

YENİ İMMÜNOSÜPRESİF İLAÇLAR VE FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ

Filiz ONAT

Konvansiyonel ilaç tedavilerinin ciddi istenmeyen etkilerinin olması, bazı durumlarda etkisiz kalması ve tanı/tedavi yöntemlerinin ilerlemesi gibi nedenler, her alanda daha etkin ve daha güvenilir yeni ilaç üretimini zorunlu kılmaktadır. Organ transplantasyonunu takiben rejeksiyonu önlemek ve çeşitli otoimmün hastalığın tedavisinde kullanılmak üzere bir çok yeni immünoşüpresif ilaç geliştirilmiştir. Bunlar arasında takrolimus, mikofenolat mofetil, sirolimus, gusperimus, monoklonal antikorlar bulunmaktadır. Aşağıda bu ilaçlara ait çeşitli farmakokinetik yaklaşımlar verilmiştir.

SİKLOSPORİN: Kalsinörin ve interlökin-2'nin baskılanması siklosporinin verilişinden 2 saat sonra maksimumdur. Bu durum oral verilişten sonra maksimum kan konsantrasyonuna ulaşma zamanına (t_{max}) eşittir, yani t_{max} 2 saattir. Yapılan çalışmalar vadi konsantrasyonunun (C-O) klinik yanıtın belirlenmesi açısından iyi bir gösterge olmadığı ve ilacın verilişinden sonraki 2. saatteki (C-2) kan konsantrasyonunu izleminin daha anlamlı olduğu gösterilmiştir (2). C-2 düzey izleminin avantajları şunlardır; immünoşüpresyonun maksimum olduğu dönemdeki ilaç seviyesini yansıtır. Böylece bu dönemde emilimdeki değişkenliği göstererek ortaya çıkacak klinik yanıt hakkında hekime bilgi veren öngösterge (prediktör). Ayrıca akut rejeksiyon insidensini azaltmak, rejeksiyon epizodlarının şiddetini azaltmak, akut renal disfonksiyon insidansını azaltmak gibi C-2 izleminin C-O'ya göre üstünlükleri vardır. Önerilen (terapötik) C-2 düzeyi 0-6 ay arasında karaciğer için 1.0 mikrog/ml, böbrek için 1.7 mikrog/ml'dir.

Siklosporinin hemen hemen tümü karaciğerde CYP3A enzimi ile, az kısmı sindirim sisteminde ve böbreklerde metabolize edilerek atılır. Karaciğer mikrozal enzimlerini etkileyen ilaçlar, özellikle CYP3A'a etki eden ilaçlar siklosporinin kan konsantrasyonunu değiştirir. CYP3A enzimini inhibe eden ilaçlar siklosporinin metabolizmasını azaltır ve kan düzeyinde yükselmeye neden olur. Bunlar; verapamil, nikardipin, flukonazol, ketokonazol, eritromisin, glukokortikoidler. Tersine CYP3A enzim aktivitesini indükleyip siklosporinin metabolizmasını artırıp kan düzeyinde azalmaya yol açan ilaçlar; nefsilin, rifampin, fenobarbital, fenitoin, karbamazepin. Bu ilaçlardan biriyle siklosporinin beraber kullanılması durumunda kan düzeyi yakından izlenmelidir.

Siklosporin ve sirolimus arasındaki etkileşmeden dolayı her iki ilacın farklı zamanlarda alınması gerekir. Sirolimus siklosporine bağlı renal disfonksiyonu alevlendirir, siklosporin de sirolimusa bağlı hiperlipidemi ve miyelosupresyonu artırır. Ayrıca nefrotoksik olabilecek nonsteroidal antiinfla-

matuarlarla beraber verildiğinde dikkatli olmak gerekir. Siklosporin anne sütüne geçer.

TAKROLİMUS: Sağlıklı gönüllülerde, karaciğer ve böbrek transplantasyonu geçirenlerde farmakokinetik profilinin kişilerarası değişkenlik gösterdiği ve oral biyoyararlanımının düşük olduğu bulunmuştur. Farmakokinetik değişkenliğe rağmen emilimi dozla ilişkilidir. Yiyeceklerin varlığı, özellikle yağlı yiyecekler, oral yoldan uygulanan ilacın emilim hızını ve miktarını azaltır. Aç karna verildiğinde takrolimusun emilimi en yüksek düzeydedir. İntravenöz verilişiyle elde edilen bilgiler takrolimusun bifazik eliminasyona uğradığını göstermiştir. Neredeyse tümüyle karaciğerde metabolize edilir ve feçesle atılır. % 1-2 kadarı değişmemiş olarak idrarla atılır. Hepatik disfonksiyonu olan hastalarda metabolizmasının bozulmasına bağlı olarak kandaki düzeyi artır. Hepatik disfonksiyonu olan hastalarda, toksisite riskini azaltmak için dozu azaltmak gerekir. Karaciğerde P450 sitokrom enzimleri ile metabolize edildiğinden CYP3A enzimini indükleyen ya da inhibe eden ilaçlar takrolimus düzeyini değiştirirler. Diltiazem, eritromisin, ketokonazol, nifedipin, omeprazol ve verapamil takrolimus düzeyini artırır, fenobarbital ve rifampisin azaltır. İbuprofen ve siklosporin takrolimusun renal toksisitesini artırır. Tam kanda takrolimus vadi düzeyinin izlemek, klinik yanıtı, toksisiteden kaçınmak ve ilaç etkileşmelerinin izlemek açısından faydalıdır. Pediatrik hastalarda farmakokinetik özellikleri çalışılmamıştır. 12-16 yaş arasındaki çocuklarda yapılan çalışmalarda vadi konsantrasyonlarının yetişkinlere göre daha farklı olduğu ve yetişkinlere göre daha yüksek doz uygulamak gerektiği gösterilmiştir. Hayvan çalışmaları gebelikte uygulanmasının konjenital malformasyonlara yol açtığını göstermiştir, ancak insan çalışmaları sınırlıdır ve ortaya çıkan problemin eşzamanlı tedaviye ya da graft disfonksiyonuna bağlı olup olmadığına karar vermek zordur. Takrolimus plasentadan geçtiği için fötüs gebelik boyunca yakından takip edilmelidir. Anne sütüne geçtiğinden takrolimus tedavisi sırasında emzirmekten kaçınmak gerekir (3).

MİKOFENOLAT MOFETİL (MMF): Bir ön ilaçtır, tümüyle emilir ve hızla aktif ilaç olan mikofenolik aside (MPA) hidrolize olur. MPA, guanin nükleotid sentezinde önemli bir enzim olan inosin monofosfat dehidrogenazın selektif, revezibl inhibitörüdür. MPA'nın yarılanma ömrü 16 saattir. MPA, inaktif metaboliti olan fenolik glukronide (MPAG) dönüşerek, idrarla atılır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda plazma MPA ve MPAG konsantrasyonu artar (1).

Antasidlerle eşzamanlı verilmesi absorpsiyonunu azalttığından oral yoldan birlikte kullanılmaları önerilmez. Kolestiramin gibi enterohepatik dolaşımı etkileyip plazma MPA konsantrasyonunda azalmaya yol açacak ilaçlarla birlikte verilmemelidir. Siklosporin, metotreksat veya NSAİİ ile kombinasyonu farmakokinetik parametrelerde herhangi bir istenmeyen etkiye yol açmaz. Ancak asiklovir ve gansiklovirin farmakokinetik parametreleri mikofenolattan etkilenir ve birlikte kullanılmaları tavsiye edilmez. Takrolimusla eşzamanlı MMF kullanımında, birbirlerinin kan düzeyini değiştirdiklerinden, hastayı yakından takip etmek gerekir. Gebelikte kullanımı ile ilgili bilgiler çok sınırlıdır, konjenital adrenal hiperplazi, el/ayak malformasyonları bildirilmiştir. Malformasyonu olan bebeklerin tümünün babasının MMF aldığı rapor edilmiştir.

SIROLİMUS: Sitokinlerin T ve B lenfositleri üzerindeki etkilerini bloke etmesi nedeniyle renal transplant hastalarında kullanılan sirolimus, oral verilikten sonra kolayca emilir (4). Ancak ilk geçiş etkisi nedeniyle presistemik eliminasyona uğradığından biyoyararlanımı düşüktür (% 14). Karaciğer ve ince barsaklardaki P-450 sitokrom enzimlerinden CYP3A tarafından metabolize edilir. Transplant hastalarında çoklu oral tedavi sırasında yaklaşık 2 saat sonra maksimum kan konsantrasyonuna ulaşır. Metabolitlerinin bir kısmı aktif olmasına rağmen immünoşüpresif etkinin % 90'ı sirolimusun kendisinden kaynaklanır.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dozu düşürmek gerekir. Yağlı yiyecekler maksimum kan konsantrasyonunu azaltır; bu nedenle yemekle veya yemek aralarında alındığında hep aynı şekilde almak esastır. % 40 oranında plazma albuminine bağlanır. İdame dozunun 3 katı kadar verilecek yükleme dozuyla, yaklaşık bir gün içinde kararlı durum konsantrasyonuna ulaşılır. Sirolimus CYP3A4 substratı olduğundan aynı enzimle metabolize edilen ilaçlarla beraber kullanılırken dikkatli olmak gerekir. Sirolimus ve siklosporin birarada kullanıldıklarında birbirlerinin kan konsantrasyonlarını etkiledikleri gösterilmiştir. Siklosporinle beraber kullanımda değişkenliği en aza indirmek için siklosporin dozundan 4 saat sonra ve hep aynı zamanda verilmesi ayrıca siklosporin kan konsantrasyonunun yakından takip edilmesi önerilir. Diltiazem veya rifampinle eşzamanlı kullanımında doz ayarlaması gerekir. Tam kan sirolimus seviyesinin yakından takip edilmesi gereken hasta grupları şunlardır: Hepatik disfonksiyonu olanlar, CYP3A4 indükleyicileri (rifampisin, rifabutin) ve inhibitörlerinin eşzamanlı (ketokonazol, diltiazem gibi) verildiği hastalar ya da bu ilaçlardan sonra sirolimus başlanan hastalar ve siklosporinle birlikte kullanım. Yiyeceklerle etkileşme nedeniyle sirolimus aç ya da tok hep aynı zamanda alınmalıdır. İlk 2-3 ayda siklosporin ile kombine kullanıldığında sirolimusun hedef vadi değerinin 4-12 ng/ml aralığında olması tavsiye edilmektedir.

GUSPERİMUS: Renal transplant hastalarında kullanıma giren gusperimusla yapılmış çalışmaların kısıtlılığı nedeniyle farmakokinetik bilgiler ve ilaç etkileşmelerine ait bulgular sınırlıdır. En önemli yan etkilerinin lökopeni, trombo-

sitopeni ve anemi olduğu bildirilmiş olduğundan eşzamanlı olarak diğer miyelosupresif ve nefrotoksik ilaçlarla birlikte kullanımı sırasında hastanın yakından takip edilmesi gerektiği göz önünde bulundurulmalıdır (4).

DAKLİZUMAB: Monoklonal antikor olup renal transplantasyonda kullanılan daklizumabla yapılan faz 1 çalışmalar ilacın iyi tolere edildiğini ve ilk geçiş etkisine uğramadığını göstermiştir (5). Eliminasyon yarılanma ömrü uzundur (18-20 gün). Sistemik klirensi düşüktür ve yaş, cinsiyet, ırk ve idrar proteinlerinden pek etkilenmez. Dozun ayarlanmasında vücut ağırlığının dikkate alınması uygun yöntemdir. Metabolizma çalışmaları humanize IgG olduğundan yapılmamıştır. Endojen IgG proteinine benzer metabolizmaya sahiptir; bu nedenle diğer ilaçlarla etkileşme çalışmaları yapılmamıştır. Sadece siklosporin ve mikofenolat etkileşmesine bakılmıştır. Bu çalışmalar daklizumabın siklosporin ve mikofenolatla farmakokinetik olarak etkileşmeye girmediklerini göstermiştir. Anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Gebelikte kullanımına dair ve üreme üzerine etkilerine ait bilgi yoktur.

TALİDOMİD: Gastrointestinal kanaldan yavaş olarak emilir, insanda kesin biyoyararlanımı bilinmemektedir. Yağlı yiyeceklerle emilimi çok az etkilenir. Kesin metabolik yolu bilinmemekle beraber nonenzimatik hidrolize uğradığı bilinir. Kendi metabolizmasını indüklediği ya da inhibisyona uğratmadığı düşünülür. Anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Eşzamanlı diğer ilaçlarla kullanımı konusunda yeterli bilgi yoktur, ancak kadınlarda oral kontraseptif kullanımı söz konusu olduğunda oral kontraseptiflerin etkinliğini azaltıp gebelik olasılığını ortaya çıkarabilecek ilaçlarla eşzamanlı kullanımından kaçınmak gerekir. Oral kontraseptiflerle birlikte kullanılmaması gereken ilaçlar arasında rifampin, fenitoin, karbamazepin, HIV-proteaz inhibitörleri ve griseofulvin vardır.

Çok yeni olarak *İmiD*'ler olarak bilinen yeni taladomid analogları üzerinde çalışılmakta ve faz 1/faz 2 deneyler yürütülmektedir. İmmünomodülatör etkileri nedeniyle özellikle multipl miyelomada denenmektedirler.

INFİLİXİMAB: Romatoid artirit ve Crohn hastalığında kullanıma giren ve tümör nekrosis faktör- α (TNF α) inhibitörü olan infliximabın eliminasyon yarılanma ömrü 8-9 gündür (3). İnfliximab 10 mg/kg dozunda 8 hafta boyunca uygulanan hastalarda median serum konsantrasyonu 8-10 mg/L olarak bulunmuştur. Serum infliximab konsantrasyonun 1 mg/L altına düştüğünde klinik yanıtın hızla azaldığı bildirilmiştir. Metotraksatla bir arada kullanılmasının infiksimaaba ait Cmax'ı değiştirmedikçe ancak birarada kullanıldıklarında infliximabın serum konsantrasyonunun daha yavaş düştüğü gösterilmiştir. İnfliximab P450 sitokrom enzimleri tarafından metabolize edilmediğinden bu enzimler tarafından metabolize edilen ilaçlarla etkileşmeye girmez. Ciddi hepatik ve renal disfonksiyonu olan hastalardaki farmakokinetik profili bilinmemektedir. Günümüzde anti-TNF α olarak infliximabın yanısıra etanercept adlı ilaç da bulunmaktadır.

Tablo. İmmünosüpresif ilaçların farmakokinetik özellikleri.

Populasyon Tek doz	Kararlı duruma ulaşma zamanı	Terapötik aralık	Tmax (saat)	Yarılma süresi t1/2	Plazmaprotein bağlanma (%)
Siklosporin	3-5 gün	Vadi: idame 150-400 ng/ml C2: böb 1.7, krc 1.0 µg/ml	NL 2 SI 4	11 saat	93
Takrolimus	2-4 gün	5-20 ng/ml	1-2 saat	12 saat	75-99 (değişken)
Mikofenolat	3-5 gün	-	1-2 saat	MPA 16 saat	MPA % 97
Sirolimus	-	İlk 2-3 ay (+Siklo) 4-12 ng/ml Sonra (-Siklo) 12-20 ng/ml	2-3 saat	3 gün Hep. disfonk. 5 gün	-
Talidomid	-	-	3-6 saat	5-7 saat	-

KAYNAKLAR

- 1- Bullingham R, Nicholls A, Kamm B: Clinical pharmacokinetics of mycophenolate mofetil, *Clin Pharmacokinetics* 34:429 (1998).
- 2- Cantarovich M, Besner JG, Barkun JS, Elstein E, Loertscher R: Two-hour cyclosporin level determination is the appropriate tool to monitor Neoral therapy, *Clin Transplantation* 12:243 (1998).
- 3- Kernsky AM, Strom TB, Bluestone JA: Immunomodulators: Immunosuppressive agents, tolerogens and immunostimulants, "Hardman J, Limbird L, Gilman G (eds): *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*" kitabında, McGraw Hill, Baltimore (2001).
- 4- Mignat C: Clinically significant drug interactions with new immunosuppressive agents, *Drug Safety* 16:267 (1997).
- 5- Vincent F, Nashan B, Light S: Daclizumab. Outcome of phase III trials and mechanism of action, *Transplantation Proceedings* 30:2155 (1998).