



EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL  
ORIGINAL RESEARCH ARTICLE  
S. DHOORIA ET AL.

## High-dose (40 mg) *versus* low-dose (20 mg) prednisolone for treating sarcoidosis: a randomised trial (SARCORT trial)

Sahajal Dhooria <sup>1</sup>, Inderpaul Singh Sehgal <sup>1</sup>, Ritesh Agarwal <sup>1</sup>, Valliappan Muthu <sup>1</sup>,  
Kuruswamy Thurai Prasad <sup>1</sup>, Pooja Dogra <sup>1</sup>, Uma Debi <sup>2</sup>, Mandeep Garg <sup>2</sup>, Amanjit Bal <sup>3</sup>,  
Nalini Gupta <sup>4</sup> and Ashutosh Nath Aggarwal <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pulmonary Medicine, Postgraduate Institute of Medical Education and Research (PGIMER), Chandigarh, India.

<sup>2</sup>Department of Radiodiagnosis and Imaging, Postgraduate Institute of Medical Education and Research (PGIMER), Chandigarh, India.

<sup>3</sup>Department of Histopathology, Postgraduate Institute of Medical Education and Research (PGIMER), Chandigarh, India. <sup>4</sup>Department of Cytology and Gynecologic Pathology, Postgraduate Institute of Medical Education and Research (PGIMER), Chandigarh, India.

Corresponding author: Sahajal Dhooria (sahajal@gmail.com)

**MODERATÖR: DOÇ.DR ASLI GÖREK DİLEKTAŞLI**

**MODERATÖR:DOÇ.DR ÖZGE AYDIN GÜÇLÜ**

**ARAŞTIRMA GÖREVLİSİ DR AYNUR MAMMADOVA**

# GİRİŞ

- ▶ Sarkoidoz, etiyojisi bilinmeyen başlıca akciğer ve lenfatik sistem olmak üzere vücutta tüm organ ve dokuları tutabilen multisistemik non nekrotizan granülomatöz bir hastalıktır
- ▶ Her organı tutabilir; en sık akciğerler etkilenir
- ▶ Genetik yatkınlığı olan bir bireyde bir veya daha fazla antijenin tetiklediği hücresel immun yanıtın sonucunda oluştuğu kabul edilmektedir

# PULMONER SARKOİDOZDA RADYOLOJİK SINIFLAMA

**Evre 0:** Radyolojik anormallik yok

**Evre 1:** Bilateral hiler ve mediastinal lenfadenopati.  
Parankim normal

**Evre 2:** Bilateral hiler ve mediastinal lenfadenopati ve  
parankimal tutulum var

**Evre 3:** Diffüz parankimal tutulum var, lenf bezi büyümesi yok

**Evre 4:** Üst loblarda fibrozis, hiler çekilme ve bal peteği  
görünümleri



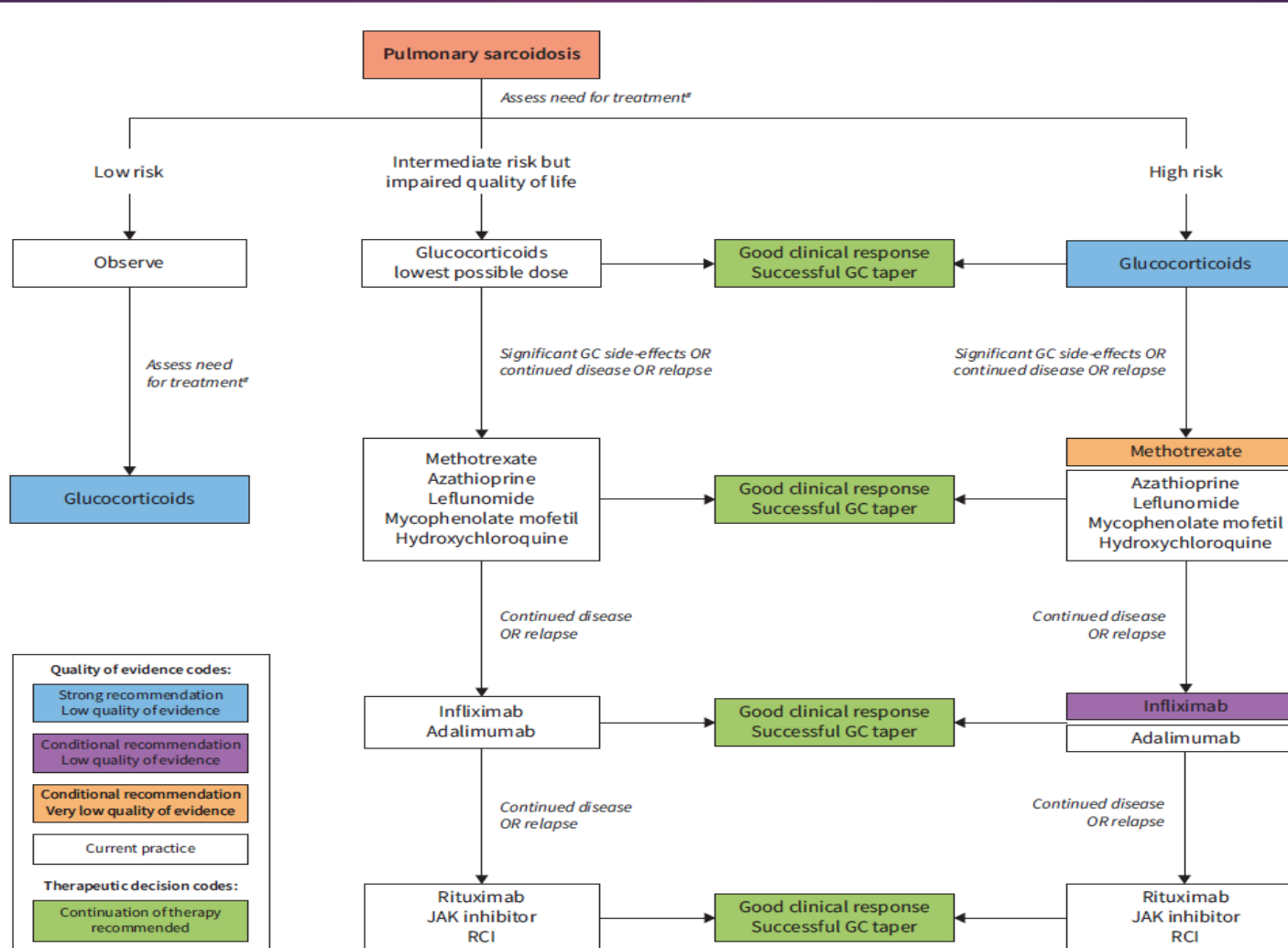
# ÖZET

- Bu çalışmada akut sarkoidoz tedavisinde yüksek doz (40 mg/gün prednizolon) ve düşük doz (20 mg/gün prednizolon) glukokortikoid uygulamalarının etkinlik ve güvenilirliğini karşılaştırılmıştır

| DERNEK   | UYGULAMA  |
|--|---|
| 1999 ATS / ERS                                   | Başlangıç prednizon dozunun 20-40 mg/gün  |
| 2021 İngiliz Toraks Derneği ve DELPHİ Konsensüsü | Başlangıç prednizon dozunun 20-40 mg/gün  |
| 2021 ERS Klinik Uygulama Kılavuzları             | Yaşamı tehdit eden hastalığı olmayan çoğu hasta için başlangıç prednizon dozunun 20 mg/gün olmasını önermiş |

- **Çalışmanın hipotezi:** 40 mg'lık bir başlangıç günlük prednizon dozu ile pulmoner sarkoidoz tedavisinin, tedavi başarısızlığını veya tedavi sonrası nüksetmeyi azaltmada 20 mg/gün bir başlangıç dozundan daha üstün olabilir
  - Bu çalışmada, sarkoidozda iki glukokortikoid rejiminin etkinlik ve toksisitesi karşılaştırılmış (SARCORT çalışması)

# Sarkoidoz tedavisine ilişkin ERS klinik uygulama kılavuzu\*



\*Baughman RP, Valeyre D, Korsten P, et al. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. Eur Respir J 2021; 58: 2004079

# METHOD

- ▶ Tek merkezli, açık etiketli, paralel gruplu, randomize kontrollü bir çalışma
- ▶ Pulmoner sarkoidozlu ardışık olgular,
  - ▶ 6 ay boyunca azalan yüksek doz (40 mg/gün başlangıç dozu) veya
  - ▶ Düşük doz (20 mg/gün başlangıç dozu) oral prednizolon almak üzere randomize edilmiş

# METHOD

## *dahil edilme kriterleri*

- Yaş  $\geq 18$
- Toraks BT'de sarkoidoz tanısı ile uyumlu klinik ve radyolojik anormallikleri gösteren bulgular
- Alternatif nedenlerin dışlanmasıyla doku örneğinde nekrotik olmayan granülomların varlığı
- Önemli semptomlar\*, azalmış akciğer fonksiyonu veya düşük orta doz glukokortikoidlerle tedavi gerektiren ekstratorasik bir bulgu

*\*Önemli solunum semptomları:*

- *Nefes darlığı (mMRC) dispne ölçeğinde skor  $\geq 1$  veya*
- *Antitusiflere yanıt vermeyen kişinin yaşam kalitesini bozan kronik öksürük ( $\geq 8$  hafta)*



# METHOD

## *dışlanma kriterleri*

- ▶ Hamilelik veya emzirme döneminde olanlar
- ▶ Prednizolon kullanımına 20 mg veya 40 mg günlük dozda kontrendikasyon olanlar
- ▶ Glukokortikoid dozu 20mg/gün prednizolon eşdeğeri gerektiren sarkoidoz belirtileri olan
- ▶ Çalışmaya katılmak istemeyen
- ▶ Önceki 2 yıl içinde 3 hafta boyunca glukokortikoid prednizolon eşdeğeri  $\geq 15$  mg/gün alan

# TEDAVİ PROTOKOLÜ

| YÜKSEK DOZ GRUBU  | DÜŞÜK DOZ GRUBU  |
|---|--|
| <p><u>4 hafta boyunca 40 mg/gün</u> başlangıç dozu<br/>Takip eden 4 haftalık periyotlarda sırasıyla:<br/>30, 20, 15, 10, 5 mg/gün<br/>2 hafta boyunca gün aşırı 5 mg/gün doz azaltma<br/>Kümülatif doz: 3390 mg</p> | <p><u>8 hafta boyunca 20 mg/gün</u> başlangıç dozu<br/>Takip eden 8 hafta boyunca 15 mg/gün<br/>4 hafta boyunca 10 mg/gün<br/>4 hafta boyunca 5 mg/gün<br/>2 hafta boyunca gün aşırı 5 mg/gün doz azaltma<br/>Kümülatif doz: 2410 mg</p> |

- Prednizolon tüm hastalara günde tek bir sabah dozu olarak oral yoldan uygulanmıştır

# TAKİP

## ❖ **Başlangıç:**

- ❖ Kan basıncı
- ❖ Açlık kan şekeri
- ❖ mMRC ölçeğine göre dispne şiddeti
- ❖ Göğüs radyografisi
- ❖ Spirometri
- ❖ Çift enerjili X-ışını absorpsiyometri (DXA) taraması yapılmış

## ❖ **Takip:**

- ❖ 8 ve 16 haftada
- ❖ Randomizasyondan 6, 9, 12 ve 18 aylarda
- ❖ **Her muayenede:**
  - ❖ Semptomlardaki değişiklikler
  - ❖ mMRC ölçeğindeki dispne şiddeti
  - ❖ Vücut ağırlığı
  - ❖ Kan basıncı
  - ❖ Plazma glukozu
  - ❖ İlaça uyum ve tedaviye bağlı yan etkiler
- ❖ **Her 6 ayda bir Toraks BT ile görüntüleme**

# Takip

- ▶ Sarkoidozun evresini Scadding sistemine göre belirlenmiş.
- ▶ İki radyolog **başlangıçtaki** akciğer grafisi ile **18. aydaki** grafileri karşılaştırmış, parankimal opasitelerdeki ve intratorasik lenf nodu boyutundaki değişiklikleri önceki bir RKÇ'den uyarlanan 5'li Likert ölçeğini kullanarak derecelendirilmiş
- ▶ DXA taramaları 6. ve 18. aylarda tekrarlanmıştır
- ▶ FEV1/FVC oranı referans denklemler kullanılarak hesaplanan normalin alt sınırından (LLN) düşükse, olguda obstrüktif defekt olduğu kabul edilmiş
- ▶ FEV1/FVC oranı normal, ancak FVC LLN'den düşükse restriktif defekt tanısı konulmuş, oran, FVC ve FEV1'in tümü ilgili LLN değerlerinin üzerindeyse spirometri normal kabul edildi.
- ▶ Başlangıçta, 6. ayda ve 18. ayda **Sarkoidoz Sağlık Anketini (SHQ)** ve **Yorgunluk Değerlendirme Ölçeğini (FAS)** yapılmıştır.

# Yorgunluk FAS anketi

- ▶ FAS anketi 10 maddeden oluşmaktadır; tüm maddeler 5'li Likert ölçeğinde (1=hiçbir zaman ile 5=her zaman) derecelendirilmiştir.
  - ▶ FAS skorları  $\geq 22$  yorgunluk anlamına gelir.
  - ▶  $\geq 35$  olanlar şiddetli yorgunluğu temsil eder.

# Katılımcının sağlıkıla ilgili yaşam kalitesi «*Sarcoidosis Health Questionnaire (SHQ)*»

- ▶ **Sarcoidosis Health Questionnaire (SHQ)**
- ▶ Sarkoidozla ilişkili HRQoL'yi günlük iřlevsellik, fiziksel iřlevsellik ve duygusal iřlevsellik olmak üzere  alanda değerlendiren 29 maddelik bir ankettir
- ▶ Tüm anket maddeleri 7'li Likert leęine göre derecelendirilmiştir
- ▶ Yanıt puanları toplanarak  alan puanı ve 1 ile 7 arasında değişen, daha yüksek puanların daha iyi HRQoL'yi yansıttığı toplam puan elde edilmiştir

# Tanımlar

## ▶ **Tedavi yanıtı:**

- ▶ İyileşme
- ▶ Stabilizasyon
- ▶ Kötüleşme

## ▶ **Nüks:**

- ▶ Sarkoidoz semptomlarının (öksürük, nefes darlığı veya diğerleri gibi) kötüleşmesi ( $\geq$ %25 artış)
- ▶ Akciğer fonksiyonlarında kötüleşme (FVC % pred'de >5 puan azalma)
- ▶ Prednizolon kesildikten sonra sarkoidoza bağlı göğüs radyografisi anormalliklerinde artış

## ▶ **Tedavi başarısızlığı:**

- ▶ Çalışmanın ilk 6 ayı içinde veya tedavinin tamamlanmasından sonraki 4 hafta içinde nüks ile tutarlı belirtiler ortaya çıkması

# METHOD

▶ **Primer sonlanım:**

- ▶ Randomizasyondan 18 ay sonra nüks veya tedavi başarısızlığı sıklığı

▶ **Sekonder sonlanım:**

- Nüks veya tedavi başarısızlığına kadar geçen süre, genel yanıt
- 6 ve 18. aylarda zorlu vital kapasitedeki (FVC, litre cinsinden) değişim
- Tedaviyle ilişkili yan etkiler (TRAEs)
- Sarkoidoz Sağlık Anketi ve Yorgunluk Değerlendirme Ölçeği kullanılarak sağlıkla ilgili yaşam kalitesi (HRQoL) skorları yer almıştır



► 7 Eylül 2017 ile 8 Nisan 2021 tarihleri arasında 210 olgu uygunluk açısından taranmış

► 124 olgu dahil etme kriterini karşılamadığı için dışlanmıştır

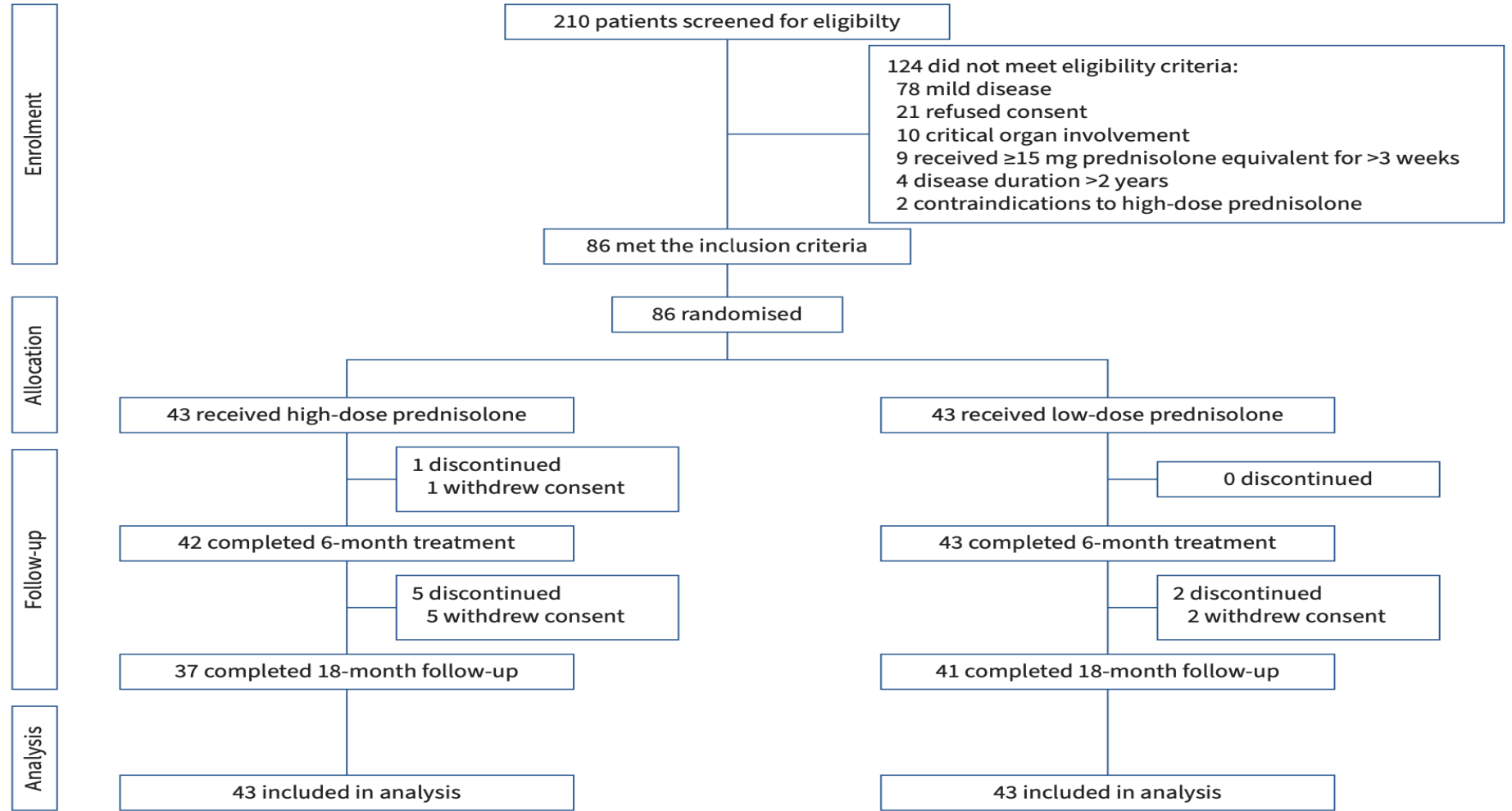
► 78'i hafif hastalık

► 10 olgu kritik organ tutulumu

► 9 olgu  $\geq 15$  mg prednisolon eş değeri  $>3$  hafta kullanmış

► 4 olgunun hastalık süresi  $>2$  yıl

► 2 olgu yüksek doz kortikosteroide kontrendike durum



**FIGURE 1** Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) diagram showing patient disposition.

# BULGULAR

- ▶ Her bir gruba 43 hasta randomize edilmiştir
- ▶ Olguların ortalama yaşı 44 (n=44 kadın, %51) ve ortanca mMRC dispne skoru 1 idi.
- ▶ Solunum semptomları 86 olgunun 82'sinde (%95,3) mevcuttu
- ▶ Başlıca tedavi endikasyonları çalışma grupları arasında benzerdi
- *61 olguda (%70,9) kişide anormal spirometri*
- *11 olguda (%12,8) kişide hiperkalsemi veya hiperkalsiüri*
- *9 olguda (%10,5) kişide tek başına önemli solunum semptomları*
- *7 olguda (%8,1) kişide eklem semptomları*
- *4 olguda (%4,7) kişide granülomatöz hepatit ve oküler belirtiler ve birer (%1,2) kişide tek başına parotit, yumuşak doku şişliği ve yorgunluğu içeriyordu*
- *9 olguda (%10,5) spirometrisi normaldi ve toraks BT'sinde akciğer hastalığı kanıtı yoktu.*

# BULGULAR

## *Glukokortikoid tedavi endikasyonları*

- ▶ 8 hastada öksürük kesicilere yanıt vermeyen öksürük
- ▶ 5 hastada nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlara yanıt vermeyen eklem hastalığı
- ▶ 2 hastada granülomatöz hepatit gibi önemli ve inatçı solunum semptomları

**TABLE 1** Baseline characteristics of the intention-to-treat population

|   | High-dose prednisolone | Low-dose prednisolone |
|---|------------------------|-----------------------|
| <b>Subjects</b>   | 43                     | 43                    |
| <b>Demographic variables</b>                                |                        |                       |
| Age, years  | 43.0±10.5              | 45.0±11.0             |
| Male  | 19 (44.2)              | 23 (53.5)             |
| Body mass index, kg·m <sup>-2</sup>                         | 24.1±4.0               | 25.1±3.8              |
| Smoking or biomass smoke exposure                           | 2 (4.7)                | 3 (7.0)               |
| <b>Comorbid illnesses</b>                                   |                        |                       |
| Hypertension  | 13 (30.2)              | 8 (18.6)              |
| Diabetes mellitus   | 5 (11.6)               | 7 (16.3)              |
| Chronic kidney disease                                      | 0                      | 1 (2.3)               |
| Hypothyroidism  | 0                      | 1 (2.3)               |
| Asthma  | 1 (2.3)                | 0                     |
| <b>Diagnostic basis (tissue samples showing granulomas)</b> |                        |                       |
| Lymph node aspirate   | 17/23 (73.9)           | 23/27 (85.2)          |
| Lung biopsy   | 27/32 (84.4)           | 24/33 (72.7)          |
| Bronchial mucosal biopsy                                    | 18/32 (56.3)           | 24/35 (68.6)          |
| Others <sup>#</sup>   | 6/6 (100.0)            | 2/3 (66.7)            |
| Clinicoradiological   | 1 (2.4)                | 2 (4.8)               |
| <b>Radiological stage</b>                                   |                        |                       |
| Chest radiograph  |                        |                       |
| 0   | 1 (2.3)                | 0 (0)                 |
| 1   | 4 (9.3)                | 8 (18.6)              |
| 2   | 26 (60.5)              | 24 (55.8)             |
| 3   | 10 (23.3)              | 10 (23.3)             |
| 4   | 2 (4.7)                | 1 (2.3)               |
| Chest CT  |                        |                       |
| Intrathoracic lymph nodes alone                             | 6 (14.0)               | 7 (16.3)              |
| Intrathoracic lymph nodes and parenchymal infiltration      | 24 (55.8)              | 26 (60.5)             |
| Parenchymal infiltration                                    | 11 (25.6)              | 7 (16.3)              |
| Signs of lung fibrosis                                      | 2 (4.7)                | 3 (7.0)               |

**TABLE 1** Baseline characteristics of the intention-to-treat population

|   | High-dose prednisolone | Low-dose prednisolone |
|---|------------------------|-----------------------|
| Duration of symptoms, months            | 8.1±6.0                | 9.3±5.9               |
| Dyspnoea severity, mMRC scale           | 1 (1–2)                | 1 (1–2)               |
| <b>Spirometric abnormality</b>          |                        |                       |
| Obstructive defect                      | 15 (34.9)              | 11 (25.6)             |
| Restrictive defect                      | 15 (34.9)              | 20 (46.5)             |
| Normal                                  | 13 (30.2)              | 12 (27.9)             |
| <b>Spirometric parameters</b>           |                        |                       |
| FVC, L                                  | 2.42±0.73              | 2.46±0.74             |
| FVC, % pred                             | 76.4±16.9              | 75.8±14.1             |
| FEV <sub>1</sub> , L                    | 1.80±0.64              | 1.86±0.60             |
| FEV <sub>1</sub> , % pred               | 73.0±22.0              | 72.6±16.6             |
| <b>Extrapulmonary organ involvement</b> |                        |                       |
| Any                                     | 23 (53.5)              | 18 (41.9)             |
| Hypercalcaemia/hypercalciuria           | 9 (20.9)               | 10 (23.3)             |
| Liver                                   | 6 (14.0)               | 2 (4.7)               |
| Eye                                     | 4 (9.3)                | 2 (4.7)               |
| Skin                                    | 3 (7.0)                | 3 (7.0)               |
| Joints                                  | 3 (7.0)                | 5 (11.6)              |
| Others <sup>¶</sup>                     | 2 (4.7)                | 0                     |

Data are presented as n, mean±SD, n (%) or median (interquartile range). CT: computed tomography; mMRC: modified Medical Research Council; FVC: forced vital capacity; FEV<sub>1</sub>: forced expiratory volume in 1 s. <sup>¶</sup>: granulomatous inflammation in liver (n=5), parotid (n=1) and soft tissue swelling (n=2); <sup>\*</sup>: parotitis and soft tissue swelling in one patient each.

# BULGULAR

- ❖ Anormal spirometri için tedavi edilen 61 olguda ortalama $\pm$ SD **FVC % 68,8 $\pm$ 11,0** ve **FEV1 %63,3 $\pm$ 13,1** idi
- ❖ Yüksek doz grubunda 42 (%97,7) olgu ve düşük doz grubunda 43 (%100) olgu 6 aylık tedaviyi tamamlamıştır
- ❖ Yüksek doz grubunda 37 (%86,0) olgu ve düşük doz grubunda 41 (%95,3) olgu 18 aylık takibi tamamlamıştır

# BULGULAR

- ❖ Yüksek doz grubundaki olguların yaklaşık %93'ünde ve düşük doz grubundaki olguların %90,7'sinde 18. ayda hastalıkta rezolüsyonu, iyileşme veya stabilizasyon görülmüştür
- ❖ İlgili gruplarda olguların %14,3'ünde (42 kişiden 6'sı) ve %9,3'ünde (43 kişiden 4'ü) tedavi başarısızlığı görülmüştür (p=0,52)
- ❖ Yüksek doz ve düşük doz gruplarındaki olguların sırasıyla yaklaşık %97,7 ve %95,3'ü çalışma ilaçlarına  $\geq 95$  oranında uyum göstermiştir

TABLE 2 Study outcomes by intention-to-treat analysis, unless otherwise stated

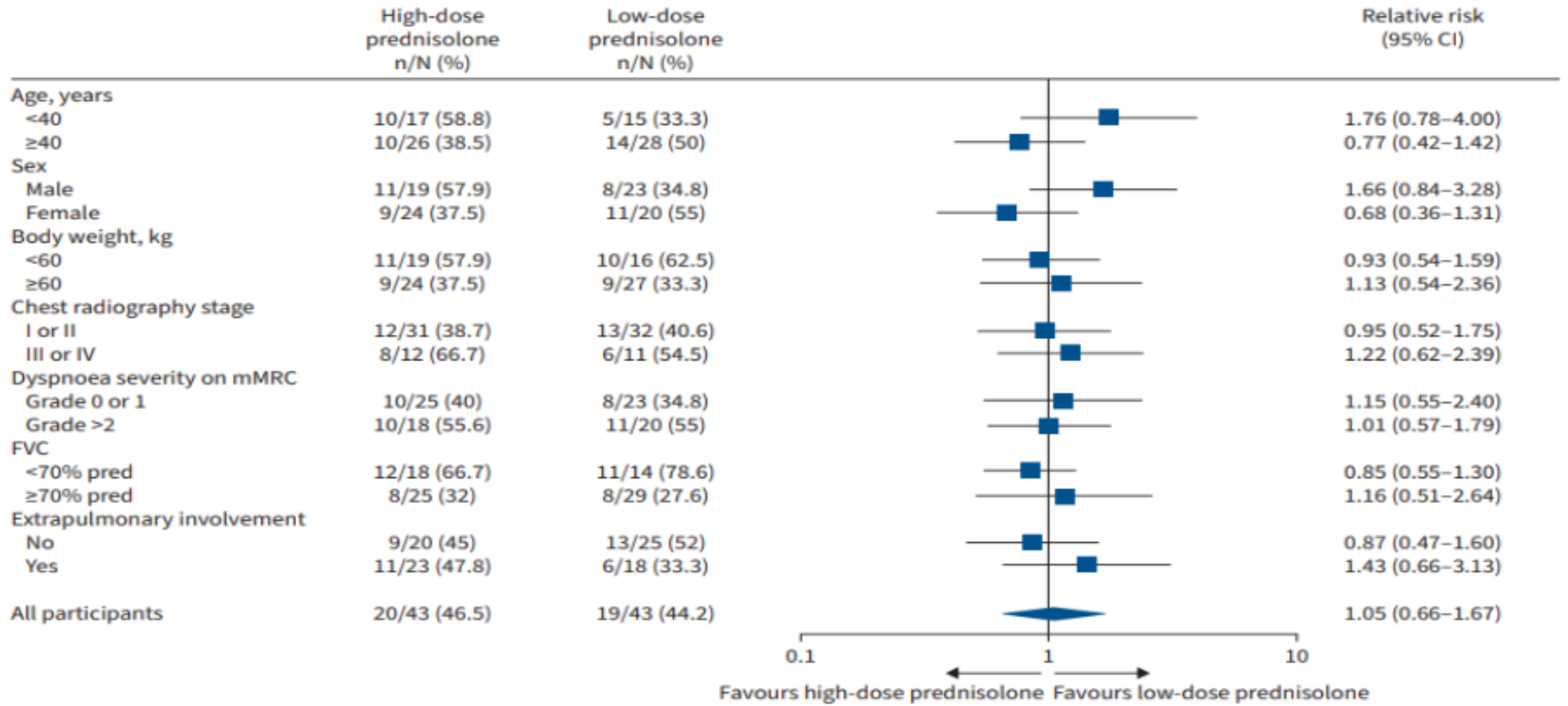
|  | High-dose prednisolone | Low-dose prednisolone | Mean difference (95% CI) | p-value |
|--|------------------------|-----------------------|--------------------------|---------|
| <b>Subjects</b>                                      | 43                     | 43                    |                          |         |
| <b>Primary outcome</b>                               |                        |                       |                          |         |
| Relapse or treatment failure at 18 months            | 20 (46.5)              | 19 (44.2)             | -0.02 (-0.22-0.18)       | 0.75    |
| <b>Secondary outcomes</b>                            |                        |                       |                          |         |
| Time to relapse or treatment failure, days, mean±sd  | 307±129                | 269±70                | -38 (-106-30)            | 0.27    |
| Overall treatment response at 18 months              |                        |                       |                          | 0.18    |
| Resolution   | 7 (16.3)               | 10 (23.3)             |                          |         |
| Improvement  | 22 (51.2)              | 12 (27.9)             |                          |         |
| Stabilisation  | 11 (25.6)              | 17 (39.5)             |                          |         |
| Worsening  | 3 (7.0)                | 4 (9.3)               |                          |         |
| Change in FVC at 6 months, L <sup>#</sup>            | 0.20±0.05              | 0.17±0.04             | -0.03 (-0.16-0.10)       | 0.66    |
| Change in FVC at 6 months, % pred                    | 6.3±1.5                | 5.2±1.3               | -1.1 (-4.8-2.7)          | 0.58    |
| Change in FVC at 18 months, L <sup>#</sup>           | 0.20±0.06              | 0.10±0.05             | -0.10 (-0.25-0.05)       | 0.19    |
| Change in FVC at 18 months, % pred                   | 6.2±1.7                | 3.3±1.4               | -3.0 (-7.3-1.3)          | 0.17    |
| Cumulative dose of prednisolone, mg, mean±sd         | 4408±1812              | 3562±1679             | -846 (-1595- -97)        | 0.03    |
| <b>SHQ, change in score at 6 months</b>              |                        |                       |                          |         |
| Daily functioning                                    | 0.32±0.15              | 0.45±0.14             | 0.13 (-0.27-0.53)        | 0.53    |
| Physical functioning                                 | 0.61±0.18              | 0.92±0.15             | 0.31 (-0.14-0.76)        | 0.18    |
| Emotional functioning                                | 0.72±0.18              | 0.48±0.16             | -0.24 (-0.70-0.22)       | 0.31    |
| Total  | 0.52±0.15              | 0.56±0.13             | 0.03 (-0.35-0.41)        | 0.87    |
| <b>SHQ, change in score at 18 months<sup>§</sup></b> |                        |                       |                          |         |
| Daily functioning                                    | 0.61±0.12              | 0.56±0.16             | 0.04 (-0.34-0.43)        | 0.82    |
| Physical functioning                                 | 0.97±0.18              | 1.13±0.12             | 0.16 (-0.26-0.58)        | 0.46    |
| Emotional functioning                                | 0.94±0.18              | 0.75±0.15             | -0.18 (-0.64-0.27)       | 0.43    |
| Total  | 0.78±0.16              | 0.77±0.11             | -0.02 (-0.39-0.35)       | 0.92    |
| Change in FAS score at 6 months <sup>+</sup>         | -6.19±1.43             | -4.00±1.29            | 2.19 (-1.57-5.96)        | 0.25    |
| Change in FAS score at 18 months <sup>§</sup>        | -7.24±1.26             | -5.40±1.15            | 1.84 (-1.52-5.19)        | 0.28    |

### Yüksek ve düşük doz steroid uygulanan gruplar arasında;

Relaps ve tedavi başarısızlığı, relaps ve tedavi başarısızlığına kadar geçen süre, tedavi yanıtı, solunum fonksiyon testi parametreleri, yaşam kalitesi ve yorgunluk açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamaktaydı.

Kümülatif steroid dozu yüksek doz steroid alan grupta daha yüksekti.



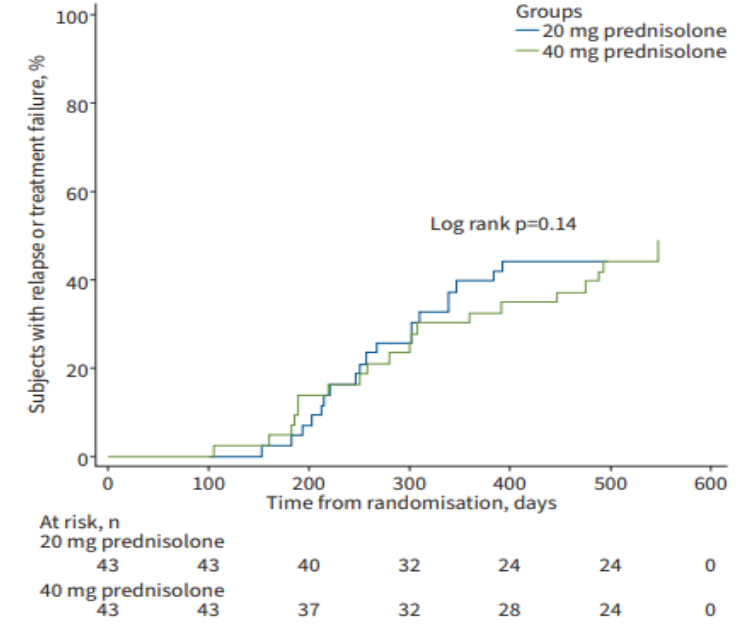


**FIGURE 2** Subgroup analysis for relapse incidence in the study groups. mMRC: modified Medical Research Council dyspnoea scale; FVC: forced vital

Relaps ya da tedavi başarısızlığını değerlendiren lineer regresyon analizinde çalışma grupları arasında yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, sarkoidoz evresi, dispne ağırlığı, FVC düzeyi, ekstrapulmoner tutulum açısından herhangi bir fark yoktu.

Kaplan Meier sağ kalım analizinde nüks ya da tedavi başarısızlığına kadar geçen süre açısından yüksek ve düşük doz steroid alan tedavi grupları değerlendirilmiş, nükse veya tedavi başarısızlığına kadar geçen ortalama sürenin çalışma gruplarında benzer olduğu saptanmıştır (yüksek dozda mean 307 gün, düşük dozda mean 269 gün;  $p = 0,27$ ).

**FIGURE 2** Subgroup analysis for relapse incidence in the study groups. mMRC: modified Medical Research Council dyspnoea scale; FVC: forced vital capacity.



**FIGURE 3** Kaplan–Meier survival curves depicting the time to relapse or treatment failure in the study groups. No subject was censored as we had the 18-month follow-up information (by telephone or otherwise) on relapse for all subjects for the intention-to-treat analysis, except one who was assumed to have relapsed (and thus, was not censored).

*\*Nükseden tüm olgularda (n=38) semptomlarda artış, 30'unda (%78,9) göğüs radyografisi anormalliklerinde artış, 28'inde (%73,7) spirometride kötüleşme görülmüştür.*

# BULGULAR

## Yan etkiler

TABLE 3 Treatment-related adverse effects

|                                | High-dose prednisolone | Low-dose prednisolone | p-value |
|--------------------------------|------------------------|-----------------------|---------|
| Subjects                       | 43                     | 43                    |         |
| Any adverse effect             | 43 (100.0)             | 39 (90.7)             | 0.12    |
| Cushingoid habitus             | 35 (81.4)              | 28 (65.1)             | 0.09    |
| Weight gain (>10% of baseline) | 27 (62.8)              | 24 (55.8)             | 0.51    |
| Acne                           | 15 (34.9)              | 8 (18.6)              | 0.09    |
| Hypertension                   | 12 (27.9)              | 6 (14.0)              | 0.11    |
| Dyspepsia                      | 8 (18.6)               | 7 (16.3)              | 0.78    |
| Hyperglycaemia                 | 5 (11.6)               | 8 (18.6)              | 0.37    |
| Insomnia                       | 7 (16.3)               | 5 (11.6)              | 0.53    |
| Striae                         | 7 (16.3)               | 5 (11.6)              | 0.53    |
| Infection                      | 6 (14.0)               | 5 (11.6)              | 0.75    |
| Osteoporosis                   | 4 (9.3)                | 3 (7.0)               | 1.00    |
| Skin thinning and bruising     | 4 (9.3)                | 3 (7.0)               | 1.00    |
| Mood changes                   | 3 (7.0)                | 2 (4.7)               | 1.00    |
| Others <sup>#</sup>            | 15 (34.9)              | 9 (20.9)              | 0.10    |

Data are presented as n or n (%), unless otherwise stated. #: <5% of the study population; included hypertrichosis, alopecia, menstrual abnormalities, constipation, tremors, cataract, hiccups, dysgeusia, myopathy, headache and oral ulcers.

Yan etkiler açısından her iki tedavi grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamaktadır

# ÇALIŞMANIN SINIRLILIKLARI

- ▶ Çalışma tek merkezli bir tasarım, nispeten küçük bir örneklem ve plasebo grubunun olmaması ile sınırlıdır
- ▶ Çalışmada katılımcıları için akciğerlerin difüzyon kapasitesini ölçülmemiş

# TARTIŞMA

- ▶ Çalışmada belirtilen tedavi süresi 6 ay, önerilen aralığın (6-24 ay) alt sınırındadır
- ▶ Klinik uygulamada, remisyon küçük glukokortikoid dozlarıyla (<10 mg/gün prednizon eşdeğeri) sürdürülebiliyorsa, daha uzun bir tedavi süresi nüksü etkili bir şekilde önleyebilir
- ▶ Alternatif olarak, olguların çoğu (%55) tedavinin kesilmesinden sonra en az bir yıl boyunca nüksetmeden kaldığından, bazı hastalarda kısa süreli (6 aylık) tedaviyi düşünmekte fayda olabilir

# TARTIŞMA

- ▶ Olguların yaklaşık yarısı prednizolonu bıraktıktan >3 ay sonra nüksetmiştir. Bu nedenle, tedavi kesildikten sonra hastaların yakından takip edilmesi zorunludur
- ▶ Olguların yaklaşık %91'inde 6 ayda genel bir stabilizasyon veya hastalıkta iyileşme görülmüştür ve ~%92'sinde 18 ayda stabilizasyon veya iyileşme görülmüştür, bu da daha önceki randomize kontrollü çalışmada gözlenen %89'luk yanıtla tutarlıdır
- ▶ Her iki grupta da kümülatif dozun oldukça yüksek olması, her iki grupta da yan etkilerin sık görülmesini açıklamaktadır

# TARTIŞMA

- ▶ Glukokortikoid koruyucu ajanlarla tedaviye başlamak veya erken geçiş yapmak da glukokortikoid toksisitesini azaltmak için bir yaklaşım olabilir.
- ▶ Devam etmekte olan **PREDMETH çalışması** sarkoidoz hastalarında prednizolon veya metotreksat ile 24 haftalık tedavinin etkinlik ve güvenliğini karşılaştırmaktadır

STUDY PROTOCOL

Open Access

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



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

# SONUÇ

- ▶ Spirometrik, radyolojik veya genel yanıt da dahil olmak üzere sekonder sonuçlarımız, kısa (8 hafta ila 6 ay) veya daha uzun (18 ay) vadede çalışma grupları arasında farklılık göstermemiştir.
- ▶ Duyarlılık analizi ayrıca, analiz edilen alt grupların hiçbirinde yüksek doz prednizolonun daha etkili olabileceğini göstermemiştir ve bu da yüksek doz yoğunluklu rejimin üstün olmadığını doğrulamaktadır



# SONUÇ

- ▶ Sarkoidozda klinik, radyolojik, fizyolojik ve yaşam kalitesi sonuçlarını iyileştirmede 40 mg/gün başlangıç prednizolon doz rejimi, 20 mg/gün prednizolon başlangıç dozu rejiminden üstün olarak saptanmamıştır.
- ▶ Gelecekteki çalışmalar sarkoidoz için optimal glukokortikoid tedavisi dozunu ve süresini belirlemek için farklı rejimleri test etmelidir.



**Teşekkürler**