

Multipl Skleroz Tedavisinde Yeni Gelişmeler

Mefkure ERAKSOY *

ÖZET

Bu yazıda, Multipl Skleroz (MS) tedavisindeki en önde gelen ve umut verici klinik çalışmaların bazılarının son durumları gözden geçirilmiştir. Birincil ya da ikincil ilerleyici MS için Cladribine, CAMPATH-1H ve Methotrexate, yineleyici MS için interferon beta (1a, 1b) ve Copolymer 1'in hastalığı durdurma, klinik ve radyolojik iyileşmeyi sağlamada etkili olduklarını ortaya koyan ipuçları elde edilmiştir. Son zamanlarda gerek sözü edilen, gerekse planlanmış olan bazı çalışmalardan anlaşıldığı gibi, hem hastalık sürecini durdurmaya, hem de belirtileri gidermeye yönelik MS çalışmalarının arttığı görülmektedir. MS'liler ve hekimler burada tartışılan tedavilere ilgi duyduklarında bu konuyla ilgili merkezlerle bağlantı kurmalıdırlar.

Anahtar kelimeler: Multipl skleroz, yeni tedaviler

Düşünen Adam; 8 (2): 31-34

SUMMARY

This article provides an update on some of the most prominent and promising clinical trials such as Cladribine, CAMPATH-1H, Methotrexate for chronic progressive Multiple Sclerosis (MS) and interferon beta (1b, 1a), Copolymer 1 for relapsing-remitting MS. These and other pending studies, point to the significant increase in clinical trials activities related to MS, both for agents to treat the underlying disease and for symptomatic management. Individuals with MS and physicians who may be interested in any of the agents discussed here should be certain to consult the clinics specialized for MS.

Key words: Multiple sclerosis, new therapies

GİRİŞ

1994 ilkbaharında Multipl Skleroz'un (MS) ilerleyici tipleri (progressive MS) için iki klinik çalışmanın tamamlandığının kamuoyuna bildirilmesinin yanı sıra, yineleyici MS (relapsing-remitting) ve MS belirtilerinin yönetiminde birçok ajanla ilgili yeni bilgiler sunuldu. 1994 Amerikan Nöroloji Akademisi'nin Washington DC'deki, Amerikan Nöroloji Birliği'nin San Francisco'daki ve 1995 Haziran'ında Avrupa Nöroloji Derneği'nin Münih'teki toplantısında resmi ve gayriresmi olarak birçok tedavi çalışma-

sının sonuçları tartışılmıştır. Bu yazıda bu toplantılarda tartışılan en çarpıcı ve umut verici çalışmaların bazıları gözden geçirilecektir.

İlerleyici multipl sklerozda yeni tedaviler

Son birkaç yılda ilerleyici MS'te methotrexate ve Cladribine'nin etkinliği ve güvenilirliği araştırılmıştır. Bu umut verici ajanlarla yürütülen küçük çalışmaların sonuçları yukarıda belirtilen toplantılarda tartışılmış ve bazı uluslararası dergilerde yayınlanmıştır (2,6).

* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Çapa

Methotrexate

İyi bir bağışıklık sistemi baskılayıcısı olduğu bilinen methotrexate (MTX)'in haftalık küçük dozlarda, ağız yolundan alındığında ilerleyici MS'in seyrini yavaşlatabildiği ortaya kondu. Kaliforniya Üniversitesi'nden Dr Goodkin ve Cleveland Klinik'ten Dr Rudick ve arkadaşları 2 yıldan beri ağızdan uygulanan MTX'in etki ve güvenilirliğini ilerleyici MS'li küçük bir hasta grubunda incelediler. İki yılın sonunda MTX ile tedavi edilen hasta grubunda ilerlemenin plasebo verilen kontrol grubuna göre belirgin yavaşladığı saptanmıştır.

Bununla birlikte başlıca düzelmenin üst ekstremitelerde işlevlerinde, yani kollarda ve ellerde olduğu belirlenmiştir. Alt ekstremitelerde yürüyebilirlik ile ilgili özürülülüğün ilerlemesinde herhangi bir yarar saptanmamıştır. Hastalığın yineleyici tipinden ilerleyici tipine geçen olgular (ikincil ilerleyici ya da "secondary progressive") tedaviden yararlanırken, başlangıçtan itibaren ilerleyici seyreden tipte belirgin yararlanma saptanmamıştır (6).

Çalışmada, MTX'in önemli bir toksisitesi ile karşılaşılmamıştır. MTX, kanser ve romatoid artritte uzun yıllardan beri kullanılan, fiyatı bakımından da uygun bir ilaçtır. Bu ajanın yarar ve güvenilirliğini daha iyi belirlemek için daha geniş ve daha uzun süreli çalışmalar gerekecektir.

Cladribine (2 Cd A)

Kaliforniya'da Scripps Araştırma Enstitüsü ve Kliniği'nde çalışan Dr Sipe ve Dr Beutler özellikle "hairy cell leukemia" adı verilen kanser türünde kullanılan güçlü, gizil toksik ve bağışıklık sistemini baskılayan bir ilaç olan Cladribine ile kısa süreli, çift kör plasebo kontrollü bir tedavi çalışması yürüttüler.

Bir yıl içerisinde 51 hasta bu tedaviye katıldı. Tedavi 4 ay süreyle her ay 7 günlük bir period süresinde damar içi uygulandı. Çalışma sırasında ilaç alan hastaların klinik tablosunda plasebo alan kontrol grubuna göre duraklama ve düzelme; MRI'da hastalardaki aktif beyin lezyonlarının hacminde, bağışıklık sisteminin bazı parametrelerinde düzelme saptandı. İlacın güvenilirliği ile ilgili sorunlara gelince; tedavi edilen hastaların 1/3'ünde trom-

bositlerde önemli bir azalma saptanmış; bir hasta ise hepatit sonucu kaybedilmiştir.

Bazı hastalarda ise yineleyen herpes zoster infeksiyonu saptanmıştır (6). Cladribin'inin hastalığın ilerleyişini yavaşlatabilmesi çok önemlidir; ancak yan etkiler ve toksik belirtiler kullanımını sınırlayabilir. Geniş, çok merkezli ABD kaynaklı bir çalışma planlanmıştır. Böyle bir çalışma, birincil ilerleyici MS'te ilacın yararının daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır.

CAMPATH-1H

CAMPATH-1H İngiltere'de "Medical Research Council"ın desteği ile geliştirilmiş, "Wellcome Foundation"nın bir ürünüdür. CAMPATH-1H insan monoklonal antikorudur. CAMPATH-1H insan monositlerde bulunan CDw52 antijenini tanıır. Sistemik lenfosit azalmasına yol açan bu antikorun MS aktivitesi üzerindeki etkisi çok küçük bir hasta grubunda, MRI ile hastalık aktivitesini değerlendirerek incelenmiştir. Bu ön çalışma, MS'te hastalık aktivitesinin dolaşımdaki lenfositlere bağlı olduğunu ve lenfositlerin azaltılmasıyla önlenebileceğini göstermiştir. CAMPATH-1H'nin kesin etki mekanizması, hastalığın klinik ve MRI'daki aktivitesi ve özürülülük üzerindeki etkisi henüz açıklanmayı bekleyen konulardır (4).

Yineleyici multipl sklerozdaki çalışmalar

1994 yılının ilk yarısında, yineleyici MS için beta interferon ve Copolymer 1 olmak üzere ABD'de, iki geniş tedavi çalışması tamamlandı.

Beta interferon

İnterferon beta 1 b (Betaseron) çalışması 1993 yılında ABD ve Kanada'da 11 merkezde tamamlanmış ve aynı yılın Temmuz ayında ABD ilaç dairesi (Food and Drug Administration) tarafından onaylanmıştır (3). İzleyen dönemde, Avrupa'da bazı merkezlerde, hastalığın ilerleyici tipinde Betaseron'un kullanıldığı bir çalışma yürütülmektedir. Ayrıca, bu yıl interferon-beta-1b, Betaferon adıyla yineleyici MS için Almanya'da ve bazı Avrupa ülkelerinde piyasaya verilmiştir.

Öte yandan, ABD'de Betaseron'un 5. yıl sonundaki durumu gözden geçirildiğinde; yeni bilgiler yüksek doz Betaseron kullananlarda 5. yılın sonunda, plasebo grubuna göre yıllık nöks oranında % 30'luk bir azalma ve MRI'da toplam lezyon yükünde artma olmadığını göstermiştir. Plasebo ile tedavi edilen grupta ise, lezyon yükünde belirgin artış saptanmıştır.

Bu gruplarda, 5. yıla ulaşan olgu sayısı azaldığı için bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildir. Yüksek doz Betaseron kullanan hastaların % 38'inde, bu ajana karşı nötralizan antikolar gelişmiştir. Bu antikoların geliştiği hastalarda tedaviden yararlanmada anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Bu antikoların gelişmediği hastaların % 62'si nöks oranında oldukça anlamlı, % 50 oranında bir azalmayla tedaviden belirgin bir şekilde yararlanmayı sürdürmüştür.

Bu çalışma, tedavinin, artan özürüllük ve hastalığın ilerleme hızı üzerindeki etkisini belirlemek üzere tasarlanmamıştır. Şu sırada planlanma aşamasında olan yeni bir klinik çalışmada bu sorunun yanıtı gereklidir. (Bu konuyla ilgili ayrıntılı bilgiler "American Academy of Neurology"nin yayın organı "Neurology" dergisinin Temmuz sayısında basılmıştır. Ancak bu yazının hazırlandığı sırada dergi elimize ulaşmadığından bu bilgiler Türkiye MS Derneği'ne "International Federation of Multiple Sclerosis Societies"den gönderilen bültenden elde edilmiştir).

ABD'de tamamlanan çalışmada kullanılan beta interferon, Betaseron (Betaferon)'dan farklıdır. İnterferon-beta-la ile yapılan bu çalışma, ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) ve Biogen ilaç firması tarafından desteklenmiştir. Bu ajan,(4 merkezde ve 301 nöropsikolojik ve immunolojik testler vb.), güvenilirlik izleyen aylar süresince belirlenmiştir. 26 Temmuz 1994'te Biogen 1. hedeflerine ulaştıklarını bildirmiştir.

Bu sonuca götüren veriler Ekim 1994'te Amerikan Nöroloji Birliği'nin toplantısında açıklanmıştır. Haziran 1995'te Münih'te yapılan Avrupa Nöroloji Derneği toplantısında sunulan açıklamalarda da interferon-beta-la'nın sürekli yavaş ilerlemeyi geciktirdiği, atak sıklığını azalttığı, MRI'da kontrast tutan lezyonların sayı ve hacmini azalttığı, yan ve zit etkilerinin çok az olduğu bildirilirken, tedavinin

özürüllük üzerindeki klinik ve istatistiksel olarak anlamlı etkisini gösteren ilk kör ve randomize çalışma olduğuna dikkat çekilmiştir (1).

Copolymer 1

Copolymer 1, ABD'de 11 merkezde, 2 yıl süreyle, 240 yineleyici MS hastasında kullanılmıştır. Hastalar, kendilerine 2 yıl süreyle hergün Copolymer 1 (Copaxone) ya da plasebo injekte etmişlerdir.

Çalışmanın birinci amacı, tedavi edilen gruptaki nöks oranının plasebo grubuna göre azalmasıdır. Çalışma 1994 yılının Mayıs ayının sonunda tamamlanmış ve sonuçlar 1994 Ekiminde Amerikan Nöroloji Birliği toplantısında sunularak Amerikan ilaç dairesi onayına başvurulmuştur (7).

Multipl skleroz belirtilerine karşı kullanılan tedaviler

4 Amidopiridin (4 AP), 3.4 Diamidopiridin (3.4 DAP) MS belirtilerini iyileştirmede kullanılmak üzere çalışmaların sürdürüldüğü ajanlardır.

Danimarkalı araştırmacıların küçük bir MS'li grubunda yürüttükleri 4 AP çalışması bu ajanın başlıca görsel belirtileri düzelttiği, MS'teki yorgunluk ve enerji düzeyleri üzerinde olumlu etkileri olduğu ancak kognitif ve diğer nöropsikolojik fonksiyonlar üzerinde bir etkisi olmadığı ortaya konmuştur.

Ajanın başlıca görsel belirtileri düzelttiği, MS'teki yorgunluk ve enerji düzeyleri üzerinde olumlu etkileri olduğu ancak kognitif ve diğer nöropsikolojik fonksiyonlar üzerinde bir etkisi olmadığı ortaya konmuştur.

3.4 DAP uzun süreden beri Maryland Üniversitesi'nde araştırılmaktadır. İncelenen 30 hastanın 2/3'ünde tedaviyle ilgili olarak belirtilerin düzeldiği bildirilmiştir. Bunun yanı sıra 3.4 DAP'ın diziness, karıncalanma, gastrointestinal yan etkiler ve nöbetler gibi istenmeyen belirtileri olabilir (5).

MS tedavisinde gerek bu yazıda bildirilen, gerekse yürütülmekte olan hem hastalık sürecine hem de belirtileri gidermeye yönelik tedavi çalışmalarında önemli bir artış dikkati çekmektedir. Moleküler ge-

netik, biyoloji ve immunolojideki hızlı gelişmeler bir yandan MS etyopatogenezine ışık tutarken, öte yandan, hastalık sürecini yavaşlatmak ya da durdurmak ve özür lülüğü önlemek tedavi çalışmalarının ana amaçlarını oluşturmaktadır.

Uygun hastada, doğru tedavi yöntemini seçmek, geleceğe yönelik beklentilerimizin gerçekçi olması, MS tedavisinde ve hasta izlemesinde büyük önem taşımaktadır.

* Bu yazıya katkılarından dolayı Türk IBM Inc. teşekkür ederim.

KAYNAKLAR

1. Biogen's interferon-beta-1 reduces progression of disability in Multiple sclerosis. First European presentation of phase III trial results. Clinical Courier 12:1, 1994.
2. Goodkin DE, Rudick RA, Medendorp SV: Low dose (7.5 mg) oral methotrexate reduces the rate of progression in chronic progressive multiple sclerosis. Ann Neurol 37:30, 1995.
3. IFNB Multiple sclerosis study group. Interferon beta 1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I Clinical results of a multicenter, randomized double-blind, placebo controlled trial. Neurology 43:655, 1993.
4. Moreau T, Thorpe J, Miller D, et al: Preliminary evidence from magnetic resonance imaging for reduction in disease activity after lymphocyte depletion in multiple sclerosis. Lancet 344:298, 1994.
5. Reingold S: An ongoing column looking at clinical trials of new therapeutic agents and research to develop treatments for multiple sclerosis. MS Management 2:28, 1994.
6. Sipe JC, Romine JS, Kosiol JA, et al: Cladribine in treatment of chronic progressive multiple sclerosis. Lancet 344:9, 1994.
7. Teva Pharmaceutical Industries. Copolymer 1. The search for a specific therapy for MS. TPI:1994.