create during the study or within 90 days after the last dose of the randomized study phase - Primary systemic treatment indication being an extra pulmonary location of sarcoidosis (e.g. cardiac of neurological) - Contra-indication for methotrexate or corticosteroids[a]

[a]Contra-indications for methotrexate or corticosteroids are defined as: severely impaired renal function (creatinine clearance < 30 ml/min), impaired hepatic function (serum bilirubin-value > 5 mg/dl or 85,5 μmol/l), bone marrow insufficiency with severe leukopenia, thrombocytopenia, or anaemia, severe acute or chronic infections, such as tuberculosis, human immunodeficiency virus, parasitic infections or other immunodeficiency syndromes, mouth, stomach or duodenal ulcers

liver function. An additional sample of 80 ml blood will be taken for analysis of Angiotensin coverting enzyme (ACE), Serum soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R), monocyte subsets, T-cells, dendritic cells, and proteomics biomarker discovery. Patients will also be asked to complete patient-reported outcome measures (PROMs) via a home monitoring app at every visit. The PROMs consist of the Fatigue Assessment Scale (FAS), the King's Sarcoidosis Questionnaire (KSQ), Global Rating of Change Scale (GRoC), Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ), Patient Experience and Satisfaction with Medication Questionnaire (PESaM) and Euroqol-5D-5L questionnaire (EQ-5D-5L). At follow-up visits all adverse events will be evaluated and recorded. Side-effects will be managed according to the discretion of the treating physician. Physicians can deviate from the treatment flowchart at any time, if the clinical situation demands so. The study design is shown in Table 3.

Treatment schedule

For prednisone the standard dosage according to literature is 20–40 mg daily [3, 7]. Patients will start with 40 mg prednisone daily for 4 weeks. Subsequently, this dose will be tapered to a maintenance dose of 10 mg/day within 16 weeks. The maintenance dose will be continued until 24 weeks after start of treatment. After 24 weeks, the prednisone is either continued at 10 mg or further reduced at the discretion of the treating physician. According to current clinical recommendations patients will also receive calcium 500 mg /colecalciferol 400 IE per day (6 days per week) and risedronic acid 35 mg once a week. In case of intolerable side-effects of prednisone, the treating physician will start early tapering. If side-effects remain intolerable, prednisone will be discontinued and patients will start on the methotrexate schedule.

For methotrexate, the starting dosage will be 15 mg once a week, with folic acid 5 mg once a week. Subsequently, the dose will be increased to 25 mg/week within 8 weeks if tolerated. After 24 weeks, the dose of methotrexate is either continued or reduced at the discretion of the treating physician. Methotrexate will be discontinued if aspartate aminotransferase (AST) is > 3 times the upper limit of normal. In case of intolerable side-effects of methotrexate the total dose will be divided in twice weekly. If side-effects do not subside, oral methotrexate will be switched to subcutaneous methotrexate in the same dose. If side-effects remain intolerable, dosage of subcutaneous methotrexate will be tapered according to the discretion of the treating physician. If side-effects do not subside, methotrexate will be discontinued and the patient will start on the prednisone schedule. If an absolute FVC decline of ≥10% on in-hospital measurement of FVC is detected, the other treatment arm will be added to the current therapy (i.e. patients on methotrexate will additionally start with the prednisone schedule and patients on prednisone will additionally start with the methotrexate schedule). In this case, patients will be treated with both methotrexate and prednisone and remain in the study. At any time, the treating physician may decide to deviate from this treatment schedule if the clinical situation demands so. Figure 1 shows the treatment schedule of prednisone and methotrexate.

Home monitoring

For home monitoring of pulmonary function, symptoms and side-effects, a home monitoring application will be used, which has previously been developed together with sarcoidosis patients [21]. The application will be installed on a smartphone or tablet. In this CE-marked, secured application (Curavista, the Netherlands), patients will keep track of their own data, such as pulmonary function, side-effects and symptoms. A graphic overview

Table 3 Study schedule of the PREDMETH study

		STUDY PERIOD					
		Randomised phase				***Follow-up phase***	
	TIMEPOINT	T_1	T_2	T_3	T_4	T_5	T_6
		baseline	***4 wks***	***16 wks***	***24wks***	***1 year***	***2 years***
ENROLMENT	Eligibility screen	X					
	Informed consent	X					
	Allocation	X					
INTERVENTIONS	Prednisone	♦	———	———	——♦	♦·····	·····♦
	Methotrexate	♦	———	———	——♦	♦·····	·····♦
ASSESSMENTS	Baseline characteristics	X					
	Physical examination	X	X	X	X	X	X
	Pulmonary function test	X	X	X	X	X	X
	Blood withdrawal	X	X	X	X	X	X
	Evaluation of adverse events		X	X	X	X	X
	Patient-reported outcomes	X	X	X	X	X	X
ONLINE HOME MONITORING	Home spirometry	Three consecutive measurements once a week at the same day					
	Reporting of symptoms and side-effects	Weekly reporting of symptoms and side-effects					

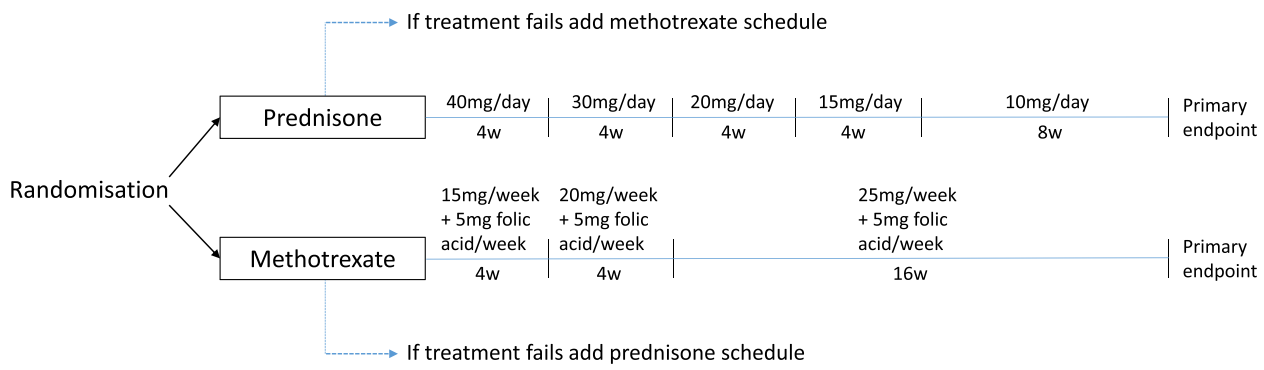

Fig. 1 Flow chart of the treatment schedule for methotrexate and prednisone during the randomisation phase

of results is available, so patients can gain more insight in their disease course, an example is shown in Fig. 2. A handheld spirometer (Spirobank Smart, MIR, Italy) will be handed out to all patients. Patients will be instructed to undertake spirometry (three consecutive measurements) once a week at the same day, at approximately the same time to enhance compliance and reduce variability [23]. The best result of the day will be transmitted real-time to the patients' personal platform and will be directly accessible for both patients and the study team. This will enable close monitoring and early detection of possible deterioration. On the same day as spirometry, patients will report their symptoms and, if any, side-effects on their personal platform. Patients record cough, dyspnea, fatigue, and general complaints on a visual analog scale (VAS) and will also report dyspnea on the Medical Research Council scale (MRC). In case of side-effects, patients can record which side-effects they have and how bothersome they are. When FVC declines ≥10%, or side-effects are burdensome, an email alert will be sent directly to the treating physician, who will contact the patient within 24 h to discuss symptoms and

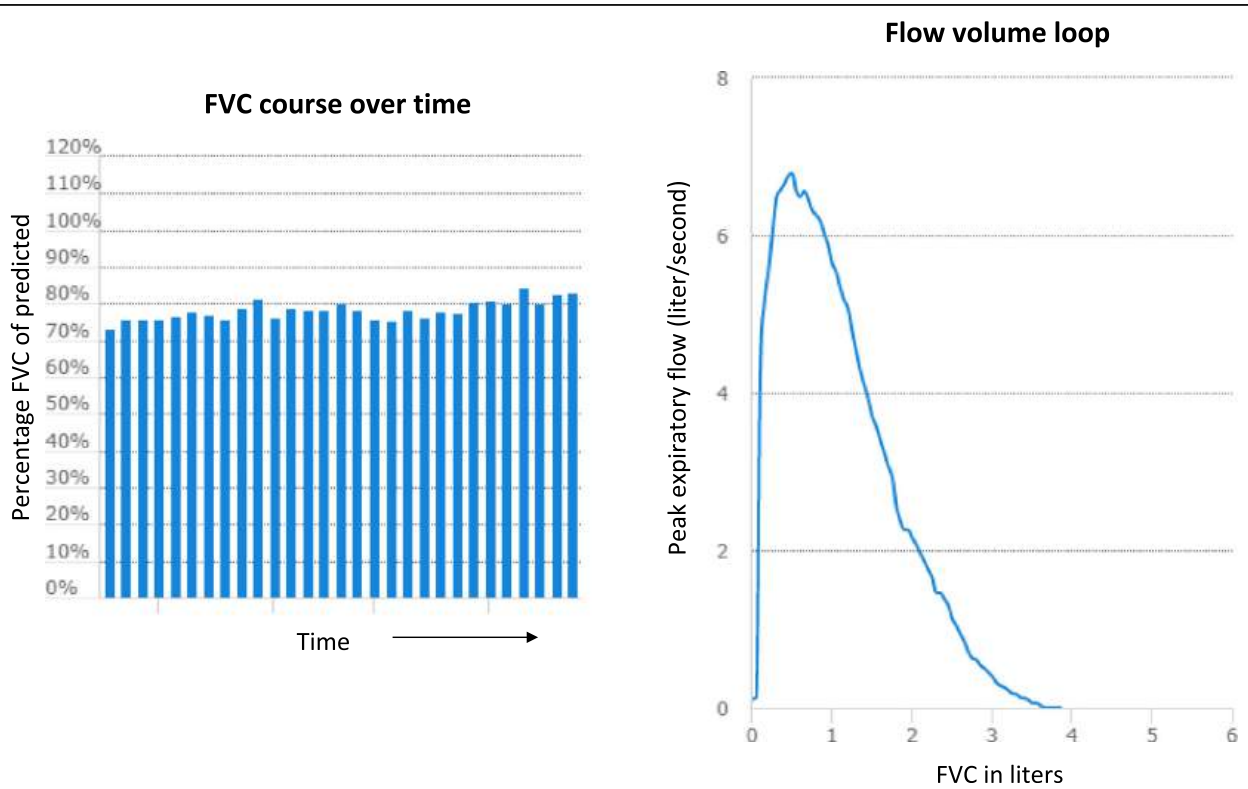

Fig. 2 Example of Home spirometry outcome, this graphical overview is available on patient's personal platform and is accessible for both patients and the study team

decide whether an extra outpatient clinic visit with pulmonary function measurement is needed. Furthermore, patients will be asked to complete PROMs at every time point before the doctor's visit.

Serum and cellular biomarkers

Blood samples will be analyzed in order to study both serum and cellular biomarkers. With regards to serum biomarkers, the value of existing biomarkers such as ACE and sIL-2R in predicting disease progression or response to therapy will be studied prospectively. Furthermore, a proteomics approach will be used to search for possible new biomarkers in sarcoidosis. Regarding cellular biomarkers, the amount of Th17-lineage cells, DCs and monocytes will be analyzed in order to predict response for individual patients to prednisone and/or methotrexate.

Sample size calculation

The power calculation is based on data from a previous observational study with prednisone in newly treated patients with pulmonary sarcoidosis. In this study, the mean increase in FVC with prednisone was 15%, with a standard deviation of 10.5% [8]. In a case series of 50 patients with sarcoidosis treated with methotrexate, treatment effect was in line with the findings for prednisone; 66% of patients had more than 15% improvement in vital capacity after 6 months [24]. We chose a non-inferiority margin of 5%, because FVC measurements show biological variation and thus variation < 5% is not considered clinically relevant. Based on these numbers, using a one-sided test with a power of 80% (β) and a type 1 error of 5% (α), the estimated sample size of this study is 110 patients. To allow for 20% drop-out, we aim to randomize 138 patients.

Statistical analyses

The primary analysis will be based on the Intention-to-Treat (ITT) population, defined as all randomized patients who received at least one dose of prednisone or methotrexate. Patients who discontinue treatment prematurely will be analyzed based on the available data. As a sensitivity analysis, a Per Protocol analysis will be performed in all enrolled patients who complete the 24 week treatment regimen without major protocol violations. Change in FVC (% predicted) between baseline and 24 weeks follow-up will be compared between the two groups by using multilevel analysis with the repeated values of FVC as dependent variable and groups, time (defined as categorical variable) and baseline FVC as covariate. To account for the repeated FVC measurements, patient will be included as a random effect. Additionally the interaction terms between the time points and group will be added to assess at which point in time the groups have different average FVC values.

(Generalized) multilevel analyses will also be used to evaluate within and between-group differences in pulmonary function, symptoms, QoL scores, and side-effects over the study period. Between-group differences in mean time to onset of side-effects and time to symptom improvement will be analyzed using Kaplan Meier and log rank test. The Chi square test will be used to evaluate between-group differences in the proportions of patients who discontinue medication, proportion of patients who have FVC improvement and FVC decline, and the proportion of patients who adhere to the treatment schedule. The time to pulmonary improvement, using home spirometry, will be assessed using a linear mixed model, with FVC as dependent variable and time and treatment group as independent variables. Time will be entered as a random effect and will be modelled flexible. Moreover, this model will incorporate the change in curvature of the FVCs temporal trajectory, and thus enable estimation of the time point at which the maximum improvement in lung function is reached. Correlation between lung function, side-effects, QoL scores and symptoms will be analyzed with Pearson Correlation Coefficient. The FVC trajectory over time will be related to the trajectory of QoL scores over time with a linear mixed model. Logistic regression will be used to analyze which clinical or laboratory parameters are associated with disease progression (defined as ≥10% FVC decline) and disease chronicity.

Discussion

There is a major unmet need for better evidence-based treatment in sarcoidosis. Although this has already been acknowledged in the ATS/ERS/WASOG guideline 20 years ago, research into first-line treatment options is still lacking. This will be the first study evaluating the efficacy of methotrexate as a first-line treatment for pulmonary sarcoidosis. As prednisone is often accompanied by many side-effects, the possibility to choose for methotrexate as first-line therapy may potentially lead to a reduction in side-effects and improvement in quality of life for patients. A non-inferiority design was chosen since we hypothesize that methotrexate is as effective as prednisone (non-inferiority margin considered), but has fewer side-effects. We chose a non-blinded design because it would be practically impossible to integrate dosing and tapering schedules as described in a double-blind study.

Previous studies evaluated the efficacy of methotrexate as second-line therapy and showed a steroid-sparing effect and significant increase in pulmonary function. In these trials, dosages between 10 and 15 mg methotrexate were used [14, 15]. In the current trial, methotrexate will

be initiated at 15 mg and, if tolerated, subsequently increased until 25 mg. This treatment schedule is chosen based on experiences with methotrexate in rheumatoid arthritis, for which starting dosages of 15 mg/week escalating with 5 mg/month to 25-30 mg/week have been demonstrated to have the best clinical efficacy [25]. By using an online home monitoring program, potential side-effects will be closely monitored and where needed medication will be adjusted. The study design and treatment schedule have been developed together with a patient panel, to ensure that the burden of study participation will be acceptable for patients.

Next to side-effects and symptoms, the home monitoring program also allows for close monitoring of lung function. A previous observational study in patients with pulmonary sarcoidosis, newly treated with prednisone, showed that home spirometry can reliably detect changes in pulmonary function in sarcoidosis patients and assess the time to pulmonary improvement [8]. The major increase in FVC already occurred within the first month of treatment; however, until now no consensus exists on the optimal tapering schedule [7]. The PREDMETH trial will also provide data on time to pulmonary improvement in patients treated with methotrexate, which are currently lacking. The online home monitoring program that will be used in the current study, has been previously evaluated together with sarcoidosis patients in a pilot study. This study showed that patient satisfaction and compliance were high, and the reproducibility of FVC was good [21]. Thus, home monitoring will allow us to better evaluate (early) response to therapy, could enable personalized tapering of medication in the future and will provide more insights in the balance of effects and side-effects in newly-treated sarcoidosis patients.

Next to the important clinical aims of the study, the role of serum and cellular biomarkers in disease pathogenesis as well as predicting disease outcome will be further explored [26]. By combining these insights with the clinical outcomes of the study this trial will hopefully provide unique insights in the development and disease course of pulmonary sarcoidosis.

In conclusion, by conducting a randomized clinical trial to compare prednisone and methotrexate as first line treatment of pulmonary sarcoidosis we expect to advance evidence based treatment practice for sarcoidosis. Furthermore, seamlessly integrating translational research on patient samples from this trial will provide more insights not only with regard to tailored treatment, but also in the pathophysiological mechanisms of sarcoidosis. All together, we believe that the proposed study has the potential to enhance evidence-based and personalized therapy that improves outcomes and quality of life for patients with sarcoidosis.

Abbreviations

QoL: Quality of life; DCs: Dendritic cells; FVC: Forced Vital Capacity; KSQ: King's Sarcoidosis Questionnaire; GRoC: Global Rating of Change scale; CRQ: Chronic Respiratory Questionnaire; EQ-5D-5L: Euroqol-5D-5L questionnaire; MRC: Medical Research Council dyspnea scale; FAS: Fatigue Assessment Scale; PESaM : Patient Experience and Satisfaction with Medication Questionnaire; ACE: Angiotensin coverting enzyme; sIL-2R: Serum soluble interleukin-2 receptor; FEV1: Forced Expiratory Volume in 1 second; DLCOc: Diffusion capacity of the lung for carbon monoxide; PROMs: Patient-reported outcome measures; AST: Aspartate aminotransferase; VAS: Visual analog scale; ITT: Intention-to-Treat

Acknowledgements

We thank Sara Baart, statistician, for her statistical support.

Collaborating investigators

B. Koopman, MD. PhD, Department of Pulmonary Medicine, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam, the Netherlands. J.J.M. Geelhoed, MD. PhD, Department of Pulmonary Medicine, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands. R. Janssen, MD. PhD, Department of Pulmonary Medicine, Canisius Wilhelmina Hospital, Nijmegen, the Netherlands. R.E. Jonkers, MD. PhD, Department of Pulmonary Medicine, Amsterdam UMC, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, The Netherlands. H. Kramer, MD, PhD, Department of Pulmonary Medicine, Martini Hospital, Groningen, the Netherlands. L. Moonen, MD, Department of Pulmonary Medicine, Rijnstate Hospital, Arnhem¸ the Netherlands. R.L.M. Mostard, MD. PhD, Department of Pulmonary Medicine, Zuyderland Medical Center, Heerlen, the Netherlands. E.J. Nossent, MD. PhD, Department of Pulmonary Medicine, Amsterdam UMC, Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands. M.J. Overbeek, MD. PhD, Department of Pulmonary Medicine, Haaglanden Medical Center, The Hague, the Netherlands. R.H.N.A.J. van Rijswijk, MD, Department of Pulmonary Medicine, Jeroen Bosch Hospital, 's-Hertogenbosch, the Netherlands. M. Wagenaar, MD. PhD, Department of Pulmonary Medicine, Medisch Spectrum Twente, Enschede, the Netherlands. S. Walen, MD, Department of Pulmonary Medicine, Isala Klinieken, Zwolle, the Netherlands. P.L.M.L. Wielders, MD, Department of Pulmonary Medicine, Catharina Hospital, Eindhoven, the Netherlands. D.W. Loth, MD. PhD, Department of Pulmonary Diseases, Amphia hospital, Breda, The Netherlands. B.A.H.A. Bogaarts, MD. PhD, Department of Pulmonary Diseases, VieCuri Medical Center, The Netherlands. J. van der Maten, MD. Department of Pulmonary Diseases, Medical Center Leeuwarden, The Netherlands.

Authors' contributions

MW, CM, MK, MV, JC, CM, MO contributed to the study concept and design. VK and MJ drafted the manuscript. MW, CM, MK, MV, JC, CM, MO, RK read and revised the manuscript for important intellectual content. All authors approved the final manuscript.

Funding

This investigator initiated study received external funding from the Lung Foundation, the Netherlands. The funder has no influence on the study procedures and does not have access to study data.

Availability of data and materials

The full protocol and metadata will be available on reasonable request. The endpoints of the PREDMETH study are available on www.clinicaltrials.gov; ID NCT04314193.

Ethics approval and consent to participate

This study will be performed according to the principles of the Declaration of Helsinki and in accordance with the Medical Research Involving Human Subjects Act. The medical ethical committee of the Erasmus Medical Center has approved the trial with the protocol reference number MEC-2019-0730. Written informed consent will be obtained from all participants. The trial is registered on www.clinicaltrials.gov (NCT04314193).

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare they have no competing interest.

Author details
[1]Department of Respiratory Medicine, Centre of Excellence for Interstitial Lung Diseases and Sarcoidosis, Erasmus Medical Center, Rotterdam, the Netherlands. [2]Department of Pulmonology, ILD Center of Excellence, St. Antonius Hospital, Nieuwegein, the Netherlands. [3]Division of Heart and Lungs, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands. [4]Sarcoidosis patient association, Sarcoidose.nl, Alkmaar, the Netherlands.

Received: 9 September 2020 Accepted: 15 September 2020
Published online: 19 October 2020

References

1. Gerke AK, Judson MA, Cozier YC, Culver DA, Koth LL. Disease Burden and Variability in Sarcoidosis. Ann Am Thorac Soc. 2017;14(Supplement_6):S421–S8.
2. Drent M, Strookappe B, Hoitsma E, De Vries J. Consequences of Sarcoidosis. Clin Chest Med. 2015;36(4):727–37.
3. Wijsenbeek MS, Culver DA. Treatment of Sarcoidosis. Clin Chest Med. 2015; 36(4):751–67.
4. Paramothayan NS, Lasserson TJ, Jones PW. Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(2):Art. No.: CD001114. https://doi.org/10.1002/14651858.CD001114.pub2.
5. Costabel U, Hunninghake GW. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. Sarcoidosis statement committee. American Thoracic Society. European Respiratory Society. World Association for Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. Eur Respir J. 1999;14(4):735–7.
6. Statement on sarcoidosis. Joint statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the world Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of directors and by the ERS executive committee, February 1999. Am J Respir Crit Care Med. 1999;160(2):736–55.
7. Rahaghi FF, Baughman RP, Saketkoo LA, Sweiss NJ, Barney JB, Birring SS, et al. Delphi consensus recommendations for a treatment algorithm in pulmonary sarcoidosis. Eur Respir Rev. 2020;29(155):190146.
8. Broos CE, Wapenaar M, Looman CWN, In't Veen J, van den Toorn LM, Overbeek MJ, et al. Daily home spirometry to detect early steroid treatment effects in newly treated pulmonary sarcoidosis. Eur Respir J. 2018;51(1): 1702089.
9. Broos CE, Poell LHC, Looman CWN, In't Veen J, Grootenboers M, Heller R, et al. No evidence found for an association between prednisone dose and FVC change in newly-treated pulmonary sarcoidosis. Respir Med. 2018;138S: S31–S7.
10. Khan NA, Donatelli CV, Tonelli AR, Wiesen J, Ribeiro Neto ML, Sahoo D, et al. Toxicity risk from glucocorticoids in sarcoidosis patients. Respir Med. 2017; 132:9–14.
11. Judson MA, Chaudhry H, Louis A, Lee K, Yucel R. The effect of corticosteroids on quality of life in a sarcoidosis clinic: the results of a propensity analysis. Respir Med. 2015;109(4):526–31.
12. Cremers JP, Drent M, Bast A, Shigemitsu H, Baughman RP, Valeyre D, et al. Multinational evidence-based world Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide. Curr Opin Pulm Med. 2013;19(5):545–61.
13. Baughman RP, Winget DB, Lower EE. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of a double blind, randomized trial. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2000;17(1):60–6.
14. Vorselaars ADM, Wuyts WA, Vorselaars VMM, Zanen P, Deneer VHM, Veltkamp M, et al. Methotrexate vs azathioprine in second-line therapy of sarcoidosis. Chest. 2013;144(3):805–12.
15. Vucinic VM. What is the future of methotrexate in sarcoidosis? A study and review. Curr Opin Pulm Med. 2002;8(5):470–6.
16. Lower EE, Baughman RP. Prolonged use of methotrexate for sarcoidosis. Arch Intern Med. 1995;155(8):846–51.
17. Grunewald J, Grutters JC, Arkema EV, Saketkoo LA, Moller DR, Muller-Quernheim J. Sarcoidosis. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):45.
18. Schimmelpennink MCV, Vorselaars ADM, Grutters JC. Biomarkers in sarcoidosis. In: Baughman DV, editor. Sarcoidosis A Clinician's Guide; 2019. p. 219–38.
19. Ramstein J, Broos CE, Simpson LJ, Ansel KM, Sun SA, Ho ME, et al. IFN-gamma-producing T-helper 17.1 cells are increased in Sarcoidosis and are more prevalent than T-helper type 1 cells. Am J Respir Crit Care Med. 2016; 193(11):1281–91.
20. Hijdra D, Vorselaars AD, Crommelin HA, van Moorsel CH, Meek B, Claessen AM, et al. Can intermediate monocytes predict response to infliximab therapy in sarcoidosis? Eur Respir J. 2016;48(4):1242–5.
21. Moor CC, Gur-Demirel Y, Wijsenbeek MS. Feasibility of a Comprehensive Home Monitoring Program for Sarcoidosis. J Pers Med. 2019;9(2):23.
22. Crouser ED, Maier LA, Wilson KC, Bonham CA, Morgenthau AS, Patterson KC, et al. Diagnosis and detection of Sarcoidosis. An official American Thoracic Society clinical practice guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2020;201(8): e26–51.
23. Moor CC, van den Berg CAL, Visser LS, Aerts J, Cottin V, Wijsenbeek MS. Diurnal variation in forced vital capacity in patients with fibrotic interstitial lung disease using home spirometry. ERJ Open Res. 2020;6(1):00054–2020.
24. NICE guideline. Rheumatoid arthritis in adults: management 2018 [updated 11-07-2018. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ng100/resources/rheumatoid-arthritis-in-adults-management-pdf-66141531233989..
25. Visser K, van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. Ann Rheum Dis. 2009;68(7):1094–9.
26. Vorselaars AD, van Moorsel CH, Zanen P, Ruven HJ, Claessen AM, van Velzen-Blad H, et al. ACE and sIL-2R correlate with lung function improvement in sarcoidosis during methotrexate therapy. Respir Med. 2015; 109(2):279–85.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions

BMC

Übersetzt von Englisch nach Deutsch - www.onlinedoctranslator.com

Kahlmannet al. BMC Pulmonary Medicine (2020) 20:271
https://doi.org/10.1186/s12890-020-01290-9

BMC Pulmonary Medicine

STUDIENPROTOKOLL Offener Zugang

Design einer randomisierten kontrollierten Studie zur Bewertung der Wirksamkeit von Methotrexat im Vergleich zu Prednison als Erstlinienbehandlung bei pulmonaler Sarkoidose: die PREDMETH-Studie

Vivienne Kahlmann[1†], Montse Janssen Bonás[2†], Catharina C. Moor[1], Coline HM van Moorsel[2], Mirjam Kool[1], Raisa Kraaijvanger[2], Jan C. Grutters[2,3], Mayka Overgaauw[4], Marcel Veltkamp[2,3†], Marlies S. Wijsenbeek[1*†] Und Kollaborierende Ermittler

Abstrakt

Hintergrund:Die Behandlung der pulmonalen Sarkoidose wird bei signifikanten Symptomen sowie eingeschränkter oder sich verschlechternder Lungenfunktion empfohlen. Evidenzbasierte Behandlungsempfehlungen sind begrenzt und basieren größtenteils auf Expertenmeinungen. Prednison ist derzeit die Therapie der ersten Wahl und führt zu einer kurzfristigen Verbesserung der Lungenfunktion. Leider hat Prednison häufig Nebenwirkungen und kann mit einer Beeinträchtigung der Lebensqualität verbunden sein. Methotrexat gilt derzeit als Zweitlinientherapie und scheint weniger Nebenwirkungen zu haben.

Objektiv:Das primäre Ziel dieser Studie ist die Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Methotrexat als Erstlinientherapie bei Patienten mit pulmonaler Sarkoidose im Vergleich zu Prednison. Primärer Endpunkt der Studie ist die Veränderung der im Krankenhaus gemessenen forcierten Vitalkapazität (FVC) zwischen Studienbeginn und 24 Wochen. Sekundäre Ziele sind die Gewinnung besserer Erkenntnisse zum Therapieansprechen einzelner Patienten durch Heimspirometrie und patientenberichtete Ergebnisse. Blutbiomarker werden untersucht, um Prädiktoren für das Therapieansprechen, den Krankheitsverlauf und die Chronizität zu identifizieren und das Verständnis des zugrunde liegenden Krankheitsmechanismus zu verbessern.

(Fortsetzung auf der nächsten Seite)

* Korrespondenz:m.wijsenbeek-lourens@erasmusmc.nl
V. Kahlmann und M. Janssen Bonas teilen sich die Erstautorenschaft
M. Veltkamp und MS Wijsenbeek teilen sich die Letztautorschaft
[1]Abteilung für Pneumologie, Exzellenzzentrum für interstitielle Lungenerkrankungen und Sarkoidose, Erasmus Medical Center, Rotterdam, Niederlande
Eine vollständige Liste der Autoreninformationen finden Sie am Ende des Artikels.

© Der/Die Autor(en). 2020Offener ZugangDieser Artikel unterliegt der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz. Diese erlaubt die Nutzung, Weitergabe, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz angeben und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden. Die Bilder und sonstiges Drittmaterial in diesem Artikel unterliegen der Creative Commons Lizenz des Artikels, sofern im Quellenvermerk nichts anderes angegeben ist. Sofern das Material nicht unter die Creative Commons Lizenz des Artikels fällt und Ihre beabsichtigte Nutzung nicht durch gesetzliche Bestimmungen erlaubt ist oder über die erlaubte Nutzung hinausgeht, müssen Sie die Genehmigung des Rechteinhabers einholen. Diese Lizenz finden Sie unterhttp://creativecommons.org/licenses/by/4.0/. Der Creative Commons Public Domain Dedication-Verzicht (http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/) gilt für die in diesem Artikel bereitgestellten Daten, sofern in einer Quellenangabe zu den Daten nichts anderes angegeben ist.

(Fortsetzung der vorherigen Seite)

Methoden/Design:In dieser prospektiven, randomisierten, nicht verblindeten, multizentrischen Nichtunterlegenheitsstudie planen wir die Randomisierung von 138 therapienaiven Patienten mit pulmonaler Sarkoidose, die kurz vor dem Behandlungsbeginn stehen. Die Patienten werden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhalten 24 Wochen lang nach einem festgelegten Schema entweder Prednison oder Methotrexat. Anschließend werden sie bis zu zwei Jahre lang regelmäßig nachbeobachtet. Regelmäßige Krankenhausbesuche umfassen eine Beurteilung der Lungenfunktion, die Erfassung der patientenbeurteilten Ergebnisse und eine Blutentnahme. Zusätzlich werden die Patienten gebeten, wöchentlich eine Spirometrie zu Hause durchzuführen und Symptome und Nebenwirkungen 24 Wochen lang über eine App zur Heimüberwachung zu dokumentieren.

Diskussion:Diese Studie ist die erste randomisierte kontrollierte Studie, die die Erstlinientherapie mit Prednison und Methotrexat vergleicht. Sie liefert wertvolle Daten zu Wirksamkeit, Sicherheit, Lebensqualität und Biomarkern. Sollte sie die Hypothese bestätigen, dass Methotrexat als Erstlinientherapie bei Sarkoidose ebenso wirksam ist wie Prednison, jedoch weniger Nebenwirkungen aufweist, würde dies zu einer Verbesserung der Behandlung führen und einen Wandel in der Behandlungspraxis einleiten. Darüber hinaus könnten Erkenntnisse über die immunologischen Mechanismen, die der Sarkoidose-Pathologie zugrunde liegen, neue therapeutische Ansatzpunkte eröffnen.

Testregistrierung:Die Studie wurde am 19. März 2020 im International Clinical Trial Registry, www.clinicaltrials.gov, registriert; IDNCT04314193.

Schlüsselwörter:Sarkoidose, Prednison, Methotrexat, Biomarker, Lebensqualität, Heimüberwachung

Hintergrund

Sarkoidose ist eine multisystemische, granulomatöse Erkrankung unbekannter Ursache, die am häufigsten die Lunge betrifft. Patienten haben oft organspezifische Symptome wie Dyspnoe und Husten, viele leiden aber auch an einer Vielzahl anderer behindernder, unspezifischer Symptome wie Müdigkeit, Stress, Angst, Depression, Small-Fiber-Neuropathie, verminderter Belastungstoleranz, kognitiven Beeinträchtigungen und chronischen Schmerzen [1, 2]. Diese Symptome haben einen großen Einfluss auf die Lebensqualität (QoL) und die soziale und berufliche Teilhabe von Sarkoidosepatienten [1,2]. Die Behandlung einer pulmonalen Sarkoidose sollte bei Patienten mit signifikanten pulmonalen Symptomen und bei Patienten mit eingeschränkter oder sich verschlechternder Lungenfunktion in Betracht gezogen werden [3,4]. Die ATS/ERS/WASOG-Leitlinie aus dem Jahr 1999 empfiehlt orale Kortikosteroide als Therapie der ersten Wahl bei pulmonaler Sarkoidose. Dies spiegelt sich auch in einer kürzlich veröffentlichten Delphi-Konsensuserklärung und der aktuellen Praxis wider [5–7]. Diese Empfehlungen basieren hauptsächlich auf Expertenmeinungen und begrenzten Erkenntnissen aus Beobachtungsstudien. Beide weisen darauf hin, dass weitere Forschung erforderlich ist, um die beste Behandlung für Patienten mit pulmonaler Sarkoidose zu definieren [5–7]. Obwohl eine Kortikosteroidbehandlung zu einer kurzfristigen Verbesserung der Lungenfunktion, einer radiologischen Verbesserung und einer Symptomreduktion führt, konnten frühere Studien keinen schlüssigen Effekt auf die Verhinderung des Fortschreitens der Krankheit auf lange Sicht nachweisen [3,4, 7]. Kortikosteroide können schwerwiegende Nebenwirkungen wie Diabetes, Osteoporose, Depressionen und Gewichtszunahme haben [8–10]. Die langfristige Anwendung von Kortikosteroiden ist mit einer Beeinträchtigung der Lebensqualität verbunden [11]. Daher besteht ein großer Bedarf an besseren Behandlungsmöglichkeiten für Sarkoidose mit weniger Nebenwirkungen und geringeren Auswirkungen auf die Lebensqualität.

Methotrexat wird am häufigsten als Zweitlinientherapie eingesetzt, wenn Prednison unwirksam ist oder nicht vertragen wird, und scheint weniger Nebenwirkungen zu haben [7,12]. Obwohl Methotrexat manchmal als Erstlinientherapie bei (relativen) Kontraindikationen für Prednison eingesetzt wird, liegen keine Daten zur Wirksamkeit als Erstlinientherapie bei pulmonaler Sarkoidose vor. Mehrere Studien untersuchten die Wirksamkeit von Methotrexat als Zweitlinientherapie bei Sarkoidose und zeigten einen signifikanten steroidsparenden Effekt und eine verbesserte Lungenfunktion [13–16] . Die häufigsten Nebenwirkungen in diesen Studien waren Magen-Darm-Beschwerden, Kopfschmerzen, allgemeines Unwohlsein und Infektionen. Diese Nebenwirkungen führten nur in wenigen Fällen zum Abbruch der Behandlung. Laut einer Expertenumfrage zur Sarkoidose scheint Methotrexat bei längerer Anwendung sicher und gut verträglich zu sein [12].

Die Anpassung bestehender Therapien und die Entwicklung neuer Behandlungen wird auch durch das unvollständige Verständnis der Pathobiologie der Sarkoidose erschwert [17]. Biomarker, die den Krankheitsverlauf und das Therapieansprechen vorhersagen, werden dringend benötigt, um eine Überbehandlung mit unnötigen Nebenwirkungen bei manchen Patienten und eine Unterbehandlung mit möglichen Organschäden bei anderen zu vermeiden. Der ideale Biomarker ist hochsensitiv, gut reproduzierbar, schnell verfügbar und kostengünstig. Leider erfüllt keiner der derzeit in der Sarkoidose-Behandlung verwendeten Biomarker diese Kriterien [18]. Verfügbare Daten deuten auf eine Rolle spezifischer T-Zellen, sogenannter Th17.1-Zellen, und der Zytokinexpression in dendritischen Zellen (DCs) bei der Vorhersage des Krankheitsverlaufs hin [19]. Darüber hinaus scheinen höhere Zahlen intermediärer und nicht-klassischer Monozyten zu Studienbeginn auch mit dem Ansprechen auf die Therapie bei Patienten, die mit Infliximab behandelt wurden, in Zusammenhang zu stehen [20] . Weitere Fortschritte bei der Entdeckung von Serum- und Zellbiomarkern können zu besseren Erkenntnissen über Krankheitsmechanismen, Krankheitsverhalten,

und das Ansprechen auf die Therapie. Die Überwachung der Lungenfunktion zu Hause und der vom Patienten berichteten Ergebnisse ist ein klinischerer Ansatz zur Beurteilung des Ansprechens auf die Behandlung, da dies detailliertere Informationen über den Behandlungseffekt ermöglicht [8,21]. Zusammen wird dies zu einer personalisierten Behandlung der Sarkoidose beitragen.

In diesem Artikel wird das Design der PREDMETH-Studie beschrieben, in der die Wirksamkeit von Methotrexat als Erstlinienbehandlung für pulmonale Sarkoidose im Vergleich zu Prednison untersucht wird. Ziel ist es, evidenzbasierte Behandlungsmöglichkeiten und die Lebensqualität von Patienten mit Sarkoidose zu verbessern.

Methoden/Design

Ziele und Endpunkte

Das Hauptziel dieser Studie ist die Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Methotrexat als Erstlinientherapie bei Patienten mit pulmonaler Sarkoidose im Vergleich zu Prednison. Primärer Endpunkt dieser Studie ist die Veränderung der im Krankenhaus gemessenen forcierten Vitalkapazität (FVC) zwischen Studienbeginn und 24 Wochen. Sekundäre Ziele sind die Gewinnung von mehr Erkenntnissen über das Therapieansprechen einzelner Patienten durch Heimspirometrie und patientenberichtete Ergebnisse. Darüber hinaus wollen wir Blutbiomarker für Krankheitsverlauf und Chronizität untersuchen, um zu beurteilen, ob das Therapieansprechen einzelner Patienten vorhergesagt werden kann, und um mehr Erkenntnisse über den zugrunde liegenden Krankheitsmechanismus und potenzielle neue Therapieziele zu gewinnen. Tabelle1zeigt die Endpunkte der PREDMETH-Studie.

Design und Teilnehmer

Die PREDMETH-Studie ist eine prospektive, randomisierte, nicht verblindete, multizentrische Nichtunterlegenheitsstudie, die die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Methotrexat im Vergleich zu Prednison als Erstlinientherapie bei pulmonaler Sarkoidose vergleicht. Die Studie wurde gemeinsam von Klinikern, Wissenschaftlern und einem Patientenexpertengremium konzipiert. An der Studie nehmen 18 niederländische Zentren teil. Insgesamt werden 138 behandlungsnaive erwachsene Sarkoidose-Patienten randomisiert, die kurz vor dem Beginn einer Erstlinientherapie für eine pulmonale Indikation stehen.

Die Patienten werden von ihrem behandelnden Arzt über die Studie informiert. Bei Teilnahmebereitschaft wird eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt und die Eignung der Patienten geprüft. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 1 aufgeführt.2. Patienten, die geeignet sind, werden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhalten 24 Wochen lang entweder Prednison oder Methotrexat. Anschließend werden sie bis zu zwei Jahre lang regelmäßig nachbeobachtet. Die Zuteilung der einzelnen Patienten zu den Behandlungsgruppen erfolgt über ein zentralisiertes elektronisches Randomisierungssystem. Krankenhausbesuche finden nach 4, 16 und 24 Wochen statt, zur Langzeitnachbeobachtung nach 1 und 2 Jahren. Zusätzlich wird gebeten, 24 Wochen lang wöchentlich eine Spirometrie zu Hause durchzuführen und Symptome und Nebenwirkungen über eine Heimüberwachungsanwendung aufzuzeichnen.

Tabelle 1Endpunkte der PREDMETH-Studie aufgelistet als primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte

Primärer Endpunkt
- Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der Veränderung der im Krankenhaus gemessenen forcierten Vitalkapazität (FVC) in % zwischen dem Ausgangswert und 24 Wochen
Sekundäre Endpunkte
- Unterschied in der Veränderung des FVC-Prozentsatzes, der nach 4, 16 Wochen, 1 Jahr und 2 Jahren vorhergesagt wurde, zwischen der Prednison- und der Methotrexat-Gruppe - Zeit bis zur deutlichen Verbesserung der Lungenfunktion, gemessen durch zu Hause gemessene FVC, wobei eine deutliche Verbesserung der Lungenfunktion definiert ist als 80 % des maximal prognostizierten FVC-Prozentsatzes, der irgendwo während der ersten 24 Wochen der Behandlung erreicht wurde - Der Prozentsatz der Patienten mit≥5 und≥10 % Verbesserung oder Verschlechterung der FVC nach 4, 16 und 24 Wochen - Der Prozentsatz der Patienten mit≥10 % Verbesserung oder Rückgang der DLCO nach 4, 16 und 24 Wochen - Veränderung der (gesundheitsbezogenen) Lebensqualität im Laufe der Zeit, gemessen mit dem King's Sarcoidosis Questionnaire (KSQ), der Global Rating of Change Scale (GRoC), dem Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ) und dem Euroqol-5D-5L-Fragebogen (EQ-5D-5L) bei jedem Klinikbesuch - Zeit bis zur Symptomverbesserung. Symptomwerte gemessen mit visuellen Analogskalen (VAS), der Dyspnoeskala des Medical Research Council (MRC) und der Fatigue Assessment Scale (FAS). - Erwartungen an die Medikation zu Beginn - Erfahrungen und Zufriedenheit mit Medikamenten, gemessen anhand des Patient Experience and Satisfaction with Medication Questionnaire (PESaM). - Anzahl, Schwere und Auswirkung von Nebenwirkungen im Vergleich zwischen Methotrexat und Prednison - Anzahl der Patienten, die die Medikation abbrechen/umstellen - Einhaltung des Behandlungsplans (% der Patienten, die nach 24 Wochen mindestens 90 % der gesamten kumulativen Dosis erhalten haben). - Korrelation zwischen Angiotensin-Converting-Enzym (ACE), serumlöslichem Interleukin-2-Rezeptor (sIL-2R) und klinischen Parametern
Explorative Endpunkte
- Bewertung von Prädiktoren für den Krankheitsverlauf und das Ansprechen auf die Therapie - Korrelationen zwischen Biomarkereigenschaften und klinischen Parametern - Veränderung der Biomarker im Laufe der Zeit - Untersuchung möglicher Unterschiede in der Verteilung/den Phänotypen von Monozyten, Th-Zellen, dendritischen Zellen und neuen Biomarkern, die mithilfe der Proteomik zwischen Patienten während der Behandlung mit Prednison oder Methotrexat zu allen Zeitpunkten identifiziert wurden

Krankenhausbesuche

Zu den Basismerkmalen der Patienten, wie Geschlecht, Alter, ethnische Zugehörigkeit, Raucherstatus, Komorbidität, Komedikation, Datum der Sarkoidose-Diagnose, Details zur Organbeteiligung und, falls verfügbar, Details zu Röntgen- und Thorax-CT-Aufnahmen, werden Daten erhoben. Bei jedem Besuch wird eine körperliche Untersuchung durchgeführt, um Gewicht, Größe, Taillenumfang und Blutdruck der Patienten zu erfassen. Zu den Lungenfunktionsmessungen im Krankenhaus gehören FVC, forciertes exspiratorisches Volumen in 1 Sekunde (FEV1) und Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DLCOc). Darüber hinaus werden routinemäßig Blutproben entnommen, um Blutbild, Nieren- und

Tabelle 2Einschluss- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
- Diagnostik der Sarkoidose nach den ATS/ERS/WASOG-Kriterien [6] kann bei fehlender Histologie die Diagnose einer Sarkoidose auch in einer multidisziplinären Teamsitzung in einem Sarkoidose-Expertenzentrum anhand eines hochsuggestiven klinischen und radiologischen Bildes gestellt werden [22]	- Alle Bedingungen oder Umstände, die nach Ansicht des Prüfers dazu führen können, dass ein Proband die Studie wahrscheinlich nicht abschließen oder nicht einhalten kann oder Studienverfahren
- Alter≥18 Jahre	- Vorherige immunsuppressive Behandlung bei Sarkoidose
- Eine pulmonale Behandlungsindikation und eine Beteiligung des Lungenparenchyms im Röntgenbild oder CT-Thorax, das innerhalb von drei Monaten vor der Aufnahme durchgeführt wurde (vom behandelnden Arzt festgelegt und gemäß den aktuellen Richtlinien)	- Anwendung einer systemischen immunsuppressiven Therapie innerhalb der letzten drei Monate bei einer anderen Erkrankung als Sarkoidose
- Eine forcierte Vitalkapazität (FVC) von≤90 % des Sollwerts oder eine Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid (DLCO)≤70% der prognostizierten, oder ein absoluter Rückgang von≥5% FVC-Rückgang oder ein absoluter≥10 % DLCO-Rückgang im vergangenen Jahr	- Schwanger, stillend oder planen, während der Studienbehandlung oder innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis in der randomisierten Studienphase schwanger zu werden oder zu stillen. Für Männer: planen, während der Studie oder innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis der randomisierten Studienphase Kinder zu bekommen
	- Primäre systemische Behandlungsindikation ist eine extrapulmonale Lokalisation der Sarkoidose (z. B. kardial oder neurologisch)
	- Kontraindikation für Methotrexat oder Kortikosteroide[A]

[A]Als Kontraindikationen für Methotrexat oder Kortikosteroide gelten: stark eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min), eingeschränkte Leberfunktion (Serumbilirubinwert > 5 mg/dl bzw. 85,5 µmol/l), Knochenmarkinsuffizienz mit schwerer Leukopenie, Thrombozytopenie oder Anämie, schwere akute oder chronische Infektionen wie Tuberkulose, humanes Immundefizienzvirus, parasitäre Infektionen oder andere Immundefizienzsyndrome, Mund-, Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwüre

Leberfunktion. Eine zusätzliche Blutprobe von 80 ml wird zur Analyse des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE), des serumlöslichen Interleukin-2-Rezeptors (sIL-2R), von Monozyten-Subpopulationen, T-Zellen, dendritischen Zellen und zur Entdeckung von Proteomik-Biomarkern entnommen. Die Patienten werden außerdem gebeten, bei jedem Besuch patientenberichtete Ergebnismessungen (PROMs) über eine Heimüberwachungs-App auszufüllen. Die PROMs bestehen aus der Fatigue Assessment Scale (FAS), dem King's Sarcoidosis Questionnaire (KSQ), der Global Rating of Change Scale (GRoC), dem Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ), dem Patient Experience and Satisfaction with Medication Questionnaire (PESaM) und dem Euroqol-5D-5L-Fragebogen (EQ-5D-5L). Bei Folgebesuchen werden alle unerwünschten Ereignisse ausgewertet und dokumentiert. Nebenwirkungen werden nach Ermessen des behandelnden Arztes behandelt. Ärzte können jederzeit vom Behandlungsflussdiagramm abweichen, wenn die klinische Situation dies erfordert. Das Studiendesign ist in Tabelle dargestellt3.

Behandlungsplan

Für Prednison beträgt die Standarddosis laut Literatur 20–40 mg täglich [3,7]. Die Patienten beginnen mit 40 mg Prednison täglich über 4 Wochen. Anschließend wird diese Dosis innerhalb von 16 Wochen auf eine Erhaltungsdosis von 10 mg/Tag reduziert. Die Erhaltungsdosis wird bis 24 Wochen nach Behandlungsbeginn beibehalten. Nach 24 Wochen wird die Prednison-Dosis entweder mit 10 mg weitergeführt oder nach Ermessen des behandelnden Arztes weiter reduziert. Entsprechend den aktuellen klinischen Empfehlungen erhalten die Patienten zusätzlich 500 mg Calcium/400 IE Colecalciferol pro Tag (6 Tage pro Woche) und 35 mg Risedronsäure einmal wöchentlich. Im Falle nicht tolerierbarer Nebenwirkungen von Prednison beginnt der behandelnde Arzt mit einem vorzeitigen Ausschleichen. Bleiben die Nebenwirkungen unerträglich, wird Prednison abgesetzt und die Patienten beginnen mit dem Methotrexat-Schema.

Bei Methotrexat beträgt die Anfangsdosis 15 mg einmal wöchentlich, zusätzlich 5 mg Folsäure einmal wöchentlich. Anschließend wird die Dosis innerhalb von 8 Wochen bei guter Verträglichkeit auf 25 mg/Woche erhöht. Nach 24 Wochen wird die Methotrexat-Dosis nach Ermessen des behandelnden Arztes entweder weiter verabreicht oder reduziert. Methotrexat wird abgesetzt, wenn die Aspartat-Aminotransferase (AST) mehr als das Dreifache des oberen Normwerts beträgt. Bei nicht tolerierbaren Nebenwirkungen von Methotrexat wird die Gesamtdosis auf zwei wöchentliche Gaben aufgeteilt. Wenn die Nebenwirkungen nicht abklingen, wird von oral verabreichtem Methotrexat auf subkutanes Methotrexat in gleicher Dosis umgestellt. Bleiben die Nebenwirkungen unerträglich, wird die Dosis des subkutanen Methotrexats nach Ermessen des behandelnden Arztes reduziert. Wenn die Nebenwirkungen nicht abklingen, wird Methotrexat abgesetzt und der Patient beginnt mit dem Prednison-Schema. Wenn ein absoluter FVC-Rückgang von≥Wird bei stationärer FVC-Messung ein Wert von 10 % festgestellt, wird der andere Behandlungsarm zur bestehenden Therapie hinzugefügt (d. h. Patienten unter Methotrexat beginnen zusätzlich mit dem Prednison-Schema, und Patienten unter Prednison beginnen zusätzlich mit dem Methotrexat-Schema). In diesem Fall werden die Patienten sowohl mit Methotrexat als auch mit Prednison behandelt und verbleiben in der Studie. Der behandelnde Arzt kann jederzeit entscheiden, von diesem Behandlungsschema abzuweichen, wenn die klinische Situation dies erfordert. Abbildung1zeigt den Behandlungsplan für Prednison und Methotrexat.

Heimüberwachung

Zur Heimüberwachung der Lungenfunktion, der Symptome und der Nebenwirkungen wird eine Heimüberwachungsanwendung eingesetzt, die zuvor gemeinsam mit Sarkoidosepatienten entwickelt wurde [21]. Die Anwendung wird auf einem Smartphone oder Tablet installiert. In dieser CE-gekennzeichneten, sicheren Anwendung (Curavista, Niederlande) behalten Patienten ihre eigenen Daten wie Lungenfunktion, Nebenwirkungen und Symptome im Auge. Eine grafische Übersicht

Tabelle 3Studienablauf der PREDMETH-Studie

		STUDY PERIOD					
		Randomised phase				***Follow-up phase***	
	TIMEPOINT	T_1	T_2	T_3	T_4	T_5	T_6
		baseline	***4 wks***	***16 wks***	***24wks***	***1 year***	***2 years***
ENROLMENT	Eligibility screen	X					
	Informed consent	X					
	Allocation	X					
INTERVENTIONS	Prednisone	♦———	———	———	———♦	♦·····	·····♦
	Methotrexate	♦———	———	———	———♦	♦·····	·····♦
ASSESSMENTS	Baseline characteristics	X					
	Physical examination	X	X	X	X	X	X
	Pulmonary function test	X	X	X	X	X	X
	Blood withdrawal	X	X	X	X	X	X
	Evaluation of adverse events		X	X	X	X	X
	Patient-reported outcomes	X	X	X	X	X	X
ONLINE HOME MONITORING	Home spirometry	Three consecutive measurements once a week at the same day					
	Reporting of symptoms and side-effects	Weekly reporting of symptoms and side-effects					

SARKOIDOSE SELBSTHILFE

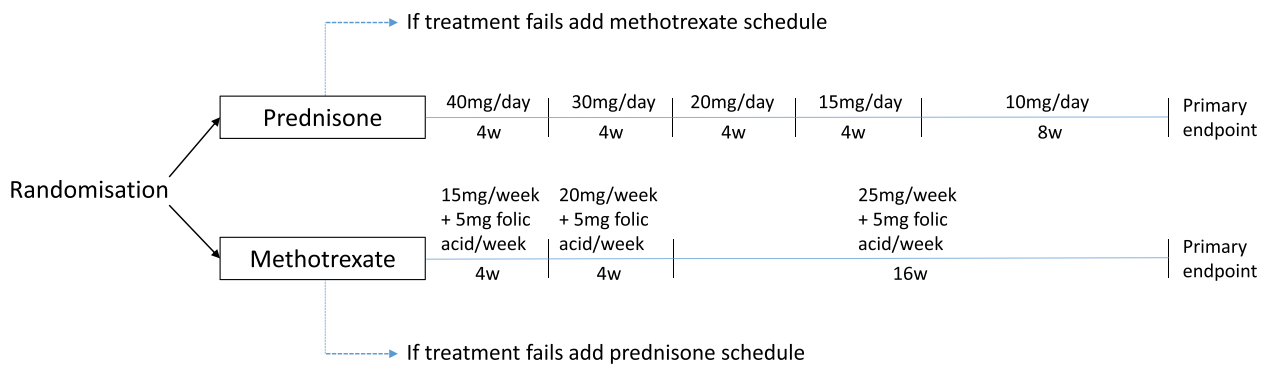

Abb. 1Flussdiagramm des Behandlungsplans für Methotrexat und Prednison während der Randomisierungsphase

Es steht eine Reihe von Ergebnissen zur Verfügung, sodass Patienten mehr Einblick in ihren Krankheitsverlauf gewinnen können. Ein Beispiel ist in Abb. dargestellt.2. Ein tragbares Spirometer (Spirobank Smart, MIR, Italien) wird allen Patienten ausgehändigt. Die Patienten werden angewiesen, einmal wöchentlich am gleichen Tag und zur ungefähr gleichen Uhrzeit eine Spirometrie (drei aufeinanderfolgende Messungen) durchzuführen, um die Compliance zu verbessern und die Variabilität zu reduzieren [23]. Das beste Ergebnis des Tages wird in Echtzeit auf die persönliche Plattform des Patienten übertragen und ist sowohl für Patienten als auch für das Studienteam direkt zugänglich. Dies ermöglicht eine engmaschige Überwachung und Früherkennung von mögliche Verschlechterung. Am selben Tag wie die Spirometrie berichten die Patienten ihre Symptome und gegebenenfalls Nebenwirkungen auf ihrer persönlichen Plattform. Sie erfassen Husten, Dyspnoe, Müdigkeit und allgemeine Beschwerden auf einer visuellen Analogskala (VAS) und geben Dyspnoe zusätzlich auf der Skala des Medical Research Council (MRC) an. Bei Nebenwirkungen können die Patienten erfassen, welche Nebenwirkungen sie haben und wie störend sie sind. Wenn die FVC abnimmt ≥10% oder die Nebenwirkungen belastend sind, wird eine E-Mail-Benachrichtigung direkt an den behandelnden Arzt gesendet, der den Patienten innerhalb von 24 Stunden kontaktiert, um die Symptome zu besprechen und

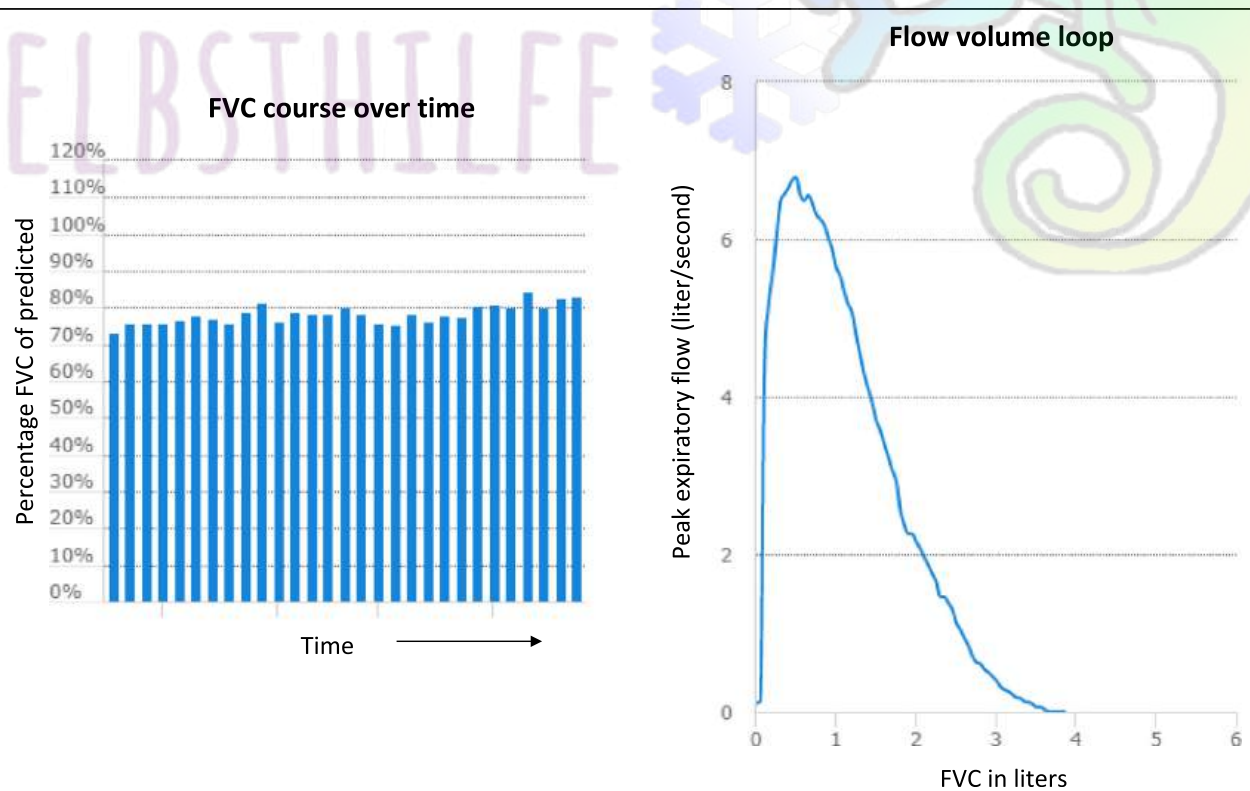

Abb. 2Beispiel für das Ergebnis der Heimspirometrie. Diese grafische Übersicht ist auf der persönlichen Plattform des Patienten verfügbar und sowohl für Patienten als auch für das Studienteam zugänglich.

entscheiden, ob ein zusätzlicher ambulanter Klinikbesuch mit Lungenfunktionsmessung erforderlich ist. Darüber hinaus werden die Patienten gebeten, zu jedem Zeitpunkt vor dem Arztbesuch PROMs auszufüllen.

Serum- und zelluläre Biomarker

Blutproben werden analysiert, um sowohl Serum- als auch zelluläre Biomarker zu untersuchen. Im Hinblick auf Serum-Biomarker wird der Nutzen bestehender Biomarker wie ACE und sIL-2R zur Vorhersage des Krankheitsverlaufs oder des Therapieansprechens prospektiv untersucht. Darüber hinaus wird ein proteomischer Ansatz genutzt, um nach möglichen neuen Biomarkern bei Sarkoidose zu suchen. Im Hinblick auf zelluläre Biomarker wird die Menge an Th17-Zellen, dendritischen Zellen und Monozyten analysiert, um das Ansprechen einzelner Patienten auf Prednison und/oder Methotrexat vorherzusagen.

Berechnung der Stichprobengröße

Die Power-Berechnung basiert auf Daten einer früheren Beobachtungsstudie mit Prednison bei neu behandelten Patienten mit pulmonaler Sarkoidose. In dieser Studie betrug der mittlere Anstieg der FVC unter Prednison 15 % bei einer Standardabweichung von 10,5 % [8]. In einer Fallserie von 50 Patienten mit Sarkoidose, die mit Methotrexat behandelt wurden, entsprach der Behandlungseffekt den Befunden für Prednison; bei 66 % der Patienten war nach 6 Monaten eine Verbesserung der Vitalkapazität um mehr als 15 % zu verzeichnen [24]. Wir haben eine Nichtunterlegenheitsgrenze von 5 % gewählt, da FVC-Messungen biologische Schwankungen aufweisen und Abweichungen < 5 % daher nicht als klinisch relevant gelten. Basierend auf diesen Zahlen und unter Verwendung eines einseitigen Tests mit einer Teststärke von 80 % (β) und einem Fehler 1. Art von 5 % (α) beträgt die geschätzte Stichprobengröße dieser Studie 110 Patienten. Um eine Drop-out-Rate von 20 % zu ermöglichen, streben wir eine Randomisierung von 138 Patienten an.

Statistische Analysen

Die primäre Analyse basiert auf der Intention-to-Treat (ITT)-Population, definiert als alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis Prednison oder Methotrexat erhalten haben. Patienten, die die Behandlung vorzeitig abbrechen, werden anhand der verfügbaren Daten analysiert. Zur Sensitivitätsanalyse wird eine Per-Protokoll-Analyse bei allen eingeschlossenen Patienten durchgeführt, die die 24-wöchige Behandlung ohne wesentliche Protokollverletzungen abschließen. Die Veränderung der FVC (% des Sollwerts) zwischen dem Ausgangswert und der 24-wöchigen Nachbeobachtung wird zwischen den beiden Gruppen mittels einer mehrstufigen Analyse verglichen, wobei die wiederholten FVC-Werte als abhängige Variable und die Gruppen, die Zeit (definiert als kategoriale Variable) und die FVC-Ausgangswerte als Kovariate dienen. Um die wiederholten FVC-Messungen zu berücksichtigen, wird der Patient als Zufallseffekt einbezogen. Zusätzlich werden die Interaktionsterme zwischen den Zeitpunkten und Gruppe werden hinzugefügt, um zu beurteilen, zu welchem Zeitpunkt die Gruppen unterschiedliche durchschnittliche FVC-Werte aufweisen.

(Generalisierte) Mehrebenenanalysen werden auch verwendet, um Unterschiede innerhalb und zwischen Gruppen hinsichtlich Lungenfunktion, Symptomen, Lebensqualität und Nebenwirkungen über den Untersuchungszeitraum zu bewerten. Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der mittleren Zeit bis zum Auftreten von Nebenwirkungen und der Zeit bis zur Symptomverbesserung werden mithilfe des Kaplan-Meier-Tests und des Log-Rank-Tests analysiert. Der Chi-Quadrat-Test wird verwendet, um Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der Anteile der Patienten, die die Medikation abbrechen, der Anteile der Patienten mit FVC-Verbesserung und FVC-Abnahme und der Anteile der Patienten, die den Behandlungsplan einhalten, zu bewerten. Die Zeit bis zur Besserung der Lungenfunktion wird mithilfe einer Heimspirometrie anhand eines linearen Mischmodells ermittelt, mit FVC als abhängiger Variable und Zeit und Behandlungsgruppe als unabhängigen Variablen. Die Zeit wird als Zufallseffekt aufgenommen und flexibel modelliert. Außerdem berücksichtigt dieses Modell die Veränderung der Krümmung der zeitlichen Trajektorie der FVC und ermöglicht so die Schätzung des Zeitpunkts, an dem die maximale Verbesserung der Lungenfunktion erreicht ist. Der Zusammenhang zwischen Lungenfunktion, Nebenwirkungen, Lebensqualität und Symptomen wird mit dem Pearson-Korrelationskoeffizienten analysiert. Der Verlauf der FVC über die Zeit wird mit dem Verlauf der Lebensqualität über die Zeit mithilfe eines linearen Mischmodells in Beziehung gesetzt. Mittels logistischer Regression wird analysiert, welche klinischen oder Laborparameter mit dem Krankheitsverlauf assoziiert sind (definiert als≥10 % FVC-Abnahme) und Chronizität der Krankheit.

Diskussion

Es besteht ein großer ungedeckter Bedarf an einer besseren evidenzbasierten Behandlung der Sarkoidose. Obwohl dies bereits vor 20 Jahren in der ATS/ERS/WASOG-Leitlinie anerkannt wurde, fehlt es weiterhin an Forschung zu Erstlinienbehandlungsmöglichkeiten. Dies ist die erste Studie, die die Wirksamkeit von Methotrexat als Erstlinienbehandlung bei pulmonaler Sarkoidose untersucht. Da Prednison oft mit zahlreichen Nebenwirkungen einhergeht, könnte die Möglichkeit, Methotrexat als Erstlinientherapie zu wählen, möglicherweise zu einer Verringerung der Nebenwirkungen und einer Verbesserung der Lebensqualität der Patienten führen. Wir haben uns für ein Nichtunterlegenheitsdesign entschieden, da wir davon ausgehen, dass Methotrexat genauso wirksam wie Prednison ist (Nichtunterlegenheitsgrenze berücksichtigt), aber weniger Nebenwirkungen hat. Wir haben uns für ein nicht verblindetes Design entschieden, da es praktisch unmöglich wäre, Dosierungs- und Ausschleichpläne zu integrieren, wie sie in einer Doppelblindstudie beschrieben sind.

Frühere Studien untersuchten die Wirksamkeit von Methotrexat als Zweitlinientherapie und zeigten einen steroidsparenden Effekt sowie eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion. In diesen Studien wurden Dosierungen zwischen 10 und 15 mg Methotrexat verwendet [14,15]. In der aktuellen Studie wird Methotrexat

Die Behandlung sollte mit 15 mg begonnen und bei guter Verträglichkeit anschließend auf 25 mg gesteigert werden. Dieses Behandlungsschema basiert auf den Erfahrungen mit Methotrexat bei rheumatoider Arthritis, bei der eine Anfangsdosis von 15 mg/Woche, die um 5 mg/Monat auf 25–30 mg/Woche gesteigert wird, die beste klinische Wirksamkeit gezeigt hat [25]. Mithilfe eines Online-Home-Monitoring-Programms werden mögliche Nebenwirkungen genau überwacht und die Medikation gegebenenfalls angepasst. Das Studiendesign und der Behandlungsplan wurden gemeinsam mit einem Patientenpanel entwickelt, um sicherzustellen, dass die Belastung durch die Studienteilnahme für die Patienten akzeptabel ist.

Neben Nebenwirkungen und Symptomen ermöglicht das Heimüberwachungsprogramm auch eine engmaschige Überwachung der Lungenfunktion. Eine frühere Beobachtungsstudie an Patienten mit pulmonaler Sarkoidose, die neu mit Prednison behandelt wurden, zeigte, dass die Heimspirometrie Veränderungen der Lungenfunktion bei Sarkoidose-Patienten zuverlässig erkennen und die Zeit bis zur Besserung der Lungenfunktion abschätzen kann [8]. Der deutliche Anstieg der FVC trat bereits im ersten Behandlungsmonat auf. Bislang besteht jedoch kein Konsens über den optimalen Ausschleichplan [7]. Die PREDMETH-Studie wird auch Daten zur Zeit bis zur Besserung der Lungenfunktion bei Patienten liefern, die mit Methotrexat behandelt werden. Diese Daten fehlen derzeit. Das in der Studie eingesetzte Online-Heimmonitoring-Programm wurde bereits in einer Pilotstudie mit Sarkoidose-Patienten evaluiert. Diese Studie zeigte eine hohe Patientenzufriedenheit und Compliance sowie eine gute Reproduzierbarkeit der FVC [21]. Somit wird uns die Überwachung zu Hause eine bessere Beurteilung des (frühen) Ansprechens auf die Therapie ermöglichen, könnte in Zukunft eine personalisierte Ausschleichung der Medikation ermöglichen und wird mehr Einblicke in das Gleichgewicht von Wirkungen und Nebenwirkungen bei neu behandelten Sarkoidose-Patienten liefern.

Neben den wichtigen klinischen Zielen der Studie soll die Rolle von Serum- und Zellbiomarkern in der Krankheitsentstehung sowie in der Vorhersage des Krankheitsverlaufs weiter erforscht werden [26]. Durch die Kombination dieser Erkenntnisse mit den klinischen Ergebnissen der Studie wird diese Studie hoffentlich einzigartige Einblicke in die Entwicklung und den Krankheitsverlauf der pulmonalen Sarkoidose liefern.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass wir durch die Durchführung einer randomisierten klinischen Studie zum Vergleich von Prednison und Methotrexat als Erstlinientherapie der pulmonalen Sarkoidose die evidenzbasierte Behandlungspraxis bei Sarkoidose voranbringen möchten. Darüber hinaus wird die nahtlose Integration translationaler Forschung an Patientenproben aus dieser Studie weitere Erkenntnisse nicht nur hinsichtlich einer maßgeschneiderten Behandlung, sondern auch hinsichtlich der pathophysiologischen Mechanismen der Sarkoidose liefern. Insgesamt sind wir überzeugt, dass die vorgeschlagene Studie das Potenzial hat, eine evidenzbasierte und personalisierte Therapie zu fördern, die die Behandlungsergebnisse und die Lebensqualität von Patienten mit Sarkoidose verbessert.

Abkürzungen

Lebensqualität:Lebensqualität; DCs: Dendritische Zellen; FVC: Forcierte Vitalkapazität; KSQ: King's Sarcoidosis Questionnaire; GRoC: Global Rating of Change-Skala; CRQ: Chronic Respiratory Questionnaire; EQ-5D-5L: Euroqol-5D-5L-Fragebogen; MRC: Dyspnoeskala des Medical Research Council; FAS: Fatigue Assessment Scale; PESaM: Fragebogen zur Patientenerfahrung und -zufriedenheit mit der Medikation; ACE: Angiotensin-Converting-Enzym; sIL-2R: Serumlöslicher Interleukin-2-Rezeptor; FEV1: Forciertes exspiratorisches Volumen in 1 Sekunde; DLCOc: Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid; PROMs: Von Patienten berichtete Ergebnismaße; AST: Aspartat-Aminotransferase; VAS: Visuelle Analogskala; ITT: Intention-to-Treat

Danksagung

Wir danken Sara Baart, Statistikerin, für ihre statistische Unterstützung.

Kollaborierende Ermittler

B. Koopman, MD. PhD, Abteilung für Lungenheilkunde, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam, Niederlande. JJM Geelhoed, MD. PhD, Abteilung für Lungenheilkunde, Medizinisches Zentrum der Universität Leiden, Leiden, Niederlande. R. Janssen, MD. PhD, Abteilung für Lungenheilkunde, Canisius-Wilhelmina-Krankenhaus, Nijmegen, Niederlande. RE Jonkers, MD. PhD, Abteilung für Lungenheilkunde, Amsterdam UMC, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, Niederlande. H. Kramer, MD, PhD, Abteilung für Lungenheilkunde, Martini Hospital, Groningen, Niederlande. L. Moonen, MD, Abteilung für Lungenmedizin, Rijnstate Hospital, Arnheim, Niederlande. RLM Mostard, MD. PhD, Abteilung für Lungenheilkunde, Zuyderland Medical Center, Heerlen, Niederlande. EJ Nossent, MD. PhD, Abteilung für Lungenmedizin, Amsterdam UMC, Vrije Universiteit Amsterdam, Amsterdam, Niederlande. MJ Overbeek, MD. PhD, Abteilung für Lungenmedizin, Haaglanden Medical Center, Den Haag, Niederlande. RHNAJ van Rijswijk, MD, Abteilung für Lungenheilkunde, Jeroen Bosch Krankenhaus, 's-Hertogenbosch, Niederlande. M. Wagenaar, MD. PhD, Abteilung für Lungenheilkunde, Medisch Spectrum Twente, Enschede, Niederlande. S. Walen, MD, Abteilung für Lungenmedizin, Isala Klinieken, Zwolle, Niederlande. PLML Wielders, MD, Abteilung für Lungenmedizin, Catharina Hospital, Eindhoven, Niederlande. DW Loth, MD. PhD, Abteilung für Lungenerkrankungen, Amphia-Krankenhaus, Breda, Niederlande. BAHA Bogaarts, MD. PhD, Abteilung für Lungenerkrankungen, VieCuri Medical Center, Niederlande. J. van der Maten, MD. Abteilung für Lungenerkrankungen, Medizinisches Zentrum Leeuwarden, Niederlande.

Autorenbeiträge

MW, CM, MK, MV, JC, CM, MO trugen zum Studienkonzept und -design bei. VK und MJ verfassten das Manuskript. MW, CM, MK, MV, JC, CM, MO, RK lasen und überprüften das Manuskript auf wichtige intellektuelle Inhalte. Alle Autoren stimmten dem endgültigen Manuskript zu.

Finanzierung

Diese vom Prüfer initiierte Studie erhielt externe Förderung durch die niederländische Lungenstiftung. Der Förderer hat keinen Einfluss auf den Studienablauf und keinen Zugriff auf die Studiendaten.

Verfügbarkeit von Daten und Materialien

Das vollständige Protokoll und die Metadaten sind auf Anfrage erhältlich. Die Endpunkte der PREDMETH-Studie sind unter www.clinicaltrials.gov verfügbar; ID NCT04314193.

Ethik-Genehmigung und Einwilligung zur Teilnahme

Diese Studie wird gemäß den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki und dem Gesetz über medizinische Forschung am Menschen durchgeführt. Die Ethikkommission des Erasmus Medical Center hat die Studie mit der Protokollreferenznummer MEC-2019-0730 genehmigt. Von allen Teilnehmern wird eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt. Die Studie ist registriert amwww.clinicaltrials.gov(NCT04314193).

Einwilligung zur Veröffentlichung

Nicht zutreffend.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Autorendetails
[1]Abteilung für Pneumologie, Kompetenzzentrum für interstitielle Lungenerkrankungen und Sarkoidose, Erasmus Medical Center, Rotterdam, Niederlande.[2]Abteilung für Pulmonologie, ILD Center of Excellence, St. Antonius Hospital, Nieuwegein, Niederlande.[3]Abteilung für Herz und Lunge, Universitätsklinikum Utrecht, Utrecht, Niederlande. [4]Patientenvereinigung für Sarkoidose, Sarcoidose.nl, Alkmaar, Niederlande.

Empfangen: 9. September 2020 Akzeptiert: 15. September 2020
Published online: 19 October 2020

Verweise

1. Gerke AK, Judson MA, Cozier YC, Culver DA, Koth LL. Krankheitslast und Variabilität bei Sarkoidose. Ann Am Thorac Soc. 2017;14(Supplement_6):S421–S8.
2. Drent M, Strookappe B, Hoitsma E, De Vries J. Folgen der Sarkoidose. Clin Chest Med. 2015;36(4):727–37.
3. Wijsenbeek MS, Culver DA. Behandlung von Sarkoidose. Clin Chest Med. 2015; 36(4):751–67.
4. Paramothayan NS, Lasserson TJ, Jones PW. Kortikosteroide bei pulmonaler Sarkoidose. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(2):Art. Nr.: CD001114. https://doi.org/10.1002/14651858.CD001114.pub2.
5. Costabel U, Hunninghake GW. ATS/ERS/WASOG-Stellungnahme zur Sarkoidose. Sarkoidose-Stellungnahme-Komitee. Amerikanische Thoraxgesellschaft. Europäische Gesellschaft für Atemwegserkrankungen. Weltverband für Sarkoidose und andere granulomatöse Erkrankungen. Eur Respir J. 1999;14(4):735–737.
6. Erklärung zur Sarkoidose. Gemeinsame Erklärung der American Thoracic Society (ATS), der European Respiratory Society (ERS) und der Weltvereinigung für Sarkoidose und andere granulomatöse Erkrankungen (WASOG), angenommen von der ATS-Vorstand und ERS-Exekutivkomitee, Februar 1999. Am J Respir Crit Care Med. 1999;160(2):736–55.
7. Rahaghi FF, Baughman RP, Saketkoo LA, Sweiss NJ, Barney JB, Birring SS, et al. Delphi-Konsens-Empfehlungen für einen Behandlungsalgorithmus bei pulmonaler Sarkoidose. Eur Respir Rev. 2020;29(155):190146.
8. Broos CE, Wapenaar M, Looman CWN, In't Veen J, van den Toorn LM, Overbeek MJ, et al. Tägliche Spirometrie zu Hause zur Erkennung früher Steroidbehandlungseffekte bei neu behandelter Lungensarkoidose. Eur Respir J. 2018;51(1): 1702089.
9. Broos CE, Poell LHC, Looman CWN, In't Veen J, Grootenboers M, Heller R, et al. Es wurden keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Prednisondosis und der FVC-Veränderung bei neu behandelter pulmonaler Sarkoidose gefunden. Respir Med. 2018;138S: S31–S7.
10. Khan NA, Donatelli CV, Tonelli AR, Wiesen J, Ribeiro Neto ML, Sahoo D, et al. Toxizitätsrisiko durch Glukokortikoide bei Sarkoidose-Patienten. Respir Med. 2017; 132:9–14.
11. Judson MA, Chaudhry H, Louis A, Lee K, Yucel R. Die Wirkung von Kortikosteroiden auf die Lebensqualität in einer Sarkoidose-Klinik: Ergebnisse einer Neigungsanalyse. Respir Med. 2015;109(4):526–31.
12. Cremers JP, Drent M, Bast A, Shigemitsu H, Baughman RP, Valeyre D, et al. Multinationale, evidenzbasierte Empfehlungen der Weltvereinigung für Sarkoidose und andere granulomatöse Erkrankungen zur Anwendung von Methotrexat bei Sarkoidose: Integration systematischer Literaturrecherche und Expertenmeinung von Sarkoidologen weltweit. Curr Opin Pulm Med. 2013;19(5):545–61.
13. Baughman RP, Winget DB, Lower EE. Methotrexat ist steroidsparend bei akuter Sarkoidose: Ergebnisse einer doppelblinden, randomisierten Studie. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2000;17(1):60–6.
14. Vorselaars ADM, Wuyts WA, Vorselaars VMM, Zanen P, Deneer VHM, Veltkamp M, et al. Methotrexat vs. Azathioprin in der Zweitlinientherapie der Sarkoidose. Brust. 2013;144(3):805–12.
15. Vucinic VM. Welche Zukunft hat Methotrexat bei Sarkoidose? Eine Studie und Übersicht. Curr Opin Pulm Med. 2002;8(5):470–6.
16. Lower EE, Baughman RP. Längerfristige Anwendung von Methotrexat bei Sarkoidose. Arch Intern Med. 1995;155(8):846–51.
17. Grunewald J, Grutters JC, Arkema EV, Saketkoo LA, Moller DR, Muller-Quernheim J. Sarkoidose. Nat Rev Dis Primer. 2019;5(1):45.
18. Schimmelpennink MCV, Vorselaars ADM, Grutters JC. Biomarker bei Sarkoidose. In: Baughman DV, Hrsg. Sarkoidose: Ein Leitfaden für Kliniker; 2019. S. 219–38.
19. Ramstein J, Broos CE, Simpson LJ, Ansel KM, Sun SA, Ho ME, et al. IFNgamma-produzierende T-Helferzellen 17.1 sind bei Sarkoidose erhöht und sind häufiger als T-Helferzellen Typ 1. Am J Respir Crit Care Med. 2016; 193(11):1281–91.
20. Hijdra D, Vorselaars AD, Crommelin HA, van Moorsel CH, Meek B, Claessen AM, et al. Können intermediäre Monozyten das Ansprechen auf eine Infliximab-Therapie bei Sarkoidose vorhersagen? Eur Respir J. 2016;48(4):1242–5.
21. Moor CC, Gur-Demirel Y, Wijsenbeek MS. Machbarkeit eines umfassenden Heimüberwachungsprogramms für Sarkoidose. J Pers Med. 2019;9(2):23.
22. Crouser ED, Maier LA, Wilson KC, Bonham CA, Morgenthau AS, Patterson KC, et al. Diagnose und Nachweis von Sarkoidose. Eine offizielle Leitlinie der American Thoracic Society für die klinische Praxis. Am J Respir Crit Care Med. 2020;201(8): e26–51.
23. Moor CC, van den Berg CAL, Visser LS, Aerts J, Cottin V, Wijsenbeek MS. Tagesverlauf der forcierten Vitalkapazität bei Patienten mit fibrotischer interstitieller Lungenerkrankung mittels Heimspirometrie. ERJ Open Res. 2020;6(1):00054–2020.
24. NICE-Leitlinie. Rheumatoide Arthritis bei Erwachsenen: Behandlung 2018 [aktualisiert am 11.07.2018]. Verfügbar unter:https://www.nice.org.uk/guidance/ng100/resources/rheumatoid-arthritis-in-adults-management-pdf-66141531233989..
25. Visser K, van der Heijde D. Optimale Dosierung und Verabreichungsweg von Methotrexat bei rheumatoider Arthritis: eine systematische Literaturübersicht. Ann Rheum Dis. 2009;68(7):1094–9.
26. Vorselaars AD, van Moorsel CH, Zanen P, Ruven HJ, Claessen AM, van Velzen-Blad H, et al. ACE und sIL-2R korrelieren mit einer Verbesserung der Lungenfunktion bei Sarkoidose während einer Methotrexat-Therapie. Respir Med. 2015; 109(2):279–85.

Anmerkung des Herausgebers
Springer Nature bleibt im Hinblick auf Zuständigkeitsansprüche in veröffentlichten Karten und institutionellen Zugehörigkeiten neutral.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions

BMC