

Dermatolojide İmmünmodülatörler

Immunomodulators in Dermatology

Eda Kumbasar, Gonca Gökdemir, Adem Köşlü
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

İmmünmodülatörler, immünsupresif ve immünestimülan özelliklere sahip olan ajanlardır. Bu yeni sınıf ilaçların klinik dermatolojide kullanıma girmesi "post-kortizon" çağın başlamış olduğunu düşündürülebilir. İlerleyen teknoloji ile birlikte hergün yeni bir immünmodülatör ajan geliştirilmiştir. Bu ajanlar kortikosteroidlerle benzer klinik etkilere sahip olup, yan etkileri oldukça azdır. Topikal ve sistemik immünoterapi ajanları enflamatuar, enfeksiyöz ve neoplastik deri hastalıklarında giderek artan oranda kullanılmaya başlanmıştır. Bu derlemede dermatolojide kullanılacak immünmodülatörler literatür bilgileri ışığında sunulmaktadır. (*Turkderm 2008; 42: 3-8*)

Anahtar Kelimeler: İmmünmodülatörler, tedavi, interferon, imikuiomod, takrolimus, pimekrolimus, alefasept, etanersept, infliksimab, adalimumab, talidomid, mikofenolat mofetil

Summary

Immunomodulators include both immunostimulatory and immunosuppressive agents. The introduction of this new class of drugs marked the beginning of the post-cortisone era in clinical dermatology. Topical immunotherapy with both immunostimulatory and immunosuppressive agents show potential for effective treatment of inflammatory, infectious and neoplastic skin diseases. These agents have few side effects and have clinical effects similar to corticosteroids. The purpose of this review is to introduce to our colleagues potentially useful immunomodulators in clinical dermatology. (*Turkderm 2008; 42: 3-8*)

Key Words: Immunomodulators, treatment, interferon, imiquimod, tacrolimus, pimecrolimus, alefacept, etanercept, infliximab, adalimumab, thalidomide, mycophenolate mofetil

Dermatolojide birçok deri hastalığında kortikosteroidler tedavinin temelini oluşturmaktadır. Kortikosteroidler, uzun dönem kullanımlarında yan etki ve güvenirlilik açısından yerlerini yeni kuşak ilaçlara bırakmaktadırlar. Dermatolojide immünmodülatörler 1970'lerden bu yana klinik kullanıma girmişlerdir. İmmünkompetan ve immünsuprese kişilerde tedavide etkin olmaları ve yan etkilerin az olması nedeniyle son yıllarda immünmodülatörler ile ilgili yapılan klinik çalışmalar hızla artmaktadır. İmmünmodülatörler, kişinin vücudunu bir takım kimyasal maddelerin üretilmesi için stimüle ederler ve hastalık prosesini tersine döndürürler! Bu derlemede dermatoloji pratiğinde giderek daha sık kullanılmaya başlanan belli başlı immünomodülatör ilaçların etki mekanizmaları ve kullanım alanları anlatılmaya çalışılmıştır.

Dermatolojide kullanılan immünmodülatörler:

- İnterferonlar
- İmikuimod
- Takrolimus ve pimekrolimus
- Alefasept
- Etanersept
- İnfliksimab
- Adalimumab
- Talidomid
- Mikofenolat mofetil

İnterferonlar

Etkilerini hedef hücrede spesifik antijenlere bağlanarak gösterirler ve gen ekspresyonu oluştururlar (oligo-

adenilat sentetaz ekspresyonu sonucu ATP'yi oligomerlere ayırırlar, böylece viral RNA replikasyonu durur). Hücre siklusunu her evrede durdururlar. Mitoz inhibisyonu, büyüme faktörlerinin inhibisyonu, onkogenlerin downregülasyonu, p53'ün ekspresyonu ve "Natural Killer" hücrelerin sayısında artma ise diğer etkileri arasındadır. Genel olarak antiviral, antiproliferatif, immünregülatör özellikleri vardır. İnterferonların, "Food and Drug Administration" (FDA) tarafından onaylanmış endikasyonları şunlardır: kondiloma akuminata, melanoma, AIDS ile birlikte görülen Kaposi sarkomu, kronik granümatöz hastalık^{2,3,4,5}.

İnterferon-alfa (İFN- α); malin melanom, kütanöz T hücreli lenfoma, AIDS ile birlikte görülen Kaposi sarkomu, bazal hücreli karsinom (BHK), aktinik keratoz, skuamöz hücreli karsinom, keloid, keratoakantom, Behçet hastalığı ve hemanjiyoma tedavisinde kullanılmaktadır. İnterferon-beta (İFN- β) Kaposi sarkomunda kullanılmıştır. İnterferon gamma (İFN- γ) atopik dermatit ve çocukluk çağı kronik granümatöz hastalığı tedavisinde etkilidir⁶.

Stevens ve ark.nın⁷ yaptığı çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada 24 atopik dermatit tanısı alan hastaya, 12 hafta boyunca İFN- γ uygulanmıştır. Vücut tutulum alanı ve klinik şiddet skorlarında (kaşıntı, eritem, ödem, ekzoriasyon, kuruluk, soyulma ve likenifikasyon) tedavi sonrası anlamlı bir azalma olduğu saptanmıştır.

Georgiou ve ark. nın⁸ yaptığı bir çalışmada aktif Behçet hastalığı olduğu bilinen toplam 12 hastaya iki ay boyunca İFN- γ uygulanmış ve dokuz hastada tam remisyona gözlenmiştir.

Jumbou ve ark.nın⁹ yaptığı bir çalışmada kütanöz T hücreli lenfoma tanısı alan toplam 51 hastaya düşük doz İFN- α ortalama 14.9 ay süreyle uygulandıktan sonra, hastalar ortalama 43.4 ay kadar takip edilmişlerdir. Tam remisyona 21 hastada, kısmi remisyona 13 hastada elde edilirken ve 17 hastada progresyona veya stabilite izlenmiştir.

Lozada ve ark.nın¹⁰ yaptığı bir çalışmada oral verrüka vulgaris tanısı alan toplam dört AIDS hastası İFN- α subkütan ve intralezyonel kombinasyon tedavisi ile tedavi edilmiş ve 42 hafta boyunca remisyonda kalmıştır.

Dinsmore ve ark.nın¹¹ yaptığı bir çalışmada önceki tedavilere yanıt vermeyen kondiloma akuminata tanısı alan toplam 124 hasta intralezyonel rekombinan İFN- β veya plasebo ile tedavi edilmiştir. Hastalar üç ay boyunca takip edilmişlerdir. İFN- β ile tedavi edilen grupta, plasebo grubuna göre çok daha büyük oranda tam ve kısmi remisyona izlenmiştir. Gross ve ark.nın¹² yaptığı çok merkezli, kontrollü, çift kör çalışmada kondiloma akuminata tanısı alan toplam 120 hasta, karbondioksit lazer, elektrokoter ve kriyocerrahi sonrası dört hafta boyunca rekombinan İFN- β jel (0.15 or 1.0 x 10(6) IU/g) veya plasebo jel ile tedavi edilmiştir. Hastaların 24 haftalık takibi sonucunda, plasebo grubunda %75 oranında nüks, İFN- β (1.0 X 10(6) IU/g) kullanan grupta %62 oranında nüks ve İFN- β (0.15 X 10(6) IU/g) kullanan grupta ise %54 oranında nüks görülmüştür. Sonuç olarak kondiloma akuminata tedavisinde rekombinan İFN- β (0.15 X 10 (6) IU/g) jel kullanımı nüksleri azaltmada etkili ve güvenli olarak değerlendirilmiştir.

İnterferonların kontraendikasyonları arasında hipersensitivite, kardiyak aritmi, depresyon ve diğer psikiyatrik hastalıklar, lökopeni, gebelik ve önceki organ transplantasyonları yer almaktadır².

İmikuimod

(1-2 methylpropyl 1 H imidazo quinolin 4 amin)

İmikuimod %5 krem, FDA tarafından eksternal genital ve perianal siğil tedavisinde onaylanmıştır¹. Genel olarak antiviral, antitümör, immünregülatör etkileri olan imikuimod, İNF- α , interlökin-1, interlökin-6, interlökin-8, TNF- α sentezini, Natural Killer hücre aktivitesini, makrofajdan nitrik oksid salınımını, B lenfosit proliferasyonunu artırır. Langerhans hücrelerinin migrasyonu artırarak T lenfositlere antijen prezentasyonunu artırır^{2,13,14}. Etkisini İFN- α , İFN- β , İFN- γ 'nın lokal prodüksiyonunu artırarak gösterir ve hücre aracılı immün cevabı indükler²¹. Endikasyonları arasında verrüka vulgaris, genital siğil, molluskum contagiosum, keloid, BHK, aktinik keratoz, Bowen hastalığı, vulvar intraepitelyal neoplazi, skuamöz hücreli karsinom, kütanöz T hücreli lenfoma, lentigo malina, memedışı Paget hastalığı ve kütanöz melanom metastazı yer almaktadır^{2,15,16,17,18,19,20}. İmikuimod kremin %5'lik formu haftada üç kez ortalama 16 hafta boyunca kullanılır. Yapılan kontrollü klinik çalışmalarda tedaviye dirençli ve yaygın molluskum contagiosum olgularında imikuimod'un efektif olduğu gösterilmiştir²¹. Nagore ve ark.²² tarafından bildirilen 19 yaşındaki kseroderma pigmentozumlu bayan hastanın, %5 imikuimod kullanımı ile pigment değişikliklerinde ve çok sayıda küçük pigmente BHK lezyonlarında çok iyi klinik cevap alınmıştır. Stockfleth ve ark.²³ histopatolojik olarak kanıtlanmış çok sayıda aktinik keratozu olan 45-85 yaş arası toplam 36 hastaya çift kör, randomize olarak % 5 imikuimod veya plaseboyu haftada üç kez 12 hafta boyunca uygulamış, imikuimod ile tedavi edilen grupta hastaların % 84'ünde tam klinik iyileşme, %8'inde kısmi iyileşme, tüm iyileşen hastaların %10'unda ise 1 yıl sonra nüks olmuştur. Plasebo grubunda ise lezyonun boyutunda küçülme olmamıştır. Shumack ve ark.²⁴ histopatoloji ile konfirme edilmiş BHK tanısı alan 99 hastaya altı hafta veya 12 hafta boyunca %5 imikuimod ile tedavi uyguladıklarında, her gün tedavi şeklinin en yüksek klinik ve histolojik başarıyı sağladığını göstermişlerdir. Trying ve ark.nın²⁵ yaptığı randomize, plasebo kontrollü, toplam 109 hastadan oluşan bir çalışmada, genital siğil tanısı alan 46 kadın hastanın 33'ünde (%72) ve 63 erkek hastanın 21'inde (%33), 16 hafta boyunca uygulanan imikuimod tedavisi sonucunda tam iyileşme görülmüştür. Naylor ve ark.²⁶ histolojik olarak lentigo malina tanısı alan 30 hastaya üç ay boyunca topikal imikuimod %5 krem uygulamışlardır. Tedaviyi tamamlayan 30 hastanın 28'inde lezyonlardan alınan biyopsi ile tedaviye cevap değerlendirilmiş ve hastaların %93'ünde tam iyileşme görüldüğü bildirilmiştir.

İmikuimodun yan etkileri arasında eritem, ülserasyon, ödem, soyulma, grip benzeri semptomlar, halsizlik, ateş, baş ağrısı, diyare ve miyalji yer almaktadır².

Takrolimus ve Pimekrolimus

Takrolimus, FDA tarafından Aralık 2000'de onaylanmıştır ve Şubat 2001'de kullanılmaya başlanmıştır. Pimekrolimus ise, Aralık 2001'de onaylanmıştır ve Şubat 2002'de kullanılmaya başlanmıştır (27). Etki mekanizması siklosporine benzeyen takrolimus, proteinlerden fosfat grubunu ayıran "kalsinörin" enziminin potent inhibitördür^{28,29,30}. Kalsinörin, immünsupresyon için mükemmel bir hedef oluşturur, çünkü birçok sitokin aktivasyonunda ve mast hücre degranülasyonunda gereklidir. Kalsinörin, kollajen sentezinde rol almadığı için steroidlerin yaptığı atrofi takrolimus ile görülmez³¹. Takrolimus (%0.1 ve %0.03) ve pimekrolimus (%0.1), 2 yaş üstü çocuklarda ve erişkinlerde atopik dermatit tedavisinde kullanılır; bu

ilaçlar ayrıca kortikosteroidlerin yan etkilerinin görülebileceği bölgelerin (örneğin göz kapağı) enflamatuar dermatozlarında, pyoderma gangrenozumda, liken planus ve perineal Crohn hastalığında kullanılmıştır^{32,33}. Steroid rozasesi olan üç olguda lezyonlar takrolimus tedavisi ile geçmiştir². Son zamanlarda kullanıldıkları hastalıklar arasında kontakt dermatit, seboreik dermatit, numüler dermatit ve dishidrotik dermatit yer alır². Kapp ve ark.nın³⁴ yaptığı bir çalışmada 16.000 atopik dermatitli hastada plasebo kontrollü karşılaştırılmalı olarak takrolimus %0.1 ve %0.03 etkinliği araştırılmıştır. Tedavinin etkinliği ilk üç günde görülmeye başlanmış olup hastalığın alevlenmemesi ve uzun dönemde kontrolü sağlanmıştır.

Olivier ve ark.nın³³ yaptığı prospektif bir çalışmada eroziv oral liken plan tanısı alan sekiz hastaya altı ay boyunca takrolimus gargara uygulanmıştır. Tedavinin sonunda yedi hastada düzelme görülüp, bir hastada iyileşme olmamıştır. Bir yıllık takip sonunda tüm hastalarda nöks bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda topikal takrolimus tedavisinin hızlı, ancak palyatif etkilerinin olduğu söylenmektedir.

Lepe ve ark.³⁵ tarafından yapılan çift kör, randomize bir çalışmada vitiligo tanısı alan 20 çocuk hastada iki adet simetrik lezyon belirlenmiş ve iki ay boyunca bir lezyona topikal %0.1 takrolimus ve diğer lezyona %0.05 klobetazol uygulanmıştır. Çalışmanın sonunda 20 hastanın 18'inde repigmentasyon görülmüştür. Takrolimus için repigmentasyon oranı %41.3 ve klobetazol için %49.3 olarak izlenmiştir.

Takrolimusun kontraendikasyonları, varisella, aktif herpes simpleks enfeksiyonu ve ekzema herpetikumdur². Yan etkileri ise yanma, iritasyon, kaşıntı, eritem, folikülit, akne, başağrısı, grip benzeri semptomlar, herpes zoster enfeksiyonu, tinea inkognito ve impetigodur^{2,27}.

Alefasept

Alefasept, LFA-3 (leukocyte function associated antigen) veya LFA-3-IgG olarak da bilinen bir füzyon proteindir². FDA tarafından Ocak 2003 tarihinde onaylanmıştır¹. Psöriaziste görülen T hücre aşırı aktivasyonunu bloke eder, bellek T hücrelerinin selektif apoptozunu sağlar¹. Psöriazis, bellek T hücre aktivasyonu sonucunda oluşur. Aktivasyon için 2 ayrı sinyal gerekmektedir. Birincisi; antijen sunan hücrelerdeki MHC moleküllerinin T hücrelerle interaksyonudur. İkincisi; antijen sunan hücrelerle T hücre arasındaki birçok etkileşim sonucudur. Alefasept, CD2'ye bağlanır ve LFA-3 ile T hücre arasındaki interaksyonu bozar². Alefasept, esas olarak psöriazis için kullanılsa da diğer T hücre aracılı hastalıklarda da kullanılabilir. Bir doz ayarlama çalışmasında 12 hafta boyunca 0.075 mg/kg intravenöz (haftada bir) alefasept uygulandığında psöriazisli hastaların %75'inde PASI skorlarında %50'den fazla gerileme olmuştur². Bu çalışmayı bitiren 118 hastanın 19'unda tam iyileşme olmuştur. Ortalama 10 ay boyunca tekrar tedaviye gerek kalmamıştır. İkinci bir çalışmada alefasept, 12 haftalık birkaç kür şeklinde uygulanmış ve hastalara haftalık intravenöz 7.5 mg verilmiş ve hastaların %32'sinde PASI skorlarında %75'den fazla düzelme olmuştur².

Kullanım şekli ve dozu: intramüsküler 15 mg veya intravenöz 7.5 mg haftalık toplam 12 hafta süreyle uygulanmaktadır¹. Enfeksiyon ve malinite durumlarında kontraendike olduğu bildirilmiştir. CD4 ve T hücre sayısı 250'nin altına düşerse ilaç kesilmelidir¹. Yan etkiler, plasebo ile yaklaşık aynı bulunmuştur. Fırsatçı enfeksiyonlarda ve major organ toksisitelerinde bir ar-

tışa rastlanmamıştır. Bin beş yüzün üzerinde hasta tedavi edilmiştir ve lenfoproliferatif hastalıklarda veya malinitelerde artış görülmemiştir. Klinik cevapla paralel olarak T hücrelerde azalma görülebilir².

Efalizumab

Efalizumab, anti CD11a veya HU1124 olarak da bilinir. T hücre üzerindeki CD 11a'yı bağlayan monoklonal bir antikordur². CD 11a, LFA-1'in (leucocyte function-associated antijen) bir komponentidir. T hücre aktivasyonu için, T hücrenin üzerinde bulunan LFA-1 ile antijen sunan hücre üzerindeki ICAM-1'in interaksiyonu gerekmektedir. Ayrıca LFA-1, ICAM-1'in endotel hücrelerine yapışmasına neden olur ve deriye T hücre migrasyonu gerçekleşir. Efalizumab bu etkileşimi engeller².

İlacın endikasyonları arasında yer alan T hücre bağımlı hastalıklar üzerine geniş çalışmalar vardır. Plasebo kontrollü bir çalışmada psöriazisli hastalara 12 hafta boyunca subkütan efalizumab (1 mg/kg/hafta) veya plasebo enjeksiyon uygulanmış. İlaç alan gruptakilerin %39'unda PASI skorlarında %75'den fazla iyileşme görülürken bu oran plasebo grubunda %2'de kalmıştır. Tedavi sonrası ortalama 64-70 gün içinde hastaların PASI skorları tedavi öncesindeki değerlerinin yarısına ulaşmıştır².

Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'da 30 ayrı merkezde bulunan toplam 556 plak psoriasisli hasta randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmaya alınmış, hastalara 12 hafta boyunca 1 mg/kg efalizumab veya plasebo subkütan verilmiştir. Sonuç olarak efalizumab alan grupta PASI skorunda %75, plasebo alan grupta ise PASI skorunda %4 oranında azalma olmuştur³⁶. Başka bir çalışmada da efalizumab tedavisiyle benzer sonuçlar elde edilmiştir³⁷.

Yan etkiler arasında grip benzeri semptomlar, başağrısı, titreme, ateş bildirilmiştir².

Etanersept

Şubat 2002 de FDA tarafından kullanımı onaylanmıştır¹. TNF- α 'ya bağlanarak reseptör aktivitesini inhibe eder^{1,2}. Başlıca romatoid artrit ve psöriatik artrit tedavisi için kullanıldığı bilinmektedir. Psöriatik artriti olan 60 hastada yapılan çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada artrit grubunda "American College of Rheumatology" kriterlerine göre %73 oranında düzelme, plasebo grubunda ise %13 düzelme olmuştur².

Leonardi ve ark.³⁸ tarafından yapılan çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada psöriazis tanısı alan 672 hasta 24 hafta boyunca etanersept kullanmıştır. Hastalara etanersept 25 mg subkütan haftada bir; 25 mg haftada iki; 50 mg haftada iki olarak uygulanmıştır. Tedavinin başlangıcından 24 haftadan sonra PASI skorunda %75 gerileme ilk grupta %25; ikinci grupta %44; üçüncü grupta %59 oranında görülmüştür.

Gottlieb ve ark.nın³⁹ yaptığı randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada plak tipi psöriazis tanısı alan toplam 112 hastanın 57'sine etanersept tesavisi ve 55'ine plasebo 24 hafta boyunca uygulanmıştır. Etanersept ile tedavi edilen grubun %56'sında ve plasebo grubunun %5'inde PASI skorlarında %75 oranında azalma görülmüştür.

Kullanım şekli ve dozu: Subkutan 25 mg haftada iki kez şeklindedir^{1,2}.

Kontraendikasyonları arasında sepsis, hipersensitivite, multipl skleroz, kontrolsüz diabetes mellitus, immün yetmezlik, malinite gelişimi bildirilmiştir^{1,2}. Yan etkiler içinde nörolojik semptomlar; konfüzyon, görmede değişiklik, yürümede zorluk gelişimi, enjeksiyon alanında eritem, pruritus, ağrı, ÜSYE insidansında artış, antinükleer antikorlarda artış bulunmaktadır^{1,2}.

İnfliksımab

Henüz FDA tarafından onaylanmıştır. TNF- α ya karşı geliştirilmiş monoklonal bir antikor olan infliksımab TNF- α 'ya bağlanıp etkisini bloke eder². Başlıca endikasyonları Crohn hastalığı ve romatoid artrit olarak bilinmektedir. Psöriazis tanısı alan 33 hastaya plasebo, infliksımab 5 mg/kg veya 10 mg/kg intravenöz olarak 0, 2 ve 6. haftalarda uygulanmıştır. Plasebo alan 11 hastanın ikisinde, 10 mg alan 11 hastanın 10'unda, 5 mg alan 11 hastanın dokuzunda iyileşme bildirilmiştir².

Gach ve ark.⁴⁰ yaptığı bir çalışmada, psöriatik artritli bir olguda Vitamin D analogları, topikal steroidler, ditranol, katran, darband UVB, PUVA ve asitretine direnç görülmüştür. Hastaya 1 gram hidroksiüre ve 3 ay aralarla infliksımab infüzyonu verildikten sonra hiçbir yan etki gözlenmeden hastanın psöriazis ve artrit bulgularında yeterli bir kontrol sağlanmıştır. Sullivan ve ark.⁴¹ hidradenitis suppurativa tanısı alan hastalara infliksımab infüzyon tedavisi uygulamış ve tedavi öncesi ve sonrası hastalık aktivite düzeyini hastaların cevaplarına göre kaydetmişlerdir. Klinik cevaptaki düzelmelerin gözlenmesi hidradenitis suppurativa tedavisinde infliksımabın yeni bir alternatif ajan olarak değerlendirilmesini sağlamıştır. Misumi ve ark.⁴² Behçet hastalığında İFN- γ , interlökin-12, TNF- α salınımindaki artışı ve hastalık aktivitesinde infliksımab tedavisinin etkilerini değerlendirmişlerdir. Tek bir infliksımab infüzyonu 24 saat içinde TNF- α düzeyinde azalmaya neden olmuştur. TNF- α 'nın artışı Behçet hastalığında klinik kötüleşme ile ilişkili olduğundan infliksımab tedavide önemli rol oynayabilir.

Yan etkiler arasında infüzyon ile ilişkili semptomlar, (ateş, titreme, göğüs ağrısı) hipotansiyon, hipertansiyon, nefes darlığı, pnömoni, sellülit, sepsis, antinükleer antikor titresinde artış bildirilmiştir².

Adalimumab

Romatoid artrit tedavisi için FDA tarafından 2002 yılında onaylanmıştır. Crohn hastalığı, psöriazis, psöriatik artrit, ve koroner kalp hastalığında kullanımı konusunda çalışmalar devam etmektedir^{43,44,45,46}.

Talidomid

İmmünmodulator ve antienflamatuar grupta yer almaktadır¹. Avrupa'da 1950 yılında sedatif/hipnotik olarak gebelikte bulantı tedavisini önleme amacıyla piyasaya çıkmıştır. Ancak binlerce bebeğin fokomeli anomalisiyle doğması üzerine bu ilaç toplatılmıştır. Amerika'da hiçbir zaman FDA onayı almamıştır. Avrupa'da 1997 yılında eritema nodozum leprozum tedavisindeki etkilerinden dolayı tekrar FDA tarafından onaylanmıştır².

Talidomid lipofilik, nonpolar, piperidin-dion'dur. Etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. İlacın antienflamatuar ve immünmodulator etkisini TNF- α salınımını ve aktivitesini engelleyerek gerçekleştirdiği söylenmektedir².

Talidomid reçete etmek için "thalidomide education and prescribing safety program through the FDA" adlı programa doktor ve eczacıların katılmış olmaları gerekmektedir. İlaç kullanım öncesi kadın hastaların 1 ay önceden doğum kontrol metodlarına başlamış olmaları ve ilacı ilk kez almalarından 24 saat önce hamilelik testinin negatif olması zorunludur. Endikasyonları arasında sadece eritema nodozum leprozum yer almaktadır. İlaç, dirençli lupus eritematozus, Behçet hastalığı ve aftöz stomatit tedavisi için henüz deneme aşamasındadır^{1,47}.

Tedavi öncesinde hemogram, karaciğer enzim düzeyleri, aylık gebelik testi ve her ay bu testlerin ve nörolojik muayenenin tekrarı gerekmektedir. HIV enfeksiyonu ile birlikte görü-

len mukozal ülserasyonda 100-300 mg/gün 4 hafta içinde etkili olmaktadır. Major aft ve Behçet hastalığında 100-300 mg/gün ile 2 hafta içinde iyileşme görülse de genellikle tedavi kestikten 1 ay sonra nüks sıktır. Diskoid lupus eritematozus tanısı olan hastalar 50-200 mg/gün dozla 2 hafta içinde %75-90 oranında düzelmeye gösterir. Graft versus host hastalığı ve prurigo nodularis de talidomid tedavisinden oldukça yarar görmektedir².

Hausman ve ark.⁴⁸ antimalaryal ilaçlara dirençli 23 kütanöz lupus eritematozuslu hastada 1 ay boyunca 100 mg/gün talidomid kullanmışlardır. On yedi hastada komplet rezolusyon, 3 hastada %75'ten fazla parsiyel iyileşme, geri kalan 3 hastada ise %75'ten daha az bir oranda parsiyel iyileşme görülmüştür. Sonuç olarak talidomidin, antimalaryal ilaçlara dirençli lupus eritematozus olgularında alternatif ilaç olabileceği söylenmektedir. Teratojenite en önemli yan etkisidir. Sedasyon, konstipasyon, tırnaklarda kırılmalar, kserozis, pruritus, avuç içlerinde kızarıklık, lökopeni, eksofoliyatif eritoderma, periferik nöropati yapabilir².

Mikofenolat Mofetil

Yaklaşık 14 yıldır psöriazis tedavisinde kullanılmakta olan mikofenolat mofetil inozin monofosfat dehidrogenaz enzimini inhibe eder; böylece inozin 5 fosfat, guanozin 5 fosfata dönüşemez ve DNA yapısına katılımı olamaz. T lenfosit ve B lenfositlerdeki DNA sentezi durur, B lenfositlerden salınan immünglobulin sentezi azalır². Günlük optimal doz 2000 mg'dır.

Başlıca endikasyonları psöriazis, pemfigus vulgaris, pemfigus foliaceus, atopik dermatit, pyoderma gangrenozum, büllü liken plan, lupus eritematozus ve dermatomyozittir^{2,49,50,51,52,53,54}. Grundmann-Kolmann ve ark.⁵⁵ tarafından yapılan bir çalışmada atopik dermatit tanısı alan hastalara mikofenolat mofetil 4 hafta boyunca 1gr/gün ve sonraki 4 hafta 500 mg/gün verilmiş, hastalar 20 hafta süreyle takip edilmişlerdir. Tedaviye cevap "scoring atopik dermatitis" indeksi kullanılarak ölçülmüştür. Tedavi sonrası tüm hastaların skorlarında azalma saptanmıştır. Hastalar tarafından oldukça iyi tolere edilen mikofenolat mofetilin atopik dermatit tedavisinde alternatif bir ilaç olduğu söylenmektedir.

Nousari ve ark.⁵⁶ tarafından bildirilen bir makalede metastatik kütanöz Crohn hastalığı olan bir hasta, pemfigus foliaceuslu olan bir hasta, pemfigus vulgarisli olan dört hasta, büllöz pemfigoid ile birlikte psöriazisi olan bir hasta ve psöriazisli bir hasta mikofenolat mofetil ile tedavi edilmiştir ve tüm hastalar tedaviyi iyi tolere etmişlerdir.

Michel ve ark.⁵⁷ pyoderma gangrenosum tanısı alan 68 yaşındaki kadın hastaya, tüm tedavilere dirençli olması sonucunda, mikofenolat mofetil ve siklosporin A kombinasyon tedavisi vermişlerdir. Tedavinin başlangıcından sekiz hafta sonra hastanın ülserleri greft ile kapatılabilir duruma gelmiştir.

İlacın yan etkileri arasında bulantı/kusma, ishal, hematolojik toksisite, hepatik toksisite sayılabilir. Aylık hemogram ve karaciğer enzim takibi gerekmektedir. Lökositler 4000 hücre/mm² nin altına düşerse ilaç kesilir².

Levamisol

Antihelmintik bir ajan olan levamisol lepra, kollajen vasküler hastalıklar, enflamatuar deri hastalıkları, parazitik, viral ve bakteriyel enfeksiyonlarda kullanılmaktadır. Dirençli kondiloma akuminata tedavisinde simetidin ile, liken planus, aftöz ülser ve eritema multiforma tedavisinde ise prednizolon ile kombine edilerek kullanılmaktadır. Yan etkileri arasında bulantı, kusma, artalji, alopesi, grip benzeri semptomlar yer alır⁵⁸.

Simetidin

Histamin aracı farmakolojik reaksiyonları bloke etmek için gerek H1-antagonist ve gerek H2-antagonist ajanlar, dermatolojide yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. H2 antagonist ilaçlar arasında en sık kullanılanı simetidin olmuştur. Ürtiker, şiddetli kaşıntı, atopik dermatit, mastositoz, akne ve psöriazis tedavisinde etkili olduğuna dair raporlar mevcuttur. Deneysel ve klinik bulgular simetidin, geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarını etkileyerek immünmodulator etkilere sahip olduğunu düşündürmektedir. Azalmış immün direncin olduğu hastalarda simetidin alımı önerilmektedir⁵⁹.

Sonuç olarak immünmodulatorler, dermatolojik tedavide yeni bir dönemin başlangıcı olarak kabul edilebilir. Ancak bu ilaçların oldukça pahalı olması, ülkemizde bulunma zorluğu, etkinliğine ve yan etkilerine ait yeterli çalışmaların olmaması klinik kullanımını kısıtlamaktadır. Bu nedenle immünmodulatorler geleneksel tedaviye dirençli olgularda alternatif ajanlar olarak düşünülebilirler.

Kaynaklar

1. Maddin M: A review of effective drugs to treat skin disease and some warnings. 5th Dermatology and Dermatopathology in Anatholia Congress. İstanbul, 2003.
2. Berman B, Araujo T, Lebwohl M: Immunomodulators. Dermatology. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP: Edinburg, Mosby, 2003;2033-53.
3. Edwards L: The interferons. Dermatology Clin 2001;19:139-46.
4. Zoqua C, Nashan D, Metzger D, Beiteke U, Ruping KW, Luger TA, Grabbe S: Imiquimod, pegylated interferon-alpha-2b and interleukin-2 in the treatment of cutaneous melanoma metastases. Hautarzt. 2004;55:176-81.
5. Zioga A, Hantschke M, Klouvas G, Hatzis J, Zioga A: Hemorrhagic Kaposi sarcoma. Successful treatment with IFN-alpha. Eur J Dermatol 2004;14:37-40.
6. Asadullah K, Sterry W, Trefzer U. Cytokines: interleukin and interferon therapy in dermatology. Clin Exp Dermatol 2002;27:578-84.
7. Stevens SR, Hanifin JM, Hamilton T, Tofte SJ et al: Long-term effectiveness and safety of recombinant human interferon gamma therapy for atopic dermatitis despite unchanged serum IgE levels. Arch Dermatol 1998; 134: 799-804.
8. Georgiou S, Monastri A, Pasmazti E, Gartaganis S et al: Efficacy and safety of systemic recombinant interferon-alpha in Behcet's disease. J Intern Med 1998;243:367-72.
9. Jumbou O, N'Guyen JM, Tessier MH, Legoux B et al: Long-term follow-up in 51 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome treated by interferon-alfa. Br J Dermatol 1999;140: 427-31.
10. Lozada-Nur F, Glick M, Schubert M, Silverberg I: Use of intralesional interferon-alpha for the treatment of recurrent oral warts in patients with AIDS: a report of 4 cases. Oral Surg Oral Med Pathol Oral Rad Endod 2001;92:617-22.
11. Dinsmore W, Jordan J, O'Mahony C, McMillan A et al: Recombinant human interferon-beta in the treatment of condylomata acuminata. Int J AIDS 1997;8:622-8.
12. Gross G, Rogozinski T, Schofer H, Jablonska S et al: Recombinant interferon beta gel as an adjuvant in the treatment of recurrent genital warts: results of a placebo- controlled double blind study in 120 patients. Dermatology 1998;196:330-4.
13. [http:// bmj.bmjournals.com](http://bmj.bmjournals.com)
14. Hengge UR, Cusini M: Topical immunomodulators for the treatment of external genital warts and molluscum contagiosum. Br J Dermatol 2003;149:15-9.
15. Sparling JD, Checketts SR, Chapman MS: Imiquimod for plantar and periungual warts. Cutis 2001;68:397-9.
16. Liota E, Smith KJ, Buckley R, Menon P, et al: Imiquimod therapy for molluscum contagiosum. J Cutan Med Surg 2000;4:76-82.

17. Beutner KR, Geisse JK, Helman D, Fox TL, Ginkel A, Owens M: Therapeutic response of basal cell carcinoma to the immune response modifier imiquimod 5% cream. J Am Acad Dermatol 1999;41:1002-7.
18. Bianchi L, Costanzo A, Campione E, Nistico S, Chimenti S: Superficial and nodular basal cell carcinomas treated with an immune response modifier: a report of seven patients. Clin Exp Dermatol 2003;28:24-6.
19. Ahmed I, Berth-Jones J: Imiquimod: a novel treatment for lentigo maligna. Br J Dermatol 2000;143:843-5.
20. Chapman MS, Spencer SK, Brennick JB: Histologic resolution of melanoma in situ (lentigo maligna) with 5% imiquimod cream. Arch Dermatol 2003;139:943-4.
21. Lipper GM, Arndt KA, Dover JS: Recent therapeutic advances in Dermatology. JAMA 2000;283:175-77.
22. Nagore E, Sevilla A, Sanmartin O, Botella Estrada R et al: Excellent response of basal cell carcinomas and pigmentary changes in xeroderma pigmentosum to imiquimod 5% cream. Br J Dermatol 2003;149:858-61.
23. Stockfelth E, Meyer T, Benninghoff B, Salasche S et al: A randomized, double blind, vehicle-controlled study to assess 5% imiquimod cream for the treatment of multiple actinic keratoses. Arch Dermatol 2002;138:1498-502.
24. Shumack S, Robinson J, Kossard S, Golitz L et al: Efficacy of topical imiquimod cream for the treatment of nodular basal cell carcinoma: comparison of dosing regimens. Arch Dermatol 2002;138:1165-71.
25. Trying S, Conant M, Marini M, Meijden W et al: Imiquimod; an international update on therapeutic uses in dermatology. Int J Dermatol 2002;41:810-16.
26. Naylor MF, Crowson N, Kuwahara R, Teague K et al: Treatment of lentigo maligna with topical imiquimod. Br J Dermatol 2003;149:66-70.
27. Abramovits A, Goldstein AM, Stevenson LC: Changing paradigms in dermatology: topical immunomodulators within a permutational paradigm for the treatment of atopic and eczematous dermatitis. Clin Dermatol 2000;21:383-91.
28. Bayramgüler D, Odyakmaz E, Apaydin R: Topikal immunoterapi. Türkderm 2004;38:27-36.
29. Ngeim P, Pearson G, Langley RG: Tacrolimus and pimecrolimus: from clever prokaryotes to inhibiting calcineurin and atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol 2002;46:228-41.
30. Bornhövd E, Burgdorf WHC, Wollenberg A: Macrolactam immunomodulators for topical treatment of inflammatory skin diseases. J Am Acad Dermatol 2001; 45:736-743.
31. Ngeim P: Topical immunomodulators? : Introducing old friends and a new ally, tacrolimus. J Am Acad Dermatol 2001;44:111-13.
32. Ruzicka T, Assmann T, Homey B: Tacrolimus: the drug or the return of the millennium. Arch Dermatol 2000;136:124.
33. Olivier V, Lacour JP, Mousnier A, Garaffo R et al: Treatment of chronic oral erosive lichen planus with low concentrations of topical tacrolimus: an open prospective study. Arch Dermatol 2002;138:1335-8.
34. Kapp A, Allen BR, Reitamo S: Atopic dermatitis management with tacrolimus ointment. J Dermatolog Treat 2003;14:5-16.
35. Lepe V, Moncada B, Castenedo-Cazares JP, Torres-Alvarez MB et al: A double blind randomized trial of 0.1% tacrolimus vs 0.05% clobetasol for the treatment of childhood vitiligo: Arch Dermatol 2003;139:651-4.
36. Gordon KB, Papp KA, Hamilton TK, Walicke PA et al: Efalizumab for patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial. JAMA 2003;17:290:3073-80.
37. Lebwohl M, Tying SK, Hamilton TK, Toth D et al: A novel targeted T-cell modulator, efalizumab, for plaque psoriasis. N Eng J Med 2003. 20;349:2004-13.
38. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS et al: Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. N English J Med 2003.20;349:1987-90.
39. Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, Krueger GG et al: A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. Arch Dermatol 2003;139:1627-32.

40. Gach JE, Berth-Jones J: Successful treatment of recalcitrant psoriasis with a combination of infliximab and hydroxyurea. *J Dermatolog Treat* 2003;14:226-8.
41. Sullivan TP, Welsh E, Kerdel FA, Burdick AE: Infliximab for hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2003;149:146-9.
42. Misumi M, Hagiwara E, Takeno M, Takeda Y et al: Cytokine production profile in patients with Behcet's disease treated with infliximab. *Cytokine* 2003;724:210-8.
43. Patel T, Gordon KB: Adalimumab: efficacy and safety in psoriasis and rheumatoid arthritis. *Dermatol Ther* 2004;17:427-31.
44. Chew AL, Bennett A, Smith CH, Barker J, Kirkham B: Successful treatment of severe psoriasis and psoriatic arthritis with adalimumab. *Br J Dermatol* 2004;151:492-6.
45. Hanauer S, Lukas M, Macintosh D, Rutgeerts P, Sandborn W, Pollack P: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the human anti-TNF-alpha monoclonal antibody adalimumab for the induction of remission in patients with moderate to severely active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;127:332.
46. Bang LM, Keating GM: Adalimumab: a review of its use in rheumatoid arthritis. *BioDrugs* 2004;18:121-39.
47. Peri AJ, Hsu S: A review of thalidomide's history and current dermatological applications. *Dermatol Online J* 2003;9:5.
48. Housman TS, Jorizzo JL, McCarty MA, Grummer SE et al: Low dose thalidomide therapy for refractory cutaneous lesions of lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 2003;139:50-4.
49. Liu V, Mackool BT: Mycophenolate mofetil in dermatology. *J Dermatolog Treat* 2003;14:203-11.
50. Benez A, Fierlbeck G: Successful long-term treatment of severe atopic dermatitis with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol* 2001;144:638-9.
51. Mimouni D, Anhalt GJ, Cummins DL, Kouba DJ, Thorne JE, Nousari HC: Treatment of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus with mycophenolate mofetil. *Arch Dermatol* 2003;139:739-42.
52. Frieling U, Bonsmann G, Schwarz T, Luger TA, Beisert S: Treatment of severe lichen planus with mycophenolate mofetil. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:1063-6.
53. Lee M, Cooper A: Mycophenolate mofetil in pyoderma gangrenosum. *J Dermatolog Treat* 2004;15:303-307.
54. Gelber AC, Nousari HC, Wigley FM: Mycophenolate mofetil in the treatment of severe skin manifestations of dermatomyositis: a series of 4 cases. *J Rheumatol* 2000;27:1542-5.
55. Grundmann-Kollmann M, Podda M, Ochsendorf F, Boehncke WH et al: Mycophenolate mofetil is effective in the treatment of atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2001;137:870-3.
56. Nousari HC, Sragovich A, Kimyai-Asadi A, Orlinsky D et al: Mycophenolate mofetil in autoimmune and inflammatory skin disorders. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:265-68.
57. Michel S, Hohenleutner U, Mohr V, Landthaler M: Therapy-resistant pyoderma gangrenosum-treatment with mycophenolate mofetil and cyclosporin A. *Hautarzt* 1999;50:428-31.
58. Scheinfeld N, Rosenberg JD, Weinberg JM. Levamisole in dermatology: a review. *Am J Clin Dermatol* 2004;5:97-104.
59. Diller G, Orfanos CE. H2 antagonists and possibilities for their therapeutic use in dermatology. *Hautarzt* 1982;33:521-8.