

METİLPREDNİZOLONUN RELAPS VE REMİSYONLARLA GİDEN MULTİPL SKLEROZDA HASTALIK PROGRESYONUNA OLAN ETKİSİ: ALTI YILLIK TAKİP SONUÇLARI

D.İ.Günel*, M. Güleriyüz**, E. Karagöz**, N. Bekiroğlu***, S. Aktan****

Relaps ve remisyonlarla (RR) giden multipl skleroz (MS) tanısıyla izlenen 16 hastayı içine alan bu çalışmada; 11 hastaya metilprednizolon (MP) aylık 1000 mg iki yıl süreyle uygulandı. Altı hastaya plasebo verildi. Hastalar tedavi öncesi iki yıl , tedavi süresince iki yıl ve tedavi bitiminden sonra iki yıl olmak üzere üç gruba ayrıldı. Atak sayıları , disabilite skorları ; tedavi öncesi , tedavi süresince ve tedavi sonrası takipte belirlenerek istatistiksel incelemeye alındı. MP alan grupta tedavi öncesi dönem ile tedavi süresince kaydedilen atak sayıları ve disabilite değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p<0.001$, $p<0.01$). Bu hastalarda tedavi dönemi ile takip döneminde değerlendirilen parametreler açısından istatistiksel fark olmadığı görüldü. Plasebo alan hastaların ise tedavi öncesi ve tedavi sonrasında atak sayılarında ve disabilite skorlarında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). MP grubu ve plasebo grubunun atak sayılarını ve disabilite değerlerini tedavi aldığı iki yıllık dönemde karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark sonuçları destekledi ($p<0.05$, $p<0.05$). Sonuç olarak, MP aylık kullanımının hastaları kendi seyirleriyle ve plasebo grubuyla karşılaştırıldığında atak sayısına ve disabilite üzerine olumlu etkisi gözlemlendi. MP kullanan grubun takip izlemlerinde iki parametrenin tedavi dönemiyle karşılaştırıldığına bir farklılık göstermemesi , MP'nin RR MS'de hastalık progresyonu üzerine olumlu etkisi olarak yorumlandı.

Anahtar kelimeler: Atak, Disabilite , Metilprednizolon , Multipl Skleroz .

The Effect of Methylprednisolone on Disease Progression in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis: six year-follow up results.

In this study including 16 relapsing remitting (RR) Multiple Sclerosis (MS) patients, we applied 1000 mg pulse methylprednisolone (MP) to 11 MS patients and placebo to 6 MS patients. The patients were studied in 3 groups including pretreatment (two years), treatment (two years) and posttreatment follow up (two years). Statistical analysis comprised the attack frequency and the disability scores of patients in each group. The patients having MP monthly treatment showed a statistically significant decline both in attack frequency ($p<0.001$) and disability scores ($p<0.01$) when compared pretreatment and treatment periods. There was no statistical difference considering attack frequency and disability values between treatment and posttreatment follow up period in MP group. Patients taking placebo treatment did not show any statistical difference in both parameters ($p>0.05$) comparing the pretreatment and treatment periods. MP and placebo patients were also compared in treatment period and we found a statistically significant difference between two groups including the attack frequency and disability values ($p<0.05, p<0.05$). This last data supported our results. The patients using MP monthly treatment had a statistically significant difference in both attack rate and disability scores at the end of the two year- treatment period. We did not observe a statistical significance including attack frequency and disability scores during two years follow-up period and we thought that this might be an effect of MP monthly treatment to the disease progression in RR MS.

Key words: Disability, Methylprednisolone, Multiple sclerosis.

*.Yard. Doç. Dr. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

**:. Araş. Gör. Dr. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

***: Ph.D, Biyoistatistik Bilim Dalı, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi.

****: Prof. Dr. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi , Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Multipl sklerozun (MS) etyolojisinde immun mekanizmalar yer alıp , tedavide immunsupresif ajanlar kullanılmasına rağmen bu tedavilerin etkisi ve etki mekanizmaları henüz kesinlik kazanmamıştır (7). Tedavide immunsupresif ajanlar temeli oluşturmaktadır. Kortikosteroidler özellikle metilprednizolon (MP) immunsupresif ve antiinflamatuvar etkisiyle akut atakta başarı

ile kullanılmaktadır. Ancak ataklar arası dönemde hastalığın progresyonunu engelleyici ve atak sayısını kontrol edici tedaviler üzerinde çalışmalar sürmektedir. Bu çalışmada MP aylık tedavisinin, relaps ve remisyonlarla (RR) giden MS hastalarında hastalık progresyonu üzerine olan etkisi plasebo grubuyla ve hastaların kendi doğal seyirleriyle karşılaştırılarak çalışılmıştır.

Metod:

Kliniğimizde Poser'e göre kesin MS tanısıyla izlenen 11 RR MS hastasına iki yıl süreyle 1 gr/gün aylık metilprednizolon (MP) intravenöz olarak uygulandı. Plasebo olarak %5 dekstroz 300 cc kullanıldı ve 6 hastaya uygulandı. Hastaların atak sayıları tedavi öncesi iki yılda, tedavi süresince ve tedavi sonu iki yıllık takipte belirlenerek istatistiksel incelemeye alındı. Disabilite değerleri Kurtzke'nin genişletilmiş hastalık disablete skoru (EDSS) ile aynı dönemlerde değerlendirilerek hastaların kendi hastalık seyirleriyle karşılaştırılması planlandı. MP grubu ve plasebo grubu tedavi aldığı iki yıllık dönem içinde atak sayıları ve disablete değerleri açısından karşılaştırıldı. Altı yıllık izlem boyunca akut ataklar 1 gr/gün beş gün MP ve takiben azalan dozlarda oral steroidle tedavi edildi. İstatistik: MP alan grupta veriler parametrik eşleştirilmiş varians analizi ile, plasebo grubunda ise n sayısının düşük olması nedeniyle Friedman nonparametrik eşleştirilmiş test ile değerlendirildi. Tedavi dönemi olan iki yıllık dönem içinde MP ve plasebo grubunun karşılaştırılması Mann-Whitney testi ile çalışıldı.

Sonuçlar:

MP tedavisi alan 11 hastanın tedavi öncesi iki yıllık dönemde ortalama atak sayısı 2.09 ± 0.5394 , EDSS değeri 2.27 ± 0.8765 idi. Plasebo grubunun ortalama atak sayısı 1.4 ± 0.5477 ve EDSS değeri 1.9 ± 1.084 idi. MP ve plasebo grubu atak sayıları ve disablete değerleri açısından Mann Witney testi ile çalışıldı ve istatistiksel fark bulunmadı ($p > 0.05$).

RR MS tanısıyla izlenen ve iki yıl aylık MP tedavisi alan hastaların atak sayıları, EDSS değerleri tedavi öncesi iki yıl, tedavi süresince ve iki yıllık takip boyunca olmak üzere tablo 1 de gösterildi. Plasebo grubu tablo 2'dedir.

Atak sıklığı: MP aylık tedavisi, tedavi öncesi dönemle karşılaştırıldığında, hastaların atak sayılarında istatistiksel olarak anlamlı azalmaya yol açtı ($p < 0.001$). Plasebo grubunda ise atak sayılarında istatistiksel farklılık gözlenmedi ($p > 0.05$). MP grubunda, tedavi sonrası takipte tedavi dönemiyle karşılaştırıldığında atak sayısında istatistiksel fark olmadığı ancak tedaviye başlangıç temel değerlerini oluşturan ilk iki yılla istatistiksel farklılığın devam ettiği görüldü ($p < 0.01$).

Disabilite skoru: MP grubunda EDSS değerlerinde tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlılık saptandı ($p < 0.01$). Plasebo grubunda ise disablete değerlerinde anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). MP grubunda tedavi öncesi disablete değerleri ile tedavi bitiminden 2 yıl sonraki disablete değerleri arasındaki istatistiksel anlamlılık devam ediyordu ($p < 0.001$). Tedavi sonu ile takip disablete değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

MP kullanan hastaların tedavi öncesi iki yıl ile tedavi aldığı iki yıl karşılaştırıldığında atak sayılarında %82, EDSS değerlerinde ise %50 azalma olduğu görüldü.

Tedavi dönemini oluşturan iki yıllık dönemde MP grubu ile plasebo grubu arasında atak sayıları ve disablete değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanması ($p < 0.05$) sonuçları destekledi.

Tartışma:

Kliniğimizde izlenen 11 RR MS vakasına iki yıl uygulanan aylık MP tedavisi sonrasında hastaların atak sayılarında ve disablete değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı. Aynı istatistiksel anlamlılık plasebo alan altı hastada izlenmedi. Hastalar kendi seyirleriyle ve plasebo grubuyla ayrı ayrı alınarak karşılaştırıldı ve elde edilen sonuçların birbirini desteklediği görüldü.

Metilprednizolonun MS'te immunolojik sistem üzerine olan etkisine bakıldığında Losy ve arkadaşlarının (5) çalışmalarında MP'nin beyin omurilik sıvısında (BOS) Ig G indeksini %34 azalttığı ve bunu da IgG1, IgG3 sentezini azaltarak yaptığı bildirilmiştir. Durelli ve arkadaşlarının (2) 9 hastadan oluşan çalışmalarında yüksek doz intravenöz metilprednizolonun BOS'da ve periferik kan örneklerinde T lenfosit ekspresyon değişikliği yaptığı gösterilmiştir. Bütün hastaların BOS incelemelerinde CD3+, CD4+, CD8+ T hücreleri ve merkezi sinir sistemi IgG sentezinde azalma kaydedilmiştir. Benzeri değişiklik kanda da saptanmış ve tedavi bitiminde değerlerin normale döndüğü rapor edilmiştir. IgG sentezi azalmasıyla ilgili çalışmalar MP yi intravenöz kullanan hastalarda Anderson ve arkadaşları (1) tarafından da bildirilmiştir. Güçlü immunsupresif etkisiyle MS akut atak tedavisinde etkisi kanıtlanmış intravenöz MP, pek çok çalışmada diğer immunsupresiflerle kombine olarak progresif seyirli MS vakalarında kullanılmaktadır (7). Maliyeti ucuz, uygulanımı kolay, yan etki açısından oldukça güvenli olan MP'unun, bu çalışmada RR MS vakalarında disablete ve atak sıklığı üzerine olumlu etkisi istatistiksel olarak gösterilmiştir. Atak sayısında %82, disablete skorlarında da %50 azalmaya yol açmıştır. Bu etkinin ilasız izlenen iki yıllık takip boyunca devam etmesi hastalığın progresyonu üzerine etkisini vurgulamaktadır. RR MS grubunda kullanılan diğer ajanlardan etkisi kanıtlanmış olan beta interferon,

Tablo-1: MP grubu**Atak**

Tedavi öncesi 2 yıl (n=11) A	MP (2 Yıl) (n=11) B	2 Yıl Takip (n=11) C
Ort: 2.09+0.5394	Ort: 0.36+0.8090	Ort: 0.81+1.079

A-B p<0.001***, A-C p<0.01**, B-C p>0.05

EDSS (Disabilite)

Tedavi öncesi 2 yıl (n=11) a	MP (2 yıl) sonu (n=11) b	2 Yıl Takip sonu (n=11) c
Ort: 2.27+0.8765	Ort: 1.27+0.9045	Ort:1.0+0.3873

a-b p<0.01**, a-c p<0.001***, b-c p>0.05

glatriamer asetat ve immunglobulinler ile ilgili çalışmalarda, klinik değerlendirmeler kadar magnetik rezonans bulguları ve immunolojik göstergeler de sonucu desteklemektedir (3,6). Bu çalışma hasta sayısı ve kullanılan parametrelerin kısıtlılığı nedeniyle bir ön çalışma niteliği taşımaktadır. Bu sonuçların daha geniş hasta grubu içeren ve klinik ölçütler dışında magnetik rezonans değerlendirmelerini de içine alan çalışmalarda elde edilmesi MP'unun RR MS tedavisindeki yerini belirleyecektir.

Kaynaklar:

- 1- Anderson TJ, Donaldson IM, Sheat JM. Methylprednisolone in multiple sclerosis exacerbation: changes in CSF parameters. Aust NZJ Med-1990 ; 20(6): 794-797.
- 2- Durelli L, Poccardi G, Cavallo R. CD8+ high CD11b+ low T cells in multiple sclerosis cerebrospinal fluid are increased during high

Tablo-2: Plasebo grubu**Atak**

Tedavi öncesi 2 yıl (n=6) A	Plasebo (2 yıl) (n=6) B	2 yıl Takip (n=6) C
Ort: 1.4+0.5477	Ort: 1.4+0.8844	Ort: 1.2+0.4472

A-B, B-C, A-C, p>0.05

EDSS (disabilite)

Tedavi öncesi 2 yıl (n=6) a	Plasebo(2 yıl) (n=6) b	2 yıl Takip (n=6) c
Ort: 1.9+1.084	Ort: 2.1+0.8216	Ort: 1.9+0.5568

a-b, b-c, a-c p>0.05

dose treatment. J Neuroimmunol-1991 ; 31(3) : 221-228.

- 3- IFNB multiple sclerosis study group. Interferon beta 1-b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I: Clinical results of a multicenter , randomized , double-blind , placebo controlled trial. Neurology -1993 ; 43: 655-661.
- 4- Khoury SJ, Weiner HL. Multiple sclerosis. What have we learned from magnetic resonance imaging studies? Arch Intern Med-1998 ; 158: 565-573.
- 5- Losy J, Michalowska-Wender G, Wender M. The effect of large dose prednisone therapy on IgG subclasses. Acta Neurol Scand-1994 ; 89(1) : 69-71.
- 6- Mancardi GL, Sardanelli F, Parodi RC et al. Effect of copolymer-1 on serial gadolinium-enhanced MRI in relapsing remitting multiple sclerosis. Neurology-1998 ; 50 : 1127-1133.
- 7- Weiner HL, Hohol MJ, Khoury SJ. Therapy for multiple sclerosis. Neurologic Clinics-1995 ; 13(1) : 173-196.