07.02.2022

**Konu:** Kronik İnflamatuvar Demiyelinizan Polinöropati Başlangıç Tedavisinde Kortikosteroid Kullanımı

Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (KIDP), tedavi edilebilir immün kökenli bir polinöropatidir. Genellikle, günlük aktivitelerini etkilemeyen hafif semptomu olan hastalar tedavisiz takip edilmektedir. Orta veya ağır fonksiyon kaybı olan duyusal ve motor KİDP hastalarına tedavi başlanmaktadır. Başlangıç tedavileri intravenöz immünoglobulin (IVIg), kortikosteroidler ve plazma değişimidir. Plazma değişimine bağlı yan etki riskinin yüksek olması, invaziv olması ve ulaşılabilirliğinin güç olması nedeni ile tedaviye IVIg veya kortikosteroidler ile başlanması önerilmektedir. Avrupa Nöroloji Derneği Federasyonu/ Periferik Sinir Derneğinin (EFNS/PNS) 2010 yılında hazırladığı ve tüm dünyada kabul gören KİDP tedavi rehberinde, başlangıç tedavisi için IVIg’i A düzeyinde (etkili), kortikosteroidler ise C düzeyinde (muhtemelen etkili) önerilmektedir (1). Bunun nedenleri, kortikosteroidler ile karşılaştırıldığında IVIg’nin etkisinin daha kısa sürede ortaya çıkması ve uzun dönem kullanımda kortikosteroid kullanımı ile ortaya çıkabilecek yan etkilerin IVIg ile görülmemesi olarak açıklanmaktadır (1). Tedaviye başlarken kontraendikasyonlara ve komorbid durumlara dikkat edilmesi ve yine hastaya tedavi rejimlerinin anlatılarak onların da karar sürecine dahil edilmesi de öneriler arasında yer almaktadır. Başlangıç tedavilerinden birine (IVIg veya steroid) yanıt yetersiz, idame tedavide başlangıç tedavisinin yüksek dozlarına ihtiyaç duyuluyor ve başlangıç tedavisine bağlı yan etkiler ortaya çıkmışsa başka bir başlangıç tedavi seçeneğinin öncelikle değerlendirilmesi gerektiği belirtilmektedir. Tedaviye kortikosteroid ile başlanması durumunda tedavi yanıtının değerlendirilmesi için **3 aya** kadar beklemek gerekebilir diye vurgulanmaktadır. Saf motor KİDP’de ise kortikosteroid kullanımı tabloyu kötüleştirebileceği için IVIg uygulaması önerilmektedir.

KİDP’de kortikosteroid tedavisi ile ilgili bazı çalışma sonuçları da şu şekildedir;

KİDP’de kortikosteroid tedavilerini irdeleyen ve 2017’de yayınlanan iki Cochrane sistemik analizinde vurgulanan ortak nokta, KİDP’de kortikosteroid tedavisinin etkinliğini gösterecek randomize plasebo kontrollü çalışma olmadığı, kanıt düzeyinin kortikosteroidlerin yaygın kullanımı ve rehberde yer alması ile çelişkili olduğu yönündedir (2,3). Kortikosteroid tedavisinin tedavi almayan grupla karşılaştırıldığı 1982 yılındaki tek çalışmada, çalışmayı tamamlayan 28 hastadan oral alternan gün prednizolon grubunda yer alan 14 hastanın NIS skorlarının tedavi almayan gruba göre daha iyi olduğu saptanmıştır (4). Ancak, bu çalışma detaylı incelendiğinde çalışmanın dizaynı ile ilgili problemler olduğu, kortikosteroid alan 14 hastanın 5’inde yan etki gözlendiği, hatta 1 hastanın kortikosteroide bağlı gelişen kardiyak aritmi nedeniyle kaybedildiği görülmektedir (2).

Günlük oral prednizolon ile aylık yüksek doz oral deksametazonun karşılaştırıldığı PREDICT çalışmasında 6 ay sonunda grupların sonuçları arasında anlamlı fark olmadığı, ancak deksametazon grubunda iyileşmenin daha hızlı olabileceği vurgulanmıştır (5). Bu çalışma detaylı incelenecek olur ise oral prednizolon grubundaki 16 hastanın 8 inde, deksametazon grubundaki 24 hastanın 7’sinde kötüleşme saptandığı raporlanmıştır. Çalışma yazarları, hastaların takibinde **8 hafta içinde klinik düzelme ya da stabilizasyon yoksa ya da herhangi bir dönem yan etki gelişmişse tedaviyi durdurmuş ve kortikosteroid tedavisini başarısız olarak** nitelendirilmiştir (5).

2017’de yayınlanan 2 Cochrane sistemik analizinde, IVIg ile oral ve intravenöz kortikosteroid uygulamalarını karşılaştıran çalışmalar incelenmiş ve bu çalışmaların sürelerinin kortikosteroidlere ait uzun dönem yan etkileri gösterecek kadar uzun süreli olmadığı vurgusu yapılmıştır (2,3,6,7). IVIg ile oral kortikosteroid tedavisini karşılaştıran çalışma incelendiğinde, her iki grupta da tedavi sonrası düzelme saptandığı belirtilmiştir (6). Çalışmanın yazarları, hastaların çoğunun yıllarca hatta belki ömür boyu tedavi gereksinimi olabileceğini, dolayısıyla bu uzun dönemde kortikosteroide bağlı gelişebilecek yan etkilerin ve özürlülüklerin IVIg tedavi masrafını dengeleyeceğini vurgulamışlardır (6). İntravenöz metilprednizolon (IVMP) ile IVIg’i karşılaştıran IMC çalışması detaylı incelendiğinde, iki tedavi grubunun 6 ay sonundaki karşılaştırmasının hedef alındığı, **tedavi etkisizliği olarak 2 ayda düzelme olmaması ya da 15 gün içinde kötüleşme** olması kriterlerinin belirlendiği, bu hastalarda tedavi değişimine gidildiği görülmektedir (7). IVMP grubundaki 21 hastanın yalnızca 10 tanesi 6 aylık tedaviyi tamamlayabilmiş, kötüleşme, yanıtsızlık ya da yan etki nedeniyle 11 hasta kortikosteroid tedavisini bırakmıştır. Bu 11 hastadan 3’ü ileri tedaviyi reddetmiş, geri kalan 8 hastanın 7’sinin IVIg tedavisinden fayda gördüğü belirtilmiştir (7). Yine çalışma verileri incelendiğinde hastaların klinik, elektrofizyolojik ve belirli anketler ile değerlendirildiği IVIg grubunda tüm parametrelerde düzelme saptanır iken kortikosteroid grubunda sadece el sıkma gücü parametresinde fark gözlendiği belirtilmiştir (7).

KİDP’de kortikosteroid tedavisinin kanıt ve klinik pratiğe göre irdelendiği 2016 tarihli bir derleme yazısında, IVIg tedavisinin kortikosteroide kıyasla daha üstün olduğu, kortikosteroid verilecek ise bile en azından motor dominant olmayan, durumu ağır olmayan hastalarda düşünülmesi gerektiği belirtilmiştir (8). Ayrıca, kortikosteroid alan hastaların yakın takibi ve etkisizlik ya da yan etki durumunda ilk aylarda tedavinin değiştirilmesi gerektiği önerilmiştir (8).

KİDP’de tedavi seçeneklerini karşılaştırmak ve doğru tedavi planını belirlemek başlıklı 2017 yılı yayınında, kortikosteroid tedavisinin kısa dönem için iyi tolere edilebileceği, ama uzun dönemde yan etkilerin ortaya çıkacağı vurgulanmıştır (9). Özellikle steroid kontrendikasyonu olabilecek durumlarda ve motor ağırlıklı KİDP’de IVIg tedavisinin uygun olduğu belirtilmiştir. Çalışmanın yazarları, tedavi başlayacakları hastalarda tedavi seçeneklerini hasta ile tartışarak tedaviyi seçtiklerini belirtmişlerdir (9).

KİDP’de tanı ve tedavi yaklaşımlarını gözden geçiren ve konunun uluslararası uzmanları tarafından yazılan 2020 yılı makalesinde, kontraendikasyon yok ise I. basamak tedavide IVIg kullanıldığı belirtilmiştir (10). Ayrıca, tablo şiddetli ise ek olarak kısa süreli İVMP verildiği, ancak yan etkilerden kaçınmak için bu tedavinin kısa süre içinde kesildiği bildirilmiştir (10). Makalenin yazarları, oral kortikosteroid tedavisinden etkili olsa bile yan etki profili nedeniyle uzak durmaya çalıştıklarını vurgulamıştır (10).

Kronik immün nöropatilerde tedavi güncellemesi konulu 2021 yılı derlemesinde, IVIg tedavisinin daha pahalı olmasına rağmen hızlı etkinliği ve yan etki azlığı nedeniyle KİDP’de tedavi tercihidir yorumu yer almaktadır (11).

Yine farklı ülkelerde KİDP tedavisi veren hekimlere yapılan anket çalışmalarında da hekimlerin büyük çoğunluğunun tedaviye IVIg ile başladığı gözlenmiştir (12,13).

Özellikle pandemi sürecinde KİDP hastalarının tedavi ve takipleri ile ilgili, konunun uluslararası bilim insanları tarafından hazırlanan önerilerde, tedavi başlanacak ise ilk tercihin IVIg ya da subkutan Ig (SCIG) olması, plazma değişiminin II. sırada düşünülmesi, kortikosteroidlerin ise son sırada düşünülmesi gerektiği belirtilmiştir (14). Halihazırda tedavi alanlarda kortikosteroid kullananlar var ise dozun azaltılmaya ve mümkünse kesilmeye çalışılması önerilmiştir.

KİDP farklı varyantları bulunan ve genellikle motor bulguların eşlik ettiği bir hastalıktır. Hastaların büyük çoğunluğu başlangıç tedavisinden sonra uzun yıllar idame tedavisi gereksinimi duymaktadır. Kortikosteroidler ile yeterli, randomize kontrollü çalışma bulunmasa da klinik deneyim, uygulama kolaylığı ve ücret avantajı nedeni ile birçok immün hastalığın tedavisinde olduğu gibi KİDP tedavisinde de kortikosteroidler kullanılmaktadır. Ancak uzun süreli tedavinin sık ve ciddi yan etkileri, birçok kontrendikasyon yaratacak komorbid durum varlığı, hasta ve takip eden hekim için ciddi sorunlar yaratabilmektedir. Miyastenia Gravis gibi diğer immün nörolojik tablolarda steroidden kurtarıcı farklı immün süpresif ajanların kullanımının etkinliği gösterilmiş olsa da, KİDP’de böyle bir ajanın etkinliği hali hazırda gösterilememiştir. Dolayısı ile KİDP hastaları yıllarca steroid, IVIg (veya SCIg) ya da plazma değişim tedavilerini almak durumundadır. Yukarıda belirttiğimiz üzere tüm dünyadaki konunun uzmanları ve bu uzmanlar tarafından hazırlanan rehberler, IVIg’i başlangıç tedavisinde ilk tercih olarak vurgulamaktadır. Kortikosteroid tedavisi kısa dönemde maliyet açısından avantajlı olsa da uzun dönemde ortaya çıkacak komplikasyonları, iki tedavi rejimi arasındaki maliyet farkını da ortadan kaldırmaktadır. Yine kortikosteroid tedavisinin motor bulguları ön planda olan hastalarda kliniği kötüleştirebileceği için bu tedaviden kaçınılması önemle vurgulanmasına rağmen ülkemizdeki uygulama buna olanak sağlamamaktadır.

Sağlık Uygulama Tebliğlerinde (SUT), KİDP tedavisinde IVIg kullanabilmek için “Kronik İnflamatuvar Polinöropati endikasyonunda steroid tedavisine (puls ve idame tedavisine en az 6 ay) yetersiz cevap” şartı bulunmaktadır. Öte yandan, yukarıdaki bilimsel verilerde sunulduğu üzere, kortikosteroid tedavisinin etkinliği için 6 ay etki süresinin beklenmesi gerektiği hiçbir rehberde yer almamaktadır. Aksine hastalar ilk haftalar – aylarda tedaviden faydalanmamışsa ya da kötüleşme varsa tedavi rejiminin değişimi önerilmektedir. Ülkemizdeki uygulama ise hastalara bu seçeneği tanımamakta ve hem hastayı hem de takip eden hekimi zor durumda bırakmaktadır. Hastalar ve hekimler kortikosteroid kullanımı ile ortaya çıkabilecek komplikasyonlar ile uğraşmak durumunda kalmakta, kortikosteroide yetersiz cevabı olan hastalar yine de 6 aylık süreyi beklemekte, yetersiz tedavi ile geçen bu süreç hastalığın ilerlemesine neden olmaktadır. Ayrıca, yine mevcut tebliğler yüzünden hekimler pandemi döneminde KİDP tedavisinde başlanmaması ve devamından kaçınılması önerilen kortikosteroid tedavisini başlamak ve 6 ay devam etmek zorunda bırakılmaktadır. Tüm bu nedenlerle hekimler, hastalarının sağlığını riske atacak ve malpraktise neden olabilecek uygulamalara zorlanmaktadır.

Sonuç olarak nöromusküler hastalıklar konusunda uzmanlaşmış nöroloji hekimlerinden oluşan Türk Nöroloji Derneği Nöromusküler Hastalıklar Çalışma Grubu olarak önerilerimiz aşağıda sunulmuştur;

1. KİDP’de IVIg kullanımını düzenleyen “Kronik İnflamatuvar Polinöropati endikasyonunda steroid tedavisine (puls ve idame tedavisine en az 6 ay) yetersiz cevap veya steroid tedavisine kanıtlanmış komplikasyon ve/veya kontraendikasyon durumlarında” maddesinin
   1. Kanıta dayalı tıp uygulaması ile çelişmesi ve hiçbir bilimsel alt yapısı olmaması,
   2. Tedaviye yanıtsız hastalarda hastalığın ilerlemesi ve komplikasyonlarla karşılaşma riskini artırması nedeniyle kaldırılması
2. Başlangıç tedavisi olarak tedavi seçeneklerinin hasta bazında ve hastanın görüşü alarak belirlenmesi
3. Saf motor KİDP’de kortikosteroid kullanımı tabloyu kötüleştirebileceği için başlangıç tedavisinin IVIg olarak belirlenmesi
4. Steroid başlanacak hastalarda, etkinliğine karar vermek için gerekli olan sürenin bilimsel verilere uygun olarak maksimum 2 ay olarak belirlenmesi

Saygılarımızla,

Türk Nöroloji Derneği

Nöromusküler Hastalıklar Çalışma Grubu