

deomed®

Deomed Yayıncılık

Kartalođlu / Okutan (Ed.)

**Sarkoidoz / Güncel Tanı ve Tedavi Yaklaşımları**

16.5 x 24 cm, X + 170 Sayfa

44 Resim, 25 Tablo, 5 Şekil

32 Yazar Katılımıyla

ISBN 978-975-8882-41-0

Birinci baskı © Deomed, 2012.

www.deomed.com

## 6.1 / Sarkoidozda Standart Tedavi

O. Okutan, T. Çalışkan

Sarkoidozda klinik tablo ve hastalığın progresyonu değişkenlik göstermektedir. Evre I hastaların %55-90'ında, evre II hastaların %40-70'inde ve evre III hastaların da %10-20'sinde spontan rezolüsyon görülmektedir. Bu nedenle, hastalığın başlangıçtaki değerlendirilmesi ve tedavi başlama kararının verilmesi ve hangi tedavinin uygulanacağı çok önemlidir. Bazı hastalara hiçbir tedavi verilmediği halde bazı hastalarda ise biyolojik ajanlar ve sitotoksik ajanlar dâhil olmak üzere birçok farklı tedavi kullanılmaktadır.

**Akut hastalık;** Tanıdan sonra 2-5 yıl içinde iyileşen tablodur.<sup>[1]</sup> Rezidüel defekt, fibrozis, enflamasyon devam etmez. Hiler adenopati, eritema nodozum, anterior üveit, izole yedinci sinir paralizisi, periartiküler şişme ve asemptomatik hastalar akut hastalığın bulgularıdır.<sup>[2]</sup> Akut hastalıkta; tek organ tutulumu varsa topikal tedaviler (emilimi minimal olan yüksek potensli topikal kortikosteroidler, göz damlaları, perioküler steroid enjeksiyonları, topikal takrolimus ve laser tedavisi) verilmelidir.<sup>[3-5]</sup> **Şekil 6.1**'de akut sarkoidozda tedavi görülmektedir.<sup>[1]</sup> Yaygın cilt tutulumunda hidroksiklorakin verilir. Topikal tedaviye yanıt alınamayan tek organ tutulumlu hastalarda prednizon başlanmalıdır. Çoklu organ tutulumunda ise hastalara prednizon verilmelidir. Bu tedaviye yanıt verenlerde, doz azaltılarak devam edilmelidir. Prednizona yanıt vermeyen veya doz azaltıldığında yanıtızsız hastalarda metotreksat kullanılmaktadır. Metotreksata yanıt alınamayan hastalarda klorokin ve azatiyoprin gibi ilaçlar düşünülmelidir. Tek organ tutulumu olan hastalarda, nörolojik veya kardiyak hastalık söz konusu ise çoklu organ tutulumu gibi değerlendirilerek prednizon başlanmalıdır.

**Kronik hastalık:** Tanıdan 5 yıl sonra halen kalıcı olan tablodur. Pulmoner fibrozis, lupus pernio, panüveit, kardiyak hastalık, omurilik

veya kranial kitle, nefrolitiyazis, kemik kistleri ve dispne kronik hastalığın bulgularıdır.<sup>[2]</sup> Kronik hastalıkta ilk seçilecek ilaç prednizondur.<sup>[1]</sup> İlaç 20-40 mg/gün dozunda başlanır ve hastalığı yeterince iyileşme sağlandıktan sonra kontrol altında tutabilecek minimum doz ile devam edilir.

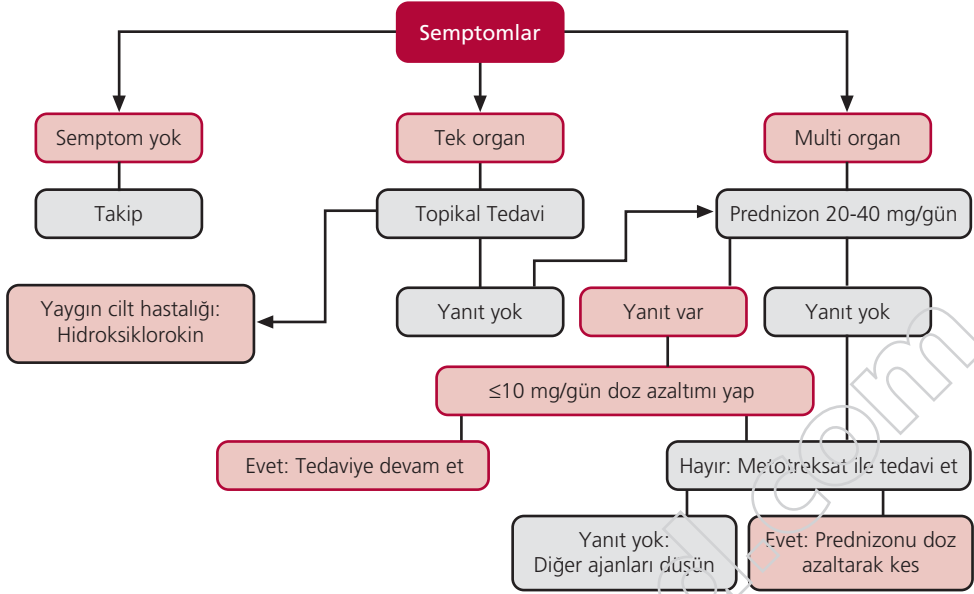
10 mg/gün ve altındaki dozlarla hastalık kontrolü sağlanıyorsa tedaviye devam edilir; aksi halde doz azaltılamıyorsa yani doz azaltıldığında hastalık tablosunda kötüleşme var ise steroid yerine sitotoksik ajanlar gibi diğer alternatifler kullanılmalıdır. **Şekil 6.2**'de kronik sarkoidoz tedavisi görülmektedir. Steroidin yerine tek başına başlanan sitotoksik ilaca yanıt alınmazsa ikinci bir sitotoksik ilaç tedaviye eklenmelidir. Bu tedaviye de yanıt alınmazsa, infliksimab eklenmesi düşünülmelidir.

Glukokortikosteroid tedavi başlamadan önce, hastalar, komorbid hastalıklar (enfeksiyon, kalp yetmezliği, tromboembolik hastalık, pulmoner hipertansiyon vb.) yönünden değerlendirilmelidir; çünkü bu hastalıklara bağlı semptomlar steroidlere yanıt vermez.<sup>[6]</sup> Akciğer fonksiyon testleri (spirometri, TLC, diffüzyon kapasitesi), toraks HRCT ve sıklıkla ekokardiyografi yapılmaktadır. Oral glukokortikosteroidler, genellikle semptomlarda (öksürük, dispne vb.) ve radyolojik bulgularda en azından başlangıçta iyileşme sağlamaktadır. Ancak tedavinin uzun dönem etkilerinin belirsiz olması ve bilinen yan etkileri nedeniyle, hastalar dikkatle değerlendirilerek tedaviye başlanmalıdır.

Sarkoidozda en sık tutulan organ akciğerdir ve yine en sık tedavi endikasyonu, akciğer tutulumuna bağlı ortaya çıkmaktadır. Ancak hangi pulmoner sarkoidozlu hastalara tedavi verilmesi gerektiği çok tartışmalıdır. Burada, mevcut kılavuzlardaki öneriler doğrultusunda, hastayı değerlendiren klinisyenin vereceği karar önemlidir.

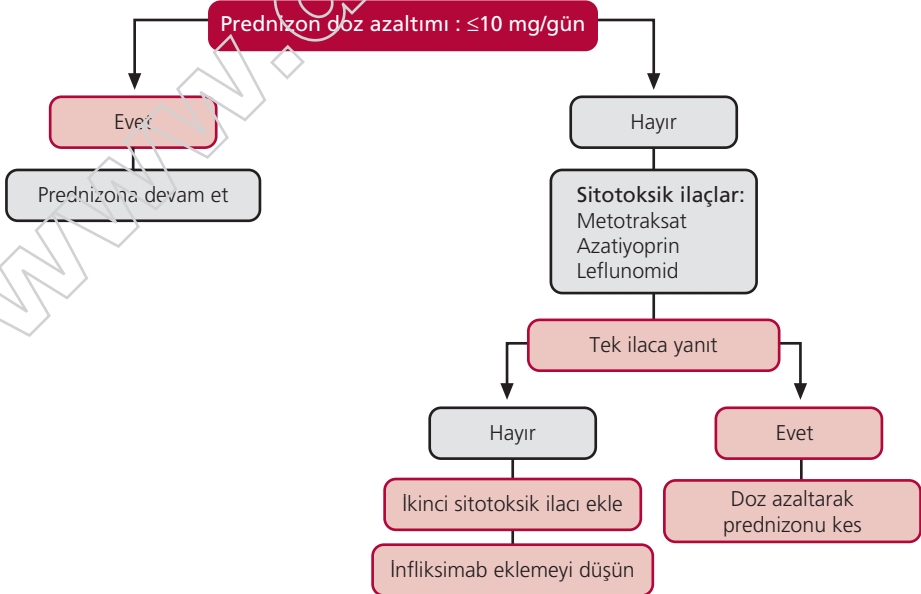
Pulmoner sarkoidozda steroid tedavi endikasyonları şunlardır:<sup>[6]</sup>

- Rahatsız edici pulmoner semptomların varlığı (öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı, hemoptizi vb.)



**Şekil 6.1:** Akut sarkoidoz tedavisi. Nörolojik veya kardiyak tutulum dâhil ağır tek organ sarkoidozu da, multi-organ sarkoidoz gibi tedavi edilmelidir.<sup>[1]</sup>

- 3-6 aylık aralıkla yapılan değerlendirmede kötüleşen akciğer fonksiyonları; TLC'de %10 veya fazla azalma, FVC'de %15 veya fazla azalma, DLCO'da %20 veya fazla azalma veya gaz değişiminde istirahatta veya egzersiz ile kötüleşme (pulse oksimetre ile %4 veya daha fazla azalma)
- Progresif radyolojik değişiklikler; interstisyel opasitelerde kötüleşme, kavitelerde ilerleme, bal peteği görünümü ile ilerleyi-



**Şekil 6.2:** Kronik sarkoidoz tedavisi.<sup>[1]</sup>

ci fibrozis veya pulmoner hipertansiyon bulgularında ilerleme

Aşağıdaki hastalarda pulmoner sarkoidozda steroid tedavisi endike değildir:<sup>[6]</sup>

- Asemptomatik evre I radyolojik bulguları olan hastalar
- Asemptomatik evre II radyolojik bulguları olan ve normal veya hafif bozulmuş akciğer fonksiyonları (hafif restriktif veya obstrüktif bulgular ile normal gaz değişimi) olan hastalar. Bu hastalar 3-6 ay arayla takip edilmelidir.
- Asemptomatik evre III hastalığı ve normal veya hafif akciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar. Bu hastalar 3-6 ay arayla yakın takip edilmelidir.

Ekstrapulmoner sarkoidoz tedavisinde tedavi kararı; etkilenen organ sistemi ve klinik ve laboratuvar inceleme ile hastalığın ağırlığının değerlendirilmesine bağlıdır. Göz tutulumu, nörolojik tutulum, miyokardiyal tutulum, renal tutulum, hiperkalsemi varlığında, semptomlar hafif olsa dahi görme kaybı, fatal aritmi veya ciddi renal hasar riski olduğu için steroid tedavi endikasyonu vardır.<sup>[6]</sup>

Sarkoidozda potensiyel steroid tedavi endikasyonları şunlardır:<sup>[6]</sup>

- Ateş, yorgunluk, halsizlik, artralji nedeniyle çalışamama veya hastada ciddi rahatsızlık ortaya çıkması
- Şekil bozukluğu yapan cilt tutulumu
- Üst solunum yolu tutulumu
- Hepatik yetmezlik

Refrakter hastalık; yeterli sistemik tedaviye rağmen kötüleşen kronik tablodur.<sup>[1]</sup> Refrakter hastalıkta; hastaların tedaviye yanıtızsız kalmasının birçok sebebi olabilir. Bunlar arasında; tedaviye kompliyans olmayışı, enflamasyonun olmadığı fibrotik hastalık, pulmoner hipertansiyon, hidrosefali veya katarakt gibi hastalığın sekonder komplikasyonlarının varlığı, uygulanan tedavinin komplikasyonları ve steroid direnci yer almaktadır. Refrakter hastalıkta talidomid, infliksimab, etanersept ve adalimumab gibi ilaçlar kullanılmaktadır.

Glukokortikosteroidler, sarkoidozda tedavinin temelidir. Ancak çeşitli nedenlerle bu

ilaçlarla, bazı hastalarda istenen yanıt alınmamakta veya yan etkileri nedeniyle ilaç kullanılmamakta veya ilaca karşı direnç saptanmaktadır.

Glukokortikosteroid dışındaki tedavilerin düşünülmesi gereken durumlar aşağıda verilmiştir:

- Yeterli steroid tedaviye (15 mg/gün ve daha fazlası prednizon en az 3 ay kullanılması) rağmen hastalığın progresyonu.
- Tolere edilemeyen steroid yan etkileri (aşırı kilo alımı, miyopati, osteoporoz, diabetes mellitusun kontrolünde zorluk)
- Uzun dönem steroid tedavi ihtiyacı olduğu halde, 10-15 mg/gün prednizon idame dozuna doz azaltılması yapılamayan ve steroid tedavi ile en az bir kayıtlı problem yaşayan hastalar.
- Steroid tedavi almak istemeyen hastalar

### 6.1.1 / İlaçlar

Sarkoidoz tedavisinde çok çeşitli ilaçlar kullanılmıştır. Bu ilaçlar içerisinde, en çok bilinen ve en yaygın kullanılan ilaç, sistemik glukokortikosteroidlerdir. İkinci tercih ilaçlar olarak; metotreksat, azatiyoprin, leflunomid, mikofenolat mofetil, siklofosamid, talidomid yer almaktadır. Ayrıca antimalaryal ilaçlar da kullanılmaktadır. Son yıllarda, yeni grup ilaçlar olarak anti-TNF ilaçlar; infliksimab, adalimumab, etanersept, golimumab kullanılmaya başlanmıştır. Sarkoidoz tedavisinde, bosentan, pentoksifilin, siklosporin, klorambusil, kolşisin, tetrasiklinler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar da kullanılmış, olup bir kısmı deneysel aşamadır ve bir kısmının da sarkoidozda kullanımı önerilmemektedir. **Tablo 6.1**'de sarkoidoz tedavisinde kullanılan ilaçlar görülmektedir.

### Sistemik kortikosteroidler

Sarkoidoz tedavisinde kortikosteroid tedavisinin başlanması için pulmoner sarkoidozda ve ekstrapulmoner sarkoidozda tedavi endikasyonları önerilmiş olmasına rağmen kesin kriterler yoktur. Hastaların büyük kısmında spontan remisyon görülmekte, steroidlerin uzun dönem etkileri bilinmemekte ve

**Tablo 6.1:** Sarkoidoz tedavisinde kullanılan ilaçlar.

İlaçlar	Başlangıç Dozu	İdame Dozu	Öneriler	Yan Etkiler
Kortikosteroidler (Prednizon, prednizolon)	20-40 mg/gün	5-10 mg/gün veya gün aşırı	Sarkoidoz tedavisinde en önemli ilaç	Diyabet, hipertansiyon, osteoporoz, kilo artışı, enfeksiyon riskinde artış
Klorokin (Aralen)	250-500 mg/gün	250-500 mg/gün		Oküler toksisite, bulantı, raş
Hidroksiklorokin (Plaquenil)	200-400 mg/gün	200-400 mg/gün	Yaygın cilt hastalığında faydalı	Oküler toksisite, raş
Metotreksat (Rheumatrex)	10-20 mg/hafta;	10-20 mg/hafta	Steroid yerine kullanılır; 6 ay içinde etkili olur	Bulantı, lökopeni, nötropeni, hepatotoksisite, pulmoner fibrozis, enfeksiyon riskinde artış
Azatiyoprin (Imuran)	50-200 mg/gün;	50-200 mg/gün	Metotreksattan daha az hepatotoksisite	Lökopeni, bulantı, hepatotoksisite, enfeksiyon riskinde artış
Talidomid (Thalomid)	50-200 mg/gün; oral, geceleri	50-200 mg/gün	Cilt hastalığında etkili	Somnolans, teratojenite, kabızlık, periferik nöropati
Siklofosfamid (Cytosan)	Oral: 50-150 mg/gün IV: 500-1500 mg/2-4 hafta	Etkili ancak toksisite kullanımını sınırlandırıyor		Nötropeni, bulantı, sistit, karsinojenite, enfeksiyon riskinde artış
İnfliksımab (Remicade)	3-5 mg/kg intravenöz 2 hafta bir, ilk iki doz	3-5 mg/kg her 4-8 haftada bir	Kronik progresif diğer ilaçlara yanıtız hastalarda	Enfeksiyon riskinde artış, allerjik reaksiyon, kalp yetmezliği hastalarına verilemez, muhtemel karsinojenite, teratojenik

bu ilaçların önemli yan etkileri görülmektedir. İlk olarak 1950'li yıllarda, oral steroid ilaçlar, pulmoner sarkoidoz tedavisinde kullanılmıştır.<sup>[7]</sup> Glukokortikosteroid olarak sarkoidoz tedavisinde Amerika'da yaygın olarak prednizon ve Avrupa'da ise genellikle prednizolon kullanılmaktadır.<sup>[8]</sup> Her iki ilacın pulmoner ve ekstrapulmoner sarkoidoz tedavisinde kullanımı ile ilgili çok sayıda randomize çalışmalar yapılmıştır.<sup>[9]</sup> Bu çalışmaların sonuçları arasında farklılıklar bulunmakla beraber meta analiz sonucu; sarkoidoz tedavisinde kullanılan kortikosteroidlerin, akciğer grafisinde ve diffüzyon kapasitesinde (transfer faktör) çok önemli iyileşme sağladığı gösterilmiştir.<sup>[10]</sup> Ancak vital kapasitede önemli bir iyileşme görülmemiştir. Kortikosteroidler, kısa dönemde hastalık tedavisinde etkili olduğu halde; hastalığın progresyonunu etkilediğine dair bilgi yoktur.<sup>[11]</sup>

ATS/ERS/WASOG kılavuzu; pulmoner sarkoidozlu progresif semptomatik hastalığı olan veya asemptomatik olduğu halde grafide infiltrasyon bulunan ve akciğer fonksiyonlarında kötüleşme olan hastalarda 20-40 mg/gün dozunda oral steroid başlanmasını önermektedir.<sup>[12]</sup> Eşdeğer doz ilacın gün aşırı kullanımının yan etki sıklığını azaltmak için kullanıldığında, günlük kullanım ile benzer etkinliğe sahip olduğu görülmüştür. Tedavi başlangıcından 1-3 ay sonra kontrol yapılarak doz azaltılır ve 5-10 mg/gün dozunda tedaviye en az 12 ay devam edilmelidir.

Glukokortikosteroid tedaviye yanıt kriterleri şunlardır:<sup>[6]</sup>

- Semptomlarda özellikle yorgunluk, göğüs ağrısı, dispne, öksürük ve hemoptizi şikayetlerinde azalma
- Radyolojik anormalliklerde iyileşme veya gerileme