



Eski Dost, Eskimeyen Dost

Temel etkili İlaçlar (DMARD'lar)

Dr. Timur PIRILDAR
Romatoloji Bilim Dalı
Celal Bayar Üniversitesi, Manisa

Tanım

Remisyona sokabilen moleküller
Hastalığın seyrini en az bir yıl süre ile
değiştiren moleküller

- **Fiziksel fonksiyonun düzelmesi**
- **Sinovitin azalması**
- **Eklemden yapısal hasarın önlenmesi**
yavaşlatılması



DMARD ne zaman başlanmalı ?

RA tanısı konduğunda hemen !

- **Erozyonlar, eklem aralığında daralma ilk 2 yıl içinde başlar ; erken ve agresif tedavi**
- **Sinovit, sabah tutukluğu gibi aktivasyon bulguları gösteren (Erozyon, deformite) RA olguları**



DMARD'ların etkisi ne zaman başlar ?

3 - 6 ay

Hasta bilgilendirilmeli !



Kime DMARD başlanmalı ?

- **Aktif hastalığı olan (sinovit, sabah katılığı)**
- **Erozyon**
- **Deformite**
- **Ekstrartiküler bulguları olan**

Hemen !

Antimalaryeller;

- **En az toksik olanı**
- **Diğer DMARD'lar ile kombine**
- **Hastalık aktivitesi ılımlı-orta**
- **Erken RA**



Antimalaryeller;

- **HCC (Plaquenil) 200-400mg/gün (<5mg/kg)**
- **Chloroquine**
- **Quinacrine**



Antimalaryeller;

HCC (Plaquenil) 200-400mg/gün (<5mg/kg)

Gıdalarla emilimi deęiřmez

%50 idrarla atılır; BY'de (<30mL/dk) doz azalt, plazma düzeylerini takip et, yan etkiler yönünden izle (retinopati, miyopati, kardiyomiyopati)

Diyalize edilemezler !

Antimalaryeller; HCQ (Plaquenil)

Yan Etkiler

- **Bulanti, kusma - %5 2-4 haftada bir doz artırılarak verilirse daha iyi**
- **Retinal toksisite - Doza ve kullanım süresi ile ilgili %2 - 10 yıl %20 - 20 yıl böbrek yetmezliği ve Tamoxifen ile risk**

Antimalaryeller; HCQ (Plaquenil)

Yan Etkiler

- **SSS %2**

**Headache
Dizziness
Tinnitus**



Antimalaryeller; HCQ (Plaquenil)

Yan Etkiler

- **Miyopati, nöropati, miyonöropati**
Kullanım süresi, böbrek yetmezliği
CPK normal veya ılımlı yükselmiş, kas
biyopsisinde miyopati

Antimalaryeller; HCQ (Plaquenil)

Yan Etkiler

- **Kardiyomiyopati**

Kalp yetmezliği

Cardiac Troponin 1

Brain Natriuretic Peptide

Her 5 yılda bir

Antimalaryeller;

Yan Etkiler

**Aplastik anemi (Quanicine)
hemoliz (G6FD eksikliği)**

Raş (Psoriasis, DM)

Gri-Siyah Hiperpigmentasyon (Plaquenil)

Saç renginde açılma

**Antimalaryeller;
Plaquenil**

Retinopati riski yüksek olan hastalar

BB yetmezliği

KC yetmezliği

Göz hastalığı olanlar

60 yaşı üstü

Tamoxifen



Antimalaryeller;

Plaquenil

İlk yıl bazal oftalmolojik muayene

Beşinci yıldan itibaren yıllık;

Spectral-domain optimal coherence

Tomography

Elektroretinografi

Anjiyografi

Antimalaryeller; *Endikasyonları*

Romatooid Artrit

Palindromik R.

Juvenil Artrit

PsA (!)

SLE

SjS

DLE, DM Cilt lezyonu

Sarkoidoz

AFA Sendromu

Eroziv osteoartrit

Antimalaryeller; SLE'de kullanımı

- **Cilt lezyonları**
- **Seroz zar tutulumu**
- **Halsizlik, yorgunluk**
- **Artrit, artralji, fibromiyalji**

Antimalaryeller; SLE'de kullanımı

Remisyonun idamesi

Atakların önlenmesi

Anti-Ro pozitif gebelerde (Neonatal Lupus)

AFA pozitif olgularda

Tüm SLE olguları

Antimalaryeller; Etki Mekanizması

Unknown

IL-1, IL-6, interferonlar, prostaglandinlerin üretimini azaltırlar

LDL reseptör sayısını artırır, LDL düşer

İnsülin'in parçalanmasını azaltır

Platelet agregasyonunu ve adezyonunu inhibe eder, Antitrombotik

Antimalaryeller; İlaç Etkileşimleri

Nikotin, Sitokrom P450 enzimini indükleyerek antimalaryel metabolizmasını hızlandırır, etki azalır.

Simetidin, antimalaryellerin klirensini azaltır.

**Antimalaryeller; digoksin düzeylerini yükseltir,
Antikonvulzanları, Amidaron'u antagonize eder.**

Antimalaryeller;

**gebelikte güvenli
immunsupresif olmadığı için infeksiyon riski az**



Sulfasalazin (SSZ)

Erken RA

Ilımlı hastalık aktivitesine sahip RA

Sulfapiridin - 5 Aminosalisilik Asid
Antimikrobiyal - Antiinflamatuvar

1-3 gr/gün bölünmüş dozlarda

Sulfasalazin (SSZ)

GIS yan etkilerini azaltmak amacıyla 500mg/gün ile başlanır, haftada bir 500mg/gün artırılır.



Sulfasalazin (SSZ)

Yan Etkiler

Bulanti-kusma; dozun kademeli olarak artırılması tok karnına alınması önerilir

Raş; ilk üç ayda, %1-5

Azospermi; ilaç kes, üç ay sonra reversible

Baş ağrısı, sersemlik

Sulfasalazin (SSZ)

Yan Etkiler

Agranulositoz; ilk üç ay içinde. %3. Fatal olabilir.
Hemolitik anemi; G6PD eksikliği
Eozinofili ve pulmoner infiltrasyon
Hipersensitivite reaksiyonu; KC enzimlerinin yükselmesi, Ateş, LAP, Raş.

Sulfasalazin (SSZ)

Takipte yapılması gerekenler

İlk üç ay, ayda bir

Takip eden altı ay, üç ayda bir

Hemogram, Kreatinin, AST ALT.

Kreatinin Klirensi $<50\text{mL/dk}$ ise doz %50 azalt

Sulfasalazin (SSZ)

Etki mekanizması

Unknown

%10-30 ince barsakta emilir

Kalanı kolon bakterileri tarafından parçalanır

Sulfapiridin ve 5-ASA

Sulfapiridin emilir, 5-ASA kolon içinde kalır.

Kolon yoksa ilaç etkisiz !

Sulfasalazin (SSZ)

Etki mekanizması

Unknown

Adenozin upregulasyonu (MTX benzeri)

Antiinflamatuvar

Immunomodlatör



Sulfasalazin (SSZ)

Endikasyonları

- **RA**
- **JIA**
- **ReA**
- **PsA**
- **AS**
- **Enteropatik Artrit**



Methotrexate (MTX)

RA'da en etkili DMARD !

RA olgularının %30'u MTX monoterapisi ile düşük hastalık aktivitesine ulaşır.

Haftalar içinde !

Klinik etkinliğin yanısıra yeni erozyonların oluşmasını durdurur.

Methotrexate (MTX)
HQ ve SSZ ile kombine edildiğinde etkinlik
artar, yan etki riski aynı kalır.



Methotrexate (MTX)

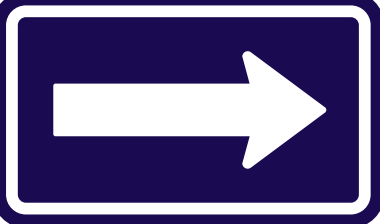
7,5 - 25 mg / hafta. Oral, SC, IM.

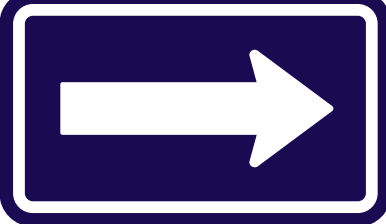
Oral ve parenteral emilim aynı <15mg/hafta

**Parenteral kullanımda oral kullanıma göre
serum düzeyleri %30 daha yüksek >15mg/hafta**

15mg/hft üzeri dozlarda, parçalı oral kullanım

Methotrexate (MTX)

Folik asit 1mg/gün, birlikte verilmeli
ağız içi yara-toksisite belirtisi  2-5mg/gün

Folinik Asit 5mg, MTX dozundan 24 saat sonra
tek doz,  Eğer ağız içi yaralar Folik Asit ile
düzelmese.

Methotrexate (MTX)

**Ağız içi yaralara için Folik asid veya Vitamin A
8000 IU/gün**

- Fotosensitivite
- Hepatik toksisite

Birlikte Folik Asid ve SC uygulama riski↓

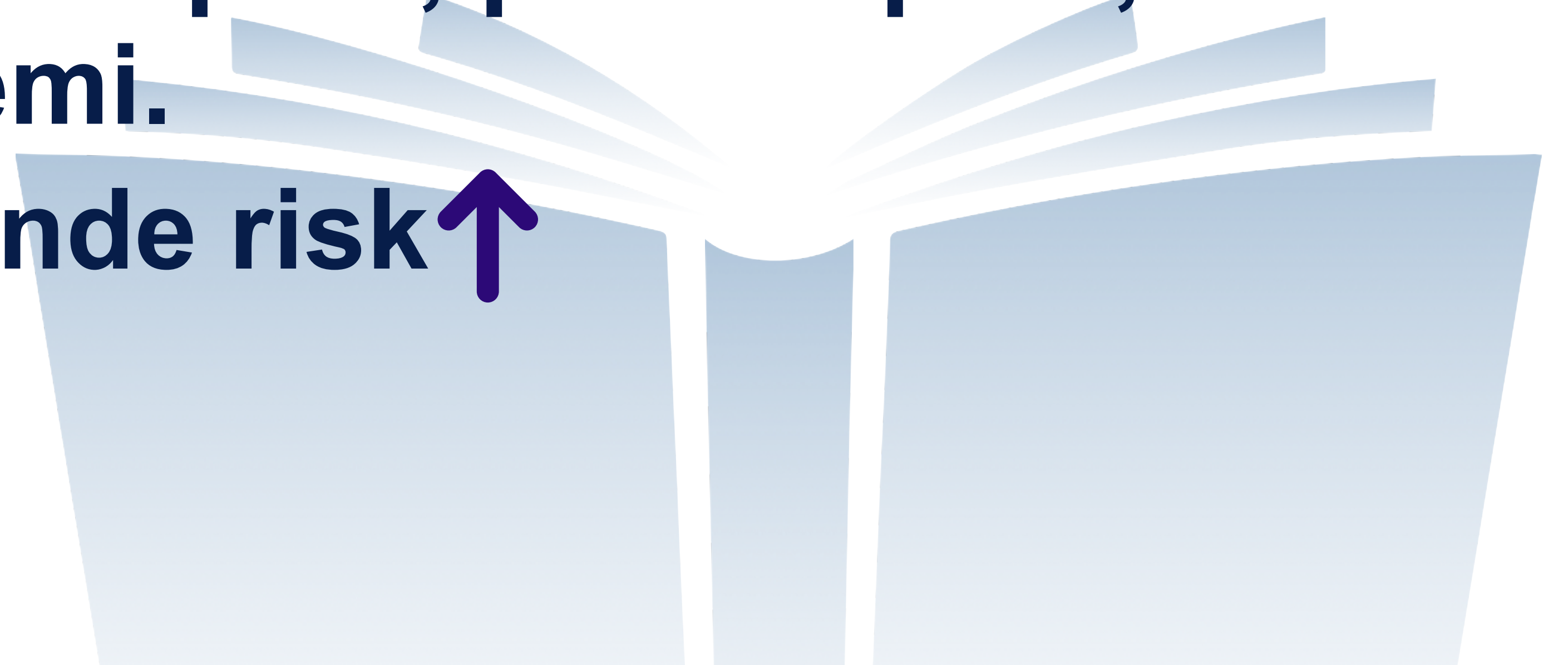
Obezite ve Diabet riski↑

Methotrexate (MTX)

Hematolojik toksisite

**Lökopeni, trombositopeni, pansitopeni,
megaloblastik anemi.**

Böbrek yetmezliğinde risk↑



Methotrexate (MTX)

Pnömoni

Farklı sebepler ile ortaya çıkabilir
İnfeksiyon (Pneumocystis jiroveci)
dışlanamıyorsa MTX kesilmeli ve tekrar
başlanmamalı ! (Mortality %50)

Methotrexate (MTX)

Flu-like symptoms

Ateş-titrene, bulantı, halsizlik, miyalji; MTX-flu

Dextromethorphan tablet 30mg 2-3 x 1

Methotrexate (MTX)

Romatoid nodülleri artması (%5).

Lökositoklastik vaskülit

EBV pozitif Lenfoma → MTX stop

Teratojenite

Methotrexate (MTX)

**Başlarken;
Hemogram, Hepatit B ve C serolojisi, AST, ALT,
Kreatinin, Akciğer grafisi.**

İlk üç ay - ayda bir

Takip eden altı ay - üç ayda bir

Methotrexate (MTX)

Kullanılmamalı;

diyaliz hastalarında ve $\text{CrCl} < 30 \text{ mL/dk}$

Azaltılmalı;

%25 - $\text{CrCl} < 80 \text{ mL/dk}$. %50 - 50 mL/dk

Methotrexate (MTX)

Kullanılmamalı ve azaltılmalı;

Alkol kullanımı

TMP-SMZ (Ekskreyonu azalttığı için)

Methotrexate (MTX)

Teratojen

**Güvenli kontrasepsiyon ile birlikte
Konsepsiyondan üç ay önce kesilmeli !**

**Plevral efüzyonda birikir ve tekrar dolaşıma
girer; nötropeni.**

Methotrexate (MTX)

Hepatit B ve C birlikteliğinde Hepatoloji konsultan hekimi ile birlikte takip gerekir.

AST ALT değerleri sürekli olarak belirgin yükseklik gösteriyorsa önle doz azalt sonra kes.

Methotrexate (MTX)

KC'de hücre içine girdikten sonra poliglutaminasyona uğrar.

Poliglutaminasyon;

- **Hücre içinde daha uzun süre kalması ve etkinliğinin devam etmesi**
- **İmmün sistemi modüle etmesi**

Methotrexate (MTX)

**HC içine taşıyan ve poliglutaminasyonunu
sağlayan enzim sistemlerindeki polimorfizmler
etkinliği ve yan etkinlik profilini belirler.**

Etkinlik; 4 -6 hafta

Methotrexate (MTX)

Antiinflamatuvar ve antiproliferatif etkiler;

AICAR transformilaz

Timidilat sentetaz

Dihidrofolat redüktaz

İnhibisyonu

Methotrexate (MTX)

İntrasellüler adenozin konsantrasyonunu ↑

Adenozin;

- **Vazodilatör**
- **Negatif inotrop ve kronotrop**
- **Vasküler düz kas proliferasyonunu**



Methotrexate (MTX)

metilksantinler (Kafein !) Adenozin'in inhibe ederek MTX'in antiinflamatuar etkisini inhibe edebilir.

180mg/gün kafein vs 120mg/gün kafein

Nesher G, Mates M, Zevin S. Effect of caffeine consumption on efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2003;48:571-2.

Methotrexate (MTX)

RA	ANCA ilişkili vaskülit
JIA	Erişkin Still Hastalığı
PsA	SLE
ReA	PMR / TeA
AS	Sarkoidoz
PM / DM	Uveit

Leflunomide (LEF)

Etkinliği MTX ve SSZ ile benzer

RA'da radyografi progresyonu yavaşlatır.

**MTX ile remisyon sağlanamadığında veya
tolere edilemediğinde kullanılır.**

MTX ile kombine edilebilir.

Leflunomide (LEF)

10 - 20 mg/gün

Yan etkiler;

Diyare (%17), bulantı, kusma.

Raş (%8) ilk 2 - 5 ay içinde.

Sitopeni (nötropeni)

hepatoksisite - diğer hepatotoksik ilaçlar ile birlikte risk artar.

Leflunomide (LEF)

KVS; hipertansiyon, hiperlipidemi

Kilo kaybı

Teratojenite

Pnömoni

Nöropati



Leflunomide (LEF)

**KC'de aktif metabolitine metabolize edilir;
teriflunomide**

Dihidrorotat dehidrogenaz inhibisyonu

Uridin sentezi ↓

Pirimidin sentezi ↓

Leflunomide (LEF)

**Pirimidin nükleotid havuzu az olan Aktif
Lenfosit sayısı azalır.**



LEF ve MTX endikasyonları aynı

RA	ANCA ilişkili vaskülit
JIA	Erişkin Still Hastalığı
PsA	SLE
ReA	PMR / TeA
AS	Sarkoidoz
PM / DM	Uveit

LEF ve MTX takipleri aynı

**Başlarken;
Hemogram, Hepatit B ve C serolojisi, AST, ALT,
Kreatinin, Akciğer grafisi.
İlk üç ay - ayda bir
Takip eden altı ay - üç ayda bir**

Leflunomide

Gebelikte kontraendike

Böbrek yetmezlikli olgularda dikkat !

Diyaliz hastalarında başarıyla kullanılır !

Enterohepatik sirkülasyona girdiği için ekstrem bir yarı ömre sahiptir; iki yıl sonunda hala kanda saptanabilir.

Leflunomide

Overdose
toksosite
gebelik arzusu

Kolestiramin 3 x 8gr (11 gün)

Aktif metabolitinin plazma düzeyini takip et !



Leflunomide

Rifampin, aktif metabolitinin plazma düzeylerini yükseltir.

Leflunomide, Coumadin'in etkisini artırır !



Leflunomide

Hepatotoksisite riski yüksek

İlk bir kaç ayın içinde

- **Hepatotoksik olduğu bilinen bir diğer ilaç (MTX) birlikte**

- **Hepatit B reaktivasyonu**

AST ALT takibi, kolestiramin

Kombinasyon Tedavileri

Tek başına MTX'tan daha iyi

MTX + HCQ

MTX + HCQ + SSZ

MTX + LEF (10mg/gün)

MTX + AZA

MTX + Biologic ajan



Minocycline

Tetrasiklin yapısında AB

İmmünsupresif değil; komorbiditesi olan hastalarda (KOAH, DM) tercih edilmeli

100mg tablet 2x1

Minocycline

Yan etkileri

Uzun kullanımda kol ve bacaklarda
hiperpigmentasyon

Dizziness, fotosensitivite



Dapsone

Sulfon yapısında, Lepra tedavisinde

Lökositoklastik vaskülit, Kutanöz PAN, Behçet, SLE, Relapsing polychondritis

50 - 200mg/gün. Hemoliz riski; folik asid desteği

Thalidomide

Antiinflatuar, immunmodölatör etkiye sahip

Nadir başvurulur

TNF üretimini %40 baskılar

İmmünsüpresif değil; fırsatçı infeksiyon riski taşımaz

50 - 300mg/gün

Behçet ve SLE cilt lezyonları

Thalidomide

**Polinöropati yan etkisi nedeniyle 6 ayda bir
EMG**



DAS 28

Şiş eklem sayısı (28)

Ağrılı eklem sayısı (28)

Sedimentasyon

**Son yedi günün değerlendirildiği subjektif skala
(0 - 100)**

DAS 28

-
- > 5,1 Yüksek aktivite**
 - >3,2 - ≤5,1 ılımlı aktivite**
 - <3,2 düşük aktivite**
 - ≤2,6 remisyon**



Slides available at

www.timurpirildar.com

