



Konvansiyonel Sentetik DMARD'lar

Dr. Sercan GÜCENMEZ

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Romatoloji Kliniği



Akılcı İlaç Kullanımı

- İlk defa 1985 yılında Dünya Sağlık Örgütü

Kişilerin klinik bulgularına ve bireysel özelliklerine göre;

- **uygun ilacı**
- **uygun süre ve dozda**
- **en düşük fiyata**
- **kolayca sağlayabilmeleri olarak tanımlanmış**

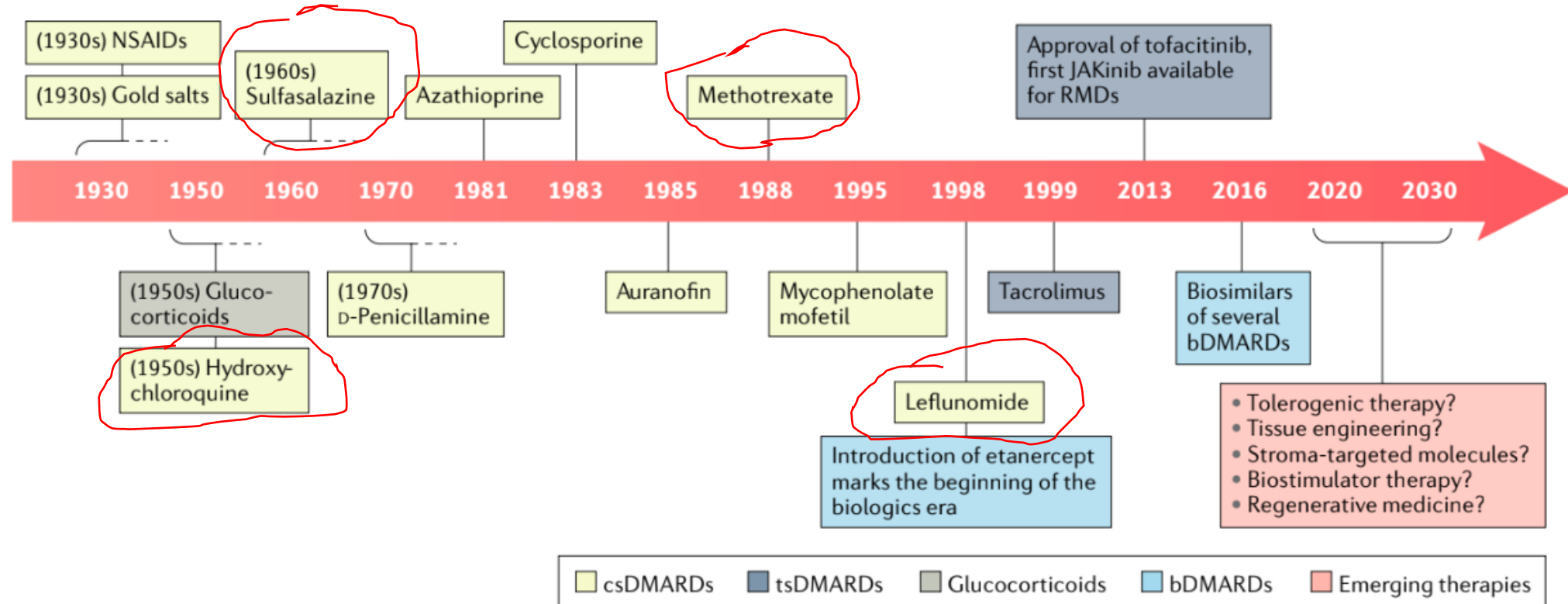
DMARDs = Disease-Modifying Antirheumatic Drugs

DMARDs konsepti 1970'lerde

Synthetic DMARDs (sDMARDs)		Biological DMARDs (bDMARDs)	
Conventional synthetic (csDMARDs)	Targeted synthetic (tsDMARDs)	Biological originator (boDMARDs)	Biosimilar (bsDMARDs)

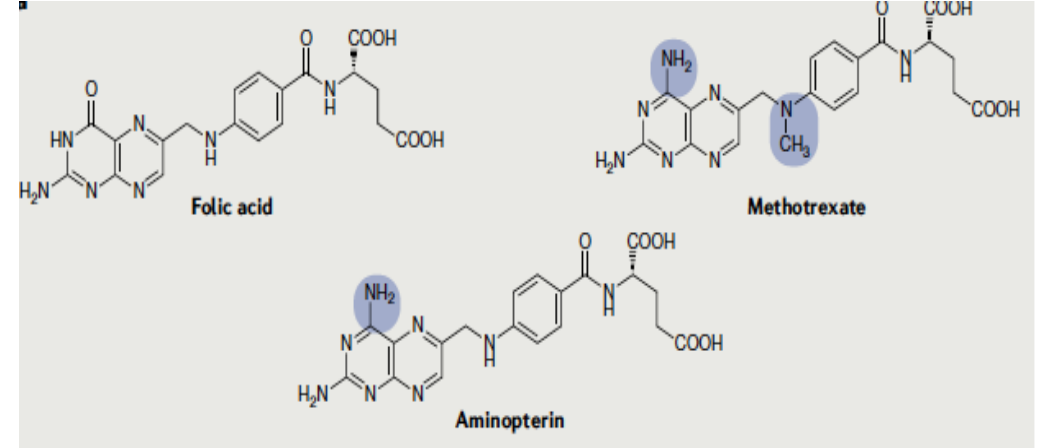
- Hastalığın seyrini değiştirirler
- AFR ve sitokinlerde düşme
- RA'da erozyonu önler yada geciktirir
- Etkileri yavaş başlar ve ilaç kesildikten sonra da bir süre daha devam eder.

Geleneksel DMARD Tedavileri



Metotreksat

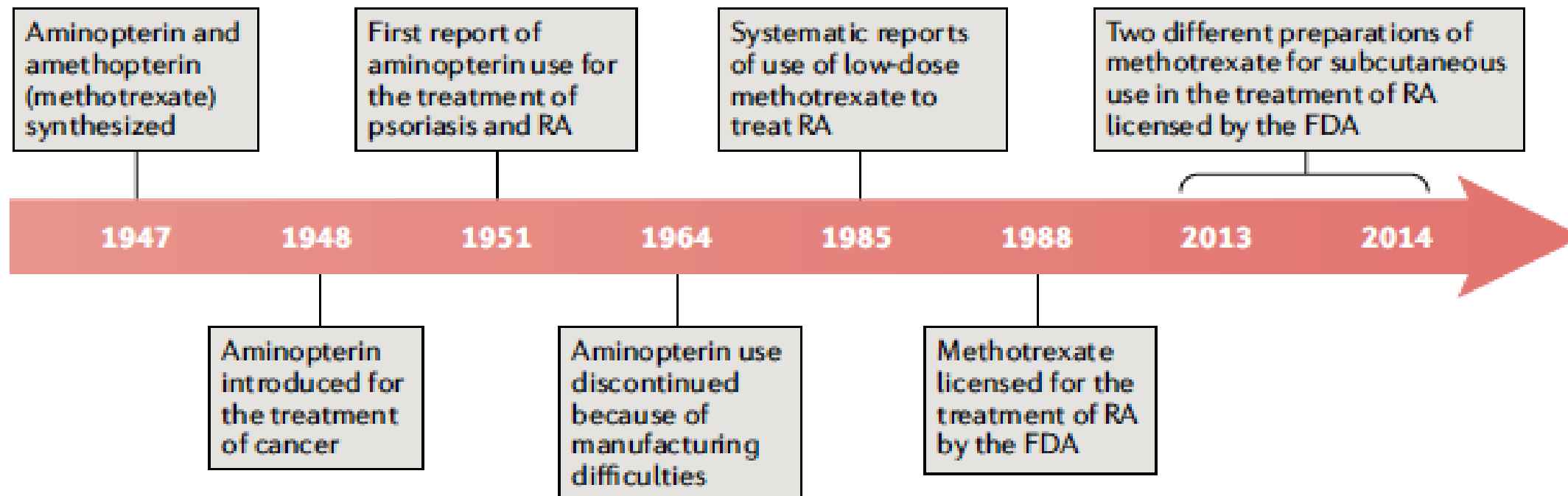
- Metotreksat (MTX ,4-amino-10-methylfolic acid) yapısal olarak folik aside benzer



- Başlangıçta kanser tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilen MTX günümüzde antiinflamatuvar ve immunomodulatör etkileri nedeni ile romatoid artrit (RA) başta olmak üzere birçok kronik inflamatuvar hastalığın tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır

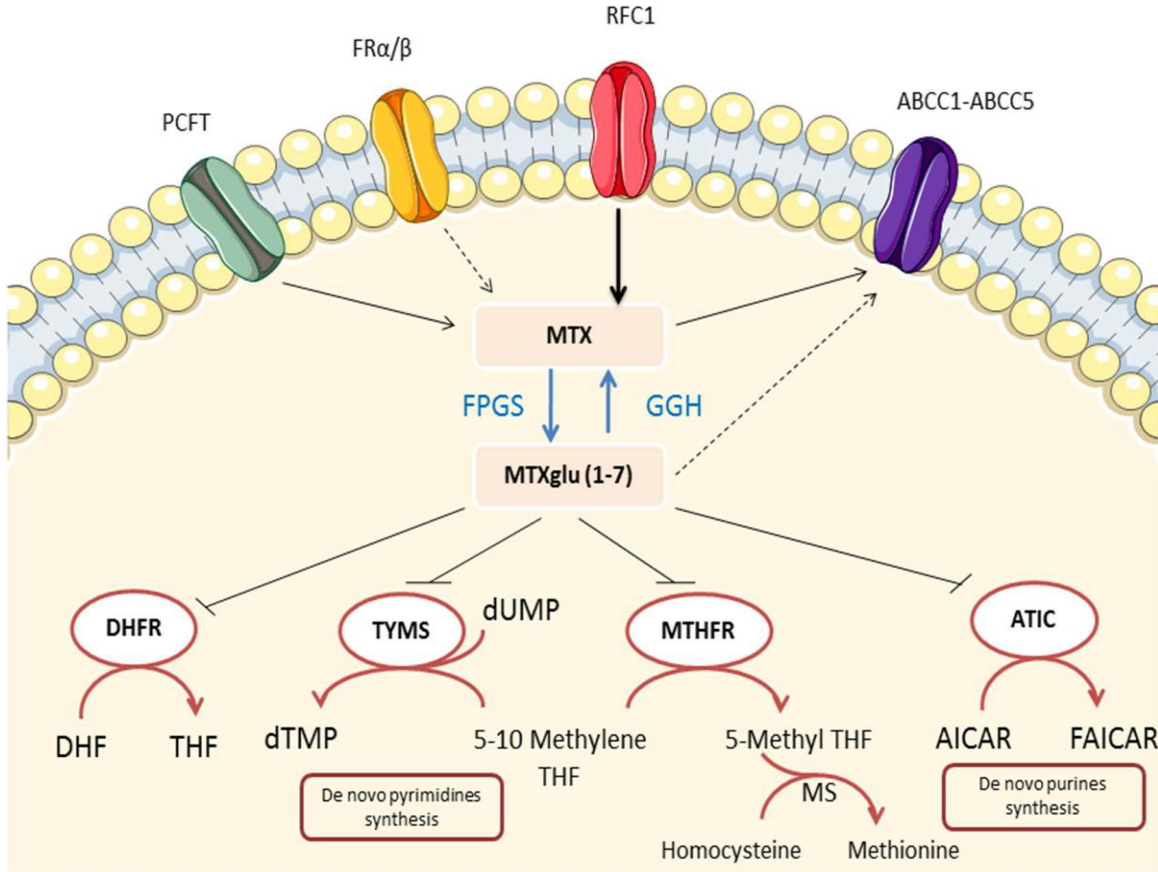
- Dünya Sağlık Örgütü tarafından temel bir ilaç olarak kabul edilir ve çok farklı endikasyonlarda kullanılması nedeniyle tartışmasız en büyük başarı öykülerinden biridir

Tarihçe



Etki Mekanizması

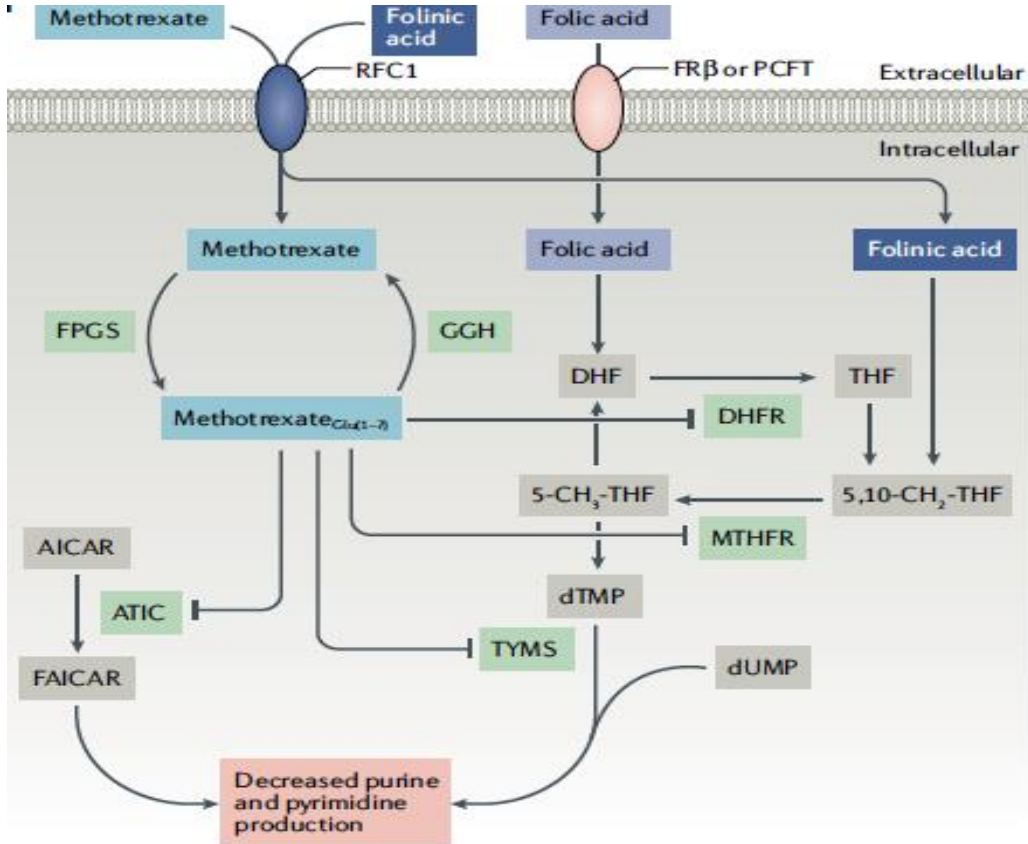
MTX'in hücreye alımına RFC1-folat taşıyıcı protein ve α - β folat reseptörleri, atılımına ATP binding proteinler aracılık eder.



- MTX monoglutamate, FPGS(*folylpolyglutamate sentaz*) ile **hücre içinde aktif form olan MTX poliglutamatlara** çevrilir. Poliglutamat form belli uzunlukta hücre dışına atılımdan korunmuş olur.
- Poliglutamatların hücre içi birikimi, ilacın sürekli etkinliği ile sonuçlanır ve relatif olarak kısa plazma yarı ömrüne rağmen haftada bir uygulama ile etkinlik sağlar

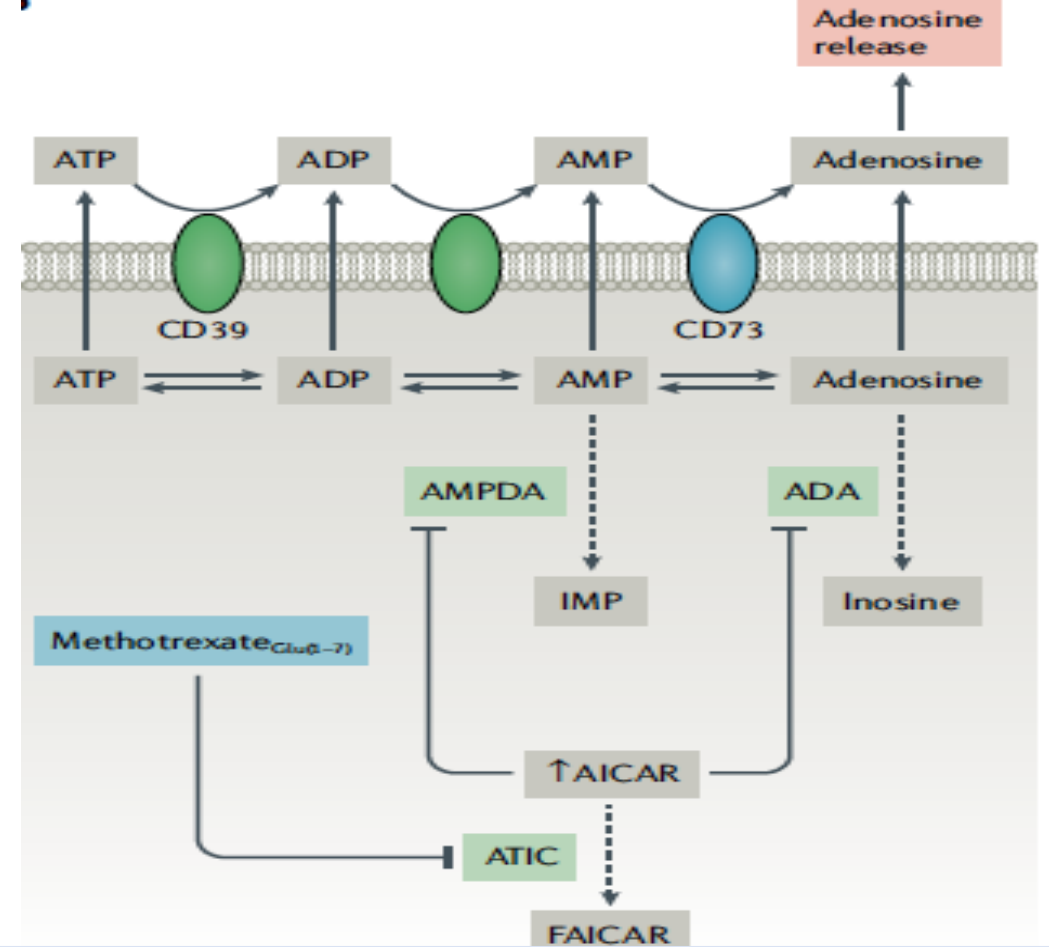
Etki Mekanizması

Pürin, pirimidin sentezinde azalma



Dihidrofolat redüktaz (DHFR)'ın güçlü inhibitörü; hücre proliferasyonu için gerekli olan pürin, pirimidin sentez inhibisyonu

Adenozin salınımında artış



MTX poliglutamalar, de novo purin biyosentezini katalize eden 5-aminoimidazol-4-karboxamid ribonükleotid (AICAR) transformilazı (ATIC) inhibe eder

Etki Mekanizması

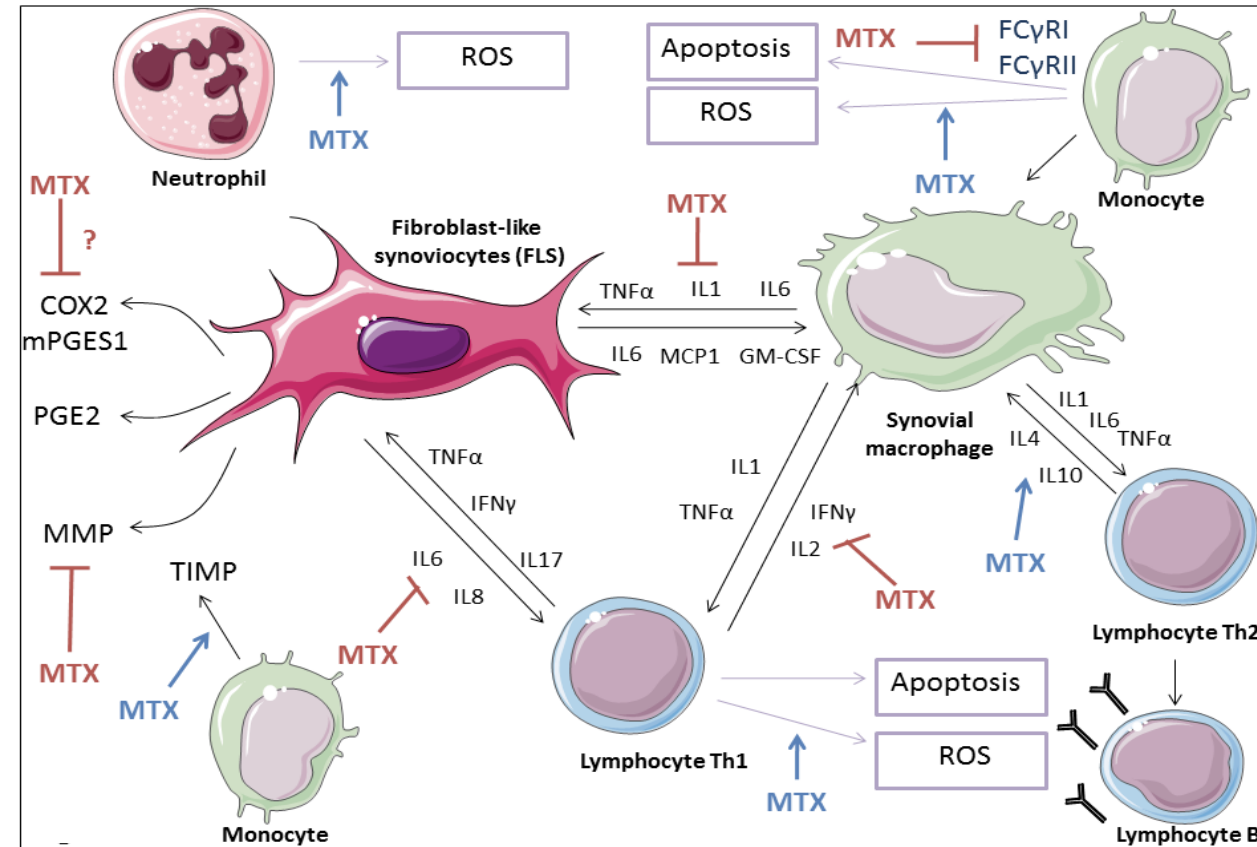
Adenozin salınımında artış

- Adenozin, hemen tüm inflamatuvar hücre tipleri üzerinde güçlü inhibitör etkileri olan reseptör ailesi için güçlü uyarıcıdır
- IL-1 B, TNF- α , IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin ve MMP'ların üretimi azalır
- Adenozin salınımında artış nötrofillerin fibroblastlara adezyonunu azaltır
- İnflamasyon bölgesinde lökosit birikimi azalır
- B hücreleri tarafından adenozin salınımındaki MTX aracılı artışlar, BAFF'a bağlı şekilde terapötik monoklonal antikora karşı bağışıklığın azalmasına yol açar
 - **Kombine MTX ve TNFi alan hastalarda MTX aracılı anti-ilaç antikollarının baskılanması için temel oluşturduğu varsayılmıştır**

Hüresel Mekanizmalar

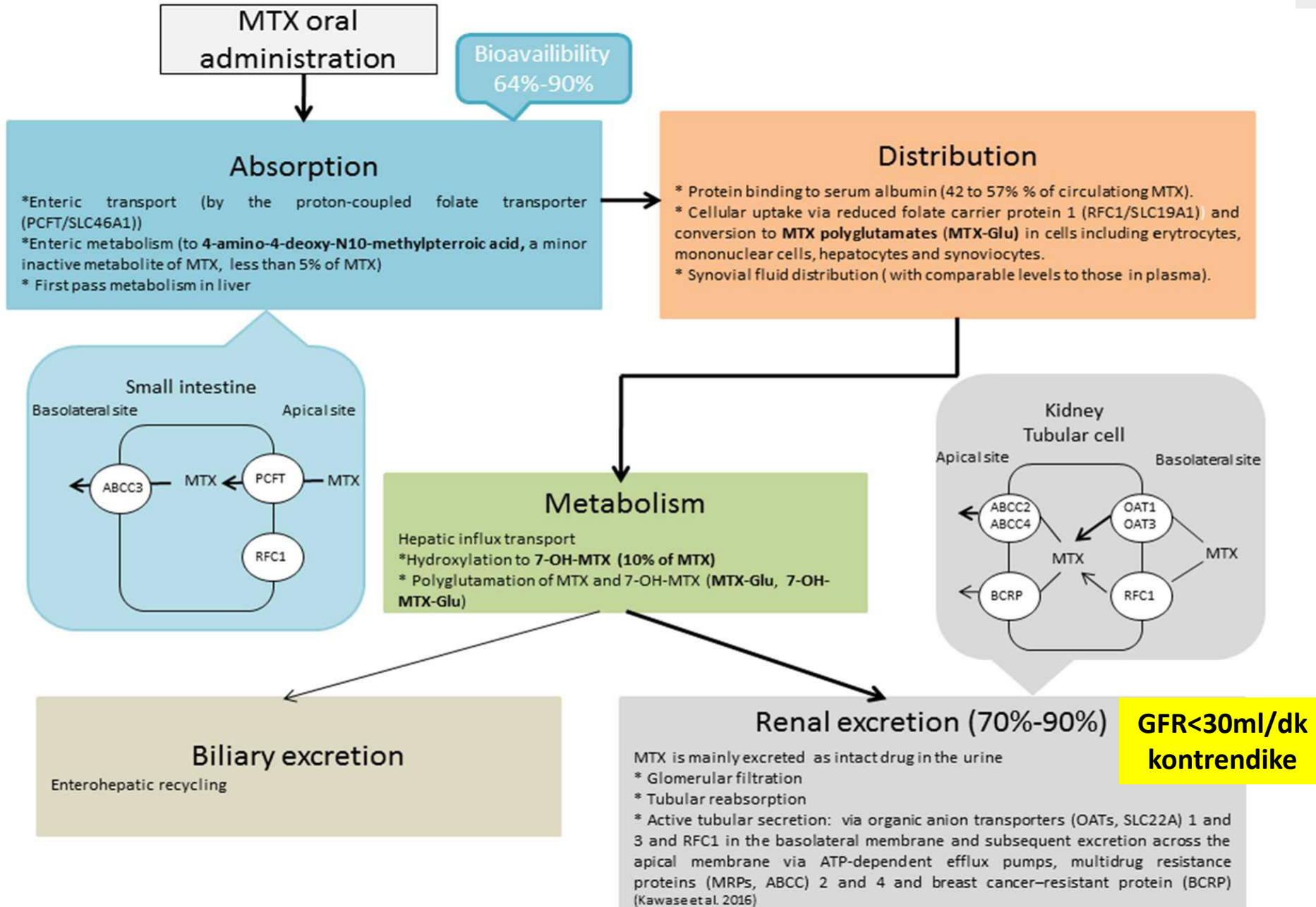
▪MTX; nötrofiller, monositler, T ve B hücreleri, endotelial hücreler ve fibroblast benzeri sinoviyositler dahil olmak üzere, inflamasyon ile ilgili hemen hemen her hücre tipinin işlevini hem doğrudan hem de dolaylı olarak etkiler

RA; sinovyal dokuda düşük doz MTX'in immün regülatuar etkisi



- MTX, RA'da sinovyal dokuda;
 - ✓ Proinflamatuvar sitokinlerin ve MMP'lerin üretimini azaltarak,
 - ✓ IL 4-10 gibi antiinflamatuvar sitokinlerin gen ekspresyonunu arttırarak,
 - ✓ inflamatuvar hücrelerde proliferasyonu azaltarak ve apoptozu arttırarak antiinflamatuvar etki sağlar

Farmakokinetik



Metotreksat-Kullanım Özellikleri

- <25 mg oral tek doz MTX'in bağırsağın absorpsiyonunun sınırlı olmasından dolayı biyoyararlanımı değişkendir, o yüzden ikiye bölünmüş dozlarda veya sc olarak ta uygulanabilir.
- Etkisi 4-6 hafta içinde başlar, 3 ayda belirginleşir ve 6'ncı ayda en yüksek değere ulaşır.

MTX Kullanımına Bağlı Yan Etkiler

- Çoğu romatizmal hastalık için MTX dozu 10-25 mg/hf arasında değişir
- RA tedavisi için kullanılan dozlarda gözlenen yan etkiler, malignitelerin tedavisinde kullanılan yüksek dozların aksine nadiren yaşamı tehdit eder

- Uzun süreli düşük doz MTX tedavisinin **toksik etkilerinin çoğu, ilacın antifolat özelliklerinden kaynaklanır**;
 - ✓ Lökopeni, stomatit ve saç dökülmesi gibi toksik etkiler hücrel proliferasyonu inhibisyonundan kaynaklanır
 - ✓ Bulantı-kusma, diyare, transaminaz yüksekliği

- MTX'in **adenosin salınımından kaynaklanan toksik etkileri**;
 - ✓ Halsizlik,yorgunluk hissi, baş ağrısı, konsantrasyon güçlüğü
 - ✓ Romatoid nodülozis

MTX Kullanımına Bağlı Yan Etkiler

Organ/sistem	MTX ilişkili advers olay	Özellikleri- Öneriler
Gastrointestinal Sistem (%20-65) (en sık)	Bulantı, kusma Diyare Mukozit, Stomatit (%5.7-8)	<ul style="list-style-type: none">Genellikle hafif-orta şiddettedir ve haftalık MTX dozundan sonraki 24 - 48 saat içinde ortaya çıkarSemptomları azaltmak için; günlük folik asit takviyesi (3-5 mg), H2RB/ PPI kullanımı, Sc uygulamaya geçiş, MTX dozu kademeli azaltılması
Karaciğer	Transaminaz yüksekliği (2. en sık) Hepatik fibrozis	<ul style="list-style-type: none">PSA'da transaminaz yüksekliği RA hastalarına göre 2.7 kat daha fazla*Transaminazlar > 3x NÜS ; MTX tedavisi durdurulmalıAralıklı takip edilen AST'nin normalin üstüne çıkması karaciğer biyopsisinde anormal veya kötüleşen histolojik dereceyi öngörmekte faydalı**Rutin karaciğer biyopsisi önerilmez

Table 6. Recommendations for optimal followup laboratory monitoring intervals for complete blood count, liver transaminase levels, and serum creatinine levels for rheumatoid arthritis patients receiving nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs*

Therapeutic agent†	Monitoring interval based on duration of therapy		
	<3 months	3-6 months	>6 months
Methotrexate	2-4 weeks	8-12 weeks	12 weeks

American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis

*J R Curtis, et al. Ann Rheum Dis 2010

**Kremer JM, et al. Arthritis Rheum 1995

** Kremer JM et al. J Rheumatol 1996

MTX Kullanımına Bağlı Yan Etkiler

Organ/sistem	MTX ilişkili advers olay	Özellikleri- Öneriler
Hematolojik	Anemi (%2.5), Lökopeni (%1.1), Nötropeni (%1.7) Trombositopeni (% 0.2) Pansitopeni, makrositoz	<ul style="list-style-type: none">• Kİ toksisitesi doz bağımlı ve folik asit takviyesine yanıt verir• Renal fonksiyon bozukluğu, hipoalbüminemi, TMP / SMX kullanımı_risk faktörüdür• Ciddi kemik iliği toksisitesi folinik asit (lökovorin) ve gerekirse GCSF ile tedavi• Myelosupresyonu önlemek için aralıklı TK sayımı önerilir
Pulmoner	Pulmoner nodül İnterstisyel Pnömoni Pulmoner fibrozis	<ul style="list-style-type: none">• MTX pnömonitis- akut hipersensitivite reaksiyonu• Akciğer toksisitesi çoğunlukla po tedavi ilk 1 yıl içinde• Risk faktörleri >60 yaş, plöropulmoner tutulum, hipoalbüminemi, haftalık yüksek MTX dozları, önceden var olan akciğer hastalığı

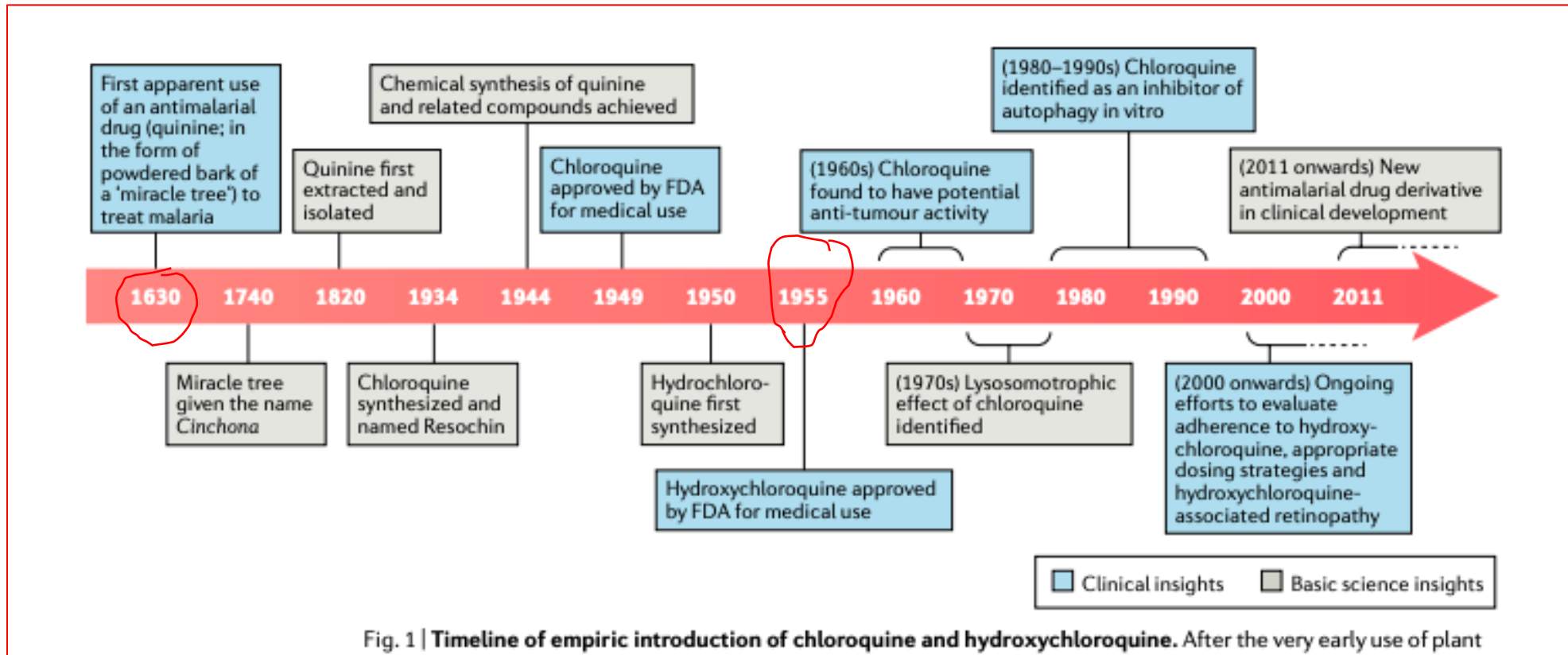
➤ *Klinik olarak hafif -stabil hava yolu / parankimal akciğer hastalık veya görüntülemelerde rastlantısal hastalık saptanan akciğer hastalığı ve orta- yüksek hastalık aktivitesine sahip hastalarda inflamatuvar artrit tedavisi için alternatif DMARD'lara göre MTX koşullu olarak önerilir **

- MTX'a atfedilen akciğer hastalığının kötüleşme riski belirsizdir. Alternatif DMARD'larla da akciğer hastalığı bildirilmiştir. Öneri, RA tedavisinde önemli rolü ve benzer etkinliğe ve/veya üstün uzun vadeli güvenlik profillerine sahip alternatiflerin olmaması nedeniyle MTX lehinedir.

MTX Kullanımına Bağlı Yan Etkiler

Organ/sistem	MTX ilişkili advers olay	Özellikleri-Öneriler
Renal	GFR'de azalma	<ul style="list-style-type: none">Düşük doz rejimler ile nadiren kreatinin klirensinde hafif düşüşler görülebilirGFR'si 30 mL /dk dan az olan hastalarda kontrendike; GFR'si 30-59 mL/dk daha düşük doz, sıkı takip gerekir
Cilt	Nodülozis (nadir); alopesi; döküntü; anafilaktik reaksiyonlar	<ul style="list-style-type: none">Bazı hastalarda romatoid nodül oluşumunu alevlendirebilirAkselere nodüloz vakalarının yaklaşık % 70'i MTX kesilmesiyle düzelmektedirAlopesi doz ilişkili değil
İmmun sistem	Enfeksiyon ve Aşı yanıtında azalma	<ul style="list-style-type: none">Düşük doz MTX'in RA hastalarında enfeksiyon riskini önemli ölçüde arttırmazİnfluenza, pnömokok aşı yanıtında azalmaya neden olurİnaktif aşuların mümkünse tedaviye başlanmadan en az 2 hf önce yapılması önerilir
Santral Sinir Sistemi	Letarji ve yorgunluk; Baş ağrısı, vertigo	<ul style="list-style-type: none">MTX'in nörotoksitesi, MTX'in neden olduğu adenosin salınımı ve SSS'de birikmesi ile ilişkili olabilir
Göz	Periorbital ödem, bulanık görme, fotofobi, blefarit, konjonktivit	<ul style="list-style-type: none">Nadir yan etkiler

Hidroksiklorokin



- RA
- SLE
- AFAS
- SjS

Hidroksiklorokin-Etki Mekanizması

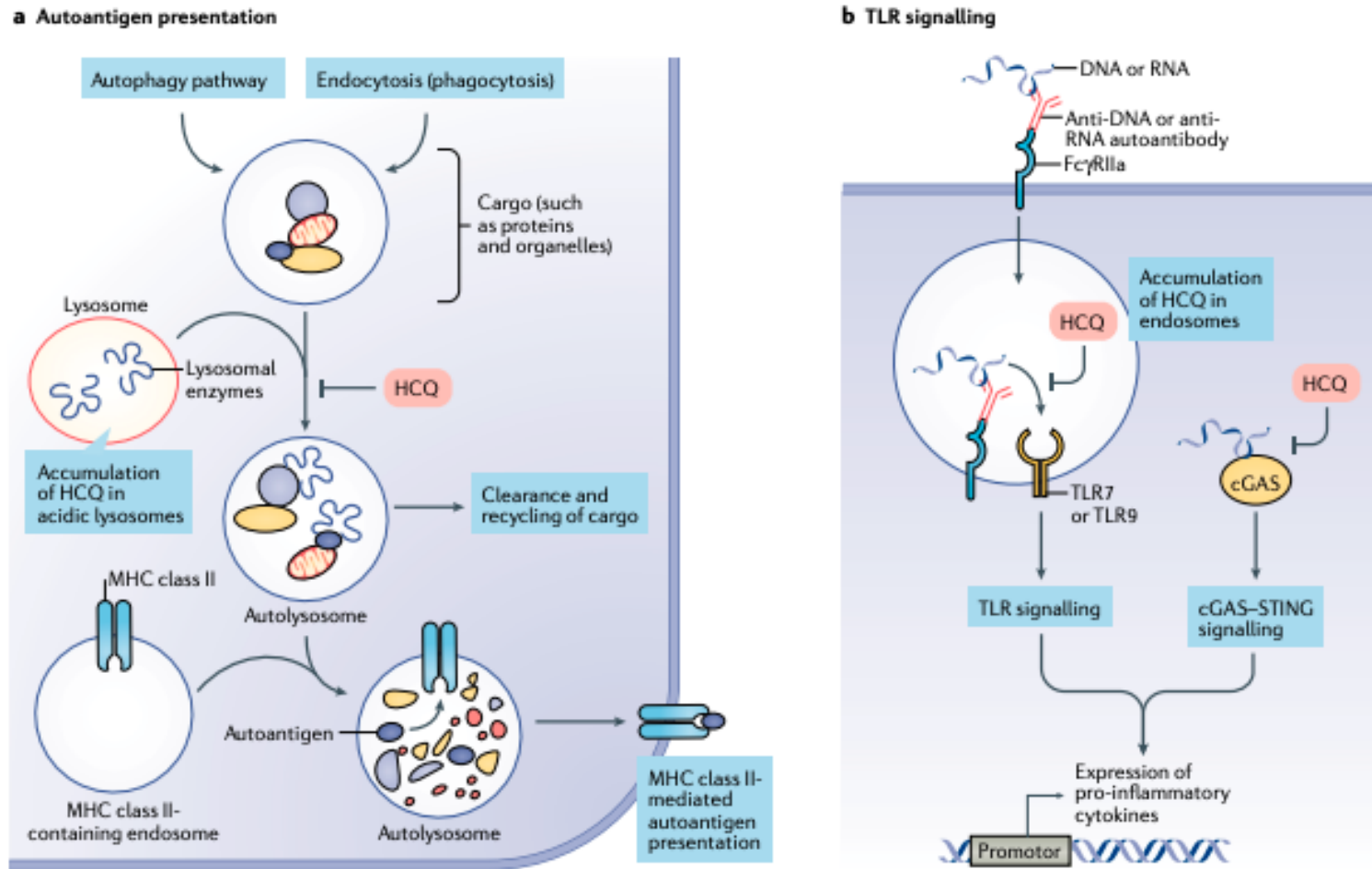


Fig. 3 | Potential molecular mechanisms of hydroxychloroquine during autoimmunity. a | Hydroxychloroquine (HCQ)

- Tip 1 IFN, IL-1, IFN-alfa gibi proinf sitokin salınımını engelliyor

Hidroksiklorokin-Etki Mekanizması

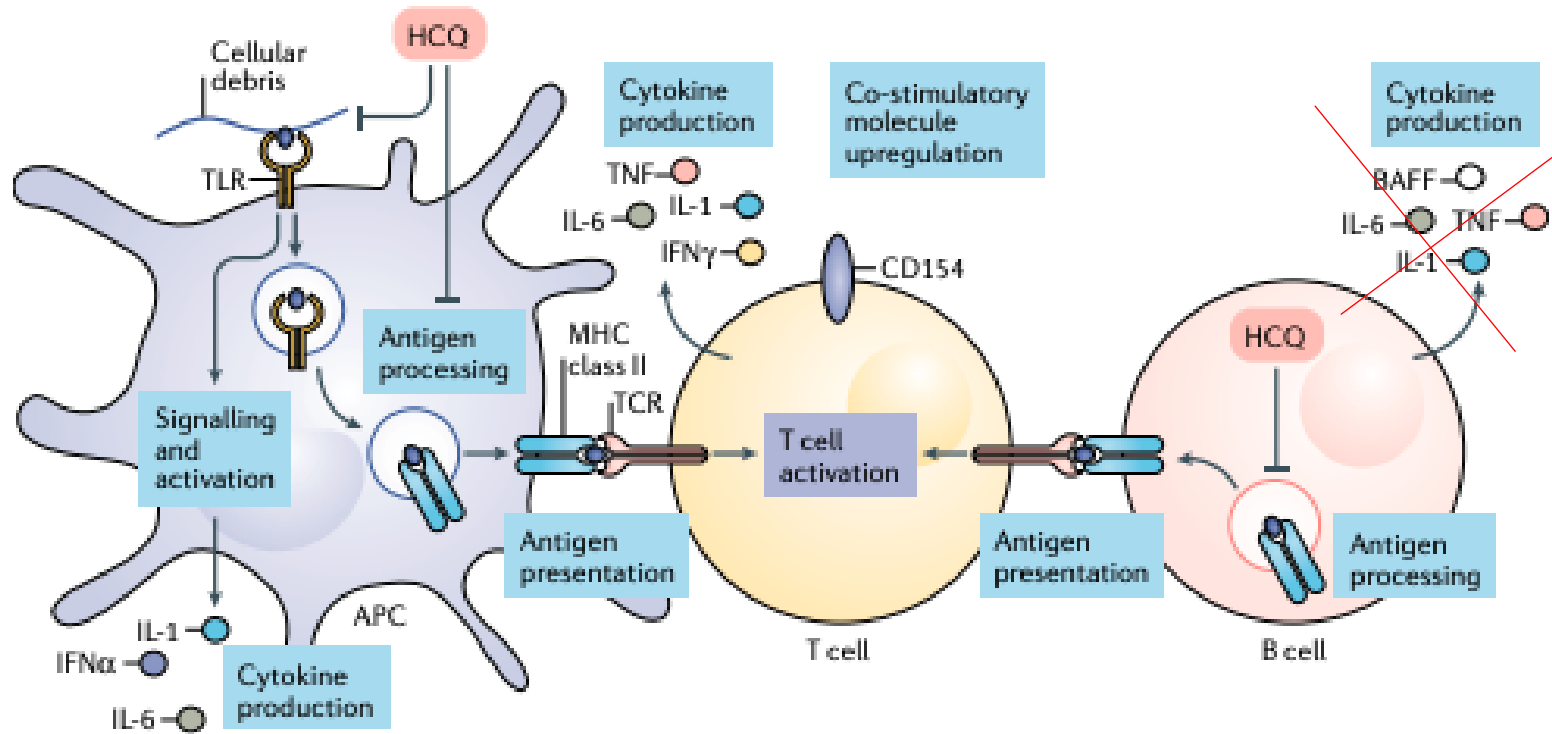


Fig. 4 | Potential cellular effects of hydroxychloroquine during autoimmunity. Hydroxychloroquine (HCQ) can

- HKQ güçlü olarak melanine bağlanır ve melanin içeren dokularda birikir (cilt, göz..)

Hidroksiklorokin-Kullanım Özellikleri

- Hidroksiklorokin- sülfat preparatı: Plaquenil 200 mg film kaplı tablet, standart dozu ise 200-400 mg/gün'dür.
- YÖ=40-60 gün
- Günün herhangi bir zamanında aç ya da tok olarak alınabilirler.



Hidroksiklorokin

Avantajları

- İyi tolere edilmeleri
- Hayatı tehdit eden ciddi yan etkileri-
- Deri lezyonları üzerinde faydalı etki
- Organ hasarını engeller ve geciktirir
- Antitrombotik etki
- Direk immunmodulator etkisinin yanında ateroskleroza azaltır,hiperglisemi ve hiperlipidemiye düzeltir,
- İnflamatuvar romatizmal hastalığı olan hastalarda enfeksiyonlara karşı koruyucudur

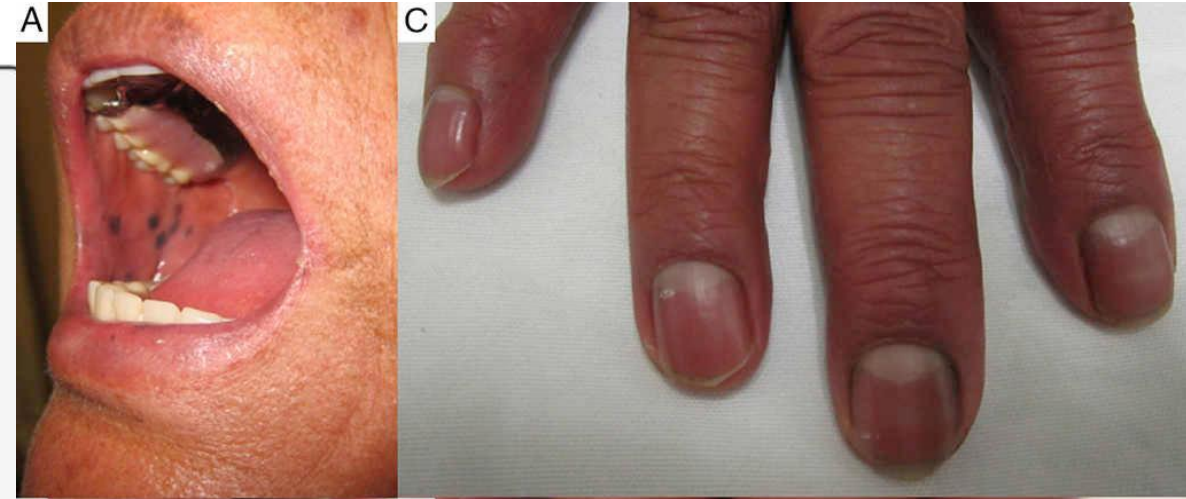
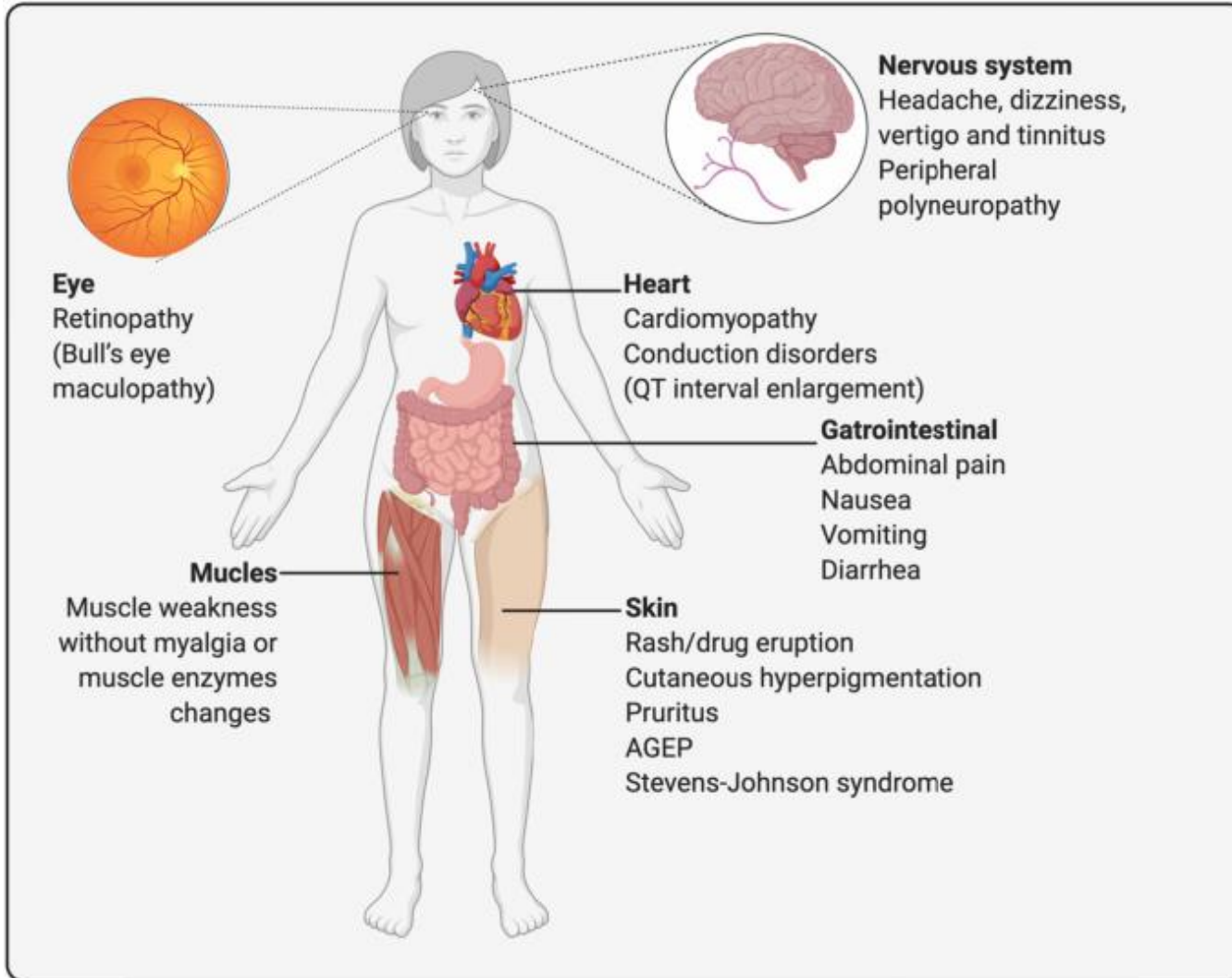
Dezavantajları

- Daha zayıf etkinlik
- Daha geç etki
- Radyolojik olarak erozyonu önleyememe

Rand JH, et al. Blood. 2010;115(11):2292.
Tam LS, et al.J Rheumatol. 2000;27(9):2142.

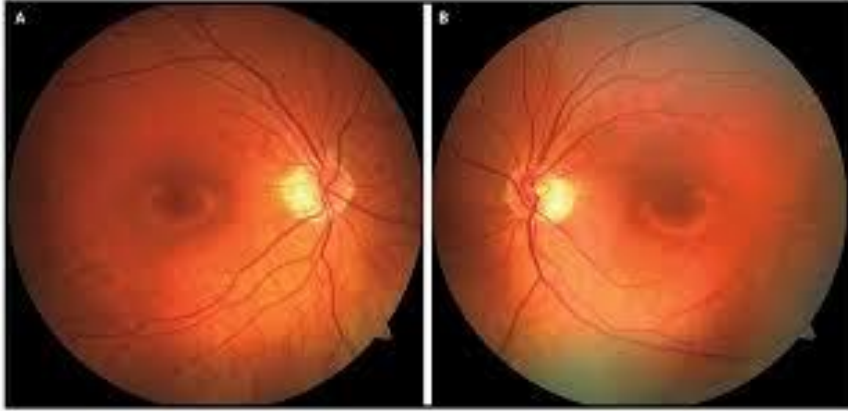
Hidroksiklorokin-Yan Etki

Genelde geçici ve hafif derecede



Retina Toksisitesi

- Kinolinler iris ve retina pigment epiteli (RPE) gibi melanin içeren dokularda birikirler.
- RPE ve fotoreseptörlere direkt olarak toksik etki gösterirler.
- Halka şeklinde bir parafoveal RPE depigmentasyonu sonucunda her iki gözde de ortaya çıkan bir görünüm olan **bull's eye makülopati**



- Retinopati, bull's eye görünümünü alana kadar saptanmazsa, görme keskinliğinde kayıpla sonuçlanabilir

American Academy of Ophthalmology Statement

Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision)

Iles RB, Marmor MF. JAMA Ophthalmol 2014

Marmor MF, et al. Ophthalmology. 2016 Jun;123(6):1386-94.

Michael F. Marmor, MD,¹ Ulrich Kellner, MD,² Timothy Y.Y. Lai, MD, FRCOphth,³ Ronald B. Melles, MD,⁴ William F. Mieler, MD,⁵ for the American Academy of Ophthalmology

- HCQ retinopati sıklığı %7.5, 20 yıl sonra %20'ye çıkmakta
- Retinopati geri dönüşümlü değil ve şuan için uygun tedavisi yok

Table 1. Major Risk Factors for Toxic Retinopathy

Daily dosage	
HCQ	>5.0 mg/kg real weight
CQ	>2.3 mg/kg real weight
Duration of use	>5 Yrs, assuming no other risk factors
Renal disease	Subnormal glomerular filtration rate
Concomitant drugs	Tamoxifen use
Macular disease	May affect screening and susceptibility to HCQ/CQ

CQ = chloroquine; HCQ = hydroxychloroquine.

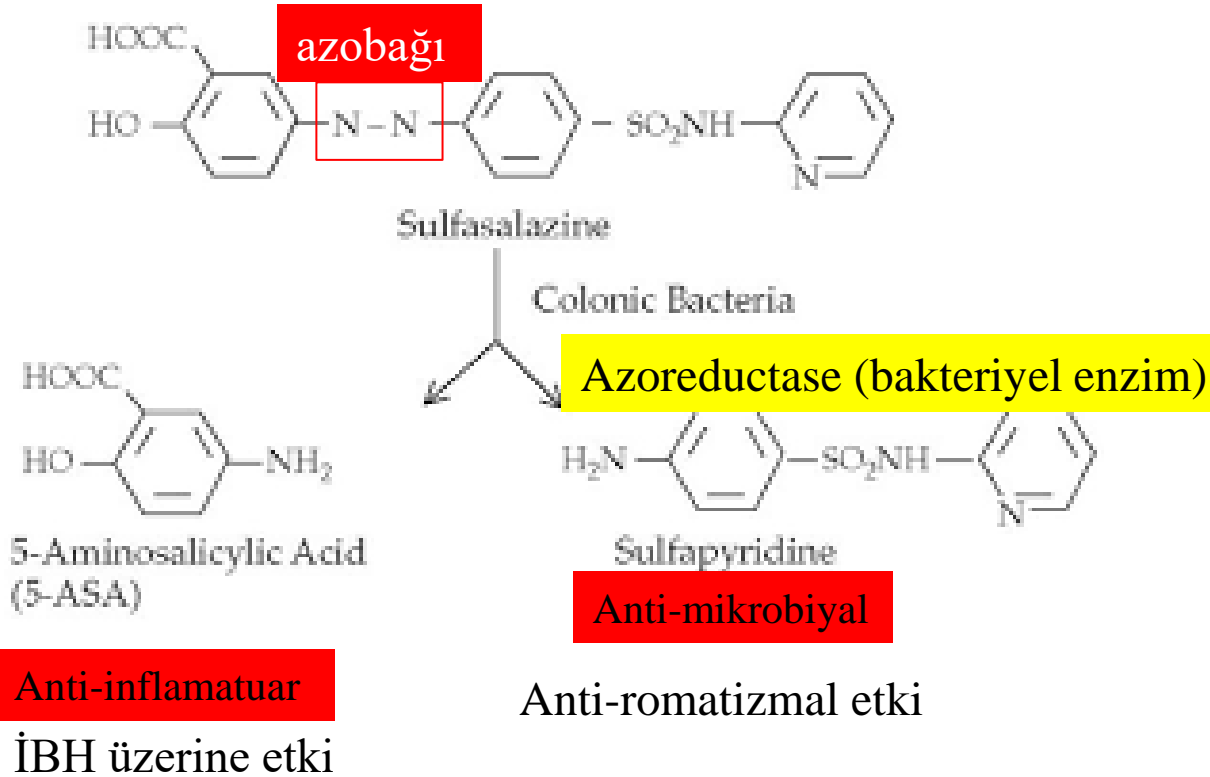
Table 2. Screening Frequency

Baseline Screening
Fundus examination within first year of use
Add visual fields and SD OCT if maculopathy is present
Annual Screening
Begin after 5 yrs of use
Sooner in the presence of major risk factors

SD OCT = spectral-domain optical coherence tomography.

Sulfosalazin (SSZ)

- RA
- İBH
- PSA
- Periferik SpA



- Barsak florası üzerine olan etkisi ile sitokin ve antikor oluşumunu baskılar

SSZ-Kullanım Özellikleri

- İlacın barsakta açılan 500 mg'lık tabletleri vardır.
- Günlük dozu 1-3 g arasındadır.
- Genellikle 2 veya 3 bölünmüş dozda ve tok karnına alınması önerilir.
- Günde 500-1000 mg başlanır, haftalık 500-1000 mg arttırılır.
- Etkisi genelde 2-3 ayda başlar.



SSZ-Yan Etki

Most common side effects	Treatment
Nausea (feeling sick) vomiting, loss of appetite & diarrhoea	<ul style="list-style-type: none">• Lowering the dose
Orange coloured urine and tears	<ul style="list-style-type: none">• There is no need for treatment. However, don't wear contact lenses, as they may become stained.
Headaches	<ul style="list-style-type: none">• Paracetamol
Sulfur allergy (Itchy skin rash) Skin rash / sun sensitivity	<ul style="list-style-type: none">• Stop medication, see your doctor• Use high factor sun screen and hats
Mouth ulcers Sore gums Sore throat	<ul style="list-style-type: none">• Notify your doctor

Rare side effects	Treatment
Disturbance in the blood counts (change in blood tests results) Upset liver function	<ul style="list-style-type: none">• Usually returns to normal if sulfasalazine dose reduced or stopped
Lowered sperm count in males	<ul style="list-style-type: none">• Usually returns to normal if sulfasalazine dose reduced or stopped

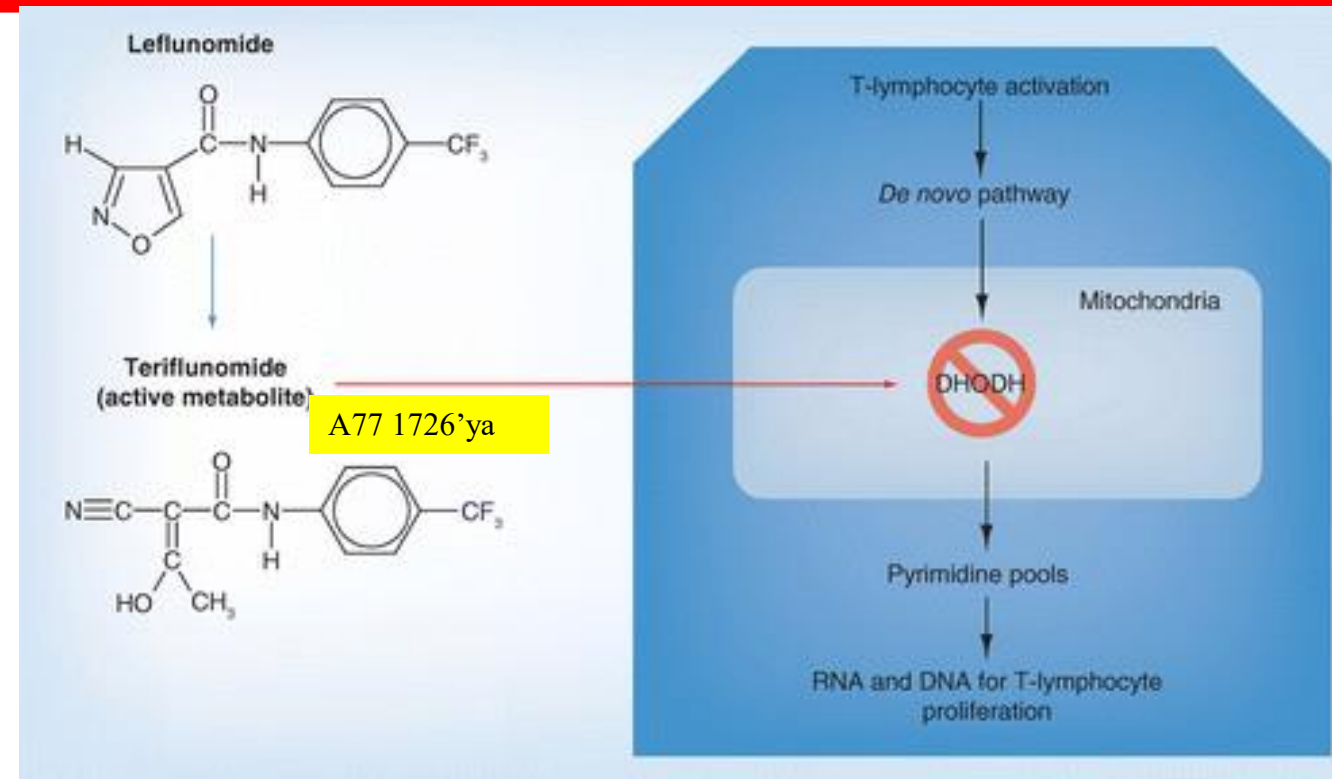
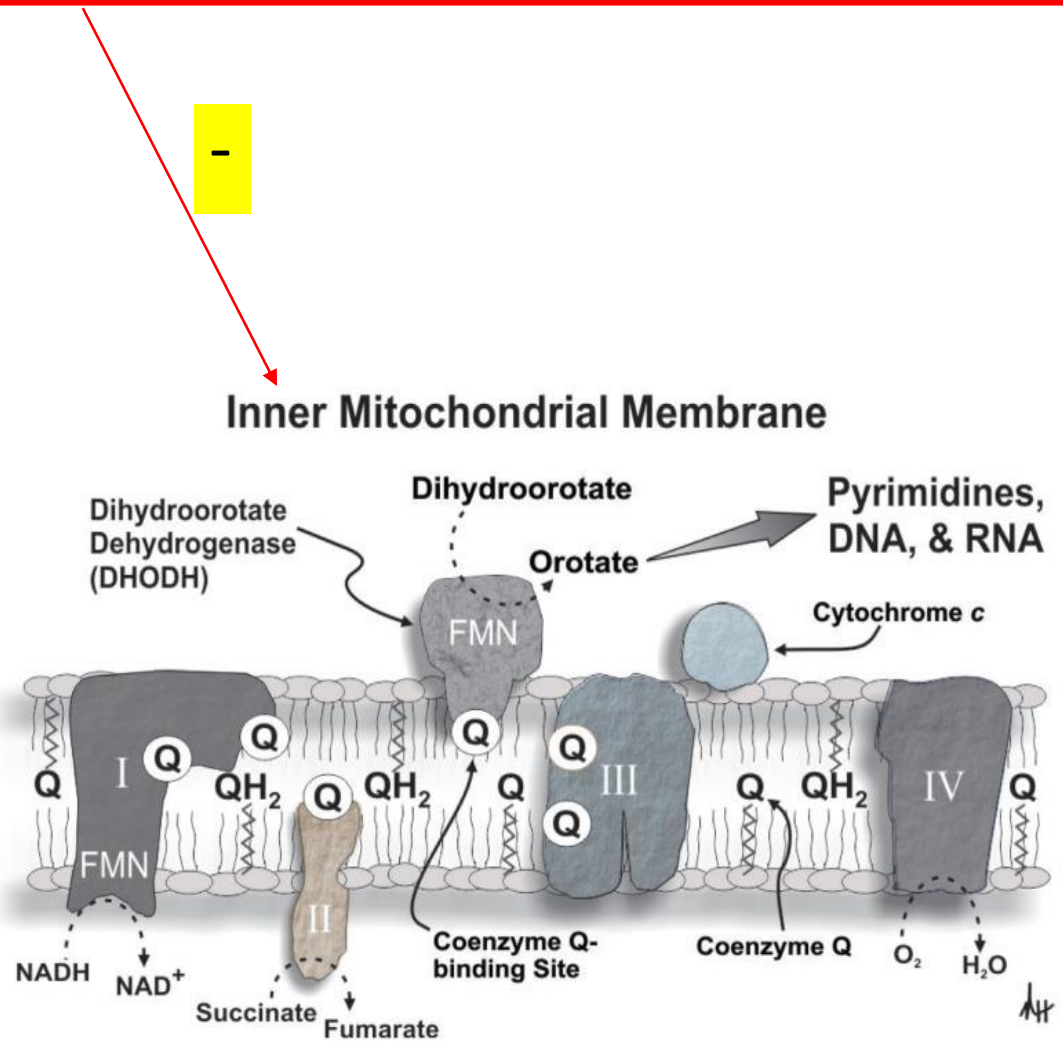
Genelde idiosenkrazik ve doz-bağımlı

*Sulfonamid alerjisi ve glikoz-6 fosfat dehidrogenaz eksikliği olanlarda DİKKAT

- Erkek fertilitesi üzerine olumsuz etkileri (oligospermi, motilitede azalma)
- İlacı kesince 2 ay içinde bu etki düzelir.

Capell HA SO .Br J Rheumatol. 1995;34 Suppl 2:35.

Leflunomid-Etki Mekanizması



Leflunomid-Kullanım Özellikleri

- Etkisi 4.haftada başlar
- RA ve PsA için önerilen standart dozu 20 mg/gün
- Ancak bu dozu tolere edemeyen veya karaciğer enzimleri yükselen hastalarda günlük doz 10 mg'a inilebilir.
- Gereken olgularda yakın karaciğer enzim ve tam kan sayımı takibi (4-6 haftada bir) ile MTX veya SSZ ile kombine edilebilir.
- MTX'ı tolere edemeyen hastalarda anti-TNF ajanlar ile birlikte de verilebilir.

Leflunomid-Yan Etki

- **En sık görülen yan etkileri**

Diyare, bulantı, kusma, karın ağrısı ve karaciğer enzimlerinde yükselme

- **Diğer**

Döküntü, allerjik reaksiyonlar, geçici alopesi, baş ağrısı, kilo kaybı ve hipertansiyon gibi yan etkiler de yapabilir

Cohen SB,et al.Int J Clin Pract. 2003;57(2):115.

Coblyn JS, et al.Arthritis Rheum. 2001;44(5):1048.

Leflunomid-Temizleme Protokolü

- Toksikite, gebelik öncesi veya aktif enfeksiyon varlığında 11 gün süreyle günde 3 kez 8 g kolestramin verilerek

Kan düzeyi $> 0,02$ mg/L'nin üzerinde ise ek kolestramin verilir.



TEŐEKKÖRLER



*Yaşasın
Cumhuriyet*

Cumhuriyetimizin

100[★]
.yılı

kutlu olsun