

## TÜRKDERM

**Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi**  
**Yıl:2002 Cilt:36 Sayı:1**

### **Dermatolojide Mikofenolat Mofetil**

Ayşın Köktürk, Güliz İkizoğlu  
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı

#### **Özet**

Akut renal allogreft rejeksiyonunun önlenmesinde ve tedavisinde etkin bir ilaç olduğu anlaşıldıktan sonra, mikofenolat mofetil, son yıllarda dermatolojide de kullanım alanı bulmuş güçlü bir immünsupresandır. Dermatolojide kullanımı 1975'de psoriasisde mikofenolik asitin etkinliğinin gösterilmesiyle başlamış; daha sonraki yıllarda da büllöz hastalıklarda etkin ve güvenilir bir ilaç olarak tedavi alternatifleri arasında yer almaya başlamıştır. Yapılan çalışmalar mikofenolat mofetilin diğer otoimmün ve inflamatuvar deri hastalıklarında da alternatif bir tedavi olabileceğiyle ilgili görüşleri desteklemektedir.

Anahtar kelimeler: Mikofenolat mofetil, deri hastalıkları, psöriazis, büllöz dermatozlar

Köktürk A, İkizoğlu G. Dermatolojide mikofenolat mofetil. TÜRKDERM 2002; 36: 68-71.

#### **Summary**

Mycophenolate mofetil is a potent immunosuppressor agent, found its place in the dermatological treatment in the recent years, after it was proved to be effective in the prevention and treatment of acute renal allograft rejection. It was first used in 1975 for the treatment of psoriasis, and then considered as an effective and safe treatment modality for autoimmune bullous diseases. Clinical studies support the opinion that mycophenolate mofetil can be an alternative treatment for a spectrum of autoimmune and inflammatory skin diseases.

Key words: Mycophenolate mofetil, skin diseases, psoriasis, bullous dermatoses

Köktürk A, İkizoğlu G. Mycophenolate mofetil in dermatology. TÜRKDERM 2002; 36: 68-71.

Doğal bir fermentasyon ürünü olan mikofenolik asitin (MA), morfolinoester türevi olan mikofenolat mofetil (MM), MA'nın biyoyararlanımını arttırmak için sentetize edilmiş, düşük toksisite profili olan güçlü bir immünsupresandır.

Böbrek, kalp ve karaciğer transplantasyonunda akut, kronik veya dirençli organ reddinin önlenmesi veya tedavisinde başarılı uygulananıyla ilgili sonuçlar MM'in bu alandaki yerini almasını sağlamıştır<sup>1,2,3,4</sup>. Romatoid artrit, Crohn hastalığı, Graft Versus Host Hastalığı ve myastenia graviste de kullanılmaktadır<sup>5,6,7,8,9</sup>. Dermatolojide kullanımı 1970'lerde psoriasisde MA'in kullanımıyla başlamıştır. Diğer otoimmün ve inflamatuvar deri hastalıklarında kullanımı ile ilgili çalışmalar halen yoğun

olarak devam etmektedir. Bu yazıda dermatolojide yeni sayılabilecek bir ilaç olan MM'in farmakolojisi, tıpta ve dermatolojide kullanım alanları, yan etkileri gözden geçirilmiştir.

Tarihçe: MA ilk olarak 1898'de penicillin glaucum'dan izole edilerek in vitro antitümör aktivitesi, antibakteriyel, antifungal, antiviral ve immünsupresif etkileri gösterilmiştir<sup>10,11,12,13,14</sup>. 1970'lerde psoriasis tedavisinde kullanılmaya başlanmış, MA'in dirençli psoriasis olgularında etkin ve güvenilir bir ilaç olduğu gösterilmiştir<sup>15,16,17,18,19,20</sup>. 1980'lerde MA diğer otoimmün hastalıklarda da kullanılmaya başlanmıştır<sup>14</sup>. 1980'li yılların sonlarından bu yana yapılan başarılı hayvan transplantasyon modelleri solid organ transplantasyonunda uygulanımını gündeme getirmiştir<sup>1,2,3</sup>. 1995'de FDA tarafından onaylanmıştır.

**Etki Mekanizması:** MA, pürin sentezinin anahtar enzimi olan inozin monofosfat dehidrogenazın selektif, reversibl nonkompetitif inhibitörüdür. Pürin sentezini bozarak DNA ve RNA sentezi için gerekli olan prekürsörlerin üretimini bloke eder; inozin-5-fosfat ve ksantin-5-fosfatın guanozin-5-fosfata dönüşümünü inhibe ederek etki eder. Böylece T ve B hücrelerinin proliferatif yanıtını bloke eder. Ayrıca antikör ve sitotoksik T hücre oluşumunu da engeller<sup>16</sup>.

**Farmakokinetiği:** MM oral alındığında iyi absorbe edilen, yağda çözünen bir asittir. Gastrointestinal alımını takiben karaciğerde hızla hidrolize olarak aktif metaboliti olan MA'e, MA de inaktif formu olan mikofenolik asit glukuronide (MAG) dönüşür. MAG'ler %90 oranında böbrekler yolu ile hızla atılır. Epidermis ve gastrointestinal traktusta yoğun olarak bulunan beta glukuronidaz inaktif MAG'i aktif forma dönüştürür. Böylece MA hücre içine girer ve etkisini gösterir. Mikofenolik asidin biyoyararlanımı çok yüksektir (%94). Oral alınımından 2 saat sonra maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. Enterohepatik sirkülasyona girdikten sonra plazmada 2. pik düzeyine, 7.günde de sabit serum konsantrasyonuna ulaşır<sup>21,22</sup>.

**Kullanım Alanları:** Solid organ reddinin önlenmesinde bir immünsupresif olarak MM'in etkinlik ve güvenilirliğinin kanıtlanması, MM'in immün kökenli dermatolojik hastalıklarda da kullanım eğilimini arttırmıştır<sup>23,24,25,26,27,28</sup>.

Aktive T lenfositlerinin psoriasis patogenezinde önemli rol aldığından anlaşılmasından sonra MM psoriasis tedavisinde umut vaadedici bir ilaç olarak gündeme gelmiştir<sup>15,18,19,20</sup>. özellikle metotreksat, PUVA, retinoid ve siklosporin gibi ilaçlarla tedavi edilemeyecek olan orta şiddette ve şiddetli psoriasis olgularında iyi bir alternatif olabileceği yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. Sircar ve Schwender, psoriatik deride ilacın etkinliğinin kısmen lökotrien B4 ve 12-hidroksieikozotetraenik asit gibi kemotaktik faktörlerin inhibisyonuna bağlı olduğunu savunmuşlardır<sup>29</sup>. MA'in hücre proliferasyonu ve DNA sentezinin inhibisyonunda metotreksat ve antralinle eşdeğer güce sahip olduğu invitro çalışmalarla gösterilmiştir<sup>16</sup>.

1975'de Jones ve ark. yaptıkları pilot çalışmada psoriasisli hastalarda 3600 mg/gün dozunda uygulanan oral MA tedavisinin 12 hafta sonra PASI skorunda %68 oranında bir azalma sağladığını belirtmişlerdir<sup>15</sup>. Daha sonra yapılan çift-kör, plasebo kontrollü çok merkezli ve uzun süreli çalışmalarda da ilacın orta şiddette ve yaygın plak tipi psoriasisde 6 hafta-2 yıl sürelerle, 1-3.6 gr/gün dozunda uygulanan tedavilerde etkin ve güvenilir olduğu, önemli bir yan etkiye rastlanmadığı belirtilmiştir.

16,17,18,19,20,30,31. Geilen ve ark. topikal MM'in psoriasisde etkili olmadığını, ilacı sistemik olarak uyguladıkları eritrodermik psoriasisli 2 hastada PASI skorunda %70 oranında azalma olduğunu belirtmişler; herhangi bir yan etkiye rastlamamışlardır<sup>32,33</sup>. MM, bugüne dek orta dereceli ve şiddetli psoriasis olgularında kullanılan mevcut tedavi alternatiflerinin hiçbirinden daha fazla oranda yan etki riski taşımamaktadır<sup>16</sup>.

1997'de otoimmün büllöz hastalıkların tedavisinde MM'in yüksek doz prednizonla kombine kullanımıyla ilgili olgular bildirilmiştir<sup>34,35,36,37,38,39,40</sup>. 1999'da Grundmann-Kollmann ve ark. monoterapinin de kombine tedavi kadar başarılı olabileceğini savunmuşlardır<sup>24</sup>. Aynı yıl Noursari ve ark. konvansiyonel tedavilere dirençli; 4'ü pemfigus vulgaris, 1'i pemfigus foliaceus, 1'i büllöz pemfigoid ve psoriasis, 1 Crohn ve 1 psoriasisli 8 hastanın tedavisinde 1000-2500 mg/gün dozunda uygulanan MM'in etkili olduğunu göstermişlerdir<sup>23</sup>. Otoimmün büllöz hastalıklarda ortalama 8-10 haftada iyileşme sağlanmış; 8-10 ay süre ile uygulandığında önemli bir yan etkiye rastlanmadığı belirtilmiştir<sup>23,24</sup>.

MM'in şiddetli vaskülitlerde siklofosamid gibi sitotoksik ajanlarla, hafif ve orta şiddetteki vaskülitlerde de tek başına kullanımı gündeme gelmiştir<sup>41</sup>. Diğer tedavilere dirençli pyoderma gangrenozum ülserlerinin tedavisinde, sistemik lupus eritematozusta özellikle lupus nefritinde tedaviye dirençli olgularda, sklerodermada başarılı sonuçlar bildirilmiştir<sup>26,28,42,43,44</sup>. MM'in atopik dermatitte kullanımında yan etki gözlenmediği ve kontrendike olması gerektiğiyle ilgili farklı sonuçlar bildirilmiştir<sup>45,46,47</sup>.

**Yan Etkiler:** MM genellikle iyi tolere edilen bir ilaçtır. MM ile gözlenen yan etkilerin şiddeti değişmekle beraber çoğu hafiftir ve genellikle tedavinin kesilmesini gerektirmez. Başlıca gastrointestinal, hematolojik (lökopeni, anemi, trombositopeni, pansitopeni) yan etkiler ve fırsatçı enfeksiyonlar (sitomegalovirüs, herpes simpleks, kandida) gözlenir. Bu etkilerin çoğu 3 gr/gün ve üzerindeki dozlarda görülür<sup>48</sup>. özellikle diğer immünsupresiflerle birlikte kullanıldığında immünsupresyonun şiddet ve süresiyle ilgili olarak (en az 1 yıl) %0.4-4.2 oranında karsinojenite riski bildirilmiştir<sup>48</sup>.

**Kontrendikasyon ve Önlemler:** ilaca karşı hipersensitivitesi olduğu bilinenlerde, çocuk doğurma yaşındaki kadınlarda ve süt veren annelerde kullanılmamalıdır. Antasitler ve kolestiraminin ilacın emilimini etkilediği bilinmektedir. Azatiopürinle birlikte kullanılmaması önerilir<sup>48</sup>.

**Doz ve Uygulama:** MM (CellCept) 250 mg kapsül ve 500mg'lık tablet, oral süspansiyon ve intravenöz formları bulunmaktadır. MM'in organ transplantasyonunda önerilen ortalama uygulama dozu 2 gr/gündür. Otoimmün büllöz dermatozlarda 2-2.5 gr/gün dozunda alınan cevaba göre 8 hafta-10 ay süreyle kullanılmaktadır<sup>23,24</sup>. Psoriasis için önerilen doz ise ortalama 1-3 gr/gündür, bu dozlarda 6 hafta-2 yıl içinde cevap alındığı bildirilmiştir<sup>19,20,21,22,23</sup>. Dermatolojik hastalıklarda çocuk dozu ile ilgili yapılmış yeterli çalışma yoktur.

İleri derecede böbrek yetmezliği olanlarda ise (GFR<25 mL/dak.) yüksek doz uygulamalarından kaçınılmalıdır. Gastrointestinal şikayeti olanlarda yiyeceklerle birlikte alınabilir.

**Izlem:** MM alan hastalar ilacın yan etkileri, enfeksiyon ve uzamış tedaviler sonrasında lenfoma gelişme riski açısından izlenmelidirler. Nötropeni gelişimi (Nötrofil sayısı  $1.3 \times 10^3/\text{mm}^3$ ) ilaç dozunun ayarlanmasını veya ilacın kesilmesini gerektirir<sup>48</sup>. Bu nedenle periyodik olarak: ilk ay her hafta, 2.ve 3. ay ayda 2 kez, sonraki 1 yıl boyunca her ay tam kan sayımı tekrarlanmalıdır. İlacın kesilmesini gerektirecek, direkt olarak ilaca bağlanabilmiş diğer yan etkiler: Kolestat, hemorajik gastrointestinal komplikasyonlar ve pankreatittir<sup>2,3</sup>. Gastrointestinal şikayetleri olan hastalara ilacı yiyeceklerle birlikte ya da bölünmüş 3 ayrı dozda almaları söylenmelidir.

**Sonuç:** MM, solid organ reddinin profilaksi ve tedavisinde kullanılmaya başlanmasından sonra son yıllarda dermatolojik hastalıklarda da kullanım alanı bulmuş; giderek daha da önem kazanmaya başlamıştır. Etkinliği ve güvenilirliği ile azotiopürin, metotreksat ve siklosporin gibi yan etkileri oldukça sık görülebilen ilaçlara alternatif tedavi olma olasılığı ile dikkat çekmiştir. Psoriasisde etkisi metotreksat kadar hızlı ve tam olmasa da özellikle böbrek ve karaciğer bozukluğu olan hastalarda etkili bir seçenek olabilmesi ile gündeme gelmiştir. Otoimmün büllöz hastalıklarda kombine tedavide olduğu kadar monoterapide de etkin olabildiği gözlenmiştir. Daha geniş serilerde yapılacak yeni çalışmalarla, MM'in dermatoloji alanındaki rolünün daha net olarak belirlenerek otoimmün ve inflamatuvar deri hastalıklarının tedavisinde etkin ve güvenilir ilaçlardan biri olarak yerini alacağı düşüncesindeyiz.

## Kaynaklar

1. The Mycophenolate Mofetil Renal Refractory Rejection Study Group. Mycophenolate mofetil for the treatment of refractory, acute cellular renal transplant rejection. *Transplantation* 1996; 61:722-729.
2. Klintman GB, Ascher NL, Busutti RW, et al. RS-61443 for treatment-resistant human liver rejection. *Transplant Proc* 1993; 25:697.
3. Kobashigawa JA, Renlund DG, Olsen SL, et al. Initial results of RS-61443 for refractory cardiac rejection. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:203A.
4. Meier-Kriesche H, Ojo AO, Arndorfer JA, et al. Mycophenolate mofetil decreases the risk for chronic renal allograft failure. *Transplant Proc* 2001; 33(1-2):1005-1006.
5. Goldblum R. Therapy of rheumatoid arthritis with mycophenolate mofetil. *Clin Exp Rheumatol* 1993; 11 (Suppl 8): S117-119.
6. Schiff MH, Goldblum R, Rees MM. Mycophenolate mofetil (myco-M) effectively treats refractory rheumatoid arthritis (RA) patients for one year. *Arthritis Rheum* 1990; 34:S89.
7. Rampton DS, Neurath MF, Almer S, et al. Mycophenolate mofetil in Crohn's disease. *Lancet* 2000; 356(9224): 163-164.
8. Ciafaloni E, Massey JM, Tucker-Lipscomb B, Sanders DB. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: An open label pilot study. *Neurology* 2001; 56 (1): 97-99.
9. Kiehl MG. New strategies in GVHD prophylaxis. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26 (Suppl 2): S16-19.
10. Suzuki S, Kitamura T, Ando K, et al. Antitumor activity of mycophenolic acid. *J Antibiot* 1969; 22: 297-302.
11. Lintrup J, Hyltoft-Peterson P, Knudtz S, Nissen NI. Metabolic studies in man (NSC-129185), a new antitumor agent. *Cancer Chemother Rep* 1972; 56:75-82.

12. Abraham EP. The effect of mycophenolic acid on the growth of *Staphylococcus aureus* in heart broth. *Biochem J* 1945; 39:398-404.
13. Cline JC, Nelson JD, Gerzon K, et al. In vitro antiviral activity of mycophenolic acid and its reversal by guanine-type compounds. *Appl Microbiol* 1969; 18: 14-20.
14. Nelson PH, Eugui E, Wang CC, Allison AC. Synthesis and immunosuppressive activity of some side-chain variants of mycophenolic acid. *J Med Chem* 1990; 33: 833-838.
15. Jones EL, Epinette WW, Hackney VC, Menendez L, Frost P. Treatment of psoriasis with oral mycophenolic acid. *Invest Dermatol* 1975; 65: 537-542.
16. Epinette WW, Parker CM, Jones EL, Greist MC. Mycophenolic acid for psoriasis : a review of pharmacology, long-term efficacy, and safety. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 962-971.
17. Gomez EC, Menendez L, Frost P. Efficacy of mycophenolic acid for the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1979; 1:531-537.
18. Spatz S, Rudnicka A, McDonald CJ. Mycophenolic acid in psoriasis. *Br J Dermatol* 1978; 98: 429-435.
19. Lynch WS, Roenigk HH Jr. Mycophenolic acid for psoriasis. *Arch Dermatol* 1977; 113: 1203-1208.
20. Marinari R, Fleischmajer R, Schragger AH, Rosenthal AL. Mycophenolic acid in the treatment of psoriasis: long term administration. *Arch Dermatol* 1977; 113: 930-932.
21. McDonald CJ. Chemotherapy of psoriasis. *Int J Dermatol* 1975; 14: 563-574.
22. Lipsky JJ. Mycophenolate mofetil. *Lancet* 1996; 348: 1357-1359.
23. Noursary HC, Sragovich A, Arash KA, et al. Mycophenolate mofetil in autoimmune and inflammatory skin disorders. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 265-268.
24. Grundmann-Kollmann, Korting HC, Behrens S, et al. Mycophenolate mofetil: A new therapeutic option in the treatment of blistering autoimmune diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:957-960.
25. Shoji Y, Fukumura T, Kudo M, et al. Effect of topical preparation mycophenolic acid on experimental allergic contact dermatitis of guinea pigs induced by dinitrofluorobenzene. *J Pharm Pharmacol* 1994; 46:643-646.
26. Wollina U, Karamfilov T. Treatment of recalcitrant ulcers in pyoderma gangrenosum with mycophenolate mofetil and autologous keratinocyte transplantation on a hyaluronic acid matrix. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14(3):187-190.
27. Reinhard G, Lohmann F, Uerlich M, et al. Successful treatment of ulcerated necrobiosis lipoidica with mycophenolate mofetil. *Acta Derm Venereol* 2000; 80(4):312-313.
28. Adu D, Cross J, Jayne DR. Treatment of systemic lupus erythematosus with mycophenolate mofetil. *Lupus* 2001; 10 (3): 203-208.
29. Sircar JC, Schwender CF. Antipsoriatic drugs as inhibitors of soybean lipoxygenase. A possible mode of action. *Prostaglandines Leukotrienes Med* 1983; 11: 373-380.
30. Tong DW, Walder BK. Widespread plaque psoriasis responsive to mycophenolate mofetil. *Australas J Dermatol* 1999; 40(3): 135-137.
31. Geilen CC, Arnold M, Orfanos CE. Mycophenolate mofetil as a systemic antipsoriatic agent: positive experience in 11 patients. *Br J Dermatol* 2001; 144(3): 583-586.
32. Geilen CC, Mrowietz U. Lack of efficacy of topical mycophenolic acid in psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42(5): 837-840.

33. Geilen CC, Tebbe B, Bartels CG, et al. Successful treatment of erythrodermic psoriasis with mycophenolate mofetil.
34. Noursary HC, Goyal S, Anhalt GJ. Successful treatment of resistant hypertrophic and bullous lichen planus with mycophenolate mofetil. *Arch Dermatol* 1999; 135(11):1420-1421.
35. Enk AH, Knop J. Treatment of pemphigus vulgaris with mycophenolate mofetil. *Lancet* 1997;350:494.
36. Böhm M, Beissert S, Schwarz T, et al. Bullous pemphigoid treated with mycophenolate mofetil. *Lancet* 1997; 349: 541.
37. Noursary HC, Griffin WA, Anhalt GJ. Successful therapy for bullous pemphigoid with mycophenolate mofetil. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39(3):497-498.
38. Bredlich RO, Grundman-Kollmann M, Behrens S, et al. Mycophenolate mofetil monotherapy for pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 1999; 141(5): 934.
39. Katz KH, Marks JG, Helm KF. Pemphigus foliaceus successfully treated with mycophenolate mofetil as a steroid-sparing agent. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42(3): 514-515.
40. Williams JV, Marks JG, Billingsley EM. Use of mycophenolate mofetil in the treatment of paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol* 2000; 142(3): 506-508.
41. Boumpas DT, Kritikos HD, Daskalakis NG. Perspective on future therapy of vasculitis. *Curr Rheumatol Rep* 2000; 2(5): 423-429.
42. Gilmour E, Stewart DG. Severe recalcitrant pyoderma gangrenosum responding to a combination of mycophenolate mofetil with cyclosporin and complicated by a mononeuritis. *Br J Dermatol* 2001; 144(2):397-400.
43. Fu YF, Liu GL. Mycophenolate mofetil therapy for children with lupus nephritis refractory to both intravenous cyclophosphamide and cyclosporine. *Clin Nephrol* 2001; 55(4): 318-321.
44. Stratton RJ, Wilson H, Black CM. Pilot study of anti-thymocyte globulin plus mycophenolate mofetil in recent-onset diffuse scleroderma. *Rheumatology* 2001; 40(1):84-88.
45. Benez A. Successful long-term treatment of severe atopic dermatitis with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol* 2001; 144(3): 638-639.
46. Grundmann-Kollmann KM, Korting HC, Behrens S, et al. Successful treatment of severe refractory atopic dermatitis with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol* 1999; 141:175-176.
47. Satchell ADC, Barnetson RStC. Staphylococcal septicemia complicating treatment of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2000; 143:198-233.
48. Roche laboratories. Mycophenolate mofetil (CellCept) package insert Nurley, NJ; 1997.