

MULTİPL SKLEROZ TEDAVİSİNDE GELİŞMELER

Egemen İciman*

Çeşitli kanıtlar multipl skleroz (MS); patogenezinde immunopatolojik faktörlerin önemli ölçüde etkilendiğini düşündürmektedir. Her nedeğin son zamanlarda MS tedavisinde anlamlı ilerlemeler elde edilmişse de bu tedavilerin hiçbiri tam anlamı ile memnuniyet verici değildir. Üç klinik çalışma İnterferon beta'nın eksaserbasyon sıklık ve şiddetini azalttığını, dizabilite birikimini yavaşlattığını ve manyetik rezonansla aktiviteyi ve lezyon genişlemesini supresse ettiğini göstermiştir. Faz III çok merkezli Copolimer-1 çalışması glatiramer asetatin relapsing - remitting (RR) MS'de relaps oranını azalttığını göstermiştir. Keza intravenöz immunglobulinlerin RRMS'te yararlı etkisi olduğu gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler : MS'de güncel tedaviler, interferon beta, glatiramer asetat, intravenöz immunglobulin.

Therapeutic advances in Multiple Sclerosis

Several evidences suggest that immunopathological factors are critically involved in the pathogenesis of multiple sclerosis. Although significant progress has recently been obtained in the therapy of multiple sclerosis, none of these therapies are entirely satisfactory. The three clinical trials demonstrated that IFN-β Reference source not found. reduced the frequency and severity of exacerbations, slowed the accumulation of disability and suppressed MRI activity and lesion accrual. Phase III multicentre copolimer-1 trial showed that glatiramer acetate had positive therapeutic effects in reducing relapse rate in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). Intravenous immunoglobulin was also shown to be beneficial in the treatment of RRMS.

Key words: Current therapies in MS, Interferon beta, glatiramer acetate, intravenous immunoglobulin.

Patogenezi ve tedavisi konusunda yoğun ve çok yönlü araştırmalara konu olan multipl skleroz (MS) büyük olasılıkla bir enfeksiyöz etken tarafından başlatılan, T hücre ve sitokinler aracılığı ile yönlendirilen karmaşık immun disregulasyon sonucu oligodendroglia, myelin hatta akson harabiyeti ile sonuçlanan otoimmün bir hastalık olarak kabul edilmektedir (20).

Multipl sklerozda atakları önleyecek ve hastalık sürecini değiştirecek, bazıları henüz kuramsal düzeyde tedavi yaklaşımları Tablo 1'de sunulmuştur. Günümüzde etki mekanizmaları farklı üç önemli ilaç (interferon beta, glatiramer asetat ve intravenöz immunoglobulin) multipl skleroz tedavisinde gündemi elinde tutmaktadır.

1993 yılında Amerika Birleşik Devletleri "Food

*; Prof Dr. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

and Drug Administration (FDA)" interferon beta (IFN β)-1b (Betaseron=Betaferon)'yi relapsing-remitting MS (RRMS)'in tedavisinde kullanılmak üzere onayladı. Bu kabul MS tedavisinde bugüne dek lisans almış tek ilaç olması açısından çok önemliydi. Ardından IFNβ-1a (Avonex) ve diğer bir ajan olan glatiramer asetat (Copolimer-1=Copaxone) tüm dünyada kullanım için onaylandı. 1997 yılında bir başka interferon beta-1a preparatı olan REBIF'in hastalık üzerine olumlu etkilerine ilişkin sonuçlar sunuldu. İntravenöz Ig'lerin MS'de etkinliği konusundaki tartışmalar ise günümüze dek devam etti.

İnterferon-Beta (IFN β) :

İnterferon Beta'nın bir çok özelliği MS tedavisinde kullanılması için akılcıl ve bilimseldir (8, 9, 45). Bütün interferonlarda olduğu gibi antiproliferatif etkiye sahiptir ve bu nedenle lenfosit replikasyonunu inhibe eder (34, 43). Multipl skleroz patogenezinde her ne-

Tablo 1: Multipl sklerozda güncel ve geleceğe yönelik tedavi stratejileri

I- Trimoleküler kompleks aracılığı ile T hücre aktivasyonunun blokajı

- 1-Anti-T hücre reseptör tedavileri
- 2-Antijen yönlendirici ve MHC blokajı yapan tedaviler
(Cop 1=Copaxone, oral tolerans, apoptoz indüksiyonu)

II- T hücre aktivasyonu için ko-stimülator sinyallemede rol alan aksesuar moleküllerin nötralizasyonu
(CD28/B7-1 ilişkilerinin blokajı)

III- Kan Beyin Bariyeri (KBB) aracılığı ile inflamatuvar hücrelerin adezyon ve migrasyonunun inhibisyonu
(Gelatinaz aktivitesinin inhibisyonu ya da Matrix Metalloproteaz (MMP) inhibitörleri)

IV- Hem periferde hem de hedef organda etkili olan anti-enflamatuvar sitokinler ve süpresör sitokinlerle tedavi
(İnterferon beta-1b ve 1a, Transforming Growth Factor beta (TGF β), anti-IL12)

V- Remyelinizasyonun tetiklenmesi

- (Insulin like growth factor, platelet-derived growth factor, IV Ig)

değin kanıtlanmamış durumda olsa bile "viral görüş"ün varlığı interferonların antiviral özellikleri ile MS tedavisinde yer almalarını olası kılmıştır (21). İnterferon beta, MS patogeneğinde çok önemli bir rol oynayan interferon gamma (IFN γ)'nın immun aktivitesini inhibe eder (34). Panitch ve ark (1987) tarafından MS tedavisinde kullanılmasının ardından şiddetli eksaserbasyonlara yol açan IFN γ (35)'nin bu etkisinin down-regulasyonu MS tedavisi açısından çok önemli bir adımdır (34). IFN β transkripsiyon düzeyinde non-spesifik T hücre supressor fonksiyonlarını artırarak (33) IFN γ ile indüklenen sınıf II - MHC ekspresyonunu engeller (32). IFN β in vitro myelin ve oligodendrositler için toksik olan ve hücre aracılıklı immun aktivasyon kaskadına katılan Tumor Necrosis Factor-alfa (TNF α)'yı inhibe eder (13). Tersine immun süpresif özelliklere sahip bir diğer sitokin olan Transforming Growth Factor Beta (TGF β) ve interlökin (IL $_{10}$)'un ürünlenmesini artırır (37). IFN β keza MS'li hastalarda oluşan bozulmuş süpresör T lenfosit fonksiyonlarını düzeltir (33). IFN β , klinik ve patolojik olarak MS'e çok benzer bir deneysel model olan ve hücre aracılıklı bir otoimmun hastalık olan Eksperimental Allerjik Ensefalit (EAE)'i inhibe eder (2). Tab-

lo 2'de MS tedavisinde IFN β kullanım gerekçeleri ve etki mekanizması özetlenmiştir.

Bugün multipl skleroz tedavisinde farklı hücre kaynaklarından elde edilen, amino asit sayısı, özgül aktiviteleri, dozları ve uygulanış biçimleri birbirinden farklı olan 3 tip IFN β kullanılmaktadır (Tablo 3).

1- İnterferon β -1b (Betaseron=Betaferon):

1988 yılında çok sayıda olgu içeren çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü IFN β -1b çalışması Kuzey Amerika'da başlatıldı. Bu çalışmaya RR seyirli, EDSS (Expanded Disability Status Scale) (29) skorları 0-5.5 arasında değişen, son iki yılda 2 ya da daha çok alevlenme gösteren 372 MS olgusu alındı. Olgulara rastgele örnekleme ile 1.6 MİÜ, 8 MİÜ IFN β -1b ya da plasebo subkutan, gün aşırı, 2 yıl boyunca uygulandı ve ilk değerlendirme noktasında yıllık eksaserbasyon sayısında azalma, eksaserbasyon şiddetinde %50 azalma, ilk eksaserbasyona kadar geçen sürede yaklaşık 2 kat uzama ve hastanede kalış süresinde kısalma saptandı (21).

Bu çalışmaya katılan 52 hastanın çalışmaya giriş noktasındaki ve yıllık manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'leri tek bir inceleme merkezinde çift kör olarak değerlendirildi. Yeni ya da genişleyen lezyonlar açısından MRG aktivitesi, iki yıl boyunca her 6 haftada bir MRG'leri yinelenen 52 hastada proton dansite (PD)/T2 ağırlıklı serilerde değerlendirildi. 8 MİÜ ilaç alan grup plasebo grubu ile karşılaştırıldığında MRG aktivitesi %80 dolayında azalma gösterdi. 8 MİÜ doz ile elde edilen sonuçlar yeni lezyon gelişimi ve aktif lezyon sayısı açısından çok anlamlı bulundu. T2 ağırlıklı kesitlerde değerlendirilen lezyon yığılım yükü 2 yılın sonunda anlamlı ölçüde azaldı (36). Üç yıllık bilginin değerlendirilmesinde, relaps oranında yaklaşık %30 azalma bulundu. Dizabilitenin artışı açısından yapılan değerlendirmeler EDSS skorunda 1 puanlık artış temel alınarak yapıldı. İstatistik anlamlı-

Tablo 2 : Multiple sklerozda interferon beta-nın etki mekanizması ve kullanım gerekçeleri

- 1- Antiproliferatif etki
- 2- Antiviral etki
- 3- IFN γ 'nın immun aktivitesinin inhibisyonu
- 4- IFN γ ile indüklenen MHC-Sınıf II ekspresyonunun down-regülasyonu
- 5- TNF α 'nın inhibisyonu
- 6- TGF β ürünlenmesini artırma
- 7- IL $_{10}$ ürünlenmesini artırma
- 8- Supressör T lenfosit fonksiyonlarını düzeltme
- 9- EAE'i inhibe etme

Tablo 3 : Üç farklı interferon betanın özellikleri

	IFN beta-1b (Betaferon)	IFN beta-1a (Avonex)	IFN beta-1a (Rebif)
Hücre kaynağı	E Coli	CHO*	CHO*
Amino asitler	165	166	166
Özgül aktivite (IV/mg)	2.0x10 ⁷	2.7x10 ⁷	2.7x10 ⁷
Doz Şekli	Donarak kurutulmuş	Donarak kurutulmuş	Sıvı
Uygulama Yolu	Subkutan	Intramüsküler	Subkutan

*: Çin Hamsteri over hücreci

Tablo 4: İnterferonlara bağlı yan etkiler

	IFN beta-1b (Betaferon)	IFN beta-1a (Avonex)	IFN beta-1a (Rebif)
Enjeksiyon yeri reaksiyonu	++	±	+
Ağrı, eritem	+	+	+
Grip benzeri tablo	+	+	+
Depresyon, intihar	±	-	-
Lenfopeni	+	+	+
KC enzim anormallığı	+	+	+
Nötralizan antikör (%)	38	22	12.5-24

liğa ulaşmamakla birlikte 8 MİÜ doz ilaç alan grupta kötüleşme, plasebo grubuna oranla daha az bulundu. Üçüncü yılın sonunda nötralizan antikörler %38 olarak saptandı, ancak bunların ilacın etkinliğine olan etkileri net olarak ortaya konmadı (22). MRG incelemesi 5. yılın sonunda değerlendirildiğinde tedavi grubunda lezyon yükünde anlamlı bir artış olmadı. Oysa plasebo grubunda lezyon yükünde artış yıllık %10 dolayında bulundu (22).

2- İnterferon Beta-1a (Avonex): Çok sayıda olgu içeren çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü rekombinant IFNβ-1a (Avonex) çalışmasının sonuçları 1996'da sunuldu (24). Bu çalışmada; RR seyirli, 16-55 yaş arası, EDSS skorları 1-3.5 arasında değişen, son 3 yılda en az 2 alevlenmeye sahip 301 hastaya haftada 1 kez, 6 MİÜ IFN beta-1a (n=158) ya da plasebo (n=143) verildi. Çalışmanın birincil sonuç değerlendirmesi, EDSS skorunda en az 6 ay süren 1 puanlık kötüleşmeyi esas alan dizabilitede artış olarak belirlendi. İkincil sonuç noktası; alevlenme sıklığı, MRG'de Gadolinium (Gd) tutan lezyon sayı ve hacmi ve her yıl yapılan PD/T2 ağırlıklı beyin MRG'de lezyon hacminin hesaplanması olarak belirlendi. İlaç alan hasta grubunda kalıcı dizabilitenin artışına kadar geçen süre plasebo grubundan anlamlı biçimde uzun bulundu. İkinci yıl sonunda progresyonu olan hasta yüzdesi plasebo grubunda %34,9 iken hasta grubunda %21,9 bulundu. Bu bulgu tedavi grubunda plase-

boya oranla dizabilite riskinde %37 azalma olarak değerlendirildi.

İki yıl sonunda değerlendirilen bir alt grupta (n=148) IFN beta-1a alan hastaların ortalama EDSS skorunda başlangıçta fark olmamasına karşın plasebo grubunda (n=132) EDSS skorunda 0.6'lık bir artış saptandı. IFN beta-1a alan hastaların %18'inde kötüleşme olurken, plasebo grubunda %30 oranında kötüleşme saptandı. Çalışmaya iki yıl boyunca katılan ve ilaç alan hastalarda alevlenme sıklığı anlamlı olarak azaldı. İlaç alan grupta alevlenme sıklığı %14 bulunurken, plasebo grubunda %32 olarak saptandı (23,24).

Çalışmaya alınan hastaların başlangıçtaki MRG'leri 1. ve 2. yılın sonundaki incelemeleri ile karşılaştırıldığında Gd tutan lezyon sayı ve hacimleri ilaç grubunda anlamlı olarak düşük bulundu. Çalışma başlangıcı ve ikinci yıl sonundaki T2 ağırlıklı serilerde lezyon hacimleri arasında anlamlı fark saptanmadı (23,24). Sonuçlar IFN beta-1a'nın MS'li hastalarda güvenilir ve tolere edilebilir bir ilaç olduğunu gösterdi ve hastaların %93'ü tedavi protokolünü tamamlamayı başardılar. İki yıllık tedavinin sonunda tedaviye giren hastaların %24'ünde serumda anlamlı netliğe kavuşmayan nötralizan antikörler saptandı (23, 24).

3-İnterferon beta-1a (Rebif): Bir başka çok boyutlu interferon beta-1a çalışması PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon-beta-1a

Subcutaneously in Multiple Sclerosis)'dir (38). Bu çalışmaya yaşları 18-50 arasında değişen, EDSS skoru 0-5 olan, son iki yılda en az 2 eksaserbasyonu olan 560 RRMS olgusu alınmıştır. Çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli bu çalışmada hastalara randomize olarak 6 MİÜ (n=189) ve 12 MİÜ (n=184) olmak üzere iki farklı doz REBİF ya da plasebo (n=187) verildi. İlaç ya da plasebo uygulamaları 2 yıl boyunca, subkutan, haftada 3 kez yapıldı. İki yıl sonunda alevlenme sıklık ve şiddeti, ilk eksaserbasyona kadar geçen süre ve EDSS'de 1 puanlık değişimler yanında MRG'de Gd tutan lezyon sayısı ve hacmi, ve lezyon yığılım yükü değerlendirildi. Plasebo ile karşılaştırmada 6 MİÜ ilaç kullanan grupta ikinci yılın sonunda eksaserbasyonsuz olgu sayısı %69 arttı, ilk eksaserbasyona kadar geçen süre %56 uzadı. 12 MİÜ dozda ise eksaserbasyonsuz olgu oranı %119'a ulaştı ve ilk eksaserbasyona kadar geçen süre %113 bulundu. Orta derecede ya da şiddetli eksaserbasyon, ilaç alan grupta anlamlı oranda azaldı. Steroid kullanımı ve hastaneye yatış sayısı doza bağımlı olarak azaldı. Tahmini dizabiliteye ulaşma zamanı plasebo ile karşılaştırıldığında 6 MİÜ dozda %+55 bulundu (16, 23).

Plasebo grubunda hastalık yükü %+10,9 artarken tedavi grubunda %-1.2 ve %-3.8 oranında azaldı. Hastalık aktivitesinde bu azalma sabit ve erken bir bulgu idi. MRG aktivitesi Gd tutan lezyon sayısı ve PD/T2 serilerde lezyon yığılım yükü olarak değerlendirildi. Aktif lezyon sayısı 6 MİÜ dozda %67, 12 MİÜ dozda %78 azaldı. Yeni ve genişleyen lezyonlar plasebo ile karşılaştırıldığında tedavi grubunda anlamlı oranda azaldı ve 12 MİÜ dozda genişleyen lezyon oluşumu supresse oldu (31). IFN beta- 1a iyi tolere edildi ve yan etkiler diğer interferonlara benzer bulundu. Nötrolizan antikörler 6 ve 12 MİÜ dozda sırasıyla %24 ve %12.5 bulundu. Bu antikörlerin klinik tablo üzerine etkinliği belirlenemedi.

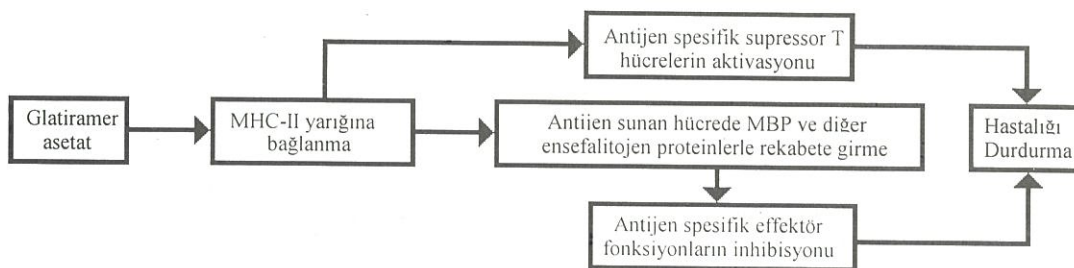
Interferon beta - 1b ve 1a ile ortaya çıkan yan etkiler Tablo 4'de sunulmuştur.

Glatiramer Asetat (Copaxone):

1980'lerde başlayan pilot çalışmalardan (11, 12) sonra çok sayıda olgu içeren, çok merkezli faz III çalışmaları sonucu multipl sklerozda yerini belirleyen tedavilerden biri de eskiden copolimer-1 olarak bilinen glatiramer asetat (Copaxone) tır (26). Glatiramer asetat doğal 4 aminoasidin (L-glutamik asit, L-alanin, L-tirozin, L-lizin) sentetik asetat tuzlarından oluşur (10). Değişik hayvan türlerinde EAE'yi supresse ettiği ya da hastalık seyrini modifiye ettiği gösterilmiştir (10, 47).

Multipl sklerozda glatiramer asetatın etki mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. Ancak hastalık seyrini myelin spesifik yanıtı bloke ederek pozitif yönde etkileyen non-interferon, non-steroid ilk immunomodülatör drog olarak kabul edilmektedir (30). Glatiramer asetat origin olarak MBP moleküllerindeki supressif determinantlara benzer biçimde üretilmiştir. MBP'nin immunoşimik benzeridir ve MBP epitopları ile hızlı reaksiyon verir (47). İmmünomodülatör etkisi MBP'ye sınırlı olmayıp PLP ve MOG'un da MHC-Sınıf II'ye bağlanmasını antijen sunan hücre düzeyinde inhibe eder (18). Etki mekanizması konusunda iki temel görüş vardır. Bunlardan birincisi antijen spesifik süpressor hücre yanıtının tetiklenmesi, ikincisi antijen sunumu için MBP ile rekabete girerek T hücresinin aktivasyon işlemine karışmasıdır (17, 39, 48). İkinci mekanizma için kanıtlar daha güçlüdür (Fig 1). Johnson ve ark. (1995, 1996, 1998) tarafından yapılan plasebo kontrollü, çift kör çalışmaya yaşları 18-45 arasında değişen RR seyirli ve EDSS skoru 0-5 arasında 251 MS olgusu alındı (26, 27, 28). Rastgele örnekleme ile 2 yıl boyunca 126 olguya subkutan, hergün, 20 mg glatiramer asetat, 125 olguya ise plasebo verildi. Birinci hedef nokta, yıllık alevlenme sıklığı olarak belirlendi. Plasebo ile karşılaştırmada ilacı alan grupta yıllık alevlenme sıklığı %29 oranında azaldı. Bu etki düşük EDSS skorlu (0-2) hastalarda daha belirgindi ve iki yıllık relaps oranında %33 azalma gözlemlendi. Sonuçlar ilk eksaserbasyona kadar geçen süre

Figür 1: Glatiramer asetatın multipl sklerozda spesifik etki mekanizması



ve iki yıl içinde eksaserbasyon yaşamayan olgu sayısı açısından istatistik anlamlılığa ulaşmamakla birlikte, iki grup arasında önemli bir farklılık saptandı. İki yıl sonunda özürüllüğün değerlendirilmesinde EDSS skorlarında 1 puanlık bir değişim esas alındı ve bu süre içinde düzelen, değişmeyen ve kötüleşen hastalar belirlendi. Tedavi grubunda daha çok olgu düzelirken, plasebo grubunda daha çok hasta kötüleşti. Etkinlik 15-18. aylardaki değerlendirmelerde daha belirgin hale geldi.

MRG, daha küçük bir hasta (n=14) ve kontrol (n=12) grubunda yapıldı. 0, 1, 3, 6, 12, 18, 20, 22 ve 24. aylarda yapılan MRG'de Gd tutuluğu ve total intrakranial T2 lezyon volümü ölçüldü. Klinik bulgularla değişimler MRG ile desteklenememekle birlikte tedavi grubunda olumlu yönde değişimler daha belirgindi. Faz III çalışmasında serial nötralizan antikolar araştırıldı. Plasebo grubunda hiç saptanmamasına karşın tedavi grubunda çoğu hastada 3-4. ayda peak yapan reaktif antikolar saptandı. Relapslar ya da sistemik reaksiyonlar ile bu antikoların ilişkisi saptanmadı. Glatiramer asetat iyi tolere edildi ve etkinliğinin devam ettiği gösterildi. Yan etki olarak en önemlisi enjeksiyon yeri reaksiyonu olmak üzere vazodilatasyon, göğüs ağrısı, enfeksiyon, asteni, bulantı, artralji, anksiyete ve tonus artışı gözlemlendi. Bazı hastalarda 30 sn ile 3 dk arasında değişen akut postenjeksiyon reaksiyonu saptandı. Bunlar vücutta ani kızarma, göğüs ağrısı, palpasyon, anksiyete, dispne, boğazda sıkışma hissi gibi gelip geçici yan etkilerdi (26, 27, 28).

İntravenöz immunglobulin (IV Ig):

IV Ig'lerin immun regülasyon bozuklukluğunun neden olduğu bir çok nörolojik hastalıkta yararlı olduğu bilinmektedir (14). IV Ig'lerin etki mekanizmaları çok net bilinmemektedir. IV Ig'ler Fc reseptör blokajı (14), MHC- Sınıf II blokajı (19), T-hücre reseptör blokajı (3), Antijen spesifik süpresör hücrelerin indüksiyonu (7), sitokin ürünlenmesinin düzenlenmesi (1), idyotipik şebeke ile ilişkiler (41) ve remyelinizasyona olan olumlu etkileri (40) nedeniyle MS'de kullanım alanı bulmuştur (Tablo 5). Rotherfelder ve ark

(1982) 20 RRMS'li olguyu 1 yıl boyunca her iki ayda bir 5 g IV Ig ile tedavi ettiler ve tedavi öncesi 1 yıl ile karşılaştırıldıklarında eksaserbasyonda azalma bildirdiler (42). Schuller ve Govaertz (1983) 31 hastayı haftada 3 kez, 1 yıl boyunca IM Ig ile tedavi ettiler ve sonra tedaviye ortalama 4 yıllık dönemde haftada 5 g IV Ig ile devam ettiler. Hastaların 1/3'ü düzelmeye gösterirken 1/3'ü durumlarını korudular. Hastaların 1/3'ünde ise kötüleşme gözlemlendi (44). Soukop ve Tschabitscher (46) 22 RR ve 5 PPMS'li hastayı akut eksaserbasyon ya da progresyon boyunca 2-3 haftalık bir periyotta 50 mg/kg IV Ig ile tedavi ettiler ve hastaların %62'sinde 24 saat içinde düzelme bildirdiler (46). Achiron ve ark (1992) 10 RRMS'li olguyu 5 gün 0.4 kg/gün IV Ig ile tedavi ettiler ve sonra her iki ayda bir ilave doz ile 12 ay tedaviye devam ettiler. Eksaserbasyon oranında azalma, EDSS skorunda azalma saptadılar (4). Bu sonuçlar IV Ig'in MS'de patolojik süreci süprese ettiğini gösterdi ve tedavinin 3 yıl daha ilerletilmesi kararına varıldı (5). Ortalama yıllık eksaserbasyon sayısı 2. ve 3. yılda anlamlı şekilde azaldı, eksaserbasyon şiddeti tedavi grubunda hafif ya da orta iken plasebo grubunda orta ya da çok şiddetli bulundu. Üçüncü yılın sonunda EDSS skorundaki değişiklikler iki grup arasında anlamlı şekilde farklı bulundu (5).

Cook ve ark (1992) 14 progressif MS olgusunda hastalık progresyonunu önleme amacı ile ortalama 7.8 ay boyunca IV Ig 0.5-2 g/kg dozda ve metilprednizolon ile birlikte kullandılar, ancak sonuçlar yüz güldürücü bulunmadı (15). Achiron ve ark (1996) da IV Ig tedavisinin klinik ve MRG üzerine etkilerini yayınladılar. IV Ig alan 5 olguda MRG skorları düzeldi, 2'sinde değişmedi, 3'ünde ise lezyon alanları arttı. Kontrol grubunda ise MRG skorları yalnızca 1 olguda değişmedi, 9'unda kötüleşme görüldü. Ortalama MRG skorlarındaki olumlu değişiklikler 3. yılın sonunda istatistik anlamlılığa ulaşmadı. Ancak kontrol grubundaki kötüleşme istatistik olarak anlamlı bulundu. Bu sonuçlar, IV Ig'lerin hastalık progresyonu üzerine olumlu etkisi olabileceği şeklinde yorumlandı (6). Bu bulgulara destek sağlamak için Achiron ve ark (7) 19-60 yaş arası RR MS'li 40 hastayı içeren çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada 0.4 g/kg IV Ig'i 5 ardıl gün uyguladılar ve 2 yıl boyunca ve her iki ayda bir tek gün olmak üzere 0.4 g/kg IV Ig ya da plasebo ile araştırmayı sürdürdüler. Birincil sonlanma noktası yıllık eksaserbasyon oranında değişim ve eksaserbasyonsuz olgu oranı olarak, ikincil sonlanma noktası ise EDSS ve MRG lezyon skorunda değişim olarak belirlendi. Çalışma tedavisi öncesi iki yılla karşılaştırıldığında, yıllık eksaserbasyon sayısı, tedavi yılındaki artma ile paralel olarak giderek azalma gösterdi. İki grup arasında dizabilitede artış ve MRG'de lezyon

Tablo 5 : İntravenöz İmmunglobulinlerin etki mekanizmaları

- 1- Fc reseptör blokajı
- 2- MHC-Sınıf II blokajı
- 3- T hücre reseptör blokajı
- 4- Antijen spesifik süpresör hücrelerin indüksiyonu
- 5- Sitokin ürünlenmesinin düzenlenmesi
- 6- İdyotip şebeke ile ilişkiler
- 7- Remyelinizasyonun indüklenmesi

yükü açısından anlamlı fark görülmedi. Yan etkiler geçici ve minimaldi ve hastaların ancak % 0,3'ünde görüldü.

Sonuç olarak, etki mekanizmaları farklı bu üç ilaç ile multipl skleroz tedavisinde alınan sonuçlar bugün için henüz yeterince yüz güldürücü değildir. Oldukça pahalı olmaları yanında immun sistem üzerine titizlik göstermeden yapılacak manüplasyonlar immun kaskada önceden tahmin edemediğimiz noktalara varacak yanlış açılımlara neden olacaktır. Bu nedenle, multipl skleroz tedavisinde bu tür ilaçların kullanılması nöroimmunoloji konusunda bazı bilgilere sahip olmayı zorunlu kılmaktadır.

Kaynaklar:

- 1- Abe Y, Horiuchi A, Miyake M et al. Anticytokine nature of natural human immunoglobulin: one possible mechanism of the clinical effect of intravenous immunoglobulin therapy. *Immunol Rev* 1994; 139: 5-19.
- 2- Abreu SL. Suppression of experimental allergic encephalomyelitis by interferon. *Immunol Comm* 1982; 11:1-7
- 3- Acha-Orbea H, Mitchell DJ, Timmermann L et al. Limited heterogeneity of T cell receptors from T lymphocytes mediating autoimmune encephalomyelitis allows specific immune intervention cell 1988; 51: 263-273
- 4- Achiron A, Pras E, Gilad R, et al. Open controlled the rapentic trial of high-dose intravenous immunoglobulins in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1992; 49:1233-1236.
- 5- Achiron A, Gilad R, Margalit R, et al. Intravenous gammaglobulin treatment in multiple sclerosis and experimental autoimmune diseases: delineation of usage and mode of action. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57(suppl):57-61.
- 6- Achiron A, Barak Y, Goren M, et al. Intravenous immunoglobulin in multiple sclerosis: Clinical and neuroradiological results and implications for possible mechanism of action. *Clin Exp Immunol* 1996;104 (Suppl11):67-70.
- 7- Achiron A, Barok Y, Sarova - Pinhas I, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in multiple sclerosis: a novel approach to relapse prevention. *Frontiers in multiple sclerosis. Clinical research and therapy*. Ed by O 8 Abramsky, H Ovadia. London 1997, Martin Dunitz, 269-277
- 9- Arnason BGW. Interferon beta in multiple sclerosis. *Neurology*. 1993;43:641-643
- 10- Arnason BGW, Dayal A, Qu ZX et al. Mechanism of action of interferon-b in multiple sclerosis. *Springer Semin Immunopathol*. 1996;18:125-148
- 11- Arnon R, Teitelbaum D. Desensitization of experimental allergic encephalomyelitis with synthetic peptide analogues. The suppression of Experimental Allergic Encephalomyelitis and Multiple Sclerosis. Ed by Davison AN, Cuzner ML. New York. Academic Press. 1980.P:105-117.
- 12- Bornstein MB, Miller AI, Teitelbaum D, et al. Multiple Sclerosis: Trial of a synthetic polipeptide. *Ann. Neurol* 1982, 11:317-319.
- 13- Bornstein MB, Miller A, Slagle S, et al. A pilot trial of copolymer 1 in exacer beting-remitting multiple sclerosis. *N.Eng J Med*. 1987, 317:408-414
- 14- Brod SA, Marshall GD, Jr.Henninger EM et al. Interferon-Beta 1b treatment decreases interleukin-6 production in multiple sclerosis. *Neurology* 1986; 46:1633-1638
- 15- Bussel J, Hilgartner MW Usage of intravenous gammaglobulins in the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Clinical Uses of Intravenous Immunoglobulins*. Ed by Morell A, Nydegger UE. Orlando, Academic Press. 1986, p:217-221
- 16- Cook SD, Troiano R, Rohowsky - Kochin C, et al. Intravenous gamma globulin in progressive MS. *Acta Neurol* 1992;86:171-175.
- 17- Ebers GC, Oger J, Paty D et al. The multiple sclerosis. PRISMS Study: Prevention of relapses and disability by interferon b-1a subcutaneously in multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 1997;42:986.
- 18- Fridtkis-Hareli M, Teitelbaum D, Gurevitch E et al. Direct binding of myelin basic protein and synthetic copolymer 1 to class II major histocompatibility complex molecules on living antigen presenting cells-specificity and promiscuity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:4872-4876.
- 19- Fridtkis-Hareli M, Teitelbaum D, Kerlero de Rosbo N, et al. Synthetic copolymer 1 inhibits the binding of MBP, PLP and MOG peptides to class II major histocompatibility complex molecules on antigen-presenting cells. Abstract. *J.Neurochem*. 1994, 63 (Suppl):61 D.
- 20- Guatam M, Glynn P. Competition between foreign and self proteins in antigen presentation ovalbumin can inhibit activation of myelin basic protein - specific - T - cells. *J Immunol* 1990; 144: 1177-1180
- 21- Hartung H-P. Pathogenesis of multiple sclerosis. *Frontiers in multiple sclerosis Clinical Research and therapy*. Ed by O Abramsky, H Ovadia. London 1997 Martin Dunitz, 45-59
- 22- The IFNβ Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*. 1993;43:655-661
- 23- The IFNβ Multiple Sclerosis Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Interferon beta-1b in the treatment of MS: final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology*. 1995; 24:1277-1285
- 24- Jacobs LD, Gokfair DL, Rudick RP, et al. A phase III trial of intra muscular recombinant interferon beta as treatment for exacerbating relapsing multiple sclerosis: design and conduct of study and baseline characteristics of patients. *Multiple Sclerosis* 1995, 1:118-135.
- 25- Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA et al. Intramuscular Interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 39:285-294

- 26- Janeway C. Immunogenicity signals 1,2,3, and 0 (news). *Immunol Today* 1989;10:283-286.
- 27- Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*. 1995;45:1268-1276.
- 28- Johnson KP, Bornstein MB. Treatment of multiple sclerosis with copolymer 1. *Multiple Sclerosis Advanced in Clinical Trial Design, Treatment and Future Perspectives*. Ed by DE Goodkin and RA Rudick. Springer-Verlag 1996 Vol 13. S:289-312
- 29- Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. *Neurology*, 1998;50:701-108.
- 30- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS) *Neurology* 1983; 33:1444-1452
- 31- Lea AP, Goa KL. Copolymer-1. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in multiple sclerosis. *Clin immunother* 1996, 6(4):319-331.
- 32- Li DKB, Paty D, UBC MS/MRI Analysis Research Group and the PRISMS Study Group. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of interferon-beta 1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. MRI results submitted 1998.
- 33- Lublin FD. How effective is interferon-beta in multiple sclerosis? *Multiple Sclerosis Clinical Challenges and Controversies*. Ed by A.J.Thompson, C Polman, R Hohlfeld. Ch 12. Martin Dunitz, London 1997, P:169-176
- 34- Noronha A, Toscas A, Jensen MA. Interferon beta augments suppressor cell function in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1990;27:207-210
- 35- Noronha A, Tocras A, Jensen MA. Interferon beta decreases T cell activation and interferon gamma production in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 1993; 46:145-153
- 36- Panitch MS, Hirsch RL, Schindler J et al. Treatment of multiple sclerosis with gamma interferon: exacerbation associated with activation of the immune system. *Neurology* 1987; 37:1097-1102.
- 37- Paty DW, Li DKB, UBC MS/MRI Study Group, IFNβ Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis, II: MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Neurology*, 1993; 43:662-667
- 38- Porrini AM, Gambi D, Reder AT. Interferon effects on interleukin- 10 secretion. Mononuclear cell response to interleukin- 10 is normal in multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol* 1995; 61:27-34
- 39- The PRISMS (Prevent of Relapses and Disability by Interferon-beta 1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. "Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Interferon Beta 1a in Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. *The Lancet* 1998;352:1498-1504.
- 40- Racke MC, Martin R, Mcfarland H et al. Copolymer 1-induced inhibition of antigen specific T-cell activation: interference with antigen presentation. *J Neuroimmunol* 1992, 37:75-84
- 41- Rodrigues M. Immunoglobulins stimulate central nervous system remyelination: electron microscopic and morphometric analysis of proliferating cells. *Lab Invest* 1991; 64: 358-370
- 42- Rossi F, Dietrich G, Kazatchkine MD. Anti-idiotypes against autoantibodies in normal immunoglobulins. Evidence for network regulation of human autoimmune responses. *Immunol Rev* 1989; 110:135-149
- 43- Rotherfelder U, Neu I, Pelka R. Therapy for multiple sclerosis with immunoglobulin G. *Munch Med Wochenschr* 1982;124:74-78.
- 44- Rudick RA, Carpenter CS, Cookfair DL et al. In vitro and in vivo inhibition of mitogen driven T-cell activation by recombinant interferon beta. *Neurology* 1993; 43:2080-2087
- 45- Schuller E, Govaertz A. First results of immuno therapy with immunoglobulin G in multiple sclerosis patients *Eur Neurol* 1983;22:205-212.
- 46- Sibley WA, Ebers GC, Panitch HS et al. Interferon beta treatment of multiple sclerosis. *Neurology*, 1994;44:188-190
- 47- Soukop W, Tschabitscher H. Gamma globulin therapy in multiple sclerosis. Theoretical considerations and initial clinical experience with 75 immunoglobulins in MS therapy. *Wien Med Wochenschr* 1986;136:477-480.
- 48- Teitelbaum D, Meshorer A, Hirshfeld T, et al. Suppression of experimental allergic encephalomyelitis by a synthetic polypeptide. *Eur J Immunol* 1971; 1:242-248
- 49- Teitelbaum D, Milo R, Arnon R et al. Synthetic copolymer 1 inhibits human T cell lines specific for myelin basic protein. *Proc Natn Acad Sci USA* 1992, 89: 137-141