

KRONİK OTOİMMÜN NÖROPATİLERDE TEDAVİ

Hazırlayanlar: Dr. Oytun Bayrak, Dr. Reha Kuruoğlu, Dr. Aysun Soysal, Dr. Zeki Odabaşı

KRONİK İNFLAMATUVAR DEMİYELİNİZAN POLİNÖROPATİ TEDAVİ PROTOKOLÜ

A) Tedaviye başlama

1. Kronik edinsel demiyelinizan polinöropatisi olan olgularda tedaviye başlamadan önce paraproteinemi araştırılmalıdır. Gammopati saptanırsa hematolojik değerlendirme sonrası malin monoklonal gammopatisi olanlar dışlanarak önemi bilinmeyen monoklonal gammopatiler tedavi açısından değerlendirilir. IgG/A türde nedeni bilinmeyen gammopatiler KIDP gibi tedavi edilebilir.
2. Günlük aktivitelerini etkilemeyen hafif semptomu olan hastalar tedavisiz takip edilebilir. Orta veya ağır fonksiyon kaybı olan duysal ve motor kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (KIDP) hastalarına tedavi başlanmalıdır. Başlangıç tedavileri IVIg, kortikosteroidler ve plazma değişimidir. Çalışmalarda bu üç tedavi arasında etkinlik açısından anlamlı fark görülmemiştir. Başlangıç için seçim; yan etki profili, uygulama kolaylığı ve maliyet değerlendirilerek yapılır.
3. Plazma değişimine bağlı yan etki riskinin yüksek olması, invaziv olması ve ulaşılabilirliğinin güç olması nedeni ile tedaviye IVIg veya kortikosteroidler ile başlanması önerilir. Düzelme daha hızlı olduğundan ilk tercih IVIg olabilir ancak hem etkisi kısa sürüp idame tedavisi gerektiği hem de maliyetinin yüksekliği nedeniyle ülkemizde sağlık otoritesi öncelikle kortikosteroid ile tedaviye başlanmasını şart tutmakta ve 6 ay kortikosteroid tedavisine yanıt alınamayan veya steroide bağlı komplikasyon ve/veya kontraendikasyon durumlarında IVIg kullanımını onaylamaktadır.
4. **Başlangıç IVIg** dozu 2-5 gün için toplam 2g/kg'dır. **Başlangıç kortikosteroid** dozu için önerilen genellikle oral prednizolon olarak 1-1,5 mg/kg/gün'dür. Pulse intravenöz metilprednizolon (IVMP) ve pulse oral deksametazon tedavileri de kullanılabilir. Pulse IVMP için ayda 4 gün 500mg/gün veya 1000mg 3-10 gün içinde verdikten sonra 1000mg/hf, pulse oral deksametazon için ayda 4 gün 40 mg/g verilmesi önerilmektedir. Günlük veya alternan tedavi, prednizolon ve diğer steroidler, aylık yüksek doz intravenöz tedavi veya oral preparat kullanımının birbirine üstünlüğü açısından kesin bir kanıt veya görüş birliği yoktur.
5. IVIg ve kortikosteroidlere yanıt etkisiz ise veya semptomlar hızla kötüleşiyorsa plazma değişimi düşünülür.
6. **MADSAM**'lı (multifokal edinsel demiyelinizan sensorimotor nöropati) olgular, klasik KIDP gibi tedavi edilirler ancak tedaviye direnç daha sıktır. Plazma değişimi genellikle etkisiz bulunmuştur.
7. **DADS** (distal edinsel demiyelinizan simetrik nöropati) IgM anti-MAG antikoru ile ilişkili olabilir. Gammopatisi olmayan DADS olguları KIDP gibi tedavi edilebilir. Gammopatisi olan olguların tedavisi daha zordur ve tedavide kanıtlar yetersizdir. Bireysel olgularda kortikosteroid, plazmaferez, IVIg, sitotoksik alkilleyici ajanlar ve rituksimab yarar sağlayabilir.

B) İdame Tedavi

1. IVIg ile tedaviye başlanan hastaların % 15 ila 30'u için tek uygulama yeterli olabilmektedir ve idame tedavi gerekmebilir. İdame tedavi gereken hastalarda 3 hafta aralarla 1 g/kg IVIg tedavisine devam edilir. İdame tedaviye yanıt veren hastalarda ihtiyacı olan dozu belirlemek için önce doz sonra frekans periyodik olarak azaltılır. Uzun dönem IVIg tedavisinden yarar gören ancak direnç gelişen hastalar kısa bir periyod plazma değişiminden sonra tekrar IVIg'e cevap verebilirler. SCIg kullanımı mevcut sonuçlara bakılarak tercih edilebilir bir seçenek gibi gözükmele beraber çalışmalar devam etmektedir.
2. Prednizolon ile tedaviye başlanan ve tedaviden yararlanan olgularda gūnaşırı tedaviye geçilir ve en az bir aylık plato döneminden sonra doz azaltılmaya başlanır. Doz azaltımı 1-2 yıl süresince etkili en düşük idame doza düşülecek şekilde 3-4 haftada bir 5-10mg olarak yavaşça yapılır ve ilaç kesimi değerlendirilir.
3. 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 seçeneği öncelikle değerlendirilir. Tedaviye yanıt yetersiz ise kombine tedavi ve bu da yarar sağlamaz ise immunsüpresan/immunmodülatör bir ilacın (Tablo 1) eklenmesi önerilir ancak etkinlikleri konusunda kesin bir yorum için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.
4. Nöropatik ağrı için semptomatik tedavi yapılır.
5. Ayak bakımı, egzersiz, diyet, yaşam tarzı düzenlemesi konusunda tavsiyede bulunulur.
6. Gerekli durumlarda fizyoterapi ve psikolojik destek sağlanır.

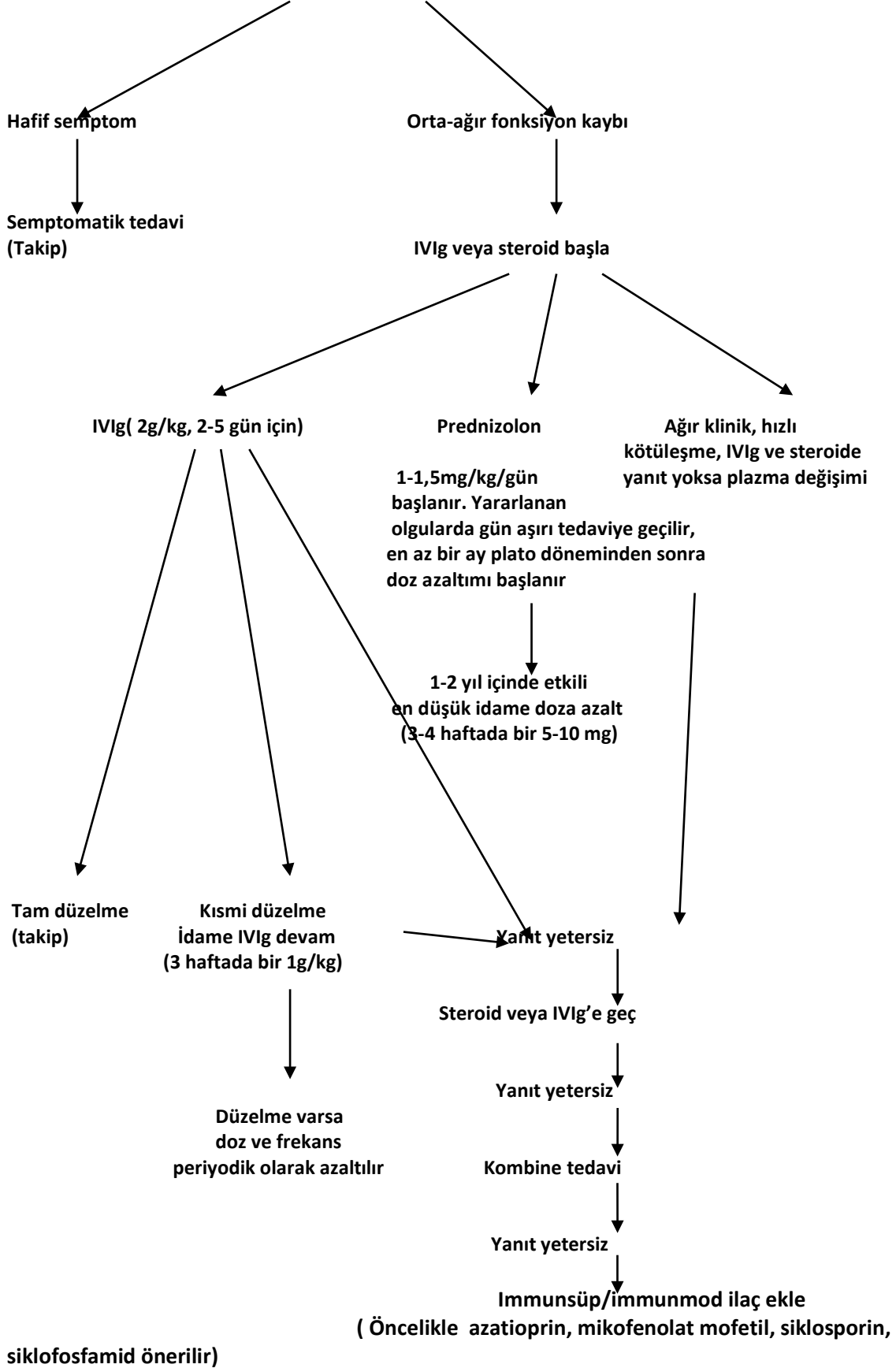
TABLO 1. KIDP'de yararı gösterilmiş (Sınıf 4 kanıt) immunmodülatör ve immunsüpresan ilaçlar

Alemtuzumab	Interferon-β1a
Azatioprin	Mikofenolat mofetil
Siklofosfamid	Metotreksat
Siklosporin	Ritüksimab
Etanercept	Kök hücre
Interferon-α	transplantasyonu

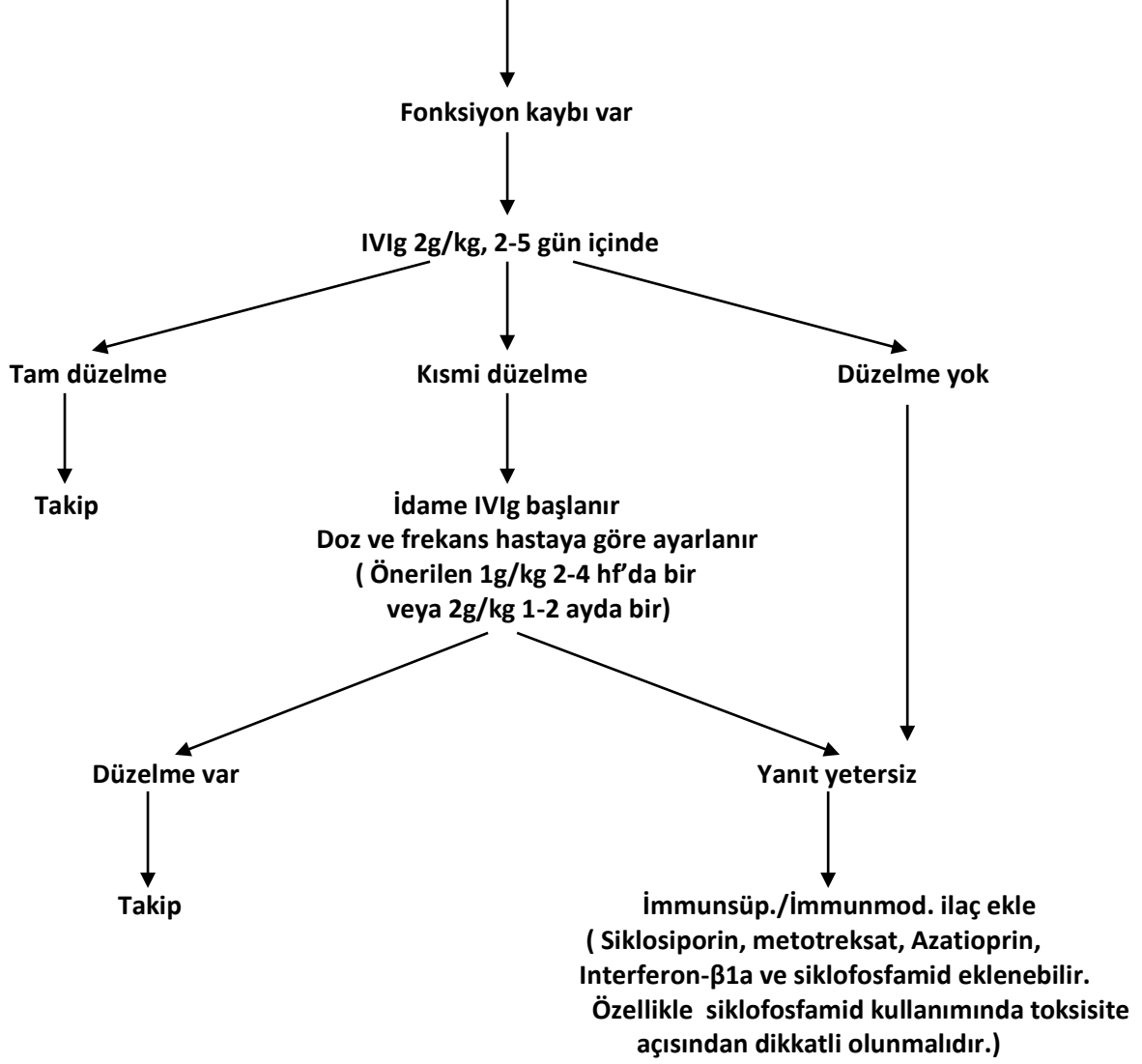
MULTİFOKAL MOTOR NÖROPATİ TEDAVİ PROTOKOLÜ

1. Multifokal motor nöropatide tedavi seçenekleri sınırlıdır. Fonksiyon kaybı belirgin ise IVIg 2g/kg, 2-5 gün olarak başlanması önerilir.
2. Eğer başlangıç IVIg tedavisi etkili ise idame tedaviye geçilir. Tedavi doz ve frekansı cevaba göre ayarlanır. Genellikle önerilen 2-4 haftada bir 1g/kg veya 1-2 ayda bir 2g/kg'dır. Hastaların az bir kısmında uzun remisyon dönemleri görülür. Hastalar yıllarca tedavi ihtiyacı duyabilirler.
3. Eğer IVIg etkisi yeterli değilse immunsüpresan/immunmodülatör ilaç (siklofosfamid, siklosporin, metotreksat, azatioprin) eklenebilir ancak etkinlikleri konusunda sonuçlar tartışmalıdır.
4. Toksikite siklofosfamidi daha az tercih edilir yapmaktadır.

KRONİK İNFLAMATUVAR DEMİYELİNİZAN POLİNÖROPATİ TEDAVİSİ



MULTİFOKAL MOTOR NÖROPATİ TEDAVİSİ



*Ülkemizde sağlık otoritesi öncelikle kortikosteroid ile tedaviye başlanmasını şart tutmakta ve kortikosteroid tedavisine (pulse ve idame tedavisine en az 6 ay) yanıt alınamayan veya steroide bağlı kanıtlanmış komplikasyon ve/veya kontraendikasyon durumlarında IVIg kullanımını onaylamaktadır.

*Başlangıç tedavisinde pulse intravenöz metilprednizolon veya pulse oral deksametazon tedavileri de kullanılabilir. Önerilen dozlar metin içinde belirtilmiştir.

KAYNAKLAR:

1. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society--first revision. *J Peripher Nerv Syst.* Dec;15(4):295-301, 2010.
2. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of paraproteinemic demyelinating neuropathies. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society--first revision. *J Peripher Nerv Syst.* Sep;15(3):185-95, 2010.
3. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society--First Revision. *J Peripher Nerv Syst.* Mar;15(1):1-9, 2010.
4. Kleyman I, Brannagan TH 3rd. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* Jul;15(7):47, 2015.
5. Léger JM, Guimarães-Costa R, Muntean C. Immunotherapy in Peripheral Neuropathies. *Neurotherapeutics.* Jan;13(1):96-107, 2016.
6. Donofrio PD, Berger A, Brannagan TH 3rd, Bromberg MB, Howard JF, Latov N, Quick A, Tandan R. Consensus statement: the use of intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular conditions report of the AANEM ad hoc committee. *Muscle Nerve.* Nov;40(5):890-900, 2009.
7. Hahn AF. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy. In: Noseworthy JH. 2nd ed. UK: Informa Healthcare, 2006; 2315-29.
8. Press R, Hiew FL, Rajabally YA. Steroids for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: evidence base and clinical practice. *Acta Neurol Scand.* Apr;133(4):228-38, 2016.
9. Codron P, Cousin M, Subra JF, Pautot V, Letournel F, Verny C, Cassereau J. Therapeutic plasma exchange in chronic dysimmune peripheral neuropathies: A 10-year retrospective study. *J Clin Apher.* 2017 Dec;32(6):413-422. doi: 10.1002/jca.21530.

10. Mauermann ML. Paraproteinemic neuropathies. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2014 Oct;20(5 Peripheral Nervous System Disorders):1307-22.

11. Nobile-Orazio E, Gallia F. Update on the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2015 Oct;28(5):480-5.