

Hastalık Modifiye Edici Anti-Romatizmal İlaçlar

Nuran TÜRKÇAPAR

Hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar; (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs=DMARDs) denilince akla, metotreksat (MTX) salisilazosülfapridin=salazopyrin (SSZ), hidroksiklorakin (HCQ) / klorakin ve leflunamid akla gelmektedir. Romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar; azatioprin (AZA), cyclosporin A (CyA), cyclophosphamide (Cyc), mycophenolat mofetil (MMF), mycophenolic acid (MPA), kolşisin ve thalidomid ise diğer sık kullanılan ilaçlardır. Bu yazıda daha ağırlıklı olmak üzere DMARDs grubu ilaçlar ve daha kısa olarak da diğer ilaçlar anlatılacaktır. Bu ilaçların romatizmal hastalıklarda kullanım yerleri ve etkinlikleri, her bir hastalığın tedavisi kısmında değinildiğinden, tekrar olmaması için daha çok farmakolojik özelliklerine değinilecektir.

Metotreksat

Metotreksat önceleri kanser tedavisinde kullanılırken, 1950'lerde psöriazisde etkili olduğu görülmüş ve 1970'de psöriazis için ilk US 'Food and Drug Administration' (FDA) onayını almıştır. Yaklaşık 30 yıldır da romatoid artrit (RA) tedavisinde kullanılmaktadır. İlk kez 1984 yılında, düşük doz haftalık metotreksat tedavisinin, RA'de etkili olduğunu gösteren çalışmalar yayınlanırsa da, ancak 1988 yılında FDA'den onay alabilmiştir. Günümüzde RA tedavisinde altın standart olup, diğer romatolojik hastalıkların tedavisinde de, özellikle steroid kullanımında doz indirimine yardımcı olması nedeniyle tercih edilmektedir.

Metotreksat, RA'lı hastalarda yalnızca klinik ve laboratuvar iyileşme değil, eklem hasarını önleyici etkisi de vardır. RA tedavisinde birinci basamakta, tek başına veya diğer DMARDs grubu ilaçlarla kombine olarak kullanılmaktadır. Daha sonra geliştirilen anti-TNF'ler dahil diğer biyolojik ajanların etkinlik çalışmalarında kontrol grubu olmuş ve bu ajanlarla kombine kullanımlarıyla da oldukça iyi additif etki sağladığı gösterilmiştir. Erken RA tedavisinde, COBRA çalışmasında uygulanan step-down tedavisinin (MTX + SSZ ± HCQ), DMARDs'ların tek tek eklendiği step-up tedavisine (MTX ile başlanıp etkin doz ve süre verildikten sonra SSZ ve daha sonra HCQ eklendiği) göre daha etkili olduğu gösterilmiştir.

Gastrointestinal sistemden MTX'in absorpsiyonu, doz bağımlıdır ve yiyeceklerden etkilenmez; 1-2 saat içinde pik seviyeye ulaşır. 5-25 mg arasındaki dozlar, genellikle iyi emilir ve yaklaşık %60'ı etkin seviyeye ulaşır. Daha yüksek doz alındığında iyi emilmez; ince barsaklardan metabolize olur ve atılır. Subkütan veya intramuskuler uygulandığında ise tamamı etkin doza ulaşır. Metotreksatin yaklaşık %50'si proteine bağlanır ve albümine bağlanan diğer bileşiklerle yarışır. Karaciğerde poliglutamasyona uğrar ve bu formu dihidrofolat redüktaz enzimini bloke ederek folik asit oluşumunu önler. Metotreksat esas olarak (%80) böbreklerden, geri kalanı safra yoluyla atılır. Renal fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda kullanılmamalıdır; çünkü periton ve hemodiyaliz ile uzaklaştırılması çok (ancak yüksek akımlı hemodiyaliz membranları kullanılmadığı sürece) zordur.

Metotreksatla ilaç etkileşimleri, absorpsiyon, dağılım ve salınım aşamasında gelişebilir. Trimetoprim / sülfametaksazol gibi diğer antifolatlarla birlikte kullanıldığında da ciddi folat eksikliği gelişir. Salisilatlar ve bazı antibiyotikler, proteine bağlanma aşamasında yarışarak toksisiteyi artırabilir. Salisilatlar ve diğer non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselmeye ve MTX'in renal klirensini etkileyerek toksisiteyi artırır. Bu nedenle mümkün olduğunca bu ilaçlarla kombine kullanımlarından kaçınmak gerekir.

Metotreksat haftada bir gün, 12 saat ara ile iki veya üç doza bölünerek uygulanır. Başlangıç dozu 7.5-10 mg/hafta olup, her hafta 2.5 mg artırılarak (genellikle 15-20mg/hafta) en fazla 25mg/hafta doza çıkarılır. Hasta oral MTX'ı tolere edemiyor veya bir ay süreyle 25 mg/hafta oral MTX kullanmasına rağmen, hastalık aktivitesi devam ediyorsa, parenteral (genellikle subkütan) uygulamaya geçilir. MTX'in oral ve sc formlarının karşılaştırıldığı geniş serili bir çalışmada; ACR 20 (% 78'e karşılık % 70) ve ACR 70 (% 41' karşılık % 33) yanıtlarına bakıldığında sc form, oral forma göre biraz daha etkili bulunmuştur. Yaşlılarda doz çalışması bulunmamakla birlikte, yaşlanmayla birlikte RA'lı hastaların yan etki nedeniyle MTX'ı bırakma sıklığı giderek artmaktadır. Bu nedenle geriatrik hastalardaki azalmış hepatik ve renal klirens göz önünde tutularak, düşük dozlarda ve yakın kontrol altında kullanılmalıdır.

Metotreksatın varsayılan etki mekanizmalarını sıralayacak olursak;

- Hücre çoğalmasının kısıtlanması,
- T hücre apoptozunda artış,
- Endojen adenozin salınımında artış,
- Hücreyel adhezyon moleküllerinin ekspresyonunda değişiklik,
- Sitokin üretimi, humoral yanıt ve kemik oluşumu üzerine etki.

Metotreksat kullanan RA'lı hastalarda, IL-12R ve kemokin reseptör 3 (CXCR3)'ün azalmasıyla Th1'de azalma ve IL-10 salınımında artışla birlikte Th2'de artma izlenmiştir.

Metotreksatın farmakokinetik olarak anti-romatizmal özelliği, MTX- poliglütamat oluşumuyla kritik önem taşır. Hücre içinde MTX, poliglütamat formuna dönüşür; bu da "5-aminoimidazole-4-carboxamidoribonucleotid" (AICAR) transformilaz enzimini inhibe eder. Bu enzimin blokajı ile hücre içinde AICAR birikir ve hücre dışına adenozin salınır. Adenozin lenfosit, monosit ve nötrofiller üzerindeki spesifik reseptörlerine bağlanır ve inflamatuvar yolu baskılar. Eritrositlerde % 90 maksimum konsantrasyona ulaşarak birikmesi, ortalama 2-45 hafta sürer ve eritrositlerden ortalama temizlenme süresi 1-4 haftadır. Bu nedenle oral uygulamalarda kararlı doza ulaşması için geçen süre uzunken, parenteral uygulamalarda daha hızlı dozda yükselme sağlanır.

Bazı genetik varyantlara bağlı olarak, MTX etkinliğinin değiştiği gösterilmiştir. Metotreksatı metabolize eden enzimlerde tek nükleotid veya homozigot variant gen polimorfizmlerine sahip kişilerde, toksik bulguları daha fazla gelişir. Metotreksat toksisitesine neden olan önemli enzimler ve polimorfizimleri önem sırasına göre:

- Metylen tetra hydrofolate reductase (MTHFR) C677T ve A1298C
- folypolyglutamyl senthase (FPGS)
- thymidilate senthase (TYMS)
- ATP- binding cassette transporter B1 (ABCB1), C1 (ABCC1) ve C2 (ABCC2),
- γ -glutamyl hydrolase (GGH),
- Diğer; ATIC, folat taşıyıcılarında azalma (RFC1 A80G), P-glycoprotein (çoklu ilaç direnç geni 1=MDR1), methionine sethase (MS A2756G), methionine synthase reductase (MTRR A66G).

Metotreksatın yan etkilerini sıralayacak olursak:

- Gastrointestinal sistem: oral ülserler, dispepsi, karın ağrısı, diyare, hemoraji
- Hemopoetik sistem: Makrositoz (folat eksikliği), sitopeniler (kemik iliği baskılanması),
- Karaciğer: Transaminazlarda yükselme, fibrozis, nadiren siroz,
- Akciğerler: Nadiren gelişir, interstisyel pnömonitis, diffüz interstisyel fibrozis,
- Kardiyovasküler sistem: Aterojenite? (daha çok folat eksikliğine bağlı olduğu düşünülmektedir)
- Santral sinir sistemi: Baş ağrısı, huzursuzluk, nadiren nörokognitif bozukluk, nöbet, diabetes insipidus, demans ve optik nöropati,
- Kas-iskelet sistemi: Nadiren eklem yakınmalarının alevlenmesi, osteopati,
- Cilt ve ekleri: Kızamıklık, alopesi, aktinik keratoz, dermatofitoz, cilt kanseri?
- Genito-üriner sistem: Erektile impotans, jinekoma, peyron hastalığı,
- Üreme sistemi: Abortus, fetal kayıp, kromozomal anomali, teratojenite (aminopterin sendromu), Enfeksiyon ve yara iyileşimi: Fırsatçı ve fırsatçı olmayan enfeksiyonlar,
- Neoplazi: Lösemi, lenfoma, akciğer kanseri,
- Diğer: Nodül oluşumu (cilt ve organ), vaskülit

Metototreksatin saç dökülmesi, stomatit, kemik iliği, renal ve karaciğer toksisitesi, enfeksiyon riski, teratojenite, nadiren interstisyel akciğer hastalığı, onkojenite, pulmoner fibroz gibi yan etkileri vardır. MTX tedavisi sırasında gelişen yan etkilerin bir kısmından korunmak mümkündür. MTX, dihidrofolat redüktaz enzimini bloke ederek folat eksikliğine neden olur. Folik asit desteği ile karaciğer üzerine yan etkiler, folat eksikliğine bağlı anemi ve stomatit önlenebilir. Replasmanın folik asit veya folinik asit şeklinde yapılması arasında fark bulunmamıştır. Üstelik folinik asit daha pahalıdır. Önerilen folik asit dozu, haftalık MTX dozu kadardır (15mg/hafta metototreksat için 15mg/hafta folat). Folat replasmanı, folinik asit preparatı olarak alınacaksa, MTX alımından en az 24 saat sonra alınmalıdır; folik asit olarak alınacaksa özel bir zamanlamaya gerek yoktur. Alkol tüketen hastalarda MTX'a bağlı ALT yüksekliği hastaların % 60-70'inde görülür. Alkolün kesilmesi veya çok azaltılmasıyla bu yan etki de önlenebilir. MTX tedavisi altında genellikle hastalığın remisyona girmesiyle birlikte, romatoid nodüller de kaybolur. Ancak bazı hastalarda tedavi altında nodüllerin çıktığı veya arttığı, ilacın kesilmesiyle de kaybolduğu görülmüştür. Bu durumda MTX kesilir. Paradoksik olarak, RA dahil bazı vaskülitik patolojilerin tedavisinde MTX başarıyla kullanılmasına rağmen, yine bazı RA'lı hastalarda MTX tedavisi altında lökositoklastik vaskülit geliştiği bildirilmiş olup tedavinin değiştirilmesiyle gerilemiştir. MTX nadiren pulmoner fibroza neden olur. Aslında, MTX'ın RA'lı hastalarda interstisyel akciğer hastalığını kötüleştirdiğine dair bir veri bulunmamaktadır. Ancak yine de interstisyel akciğer hastalığı varlığında, bu tedaviden kaçınmak veya başlanırsa da solunum fonksiyon testlerinin (FVC ve karbon monoksit difüzyon testi) periyodik olarak yapılarak olası pulmoner fibroz açısından yakın takip edilmesi gerekir. MTX tedavisiyle nadiren fluktuan dizartri, manyetik yürüyüş, güçsüzlük ve alt ekstremitelerde dismetri gibi nörolojik bulgular gelişebilirse de, ilacın kesilmesiyle kısa sürede düzeler. Hastalarda tam kan sayımı, AST ve ALT metototreksatin sabit dozuna gelene kadar her iki haftada bir, sonrasında ise 1-3 ayda bir yapılmalıdır.

Elektif ameliyatlarda operasyon öncesi metototreksata ara verilmesi yada devam edilmesi konusunda görüş birliği sağlanamamıştır. Son çalışmalarda metototreksata devam edilmesi, perioperatif dönemde iyi tolere edilmiş ve hastalık alevlenme riskini azaltmıştır. Hastanın yaşı, ilacın dozu ve komorbid durumlar, operasyon öncesi göz önüne alınarak karar verilmelidir.

Metototreksat uzun dönem kullanımlarında güvenli bulunmuştur. Önceleri karaciğer toksisitesi açısından kümülatif dozun hesaplandığı, yıllık veya karaciğer fonksiyon testleri yükseldiğinde biyopsi önerilmekteydi. Oysa hastaların karaciğer fonksiyon testleriyle takibi genellikle yeterli olup; AST ve / veya ALT'nin üst limitinin 2 katından fazla artış olursa tedavi kesilmelidir. Hepatit taşıyıcılarında kontrollü olarak düşük doz kullanılabilirken; akut ve kronik aktif hepatitli olgularda kullanımı kontrendikedir. MTX böbreklerden atılır. Bu nedenle kreatinin 2.0 mg/dL'den fazla ise kullanılmamalıdır. Özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda, kemik iliği baskılanması gelişir. MTX kullanımı sırasında ve kullanım sonrasındaki en az bir yumurtlama dönemi boyunca etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır. Gebelik ve emzirme döneminde kontrendikedir. Erkeklerde ise 90 gün söylense de düşük doz MTX kullanımda genellikle bir ay yeterlidir.

Metototreksat kullanan RA'lı hastalarda kanser gelişim riskini araştıran çalışmalara bakıldığında; lenfoproliferatif hastalık; non-Hodgkin lenfoma (5 kat artmış), lösemi, multiple miyelom) ve akciğer kanser (3 kat artış) riskinin arttığı görülmüştür. Lenfoproliferatif hastalık riski RA'lı hastalarda da arttığından (hiç MTX kullanmayan RA'lı hasta çok az olduğundan) bağımsız olarak bu risk artışını göstermek oldukça zordur. Ancak RA'de kanserin mortalitesi farklı bulunmamıştır. MTX kullanımıyla artan pneumocystis carini pnömonisi, sadece Japon RA'lı hastalarda bildirilmiştir.

Sülfasalazin

Sülfasalazin; salazosulfapyridine = 5-amino-salisilik asit ve sülfapridin etken maddelerinden oluşur. Anti-inflamatuar ve immün modulatuar etkilidir. Anti-romatizmal etkisi, MTX'a benzer şekilde AICAR transformilaz enzimini baskılaması, böylece hücre içinde artan AICAR'ın adenozin salınımına neden olur. Adenozin ise özellikle lenfositler olmak üzere birçok inflammatuar hücre ve endotel üzerinde anti-inflamatuar ve immunmodulasyon etki gösterir. Ancak bu etki, MTX'a göre daha azdır. Ayrıca invitro; IL-1, IL-2, IL-6, IL-12 ve TNF- α salınımını, IgM ve IgG üretimini bloke eder. RA tedavisinde tek başına kullanımı çok sınırlı olup, çok hafif ezezyonla seyreden olgularda kullanılır. Romatoloji pratiğinde RA'de sıklıkla metototreksat veya diğer DMARDs ile kombine kullanılmaktadır.

Diğer DMARDs'lara göre hızlı (3-6 hafta) etkilidir. Bu nedenle Avrupa'da HCQ'dan daha ziyade SSZ, kombine tedavide öncelikle tercih edilmektedir. Sülfasalazin, ayrıca periferik eklem tutulumunun ön planda olduğu spondilartropatilerin tedavisinde de tek başına veya kombine tedaviler içinde yer alır. Başlangıç dozu 500-1000 mg olup, 4 hafta içinde doz 2-3 g/gün dozuna çıkarılır. Oral yolla alınan SSZ'in % 10-30'u ince barsaktan emilir; geri kalanı kalın barsakta bakteriyel azo-redüktazlarla katlantı oluşturarak sulfapridin ve mesalazin formunu alır. Sülfapridinin tamamı, mesalazinin ise % 20-30'u emilir. Kişilerin asetilasyon hızına bağlı olarak yanlanma ve metabolizması da farklılık gösterir. Yan etkileri genellikle azdır ve iyi tolere edilir. Enterik kaplı SSZ tabletlerinin kullanımıyla birlikte, gastrointestinal yakınmalarda (bulantı, kusma, dispepsi, iştahsızlık gibi) belirgin azalma görülmüştür. Yine de en sık görülen yan etkileri, gastrointestinal sistemle ilgilidir. Diğer yan etkiler; baş ağrısı, baş dönmesi, aplastik anemi, agranülositoz, hemoliz, sülfalalleri olanlarda cilt reaksiyonları ve hipersensitivite, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim eksikliğinde gelişen hemolizdir. Tam kan sayımı ve karaciğer enzimleri izlenmeli; AST ve /veya ALT'nin üst limitinin 2 katından fazla artış olursa tedavi kesilmelidir. Gebelik döneminde kontrendikedir, ancak emzirme döneminde kullanılabilir.

Hidroksiklorakin / Klorakin

Hidroksiklorakin ve klorakin aslen antimalarial ilaçlardır. HCQ'nin romatolojik hastalıklardaki etki mekanizması çok iyi anlaşılamamıştır. Fakat hücre içinde, özellikle asidik sitoplazmik lizozomal veziküller içinde birikerek, vezikül içi pH'yı artırır; böylece otoantijenik peptitlerin işlenmesini değiştirebilir. HCQ tedavisinin klinik etkinliği, randomize, kontrollü çalışmalarda, özellikle hafif tutulumlu RA'lı olgularda gösterilmiştir. Ancak RA'da tek başına yapısal hasarı azalttığına dair veri yoktur.

Bu nedenle daha çok, diğer DMARDs ile kombine kullanılmaktadır. Sistemik lupus eritematoz (SLE)'de halsizlik, ateş, kısmen de serözite ve hematolojik bulgular üzerine olumlu etkileri vardır. Lupuslu hastalar üzerinde yapılan randomize kontrollü bir çalışmada; lupus alevlenmesini belirgin azalttığı gösterilmiştir. Antitrombotik ve hipolipidemik etkileri nedeniyle, lupusda hızlanmış ateroskleroz üzerine de olumlu etkide bulunmaktadır. Bu etkilerinden dolayı lupus + fosfolipid sendromlu hastalarda tedaviye eklenmesi özellikle önerilmektedir. Psöriatik artritli hastalarda, ciddi ekfoliyatif cilt lezyonlarına neden olabileceğinden kullanılması önerilmemektedir. Palindromik romatizma, eozinofilik fasiitis, dermatomyozit (cilt bulgularında), Sjögren sendromu ve juvenil kronik artrit, HCQ'nin kullanıldığı diğer hastalıklardandır.

Hidroksiklorakinin antiromatizmal etkisi, genellikle 3 aydan önce çıkmaz bazen 6-9 aya kadar uzar. HCQ, (200mg tb 2x1 ; 400mg/gün), klorakine (250mg/gün) göre daha az yan etkisi olduğundan, romatoloji pratiğinde HCQ tercih edilmektedir. En sık görülen yan etkileri; genellikle kaşıntılı makülopapüler döküntü, gastrointestinal rahatsızlık (karn ağrısı, bulantı), nonspesifik nörolojik yakınmalar (baş ağrısı, tinnitus, uykusuzluk ve sinirlilik hali gibi) ve melanin pigmentine affinitesine bağlı saç ve deride pigment değişiklikleridir. Saç veya kaşlarda beyazlama, güneş ışığına maruz kalan noktalarda melanin artışına bağlı koyu lekelenme gelişebilir. Retina pigmentinde, ilacın birikimine bağlı görmede bozulma olabilir. Bu yakınma genellikle doza bağımlı olup, 6 mg/kg ve daha az kullananlarda görülmemektedir. Ancak yine de makular hastalığı olanlarda, HCQ kullanımından kaçınılmalıdır. İlacın göz toksitesi açısından 6-12 ayda bir göz doktoru tarafından yakından takip edilmelidir. Görsel belirtiler olmadan da retinopati gelişebilir. Erken evrede tespit edilir ve ilaç kesilirse geri döner; aksi takdirde görme kaybına kadar gidebilir. Bazen hastalar antimalarial tedavi başlandığında, odaklamada güçlükten yakınır. Bu muhtemelen ilacın göz kaslarına olan etkisinden kaynaklanır; ancak ilacı kesmeyi gerektirmez ve hatta tedavi altında zamanla düzelir. Antimalarial ilaçlar korneada da birikebilir ve bulanık görmeye neden olur. Doza bağlı etki olup ilacı kesmeden dozun düşürülmesi ile kaybolur. Antimalariallere bağlı nöromiyotoksite, genellikle 30 yaş üstünde ve böbrek fonksiyonları bozuk hastalarda tanımlanmıştır. Çoğunlukla hastalığa veya kortikosteroid kullanımına bağlı gelişen miyotoksiteden ayırt etmek zordur. İnflamatuvar miyozitlerin toksitesinden farklı olarak kreatin fosfokinaz normal kalır ve biyopside vakuolar miyopatik değişiklikler görülür. Ancak antimalarial almayan lupuslu hastalarda da, ışık mikroskopunda benzer patolojik değişiklikler bildirilmiştir. İlacın kesilmesiyle birlikte miyopati de geriler. Gebelikte klorakin / HCQ kullanımı önerilmemektedir. Bu uyarı gebeliğinde 500 mg/gün klorakin kullanan bir hastanın çocuğunda sağırılık, ataksi ve/veya vestibular parezi gelişmesine dayanmaktadır.

Romatoid artritli hastalarda, gebelikte birlikte hastalık remisyona girdiğinden, gebelikleri sırasında kullanmaları önerilmemektedir. Oysa lupuslu hastalarda, gebelik sırasında gelişebilecek alevlenmeyi önlemek açısından kullanımının faydalı olacağını bildiren hekimler de bulunmaktadır. Ann Parke ve arkadaşları gebelikleri sırasında HCQ kullanan lupuslu hastaların çocuklarının normal olduğunu bildirmişlerdir. Ancak bu konu oldukça tartışmalıdır. Emzirme döneminde ise kullanılabilir.

Leflunamid

Leflunamid kısmen yeni bir immünmodülatuar ajan olup, ilk kez 1998'de RA için MTX ve diğer DMARDs ile hastalığı kontrol altına alınamayan veya tolere edemeyen olgular için FDA onayı almıştır. Daha sonra psöriatik artrit için 2004'de 'The European Medicines Agency' (EMA) onaylamıştır.

Oral yolla alınan leflunamidin, tamamı gastrointestinal sistemden (%100) absorbe olur ve yiyeceklerle etkilenmez. Hızla non-enzimatik aktif metaboliti olan, malononitroloamide dönüşür ve bunun da tümü proteine bağlanır. Plazma yarılanma ömrü (ortalama 15 gün; 5-40 gün arası) uzundur. Karaciğerde metabolize olur, entero-hepatik dolaşım nedeniyle, ancak oral kolestramin ile vücuttan hızla uzaklaştırılabilir. İlacın % 60-70'i idrarla trifluoromethyliiline (TFMA)-oxanilic acid olarak atılır; hemodiyaliz veya peritron diyalizi hastalarında doz ikiye katlanır. Bu hastalarda kullanımıyla ilgili bir çalışma olmamakla birlikte çok düşük dozlarda, sadece diyaliz günlerinde verilmesi ve yakın takipleri önerilmektedir.

Leflunamid, aktive lenfositlerin G1 hücre fazında iken kullandıkları, 'dihydroorotate dehydrogenase' (DHODH) enzimini bloke ederek, de nova primidin ribonükleotid sentezini inhibe eder. Böylece hem DNA hem de RNA sentezi bloke olur ve lenfositlerin özellikle T hücrelerinin çoğalması ve farklılaşması belirgin şekilde azalır. Diğer önemli etkisi, membran glikozilasyonunu inhibe eder; böylece endotel üzerindeki adezyon moleküllerinin ekspresyonu, kemokin ekspresyonu inhibe olur, TGF-β1 artar, sikloksijenaz-2 baskılanır. Aynı zamanda immün ve inflamatuvar yolda kritik önemi olan, transkripsiyon faktörü; nükleer faktör κB'nin aktivasyonunu da bloke eder.

Leflunamidin RA'de, MTX'la yapılan karşılaştırmalı çalışmalarında, etkinlik açısından eşdeğer bulunmuştur. Çalışmalarda en sık bildirilen yan etki; diyare, bulantı, karın ağrısı, karaciğer enzim yüksekliği (ALT ve AST), cilt döküntüsü, alopesi ve üst solunum yolu enfeksiyonu (olguların %20'sinden azında); nadiren baş ağrısı, hipertansiyon ve oral ülserler bildirilmiştir. Yan etkileri açısından, MTX'la karşılaştırıldığında; diyare, cilt döküntüsü ve alopesi, leflunamidde daha fazla iken, MTX'ta oral ülser daha sık görülmüştür. Karaciğer enzim yüksekliği ve hepatotoksik etki açısından ise önceleri daha az olduğu söylenirken, sonraki çalışmalarda MTX'la benzer bulunmuştur. ALT veya AST değerleri, normal değerlerin üst limitinden en az iki ölçümde 2 kat daha fazla ise ilaç kesilmelidir. Uzun süre leflunamid kullanan hastalarda, kemik iliği baskılanmasına bağlı lökopeni, MTX'a göre daha fazla olmuştur. SSZ ile karşılaştırıldığında ise, leflunamid daha fazla yan etkiye sahip bulunmuştur. Malignite gelişimi açısından uzun dönem çalışmalar yoktur, ancak faz II ve faz III çalışmalarında lenfoproliferatif hastalıklar bildirilmiştir. Yine farelerde de lenfoproliferatif hastalık ve bronko-alveoler karsinom geliştiği gösterilmiştir. Leflunamid teratojen etkilidir; mutlaka etkin korunma sağlanmalıdır. İlacın kesildikten sonra eliminasyonu 3 aydan - 2 yıla kadar sürer. Bu nedenle gebelik planlanıyorsa temizlenme için kolestramin günde 3 kez, 4-8 g/gün, 10-11 gün kullanılır (gebelik dışındaki toksikasyon gibi nedenlerde temizlenme için 5 gün yeterlidir). Gebelik kadar emzirme döneminde de kontrendikedir. Erkeklerde ise benzer uygulamaya gerek yoktur. Leflunamid kullanan hastalarda nadiren pansitopeni, vaskülit, anti-glomerüler bazal membran antikoruyla ilişkili renal yetmezlik, reversible periferik nöropati, toksik epidermal nekroliz ve alopesi areata bildirilmiştir.

Leflunamidin MTX'la veya infliximab gibi biyolojik ajanlarla kombine kullanımları, hem güvenli hem de tek başına kullanımına göre daha etkili bulunmuştur. Leflunamid RA dışında; lupus, Felty sendromu, psöriasis ve psöriatik artrit, Takayasu arteriti, ANCA-ilişkili vaskülit ve erişkin Stil hastalığı dahil birçok diğer romatizmal hastalıkların da tedavisinde kullanılmaktadır.

Leflunamidin yarılanma ömrü (15 gün) uzun olduğundan, ilacın sabit kan düzeyinin oluşması için 7-8 hafta gerekir. Bu süreyi kısaltmak için 3 gün 100 mg/gün yüklemeyi takiben 10-20 mg/gün idame edilir. Tedaviye başlamadan önce ve tedavinin ilk 6 ayında aylık, daha sonra 2-3 ayda bir AST, ALT ve tam kan bakılmalıdır.

Eğer metotreksatla kombine kullanılacaksa testlerin 1-3 ayda bir bakılması önerilir. Yaşlılarda (>65 yaş) doz ayarlamasıyla ilgili bir uyarı bulunmamakla birlikte, düşükün yaşlılarda dikkatli olmak gerekir. Son dönem böbrek hastalarında kullanımlarıyla ilgili yeterli veri yoktur. Diyalize giren hastalarda verilen doz ikiye katlanmaktadır; bu nedenle diyaliz sonrası azaltılmış dozlarda kullanılabilir. Karaciğer yetmezliği, alkolik karaciğer, kronik aktif hepatit gibi durumlarda kontrendikedir. Ayrıca leflunamid, ciddi immün yetmezlik, kemik iliği displazisi veya kontrol edilemeyen enfeksiyonların varlığında kullanılmamalıdır. Ciddi toksik veya alerjik reaksiyonda, kolestramin kullanılması önerilir.

Azatioprin

Azatioprin 40 yılı aşkın süredir, inflamatuvar barsak hastalıkları (İBH), otoimmün hastalıklar ve organ nakli sonrası greftin devamı dahil, birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. RA'de genellikle 1.25-2.5mg/kg/gün dozunda kullanılmaktadır. AZA'nin D-penicillamin, altın tuzları, Cyc, klorakin, levamisole ve CyA ile karşılaştırıldığı bir çalışmada etkileri benzer bulunmuştur. MTX'la ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda, etkileri benzer veya MTX'in AZA'den daha üstün olduğu yolundadır.

Özellikle vaskülitte semptomların ağır bastığı RA'lı olgularda, MTX yerine AZA tercih edilebilir. National Institutes of Health (NIH)'in yaptığı uzun dönem lupus nefritinin takip çalışmalarında, AZA'in tek başına steroid kullanımına göre daha etkili olduğu, siklofosfamide göre ise orta dereceli etkinliktedir. Yine lupus nefritinin idame tedavisinde en çok tercih edilen ajanlardır. Steroid dozunu azaltıcı etkisi nedeniyle, cilt bulguları, vaskülit ve artrit tedavisinde kullanılsalar da daha az tercih edilmektedir. AZA, otoimmün hepatit tedavisinde, özellikle steroid dozunu azaltmada ve uzun dönem hastalığı kontrol etmek için başarıyla kullanılmaktadır. Tek başına steroid kullanılan inflamatuvar miyopatili hastalarda, steroidle birlikte AZA kullanımı, daha etkili bulunmuştur. Yine dirençli polimiyozit olgularında MTX'la AZA kombinasyonu, tek başına AZA veya MTX kullananlara göre daha etkilidir. 'Inclusion body myositis'li olgularda etkinliği ise sınırlıdır. AZA, İBH'nin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle steroid dozunun azaltılması ve idame tedavide tercih edilmektedir. Ancak SSZ ve MTX'la birlikte kombine kullanıldığı İBH'li hastalarda, diğer hastalık gruplarına göre daha fazla karaciğer enzimlerinde yükselme bildirilmiştir. Wegener granülamatozu, Churg-Strauss sendromu ve poliarteritis nodosa gibi vaskülitlerin tedavisinde, birinci basamakta kullanılan siklofosfamid ve prednizolan ile yapılan indüksiyon tedavisinden sonra, idamede AZA, başarıyla kullanılmaktadır. Dev hücreli arterit, Takayasu arteriti gibi diğer nekrotizan vaskülitlerde de etkili olduğu bildirilse de bu konuda yeterli kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Psöriatik aritri hastalarının bir kısmında, tedavide etkinliği gösterilmiştir. Behçet hastalığında konvansiyonel tedaviye dirençli oral ve genital ülserlerin tedavisinde, vasküler tutulum, göz tutulumu, intestinal tutulum ve nörolojik tutulumlu olguların tedavisinde de steroidle birlikte, tek başına veya siklofosfamid tedavisini takiben idame tedavide kullanılmaktadır.

Ağız yoluyla alınan AZA'nin emilimi iyidir. Dolaşımdaki AZA'in yaklaşık % 30'u proteine bağlanır ve % 2-10'u idrardan değişmeden atılır. Normal kişilerde AZA'in yarılanma ömrü 3 saattir. AZA'in kendisi aktif bileşik değildir, karaciğer ve eritrositlerde aktif formu 6-mercaptopurine (6-MP)'e dönüşür. 6-MP'ün sitotoksik yapıda, 6-thioinosinic acid ve onun derivesi 6-thioguanilic acid gibi birçok metabolitleri olduğundan, AZA'nin metabolizması önemlidir. Genetik farklılıklar, AZA'in metabolizmasında değişikliklere neden olur ve ilacın etkinliği kadar yan etkilerini de belirler. Hypoxanthine phospho-ribosyl transferase, 6-MP'i 6-thioinosinic acid'e metabolize eder; bu da adenosin ve guanozinin sentezini birkaç basamakta inhibe ederek, pürinin de-nova biyosentezini baskılar. AZA ve 6MP, sonunda xanthine oxidase (XO) ile 6-thiouric acid'e metabolize olur. Allopurinol, XO'ı bloke ederek metabolitlerinin birikmesine neden olur. Allopurinol alan tüm hastalarda, 6-MP'in metabolizması değişikliğe uğramazken, AZA'nin metabolizması değişeceğinden erken dönemde tanınmazsa, yaşamı tehdit edici boyutlara ulaşan toksisiteler gelişebilir. Bu nedenle AZA ve allopurinolün birlikte kullanımından kaçınılmalı, gerekli olduğu zamanlarda ise, AZA normal günlük dozu % 25-33 azaltılmalı ve toksisite açısından yakın takip edilmelidir.

Hepatik metabolizması önemli olmasına rağmen, karaciğer hastalıklarında AZA'in metabolizması üzerine etkilerini tahmin etmek güçtür. Karaciğer hastalığı bulunan bir kısım hastada AZA metabolizması normale yakınken, diğerlerinde özellikle kronik karaciğer hastalığı bulunanlarda hematolojik toksisite riski artabilir. AZA'in yarılanma ömrü, renal yetmezlikte artabilir.

Azatioprin tedavisinde genetik değişikliklerin önemli rolü vardır. Caucasion'ların (Kafkas-Asya kökenli) küçük bir bölümünün (% 0.3) eritrositlerinde, thiopurine methyltransferase (TPMT) aktivitesi yok denecek kadar az veya yoktur ve % 10'u ise orta dereceli aktiviteye sahiptir. Bu iki grupta bulunan hastalar, homozigot yüksek aktiviteye sahip hastalar kadar AZA metabolitlerini, etkili şekilde inaktivite edemezler. İlginç tarafı, aynı metabolitlerin artmış seviyeleri, İBH'nin tedavisinde etkili bulunmuştur. Düşük enzim aktiviteli hastalarda, 6-Thio Guanine Nucleosid (TGN)'nin kan düzeyi artar ve buna paralel hematolojik yan etkiler gelişir. Homozigot TPMT eksikliği bulunan bir hastada ciddi pansitopeni bildirilmiştir. Yine düşük enzim aktiviteli hastalarda AZA, trimetoprim veya angiotensin-converting enzim inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında, hematolojik toksisite riski de artmaktadır. Bu etkilerinden dolayı tedaviye uygun en iyi hastayı belirlemek için fenotipik ve genotipik testler geliştirilmiştir. Genetik test pahalı ve her yerde yapılmaması nedeniyle çok kullanışlı değildir; ancak enzim aktivitesi ölçülerek fenotipik özellikler belirlenebilir. Genotipik testlerle fenotipik özellikler her zaman uyum göstermemektedir. Fenotipik özelliği daha fazla yansıttığı ve maliyeti daha düşük olduğu için, enzim aktivitesinin ölçülmesi önerilmektedir. Ülkemizde ise henüz bu testler yapılmamaktadır.

Romatizmal hastalıkların tedavisinde, AZA'in etki mekanizması açık değildir, fakat sitotoksik ve immünsüpresif özellikleri etkili olabilir. Lenfositler, pürin sentezinin salvage yoluna diğer hücrelerden daha bağımlıdır ve bu nedenle AZA inhibisyonuna daha duyarlıdır. Buna ilaveten AZA, natürel killer hücre aktivasyonu, antikor üretimi, antikora bağımlı hücrel sitotoksite ve hücrel immün yanıt dahil birçok immünolojik fonksiyonu invitro olarak inhibe etmektedir. AZA, B hücrelerini T hücrelerinden daha fazla etkiler.

AZA'nin başlangıç dozu, 1 mg/kg/gündür ve ciddi olgularda 3mg/kg/gün'e kadar çıkılabilir ancak genellikle ortalama idame doz 2 mg/g/gün'dür. Renal yetmezlikte doz azaltılmalı ve allopurinolle birlikte kullanılacaksa, hastanın yatırılarak takip edilmesi önerilir. Tam kan sayımı ve AST/ALT, başlangıçta ve etkin doza kadar her 2 haftada bir bakılmalı, daha sonra 1-3 ayda tekrarlanmalıdır. Hepatit C'li hastalarda kullanımıyla ilgili yeterli veri bulunmamakla birlikte, AZA kullanımından mümkün olduğunca kaçınılması önerilmektedir. Crohn hastalığı gibi folat eksikliğinin sık görüldüğü veya 'Methylene-tetrahydrofolate Reductase' (MTHFR) gen polimorfizmlı bireylerde, AZA kullanımına bağlı TGN seviyelerinde artışa bağlı lökopeni, sıkça görülmektedir.

Azatioprin birçok ilaçla etkileşir. Benzoik asit deriverleri, TPMT'ı baskılamaktadır. İn-vitro çalışmalarda, rekombinant insan TPMT'in, mesalamin, sulphasalazine, olsalazine ve balsalazide ile baskılandığı gösterilmiştir. Bu ilaçlarla kombine edildiğinde, TPMT enzim aktivitesi baskılandığından TGN'nin kan düzeyi artacak ve buna bağlı hematolojik yan etki de artacaktır. Bu nedenle AZA'in bu ilaçlarla birlikte kullanılmasından kaçınılmalı; gerektiği durumlarda ise hastalar yakın takipte tutulmalıdır. Yine yukarıda belirtildiği gibi allopurinol ile daha fazla olmak üzere, trimetoprim ve angiotensin-converting enzim inhibitörleri ile kullanırken dikkatli olunmalıdır. AZA başlanan hastaların %19-32'si, yan etki gelişimi nedeniyle tedaviyi bırakmaktadır. Hafif toksik durumlarda, doz azaltılmasıyla bu yan etkiler hızla geri döndüğünden, sıklıkla tedaviye devam edilebilir. AZA ile lökopeni, trombositopeni, anemi, saf eritrosit aplazisi ve pansitopeni bildirilmiştir. Şiddetli lökopeni, ciddi enfeksiyonlara neden olabilir. Belli romatizmal hastalık grupları, farklı enzim aktivitelerine sahip olabilir. Örneğin SLE hastaları, daha fazla düşük TPMT aktivitesi gösterirler. Gastrointestinal sistemde; bulantı-kusma, epigastrik ağrı yakınmaları görülebilir. Daha az sıklıkta stomatit, gastrointestinal hemoraji, gastrik ülser ve diyare gelişir. Pankreatit, daha çok İBH ve böbrek nakli sırasında bildirilmiştir. Aminotransferazların hafif yüksekliği, en sık bildirilen karaciğer yan etkisidir. Ancak, ilerleyici, ölümcül karaciğer yetmezliği ve siroz da bildirilmiştir. Homozigot düşük TPMT aktiviteli hastalar, hepatik toksisite için yüksek riskli olabilir. Esas hepatik toksisitenin, TGN'e bağlı olduğu düşünülmektedir. Bildirilen diğer hepatik yan etkiler; kolestaz, hipersensitivite hepatiti ve özellikle RA'lı bir hastada gelişen hepatik veno-oklüziv hastalıktır. AZA ile tedavi sırasında pulmoner hastalık çok nadir olmasına rağmen interstisyel pneumonitis, diffüz alveoler hemoraji ve respiratuar yetmezlik bildirilmiştir. Enteresan şekilde, bronşiolitis obliterans organize pnömonili (BOOP)'lu olgular, AZA ile başarılı şekilde tedavi edilmektedir. Makülopapüler döküntü ve daha az sıklıkta jeneralize ürtikeriyal reaksiyonlar gözlenirse de, nadiren ciddi olur. Psöriatik artrit nedeniyle AZA kullanan hastalarda, bazen psöriatik döküntülerde artma görülebilir. Gebeliği sırasında AZA ile tedavi gören hastalarda, başarılı gebelik rapor edilmesine rağmen, seksüel aktif premenopozal kadınlarda, yeterli kontrasepsiyon uygulaması gerekir. AZA ve metabolitleri plasentaya geçer. Ancak gebeliği boyunca AZA verilen hastaların hiçbirinde, belirgin neonatal

komplifikasyon ve kromozomal hasar izlenmemiştir. Gebeliği boyunca AZA tedavisi alan 9 SLE'li hastanın 3'ünde zamanında sağlıklı doğum, 2'sinde zamanında ancak daha küçük, 3'ünde erken doğum ve 1'inde düşük gelişmiştir. Bu sonuçlar immünsüpresif tedavi almayan SLE'li gebe hastalardaki sonuçlar ile benzerdir. AZA anne sütüne geçmez ancak, anne sütüyle kazanılan immün direnci olumsuz yönde etkiler. Transplant grubundaki daha geniş çalışmalarda ve İBH'li hastaların gebeliklerinde, AZA çoğunda iyi tolere edilmiş, fakat intrauterin gelişme geriliği ve erken doğum daha fazla bildirilmiştir. Uzun süre AZA tedavisi alanlarda karyotipik anomaliler (DNA hasarı) gelişir ve RA'lı hastalarda kanser gelişimi bildirilmiştir. Ancak RA'lı hastalarda artmış malignite riskini, diğer kullanılan antiromatizmal ilaçlardan veya tek başına RA'ya bağlı artmış malignite riskinden soyutlayarak ortaya koymak güçtür. Eğer AZA ile artmış bir risk varsa da bu minimaldir. İBH'na bağlı AZA kullananlarda, lenfoproliferatif kanserlerin sıklığında normal popülasyona göre arttığını gösteren çalışmalar kadar, artmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Enfeksiyonlar, özellikle herpes zoster AZA verilen hastalarda artabilir.

Proteinüri, periferik nöropati, hızlanmış nodül gelişimi (romatoid nodül), AZA verilen RA'lı hastalarda gözlenmiştir. Psöriazis tedavisinde atriyal fibrilasyon bildirilmiştir. Ateş, interstisyel nefrit ve hepatitle karakterize hipersensitivite reaksiyonları bildirilmiştir.

Cyclosporine A

Cyclosporine A, toprak kaynaklı mantarlardan doğal olarak gelişen siklik bir polipeptittir. Onun gibi funguslardan elde edilen, FK506 ve rapamycin de immün sistem üzerine etkilidir. CyA, 1995'de solid organ naklinde doku reddinin önlenmesi için ve daha sonra 1997'de psöriazis tedavisi için FDA'den onay almıştır. RA'de özellikle MTX'la kombine kullanımları, tek MTX kullanımına göre daha başarılı olduğu gösterilse de beklenen iliyi görmemiş ve klasik DMARDs içinde yer verilmemiştir. Membranöz lupus tedavisinde, CyA'nın, Cyc ve alterna steroid tedavisiyle karşılaştırıldığı bir yıllık çalışmada, etkinlik; CyA'nın > Cyc > prednizon tedavisinden daha iyi ve relaps açısından yine CyA, Cyc'den daha iyi bulunmuştur. Behçet hastalığında göz tutulumunun tedavisinde, tek başına veya AZA ile kombine kullanılır. Bazı vaskülitik hastalıkların tedavisinde de kullanılır.

CyA'nın etki mekanizmasına bakıldığında; intrasitoplazmik protein cyclophilin ile birleşik bir form oluşturur. Bu birleşim, hücre içi fosfataz kalsinörini (siklofilin) bloke eder. Bunun sonucunda IL-2 salınımı ve buna bağlı T hücre aktivasyonu baskılanır. Ayrıca IL-3, interferon gamma ve diğer birçok T hücre ilişkili sitokinlerin salınımını bloke eder. Romatolojik hastalıklarda CyA dozu; 2,5-5 mg/kg/gün arasında değişir. En önemli yan etkisi, renal toksisitedir ve dozla ilişkilidir. Glomerüler filtrasyon hızında azalmaya bağlı kreatinde artış gelişir. Özellikle non steroid anti-inflamatuar ilaçlarla birlikte kullanımı, renal toksisiteyi daha artıracığından çok dikkatli olunmalıdır. Tübül fonksiyonlarda bozulmayla birlikte, hiperkalemi, hipofosfatemi, hipomagnezemi ve hiperürisemiye neden olur; gut ataklarını tetikler. Lipid metabolizmasında bozulma, hipertansiyon, kilo artışı, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme, tremor, diş eti hiperplazisi, parestezi, gastrointestinal şikayetler ve enfeksiyonlar, diğer önemli yan etkilerindendir. Lenfoproliferatif hastalık ve cilt kanseri riskini artırmaz. CyA seviyelerini, bosentan CYP3A4'ü bloke ederek artırır. Ayrıca makrolid grubu antibiyotikler, ketakanazol, kalsiyum antagonistleri ve H2 reseptör antagonistleri ve greylift gibi bazı gıdalar da CyA kan düzeyini artırır. Buna karşılık antikönlüzan ilaçlar ve rifampin ise CyA düzeyini azaltır. CyA, plasentaya geçer; gebelik ve laktasyonda kullanımı önerilmemektedir.

Cyclophosphamide

Cyclophosphamide, DNA'ya ve DNA ilişkili proteinlere bağlanan alkilleyici ve sitotoksik bir ajandır. Lupus nefriti, santral sinir sistemi (SSS) tutulumu, pulmoner hemoraji ve sistemik vaskülit gibi ciddi lupus ve bazı vaskülitlerin (poliarteritis nodosa, ANCA ilişkili vaskülitler, büyük damar vaskülitleri, Behçet hastalığı gibi) tedavisi için saklanan bir ajandır. National Institutes of Health (NIH), 1986'da diffüz proliferatif glomerülofrit (DPGN)'in indüksiyon tedavisinde, steroidle yapılan karşılaştırmalı çalışmada, renal surviyi artıran, altın standart olarak değerlendirmiştir. Daha sonra, 2010 yılında yayınlanan Euro-Lupus Nefrit çalışmasında, konvansiyonel pulse Cyc (6 kür) ile mini-pulse Cyc (0,5g, 2 hf x 6 kür) karşılaştırılmış ve her iki grubun da idamesi AZA ile yapılmıştır. Gruplar arasında etkinlik açısından farklılık bulunmamış ve düşük doz Cyc'de yan etki daha az olmuştur. Böylece daha düşük doz Cyc ile de, başarılı indüksiyon yapılabileceği gösterilmiştir. Ciddi SSS tutulumlu SLE'li hastalarda iv Cyc'nin

etkinliği, birçok vaka çalışmalarında bildirilmiştir. Bu nedenle steroidde yanıt veren hastalarda, 2-3 doz iv-Cyc veya steroidde tam yanıt vermeyenlerde Cyc başlanması önerilmektedir. Ancak, SSS lupusunda Cyc, steroidden daha üstün değildir. Pulse steroid ve sonra 1mg/kg /g idame steroid ile pulse Cyc'in karşılaştırıldığı 32 hastalık çalışmada, anlamlı farklılık bulunmamış ve mortalite steroid grubunda 1, Cyc grubunda 3 olmuştur .

Mycophenolate Mofetil ve Mycophenolic Acid

Mycophenolat mofetil (MMF), mycophenolic acidin (MPA) inaktif ön ilaç formudur. İnozin monofosfat dehidrogenaz enzimini inhibe ederek lenfositlerin çoğalmasını, T ve B hücre fonksiyonlarını etkiler. MMF, uzun yıllar renal allograft atılımını önlemek için kullanılmıştır. Lupus nefritinde, diffüz proliferatif glomerulonefrit (DPGN) indüksiyon tedavisinde, konvansiyonel Cyc tedavisinin yerine MMF'in kullanılabilceği gösterilmiştir. Ciddi yan etkileri nedeniyle Cyc kullanmak istemeyen hastalarda iyi bir alternatif tedavidir. DPGN'in remisyon idamesinde MMF, AZA kadar etkili bulunmuştur. Bu nedenle AZA'ı tolere edemeyen hastalarda MMF kullanılabilir. Bu nedenle bizim de içinde bulunduğumuz Kafkas ırkında, her 10 kişiden birinde görülen enzim eksikliği nedeniyle, azathioprin tolerans edemeyen hastalarda MMF tercih edilebilir. Euro-Lupus (105 lupus nefritli hastada) çalışmasında; Cyc'i takiben AZA (2 mg/kg/gün) ve MMF (2 g/gün)'in karşılaştırıldığı (60 ay süreyle) çalışmada; gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. MMF'in 250 mg kapsül ve 500 mg tablet formları vardır. İlk veya dirençli böbrek reddinde günde 2 x 1.5g kullanılır. Romatolojide genellikle maksimum 2 g/gün dozunda kullanılır. MPA'nin 180 ve 360 mg'lık tabletleri olup, 12 saat ara ile (böbrek reddinde günde maksimum doz 2x 720mg) uygulanır.

Yan etki gelişimi açısından MPA ve MMF yaklaşık benzer etkiler gösterir (Tablo 1). Bulantı, diyare veya konstipasyon gibi gastrointestinal yakınmalara neden olabilir. Enfeksiyonlar için artmış risk taşır; ancak çalışmalarda AZA ile benzer, Cyc'den daha az bulunmuştur. Uykusuzluk yakınması MMF'de daha fazladır. Lenfoma riski (%1) AZA ile benzer. Teratojeniktir. Gebelik ve emzirme döneminde kontrendikedir. Gonadal fonksiyonların korunması açısından Cyc'den daha iyidir.

Tablo 1: Yan Etkileri Açısından Mycophenolat mofetil (MMF) ve Mycophenolic acidin (MPA) Karşılaştırılması(22)

	MPA	MMF
• Bulantı	%29	%50
• Diyare	%24	%50
• Konstipasyon	%38	%23
• Uykusuzluk	%24	%50
• Fetal anomali	yüksek	yüksek
• Enfeksiyon	yüksek	yüksek
• Lenfoma	%1	%1
• Gebelik: D		

Kolşisin (Colchicine)

Zambak ailesinden Colchicum autumnale bitki derivesi bir alkoloiddir. Oral yolla alınan kolşisin jejunum ve ileumdan emilir. Karaciğerde metabolize olur; çoğunluğu safra yoluyla gaitayla, % 10-20'si ise böbrekle atılır. Çoklu ilaç direnci taşıyıcı molekül ABCB1 (ATP-binding cassette subfamily B member 1, MDR1, P-glycoprotein, CD243 olarak da bilinir), kolşisinin gastrointestinal sistemden enterik hücrelerin içine geçişinde etkilidir. Kolşisin metabolizmasında bunun rolü (yaklaşık %5-20) azdır; daha çok enterik ve hepatik cytochrome

P450 3A4 (CYP3A4), kolşisinin demetilasyon yoluyla inaktif metabolitlerine dönüşümünü sağlar. İlaç etkileşiminde CYP3A4 ve ABCB1 önemli rol oynar. ABCB1 modülatör ve substratları; eritromisin, klaritromisin, siklosporin, takrolimus, verapamil, statinler,

Kolşisinin anti-inflamatuar etki mekanizmaları:

- Mikrotübül oluşumunu bloke eder birçok hücre tipinde gen ekspresyonu, farklılaşma ve çoğalmayı etkiler,
- Lökosit cAMP'ı artır,
- Adezyon moleküllerinin (E-selektin, L-selektin, vascular cell adhesion molecule=VCAM-1 gibi) ekspresyon ve fonksiyonlarını düzenler,
- Lökositlerin yuvarlanma (rolling), yapışma (adezyon), hareket, fagositik ve bazı granül ve sitokin salınım fonksiyonunu etkiler,
- Nötrofillerin lökotrien B4, interlökin 8 (CXCL8) ve diğer kemotaktik sitokinlere yanıtını baskılar,
- Fosfolipaz A2 aktivasyonunu baskılar ve siklooksijenaz-2'nin ekspresyonunu uyarır;
- Aktive nötrofiller ile IL-1 üretimini bloke eder,
- Hücre iskeletinde yer alan FMF protein pynin'i modüle eder,
- Yüksek konsantrasyonlarda ürat kristallerine bağlı inflamazom protein kompleksinin (NALP3; crypyrin) oluşumunu bloke eder,
- Makrofajlarda ve endotel hücrelerinde TNF- α reseptörlerinin sayısını azaltır (nötrofillerde değil),
- Mast hücrelerinden histamin salınımını baskılar,
- Sitokinlerin üretim ve olgunlaşmasını düzenler,
- Dentritik hücreler ve makrofajlar yoluyla antijen sunumunu düzenler,
- Pro-kollojen sentezini baskılar ve kallojenaz aktivitesini artırır.

Kolşisinin uzun yıllardır gut hastalığının tedavisinde kullanılmıştır. Akut gut atağında, düşük doz kolşisini (0.5mg tb'den, 3x1/24 saat) daha yüksek doz kolşisin ile (0.6mg tb'den 3-8 adet/24 saat) karşılaştıran bir çalışmada, benzer etkinlikte; üstelik daha az gastrointestinal yan etki görülmüştür. 'European League Against Rheumatism' (EULAR), akut gutta kolşisinin kullanımıyla ilgili rehberinde, düşük doz kolşisin kullanımını önermektedir. Düşük doz kolşisin ile gut profilaksisi; kreatinin klirensi 50'nin üzerinde ise 2x1, 35-49 arasında ise 1x1, 10-34 ise iki ila üç günde bir tablet, 10'un altında ise kullanımı önerilmemektedir. Yaşlılarda (65 yaş <) kolşisinin hepatik ve renal atılımı bozulacağından, doz yan yarıya azaltılmalıdır. Kolşisinin iv formuyla ölüm olayları geliştiğinden, Haziran-2007'de FDA, tüm iv kolşisin preparatlarından onayını çekmiştir.

Kolşisinin, psödogut, ailevi Akdeniz ateşi (AAA) ve Behçet hastalığının tedavisinde de başarıyla kullanılmaktadır. AAA atağında kolşisinin artrit, serözite ve ateş üzerine etkisi oldukça sınırlıdır. AAA'da özellikle atak gelişimini ve amiloid birikimini önler. Behçet hastalığında, özellikle mukokütanöz semptomlara (oral ülser, genital ülser ve eritema nodozum) ve eklem bulgularına etkilidir. Ayrıca antisklerotik etkisi nedeniyle sklerodermada, akut ve tekrarlayan perikardit tedavisinde, kalsinozis varlığında, küçük damar vaskülitine bağlı cilt döküntüleri gibi farklı endikasyonlarda da kullanılmaktadır. Son zamanlarda proliferatif vitreoretinopati gelişimini önleyici etkileri araştırılmaktadır.

Thalidomide

Thalidomid, bir zamanlar analjezik etkisi nedeniyle kullanılan ancak ciddi teratojenik etkisi nedeniyle kullanımdan kaldırılmış bir tedavi ajanıdır. Romatolojide anti-anjiyogenetik mekanizmayla immünmodülatör etki sağlar. Oldukça sınırlı ve seçilmiş olgularda (sistemik juvenil kronik artrit, kronik kutanöz lupus, Behçet hastalığında dirençli ülseler gibi) kullanılır. Etkin doz 50-400 mg/gün. Mekanizması çok açık değildir. Önemli diğer yan etkileri, hastaların yaklaşık yarısında gelişen periferik nöropati (doz ilişkili değildir) ve derin ven trombozudur.

Kaynaklar

1. Alstead EM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE, et al. Safety of azathioprine in pregnancy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1990; 99: 443-6.
2. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, Li LS, Mysler E, Sánchez-Guerrero J, Solomons N, Wofsy D; Aspreva Lupus Management Study Group. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*, 2009; 20:1103-12.
3. Austin HA 3rd, Illei GG, Braun MJ, Balow JE. Randomized, controlled trial of prednisone, cyclophosphamide, and cyclosporine in lupus membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20 :901-11.
4. Boumpas DT, Yamada H, Patronas NJ, Scott D, Klippel JH, Balow JE. Pulse cyclophosphamide for severe neuropsychiatric lupus. *Q J Med*. 1991, ;81:975-84.
5. Baun J, Rau R. An update on methotrexate. *Curr Opin Rheumatol*, 2009; 21: 216-23.
6. Chaudhuri K, Torley H, Madhok R. Cyclosporin. *British J Rheumatol*, 1997; 36 :1016-21.
7. Connell WR, Kamm MA, Dickson M, et al. Long-term neoplasia risk after azathioprine treatment in inflammatory bowel disease. *Lancet* 1994; 343: 1249-52.
8. Connell WR. Safety of drug therapy for inflammatory bowel disease in pregnant and nursing women. *Inflamm Bowel Dis* 1996; 2:33-47.
9. Costecot-Chalumeau N, Leroux G, Piette AC, Amoura Z. Why all systemic lupus erythematosus patients should be given hydroxychloroquine treatment? *Joint Bone Spine*, 2010; 77: 4-5.
10. Coulthard S, Hogarth L. The thiopurines: an update. *Invest New Drugs*. 2005; 23: 523-32.
11. Geary RB, Barclay ML. Azathioprine and 6-mercaptopurine pharmacogenetics and metabolite monitoring in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005; 20: 1149-57.
12. Gillissen LP, Derijks LJ, Driessen A, et al. Toxicity of 6-thioguanine: no hepatotoxicity in a series of IBD patients treated with longterm, low dose 6-thioguanine. Some evidence for dose or metabolite level dependent effects? *Dig Liver Dis*. 2007; 39: 156-9.
13. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, Buyon J, Merrill JT, Petri M, Gilkeson GS, Wallace DJ, Weisman MH, Appel GB. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med*, 2005; 353:2219-28.
14. Ginzler EM, Wofsy D, Isenberg D, Gordon C, Lisk L, Dooley MA; ALMS Group. Nonrenal disease activity following mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide as induction treatment for lupus nephritis: findings in a multicenter, prospective, randomized, open-label, parallel-group clinical trial. *Arthritis Rheum*, 2010; 62:211-21.
15. Grootsholten C, Ligtgenberg G, Hagen EC, van den Wall Bake AW, de Glas-Vos JW, Bijl M, Assmann KJ, Bruijn JA, Weening JJ, van Houwelingen HC, Derksen RH, Berden JH; Dutch Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. A randomized controlled trial. *Kidney Int*. 2006; 70:732-42.
16. Grootsholten C, Bajema IM, Florquin S, Steenbergen EJ, Peutz-Kootstra CJ, Goldschmeding R, Bijl M, Hagen EC, Van Houwelingen HC, Derksen RH, Berden JH; Dutch Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Treatment with cyclophosphamide delays the progression of chronic lesions more effectively than does treatment with azathioprine plus methylprednisolone in patients with proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum*, 2007; 56:924 -37.
17. Hider SL, Bruce IN, Thomson W. The pharmacogenetics of methotrexate. *Rheumatol*, 2007; 46: 1520-4.
18. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E, Danieli MG, Abramovicz D, Blockmans D, Cauli A, Direskeneli H, Galeazzi M, Gül A, Levy Y, Petera P, Popovic R, Petrovic R, Sinico RA, Cattaneo R, Font J, Depresseux G, Cosyns JP, Cervera R. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis*, 2010; 69:61-4.
19. Kremer JM. Methotrexate pharmacogenomics. *Ann Rheum Dis*, 2010;22: 1121-3.
20. Manzi S, Kao AH. Systemic lupus erythematosus. C. Treatment and assessment. In: Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, White PH, eds. *Primer on the rheumatic diseases*. 13th ed. New York: Springer; 2008:327-38.
21. Mc Cune WJ, Friedman AW. Immunosuppressive drug therapy for rheumatic disease. *Curr Opin Rheumatol*, 1993; 5:282-92.
22. MicroMedex 2008: <http://www.drugs.com/pro/myfortic.html>
23. Parke A, West B. Hydroxychloroquine in pregnant patients with SLE. *J Rheumatol*, 1996;23: 1715-8.
24. Plosker GL, Croom KF. Sulfasalazine; A review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs*, 2005;65: 1825-49.
25. Rynes RI. Antimalarial drugs in the treatment of rheumatological diseases. *British J Rheumatol*, 1997; 36 :799-805.
26. Saag KG, Teng GG, Patkar NM and et al. American College of Rheumatology 2008 Recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheum*, 2008;59: 762-84.
27. Tehrani R, Otrowski RA, Hariman R, Jay WM. Ocular toxicity of hydroxychloroquine. *Seminars in Ophthalmology*, 2008; 23: 201-9.

28. Teml A, Schaeffeler E, Herrlinger KR, et al. Thiopurine treatment in inflammatory bowel disease: clinical pharmacology and implication of pharmacogenetically guided dosing. *Clin Pharmacokinet.* 2007; 46: 187-208.
29. Terkeltaub RA. Colchicine Update: 2008. *Semin Arthritis Rheum,* 2008; 38: 411-19.
30. Toloza SMA, Alarcon GS. Methotrexate and leflunomid: Use in the treatment of rheumatoid arthritis and other rheumatic disorders. In arthritis and allied conditions, text book of rheumatology, 15th Ed, Kopman WJ, Moreland LW, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Vol 1;2005:705-38.
31. Trevisani VF, Castro AA, Neves Neto JF, Atallah AN. Cyclophosphamide versus methylprednisolone for treating neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 2: CD002265.
32. Türkçapar N. Azatioprin Tedavisinde Karşılaşılan Problemler. *Güncel Gastroenteroloji,* 2007;11: 60-4.
33. Winter JW, Gaffney D, Shapiro D, et al. Assessment of thiopurine methyltransferase enzyme activity is superior to genotype in predicting myelosuppression following azathioprine therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 ; 25(9): 1069-77.