

Multipl Skleroz Tedavisi

Gülşen AKMAN DEMİR

Istanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Multipl Skleroz (MS) sıklıkla genç erişkinleri etkileyen, merkezi sinir sisteminin inflamatuvar bir hastalığıdır. Kimlerde ve neden geliştiği tam olarak bilinmese de genetik yatkınlık zemininde çevresel tetikleyicilerin etkisi ile otoimmün mekanizmalarla gerçekleştiği düşünülmektedir. MS genellikle ataklarla seyreden ve ataklar sonrası sekellerin birikmesi veya progresif dejeneratif bir sürecin gelişmesi nedeniyle hastalarda yaşam kalitesini ciddi derecede kısıtlamakta ve progresif özürüllüğe yol açabilmektedir; genç erişkinlerde travmalardan sonra en sık özürüllük nedenidir.^{1,2} MS tedavisi üç ana başlıkta ele alınabilir: 1) Atak tedavisi; 2) Hastalık seyrini etkileyen tedaviler (atak önleyici tedavi); 3) Semptomatik tedavi. Burada MS atak tedavisi ve hastalık seyrini etkileyen tedaviler üzerinde durulacaktır; semptomatik tedavi ile ilgili yaklaşımlar genel nöroloji kitaplarından elde edilebilir.

MS Atak Tedavisi

MS ataklarının başlıca tedavisi kortikosteroidlerle yapılmaktadır. Ancak öncelikli soru hangi atağın tedavi gerektirdiğidir. Genellikle işlev kaybına yol açmayan atakların steroid tedavisi gerektirmediği düşünülmektedir. Atak işlev kaybına yol açmışsa, progresyon sürüyorsa veya daha önceden ilgili becerinin kaybı ile giden sekel kalmışsa atağın steroid ile tedavisi yapılır.² Steroid tedavisinin nasıl uygulanması gerektiğine dair de fikir birliği yoktur. Farklı steroid preparatları, farklı dozlar ve farklı uygulama yolları kullanılabilir. Bugün en yaygın kabul gören atak tedavisi 5 ila 7 gün boyunca 1000 mg IV metilprednisolon verilmesi ve ardından oral doz azaltımı veya IV aralıklı dozlarla yaklaşık bir ay içinde kesilmesidir; doz azaltımı yapmaksızın 5. veya 7. günün sonunda tedavinin kesilmesi de sıkça uygulanabilmektedir. Metilprednisolon yerine deksametazon, prednisolon, sentetik adrenokortikotrop hormon gibi alternatifler de kullanılabilir. Kortikosteroid tedavisi sırasında tuzsuz diyet uygulanması ve mide koruyucu tedavi eklenmesi unutulmamalıdır. Böyle kısa süreli kortikosteroid uygulamalarının hastalığın uzun vadeli seyrine bir etkisi olmadığı düşünülmektedir. Ancak 1992 yılında yayınlanmış olan optik nörit tedavi çalışmasında ilk optik nörit atağı sırasında IV steroid verilen grupta oral tedavi verilen ve

tedavi verilmeyen gruba göre atak tekrarının anlamlı olarak daha az görüldüğü dikkati çekmiştir.³

Kortikosteroid tedavisine yeterince yanıt vermemiş olan atakların tedavisinde plazmaferez kullanılabileceği de bildirilmektedir.^{4,5} Genellikle plazmaferez uygulaması 5 ila 7 seans uygulanmaktadır.

Hastalık Seyrini Etkileyen Ajanlar (Atak Önleyici Tedavi)

MS'te hastalık seyrini etkileyen, atak önleyici ve özürüllüğün ilerleyişini yavaşlatan tedaviler 1990'ların başından itibaren kullanılmaya başlanmıştır. Ancak, aynen atak tedavisinde olduğu gibi hangi hastanın tedavi edilmesi gerektiği sorusu önemlidir. Çok uzun aralıklarla atak geçiren ve MR aktivitesinin yoğun olmadığı yineleyici ("relapsing-remitting MS" [RRMS]) hastalarda aksi yönde bir gelişme olmadıkça tedaviye başlanması gerek görülmebilir. Buna karşılık sık atak geçiren veya MR lezyon yükü hızla artış gösteren hastalarda immunmodulator tedavilerin erken başlanması uygundur. Ancak bütün hastalarda inflamatuvar fazın erken dönemde baskılanmasının uzun vadeli daha olumlu sonuçlar yaratacağını öne süren bazı yazarlar, ilk MS atağı olan klinik izole sendrom aşamasında bu tedavilere başlanmasını önermektedir.⁶⁻⁸ Ancak bu tür tedavilere başlamakta çok acele edilmemesini, hastalığın erken dönem seyrinin klinik ve MRG ile bir süre izlenmesini önerenler de mevcuttur.⁹

MS'in seyri ve ilerlemesi üzerinde etkili olan uzun dönem tedaviler iki ana başlık altında toplanabilir: a) İmmunmodulator tedaviler: İnterferonlar (İnterferon β -1a, İnterferon β -1b), Glatiramer asetat, Natalizumab; b) İmmünespresif tedaviler: Mitoksantron, Siklolofosfamid, Azathioprin, Metotreksat.

İmmünmodulator tedaviler

2009 yılı Aralık ayı itibarı ile ülkemizde yineleyici MS için ruhsat almış immunmodulator tedaviler piyasaya çıkış sırasına göre interferon beta 1b (IFN β -1b), IFN β -1a (intramüsküler form), IFN β -1a (subkutan form) ve glatiramer asetat (GA) olarak sayılabilir. Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde ruhsat almış, ancak ülkemizde

henüz ruhsat almamış bir diğer ajan da bir monoklonal antikor olan natalizumabdır.

Interferon beta 1b

İnterferon beta-1b'nin gūnaşırı subkutan uygulanan preparatı RRMS hastalarında kuzey Amerika'da ilk onaylanan ilaçtır. Sistemik olarak uygulanan IFN β -1b'nin etkinliğini gösteren ilk Faz III çalışma çift kör plasebo kontrollü Kuzey Amerika IFN β -1b çalışmasıdır.¹⁰ Aktif yineleyici MS hastalarının dahil edildiği çalışmada subkutan gūnaşırı 1,6 mIU veya 8 mIU IFN β -1b etkinliği plasebo ile karşılaştırılmıştır. İki yılın sonunda 8 mIU IFN alan hastaların yıllık atak sayısı plaseboya göre üçte bir oranında azalmış, ağır atak geçirenlerde %50 azalma gözlenmiş, ataksız takip edilen hasta oranında anlamlı bir farklılık saptanmış ve ilk atağa kadar geçen ortalama süre anlamlı derecede uzamış bulunmuştur. Yine 8 mIU IFN β -1b ile tedavi edilen grupta MRG aktivitesi plaseboya göre anlamlı olarak azalmıştır.

Yineleyici MS dışında IFN β -1b'nin sekonder progresif MS (SPMS) hastalarında da etkinliği incelenmiştir. Avrupa'da 1998'de atak geçiren SPMS hastalarında yürütölen bir Faz III klinik çalışmada,¹¹ 8 mIU IFN β -1b etkinliği plasebo ile karşılaştırılmıştır. Sonuçta IFN β -1b ile tedavi edilen grupta progresyonda anlamlı yavaşlama gözlenmiş, bu da benzer özörlölük düzeyine ulaşmada 12 aylık bir gecikme sağlamıştır; tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelmenin ise 9 ay geciktiği gözlenmiştir. Ayrıca IFN β -1b ile tedavi edilen hastaların atak sıklığı ve MRG aktivitesi de anlamlı derecede azalmıştır.¹² Ancak, serebral atrofi gelişimi üzerine etkinliği net olarak ortaya konmamıştır. SPMS'de IFN β -1b etkinliği ile ilgili ikinci çalışma Kuzey Amerika'da yürütölmüştür ve yine 8 mIU IFN β -1b plasebo ile karşılaştırılmıştır. Avrupa IFN β -1b çalışmasının aksine bu çalışmada özörlölük gelişimi üzerinde plasebo ve tedavi grupları arasında bir farklılık saptanmamıştır; ancak atak sayısı, MRG aktivitesi ve T2 lezyon yükü anlamlı farklılık gözlenmiştir.

Mevcut 16 yıllık veriler uzun IFN β -1b kullanan hastaların bunları kullanmayan hastalara göre progresyonunun daha yavaş olduğunu ve erken dönemde sürekli uzun süreli tedavinin daha avantajlı olduğunu düşöndürmektedir. Atak sıklığının %40 oranında azaldığı belirtilmiştir.¹³ Ancak uzun izlenen hasta sayısının çok sınırlı olması ve tedaviye cevapsız hastaların ilacı kesme eğilimi bu sonuçları etkiliyor olabilir.

İnterferon- β -1b klinik izole sendromlu hastalarda da değerlendirilmiş ve aktif koldaki hastaların plasebo alanlara göre ikinci atağı daha geç geçirdikleri, dolayısıyla MS tanısını daha geç aldıkları gösterilmiştir.¹⁴ Bu etkinin en fazla MRG lezyon yükü fazla olgularda göröldüğü dikkati çekmiştir.

İnterferon beta-1a

IFN β -1a'nın iki ayrı preparatı kullanılmaktadır. Birincisi haftada bir kez intramüsköler olarak uygulanan formu, diğeri de haftada 3 kez subkutan uygulanan formudur.

İnterferon beta-1a'nın etkinliğini araştıran ana çalışma aktif RRMS'li hastalarda plasebo kontrollü olarak yapılmıştır¹⁵ ve EDSS ile kanıtlanmış en az bir puanlık kötüleşme araştırılmıştır. IFN alan hastalarda daha az oranda progresyon gözlenmiştir; ayrıca yıllık atak sıklığında da anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Bunun dışında MRG'de kontrast tutan lezyon sayısında anlamlı derecede azalma olmuş, ancak T2 lezyon yükü üzerine etki anlamlı bulunmamıştır.

İnterferon beta-1a, klinik izole sendromlu hastalarda da randomize çift kör bir çalışmada denenmiştir¹⁶ ve ilk kez optik nörit, beyin sapı/serebellar veya akut miyelit atağı geçiren ve beyin MRG'de demiyelinizasyonla uyumlu iki veya daha fazla lezyonu olan hastalar dahil edilmiştir. İnterferon alan grupta ikinci atağa kadar geçen sürenin daha uzun olduğı ve ikinci atağı geçiren hastaların oranının daha düşük olduğı gösterilmiştir.

Cilt altı uygulanan IFN β -1a ile RRMS hastalarında yürütölen randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada da haftada 3 kez uygulanan 22 mcg veya 44 mcg IFN β -1a plasebo ile karşılaştırılmıştır.¹⁷ Bu çalışmada, atak sıklığının azaltılması, ilk atağa kadar geçen süre, ataksız hastaların oranı, ağır atakların sayısı her iki tedavi grubu da plasebo grubundan daha iyi sonuç vermiştir. Ayrıca IFN β -1a alan grupta MRG aktivitesi ve lezyon yükünün azaldığı gösterilmiştir. Yüksek doz grubunun değerleri daha olumlu olsa da her iki doz grubu arasında anlamlı derecede bir farklılık saptanmamıştır. Çalışmanın ardından plasebo grubu da 22 veya 44 mcg gruplarına randomize yapılan 2 yıllık takipte IFN etkinliğinin devam ettiğı ve baştan beri IFN alan hastaların 2 yıl plasebo ardından IFN alanlara göre daha iyi seyrettiğı görölmüştür.¹⁷

Subkutan IFN β -1a ile SPMS hastaları üzerinde de bir çalışma yürütölmüştür¹⁸ ve son 2 yılda en az bir puanlık EDSS artışı bulunan hastalarda 22 mcg veya 44 mcg IFN β -1a plasebo ile karşılaştırılmıştır. Sonuçta ataklarla giden SPMS hastalarının ataksız seyreden SPMS hastalarından daha fazla yarar gördüğü düşünölmüştür.

Subkutan IFN β -1a da klinik izole sendromlu hastalarda incelenmiştir.¹⁹ İlk atağın başlamasından itibaren 3 ay içinde görölmüş ve demiyelinizan hastalık lehine MRG bulguları olan hastalarda plasebo veya subkutan IFN β -1a karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada IFN β -1a grubunda ikinci atağı geçiren hastaların oranı daha düşük bulunmuştur.

İnterferon- β 1 tedavilerinde karşılaşılan yan etkiler

IFN β -1 tedavilerinin en sık karşılaşılan yan etkisi ateş, titreme, başağrısı ve miyaljilerle giden grip benzeri tablodur. Hastaların yarısında ortaya çıkabilir. Enjeksiyondan kısa bir süre sonra meydana gelir, fakat sıklıkla 24 saatten az sürer. İlaça düşük dozda (hedeflenen dozun % 25'i) başlamak ve kademeli olarak ilacı arttırarak bir ay içinde tam doza ulaşmak bu yan etki olasılığını azaltmaktadır. Öte yandan enjeksiyonların gece yatarken yapılması ve enjeksiyon öncesi ve sonrasında alınacak

parasetamol (1000-2000 mg) veya ibuprofen (400–800 mg) gibi nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar söz konusu yakınmaları giderebilir. Bu yan etki kısa bir süre içinde geçebilir, ancak bazı hastalarda yerini enjeksiyonun yapıldığı izleyen saatlerde bir kırıklık hissine bırakabilir. Bu kırıklık hissi bazı hastalarda haftalarca, bazılarında aylarca hatta tedavi yapıldığı süre boyunca görülmeye devam edebilir. Ancak tedaviyi kestirtecek boyuta ulaşması nadirdir.²⁰ İkinci sıklıkta karşılaşılan yan etki karaciğer enzimlerinde genellikle geçici olan bir yükselmedir ve hastaların üçte birinde görülebilir.²¹ İlaç kesilmesini gerektirecek artış normal değerlerin 5 katının üstündeki artışlar olup bu durum genelde hastaların %3'ünden azında görülmekte ve ilacın bırakılmasıyla da normale dönmektedir. Hastaların özellikle interferon aldıkları ilk 6 ay içinde karaciğer enzimleri yakından izlenmelidir. IFN- β alan hastalarda laboratuvar olarak ayrıca tam kan sayımı ve yıllık olarak tiroid fonksiyonlarının izlenmesi de gerekmektedir. Enjeksiyon yerinde kızarıklık oldukça sık görülmekte olup subkutan enjeksiyon bölgesinde deri nekrozu ise nadir bir durumdur. IFN- β -1 tedavilerinin depresyona yol açması ya da olan depresyonu arttırmaları tartışmalı olmakla birlikte bu açıdan dikkatli olunmasında ve özellikle geçmişinde bipolar bozukluk öyküsü bulunan hastalarda kullanılmamasında yarar vardır.

Glatiramer asetat (GA)

Glatiramer asetat rastgele dizilmiş 4 aminoasitten oluşan (L-glutamik asit, L-lisin, L-alanin, L-tirozin) bir polipeptittir ve hergün subkutan olarak uygulanır.²² RRMS hastalarında glatiramer asetat iki ayrı plasebo kontrollü çalışmada incelenmiştir.^{23,24} Bu çalışmalarda GA grubunda plasebo grubuna göre atak sıklığında anlamlı azalma ve MRG aktivitesinde ve T2 lezyon yükünde azalma gözlenmiştir.²⁵ GA'nın kontrast tutan lezyonlar üzerindeki etkisi yaklaşık 4 ay içinde ortaya çıkmıştır, ancak ilginç olarak GA ile tedavi edilen grupta kronik 'kara delik'e dönüşen lezyon sayısı çok azalmıştır; bu bulgu GA'nın altta yatan doku yıkımına koruyucu etkisi olabileceğini düşündürmektedir.²² Oral yoldan verilen GA'nın RRMS'li hastalar üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada²⁶ plaseboya göre anlamlı bir etki gözlenmemiştir. Aynı şekilde PPMS hastalarında GA plasebo ile karşılaştırılmış ve etkisiz bulunmuştur.²⁷

Glatiramer asetat genellikle iyi tolere edilir. GA'nın yan etkileri subkutan enjeksiyon yerlerinde ağrı ve deri reaksiyonu olup geçicidir. Uzun süre kullanımdan sonra subkutan atrofi-lipodistrofi görülmüşse de aynı duruma subkutan IFN kullanımında da rastlanmıştır. Hastaların yaklaşık %15'inde enjeksiyondan hemen sonra kendi kendini sınırlayan ve "panik atağı andıran" geçici sistemik bir reaksiyon gelişebilmektedir. Bu reaksiyon fasiyal kızarıklık, göğüste sıkışma, çarpıntı, anksiyete veya dispne şeklinde görülebilmekte olup birkaç saniye ile 30 dakika arasında sürebilmektedir.²⁸

Hastalara bu uzun vadeli koruyucu tedaviler başlanırken hastanın kişisel tercihleri, MS tipi, hastalığın aktivitesi, ilacın dozu ve uygulama biçimi, hasta uyumu, yan etki profili, maliyet ve geri ödeme olanakları gibi konular

dikkate alınmalıdır. Bir yıl içinde iki hafif atak geçirmiş, sekelsiz iyileşmiş bir hastaya haftalık IFN- β -1a başlanabilirken, klinik ve MRG bulguları çok aktif hastalarda başlangıçtan itibaren yüksek doz ve sık aralıklı subkutan IFN- β -1a veya IFN- β -1b enjeksiyonları tercih edilebilir. Buna karşın migren nedeni ile analjezik aşırı kullanımından kaçınmak istendiğinde veya hastada bipolar bozukluk öyküsü varsa GA tercih edilmelidir. Bir diğer önemli konu, bu ilaçlara başlandıktan sonra ciddi bir yan etki gelişmedikçe en az 1 yıl tedavinin sürdürülmesidir. Ancak bu bir yıl içinde ataklar olmaya devam ederse hasta cevapsız kabul edilerek ilaç değişikliği yapılabilir. Bir de bu ilaçlar kullanılırken hastanın gebe kalmaması gerektiği unutulmamalıdır. Gebelik planlanıyorsa yaklaşık 3 ay öncesinde ilaçlar kesilmelidir.

Natalizumab

Lökosit yüzeyindeki α 4 integrine karşı bir monoklonal antikor olan natalizumab²⁹ Avrupa ve Amerika Birleşik Devletlerinde klasik immunomodülatör tedavilere cevapsız veya çok aktif ataklı multipl skleroz tedavisinde monoterapi olarak onaylanmıştır. Ülkemizde ise Aralık 2009 itibarı ile halen Sağlık Bakanlığı'ndan özel izin alınarak uygulanabilmektedir. Yineleyici MS hastalarında iki farklı faz III natalizumab çalışması başlatılmış ve yakın zamanda sonuçları bildirilmiştir.^{30,31} Natalizumabın monoterapi olarak kullanıldığı ilk çalışmada,³⁰ tedavi alan hastaların %96'sında kontrast tutan yeni lezyon gözlenmezken, plasebo grubunda bu sayı %68'dir. Benzer şekilde, atak sıklığı yaklaşık 2/3 azalmış olup natalizumab hastalık ilerlemesini anlamlı derecede geciktirmiştir. Natalizumabın İnterferon- β -1a ile beraber verilmesinin güvenlik ve etkinliğini inceleyen ikinci çalışmada³¹ kombinasyon tedavisi alanların atak oranı interferon- β -1a alanlarla karşılaştırıldığında % 54 azalmış, bu hastalardaki MRG lezyonlarının sayısı da anlamlı derecede düşmüştür. Bu çalışmalar sonucunda ABD'de Kasım 2004'te 'RRMS' olgularında natalizumab tedavisi onaylanmıştır. Ancak, natalizumabla beraber haftada bir interferon- β -1a alan iki hastada progresif multifokal lökoensefalopati (PML) gelişmesi nedeniyle Şubat 2005'de bu ilaç piyasadan geri çekilmiştir.³²⁻³⁴ Sonuç olarak, RRMS ve Crohn hastalığına yönelik çalışmalarda natalizumab alan tüm hastalar güvenlik açısından tekrar ayrıntılı klinik, laboratuvar ve MRG değerlendirmesinden geçmişlerdir.³⁵ Bunların sonucunda elde edilen bulgulara dayanarak Haziran 2006'da ABD'de "diğer tedavileri tolere edemeyen ya da yeterli yanıt vermeyen RRMS vakaları" için, Avrupa'da ise "interferon- β ile yeterli tedaviye rağmen yüksek hastalık aktivitesi devam eden ya da daha başlangıçta hastalık aktivitesi yüksek olan hastalarda" monoterapi tedavi olarak natalizumabın kullanımı onaylanmıştır.

Natalizumabın onay aldığı 2006 yılı Haziran ayından bu yana seyrek de olsa yeni PML olguları da ortaya çıkmıştır. Genel riskin 1/1000'den az olduğu düşünülmektedir ve halen kimlerin bu enfeksiyona yatkın oldukları araştırılmaktadır. Natalizumabın diğer olası yan etkileri arasında nadiren görülen erken ya da geç anaflaktik reaksiyon ve hepatotoksisite sayılabilir.

İmmüsupresif tedaviler

Multipl Skleroz hastalarında immüsupresif tedaviler 30 yılı aşkın bir süredir kullanılmakla birlikte Mitoksantron dışında hiçbirinin etkinliği Faz III çalışmalarda gösterilmiş değildir. Ayrıca, ciddi yan etki profilleri nedeniyle immüsupresif ajanlar günümüzde yerini immunomodülatör ilaçlara bırakmıştır. Ancak bu tedaviler immümodülatör tedavilere yeterli yanıt alınamayan hastalarda, sık atak geçiren RRMS'de, ataklı ilerleyici veya agresif gidişli MS'da, SPMS'de kullanılmaktadırlar. Daha aktif seyreden yani klinik ve MR görüntülemelerle hastalığın sık atak ve sık lezyon ile seyrettiği, sekeller bıraktığı ve progresif forma dönüşme eğilimi gösteren olgularda daha potent anti-inflamatuar etkinin sağlanabilmesi amacıyla immüsupresif tedaviler düşünülmelidir.

Mitoksantron

Antrasiklin grubu immüsupresif ajanlardan biri olan mitoksantron 1980 yılından bu yana MS tedavisinde denenmektedir ve bazı ülkelerde sekonder progresif ve hızlı seyirli MS olgularında kullanım onayı almıştır. 42 PRMS ve SPMS hastada yapılan çalışmada ayda bir kez iv metilprednizolon alan hastalar iki gruba ayrılarak birinci gruba Mitoksantron verilirken, diğer gruba ilaç eklenmemiştir. Çalışmanın sonucunda Mitoksantron grubunda EDSS skorunda tedavi öncesi değer ile karşılaştırıldığında belirgin klinik yarar gözlenirken, diğer grupta kötüleşme gözlenmişti (36). 51 RRMS hastanın dahil edildiği plasebo kontrollü bir diğer çalışmada 1 yıl süre ile hastalara her ay 8mg/m² Mitoksantron verilmiş ve yıllık atak sıklığında ve MRG'de yeni T2 lezyon sayısında anlamlı azalma bulunmuştu.³⁷ Bir diğer çalışmada 194 SPMS hastası üç gruba ayrılarak düşük doz (5mg/m²) ve yüksek doz (12mg/m²) Mitoksantron tedavisi plasebo ile karşılaştırılmıştı. Yüksek doz tedavi alan hastalarda belirgin klinik yarar ve aktif MR lezyonu sayısında azalma gözlenmişti.³⁸

Farklı yazarların önerdiği farklı Mitoksantron uygulama biçimleri mevcuttur. Genel olarak yaşam boyu toplam kümülatif dozun 140 mg/m² dozunu aşmaması gereklidir. Bazı kliniklerde 12 mg/m² dozunda 6 ay süre ile ayda bir indüksiyon tedavisi şeklinde veya 2 yıl süre ile 3 aylık aralarla veya ilk 6 ay 6 haftada bir sonrasında 2-3 aylık aralarla toplam 4 kez şeklinde uygulanabilmektedir. Bununla birlikte bu tedavi yaklaşımı birtakım ciddi riskleri de beraberinde getirmektedir. Mitoksantron tedavisi altındaki hastalar kardiyomiyopati ve konjestif kalp yetmezliği gibi kardiyak toksisite yanısıra uzun vadede 1/800 oranında lösemi riski taşırlar. Tedavi sırasında kan değerleri takip edilmeli, başta ejeksiyon fraksiyonu olmak üzere kardiyak fonksiyonlar izlenmeli, elektrokardiyografi ve ekokardiyografi tetkikleri aralıklarla tekrarlanmalıdır. Diğer olası yan etkileri arasında bulantı, alopesi, infeksiyonlar, menstrüel düzensizlikler ve karaciğer enzimlerinde artış sayılabilir.³⁹

Siklofosfamid

Alkilleyici immüsupresiflerden biri olan siklofosfamidin kronik progresif MS olgularında yararlı olduğunu gösteren sınırlı sayıda çalışma olsa da,⁴⁰ plasebo kontrollü çalışmalarda yeterli etkinliği gösterilememiştir.⁴¹ Sik-

lofosfamid aylık pulse tedavi şeklinde 800 mg/m² dozla başlanarak lökopeni ortaya çıkana kadar doz artırılabilir ve sonrasında 4 haftada bir devam edilir. Ayrıca, tek başına veya IVMP tedavisi ile birlikte 12-24 ay boyunca ayda 1 kez İV 1000 mg dozunda da verilebilir. Yan etkileri arasında alopesi, hemorajik sistit, miyokardit, pulmoner fibrozis, infertilite ve sekonder maligniteler sayılabilir. Ciddi yan etkileri ve tedavi etkinliğinin halen tartışmalı olması nedeniyle yalnızca diğer tedavi denemelerinin başarısız olduğu olgularda siklofosfamid akla gelmelidir.⁴²

Azathioprin

Bir purin analogu olan azathioprinin RRMS ve SPMS hastalarında atak sıklığını azalttığı gösterilmiş olmakla birlikte, sakatlık derecesi üzerine etkisi net değildir.⁴³ Plasebo kontrollü bir çalışmada, 1. yılın sonunda EDSS skorlarında bir etki gözlenmezken 2. yılın sonundan itibaren azathioprin grubunda yararlı etki görülmüştür ve atak sayısı da belirgin bir azalma göstermiştir.⁴⁴ Tedavi dozu 2.5 mg/kg/gün şeklindedir. Tedaviye 50 mg/gün şeklinde başlanarak haftada birkez 50 mg artırılarak hedef doza çıkılır. Etkinin görülmesi birkaç ay sürer. Hastalarda miyelotoksisite, hepatotoksisite, diyare, bulantı, karın ağrısı gibi gastrointestinal yan etkiler görülebilir. Tedavi başladıktan sonra sık aralıklarla tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri izlenmelidir. Azathioprin kullanımının 10 yılı aşmaması önerilmektedir.

Metotreksat

Bir dihidrofolat redüktaz inhibitörü olan metotreksat başlangıçta romatoid artrit hastalığı gibi diğer otoimmün hastalıklarda kullanılırken 1996 yılında MS olgularında 7.5 mg haftalık oral doz şeklinde denenmiştir.⁴⁵ Bu çalışma sonucunda hastalarda üst ekstremitte fonksiyonlarında az da olsa yarar sağlanmış olmakla birlikte ambulasyon üzerine etkisi gözlenmemiştir. Metotreksat tedavisinin plasebo ile karşılaştırıldığı iki çalışmanın ilkinde PPMS'da belirgin yarar sağladığı vurgulanmakta iken diğer çalışmada etkisiz bulunmuştur.⁴⁶ Haftalık oral 7,5-15 mg veya 0.4-0.8 mg/kg İV dozlarda kullanılmaktadır. İlacın uzun süre kullanımı sonucunda pulmoner fibrozis, hepatik fibrozis, siroz, kemik iliği depresyonu riski akılda tutulmalıdır.

Yeni tedavi denemeleri

MS tedavisinde henüz onay almamış olan, ancak Faz II ve Faz III çalışmaları devam eden pek çok ilaç mevcuttur. Burada bunların sadece isimlerinden söz edilecektir.

- A. Monoklonal antikorlar
 1. Alemtuzumab (anti-CD 52)
 2. Rituximab ve ocrelizumab (anti-CD 20)
 3. Daclizumab (anti-CD 25)
- B. İmmüsupresifler
 1. Cladribine
 2. Fingolimod
 3. Teruflunamid
- C. Diğer: yukarıda sayılanların dışında pek çok ilaç ile çalışmalar yürütülmektedir.

Kaynaklar

1. Confavreux C, Aimard G, Devic M. Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computerized data processing of 349 patients. *Brain* 1980; 103: 281-300.
2. Eraksoy M, Akman-Demir G. Merkezi sinir sisteminin miyelin hastalıkları. A. Emre Öge (editör). *Nöroloji. Nobel Tıp Kitapevleri*, İstanbul, 2009: 505-534.
3. Beck RW, Cleary PA, Anderson MM et al. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. *N Engl J Med* 1992; 326: 581-588.
4. Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 1999; 46: 878-886.
5. Trebst C, Reising A, Kielstein JT, Hafer C, Stangel M. Plasma Exchange therapy in steroid-unresponsive relapses in patients with MS. *Blood Purif* 2009; 28: 108-115.
6. Pittock SJ, Weinshenker BG, Noseworthy JH et al. Not every patient with multiple sclerosis should be treated at time of diagnosis. *Arch Neurol* 2006; 66: 678-684.
7. Frohman EM, Havrdova E, Lublin F et al. Most patients with multiple sclerosis or a clinically isolated demyelinating syndrome should be treated at the time of diagnosis. *Arch Neurol* 2006; 63: 614-619.
8. Runmarker B, Andersen O. Prognostic factors in multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow up. *Brain* 1993; 116: 117-134.
9. Uludüz D, Saip S, Siva A. Multipl sklerozda uzun süreli koruyucu tedaviler. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2008; 45: 26-36.
10. IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta 1-b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43: 655-661.
11. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. Placebo-controlled multicenter randomized trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1491-1497.
12. Miller DH, Molyneux PD, Barker GJ et al. Effect of interferon beta-1b on MRI outcomes in secondary progressive MS. *Ann Neurol* 1999; 46: 850-859.
13. Buttmann M, Rieckmann P. Interferon beta 1b in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2007; 7: 227-239.
14. Kappos L, Freedman MS, Polman CH and BENEFIT Study Group. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet* 2007; 370: 389-397.
15. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 898-904.
16. CHAMPIONS Study Group. IM interferon beta-1a delays definite multiple sclerosis 5 years after first demyelinating event. *Neurology* 2006; 66:1.
17. PRISMS Study Group. The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. PRISMS-4: Long term efficacy of interferon beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 2001; 56: 1628-1636.
18. SPECTRIMS Study Group. Randomized controlled trial of interferon beta-1a in secondary progressive MS: clinical results. *Neurology* 2001; 56: 1496-1504.
19. Comi G, Filippi M, Barkhoff B, the ETOMS Study Group. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomized study. *Lancet* 2001; 357: 1576-1582.
20. Tremlett H, Oger J. Ten years of adverse drug reaction reports for the multiple sclerosis immunomodulatory therapies. *Mult Scler* 2008; 14: 94-105.
21. Tremlett H, Oger J. Hepatic injury, liver monitoring and the beta-interferons for multiple sclerosis. *J Neurol* 2004; 251: 1297-303.
22. Filippi M, Rovaris M, Rocca MA, European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. Glatiramer acetate reduces the proportion of new MS lesions evolving into black holes. *Neurology* 2001; 57: 731-733.
23. Bornstein MB, Miller A, Slagle S et al. A pilot trial of Cop 1 in exacerbating-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1987; 317: 408-414.
24. 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.
25. Comi G, Filippi M, Wollinsky JS. European Canadian multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer acetate Study Group. *Ann Neurol* 2001; 49: 290-297.
26. Filippi M, Wolinsky JS, Comi G. Effects of oral glatiramer acetate on clinical and MRI-monitored disease activity in patients with relapsing multiple sclerosis: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 2006; 5: 213-220.
27. Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor, et al; P PROMiSe Trial Study Group. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 2007; 19: 369-376.
28. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Extended use of glatiramer acetate is well tolerated and maintains its clinical effect on MS relapse rate and degree of disability. *Neurology* 1998; 50: 701-708.
29. Rice GP, Hartung HP, Calabresi PA. Anti-alpha4 integrin therapy for multiple sclerosis: mechanisms and rationale. *Neurology* 2005; 64:1336-1342.
30. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al.. A randomized, placebo controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899-910.
31. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 911-923.
32. Kleinschmidt-DeMasters BK, Tyler KL. Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon beta-1a for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 369-374.
33. Langer-Gould A, Atlas SW, Green AJ, Bollen AW, Pelletier D. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab. *N Engl J Med* 2005; 353: 375-381.
34. Van Assche G, Van Ranst M, Sciot R, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005; 353: 362-368.
35. Youssry TA, Major EO, Ryschkewitsch C, et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2006; 354: 924-933.
36. Edan G, Miller D, Clanet M, et al. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 112-8.
37. Millefiorini E, Gasperini C, Pozzilli C, et al. Randomized placebo-controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting multiple sclerosis: 24-month clinical and MRI outcome. *J Neurol* 1997; 244: 153-9.
38. Hartung HP, Gonsette R, König N, et al. Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study Group (MIMS). Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 2002; 360: 2018-2025.
39. Goodin DS, Arnason BG, Coyle PK, et al. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. The use of mitoxantrone (Novantrone) for the treatment of multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003; 61: 1332-1338.

40. Weiner HL, Mackin GA, Orav EJ, et al. Intermittent cyclophosphamide pulse therapy in progressive multiple sclerosis: final report of the Northeast Cooperative Multiple Sclerosis Treatment Group. *Neurology*. 1993; 43: 910-918.
41. Weiner HL. Immunosuppressive treatment in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2004; 223: 1-11.
42. Kieseier BC, Hemmer B, Hartung HP. Multiple sclerosis-novel insights and new therapeutic strategies. *Curr Opin Neurol*. 2005; 18: 211-220.
43. Fernández O, Fernández V, De Ramón E. Azathioprine and methotrexate in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2004; 223: 29-34.
44. Yudkin PL, Ellison GW, Ghezzi A, et al. Overview of azathioprine treatment in multiple sclerosis. *Lancet*. 1991; 338: 1051-1055.
45. Goodkin DE, Rudick RA, et al. Low-dose oral methotrexate in chronic progressive multiple sclerosis: analyses of serial MRIs. *Neurology* 1996; 47: 1153-1157.
46. Currier RD, Haerer AF, Meydreich EF. Low dose oral methotrexate treatment of multiple sclerosis: a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993 56: 1217-1218.