

GÜNÜMÜZDE EN SIK KULLANILAN İMMÜNSÜPRESİF AJANLARIN ÖZELLİKLERİ

Kamil DILEK

1- KORTİKOSTEROİDLER

Kortikosteroidler bilinen en eski immünsüpresif ilaç olmalarına rağmen günümüzde de halen en sık kullanılmaktadırlar. Etki mekanizmaları özellikle; inflamasyonu baskılamak ve immün yanıtını değiştirmektir. Glukokortikoidler immünsüpresif etkilerini temelde monosit ve makrofajların IL-1 salgılamasını süprese ederek oluştururlar. İlave olarak aktive lenfositlerin G₁ fazından S fazına geçişini engellerler. Monosit makrofaj ve PNL'lerin migrasyonu ve fagositoz yeteneğini inhibe ederler. Kompleman sisteminin aktivasyonunu engellerler. Lenfositlerin lenf düğümllerine ve diğer ekstravasküler kompartmana kaymalarını artırırlar.

Kortikosteroid tedavisine başlanmadan önce, infeksiyon, diyabetes mellitus, osteoporoz, peptik ulkus, psikiyatrik davranış bozukluğu ve hipertansiyon varlığı araştırılmalıdır.

Kortikosteroidler genellikle prednizon olarak 5-40 mg/gün dozunda kullanılırlar. Organ transplantasyonları, Still Hastalığı, SLE, vaskülitler, dermatomiyazit, polimyozit gibi bazı özel durumlarda oral yüksek doz veya pulse intravenöz şeklinde kullanılabilirler (1000 mg/gün metilprednizolon 3-5 gün süreyle).

Kortikosteroid tedavinin, immünsüpresif özelliği ve bu na bağlı infeksiyon ve malignite gelişimi dışındaki spesifik yan etkileri; trunkal obesite, aydede yüz, cushingoid görünüm, bufalo boyun, derinin incelmesi ve frajilleşmesi, strialar, yüzde eritem, akne ve killanma metabolik yan etki olarak; hiperlisemi, hiperlipidemi, tuz tutulması, hipopotasemi, sekonder amenore, osteoporoz, aseptik kemik nekrozu, büyümeye gecikme (çocuk hastalarda), davranış bozuklukları, psikoz, gözde posterior subkapsüler katarakt, glokom, peptik ulkus, GIS kanama ve perforasyonları, hemorajik pankreatit olarak sayılabilir. Glukokortikoitlerin metabolik yan etkilerini azaltmak amacıyla; kalori alımını sınırlılarak kilo alımı engellenebilir. Sodyum alımı sınırlılarak ödem, hipertansiyon, potasyum kaybı engellenebilir. Gerekirse potasyum alımı artırılabilir. Antiasid ve histamin reseptör antagonistleri ile gastro-intestinal koruma sağlanabilir. Mümkünse alternativeday tedaviye geçilmelidir. Bu tarz kullanım en fizyolojik kullanım şekli olup, yan etkileri minimale indirebilir. Akut stres hallerinde akut surrenal yetmezlik krizinden sakınmak için kullanılan steroid dozu iki katına çıkarılmalıdır. Osteoporozu engellemek amacıyla vitamin D ve kalsiyum verilmelidir.

2- SİTOTOKSİK AJANLAR

Bu grup ilaçlar organ transplantasyonları, sistemik lupus eritematosus (SLE), romatoid artrit (RA), sistemik vaskülit-

ler, skleroderma, dermatomiyozitis, polimyozitis ve çeşitleri organ spesifik otoimmun hastalıkların tedavisinde kullanılırlar. Kortikosteroidlerin yan etkileri nedeniyle kullanılmamadıkları durumlarda veya kortikosteroidlerin kullanım dozlarını azaltmak amacıyla ile de tedaviye eklenmektedirler. Bu grup ilaçlar:

METOTREKSAT (MTX): Mtx bir folik asid antagonistidir. Folik asidin dihidrosifolat redüktaz enzimi ile reaksiyona girmesini engeller; böylece de DNA ve RNA sentezi için gerekli timidilat oluşamaz.

Mtx immünsüpresif etkisini; lenfosit proliferasyonunda azalma, IL-1 aktivitesinde azalma, monositlerden IL-1 yapımında azalma, LTB-4 düzeylerinde azalma yoluyla yapar.

Ön planda antiinflamatuar, ikinci planda ise immünsüpresif etki oluşturur. Genellikle romatoid artritte 7.5-20 mg/hafta dozunda kullanılırlar. Mtx tedavisi ile birlikte folik asid verilmesi alopesi, mukozal ülserasyonlar, GIS belirtileri ve sitopenik yan etkilerini azaltır.

Mtx yan etkileri: Bulantı, hazırlıksızlık, karın ağrısı, ishal, hepatotoksitesi, hipersensitivite pnömonisi, akciğerlerde fibrozis artışı, düşüklük ve hamilelikte kullanımına bağlı olarak bebekte malformasyonlar sayılabilir.

AZATİOPRİN: Pürin analogudur. Dokularda 6 merkapto-purine dönüşerek aktif hale gelir. Esas etkisini DNA sentezini engelleyerek lenfositlerin proliferasyonunu ve birçok fonksiyonunu inhibe ederek oluşturur. Genellikle oral 1-3 mg/kg dozunda kullanılır.

Önemli yan etkileri: Lökopeni, anemi, trombositopeni, pansitopeni, bulantı, kusma, gastrik ülser, hemoraji, pankreatit, karaciğer enzimlerinin yükselmesi, toksik hepatit, ürtiker, makulo papüler rash sayılabilir. Hamilelikte kullanılmamalıdır. Mutlaka aylık hemogram sayımı ve karaciğer enzimlerinin takibi gereklidir.

SİKLOFOSFAMİD: Nitrojen mustard türevi olan alkilleştirici bir ilaçtır. Sitotoksik etkisini DNA guaninin alkilleşmesi sonucu purin halkasında destruksiyon ve DNA replikasyonunda inhibisyon yoluyla oluşturur.

Oral olarak 2 mg/kg/gün dozunda kullanılır. Immünsüpresif etkisini oral başlandıktan 2-3 hafta sonra ortaya çıkar. Diğer bir kullanım şekli ise 750-1000 mg/m² dozunda iv kullanılmıştır. Genellikle SLE, Wegener granülomatozu ve vaskülitlerde bu tarz bolus kullanımlar daha yaygındır. Multipl skleroz ve miyastenia graviste steroide rezistan durumlarda da önerilmektedir.

Yan etkileri: Nötropeni ağırlıklı kemik iliği stüpresyonu, gonadal stüpresyon (oligospermia, overyan disfonksiyonu), alopsi, deri döküntüleri, ürtiker, GI intolerans, hemorajik sistitis, hipogama globulinemi, pulmoner interstisyel fibrozisdir.

KLORAMBUSİL: Diğer bir alkilleştirici ajandır. Etki mekanizması siklofosfamide benzer. Kullanım dozu 0.1-0.2 mg/kg/gün (2-8 mg/gün)'dır. Hematolojik yan etkileri lösemi ve solid tümör gelişiminin fazla olması nedeniyle ve genelde siklofosfamidin daha güçlü immünsüpresif etkisi nedeniyle çok kullanılmamaktadır. Yine de bazı konnektif doku hastalıkları, glomerulonefrit tedavilerinde kullanılabilir. Yan etkileri, irreversible miyelosüpresyon, GIS'de huzursuzluk, bulantı, kusma, hepatotoksitesi, dermatitis ve infertilitedir.

LEFLUNAMİD: Ülkemizde bu günlerde kullanımına girecek bir ajandır. Romatoid artrit tedavisinde bizim de dahil olduğumuz çok merkezli bir çalışmada ilk kez başarı ile kullanılmıştır. Leflunamid DHODH'i bloke ederek primidin nükleotidlerini ve DNA, RNA sentezini engeller. T hücrelerinin klonal büyümeyi engeller. Başlangıç dozu 100 mg/gün (3 gün), idame dozu ise 20 mg/gün'dür. Romatoid artritli olgularda leflunamid kullanımını ile daha erken tehdidiye yanıt ortaya çıkmaktadır (70 güne karşı 110 gün).

Leflunamidin yan etkileri: Kusma, diyare, cilt döküntüleri, reverzibl alopsi, karaciğer enzim düzeylerinde yükselme ve baş ağrısıdır.

MİKOFENOLAT MOFETİL: Mikofenolat mofetil (MMF), mikofenolik asidin (MPA) esteridir. Mikofenolik asit inozin monofosfat dehidrogenazın güçlü selektif geri dönüştürücüdür. MPA'nın lenfositler üzerine sitotoksik etkileri diğer hücrelere yönelik olandan daha güçlüdür. Geniş olgulu ve çok merkezli çalışmalarda MMF'in steroid ve siklosporinle kombine edildiğinde azatioprin ve placeboya göre akut rejeksiyon riskini azalttığı gösterilmiştir. MMF'de steroid ve antikor tedavisine dirençli rejeksiyonlarda kurtarma tedavisinde kullanılabilir. Renal transplantasyonda önerilen kullanım dozu 2 g/gün'dür. Son yıllarda SLE, glomerulonefritler ve Behçet hastalığında denenmektedir.

MMF'in yan etkilerinin azatioprinle kıyaslandığında deri kanserlerinin fazla, infeksiyon komplikasyonlarına benzer gastrik intolerans ve hepatotoksitesinin daha az olduğu gösterilmiştir.

3- KALSİNÖRİN İNHİBİTÖRLERİ

SİKLOSPORİN-A: Immünsüpresif etkisini T-helper hücre fonksiyonlarını selektif olarak inhibe ederek oluşturur. IL-2, IL-4, IL-5 ve interferon yapımını ve sekresyonunu inhibe eder. Siklosporin-A günümüzde; organ transplantasyonlarında, otoimmün hastalıklarda, glomerulonefritlerde, SLE, romatoid artrit, Behçet hastalığı, psoriasis, enflamatuvar barsak hastalıkları, multipl skleroz, dermatomyozitis, polimyozitis tedavilerinde başarı ile kullanılmaktadır.

TAKROLİMUS: Siklosporin-A'dan 50 kat daha güçlü, immünsüpresif etkisi vardır. Günümüzde organ transplantasyonlarında Siklosporin-A'nın yerini almaya başlamıştır.

Özellikle karaciğer ve böbrek transplantasyonunda Siklosporin-A'dan daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Siklosporin ve Takrolimus aktive lenfositlerde kalsinörin bağımlı sitokin sentezini inhibe ederler. Takrolimus intraselüler bir protein olan FKBP-12'ye bağlanarak kalsinörini inhibe eder. Temel etki mekanizması IL-2 bağımlı T-hücre aktivasyonunu engellemektir. İlave olarak in-vitro koşullarda IL-2 ve IL-8'in oluşturduğu kemotaktik sinyallere yanıtı engelleyerek T hücrelerinin migrasyonunu azaltırlar. Muhtemelen Takrolimus IL-8 ekspresyonunu da inhibe eder. B hücre aktivasyonunu engeller.

Siklosporin-A ve Takrolimus kullanımını sınırlayan en önemli yan etkileri nefrotoksitesidir. Her iki ilaçın da nefrotoksik potansiyelleri ve etki mekanizmaları benzerdir. Akut reverzibl renal yetmezlik, akut vaskülopati, kronik nefropati ve intertisyal fibrozis gibi farklı klinik sendromlar oluşturabilirler. Bu iki ilaçın kullanımında serum kreatinin düzeyleri yakın olarak izlenmelidir. Serum kreatininde başlangıça göre % 20 yükselme bile nefrotoksisiteyi akla getirmelidir. Akut reverzibl renal yetmezlik genellikle ilaçların kullanım dozu ve serum düzeyleri ile ilişkilidir. Her iki ilaçın da kullanım dozunun azaltılması iki hafta içinde serum kreatininin düşmesi ve normale dönmesi ile sonuçlanır. Akut vaskülopati ise ilaçların düşük doz kullanımında bile gözlenebilir. Kronik nefropatide ise ilaçların serum düzeyleri ile ilişki söz konusu değildir.

Takrolimus rutin kullanımı dışında özellikle steroide rezistan rejeksiyonlarda da kurtarma tedavisinde yararlı etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Takrolimus hirsutism, dişeti hiperplazisi, hiperlipidemi, hipertansiyon, hemolitik üremik sendrom gibi siklosporin toksitesinin varoluğu durumlarda da kullanılabilir.

Takrolimus'un en sık yan etkileri hipertansiyon, tremor, baş ağrısı, uykusuzluk, böbrek fonksiyon bozukluğu, kabızlık, ishal, bulantı, hiperkalemii, hiperlisemi, hipofosfatemi, lökositoz ve infeksiyona eğilimdir.

Takrolimus'un efektif ve aynı zamanda minimal toksik etkilerinin görüldüğü kan düzeyi 5-15 ng/ml'dir.

Hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi yan etkiler siklosporin kullanımına göre takrolimus kullanımında daha az gözlemlenmektedir.

4- POLİKLONAL ANTİLENFOSİT AJANLAR

Bu grup ilaçlar, insan T lenfositleri ile immünize edilmiş hayvanlardan elde edilirler. Primer olarak lenfositlere karşı etkin olmakla beraber, kanın diğer şekilli hücrelerine de etki ederler. Bu nedenle selektiviteleri monoklonal antikorlara göre düşüktür. Organ transplantasyonlarında hem rejeksiyon tedavisinde, hem de profilaksisinde kullanılırlar. Son yıllarda birçok otoimmün hastalığın tedavisinde de denenmektedirler. ALG (Anti Lenfoblast Globulin) ve ATG (Anti T-mosit Globulin) preparatları mevcuttur. Bu grup antikorlar, mutlaka büyük venlerden infüze edilmelidirler. Bu nedenle de hastaların yarılarak tedavisi gereklidir.

Yan etkileri: Ateş, titreme, rash, hipotansiyon, anaflaksi, ARDS, granulositopeni, trombositopeni, artralji, serum hastalığı, flebitis, glomerulonefrit, oportunistik infeksiyonlar ve uzun dönem sonra, lenfoproliferatif hastalık gelişimidir.

5- MONOKLONAL ANTİKORLAR

OKT3: İnsan T hücre kompleksini tanıyan, ona spesifik olarak geliştirilmiş sıçan monoklonal antikorlarıdır. Poliklonal antilenfosit ajanları aynı amaçla kullanılır. Yan etkileri: Ateş, titreme, miyalji, bulantı, kusma, diyare, göğüs ağrısı, whizing, akut pulmoner ödem, baş ağrısı, fotofobi, aseptik menenjit, sitokin nefropatisi, oportunistik infeksiyonlar ve malignite gelişimidir.

ANTİ-IL-2 RESEPTÖR ANTİKORLARI: Organ transplantasyonlarında, rejeksiyon tedavisinde değil ancak rejeksiyonun engellenmesinde kullanılır. Basiliximab ve Daclizumab isimli, iki ayrı preparatı mevcuttur. Bu grup ilaçların en önemli avantajları placebo eş değer yan etkilerinin olmasıdır.

Anti-IL-2 reseptör monoklonal antikorları aktive T lenfositlerde bulunan IL-2 reseptörünün a zincirine bağlanarak IL-2'nin stimüle ettiği T hücre proliferasyonunu engeller. Renal transplantasyon sonrasında akut rejeksiyonun proflaksisinde kullanılır.

ANTİ-TNF- α MONOKLONAL ANTİKORLARI: Tümör nekroz faktör- α (TNF- α), romatoid artrit (RA) patogenezinde merkezi bir rol oynamaktadır. Buradan hareketle TNF- α 'ya karşı şimerik monoklonal antikor (infliksimab) ve TNF- α Tip II reseptör-IgG1 füzyon proteini (etanercept) ile uygulanan TNF- α nötralizan tedaviler RA tedavisinde son yıllarda artan oranlarda kullanılmaktadır.

İnflxisimab, TNF- α 'nın hem soluble hem de transmembranöz formlarına bağlanan şimerik monoklonal bir antikordur. TNF- α inhibisyonuna sekonder olarak RA'lı hastalarda inflamatuar mediatörler ve vasküler endotelyal büyümeye faktör serum seviyeleri düşer. Sinovyal dokuda kemokin ekspresyonu ve eklemelere lenfosit migrasyonunda azalma gözlenir.

Çok merkezli, randomize, çift kör 2 çalışmada methotrexat+infliksimabın aktif RA tedavisinde, methotrexat+placeboya göre anlamlı derecede etkili olduğu gösterilmiştir. Biz de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesinde methotrexat+salazopyrin+klorokin+siklosporin-A tedavisine rağmen prednisolon dozunu 20 mg'in altına düşemediğimiz bir

RA olgusunda infliximab + methotrexat tedavisi ile olumlu yanıt aldık. Hasta halen 3. doz sonrası 7.5 mg prednisolon ile remisyonda takip edilmektedir.

Baş ağrısı, bulantı, üst solunum yolu infeksiyonları ve infüzyon reaksiyonları en sık rastlanan yan etkilerdir. İnfeksiyöz yan etkiler açısından Haziran-2001 itibarıyle yaklaşık 150,000 infliximab tedavisi alan hastada infeksiyon insidansı % 0.2'dir. Kronik infeksiyonlardan tüberkülozun önemi ayırdır; çoğunluğu Avrupa'dan toplam 84 tüberküloz olgusu bildirilmiştir. Bu nedenle tedaviye başlamadan önce hem aktif, hem de inaktif tüberküloz açısından hastalar dikkatli incelemelidir. Infliximab tedavisinde ANA, anti-DNA gibi otoantikorlar pozitifleşebilmekte, ancak nadiren ilaca bağlı lupus gelişmektedir. Malignite gelişimi açısından ise şimdilik herhangi bir risk gözlenmemiştir.

Bugün için RA ve Crohn hastalığında yaygın kullanım sahası olan infliximabin, psöriyatik artrit ve ankilozan spondilitte de etkinliği gösterilmiştir. Wegener granülomatosis, erişkin still hastalığı, polimiyozit, sistemik skleroz ile ilgili çalışmalar ise devam etmektedir.

6- PLAZMAFEREZİS VE İMMÜNADSORBAN TEDAVİ

Terapötik plazma değişimi; dolaşımdan hastalıktan sorumlu büyük molekül ağırlıklı ürünlerin uzaklaştırma tekniğidir. Dolaşımdan temizlenebilen bu ürünler: antikorlar, immünkompleksler, kriyoglobulinler, myelon hafif zincirleri, endotoksinler ve kolesterol içeren lipoproteinlerdir. Ekstra korporal (vücut dışı) dolanım ile uygulanan bir yöntemdir.

Plazmaferezin başarı ile uygulandığı hastalıklar: Goodpasture sendromu, trombotik trombositopenik purpura, miyastenia gravis, immünkompleks vaskülitleri, kresentik hızlı ilerleyen glomerulonefritler, multipl miyelom, akut vasküler rejeksiyonlar, IgA nefropatisi, kriyoglobulinemi, SLE, intoksikasyonlardır. Bu yöntemin komplikasyonları: ürtiker, parestezi, adele krampları, baş ağrısı, kusma, hipotansiyon, göğüs ağrısı, aritmi, epilepsi, bronko-spazm, miyokard infarktüsü, pulmoner embolizmdir.

İmmünadsorban tedavide ise; spesifik membranlar kullanılarak dolanımdan sadece, hastalıktan sorumlu olan antikorları uzaklaştırma tekniğidir. **Örneğin:** Miyastenia gravisde hastalıktan sorumlu olan anti-asetilkolin reseptör antikorlarını veya SLE'de anti-n DNA antikorlarını spesifik olarak dolanımdan uzaklaştmak bu yöntemle mümkündür.

KAYNAKLAR

- 1- Bryan N, Becker H, Sollinger W: Mycophenolate mofetil "Massry SG, Glasscock JR (eds): *Massry and Glasscock's Textbook of Nephrology*" kitabında s. 1636, Lippincott-Williams-Wilkins, Philadelphia (2001).
- 2- Cohen S, Cannon GW, Schiff M, et al: Two-year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate, *Arthritis Rheum* 44:1984 (2001).
- 3- Fauci AS, Young KR: Immunoregulatory agents, clinical pharmacology for rheumatic diseases, "Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB (eds): *Textbook of Rheumatology*" kitabında s. 805, WB Saunders Company, Philadelphia (1997).
- 4- Furst DE, Clements PJ: Immunosppressives, "Klippel JH, Dippe PA (eds): *Rheumatology*" kitabında s. 3-9.1, Mosby, London (1998).
- 5- Markham A, Lamb HM: Infliximab. A Review of its use in the management of rheumatoid arthritis, *Adis Drug Evaluation* 59:1341 (2000).
- 6- Mary G, McGeown J, Douglas F: Glucocorticoids and azathioprine, "Massry SG, Glasscock JR (eds): *Massry and Glasscock's Textbook of Nephrology*" kitabında s. 1624, Lippincott-Williams-Wilkins, Philadelphia (2001).
- 7- Ram V, Peddi M, First R: Antilymphocyte antibodies, "Massry SG, Glasscock JR (eds): *Massry and Glasscock's Textbook of Nephrology*" kitabında s. 1640, Lippincott-Williams-Wilkins, Philadelphia (2001).
- 8- Shidban H, Mendez R: Cyclosporine and tacrolimus, "Massry SG, Glasscock JR (eds): *Massry and Glasscock's Textbook of Nephrology*" kitabında s. 1627, Lippincott-Williams-Wilkins, Philadelphia (2001).