

Multipl Sklerozda İmmünmodülatör Tedavi

Immunomodulatory Treatment in Multiple Sclerosis

A. Nur Yüceyar

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
Department of Neurology, Faculty of Medicine, University of Ege, İzmir, Turkey

Turk Norol Derg 2009;15(Ek 3):44-51

GİRİŞ

Multipl skleroz (MS)'da farklı klinik seyirler görülebilmektedir. Çoğu hasta az ya da çok ilerleyici özürllülük göstermekte, az orandaki hastada benign seyirden söz edilebilmektedir. MS'in kesin tedavisi olmamasına karşın, son 16 yıldır kullanımda olan; klinik ve radyolojik aktiviteyi azaltıcı etkilerine ait verilere sahip olduğumuz immünmodülatör tedaviler (İMT) relapsing-remitting MS (RRMS)'te birinci basamak tedavileri oluşturmaktadır.

İMT'ler ve MS'de Etki Mekanizmaları

İnterferon-beta (IFN- β) 1b, IFN- β 1a iki formu, glatiramer asetat (GA) ve natalizumab RRMS'de onay almış İMT'lerdir. RRMS'de onay almış, immünsüpresif özelliği olan mitoksantrona başka bir derlemede değinilecektir.

IFN- β 1b (Betaferon®), *Escherichia coli* bakterisinden rekombinant olarak elde edilir. Doğal interferon (IFN)'dan farklıdır. Günaşırı 0.25 mg veya 8 milyon IU (MIU) (250 μ g) dozda subkütan enjekte edilir. IFN- β 1a, memeli Çin hamster over hücrelerinden üretilen rekombinant peptiddir. Onaylanmış iki formundan biri; intramusküler (IM) form (Avonex®) haftada bir 30 μ g dozda; diğeri subkütan formu (Rebif®) 22 μ g/44 μ g dozda haftada üç kez olmak

üzere uygulanır. IFN- β 1a ve IFN- β 1b; immün hücreler üzerinde IFN reseptörlerine bağlanarak etki gösteren, patojenik immün yanıtta rol oynayan genlerin ekspresyonunda değişiklikleri indükleyen rekombinant proteinlerdir. IFN- β 'nın immünmodülatuar etkileri; T hücre aktivasyonunun, proinflamatuvar sitokin üretiminin, antijen sunumunun baskılanması ve santral sinir sistemi (SSS)'ne lenfosit göçünün engellenmesi, matriks metalloproteinaz üretiminin azaltılması olarak sıralanabilir (1).

GA (Copaxone®) 4 aminoasitten oluşmuş sentetik polipeptiddir, günde 20 mg subkütan yolla uygulanır. GA'nın gerçek mekanizması tam olarak anlaşılammıştır. In vitro çalışmalarda majör histokompatibilite kompleksine bağlanmada miyelin derive antijenlerle yarışarak, GA reaktif lenfosit popülasyonunu, proinflamatuvar sitokin üreten T-helper 1 (Th1) konumundan, antiinflamatuvar etkileri olan ve kan-beyin bariyerini geçen T-helper 2 (Th2) konumuna indüklediği düşünülmektedir (2).

Natalizumab (Tysabri®), MS'de ilk selektif immünmodülatör olarak gelecek vadedilmektedir. Nötrofiller dışında tüm lökositlerin yüzeylerinde eksprese edilen adezyon molekülleri olan α 4 β 1 ve α 4 β 7 integrinlere karşı hümanize monoklonal antikordur. Adezyon mole-

külünü bloke ederek ligandları olan "vascular cell adhesion molecule (VCAM)"-1 ve fibrinonektin ile ilişkisini önler. Böylece lökositlerin transmigrasyonu ve aktivasyonu önlenir. B hücre proliferasyonu üzerine de olası etkileri bulunmaktadır (3).

İMT ne zaman ve hangi hasta grubuna başlanmalıdır?

Bu genç hasta popülasyonunda atakların sayısını ve şiddetini azaltarak yaşam kalitesini artırmak, ilerleyici özürüllüğü engellemek veya yavaşlatmak kaygısını taşıyan klinisyenin tedavi öncesinde veya sırasında oluşabilecek sorularını aydınlatmaya çalışmak üzere değişik ülkelerden konunun uzmanlarının katıldığı çalıştayların çalışmaları sonunda, kanıta dayalı verilere dayanarak bazı rehberler ve öneriler hazırlanmıştır (4,5). Bu öneriler her ülkenin koşulları ve hasta ayrıca değerlendirilerek pratiğe geçirilebilir bulunmuştur. Bugün MS'de gerek histokimyasal gerek manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmaları ile aksonal hasarın hastalık seyrinde erken dönemlerinden itibaren var olduğu, inflamasyon alanlarında daha yoğun ve geri dönüşümsüz olabildiği bilinmektedir (6,7). Pivotal, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmalardan bazıları, erken tedavi başlanan grubun geç tedavi başlanan gruba kıyasla özürüllük açısından daha iyi olduğunu göstermiş ve erken tedavinin önemine iyi örnek oluşturmuştur (8). IFN'ler ve GA ile klinik izole sendrom (KİS)'da yapılan dört klinik çalışmada ilk klinik atakta başlanan tedavi ile MS'e dönüşüm riskinin azalabileceği ve ikinci atağın gecikebileceğini göstermiştir (4). İleride bahsedileceği gibi uzun süreli kullanımda güvenli ve tolere edilebilen İMT'ler antiinflamatuvar etki mekanizmaları nedeniyle MS seyrinde etkili olacaksa erken dönemde etkisi beklenebilmektedir. Erken tedaviyi destekleyen bu görüşlerin yanı sıra, RRMS tanısı alan her hastanın hemen tedavi edilmemesi şeklinde görüşler de mevcuttur. MS seyri oldukça farklı olabilmektedir. Bir kısım hastada yıllarca klinik ve MRG aktivitesi görülmeyebilmekte, hastalık başında T2 çok sayıda lezyonları olan hastaların 20 yıllık izlemlerin %40 kadarında çok düşük özürüllük görülebilmektedir (9). Bugün elimizde hastalığın progresif veya benign seyredebileceğini öngörücü biyolojik belirteç bulunmamaktadır. Ancak, başlangıçta multifokal tutulum, kontrast tutan lezyonların varlığı, posterior fossa ve spinal kord tutulumu, ilk ataktan sekkelli iyileşme, beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda oligoklonal band varlığı bazı çalışmalarda daha kötü prognozu işaret etmiştir (10).

İMT'lerin MS alt gruplarında, etkinlik ve güvenilirlik profilleri nasıldır?

Bu soruları yanıtlamak için bu konuda yapılan sınıf 1 çalışmaların verilerine göz atacak olursak:

KİS'de İmmünmodülatuar Tedavi

RRMS genellikle optik nörit, beyin sapı sendromu, kısmi veya tam spinal kord sendromu gibi fokal tek olay ile başlangıç gösterir. KİS'li olguların çoğu yaklaşık 18 ay gibi yakın bir süreçte ikinci klinik atağı geçirerek, klinik kesin MS (KKMS) tanısı alır. Gadolinium tutan lezyon varlığında ve MS MRG tanı kriterlerini karşılayan olgularda bu olasılık daha yüksektir (4,11). McDonald MS tanı kriterleri, ikinci atağı beklemezsizin tek bir atak sonrasında yeni beyin MRG lezyonlarının varlığında erken tanı koyulmasına olanak sağlamıştır. IFN-β 1a, IFN-β 1b ve son yıllarda yapılan çalışma ile GA, KKMS'e dönüşümü geciktirmede ve MRG'deki hastalık aktivitesini azaltmada etkili olmaktadır (11-14).

CHAMPS çalışması ve ETOMS çalışması sırasıyla IFN-β 1a 30 µg IM standart doz ve IFN-β 1a 22 µg subkütan form, BENEFIT çalışması ise IFN-β 1b, PreCISE çalışması GA ile yapılan ikinci klinik atağı önleme veya geciktirmede İMT'lerin etkinliğini gösteren büyük randomize kontrollü çalışmalardır (11-14). IFN-β 1a (IM) ve IFN-β 1b'nin KİS'de "Food and Drug Administration (FDA)" onayı bulunmaktadır. Bu preparatlardan hiçbirinin ülkemizde KİS'de onayı bulunmamaktadır. KİS'deki bu çalışmaların erken dönemdeki olumlu etkisinin ileri dönemde hastalık progresyonuna ve özürüllüğe etkisi konusu henüz tam olarak bilinmemektedir. Bu olguların tümü MS'e dönüşmeyebilecekleri için KİS ile başvuran olgularda MS riskini doğru değerlendirmek gerekir. Bu konudaki açık etiketli CHAMPIONS çalışması ise beş yıllık süreçte olumlu etkinin sürdüğünü göstermiştir (15). IFN-β 1b ile yapılan BENEFIT çalışmasının beş yıllık izlem çalışmasında da erken tedavi lehine olumlu etki devam etmektedir (16). IFN-β 1a 44 µg subkütan formun KİS'de yapılan REFLEX çalışması ise henüz devam etmektedir.

RRMS'de İmmünmodülatör Tedavi

IFN-β 1b, GA, IFN-β 1a (IM ve subkütan form) ve natalizumab RRMS'de onay almış İMT'lerdir (17-22). Uzun süreli tedavide, birinci basamak ilaçlardır. Süresi iki-beş yıl arasında değişen sınıf 1 çalışmalarda IFN-β 1a (subkütan ve IM) ve IFN-β 1b preparatlarının, RRMS'de relaps sıklığı (%29-34 oranında) ve şiddetini plaseboya oranla azalttığı ve IFN-β 1a preparatlarının (subkütan ve IM) EDSS ile değerlendirilen hastalık progresyonunu orta derecede yavaşlattığı gösterilmiştir (5). Genel olarak, RRMS'de İMT'ler atak sayı ve şiddetini, bir sonraki atağa kadar olan süreyi azaltarak, klinik aktivite üzerine; T2 lezyon sayısını ve yükünü, kara delik ve kontrast tutan lezyon sayısını azaltarak MRG aktivitesi üzerine etkili olarak hastalık aktivitesini azaltmaktadır. Klinik çalışmalarda IFN'ler ve GA'ların özürüllük üzerine olumlu etkisinden söz edilebilmesine karşın belirlenmiş EDSS sonlanım noktalarına iler-

lemenin önlenmesi RRMS'de ve KİS'te olmak üzere iki çalışmada istatistiksel anlamlılık gösterilebilmiştir (19,23,24). Gelecek vadeden tedavilerden monoklonal antikorlarla yapılan çalışmalar, atak oranı ve MRG aktivitesi üzerine güçlü etkileri olan bu ajanların aynı zamanda da özürülük birikimi üzerine etkilerini göstermiştir. IFN'lerin ve GA'nın özürülük üzerine olan bu orta derecede etkilerinin metodolojik problemlerden kaynaklanabileceği de öne sürülmüştür (23).

GA ile yapılan iki yıllık plasebo kontrollü çalışmalarda relaps sıklığını IFN'lerle aynı oranda azaltmıştır (5,18,25). Sekiz yıllık açık etiketli uzatma çalışmasında ise erken dönemde başlanan GA'nın hastalık progresyonunu azaltmada etkili olduğu öne sürülmüştür (26). On yıllık uzun dönem prospektif çalışma ise GA'nın yan etki profilinin darlığına ve güvenilirliğine ait olumlu sonuçlar sunmuştur. Aynı çalışmada kontrol grubu olmamasına karşın uzun dönemde atak sayısı ve özürülük üzerine etkinliği gösterilmiştir (27). Son yıllarda IFN-β 1a subkütan yüksek doz (44 µg) ve IFN-β 1b ile başa baş kıyaslandığı üç çalışmada GA'nın klinik ve MRG aktivitesi açısından her üç immünmodülatör ile benzer etkide olduğu, yan etki sıklığı ve şiddeti ve tolerabilitesi açısından fark olmadığı bildirilmiştir (4).

Sekonder Progresif MS (SPMS)'de İmmünmodülatör Tedavi

IFN-β 1b'nin Avrupa çalışmasında; IFN-β 1a'nın (60 µg IM haftada bir) IMPACT çalışmasında, iki-üç yıl içinde SPMS'de hastaların sırasıyla EDSS ve MSFC ile değerlendirilmeleri sonucunda progresyon hızını azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (28,29). IFN-β 1b'nin Kuzey Amerika çalışmasında ve IFN-β 1a (subkütan)'nın RRMS'deki dozlarında, özürülük ilerlemesine etkileri gösterilememiş, ancak ikincil olarak atak sayısı, şiddeti, MRG aktivitesi üzerine olumlu etkileri gözlenmiştir (30,31). SPMS'de, IFN-β 1b ile yapılan iki çalışmanın analizinde ileri yaşta olmayan, SPMS formuna yeni geçmiş, son iki yılda eklenen atağa olan, MRG aktivitesi olan SPMS hastalarının daha fazla yarar göreceği öngörülmüştür (32). Ülkemizde SPMS'de bu preparatların onayı bulunmamaktadır.

Primer-Progresif MS (PPMS)'de İmmünmodülatör Tedavi

GA ile yapılan çok merkezli, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmada (PROMise) PPMS'de etkisiz bulunmasına karşın alt grup analizinde ileri yaş erkek hastalarda progresyonu yavaşlatma eğilimi olduğu bildirilmiştir (33).

RRMS'de Karşılaştırmalı Çalışmalar ve Doz Yanıtı

RRMS'de, IFN-β yüksek doz ve sık uygulamanın, çalışma süresi boyunca ataksızlık oranı, ilk atağa kadar olan sü-

re, yıllık atak hızı, MRG aktivitesi dikkate alındığında, daha etkin olduğuna dair veriler PRISMS ve son yıllarda yapılmış olan INCOMIN ve EVIDENCE çalışmaları sonucunda ortaya konulmuştur (20,34,35). Ancak son iki çalışmanın bir-iki yıl gibi kısa süreli ve çok merkezli randomize olmasına karşın tam körlülüğün olmaması ve MRG sonuçlarına daha çok dayanması ile ilgili eleştiriler almıştır (34,35). Bunun yanı sıra IFN-β 1a IM formunda yüksek doz (60 µg), standart doza (30 µg) ek yarar sağlamadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (36).

Son yıllarda immünmodülatör ilaçları başa baş karşılaştıran iki yıllık izlem süreleri olan üç çalışma yayınlandı (37). REGARD çalışmasında 764 RRMS hasta, IFN-β 1a subkütan yüksek doz (44 µg haftada üç kez) ve GA gruplarına randomize edildi. Doksan altı hafta sonrasında klinik aktivite açısından her iki grupta fark saptanmadı. IFN-β 1a ile tedavi edilenlerde, kontrast tutan lezyon sayısı anlamlı olarak daha az saptanırken, MRG diğer parametrelerinde (T2 lezyon sayısı ve volümü, kontrast tutan lezyon volümündeki değişiklik açısından her iki grup farklı değildi (37). Yetmiş beş RRMS veya KİS tanılı olgunun IFN-β 1b ve GA'ya randomize edildiği BECOME çalışmasında iki grup arasında klinik bulgularda kötüleşme, relaps sayısı ve MRG lezyon yükünde değişiklik açısından anlamlı fark görülmedi (37). Önceden tedavi almamış, naviv toplam 2244 RRMS hastanın 104 hafta boyunca IFN-β 1b standart dozu (250 µg), 500 µg dozu ve GA standart dozuna randomize edildiği BEYOND çalışmasında, ilk atağa kadar geçen süre ve yıllık atak sayısı, MRG'de kara delik, progresyon dikkate alınarak izlem yapılmış, her üç grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (37). Kümülatif T2 lezyon sayısı ve volümü ise GA alan hastalarda daha fazla olarak saptandı.

Standart GA dozunun 2 katının (40 mg) karşılaştırıldığı iki yıllık faz III çalışmasında (FORTE) yüksek dozun standart doza üstünlük göstermediği ortaya konuldu (4). Böylece IFN-β 1b, IFN-β IM form, GA'da kullanılan dozlar standart doz olarak belirlenmiştir.

İMT'lerin Uzun Dönem Çalışmaları

Randomize klinik çalışmaların kısa süreli oluşu ve bu nedenle özürülük ilerlemesini değerlendirme açısından yetersiz oluşları, metodolojik problemlerin başında gelmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar, başlangıçtan 25 yıl sonra RRMS hastalarının %90'ının progresif seyir sergilediğini ve bireysel farklılıklara karşın bu özürülük birikiminin yavaş olabileceğini göstermektedir. Ancak plasebo kontrollü uzun süreli randomize çalışma, öncelikle etik açıdan uygun değildir. Uzun süreli randomize çalışmalar ise mevcut çalışmaların bir-üç yıllık uzatma fazı şeklinde planlanmıştır. Çalışma başında plasebo veya aktif ilaç alan hastaların uzatma fazında tümü aktif ilaç alırken kar-

şilaştırılması esasına dayanır. IFN-β 1a (subkütan)'nın dört yıllık uzatma çalışmasında erken tedaviye başlamanın önemi vurgulanmıştır (8).

Gözlemsel 8-16 yıllık açık etiketli uzun dönem çalışmaları, IFN preparatlarının ve GA'nın RRMS ve KİS'de uzun dönemde güvenilirliğine ve yan etki profilinin dar olmasına ait veriler sunması yanında tedavili grupta tedavi olmayanlara ve erken dönemde tedaviye başlayanlarda geç dönemde başlayanlara oranla atak oranının, T2 lezyon yükünün, EDSS progresyonunun ve tekerlekli iskemleye bağlanma oranının daha az olduğuna ait veriler sunması açısından değerli bulunmuştur (15,38-42). Ancak, randomizasyon olmaması ve tedaviye devam edenlerin iyi yanıt verenler olması şeklinde "seçmede bias", bu çalışmaların sonuçlarını gölgelemektedir.

NATALİZUMAB

2006 yılı Haziran ayında Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde FDA ve Avrupa EMEA tarafından da aktif relapsing form MS'de monoterapi olarak yeniden onay aldktan sonra natalizumab bugün diğer onay almış tedavilere tam yanıt alınamayan veya konvansiyonel İMT'leri tolere edemeyen hastalar için düşünülen tedavilerin arasına girmiştir. Natalizumabın öyküsü oldukça ilginç gelişmiştir. İlk olarak RRMS'de yapılan faz II çalışmasında aylık 300 mg intravenöz (IV) natalizumabın plaseboya kıyasla kontrast tutan lezyon sayısını %90, atak oranını %50 oranında azalttığına ait verilerin ardından AFFIRM ve SENTINEL adıyla anılan 2 faz III çalışmasında MS camiasında yankılar uyandıran umut verici sonuçlar ortaya konulmuş, 2004 yılı Kasım ayında relapsing-form MS'de FDA onayı almıştır. RRMS'de monoterapi olarak uygulandığı AFFIRM çalışmasında iki yıllık uygulamada altı ay öncesine kadar immünoterapi almayan 942 RRMS hastasında atak sıklığında yıllık %68 ($p < 0.001$), yeni lezyon sayısında %83, kontrast tutan lezyon sayısında %92 oranında azalma sağlarken, özürüllük ilerlemesi gösteren olgu sayısı plaseboya kıyasla %42 oranında ($p < 0.001$) daha az bulunmuştur (44). IFN-β 1a (Avonex®) ile kombine SENTINEL çalışmasında ise IFN-β 1a (Avonex®) alan RRMS hastalarında, bir grup ($n = 589$) 28 günde bir 300 mg IV natalizumab alırken, bir grup ($n = 582$) sadece plasebo almıştır. Natalizumab alan grupta özürüllükte %24 oranında, atak oranında %55, kontrast tutan lezyonlarda %89 oranında azalma bildirilmiştir (45). Onaydan yaklaşık dört ay sonra 2005 yılı Şubat ayında beklenmedik bir şekilde natalizumab ve IFN-β 1a kombine tedavisi alan iki MS hastasında ve uzunca bir süre diğer immünsüpresanlarla tedavi edilen Chronlu bir olguda latent virüs Jonh Cunningham reaktivasyonuna sekonder enfeksiyon PML gelişmesi üzerine ABD'de hızla piyasadan çekilmiştir. Bu olguların ardından natalizumab ile tedavi edilen tüm olguların araştırılması (klinik, laboratu-

var, MRG) yapılmış ve 18 ay boyunca 3000'i aşkın olguda başka PML olgusu bildirilmemesi üzerine diğer immümodülatörlerle hastalık aktivitesinin durdurulamadığı olgularda monoterapi olarak tekrar Amerikan FDA onayı almıştır (46). PML gözetimini daha sıkı uygulamak amacıyla Amerika'da TOUCH (Tysabri Outreach Unified Commitment to Health) programı ile risk yönetim planı belirlenmiş, PML'nin ancak eğitilmiş merkezlerde uygulanması sağlanmıştır (47). Bu çalışmaların sonucunda 10.000'de bir PML riski belirlenmiştir. AFFIRM çalışmasında yüksek riskli bir grup hastadan alınan olumlu sonuçlara dayanarak Avrupa'da "European Medicine Agency" tarafından IFN-β'ya rağmen yeterli tedavi edilemeyen yüksek hastalık aktivitesine sahip olguların yanı sıra başlangıçta yüksek hastalık aktivitesine sahip olgularda (önceki yılda en az iki ağır atak geçiren ve en az bir kontrast tutan lezyon veya T2 lezyon yükünde artma olan) birinci basamak tedavide monoterapi olarak onay almıştır. Natalizumab bilinen etkisiyle SSS immün gözetiminde rol alarak, MS patogenezinde kritik bir adımda işe karışmaktadır. Bugün JC virüsünün reaktivasyonunun (veya de nova enfeksiyon) IFN tedavisi ile birlikte yaygın immünsüpresyona sekonder mi yoksa natalizumaba bağlı spesifik etki ile mi (kemik iliğinden JC virüs taşıyan hücrelerin mobilizasyonu) oluştuğu soruları yanıtlanmaya çalışılırken, 2008 yılı Temmuz ayında Avrupa'da monoterapideki iki erkek hastada ve 2008 yılı Ekim ayında diğer İMT'lerle tedavi almış olan kadın hastada PML enfeksiyonu bildirilmiştir (48,49). Bu olgularda PML'de plazma değişimi ve immünabsorpsiyonun potansiyel yararlılığı anlaşılmıştır. Bugün AFFIRM çalışmasının "post-hoc" analizi ile natalizumab etkisinin iki yılın üstünde devam ettiği, %64 hastada klinik aktivite, %58 hastada radyolojik aktivite, %37 hastada ise her iki aktivitenin olmadığı gözlenmiş, plaseboya kıyasla çok anlamlı ($p < 0.0001$) bulunmuştur (50). Bugün suboptimal yanıtli olgularda monoterapide yararlı olabileceğine dair büyük randomize çalışma bulunmamaktadır. Ayrıca, diğer İMT ile başa baş çalışmalar da henüz planlanmamıştır. Güvenliğine ilişkin bilgilerin sağlanması için uzun sürelere ihtiyaç olduğu düşünülmektedir. JC virüs enfeksiyonu ve eşlik eden immünolojik değişiklikleri hakkında bilgiler arttıkça natalizumab ile ilgili yarar-zarar oranları ve klinik stratejiler gelişecektir (51). Natalizumabın aşırı duyarlılık reaksiyonunda, immün sistemi baskılanmış hastalarda, IFN-β, GA ile kombinasyonda, kütanöz bazal hücreli karsinom hariç bilinen aktif malignitelerde, çocuk ve adolesanlarda, gebelik ve laktasyonda kullanımı kontrendikedir. BA, yorgunluk, artralji, grip benzeri reaksiyon, nazofarenjit, depresyon, insomnia en sık yan etkidir. Yan etki nedeniyle tedaviyi sonlandırma plasebodan farklı bulunmamıştır. Hipersensitivite reaksiyonu %2-3, anafilaktik reaksiyon %1.4-2 oranında bildirilmiştir (44,45). İzlem sırasında anlamlı laboratuvar anormallik beklenmemektedir. Altı aydan sonra etkinlikte azalma, in-

füzyon ile ilişkili yan etkilerin ısrar etmesi durumunda %6 oranında ısrarlı olabilen nötralizan antikor varlığı akla gelmelidir. İnatçı antikor varlığında tedavi sonlandırılabilir. Natalizumab tedavisi altındaki hastaların tedaviye başlamadan önceki üç ay içinde bazal MRG'lerinin olması yararlı olur. Bu hastalar çok yakın monitörizasyon gerektirir. Nörolojik durumda değişiklik varlığında MS dışı patolojiler dışlanana kadar tedaviye ara vermeli, MS'i düşündüren klinik ve radyolojik bulgular varlığında steroide yanıt takip edilmeli, altı aydan sonra yarar gördüğüne dair kanıt olmayan hastada tedavi tekrar gözden geçirilmelidir. MRG'de asimetrik beyaz madde anomalisi, yavaş ilerleyen fokal nörolojik defisitler, davranışsal bozukluklar, kognitif kayıp PML olasılığını düşündürmeli, %72-100 duyarlılık ve yüksek özgüllüğe sahip polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile BOS JCV DNA taraması yapılmalı, negatif ise bir-iki defa daha tekrarlanmalıdır. Tedavi durdurulmasından sonraki 12 hafta boyunca farmakodinamik etkinin devam ettiği unutulmamalıdır (52). Bugün ülkemizde eğitilmiş merkezlerde Sağlık Bakanlığında alınan onayla IFN- β tedavisi altında iken önceki yılda en az bir atak ve bir kontrast tutan lezyonu olan veya en az dokuz T2 lezyonu olan hastalarda veya IFN- β 'ya tolere edemeyen hastalarda uygulanmaktadır.

İMT Öncesinde Hastaya Yaklaşım

IFN- β ve GA preparatları, hastada gebelik, şiddetli major depresyon aktif karaciğer hastalığı olmadığı takdirde güvenle başlanabilmektedir. Yukarıda sözü edilen pivotal çalışmalar, uzun süreli çalışmalar ve başa baş çalışmalar IFN- β 1a, IFN- β 1b ve GA'nın KIS ve RRMS'de genel olarak benzer klinik etkileri olduğunu ortaya koymuştur. İMT seçiminde, klinisyenin göz önünde tutacağı faktörlerin başında hasta uyumunu sağlamak açısından hastanın tercihi ve yaşam tarzı gelmelidir. Hastanın yaşı, karaciğer fonksiyon bozukluğu gibi eşlik eden durumların yanı sıra hastalığın başlangıç şekli, atağın şiddeti, MRG aktivitesi de klinisyen tarafından göz önüne alınmaktadır. Uzun süreli tedavide uyum önemlidir. Hekimin tedavi öncesinde hastaya uygun zaman ayırarak tanıyı açık söylemesi, temel doğa, prognoz, mevcut tedaviler ve etkileri konusunda bilgilendirmesi, hastada olan pozitif faktörleri vurgulaması, gerekiyorsa psikolojik destek önermesi, problemlerde yakın destek güvencesi vermesi hastanın motivasyonu açısından çok önemlidir. Uzun süreli tedavide uyumu etkileyen faktörlerin başında hastalık şiddeti, yan etki, yanıtızlık, progresyon ve depresyon gelmektedir. Yapılan çalışmalarda en iyi uyumun hastalık süresi kısa olan, tedaviden yarar gören, sosyal destek alan, kolay enjeksiyon uygulayan, hastalık ve tedavisi konusunda iyi bilgilendirilmiş olan eğitilmiş kadınlarda olduğu gösterilmiştir (53). Olasılıkla bu grup dışındaki hastalara bu konuda daha fazla eğilmek gerekmektedir.

İMT'İN YAN ETKİLERİ ve BAŞ ETME YOLLARI

IFN- β preparatlarının yan etkileri başında genellikle haftalar aylar içinde azalan grip benzeri sendrom (kas ağrısı, ateş, titreme), baş ağrısı, yorgunluk gelmektedir. Enjeksiyondan üç-altı saat sonra başlar ve 24 saat devam eder. Hastaların %10'unda ise bu durum ısrarlı olabilmektedir. GA ile grip benzeri sendrom görülmezse de %15 olguda saniyeler dakikalar sürebilen fluşing, göğüste sıkıntı palpasyon, anksiyete, dispne şeklinde enjeksiyon sonrası sistemik reaksiyon görülebilir. Tedavi süresinden bağımsızdır, tekrarlama nadirdir. Tedaviye uyum açısından bu konuda hastalar mutlaka önceden uyarılmalıdır. Lokal enjeksiyon yeri reaksiyonları (eritem, ağrı, hafif şişlik) gerek IFN- β preparatlarında gerekse GA ile sık olarak görülebilmektedir. IFN- β preparatları ile bildirilen deri nekrozu ve GA ile kronik kullanımda deri altı atrofisi ise nadir görülmekte ve ilaç değişimine gerek olabilmektedir. Doz azaltımı veya ilaç kesimine neden olan karaciğer fonksiyon testleri (KCFT)'ndeki bozukluk nadir olmasına karşın ılımlı bozukluklar (normalin 2.5 katı altı) sık görülebilmektedir. Tedavi ilk yıllarında birinci, üçüncü, altıncı ayda daha sonra altı ayda bir rutin hemogram ve KCFT, tiroid hastalığı öyküsü olanlarda altı ayda bir tiroid fonksiyon testleri önerilmektedir. Klinik pratikte az sayıda hasta majör yan etki nedeniyle İMT değiştirmek zorunda kalmıştır. IFN- β 1a'nın faz III çalışmalarında %5'ten azında, IFN- β çalışmasında %8.1, GA da ise %4-5 hastada yan etki nedeniyle İMT değiştirilmesi gerekmiştir (5). IFN- β 1b 16 yıllık gözlemsel çalışmada %10'dan daha az hastada ateş, miyalji, grip benzeri semptom ve %20'den azında enjeksiyon yeri reaksiyonları izlemlerinin son altı ayında bildirilmiş; IFN- β 1a ile yapılan uzun dönem çalışmada %44 olguda enjeksiyon yeri reaksiyonları yan etki olarak bildirilmiş; EVIDENCE çalışmasında yüksek doz sık uygulama ile enjeksiyon yeri reaksiyonlarının düşük doza kıyasla daha fazla görülebildiği bildirilmiştir (35,38,40).

Yan etkileri önlemede, ilk dört haftada kademeli olarak tam doza ulaşarak yapılan doz titrasyonu tedaviye uyumu artıran hasta memnuniyetini sağlayan en önemli yaklaşımdır. Grip benzeri sendromları önlemek için uygulama öncesi ve sonrası asetaminofen, ibuprofen alınması ve uygulamanın gece yapılması önerilir. Enjeksiyon yeri reaksiyonlarının önlenmesi için ilacın oda ısısında olması, cilde öncesinde buz uygulanması, steril uygun şekilde rotasyonla uygulanması ve topikal steroid kullanımı önerilir.

Gebelik ve İMT

MS doğurganlık çağının hastalığıdır. Hasta doğurganlık çağında ve gebelik planlanmıyorsa kontrasepsiyon konusunda klinisyenin bilgilendirmesi gerekmektedir. IFN gebelik açısından C kategorisinde; GA ise B kategorisinde ol-

masına karşı mitoksantron dahil onay almış altı immünmodülatörün hamilelikte kullanımı önerilmemektedir. IFN- β 1a'nın gebelik üzerine etkilerini araştıran sekiz klinik çalışma sonuçları bildirilmiştir. Kırk bir hasta IFN- β 1a kullanırken gebeliğini sürdürmüş, 22 hasta konsepsiyon öncesi tedaviyi bırakmıştır. Spontan abortus ilk grupta fazla olmasına karşı anlamlı bulunmamıştır (54). Bir başka çalışmada ise IFN- β tedavisi ile birlikte gebelik fetal kayıp ve düşük doğum kilolu bebek riskini artırmıştır (55). GA tedavisi altında 40 gebede herhangi bir komplikasyon saptanmamıştır (56). IFN ve GA'nın majör malformasyona neden olmaması nedeniyle mutlak abortus endikasyonu bulunmamaktadır. Laktasyon döneminde IFN/GA başlanması önerilmemektedir. İMT altında gebelik isteği mevcutsa uygun görülen bir dönemde (klinik ve radyolojik inaktif dönem) tedavi kesilir, en az üç aylık arınma döneminde kontrasepsiyon önerilerek gebeliğe izin verilir.

Tedaviyi Ne Zaman Sonlandırmalı?

Başlamak kadar sonlandırmak da klinisyeni zaman zaman zorda bırakan bir karar olmaktadır. Bir süredir İMT alan, ataksız ve özüllüksüz veya özüllülükte artma olmaksızın seyreden bir hastada tedaviyi sonlandırma klinisyen veya hasta tarafından gündeme gelebilir. MS seyri oldukça değişken olan bir hastalıktır. Elimizde olumlu bu etkinin doğal seyire mi veya tedaviye mi bağlı olduğunu gösterecek bir biyolojik belirteç bulunmamaktadır. Bir yandan da oldukça pahalı ve yaşam kalitesini etkileyen bir tedaviyi uzun süreli gereksiz kullanmak söz konusu olabilir. Burada yine hasta ile ortak karar verme gündeme gelebilir. Bu belirsizlik yanında klinisyenin tedaviyi sonlandırması gereken noktalarda bir şüphe yoktur. İzlemede tanının değişmesi (örn. nöromiyelitis optika vb.), tedaviye yanıtızlık ve gebelik durumunda tedavi sonlandırılmalıdır. Uzun verimli tedavi progresyona neden olan hastalık aktivitesini ideal olarak durdurmayı veya yavaşlatmayı hedeflemelidir. MS aktivitesini tamamen durduran bir tedavi yoktur. Hastaların çoğu tedaviye rağmen er ya da geç atak geçirecektir. İMT'deki hastaların takibindeki zorluklardan birisi de yanıtız ve yanıtızsız olguları belirlemektir. Mutlak bir kriter yoktur. Hastanın izlem sırasında çok iyi dokümanite edilmesi gerekir. İMT'nin etkisinin yetersiz olduğuna karar vermek için en az 6-12 ay izlemek gerekir. Hastaların çoğunluğu bir yıl içinde yanıt verir. Atak, progresyon ve MRG aktivitesi İMT başarısını gözden geçirmede kullanılan parametrelerdir. Her üç kriterde, bir önceki kontrole göre değişiklik derecesi tedaviyi değiştirmek veya dozunu artırmak şeklinde klinisyene yardım sağlayabilir. Son veriler ise hastalık progresyonunun atak ve MRG aktivitesinden daha değerli olduğu yönündedir.

MS'li hastalarımızda uzun süreli tedavide karşılaşıcağımız sorulara cevap ararken, bilimsel verilere dayanmak zo-

rundayız. Ancak her aşamada olduğu gibi tedaviye başlama, tedaviyi sürdürme ve kesme aşamasında da mümkün olduğu kadar hasta ile paylaşım, ortak karar vermenin ve hekimin klinik deneyiminin önemi yadsınamaz.

KAYNAKLAR

1. Mehta LR, Goodman AD. Disease-modifying therapies. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2007;13:144-80.
2. Neuhaus O, Farina C, Wekerle H, Hohlfeld R. Mechanisms of action of glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Neurology* 2001;56:702-8.
3. Rice GP, Hartung HP, Calabresi PA. Anti-alpha 4 integrin therapy for multiple sclerosis: Mechanisms and rationale. *Neurology* 2005;64:1336-42.
4. Coyle P, Arnason B, Hurwitz B, Lublin F. Optimizing outcomes in multiple sclerosis. A consensus initiative. *Mult Scler* 2008;14:5-35.
5. Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis. Report of the Therapeutic and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 2002;58:169-78.
6. Bjartmar C, Trapp BD. Axonal and neuronal degeneration in multiple sclerosis: Mechanisms and functional consequences. *Curr Opin Neurol* 2001;14:271-8.
7. De Stefano N, Guidi L, Stromillo ML, et al. Imaging neuronal and axonal degeneration in multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2003;24(Suppl 5):S283-56.
8. PRISMS Study Group, University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. PRISMS-4. Long term efficacy of interferon beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 2001;56:1628-36.
9. Fisniku LK, Brex PA, Altman DR, et al. Disability and T2 MRI lesions: A 20 year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 2008;131:808-17.
10. Birnbaum G. When to start disease modifying therapy in patients with relapsing remitting MS. *TAMAMLA AAN*
11. Jacob LD, Beck RW, Simon JH, et al. Intramuscular interferon beta 1-a therapy initiated during a first demyelinated event in multiple sclerosis. *CHAMPS Study Group. N Engl J Med* 2000;343:898-904.
12. Comi G, Filippi M, Barkhof F, et al. Early Treatment of Multiple Sclerosis Study Group. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: A randomized study. *Lancet* 2001;357:1576-82.
13. Kappos L, Polman C, Freedman MS, et al. Treatment with interferon beta 1-b delays conversion to clinically definite and McDonalds MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006;67:1242-9.
14. Comi G; PreCISe Study Group. Early glatiramer acetate treatment in delaying conversion to clinically definite multiple sclerosis (CDMS) in subjects presenting with a clinically isolated syndrome. *Neurology* 2008;70(Late Breaking Science Supplement):9.

15. Kinkel RP, Kollman C, O'Connor P, et al. CHAMPIONS Study Group. Interferon beta 1-b delays definite multiple sclerosis, 5 years after a first demyelinating event. *Neurology* 2006;66: 678-84.
16. Montalban X. BENEFIT trial results. Presentation at: CONY second World Congress on Controversies in Neurology, 25 October 2008; Athens.
17. IFN beta Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta 1 b is effective in relapsing remitting multiple sclerosis 1. Clinical results of a multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993;43:655-61.
18. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Copolymer 1 reduced relapse rate and improves disability in relapsing remitting multiple sclerosis. Results of phase-III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1995;45:126812-76.
19. Jacob LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). Intramuscular interferon beta 1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996;39:285-94.
20. PRISMS Study Group. Randomized double blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352:1498-504.
21. Polman CH, O'Connor PW, Hardrova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:899-910.
22. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab plus interferon beta 1-a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:911-23.
23. Filippini G, Munari L, Incorvaia B, et al. Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: A systematic review. *Lancet* 2003; 361:545-52.
24. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, et al; and BENEFIT Study Group. Effect of early versus delayed interferon beta 1 b treatment on disability after a first clinical effect suggestive of multiple sclerosis: A 3 year follow up analysis of the BENEFIT study. *Lancet* 2007;370:389-97.
25. Boneschi FM, Rovaris M, Johnson KP, et al. Effects of glatiramer acetate on relapse rate and accumulated disability in multiple sclerosis: A meta analysis of three doubled-blind, randomized, placebo-controlled clinical trials. *Mult Scler* 2003;9: 349-55.
26. Johnson KP, Ford CC, Lisak RP, Wolinsky JS. Neurologic consequence of delaying glatiramer acetate therapy for multiple sclerosis: 8 year data. *Acta Neurol Scand* 2004;111:42-7.
27. Ford CC, Johnson KP, Lisak RP, et al. A prospective open-label study of glatiramer acetate: Over a decade of continuous use in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2006;12:309-20.
28. European Study Group on Interferon beta 1-b in Secondary Progressive MS. Placebo-controlled multicenter randomized trial of interferon beta 1-b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352:1491-7.
29. Cohen JA, et al; for the IMPACT investigators. Benefit of interferon beta 1-a on MSFC progression in secondary progressive MS. *Neurology* 2002;59:679-87.
30. North American Study Group on Interferon beta 1-b in Secondary Progressive MS: Results from a 3 year controlled study. *Neurology* 2004;63:1788-95.
31. Secondary Progressive Efficacy Trial of Recombinant Interferon beta 1-a in MS (SPECTRIMS) Study Group. Randomized controlled trial of interferon beta 1-a in secondary progressive MS: Clinical results. *Neurology* 2001;56:1496-504.
32. Kappos L, Weinschenker B, Pozzilli C, et al. Interferon beta 1-b in secondary progressive MS: Combined analysis of the two trials. *Neurology* 2004;63:1779-87.
33. Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P, et al. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis. Results of a multinational, multicentre, double blind, placebo controlled trial. *Neurology* 2007;61:14-24.
34. Durelli L, Verdun E, Barbero P, et al. Every-other day interferon beta 1-b versus once weekly interferon beta 1-a for multiple sclerosis. Results of a two year prospective randomized multicentre study (INCOMIN). *Lancet* 2002;359:1453-60.
35. Panitch H, Goodin DS, Francis G, et al. Randomized comparative study of interferon beta 1-a treatment regimens in MS. The EVIDENCE trial. *Neurology* 2002;59:1496-506.
36. Clanet M, Kappos L, Hartung HP, Holfeld R. Interferon beta 1-a in relapsing multiple sclerosis: Four year extension of the European IFN beta 1-a dose comparison study. *Mult Scler* 2004;10:139-44.
37. Goodin D. Comparative studies of glatiramer acetate and interferon beta. *Int MS J* 2008;15:39-41.
38. Ebers GC, Rice G, Wolf C, et al. 16 year long term follow-up of interferon beta 1b treatment in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005;11(Suppl 1):S156.
39. Rudick RA, Cutter GR, Baier M, et al. Estimating long term effects of disease modifying drug therapy in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2005;11:626-34.
40. Kappos L, Traboulsee A, Constantinescu C, et al. Long term subcutaneous interferon beta 1-a therapy in patients with relapsing-remitting MS. *Neurology* 2006;67:944-53.
41. Ford C, Johnson K, Kachuck N, et al. Continuous long term immunomodulatory therapy in relapsing multiple sclerosis: Results from the 15 year analysis of the US prospective open label study of glatiramer acetate. *Mult Scler* 2008;14:41.
42. Bermel RA, Weinstock-Guttman B, Bourdette DN, et al. Avonex 15 year long term follow-up study of patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008;14(Suppl 1):S32.
43. Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, et al. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2003;348:15-23.
44. Polman CH, O'Connor PW, Hardrova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:899-910.
45. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab plus interferon beta 1-a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:911-23.
46. Yousry TA, Major EO, Ryschewitsch C, et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2006;354:924-33.
47. Baldinetti F, Belcher G, Bozic C, et al. Natalizumab utilization and safety latest results from TOUCH and TYGRIS. *Eur Neurol* 2008;15:27-8.
48. Ransohoff RM. Natalizumab and PML. *Nat Neurosci* 2005; 8:1275.

49. Hartung HP. New cases of progressive multifocal leukoencephalopathy after treatment with natalizumab. *Lancet* 2009;8: 28-31.
50. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: A retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) Study. *Lancet Neurol* 2009;8:254-60.
51. Stuve O, Marra CM, Cravens PD, et al. Potential risk of progressive multifocal leukoencephalopathy with natalizumab therapy: Possible interventions. *Arch Neurol* 2007;64:169-76.
52. Kappos L, Bates D, Hartung HP, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: Recommendation for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol* 2007;6:431-41.
53. Rio J, Porcel J, Telez N, et al. Factors related with treatment adherence to interferon beta and glatiramer acetate therapy in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005;11:306-9.
54. Sandberg-Wollheim M, Frank D, Goodwin TM, et al. Pregnancy outcomes during treatment with interferon beta-1a in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2005;65:802-6.
55. Boskovic R, Wide R, Wolpin J, et al. The reproductive effects of beta interferon therapy in pregnancy. A longitudinal cohort. *Neurology* 2005;65:807-11.
56. Coyle PK, Johnson PK, Pardo L, et al. Pregnancy outcomes in patients treated with multiple sclerosis treated with glatiramer acetate. *Mult Scler* 2003;9:160.