

# Σύγχρονη θεραπεία της σαρκοείδωσης

Baughman R.P. Chest Medicine (2008)

Wells A.U. et al. Thorax 63 (2008)

Ελεύθερη απόδοση: ΗΛΙΑΣ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ

Επιμελητής Πνευμονολόγος, Νοσοκομείο Metropolitan

*Η κλινική εικόνα και η πρόγνωση της σαρκοείδωσης ποικίλλουν σημαντικά. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα και η θεραπευτική αντιμετώπιση επίσης να ποικίλλει. Οι επιλογές κυμαίνονται από τη μη χορήγηση θεραπείας, ως τη χρήση ενός φάσματος φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένων κυτταροτοξικών και βιολογικών παραγόντων.*

**Σ**το κείμενο που ακολουθεί θα επιχειρηθεί να παρουσιαστεί η σύγχρονη θεραπεία της σαρκοείδωσης μέσα από δύο άρθρα:

α) την ανασκόπηση του R.P. Baughman στο περιοδικό Clinics in chest medicine το 2008, στην οποία περιγράφεται η συστηματική και αλγοριθμική προσέγγιση του ασθενή με σαρκοείδωση, ενώ παρουσιάζονται και τα βασικά χαρακτηριστικά των σημαντικότερων φαρμακευτικών ουσιών που χρησιμοποιούνται σήμερα και

β) τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της Βρετανικής Θωρακικής Εταιρείας (British Thoracic Society, BTS) για τη θεραπεία των διάμεσων πνευμονοπαθειών, που εκδόθηκαν το 2008 και αφορούν ειδικά στη θεραπεία της πνευμονικής σαρκοείδωσης.

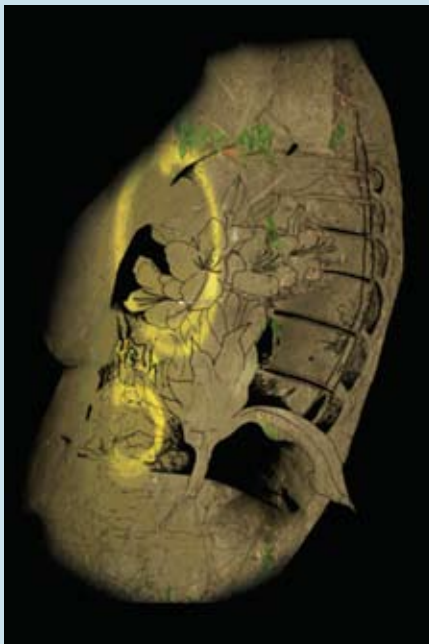
Κάθε γιατρός που έρχεται σε επαφή με έναν πάσχοντα από σαρκοείδωση πρέπει να απαντήσει στις παρακάτω ερωτήσεις στην προσπάθειά του να αποφασίσει για τη χορήγηση ή μη θεραπευτικής αγωγής και αυτό γιατί γνωρίζει πως σε ένα μεγάλο ποσοστό η νόσος υποχωρεί αυτόματα.

1. Ο ασθενής παρουσιάζει συμπτώματα;
2. Μπορούν να ελεγχθούν τα συμπτώματα με τοπική αγωγή;
3. Βρίσκεται σε κίνδυνο η ζωή του ασθενή ή η λειτουργικότητα κάποιου οργάνου που έχει προσβληθεί;
4. Ποια η πιθανότητα του ασθενή να παρουσιάσει χρόνια νόσο;
5. Υπάρχουν ειδικές αντενδείξεις στη χορήγηση κάποιας συγκεκριμένης φαρμακευτικής αγωγής;

## Προγνωστική ταξινόμηση της σαρκοείδωσης

Η σαρκοείδωση μπορεί με βάση την πρόγνωση να ταξινομηθεί σε τρεις μεγάλες και μερικώς αλληλοεπικαλυπτόμενες κατηγορίες:

• **Οξεία νόσος**, η οποία υποχωρεί μέσα σε 2-5 χρόνια από τη διάγνωση. Ινωτικές βλάβες μπορεί να παραμείνουν ως υπολειμματική νόσος, αλλά δεν παρατηρούνται στοιχεία εξελισσόμενης φλεγμονής. Επίσης, οποιαδήποτε υπολειπόμενη δυ-



σλειτουργία αποδίδεται σε φλεγμονή που έχει πλέον υποχωρήσει, καταλείποντας ινώδη ιστό. Ως παράδειγμα, αναφέρεται το σύνδρομο sicca, που είναι μια συχνή εκδήλωση προηγηθείσας συμμετοχής των δακρυϊκών αδένων.

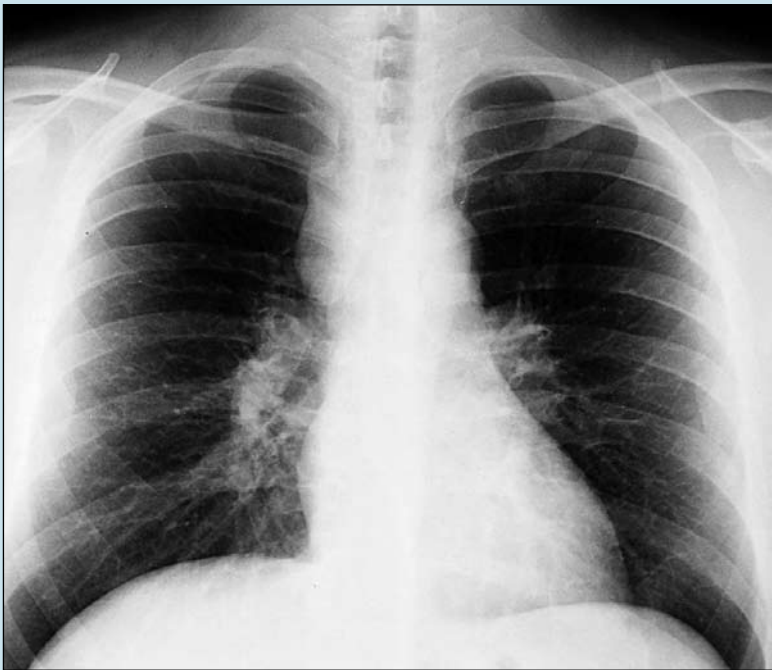
• **Χρόνια νόσος**, η οποία επιμένει με ενεργό φλεγμονή για πάνω από 5 χρόνια από τη διάγνωση. Πολλοί απ' αυτούς τους ασθενείς λαμβάνουν συνεχώς θεραπεία, υπάρχει όμως και το ενδεχόμενο να μην απαιτείται καμία συστηματική αγωγή.

• **Ανθεκτική νόσος**, η χρόνια νόσος που επιδεινώνεται παρά την ενδεδειγμένη συστηματική θεραπεία. Για παράδειγμα, ένας ασθενής που πάσχει από σαρκοείδωση της σπονδυλικής στήλης και παρουσιάζει νευρολογική επιδείνωση παρά τη χορήγηση κορτικοειδών ή και ανοσοκατασταλτικών.

Σε μια πρόσφατη μελέτη, κατά την οποία εξετάστηκε η κλινική πορεία 818 πασχόντων από σαρκοείδωση, διαπιστώθηκε πως κάποια κλινικά χαρακτηριστικά συσχετίζονται με οξεία νόσο (και επομένως με υποχώρηση σε 2-5 χρόνια), ενώ κάποια άλλα συσχετίζονται με χρονιότερη πορεία (πίνακας 1).

Σχετικά με την πνευμονική νόσο, η παρουσία μόνο πυλιδίας αδενοπάθειας σχετίζεται με καλή πρόγνωση. Αντιθέτως, η πνευμονική ίνωση σχετίζεται τόσο με χρονίζουσα νόσο, όσο και με χειρότερη κλινική έκβαση, πνευμονική υπέρταση και αυξημένη θνητότητα. Η μέτρια προς σοβαρή δύσπνοια κατά τη διάγνωση αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα της ανάγκης για συστηματική αγωγή, για περισσότερα από 2 χρόνια μετά τη διάγνωση.

Το οζώδες ερύθημα στους Καυκάσιους συσχετίζεται με υψηλά ποσοστά υποχώρησης της νόσου. Το σύνδρομο Lofgren (οζώδες ερύθημα, πυλιδία αδενοπάθεια και αρθρίτιδα των κάτω άκρων) σχετίζεται συνήθως με καλή πρόγνωση, ωστόσο 20% περίπου αυτών των ασθενών θα αναπτύξουν χρόνια νόσο. Πρόσφατες μελέτες έχουν συσχετίσει την ύπαρξη ενός αλληλοτύπου των HLA αλληλίων με καλή πρόγνωση, σε ασθενείς με σ. Lofgren. Στους Αφροαμερικανούς, το οζώδες ερύθημα δε σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα υποχώρησης, ενώ ⇨



**Εικόνα 1.** Ακτινογραφία θώρακος, πνευμονική σαρκοείδωση σταδίου I.

**Εικόνα 2.** Ακτινογραφία θώρακος, πνευμονική σαρκοείδωση σταδίου II.

### ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΟΞΕΙΑ Η ΧΡΟΝΙΑ ΝΟΣΟ

Πνεύμονας  
 Δέρμα  
 Οφθαλμοί  
 Νευρικό σύστημα  
 Καρδιά  
 Μεταβολισμός ασβεστίου  
 Μυσκελετικό  
 Συμπτώματα

#### Οξεία νόσος

Πυλαία λεμφαδενοπάθεια  
 Οζώδες ερύθημα  
 Πρόσθια ραγοειδίτιδα  
 Παράλυση προσωπικού ν.

Διόγκωση αρθρώσεων  
 Ασυμπτωματικός

#### Χρόνια νόσος

Πνευμονική ίνωση  
 Χειμετλώδης ήλικος  
 Πανραγοειδίτις  
 Όγκος κεφαλής ή Σ.Σ  
 Σ.Κ.Α.  
 Νεφρολιθίαση  
 Κύστεις οστών  
 Δύσπνοια

ο χειμετλώδης ήλικος σχεδόν πάντα συνδυάζεται με χρόνια πορεία. Αυτή η κλινική οντότητα, αν και όχι συχνά, μπορεί να παρατηρηθεί και στους Καυκάσιους, μπορεί μάλιστα να είναι ανθεκτική στην αγωγή.

Η πρόσθια ραγοειδίτις είναι μια συχνά αυτοπεριοριζόμενη μορφή της οφθαλμικής νόσου. Η οφθαλμική νόσος ανευρίσκεται σε περισσότερο από το 60% των Ιαπώνων ασθενών με σαρκοείδωση και στις πλείστες περιπτώσεις σχετίζεται με καλή πρόγνωση.

Η οπίσθια ραγοειδίτιδα και η πανραγοειδίτιδα συσχετίζονται με χρονίζουσα νόσο και ενίοτε με ανθεκτικότητα στα κορτικοειδή.

Η νευρολογική και η καρδιακή νόσος συνήθως σχετίζονται με χρόνια πορεία. Ωστόσο, η παράλυση του προσωπικού συχνά υποχωρεί αυτομάτως, χωρίς σημαντικό νευρολογικό έλλειμμα. Οι ασθενείς με συμμετοχή της Σ.Σ ή του ΚΝΣ συχνά απαιτούν πολλά χρόνια θεραπείας και μερικές φορές δεν ανταποκρίνονται στη συμβατική αγωγή με κορτικοειδή. Παρομοίως, οι πάσχοντες από συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, απότοκο σαρκοείδωσης, συχνά χρειάζονται εφ' όρου ζωής θεραπεία.

Η υπερασβεστιαμία μπορεί να υποχωρήσει χωρίς μακροχρόνια προβλήματα. Έχει όμως φανεί πως η υπερασβεστια-

ρία και η εξ' αυτής νεφρολιθίαση σχετίζονται με χρονίζουσα νόσο. Εναλλακτικές των στεροειδών επιλογές, όπως η χλωροκίνη και η υδροξυχλωροκίνη συχνά προτιμώνται στις περιπτώσεις αυτές λόγω χαμηλής τοξικότητας.

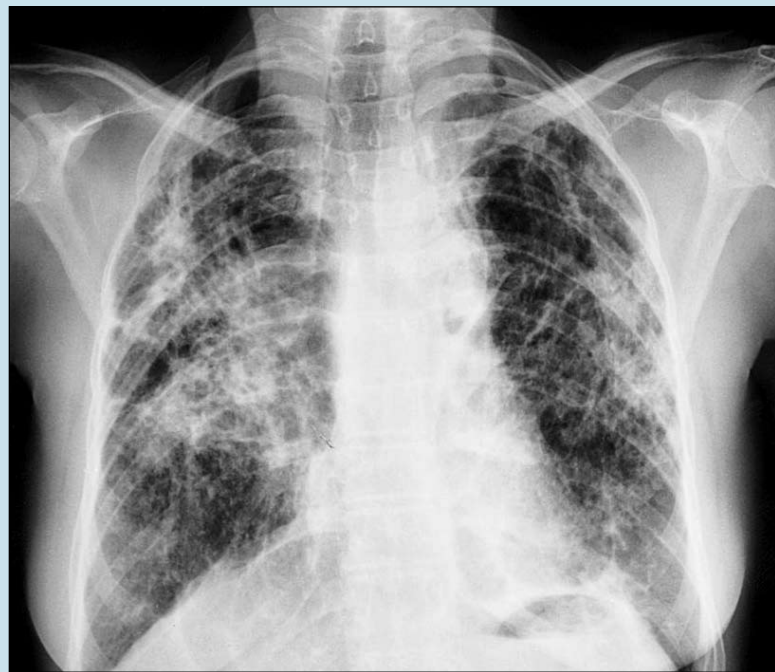
Οι μυοσκελετικές διαταραχές είναι συνήθεις στους ασθενείς με σαρκοείδωση. Το οίδημα των σφυρών συχνά σχετίζεται με σ. Lofgren, αλλά στους άνδρες μπορεί να εμφανισθεί και χωρίς οζώδες ερύθημα. Αυτή η κατάσταση συνήθως υποχωρεί σε μερικούς μήνες αυτομάτως. Αντιθέτως, οι κύστεις των οστών σχετίζονται με χρόνια πορεία της νόσου.

Τα συμπτώματα που εμφανίζει κατά τη διάγνωση ο ασθενής μπορούν να προδικάσουν και την πρόγνωση. Ο ασυμπτωματικός συνήθως δεν απαιτεί μακροχρόνια αγωγή. Αντιθέτως, ο ασθενής με ήπια ή σοβαρή δύσπνοια έχει αυξημένες πιθανότητες να απαιτεί θεραπεία για 2 χρόνια, ανεξαρτήτως των ακτινολογικών ευρημάτων ή των λειτουργικών δοκιμασιών.

### Στρατηγικές Θεραπείας

#### Οξεία νόσος

Τα πρώτα δύο ως πέντε χρόνια από τη διάγνωση ένας ασθενής θεωρείται ότι πάσχει από οξεία νόσο, ανεξαρτήτως της παρουσίας ή όχι των χαρακτηριστικών εκείνων στοιχείων που συ-



**Εικόνα 3.** Ακτινογραφία θώρακος, πνευμονική σαρκοείδωση σταδίου III.

**Εικόνα 4.** Ακτινογραφία θώρακος, πνευμονική σαρκοείδωση σταδίου IV.

σχετίζονται με χρονιότητα (πίνακας 1). Ένα σημαντικό ποσοστό αυτών των ασθενών δεν έχουν τόσο σοβαρά συμπτώματα ώστε να απαιτούν αγωγή. Σε μια πρόσφατη μελέτη νεοδιαγνωσθέντων ασθενών με σαρκοείδωση στις ΗΠΑ, μόνο το 50% λάμβανε αγωγή στους 6 πρώτους μήνες από τη διάγνωση. Δύο χρόνια μετά, μόνο οι μισοί από αυτούς βρισκόνταν ακόμα υπό αγωγή. Από τους ασθενείς που δεν απαιτήσαν αγωγή κατά τους 6 πρώτους μήνες, μόνο το 10% χρειάστηκε να λάβουν αγωγή τα επόμενα 2 χρόνια. Έτσι, ο ασθενής που εμφανίζεται ασυμπτωματικός αρχικά έχει πολλές πιθανότητες να μη χρειαστεί ποτέ θεραπεία. Η θεραπευτική στρατηγική που προτείνεται για την οξεία σαρκοείδωση (δηλαδή για νόσο με γνωστή διάρκεια μικρότερη της 5ετίας) φαίνεται στο σχήμα 1.

Για ασθενείς που έχουν συμπτώματα από προσβολή ενός μόνο οργάνου, η τοπική θεραπεία συχνά μπορεί να ελέγξει τη νόσο. Αυτό συνήθως σημαίνει τη χρήση τοπικού κορτικοειδούς υψηλής δραστηριότητας, αλλά με ελάχιστη απορρόφηση. Για τους οφθαλμούς, η τοπική αγωγή περιλαμβάνει όχι μόνο οφθαλμικές σταγόνες, αλλά και περιοφθαλμικές ενέσεις στεροειδών. Για το δέρμα, τοπική θεραπεία με φθοριούχα κορτικοειδή είναι συνήθως επιτυχής. Άλλες αναφορές περιλαμβάνουν χρήση tacrolimus τοπικά, καθώς και θεραπεία με τη χρήση laser.

Η πνευμονική νόσος είναι η συχνότερη εκδήλωση της σαρκοείδωσης και τα αναπνευστικά συμπτώματα το συνθέςτερο αίτιο χορήγησης αγωγής. Ο ρόλος της τοπικής αγωγής στην πνευμονική νόσο δεν έχει αποσαφηνιστεί, αλλά συνολικά θεωρείται μη αποτελεσματική όταν χρησιμοποιείται μεμονωμένα. Το πλέον μελετημένο εισπνεόμενο κορτικοειδές είναι η βουδεζονίδη. Σε μια placebo-ελεγχόμενη τυχαιοποιημένη μελέτη, η βουδεζονίδη απεδείχθη ανώτερη του placebo στη βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας μετά από 18 μήνες αγωγής. Αν και η θεραπεία διεκόπη μετά από 18 μήνες, η διαφορά παρέμεινε σημαντική στην 5ετή παρακολούθηση. Ο σχεδιασμός της μελέτης περιελάμβανε 3 μήνες συστηματικής αγωγής, ακολουθούμενης από 15 μήνες εισπνεόμενης αγωγής και έτσι, δεν ήταν σχεδιασμένη για να εκτιμήσει αποκλειστικά

την αποτελεσματικότητα της εισπνεόμενης θεραπείας. Επίσης, περιορίζονταν στους ασθενείς που δεν εμφάνιζαν συμπτωματολογία που έρχεζε συστηματικής αγωγής. Επιπλέον, αξιοσημείωτη ήταν η διαφορά μόνο σ' αυτούς με παρεγχυματική νόσο στην ακτινογραφία θώρακος. Παρότι κάποιες μελέτες αναφέρουν κάποιο όφελος από τη χρήση της βουδεζονίδης, άλλες δεν έχουν δείξει καμία βελτίωση σε συμπτωματικούς ασθενείς. Δύο μελέτες με εισπνεόμενη φλουτικαζόνη δεν απέδειξαν αποτελεσματικότητα και ούτε βελτίωσαν τις μετρήσεις στις λειτουργικές δοκιμασίες. Μια μελέτη έδειξε κάποιο όφελος στον έλεγχο του βήχα με τη χρήση φλουτικαζόνης σε οξεία σαρκοείδωση.

Για εκτεταμένη δερματική νόσο, έχουν φανεί χρήσιμοι οι αντιθρομβωτικοί παράγοντες. Η κλωροκίνη και η υδροξυκλωροκίνη έχουν αποδειχθεί χρήσιμοι για πάνω από το 50% των δημοσιευμένων περιπτώσεων. Άλλοι παράγοντες που έχουν χρησιμοποιηθεί σε εκτεταμένες δερματικές αλλοιώσεις, όπως η θαλιδομίδη και η ινφλιξιμάμπη, κυρίως έχουν δοθεί σε καταστάσεις που θεωρήθηκαν χρόνιες ή υποτροπιάζουσες.

Για ασθενείς με σοβαρή προσβολή ενός οργάνου (καρδιά, νευρικό σύστημα), πολυοργανική προσβολή, ή σε αποτυχία της τοπικής αγωγής, τα κορτικοστεροειδή θεωρούνται η πρώτη θεραπευτική επιλογή. Η αρχική δόση πρεδνιζόνης που χορηγείται ποικίλλει από κέντρο σε κέντρο, αλλά οι περισσότεροι κλινικοί διαλέγουν μια αρχική δόση 20-40 mg/dl πρεδνιζόνης ή ισοδυνάμου κορτικοειδούς. Σημείο κλειδί για την αγωγή με κορτιζόνη είναι η σταδιακή μείωση της δόσης σε αποδεκτή χρονική περίοδο. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, ο ιατρός προσπαθεί να χορηγεί την ελάχιστη δόση που επιτυγχάνει έλεγχο της νόσου, αφού επιτευχθεί μια αρχική μέγιστη βελτίωση. Παρότι δεν υπάρχουν συγκεκριμένες οδηγίες ή μελέτες που να καθορίζουν συγκεκριμένο ρυθμό ή μέθοδο σταδιακής μείωσης, μια πολυκεντρική μελέτη κατέληξε πως η επαναξιολόγηση του ασθενούς κάθε 6 εβδομάδες και η μείωση της δόσης στο μισό αν διαπιστωθεί βελτίωση είναι μια αποδεκτή μέθοδος. Αν διαπιστωθεί υποτροπή κατά τη μείωση της δόσης των κορτικοειδών, ή αν τα συμπτώματα του ασθενή





**Εικόνα 5.** Δερματική σαρκοειδωση.



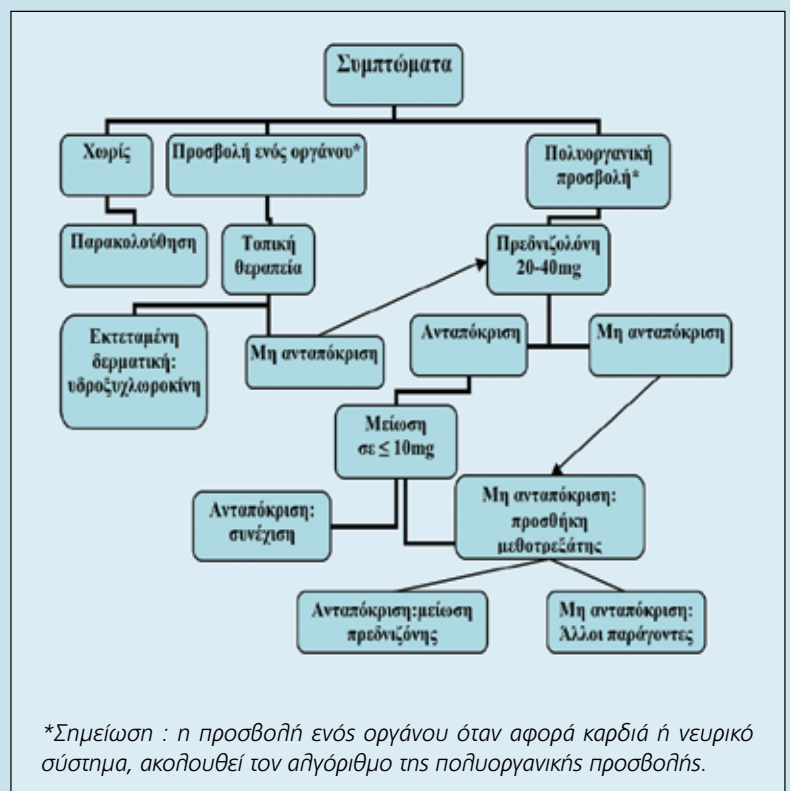
**Εικόνα 6.** Αξονική τομογραφία που αναδεικνύει βλάβες σαρκοειδωσης με ηπατική εντόπιση.

νοούς δεν ελέγχονται παρά την αγωγή με κορτικοειδή, προστίθεται κάποιος από τους συμπληρωματικούς παράγοντες. Στην οξεία πνευμονική νόσο, αποτελεσματική φαίνεται η επιλογή της μεθοτρεξάτης. Η αζαθειοπρίνη και η χλωροκίνη μπορεί επίσης να φανούν αποτελεσματικές, αν και δεν έχουν μελετηθεί με αυτή την ένδειξη. Στις περιπτώσεις που και αυτή η δεύτερης γραμμής θεραπεία αποτυγχάνει, ακολουθείται η στρατηγική της αντιμετώπισης χρόνιας νόσου.

### Χρόνια νόσος

Η συχνότητα των περιπτώσεων χρόνιας νόσου στις διάφορες μελέτες κυμαίνεται από 10-60%. Αυτή η ομάδα ασθενών αποτελεί ένα σημαντικό κλινικό πρόβλημα, καθώς απαιτεί μακροχρόνια παρακολούθηση, όχι μόνο για την ανταπόκριση ή όχι στη θεραπεία, αλλά και για την τοξικότητα των φαρμάκων που χορηγούνται. Στο σχήμα 2, εμφανίζεται μια πιθανή προσέγγιση του ασθενούς που πάσχει από χρόνια νόσο. Η παραδοχή στην οποία στηρίζεται αυτή η στρατηγική είναι ότι απαιτείται συστηματική θεραπεία για έλεγχο της νόσου. Σε περιορισμένη νόσο η τοπική θεραπεία μπορεί να είναι επαρκής. Όταν απαιτείται συστηματική θεραπεία για σοβαρή ή συμπτωματική νόσο, η κορτιζόνη παραμένει η αγωγή εκλογής. Αν η ημερήσια δόση είναι  $\leq$  από 10 mg και οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν είναι έντονες, τότε η συνέχιση αυτής της δοσολογίας είναι λογική. Αν όμως η μείωση της δόσης συνοδεύεται από επιδείνωση των συμπτωμάτων, πρέπει να εισαχθεί ένας ανοσοκατασταλτικός παράγοντας. Τα ανοσοκατασταλτικά που συνήθως χρησιμοποιούνται στη χρόνια σαρκοειδωση είναι η μεθοτρεξάτη, η αζαθειοπρίνη, η κυκλοφωσφαμίδη και η λεφλουνομίδη. Η χλωραμβουκίλη έχει χρησιμοποιηθεί με καλή σε κάποιες περιπτώσεις αποτελέσματα, όμως δε θα πρέπει πλέον να υπολογίζεται, λόγω της τοξικότητάς της. Οι παραπάνω παράγοντες φαίνεται να είναι εξίσου αποτελεσματικοί, παρότι δεν υπάρχουν μεγάλες συγκριτικές μελέτες. Ο μόνος παράγοντας που φαίνεται να υπερτερεί των άλλων είναι η κυκλοφωσφαμίδη, για την οποία μια μελέτη έδειξε ότι ωφέλησε 9 στις 10 περιπτώσεις νευροσαρκοειδωσης, οι οποίες δεν είχαν ανταποκριθεί στη μεθοτρεξάτη. Ωστόσο, η μεγαλύτερη εμπειρία υπάρχει με τη χρήση της μεθοτρεξάτης.

Συνδυασμοί κυτταροστατικών χρησιμοποιούνται στα ρευματικά νοσήματα. Στη σαρκοειδωση, μια μελέτη έδειξε όφελος



\*Σημείωση : η προσβολή ενός οργάνου όταν αφορά καρδιά ή νευρικό σύστημα, ακολουθεί τον αλγόριθμο της πολυοργανικής προσβολής.

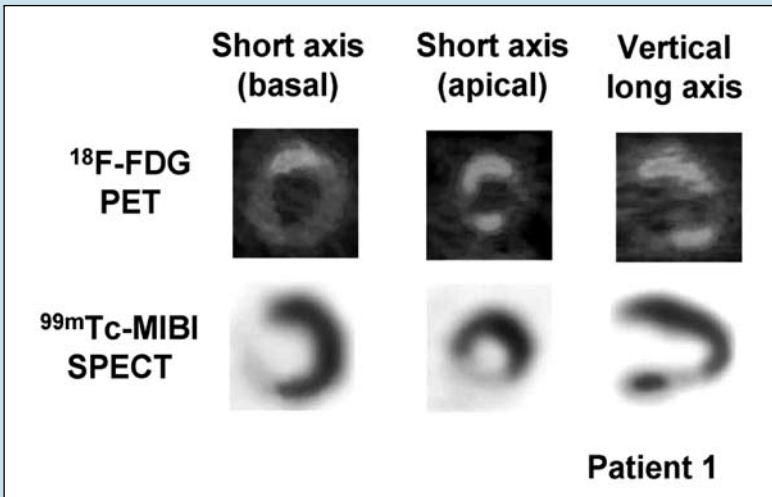
**Σχήμα 1.** Προτεινόμενη στρατηγική αντιμετώπισης της οξείας σαρκοειδωσης.

από την προσθήκη λεφλουνομίδης στη μεθοτρεξάτη. Αυτού του είδους όμως οι συνδυασμοί απαιτούν έλεγχο για αθροιστική τοξικότητα, περιλαμβανομένων των αντιδράσεων από το πεπτικό, το ήπαρ και το αιμοποιητικό σύστημα.

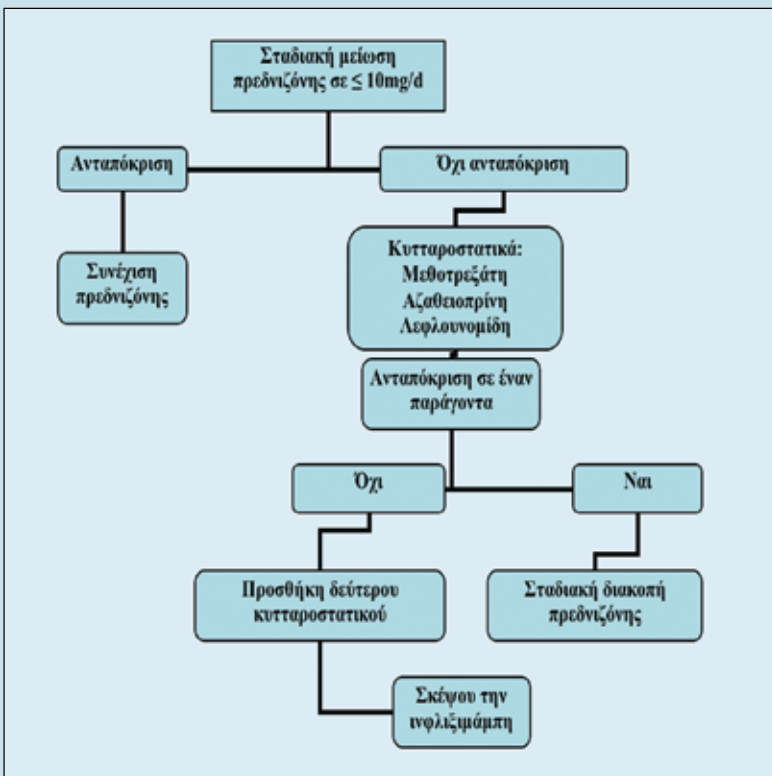
Τα ανθελανοσοικά φάρμακα έχουν φανεί χρήσιμα σε χρόνιες δερματικές εκδηλώσεις της νόσου. Έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί με επιτυχία σε διαταραχές του μεταβολισμού του ασβεστίου. Δεδομένης της χαμηλής τοξικότητας, προτιμώνται στην αντιμετώπιση της νεφρολιθίας και των χρόνιων δερματικών βλαβών, ενώ σε μια τυχαίοποιημένη μελέτη χρόνιας πνευμονικής σαρκοειδωσης, μείωσαν το ρυθμό απώλειας της πνευμονικής λειτουργικότητας. Τέλος, η χρησιμότητά τους έχει αποδειχθεί και σε κάποιες περιπτώσεις νευροσαρκοειδωσης.

### Ανθεκτική νόσος

Ένας ασθενής με σαρκοειδωση μπορεί να εμφανίζει ανθεκτι-



Εικόνα 7. Καρδιακή σαρκοείδωση (σπινθηρογράφημα με Tc και PET).



Σχήμα 2. Προτεινόμενη στρατηγική αντιμετώπισης της χρόνιας σαρκοείδωσης.

κή νόσο για αρκετούς λόγους:

1. Μη συμμόρφωση
2. Ινωτική νόσος, χωρίς περαιτέρω φλεγμονή
3. Επιπλοκή της νόσου (πνευμονική υπέρταση, υδροκέφαλος, καταρράκτης)
4. Επιπλοκές από τη θεραπεία
5. Αντίσταση στην κορτιζόνη

Τη μη συμμόρφωση θα πρέπει πάντα να την σκεπτόμαστε όταν ένας ασθενής δεν πάει καλά και συχνά οφείλεται στο φόβο εκδήλωσης παρενεργειών. Οι παρενέργειες της κορτιζόνης (σακχαρώδης διαβήτης, υπέρταση, αύξηση βάρους, οστεοπόρωση, αϋπνία και διαταραχές διάθεσης) είναι γνωστές στο ευρύ κοινό και πραγματικά σε μια μελέτη, πάνω από τους μισούς ασθενείς που ελάμβαναν 10mg πρεδνιζόνης ή περισσότερο, ανέπτυξαν τουλάχιστον μία απ'αυτές τις παρενέργειες, με μεγά-

λη επίδραση στην ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών.

Ασθενείς με ίνωση χωρίς ενεργό φλεγμονή θεωρούνται ως πάσχοντες από ανθεκτική νόσο. Σ' αυτές τις περιπτώσεις, η χρήση αντιφλεγμονωδών παραγόντων δεν αποφέρει πια βελτίωση, μπορεί ωστόσο να υπάρξει ανταπόκριση σε άλλους παράγοντες.

Οι επιπλοκές από τη νόσο μπορούν επίσης να οδηγήσουν σε κλινική επιδείνωση. Παράδειγμα αποτελεί ο υδροκέφαλος, απότοκος προηγηθείσας βλάβης του χοριοειδούς πλέγματος από μηνιγγίτιδα. Η πνευμονική υπέρταση μπορεί να προκαλέσει επίμονη δύσπνοια.

Στις επιπλοκές από τη θεραπεία περιλαμβάνονται οι λοιμώξεις.

Η αντίσταση στην κορτιζόνη μπορεί επίσης να προκαλέσει ανθεκτική νόσο. Το φαινόμενο αυτό έχει περιγραφεί στο άσθμα. Στη σαρκοείδωση έχει βρεθεί ότι τα κυψελιδικά μακροφάγα ασθενών με αντίσταση στην κορτιζόνη αυτομάτως απελευθερώνουν υψηλά επίπεδα TNF. Αυτή η παρατήρηση οδήγησε στην υπόθεση ότι ο TNF θα μπορούσε να αποτελέσει στόχο στην αντιμετώπιση τέτοιων ασθενών, παρότι η συσχέτισή του με την επιδείνωση του νοσήματος δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί. Η θαλιδομίδη είναι ένα φάρμακο με ποικίλες δράσεις, μεταξύ των οποίων και αντι-TNF δραστηριότητα. Σε διάφορες μελέτες έχει φανεί αποτελεσματική στη χρόνια δερματική σαρκοείδωση, όχι όμως και στην αντιμετώπιση πνευμονικής νόσου. Περιοριστικός στη χρήση της παράγοντας είναι και η τοξικότητά της, που περιλαμβάνει υπνηλία και περιφερική νευροπάθεια. Η τοξικότητα που εμφανίζει είναι δοσοεξαρτώμενη και λόγω του ότι στην πνευμονική σαρκοείδωση απαιτούνται υψηλές δόσεις, ο ρόλος της ίσως να περιορίζεται σε κάποιες επιλεγμένες περιπτώσεις ανθεκτικής νόσου.

Η ινφλιξιμάμπη είναι ένα χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του TNF- $\alpha$ , που έχει φανεί αποτελεσματικό στην αντιμετώπιση της ανθεκτικής σαρκοείδωσης. Οι αρχικές θετικές παρατηρήσεις οδήγησαν σε δύο διπλές τυφλές, τυχαιοποιημένες, placebo ελεγχόμενες μελέτες, που έδειξαν την αποτελεσματικότητα του παράγοντα αυτού στην αντιμετώπιση της χρόνιας πνευμονικής νόσου.

Άλλοι βιοβιολογικοί παράγοντες με ειδική αντι-TNF δραστηριότητα είναι η ετανερσέπτη και η adalimumamb.

Η ετανερσέπτη είναι ένας διαλυτός TNF υποδοχέας που δεσμεύει τον TNF στην κυκλοφορία. Μελετήθηκε ως μονοθεραπεία σε πνευμονική σαρκοείδωση, αλλά είχε θετική επίδραση σε λιγότερο από 40% των περιπτώσεων και έτσι, η μελέτη αυτή διεκόπη πρόωρα, καθώς θεωρήθηκε πολύ χαμηλή η ανταπόκριση σε σχέση με τις παρενέργειες του φαρμάκου.

Η adalimumamb είναι ένα εξανθρωποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του TNF που χορηγείται υποδορίως. Το φάρμακο αυτό φαίνεται να έχει κάποια αποτελεσματικότητα, αλλά ο ρυθμός ανταπόκρισης δεν ήταν τόσο υψηλός όσο για την ινφλιξιμάμπη. Ίσως, όμως, η αποτελεσματικότητα αυξηθεί αν χρησιμοποιηθεί σε υψηλότερες δόσεις, όπως χρησιμοποιήθηκε προσφάτως και στη νόσο Crohn. Καθώς το φάρμακο μπορεί να δοθεί σε ασθενείς που δεν ανέχονται την ινφλιξιμάμπη, ίσως να έχει κάποια θέση σε επιλεγμένες περιπτώσεις που επιλέγεται αγωγή με αντι-TNF παράγοντα.

### Φαρμακευτικοί παράγοντες

Αρκετά από τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της σαρκοείδωσης έχουν εμπλακεί και στις τρεις κατηγο-

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΣΑΡΚΟΕΙΔΩΣΗΣ**

ΦΑΡΜΑΚΟ	ΕΝΔΕΙΞΗ	ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ	ΠΑΡΕΝ/ΓΕΙΕΣ	ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ
Πρεδνιζόνη/ πρεδνιζολόνη	Οξεία, Χρόνια, Ανθεκτική	Αρχικά: 40mg/d Χρονίως: 5-40mg	↑Σ.Β, Σ.Δ., Α.Υ., οστεοπόρωση, λοιμώξεις	Οστική πυκνότητα, σάκχαρο αίματος, αρτηριακή υπέρταση
Υδροξυχλωροκίνη	Οξεία, Χρόνια	200-400mg/d	Οφθαλμικές, εξάνθημα	Οφθαλμικός έλεγχος κάθε 6-12 μήνες
Χλωροκίνη	Οξεία, Χρόνια	250-500mg/d	Οφθαλμικές, εξάνθημα	Οφθαλμικός έλεγχος κάθε 6-12 μήνες
Μεθοτρεξάτη	Χρόνια, Ανθεκτική	10-15mg άπαξ εβδομαδιαίως	Πνευμονική τοξικότητα, ηπατοτοξικότητα, λευκοπενία, ναυτία	WBC, νεφρική και ηπατική λειτουργία κάθε 1-3 μήνες
Αζαθειοπρίνη	Χρόνια, Ανθεκτική	50-200mg/d	Ναυτία, ηπατοτοξικότητα, λοιμώξεις, λευκοπενία	WBC, νεφρική και ηπατική λειτουργία κάθε 1-3 μήνες
Μυκοφαινολάτη	Χρόνια, Ανθεκτική	500-3000mg/d	Ναυτία, λοιμώξεις, διάρροιες, λευκοπενία	WBC, νεφρική και ηπατική λειτουργία κάθε 1-3 μήνες
Κυκλοφωσφαμίδη	Ανθεκτική	500-2000mg iv κάθε 2-4 εβδομ	Ναυτία, λοιμώξεις, λευκοπενία, αιμορραγική κυστίτιδα, Ca κύστεως	WBC, νεφρική λειτουργία πριν από κάθε δόση, γενική ούρων μηνιαίως
Θαλιδομίδη	Χρόνια, Ανθεκτική	50-200mg po κάθε βράδυ	Τερατογένεση, υπνηλία, περιφερική νευροπάθεια, δυσκοιλιότητα	Test εγκυμοσύνης κάθε μήνα
Μινοκυκλίνη	Οξεία, Χρόνια	100-200mg/d	Ναυτία, αναιμία, εξάνθημα	
Ινφλιξιμάμπη	Χρόνια, Ανθεκτική	Αρχικά 3-5mg ημερησίως, επανάληψη σε 2 εβδομάδες και μετά κάθε 1-2 μέρες	Αλλεργικές αντιδράσεις, λοιμώξεις, τερατογένεση	Mantoux προ της πρώτης δόσης, παρακολούθηση κατά την έγχυση

ρίες της νόσου (οξεία, χρόνια και ανθεκτική). Στον πίνακα 2 συνοψίζονται τα φάρμακα αυτά, οι ενδείξεις τους, οι δοσολογίες, οι συνήθειες παρενέργειες και οι οδηγίες παρακολούθησης κατά τη λήψη τους.

Οι περισσότερες από αυτές τις οδηγίες δεν είναι evidence-based, καθώς δεν υπάρχουν αρκετές τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές που να στηρίζουν τη χρήση των φαρμάκων αυτών, ενώ ακόμα λιγότερες είναι οι πληροφορίες σχετικά με τη σύγκριση δοσολογικών σχημάτων.

Από τα γλυκοκορτικοειδή, η πρεδνιζόνη χρησιμοποιείται κυρίως στις ΗΠΑ, ενώ στην Ευρώπη προτιμάται συνήθως η πρεδνιζολόνη. Οι ουσίες αυτές έχουν μελετηθεί εκτενώς στη θεραπεία της πνευμονικής και της εξωπνευμονικής σαρκοείδωσης. Αρκετές τυχαίοποιημένες μελέτες έχουν συγκρίνει τα κορτικοειδή με το placebo στην αντιμετώπιση της οξείας νόσου. Αν και τα αποτελέσματα έχουν υπάρξει αντιφατικά, οι μετα-αναλύσεις έχουν δείξει πως η χρήση των κορτικοειδών σχετίστηκε με σημαντική ακτινολογική βελτίωση, καθώς και με βελτίωση στη διαχυτική ικανότητα. Αυτές οι μετα-αναλύσεις απέτυχαν να δείξουν σημαντική βελτίωση στη ζωτική χωρητικότητα με τη χρήση των κορτικοειδών.

Η τοξικότητα είναι ένας σημαντικός παράγοντας κατά τη χρόνια χρήση κορτικοειδών. Για πολλά χρόνια η τοξικότητα των φαρμάκων αυτών υποβαθμιζόταν από τους γιατρούς. Αυτό εν μέρει οφειλόταν στην απουσία άλλων ικανοποιητικών λύσεων. Καθώς οι εναλλακτικοί των στεροειδών παράγοντες έχουν γίνει διαθέσιμοι, οι γιατροί έχουν γίνει πιο προσεκτικοί όσον αφορά την τοξικότητα. Η αύξηση του σωματικού βάρους αποτελεί πρόβλημα κατά την παρατεταμένη χορήγηση στεροειδών. Σε μια μελέτη, η μέση αύξηση του βάρους μετά από 6 μήνες αγωγή με πρεδνιζόνη ήταν 11 κιλά, ενώ το ανώτερο

**Η τοξικότητα είναι ένας σημαντικός παράγοντας κατά τη χρόνια χρήση κορτικοειδών. Για πολλά χρόνια η τοξικότητα των φαρμάκων αυτών υποβαθμιζόταν από τους γιατρούς. Αυτό εν μέρει οφειλόταν στην απουσία άλλων ικανοποιητικών λύσεων. Καθώς οι εναλλακτικοί των στεροειδών παράγοντες έχουν γίνει διαθέσιμοι, οι γιατροί έχουν γίνει πιο προσεκτικοί όσον αφορά την τοξικότητα**

ήταν 20 κιλά και η αύξηση αυτή ήταν τόσο μεγαλύτερη, όσο μεγαλύτερη ήταν η δόση της πρεδνιζόνης. Στη μελέτη αυτή, παρατηρήθηκαν επίσης επιδείνωση Σ.Δ. και υπέρτασης. Μια επιπλέον επιπλοκή της κορτιζονοθεραπείας είναι οι λοιμώξεις. Σε μια προοπτική μελέτη 753 ασθενών με σαρκοείδωση που παρακολούθηθηκαν για 18 μήνες σε ειδικό κέντρο σαρκοείδωσης, εν τω βάθει μυκητιασικές λοιμώξεις διαπιστώθηκαν σε 7 περιπτώσεις. Και οι επτά ασθενείς ελάμβαναν πρεδνιζόνη, ενώ 4 από αυτούς ελάμβαναν και μεθοτρεξάτη. Η οστεοπενία και η οστεοπόρωση είναι αναγνωρισμένες επιπλοκές της χρόνιας χορήγησης κορτικοειδών, ακόμα και για ασθενείς που λαμβάνουν  $\leq 10\text{mg/dl}$  πρεδνιζόνης ή ισοδύναμη δόση αυτής. Συμπληρωματική χορήγηση ασβεστίου και βιταμίνης D προτείνεται για τους ασθενείς που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για οστεοπόρωση και σε αυτούς περιλαμβάνονται και όσοι λαμβάνουν χρονίως κορτιζόνη. Για τους πάσχοντες όμως από σαρκοείδωση, τα υψηλά επίπεδα ενδογενούς



βιταμίνης D3-1,25 εγείρουν ερωτηματικά για την ανάγκη συμπληρωματικής χορήγησης ασβεστίου και βιταμίνης D, καθώς θα μπορούσε να προκληθεί υπερασβεστιαμία ή υπερασβεστουρία. Απαιτείται επομένως τακτική παρακολούθηση των επιπέδων ασβεστίου, αλλήλ και αναζήτηση συμπτωμάτων συμβατών με νεφρολιθίαση σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν συμπληρωματικά ασβέστιο. Λιγότερο αμφισβητήσιμη είναι η χρήση διφωσφονικών στους πάσχοντες από σαρκοείδωση υπό υψηλές δόσεις κορτικοειδών. Οι μελέτες έχουν αποδείξει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων αυτών και θα μπορούσαν να χορηγούνται ως πρώτη γραμμή προστασία αντί του ασβεστίου/βιταμίνης D.

### Ανθελνοσοιακοί παράγοντες

Δύο ανθελνοσοιακοί παράγοντες έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως στη θεραπεία της σαρκοείδωσης: η χλωροκίνη και η υδροξυχλωροκίνη. Παρότι και οι δύο έχουν αποδειχθεί χρήσιμοι, η ανταπόκριση στη χλωροκίνη έχει φανεί να είναι υψηλότερη. Η χλωροκίνη μάλιστα έχει δείξει πως επιβραδύνει την εξέλιξη της χρόνιας πνευμονικής νόσου, συγκρινόμενη με placebo. Συσχετίζεται όμως με υψηλότερη τοξικότητα και ιδιαίτερα με κίνδυνο άμεσης βλάβης του αμφιβληστροειδούς. Σε μία αναφορά, περισσότεροι από το 1/3 των ασθενών σε μακροχρόνια αγωγή με χλωροκίνη ανέπτυξαν οφθαλμική τοξικότητα. Η νεφρική δυσλειτουργία είναι ένας παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη οφθαλμικής τοξικότητας. Η υδροξυχλωροκίνη έχει συσχετιστεί με χαμηλότερα ποσοστά οφθαλμικής βλάβης. Στους ασθενείς υπό αγωγή με τα φάρμακα αυτά, συστήνεται οφθαλμολογικός έλεγχος κάθε 6-12 μήνες.

### Μεθοτρεξάτη

Είναι το πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενο κυτταροστατικό στη θεραπεία της σαρκοείδωσης. Έχει αποδειχθεί αποτελεσματικό στην πνευμονική, δερματική, οφθαλμική και νευρολογική νόσο. Περίπου τα 2/3 των ασθενών ανταποκρίνονται στην αγωγή, αν και σε μια μεγάλη σειρά έχει αναφερθεί και υψηλότερο ποσοστό ανταπόκρισης. Το φάρμακο γίνεται συνήθως καλά ανεκτό, ενώ η ναυτία και η λευκοπενία αποτελούν τις συχνότερες παρενέργειες, οι οποίες ωστόσο ανταποκρίνονται στη μείωση της δόσολογίας. Λιγότερο συχνές αλλά σοβαρές επιπλοκές είναι η τοξικότητα του πνεύμονα και ο αυξημένος κίνδυνος για ευκαιριακές λοιμώξεις.

Ηπατοτοξικότητα έχει επίσης καταγραφεί και για την παρακολούθησή της έχουν εκδοθεί οδηγίες. Αν και οι ρευματολόγοι δεν καταφεύγουν πλέον σε βιοψίες ήπατος ρουτίνας για την παρακολούθηση της τοξικότητας, οι δερματολόγοι που θεραπεύουν με μεθοτρεξάτη ασθενείς με ψωρίαση ακόμα θεωρούν τη βιοψία εξέταση εκλογής για τον έλεγχο της παρενέργειας αυτής. Σε μια μελέτη σε ασθενείς με σαρκοείδωση, ελήφθησαν βιοψίες ήπατος έπειτα από χορήγηση μεθοτρεξάτης συνολικής ποσότητας 1-1,5 g. Διαπιστώθηκε πως το ποσοστό της οφειλόμενης στη μεθοτρεξάτη βλάβης ήταν  $\geq 10\%$ . Ωστόσο, κανείς από τους ασθενείς αυτούς δεν ανέπτυξε μη αναστρέψιμη ηπατική βλάβη. Επομένως, στους ευρισκόμενους σε χρόνια θεραπεία συστήνεται έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας κάθε 2-3 μήνες και θα πρέπει να αξιολογείται η επίμονη άνοδος των τρανσαμινασών. Παρότι η ηπατική συμμετοχή στη σαρκοείδωση σχετίζεται συχνότερα με αύξηση της ALP, μπορεί επίσης να παρατηρηθεί αύξηση των τρανσαμινασών, ως άμεσο αποτέλεσμα της σαρκοείδωσης. Αν δεν υπάρχει άλλη πιθανή εξήγηση για την επίμονη αύξηση των τρανσαμινασών,

τότε είτε πρέπει να γίνει βιοψία ήπατος ή να διακοπεί η χορήγηση μεθοτρεξάτης.

### Αζαθειοπρίνη

Ο παράγοντας αυτός έχει ευρύτατα χρησιμοποιηθεί σε πολλά διάμεσα πνευμονικά νοσήματα, περιλαμβανομένης και της IPF. Η χρήση της στη σαρκοείδωση φαίνεται να είναι αρκετά διαδεδομένη, αλλά είναι μικρός ο αριθμός των δημοσιευμένων άρθρων που στηρίζουν τη χρήση της. Αν και κάποιοι συγγραφείς έχουν σημειώσει υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης, άλλοι έχουν δημοσιεύσει ανταπόκριση μικρότερη από 20 %. Οι διαφορές αυτές ίσως αντανακλούν τις ενδείξεις κάθε φορά της χρησιμοποίησής της. Στις μελέτες με τα χαμηλά ποσοστά, οι ασθενείς φαίνεται πως έπασχαν από ανθεκτική νόσο. Σε μια αναδρομική μελέτη κυτταροστατικών σε ασθενείς με οφθαλμική σαρκοείδωση, η μη ανταπόκριση στη μεθοτρεξάτη συνήθως προεξοφλούσε μη ανταπόκριση και στην αζαθειοπρίνη, όταν δίνονταν ως μονοθεραπεία. Ωστόσο, ο συνδυασμός των φαρμάκων αυτών ήταν αποτελεσματικός στο 70 % των περιπτώσεων. Το προφίλ τοξικότητας της αζαθειοπρίνης είναι παρόμοιο με αυτό της μεθοτρεξάτης. Προκαλεί ναυτία και λευκοπενία και απαιτείται τακτικός πλήρης αιματολογικός έλεγχος. Η αζαθειοπρίνη μεταβολίζεται με τη βοήθεια του ενζύμου θειοπουριν-μεθυλ-τρανσφεράση, του οποίου η δραστηριότητα καθορίζεται γενετικά. Οι ομοζυγώτες για την έλλειψη του ενζύμου βρίσκονται σε μεγάλο κίνδυνο για την ανάπτυξη τοξικότητας. Τα επίπεδα του ενζύμου μπορούν να μετρηθούν και αναλόγως να σχεδιαστεί η θεραπεία. Μια άλλη επιλογή πάντως είναι να μετρώνται τα WBC για 4 εβδομάδες, καθώς οι ασθενείς με έλλειψη του ενζύμου αναπτύσσουν ουδετεροπενία σύντομα μετά την έναρξη της αγωγής. Το πλεονέκτημα της αζαθειοπρίνης σε σύγκριση με τη μεθοτρεξάτη είναι η χαμηλή ηπατοτοξικότητα. Σε πάσχοντες από σαρκοείδωση με σημαντική ηπατική προσβολή, η αζαθειοπρίνη είναι ένας χρήσιμος εναλλακτικός των στεροειδών παράγοντας.

### Λεφλουνομίδη

Αυτό το φάρμακο χορηγείται ως εναλλακτικό της μεθοτρεξάτης για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Προκαλεί μικρότερη τοξικότητα του γαστρεντερικού, αλλά είναι ηπατοτοξικό. Στη ρευματοειδή αρθρίτιδα ίσως να είναι λιγότερο αποτελεσματικό από τη μεθοτρεξάτη. Στη θεραπεία της χρόνιας σαρκοείδωσης, έχει αποδειχθεί αποτελεσματικό, με ποσοστά ανταπόκρισης παρόμοια με της μεθοτρεξάτης. Έχει, όπως και η αζαθειοπρίνη, κάποιες διαφορές στην τοξικότητα από τη μεθοτρεξάτη, που μπορεί να καταστήσουν τη χρήση της λογική εναλλακτική λύση. Για παράδειγμα, έχει μικρότερη πνευμονική τοξικότητα και μερικοί ασθενείς που είχαν πνευμονικά συμπτώματα σχετιζόμενα με τη μεθοτρεξάτη θεραπεύτηκαν επιτυχώς με λεφλουνομίδη. Πάντως και αυτή έχει σχετιστεί με πνευμονική τοξικότητα σε μερικούς ασθενείς, ενώ τοξικότητα του γαστρεντερικού και ηπατοτοξικότητα μπορούν επίσης να εκδηλωθούν. Παρότι δε συστήνονται βιοψίες ήπατος για την παρακολούθηση της ηπατοτοξικότητας, έλεγχος της ηπατικής βιοχημείας θα πρέπει να γίνεται κάθε 2-3 μήνες. Έχει αποδειχθεί πως η δράση της λεφλουνομίδης είναι συνεργική της μεθοτρεξάτης, στη θεραπεία της ρευματοειδούς και παρόμοια συνεργικότητα έχει παρατηρηθεί και στη σαρκοείδωση.

### Μυκοφαινολάτη

Αυτό το φάρμακο τελευταία έχει αναφερθεί ως χρήσιμο στη ⇨

⇒ θεραπεία διαμέσων πνευμονοπαθειών που σχετίζονται με κοιλιαγόνια αγγειακά νοσήματα. Έχει επίσης αναφερθεί ως αποτελεσματικό στη θεραπεία κάποιων πασχόντων από δερματική ή νεφρική σαρκοείδωση. Παρότι ουδετεροπενία μπορεί να παρατηρηθεί, η συχνότητά της είναι μικρότερη των κλασσικών κυτταροστατικών. Δοσοεξαρτώμενες ναυτία και διάρροια μπορούν επίσης να προκληθούν.

### Κυκλοφωσφαμίδη

Αυτός ο ισχυρός κυτταροστατικός παράγοντας έχει φανεί αποτελεσματικός στην αντιμετώπιση της ανθεκτικής νευροσαρκοείδωσης σε δύο μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν επαναλαμβανόμενες ενδοφλέβιες θεραπείες. Η iv χορήγηση της αγωγής κάθε 2 εβδομάδες μιμείται την αποτελεσματικότητα της καθημερινής, από του στόματος χορήγησης, με πολύ όμως χαμηλότερη τοξικότητα. Οι κύριες επιπλοκές περιλαμβάνουν λευκοπενία, ναυτία, αιμορραγική κυστίτιδα και αύξηση του κινδύνου για κακοήθεια. Για πάσχοντες από Wegener, με καθημερινή από του στόματος χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης για πάνω από ένα χρόνο, έχει αναφερθεί σημαντικός κίνδυνος για αιμορραγική κυστίτιδα και καρκίνο της ουροδόχου κύστης. Η τοξικότητα του φαρμάκου περιορίζει τη χρήση του, σε περιπτώσεις ανθεκτικής μόνο νόσου.

### Θαλιδομίδη

Οι πρώτες αναφορές για αποτελεσματική αντιμετώπιση της σαρκοείδωσης με θαλιδομίδη εισήγαγαν μια νέα προσέγγιση. Φαίνεται πως το φάρμακο μειώνει την απελευθέρωση του TNF από τα κυψελιδικά μακροφάγα, αν και η αποτελεσματικότητά της στην αντιμετώπιση της σαρκοείδωσης μάλλον οφείλεται και σε άλλους παράγοντες. Για την εκτίμηση της θεραπείας σε ασθενείς με χρόνια δερματική νόσο, βιοψίες δέρματος ελήφθησαν πριν και μετά την αγωγή. Παρά τη βελτίωση των δερματικών βλαβών, δε διαπιστώθηκε μείωση στα επίπεδα TNF. Το φάρμακο φαίνεται να επηρεάζει διάφορες κυτοκίνες που εμπλέκονται στη φλεγμονώδη διαδικασία της σαρκοείδωσης και έχει δείξει αποτελεσματικό στην αντιμετώπιση χρόνιων καταστάσεων, όπως ο χειμετιλώδης λύκος. Για μη δερματική νόσο, τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα. Πολλές από τις παρενέργειες της θαλιδομίδης, όπως η υπνηλία, η δυσκοιλιότητα και η περιφερική νευροπάθεια, είναι δοσοεξαρτώμενες. Επομένως, οι υψηλότερες δόσεις που απαιτούνται για κάποιες συστηματικές εκδηλώσεις ίσως να μην γίνονται ανεκτές. Η τερατογένεση δεν είναι δοσοεξαρτώμενη και οι ασθενείς που λαμβάνουν το φάρμακο δεν επιτρέπεται να συλλάβουν.

### Ινφλιξιμάμπη

Το χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα ινφλιξιμάμπη έχει φανεί αποτελεσματικό στη θεραπεία της χρόνιας πνευμονικής σαρκοείδωσης. Αποτελεσματικότητα έχει ανακοινωθεί και για ανθεκτική δερματική, οφθαλμική και νευρολογική νόσο. Χορηγείται ενδοφλεβίως δύο φορές την εβδομάδα, για τις δύο πρώτες δόσεις, και έπειτα κάθε 4 με 8 εβδομάδες. Το αποτέλεσμα εκδηλώνεται μέσα στις πρώτες 6 εβδομάδες της θεραπείας. Αντιδράσεις στην έγχυση έχουν αναφερθεί σε πάνω από 20% των ασθενών με αρθρίτιδα. Μάλιστα, αυξημένος είναι ο κίνδυνος για αυτούς που δε λαμβάνουν παράλληλα και μεθοτρεξάτη. Ωστόσο για τους ασθενείς με σαρκοείδωση, οι αντιδράσεις στην έγχυση δεν ήταν αξιοσημείωτες. Άλλος κίνδυνος από την αγωγή με ινφλιξιμάμπη είναι η αυξημένη συχνότητα λοιμώξεων, ιδίως της φυματίωσης. Ο κίνδυνος κυρίως αφορά σε επα-

νενεργοποίηση λανθάνουσας νόσου. Οι αντι-TNF παράγοντες, όπως η ινφλιξιμάμπη, έχουν σχετιστεί με αυξημένη θνητότητα σε ασθενείς με προχωρημένη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Ένας άγνωστος ακόμα παράγοντας είναι ο κίνδυνος ανάπτυξης κακοήθειας. Αυξημένη συχνότητα λεμφώματος ανευρέθη σε ασθενείς που ελάμβαναν ινφλιξιμάμπη για νόσο του Crohn, αλλά όχι και στους πάσχοντες από ρευματοειδή αρθρίτιδα. Ενδιαφέρον επίσης είναι πως έχουν υπάρξει περιπτώσεις σαρκοείδωσης που εμφανίστηκαν σε ασθενείς, ενώ βρίσκονταν υπό αγωγή με ινφλιξιμάμπη και ετανερσέπτη για άλλες παθήσεις. Αυτές οι περιπτώσεις δείχνουν ότι η συμπτωματική σαρκοείδωση προκαλείται από την αλληλεπίδραση κυτοκινών και ότι η μονοθεραπεία δεν είναι αποτελεσματική σε όλους τους ασθενείς.

Ο ρόλος άλλων αντι-TNF παραγόντων στη θεραπεία της σαρκοείδωσης δεν είναι ξεκαθαρισμένος. Η τοξικότητα των παραγόντων αυτών φαίνεται να είναι παρόμοια με της ινφλιξιμάμπης, εκτός του χαμηλότερου κινδύνου για φυματίωση και άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις. Ο κίνδυνος αυτός είναι υπαρκτός, αλλά φαίνεται να αφορά σε πιο παρατεταμένες θεραπείες.

### Κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία της πνευμονικής σαρκοείδωσης (BTS 2008)

Το 2008 η BTS εξέδωσε κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία των διαμέσων πνευμονοπαθειών. Σε αυτές αναφέρεται ότι πριν τη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής για τη θεραπεία της πνευμονικής σαρκοείδωσης, πρέπει να ληφθούν υπόψη τα παρακάτω δεδομένα:

1. Η νόσος υποχωρεί αυτόματα σε ποσοστό 55-90% σε ασθενείς με σαρκοείδωση σταδίου I, σε ποσοστό 40-70% σε ασθενείς με νόσο σταδίου II και σε ποσοστό 10-20% σε ασθενείς με νόσο σταδίου III.
2. Οι περισσότερες περιπτώσεις αυτόματης υποχώρησης της νόσου συμβαίνουν κατά τους πρώτους 6 μήνες.
3. Η φυσική πορεία της νόσου ποικίλλει και είναι δύσκολο να προβλέψει κανείς την πορεία και την πρόγνωση της.
4. Υπάρχουν σημαντικές διαφορές ανάλογα με τη φυλή του πάσχοντα σε ότι αφορά στη σοβαρότητα της νόσου και την προσβολή συγκεκριμένων οργάνων.
5. Δε γνωρίζουμε τη μακροπρόθεσμη επίδραση της φαρμακευτικής αγωγής στην εξέλιξη της νόσου.

Τα βασικά σημεία των συστάσεων της BTS για τη θεραπεία της πνευμονικής σαρκοείδωσης είναι:

- Δε συνιστάται αγωγή σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με νόσο σταδίου I, λόγω του υψηλού ποσοστού αυτόματης υποχώρησης της νόσου σε αυτήν την κατηγορία των ασθενών.
- Δε συνιστάται αγωγή σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με νόσο σταδίου II και III, ήπια διαταραχή της πνευμονικής λειτουργίας και σταθερή νόσο, λόγω του υψηλού ποσοστού αυτόματης υποχώρησης της νόσου σε αυτήν την κατηγορία των ασθενών.
- Σε ασθενείς με εξελισσόμενη νόσο (όπως αυτό εκτιμάται από την ακτινολογική ή λειτουργική επιδείνωση της πνευμονικής νόσου, την παρουσία σημαντικών συμπτωμάτων ή την προσβολή εξωπνευμονικών οργάνων που χρήζουν αγωγής) τα από του στόματος κορτικοστεροειδή αποτελούν τη θεραπεία πρώτης γραμμής.
- Πρέπει να χορηγείται θεραπεία με πρεδνιζολόνη (ή άλλο ανάλογο κορτικοστεροειδές) σε δόση 0.5 mg/kg/ημέρα για 4 εβδομάδες. Στη συνέχεια, η δόση μειώνεται και εξατομικεύεται στο επίπεδο εκείνο που ελέγχει τα συμπτώματα του α-



σθενή και την εξέλιξη της νόσου. Η αγωγή πρέπει να έχει διάρκεια 6-24 μήνες.

- Πρέπει να συγχρηγοούνται διφωσφονικά για την πρόληψη της οστεοπόρωσης που προκαλεί η χρόνια χορήγηση κορτικοστεροειδών.
- Τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, ως αρχική θεραπεία της νόσου ή ως θεραπεία συντήρησης, δεν παρέχουν σημαντικό όφελος. Σε επιλεγμένους ασθενείς είναι πιθανό να βοηθήσουν στον έλεγχο συμπτωμάτων, όπως ο βήχας.
- Τα ανοσοκατασταλτικά και αντιφλεγμονώδη φάρμακα, εκτός των κορτικοστεροειδών, που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της σαρκοείδωσης έχουν περιορισμένο ρόλο. Χρησιμοποιούνται σε ασθενείς στους οποίους η χορήγηση κορτικοστεροειδών έχει αποτύχει στον έλεγχο της νόσου ή έχει προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Η μεθοτρεξάτη αποτελεί προς το παρόν το φάρμακο εκλογής
- Η μεταμόσχευση πνεύμονα πρέπει να εξετάζεται σε περιπτώσεις πνευμονικής σαρκοείδωσης τελικού σταδίου.

## Βιβλιογραφία

- Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. *Sarcoidosis Vase Diffuse Lung Dis* 1999; 16:149-73.
- Baughman RP, du Bois RM, Lower EE. *Sarcoidosis*. *Lancet* 2003; 361:1111-8.
- Bradley DA, Lower EE, Baughman RP. Diagnosis and management of spinal cord sarcoidosis. *Sarcoidosis Vase Diffuse Lung Dis* 2006; 23:58-65.
- Neville E, Walker AN, James DG. Prognostic factors predicting the outcome of sarcoidosis: an analysis of 818 patients. *Q J Med* 1983; 208:525-33.
- Baughman RP, Judson MA, Teirstein A, et al. Presenting characteristics as predictors of duration of treatment in sarcoidosis. *QJM* 2006; 99(5):307-15.
- Nagai S, Shigematsu M, Hamada K., et al. Clinical courses and prognoses of pulmonary sarcoidosis. *Curry Opin Pulm Med* 1999; 5(5):293-8.1.
- Pietinalho A, Furuya K, Yomaguchi E, et al. The angiotensin-converting enzyme DD gene is associated with poor prognosis in Finnish sarcoidosis patients. *Bur Respir J* 1999; 13:723-6.
- Rizzato G, Fraioli P, Montemurro L. Nephrolithiasis as a presenting feature of chronic sarcoidosis. *Thorax* 1995; 50(5):555-9.
- Sulica R, Teirstein AS., Kakarla S, et al. Distinctive clinical, radiographic, and functional characteristics of patients with sarcoidosis-related pulmonary hypertension. *Chest* 2005; 128(3):1483-9.
- Baughman RP, Winget DR, Bowen EH, et al. Predicting respiratory failure in sarcoidosis patients. *Sarcoidosis* 1997; 14:154-8.
- Mana J, Murooal J. Erythema, nodosum. *Clin Dermatol* 2007; 25(3):288-94.
- Sharma OP. Sarcoidosis: a historical perspective. *Clin Dermatol* 2007; 25(3):232-41.
- Mana J., Gomez VC, Montero A, et al. Lofgren's syndrome revisited: a study of 186 patients. *Am J Med* 1999; 107(3):240-5.
- Sato H, Crutters JC, Pntelidis P, et al. HLA-DQB1\*0201; a marker for good prognosis in British and Dutch patients with sarcoidosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 27(4):406-12.
- Grunewald J, Eklund A. Sex-specific manifestations of Lofgren's syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(1):40-4.
- Baughman RP, Judson MA, Teirstein AS, et al. Thalidomide for chronic sarcoidosis. *Chest* 2002; 122:227-32.
- Spiteri MA, Matthey F, Gordon T, et al. Lupus pernio: a clinico-radiological study of thirty-five cases. *Br J Dermatol* 1985; 112(3):315-22.
- Baughman RP, Lower EG. Infliximab for refractory sarcoidosis. *Sarcoidosis Vase Diffuse Lung Dis* 2001; 18:70-4.
- Chan SM, Hudson M, Weis E. Anterior and intermediate uveitis cases referred to a tertiary centre in Alberta. *Can J Ophthalmol* 2007; 42(6):860-4.
- Bradley DA, Baughman RP, Raymond L, et al. Ocular manifestations of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2002; 23:543-8.
- Ohara K, Judson MA, Baughman RP. Clinical aspects of ocular sarcoidosis. In: Drent. M, Costabel U, editors. *Sarcoidosis*. Wakefield (UK): The Charlesworth Group. 2005. p. 188-209.
- Baughman RP, Lower BE, Bradley DA, et al. Etanercept for refractory ocular sarcoidosis: results of a double-blind randomized trial. *Chest* 2005; 128(2):1062-7.
- Lower EE, Broderick JP, Brott TG, et al. Diagnosis and management of neurologic sarcoidosis. *Arch Intern Med* 1997; 157:1864-8.
- Agbogou BN, Stern BJ, Sewell C, et al. Therapeutic considerations in patients with refractory neurosarcoidosis. *Arch Neurol* 1995; 52:875-9.
- Deng JC, Baughman RP, Lynch JP. Cardiac involvement in sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2002; 23:513-28.
- Rizzato G, Colombo P. Nephrolithiasis as a presenting feature of chronic sarcoidosis; a prospective study. *Sarcoidosis* 1996; 13:167-72.
- 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(5):437-8.
- Rohatgi PK. Osseous sarcoidosis. *Semin Respir Med* 1992; 13:468-88.
- Gibson CJ, Prescott RJ, Muers MF, et al. British Thoracic Society Sarcoidosis study effects of long-term corticosteroid treatment. *Thorax* 1996; 51(3):238-47.
- Gottlieb JE, Israel HL, Steiner RM, et al. Outcome in sarcoidosis. The relationship of relapse to corticosteroid therapy. *Chest* 1997; 111(3): 623-31.
- Hunninghake GW, Gilbert S, Pucringer R, et al. Outcome of the treatment for sarcoidosis. *Am J Respir Cnl Care Med* 1994; 149(4 Pt. 1):893-8.
- Rizzato G, Montemurro L, Colombo P. The late follow-up of chronic sarcoid patients previously treated with corticosteroids. *Sarcoidosis* 1998; 15:52-8.
- Volden G Successful treatment of chronic skin diseases with, clobetasol propionate and a hydrocolloid occlusive dressing *Acta Derm Venereol* 1992; 72(1):69-71.
- Katoh N, Mihara I-J, Yasuno H. Cutaneous sarcoidosis successfully treated with topical tacrolimus. *Br J Dermatol* 2002; 147(1):154-6.
- Cliff S, Felix RH, Singh L, et al. The successful treatment of lupus pernio with the flashlamp pulsed dye laser. *J Cutan Laser Ther* 1999; 1(1):49-52.
- Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, et al. Clinical characteristics of patients in a case-control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1885-9.
- 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; 116:424-31.
- Pietinalho A, Tukiainen P, Haahtela T, et al. Early treatment of stage U sarcoidosis improves 5-year pulmonary function. *Chest* 2002; 121:24-31.
- Alberts C, van der Mark TW, Jansen I-M. Inhaled hudesonide in pulmonary sarcoidosis: a double-blind, placebo-controlled study. Dutch Study Group on Pulmonary Sarcoidosis *Eur Respir J* 1995; 8(5):682-8.
- Spiteri MA, Newman SP, Clarke SW, et al. Inhaled corticosteroids can modulate the immunopathogenesis of pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J* 1989; 2(3):218-24.
- Zych D, Pawlicka L, Zielinski J. Inhaled budesonide vs prednisone in the maintenance treatment of pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1993; 10:56-61.
- 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(3):285-90.
- Baughman RP, Inanuzzi MC, Lower EE, Mat. Use of fluticasone in acute symptomatic pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vase Diffuse Lung Dis* 2002; 19(3):198-204.
- Du Bois RM, Greenhulgh PM, Southcott AM, et al. Randomized trial of inhaled fluticasone propionate in chronic stable pulmonary sarcoidosis: a pilot study. *Eur Respir J* 1999; 13(6):1345-50.
- Baughman RP, Lower EE. Evidence-based therapy for cutaneous sarcoidosis. *Clin Dermatol* 2007; 25(3):334-40.
- Siltzbach LE, Teirstein AS. Chloroquine therapy in 43 patients with intrathoracic and cutaneous sarcoidosis. *Acta Med Scand* 1964; 425:302S-RS.
- Boughman RP, Selroos O. Evidence-based approach to the treatment of sarcoidosis. In Gibson PO, Abramson M., Wood-Baker R. editors. *Evidence-based respiratory medicine*. Maiden (MA):Blockwell Publishing Ltd.; 2005, p.491-508.
- Judson MA An approach to the treatment of pulmonary sarcoidosis with corticosteroids, the six phases of treatment *Chest* 1999; 115(4): 1158-65.
- Baughman RP, Winget DR, Lower EE. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis, results of a double blind, randomized trial *Sarcoidosis Vase Diffuse Lung Dis* 2000; 17:60-6.
- Lower EE, Baughman RP. Prolonged use of methotrexate for sarcoidosis. *Arch Intern Med* 1995; 155:846-51.
- Vucinic VM. What is the future of methotrexate in sarcoidosis? A study and review. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8(5):470-6.
- Muller-Quernheim J, Kienasi K, Held M, et al. Treatment of chronic sarcoidosis with an azathio-prine/prednisolone regimen. *Eur Respir J* 1999; 14(5):1177-22.
- Lewis SJ, Ainslie CM, Bateman ED. Efficacy of azathioprine as second-line treatment in pulmonary sarcoidosis *Sarcoidosis Vase Diffuse Lung Dis* 1999; 16:87-92.
- Kouba DJ, Mimouni D, Rencic A, et al. Mycophenolate mofetil may serve as a steroid-sparing agent for sarcoidosis. *Br J Dermatol* 2003; 148(1):147-8.
- Baughman RP, Lower EE. Leflunomide for chronic sarcoidosis. *Sarcoidosis Vase Diffuse Lung Dis* 2004; 21:43-8.
- Kataria YP. Chlorambucil in sarcoidosis. *Chest* 1980; 78:36-42.
- Baughman HP, Lower BE. Alternatives to corticosteroids in the treatment of sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1997; 14:121-30.
- Baughman RP, Lower EE, Bradley DA, et al. Use of cytotoxic therapy for chronic ocular sarcoidosis. *Sarcoidosis Vase Diffuse Lung Dis* 1999; 16:517.
- Gedalia A, Molina JF, Ellis GS, et al. Low-dose methotrexate therapy for childhood sarcoidosis. *J Pediatr*. 1997; 130:25-9.
- 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(9):726-33.
- Weinblatt ME, Kremer JM, Coblyn JS, et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of combination treatment with methotrexate and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1322-8.
- Chloroquine in the treatment of sarcoidosis. A report from the Research Committee of the British Tuberculosis Association. *Tubercle* 1967; 48(4): 257-72.
- Jones CE, Callen JP. Hydroxychloroquine is effective therapy for control of cutaneous sarcoid granulomas. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23(3 Pt 1):487-9.
- O'Leary TJ, Jones G, Yip A, et al. The effects of chloroquine on serum 1,25-dihydroxyvitamin D and calcium metabolism in sarcoidosis. *N Engl J Mod* 1986; 315(12):727-30.
- Baltzan M, Mehta S, Kirkham TH, et al. Randomized trial of prolonged chloroquine therapy in advanced pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(1):1927.
- Sharma OP. Effectiveness of chloroquine and hydroxychloroquine in treating selected patients with sarcoidosis with neurologic involvement. *Arch Neurol* 1998; 55: 1248-54.
- Cox CE, Donohue JF, Brown CD, et al. The sarcoidosis health questionnaire. A new measure of health-related quality of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:323-9.
- Benzagmout M, Boujaf S, Gongora-Rivera F, et al. Neurosarcoidosis which manifested as acute hydrocephalus: diagnosis and treatment. *Intern Med* 2007; 46(18):1601-4.
- Baughman RP, Engel PJ, Meyer CA, et al. Pulmonary hypertension in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vase Disuse Lung Dis* 2006; 23:108-16.
- Shorr AF, Helman DL, Davies DB, et al. Pulmonary hypertension in advanced sarcoidosis: epidemiology and clinical characteristics. *Eur Respir J* 2005; 25(5):783-8.
- Baughman RP, Lower EE. Fungal infections as a complication of therapy for sarcoidosis. *Q J Med* 2005; 98:451-6.
- Barnes PJ. Corticosteroid resistance in airway disease *Proc Am Thorac Soc* 2004; 1(3):264-8.

- ⇒ 73. Hew M, Bhavsar P, Torrego A, et al. Relative corticosteroid insensitivity of peripheral blood mononuclear cells in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(2):134-41.
74. Goleva E, Hauk PJ, Boguniewicz, et al. Airway remodeling and lack of bronchodilator response in steroid-resistant asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120(5):1065-72.
75. Ziegenhagen MW, Rothe ME, Zissel G, et al. Exaggerated TNF-alpha release of alveolar macrophages in corticosteroid resistant sarcoidosis. *Sarcoidosis Vase Diffuse Lung Dis* 2002; 185-90.
76. Baughman RJ Iannuzzi M. Tumour necrosis factor in sarcoidosis and its potential for targeted therapy. *Bio Drugs* 2003; 17(6):425-31.
77. Nguyen YT, Dupuy A, Cordoliani F, et al. Treatment of cutaneous sarcoidosis with thalidomide. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50(2):235-41.
78. Judson MA, Silvestri J, Hartung C, et al. The effect of thalidomide on corticosteroid dependent pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vase Diffuse Lung Dis* 2006; 23(1):51-7.
79. Yee AM, Pochapin MB Treatment of complicated sarcoidosis with infliximab antitumor necrosis-alpha therapy. *Ann Intern Med* 2001; 135:27-31.
80. Baughman RP, Bradley DA, Lower EE. Infliximab for chronic ocular inflammation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2005; 43:7-11.
81. Doty JD, Mazur JE, Judson MA. Treatment of sarcoidosis with infliximab. *Chest* 2005; 127(3):1064-71.
82. Saleh S, Ghodsian S, Yakimova V, et al. Effectiveness of infliximab in treating selected patients with sarcoidosis. *Respir Med* 2006; 100(11):2053-9.
83. Sweiss NJ, Welsh MJ, Curran JJ, et al. Tumor necrosis factor inhibition as a novel treatment for refractory sarcoidosis. *Arthritis Rheum* 2005; 53(5):788-91.
84. Baughman RP, Drent M, Kavuru M, et al. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(7):795-802.
85. Rossman MD, Newman LS, Baughman RP, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of infliximab in patients with active pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vase Diffuse Lung Dis* 2006; 23:201-8.
86. Utz JP, Limper AH, Kalra S, et al. Etanercept for the treatment of stage I and III progressive pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2003; 124(1):177-85.
87. Baughman RP. Tumor necrosis factor inhibition in treating sarcoidosis: the American experience. *Revista Portuguesa de Pneumologia* 2007; 13(2):547-50.
88. Callejas-Rubio JL, Ortego-Centero N, Lopez-Perez L, et al. Treatment of therapy-resistant sarcoidosis with adalimumab. *Clin Rheumatol* 2006; 25:596-7.
89. Heffernan MP, Smith DT. Adalimumab for treatment of cutaneous sarcoidosis. *Arch Dermatol* 2006; 142(1):7-9.
90. Sandborn WJ, Rutgerts P, Linns II, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn's disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146(12):829-38.
91. Puramothayan S, Jones PW. Corticosteroid therapy in pulmonary sarcoidosis: a systematic review. *JAMA* 2002; 287:1301-7.
92. Paramothayan S, Lasserson T, Walters EH. Immunosuppressive and cytotoxic therapy for pulmonary sarcoidosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3):CD003536.
93. Israel HL, Fouls DW, Beggs RA. A controlled trial of prednisone treatment of sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1973; 107:609-14.
94. Pictinalho A, Lindholm A, Baabela T, et al. Inhaled budesonide for treatment of pulmonary sarcoidosis. Results of a double-blinded placebo-controlled, multicentre study. *Eur Respir J* 1996; 9:406s.
95. Selroos O, Sellergren JTL. Corticosteroid therapy of pulmonary sarcoidosis. *Scand J Respir Dis* 1979; 60:215-21.
96. Everhart JE, Lombardero M, Lake JR, et al. Weight change and obesity alter liver transplantation: incidence and risk factors. *Liver Transpl Surg* 1998; 4(4):285-96.
97. Habib GS, Haj S. Bone mineral density in patients with early rheumatoid arthritis treated with corticosteroids. *Clin Rheumatol* 2005; 24(2):129-33.
98. Ton FN, Gunawardene SC, Lee H, et al. Effects of low-dose prednisone on bone metabolism. *J Bone Miner Res* 2005; 20(3):464-70.
99. Adler RA, Funkhouser HL, Petkov VJ, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with sarcoidosis. *Am J Med Sci* 2003; 325(1):1-6.
100. Rizzato G, Tosi G, Mella C, et al. Prednisone-induced bone loss in sarcoidosis: a risk especially frequent in postmenopausal women. *Sarcoidosis* 1988; 5(2):93-8.
101. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-induced Osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. *Arthritis Rheum* 2001; 44(7):1496-503.
102. Adler RA, Hochberg MC. Suggested guidelines for evaluation and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis for the Department of Veterans Affairs. *Arch Intern Med* 2003; 163(21):2619-24.
103. Rizzato G. Clinical impact of bone and calcium metabolism changes in sarcoidosis. *Thorax* 1998; 53(5):425-9.
104. Sharma OP. Vitamin D, calcium and sarcoidosis. *Chest* 1996; 109(2):535-9.
105. Gallacher SJ, Fenner JA, Anderson K, et al. Intravenous pamidronate in the treatment of osteoporosis associated with corticosteroid-dependent lung disease: an open pilot study. *Thorax* 1992; 47(11):932-6.
106. Rizzato G, Montermirro L. Reversibility of exogenous corticosteroid-induced bone loss. *Eur Respir J* 1993; 6(1):116-9.
107. Gonnelli S, Rattoli P, Cepoluto C, et al. Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis with alendronate in sarcoid patients. *Calcif Tissue Int* 1997; 61(5):382-5.
108. Barrel PR, Roux P, Robinson IS, et al. Visual function and long-term chloroquine treatment. *S Afr Med J* 1994; 84:32-4.
109. Rafzu-Casillas R, Cardenas F, Morales Y, et al. Factors associated with chloroquine-induced retinopathy in rheumatic diseases. *Lupus* 2004; 13(2):119-24.
110. Leecharoen S, Wangkaew S, Louthrenoo W. Ocular side effects of chloroquine in patients with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and scleroderma. *J Med Assoc Thai* 2007; 90(1):52-8.
111. Yam JC, Kwok AK. Ocular toxicity of hydroxychloroquine. *Hong Kong Med J* 2006; 12(4):294-304.
112. Marmor MF, Carr RE, Easlerbrook M, et al. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2002; 109(7):1377-82.
113. Silman A, Shipley M. Ophthalmological monitoring for hydroxychloroquine toxicity: a scientific review of available data. *Br J Rheumatol* 1997; 36(5):599-601.
114. Baughman RP, Lower BE. A clinical approach to the use of methotrexate for sarcoidosis. *Thorax* 1999; 54:742-6.
115. Ziaman DA, McCune WJ, Tino G, et al. Drug-induced pneumonitis: the role of methotrexate-  
Sarcoidosis Vase Diffuse Lung Dis 2001; 18(3):243-52.
116. Kremer JM, Alarcón GS, Lightfoot RW JR, et al. Methotrexate for rheumatoid arthritis. Suggested guidelines for monitoring liver toxicity. *American College of Rheumatology. Arthritis Rheum* 1994; 37(3):316-28.
117. Roenigk EH, Auerbach R, Maibach HI, et al. Methotrexate guidelines revised. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6:145-55.
118. Baughman RP, Weber FL, Bejarano PB, et al. Methotrexate for chronic sarcoidosis: hepatotoxicity assessed by liver biopsy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:A342.
119. Demedts M, Behr J, Buhl R, et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 353(2):2229-12.
120. Raghu G, Depaso WJ, Cain K, et al. Azathioprine combined with prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144(2):291-6.
121. Baughman RP, Lower EE. Steroid-sparing alternative treatments for sarcoidosis. *Clin Chest Med* 1997; 18:853-64.
122. Mosam A, Morar N. Recalcitrant cutaneous sarcoidosis: an evidence-based sequential approach. *J Dermatol Treat* 2004; 15(6):353-9.
123. Escousse A, Mouason C, Santona L, et al. Azathioprine-induced pancytopenia, in homogenous thiopurine methyltransferase-deficient renal transplant recipients: a family study. *Transplant Proc* 1995; 27:1739-42.
124. Soria-Royer C, Legendre C, Mircheva J, et al. Thiopurine-methyl-transferase activity to assess azathioprine myelotoxicity in renal transplant recipients. *Lancet* 1993; 341(8860):1593-4.
125. Kennedy PT, Zakaria N, Modawi SB, et al. Natural history of hepatic sarcoidosis and its response to treatment. *Eur J Gastroenterol-Hepatol* 2006; 18(7):721-6.
126. Osiri M, Shea B, Robinson V, et al. Leftunomide for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta analysis. *J Rheumatol* 2003; 30(6):1182-90.
127. 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(6):655-65.
128. Majithia V, Sanders S, Harisdangkul V, et al. Successful treatment of sarcoidosis with leflunomide. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42(5):700-2.
129. Savage RL, Highton J, Boyd IV, et al. Pneumonitis associated with leflunomide: a profile of New Zealand and Australian reports. *Intern Med J* 2006; 36(3):162-9.
130. Chan V, Tett SE. How is leflunomide prescribed and used in Australia? Analysis of prescribing and adverse effect reporting. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; 15(7):485-93.
131. Swigris JJ, Olson AL, Fischer A, et al. Mycophenolate mofetil is safe, well-tolerated, and preserves lung function in patients with connective tissue disease-related interstitial lung disease. *Chest* 2006; 130(1):30-6.
132. Zamora AC, Walters PJ, Collard NR, et al. Use of mycophenolate mofetil to treat scleroderma-associated interstitial lung disease. *Respir Med* 2008; 102(1):150-5.
133. Moudgil A, Praygodzki KM, Kher KK. Successful steroid-sparing treatment of renal limited sarcoidosis with mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol* 2006; 21(2):281-5.
134. Baughman RP, Peddi R, Lovet EF. Therapy: general issues. In: Baughman RP, du Bois RM, Lynch JP 111, editors. *Diffuse lung disease: a practical approach*. London: Arnold; 2004. p. 78-90.
135. Doty JD, Mnajir JE, Judson MA. Treatment of corticosteroid-resistant neurosarcoidosis with a short-course cyclophosphamide regimen. *Chest* 2003; 124(5):2023-6.
136. Baughman RP, Lower FE. Use of intermittent, intravenous cyclophosphamide for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 1992; 102(4):1090-4.
137. Talar-Willimns C, Hijazi YM, Walther MM, et al. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1996; 124:477-84.
138. Carlesimo M, Giustini S, Rossi A, et al. Treatment of cutaneous and pulmonary sarcoidosis with thalidomide. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32(5 Pt 2):866-9.
139. Lee JB, Koblenzer PS. Disfiguring cutaneous manifestation of sarcoidosis treated with thalidomide a case report. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39(5 Pt 2):835-8.
140. Baughman RP, Lower EE. Newer therapies for cutaneous sarcoidosis, the role of thalidomide and other agents. *Am J Clin Dermatol* 2004; 5(6):385-94.
141. Tavares JL, Wangoo A, Dilworth P, et al. Thalidomide reduces tumour necrosis factor-alpha production by human alveolar macrophages. *Respir Med* 1997; 91(1):31-9.
142. Ye Q, Chen B, Tong Z, et al. Thalidomide reduces IL-18, IL-8 and TNF-alpha release from alveolar macrophages in interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2006; 28(4):824-31.
143. Oliver SJ, Kikuchi T, Kruciger JG, et al. Thalidomide induces granuloma differentiation in sarcoid skin lesions associated with disease improvement. *Clin Immunol* 2002; 102(3):225-36.
144. Haley H, Canrell W, Smith K. Infliximab therapy for sarcoidosis (lupus pernio). *Br J Dermatol* 2004; 150(1):146-9.
145. Sollberger M, Fluri F, Baumann T, et al. Successful treatment of steroid-refractory neurosarcoidosis with infliximab. *J Neurol* 2004; 251(6):760-1.
146. Kapetanovic MC, Larsson L, Truedsson L, et al. Predictors of infusion reactions during infliximab treatment in patients with arthritis. *Arthritis Res Ther* 2006; 8(4):R 131.
147. Kroesen S, Widmer AF, Tyndall A, et al. Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF-alpha therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42(5):617-21.
148. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor-alpha neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345:1098-104.
149. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Angel DM. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum* 2007; 57(5):756-61.
150. Chung FS, Packer MT, Lo KH, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003; 107(25): 3133-40.
151. Hansen RA, Gartlehner G, Powell GS, et al. Serious adverse events with infliximab: analysis of spontaneously reported adverse events. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5(6):729-35.
152. Wolfe F, Michaud K. The effect of methotrexate on antitumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. *Arthritis Rheum* 2007; 56(5):1433-9.
153. Almodovar R, Tzauierdo M, Zureo P, et al. Pulmonary sarcoidosis in a patient with ankylosing spondylitis treated with infliximab. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25(1):99-101.
154. Gonzalez-Lopez MA, Blanco R, Gonzalez-Vela MC, et al. Development of sarcoidosis during etanercept therapy. *Arthritis Rheum* 2006; 55(5):817-20.
155. Sweiss NJ, Baughman RP. Tumor necrosis factor inhibition in the treatment of refractory sarcoidosis: slaying the dragon? *J Rheumatol* 2007; 34:2129-31.
156. Wells AU, Hirani N. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society, in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax* 2008; 63:1-58.