Θεραπεία της σαρκοείδωσης

Baughman RP, Lower EE
Eur Respir Mon 2005; 32:301–315

Απόδοση στα ελληνικά: Δ. ΧΩΡΙΑΝΟΠΟΥΛΟΣ
Ειδικευόμενος Πνευμονολογίας, Νοσοκομείο «Ευαγγελισμός»

Περίληψη: *Η απόφαση να δώσουμε θεραπεία στον ασθενή εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, ο σημαντικότερος των οποίων είναι το αν ο ασθενής έχει ή όχι συμπτώματα. Η αρχική συστηματική αγωγή για τη συμπτωματική σαρκοείδωση περιλαμβάνει συνήθως κορτικοστεροειδή. Οι περισσότεροι συμπτωματικοί ασθενείς όμως χρειάζονται θεραπεία για μήνες ή χρόνια. Επομένως, μελετήθηκαν εναλλακτικές λύσεις. Αυτές περιλαμβάνουν τη μεθοτρεξάτη και την αζαθειοπρίνη. Από αυτά τα δύο κυτταροτοξικά φάρμακα, η μεθοτρεξάτη έχει μελετηθεί εκτενέστερα. Και τα δύο φάρμακα δρουν στους περισσότερους, αλλά όχι σε όλους τους ασθενείς. Υπάρχουν ανθεκτικές περιπτώσεις, που δείχνουν εμμένουσα νόσο παρά τις υψηλές δόσεις κορτικοειδών. Παράγοντες που καταστέλλουν τον TNF, έχουν δείξει όφελος σε κάποιες από αυτές τις περιπτώσεις. Η θαλιδομίδη έχει φανεί χρήσιμη στις ανθεκτικές δερματικές βλάβες. Το infliximab, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του TNF, έχει δείξει πως μπορεί να συνεισφέρει σε μερικές περιπτώσεις σοβαρής ανθεκτικής νόσου. Με αυτό το φάσμα διαθέσιμων ουσιών, ο κλινικός δύναται να επιλέξει τη χρήση είτε μεμονωμένων ουσιών είτε συνδυασμό φαρμάκων για να θεραπεύσει τον κάθε διαφορετικό ασθενή. Ο στόχος της θεραπείας είναι να ελαχιστοποιήσει τα συμπτώματα με τον χαμηλότερο κίνδυνο για τον ασθενή.*

Λέξεις κλειδιά: *αζαθειοπρίνη, υδροξυχλωροκίνη, infliximab, μεθοτρεξάτη, πρεδνιζόνη.*

Εισαγωγή

Οι προτεινόμενες θεραπείες για τη σαρκοείδωση ποικίλουν από το τίποτα μέχρι τον συνδυασμό κάποιων κυτταροτοξικών παραγόντων[1]. Μια κύρια αιτία αυτού του ευρέως φάσματος θεραπείας σχετίζεται με τη διαφορετικότητα στην πορεία της νόσου. Επιπρόσθετα, οι θεραπευτικές επιλογές ποικίλουν διότι καμία αγωγή δεν θεραπεύει τη νόσο, αντιθέτως ελέγχουν κυρίως τα συμπτώματα. Τέλος είναι σημαντική η επιλογή του ασθενούς και του θεράποντος ιατρού. Όλοι αυτοί οι παράγοντες επιδρούν στην απόφαση που αφορά στη λήψη θεραπείας αλλά και στη διάρκειά της. Η προσέγγιση της θεραπείας της σαρκοείδωσης περιλαμβάνει διάφορα σημαντικά σημεία. Αυτά περιγράφονται στον πίνακα 1.

Ένα θέμα αφορά στα συμπτώματα τα οποία παρουσιάζει ο ασθενής. Στις περισσότερες σειρές, τουλάχιστον το ένα τρίτο των ασθενών είναι ασυμπτωματικοί και επομένως δεν απαιτείται αγωγή για τα συμπτώματα[2-4]. Σε μία μελέτη, στο ένα τρίτο των ασθενών με παρεγχυματικές αλλοιώσεις στην ακτινογραφία θώρακος, διαπιστώθηκε βελτίωση των ακτινολογικών ευρημάτων σε ένα διάστημα παρακολούθησης 6 μηνών. Αυτή η ομάδα είχε καλοήθη νόσο, με μόνο το 20% εξ αυτών των περιστατικών να θεωρούνται τόσο βαριά που να απαιτείται συστηματική θεραπεία κατά την προσέλευση τους. Το υψηλότερο αναφερόμενο ποσοστό ασθενών που έχρηζαν, αρχικά, συστηματικής θεραπείας είναι 67%. Αυτό ήταν από μια κλινική όπου οι περισσότεροι ασθενείς ήταν Αφρο-αμερικανοί[6].

Για τους ασυμπτωματικούς ασθενείς με εμμένουσες πνευμονικές διηθήσεις, δύο μελέτες υποστήριξαν ότι η θεραπεία αλλάζει τη φυσική πορεία της νόσου. Σε μία μελέτη, οι ασθενείς τέθηκαν σε συνεχή συστηματική αγωγή για 18 μήνες, έναντι άλλης ομάδας που έλαβε συστηματική θεραπεία μόνον εφόσον ήταν απαραίτητο. Στην τελευταία ομάδα, έξι από 31 ασθενείς (19%) έλαβε κορτικοειδή. Παρά το γεγονός ότι κάποιοι ασθενείς από την ομάδα ελέγχου έλαβαν θεραπεία, στο σύνολό τους, οι ασθενείς αυτοί παρουσίασαν χαμηλότερη ζωτική χωρητικότητα - Vital Capacity (VC) - και εντονότερη δύσπνοια 5 χρόνια μετά τη διακοπή οποιασδήποτε αγωγής[5]. Σε μια μελέτη που συνέκρινε ένα πρωτόκολλο συστηματικής χορήγησης κορτικοειδών για 3 μήνες και ακολούθως εισπνεόμενων στεροειδών (βουδενοσίδης) για 15 μήνες, με τη χορήγηση εικονικού φαρμάκου, οι Pietinalho και συν.[7] ανέφεραν πως η θεραπεία με κορτικοειδή συσχετιζόταν με μια σημαντικά υψηλότερη τιμή διάχυσης του μονοξειδίου του άνθρακα και καλύτερη εικόνα στην ακτινογραφία θώρακος,

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΠΑΝΤΗΘΟΥΝ ΠΡΙΝ ΤΗ ΛΗΨΗ ΑΠΟΦΑΣΗΣ ΓΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΗ ΣΑΡΚΟΕΙΔΩΣΗ
Ο ασθενής είναι συμπτωματικός;
Μπορούν τα συμπτώματα να ελεγχθούν με τοπική θεραπεία;
Ο ασθενής εμφανίζει νόσο απειλητική για τη ζωή του ή για την ακεραιότητα κάποιου οργάνου;
Ο ασθενής έχει ή είναι πιθανόν να έχει χρόνια νόσο;
Έχει ο ασθενής σχετική ή απόλυτη αντένδειξη για κάποια ειδική θεραπεία;

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.
ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ ΣΕ ΜΙΑ ΣΕΙΡΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΑΡΚΟΕΙΔΩΣΗ ΠΟΥ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΘΗΚΑΝ ΓΙΑ 7 ΧΡΟΝΙΑ

Προσβολή οργάνου	Αριθμός περιπτώσεων	Αριθμός θανάτων (%)
Οποιοδήποτε	479	22 (4.6)
Πνεύμονας		
Ζωτ. Χωρητικότητα >1.5L	438	3 (0.68)
Ζωτ. Χωρητικότητα <1.5L	41	10 (24)
Καρδιά	20	3 (15)
Νευρικό σύστημα	54	4 (7.4)

Τα στοιχεία έχουν ληφθεί από τη Baughman RP και συν.[19]

σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, στο τέλος της θεραπείας.

Μια επιπρόσθετη ανάλυση 5 χρόνια μετά τη συμπλήρωση της θεραπείας, ανέδειξε σταθερό όφελος από την κορτικοθεραπεία για 18 μήνες στους ασθενείς με παρεγχυματικά διηθήματα κατά την έναρξη της αγωγής[8]. Οι συγγραφείς ανέφεραν επίσης πως οι ασθενείς της ομάδας του εικονικού φαρμάκου παρουσίασαν υψηλότερο ρυθμό επιδείνωσης, ώστε τελικά να καταστεί αναγκαία η χορήγηση συστηματικής θεραπείας, κατά την 5-ετή διάρκεια παρακολούθησης.

Η αποτελεσματική δράση της βουδενοσίδης στη μελέτη των Pietinalho και συν.[8] εγείρει το ερώτημα αν οι ασθενείς με σαρκοείδωση μπορούν να ελεγχθούν με εισπνεόμενα μόνο φάρμακα. Παρ' όλο που η λήψη εισπνεόμενης βουδενοσίδης ήταν πιο αποτελεσματική από το εικονικό φάρμακο, σε μερικές μελέτες[9,10], άλλες δεν ανέδειξαν κάποια χρησιμότητα της βουδενοσίδης στον έλεγχο της πνευμονικής νόσου[11]. Η φλουτικαζόνη δε βρέθηκε χρήσιμη στη θεραπεία είτε της οξείας είτε της χρόνιας συμπτωματικής νόσου[12,13]. Πάντως αυτά τα φάρμακα μπορούν να φανούν χρήσιμα στον έλεγχο του βήχα, εάν αυτό αποτελεί μείζον πρόβλημα[12].

Η τοπική θεραπεία φαίνεται περισσότερο επιτυχής στον έλεγχο των δερματικών αλλοιώσεων και της πρόσθιας ραγοειδίτιδας. Τα κορτικοειδή, σε διάφορα σκευάσματα έχουν χρησιμοποιηθεί από τα μέσα της δεκαετίας του '90[14]. Το Tacrolimus έχει πρόσφατα περιγραφεί ως μία ευεργετική τοπική θεραπεία για την ανθιστάμενη δερματική νόσο[15]. Η προσβολή των οφθαλμών έχει αντιμετωπιστεί με τοπικές σταγόνες και περιοφθαλμικές ενέσεις κορτικοειδών[16]. Παρ' όλα αυτά, η τοπική θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε επιπλοκές όπως το γλαύκωμα και η δημιουργία καταρράκτη[17]. Υπάρχει επίσης μία αναφορά ότι η οφθαλμική θεραπεία με κορτικοειδή καθυστερεί τη βελτίωση της πνευμονικής σαρκοείδωσης[18]. Η χρήση συστηματικής θεραπείας για τη σαρκοείδωση έχει συχνά ως οδηγό σημείο τα συμπτώματα. Μια απόλυτη ένδειξη για τέτοιου είδους θεραπεία περιλαμβάνει εκδηλώσεις που είναι απειλητικές για τη ζωή ή για τη ζωτικότητα κάποιου οργάνου. Σε μακροχρόνιες μελέτες που ανέλυσαν τη θνητότητα της σαρκοείδωσης, φάνηκε πως οι συχνότερες επιπλοκές που οδηγούν στο θάνατο είναι πνευμονικές, καρδιακές, νευρολογικές και ηπατικές[19-21]. Ο πίνακας 2 δείχνει τη θνητότητα που αναφέρεται σε μία σειρά ασθενών οι οποίοι παρακολουθήθηκαν σε μία εξειδικευμένη κλινική και εστιάζει στη σχετική συχνότητα θανάτου από πνευμονική, νευρολογική και καρδιακή νόσο[19]. Όσον αφορά στην πνευμονική νόσο, η χαμηλή VC είναι ένας σχετικός δείκτης αυξημένης θνητότητας. Η θεραπεία της αναπνευστικής νόσου μπορεί να βελτιώσει την επιβίωση. Για παράδειγμα, 3 στους 9 ασθενείς που είχαν VC χαμηλότερη από 1 Lt κατέληξαν λόγω αναπνευστικής ανεπάρκειας. Μόνο ένας μεταξύ 6 ασθενών των οποίων η VC ξεπέρασε με τη θεραπεία το 1 Lt κατέληξε. Παρ' όλα αυτά 2 στους 4 ασθενείς χωρίς βελτίωση της VC απεβίωσαν κατά την 7-ετούς διάρκειας περίοδο παρακολούθησης[19]. Ακόλουθες μελέτες που διενεργήθηκαν σε ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια, ενώ περίμεναν τη μεταμόσχευση πνευμόνων, υποστηρίζουν ότι η παρουσία πνευμονικής υπερτάσεως σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα. Ευρήματα υψηλής πίεσης στο δεξιό κόλπο σχετίζονταν με τη χειρότερη πρόγνωση[22-24].

Σε μια προσπάθεια ανάδειξης προγνωστικών δεικτών στη χρόνια νόσο, μερικές μελέτες σημείωσαν κάποιους δείκτες που σχετίζονται με την ύφεση της νόσου και άλλους που σχετίζονται με παρατεταμένη νόσο. Η περίληψη της σημαντικής μελέτης των Neville και συν., που συμπεριέλαβε 818 ασθενείς, περιγράφεται στην εικόνα 1. Επιπλέον, η νεφρολιθίαση αποτελεί έναν άλλο δείκτη χρονίας νόσου[26]. Ένας βιολογικός δείκτης χρονίας νόσου ήταν ο αυξημένος αριθμός ουδετεροφίλων και ηωσινοφίλων στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα, bronchoalveolar lavage (BAL)[27]. Ο αυξημένος αριθμός ουδετεροφίλων σχετίζεται με υψηλά επίπεδα ιντερλευκίνης-8 στο BAL[28]. Πρόσφατες μελέτες επιβεβαίωσαν τη σημασία αυτής της διαπίστωσης[29,30].

Ανεξάρτητα από την αρχική εικόνα, η κλινική έκβαση του ασθενή καθορίζεται καλύτερα από τον χρόνο. Παρά το ότι η εικόνα 1 περιγράφει πως οι ασθενείς με οζώδες ερύθημα και ακτινολογικό στάδιο 1 συνήθως παρουσιάζουν ύφεση της νόσου στα 2 πρώτα χρόνια, υπάρχει μια υποομάδα ασθενών που ακόμα και με αυτή την ευοίωνη αρχική κλινική εικόνα χρειάζονται στη συνέχεια μακροχρόνια θεραπεία[31].

Σε μια παγκόσμια μελέτη ειδικών για τη σαρκοείδωση κλινικών, πάνω από το 50% των ασθενών που παρακολουθήθηκαν για περισσότερο από 5 χρόνια μετά τη διάγνωση χρειάζονταν ακόμα θεραπεία. Αυτό το ποσοστό περιλαμβάνει το 10% που παρουσίασαν υποτροπή της νόσου και χρειάστηκαν αυξημένη συστηματική θεραπεία τον τελευταίο χρόνο. Η εικόνα 2 δείχνει πως δεν υπήρχε καμία ιδιαίτερη γεωγραφική διαφορά στην επίπτωση της χρόνιας νόσου ανάμεσα στα 5 κέντρα[31].

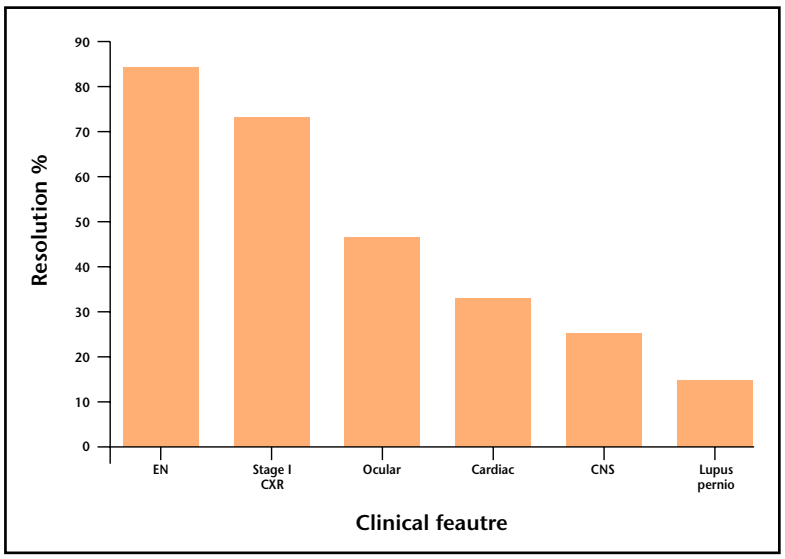
Σχετικές και απόλυτες αντενδείξεις υπάρχουν για όλες τις φαρμακευτικές θεραπείες. Στη σαρκοείδωση οι ασθενείς που λαμβάνουν κορτικοειδή συχνά αναζητούν εναγωνίως εναλλακτικές λύσεις. Μια και ολοένα και περισσότερες θεραπευτικές επιλογές για τη σαρκοείδωση γίνονται διαθέσιμες, ο ιατρός δύναται να αποφύγει την τοξικότητα. Παρ' όλα αυτά, το ιδανικό φάρμακο για τη σαρκοείδωση δεν έχει ακόμη βρεθεί. Σε μια εποχή που το κόστος της υγείας έχει ανοδική πορεία, οι ιατροί πρέπει να αξιολογήσουν το εν δυνάμει κόστος των διαφόρων φαρμάκων. Τα κορτικοειδή είναι πολύ φθηνά, ενώ κάποιες από τις νέες φαρμακευτικές ουσίες, όπως το infliximab, είναι σχετικά ακριβές.

Μεμονωμένες φαρμακευτικές ουσίες

Κορτικοστεροειδή

Τα κορτικοστεροειδή παραμένουν το φάρμακο αναφοράς με το οποίο συγκρίνονται όλα τα υπόλοιπα φάρμακα (πίνακας 3). Χρησιμοποιήθηκαν για τη σαρκοείδωση για πρώτη φορά το 1950[33] και έδειξαν γρήγορα την αποτελεσματικότητά τους στο να ελέγχουν τη νόσο[34]. Οι πρώιμες αναφορές της επιτυχίας των στεροειδών στη θεραπεία της σαρκοείδωσης ακολουθήθηκαν από μια σειρά αρνητικών μελετών, όταν αυτά συγκρίθηκαν με ⇨

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΣΑΡΚΟΕΙΔΩΣΗΣ			
Τάξη	**Φάρμακο**	**Δόση**	**Σχόλια**
Κορτικοειδή	Πρεδνιζόνη	5-40 mg	Αρχική δόση υψηλότερη, μείωση στην ελάχιστη ανεκτή και αποτελεσματική δόση
	Πρεδνιζολόνη	5-40 mg	Αρχική δόση υψηλότερη, μείωση στην ελάχιστη ανεκτή και αποτελεσματική δόση
	Βουδενοσίδη	800-1600 μg	Εισπνεόμενη θεραπεία
	Τριαμσινολόνη		Ως τοπική δερματική θεραπεία
Κυτταροτοξικά	Μεθοτρεξάτη	5-15 mg/εβδομάδα	Χρειάζονται 6 μήνες για επανεκτίμηση
	Αζαθειοπρίνη	50-250 mg/ημέρα	Συχνότερα λευκοπενία συγκριτικά με τη μεθοτρεξάτη
	Χλωραμπουκύλη	2-12 mg/ημέρα	Προκαλεί συχνότερα νεοπλασίες
	Λεφλουνομίδη	10-20 mg/εβδομάδα	Παρόμοια με τη μεθοτρεξάτη με λιγότερη ναυτία
	Κυκλοφωσφαμίδη	50-150 mg/ημέρα per os ή 500-2000 mg iv κάθε 2 εβδομάδες.	Συχνότερες παρενέργειες, αλλά και ανταπόκριση συγκριτικά με τα άλλα φάρμακα της κατηγορίας
Αντιμικροβιακοί παράγοντες	Χλωροκίνη		Τοξική για τα μάτια
	Υδροξυχλωροκίνη	200-400 mg/ημέρα	Λιγότερο τοξική για τα μάτια από τη χλωροκίνη
	Μινοκυκλίνη	100-200 mg/ημέρα	Σπάνια τοξική στο ανοσολογικό σύστημα
Ανοσοτροποποιητικά	Πεντοξυφυλλίνη	200-300 mg έως 3 φορές την ημέρα	Μπορεί να χρειαστούν μεγάλες δόσεις για να αποκλειστεί ο TNF
	Θαλιδομίδη	50-200 mg/ημέρα	Τερατογένεση
	Infliximab	50 mg/kg iv κάθε 4-8 εβδομάδες μετά τις δόσεις φόρτισης	Αυξημένος κίνδυνος λοίμωξης ή αλλεργικής αντίδρασης



Εικόνα 1. *Συχνότητα υποχώρησης των παθολογικών ευρημάτων στην ακτινογραφία θώρακος (CXR) μετά την πάροδο 2 ετών σε ασθενείς με σαρκοείδωση που προσήλθαν με διάφορα κλινικά χαρακτηριστικά. EN: Οζώδες ερύθημα, CNS: Κεντρικό νευρικό σύστημα. Ληφθείσα από τη Neville E και συν.*[25]

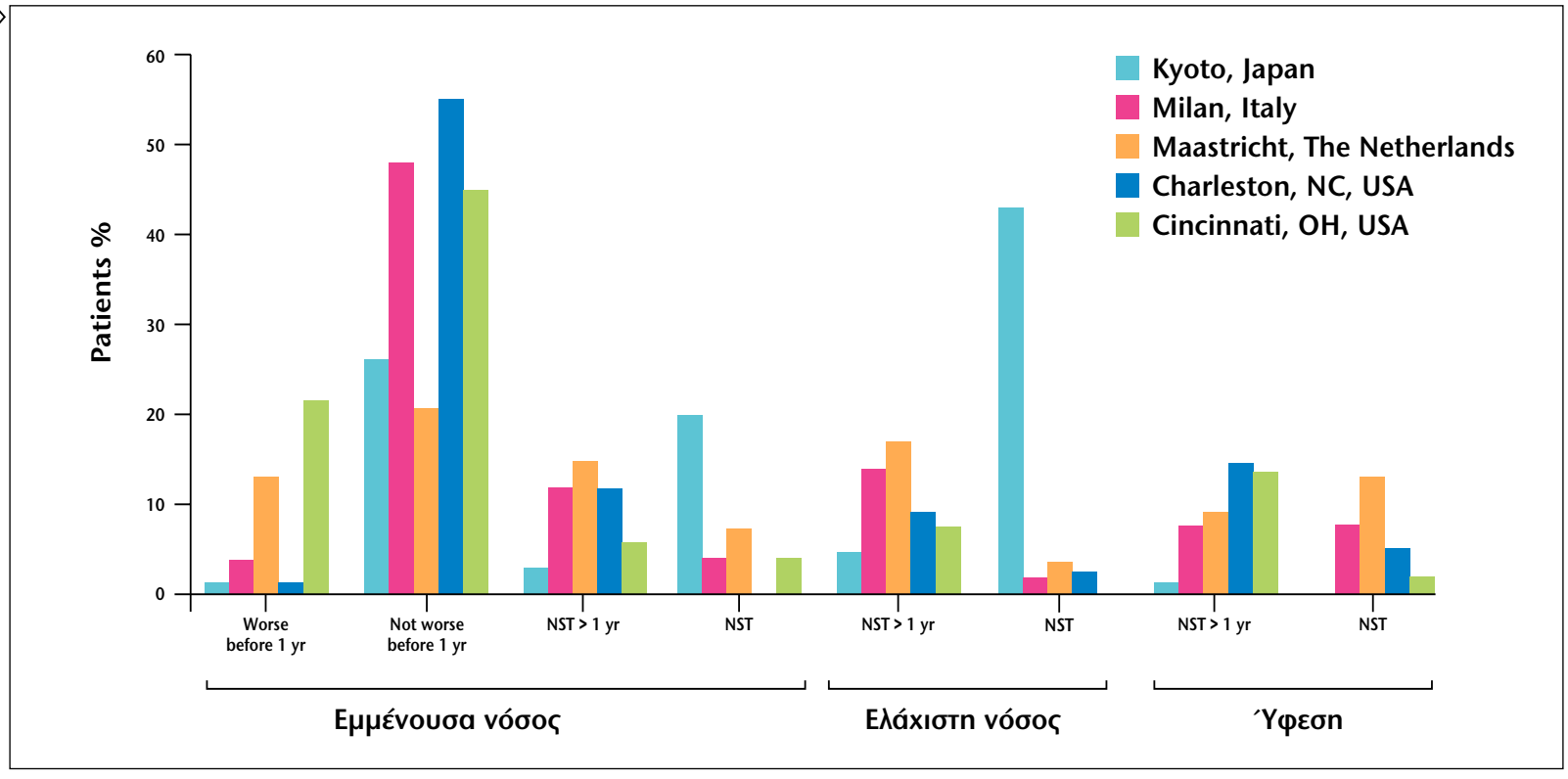
εικονικό φάρμακο σε τυχαιοποιημένες μελέτες[35,36]. Άλλες ερευνητικές ομάδες βρήκαν αυτά τα φάρμακα χρήσιμα στη διαχείριση της χρόνιας πνευμονικής νόσου[37,38].

Μια μετα-ανάλυση της χρόνιας κορτικοθεραπείας της σαρκοείδωσης επιβεβαίωσε την αξία αυτής της αγωγής[39]. Πάντως αυτή η μετα-ανάλυση τονίζει κάποια από τα προβλήματα προηγούμενων κλινικών μελετών, συμπεριλαμβανομένου του αποκλεισμού συμπτωματικών ασθενών (που όλοι έλαβαν αγωγή) και του σχετικά σύντομου διαστήματος παρακολούθησης. Όταν τα κορτικοστεροειδή χορηγούνταν για περισσότερο από 6 μήνες, ήταν σημαντικά πιο αποτελεσματικά από το εικονικό φάρμακο[40].

Η πιο αμφιλεγόμενη περιοχή της θεραπείας με στεροειδή είναι οι ασυμπτωματικοί ασθενείς με εμμένοντα πνευμονικά διηθήματα. Όπως προαναφέρθηκε, υπάρχουν δύο σειρές που καταδεικνύουν όφελος για τους ασθενείς με τέτοια διηθήματα, ακόμα και αν δεν παρουσιάζουν κανένα σύμπτωμα. Δύο σχήματα έχουν μελετηθεί: συστηματικά κορτικοστεροειδή για 18 μήνες[5], και συστηματικά κορτικοστεροειδή για 3 μήνες, με υψηλές δόσεις εισπνεόμενης βουδενοσίδης για επιπλέον 15 μήνες[8]. Πάντως ο βαθμός βελτίωσης στο τέλος της θεραπείας και 5 χρόνια αργότερα δεν φαίνεται να είναι κλινικά σημαντικός. Επιπρόσθετα, υπάρχει η άποψη ότι η θεραπεία με κορτικοειδή μπορεί αυξήσει την πιθανότητα ανάπτυξης χρόνιας νόσου[6], αν και δεν αποκαλύφθηκε κάτι τέτοιο στις δύο ελεγχόμενες μελέτες[5,8]. Δεδομένων αυτών των μελετών, μία σύσταση είναι ότι σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με εμμένουσα νόσο δεν θα πρέπει να χορηγούνται κορτικοστεροειδή[1].

Η δόση έναρξης και συντήρησης των στεροειδών διαφέρει από κέντρο σε κέντρο. Φαίνεται ότι η δόση που χρειάζεται ώστε να οδηγήσουμε τη νόσο σε ύφεση είναι υψηλότερη εκείνης που χρειαζόμαστε για να διατηρήσουμε την ύφεση. Όπως φαίνεται συνοπτικά στην εικόνα 3, ο Judson[41] περιέγραψε τις έξι φάσεις της κορτικοθεραπείας στη σαρκοείδωση. Η διάρκεια της θεραπείας σε κάθε στάδιο διαφέρει μεταξύ των ασθενών και των θεραπόντων ιατρών. Γενικά οι ασθενείς λαμβάνουν συνήθως θεραπεία για ένα χρόνο ή περισσότερο.

Για την πνευμονική νόσο, η συνιστώμενη αρχική δόση πρεδνιζόνης (ή πρεδνιζολόνης) είναι 20-40 mg την ημέρα[1]. Η δόση μειώνεται κατά τη διάρκεια των επόμενων 6 μηνών σε λιγότερο από 20 mg. Κάποιοι ιατροί προτιμούν το σχήμα της χορήγησης μέρα παρ' ημέρα. Υψηλότερη αρχική δόση χρησιμοποιείται



Εικόνα 2. *Ποσοστό ασθενών (n=50) από κάθε πολυεθνικό κέντρο σε κάθε γενική κατηγορία, 15 χρόνια μετά τη διάγνωση. Οι ασθενείς μπορεί να παρουσίαζαν ύφεση (καμία ένδειξη νόσου), ή ελάχιστη (<10% από τη μέγιστη νόσο) ή εμμένουσα (>10% της μέγιστης νόσου) νόσο και μπορεί να μην είχαν ποτέ λάβει συστηματική θεραπεία (NST), καμία τον προηγούμενο χρόνο (NST >1 yr) ή να έλαβαν θεραπεία το τελευταίο έτος. Οι ασθενείς με εμμένουσα νόσο μπορεί να επιδεινώθηκαν τον τελευταίο χρόνο. Τα στοιχεία ελήφθησαν από τη Baughman RP και συν.*[32]

συνήθως για καρδιολογική ή νευρολογική νόσο.

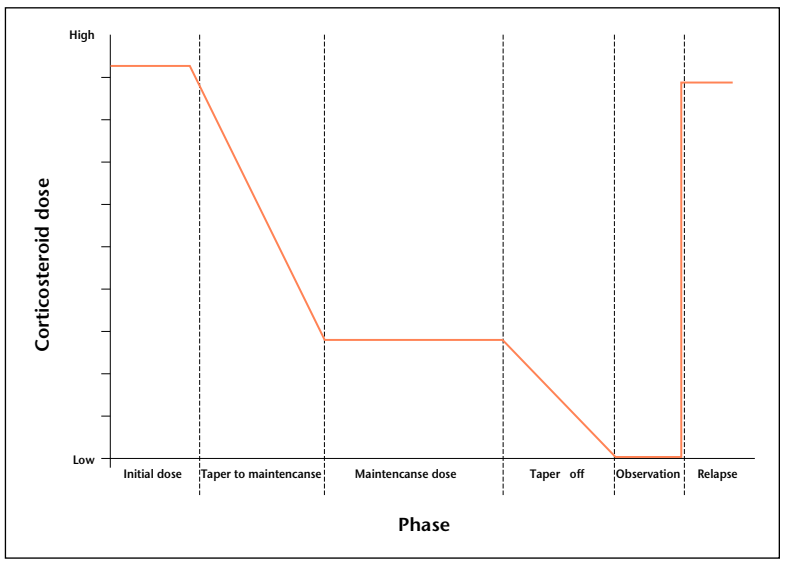
Η κορτικοθεραπεία δε στερείται παρενεργειών. Ο H. Cushing περιέγραψε πρώτος την υπερκορτιζολαιμία σαν μία κλινική οντότητα. Φαρμακευτικές δόσεις γλυκοκορτικοειδών μπορεί να οδηγήσουν σε υπεργλυκαιμία, υπέρταση, αύξηση σωματικού βάρους, ακμή, γλαύκωμα και καταρράκτη. Η εικόνα 4 περιγράφει τις συχνότερες καθημερινές τοξικές επιδράσεις που αναφέρονται από τους ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή για πνευμονική σαρκοείδωση για 1 χρόνο. Αυτοί που ελάμβαναν πρεδνιζόνη σε δόση μεγαλύτερη των 10 mg την ημέρα ανέφεραν με σημαντικά μεγαλύτερη συχνότητα το κάθε ενόχλημα[12].

Μεθοτρεξάτη

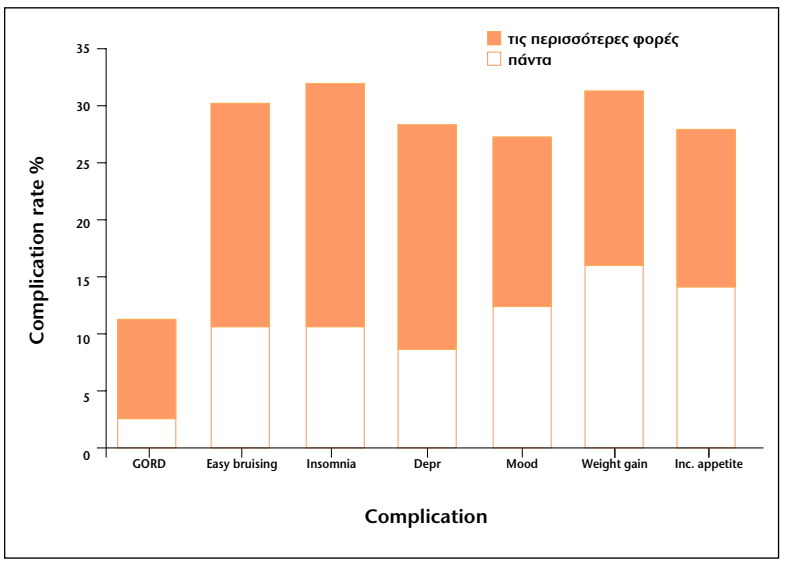
Ο αντιμεταβολίτης μεθοτρεξάτη εξελίχθηκε σε έναν από τους τυπικούς φαρμακευτικούς παράγοντες που χρησιμοποιήθηκαν στη σαρκοείδωση[1,42,43]. Επικράτησε η εκτεταμένη χρήση του εξαιτίας της αποτελεσματικότητας του κατά διαφόρων εκδηλώσεων της νόσου, συμπεριλαμβανομένων των δερματικών αλλοιώσεων[44,45], των πνευμονικών εκδηλώσεων[42,44], των εκδηλώσεων από τις αρθρώσεις[46], τα μάτια [16,46,47] και της νευρολογικής προσβολής[48]. Σε όλες αυτές τις εκδηλώσεις, η μεθοτρεξάτη έχει αναφερθεί ως αποτελεσματική στα τουλάχιστον δύο τρίτα των ασθενών που την έλαβαν. Η πρώτη περιγραφή της χρήσης της μεθοτρεξάτης στη σαρκοείδωση ήταν το 1968[49]. Εξαιτίας του θέματος της ηπατοτοξικότητας, το φάρμακο χορηγήθηκε αρχικά μόνο για σύντομα χρονικά διαστήματα, συχνά μικρότερα των 6 μηνών. Σε μια σειρά ασθενών με ανθεκτική νόσο που έλαβαν μεθοτρεξάτη για παρατεταμένες περιόδους, αποδείχτηκε πως η μεθοτρεξάτη μπορεί να χρειαζόταν έως και 6 μήνες για να δείξει αντικειμενικά στοιχεία αποτελεσματικότητας[50]. Αυτή η καθυστέρηση της εμφάνισης αποτελέσματος έχει διαπιστωθεί και με άλλα κυτταροτοξικά φάρμακα. Με την εισαγωγή του πρωτοκόλλου της μεθοτρεξάτης, σύμφωνα με το οποίο το φάρμακο χορηγείται για τουλάχιστον 6 μήνες πριν να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητά του, η μεθοτρεξάτη χρησιμοποιήθηκε ευρέως στη σαρκοείδωση.

Οι κυριότερες τοξικές επιδράσεις της μεθοτρεξάτης μπορούν να χωριστούν σε οξείες και χρόνιες. Τα οξέα προβλήματα περιλαμβάνουν τη λευκοπενία, γαστρεντερολογικά συμπτώματα και έλκη βλεννογόνων. Αυτές οι παρενέργειες είναι δοσο-εξαρτώμενες και μπορούν συχνά να ελαχιστοποιηθούν με τη χορήγηση φολικού οξέος. Για τον συμπτωματικό ασθενή ή τον ασθενή που λαμβάνει πάνω από 10 mg μεθοτρεξάτης την εβδομάδα, οι συγγραφείς χορηγούν συνήθως 1 mg φολικού οξέος την ημέρα[51]. Η λευκοβορίνη μπορεί να ελαττώσει τις παρενέργειες που παρατηρούνται με τη μεθοτρεξάτη σε μεγάλες δόσεις. Είναι όμως πιο ακριβή και συνήθως δεν είναι απαραίτητη στις χαμηλές δόσεις στεροειδών που συνταγογραφούνται στη σαρκοείδωση. Επειδή η μεθοτρεξάτη αποβάλλεται από τους νεφρούς, οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία δεν πρέπει να λαμβάνουν το φάρμακο.

Χρόνια λήψη μεθοτρεξάτης μπορεί να προκαλέσει πνευμονική και ηπατική τοξικότητα. Αν και η πνευμονική τοξικότητα φαίνεται να σχετίζεται με τη συνολική δόση, μπορεί να εμφανιστεί οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας[52,53]. Δίνοντας μεθοτρεξάτη σε 209 ασθενείς με σαρκοείδωση, 6 ανέφεραν ότι παρουσίασαν βήχα, ο οποίος υποχώρησε με τη διακοπή του φαρμάκου[54]. Είναι ενδιαφέρον πως οι ασθενείς με βήχα που συσχετιζόταν με τη μεθοτρεξάτη δεν είχαν βήχα όταν ελάμβαναν λεφλουνομίδη - leflunomide[55]. Η ηπατοτοξικότητα έχει από παλιά περιγραφεί με τη μεθοτρεξάτη. Αν και οι επίσημες οδηγίες συνιστούν τη διενέργεια βιοψίας ήπατος σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που λαμβάνουν χρόνια θεραπεία με μεθοτρεξάτη[56], δεν υπάρχουν ανάλογες οδηγίες για τους ασθενείς με σαρκοείδωση. Μία ομάδα προχωρά σε βιοψία ήπατος έπειτα από κάθε 1 g συνολικής δόσης μεθοτρεξάτης. Στις μέρες μας, έχει βρεθεί τοξικότητα σε δείγματα βιοψίας ήπατος, αλλά δεν έχει διαπιστωθεί καμία κλινικά σημαντική βλάβη στο ήπαρ[57]. Άλλες ερευνητικές ⇨



Εικόνα 3. *Οι 6 φάσεις της θεραπείας με κορτικοειδή. Αν και δεν εμφανίζουν όλοι οι ασθενείς υποτροπή, για την υποτροπή η δόση του φαρμάκου που απαιτείται είναι συχνά τόσο υψηλή, όσο αυτή που χρειάστηκε για την επίτευξη της αρχικής ύφεσης.*



Εικόνα 4. *Αναφερόμενη συχνότητα παρενεργειών στα πλαίσια συστηματικής κορτικοθεραπείας κατά τη διάρκεια ενός έτους παρακολούθησης[12]. GORD: gastro-oesophageal reflux disease; Depr: depression; Mood: moodiness; Inc.: increased.*

ομάδες παρακολούθησαν τους ασθενείς παρακολουθώντας μόνο δείκτες ηπατικής λειτουργίας στον ορό[42].

Αζαθειοπρίνη

Αυτό τα κυτταροτοξικό φάρμακο έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως σε άλλα διάμεσα πνευμονικά νοσήματα, συμπεριλαμβανομένης και της πνευμονικής ίνωσης[58]. Υπάρχουν αναφορές για τη χρησιμότητα της αζαθειοπρίνης στην πνευμονική σαρκοείδωση[59–61], αλλά κάποιοι ερευνητές δεν ανέφεραν αποτελεσματικότητα στην αντιμετώπιση της χρόνιας πνευμονικής νόσου[62]. Ο κυριότερος περιορισμός των υπαρχόντων αναφορών σχετικά με την αζαθειοπρίνη είναι ο μικρός αριθμός των ασθενών που μελετήθηκαν. Οι περισσότερες σειρές περιλαμβάνουν λιγότερους από 15 ασθενείς, με την εξαίρεση μιας[54], που αναφέρει ότι 19 από 35 ασθενείς με σαρκοείδωση ήταν είτε σταθεροί είτε σε ύφεση λαμβάνοντας αζαθειοπρίνη. Εκτός από την πνευμονική νόσο, έχει περιγραφεί η χρησιμότητά της στην αντιμετώπιση νευρολογικών[63] και ηπατικών εκδηλώσεων. Επειδή είναι λιγότερο ηπατοτοξική από τη μεθοτρεξάτη, μπορεί να χρησιμοποιείται ως ασφαλέστερο φάρμακο στην ηπατική προσβολή. Παρόλα αυτά σοβαρή ηπατοτοξικότητα έχει αναφερθεί και με την αζαθειοπρίνη[64].

Η συνήθης δόση της αζαθειοπρίνης από το στόμα είναι 2–3 mg ανά kg βάρους. Οι κυριότερες τοξικές επιδράσεις είναι λευκοπενία και γαστρεντερικές διαταραχές. Σε κάποιες σειρές, αυτές οι παρενέργειες οδήγησαν στη διακοπή του φαρμάκου σε πάνω από 20% των ασθενών[65]. Οι πολυμορφισμοί της θειοπουριν-S-μεθυλτρανσφεράσης μπορούν να προβλέψουν την πανκυτταροπενία από την αζαθειοπρίνη αλλά όχι τις παρενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα[66].

Άλλα κυτταροτοξικά φάρμακα

Έχουν παράλληλα περιγραφεί και άλλα κυτταροτοξικά φάρμακα ως χρήσιμα στη σαρκοείδωση. Η κλινική εμπειρία πάντως με αυτά τα φάρμακα είναι πολύ περιορισμένη. Σε μερικές περιπτώσεις, μπορεί να έχουν ένα συγκεκριμένο, ιδανικό ρόλο. Η λεφλουνομίδη αναπτύχθηκε ως ένα ανάλογο της μεθοτρεξάτης με σημαντικά μικρότερη τοξικότητα[67,68]. Οι τοξικές επιδράσεις στον πνεύμονα είναι ένα σπάνιο μα σοβαρό πρόβλημα με τη μεθοτρεξάτη. Δε φαίνεται να υπάρχει παρόμοιο πρόβλημα με τη λεφλουνομίδη[55,68]. Επειδή λοιπόν η λεφλουνομίδη παρουσιάζει μικρότερη τοξικότητα από τη μεθοτρεξάτη, έχει χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό μ' αυτήν για την αντιμετώπιση της φλεγμονής[69]. Μία τυχαιοποιημένη μελέτη έδειξε πως αυτοί οι δύο παράγοντες έχουν συνεργική δράση στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδος[70]. Στους ασθενείς με σαρκοείδωση, η λεφλουνομίδη φάνηκε αποτελεσματική στους 25 από 32 (78%) ασθενείς που έλαβαν το φάρμακο[55]. Σε αυτούς συμπεριλαμβάνονταν 12 από τους 15 (80%) που έλαβαν μαζί μεθοτρεξάτη και λεφλουνομίδη. Το φάρμακο ήταν καλά ανεκτό με μόνο 3 (9%) ασθενείς να το διακόψουν εξαιτίας παρενεργειών. Και οι τρεις αυτοί το διέκοψαν λόγω γαστρεντερικών διαταραχών.

Η χλωραμπουκύλη έχει επίσης αναφερθεί ως αποτελεσματική σε 8 από 10 ασθενείς με σαρκοείδωση[71]. Παρ' όλα αυτά δε φαίνεται να προσθέτει κάποιο όφελος στη μεθοτρεξάτη ή την αζαθειοπρίνη. Επειδή η χλωραμπουκύλη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μυελοϋπερπλαστικού νοσήματος, έχει σπάνια χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία της σαρκοείδωσης.

Η κυκλοφωσφαμίδη έχει επίσης χρησιμοποιηθεί στην ανθεκτική σαρκοείδωση, ιδίως επί προσβολής του νευρικού συστήματος[48,72,73]. Έχει αναφερθεί η αποτελεσματικότητά της σε ασθενείς που άλλα φάρμακα απέτυχαν[48,74]. Η κυκλοφωσφαμίδη είναι ένας κυτταροτοξικός παράγοντας με σαφώς αυξημένο κίνδυνο για κακοήθεια, κυρίως όταν χορηγείται από του στόματος σε καθημερινή βάση. Σε ασθενείς που το λαμβάνουν για περισσότερο από ένα χρόνο καθημερινά, αυξάνει ο κίνδυνος του καρκίνου ουροδόχου κύστεως[75]. Ο κίνδυνος καρκινογένεσης μειώνεται όταν το φάρμακο δίδεται ακολουθώντας ένα διαλείπον ενδοφλέβιο σχήμα. Αυτό το σχήμα συνιστάται και στην αντιμετώπιση της νευροσαρκοείδωσης[48,72].

Αντιμικροβιακοί παράγοντες

Από τις αρχές της δεκαετίας του 60, κάποιοι ανθελονοσιακοί παράγοντες χρησιμοποιήθηκαν στη θεραπεία της σαρκοείδωσης[76,77]. Επειδή δρουν σαν αντιφλεγμονώδη φάρμακα, έχουν χρησιμοποιηθεί σε διάφορα ρευματολογικά νοσήματα όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα και ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος. Οφέλη από τη χλωροκίνη και την υδροξυχλωροκίνη έχουν περιγραφεί στη θεραπεία της δερματικής σαρκοείδωσης[76–78].

Αυτή η αποτελεσματικότητα οφείλεται εν μέρει στη συγκέντρωση αυτών των φαρμάκων στο δέρμα. Επιπλέον, αυτά τα φάρμακα είναι αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση της υπερασβεστιαιμίας της σαρκοείδωσης[79], ενώ φαίνεται πως ωφελούν, επίσης, σε επιλεγμένες περιπτώσεις νευροσαρκοείδωσης[80]. Η συνολική αποτελεσματικότητα των ανθελονοσιακών φαρμάκων στη σαρκοείδωση φαίνεται να είναι μικρότερη του 50%[54].

Η τοξική επίδραση στα μάτια είναι ένα μείζον θέμα στη χρήση της χλωροκίνης, μα φαίνεται να είναι πολύ σπανιότερο με την υδροξυχλωροκίνη[81]. Η περιορισμένη ανεκτικότητα από το γαστρεντερικό σε μερικούς ασθενείς είναι δοσο-εξαρτώμενη.

Η μινοκυκλίνη και η δοξυκυκλίνη έχουν επίσης αναφερθεί για το όφελος τους στην αντιμετώπιση των δερματικών βλαβών της σαρκοείδωσης[82]. Σε μια σειρά ασθενών με χρόνια νόσο, οι δερματικές αλλοιώσεις εξαφανίστηκαν σε 8 από τους 12 που μελετήθηκαν. Ο μηχανισμός δράσης αυτών των φαρμάκων δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Όπως οι τετρακυκλίνες έχουν βακτηριοκτόνο δράση στο Propionibacterium acnes, αυτά τα φάρμακα δρουν φονεύοντας ίσως τον υπαίτιο παράγοντα της σαρκοείδωσης, το P. acnes[83]. Άλλα αντιβιοτικά πάντως, όπως η κλινδαμυκίνη, η οποία θανατώνει άμεσα το P. Acnes, δεν έχουν κάποιο εμφανές όφελος στη σαρκοείδωση. Ίσως η μινοκυκλίνη και η δοξυκυκλίνη δρουν σαν αντιφλεγμονώδεις παράγοντες[84,85], αφού έχει αποδειχτεί η χρησιμότητά τους σε άλλα χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα, όπως το σκληρόδερμα[86] και η ρευματοειδής αρθρίτιδα[87].

Ανοσοτροποποιητικά

Υπάρχουν και μερικοί άλλοι δραστικοί παράγοντες στην αντιμετώπιση της σαρκοείδωσης. Ο κοινός μηχανισμός δράσης αυτών των φαρμάκων είναι η επίδραση τους στην ανοσολογική απάντηση, ιδιαίτερα η καταστολή του TNF, μιας κομβικής σημασίας κυτταροκίνης στη χρόνια σαρκοείδωση. Μερικοί ερευνητές έχουν δείξει ότι κυψελιδικά μακροφάγα ασθενών με ενεργό σαρκοείδωση, απελευθερώνουν μεγάλες ποσότητες TNF[88–90]. Πρόσφατες μελέτες απέδειξαν ότι ασθενείς με ενεργό νόσο μπορεί να ελευθερώνουν αυξημένες ποσότητες TNF, παρά τη θεραπεία με κορτικοειδή[91]. Τα δεδομένα αυτά οδήγησαν στη χρήση παραγόντων με αντι-TNF δραστηριότητα[92].

Η πεντοξυφυλλίνη καταστέλλει την απελευθέρωση κυτταροκινών από τα κυψελιδικά μακροφάγα[93]. Αυτή η καταστολή φαίνεται πως είναι πιο αποτελεσματική ενάντια στον TNF παρά ενάντια σε άλλες κυτταροκίνες της ενεργούς σαρκοειδώσεως[94]. Η επιτυχία αυτού του φαρμάκου έχει περιγραφεί στη θεραπεία της οξείας σαρκοείδωσης[95].

Η θαλιδομίδη είναι ένας άλλος παράγων με ανασταλτική δράση στην απελευθέρωση του TNF από τα κυψελιδικά μακροφάγα[96]. Έχει αναφερθεί το όφελος του φαρμάκου αυτού στις δερματικές βλάβες της σαρκοείδωσης[97-99]. Παρ' όλα αυτά, στις δόσεις που ήταν χρήσιμες για τις δερματικές αλλοιώσεις, η δραστηριότητα του TNF δεν υφέθη στις δερματικές βλάβες της σαρκοείδωσης[100]. Αν και η θαλιδομίδη έχει άλλες αντιφλεγμονώδεις και αντι-αγγειογενετικές ιδιότητες[101], ο μηχανισμός δράσης της στη σαρκοείδωση παραμένει αβέβαιος[100]. Επειδή πρόκειται για ένα τερατογενές φάρμακο, οι ασθενείς που το λαμβάνουν στις ΗΠΑ πρέπει να συμμετέχουν σε ένα στενά επιτηρούμενο πρόγραμμα χορήγησης φαρμάκων. Οι άλλες παρενέργειες της θαλιδομίδης είναι συνήθως δοσο-εξαρτώμενες και περιλαμβάνουν υπνηλία, δυσκοιλιότητα, περιφερική νευροπάθεια και εξάνθημα. Σε μια μελέτη σταδιακής μείωσης της δόσης στη δερματική σαρκοείδωση, 12 στους 14 ασθενείς ανταποκρίθηκαν σε 100 mg θαλιδομίδης, ενώ όλοι ανταποκρίθηκαν στα 200 mg[97]. Επειδή οι ασθενείς ανέχτηκαν καλά τη δόση των 100 mg, αυτή συνεστήθη από τους συγγραφείς ως αρχική δόση του φαρμάκου.

Με τη βοήθεια της μοριακής βιολογίας, αναπτύχθηκαν βιολογικοί παράγοντες με κατασταλτική δράση στον TNF. Αυτοί περιλαμβάνουν τον ανταγωνιστή του υποδοχέα etanercept και το χειμερικό μονοκλωνικό αντίσωμα infliximab. Και οι δύο αυτές ουσίες είναι αποτελεσματικές στη ρευματοειδή αρθρίτιδα[102,103]. Το infliximab όμως[104], και όχι το etanercept[105], βρέθηκε αποτελεσματικό στη νόσο του Crohn.

Έχει αναφερθεί η χρησιμότητα του infliximab στην αντιμετώπιση της ανθεκτικής σαρκοείδωσης[106–109]. Απαντούν στη θεραπεία διάφορες εκδηλώσεις της νόσου συμπεριλαμβανομένων των δερματικών[106,108], των πνευμονικών[106], των οφθαλμικών[108,110,111] και των νευρολογικών[107]. Στις μέρες μας είναι σε εξέλιξη μια πολυκεντρική, πολυεθνική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, που εξετάζει την αποτελεσματικότητα του infliximab στην πνευμονική σαρκοείδωση.

Δεν είναι ωφέλιμοι όλοι οι αποκλειστές του TNF. Το etanercept δεν φάνηκε να δρα επιτυχώς στην πλειοψηφία των περιπτώσεων πνευμονικής σαρκοείδωσης μιας open-label κλινικής μελέτης[112]. Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη, το etanercept δεν αποδείχτηκε καλύτερο από το εικονικό φάρμακο στον έλεγχο της χρόνιας οφθαλμικής σαρκοείδωσης[113].

Το αίτιο της διαφοράς στην ανταπόκριση ανάμεσα στο etanercept και το infliximab δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Μια πιθανή εξήγηση βρίσκεται στη διαφορά του μηχανισμού δράσης (ένας ανταγωνιστής του υποδοχέα, αντί ενός αντισώματος). Μια άλλη πιθανότητα είναι πως το infliximab μπορεί να προκαλέσει πρόσδεση του αντισώματος στην επιφάνεια των κυττάρων που απελευθερώνουν TNF. Αυτή με τη σειρά της μπορεί να οδηγήσει σε απόπτωση, που οφείλεται στο infliximab[114].

Διάφορες σοβαρές παρενέργειες συνοδεύουν την αντι-TNF θεραπεία. Μια από τις πιο σημαντικές αφορά στον κίνδυνο της φυματίωσης και παρόμοιων λοιμώξεων[115]. Ο κίνδυνος φαίνεται μεγαλύτερος με το infliximab, παρά με το etanercept. Επιπλέον, και τα δύο φάρμακα μπορούν να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Με το etanercept, η αντίδραση περιορίζεται συνήθως στην υποδόρια περιοχή της έγχυσης. Το infliximab, που χορηγείται ενδοφλεβίως, δύναται να προκαλέσει συστηματικές αντιδράσεις, ακόμα και αναφυλαξία. Όταν και τα δύο φάρμακα μελετήθηκαν ως πιθανή θεραπεία ασθενών με προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια, υπήρξε μια πιθανή αύξηση της θνητότητας για αυτούς που ελάμβαναν ένα από αυτά[116,117]. Επειδή ο χρόνος παρακολούθησης είναι μικρός, ο μακροπρόθεσμος κίνδυνος από αυτά τα φάρμακα παραμένει αδιευκρίνιστος. Έχει αναφερθεί ένας συσχετισμός με το non-Hodgkin's λέμφωμα και για τα δύο αυτά φάρμακα[118], μα ο συνολικός κίνδυνος φαίνεται ακόμα πως είναι χαμηλός και μπορεί να σχετίζεται με τη βασική νόσο[119].

Συμπέρασμα

Η θεραπεία της σαρκοείδωσης έχει γίνει υπόθεση επιλογής του καλύτερου φαρμάκου για τον κάθε ασθενή. Πολλαπλές ουσίες αποτελούν ολοένα και περισσότερο τα θεραπευτικά πρωτόκολλα[120]. Ο κλινικός ιατρός έχει στη διάθεση του, τώρα, πολλά φάρμακα για να θεραπεύσει τον ασθενή.

Βιβλιογραφία

1. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders: statement on sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 1999; 16:149–173.
2. Hunninghake GW, Gilbert S, Pueringer R, et al. Outcome of the treatment for sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149:893–898.
3. Rizzato G, Montemurro L, Colombo P. The late follow-up of chronic sarcoid patients previously

treated with corticosteroids. Sarcoidosis 1998; 15:52–58.
4. Nagai S, Shigematsu M, Hamada K, et al. Clinical courses and prognoses of pulmonary sarcoidosis. Curr Opin Pulm Med 1999; 5:293–298.
5. Gibson GJ, Prescott RJ, Muers MF, et al. British Thoracic Society Sarcoidosis study: effects of long term corticosteroid treatment. Thorax 1996; 51:238–247.
6. Gottlieb JE, Israel HL, Steiner RM, et al. Outcome in sarcoidosis. The relationship of relapse to corticosteroid therapy. Chest 1997; 111:623–631.
7. Pietinalho A, Tukiainen P, Haahtela T, et al. Oral prednisolone followed by inhaled budesonide in newly diagnosed pulmonary sarcoidosis: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Chest 1999; 116:424–431.
8. Pietinalho A, Tukiainen P, Haahtela T, et al. Early treatment of stage II sarcoidosis improves 5-year pulmonary function. Chest 2002; 121:24–31.
9. Selroos O, Lofroos AB, Pietinalho A, et al. Inhaled budesonide for maintenance treatment of pulmonary sarcoidosis. Sarcoidosis 1994; 11:126–131.
10. Zych D, Pawlicka L, Zielinski J. Inhaled budesonide vs prednisone in the maintenance treatment of pulmonary sarcoidosis. Sarcoidosis 1993; 10:56–61.
11. Milman N, Graudal N, Grode G, et al. No effect of high-dose inhaled steroids in pulmonary sarcoidosis: a double-blind, placebo-controlled study. J Intern Med 1994; 236:285–290.
12. Baughman RP, Iannuzzi MC, Lower EE, et al. Use of fluticasone in acute symptomatic pulmonary sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2002; 19:198–204.
13. du Bois RM, Greenhalgh PM, Southcott AM, et al. Randomized trial of inhaled fluticasone propionate in chronic stable pulmonary sarcoidosis: a pilot study. Eur Respir J 1999; 13:1345–1350.
14. Khatri KA, Chotzen VA, Burrall BA. Lupus pernio: successful treatment with a potent topical corticosteroid. Arch Dermatol 1995; 131:617–618.
15. Katoh N, Mihara H, Yasuno H. Cutaneous sarcoidosis successfully treated with topical tacrolimus. Br J Dermatol 2002; 147:154–156.
16. Bradley DA, Baughman RP, Raymond L, et al. Ocular manifestations of sarcoidosis. Semin Respir Crit Care Med 2002; 23:543–548.
17. Carnahan MC, Goldstein DA. Ocular complications of topical, peri-ocular, and systemic corticosteroids. Curr Opin Ophthalmol 2000; 11:478–483.
18. Nara M, Sasamori K, Shimura S, et al. Long-term use of corticosteroid eye drops delays the spontaneous remission of pulmonary sarcoidosis. Tohoku J Exp Med 2004; 202:275–282.
19. Baughman RP, Winget DB, Bowen EH, et al. Predicting respiratory failure in sarcoidosis patients. Sarcoidosis 1997; 14:154–158.
20. Ferriby D, de Seze J, Stojkovic T, et al. Long-term follow-up of neurosarcoidosis. Neurology 2001; 57:927–929.
21. Reich JM. Mortality of intrathoracic sarcoidosis in referral vs population-based settings: influence of stage, ethnicity, and corticosteroid therapy. Chest 2002; 121:32–39.
22. Arcasoy SM, Christie JD, Pochettino A, et al. Characteristics and outcomes of patients with sarcoidosis listed for lung transplantation. Chest 2001; 120:873–880.
23. Judson MA. Lung transplantation for pulmonary sarcoidosis. Eur Respir J 1998; 11:738–744.
24. Shorr AF, Davies DB, Nathan SD. Predicting mortality in patients with sarcoidosis awaiting lung transplantation. Chest 2003; 124:922–928.
25. Neville E, Walker AN, James DG. Prognostic factors predicting the outcome of sarcoidosis: an analysis of 818 patients. Q J Med 1983; 208:525–533.
26. Rizzato G, Colombo P. Nephrolithiasis as a presenting feature of chronic sarcoidosis: a prospective study. Sarcoidosis 1996; 13:167–172.
27. Lin YH, Haslam PL, Turner-Warwick M. Chronic pulmonary sarcoidosis: relationship between lung lavage cell counts, chest radiograph, and results of standard lung function tests. Thorax 1985; 40:501–507.
28. Baughman RP, Keeton D, Lower EE. Relationship between interleukin-8 and neutrophils in the BAL fluid of sarcoidosis. Sarcoidosis 1994; 11:S217–S220.
29. Drent M, Jacobs JA, de Vries J, et al. Does the cellular bronchoalveolar lavage fluid profile reflect the severity of sarcoidosis? Eur Respir J 1999; 13:1338–1344.
30. Ziegenhagen MW, Rothe ME, Schlaak M, et al. Bronchoalveolar and serological parameters reflecting the severity of sarcoidosis. Eur Respir J 2003; 21:407–413.
31. Mana J, Gomez VC, Montero A, et al. Lofgren's syndrome revisited: a study of 186 patients. Am J Med 1999; 107:240–245.
32. Baughman RP, Drent M, Rizzato G, et al. Proposed clinical phenotype of sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167:A170.
33. Siltzbach LE. Effects of cortisone in sarcoidosis: a study of thirteen patients. Am J Med 1952; 12:139–160.
34. James DG, Carstairs LS, Trowell J, et al. Treatment of sarcoidosis: report of a controlled therapeutic trial. Lancet 1967; 2:526–528.
35. Israel HL, Fouts DW, Beggs RA. A controlled trial of prednisone treatment of sarcoidosis. Am Rev Respir Dis 1973; 107:609–614.
36. Young RL, Harkelroad LE, Lorden RE, et al. Pulmonary sarcoidosis: a prospective evaluation of glucocorticoid therapy. Ann Intern Med 1970; 73:207–212.
37. Johns CJ, Zachary JB, Ball WC. A ten year study of corticosteroid treatment of pulmonary sarcoidosis. Johns Hopkins Med J 1974; 134:271–283.
38. Zaki MH, Lyons HA, Leilop L, et al. Corticosteroid therapy in sarcoidosis: a five year controlled follow-up. NY State Med J 1987; 87: 496–499.
39. Paramothayan S, Jones PW. Corticosteroid therapy in pulmonary sarcoidosis: a systematic review. JAMA 2002; 287:1301–1307.
40. Selroos O, Sellergren TL. Corticosteroid therapy of pulmonary sarcoidosis. Scand J Respir Dis 1979; 60:215–212.
41. Judson MA. An approach to the treatment of pulmonary sarcoidosis with corticosteroids: the six phases of treatment. Chest 1999; 115:1158–1165.
42. Vucinic VM. What is the future of methotrexate in sarcoidosis? A study and review. Curr Opin Pulm Med 2002; 8:470–476.
43. Baughman RP, Lower EE. A clinical approach to the use of methotrexate for sarcoidosis. Thorax 1999; 54:742–746.
44. Lower EE, Baughman RP. Prolonged use of methotrexate for sarcoidosis. Arch Intern Med 1995; 155:846–851.
45. Webster GF, Razsi LK, Sanchez M, et al. Weekly low-dose methotrexate therapy for cutaneous sarcoidosis. J Am Acad Dermatol 1991; 24:451–454.
46. Gedalia A, Molina JF, Ellis GS, et al. Low-dose methotrexate therapy for childhood sarcoidosis. J Pediatr 1997; 130:25–29.
47. Dev S, McCallum RM, Jaffe GJ. Methotrexate for sarcoid-associated panuveitis. Ophthalmology 1999; 106:111–118.
48. Lower EE, Broderick JP, Brott TG, et al. Diagnosis and management of neurologic sarcoidosis. Arch Intern Med 1997; 157:1864–1868.
49. Lacher MJ. Spontaneous remission response to methotrexate in sarcoidosis. Ann Intern Med 1968; 69:1247–1248.
50. Lower EE, Baughman RP. The use of low dose methotrexate in refractory sarcoidosis. Am J Med Sci 1990; 299:153–157.
51. Morgan SL, Baggott JE, Vaughn WH, et al. Supplementation with folic acid during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. Ann Intern Med 1994; 121:833–841.
52. Zisman DA, McCune WJ, Tino G, et al. Drug-induced pneumonitis: the role of methotrexate. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2001; 18:243–252.
53. White DA, Rankin JA, Stover DE, et al. Methotrexate pneumonitis: bronchoalveolar lavage findings suggest an immunologic disorder. Am Rev Respir Dis 1989; 139:18–21.
54. Baughman RP, Lower EE. Alternatives to corticosteroids in the treatment of sarcoidosis. Sarcoidosis 1997; 14:121–130.
55. Baughman RP, Lower EE. Leflunomide for chronic sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2004; 21:43–48.
56. Kremer JM, Alarcon GS, Lightfoot RW Jr, et al. Methotrexate for rheumatoid arthritis. Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. American College of Rheumatology. Arthritis Rheum 1994; 37:316–328.
57. Baughman RP, Koehler A, Bejarano PA, et al. Role of liver function tests in detecting methotrexate-induced liver damage in sarcoidosis. Arch Intern Med 2003; 163:615–620.
58. Raghu G, Depaso WJ, Cain K, et al. Azathioprine combined with prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. Am Rev Respir Dis 1991; 144:291–296.
59. Pacheo Y, Marechal C, Marechal F, et al. Azathioprine treatment of chronic pulmonary sarcoidosis. Sarcoidosis 1985; 2:107–113.
60. Sharma OP, Hughes DTD, James DG, et al. Immunosuppressive therapy with azathioprine in sarcoidosis. In: Levinsky L, Macholoa F (eds). Fifth International Conference on Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. Prague, Charles University, 1971; pp.635–637.
61. Muller-Quernheim J, Kienast K, Held M, et al. Treatment of chronic sarcoidosis with an azathioprine/prednisolone regimen. Eur Respir J 1999; 14:1117–1122.
62. Lewis SJ, Ainslie GM, Bateman ED. Efficacy of azathioprine as second-line treatment in pulmonary sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 1999; 16:87–92.
63. Agbogu BN, Stern BJ, Sewell C, et al. Therapeutic considerations in patients with refractory neurosarcoidosis. Arch Neurol 1995; 52:875–879.
64. Romagnuolo J, Sadowski DC, Lalor E, et al. Cholestatic hepatocellular injury with azathioprine: a case report and review of the mechanisms of hepatotoxicity. Can J Gastroenterol 1998; 12:479–483.
65. de Jong DJ, Goullet M, Naber TH. Side effects of azathioprine in patients with Crohn's disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 2004; 16:207–212.
66. Schwab M, Schaffeler E, Marx C, et al. Azathioprine therapy and adverse drug reactions in patients with inflammatory bowel disease: impact of thiopurine S-methyltransferase polymorphism. Pharmacogenetics 2002; 12:429–436.
67. Cohen S, Cannon GW, Schiff M, et al. Two-year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate. Utilization of Leflunomide in the Treatment of Rheumatoid Arthritis Trial Investigator Group. Arthritis Rheum 2001; 44:1984–1992.
68. Emery P, Breedveld FC, Lemmel EM, et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2000; 39:655–665.
69. Kremer JM. Methotrexate and leflunomide: biochemical basis for combination therapy in the treatment of rheumatoid arthritis. Semin Arthritis Rheum 1999; 29:14–26.
70. Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, et al. Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 2002; 137:726–733.
71. Kataria YP. Chlorambucil in sarcoidosis. Chest 1980; 78:36–42.
72. Doty JD, Mazur JE, Judson MA. Treatment of corticosteroid-resistant neurosarcoidosis with a short-course cyclophosphamide regimen. Chest 2003; 124:2023–2026.
73. Hoitsma E, Faber CG, Drent M, Sharma OP. Neurosarcoidosis: a clinical dilemma. Lancet Neurol 2004; 3:397–407.
74. Demeter SL. Myocardial sarcoidosis unresponsive to steroids. Treatment with cyclophosphamide. Chest 1988; 94:202–203.
75. Talar-Williams C, Hijazi YM, Walther MM, et al. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis. Ann Intern Med 1996; 124:477–484.
76. British Tuberculosis Association. Chloroquine in the treatment of sarcoidosis. Tubercle 1967; 48:257–272.
77. Siltzbach LE, Teirstein AS. Chloroquine therapy in 43 patients with intrathoracic and cutaneous sarcoidosis. Acta Med Scand 1964; 425:302S–308S.
78. Jones E, Callen JP. Hydroxychloroquine is effective therapy for control of cutaneous sarcoidal granulomas. J Am Acad Dermatol 1990; 23:487–489.
79. Adams JS, Diz MM, Sharma OP. Effective reduction in the serum 1,25-dihydroxyvitamin D and calcium concentration in sarcoidosis-associated hypercalcemia with short-course chloroquine therapy. Ann Intern Med 1989; 111:437–438.
80. Sharma OP. Effectiveness of chloroquine and hydroxychloroquine in treating selected patients with sarcoidosis with neurologic involvement. Arch Neurol 1998; 55:1248–1254.
81. Jones SK. Ocular toxicity and hydroxychloroquine: guidelines for screening. Br J Dermatol 1999; 140:3–7.
82. Bachelez H, Senet P, Cadranel J, et al. The use of tetracyclines for the treatment of sarcoidosis. Arch Dermatol 2001; 137:69–73.
83. Eishi Y, Suga M, Ishige I, et al. Quantitative analysis of mycobacterial and propionibacterial DNA in lymph nodes of Japanese and European patients with sarcoidosis. J Clin Microbiol 2002; 40:198–204.
84. Kloppenburg M, Verweij CL, Miltenburg AM, et al. The influence of tetracyclines on T cell activation. Clin Exp Immunol 1995; 102:635–641.
85. Kalish RS, Koujak S. Minocycline inhibits antigen processing for presentation to human T cells: additive inhibition with chloroquine at therapeutic concentrations. Clin Immunol 2004; 113:270–277.
86. Le CH, Morales A, Trentham DE. Minocycline in early diffuse scleroderma. Lancet 1998; 352:1755–1756.

87. Stone M, Fortin PR, Pacheco-Tena C, et al. Should tetracycline treatment be used more extensively for rheumatoid arthritis? Meta-analysis demonstrates clinical benefit with reduction in disease activity. J Rheumatol 2003; 30:2112–2122.
88. Baughman RP, Strohofer SA, Buchsbaum J, et al. Release of tumor necrosis factor by alveolar macrophages of patients with sarcoidosis. J Lab Clin Med 1990; 115:36–42.
89. Pueringer RJ, Schwartz DA, Dayton CS, et al. The relationship between alveolar macrophage TNF, IL-1, and PGE2 release, alveolitis, and disease severity in sarcoidosis. Chest 1993; 103:832–838.
90. Ziegenhagen MW, Benner UK, Zissel G, et al. Sarcoidosis: TNF-a release from alveolar macrophages and serum level of sIL-2R are prognostic markers. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156:1586–1592.
91. Ziegenhagen MW, Rothe E, Zissel G, Muller-Quernheim J. Exaggerated TNFa release of alveolar macrophages in corticosteroid resistant sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2002; 19:185–190.
92. Baughman RP, Iannuzzi M. Tumour necrosis factor in sarcoidosis and its potential for targeted therapy. BioDrugs 2003; 17:425–431.
93. Marques LJ, Zheng L, Poulakis N, et al. Pentoxifylline inhibits TNF-a production from human alveolar macrophages. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159:508–511.
94. Tong Z, Dai H, Chen B, et al. Inhibition of cytokine release from alveolar macrophages in pulmonary sarcoidosis by pentoxifylline: comparison with dexamethasone. Chest 2003; 124:1526–1532.
95. Zabel P, Entzian P, Dalhoff K, et al. Pentoxifylline in treatment of sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155:1665–1669.
96. Tavares JL, Wangoo A, Dilworth P, et al. Thalidomide reduces tumour necrosis factor-a production by human alveolar macrophages. Respir Med 1997; 91:31–39.
97. Baughman RP, Judson MA, Teirstein AS, et al. Thalidomide for chronic sarcoidosis. Chest 2002; 122:227–232.
98. Carlesimo M, Giustini S, Rossi A, et al. Treatment of cutaneous and pulmonary sarcoidosis with thalidomide. J Am Acad Dermatol 1995; 32:866–869.
99. Baughman RP, Lower EE. Newer therapies for cutaneous sarcoidosis: the role of thalidomide and other agents. Am J Clin Dermatol 2004; 5:385–394.
100. Oliver SJ, Kikuchi T, Krueger JG, et al. Thalidomide induces granuloma differentiation in sarcoid skin lesions associated with disease improvement. Clin Immunol 2002; 102:225–236.
101. Moller DR, Wysocka M, Greenlee BM, et al. Inhibition of IL-12 production by thalidomide. J Immunol 1997; 159:5157–5161.
102. Kavanaugh A, Clair EW, McCune WJ, et al. Chimeric anti-tumor necrosis factor-a monoclonal antibody treatment of patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate therapy. J Rheumatol 2000; 27:841–850.
103. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. N Engl J Med 2000; 342:763–769.
104. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. N Engl J Med 2004; 350:876–885.
105. Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, et al. Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Gastroenterology 2001; 12:1088–1094.
106. Baughman RP, Lower EE. Infliximab for refractory sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2001; 18:70–74.
107. Pettersen JA, Zochodne DW, Bell RB, et al. Refractory neurosarcoidosis responding to infliximab. Neurology 2002; 59:1660–1661.
108. Roberts SD, Wilkes DS, Burgett RA, et al. Refractory sarcoidosis responding to infliximab. Chest 2003; 124:2028–2031.
109. Yee AMF, Pochapin MB. Treatment of complicated sarcoidosis with infliximab anti-tumor necrosis-a therapy. Ann Intern Med 2001; 135:27–31.
110. Joseph A, Raj D, Dua HS, et al. Infliximab in the treatment of refractory posterior uveitis. Ophthalmology 2003; 110:1449–1453.
111. Baughman RP, Bradley DA, Lower EE. Infliximab for chronic ocular inflammation. Int J Clin Pharmacol Ther 2005; 43:7–11.
112. Utz JP, Limper AH, Kalra S, et al. Etanercept for the treatment of stage II and III progressive pulmonary sarcoidosis. Chest 2003; 124:177–185.
113. Baughman RP, Bradley DA, Raymond LA, et al. Double blind randomized trial of a tumor necrosis factor receptor antagonist (etanercept) for treatment of chronic ocular sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165:A495.
114. Van den Brande JM, Braat H, van den Brink GR, et al. Infliximab but not etanercept induces apoptosis in lamina propria T-lymphocytes from patients with Crohn's disease. Gastroenterology 2003; 124:1774–1785.
115. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor-a neutralizing agent. N Engl J Med 2001; 345:1098–1104.
116. Chung ES, Packer M, Lo KH, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-a, in patients with moderateto-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. Circulation 2003; 107:3133–3140.
117. Mann DL, McMurray JJ, Packer M, et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). Circulation 2004; 109:1594–1602.
118. Brown SL, Greene MH, Gershon SK, et al. Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development: twenty-six cases reported to the Food and Drug Administration. Arthritis Rheum 2002; 46:3151–3158.
119. Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and antitumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. Arthritis Rheum 2004; 50:1740–1751.
120. Baughman RP, Ohmichi M, Lower EE. Combination therapy for sarcoidosis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2001; 18:133–137.

IR