

Pulmoner Sarkoidozun Prednizon veya Metotreksat ile Birinci Basamak Tedavisi

MODERATÖR :DOÇ.DR.ÖZGE AYDIN GÜÇLÜ

SUNAN: ARŞ.GÖR.DR.EBRU ÇOBAN

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

First-Line Treatment of Pulmonary Sarcoidosis with Prednisone or Methotrexate

V. Kahlmann,¹ M. Janssen Bonás,² C.C. Moor,¹ J.C. Grutters,^{2,3} R.L.M. Mostard,^{4,5}
H.N.A.J. van Rijswijk,⁶ J. van der Maten,⁷ E.R. Marges,⁸ L.A.A. Moonen,⁹
M.J. Overbeek,^{8,10} B. Koopman,¹¹ D.W. Loth,¹² E.J. Nossent,¹³ M. Wagenaar,¹⁴
H. Kramer,¹⁵ P.L.M.L. Wielders,¹⁶ P.I. Bonta,¹⁷ S. Walen,¹⁸ B.A.H.A. Bogaarts,¹⁹
R. Kerstens,²⁰ M. Overgaauw,²¹ M. Veltkamp,^{2,3} and M.S. Wijsenbeek¹

This article was published on May 18, 2025, at NEJM.org.

DOI: 10.1056/NEJMoa2501443

Giriş

- Sarkoidoz, hemen her organda ortaya çıkabilen granülomların gelişimiyle karakterize sistemik bir inflamatuvar hastalıktır
- En sık olarak akciğerler etkilenir
- Tedavinin amacı;
 - Morbitideyi ve mortaliteyi azaltmak
 - Yaşam kalitesini artırmaktır

Giriş

- Uluslararası kılavuzlar, pulmoner sarkoidozda ilk basamak tedavi olarak prednizolon kullanılmasını önermekte
- Prednizolon:
 - Kısa vadede akciğer fonksiyonlarında iyileşme
 - Semptomlarda azalma
 - Radyolojik bulgularda gerileme
- Prednizolon sıkça şu yan etkilere neden olur:
 - Kilo alımı
 - Uyku problemleri
 - Hipertansiyon
 - Diyabet

Giriş

- Metotreksat, sarkoidozda ikinci basamak tedavi olarak önerilmekte

Metotreksat tedavisinin en sık görülen yan etkileri:

- Gastrointestinal problemler
- Genel halsizlik
- Enfeksiyonlar

Çalışmanın Amacı (PREDMETH çalışması)

- Hollanda'daki 17 hastanede yürütülen
- Açık etiketli, randomize ve non-inferiority esasına dayalı bu çalışmanın amacı
 - Metotreksatın etkinliğini ve yan etki profili
 - İlk basamak tedavi olarak prednizolonla karşılaştırmalı olarak değerlendirmek

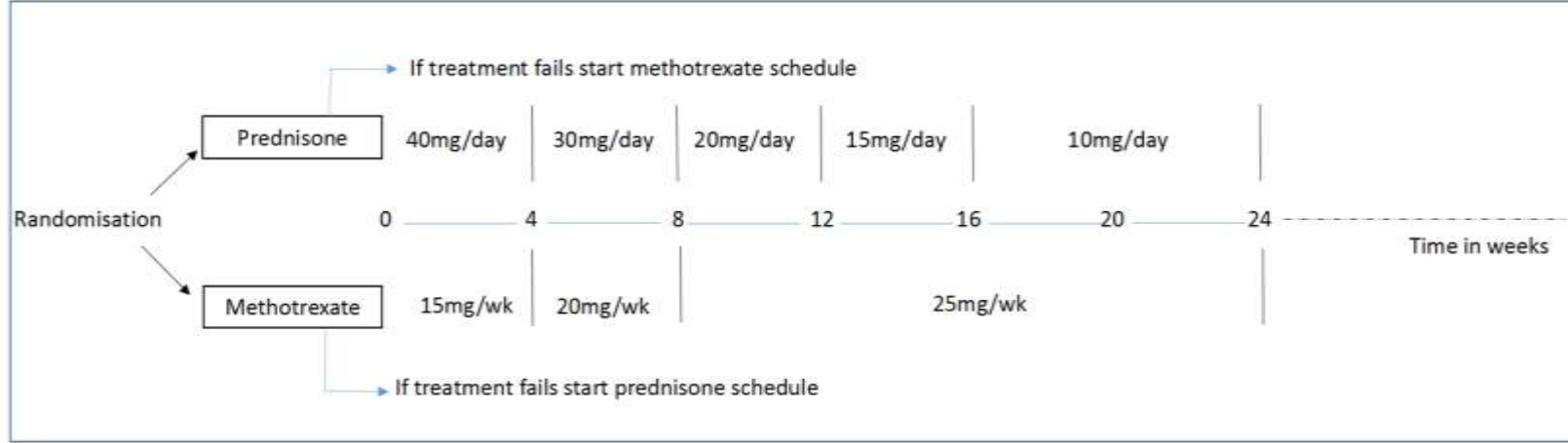
Dahil Edilme Kriterleri

- Mevcut ERS kılavuz önerileri doğrultusunda, tedaviye başlamak için pulmoner bir endikasyon olması (orta veya şiddetli semptomlar)
- Zorlu vital kapasitenin (FVC) öngörülen değerin %90'ının altında olması
- Karbonmonoksit difüzyon kapasitesinin (DLCO) öngörülen değerin %70'inin altında olması
- Son 12 ay içinde öngörülen FVC'de $\geq\%5$ veya DLCO'da $\geq\%10$ azalma
- Görüntülemelerde parankimal akciğer tutulumunun saptanmış olması

Dışlama Kriterleri

- Araştırmacının görüşüne göre, çalışmayı tamamlama ya da çalışma prosedürlerine uyma olasılığı düşük olan herhangi bir durum veya koşul
- Sarkoidoz için daha önce immünsüpresif tedavi almış olmak
- Sarkoidoz dışındaki bir hastalık nedeniyle son üç ay içinde sistemik immünsüpresif tedavi kullanımı
- Çalışma süresince ya da randomize çalışma aşamasındaki son dozdan sonraki 90 gün içinde hamile olan, emziren ya da hamile kalmayı planlayan kadınlar
- Erkekler için; çalışma süresince ya da randomize çalışma aşamasındaki son dozdan sonraki 90 gün içinde çocuk sahibi olmayı planlamak
- Sarkoidozun ekstra pulmoner (örneğin kalp ya da nörolojik) yerleşimi için birincil sistemik tedavi endikasyonu
- Metotreksat veya kortikosteroidler için kontrendikasyon (KRY, immün yetmezlik, GIS ülserleri)

Çalışma Modeli



Metotreksat

- Başlangıç dozu haftada 15 mg
- 4 haftada bir haftalık dozu 5 mg arttırarak
- Maksimum doz 25 mg (haftada)
- Haftada bir 5 mg folik asit

Prednizolon

- Başlangıç dozu 40 mg
- 4 haftada bir azaltılarak
- idame doz 10 mg
- Günlük 500 mg kalsiyum
- 400 IU kolekalsiferol (haftada 6 gün)
- Haftada 35 mg risedronik asit

Çalışma Modeli

- Ciddi yan etki gelişirse hastalar diğer tedavi grubuna dahil edilmiş
- Yeterli tedavi etkisi sağlanamazsa (FVC'de %10 azalma) diğer tedavi seçeneği mevcut tedaviye eklenmiş

Çalışmanın sonlanım noktaları

- **Birincil sonlanım noktası**
 - 24. haftaya kadar FVC'deki ortalama yüzde değişimi
- **İkincil sonlanım noktaları**
 - FVC litre değişimi
 - FVC'de $\geq 5\%$ artış veya azalma
 - DLCO'da yüzde değişim ve $\geq 10\%$ artış veya azalma
 - King's Sarkoidoz Anketi (KSQ) sağlık ve akciğer alt alan skorları
 - Yorgunluk Değerlendirme Ölçeği (FAS)
 - EQ-5D-5L sağlık durumu ve görsel analog skoru (VAS)
 - PESaM ilaç deneyimi ve memnuniyet anketi

Anket	Açıklama
King's Sarkoidoz Anketi (KSQ)	- Sarkoidoz hastalarında sağlık durumunu değerlendirmek için doğrulanmış bir ankettir. - 5 alt alanda toplam 29 madde içerir (Genel Sağlık Durumu, Akciğer, Gözler, Cilt ve İlaçlar) - Puanlar 0-100 arasında değişir, yüksek puan daha iyi sağlık durumunu gösterir.
Yorgunluk Değerlendirme Ölçeği (FAS)	- Sarkoidoz hastalarında yorgunluğu değerlendirmek için doğrulanmış bir ankettir. - 5 puanlık Likert ölçeğinde cevaplanan 10 sorudan oluşur. - Puanlar 10-50 arasında değişir, ≥ 22 yorgunluk için eşik değerdir.
EuroQol Beş Boyutlu 5 Düzeyli Anket (EQ-5D-5L)	- Sağlık sonuçlarını ölçmek için standardize bir araçtır. - İki bileşenden oluşur: sağlık tanımı (5 boyut) ve değerlendirme (0–100 arası VAS skoru)
Hasta İlaç Deneyimi ve Memnuniyet Anketi (PESaM)	- Beklenti modülü: 0-4 Likert ölçeğinde puanlanan 11 madde içerir (negatiften pozitif). - Deneyim modülü: 0-4 Likert ölçeğinde 18 madde içerir (etkililik, yan etkiler, kullanım kolaylığı). - Deneyim skoru yüksekse, daha olumlu deneyimi gösterir. - Memnuniyet -5 ile +5 arasında puanlanır. - Yan etkiler ve kullanım kolaylığı 0-4 Likert ölçeğinde puanlanır.

Grupların Özellikleri

Table 1. Baseline Characteristics of the Patients (Modified Intention-to-Treat Population).*

Characteristic	Prednisone (N = 69)	Methotrexate (N = 68)	Total (N = 137)
Male sex — no. (%)	54 (78)	47 (69)	101 (74)
Age — yr	48.5±10.6	44.7±12.8	46.6±11.9
Smoking history — no. (%)			
Never smoked	46 (67)	37 (54)	83 (61)
Current smoker	4 (6)	7 (10)	11 (8)
Former smoker	19 (28)	24 (35)	43 (31)
Race — no. (%)†			
White	58 (84)	59 (87)	117 (85)
Black	5 (7)	5 (7)	10 (7)
Other	6 (9)	4 (6)	10 (7)
Scadding stage — no./total no. (%)‡			
Stage 2	35/44 (80)	34/48 (71)	69/92 (75)
Stage 3	1/44 (2)	9/48 (19)	10/92 (11)
Stage 4	8/44 (18)	5/48 (10)	13/92 (14)
Pattern on chest CT — no./total no. (%)			
Parenchymal abnormalities with lymphadenopathy	53/63 (84)	49/63 (78)	102/126 (81)
Parenchymal abnormalities without lymphadenopathy	1/63 (2)	8/63 (13)	9/126 (7)

17 Temmuz 2020 ile 22 Şubat 2024 tarihleri arasında, toplam 138 hasta

- **70'i prednizolon**
- **68'i metotreksat**

Prednizolon grubundan bir hasta alternatif tanı ile çalışmadan çıkarıldı

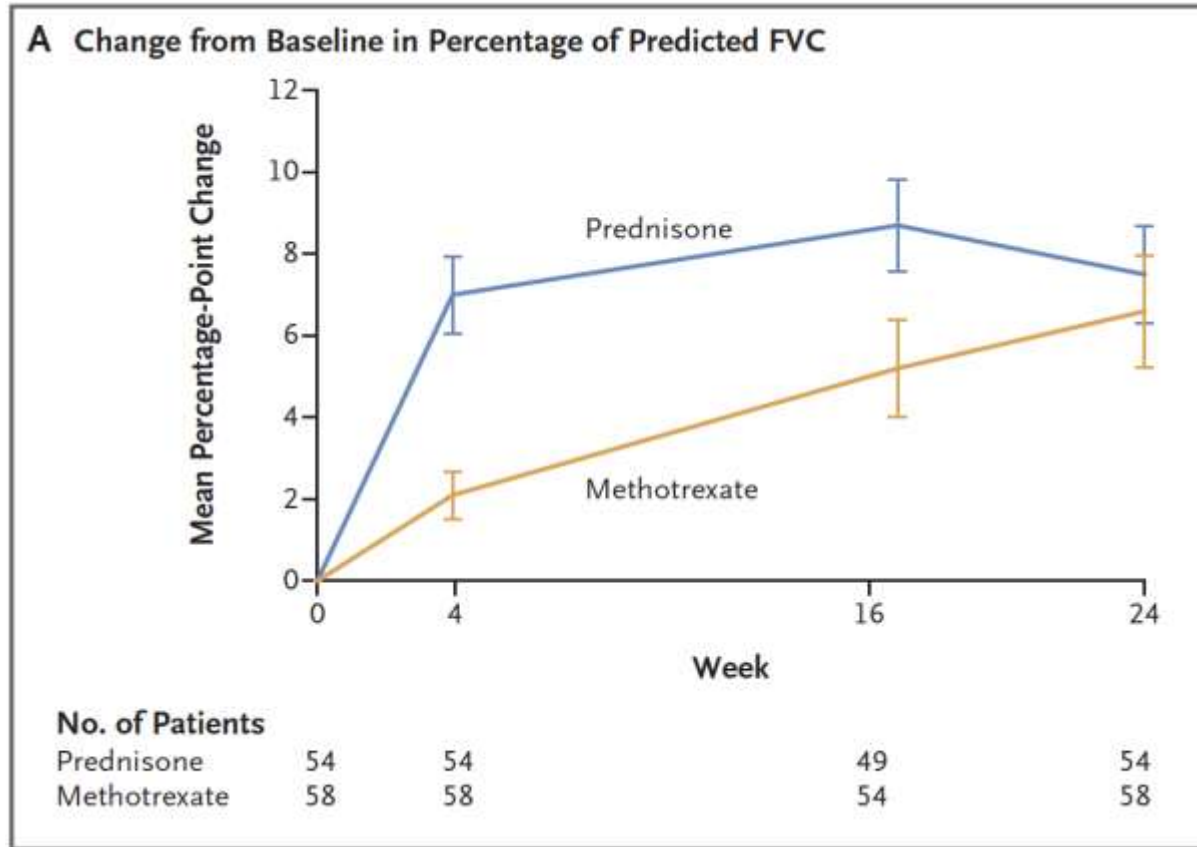
Çalışmada erkek hasta sayısı daha yüksekti

Grupların Özellikleri

Characteristic	Prednisone (N = 69)	Methotrexate (N = 68)	Total (N = 137)
Time since diagnosis — yr	2.0±3.5	1.5±4.4	1.7±4.0
Disease duration — no. (%)			
<2 yr	51 (74)	58 (85)	109 (80)
2–5 yr	10 (14)	7 (10)	17 (12)
>5 yr	8 (12)	3 (4)	11 (8)
Body composition [§]			
Weight — kg	81.7±15.9	84.9±18.8	83.3±17.4
Waist circumference — cm	95.1±12.1	96.6±15.8	95.8±14.0
Body-mass index	26.1±4.5	26.6±5.9	26.4±5.2
FVC			
Mean — liters	3.7±0.9	3.7±1.1	3.7±1.0
Percentage of predicted value	79.8±15.4	74.8±12.7	77.3±14.3
FEV ₁			
Mean — liters	2.64±0.64	2.67±0.78	2.66±0.71
Percentage of predicted value	71.4±16.2	68.3±13.4	69.9±14.9
Ratio of FEV ₁ to FVC	0.71±0.09	0.73±0.11	0.72±0.10
DLco [¶]			
Mean — mmol/min/kPa	6.7±1.6	6.9±2.1	6.8±1.9
Percentage of predicted value	69.8±13.8	69.3±15.7	69.6±14.8
King's Sarcoidosis Questionnaire scores			
General health status domain	63.3±13.2	59.4±13.5	61.3±13.5
Lung domain	60.5±14.5	59.4±15.1	59.9±14.7

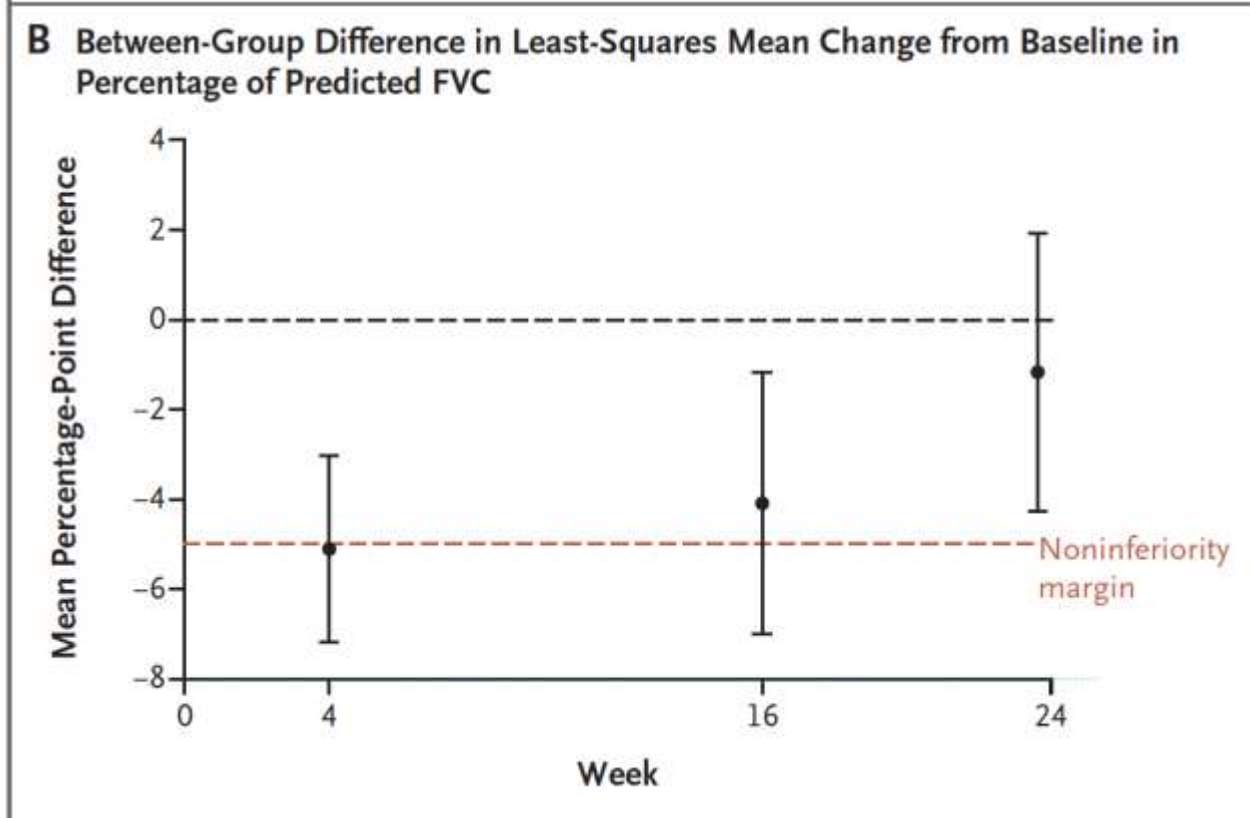
Her iki grupta da başlangıç FVC 3700 ml

Birincil Sonlanım Noktası



- **24. haftada düzeltilmemiş ortalama değişim**
 - **Prednizon grubu:** %6.75 (95% güven aralığı: %4.50 – %8.99)
 - **Metotreksat grubu:** %6.11 (95% güven aralığı: %3.72 – %8.50)

Birincil Sonlanım Noktası



İki grup arasında başlangıç ile 4., 16. ve 24. haftalar arasındaki **öngörülen FVC yüzdesindeki düzeltilmiş ortalama farkı** göstermekte

24. haftadaki gruplar arası fark:

- **-1.17 yüzde puan** (95% güven aralığı: -4.27 ila 1.93)
- Bu sonuç, **metotreksatın prednizona göre noninferioritisini** göstermekte

İkincil Sonlanım Noktası

Table 2. Secondary End Points at Week 24.*

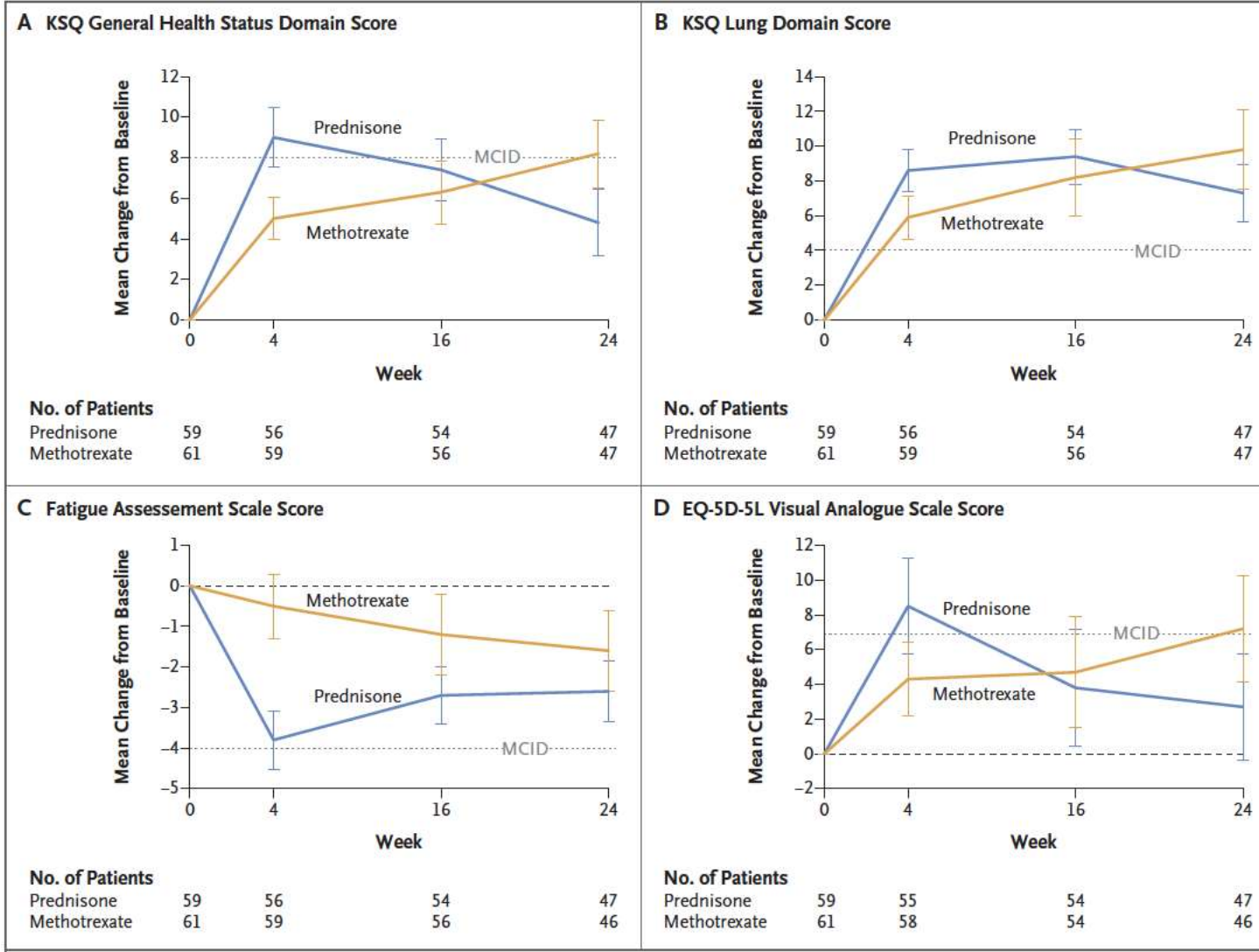
End Point	Prednisone (N = 69)	Methotrexate (N = 68)	Difference (95% CI)†
Pulmonary function			
Change in FVC — liters‡	0.34±0.05	0.25±0.07	-0.08 (-0.25 to 0.09)
Increase of ≥5 percentage points in percentage of predicted FVC — no./total no. (%)	37/68 (54)	34/67 (51)	—
Decrease of ≥5 percentage points in percentage of predicted FVC — no./total no. (%)	6/68 (9)	2/67 (3)	—
Change in percentage of predicted DLco§	4.26±1.11	3.72±1.22	-0.43 (-3.43 to 2.57)
Increase of ≥10 percentage points in percentage of predicted DLco — no./total no. (%)	17/65 (26)	15/66 (23)	—
Decrease of ≥10 percentage points in percentage of predicted DLco — no./total no. (%)	3/65 (5)	3/66 (5)	—
Patient-reported outcomes			
Change in King's Sarcoidosis Questionnaire score¶			
General health status domain	4.80±1.63	8.18±1.67	2.50 (-1.88 to 6.88)
Lung domain	7.32±1.64	9.77±2.29	2.88 (-2.20 to 7.97)
Change in Fatigue Assessment Scale score	-2.62±0.75	-1.57±0.99	1.41 (-0.79 to 3.61)
Change in EQ-5D-5L questionnaire score			
Descriptive health index	0.06±0.02	0.04±0.02	0.01 (-0.05 to 0.06)
Visual analogue scale	2.70±3.03	7.16±3.06	-1.49 (-8.66 to 5.68)
Biomarkers			
Soluble interleukin-2 receptor level — U/liter***	-82.7±12.80	-81.1±12.98	10.90 (-8.91 to 30.72)

Başlangıç ile 24. hafta arasında, öngörülen FVC yüzdesinde **en az %5 artış**:

Prednizon grubunda: 37 hasta (%54)

Metotreksat grubunda: 34 hasta (%51)

İkincil Sonlanım Noktası



Her iki tedavi grubunda da, **24. haftadaki**

- KSQ akciğer alan skoru, genel sağlık durumu skoru,
- EQ-5D-5L VAS skoru
- FAS skorundaki değişim
- FVC yüzdesindeki değişim benzer bir seyir göstermekte

Table 3. Adverse Events in the Overall Population.*

Event	Prednisone (N = 69)		Methotrexate (N = 68)	
	All Adverse Events	Ongoing Adverse Events at Wk 24	All Adverse Events	Ongoing Adverse Events at Wk 24
≥ 1 Adverse event — no. of patients (%)	65 (96)	—	65 (94)	—
Total no. of adverse events	308	165	283	104
Serious adverse events — no. of patients (%)†	3 (4)	NA	7 (10)	NA
Adverse events that led to treatment discontinuation or switch in treatment group — no. of patients (%)	10 (14)	NA	9 (13)	NA
Most common adverse events — no. of patients (%)‡				
Endocrine disorders				
Cushingoid appearance	10 (14)	6 (9)	2 (3)	2 (3)
Gastrointestinal disorders				
Abdominal pain	2 (3)	1 (1)	11 (16)	2 (3)
Diarrhea	4 (6)	1 (1)	10 (15)	2 (3)
Reflux	8 (12)	2 (3)	4 (6)	1 (1)
Nausea	6 (9)	0	25 (37)	9 (13)
General disorders				
Fatigue	7 (10)	5 (7)	18 (26)	10 (15)
Increased appetite	13 (19)	9 (13)	3 (4)	2 (3)
Malaise	3 (4)	1 (1)	10 (15)	1 (1)
Infections				
Respiratory tract infection	1 (1)	0	10 (15)	1 (1)
Investigations				
Abnormal liver-function tests				
Any test	2 (3)	2 (3)	17 (25)	8 (12)
Aspartate aminotransferase test: >3× ULN	1 (1)	0	2 (3)	1 (1)
Alanine aminotransferase test: >3× ULN	0	0	6 (9)	1 (1)
Weight gain	30 (43)	27 (39)	5 (7)	5 (7)
Musculoskeletal and connective-tissue disorders				
Myalgia	10 (14)	5 (7)	7 (10)	3 (4)
Nervous system disorders				
Headache	8 (12)	3 (4)	10 (15)	2 (3)
Psychiatric disorders				
Insomnia	29 (42)	11 (16)	4 (6)	2 (3)
Mood swings	9 (13)	5 (7)	5 (7)	4 (6)
Nervousness	8 (12)	2 (3)	1 (1)	1 (1)
Respiratory disorders				
Productive cough	9 (13)	5 (7)	8 (12)	4 (6)
Skin and subcutaneous tissue disorders				
Rash	7 (10)	3 (4)	13 (19)	4 (6)

Advers Olaylar

- **Prednizon grubunda--- 308 advers olay**
- **Metotreksat grubunda--- 283 advers olay**

24. haftada hâlâ devam eden advers olaylar:

- **Prednizon grubunda: 165 olay (%54)**
- **Metotreksat grubunda: 104 olay (%37)**

En sık bildirilen advers olaylar:

Prednizon ile: Kilo alımı, uykusuzluk, artmış iştah, duygu durum dalgalanmaları

Metotreksat ile: Bulantı, diyare, anormal karaciğer fonksiyon testleri, karın ağrısı

Sonuç

- Pulmoner sarkoidoz için **alternatif ilk basamak tedavi seçeneklerine duyulan ihtiyaç** uzun zamandır bilinmekte; ancak bu tür tedavilere dair **randomize kontrollü çalışmaların verileri yetersiz**
- Bu çalışmada, **metotreksatın pulmoner sarkoidoz hastalarında prednizona alternatif bir ilk basamak tedavi olabileceği** gösterilmiş

Sonuç

- Prednizolon kullanımı **4 hafta içinde öngörülen FVC yüzdesinde hızlı bir artışa** yol açmış ve bu değer **24. haftaya kadar sabit kalmış**
 - Bu bulgu, prednizon başlandıktan sonraki ilk ayda **akciğer fonksiyonlarında belirgin iyileşme gözlemlenen önceki çalışmalarla uyumlu**
- Metotreksat ile öngörülen FVC yüzdesindeki iyileşme daha **kademeli** olmakla birlikte, **başlangıçtan 24. haftaya kadar olan toplam değişim** her iki grupta **benzer** bulunmuş

Sonuç

- KSQ anketi, EQ-5D-5L ve FAS skorları gibi hasta bildirimi temelli sonuçlarda da her iki grupta benzer iyileşmeler görülmüş ve bu sonuçlar, FVC değişimiyle paralellik göstermiş
- **Prednizon ve metotreksat grupları arasında**, tedavi yetersizliği, kurtarma tedavisine ihtiyaç ya da çalışmadan çekilme oranları açısından anlamlı bir fark gözlenmemiş

SARCORT Çalışması

- **SARCORT çalışması**, pulmoner sarkoidoz nedeniyle 6 ay prednizon kullanan hastaların %45'inde, tedavi bırakıldıktan sonraki **12–18 ay içinde hastalığın nüksettiğini** göstermiş
 - Bu nedenle, **granüloamatöz inflamasyonu yeterince baskılamak için uzun süreli tedavi** gerekli; bu da tedaviye uyumda **yan etki profili ve hasta tercihinin kritik rol oynadığını** ortaya koyar

SARCORT Çalışması

- **Şiddetli semptomları olan ya da akciğer fonksiyonu ciddi şekilde bozulmuş hastalarda, metotreksatın kısa süreli prednizonla birlikte** kullanımı başlangıç tedavisi olarak düşünülebilir; ancak bu yaklaşımın **daha fazla çalışmayla desteklenmesi gerekir**

Dozlama Farklılıkları ve Kılavuzlarla Uyum

- Bu çalışma, en güncel sarkoidoz tedavi kılavuzları yayımlanmadan önce tasarlandığı için bazı dozlamalar mevcut kılavuz önerileriyle farklılık göstermektedir
- Çalışmada kullanılan **başlangıç prednizon dozu günlük 40 mg** olup, bu değer güncel kılavuzlarda önerilen **20–40 mg/gün** aralığının üst sınırında yer almakta
- Benzer şekilde, **başlangıç metotreksat dozu haftalık 15 mg** olarak belirlenmiş ve yan etkiler tolere ediliyorsa **25 mg/haftaya** çıkarılmış; oysa güncel kılavuzlarda önerilen doz **10–15 mg/hafta**

- Metotreksat, **romatoid artrit hastalarında yaygın şekilde incelenmiş** ve bu hastalık için uygun dozun haftada **20–25 mg** olduğu kabul edilmekte
- Sarkoidoz hastalarında ise **optimal metotreksat dozu henüz netleşmemiş** olup daha önce yapılan bir prospektif çalışmada, **etkisizlik en çok haftalık 10 mg dozuyla ilişkilendirilmiş** ve bu da **etkinlik için en az 15 mg/hafta dozuna ihtiyaç duyulabileceğini** düşündürmüştür

Teşekkürler