



ROMATOLOJİDE İLAÇ KULLANIMI



Yrd. Doç.Dr. Levent Yazmalar
DÜTF FTR

- **Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)**
- **Kortikosteroidler**
- **Hastalık modifiye edici ajanlar**
- **Biolojik ajanlar**

ROMATOLOJİDE İLAÇ KULLANIMI

- Romatolojik hastalıklarda etkenin ne olduğu tam bilinmemekle birlikte immün sistem kendi hücre ve dokularını yabancı patojen olarak algılar ve immün reaksiyonları başlatır

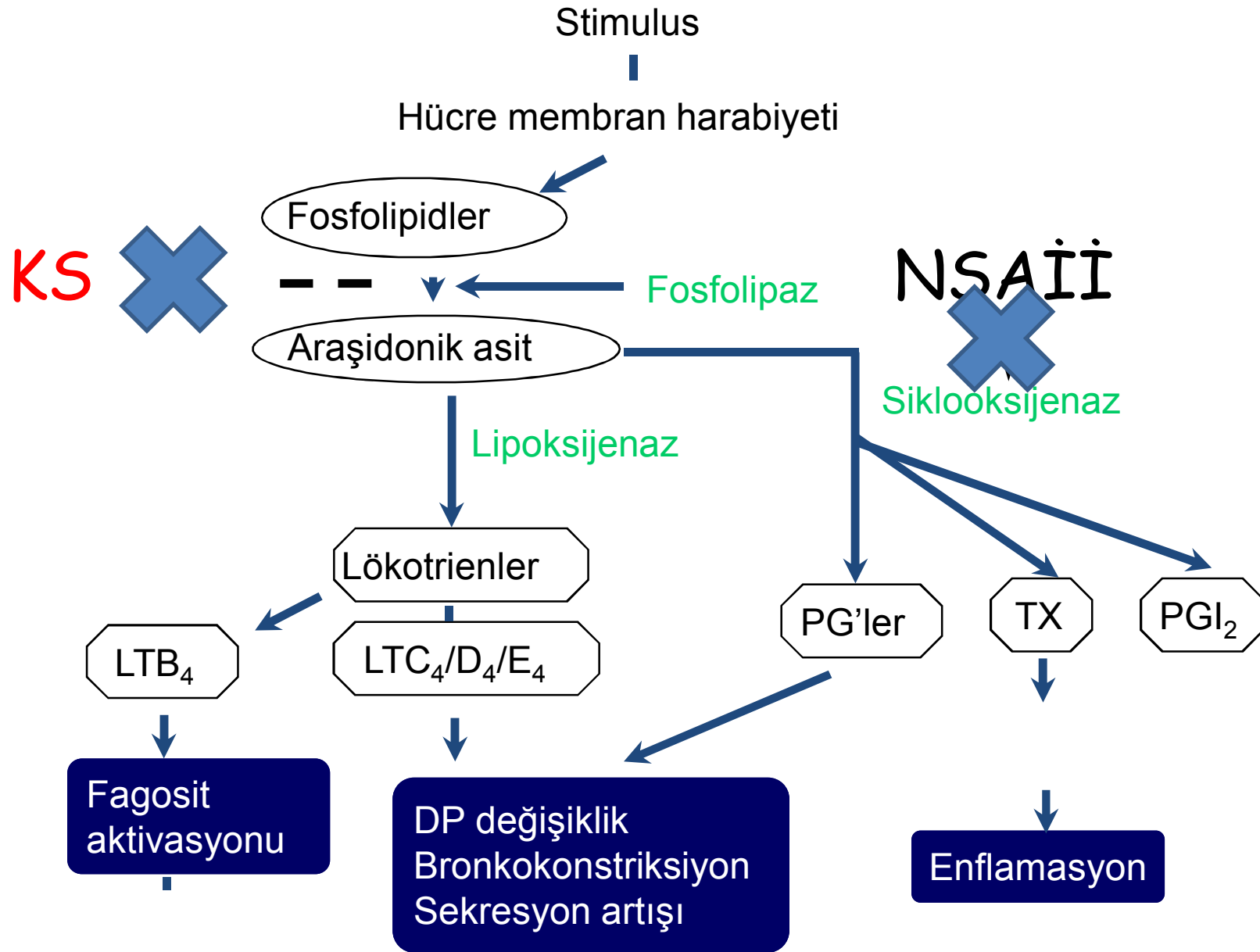
ROMATOLOJİDE İLAÇ KULLANIMI

- Romatolojik hastalıklarda da erken tanı ve tedavi önemlidir. Zira ilerlemiş romatolojik hastalıklar neticesinde sakatlık gelişebilir
- Hastalığın seyri, akut alevlenmeler, organ ya da sistem tutulumları tedavi seçeneklerini belirler

NSAII ETKİLERİ

- ANTIİNFLAMATUAR ETKİ
- ANALJEZİK ETKİ
- ANTIPIRETİK ETKİ
- ANTIAGREGAN ETKİ

- Enflamatuvar yanıtlar genellikle 3 fazda ortaya çıkar
 - Akut enflamasyon
 - İmmün yanıt
 - Kronik enflamasyon



NSAİİ-ANTIİNFLAMATUAR ETKİ

Siklooksijenaz (COX) enzimi/COX-1

- COX-1 inhibe olursa, PGI₂ oluşumu azalır ve gastrik yan etkiler meydana gelir.
- PGE₂ baskılanması böbrek fonksiyonlarını bozar
- Renal kan akımında ve renin salınımında azalma, tübüler fonksiyonlarda bozulma ve akut renal yetmezlik ile sıvı retansiyonu oluşur.

NSAİİ-ANTIİNFLAMATUAR ETKİ

Siklooksijenaz (COX) enzimi/COX-2

- *İnflamasyonlu dokularda* prostaglandin üretiminden sorumlu olan, inflamatuvar uyarılar ile indüklenen bir izoenzimdir.
- Uyarılarla lökositler, vasküler düz kas h.leri, romatoid sinoviositler ve beyin nöronlarında proenf. PG üretimi için o.ç.
- İltihap hücrelerinde IL-1, TNF gibi sitokinlerin ve diğer iltihap mediyatörlerinin aktivasyonu sonucu hızla üretilirler

NSAİİ-ANALJEZİK ETKİ

- Aljezik meditörler(histamin ,seratonin, bradikinin,P maddesi,anjiotensin)
- Hiperanaljezik ağrı mediatörleri prostasiklin ve prostoglandin duyusal sinir uçlarının aljezik etkenlere karşı duyarlılığını artırır
- Ağrı oluşumunda lokal prostoglandin ve prostasiklin, (periferik) ağrılı impulsun santral sinir sistemine iletilmesinde rol alırlar

NSAİD-ANALJEZİK ETKİ

- Periferik etkilidirler
- NSAİİ lardan lipofilik yapıda olanlar santral sinir sistemini daha fazla etkiler ve daha iyi analjezik etki gösterirler

NSAİİ

- Başlangıçta semptomatik tedavi sağlandıktan sonra uzun dönem ve sürekli NSAİİ tedavisi konusunda fikir birliği yoktur
- Düzenli NSAİİ kullanımının terapötik etkinin sürmesini sağladığı vurgulanmakta ancak GIS, kardiyak ve renal toksisite nedeniyle genel yaklaşım uzun dönem kullanımdan kaçınmak yönündedir
 - Etkili en düşük doz, en kısa süre



NSAİİ-YAN ETKİLERİ

- Gastrointestinal sistem
- Santral sinir sistemi
- Hematopoetik sistem
- Böbrek
- Deri
- Karaciğer

GIS yan etkisi

- Peptik ülser öyküsü olan hastalarda kanama riski 9 kat fazladır. Çoklu ilaç riski 2 kat artırır
- Komplikasyonlarını azaltmak için NSAİİ en az dozda tutulmalı
- Daha az irritasyon yapan ilaçlar seçilmeli
- Misoprostol (PGE1- *Cytotec*) ile birlikte verilmesi GIS komplikasyonlarını %40 oranında azaltır
- NSAİİ tedavisi uzun süreli ise proton pompa inh verilmeli
- H2 res antagonistleri duodenal ülseri önler

Hepatik yan etkiler

- Asetaminofen, diklofenak, sulindak ve fenilbutazon yüksek risk
- İbuprofen ve ketoprofen düşük risk
- NSAİİ'lerin hepatotoksik etkisi serum transaminaz seviyesi, kolestatik toksik etkisi bilirubin ve alkalen fosfataz artışı ile seyreder

Renal yan etkileri

- *GIS*'den sonra, *NSAİİ*'lerin en zararlı olduğu ikinci organ böbrektir
- Böbrekte vazodilatatör etkili *PGE2* ve *PGI2* sentezini inhibe eder
- Renal kan akımını, renin salgılanmasını, glomerül filtrasyon hızını, su ve tuz atılımını azaltarak retansiyona neden olurlar

Renal yan etkileri

- Renal toksisiteden korunmak için hastalar iyi hidrate edilmelidir
- Predispoze olan hastalara, renal COX-1' i en az inhibe eden NSAİİ en düşük doz verilmelidir
- Serum kreatin ve elektrolit seviyesi 5-7 günde bir tekrarlanmalıdır
- Renal yetersizliği olanlarda, plazma yarı ömrü kısa, düşük böbrek atılımı olan veya başlıca eliminasyon yolu böbrek olmayan NSAİİ seçilmelidir

Hematolojik yan etkileri

- NSAİİ'ler antitrombotik etkilidirler
- Kanama süresini uzatabilirler
- Cerrahi girişimlerden önce, YÖ'nün yaklaşık 4-5 katı zaman önce kesilmelidir
- Heparin gibi antikoagulan ilaç alanlarda ve 60 yaş üzerinde risk daha fazladır
- NSAİİ'lere bağlı en yaygın bozukluk kronik kan kaybından dolayı demir eksikliği anemisi

Kardiovasküler yan etkileri

- Vazokonstriktif ve antinatriüretik yan etkilerinden dolayı kan basıncı yükselir
- En çok indometazin ve naproksen ile görülür.
- Kan hacmi ile kalp atış hacmini artırdığı ve hiperkalemiye bağlı EKG değişiklikleri bildirilmiştir

Hipersensivite yan etkisi

- Bronkodilatatör prostaglandinlerin inhibisyonu sonucu bronşiyal astmalı hastalarda akut astmatik atağa yol açabilir
- En sık tolmetin ve zomepirak ile anaflaktik reaksiyonlar bildirilmiş

Dermatolojik yan etkisi

- Yaygın, fakat genellikle hafiftir
- En sık yan etki naproksen, sulindak, diklofenak, diflunisal, piroksikam, zomepirak, meklofemat sodyum ve benoksaprofen ile görülür
- Stevens-Johnson sendromu olgularının %25 kadarı ölümlle sonuçlanabilmektedir

Santral sinir sistemi yan etkisi

- İndometazin, naproksen veya ibuprofen alan yaşlı hastalarda bilinç bozukluğu, hafıza kaybı, konsantrasyon zorluğu, konfüzyon, personalite değişiklikleri, unutkanlık, depresyon, uykusuzluk ve paranoid reaksiyonlar görülebilir
- İbuprofen, sulindak, tolmetin alan hastalarda akut aseptik menenjit görülebilir

Eklem kıkırdağı yan etkisi

- NSAİİ ilaçlar, proteoglikan sentezini inhibe eder
- Bu inhibitör etki osteoartritik kıkırdakta daha belirgin
- Tiaprofenik asidin kıkırdak üzerine zararlı etkisi olmadığı, kondroprotektif etkili olduğu bildirilmektedir

NSAİİ ile Etkileşim

Artan ilaçlar

- Antikoagölan
- Hipoglisemik
- Digoksin
- Metotreksat
- Lityum
- Fenitoin

Azalan ilaçlar

- Tiazid ve halka diüretik
- Antihipertansifler

NSAİİ Kullanım Yolları

İlacın dozu, absorpsiyonu, kana geçiş hızı ve derecesi etki ve yan etkiyi değiştirmektedir

Oral uygulamada

- Absorpsiyonun tam olmaması
- Barsaklarda metabolize olması veya intrahepatik dolaşımdan safra ile atılması
- Plazma doruk düzeylerine erişme sürelerinin farklı olması ilacın biyoyararlanımını değiştirir

Suppozituar formları

- Rektal yoldan hızla absorbe edilerek dolaşıma katılır
- Rektal yolla kullanım, ilacın doğrudan mide irritasyonunu önler
- Rektal irritasyona sebep olabilir

NSAİİ Kullanım Yolları

Parenteral kullanım

- Avantajları; direkt gastrointestinal irritasyona maruz kalınmaması
- Absorbsiyonun hızlı olması
- Etkin plazma konsantrasyonuna çabuk ulaşılmasıdır

Topikal kullanım

- İlaç sürüldüğü yerdeki kas, tendon, sinovyal dokuda toplandığından sistemik yan etki azalmaktadır

NSAİİ Kullanım ilkeleri

- Hemen etki gerektiren durumlarda kısa yarı ömürlü NSAİİ'ler seçilmelidir
- NSAİİ kombinasyonlarından kaçınılmalıdır. Romatoid artritte uzun süreli NSAİİ kullanımı gerektiğinden günde 1-2 kez alınacak bir ilaç hasta uyumunu artıracaktır
- Başlangıç dozu yeterli olmazsa başka bir ilaca geçmeden önce doz artırımını denemelidir
- Osteoartrozda kısa yarı ömürlü ilaçlardan uygun olan en düşük dozda başlanmalı ,cevap alınamıyorsa doz artırmak yerine başka bir grup ilaca geçilmelidir
- Osteoartrozda sürekli ilaç kullanımı yerine semptomlar ortaya çıktıkça ilaç alınmalıdır
- Ankilozan spondilit,akut gut ve psödogutta yüksek doz kullanılmalıdır

KORTİKOSTEROİDLER

- Kortikosteroidler inflamatuvar romatizmal hastalıkların tedavisindeki en önemli silahlarımızdır
- Tıpta "iki ucu keskin bıçak" tabiri kortikosteroidler için söylenmiştir
- İyi romatolog kortizonu iyi kullanan hekim demektir
- Akılcı kullanım ve bazı önlemler ile kortikosteroid yan etkilerinin çoğundan korunulabilir
- Hastalar ve hekimler arasında yaygın olan steroid korkusu ve steroid fobisi de önemli bir sorundur
- Bunca yeni gelişmeye karşın tıpta kortikosteroidlerin yerini alabilecek bir ilaç henüz bulunamamıştır

KORTİKOSTEROİDLER

- Kortikosteroidler adrenal korteks tarafından salgılanan steroid yapılı kortizol ve aldosteron gibi hormonlar ve bunların sentez suretiyle yapılan aynı yapıdaki analoglarıdır
- Sentez ve salınımın kontrolü ön hipofizden salgılanan ACTH tarafından yapılır
- Plazma yarılanma ömrü 90 dakika
- Metabolizması karaciğerde gerçekleşir

KORTİKOSTEROİDLER

- Sentetik steroidler oral alım sonrası mide barsak kanalından tam olarak absorbe edilir
- Oral alımdan 2-8 saat sonra maksimum plazma düzeyine ulaşılır
- Oral kullanımda tek doz halinde sabah ya da total dozun $\frac{2}{3}$ ü sabah, $\frac{1}{3}$ ü öğleden sonra ya da akşam olacak şekilde 2 doz halinde verilir
- Günde 2 kez kullanım ile istenmeyen ACTH inhibisyonunun önüne geçilebilir ve gün içi ritmi taklit eden bir profil oluşturulur

KORTİKOSTEROİDLER

- Antiinflamatuvar Etki:Kortikosteroidler akut ve özellikle kronik inflamasyonu etkenden bağımsız olarak inhibe eder
- Fizyolojik dozlarda immünite üzerine etkileri yoktur ancak yüksek dozlarda hücreesel immüniteyi baskılar
- Kanda Hb düzeyi,eritrosit,nötrofil,trombosit sayılarını artırır;lenfosit,eozinofil,monosit,bazofil sayılarını azaltır

2012 Eylül TUS

Yirmi sekiz yaşında kadın hasta, el bilekleri ve parmak eklemlerinde 6 aydan beri devam eden ağrı ve şişlik yakınmalarıyla başvuruyor. Öyküsünden 6 yıl önce romatoid artrit tanısı aldığı ve metotreksat ile 4 mg/gün metil prednizolon tedavisi başladığı öğreniliyor. Altı yıl önceki hematolojik incelemeleri normal olan hastanın şimdiki hematolojik incelemesinde lökosit sayısı 2100/mm³, %82 lenfosit ve %16 polimorfonükleer lökosit olarak bulunuyor. Bu hastadaki miyelosupresyona aşağıdakilerden hangisi neden olmaz?

- A) Sistemik lupus eritematozus ile birliktelik
- B) Amiloidoz
- C) Metotreksat toksisitesi
- D) Uzun süre kortikosteroid kullanımı
- E) Felty sendromu

Cevap:D

2012 Nisan TUS

Aşağıdakilerden hangisi, travmaya sistemik yanıtta antiinflamatuvar etki gösteren sitokinlerden biridir?

A) IL-2 B) IL-5 C) IL-6 D) IL-8 E) IL-10

Cevap E

KORTİKOSTEROİDLER

- Yüksek doz kullanımda Ca un barsaktan absorpsiyonunu azaltıp Ca ve P un böbrekten atılımını arttırır
- PTH da sekonder yükselme yapar
- Protein matriks sentezini inhibe ederek osteoblastik etkinliği azaltır,PTH salınımını arttırarak osteoklastik etkinliği arttırır
- Bu mekanizmalar sonunda osteoporoz oluşumu hızlanır

KORTİKOSTEROİDLER

- Yüksek dozda uzun süre kullanım ile protein metabolizmasına katabolik etki nedeniyle çizgili kasta erime, halsizlik ve çabuk yorulma yapar
- Ön hipofizden ACTH salınımını inhibe ederek adrenal korteks atrofisine yol açar. ACTH inhibisyonunun olmaması için yeterli minimum doz ile tedaviye devam edilmeli ve ACTH düzeyinin maksimum olduğu sabah saatlerinde ilaç verilmelidir

Kortikosteroid Kullanılan Romatolojik Hastalıklar

Artritler : Osteoartrit

Romatoid artrit

Ankilozan spodilit

Kollajen doku hastalıkları:

Sistemik lupus eritamatozus

Polimyaljia romatika

Dermatomyozit, polimiyoziit

Sarkoidoz

Poliartritis nodosa

Akut romatizmal ateş

Kompleks bölgesel ağrı sendromu

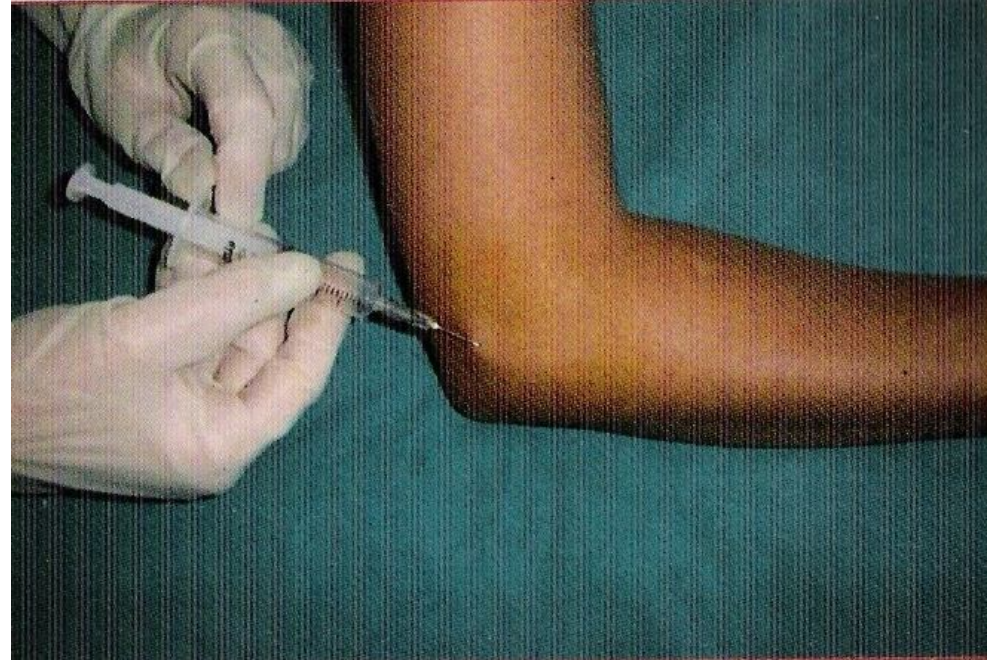
Vaskulitler

Fibromyalji

Gut,pseudogut

Behçet

ve lokal enj



KORTİKOSTEROİD YAN ETKİLERİ

- İatrojenik Cushing Sendromu
- Mental eksitasyon ya da depresyon
- Peptik ülser oluşumu
- Yara iyileşmesinde gecikme
- Cilt atrofisi



KORTİKOSTEROİD YAN ETKİLERİ

- Fungal ve viral infeksiyonlara yatkınlık
- Diabet oluşumu
- Myopati ve halsizlik
- Ödem ve hipokalemi
- Göz içi basınç artışı
- Büyümenin supresyonu



KONTRENDİKASYONLAR



- Kesin Kontrendikasyonlar
 - Aktif tüberküloz bulunması
 - Gözde herpes simpleks keratiti
- Relatif Kontrendikasyonlar
 - Viral/fungal infeksiyon
 - Gebelik
 - Diabetes Mellitus
 - Hipertansiyon
 - Osteoporoz
 - Peptik ülser
 - Konjestif kalp yetmezliği

Sistemik Antiromatizmal İlaçlar

DMARD (disease modifying antirheumatic drugs

- Hidroksiklorokin
- Sülfasalazin
- Metotreksat
- Leflunamid

Biyolojik DMARD

- Etanersept
- İnfliksımab
- Adalimumab
- Rituksımab
- Anakinra
- Abatasept

HASTALIĞIN SEYRİNİ DEĞİŞTİREN İLAÇLAR (DMARD)

- Analjezik etkileri yoktur.
- Klinik fayda sağlamadan önce haftalar veya aylar geçebilir (3 hafta-3 ay).
- Hastalık sürecini hafifletirler ancak kronik inflamasyon bir derece devam eder.
- Hastalık genellikle ilaç kesildikten sonra nükseder.
- Laboratuvar bulgularını düzeltebilirler.
- Eklem erozyonlarının ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir.

METOTREKSAT

- En sık kullanılan DMARD
- Aktif hücre bölünmesinde DNA sentezinde kritik bir enzim olan dihidrofolat redüktazı inhibe eder-folik asid antagonisti
- Hem anti-inflamatuar hem de immünsüpresif özelliklere sahiptir
- Düşük dozlarda anti-inflamatuar
- Teratojen
- Biyolojik ajanlarla birlikte kullanımda etkinlik artışı

METOTREKSAT

- Subcutan da uygulanabilir
- Yan etki
 - Mukozit
 - Kemik iliği supresyonu
 - Hepatosellüler hasar
 - İnterstisyel pnömoni
- Folik asit veya lökoverin (Antrex®) ile yan etkiler engellenebilir
- Folat antagonisti olan trimetoprim (Bactrim®) ile kullanımından kaçınılmalıdır

Metotreksatın yan etkileri

- Sık görülen yan etkiler
 - Bulantı, kusma
 - İştahsızlık, diyare
 - Ağızda aft
- Önemli yan etkiler
 - Karaciğer toksisitesi
 - Kemik iliği baskılanması
 - Akut/subakut hipersensitivite pnömonisi
 - Alopesi
 - Baş ağrısı



ANTİMALARYAL İLAÇLAR

- Antijen işleyen hücrelerin sitoplazma Ph' sını artırarak antijen sunumunu bozdukları düşünülmektedir
- Hidroksiklorokininin tek başına radyografik hasarı önlediği veya azalttığına dair veri bulunmamaktadır
- Klorokin daha güçlü görünmektedir fakat daha toksiktir

ANTİMALARYAL İLAÇLAR

- Erken hafif hastalıkta kullanılmaktadır, diğer DMARD' lara ilave olarak verilebilir
- 200-400 mg/gün (<6.5 mg/kg/gün)
- Oküler toksisite
- Metotreksat' tan daha az etkili fakat daha güvenilirdir



Sulfasalazin

(Salazoyprin)

- Antibakteriyal ve antiinflamatuvar etkili bir sulfanamiddir
- Lökotrienlerin ve lipoksijenaz ürünlerinin oluşumunu inhibe ederek etkisini gösterir
- IL-2 ile indüklenen T hücre proliferasyonunu inhibe eder
- IL-1 üretimini azaltır



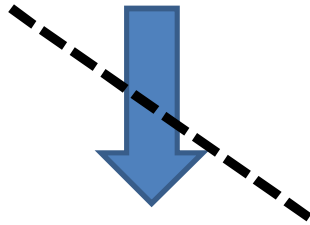
Leflunomid (ARAVA®)

- Pirimidin sentezini inhibe ederek T lenfositlerde antiproliferatif etkili bir antimetabolit
- Aktif metaboliti 2 haftalık yarı ömüre sahip
- Çalışmalarda 1 yılın sonunda metotreksat ve sülfasalazine benzer sonuçlar
- Tedavi başlangıcından 1 ay sonra hastalık aktivitesinde iyileşme

Leflunomid

- Teratojen
- Gebelik öncesi hem erkek hem kadın ilacı kesmeli ve kolestiramin kullanılmalı
- Tamamen eliminasyonu 2 yılı bulabilir.
- 3 gün süre ile 100 mg/gün yükleme dozu sonra 10-20 mg/gün idame dozu
- Yan etki
 - İshal, döküntü, geri dönüşümlü saç dökülmesi
 - Karaciğer enzim yüksekliği (%10 hasta)

Th2 Lenfosit



IL-4, IL-6
IL-10



Leflunomid
Metotreksat

B Lenfosit veya Plazma hücresi



Antikorlar

Kronik Enflamasyonun Bazı Mediatorleri

Mediator	Kaynaklar	Primer etkileri
IL1,2,3	Makrofajlar T lenfositleri	Lenfosit aktivasyonu PG üretimi
GM-CSF	T lenfositleri Endotelyal hücreler Fibroblastalar	Makrofaj ve granülosit aktivasyonu
TNF- α	Makrofajlar	PG üretimi
Interferonlar	Makrofajlar Endotelyal hücreler T lenfositleri	Çok yönlü
PDGF		Fibroblast kemotaksisi proliferasyon

BİYOLOJİK AJANLAR

ETANERSEPT (ENBREL®)	TNF- α
İNFLİKSİMAB (REMICADE®)	TNF- α
ADALİMUMAB (HUMİRA®)	TNF- α
ANAKİNRA (KİNERET®)	IL-1 RESEPTÖR
ABATASEPT (ORENCİA®)	T HÜCRE EK UYARAN YOLU
RİTUKSİMAB (MABTHERA®)	CD20+ B HÜCRE
GOLİMUMAB (SİMPONİ®)	TNF- α
TOCİLİZUMAB (ACTEMRA®)	IL-6 RESEPTÖR

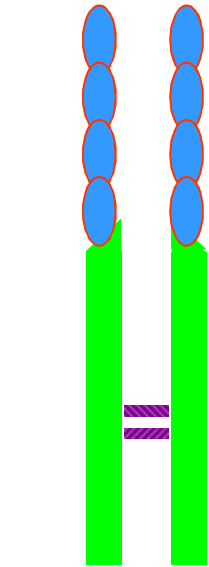
- Biyolojik ajanların isimlendirilmesinde belirli kısaltmalar kullanılmaktadır:
- --cept: reseptör füzyon proteinleri
- --mab: monoklonal antikolar
- --ximab: şimerik monoklonal antikolar
- --(z)umab: insan monoklonal antikoları

Tedavi ÖNCESİ

- Öykü ve fizik muayene
- Tam kan ve biyokimya incelemeleri
- Tüberkülin deri testi
- AC grafisi
- EKG (Rituksimab)
- Aşılama: pnömokok, influenza
- Hepatit B ve C taraması

TNF- α İnhibitorleri

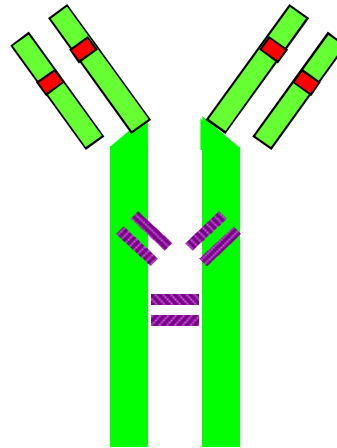
p75-insan-TNF-
reseptör-IgG1-Fc-
füzyo p75-insan-TNF-
reseptör-IgG1-Fc-
füzyon protein n
proteini



Etanersept

(*Enbrel*®)

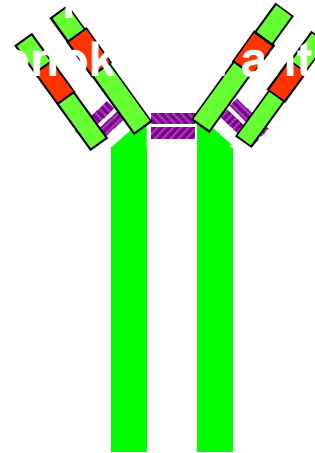
İnsan IgG
monoklonal
antikoru



Adalimumab

(*Humira*®)

Kimerik fare-insan
monoklonal antikoru



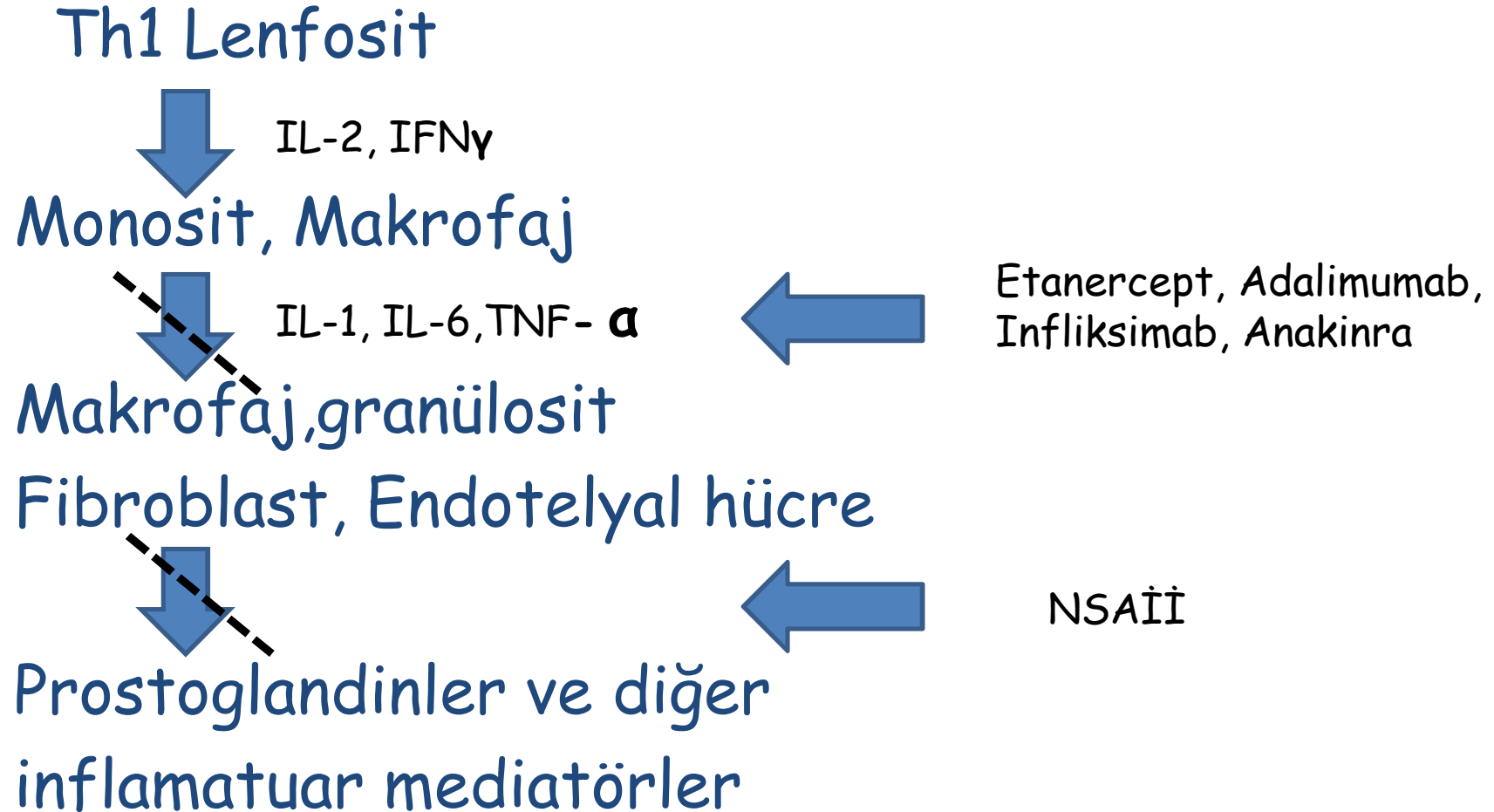
Infliksımab

(*Remicade*®)

Bağlanma bölgesi

İnsan
IgG1-Fc-
Bölgesi

BİOLOJİK AJANLAR



TNF- α İnhibitörleri

- TNF- α proinflamatuvar bir sitokindir
 - Esas olarak monosit ve makrofajlardan
 - Daha az oranda da T lenfositlerinden salgılanır
- Lenfosit aktivasyonunu etkiler
- Fibroblast proliferasyonunu uyarır
- Anjiogenezi uyarır

TNF- α İnhibitörleri

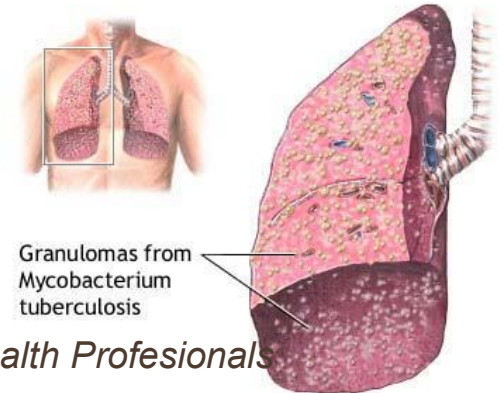
- Diğer sitokinlerin, prostaglandinlerin ve metalloproteinazların aktivasyonunu sağlar
- Adezyon moleküllerinin up-regülasyonunu sağlar
- Lökositlerin transendotelyal migrasyonunu uyarır
- Kıkırdak ve doku hasarına sebep olan kollajenaz ve matriks metalloproteinazların sentezini artırır
- Ağrı, ateş ve kaşeksiye neden olur
- Apoptoziste önemli rol oynar

YAN ETKİ

- Enjeksiyon yerinde eritem, kaşıntı, ağrı, şişme
 - Genellikle ilk ay gözlenir.
 - %30 hasta
- İnfliksımab ile akut infüzyon reaksiyonları
%20 sıklıkta
 - Kaşıntı, ürtiker, yüzde kızarma, ateş, baş ağrısı, hipotansiyon, göğüs ağrısı, dispne
 - İnfüzyona ara ver veya hızı düşür

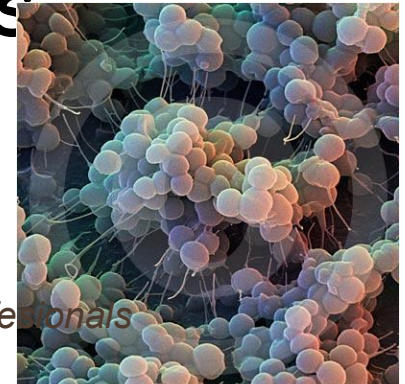
YAN ETKİ

- TNF antagonistleri alan PPD pozitif hastalara birlikte anti-TBC tedavi verilmesi konusunda protokol yok
- Tüberküloz profilaksisinden 1 ay sonra TNF inhibitörü kullanımı



YAN ETKİ

- Akut bakteriyel enfeksiyon tablosunda tedavi mutlaka kesilmelidir. Enfeksiyon düzeldikten sonra tedavi başlanabilir
- TNF inhibitörü kullanmayan RA' lı hastalara göre enfeksiyon riski 1.5-2 kat artmaktadır
- Kronik Hep B enfeksiyonunda virüs aktiveşebilir



YAN ETKİ

- Konjestif kalp yetmezliğini artırdığı veya ortaya çıkardığı, ilacın kesilmesiyle bu durumun geri döndüğü gösterilmiştir
- Nötropeni, karaciğer enzimlerinde yükselme
- Nadir demyelinizan olgular bildirilmiştir

KONTRENDİKASYONLAR

- Ciddi aktif enfeksiyonlar
- Tekrarlayan ciddi enfeksiyonlar
- Tedavi edilmemiş latent tüberküloz
- Multiple skleroz için bireyde veya ailesinde pozitif öykü
- Sınıf 3 veya 4 konjestif kalp yetmezliği
- Aktif lenfoma öyküsü

