

Mikofenolat Mofetil ve Deri Hastalıklarında Kullanımı

MYCOPHENOLATE MOFETIL AND ITS USE IN THE TREATMENT OF SKIN DISEASES

Dr.Alev EKEN^a

^aDeri Hastalıkları Kliniği, S.B. Ankara Hastanesi, ANKARA

Özet

Mikofenolat mofetil (MMF), mikofenolik asit (MPA)'in bir ester türevi olup, kullanımı 1995'de FDA tarafından onay olmuştur. Organ transplantasyonlarında yaygın olarak kullanılan bir immünsüresandır. Yapılan çalışmalar mikofenolat mofetilin diğer otoimmün ve inflamatuvar deri hastalıklarında da alternatif bir tedavi olabileceğiyle ilgili görüşleri desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Mikofenolat mofetil, deri hastalıkları

T Klin J Med Sci 2004, 24:276-283

Abstract

Mycophenolate mofetil (MMF), an ester of mycophenolic acid (MPA), was approved by the Food and Drug administration in 1995 and has been widely used as an immunosuppressant in organ transplantation. Clinical studies support the notion that mycophenolate mofetil can be an alternative treatment for a spectrum of autoimmune and inflammatory skin diseases.

Key Words: Mycophenolate mofetil, skin diseases

Otoimmün hastalıklarda tedavi, immün yanıtın baskılanarak, normal immün yanıtın sürdürülmesi prensibine dayanmaktadır. Günümüze kadar uygulanan tedavilerde ideal tedavi yaklaşım şekli henüz netlik kazanmamıştır. Otoimmün hastalıklarda önerilen tedaviler hastaların semptomlarını azaltarak yaşam kalitesini düzeltir, ancak şifa sağlamazlar. Bu tedavilerin çoğunluğu özgül olmayan immün baskılayıcı olup, patolojik immün yanıt ile koruyucu immün yanıt arasında ayırım ve seçicilik yapamamaktadırlar.

İmmün sistem tüm olarak baskılandığından otoimmün yanıt belirtileri azalmakta buna karşın enfeksiyonlara eğilim ve malignensi gelişim riski ise artmaktadır. Mikofenolat mofetil yeni geliştirilen,

daha çok organ transplantlı hastalarda kullanılan immünsüpresif bir ajandır. Diğer immünsüpresif ilaçlara göre daha seçici olan mikofenolat mofetil; son yıllarda otoimmün ve inflamatuvar deri hastalıklarında, tedavi süresini kısaltmak, ilaç yan etkilerini ve diğer kombine sistemik ajanlar kullanıldığında total ilaç dozunu azaltmak amacı ile kullanılmaya başlanmış, farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu sunumda mikofenolat mofetil ile ilgili klasik bilgiler özetlenmiş ve son yıllarda yayınlanmış konuyla ilgili literatür çalışmaları gözden geçirilmiştir.

Mikofenolat mofetil (MMF) yeni geliştirilen, etki mekanizması yönünden azatiyopürin'e (AZP) benzer, potent immünsüpresif bir ajandır. Eski bir ilaç olan **mikofenolik asit** (MFA)'in öncü (prodrug), semi-sentetik bir morfolinoester türevi olup, MFA'dan daha yüksek biyoyararlanıma ve immün baskılayıcı özelliğe sahiptir.¹⁻³ MFA, bir Penicillium fungus ürünüdür. İlk kez 1896 da anti-neoplastik; 1946 da anti-viral, anti-fungal; 1969 da immünsüpresif aktiviteleri gösterilmiştir.¹⁻³ MMF; 1990'da renal transplantasyonlardan sonra organ

Geliş Tarihi/Received: 13.11.2002 Kabul Tarihi/Accepted: 11.03.2003

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr.Alev EKEN
S.B. Ankara Hastanesi
Deri Hastalıkları Kliniği, ANKARA
aleveken@superonline.com

Copyright © 2004 by Türkiye Klinikleri

reddinin önlenmesinde kullanılmış, 1995'de FDA (Food and Drug Administration) tarafından onay almıştır.⁴ Dermatolojide kullanımı 1970'de psoriaziste mikofenolik asitin kullanımı ile başlamıştır.⁵ Daha sonra diğer otoimmün hastalıklarda da kullanılmıştır.¹⁻⁶

Etki Mekanizması

MFA, pürin sentezinin anahtar enzimi olan **inozin monofosfat dehidrogenaz (IMPDH)**'in *selektif, nonkompetitif reverzibil inhibitörüdür*. IMPDH, inozin monofosfatın ksantin monofosfata dönüşümünde rol oynayan guanozin trifosfat sentezinde bir ara enzimdir. Böylece T ve B lenfositlerin proliferasyonu sırasında DNA ve RNA sentezi için gerekli olan kuantin nükleotidlerinin de-nova sentezi engellenir, lenfosit proliferasyonu ve anti-kor oluşumu inhibe olur. İlaç aynı zamanda lenfositlerin endotelial hücrelere adezyonunu engeller, gecikmiş tip hipersensitivite cevabını azaltır.^{1-3,6}

Farmakolojik Özellikleri

MMF oral alımında iyi absorbe olabilen zayıf bir organik asittir. Oral alımından ve absorpsiyonundan sonra hızla hidrolize olarak aktif metaboliti olan MFA'ya dönüşür. MFA **KC'de** glukuronozil transferazlar yolu ile inaktif metaboliti olan mikofenolik asit glukuronide (MFAG) **metabolize olur**.

MFAG'nin %93'ü **böbrekler yoluyla itrah**

olur (az bir kısmı feçesle). Epidermal hücreler ve gastrointestinal traktusta bulunan beta-glukuronidaz MFAG'i tekrar aktif hale dönüştürür. MFA hücre içine girer ve aktivitesini gösterir.

MMF'nin biyoyararlanımı MFA'ye göre %94 daha fazla olup, oral alımında 2 saat sonra maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. Plazmada ikinci pik düzeyine enterohepatik sirkülasyona girdikten 6-12 saat sonra, sabit serum düzeyine ise 7 gün sonra ulaşır.¹⁻⁶

Klinik Kullanımları

Solid organ reddinin profilaksisi ve refrakter organ reddi tedavisinde endikedir. Tablo 1'de dermatolojide kullanım endikasyonları ve kontrendikasyonları belirtilmiştir.

Yan Etkiler

MMF genellikle iyi tolere edilir. Sıklıkla GİS ve hematopoetik sisteme ait yan etkiler gözlenir. YE'lerin şiddeti doza bağlı olarak değişmekle birlikte genellikle hafiftir ve tedavinin kesilmesini gerektirmez. Doz azaltılarak veya bölünmüş dozlarda kullanım ile daha iyi tolere edilebilir. Tablo 2'de yan etkileri belirtilmiştir. Bu etkilerin çoğu genellikle 3 gr/ gün ve üzerindeki dozlarda görülmüştür.¹⁻³

Özellikle diğer immünsüpresiflerle birlikte kullanıldığında immünsüpresyonun şiddet ve süresi

Tablo 1. MMF'nin endikasyonları/kontrendikasyonları^{2,6}

ENDİKASYONLARI	KONTRENDİKASYONLARI
FDA onaylı endikasyonları	Kesin
Renal allograft rejeksiyonu	Gebelik (tedavi süresince ve ilaç kesildikten sonra 6 hafta etkili korunma)
FDA onaysız kullanımları	İlaç allerjisi (MMF, MFA ve içerdiği diğer yabancı maddelere karşı)
Nötrofilik dermatozlar	Rölatif
Refrakter pyoderma gangrenozum	Laktasyon (süte geçebilir)
Büllöz dermatozlar (büllöz pemfigoid, pemfigus foliyaseus, pemfigus vulgaris)	Peptik ülser
Diğer (psoriazis, dishidrotik ekzema, metastatik Crohn hastalığı)	Hepatik/renal hastalık
	Azatiyopürin kullanımı (kombine olarak)
	Enterohepatik resirkülasyon ile etkileşen ilaçlarla kullanımı (kolestiramin gibi)
	Hepatik/renal/kardiyopulmoner hastalık
	Psoriatik artropati (efektif olmayan)
	Stabil olmayan/fulminant psoriazis
	Renal hastalık (doz düşürülmesi)

Gebelikte kullanımı (kategori C)

Tablo 2. MMF' nin yan etkileri ^{5,6}

KARSİNOJENİTE (tartışmalı)	Nefrotoksisiteye neden olmaz
GASTROİNTESTİNAL SİSTEME AİT	ENFEKSİYÖZ
→ Çoğunlukla doza bağlı	→ H.zoster insidansında artma
→ Bulantı, kusma, ishal, yumuşak dışkılama, sık dışkılama, anoreksia, abdominal kramplar, anal hassasiyet	→ Viral ve bakteriyel enfeksiyonların insidansında artma
GENİTOÜRİNER SİSTEME AİT	→ Nonspesifik ÜSYE, üriner enfeksiyon, bronşit, farenjit vb.
→ Dizüri, yanma, sık idrara çıkma, nadiren piyüri, vajinal yanma/ kaşıntı/kanama	NÖROLOJİK
→ İlk yıldan sonra sıklığı azalır	Zayıflık, halsizlik, baş ağrısı, kulak çınlaması, uykusuzluk vb
(DİĞER; Kardiyovasküler sistem semptomları, deri bulguları, epistaksis, oftalmolojik bulgular vb. ⁷)	

Tablo 3. Mikofenolat Mofetil, takdim şekli, dozaj ve uygulama ^{2,6}

Jenerik isim	Mycophenolate mofetil
Ticari isim	Cellcept®
Sunum	250 mg, 300 kapsül 500 mg, 150 tablet
Kullanım dozu (prospektüs bilgisi)	2-3 gr/gün, günde iki kez
Deri hastalıklarında kullanım dozu	1.25-2 gr/gün, günde iki kez, en düşük etkili doz 1 gr/gün

ile ilgili olarak (en az 1yıl) % 0.4-4.2 karsinojenite (lenfoma, lenfoproliferatif malignensi) riski bildirilmiş, ancak bu oranın plasebo ya da diğer immünsüpresiflere bağlı karsinojenite riskinden fazla olmadığı rapor edilmiştir. Diğer immünsüpresifler gibi karaciğer ve böbrek toksisite riski bildirilmemiştir.^{1-3,5}

Renal transplantlı hastalarda yapılan geniş merkezli çalışmalarda kemik iliği süpresyonuna bağlı %7-35 oranında lökopeni, anemi ve trombositopeni bildirilmiştir. Bu etki genellikle transplantasyondan 30-180 gün sonra gözlenmiş, tedavi kesildikten 1 hafta sonra düzelmeye başlamıştır. Yapılan çalışmalarda bu miyelosüpresif yan etki oranının AZP ile benzer olduğu rapor edilmiştir.³

Onüç yıl süresince 3 gr/gün dozunda MFA tedavisi alan psoriasisli 85 hastada yapılan bir çalışmada uzun dönem yan etkiler ve sistemik toksisite değerlendirilmiştir. Başlangıçta %75 oranında bulantı, diyare ve kramp şeklinde GİS komplikasyonları bildirilmiş, ancak birkaç yıl sonra bu semptomlar % 13-27 oranında izlenmiştir. Tedavi sırasında 10 hastada komplike olmayan

H.zoster gelişmiş, 6 hastada farklı sistemlere ait malignensiler gözlenmiş; ancak bu oranın normal popülasyondaki malignensi sıklığından fazla olmadığı vurgulanmıştır.^{1,7}

MMF tedavisine bağlı yan etkilerin görülme sıklığının tedavinin birinci yılında yüksek olduğu, daha sonraki yıllarda önemli derecede azaldığı bildirilmiştir.⁵

İlaç etkileşimleri

Renal transplantlı hastalarda; ilaç etkileşimi çalışmaları asiklovir, gansiklovir, antiasitler, siklosporin (SSA), oral kontraseptifler (OK), trimetoprim-sülfametaksazol (TMP/SMX) ile yapılmıştır. Asiklovir ve gansiklovir ile kullanıldığında iki ilacın da tübüler fonksiyonu etkilemesi nedeniyle her iki ilacın da plazma konsantrasyonu artar. Kullanılma zorunluluğu varsa, hasta yakın monitorize edilmelidir. Antiasitler (magnezyum ve alüminyum hidroksit) MMF absorpsiyonunu azalttıkları için, eş-zamanlı alınmamalıdır. MMF enterohepatik resirkülasyonu etkileyerek, MMF'nin biyoyarlanımını azaltan, kolestramin gibi ilaçlarla kullanılmamalıdır. TMP/MMX ve

SSA ile etkileşimi rapor edilmemiştir. OK'lar ile yapılan çalışmalarda; MMF, OK'ların ovülasyonu süprese edici etkilerine bir etkisi olmamış, ancak tedbiren MMF kullanan hastalarda OK'larla kombine bir kontrasepsiyon yöntemi kullanımı önerilmektedir.^{1,2}

Her iki ilacında miyelosüpresif etkisi nedeniyle AZP ile birlikte kullanılmaması gerektiği bildirilmiştir².

Otoimmün büllöz deri hastalıklarında 2-2.5 gr/gün dozunda, 8-10 ay süreyle⁴ kullanılması gerektiği; psoriaziste 1-3 gr/gün dozunda, 6 hafta-2 yıl içinde cevap alındığı bildirilmiştir.^{1,4,8}

Yapılan çalışmalarda deri hastalıklarında çocuk dozu ile ilgili yeterli sayıda çalışma olmamakla birlikte, renal transplantlı çocuk hastalarda maksimum 1 gr/gün dozunda önerilmektedir. İleri derecede böbrek yetmezliği olanlarda yüksek doz uygulamalarından kaçınılmalıdır.

Gastrointestinal şikayetleri olanlarda yiyeceklerle birlikte alınmalıdır.¹⁻³

Hasta takibi

Tablo 4'de hasta takibi şematize edilmiştir. Ancak laboratuvar değerleri patolojik sınırlarda olan ve yüksek riskli hastalarda daha yakın takip gereklidir.

Uyarılar

→ MMF tedavisi sırasında nadir de olsa GIS kanaması, perforasyonu bildirilmiştir. Önceden GIS'e ait şikayeti olan hastalar ciddi takip gerektirir.

→ Kronik renal yetmezlikli hastalarda 1gr/gün üzerindeki dozlara çıkılmamalı ve bu hastalar yakın monitorize edilmelidir.

→ Pürin metabolizmasına ait herediter metabolik bozukluklarda (Lesch-Nyhan ve Kelley-Seemiller sendromu gibi) kullanılmamalıdır.

→ Cellcept süspanسیون aspartam ve fenilalenin içerdiği için fenilketonüri açısından dikkatli olunmalıdır.

→ MMF tedavisi ile birlikte atenué aşular uygulanmamalı, ya da hasta aşımın etkisiz olabileceği yönünde bilgilendirilmelidir.

→ Hastalar gebelikten korunma hakkında uyarılmalıdır.

Klinik Çalışmalar

Nousari ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; 4 pemfigus vulgaris (PV), 1 pemfigus foliaceus (PF), 1 perineal ve metastatik kutanöz Chron hastalığı, 1 büllöz pemfigoid (BP) ve 1 psoriazisli hastayı içine alan bir grup otoimmün ve inflamatuvar deri hastalığında, MMF tedavisi uygulanmış. Hastaların çoğunda daha önceki AZP, metotreksat (MTX), prednizolon (PR), SSA, asitretin, PUVA, UVB ve takrolimus (FK 506) gibi konvansiyonel tedaviler yeterince etkili olmamış, ya da YE'leri nedeniyle kesilmiş. MMF tedavisi psoriazis ve Chron hastalığı için 1 gr/gün, pemfigus için 1.5 gr/gün dozunda, 8-10 ay süreyle uygulanmış; etki ortalama 8 haftada başlamış, aktivasyon görülmemiş. Hastaların tümünde bu tedavisi iyi tolere edilmiş, önemli bir yan etki ge-

Tablo 4. MMF tedavisi alan hastaların izlenmesi^{1,2,6}

Başlangıç

Klinik değerlendirme: Risk altında bulunan hastaların (KC, böbrek, hematolojik sistem) belirlenmesi için ayrıntılı anamnez alınması ve fizik muayene.

Laboratuvar: Tam kan sayımı, kan biyokimyası profili, KC fonksiyon testleri, serum gebelik testi

İzleme

Klinik değerlendirme: YE'lerin belirlenmesi için, en az 6 ayda bir, ayrıntılı anamnez ve fizik muayene

Laboratuvar: İlk ay haftada bir; ikinci ve üçüncü aylarda 15 günde bir; 4. aydan sonra ayda bir tam kan sayımı ve KC fonksiyon testleri

Tedavinin kesilmesi ya da doz azaltılması için; beyaz küre sayısının 4000-4500 hücre/mm³ nin altına düşmesi gereklidir.

lişmemiş. Çalışmanın sonucunda; otoimmün ve inflamatuvar deri hastalıklarının tedavisinde MMF, etkili ve rölatif olarak güvenli bir immünsüpresan ve immünmodülatör ajan olarak bildirilmiştir.⁸

Kollmann ve arkadaşları iki PV, 3 BP'li hastada istenmeyen yan etkileri azaltmak amacı ile MMF monoterapötik ajan olarak kullanmışlar; 2 olguya başlangıçta MMF yüksek doz PR ile kombine edilmiş, 3 olguya ise tek başına uygulanmış. Lezyonlarda 8-10 haftada klinik olarak düzelmeye sağlanmış. Çalışmanın sonucunda otoimmün büllöz hastalıklarda MMF'nin monoterapötik ajan olarak yüksek doz PR ile kombine tedavi kadar etkin olduğu saptanmıştır.⁴

Katz ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada PF tanısı olan bir hastaya 60 mg/gün PR ve 100 mg/gün dozunda AZP tedavisi uygulanmış. Tedaviye yeterli cevap alınamaması nedeni ile AZP tedricen 250 mg/gün dozuna çıkılmış; klinik olarak düzelmeye izlenmiş, ancak steroid dozu 40 mg'nin altına düşürülemedi. PR dozunu azaltmak amacı ile MMF tedavisi planlanmış. Bu nedenle AZP kesilerek, 2gr/gün dozunda MMF başlanmış. PR dozu 20 mg/gün'e düşülmüş, MMF dozu 3gr/gün'e çıkılmış. En son PR 7.5 mg/gün dozuna inilmiş. Hasta 9 ay boyunca takip edildiğinde aktivasyon gözlenmediği bildirilmiş. Sonuç olarak PF'li olgularda MMF'nin, hastalığın seyrinde ve remisyon sağlanmasında, steroid doz düşürücü ilaç olarak, etkili bir tedavi yaklaşımı olabileceği belirtilmiştir.⁹

Remisyonunda kronik lenfositik lösemili; 40 yaşında kadın hastada; tanı ve tedaviden 2 yıl sonra generalize likenoid dermatit gelişmiş, ardından lezyonlar belirgin oral mukoza tutulumu ile birlikte büllöz bir hal almış. Paraneoplastik pemfigus (PNP) tanısı konulmuş. PR+AZP+SSA kombinasyonları ile ağız lezyonları kontrol altına alınamayan hastaya üçlü kombinasyondan 8 ay sonra SSA kesilerek 1gr/gün dozunda MMF başlanmış. İki ay sonra steroid dozu düşürülerek MMF 2gr/gün dozuna çıkılmış. Birkaç ay sonra lezyonlar gerilemiş ve 5 ay sonra da PR ve AZP kesilmiş. 10 aylık takip boyunca aktivasyon gelişmemiş.

Komplikasyon olarak hasta iki kez H.simpleks, bir kez de pnömoni geçirmiş. Kan tablosunda hafif trombositopeni gelişen hastada KC ve böbrek fonksiyonları normal olarak değerlendirilmiş. Çalışmanın sonucunda MMF'nin PNP tedavisinde steroid doz düşürücü tedavi ajanı olarak etkili bulunduğu bildirilmiştir.¹⁰

Enk ve arkadaşlarının AZP (1.5-2 mg/kg/gün) ve PR (2mg/kg/gün) tedavisinden sonra steroid dozu azaltılırken aktivasyon gözlenen 12 PV'li olguda yaptıkları bir çalışmada; 2 mg/kg/gün dozunda PR'e kombine olarak 2 gr/gün dozunda MMF başlanmış. Yeni bül oluşumu gözlenmediğinde steroid dozu önce yarıya, sonra da tedavi sürecinde tedrici olarak düşülmüş. Dokuz-12 aylık tedavi süresince MMF dozu 2gr/gün olarak sabit kalmış. Bu süreden sonra steroid, hastalara 5 mg/gün dozunda verilmiş veya tamamen kesilmiş. Oniki aylık tedavi ve 2 aylık gözlem sürecinde yeni bül oluşumu görülmemiş. Sadece bir hastada steroid dozu azaltıldıktan sonra relaps gelişmiş, tedaviden çıkarılmış. Bu hastada orta derecede YE'ler gözlenmiş. Çalışmaya dahil edilen 11 hastadan 9'unda hafif lenfopeni, 5'inde orta dereceli GİS şikayetleri, 3'ünde transaminazlarda geçici yükseklik görülmüş. Tedavi sırasında ve takibinde hastalığın aktivasyon belirteci olan antikor titreleri düşük olarak bulunmuş. Çalışmanın sonucunda MMF'nin düşük toksisite profili ve orta dereceli yan etkileri nedeniyle PV tedavisinde etkili ve güvenli olup; AZP'e göre daha üstün olduğu ve MMF/PR kombinasyonunun PV'nin standart tedavi rejimlerinde yer alması gerektiği bildirilmiştir.¹¹

Nousary ve arkadaşları ellibeş yaşında, 10 yıldır alt ekstremitelerinde LP'e ait lezyonları olan kadın hastayı, tedavi alternatifi için değerlendirmişler. Oral/topikal/oklüzif steroidler, psoralen+UVA, hidrosiklorakin sülfat, AZP, MTX tedavileri nin tam etkin olmadığı hastaya 3 gr/gün MMF ve 40 mg/gün dozunda PR başlanmış. Etki 6.haftada başlamış ve steroid tedavisi 15. haftada, MMF tedavisi 20. haftada kesilmiş; lezyonlar tama yakın düzelmiş. Ülseratif ve büllöz, tedaviye dirençli LP'li olgularda MMF'nin AZP'e göre daha güvenli oluşu ve düşük yan etki profili nedeni ile, LP'nin

tedavisinde alternatif bir seçenek olduğu vurgulanmıştır.¹²

Oral MPA; tedaviye dirençli psoriasis olgularında 1970' den beri etkili ve güvenli olarak kullanılan, zayıf bir organik asittir. 1995' de antipsoriyatik etkisi için FDA onayı almıştır. Yapılan bir çalışmada MPA ve MMF'nin farmakolojisi, psoriasis tedavisinde MPA kullanımı, ve MMF tedavisi üzerinde durulmuş. Psoriasisli hastalarda; 1600-9600mg/gün, ortalama 3600 mg/gün, dozunda 12 haftada hastalık şiddet indeksinde %68 oranında düşme rapor edilmiş, ilacın kesilmesinden sonra hastaların çoğunda aktivasyon görülmüştür. Bu çalışma diğer çalışmalarla da desteklenmiştir. Başka bir çalışmada psoriasisli 85 hastada, en düşük etkin doz ve uzun süreli (13 yıl) kullanım ile ilgili gözlemler değerlendirilmiş. Etkili doz ilk yıl için 3705 mg/gün, 5.yılda 3000 mg/gün olarak bulunmuş. Bu doz 12 yıl boyunca sabit kalmış, 13. yılda 2433 mg/gün dozuna azaltılabilmış. Sonuçta birinci yılda hastalık şiddet indeksinde % 60 azalma tespit edilmiş, ancak sonraki 12 yılda bu indeksin değişmediği bildirilmiştir. Dinitroklorobenzen tarafından indüklenen allerjik kontakt dermatitte topikal MPA'nın etkinliği araştırılmış. Topikal MPA'nın etkili olduğu, bu etkinin 3 gün devam ettiği tespit edilmiş; psoriasis tedavisinde de etkili olabileceği düşünülmüş, ancak araştırılmamıştır. BP' li olgularda, 7 gün boyunca 80 mg/gün dozunda PR verilmiş. PR 60 mg/gün'e düşüldüğünde 1gr/gün dozunda MMF tedaviye kombine edilmiş. PR dozu hızla düşülerek MMF tedavisine 10 ay süresince devam edilmiş. Bu hastalarda aktivasyon gelişmediği, yan etki izlenmediği bildirilmiştir.¹²

Psoriasis tedavisinde sistemik olarak kullanılan MPA'nın başarılı olduğunun gözlenmesi üzerine % 1 konsantrasyonda yağ bazlı merhemi, plak tipi psoriasisde plasebo ile karşılaştırılmış; çalışmanın sonucunda ilaç ve plasebo grubu arasında istatistiksel olarak önemli bir fark rapor edilmemiştir.¹³

Haufs ve arkadaşlarının yayınladığı bir olgu sunumunda; 10 yıldır sistemik retinoidler, lokal kortikosteroidler ve UVB gibi klasik tedavi yöntemlerine cevapsız kalan 74 yaşında psoriasisli bir

hasta bildirilmiş. Hastada son 3 yılda bacakta şiddetli hiperkeratotik lezyonlar gelişmiş, bu lezyonlar son 5 ayda hızla tüm vücuduna yayılmış. Hastaya 1 hafta süresince 1 gr/gün dozunda MMF tedavisi başlanmış. Hasta kısa süreli dönemde ilacı iyi tolere etmiş ve doz 1.5 gr/gün'e çıkılmış, PASI skoru 5. haftada 22.0'dan 11.4'e düşmüş. Altıncı haftada doz 1 gr/gün'e inilmiş, 2 ay sonra da tedavi tamamen kesilmiş ve takip döneminde aktivasyon gelişmemiş. Bu sunumda; MMF'nin şiddetli psoriasis tedavisinde etkili bir tedavi alternatifi olabileceği bildirilmiştir.¹⁴

Geilen ve arkadaşları eritrodermik psoriasisli 2 hastaya (56 yaşında, erkek, hastalık süresi 18 yıl ve 56 yaşında, kadın, hastalık süresi 43 yıl) ilk 3 hafta 2 gr/gün, daha sonraki 3 hafta 1 gr/gün dozunda, toplam 6 hafta MMF tedavisi uygulamışlar, tedavi etkinliğini PASI skoru ile değerlendirmişler. Lezyonlar 3. haftadan sonra gerilemiş; 6. haftada tama yakın düzelme görülen hastada PASI skoru %70 oranında azalmış ve yan etki izlenmemiş. Çalışmanın sonucunda; "MTX, SSA ve retinoidler gibi tedavi seçeneklerinin kullanılmadığı, özellikle böbrek ve KC patolojisi olan psoriasisli hastalarda MMF'nin alternatif bir tedavi olduğu, etkisi MTX kadar hızlı olmasa da, orta ve şiddetli psoriasis olgularında kullanılan mevcut tedavi alternatiflerinin hiçbirinden daha fazla yan etki riski taşımadığı, ancak optimal doz ve kombine tedavi protokollerini geliştirecek ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır".¹⁵

Diğer bir çalışmada konvansiyonel tedavilere dirençli, ortalama PASI skorları 30.5 olan, kronik plak tipi 12 psoriasisli olguda MMF tedavisinin etkinliği ve güvenirliliği araştırılmış. MMF ilk 3 hafta 2 gr/gün, sonraki 3 hafta 1 gr/gün dozunda kullanılmış. PASI skoru 0,1,2,3 ve 6. haftalarda değerlendirilmiş. Hastalardan 11'inde ilk 3 haftada %40-70 oranında azalma görülmüş, ancak doz azaldıktan sonra PASI skorundaki azalma çok düşük olarak değerlendirilmiş. Çalışmanın sonucunda hastaların diğer antipsoriyatik tedavilere cevabı ile MMF tedavisine cevabı arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Çalışmacılar diğer antipsoriyatik ilaçların kontrendike olduğu veya tedaviye cevapsız yaygın psoriasisli olgularda,

tedavi süresince 2gr/gün devam dozunda MMF tedavisinin etkin ve güvenli olduğunu bildirmişlerdir.¹⁶

Behçet hastalığı olan 30 hastada yapılan bir çalışmada 2gr/gün dozunda, 6 ay süre ile MMF tedavisi uygulanmış. Tedavinin birinci ayında 30 mg/gün PR ile kombine edilmiş. Tedavinin etkinliği hastalık şiddet indeksine göre değerlendirilmiş. Çalışmanın sonucunda mukokutanöz Behçet hastalığının belirtilerini kontrol etmede MMF tedavisinin etkisiz olduğu bildirilmiştir.¹⁷

Yine, klasik tedavilere yanıtız ya da bu tedavilere bağlı YE'ler gelişmiş iki subakut kutanöz lupus eritematozus (SKLE)'lu hastaya 2 gr/gün dozunda MMF tedavisi uygulanmış. Her iki hastada da birkaç hafta içinde deri lezyonları gerilemiş. Hastalardan birisi 24 ay boyunca takip edildiğinde, tedaviye tolerans iyiymiş ve yan etki gelişmemiş. Deri lezyonları 1 gr/gün MMF dozu ile stabil kalmış. Sonuçta diğer immünsüpresif, antimalaryal ve steroid tedavilerine dirençli SKLE' lu olgularda deri lezyonlarının kontrolünde MMF'in etkili bir tedavi seçeneği olabileceği bildirilmiştir.¹⁸

Yapılan çalışmalarda atopik dermatit (AD)'de MMF tedavisinin etkinliği ile ilişkili farklı sonuçlar rapor edilmiştir. Klasik tedavilere cevap vermeyen, dirençli iki atopik dermatit (AD)'li hastaya; 6-8 hafta boyunca, 2 gr/gün dozunda monoterapötik ilaç olarak MMF tedavisi uygulanmış. Tedavinin etkinliğini değerlendirebilmek için modifiye SCORAD indeksi kullanılmış. İkinci haftada SCORAD skoru düşmeye başlamış, 4 haftada ise lezyonlar tama yakın düzelmiş. Hastalar 12 hafta boyunca takip edilmiş, relaps ve yan etki gözlenmediği bildirilmiştir. AD'li olgularda yapılan başka bir çalışmada ise, 5 aylık MMF tedavisinden sonra Staf. aureus septisemisi ve endokarditi gelişmiş; bakteriyel sepsis gelişme riski nedeni ile AD tedavisinde MMF tedavisinin uygun olmadığı bildirilmiştir.¹⁹

Nekrobiyozis lipoidika,²⁰ piyoderma gangrenozum,^{21,22} sistemik vaskülit,^{22,23} sistemik lupus eritematozus,²⁴ kronik aktinik dermatit,²² dishidrotik ekzema,²² idyopatik lobuler pannikülit²³'li olgularda MMF tedavisinin etkinliği değerlendirilmiş,

başarılı sonuçlar bildirilmiştir.

Tedavinin maliyetini araştıran bir çalışmada; renal transplantlı hastalarda AZP ile maliyet karşılaştırılması yapıldığında, MMF tedavisi alan hasta grubunda hastaların daha az diyalize ihtiyaç gösterdiği, daha az rejeksiyon geliştiği, fırsatçı enfeksiyonlar bakımından iki grup arasında anlamlı bir fark gözlenmediği bildirilmiştir. Birinci yılda MMF uygulanan tedavi grubunda daha düşük tedavi maliyeti saptanmış, uzun dönemde maliyet analizi için ilave verilere ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır.⁴

Sonuç olarak;

Yapılan çalışmalara göre, MMF otoimmün ve inflamatuvar deri hastalıklarında, konvansiyonel tedavilerin başarısız kaldığı veya çeşitli yan etkiler nedeni ile uygulanamadığı hastalarda, alternatif bir tedavi seçeneği olabilir. Otoimmün büllöz hastalıklarda, AZP'e benzer şekilde, steroid doz azaltıcı ilaç olarak kortikosteroidlerle kombine ya da tek başına; Psoriasis'e etkisi MTX kadar hızlı ve tam olmasa da özellikle böbrek ve KC patolojisi olan hastalarda alternatif tedavi seçeneği olarak kullanılabilir. Ancak standart tedavi modelleri, doz şemaları oluşmadığından MMF' nin farklı terapötik dozlarının, zarar/ yarar oranı hesaplanarak, belirlenmesi için geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Diğer immünsüpresif ilaçlara göre üstünlüğü; yan etkilerinin daha düşük olması, iyi tolere edilebilmesi, dezavantajı ise ekonomik olmamasıdır. Diğer tedavi modelleri ile karşılaştırıldığında uzun süreli kullanımında maliyeti çok yüksektir.

Otoimmün ve inflamatuvar deri hastalıklarının tedavisinde; literatür verileri, klasik tedavi yöntemleri, maliyet analizi, hastaların sosyal güvencesi ve sosyo-ekonomik koşulları değerlendirildiğinde, MMF'nin ilk seçilecek bir tedavi yöntemi olmadığını düşünmek doğru bir yaklaşım olabilir.

KAYNAKLAR

1. Lipsky JJ. Mycophenolate mofetil. Lancet 1996; 348: 1357-9.
2. Roche laboratories. Our products: Cellcept: Complete product information. Roche U.S: Pharmaceuticals 2000.

3. Mele ST, Halloran PF. The use of mycophenolate mofetil in transplant recipients. *Immunopharmacology* 2000; 47: 215-45.
4. Kollman MG, Korting HC, Behrens S, et al. Mycophenolate mofetil: A new therapeutic option in the treatment of blistering autoimmune diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 957-60.
5. Epinette WW, Parker CM, Jones EL, Greist MC. Mycophenolic acid in psoriasis: a review of pharmacology, long-term efficacy, and safety. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 962-71.
6. Pan TD, McDonald C. Cytotoxic Agents. In: Wolverson SE, editor. *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy*. 1st edition. London: WB Saunders Company; 2000. p.181-97.
7. Silverman JE, Pomeranz MK, Pak G, et al. Rediscovering mycophenolic acid: A review of its mechanism, side effects, and potential uses. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37:445-50.
8. Nousari CH, Sragovich A, Kimyai-Asadi A, et al. Mycophenolate mofetil in autoimmune and inflammatory skin disorders. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 265-8.
9. Katz KH, Marks JG, Helm KF, et al. Pemphigus foliaceus successfully treated with mycophenolate mofetil as a steroid-sparing agent. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 514-5.
10. Williams JV, Marks JG, Billingsley EM. Use of mycophenolate mofetil in the treatment of paraneoplastic pemphigus. *Br Journal of Dermatol* 2000; 142: 506-8.
11. Enk AH, Knop J. Mycophenolate is effective in the treatment of pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 1999; 135: 54-6.
12. Nousary HC, Goyal S, Anhalt GJ. Successful treatment of resistant hypertrophic and bullous lichen planus with mycophenolate mofetil. *Arch Dermatol* 1999; 135(11): 1420-1.
13. Geilen CC, et al. Lack of efficacy of topical mycophenolic acid in psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 837-40.
14. Haufs MG, Beissert S, Grabbe S, et al. Psoriasis vulgaris treated successfully with mycophenolate mofetil. *Br Journal of Dermatol* 1998; 138: 179-81.
15. Geilen CC, Tebbe B, Bartels CG, Krengel S, et al. Successful treatment of erythrodermic psoriasis with mycophenolate mofetil. *Br Journal of Dermatol* 1998; 138: 1101-2.
16. Geilen CC, Arnold M, Orfanos CE. Mycophenolate mofetil as a systemic antipsoriatic agent: positive experience in 11 patients. *Br Journal of Dermatol* 2001; 144: 583-6.
17. Adler YD, Mansmann U, Zouboulis CC. Mycophenolate mofetil is ineffective in the treatment of mucocutaneous Adamantiades- Behcet's disease. *Dermatology* 2001; 203(4): 332-4.
18. Schanz S, Ulmer A, Rassner G, Fieribeck G. Successful treatment of subacute cutaneous lupus erythematosus with mycophenolate mofetil. *Br Journal of Dermatol* 2002; 147: 174.
19. Koffmann MG, Korting HC, Behrenst S, Letter U, Krahn G, Peter RU. Successful treatment of severe refractory atopic dermatitis with mycophenolate mofetil. *Br Journal of Dermatology* 1999; 141: 154-79.
20. Reinhard G, Lohmann F, Uerlich M, et al. Successful treatment of ulcerated necrobiosis lipoidica with mycophenolate mofetil. *Acta Derm Venereol* 2000; 80:312-3.
21. Gilmour E, Stewart DG. Severe recalcitrant pyoderma gangrenosum responding to a combination of mycophenolate mofetil with cyclosporin and complicated by a mononeuritis. *Br Journal of Dermatology* 2001; 144: 397-400.
22. Silvis NG. Antimetabolites and cytotoxic drugs. *Dermatologic Clinics* 2001; 19(1):105-18.
23. Geilen CC, Boeckel HO, Offermann G, Orfanos CE. Mycophenolatmofetil: Ein neues Immunsuppressivum in der Dermatologie und seine Einsatzmöglichkeiten. *Hautarzt* 2000. 51: 63-9.
24. Gaubitz M, Schorat A, Schotte H, et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of systemic lupus erythematosus: an open pilot trial. *Lupus* 1999; 8: 731-6.