Nové léky u sarkoidózy

MUDr. Monika Žurková[1], prof. MUDr. Vítězslav Kolek, DrSc.[1], MUDr. Vladimíra Loštáková, Ph.D.[1], Dr. Eva Kriegová[2]
[1]Klinika plicních nemocí a tuberkulózy FN a UP Olomouc
[2]Ústav imunologie FN a LF UP Olomouc

Sarkoidóza je multisystémové onemocnění neznámé etiologie, které je charakterizováno přítomností granulomatózního zánětu v postižených tkáních. Může postihovat v zásadě kterýkoliv orgán, nejčastěji však plíce, oči a kůži. Léčba sarkoidózy vyžaduje kolektivní multidisciplinární přístup. Včas nepoznaná nebo nevhodně léčená sarkoidóza může až u 1/3 nemocných přejít do chronického stadia a v nejzazším případě vést k závažným poruchám zdraví či předčasné smrti. Při klasické plicní manifestaci nečiní toto onemocnění velké diagnostické potíže. Nezbytná je spolupráce řady odborníků při pátrání po mimoplicních manifestacích tohoto granulomatózního onemocnění. K léčbě se přistupuje po individuálním posouzení rozsahu nemoci. Naším cílem je pojednat o principech léčby sarkoidózy včetně standardů péče souvisejících s plicním onemocněním a zaměřením se na aktuálně doporučované nové léky a dávkovací schémata.

Klíčová slova: kortikoidy, kortikoid šetřící léky, biologická léčba.

New drugs for sarcoidosis

Sarcoidosis is a systemic inflammatory disease of unknown etiology characterized by the presence of granulomatous inflammation in the affected tissues. It may involve practically any organ, particularly the lungs, eyes and skin. Treatment of sarcoidosis requires a multidisciplinary team approach. If not recognized early or not adequately treated, sarcoidosis may progress to a chronic stage in up to one-third of patients; in extreme cases, it may lead to serious health problems or premature death. In case of typical pulmonary manifestations, the condition is not very difficult to diagnose. Cooperation of many experts is necessary when looking for extrapulmonary manifestations of this granulomatous disease. Based on the examination results, treatment should be indicated. The aim is to discuss the principles of sarcoidosis treatment including the standards of care related to lung disease, by focusing on currently recommended novel drugs.

Key words: corticosteroids, corticosteroids sparing drugs, biological treatment.

Úvod

Sarkoidóza je multisystémové granulomatózní onemocnění neznámé etiologie, které obvykle postihuje jedince mladšího a středního věku, nejčastěji dospělé ženy mladší 40 let (1). Prevalence sarkoidózy kolísá mezi 6–21,3/100 000 obyvatel a je rovněž závislá na rase a pohlaví (2, 3). V České republice je incidence tohoto onemocnění 3,1/100 000 a prevalence přes 70/100 000 obyvatel (4). K familiárnímu výskytu dochází asi u 4 % případů (5). Sarkoidóza se projevuje nejčastěji nitrohrudním postižením s bilaterální hilovou lymfadenopatií a/nebo plicními infiltráty, vzácněji s postižením pleury a bronchů. Mimoplicní sarkoidóza může postihovat pouze jeden orgán nebo jsou přítomné generalizované formy (6). Léčba sarkoidózy jako taková vyžaduje kolektivní multidisciplinární přístup. Včas nepoznaná nebo nevhodně léčená sarkoidóza může až u 1/3 nemocných přejít do chronického stadia a v nejzazším případě vést k závažným poruchám zdraví či předčasné smrti. Zhruba polovina nemocných se sarkoidózou vyžaduje léčbu. Lékem první volby jsou orální kortikosteroidy. Jejich delší užívání nese s sebou riziko nežádoucích účinků, proto ve zvolených případech jsou jako alternativy ke steroidní léčbě podávány methotrexát, azathioprin, leflunomid a mykofenolát (7). Pro pacienty, kteří netolerují léčbu nižšími dávkami kortikoidů a léčbu antimetabolity, je indikována léčba anti-tumour necrosis factor (anti-TNF) a monoklonálními protilátkami proti IL-12/IL-23. Bohužel i léčba anti-TNF s sebou nese výrazné nežádoucí účinky a v některých případech se může jevit neefektivní. Další krok léčebné strategie představuje rituximab (8). Dále

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Monika Žurková, monika.zurkova@fnol.cz
Klinika plicních nemocí a tuberkulózy FN a UP Olomouc
I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc

Cit. zkr: Interní Med. 2016; 18(4): 180–183
Článek přijat redakcí: 27. 4. 2016
Článek přijat k publikaci: 22. 6. 2016

je diskutována kombinace antibiotik levofloxacin, ethambutol, azithromycin, rifampicin (9).

Léčba

Sarkoidóza byla od tuberkulózy vyčleněna v r. 1958 na londýnském kongresu. Ještě dlouho poté se bilaterální hilová adenopatie léčila jako paucibacilární TBC antituberkulotiky, později i v kombinaci s kortikoidy (10). Kortikoidy jsou využívány jako základ léčby sarkoidózy od r. 1960 (11, 12). Jejich indikace je nesporná při hyperkalciurii (hyperkalcemii) a závažných orgánových lézích. Je to při neurosarkoidóze, sarkoidóze srdce, u oční formy nereagující na lokální terapii, při zadní uveitidě a neuritidě optiku, při torpidních kožních lézích nebo postižení jiných orgánů. Před zahájením léčby je vždy nutné zvážení několika hledisek. Především je nutné si uvědomit, že ke spontánní remisi dochází u 55–90 % pacientů stadia I, u 40–70 % ve stadiu II a u 10–20 % ve stadiu III. Nejvíce dosažení remisí je pozorováno během prvních šesti měsíců. Etiologie onemocnění je nejasná, a proto je těžké předpovídat průběh a prognózu onemocnění. K léčbě se přistupuje po individuálním posouzení rozsahu nemoci. Léčebné algoritmy se dle různých doporučení mírně liší. Indikace se v poslední době spíše omezují pro vedlejší účinky kortikoterapie, které někdy převáží nad jejím přínosem. Podle většiny doporučení nejsou léčeny plicní formy sarkoidózy u pacientů s lehkou (až středně těžkou) poruchou plicních funkcí bez klinických příznaků a doporučuje se pouze sledování. Jsou léčeni symptomatičtí pacienti (dušnost, kašel, bolesti na hrudníku) s postižením plicních funkcí a asymptomatičtí pacienti s těžkou poruchou plicních funkcí. Liší se také doporučené dávky kortikoidů. Iniciální dávka kortikoidů byla ve starších doporučeních obvykle 0,5 mg/kg tělesné hmotnosti prednisonu nebo 0,4 mg/kg methylprednisolonu. Někteří autoři, např. Young a kol (1970), doporučovali iniciální dávku 60 mg prednisonu. De Remee doporučuje alternativní podávání 40 mg prednisonu obden. Dle Standardu ČPFS (tabulka č. 1) se nedoporučuje dávka vyšší než 40 mg. Při přidání jiných – kortikosteroidy šetřících – léků (azathioprin, methotrexát a jiné níže uvedené) se doporučuje dávku snížit. Efekt léčby se vyhodnocuje obvykle po 1 až 3 měsících. Při pozitivní léčebné odezvě se pomalu snižuje dávka prednisonu na 5 až 10 mg denně a pokračujeme do celkové doby podávání 6 až 12 měsíců. Pokud není pozitivní efekt po 3–6 měsících léčby, jedná se nejčastěji o ireverzibilní (fibrózní) změny. Je možné léčbu ukončit nebo zkusit jiné léky. Jestliže nebyla léčba podána ihned, je pacient sledován v intervalu 3 měsíců. Léčba se zahajuje u pacientů se závažnou poruchou funkce nebo progredujícími radiologickými nebo závažnými plicními symptomy (kašel, dušnost, bolesti na hrudníku, hemoptýza), ke kterým dojde při sledování. Z důvodů steroidy indukované osteoporózy je možné u starších pacientů preventivně podávat bisfosfonáty. Nodózní erytém se léčí nesteroidními antiflogistiky, event. lokálně kortikoidy. Výjimečně lze krátkodobě podat systémové kortikoidy (na dobu 3 měsíců). Lokální terapie kortikoidy je indikována u kožní formy (lupus pernio, nodózní erytém), přední a zadní uveitidy a neuritidy optiku (zde společně se systémovými kortikoidy), při léčbě nosních polypů nebo při postižení dýchacích cest. Při postižení mozku je možná radioterapie CNS. Terapii inhalačními kortikoidy je možné jako alternativu indikovat pouze při plicním postižení s izolovaným snížením difúzní plicní kapacity nebo při kašli (13), a to vždy po tříměsíčním předléčení systémovými kortikoidy. Léčba obvykle trvá 15 měsíců (14, 15).

Jiné léky

Lékem volby je methotrexát (MTX), který je obvykle využíván u rezistentních forem onemocnění, často v kombinaci s kortikoidy, u nichž pomáhá redukovat dávky nutné k dosažení léčebného efektu (7). Je podáván týdně v dávce 10–15 mg současně s podáváním kyseliny listové. Vedlejší účinky léčby MTX ve formě jaterní či plicní toxicity jsou pozorovány v 5 %. Dále se MTX s efektem užívá u kožní a oční formy postižení. Dalším lékem volby jsou antimalarika (hydroxychlorochin), a to zvláště u pacientů s hyperkalcemií, kožním a neurologickým postižením. Z imunosupresiv se v případě chronických a multiorgánových forem onemocnění používá azathioprin, a to také v kombinaci s kortikoidy. Vzhledem k tomu, že hlavní roli v etiopatogenezi sarkoidózy hraje TNF-α, dá se předpokládat léčebný efekt látek inhibujících tento cytokin, jeho produkci, či dráhu jeho působení. Jako první lék byl užit thalidomid, zejména při léčbě kožní formy sarkoidózy – lupus pernio. Mezi další léky patří například adalimumab. Z léků blokujících účinek TNF-α jsou u sarkoidózy zkoušeny rituximab (8), etanercept a infliximab (17), které jsou zatím rezervovány pro léčbu refrak-

Tab. 1. *Léčba plicní formy sarkoidózy – podle Doporučeného postupu diagnostiky, terapie a sledování vývoje onemocnění – str. č. 1, Standardy ČPFS – Sekce pro intersticiální plicní procesy (4)*

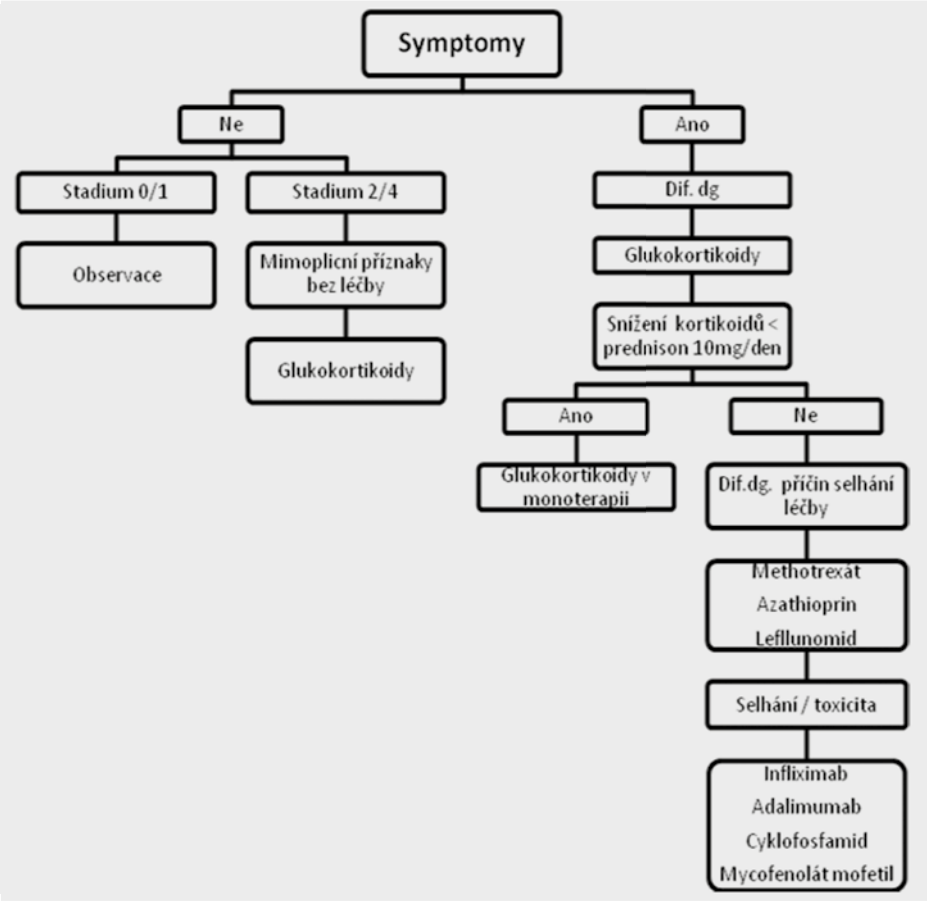
Léčba	Indikace	Dávkování
systémové kortikoidy	■ symptomatičtí pacienti (dušnost, kašel, bolesti na hrudníku) ■ asymptomatičtí pacienti stadia II a III s lehkou poruchou plicních funkcí a stabilním onemocněním v intervalu 3–6 měsíců ■ pacienti s poruchou funkce nebo progredujícími radiologickými nebo závažnými plicními symptomy, ke kterým došlo při sledování v průběhu 3–6 měsíců	0,5–1 mg/kg/den tj. 30–40 mg prednisonu (24–32 mg methylprednisolonu) denně s poklesem na 5–10 mg prednisonu (4–8 mg methylprednisolonu) denně po dobu 6–12 měsíců bisfosfonáty (prevence osteoporózy)
inhalační kortikoidy	snížení difúzní plicní kapacity nebo kašel po tříměsíčním předléčení systémovými kortikoidy	ciclesonid 640 µg 15 měsíců budesonid 800–1 200 µg 15 měsíců fluticason 400 µg 15 měsíců
antimalarika	kortikoidy-šetřící terapie u chronické formy sarkoidózy	hydroxychlorochin 200–400 mg/den
imunosupresiva	rezistentní formy onemocnění, často v kombinaci s kortikoidy (možnost redukce dávky kortikoidů nutné k dosažení léčebného efektu)	**methotrexát** 10 mg/týden, 3–6 měsíců **azathioprin** 2–2,5 mg/kg/den, 3–9 měsíců
pulzní terapie	vysoce urgentní formy sarkoidózy, které ohrožují život	methylprednison 30 mg/kg/den 6 cyklů nebo 1 000 mg 3–5 dnů
individuální a experimentální terapie	refrakterní formy sarkoidózy	**anticytokinová léčba:** např. pentoxifylin, thalidomid, adalimumab, infliximab a etanercept **selektivní imunosupresiva:** např. leflunomid, cyclosporin, mykofenolát mofetil, tacrolimus.

Tab. 2. *Léčba mimoplicní formy dle Doporučeného postupu diagnostiky, terapie a sledování vývoje onemocnění – str. č. 1. Standardy ČPFS – Sekce pro intersticiální plicní procesy (4)*

Postižený orgán	Typ postižení	Terapie, dávkování
oči	přední uveitida zadní uveitida neuritida optiku	lokální kortikoidy prednison, 20–40 mg/den prednison, 20–40 mg/den
kůže	lupus pernio plaky, noduly erythema nodosum	prednison, 20–40 mg/den hydroxychlorochin, 400 mg/den thalidomid, 100–150 mg/den methotrexát, 10–15 mg/týden prednison, 20–40 mg/den hydroxychlorochin, 400 mg/den nesteroidní antirevmatika, event. prednison 20 mg po dobu 3 měsíců
centrální nervový systém	parézy hlavových nervů intracerebrální postižení	prednison, 20–40 mg/den prednison, 40 mg/den azathioprin, 150 mg/den hydroxychlorochin, 400 mg/den aktinoterapie CNS
srdce	kompletní A-V blokáda komorová fibrilace, tachykardie snížení EF LK (< 35 %)	trvalá kardiostimulace prednison 30–40 mg/den
játra	cholestatická hepatitida se symptomy	prednison, 20–40 mg/den
klouby a svaly	artralgie granulomatózní artritida myozitida, myopatie	nesteroidní antirevmatika prednison 20–40 mg/den prednison, 20–40 mg/den
hyperkalciurie a hyperkalcemie	nefrolitiáza, únava	prednison, 20–40 mg/den hydroxychlorochin, 400 mg/den

terních nebo chronických forem sarkoidózy. S infliximabem byla prováděna řada studií. V jedné z nich (20) byl prokázán výrazný klinický efekt při léčbě lupus pernio a současně zlepšení FVC po dvou dávkách tohoto léku. Další dvojitě slepá randomizovaná studie s infliximabem prokázala opět nárůst FVC. Ustekinumab a golimumab (18) představují další nadějné monoklonální protilátky. Ustekinumab specificky inhibuje IL-12/IL-23 a golimumab inhibuje TNF-α. Dle jedné studie (18) pacienti s chronickou plicní sarkoidózou (skupina s plicním postižením) a/nebo s kožní sarkoidózou (skupina s kožním postižením) užívali buď 180 mg ustekinumabu v 0. týdnu, poté 90 mg každých 8 týdnů, nebo 200 mg golimumabu v 0. týdnu, poté 100 mg každé 4 týdny, nebo placebo. Pacienti podstoupili léčbu kortikosteroidy se snížením dávky mezi 16. a 28. týdnem. Primárním cílem hodnocení byla změna v procentech hodnot usilovné vitální kapacity (forced vital capacity, FVC %) v 16. týdnu ve skupině s plicním postižením. Hlavní sekundární cíle hodnocení byly: změna v FVC % ve 28. týdnu, 6minutový test chůzí, dotazník St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) (skupina s plicním postižením) a celkové hodnocení kožních změn (Skin Physician Global Assessment response, SPGA) (skupina s kožním postižením). V 16. týdnu nebyly zjištěny žádné signifikantní rozdíly v FVC % při léčbě ustekinumabem (-0,15, p = 0,13) nebo golimumabem (1,15, p = 0,54) oproti placebu (2,02). Ve 28. týdnu nebyla zjištěna žádná signifikantní zlepšení v hlavních sekundárních cílech hodnocení, nicméně byly pozorovány nesignifikantně numericky vyšší celkové kožní změny po léčbě golimumabem (53 %) oproti placebu (30 %). Závažné nežádoucí příhody byly podobné ve všech léčebných skupinách. Přestože léčba byla dobře tolerovaná, ani ustekinumab ani golimumab neprokázaly účinnost u plicní sarkoidózy. Nicméně tendence ke zlepšení byly pozorovány při léčbě golimu-

Obr. 1. *Návrh léčebné strategie pro léčbu plicní sarkoidózy (převzato z Baughmana a kol. 2013)*



mabem v některých dermatologických cílech hodnocení. V rámci experimentální léčby je využívána i léčba dalšími inhibitory cytokinů a selektivními imunosupresivy, např. leflunomidem (19), cyklosporinem A, mykofenolát mofetilem a tacrolimem. Uvedené léky se podávají buď v kombinaci s kortikoidy jako kortikoidy šetřící, nebo samostatně při intoleranci kortikoidů (8). Např. leflunomid se s úspěchem užívá v kombinaci s MTX. Jedna studie University v Cincinnaty prokázala efekt této kombinované terapie v 80 % (7). Z dalších léků je užíván cyklofosfamid, zejména v léčbě neurosarkoidózy ve formě pulzní terapie. Aktuálně probíhají studie s podáváním čtyřkombinace ATB levofloxacin, ethambutol, azithromycin a rifamycin (9). Předkládáme návrh léčebné strategie pro léčbu plicní sarkoidózy dle Baughmana a kol. (obr. č. 1) (16). Přehled léčby plicní formy sarkoidózy je uveden v tabulce 1. Přehled léčby mimoplicní formy sarkoidózy znázorňuje tabulka 2. V pokročilých fázích plicního postižení, které již nelze konzervativní léčbou ovlivnit, indikujeme u pacientů dlouhodobou domácí oxygenoterapii a případně transplantaci plic. Problémem posuzování úspěšnosti terapie je velké procento spontánních remisí a značná fenotypová různorodost nemoci.

Závěr

Léčba plicní sarkoidózy se rychle vyvíjí souběžně se zlepšením diagnostických vyšetření a dostupností alternativních možností léčby. Vzhledem k tomu, že sarkoidóza patří k nejběžnějším chronickým intersticiálním plicním onemocněním a často postihuje dospělé v nízkém a středním věku, existuje naléhavá potřeba dále zlepšovat diagnostiku a léčbu sarkoidózy. Je dále jasné, že léčba plicního onemocnění je obtížná proto, že zůstává nejistota ohledně optimálních protokolů léčby. Systémová povaha tohoto onemocnění často vyžaduje účinnou spolupráci v rámci týmu zkušených odborníků. V současné době kortikoidy stále zůstávají lékem první linie u sarkoidózy, nicméně v nižších dávkovacích schématech, jak bylo uvedeno. Při intoleranci této léčby jsou jako alternativy podávány methotrexát, azathioprin, leflunomid a mykofenolát. Pro pacienty, kteří netolerují léčbu nižšími dávkami kortikoidů a léčbu antimetabolity, je indikována léčba anti-TNF nebo monoklonálními protilátkami proti IL-12/IL-23. Dalším krokem léčebné strategie je eventuálně rituximab. Nově je diskutována kombinace antibiotik levofloxacin, ethambutol, azithromycin a rifamycin.

Grantová podpora IGA_LF_2016_011

LITERATURA

1. Kolek V. Sarkoidóza – dosud nepoznaná (1). Interní medicína pro praxi 2007; 6: 276–279.
Kolek V. Sarkoidóza – dosud nepoznaná (2). Interní medicína pro praxi 2007; 7–8: 310–313.
2. American Thoracic Society/ European Respiratory Society. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of sarcoidosis and Other granulomatopus disease(WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and the ERS Executive Commitee. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 736–755.
3. Baughman R, Teirstein A, Judson M, Rossman M, Yeager H Jr, Bresnitz E et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 1885–1889.
4. Loštáková V, Kolek V, Vašáková M. Sarkoidóza – doporučený postup diagnostiky, terapie a sledování vývoje onemocnění – str. č. 1, Standardy ČPFS – Sekce pro intersticiální plicní procesy. http://pneumologie.cz/odborne/doc/Sarkoidoza.doc (přístup 1. 3. 2016).
5. Pietinalho A, Ohmichi M, Hirasawa M, et al. Familial sarcoidosis in Finland and Hokkaido, Japan: a comparative study. Respir Med. 1999; 93: 408–412.
6. Rodrigues SC, Rocha NA, Lima MS, Arakaki JS, Coletta EN, Ferreira RG, Gonzaga LR, Pereira CA. Factor analysis of sarcoidosis phenotypes at two referral centers in Brazil. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2011; 28: 34–43.
7. Baughman R, Winget D, Lower E. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of a double blind, randomized trial. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2000; 17: 60–66.
8. Belkhou A, Younsi R, El Bouchti I, El Hassani S, Younsi, El Bouchti, El Hassani (July 2008). „Rituximab as a treatment alternative in sarcoidosis". Joint, Bone, Spine 75(4): 511–512.
9. Baughman RP, Grutters JC. New treatment strategies for pulmonary sarcoidosis: antimetabolites, biological drugs, and other treatment approaches 2015; 3(10): 813–822.
10. Hoyle C, Dawson J, Mather G. Treatment of pulmonary sarcoidosis with streptomycin and cortisone. Lancet 1955; 1: 638–643.
11. Brun J, Kofman J, Faivre JM. Le traitement corticonique de le sarcoidose médiastinopuilmonaire: necessité d'un traitement précoce et place de I A.C.T.H. terapie (d apreś un bilan de 75 observations). Poumon Coeur. 1972; 28: 321–324.
12. Votava V. Sarkoidóza. Avicenum, Praha 1985: 128.
13. Edmondstone WM, Wilson AG. Sarcoidosis in Caucasians, Blacks and Asians in London. Br J Dis Chest 1985; 79: 27–36.
14. Ilerdal G, Nöu E, Osterman K, et al. Sarcoidosis: epidemiology and prognosis. A 15-year European study. Am Rev Respir Dis 1984; 130: 29–32.
15. Amin EN, Closser DR, Crouser ED. Current best practice in the management of pulmonary and systemic sarcoidosis. Ther Adv Respir Dis 2014; 8: 111–132.
16. Baughman RP, Nunes H, Sweiss N, Lower E. Established and experimental medical therapy of pulmonary sarcoidosis. Eur Respir J 2013; 41: 1424–1438.
17. Baughman RP, Shipley R, Desai S, Drent M, Judson M, Costabel U, et al. (2009b). Changes in chest rentgenogram of sarcoidosis patients during a clinical trial of infliximab therapy: comparison of different methods of evaluation. Chest 136: 526–535.
18. Judson MA, Baughman RP, Costabel U, Drent M, Gibson KF, Raghu G, Shigemitsu H, Barney JP, Culver DA, Hamzeh NY, Wijsenbeek MS, Albera C, Huizar I, Agarwal P, Brodmerkel C, Watt R, Barnathan ES. Safety and efficacy of ustekinumab or golimumab in patients with chronic sarcoidosis. Eur Respir J 2014; 44: 1296–1307.
19. Baughman RP, Lower EE. Leflunomide for chronic sarcoidosis. Sarc Vasc Diff Lung Dis. 2004; 21:43–48.
20. Baughman RP, Judson MA, Costabel U, et al. Randomised, double blind, placebo controllled trial of infliximab in patiens with chronic pulmonary sarcoidosis. Chest. 2005; 128: 202S.