

Fingolimod Tedavisi Kullanan 508 Multipl Skleroz Hastasının Klinik ve Demografik Özellikleri ile İki Yıllık Etkinlik ve Güvenilirlik Verileri

Clinical and Demographic Characteristics and Two-Year Efficacy and Safety Data of 508 Multiple Sclerosis Patients with Fingolimod Treatment

Murat TERZİ¹, Elif Merve HELVACI², Sedat ŞEN¹, Cavit BOZ³, Vedat ÇİLİNGİR⁴, Aylin AKÇALI⁵, Yeşim BECKMANN⁶, Cihat UZUNKÖPRÜ⁶, Recai TÜRKÖĞLU⁷, Nur YÜCEYAR⁸, Hüsnü EFENDİ⁹, Sena DESTAN BÜNÜL⁹, Meral SEFEROĞLU¹⁰, Dilcan KOTAN¹¹, Sibel GÜLER¹², Belgin PETEK BALCI¹³, Bilgin ÖZTÜRK¹⁴, Semra MÜNGAN¹⁵, Nilüfer KALE İÇEN¹⁶, Sami ÖMERHOCA¹⁶, Şükran YURTOĞULLARI¹⁷, Serhan SEVİM¹⁸, Şule AYDIN TÜRKÖĞLU¹⁹, Mustafa ÇAM²⁰, Mehmet Fatih YETKİN²¹, Tahir Kurtuluş YOLDAŞ²², Ali Özhan SIVACI¹⁰, Şeyda FİGÜL GÖKÇE²³, Esra GÜRSOY²⁴, Aysun ÜNAL²⁵, Nuray BİLGE²⁶, Kadriye AĞAN²⁷, Münire KILINÇ TOPRAK²⁸, Belgin KOÇER²⁹, Gökçe SEZER³⁰, Yüksel TERZİ³¹

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye ²Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Sinir Bilimleri Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye ³Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye ⁴Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye ⁵Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye ⁶İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye ⁷Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim Araştırma Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye ⁸Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye ⁹Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye ¹⁰Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Bursa, Türkiye ¹¹Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye ¹²Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye ¹³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye ¹⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye ¹⁵Ankara Şehir Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye ¹⁶Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye ¹⁷Ankara Gaziler Fizik Tedavi Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye ¹⁸Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye ¹⁹Bolu İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye ²⁰Çanakkale On Sekiz Mart Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye ²¹Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye ²²Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye ²³Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye ²⁴Bezmi Alem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye ²⁵Namık Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye ²⁶Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye ²⁷Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye ²⁸Ankara Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye ²⁹Ankara Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye ³⁰Medipol Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Ankara, Türkiye ³¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, İstatistik Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

ÖZ

Amaç: Fingolimod, multipl skleroz tedavisinde son 10 yıldır ikinci basamak tedavi olarak kullanılan ilk oral immunomodülatör tedavidir. Çalışmamızın amacı, Türkiye genelinde farklı merkezlerde ilk jenerik fingolimod etken madde tedavisi deneyimlerini ortaya koymaktır.

Yöntem: Türkiye’de 29 farklı klinik multipl skleroz ünitesinde takip edilen hastaların ilk jenerik fingolimod etkinlik ve güvenlik verileri geriye dönük olarak analiz edildi. Hastaların etkinlik ve güvenilirlik verileri tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6, 12 ve 24 aylarda veri sistemine aktarıldı. Veriler, IBM SPSS 20.00 kullanılarak analiz edildi. P değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Toplam 508 multipl skleroz hastası çalışmaya dâhil edildi. Hastaların 331’i

kadındı. Tedavi öncesi ve sonrası EDSS değerleri karşılaştırıldığında, özellikle 6. ay ve sonrasında belirgin bir düşüş gözlemlendi. Hastaların 11’inde (%2,3) bradikardi olduğu için ilk dozun altı saatten uzun olması gerekti. İlk doz gözlemlenen ilacın kullanımına engel olabilecek herhangi bir sorun yaşanmadı. Fingolimod tedavisi sırasında 49 (%10,3) hastada yan etkiler görüldü. Gözlenen yan etkiler sıklık sırasına göre bradikardi, hipotansiyon, baş ağrısı, baş dönmesi ve taşikardi idi.

Sonuç: Gözlemlenen etkinlik ve güvenlik sonuçları, fingolimod aktif bileşenle ilk eşdeğeri açısından literatürdeki klinik çalışma verilerine ve gerçek yaşam verilerine benzerdi.

Anahtar Sözcükler: Etkinlik, fingolimod, güvenilirlik, multipl skleroz

ABSTRACT

Introduction: Fingolimod is the first oral immunomodulatory treatment used as secondary care therapy in the treatment of multiple sclerosis for the last 10 years. The objective of our study is to reveal the experiences of the first generic fingolimod active ingredient treatment in different centers across Turkey.

Method: The first generic fingolimod efficacy and safety data of patients followed-up in 29 different clinical multiple sclerosis units in Turkey were analyzed retrospectively. Data regarding efficacy and safety of the patients were transferred to the data system both before the treatment and on the 6th, 12th and 24th month following the treatment. The data were analyzed using the IBM SPSS 20.00. P value of <0.05 was considered to be statistically significant.

Results: A total of 508 multiple sclerosis patients, 331 of whom were women, were

included in the study. Upon comparing the Expanded Disability Status values before and after the treatment, a significant decrease was observed, especially at month 6 and thereafter. Since bradycardia occurred in 11 of the patients (2.3%), the first dose had to be longer than 6 hours. During the observation of the first dose, no issues that could prevent the use of the drug occurred. Side effects were seen in 49 (10.3%) patients during the course of fingolimod treatment. Respectively, the most frequent side effects were bradycardia, hypotension, headache, dizziness and tachycardia.

Conclusion: The observed results regarding efficacy and safety were similar to clinical trial data in the literature and real life data in terms of the first equivalent with fingolimod active ingredient.

Keywords: Efficacy, fingolimod, multiple sclerosis, safety

Cite this article as: Terzi M, Helvacı EM, Şen Sedat, Boz C, Çilingir V, Akçalı A, et al. Fingolimod Tedavisi Kullanan 508 Multipl Skleroz Hastasının Klinik ve Demografik Özellikleri ile İki Yıllık Etkinlik ve Güvenilirlik Verileri. Arch Neuropsychiatry 2023;60:23–27.

Öne Çıkan Noktalar

- Türkiye genelinde ilk jenerik fingolimod etken madde tedavisi deneyimi ortaya konuldu.
- Etkinlik ve güvenlik verileri geriye dönük olarak analiz edildi.
- Sonuç, literatürdeki klinik çalışma verilerine ve gerçek yaşam verilerine benzerdi.

GİRİŞ

Multipl skleroz (MS), santral sinir sisteminin enflamatuvar demiyelinizan bir hastalığıdır (1,2). Multipl sklerozun doğal seyri içerisinde nöroenflamasyon ve nörodejenerasyon yer almakta ve bu patogenez içerisinde ataklar ve progresyon görülebilmektedir (3-5). Genç yetişkinlerde nörolojik engelliliğin önde gelen nedenlerinden biri olan MS prevalansı 100.000'de 2 ile 200 arasında değişmekte ve dünya genelinde yaklaşık 2,5 milyon kişiyi, Türkiye'de ise yaklaşık 60 bin kişiyi etkilemektedir (6,7).

MS tedavisinde atak ve progresyonu önlemek için immünomodülatör tedaviler kullanılmaktadır (8). Hastalığın klinik, radyolojik, demografik bulguları ve komorbid durumlar dikkate alınarak basamaklı veya endüksiyon tedavileri kullanılır. Enjeksiyonla uygulanan birinci basamak tedaviler genellikle iyi tolere edilir. Fakat enjeksiyondan kaynaklanan yan etkiler ve düşük etkinlik enjeksiyon ilaçlarının kullanımını sınırlamaktadır (9). Fingolimod, son 10 yıldır MS tedavisinde kullanılan oral immünomodülatör bir tedavidir (10). Fingolimod'un antienflamatuvar etkilerinin yanı sıra nöroprotektif etkileri olduğu gösterilmiştir (11,12). Fingolimod, 2010 yılında Gıda ve İlaç Dairesi tarafından relapsing remitting MS (RRMS) hastalarının tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmıştır (13). Kötü prognostik özelliklere sahip MS hastalarında birinci basamakta da tedavide kullanılabilir (14). Türkiye'de son 10 yıl içerisinde önemli bir deneyim elde edilmiş olup son üç yıldır biyoeşdeğerlik çalışmasını tamamlamış olan farklı fingolimod içerikli ilaçlar hastaların kullanımına sunulmuştur. Çalışmamızın amacı, Türkiye genelinde farklı merkezlerin fingolimod deneyimlerini ortaya çıkarmaktır. Bu amaçla, Türkiye'de fingolimod kullanan hastalarda tedavinin etkinliğini ve güvenilirliğini belirlemek için gerçek yaşam verisi çalışması yapmayı planladık.

YÖNTEM

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 13.06.2020 tarih ve 2020/420 sayılı kararı ile izin alınmıştır. Türkiye'de 29 farklı kliniğin MS ünitelerinde takip edilen ve fingolimod kullanan hastaların etkinlik ve güvenilirlik verileri retrospektif olarak analiz edilmiştir. İlgili merkezlerde kayıtları ve klinik takipleri olan hastaların demografik özellikleri (cinsiyet, yaş, boy, kilo vb.), tedavi öncesi kan basıncı, ilk doz öncesi nabız sayısı, tedavi öncesi kan lipid profili, tedavi öncesi kan lenfosit düzeyi, tedavi öncesi kan beyaz küre düzeyi, son bir ay içerisinde atak tedavisi, ilk doz tedavi uygulama şekli, ilk doz gözleminde yaşanan problemleri, tedavi

sürecinde yan etki gözlemi, tedavi öncesi ve sonrası EDSS (Expanded Disability Status Scale) skoru, tedavi öncesi ve sonrası atak sayısı, tedavi öncesi ve sonrası MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme) bulguları, 25 adım yürüme testi, 9 delikli çivi testi, PASAT ve/veya dijital sembol testi, tedavi sonrası herhangi bir laboratuvar anormalliyi gözlenip gözlenmediği, tedavi sonrası malignite durumu ve MI vs. gibi ciddi bir advers olay gözlenip gözlenmediği verilerine hasta takip sistemlerinden ulaşılarak elde edilmiş ve bu veriler hazırlanan excel programına aktarılmıştır. Hastaların etkinlik ve güvenilirlik verileri tedavi öncesi ve tedavi sonrası 6. ay, 12. ay ve 24. ay olarak veri sistemine kaydedilmiştir.

İstatistiksel Analiz

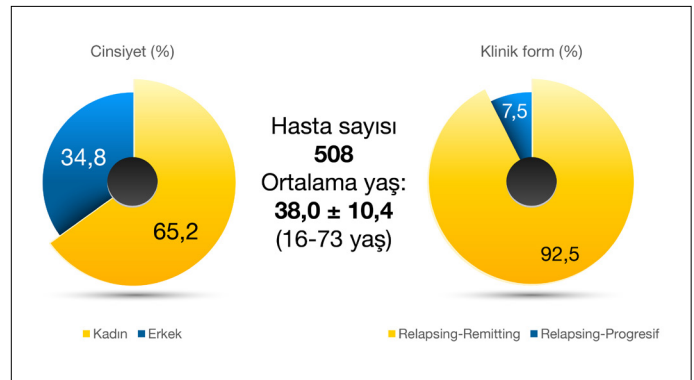
Veriler normal dağılım göstermediğinden dolayı iki bağımsız grup karşılaştırmaları Mann-Whitney U testi ile, ikiden çok grup karşılaştırmaları Kruskal-Wallis testi ile, ikiden çok tekrarlı ölçümlü veriler Friedman testi ile, korelasyonlarda ise Spearman rank korelasyonu kullanılarak analiz edildi. Nitel değişkenler arasındaki ilişki Pearson Ki-kare ve Fisher Ki-Kare testi ile test edildi. Veriler IBM SPSS 20,00 programında analiz edildi. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Toplam 508 MS hastası çalışmaya dâhil edildi. Bunların 331'i (%65,2) kadındı. Hastaların yaş ortalaması $38,0 \pm 10,4$ (Min: 16, Maks: 73) idi. Dört yüz kırk yedisi (%92,5) Relapsing Remitting ve 36'sı (%7,5) Relapsing Progressive klinik formdaydı (Şekil 1). Hastaların klinik ve demografik özellikleri açısından iki cinsiyet arasında fark yoktu (Tablo 1).

Tedavinin 2. yılını tamamlayan 464 hastanın 442'sinde (%95,3) radyolojik aktivasyon (yeni T2 lezyonu veya kontrastlanan lezyon) gözlenmedi. Fingolimod tedavisinden önceki bir yıl içindeki ortalama atak sayısı $0,8 \pm 0,8$ idi. Tedavi sonrası ortalama atak sayısı 6. ayda $0,1 \pm 0,3$, 12. ayda $0,1 \pm 0,3$ ve 24. ayda $0,2 \pm 0,4$ idi (Şekil 2). Fingolimod tedavisi öncesi hastaların ortalama EDSS'si $2 \pm 1,4$ (Min: 0, Maks: 6) idi. Tedaviden sonra ortalama EDSS 6. ayda $1,9 \pm 1,9$, 12 ayda $1,8 \pm 1,4$ ve 24 ayda $1,7 \pm 1,5$ idi (Şekil 3).

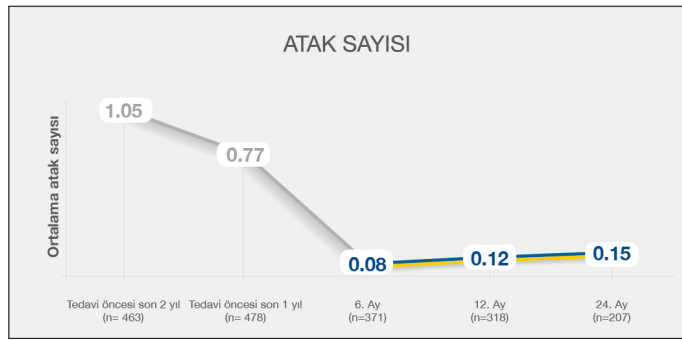
Hastaların 382'sinde (%79,6) enjeksiyon tedavisinden sonra, 46'sında (%9,6) teriflunamid tedavisinden sonra, 16'sında (%3,3) dimetil fumarat tedavisinden sonra, 12 hastada (%2,5) birden fazla birinci basamak



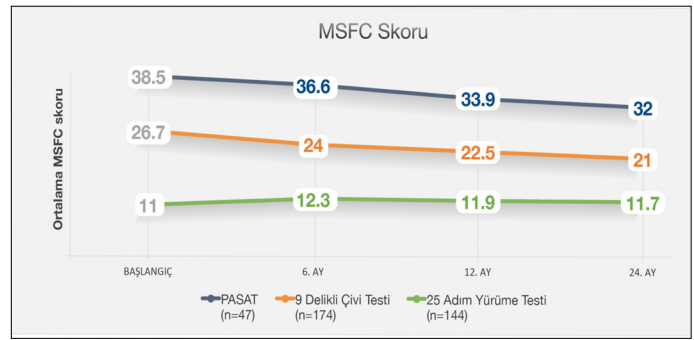
Şekil 1. Fingolimod kullanan MS hastalarının yaş ve klinik form dağılımı.

Tablo 1. Fingolimod kullanan MS hastalarının tedavi öncesi klinik, demografik ve radyolojik özelliklerinin cinsiyete göre karşılaştırılması

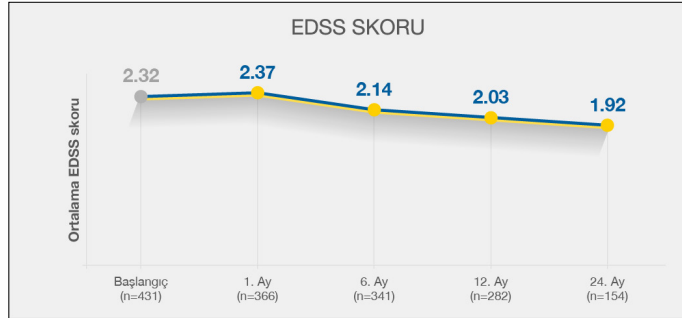
	Kadın (n=331)	Erkek (n=177)	p değeri
Yaş, yıl (medyan, aralık)	38 (16-64)	38 (17-73)	0,953
BMI, kg/m ² (medyan, aralık)	24,1 (14,5-29,7)	25,0 (16,3-22,8)	0,179
Diyastolik, mmHg (medyan, aralık)	70 (46-107)	77 (50-106)	0,003
Sistolik, mmHg (medyan, aralık)	110 (77-160)	120 (90-157)	0,000
EDSS değeri (medyan, aralık)	2 (0-6)	2 (0-5)	0,225
MRG'de Gd+lezyon sayımı (medyan, aralık)	2 (1-11)	2 (1-11)	0,006



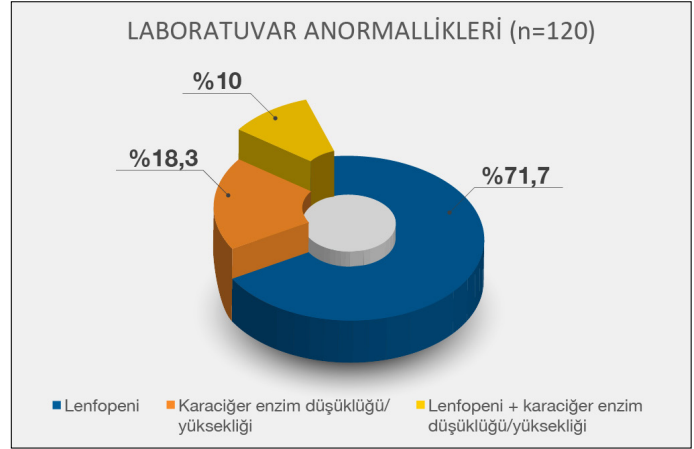
Şekil 2. Fingolimod kullanımından önceki ve sonraki ortalama atak sayısı.



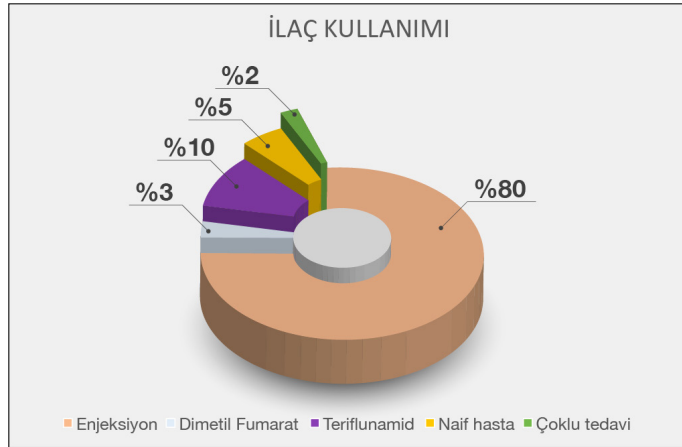
Şekil 5. Fingolimod kullanımından önceki ve sonraki ortalama MSFC değerleri.



Şekil 3. Fingolimod kullanımından önceki ve sonraki ortalama EDSS değerleri.



Şekil 6. Fingolimod kullanımından sonra görülen laboratuvar anormalliklerinin dağılımı.

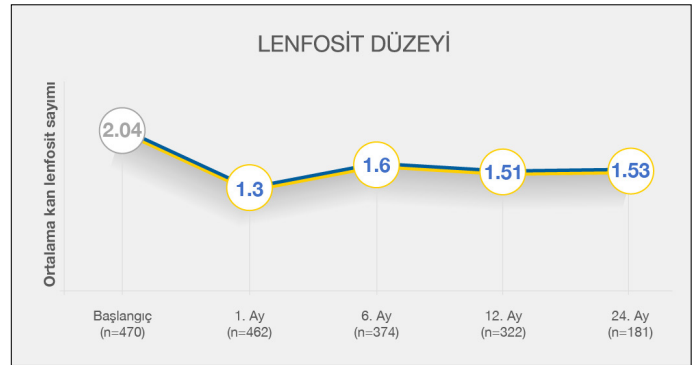


Şekil 4. Fingolimod kullanımından önce hastalar tarafından kullanılan immünomodülatör tedavinin dağılımı.

tedavisine rağmen etkisizlik nedeni ile fingolimod tedavisine geçiş yapılmıştı. Yirmi dört hastada (%5) ise birinci basamakta fingolimod tercih edilmiş ve öncesinde başka bir tedavi kullanılmamıştı (Şekil 4). Fingolimod tedavisine geçilen hastaların 145'i (%30) tedaviye geçmeden bir ay öncesinde kullandıkları ilaç altında atak geçirmişti. Hastaların 339'u (%70) son 6 ay içinde klinik veya radyolojik kötüleşme sonrası fingolimod tedavisine geçmişti.

Hastaların tedavi öncesine göre 6. ay, 12. ay ve 24. ayda MSFC (Dijit sembol testi, 25 adım yürüme testi, PASAT) testinde istatistiksel anlamlı bir değişiklik gözlenmedi (Şekil 5).

Hastaların 354'ünde (%71,8) oturarak, 139'unda (%28,2) yatar pozisyonda fingolimod ilk doz gözlemi yapılmıştı. Hastaların 11'inde (%2,3) bradikardi nedeni ilk doz gözleminin altı saatten uzun sürmesi gerekti. İlk doz gözleminde ilacı kullanmaya engel olabilecek herhangi bir sorun görülmedi. Yaş ve cinsiyet ile ilk doz gözlemi arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi. Fingolimod tedavi süresinde hastaların 49'unda (%10,3)



Şekil 7. Fingolimod kullanımından önceki ve sonraki ortalama lenfosit değerleri.

yan etki gözlemlendi. Görülen yan etkiler sıklık sırasına göre bradikardi, hipotansiyon, baş ağrısı, baş dönmesi, taşikardi şeklindeydi. Kırk dokuz hastanın altısında yan etki nedeni ile tedavi bırakılması gerekirken diğer hastalarda görülen yan etkiler tedavi bırakmayı gerektirmedi.

Hastaların 141'inde (%29,2) fingolimod tedavisi esnasında laboratuvar anormallliği gözlemlendi. Laboratuvar anormallliği olarak 86 hastada lenfopeni ((lenfosit <0,5 bin/uL), 22 hastada karaciğer enzim yüksekliği, 12 hastada ise lenfopeni ve karaciğer enzim yüksekliği gözlemlendi. Hastaların sadece birinde tedavinin 11. ayında MI öyküsü gözlemlendi ve bu hastada ilaca ara verildi (Şekil 6).

Tedavi öncesi kan lenfosit ortalaması 2,0±1,0, kan beyaz küre ortalaması 7,6±6,2'ydi. Ortalama kan lenfosit düzeyi tedavinin birinci ayında düşme gösterdi ve iki yıllık takipte belirli bir düzeyde stabil seyrettiği gözlemlendi (Şekil 7).

TARTIŞMA

MS, genellikle genç erişkin yaş grubunda görülen, atak ve progresyonlarla seyrebilen bir merkezi sinir sistemi hastalığıdır. Hastalığın doğal seyri içerisinde özellikle enflamasyonun ön planda olduğu dönemlerde immünomodülatör tedavilere yanıtın çok daha iyi olduğu görülmektedir (1). Multipl skleroz tedavisinde enjeksiyon, oral ve parenteral tedavilerdeki gelişmelerle birlikte günümüzde hastalara sunulan çeşitliliğin oldukça iyi olduğu görülmektedir. Fingolimod tedavisi, birinci basamak tedavilere yanıt vermeyen RRMS hastalarında ve ayrıca kötü prognozlu bazı RRMS hastalarında birinci basamak tedavide kullanılmaktadır. Türkiye’de son üç yılda fingolimod içeren jenerik ürünlerde artış olduğu ve hastalara sunulmaya başlandığı görülmektedir. Pratik uygulamada benzer etkinlik ve güvenilirliğe sahip olduğu gözlemlenen ilk jenerik fingolimod ile Türkiye’de MS alanında jenerik bir ürünle yağılmış ilk gerçek yaşam verisi çalışmasını gerçekleştirdik. Beş yüz sekiz MS hastasını içeren çalışmamızda sonuçların daha önce orijinal molekül ile 2016 yılında yapılmış gerçek yaşam verileriyle elde edilen bulgularla benzer olduğu gözlenmiştir (15). Çalışmamızda hastaların yaklaşık üçte ikisi kadını ve %92’sinde klinik olarak RRMS vardı. Kadın ve erkek hastaların klinik ve radyolojik özellikleri tedavi öncesi benzerdi. Hastaların önemli bir kısmı fingolimod öncesi kullandıkları diğer immünomodülatör tedavilere rağmen etkisizlik nedeniyle fingolimod tedavisine geçmiştir.

FREEDOMS ve FREEDOMS-2 denemeleri, fingolimodun denendiği ilk plasebo kontrollü faz 3 çalışmalarıdır. Bu çalışmalarda MS hastalarına 24 ay boyunca 0,5 mg ve 1,25 mg dozlarda tedavi uygulanmıştır (16). FREEDOMS çalışmasında 0,5 mg fingolimod alan grupta yıllık atak oranı plasebo grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Çalışmanın MRG kolunda, 24 ay içerisinde T2 ağırlıklı kesitlerde yeni gelişen veya büyümüş lezyonların varlığı açısından bakıldığında, 0,5 mg fingolimod alan grubun plaseboyla kıyaslandığında lezyon yükü üzerinde anlamlı derecede pozitif etki gösterdiği bulunmuştur. Aynı çalışmada 2 yıl içinde Fingolimod’un beyin atrofisine de olumlu etkisi gösterilmiştir. FREEDOMS-2 çalışmasından elde edilen sonuçlar, etkinliğin FREEDOMS çalışmasından elde edilen sonuçlara benzer olduğunu göstermiştir (16,17). Bizim çalışmamızda da yıllık atak hızı üzerine fingolimodun benzer bir etkisi bulunmuştur (17,18).

Tedavi sonrası ortalama atak sayısında 6. aydan itibaren belirgin bir azalma olduğu ve iki yıl süresince bu azalmanın devam ettiği görüldü. Çalışmamızla benzer şekilde Terzi ve ark. tarafından 2016 yılında yapılmış Türkiye gerçek yaşam çalışmasında 1361 hastanın verileri incelenmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre fingolimod tedavisine geçtikten sonraki 2. yılda yıllık atak oranı %88 oranında azalmaktadır (15). (PANGAEA) çalışmasının analiz sonuçlarına göre ise, çalışmamıza benzer şekilde, IFN β veya glatiramer asetat alan hastaların fingolimod tedavisine geçmesinden sonra, hastaların yıllık atak sıklığının 4. yılda yaklaşık %80 oranında azaldığı görülmektedir (19).

Ortalama EDSS açısından, tedavinin 6. ayından itibaren EDSS’de azalma olduğu ve bu durumun iki yıl süresince sabit kaldığı görüldü. Türkiye’de ilki ve ark. tekrarlayan Multipl Sklerozlu çocuklarda fingolimod gerçek yaşam verilerine bakıldığında, atak sıklığı ve EDSS açısından çalışmamıza benzer sonuçlar bildirilmiştir. Hastaların fingolimod kullanımı öncesi ortalama yıllık atak sıklığı 1,9 iken fingolimod tedavisi ile sıfır olduğu görülmüştür (9). Multipl skleroz tedavisinde en önemli etkinlik parametreleri olan fingolimodun atak ve progresyon üzerine olumlu etkisi, tedaviye olumlu yanıtın bir göstergesi olarak değerlendirilebilir. Hastaların iki yıllık tedavi süresi boyunca dijital sembol testi, 25 adım yürüme testi ve dokuz delikli çivi testi de etkinlik açısından değerlendirildi. İki yıl içerisinde bu parametrelerde herhangi bir kötüleşme olmadığı gözlemlendi. Elde edilen tüm bu etkinlik verileri, fingolimod ile elde edilen sonuçların, Türkiye’deki orijinal molekül ile elde edilen gerçek yaşam veri sonuçlarının yanı sıra

dünyadaki klinik çalışmalardan elde edilen veriler ve gerçek yaşam verileriyle benzer olduğunu göstermiştir.

Güvenlik parametreleri açısından da hem klinik çalışmalar hem de gerçek yaşam verisi çalışmalarına benzer sonuçlar gözlemlendi. Çalışmamızda ilk doz uygulamalarında bradikardi görülen olgular olmakla birlikte ilaç bırakmayı gerektiren bir durumla karşılaşılması. Literatür yan etkiler açısından değerlendirildiğinde, bizim çalışmamızla benzer şekilde Fingolimod kullanımı sonucunda ilk doz bradikardisi, lenfopeni gibi sorunlar dışında yan etkinin gözlenmediği ve ilk doz monitörizasyonu sırasında hastalarda yan etki izlenmediği sonucuna varılmıştır (9,18,20). Laboratuvar parametrelerinde beklendiği gibi en sık laboratuvar bulgusu lenfopeni idi. Bununla birlikte çalışmamızda hastalarda ilaç kesilmesini gerektirecek ciddi bir lenfopeni ile karşılaşılması.

Sonuç

Sonuç olarak, gözlemlenen etkinlik ve güvenilirlik sonuçları, fingolimod aktif bileşen ile ilk eşdeğeri açısından literatürdeki klinik çalışma verilerine ve gerçek yaşam verilerine benzerdi. Multipl skleroz hastalarında; fingolimod tedavisi hastaların klinik ve radyolojik bulguları dikkate alınarak etkin ve güvenli bir şekilde kullanılabilir.

Sınırlıklar

Tüm hastalara MSFC uygulanmadığı için MSFC değerlerinde anlamlı bir bulgu elde etmek mümkün olmamıştır.

Teşekkür: Bu çalışmaya desteklerinden dolayı Hadi Çelikay, Gülşah Topbaş, Müjgan Bartu, Ezgi Bedir, Narin Zekir, Yasemin Törüm, Şeyma Alacaçayır’a teşekkür ederiz.

SANOVEL’e yayın sürecini finanse ettiği için teşekkür ederiz.

Etik Komite Onayı: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun 13.06.2020 tarih ve 2020/420 sayılı kararı ile izin alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- MT, EMH, SŞ; Tasarım- MT, SŞ, EMH; Denetleme- MT, EMH, SŞ; Kaynaklar- (-); Malzemeler- MT; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- CB, VÇ, AA, YB, CU, RT, NY, HE, SB, MS, DK, SG, BPB, BÖ, SM, NKİ, SÖ, ŞY, SS, ŞAT, MÇ, MFY, TKY, AÖS, ŞFG, EG, AÜ, NB, KA, MKT, BK, GS; Analiz ve/veya Yorum- YT; Literatür Taraması- MT, EMH, SŞ; Yazıyı Yazan- MT, EMH; Eleştirel İnceleme- SŞ.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: SANOVEL tarafından destek sağlandı.

KAYNAKLAR

1. Efendi H, Kuşcu DY. Turkish neurological society. Multiple sclerosis diagnosis and treatment guide. İstanbul: Galenos Yayınevi; 2018. https://www.noroloji.org.tr/TNDDData/Uploads/files/MS_tan%C4%B1%20ve%20tedavi%202018.pdf
2. Kaymakamzade B, Kilic AK, Kurne AT, Karabudak R. Progressive onset multiple sclerosis: Demographic, clinical and laboratory characteristics of patients with and without relapses in the course. *Noro Psikiyatr Ars.* 2019;56:23–26. [Crossref]
3. Demir GA, Turkoglu R, Saip S, Yüceyar N, Efendi H, Turan ÖF ve ark. A 12-month, open label, multicenter pilot study evaluating fingolimod treatment in terms of patient satisfaction in relapsing remitting multiple sclerosis patients - FINE trial. *Noro Psikiyatr Ars.* 2019;56:253–257. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31903032/> [Crossref]
4. Goldenberg MM. Multiple sclerosis review. *P T.* 2012;37:175–184. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3351877/>
5. Thomas K, Proschmann U, Ziemssen T. Fingolimod hydrochloride for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2017;18:1649–1660. [Crossref]
6. Patti F. Optimizing the benefit of multiple sclerosis therapy: The importance of treatment adherence. *Patient Prefer Adherence.* 2010;4:1–9. [Crossref]
7. Pelletier D, Hafler DA. Fingolimod for multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2012;366:339–347. [Crossref]
8. Compston A, McDonald I, Noseworthy J, Lassmann H, Miller DH, Smith KJ ve ark. *McAlpine’s multiple sclerosis.* 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier; 2006.

9. Duman İlki C, Gündüz T, Kürtüncü M, Yapıcı Z, Sencer S, Eraksoy M. Fingolimod therapy for pediatric relapsing-remitting multiple sclerosis: A real-life study. *Turk J Neurol*. 2020;26:34–38. [Crossref]
10. Saida T, Itoyama Y, Kikuchi S, Hao Q, Kurosawa T, Ueda K ve ark. Long-term efficacy and safety of fingolimod in japanese patients with relapsing multiple sclerosis: 3-year results of the phase 2 extension study. *BMC Neurol*. 2017;17:17. [Crossref]
11. Aktas O, Küry P, Kieseier B, Hartung H-P. Fingolimod is a potential novel therapy for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2010;6:373–382. [Crossref]
12. Chitnis T, Arnold DL, Banwell B, Brück W, Ghezzi A, Giovannoni G ve ark. Trial of fingolimod versus interferon beta-1a in pediatric multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2018;379:1017–1027. [Crossref]
13. Altunrende B, Birday E, Kasap M, Akman Demir G. Use of fingolimod in the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. *Turk J Neurol*. 2017;23:176–185. [Crossref]
14. Ertaş AC. The retrospective evaluation of effectiveness of fingolimod and teriflunomide treatments in multiple sclerosis patients [Specialization in Medicine Thesis]. Bursa: Uludağ University, Department of Neurology; 2017. 59 p.
15. Terzi M, Kurtuncu M, Eraksoy M, Karabudak R, Tuncer A, Altunrende B ve ark. Real-life data from efficacy of fingolimod treatment in multiple sclerosis patients in Turkey. Paper presented at: Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. London, United Kingdom; 2016.
16. Calabresi PA, Radue E-W, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder TA ve ark. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014;13:545–556. [Crossref]
17. U.S. National Library of Medicine. A study to evaluate efficacy, safety, and tolerability of alemtuzumab in pediatric patients with RRMS with disease activity on prior DMT (Lemkinds). Updated 2017, cited 2021 July 28. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03368664>.
18. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung H-P, Khatri BO, Montalban X ve ark. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362:402–415. [Crossref]
19. Ziemssen T, Albrecht H, Haas J, Klotz L, Lang M, Lassek C ve ark. 4 years PANGAEA: effectiveness update of a 5-year non-interventional study on the daily use of fingolimod in Germany. In: Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. 32nd ed. London, United Kingdom; 2016. p.14–17. <https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2016/32nd/145906/tjalf.ziemssen.4.years.pangaea.effectiveness.update.of.a.5.year.html>
20. Kappos L, Radue E-W, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P ve ark. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362:387–401. [Crossref]