

Tedavi Yanıtı Yetersiz Multipl Skleroz Hastaları: Agresif Hastalık, Tedaviyi Deęiřtirmek, Kombinasyon Tedavileri

Multiple Sclerosis Patients with Treatment Failure: Agressive Disease, Switching Treatment, Combination Therapies

Muhteřem Gedizlioęlu

SB Izmir Bozyaka Eęitim ve Arařtırma Hastanesi, Nöroloji Klinięi, Izmir Türkiye
Clinic of Neurology, Izmir Bozyaka Training and Research Hospital, Izmir, Turkey

Turk Norol Derg 2009;15(Ek 3):58-66

ÖZET

Multipl skleroz hastalarının önemli bir bölümü tanıyı izleyen ilk birkaç yıl içinde birinci basamak immünmodülatör tedaviye rağmen ciddi düzeyde engellilik geliştirirler. Bu hastalarda atak sıklığı değişmeksizin devam ederken, birikici engellilik giderek artar. Tedaviyi izlemede önemli bir sorun tedaviye yanıtı yetersiz olan hastaları olabildiğince erken belirlemektir. Hastalığın ilk yıllarında immünmodülatör ilaçların atak sıklığı ve şiddeti üzerine olumlu etkisinin ilerleyen yıllardaki sonuçlara etkisi olmadığı gösterilmiştir. İlerleyen yıllarda biriken engellilik üzerine etkili en önemli parametreler başlangıçtaki engellilik düzeyi ve sonraki yıllardaki engellilik artış hızıdır. Uygulanan tedavilere rağmen atak sıklığı ve şiddeti değişmeyen; manyetik rezonans görüntülemelerde kontrast tutan plaklar gözlenen ve lezyon yükünde belirgin artış olan; hızla artan doğrulanmış engellilik gösteren hastalar tedaviye yanıtı olarak kabul edilebilir ve bu hastalarda değişik tedavi stratejileri uygulamak gerekir. Bu tedaviler de immünmodülatör tedaviler gibi hastalığın yangısal aktivitesinin baskın olduğu erken evrelerinde daha etkilidir. Bu kapsamda değişik sınıftan immünmodülatör ilaca geçmek, natalizumab monoterapisi,

yoğun immünsüpresyon ya da kombinasyon tedavileri seçilebilir. Kombinasyon tedavileri genellikle interferonlardan birisi; glatiramer asetata siklofosamid ya da mitoksantron gibi bir immünsüpresan ilaç eklenmesi şeklindedir. Kombinasyonlar hakkında tamamlanmış yeterli birinci sınıf çalışma olmamakla birlikte yaygın olarak kullanılırlar. Bugün için kombinasyon tedavilerinde en önemli sorun güvenlidir. Otolog hematopoietik kök hücre nakli de saldırgan gidişli multipl skleroz olgularında belli merkezlerde deneysel bir yöntem olarak uygulanabilmektedir. Umut verici bir yöntem olduğu düşünölmekle birlikte kök hücre nakli ile ilgili olarak da çözümlenmemiş pek çok uygulama, toksisite, yan etki sorunları vardır ve uzun vadedeki sonuçları belirsizdir.

Anahtar Kelimeler: Saldırgan gidişli multipl skleroz, kombinasyon tedavileri.

ABSTRACT

A reasonable portion of multiple sclerosis patients develop remarkable disability during early in the disease course despite first line immunomodulatory treatment like

beta interferons or glatiramer acetate. In such patients, demyelinating attacks continue to appear without any change in their frequency in addition to cumulative disability. A challenging problem in these patients is how and when to define treatment failures. The positive effect of immunomodulatory drugs in the early years of treatment has shown to be ineffective on the cumulative disability in the later phases of the disease. The most effective factors on sustained disability in the late phase are the level of disability at the disease onset and the rate of progression in the following years. The patients with ongoing severe attacks despite reasonable treatment; continuing marked magnetic resonance imaging activity with contrast enhancement; and increasing sustained disability should be regarded as treatment non-responders and different treatment strategies must be considered. Like immunomodulatory drugs, the second line treatments are also more effective in the earlier phase of the disease when inflammatory activity dominates. In that context, the choices are to switch to a different class of immunomodulatory drugs; natalizumab as monotherapy; intense immunosuppression; or combination of an immunomodulatory drug with an immunosuppressive drug like mitoxantrone or cyclophosphamide. Although no well-planned class I study on combination therapies exist in the relevant literature, various combinations have been widely used in clinical practice. At present safety is the most important issue for drug combinations. Autologous hematopoietic stem cell transplantation is usually reserved as the last choice applied in specialized centers experimentally. Regarding stem cell transplantation there are many problematic issues on application, toxicity, adverse reactions; and the results in the long term are not distinct.

Key Words: Aggressive multiple sclerosis, combination therapies.

GİRİŞ

Multipl skleroz (MS) hastalarında patogeneze yönelik tedavide iki ana hedefimiz vardır: Atakları önlemek, progresyonu önlemek. Bu amaçla kullandığımız ilaçları iki ana grup altında toplayabiliriz: İmmünmodülatör tedaviler ve immünsüpresif tedaviler. Eldeki tedavilerle önemli bir grup hastada oldukça iyi sonuçlar alındığı açıktır. Erken evrede immünmodülatör tedavi başlanmasının ikincil ilerleyici forma geçişi dokuz yıl kadar geciktirebildiğini bildirenler vardır (1). Ne var ki immünmodülatör tedavilerin kısmen etkili oldukları çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur. Kanada'da tedavi alan hastaların yarısına yakınının (%39) bir yıl içinde hızla ilerleyen hastalık aktivitesi gösterdiği; bu hastaların büyük kısmının (%89) izleyen iki-dört yılda da hızla

kötüleşmeye devam ettiği; birinci yılda stabil görünen hastaların da %60'ının daha sonra artan hastalık aktivitesi gösterdiği bildirilmiştir (2). MS tedavisini bırakmanın nedeni %60 olguda tedavi başarısızlığıdır. Atakların devam ettiği ve izleyerek artan engelliliğin kalıcı hale geldiği bu grup hastalar için ne yapılmalıdır? (3)

Herşeyden önce daha önce belirtilmiş olan bir noktayı vurgulamak gerekir. İmmünmodülatör tedavilere kalıcı engellilik gelişmeden önce, kesin MS tanısı koyulur koyulmaz başlanması önemlidir. Çünkü hem immünmodülatör, hem de immünsüpresif tedaviler MS'in yangısal fazında etkilidir. Nörodejeneratif fazda etkileri olsa bile oldukça zayıftır (4,5).

Bugün için hangi hastaların immünmodülatör tedaviye iyi yanıt vereceklerini önceden kestirmek olanağına sahip değiliz. Hatta tedavi altındayken de yanıtı değerlendirmeyi sağlayacak, üzerinde fikir birliğine varılmış net laboratuvar verileri ya da kriterler yoktur (6).

YETERSİZ TEDAVİ YANITI OLAN MS HASTALARININ BELİRLENMESİ

Her kronik hastalıkta hastalık progresyonunun ve tedavi etkinliğinin izlenmesi iyi hasta yönetiminin temelini oluşturur. Son 10 yılda tedavideki önemli gelişmelere paralel olarak araştırmacılar immünmodülatör ya da immünsüpresif tedavilere yetersiz yanıtı hastaları belirlemek için gayret göstermektedir. Bu amaçla Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Avrupa'da farklı konsensus grupları toplanarak kriterler belirlemektedir. Ancak sonuçta üzerinde kesin fikir birliğine varılmış kriterler olduğunu söylemek güçtür (2,7-10).

Öncelikle kesin tanı almış ve birinci basamak immünmodülatör ilaçlar, yani interferon-beta (IFN-β) veya glatiramer asetat (GA) ile tedaviye başlanmış hastaları tedavi yanıtı açısından değerlendirmek için 6-12 ay beklemek gerektiği unutulmamalıdır (3,6,7). Ancak hasta suboptimal yanıtı olarak değerlendirildikten sonra da tedavi değişimi için gecikmemek gerekir (11).

Doğal olarak hastanın engellilik düzeyinin düşük olduğu ilk yıllarda dikkate alınan en önemli parametre ataklardır (6). IFN-β ve GA faz III çalışmalarında da birincil sonlanma ölçütü genellikle ataklar ile ilgili parametrelerdir. PRISMS çalışması sonuçlarına göre tedavinin birinci yılında gözlenen atak sayısına ve şiddetine göre kötü prognoza dair fikir üretilebilmesini sağlayacak bir öneri tablosu geliştirilmiştir (Tablo 1). Oysa bazı çalışmalarda atak sayısının uzun vadedeki engellilik üzerine etkili olmadığı gösterilmiştir. Sonraki engellilik ve tedavi başarısızlığı için tedavi başlangıcındaki EDSS ile belirlenen engellilik ve izlem süre-

Tablo 1. Tedavinin birinci yılında atak sayısı, altı ayda doğrulanmış hastalık progresyonu ve kombine atak + hastalık ilerlemesi kriterleri ile kaygı düzeyini belirleme önerileri*

Kaygı düzeyi	Atak sayısı	Hasta progresyonu		Kombine atak/ Engellilik kriteri
		EDSS ≤ 3.5	EDSS ≥ 4.0	
Yüksek	1 şiddetli atak > 1 ılımlı atak	> 2 puan	> 1 puan	≥ 1 parametre "yüksek" veya 2 parametre "ılımlı"
Orta	1 ılımlı atak > 1 hafif atak	2 puan	1 puan	1 parametre "ılımlı" veya 2 parametre "düşük"
Düşük	1 ılımlı atak > 1 hafif atak	< 2 puan	< 1 puan	1 parametre "düşük"
Yok	Atak yok	0	0	2 parametre "yok"

* 2 no'lu kaynaktan alınmıştır.

çinde saptanan engellilik artışı anlamlı bulunurken, ataklar etkisiz bulunmuştur (3,12).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) aktivitesinin sürmesi de suboptimal yanıt lehine değerlendirilir. Ancak MRG'nin tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılması konusunda da fikir birliği yoktur. Kuzey Amerika MS Merkezleri Konsorsiyumu (CMSM) da MRG kullanımı konusunda bir uzlaşma sağlayamamıştır. MRG kriteri olarak yeni aktivite bulgularının dikkate alınması gerektiği ortak düşüncedir. Mevcut immünmodülatör tedaviler MRG aktivitesini tam olarak baskılamaz. Bu nedenle bir miktar yeni lezyon beklenebilir. Belirgin artış ise dikkate alınmalıdır. Ancak bu artışın ölçüsü bilinmemektedir. Beyin sapı ve spinal kordda lezyon birikiminin de önemli bir faktör olduğu belirtilmektedir. MRG'de belirgin aktivite artışı varsa tedavi değişimi gündeme gelmelidir (6,13).

Tedaviyi izlemek için MRG çekmenin sıklığı da açıkça bilinmemektedir. Durumu iyi olan, stabil gidişli hastalarda düzenli MRG kontrolleri gerekmez. Bazı gruplar yıllık düzenli MRG kontrollerini savunur (14). OPTIMS çalışmasında tedavi başlangıcından altı ay sonra çekilen tek bir MRG'de gadolinium tutan (Gd +) bir lezyon veya yeni ya da genişleyen T2 lezyon varlığının tedavi yanıtını kestirmede en yararlı parametre olduğu bildirilmiştir (15). MRG'deki hastalık aktivitesinin yıllar içinde giderek azaldığı dikkate alındığında beş yıldan sonra MRG takibini gereksiz bulan çalışmacılar da vardır (6).

Özetle, ataklar/progresyon/MRG aktivitesi yetersiz tedavi yanıtını değerlendirmede birlikte dikkate alınacak parametrelerdir (12,13). Amerikan MS Merkezleri Konsorsiyumunun suboptimal tedavi yanıtı olan hastaların belirlenmesi konusundaki önerileri şöyledir (6,10):

- Atak sayısı: Yılda birden çok atak geçiren veya en az 6-12 aydır düzenli immünmodülatör tedavi altında izlenirken atak hızında düşme olmayan hastalar.

- Atak şiddeti: Yineleyen ataklardan tam düzelmeyen ya da EDSS skoru artanlar.

- Semptom lokalizasyonu: Yeni veya yineleyen beyin sapı ya da spinal kord semptomları olan hastalar.

- Semptom niteliği: Çok sayıda nörolojik sistemin etkilendiği hastalar.

- Ek semptomlar: Nörolojik muayenedeki değişikliklerden bağımsız olarak günlük yaşamlarını bozacak şiddette ilerleyici motor veya bilişsel bozuklukları olanlar (depresyon, ilaçlar, eşlik eden hastalıkların etkisi dışlanmalıdır).

Tedavi Yanıtını İzleme Stratejileri (6)

1. Tüm hastalarda bazal MRG olmalıdır (T2, FLAIR-sagittal ve aksiyel, PD-aksiyel, T1 ve kontrastlı T1). Spinal kord semptomları olanlarda spinal kord MRG'leri de çekilmelidir.

2. Hastalar atak hakkında bilgilendirilmeli ve kuşku halinde derhal muayene edilmelidir.

3. Klinik tedavi amacı ile atak tanımında objektif nörolojik muayene bulgusu olması zorunlu değildir. Bir MS atağı için tipik olan zamansal ve semptomatik karakteristikleri olan, diğer nedenlerin dışlandığı durumlar atak olarak kabul edilir.

4. İmmünmodülatör tedavi başladıktan 6-12 ay sonra halen yılda bir ataktan daha çok atak geçiren veya öncekinden daha sık atakları olan, ya da immünmodülatör tedavi altında çok sayıda atak geçirerek en az altı ay süreyle birikici rezidüel nörolojik bulguları olan hastalar tedaviye yetersiz yanıtı olarak kabul edilir.

5. Suboptimal yanıtı olduğu düşünülen hastalarda tedavi kararını desteklemek için yeni bir beyin MRG çekilir. Yeni tedavi için de bazal bir MRG olmalıdır.

6. Silik atak aktivitesi düşündüren ilerleyici kötüleşmesi olan hastalarda MRG takibi yapılabilir. EDSS en az 1 puan artmışsa, günlük yaşam aktivitelerini yerine getirmede zorluk çekiliyorsa, MRG'de T2 lezyon yükü, atrofi ya da kontrast tutan lezyon sayısı belirgin artmışsa hasta suboptimal yanıtı olarak kabul edilebilir.

7. Günlük yaşamı etkileyen silik semptomları olan, fakat muayenesinde fark saptanmayan hastalar da eğer atak düşündüren basamaklı kötüleşme varsa suboptimal yanıtı olarak kabul edilebilir.

8. Silik değişikliklerle fonksiyonları kötüleşen hastalar tedaviye yetersiz yanıtı olarak kabul edilmeden önce artan spastisite, sedasyon, uyku bozuklukları, tiroid hastalıkları gibi eşlik eden diğer nedenler açısından incelenmelidir.

SUBOPTİMAL TEDAVİ YANITI OLAN MS HASTALARINDA STRATEJİ

1. IFN-β sıklığını artırmak (6,9,14): Amerikan MS Uzmanları Paneli bu stratejiyi benimserken, buna dayanak oluşturan çalışmaların immünmodülatör tedavinin ilk yıllarıyla sınırlı olduğuna dikkat edilmelidir. Bu strateji kısa vadede yararlı gibi görünmektedir. Fakat uzun süreli izlemlerde değişik IFN-β preparatları arasında anlamlı fark olmadığını bildiren çalışmalar vardır (16,17). Interferon değişimini izleyerek sonraki interferon tedavisi altında da atak sayısının yüksek olduğu ve ataksız hasta oranının düşük olduğu bildirilmiştir. Nötralizan antikor yüksekliği de bu grup hastalarda bir kaygı kaynağı olabilmektedir. Bu nedenlerle interferonlar arası değişim sorgulanmaktadır.

2. Bir ilaç sınıfından diğerine değişim, basamak tedavisi (14,18,19):

• IFN-β ile yetersiz yanıtın yanı sıra ısrarlı nötralizan antikor yüksekliği olan hastalarda tedavi GA ile değiştirilebilir (20,21). IFN-β'ya karşı etkinlik yokluğu nedeniyle GA ile geçirilmiş olan hastalarda belli bir klinik yarar elde edilebilir. Yan etkiler nedeniyle tedavinin bu yönde değiştirildiği hastalarda ise etkinlik elde etme şansı daha düşüktür.

• Yine yan etkiler ya da yetersiz tedavi yanıtı nedeniyle GA'dan IFN-β'ya geçilebilir. Bu değişim konusunda henüz yeterli bilgi birikimi yoktur. Çalışmalar sürmektedir.

• IFN-β veya GA'dan natalizumaba geçilebilir. Birçok ülkede natalizumab birinci basamak tedavilerden (IFN-β, GA) yararlanmayan hastalarda monoterapi olarak kullanılmak üzere ruhsatlanmıştır. Natalizumabın birinci basamak ajanlardan daha etkili olduğu açıksa da en önemli konu güvenlidir.

• IFN-β veya GA'dan immünsüpresif tedavilere geçilebilir. Hızla kötüleşen MS hastaları için siklofosfamid veya

mitoksantron ile yoğun immünsüpresyon bir seçenektir. İmmünmodülatör ajanlar başarısız olduğunda tedavi kemoterapötik ajanlar (siklofosfamid veya mitoksantron) ile indüksiyon şeklinde değiştirilebilir. Altı ay gibi bir süre devam edilir. Daha sonra immünmodülatör ajanlar yeniden verilir. Bu şekilde klinik aktiviteyi baskılamada belirgin başarı elde edildiği bildirilmiştir (18,22,23).

3. İndüksiyon tedavisi: Başlangıçtan itibaren klinik ve görüntüleme özellikleri ile kötü prognostik belirteçlerin çok ön planda olduğu hastalarda tedaviye birinci basamak olarak kemoterapötik ilaçlarla indüksiyon yapılarak başlaması da bir seçenektir (24).

4. Kombinasyon tedavisi: Değişik sınıflardan ilaçların bir arada kullanılması denenebilir. Hepsi de onaylanmış tedaviler olmamakla birlikte IFN-β, GA ve immünsüpresif ajanlar [mitoksantron, siklofosfamid, azatioprin, metotreksat ve intravenöz (IV) metilprednizolon] ve hatta monoklonal antikorlar değişik kombinasyonlar halinde kullanılabilir (25,26).

KOMBİNASYON TEDAVİLERİ

Halen mevcut immünmodülatör tedavi ajanları hastaların ancak bir bölümünde etkili olmaktadır. İmmünmodülatör tedavi altında tedavi başarısızlığı önemli bir sorundur. Akut yangının demiyelinizasyon ve akson kesisi ile birlikte olduğu gösterilmiştir. Yeni T2 ya da T1 hipointens lezyonların belirmesi de süregiden aktiviteyi gösterir. Farklı etki mekanizmalarına sahip ilaçları bir arada kullanmak MS gibi karmaşık bir patogeneze sahip bir hastalıkta anormal aktivitenin daha iyi baskılanabileceği umudu ile cazip bulunmaktadır.

Agonist farmakolojik ajanların bir arada kullanımı ilaç-reseptör kompleksinin etkilerini artırabilir. Antagonist ilaçlar ise ilaç-reseptör kompleksinin aktivasyon durumunu değiştirmez. Ancak agonist maddelerle ilaç-reseptör kompleksinin aktivasyonunun artmasını engelleyebilir. Üçüncü senaryoda ise reseptöre bağlanıp aktive olabilen, fakat yarattığı yanıt suboptimal olan ajanlar vardır. Bu ajanlara parsiyel agonistler denir. Düşük etkinliği olan parsiyel agonistler sıklıkla antagonist olarak davranır. Bu özelliklerden dolayı farklı farmakolojik ajanların kombine edilmesinin net biyolojik sonuçlarını kestirmek her zaman kolay değildir. Bu nedenle belirli bir kombinasyon için öncelikle prelinik çalışmalarla potansiyel antagonizmayı dışlamak önemlidir (4).

Sinerjistik yarar beklenen kombinasyon tedavilerinde sonuç her zaman beklenildiği gibi olmaz. Kombinasyon tedavileri planlanırken öncelikle güvenlik konusu çözümlenmelidir. Yani bir arada kullanılan iki ya da daha çok ajan-

dan biri diğerinin etkisini bloke etmemeli ya da birliktelikleri toksisite yaratmamalıdır. Sadece etki mekanizmalarına bakarak standart bir immünmodülatör ilaca bilinen bir ilacı eklemenin güvenli olduğu düşünülmemelidir (1).

Bu hususlar akılda tutularak platform tedavisi (IFN-β veya GA) kullanan ve bu ajana karşı suboptimal tedavi yanıtı olduğu düşünülen bir hastada kombinasyon tedavisine geçme planı yapılabilir. Tedavinin amacı yangısal süreci tamamen baskılamaktır. Ancak bu hedefe ulaşmak için gereken immünsüpresyonun derecesi bilinmemektedir. Yangıyı bir noktada durdurmak hastalık progresyonunun duraklatılması, yani ikincil ilerleyici faza geçişi geciktirmek açısından da önemlidir. Çünkü yangı sonraki nörodejeneratif fazın gelişmesi için gerekli bir dürtü görevi yapıyor da olabilir (1).

Suboptimal tedavi yanıtı olan hastalarda tedavi değişimlerinde çok gecikmemek de önemlidir. Çünkü immün tedaviler yangının ön planda olduğu erken hastalık devresinde en etkili tedavidir. Tedavi modifikasyonunu geciktirmek potansiyel riskler aynı kalırken beklenen yararın az olduğu bir evreye geçilmiş olması nedeniyle terapötik indeks düşürmek demektir (11).

Güvenlik kaygıları ile kombinasyondaki ilaçların suboptimal dozlarda verilmesiyle her bir ilacın tek başına kullanıldığı beklenen tedavi yanıtının elde edilip edilmeyeceği araştırılmıştır. Bu konudaki çalışmalar sürmektedir. Bütün bu rasyonel düşüncelere rağmen MS'de kombinasyon tedavilerinin yeri henüz tam belirlenmemiştir. Çoğu devam etmekte olan çalışmalar IFN-β'lar, GA ve immünsüpresif tedaviler (mitoksantron, siklofosfamid, azatioprin ve metotreksat) ve hatta monoklonal antikorlar arasında değişik kombinasyonları içermektedir.

IFN-β 1a intramusküler (IM) ile natalizumab kombinasyonu MRG ve klinik aktivite üzerine yüksek etkili bulunmakla birlikte progresif multifokal ansefalopati (PML) tablolarının gelişmesi nedeniyle natalizumabın diğer immünsüpresif ve immünmodülatör ajanlar ile kombine kullanımı kontrendike olarak kabul edilmiştir (25). Bu gelişim kombinasyon tedavilerinin potansiyel risklerine bir kez daha dikkat çekmiştir. Kombinasyon içinde ilaçların standart monoterapi dozlarında kullanılmaları halinde bile büyük boyutlarda sinerjistik immünsüpresif etki ortaya çıkabilmektedir.

GA, farklı etki mekanizması ile kombinasyon tedavileri için ideal bir adaydır. GA ile mitoksantron kombinasyonunun araştırıldığı bir çalışmada, mitoksantron ile altı aylık indüksiyonun ardından GA tedavisiyle devam edildiğinde relapslarda belirgin azalma sağlanmıştır (27). GA ve mitoksantron kombinasyonu ile ilgili çalışmalar halen sürmektedir.

NC100 çalışmasında güvenlik ve MRG verileri değerlendirilirken İngiltere çalışmasında mitoksantron-GA kombinasyonu IFN-β'ya karşı denenmektedir.

GA ile interferon kombinasyonu da etkinlik potansiyeli taşıyan bir birliktelik olabilir. Ancak bu kombinasyonda antagonizma riski olabileceğine dair de veriler vardır (25). "National Institutes of Health (NIH)" tarafından desteklenen GA ve IFN-β 1a IM kombinasyon çalışması "relapsing-remitting (RRMS)"de üç yıllık kullanımda başlıca güvenlik konusunu araştırmaktadır. Bu çalışmanın sonuçlarının 2011 yılında alınması beklenmektedir (4).

YETERSİZ TEDAVİ YANITI OLAN MS HASTALARINDA YOĞUN İMMÜNSÜPRESİF TEDAVİ ve KOMBİNASYON TEDAVİLERİ

İmmünsüpresif tedaviler bir önceki bölümde ayrıca anlatıldığı için burada bu ilaçlardan ve monoterapideki kullanımlarından ayrıntılı olarak söz edilmeyecektir.

Günlük pratikte birçok merkezde immünsüpresif tedaviler sıklıkla IFN-β ile kombine edilerek kullanılır. Ancak bu kullanım için birinci sınıf destekleyici çalışmalar halen sürmektedir (Tablo 2). İmmünsüpresif ilaçların kombinasyon içinde kullanımlarının dozu bilinmemektedir. Genel olarak tek başına kullanıldıklarında verilen dozlar verilmektedir.

Siklofosfamid

Hızla kötüleşen RRMS, sekonder progresyon MS (SPMS) ve hatta primer progresif MS (PPMS)'de siklofosfamid tek başına kullanımda etkili bir ilaç olarak bildirilmiştir. Bununla birlikte birçok durumda siklofosfamid diğer ajanlarla kombine olarak kullanılmaktadır. Siklofosfamid ile IFN-β kombinasyonu güvenlidir. IFN-β ile hastalık aktivitesi kontrol altına alınamayan hastalarda tedaviye siklofosfamid eklenmesinin relaps sayısında azalma sağladığı gösterilmiştir. EDSS skoru ve MRG ölçütlerinde de iyileşmeler gözlenmiştir (28,29).

Mitoksantron

Tek başına kullanılabilirliği gibi, kombinasyon tedavisi için de güvenli bir ilaçtır. Hızla kötüleşen, agresif MS olgularında tabloyu stabilize ettiği gösterilmiştir. Ne var ki mitoksantron ile güvenlik kaygıları siklofosfamidden daha belirgindir (1,11,24,26,27).

Metotreksat

PPMS ve SPMS'de küçük ölçekli çalışmalarda monoterapi olarak progresyonu yavaşlatmada bir miktar etkili olduğu gözlenen bu ilaç halen birkaç ayrı çalışmada kombinasyon içinde denenmektedir. IFN-β 1a IM ile kombinasyonunda atak sayısında düşme ve Gad + lezyon sayısında

Tablo 2. Multipl sklerozda kullanılan kombinasyon tedavileri üzerine mevcut veriler*

Ajan 1	Ajan 2	MS tipi	Deney düzeni	Klinik yarar	MR yarar
IFN-β 1a IM	GA	RR	I	Eğilim	Eğilim
Azatioprin (3 doz)	IFN-β 1a IM	RR	I/II	Eğilim	NR
IFN-β 1a IM	Azatioprin 50 mg/g Prednizolon 10 mg/gün	RR	II	Sürüyor	Sürüyor
IFN-β 1a IM	Metotreksat 20 mg haftada 1	RR R-SP	I/II	Eğilim	Eğilim
IFN-β 1a IM	IV metotreksat	RW	I/II		
IFN-β	IL-2R α-antikor	RW	I/II	NS	Eğilim
IFN-β 1a IM	Siklofosamid	RW	II	Eğilim +	Eğilim
IFN-β 1b	Mitoksantron	RR SP	I	Eğilim	Eğilim

* 26 no'lu kaynaktan alınmıştır.

GA: Glatiramer asetat, NR: Bildirilmemiş, NS: Anlamli değil, RR: Relapsing-remitting, RW: Relapsing-kötüleşen, SP: İkincil ilerleyici, Eğilim: Olumlu sonuç eğilimi (trend), Eğilim +: Ön sonuçlarda olumlu sonuç eğilimi, IFN-β: İnterferon-beta, IV: İntravenöz, IL: İnterlökin, IM: İntramusküler.

azalma bildirilmiştir. Birlikte güvenli bulunmuştur. Metotreksat ile IFN-β ve IV metilprednizolon kombinasyonu da denmektedir. Metotreksat genel olarak güvenli olmakla birlikte kullanımı konusunda hastanın bilgilendirilmesi özellikle önemlidir. Haftada bir gün 7.5-10 mg tek doz olarak verilir (1).

Azatioprin

IFN-β ile kombinasyonu çok sık kullanılmakla birlikte bu konuda oldukça az çalışma vardır. IFN-β 1a ile azatioprin kombinasyonunu araştıran iki çalışmada 12-24 ayda atak oranında %50 düşme, T2 MR'de lezyon yükünde azalma ve nöropsikolojik testlerde iyileşme saptanmıştır. IFN-β 1b ile azatioprin kombinasyonunun denendiği iki başka çalışmada da üç-altı ayda MRG ölçütlerinde belirgin düzelmeler gözleendiği, fakat atak oranında değişme olmadığı bildirilmiştir. Hasta sayılarının çok az olduğu bu küçük çalışmalardan çıkarılabilecek en net sonuç kombinasyonun güvenli olduğu ve azatioprinin bilinen yan etkileri dışında önemli bir sorun gözlenmediğidir (1).

İntravenöz Metilprednizolon

Progresif gidişli MS hastalarında IV metilprednizolon denemelerinde bazı sonlanım ölçütlerinde olumlu etkiler gözlenmesi nedeniyle hızla kötüleşen hastalarda IV metilprednizolon kombinasyon çalışmaları yürütülmektedir. İki-beş yıllık çalışmalarda aylık ya da iki ayda bir IV metilprednizolon uygulanmasının klinik ve MRG parametrelerinde stabilizasyon sağlayabildiği gösterilmiştir. Bir çalışmada ise IFN-β ile IV metilprednizolon kombinasyonunda sitokinler üzerine ek olumlu bir etki olmadığı gibi, IFN-β'nin olumlu

etkilerinin de antagonize edildiği gösterilmiştir. Bu kombinasyonlar için daha çok sayıda hasta ile faz III araştırmaya gerek vardır (25).

Sonuç olarak; kombinasyon tedavileri birçok otoimmün hastalıkta başarı ile kullanılmaktadır. Bu ilkelere dayanarak mevcut monoterapilerden daha güvenli ve etkili yeni kombinasyonların ortaya konması mümkün olabilir. Dolayısıyla iyi düzenlenmiş yeni klinik çalışmalar ile kombinasyon tedavilerinin araştırılması ilaç araştırmalarında öncelik taşımalıdır.

YOĞUN İMMÜNSÜPRESYON NE ZAMAN GEREKİR?

Uygun tedavilerin düzenli olarak uygulanmasına rağmen süregiden yangısal aktivite varsa, hasta suboptimal yanıt grubunda ise (doğrulanmış EDSS artışı, MRG'de aktivite bulguları), yeni ataklar varsa ya da belirgin kognitif yıkım gözleniyorsa tedavi değiştirilerek tek başına ya da bir kombinasyon içinde immünsüpresif tedavi verilme seçeneği değerlendirilmelidir (18).

HIZLA KÖTÜLEŞEN AGRESİF MS'DE KLİNİK TEDAVİ YÖNERGESİ (9,25,26):

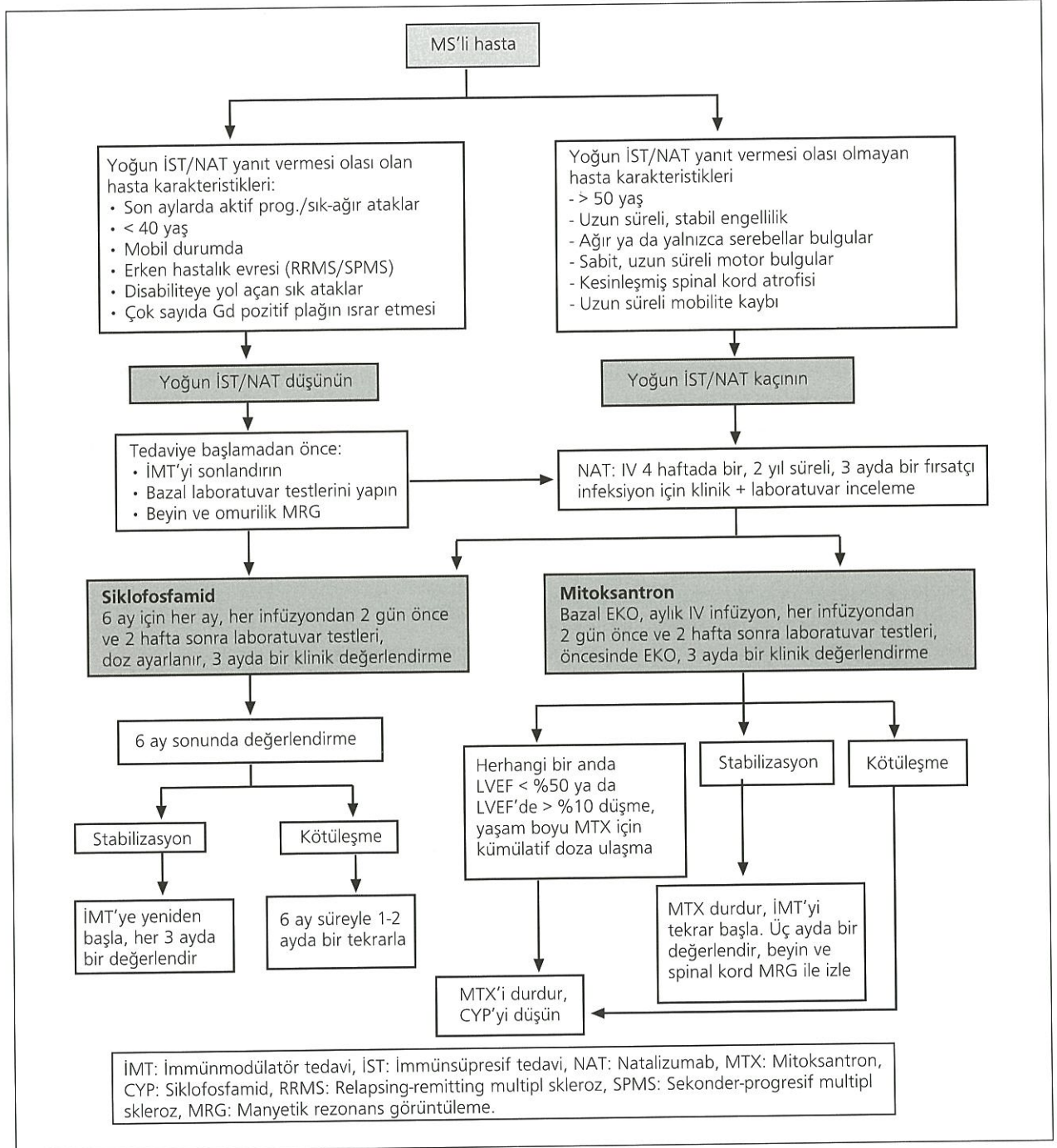
• Uygun hasta seçimi: Genç, ambulator, sık ataklar geçiren hastalara daha çok dikkat edilmeli.

• Ne zaman başlanmalı? Uygun immünomodülatör ve kortikosteroid tedaviye rağmen 6-12 ay içinde sık ataklar geçiren biriken engellilik geliştiren tedaviye dirençli hastalarda yoğun immünsüpresyon düşünülmelidir.

• Uygun tedavi seçimi: Siklofosfamid, mitoksantron ya da natalizumab arasından, bir kombinasyon içinde ya da tek başına kullanılmak üzere güvenlik profiline göre seçim yapılabilir. Bu konuda klinisyene yol gösterici bir öneri şeması Şekil 1'de verilmiştir. MS'de kombinasyon tedavileri ve immünsüpresif ilaçların optimal dozunu belirlemek için daha ileri çalışmalar yapılması gerekir.

YÜKSEK DOZ İNTRAVENÖZ İMMÜNGLOBULİN (IVIG)

IVIG ile yapılmış olan denemelerde olumlu sonuçlar alınmasına rağmen etkinin zayıflığı ve yüksek maliyet kullanımını kısıtlamaktadır. Yeterli çalışma olmamakla birlikte IVIG, bazıları tarafından IFN-β ya da GA ile kombine edilerek kullanılabilmekte ve bireysel hastalarda başarılı sonuç-



Şekil 1. Hızla kötüleşen MS'de yoğun immünsüpresyon ya da natalizumab için uygun hastaları belirlemek için algoritma (25 no'lu kaynakta değiştirilerek alınmıştır).

lar alındığı bildirilmektedir. Ancak agresif MS'de IVIG ile ilgili çalışma yoktur (8).

PLAZMAFEREZ

Ağır ataklarda plazmaferез kullanılabilmekle birlikte hastalık gidişini değiştiren uygulamalar arasında yeri yoktur (8).

OTOLOG HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLI

Şiddetli MS'de ve diğer otoimmün hastalıklarda yoğun immünsüpresyonu izleyerek otolog hematopoietik kök hücre naklinin etkileri araştırılmıştır. Otolog hücre transfüzyonu ile mortalite (%3-10) belirgin şekilde düşürülmüştür. Amaç aberran immün sistemin düzenlenmesi; self antijenlere duyarlı olmayan yeni bir immün sistem yaratılmasıdır. Böylece hastalığın stabilizasyonu hatta tam şifa elde edilmesi umulmaktadır.

Başlangıçta eşlik eden bir malignitesi olan MS olgularına uygulanan kök hücre naklinin MS üzerine olumlu etkileri gözlenerek başlatılan deneyler umut vericidir. Bugüne kadar RRMS, SPMS ve PPMS'li çok sayıda hastaya kök hücre nakli uygulanmıştır. Hastaların önemli bir bölümü kısa vadede belirgin düzelme, klinik tabloda stabilizasyon göstermiştir. Bir grup hasta hiç değişmezken, küçük bir grup hastada kötüleşme izlenmiştir. Başlangıçta düzelme gösteren hastaların bir bölümünde ise zaman içinde eski hastalık aktivitesi geri dönmüştür. 2000 yılından önce uygulama yapılmış 178 hastanın sonraki incelemelerinde beyin atrofi ve oligoklonal band pozitifliğinin sürdüğü bildirilmiştir. Bu da kök hücre nakli uygulamasında santral sinir sistemine direkt nörotoksik bir etki de olabileceğini düşündürmektedir.

Bugün için tedaviye dirençli, hızla kötüleşen MS'de otolog hematopoietik kök hücre naklinin uzun süreli hastalık stabilizasyonunu sağlayabileceği düşünülmektedir. Hasta seçimi, toksisite, tedavi ilişkili beyin atrofisinin sonuçları gibi konular henüz çözümlenmemiştir. Bunlar çözümlenene kadar MS'de kök hücre nakli özelleşmiş merkezlerde uygulanan deneysel bir tedavi şekli olmaya devam edecektir (25).

KAYNAKLAR

1. Jeffery DR. Use of combination therapy with immunomodulators and immunosuppressants in treating multiple sclerosis. *Neurology* 2004;63(Suppl 6):S41-S46.
2. Freedman M, Forrestal FG. Canadian Treatment Optimisation Recommendations (TOR) as a predictor of disease breakthrough in patients with multiple sclerosis treated with interferon beta-1a: Analysis of PRISMS study. *Mult Scler* 2008;14:1234-41.
3. Rio J, Nos C, Tintoré M, Borrás C, Galán I, Cornabella M, et al. *Ann Neurol* 2002;52:400-6.
4. Costello F, Stüve O, Weber MS, Zamwil SS, Frohman E. Combination therapies for multiple sclerosis: Scientific rationale, clinical trials, and clinical practice. *Curr Opin Neurol* 2007;20:281-5.
5. De Angelis T, Lublin F. Multiple sclerosis: New treatment trials and emerging therapeutic targets. *Curr Opin Neurol* 2008;21:261-71.
6. Cohen BA, Khan O, Jeffery DR, Bashir K, Rizvi SA, Fox EJ, et al. Identifying and treating patients with suboptimal responses. *Neurology* 2004;63(Suppl 6):S33-S40.
7. Karussis D, Biedermann LD, Bohlega S, Boiko A, Chofflon M, Fazekas F, et al; the International Working Group for the Treatment Optimization in MS. A recommended treatment algorithm in relapsing multiple sclerosis: A report of an international consensus meeting. *Eur J Neurol* 2006;13:61-71.
8. J Neurol Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG). Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: Current therapeutic recommendations 2008;255:1449-63.
9. Coyle P, Arnason B, Hurwitz B, Lublin F. Optimising outcomes in multiple sclerosis-A consensus initiative. *Mult Scler* 2008;14:5-35.
10. CMSC. Optimizing immunomodulatory therapy for MS patients. *Int J MS Care* 2002;(Suppl):S1-S7.
11. Cohen BA, Jeffery DR. Identification of suboptimal responders to immune modulating agents and the role of mitoxantrene in worsening multiple sclerosis. *Neurology* 2004;63(Suppl 6):S1-S2.
12. Rio J, Nos C, Tintoré M, Téllez N, Galán I, Pelayo R, et al. Defining the response to interferon-β in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2006;59:344-52.
13. Rudick RA, Lee JC, Simon J, Ransohoff RM, Fisher E. Defining interferon β response status in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 2004;56:548-55.
14. Weinstock-Guttman B, Ramanathan M. Switching therapy in multiple sclerosis: Challenge and potential. *Medscape Neurology & Neurosurgery* 2007.
15. Durelli L, Oggero A, Verdun E, et al. Interferon beta dose and efficacy. The OPTIMS study. *Neurol Sci* 2001;22:201-3.
16. Carra A, Onaha P, Luetic G, Burgos M, Crespo E, Deri N, et al. Therapeutic outcome 3 years after switching of immunomodulatory therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in Argentina. *Eur J Neurol* 2008;15:386-93.
17. Limmroth V, Malessa R, Uwe KZ, Koehler J, Japp G, Haller P, et al; and for the QUASIMS Group. *J Neurol* 2007;254:67-77.
18. Freedman MS. Induction vs. escalation of therapy for relapsing multiple sclerosis: The evidence. *Neurol Sci* 2008;29:250-2.
19. Caon C. Maximizing therapeutic outcomes in patients failing on current therapy. *J Neurol Sci* 2009;277(Suppl 1):S33-S56.
20. Caon C, Din M, Ching W, Tselis A, Lisak R, Khan O. Clinical course after change of immunomodulating therapy in relapsing remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2006;13:471-4.
21. Zwiibel HL. Glatiramer acetate in treatment-naive and prior interferon beta-1 b treated multiple sclerosis patients. *Acta Neurol Scand* 2006;113:378-86.

22. Ramtahal J, Boggild M. Glatiramer acetate following mitoxantrone induction in relapsing remitting multiple sclerosis: Extended experience. *Mult Scler* 2008;14:663-70.
23. Le Page E, Comi F, Filippi M, Edan G; French-Italian Mitoxantrone-Interferon beta Trial Group. Comparison of two therapeutic strategies in aggressive relapsing remitting MS: Mitoxantrone as induction for 6 months followed by interferon beta-1b versus interferon beta-1b. A 3 year randomized trial. *Neurology* 2008;70(Suppl 1):A227.
24. Boggild M. Immunosuppression followed by immunomodulation. *J Neurol Sci* 2009;277(Suppl 1):S50-S4.
25. Boster A, Edan G, Frohman E, Javed A, Stüve O, Tselis A, et al. Intense immunosuppression in patients with rapidly worsening multiple sclerosis: Treatment guidelines for the clinician. *Lancet* 2008;7:173-83.
26. Weinstock-Guttman B, Bakshi R. Combination therapy for multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2004;18:777-92.
27. Le Page E, Edan G. Long-term experience with induction treatment regimens in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2009;277(Suppl 1):S46-S9.
28. Patti F, Reggio E, Palermo F, et al. Stabilization of rapidly worsening multiple sclerosis for 36 months in patients treated with interferon beta plus cyclophosphamide followed by interferon beta. *J Neurol* 2004;251:1502-6.
29. Zipoli V, Portaccio E, Hakiki B, Siracusa G, Sorbi S, Amato MP. Intravenous mitoxantrone and cyclophosphamide as second-line therapy in multiple sclerosis: An open-label comparative study of efficacy and safety. *J Neurol Sci* 2008;266:25-30.