

Dermatolojide Leflunomid Kullanımı

Belma Türsen,¹ Ümit Türsen²

¹ Mersin Devlet Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Bölümü

² Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

Yazışma Adresi: Ümit Türsen, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Zeytinlibahçe, Mersin
E-posta: utursen@mersin.edu.tr

Özet

Dermatolojide Leflunomid Kullanımı

Leflunomid, izokonazol derivesi olup, hastalık modifiye edici antiromatizmal bir ilaçtır. 1998 yılından beri, metotreksata kolay bir alternatif olarak romatoid artrit tedavisinde kullanılmaktadır. Takip eden yıllarda antiviral özellikleri de keşfedilip, poliyomavirus tip BK veya sitomegalovirus enfeksiyonlarına karşı tek organ nakillerinde kullanılmaya başlanmıştır. Son yıllarda lenflunomid; atopik dermatit, sistemik lupus eritematosus, Wegener granülomatozu, primer Sjögren sendromu, büllöz pemfigoid, dermatomyozit, sarkoidoz, sistemik skleroz, psoriasis ve psoriatik artrit gibi dermatolojik hastalıklarda kullanılmaya başlanmıştır. Primer etki mekanizması, lenfositlerin klonal çoğalmasında rol oynayan de novo pirimidin sentez yolağında anahtar bir enzim olan dihidroorotat dehidrogenaz enzimini inhibe etmesiyle gerçekleşmektedir. Sitokrom sistemiyle zayıf etkileşimi ve uzun yarılanma ömrü nedeniyle özel durumlarda kullanılabilir. Bu makalede leflunomidin dermatolojide kullanımı ve çeşitli otoimmün hastalıklarda kullanma alanı ile ilgili klinik deneyimler özetlenecektir.

Anahtar kelimeler: Leflunomid, deri hastalığı

Abstract

Leflunomide Use in Dermatology

Leflunomide, an isoxazole derivative, is a disease-modifying antirheumatic drug. It has been successfully used for the treatment of rheumatoid arthritis as a feasible alternative to methotrexate since 1998. In the following years, its antiviral properties were discovered and the drug was used in solid organ transplantation for polyomavirus type BK or cytomegalovirus infection. Recently, leflunomide has been used in certain dermatologic conditions including atopic dermatitis, systemic lupus erythematosus, Wegener's granulomatosis, primary Sjögren syndrome, bullous pemphigoid, dermatomyositis, sarcoidosis, systemic sclerosis, psoriasis and psoriatic arthritis. Prime mode of action of leflunomide is through the inhibition of dihydroorotate dehydrogenase, a key enzyme in the de novo pyrimidine synthesis pathway used by lymphocytes for clonal expansion. Owing to its long half-life and weak interaction with the cytochrome system, special considerations apply in the use of this drug. This article summarizes the clinical experience with leflunomide in dermatology and in the evolving field of various autoimmune diseases.

Keywords: Leflunomide, skin diseases

Giriş

Leflunomid, isokonazol immunmodülatör bir ajan olarak "Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç (DMARD)" sınıfı bir ilaçtır. Pirimidin sentezini inhibe ederek antiproliferatif ve antiinflamatuvar etkileri ortaya çıkmaktadır. Leflunomid romatoid artrit için 1998 ve psoriatik artrit için 2004 yılında kullanım endikasyonu almıştır. Leflunomidin 10, 20 ve 100 mg'lık tabletleri bulunmakta olup, oral yükleme dozu 100 mg/gün 3 gün boyunca verildiğinde hızlıca etkin kan düzeylerine çıkmaktadır. Başlangıç dozu takiben idame dozları romatoid artrit için 10-20 mg/gün ve psoriatik artrit için ise 20 mg/gün günlük dozlardır. Toplam tedavi süresi ise 1-2 yıl kadar sürebilmektedir. Romatoid ve psoriatik

artrit tedavisinde kullanılmasına karşın, diğer dermatolojik ve romatolojik durumlarda da uygulanabilmektedir (1-9).

Kimyasal Yapı ve Farmakokinetiği

Leflunomidin kimyasal adı, 5-metil-N-[4-Trifluorometilfenil]-5-metilisoksazol-4-karboksamid iken, bu ön ilaç barsak duvarı, plazma ve karaciğerde aktif metaboliti A771726 ve en önemlisi 4-trifluorometilanilin olan birçok küçük metabolite dönüşmektedir. Aktif metabolit A771726 ise leflunomidin tüm in vivo aktivitesinden sorumludur. Oral lenflunomid biyoyararlanımı %80 olup, aktif metabolitlerinin pik plazma seviyelerine oral alımdan 6-12 saat sonra erişebilmektedir. A771726 biyoyararlanım

yüksek yağlı gıdalarla etkilenmemekte olup, bu metabolit %99 oranında plazma proteinlerine bağlanır ve düşük hacimde dağılımından dolayı etkisi 8-12 haftalar arasında başlayabilmektedir. A771726 enterohepatik dolaşımında ve biliyer sistemde yeniden işlem gördüğünden, uzun eliminasyon süresiyle 2 haftadan fazla yarılanma ömrüne sahiptir (1,9).

Etki Mekanizmaları

Antiproliferatif etkisini, aktive lenfositlerde proliferasyon için gerekli ribonükleotid üridin monofosfat ve diğer hücre siklusunda G1 fazından S fazına geçiş için gerekli de novo pirimidin nükleotidlerin sentezini inhibe ederek göstermektedir. A771726 aktif metabolit olarak, de novo pirimidin sentezinde görevli dihidroorotat dehidrogenaz enzimini inhibe etmektedir. Bu enzimin inhibisyonu, ribonükleotid üridin monofosfat azalması, DNA ve RNA sentezinde düşüş, T hücre proliferasyonunun inhibe olup G1 fazında hücre çoğalmasında durma meydana getirmektedir. Aktif metabolit aynı zamanda protein kinaz aktivitesini inhibe ederek, T hücre bağımlı B hücre oluşumu, dolayısıyla IgA veya IgA antikör sentezini de baskılamaktadır (4,5).

Antiinflamatuvar etkisini ise, A771726 T hücre üretimini etkileyerek inflamatuvar sitokinlerin aktivasyonunu ve nükleer faktör-?? gen ekspresyonunu önleyerek göstermektedir. Aynı zamanda immun-supresif TGF-? proteini üretimini artırırken, pro-inflamatuvar TNF-? ve IL-1? sitokin üretimini baskılamaktadır. A771726 direkt olarak inflamasyon bölgesinde COX-2 enzimini inhibe edebilmektedir. Leflunomid ayrıca lökotrien-B₄ inhibitörleri arasında da yer almaktadır. Hem in vivo hem de in vitro çalışmalarda insan sinovial hücrelerinde leflunomidin TNF-?, IL-1, reaktif oksijen radikalleri ve matriks metalloproteinaz sentezini inhibe ettiği de gösterilmiştir (9).

İlaç Etkileşimleri, Yan Etkiler ve Kontrendikasyonlar

Leflunomidin yan etkileri, asıl olarak hepatotoksik ajanlarla birlikte verildiğinde gözlenmektedir. Metotreksat gibi ilaç eliminasyon süreci bitmeksizin leflunomid kullanımı düşünüldüğünde bu durum göz

önünde bulundurulmalıdır. Aktif metaboliti olan A771726 ilaç kesilmesinden 2 yıl sonra bile kanda bulunabileceğinden dolayı ilaç kesilmesinden haftalar sonra bile bu yan etkiler gözlenebilmektedir. Beraber olan hepatotoksisite bu aktif metabolitin varlığına bağlı olarak metotreksat kullanımında ortaya çıkabilmektedir. Kolestiramin veya aktif kömür, aktif metabolit seviyelerinde düşmeye yol açabilmektedir. Leflunomid vücuttan eliminasyon dönemi tamamlanmadan, asitretilin gibi oral retinoidler ile nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar birlikte verildiğinde karaciğer hasar riski artabilmektedir. Tek doz leflunomid uygulamasından sonra çoklu rifampin kullananlarda A771726 pik seviyeleri yükselebilmektedir. Leflunomid, sitokrom P450'nin zayıf bir inhibitörüdür. Leflunomid ile tolbutamidin birlikte kullanılması tolbutamidin doku konsantrasyonlarını arttırabilmektedir ve bu yüzden beraber kullanımdan kaçınılmalıdır (5,6).

En sık yan etkisi diyare olup, diğer gastrointestinal yan etkiler arasında kolit, kolelitiazis, özefajit ve aftöz stomatit yer almaktadır. Karaciğer toksisitesi, genellikle tedavinin ilk 6 ayında oluşup, hepatotoksik ilaç kullanımı veya önceden karaciğer hastalığı varlığında oluşma riski artmaktadır. Karaciğer toksisitesi belirtileri arasında hafif sarılık, şiddetli kalıcı hepatit ve şiddetli karaciğer nekrozu veya siroz yer alabilmektedir. Miyelosupresyon yaparak anemi, lökopeni ve trombositopeni oluşabilmektedir. Kutanöz belirtiler arasında Stevens Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, akneiform döküntü, makülopapüler döküntü, alopesi, saçta veya tırnaklarda renk değişikliği %1' den az oranda görülme sıklığıyla yer almaktadır. Pnömosistis jirovesi ve aspergillus gibi akciğer infeksiyonları, astım veya dispne belirtileriyle oluşabilir. Diğer yan etkileri arasında ise anjina ve çarpıntı hissi veren kardiyak belirtiler, anksiyete, depresyon ve insomnia gibi santral sinir sistemi bulguları veya anafilaksi yer almaktadır (1).

Leflunomid kullanımının kontrendike olduğu durumlar arasında ilaca bağlı hipersensitivite, hamilelik, uygun doğum kontrol yöntemi kullanmamak (Tedavi sonrası 2 yıl hasta hamile kalmamalı), önceden karaciğer veya böbrek hastalığı varlığı, şiddetli immunosupresyon veya kemik iliği displazisi varlığı, aktif bakteriyel, viral veya fungal infeksiyon varlığı

ile hepatotoksik olan metotreksat, asitretin, nonsteroid ilaçlar ve alkol kullanımını mevcudiyeti yer almaktadır (9).

Eğer leflunamidin bir an önce kandan atılması isteniyorsa ilaç kesilmesinden sonra plazma seviyelerinin 0.02 mg/l veya 0.02µg/ml altında olması gerekmektedir. İlaç eliminasyon sürecinin önem kazandığı durumlar; aile kurmayı planlayan kadın hastalar, solunum semptomları kötüleşen veya yeni belirti başlayan hastalar, böbrek yetmezliği olan hastalar, leflunomid ile ilaç erupsiyonu gelişmesi, veya aynı anda hepatotoksik potansiyeli olan ilaç verilmesinin planlanması durumlarıdır. İlacın atılımı için kolestiramin 8 gr günde 3 kez 11 gün boyunca verilmelidir. Ayrıca 14 gün sonra ilaç kan seviyesinin 2 kez ölçülüp 0.02 mg/L üzerinde tespit edilmesi halinde tekrar ek kolestiramin tedavisi düşünülmelidir. Aktive kömür toz halinden süspanse hale getirilip oral veya nazogastrik tüp yoluyla 24 saatte her 6 saatte bir 50 mg verilmelidir. Bu uygulama kolestiramin ile birlikte hızlıca plazma seviyelerinde azalmaya yol açar. İlaç erupsiyonu durumunda ise leflunomid tedavisi durdurulmalı ve şiddetine bağlı olarak diğer önlemlerle birlikte sistemik steroid tedavisi başlanmalıdır. Oral kolestiramin 4 gr günde 3 kez verilip, leflunomidin biliyer sekresyonla atılımı ve yeniden emilimi sağlanabilmektedir. Nefrotoksisite durumunda faydalı etkileri olmasına karşın, leflunomid hakkında romatoid artrit veya psoriatik artritte kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Kullanan hekimler ilaç açısından böbrek testlerini kontrol etmeli ve bozulma gözlemlediklerinde ilacı kesmelidir (1).

Dermatolojik Kullanım Alanları

Leflunomidin Amerika İlaç Dairesi onaylı endikasyonları arasında juvenil romatoid artrit, romatoid artrit ve psoriatik artrit yer alırken, dermatolojik amaçlı olarak sistemik lupus eritematosus, Wegener granulomatosisi, Crohn hastalığı, Takayasu arteriti, ankilozan spondilit, sarkoidoz, Felty sendromu, bülöz pemfigoid, ayrıca poliyoma BK virus nefropatisi tedavisinde kullanılabilir (1-38).

A-Psoriatik Artrit ve Psoriasis

Psoriatik artrit psoriasisle ilişkili olarak gözlenen inflamatuvar bir durum olup, populasyonun %2-3

kadarını etkileyen psoriasisde %5-30 sıklıkta ortaya çıkabilen bir durumdur. Tipik olarak oligoartiküler asimetrik artrit şeklinde oluşup, baskın olarak predominant distal parmak eklemlerini tutar ve entesit ile daktilit şeklinde spinal tutulum da oluşabilmektedir. Psoriasis ve psoriatik artrit immunopatolojisinde T hücreleri rol oynamaktadır. Bu yüzden T hücre aktivasyonunu ve proliferasyonunu inhibe eden selektif primidin sentez inhibitörü leflunomid psoriatik artritli hastalarda eklem ve deri tutulumunu tedavi edebilmektedir. Randomize plasebo kontrollü çok merkezli TOPAS çalışmasında 20 mg/gün leflunomid kullanımı 24 haftalık tedavi sonrası psoriasis alan şiddet indeksi (PAŞİ) ve psoriatik artrit yanıt kriterlerinde (PsARC) anlamlı azalma sağlayabilmiştir. Leflunomid aynı zamanda yaşam kalitesinde düzelmeye sağlayıp, etkili güvenlik profili göstermiştir. Yazarlar etkili, iyi tolere edilen, güvenli, nisbeten ucuz bu tedavi seçeneğinin inflamasyonlu eklemlerde ve psoriatik deri lezyonlarında faydalı olabileceği sonucuna varmışlardır (39).

Prospektif başka bir çalışmada ise aktif psoriatik artritli 514 hasta leflunomid tedavisi almıştır. Tedavinin 24. haftasında ise hastaların %86 kadarında leflunomid tedavisine artrit ve deri belirtilerinde iyi yanıt alınmıştır. İlaç kesilmesi %12 hastada gerekirken, ciddi ilaç reaksiyonu ise yalnızca 3 hastada gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda leflunomidin psoriatik artrit ve deri hastalığı için iyi bir tedavi seçeneği olduğu sonucuna varılmıştır (40). Manguso ve ark. 2001 yılında açık bir çalışmada 6 psoriatik artrit hastasında 3 aylık leflunomid tedavisiyle eklem belirtilerinde ve C reaktif protein seviyelerinde azalma tespit etmişlerdir. Deri belirtilerinde ise düzelmeye saptamamışlardır. Ravindran ve ark. ise 18 randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmanın metaanalizinde antiromatizmal ajanlar arasında leflunomidin en yüksek etkinlik/yan etki oranını tespit etmelerine karşın, klinik olarak en az tolere edilen ajan olduğunu belirtmişlerdir. Kuzey Amerika Romatoloji Araştırma Grubu, romatoid ve psoriatik artritli metotreksat ve leflunomidle tedavi edilen hastalarda karaciğer testlerinde yükselme oranının sırasıyla %14 ve %35 sıklıkta olduğunu belirtmişlerdir. Bu risk kombine leflunomid ve metotreksat alanlarda daha yüksek bulunmuştur. Liang ve Barr, leflunomidin açık bir çalışmada 12 ku-

tanöz psoriasisli hastada denemiş ve 3 ay sonra 8 hastada orta veya belirgin düzelme gösterdiğini gözlemişlerdir. Yan etkiler minimal olup, ilaç kesilmesinden sonra düzelmiştir. Takip eden yılda Reich, psoriasis ve psoriatik artriti olan tedaviye dirençli bir hastada püstüler atak gözlemiştir. Bu hastaya 10 mg/gün dozda leflunomid başladıktan sonra eklem şikayetleri ve püstüler lezyonlarında dramatik düzelme tespit etmişlerdir (40-48).

2004 yılında Kaltwasser ve ark. ise ilk kez yapılan çift-kör, plasebo kontrollü randomize bir çalışmada leflunomid tedavisinin etkinliğini 190 psoriasis ve psoriatik artritle hastada 100 mg/gün 3 günlük yükleme dozu ve sonrası 20 mg/gün idame dozuyla değerlendirmiştir. Hastalar bu tedavi sırasında varsa kullandıkları nonsteroid antiinflamatuar ilaçları ve 10 mg/günden az olmak üzere prednizolon tedavilerini almaya devam etmişlerdir. Tedavinin 24. haftasında leflunomid alan hastaların %58 ve plasebo grubunda ise %29 oranında klinik yanıt elde edilmiştir. Amerika Romatoloji Koleji modifiye düzelme kriterleri ise %20 oranında artmıştır. Leflunomidin bu çalışmada gastrointestinal yan etki sıklığının fazla olduğu tespit edilmiştir. Çalışma sonucunda leflunomid tedavisinin psoriasis ve psoriatik artrit tedavisinde güvenilir, etkili bir ajan olduğu sonucuna varılmıştır. Randomize kontrollü bir çalışma olmasına karşın, metaanalizde zayıf nitelikte bir çalışma olduğu sonucuna varılmıştır. Metaanaliz sonucunda leflunomidin psoriatik artritte primer kullanılan bir ajan olmasına karşın, psoriasis tedavisinde kullanılabilirliği konusu henüz tam açık değildir. İki yıl sonra yine Kaltwasser ve ark. kohort çalışmasında bu hastaların eklem şikayetleri, sosyal ve fiziksel etkinliklerinde anlamlı bir düzelme olmadığı sonucuna varmışlardır (40,42).

Leflunomidin 10 hastalık psoriasis, psoriatik artrit ve püstüler psoriasis serisinde deri belirtilerine faydalı olmadığı, eklem şikayetlerine ise hafif veya orta derecede etkili olabileceği belirtilmiştir. Tlacuilo-Parra ve ark. ise leflunomid tedavisinin etkinliğini açık bir faz 2 çalışma olarak şiddetli plak tip psoriasis hastasında değerlendirmiştir. Bu hastalar 12 hafta boyunca 20 mg/gün leflunomid kullanıp, klinik, yaşam kalite skorları, histolojik ve toksisite açısından değerlendirilmiştir. Antipsoriatik etkinlik 2

hasta dışında tüm hastalarda elde edilmiştir. Yaşam kalite skorlarında da düzelme saptanırken, histopatolojik iyileşme de tespit edilmiştir. Yan etkiler ise başlıca gastrointestinal şikayet olup, tüm hastalarda tolere edilebilmiştir. Yazarlar, leflunomid monoterapisinin plak tip psoriasisde güvenli ve klinik olarak etkili olabileceğini ileri sürmüştür (46).

Cuchacovich ve Soto, ise leflunomidin psoriatik artritle hastalarda eklem erozyonlarını azaltıp, eklemlerde onarıcı etkisi olduğunu göstermiştir (47). Ali ve ark. ise prospektif kontrollü randomize bir çalışmada 20 kronik plak tip psoriasis hastasının leflunomidle etkinliğini, 7.5 mg metotreksat tedavisi alan 20 psoriasis hastasıyla karşılaştırmıştır. PAŞİ üzerinden etkinlik değerlendirildiğinde, leflunomid grubunda PAŞİ' de %52, metotreksat grubunda ise %42 azalma tespit etmişlerdir. Çalışma sonucunda leflunomidin etkili ve tolere edilebilen bir ajan ola-

Tablo 1. Leflunomidin Dermatolojik Kullanım Endikasyonları

1. Psoriasis
2. Psoriatik artrit
3. SLE
4. Wegener granulomatosisi
5. ANCA ilişkili vaskülitler
6. Takayasu arteriti
7. Vitiligo
8. Sarkoidoz
9. Atopik ekzema
10. Büllös pemfigoid
11. Kontakt dermatit
12. Dermatomiyozit
13. Skleroderma
14. Kimura hastalığı
15. Relapsing polikondrit
16. Sjögren sendromu
17. SAPHO sendromu
18. Multisentrik retikülohistioz

rak, psoriasis tedavisinde metotreksatın yerine tercih edilebileceğini belirtmişlerdir (44).

Palmoplantar püstülozlar el içi ve ayak tabanında tekrarlayıcı püstüllerle karakterize kronik inflamatuvar bir hastalık olup, bugün için etyolojisi tam bilinmemekte ve psoriasisle ilişkisi kesin olarak kanıtlanamamaktadır. Melwani ve ark ise palmoplantar püstülozlu iki hastanın leflunomid tedavisiyle tam remisyona girerek, tedaviye iyi yanıt verdiklerini gözlemiştir. Lokalize palmar püstüloz tedavisi sıklıkla başarısız olup, topikal veya sistemik immunomodülatör ajanlardan yararlanılmaktadır. Romatoid artrit, psoriatik artrit ve psoriasis gibi, palmoplantar püstüloz tedavisinde de başarılı şekilde leflunomid kullanılabilir. Psoriasis ve psoriatik artrit gibi palmoplantar püstülozde de TH1 aktivite sonucu otoreaktif inflamatuvar yanıt oluşur. Özellikle leflunomidin aktif metaboliti A771726 T hücre ve nötrofillerden sitokin üretimini düzenlemekte, B hücrelerinden immunglobulin sentezini ve mononükleer hücre adezyonunu baskılamaktadır. Lokalize palmoplantar püstülozde de bu şekilde faydalı etkide bulunabilmektedir. Rekalsitran palmoplantar püstülozlu bir olgu 1 aylık leflunomid tedavisiyle başarılı bir şekilde tamamen düzelmiştir. Wetter' in tanımladığı bu 46 yaşındaki bayan olgu, prednizon, metotreksat ve infliksimab tedavilerine yanıtız olup, leflunomid tedavisine yanıt vermiştir. Tedavi sonrası da ayrıca 18 aylık bir hastalığız dönem gözlemlemişlerdir (49).

B-Ekzemalar

1. Atopik Ekzema: Atopik dermatit kronik tekrarlayıcı bir hastalık olup, çocukların %10 ve erişkinlerin ise %3 kadarında gözlenmektedir. Şu an için uzun dönem tedavi için standart bir ajan bulunmamakla birlikte, topikal kortikosteroidler ve kalsinörin inhibitörleri çoğu hastada etkilidir. Bazen istenmeyen yan etkileri veya uzun dönem tedavi etkinliği olmaması yüzünden bu ajanlar kullanılamamaktadır. Atopik dermatit patofizyolojisinde T hücreleri ve eozinofiller önemli olduğu için antiinflamatuvar ve immunsupresif etkileri dolayısıyla leflunomid tedavisi etkili olabilmektedir (10-12). Wozel ve ark. şiddetli atopik dermatitte leflunomid tedavisinin etkili olduğunu göstermiştir. Çalışmada leflunomidin eo-

zinofilleri hedefleyerek eotaksin üzerinden direkt etkiyle baskılama yaptığı bulunmuştur. Klinik atopik dermatit şiddet skorlarının eozinofil granül proteini ve lezyonal derideki eozinofil infiltrasyonu ile korele olduğu bulunmuştur. Aynı yazarlar 2 ayrı atopik dermatitli hastada leflunomidin uzun süreli remisyona yol açtığını da göstermiştir (11). Schmitt ve ark. ise farklı tedavi ajanlarına yanıt alınamayan, şiddetli atopik dermatitli 2 hastada leflunomidi 3 gün yükleme dozu 100 mg/gün, daha sonra ise 20 mg/gün olmak üzere kullanmıştır. Bir hastada leflunomidin kesilmesinden sonra bile tam remisyon elde edilirken, diğesinde kısmi düzelme sağlanmış ve hastaların hiç birinde yan etki gözlenmemiştir (10). Jarman ve ark. ise farelerde yaptıkları bir çalışmada, leflunomidin total ve allerjen spesifik IgE sayısını azaltabildiğini göstermiştir. Bu farelerde tedaviyi takiben erken deri hipersensitivite yanıtında kaybolma, TH derive B hücre sayısında azalma tespit edip, leflunomidin efektör T hücre popülasyonuna karşı toleransı uyardığı sonucuna varmışlardır (12).

2. Kontakt Ekzema: Allerjik kontakt dermatit ve kontakt hipersensitivite, allerjen spesifik CD8 + ve CD4 + T hücrelerinin aktive olup, sitokin üretmeleri sonucu inflamatuvar yanıt ve doku hasarına yol açtıkları bir durumdur. Weigmann ve ark, leflunomidin immunsuprese özellikleriyle farelerde dinitrofluorobenzen ve oksazonun topikal uygulaması sonucu uyarılan kontakt allerjik yanıtta inhibisyonunu göstermişlerdir. Fare kulaklarındaki eritem ve ödemin 18 hafta sonunda bu tedaviyle anlamlı bir şekilde azaldığını gösterip, leflunomidin CD8 + ve CD4 + regülatuvar hücreler üzerinden uzun süreli allerjen toleransına yol açtığını belirtmişlerdir (13). Mrowka ve ark. ise fare modellerinde immünmodülatör özellikleriyle leflunomidin greft-versus-host hastalığında etkili olabileceği sonucuna varmışlardır (14). Boyd, tedaviye dirençli ayak tabanında ekzematöz dermatiti olan bir hastayı leflunomidle başarılı bir şekilde tedavi etmiştir. Topikal tedavi, sistemik steroid, mikofenolat mofetil ve azatiyopurin tedavileri kullanan bu hastaya, leflunomid 20 mg/gün başlandıktan sonra 1 ay içinde lezyonları düzelmiştir. Yazar leflunomidin T hücreleri üzerine antiproliferatif ve eozinofillerde eotaksin salınımını

baskılama özelliği ile kontakt ekzemalarda etkili olabileceğini ileri sürmüştür (15).

C-Vaskülitler

1. Büyük Damar Vaskülitleri: IL-6 büyük damar vaskülitleri patolojisinde önemli bir mediyatördür. Bu sitokin dev hücreli arterit ve Takayasu arteritinde inflame damarlarda fazla salınıp, serum seviyesi hastalık aktivitesinde artmaktadır. Özellikle tedaviye dirençli Takayasu arteritli hastalarda leflunomide yanıt alınabilmektedir. Steroide dirençli Takayasu arteritli hastalarda, tedaviye leflunomid eklenmesi remisyon süresini uzatabilir. Takayasu arteriti nadir gözlenen büyük damar vaskülitleri olup, baskın olarak aorta ile ana dalları ve pulmoner arterleri tutmaktadır. Segmental stenoz, oklüzyon, dilatasyon veya anevrizma formasyonu hastalık boyunca damar duvarlarında meydana gelebilir. Tanıda konvansiyonel anjiyografi, manyetik rezonans anjiyografi, 18-F-florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi damar tutulumunu gözlemek için kullanılabilir ve hastalık aktivitesini gösterebilmektedir. Prognoz son yıllarda yeni tedavi ajanlarıyla birlikte düşük mortalite oranlarıyla iyileştirilebilmiştir. Leflunomid konvansiyonel tedavilere dirençli hastalarda yeni tedavi seçeneği haline gelmiştir (16-19). De Souza ve ark. yaptıkları bir çalışmada geleneksel tedaviye dirençli Takayasu arteritli hastalarda leflunomid tedavisinin hastalık aktivitesi üzerine etkisini değerlendirmişlerdir. Prospektif açık çalışmada 15 Takayasu arteritli hasta çalışmaya alınmış olup, hastalık aktiviteleri klinik muayene, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, manyetik rezonans anjiyografi ile tespit edilmiştir. Bu hastalar 20 mg/gün leflunomidi en az 6 ay boyunca kullanmış ve ortalama 9 ay boyunca da hastalar takip edilmiştir. Hastalık aktivitesinde hastaların %93'ünde azalma tespit edilirken, sadece 2 hastada yeni anjiyografik lezyon saptanmıştır. Hastalardan 3 tanesi hafif yan etkiler yüzünden tedaviyi kesmiştir. Leflunomidin steroid kesilmesine yardımcı etkili bir adjuvan olabileceği sonucuna varılmıştır (20). Haberhauer ve ark. steroid ve metotreksat tedavisine dirençli Takayasu arteritli bir olguda 30 mg/gün leflunomid tedavisinin tam remisyona yol açarak etkili olabileceğini göstermiştir (21).

2. *Polimiyaljiya Romatika ve Dev Hücreli Arterit Birlikteliği:* Özellikle 50 yaş üzeri kişilerde gözlenen birbiriyle ilişkili romatolojik hastalıklardır. Her 2 durum da steroid tedavisine iyi yanıt verebilmektedir. Çoğu hastada steroid tedavisi 12-36 ay içerisinde kesilmekte, steroid kullanan hastaların %50-65 kadarında ciddi yan etkiler oluşabilmektedir. Her 2 hastalıkta 2 yıl içinde %40-50 oranında nöks edebilmektedir. Adizie ve ark. nın yaptığı bir çalışmada, bu birlikteliği gösteren 23 hastanın 22'sinde leflunomid tedavisinin etkili olduğu gösterilmiştir. Steroidsiz tedavi için adjuvan kullanılabilen leflunomidin iyi tolere edilen kullanışlı bir ajan olduğu sonucuna varılmıştır (22).

3. Anti-nötrofil Sitoplazmik Antikor (ANCA) İlişkili Vaskülitler: Bu tip vaskülitlerde klasik tedavi sistemik steroidle birlikte metotreksat kombinasyonu olmasına karşın, son yıllarda remisyon sağlamak için leflunomid gibi yeni tedavi ajanları da uygulanabilmektedir. ANCA-ilişkili vaskülitlerden Wegener granülomatözunda genellikle siklofosfamidle birlikte azatiyopurin tedavisi başarılı remisyon süreleri sağlayabilmektedir. Bu vaskülitlerin erken evrelerinde düşük doz metotreksat tedavisi başlanması da kritik iç organ tutulumlarını önleyebilmektedir. Bu immunsupresif ajanlar gibi leflunomid tedavisi başlanan hastalarda da uzun süreli remisyon süreleri elde edilebilmektedir. ANCA-ilişkili vaskülitlerin tedavisi üzerine yapılan bir metaanalizde ise leflunomidin, metotreksat ve azatiyopurine oranla daha etkili ajan olduğu sonucuna varılmıştır. Yazarlar granülomatöz polianjiit ve mikroskopik polianjiit tedavisinde en etkili ajanın leflunomid olduğu sonucuna varmıştır. Ancak bunun için yeni randomize kontrollü çalışmalar ihtiyaç olduğu konusunda da belirtmişlerdir (23,24).

D-Kollajen Doku Hastalıkları

1. Dermatomiyozi: Dermatomiyozi iskelet kaslarını ve deriyi etkileyen, kadınlarda daha sık gözlenen bir otoimmün hastalıktır (25). Literatürde Sangle ve ark. tarafından, steroid, siklofosfamid, metotreksat ve azatiyopurin gibi ajanlara yanıt alınmamasına

karşın, 10 mg/gün leflunomid ile kombine 10 mg/gün prednizolon tedavisine yanıt veren bir olgu tanımlanmıştır. Bu tedaviden sonra 6. ayda hastanın tüm klinik ve laboratuvar belirtileri ile birlikte şikayetleri de kaybolmuş olup, 5 mg/gün steroid ve 10 mg/gün leflunomid tedavisiyle 3 yıl boyunca semptomsuz bir şekilde takip edilmiştir. Yazarlar leflunomid tedavisinin konvansiyonel tedaviye dirençli dermatomyozit hastalarında etkili bir alternatif ilaç olduğu sonucuna varmışlardır (26). Gomez ve ark. ise romatoid artrit ile birlikte dermatomyoziti olan bir hastada leflunomid tedavisiyle her 2 hastalıkta düzelme tespit etmişlerdir. Leflunomid tedavisinin geleneksel tedavilere dirençli dermatomyozit veya polimiyozit gibi inflamatuvar miyopatilerde etkili olabileceği düşünülmektedir. Tedaviye dirençli 3 dermatomyozitli hasta 20 mg/gün leflunomidle tedavi edildiğinde deri belirtilerinde düzelme ve steroidin idame dozunda azalma tespit edilmiştir (27). Benzer bir hasta ise leflunomidle tedavi edildiğinde miyopatide düzelme saptanırken, deri lezyonlarında gerileme gözlenmemiştir. Boswell ve ark. ise tedaviye dirençli 3 dermatomyozit hastasının leflunomid tedavisine iyi yanıt verdiğini göstermiştir. Bu hastalar metotreksatla birlikte kombine leflunomid 20 mg/gün kullanmışlar ve 1 yıl kadar hastaliksız periyot gözlemlemişlerdir (28).

2. Sistemik Lupus Eritematosus (SLE) ve Subakut Lupus Eritematosus: SLE kronik otoimmün bir hastalık olup, deri, eklem, kan ve böbrekler gibi birçok organı etkileyebilmektedir. Şu an için tam kür sağlayan bir tedavi ajanı bulunamamış olup, uygulanan tedaviler hastalığın bulgularını baskılayarak komplikasyon gelişimini önleyebilmektedir. SLE fare modelinde Popoviç ve ark. leflunomidin T hücrelerini baskılayabildiğini gözlemiştir. Bartlett ve ark. ise insan SLE' unu taklit eden hayvan çalışmasında leflunomidin deprese immun yanıtı düzenleyebildiği sonucuna varmışlardır. Yeni bir lupus modelinde ise 15 mg/kg/gün leflunomid kullanımı graft versus host hastalığı uyarımını 2 hafta içinde belirgin azalttığı gösterilmiştir (29-32). Leflunomid SLE' de hem açık hem de çift-kör plasebo kontrollü çalışmalarda denenmiştir. Her iki çalışmada da hastalık aktivite indeks skorlarında düzelme saptanıp minimal yan etki tespit edilmiştir. Ancak bu ilacın kutanöz lezyonlar üzerine etkinliği her 2 çalışmada da not edil-

memiştir. Yapılan pilot çalışmalarda leflunomidin antiromatizmal ilaç olarak, topikal ve standart sistemik tedaviye dirençli SLE hastalarında başarılı bir şekilde kullanılabileceği gösterilmiştir (32).

Suess ve Sticherling ise subakut kutanöz lupus eritematosuslu 2 hastada leflunomid tedavisinin başarı ile kullanılabileceğini göstermişlerdir. Hastalardan biri tam klinik remisyona girmesine karşın, diğer hasta leflunomidle ilişkili ilaç reaksiyonu geliştirdiği için bu tedavisi kesilmiştir ve lezyonlarında artış gözlenmiştir. Kronik kutanöz lupus eritematosusta ise leflunomid tedavisi hiç denenmemiştir. Leflunomidin aktif metaboliti, A771726, mitokondriyal enzim olan dihidroorotat dehidrogenazı inhibe edip, aktive T ve B hücrelerindeki de novo pirimidin sentezini önleyerek lupus eritematosusta etkili olabileceği düşünülmüştür (29).

İlk kez yapılan çift kör plasebo kontrollü 12 hastalık SLE çalışmasında leflunomidin hafif ve orta derecede olmak üzere hastalık aktivitesine plaseboya göre anlamlı bir şekilde faydalı olabileceği gösterilmiştir. Tam ve ark. ının yaptığı bu çalışmada hafif veya orta şiddette SLE hastasından 6 tanesi leflunomid, 6 tanesi plasebo grubu olarak kabul edilip 24 hafta boyunca takip edilmiştir. Leflunomid grubunda klinik ve laboratuvar olarak daha fazla anlamlı düzelme saptanmıştır. Aynı yazarlar açık bir çalışmada lupus nefritinde de leflunomidin etkili, güvenli olup, konvansiyonel tedavilere dirençli olgularda başarılı olabileceği sonucuna varmışlardır (32).

Peteral ve ark. 11 hastalık hafif ve orta şiddette SLE hastasını steroidle kombine olarak leflunomid kullanılarak klinik aktivite takibiyle başarılı bir şekilde tedavi etmişlerdir. Remer ve ark. ise aktif 18 SLE hastasını leflunomidle önceki tedaviye birlikte veya sonradan başlanan hastalarda hastalık aktivitesini yeterli baskılamadığını göstermiştir (33). Petri ve ark. ise 3 aylık yüksek doz 40 mg/gün leflunomid tedavisinin konvansiyonel tedaviye rağmen geçmeyen siynovit atağını %30 oranında baskıladığını bulmuştur (30). Kessel ve ark. 2 lupus hastasını leflunomidle başarılı bir şekilde tedavi etmiştir (34). Tüm bu çalışmalarda leflunomid güvenli, iyi tolere edilen ve SLE tedavisinde etkili olabilecek bir ajan olduğu gösterilmiştir. Ayrıca 18 hastalık bayan SLE

hastasını içeren açık bir çalışmada leflunomidin 2-3 aylık tedavi sonrası etkili ve güvenli bir tedavi yöntemi olduğu gösterilmiştir. Prospektif çok merkezli kontrollü 51 hastalık bir çalışma Cui ve ark. tarafından yapılmış olup, leflunomidle birlikte steroid tedavisinin proliferatif lupus nefritinde etkili olduğu gösterilmiştir. Üstelik aynı yazarlar leflunomidin, siklofosfamide oranla proliferatif lupus nefritini önlemede daha etkili olup, daha iyi tolere edildiği sonucuna varmışlardır. Ancak SLE' li bazı hastalarda leflunomid tedavisi sırasında ALT yükselmesi, hipertansiyon, lökopeni gelişebilmektedir. Cui ve ark. leflunomid tedavisi altında bir hastada lupus nefriti ve alopesi gelişimi, Wang ve ark. ise nefrit, infeksiyon, alopesi ve hipertansiyon gelişimi tespit etmişlerdir.

Bes ve ark. ise 47 yaşında romatoid artrit hastasında leflunomid tedavisi sonrasında psödo-Meigs sendromu ve SLE geliştiğini gözlemiştir (31). Bununla birlikte subakut kutanöz lupus eritematosus oluşan romatoid artritli leflunomid alan 3 hastanın deri lezyonları, leflunomid kesildikten birkaç ay sonra gerileme göstermiştir. Goeb ve ark. ise romatoid artritli 2 hastada subakut lupus eritematosusla uyumlu deri lezyonları gelişimi gözlemişlerdir. Bu hastalardan birinde leflunomid tedavisi kesilmesinden 3 hafta sonra deri lezyonlarında düzelme ve 2 yıl sonra da anti-Ro/SSA antikörlerinde düzelme saptamışlar ve bu lezyonların leflunomid alımıyla ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir. Her 2 hastada da takip eden 2-3 yıl içinde subakut kutanöz lupus eritematosus lezyonları gözlenmemiştir. Ankilozan spondilitli bir bayan hastada leflunomid kullanımını takiben gövde üzerinde subakut lupus eritematosusla uyumlu annuler ve büllöz lezyonlar, malar raş ve eritema-multiforme benzeri akral bölgede, oral mukozada, konjunktivada ve genital mukozalarda lezyonlar gözlenmiştir. Leflunomid kullanan primer Sjögren sendromlu bayan bir olguda da subakut kutanöz lupus eritematosus lezyonları gelişimi bildirilmiştir. İlaç kesilip tekrar verildiğinde ise yeniden lezyon gelişimi tespit edilmiştir. Bu durumun genetik temeli subakut kutanöz lupus eritematosus geliştirme eğilimi olan HLA-B8 ve -DR3 pozitif hastalarda sık gözlendiği düşünülmektedir. Romatoid artrit ve subakut kutanöz lupus eritematosusu beraber olan bir hastada leflunomidle

artritte düzelme, buna karşın deri lezyonlarında artış saptanmıştır. Buna karşı benzer erkek bir olguda ise hem artralji hem de subakut kutanöz lupus eritematosus lezyonlarının leflunomidle gerilediği tespit edilmiştir. Literatür bilgileri ışığında leflunomid tedavisiyle kutanöz lupus eritematosus uyarım riski fazla olup, şimdiye kadar 10' a yakın olgu tanımlanmıştır. Bu yüzden subakut kutanöz lupus eritematosus hastalarında leflunomid kullanımından kaçınmak mantıklı gibi görülmektedir. Pego-Reigosa ve ark. nın yaptığı bir metaanalizde ise nonrenal SLE' de nonbiyolojik immunsupresan ajanların etkinlikleri değerlendirilmiştir. Bu çalışma sonucunda leflunomidin diğer immunsupresan ajanlar gibi steroid dozunu düşürebilen ve nonrenal SLE aktivitesini azaltabilen etkinlikte bir ilaç olduğu sonucuna varmışlardır. Siklofosfamidin çok şiddetli olgularda ve metotreksatin ise orta derecede aktif SLE olgularında ilk seçenek kullanılabileceğini önermelerine karşın, yazarlar bu sonuçlara daha kesin varabilmek için yeni randomize kontrollü yüksek kaliteli çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varmışlardır. Sonuçta leflunomid hafif veya orta derecede aktif SLE olgularında prednizolon tedavisine eklendiğinden plaseboya göre anlamlı derecede etkin olduğu gösterilmiş ve kanıt seviyesi 1 b olarak tespit edilmiştir (29,30).

3. Skleroderma: Sebastiani ve ark. ise skleroderma ile ilişkili artriti olan 3 hastayı 20 mg/gün leflunomid ile başarılı bir şekilde tedavi etmişlerdir. Bir hastada ise deri sklerozunda düzelme tespit edilmiştir. Yazarlar skleroderma patogeneğinde IL-2 ve TNF gibi sitokinlerin, aktive T lenfositlerin önemli rolü olup, leflunomidin bunları baskılayarak etkide bulunabileceği sonucuna varmışlardır (35,36).

4. Sjögren sendromu: Sjögren sendromu ekzokrin bezler ve iç organların kronik inflamatuvar bir otoimmün hastalığıdır. Bu ekzokrinopati pilokarpin ve sevimele gibi ilaçlar ile genellikle tedavi edilmesine karşın, B hücre fonksiyonlarını baskıladığından dolayı leflunomid tedavisine de yanıt verebilmektedir. Van Woerkom ve ark. yaptıkları açık bir faz 2 çalışmasında 15 primer Sjögren sendromlu hastada immünomodülatör özellikleri nedeniyle leflunomid tedavisinin etkinliğini değerlendirmiştir. Aktif hastalığı olan 15 Sjögrenli hastaya 20 mg/gün lefluno-

mid tedavisi 24 hafta boyunca verilip, 8 haftada bir tolerabilitesi, güvenliği ve etkinliği not edilmiştir. Yan etkiler olarak hafif diyare gibi gastrointestinal belirtiler ve saç dökülmesi sık olarak gözlenmiştir. Hastaların 5 tanesinde ise lupus-benzeri deri lezyonları özellikle yüz, kol ve gövdede görülüp, topikal steroid tedavisine iyi yanıt vermesine karşın, 1 hastada tedavi kesilmek zorunda kalınmıştır. Hastaların 2 tanesinde ise önceden var olan hipertansiyon şikayetleri kontrol edilemediği için kullandıkları antihipertansif ilaç dozları arttırılmıştır. Hastaların 2 tanesinde karaciğer alanin aminotransferaz enzim düzeyleri arttığı için, ilaç dozunda düşme sonucu bu bulgular gerilemiştir. Genel olarak hastaların yorgunluklarında azalma ve fiziksel fonksiyonlarında artış 24 haftalık tedavi sonrası gözlenmiştir. Serum IgG seviyeleri de azalıp, Schirmer test değerleri artmıştır. Tekrarlanan biyopsi sonuçlarında 4 hastada lenfositik infiltrasyonların ve lökositoklastik vaskülit bulgularının histopatolojik olarak azaldığı tespit edilmiştir. Yazarlar leflunomid tedavisi Sjögren sendromunda etkili ve güvenli görülmesine karşın, bu konuda kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varmışlardır (37,38).

E-Diğer Hastalıklar

1-Viral infeksiyonlar: Nguyen ve ark. yaptıkları bir çalışmada 3 pediatrik ve 1 adolesan böbrek nakilli hastada immunsupresif tedavide kullanılan mikofenolat mofetil, leflunomidle değiştirilince, hastaların tedaviye dirençli verruka vulgaris ve molluskum kontagiözum lezyonları gerilemiştir. Pediatrik organ nakillerinde immunsupresyon oluşturulduğunda infeksiyöz komplikasyonlardan kaçınmak gereklidir. İmmunsupreselerdeki dermatolojik komplikasyonlardan en önemlisi viral siğiller, önemli kozmetik problem ve deri malignite riskine yol açabilmektedir. Bu hastalarda leflunomid tedavisi başladıktan sonra teriflunomide metabolit seviyeleri 50 000-100 000 ng/mL arası tutulup immunsupresif ve antiviral özellikler arası denge sağlanmıştır. Bu hastalarda leflunomid kesilmesini gerektiren bir yan etki de gelişmemiştir. Mikofenolat mofetilden leflunomide geçilmesi verruka vulgaris ve molluskum lezyonlarında 4 organ nakilli hastada tamamen gerilemeye yol açmıştır. Yazarlar leflunomidin deri kanseri ve emosyonel strese yol

açma potansiyeline sahip verruka vulgaris lezyonlarında gerilemeye immunsupresif ve antiviral özellikleri neticesinde yol açtığı sonucuna varılmıştır. HIV ile infekte hastalarda proteaz inhibitörleri tedavisi ateroskleroz ve koroner arter hastalığı riskini arttırabilmektedir. Leflunomid ise HIV-1 infekte hastalarda T hücre sayısı ve aktivasyonunu azaltmaktadır. Yapılan bir çalışmada ise leflunomidin ritonavir adlı proteinaz inhibitörüyle rodentlerde oluşturulan dislipidemi ve lipodistrofiyi önlediği gösterilmiştir. Yazarlar çalışma sonucunda HIV-ilişkili dislipidemide leflunomidin koruyucu etkisi olabileceğini düşünmüşlerdir. Solbach ve ark. ise Leishmania major ile infekte farelerde leflunomidin letal infeksiyona karşı potent profilaktik özellikleri olduğunu göstermişlerdir (50,51,52).

2-SAPHO sendromu: Bu sendrom sinovit, akne, püstüloz, hiperostoz ve osteit ile karakterize olup, tekrarlayıcı multifokal osteomyelit, osteit, artrit gibi farklı iskelet sistemi belirtileri, palmoplantar püstüloz, püstüler psoriasis ve şiddetli akne gibi deride püstüler belirtilerle seyretmektedir. İlk kez 1987 yılında Chmato tarafından tanımlanan bu sendrom özellikle psoriatik artrit gibi spondiloartropatilerle ilişkili olup, bu grup hastalıklar arasında sayılmaktadır. Nadir gözlenen bir hastalık olduğundan, sınırlı sayıda küçük hasta gruplarıyla yapılmış tedavi çalışmaları bulunmaktadır ve genellikle tedavisi ampiriktir. Nonsteroid antiinflamatuvarlar, kortikosteroidler, sülfasalazin, metotreksat, siklosporin gibi leflunomid de bu sendromun tedavisinde kullanılabilir (53,54). Scarpato ve Tirri 2 SAPHO sendromlu olguda 20 mg/gün leflunomid tedavisiyle 1 hastada tam düzelme, ikinci hastada ise sadece akneiform lezyonlarında düzelme tespit etmişlerdir (55). Zhao ve ark. ise 38 yaşındaki bayan SAPHO sendromlu bir olguyu leflunomid ve metotreksat kombinasyonu ile başarılı bir şekilde tedavi etmişlerdir. Bu olgu sistemik steroid ve asitretin tedavilerine yanıt vermeyip, 15 mg/gün metotreksat ve 20 mg/gün leflunomid tedavisine iyi yanıt vermiş, tedavi ile deri lezyonları 3 ay içinde tamamen kaybolmuştur. Leflunomidin hiperostoz ve osteiti engelleyerek artritlik şikayetlerde de etkili olduğunu belirtmişlerdir. Dirençli SAPHO sendromlu olgu-

larda bu tedavi kombinasyonunun düşünölebileceği sonucuna varmışlardır (53).

3-Kimura Hastalığı: Kimura hastalığı nadir gözlenen, benign kronik inflamatuvar bir hastalık olup, tekrarlayıcı tümör benzeri lezyonların baş ve boyun bölgesinde oluşmasıyla karakterizedir. Dai ve ark. ise leflunomidle birlikte steroid tedavisi alan Kimura hastası bir olgu tanımlamışlardır. Bu hastada sol omuz bölgesinde tekrarlayıcı tümör benzeri kitle varlığı, eozinofili, artmış IgE düzeyleri saptanırken, böbrek tutulumu tespit edilmemiştir. Bu kombine tedavi sonucu 1 ay içinde hastanın lezyonları gerilemiş, eozinofil sayısı ve IgE düzeyleri de normale inmiştir. Kortikosteroid tedavisi tedricen kesilip leflunomid ile idame tedavisi yapılan hasta 2 yıl boyunca nüks göstermemiştir (56).

4-Relapsing Polikondrit: Relapsing polikondrit, solunum yolu komplikasyonu olabilen immunolojik kökenli bir hastalık olup, literatürde kartilaj hasarını azaltmak amacıyla leflunomid tedavisinin kullanıldığı olgular tanımlanmıştır (57).

5-Otoimmün Büllöz Hastalıklar: Özellikle büllöz pemfigoid gibi otoimmün büllöz hastalıklarda topikal potent kortikosteroidler ve oral kortikosteroidler etkili olabilmektedir. Fransa'da yapılan bir çalışmada büllöz pemfigoid tanılı 54 hastanın 14'ünde adjuvan olarak steroid dışında leflunomid, metotreksat, dapson ve mikofenolat gibi ajanlar tedavide başarılı bir şekilde kullanılmıştır. Nousari ve ark. ise büllöz pemfigoidli olguları leflunomidle başarılı bir şekilde tedavi edebilmişlerdir. Diğer standart tedavilere dirençli 2 büllöz pemfigoidli olguda leflunomid 20 mg/gün dozda kullanılmış olup, steroid tedavisi kesildikten sonra da nüks gözlenmemiştir. Her 2 hastada da idame olarak leflunomid 10 mg/gün kullanılmıştır. Leflunomidin tek veya kombine ajan olarak otoimmün büllöz hastalıklarda kullanılabilmesi için kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır (58,59).

6-Sarkoidoz: Kutanoz sarkoidozda başlıca standart tedavi ajanları arasında kortikosteroidler, antimetabolitler ve metotreksat yer almaktadır. Yeni tedavi ajanlarından leflunomid T lenfosit proliferasyonunu ve birikimini önleyerek, TNF- α baskılaması sonucu hücre-hücre kontakt aktivasyonunu bloke edip mo-

nosit aktivasyonunu baskıladığı için sarkoidoz tedavisinde kullanılabilir. Tedaviye dirençli kutanoz ve pulmoner sarkoidozlu hastaların 20 mg/gün leflunomid tedavisiyle düzeldiği bildirilmektedir. Majithia ve ark. tedaviye dirençli akciğer, sinüs ve deri tutulumu olan sarkoidozlu bir hastada 20 mg/gün leflunomid tedavisinden sonra deri belirtilerinde belirgin düzelme tespit etmişlerdir. Baughman ve ark. akciğer, göz, deri tutulumu olan sarkoidozlu 32 hastaya metotreksat ile kombine veya tek başına leflunomid tedavisi başlamışlar, bu hastalardan 25 tanesinde kısmi veya tam düzelme tespit etmişlerdir. Bu hastalardan 12 tanesi tek başına leflunomid, 13 tanesi ise leflunomid ve metotreksat kombinasyonu ile tedavi edilmiştir. Yükleme dozu 100 mg/gün 3 gün süreyle verilip, hastalar takip eden günlerde 20 mg/gün leflunomid almışlardır. İlacın yarılma ömrü yaklaşık 2 hafta olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca selektif olarak proliferasyon T hücreleri reversibl olarak tercih ettiği için, anemi, lökopeni, trombositopeni ve fırsatçı infeksiyon gibi komplikasyonlar gözlenmeyip, gastrointestinal yakınmalar sık olarak tespit edilmiştir. Leflunomidin sonuçları sarkoidozda oldukça ümit verici gözlenmesine karşın, sarkoidozda kullanımı kısıtlı olup, kanıt seviyeleri C-D düzeyinde bulunmaktadır (60,61).

7- Multisentrik Retikülohistiyoz: Lonsdale-Eccles ve ark. ise dirençli multisentrik retikülohistiyozlu bir olguya 10 mg/gün leflunomid tedavisi başladığında tedaviden birkaç hafta sonra artraljilerde düzelme, 4 ay sonra ise deri belirtilerinde düzelme tespit etmişlerdir (62).

8-Vitiligo: Awad ise leflunomidin vitiligoda etkili olabileceğini göstermiştir. Bu pilot çalışmasında 30 aktif vitiligolu hasta çalışmaya alınıp, 3 gün 100 mg/gün ve sonraki 6 hafta ise 20 mg/gün leflunomid tedavisi kullanmıştır. Hastaların %90' ında ise vitiligo aktivasyonunda durma ve lezyonlarında pigmentasyon gelişimi tespit edilmiştir. Leflunomidin melanosit hasarı yapan aktive T hücreleri sentezini inhibe edip, immunomodölatör ajan olarak vitiligo aktivitesini önlediğini düşünmüştür. Bu yüzden leflunomidin vitiligonun ilerlemesini baskılamada

etkili ve tolere edilebilen güvenli bir ilaç olabileceği sonucuna varmıştır (63).

Gelecekte Leflunomid Kullanımı

Leflunomid gibi bazı tirozin kinaz inhibitörlerinin antitümör etkileriyle deri kanserleri gibi bazı malignitelerde kullanılabileceği bazı klinik çalışmalar sonucunda ileri sürülmektedir. Platelet kökenli büyüme faktör sinyalleri hücre yüzeyindeki tirozin kinaz reseptörleriyle büyüme, çoğalma ve farklılaşma gibi değişik hücre fonksiyonlarını uyarabilmektedir. Leflunomid platelet kökenli büyüme faktörü reseptörünü inhibe ederek, platelet kökenli büyüme faktörü ilişkili hücre sinyalini baskılamaktadır. Leflunomidin inhibe ettiği bu reseptörler solit tümörlerde stroma etrafında yoğun bir şekilde eksprese edilmektedir. Preklinik çalışmalarda leflunomidin geniş spektrumlu antitümör aktivitesi olduğu gösterilmiştir. Bu konuda yapılmış bir faz 3 çalışmada leflunomidin prostat kanserinde etkinliği olduğu gösterilmiş olup, ilerde melanom gibi deri kanserlerinde de kullanım ihtimali olabilecektir. Leflunomid ayrıca otoimmün kökenli sistemik lupus eritematosus, sistemik vaskülit ve Wegener granulomatozu gibi hastalıklarda, rat modellerinde ise alerjik astım, deneysel üveit, antikor ilişkili glomerulonefrit ve tubulonefritlerde etkili bulunmuştur. Bu bulgular ilerde Behçet hastalığı gibi yeni immün kökenli hastalıklarda da kullanılabileceği konusunda ümit verebilir (64,1,2,3).

Sonuç

Leflunomid, etkin olduğu güçlü kanıtlarla desteklenen romatoid artrit, psoriasis ve psoriatik artrit dışında, farklı dermatolojik endikasyonlarda da kullanılabilmektedir. Ancak bu hastalıklardaki etkinliğinin tespiti için çok merkezli, geniş serili çalışmalara ihtiyaç olduğu aşikardır. Leflunomid bu hastalıklarda 3. seçenek tedavi ajanları arasında yer almasına karşın, diğer ilaçlara direnç varlığında seçilebilecek seçeneklerden biridir.

Kaynaklar

1. Mehta V, Kisalay S, Balachandran C. Leflunomide. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009; 75: 422-424

2. Güzel R. Romatoid Artrit ve Hastalığı Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar. *FTR* 2008; 54: 25-30.

3. Claussen MC, Korn T. Immune mechanisms of new therapeutic strategies in MS — Teriflunomide. *Clin Immunol* 2012; 142: 49-56.

4. Sehgal VN, Verma P. Leflunamide: dermatologic perspective. *J Dermatol Treat* 2013; 24: 89-95.

5. Leban J, Vitt D. Human dihydroorotate dehydrogenase inhibitors, a novel approach for the treatment of autoimmune and inflammatory diseases. *Arzneimittelforschung* 2011; 61: 66-72.

6. Teschner S, Burst V. Leflunamide: a drug with a potential beyond rheumatology. *Immunotherapy* 2010; 2: 637-650.

7. Pinto P, Dougados M. Leflunomide in clinical practice. *Acta Reum Port* 2006; 31: 215-224.

8. Frieling U, Luger TA. Mycophenolate mofetil and leflunomide: promising compounds for the treatment of skin diseases. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 562-565.

9. Boyd AS. Leflunomide in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66: 673-679.

10. Schmitt J, Wozel G, Pfeiffer C. Leflunomide as a novel treatment option in severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2004; 150: 1182-1185.

11. Wozel G, Vitéz L, Pfeiffer C. Severe atopic dermatitis and leflunomide: First clinical experience and highlights of pertinent experimental data. *Dermatology Online J* 2006; 12: 6.

12. Jarman ER, Kuba A, Montermann E, Bartlett RR, Reske-Kunz AB. Inhibition of murine IgE and immediate cutaneous hypersensitivity responses to ovalbumin by the immunomodulatory agent leflunomide. *Clin Exp Immunol* 1999; 115: 221-228.

13. Weigmann B, Jarman ER, Sudowe S, Bros M, Knop J, Reske-Kunz AB. Induction of regulatory T cells by leflunomide in a murine model of contact allergen sensitivity. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 1524-1533.

14. Mrowka C, Thoene GH, Langer KH, Bartlett RR. Prevention of the acute graft-versus-host disease (GVHD) in rats by the immunomodulating drug leflunomide. *Ann Hematol* 1994; 68: 195-199.

15. Boyd AS. Successful treatment of recalcitrant eczematous dermatitis with leflunomide. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69: 148-149.

16. Unizony S, Stone JH, Stone JR. New treatment strategies in large vessel vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25: 3-9.

17. Kötter I, Henes JC, Wagner AD, Look J, Gross WL. Does glucocorticosteroid-resistant large-vessel vasculitis (giant cell arteritis and Takayasu arteritis) exist and how can remission be achieved? A critical review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30(1 Suppl 70): S114-129.

18. Hellmich B, Lamprecht P, Gross WL. Advances in the therapy of Wegener's granulomatosis. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 25-32.

19. Alibaz-Oner F, Aydin SZ, Direskeneli H. Advances in the diagnosis, assessment and outcome of Takayasu's arteritis. *Clin Rheumatol* 2013; 32: 541-546.
20. de Souza AW, da Silva MD, Machado LS, Oliveira AC, Pinheiro FA, Sato EI. Short-term effect of leflunamide in patients with Takayasu arteritis: an observational study. *Scand J Rheumatol* 2012; 41: 227-230.
21. Haberhauer G, Kittl EM, Dunky A, Feyertag J, Bauer K. Beneficial effects of leflunamide in glucocorticoid- and methotrexate-resistant Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 477-478.
22. Adizie T, Christidis D, Dharmapaliah C, Borg F, Dasgupta B. Efficacy and tolerability of leflunamide in difficult-to-treat polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: a case series. *Int J Clin Pract* 2012; 66: 906-909.
23. Non-biologic remission maintenance therapy in adult patients with ANCA-associated vasculitis: A systematic review and network meta-analysis. Hazlewood GS, Metzler C, Tomlinson GA, Gross WL, Feldman BM, Guillevin L, Pagnoux C. *Joint Bone Spine* 2013; 5: 1-5.
24. Stasi R. An overview of pharmacotherapy for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Drugs Today (Barc)* 2010; 46: 919-928.
25. Hachulla E. Dermatomyositis and polymyositis: clinical aspects and treatment. *Ann Med Interne (Paris)* 2001; 152: 455-464.
26. Sangle VS, Sangle SR, D'Cruz DP. Leflunamide as a remission-maintaining therapy in difficult-to-treat dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 723.
27. Gómez Rodríguez N, Zulaica Garate A. Development of dermatomyositis in a woman with rheumatoid arthritis treated with leflunamide. *Ann Med Interna* 2005; 22: 300-301.
28. Boswell JS, Costner MI. Leflunamide as adjuvant treatment of dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 403-406.
29. Suess A, Sticherling M. Leflunamide in subacute cutaneous lupus erythematosus - two sides of a coin. *Int J Dermatol* 2008; 47: 83-86.
30. Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. Cutaneous lupus erythematosus: Update of therapeutic options. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: e195-213.
31. Pego-Reigosa JM, Coboibanez T, Calvoalen J, Loza-Santamaria E, Rahman A, Munoz-Fernandez S, Ruafigueroa I. Efficacy and Safety of Nonbiologic Immunosuppressants in the Treatment of Nonrenal Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review. *Arth Care Res* 2013; 11: 1775-1785.
32. Wu GC, Xu XD, Huang Q, Wu H. Leflunamide: friend or foe for systemic lupus erythematosus? *Rheumatol Int* 2013; 33: 273-276.
33. Remer CF, Weisman MH, Wallace DJ. Benefits of leflunamide in systemic lupus erythematosus: a pilot observational study. *Lupus* 2001; 10: 480-483.
34. Kessel A, Toubi E. Leflunamide in systemic lupus erythematosus. *Harefuah* 2002; 141: 355-357.
35. Gordeev AV, Mutovina ZI, Nasankaeva EK. Effective treatment of systemic sclerosis with leflunomide. *Ter Arkh* 2005; 77: 57-58.
36. Sebastiani M, Giuggioli D, Vesprini E, Caruso A, Ferri C. Successful treatment with leflunomide of arthritis in systemic sclerosis patients. *Rheumatology* 2006; 45: 1175-1176.
37. Coaccioli S, Giuliani M, Puxeddu A. The therapy of Sjogren's syndrome: a review. *Clin Ter* 2007; 158: 453-456.
38. van Woerkom JM, Kruize AA, Geenen R, van Roon EN, Goldschmeding R, Verstappen SM, van Roon JA, Bijlsma JW. Safety and efficacy of leflunomide in primary Sjögren's syndrome: a phase II pilot study. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1026-1032.
39. Behrens F, Finkenwirth C, Pavelka K, Štolfa J, Šipek-Dolnicar A, Thači D, Burkhardt H. Leflunamide in psoriatic arthritis: results from a large European prospective observational study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65: 464-670.
40. Kaltwasser JP. Leflunamide in psoriatic arthritis. *Autoimmun Rev* 2007; 6: 511-514.
41. Babić-Naglić D, Anić B, Novak S, Grazio S, Martinavi? Kaliterna D. Treatment of rheumatoid and psoriatic arthritis - review of leflunamide. *Reumatizam* 2010; 57: 161-162.
42. Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, Rosen CF, Behrens F, Jones P, Wollenhaupt J, Falk FG, Mease P. Treatment of Psoriatic Arthritis Study Group. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1939-1950.
43. Naldi L, Rzany B. Psoriasis (chronic plaque). *Clinical Evidence* 2009; 01: 1706.
44. Ali ME, Rahman GMM, Akhtar N, Wahab MA, Rashid MM, Islam AZMM. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of plaque type psoriasis. *J Pakistan Assoc Dermatologists* 2009; 19: 18-22.
45. Wetter DA. Palmoplantar pustulosis. *CMAJ* 2013; 185: 982.
46. Tlacuilo-Parra JA, Guevara-Gutiérrez E, Rodríguez-Castellanos MA, Ornelas-Aguirre JM, Barba-Gómez JF, Salazar-Páramo M. Leflunomide in the treatment of psoriasis: results of a phase II open trial. *Br J Dermatol* 2004; 150: 970-976.
47. Cuchacovich M, Soto L. Leflunomide decreases joint erosions and induces reparative changes in a patient with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 942-943.
48. Reich K, Hummel KM, Beckmann I, Mössner R, Neumann C. Treatment of severe psoriasis and psoriatic arthritis with leflunomide. *Br J Dermatol* 2002; 146: 335-336.
49. Melwani PM, Peñate Y, Guillermo N, Soler E, Hernández-Machín B, Borrego L. Leflunamide in the treatment of palmoplantar pustulosis. *Arch Dermatol* 2009; 145: 1224-1226.

50. Nguyen L, McClellan RB, Chaudhuri A, Alexander SR, Chen SF, Concepcion W, Grimm P. Conversion from tacrolimus/mycophenolic acid to tacrolimus/ leflunamide to treat cutaneous warts in a series of four pediatric renal allograft recipients. *Transplantation* 2012; 94: 450-455.
51. Mencarelli A, Francisci D, Renga B, D'Amore C, Cipriani S, Basile F, Schiaroli E, Baldelli F, Fiorucci S. Ritonavir-induced lipoatrophy and dyslipidaemia is reversed by the anti-inflammatory drug leflunamide in a PPAR- γ -dependent manner. *Antivir Ther* 2012; 17: 669-678.
52. Solbach W, Asmuss PA, Zimmermann S, Humborg C, Röllinghoff M. Protective effect of leflunomide on the natural course of *Leishmania major*-induced disease in genetically susceptible BALB/c mice. *Int J Immunopharmacol* 1995; 17: 481-488.
53. Zigang ZHAO, Ying LI, Yuanyuan LI, Hua ZHAO, Hengjin LI. Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis (SAPHO) syndrome with review of the relevant published work. *J Dermatol* 2011; 38: 155-159.
54. Olivieri I, Padula A, Palazzi C. Pharmacological management of SAPHO syndrome. *Expert Opin Investig Drugs* 2006; 15: 1229-1233.
55. Scarpato S, Tirri E. Successful treatment of SAPHO syndrome with leflunomide. Report of two cases. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 731.
56. Dai L, Wei XN, Zheng DH, Mo YQ, Pessler F, Zhang BY. Effective treatment of Kimura's disease with leflunamide in combination with glucocorticoids. *Clin Rheumatol* 2011; 30: 859-865.
57. Maimon N, Lee P, Paul N, Hwang D, Marras TK, Keshavjee S, Chan CK. Tracheobronchial involvement as a sole manifestation of relapsing polychondritis. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2010; 17: 5-10.
58. Doffoel-Hantz V, Sparsa A, Marin B, Durox H, Bonnetblanc JM, Bédane C. One year follow-up of patients with bullous pemphigoid. *Ann Dermatol Venereol* 2009; 136: 407-411.
59. Nousari HC, Anhalt GJ. Bullous pemphigoid treated with leflunomide: a novel immunomodulatory agent. *Arch Dermatol* 2000; 136: 1204-1205.
60. Baughman RP, Lower EE. Leflunomide for chronic sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004; 21: 43-48.
61. Majithia V, Sanders S, Harisdangkul V, Wilson JG. Successful treatment of sarcoidosis with leflunomide. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 700-702.
62. Lonsdale-Eccles AA, Haworth AE, McCrae FC, Young-Min SA. Successful treatment of multicentric reticulohistiocytosis with leflunomide. *Br J Dermatol* 2009; 161: 470-472.
63. Awad SS. Leflunomide is a possible deactivator for vitiligo, a pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 1171-1175.
64. Arora A, Scholar EM. Role of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 315: 971-979.