



Ataklı Yineleyici Multipl Sklerozlu Çocuklarda Fingolimod Tedavisi: Gerçek Yaşam Verisi

Fingolimod Therapy for Pediatric Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Real-Life Study

● Canan Duman İlki¹, ● Tuncay Gündüz¹, ● Murat Kürtüncü¹, ● Zuhul Yapıcı¹, ● Serra Sencer², ● Mefküre Eraksoy¹
¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Çocukluk çağı multipl sklerozunda (MS) klinik çalışmalar erişkinlere göre çok sınırlıdır. Bu hasta grubunda birinci basamak enjeksiyon tedavileri her ne kadar iyi tolere edilseler de enjeksiyonun çocuklar için oluşturduğu zorluk ve yan etkiler nedeni ile hastaların uzun süreli tedavisinde zorluklar yaşanmaktadır. Enjeksiyon tedavileri ile karşılaştırıldığında oral tedaviler kullanım ve yan etki açısından genel olarak daha iyi tolere edilmektedir. Bu çalışmanın amacı, 18 yaş altında fingolimod tedavisi almış olan ataklı-yineleyici MS'li (RRMS) hastaların klinik özelliklerini ve tedavi sonuçlarını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada fingolimod tedavisi almış 22 RRMS hastasının klinik kayıtları incelendi. Hastalar Şubat 2015 ve Aralık 2018 tarihleri arasında prospektif olarak takip edildi. Hastalar fingolimod tedavisi öncesi ve sonrası atak sıklığı, Genişletilmiş Engellilik Durum Ölçeği (EDSS) skorları, kranial ve servikal manyetik rezonans görüntülemeleri ve yan etkiler bakımından değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 13 (%59) kız ve 9 (%41) erkek hastanın ortanca yaşları 18 (değişim aralığı: 10-21) idi. Hastaların fingolimod tedavisi aldıkları sürenin ortancası 2,5 (değişim aralığı: 1,3-3,9) yıldır. Hastalık başlangıç yaşı ortancası 13 (değişim aralığı: 8-17) idi. On beş hasta (%68) fingolimod öncesinde birinci basamak tedavi almıştı. Daha önce tedavi almış olan hastaların %33'ünde etkisizlik, %40'unda yan etkiler, %27'sinde ise yan etki ve etkisizlik sebebiyle fingolimoda geçildi. Hastaların %32'sinde fingolimod ilk basamak tedavi olarak başlandı. Fingolimod tedavisi altında toplam üç hastada tekrarlayan ataklar izlendi. Hastaların fingolimod öncesinde yıllık atak sıklığı (ARR) ortancası 1,9 (değişim aralığı: 0,3-8,0) iken fingolimod tedavisiyle ARR sıklığı 0 (değişim aralığı: 0-2,0) idi (Wilcoxon'ın işaretli sıra testi; p<0,001). Fingolimod öncesinde EDSS ortancası 1,5 (değişim aralığı: 1,0-4,0) iken, tedavi sonrasındaki EDSS 1,5 (değişim aralığı: 1,0-5,0) idi (Wilcoxon'ın işaretli sıra testi; p=0,3). İlk doz monitorizasyonu sırasında hastaların hiçbirinde yan etki izlenmedi.

Sonuç: Çalışmamız fingolimodun çocukluk çağı MS'inde etkin ve güvenli bir tedavi alternatifi olduğunu desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Çocuk ve ergen multipl skleroz, fingolimod, gerçek yaşam verisi

Abstract

Objective: Clinical studies in childhood multiple sclerosis (MS) are very limited compared with adults. Although first-line injection therapies are well tolerated in this patient group, there are difficulties in the long-term treatment of patients due to the difficulty and adverse effects of injections for children. Oral therapies are better tolerated for use and adverse effects compared with injection therapies. This study aimed to evaluate the clinical features and treatment outcomes of patients aged under 18 years with relapsing-remitting MS (RRMS) who received fingolimod treatment.

Materials and Methods: In this study, the clinical records of 22 patients with RRMS who received fingolimod treatment were examined. The patients were prospectively followed up between February 2015 and December 2018. The patients were evaluated in terms of relapse rate, Expanded Disability Status Scale (EDSS) scores, brain and cervical magnetic resonance imaging, and adverse effects before and after fingolimod treatment.

Results: The median age of 13 (59%) female and 9 (41%) male patients was 18 (range: 10-21) years. The median fingolimod treatment duration was 2.5 (range: 1.3-3.9) years. The median age of disease onset was 13 (range: 8-17) years. Fifteen patients (68%) received a first-line treatment prior to fingolimod. The reason for switching to fingolimod was inefficacy in 33%, adverse effects in 40%, and both in %27 of patients. In 32% of patients, fingolimod was started as a first-line treatment. A total of three patients had recurrent relapses under treatment with fingolimod. The median annualized relapse rate (ARR) before fingolimod was 1.9 (range: 0.3-8.0), and the ARR with fingolimod was 0 (range: 0-2.0) (Wilcoxon's signed-rank test; p<0.001). The median EDSS was 1.5 (range: 1.0-4.0) before fingolimod, and the EDSS after treatment was 1.5 (range: 1.0 to 5.0) (Wilcoxon's signed rank test; p=0.3). None of the patients had any adverse effects during the first dose monitoring.

Conclusion: Our study shows that fingolimod is an effective and safe treatment alternative in childhood MS.

Keywords: Child and adolescent multiple sclerosis, fingolimod, real-world evidence

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Canan Duman İlki, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 534 450 45 80 E-posta: cananduman-cd@hotmail.com ORCID: orcid.org/0000-0001-5531-5817

Geliş Tarihi/Received: 29.03.2019 **Kabul Tarihi/Accepted:** 31.07.2019

©Telif Hakkı 2020 Türk Nöroloji Derneği
Türk Nöroloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Giriş

Pediyatrik yaş grubundaki (<18 yaş) multipl skleroz (MS) hastalarının prognozu oldukça değişiklik gösterebilmektedir. Çoğu çalışmada çocuk yaşta başlayan MS'in erişkinlere göre daha sık ataklarla seyrettiği gösterilse de bazı çalışmalar özellikle ilk beş yılda atak sayısının erişkinlere göre daha az olduğunu ve Genişletilmiş Engellilik Durum Ölçeği'nin (EDSS) erken dönemde daha stabil olduğunu göstermektedir (1,2,3). Her ne kadar hastalık seyri daha yavaş olsa da pediyatrik MS hastalarında özürüllük ve sekonder progresyon yaşı erişkinlere göre yaklaşık 10 yıl daha erken olup, hastaların kognitif açıdan da erişkin MS'lere göre prognozlarının daha kötü olduğu gösterilmiştir (3,4).

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı'nda 16 yaş öncesi tanı almış 143 hastanın değerlendirildiği çalışmamızda ilk beş yıldaki atak sayısının özellikle 12 yaş altında daha seyrek olduğu, ancak hastaların geri dönüşümsüz özürüllük ve sekonder progresyona erişkinlere göre çok daha erken yaşlarda ulaştığı görülmüştür (5).

Yeterli sayıda plasebo kontrollü randomize çalışmanın olmamasına karşın erişkinlerde kullanılan yeni nesil tedaviler pediatrik hastalarda da kullanılmaktadır. Bu ilaçların çocuk çağı MS'indeki etkinliği, güvenilirliği, hasta uyumu ve uzun dönem yan etkileri açısından henüz yeterli bilgi bulunmaması nedeniyle hastaların nasıl takip edilmesi gerektiği konusu belirsizliğini korumaktadır (6,7).

Enjeksiyon yolu ile uygulanan birinci basamak tedaviler genel olarak bu yaş grubunda iyi tolere edilebilirken, enjeksiyon ile ilişkili yan etkiler ve düşük etkinlik bu ilaçların kullanımını sınırlamaktadır. Enjeksiyon tedavilerinin Amerikan İlaç Dairesi (FDA) tarafından 18 yaş altı hastalar için henüz onayı olmamakla birlikte Avrupa İlaç Ajansı 12 yaş üstü hastalarda kullanımını desteklemektedir (8). Her ne kadar, etkinlik ve güvenilirlik açısından randomize kontrollü çift kör çalışma bulunmasa da interferon beta ve glatiramer asetat çocuklarda bugüne kadar en fazla kullanılan birinci basamak tedavilerden olmuştur.

Fingolimod tedavisi enjeksiyon tedavileri ile karşılaştırıldığında hem yan etki hem de etkinlik açısından birinci basamakteki enjeksiyon tedavilerine göre daha iyi tolere edilmesi ve etkinliğinin daha fazla olması nedeniyle ön plana çıkmaktadır (9,10).

Fingolimod sfingozin-1-fosfat reseptörüne bağlanarak lenfositlerin lenf nodlarından transmigrasyonunu engellemektedir. Periferik lenfosit deplezyonunun merkezi sinir sistemindeki hasarı engellediğine inanılmaktadır. Buna karşın son bulgular ilacın etkisini sadece periferik lenfosit deplezyon üzerinden yapmadığı, aynı zamanda lenfosit kompozisyonunu da değiştirdiğini desteklemektedir.

Fingolimod genellikle iyi şekilde tolere edilse de nadiren bradikardi, lenfopeni, maküler ödem, enfeksiyonlar ve transaminaz yükselmesi gibi ciddi yan etkilere de neden olabilmektedir (11). Bu yan etkilerin takibi belirli protokollerle yapılmasına karşın, pediatrik popülasyonun nasıl takip edilmesi gerektiği belirsizlikler içermektedir.

Çocukluk çağında önümüzdeki yıllarda giderek daha fazla kullanım alanı bulması beklenen fingolimodla ilgili çalışmaların sayısı çok azdır. Çalışmamız bu eksikliğin kısmen de olsa giderilmesi maksadı ile planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Şubat 2015 ile Aralık 2018 arasında 18 yaş altında fingolimod başlanan 22 ataklı-yineleyici MS (RRMS) hastası dahil edildi. Hastalar 2010 McDonald ve Uluslararası Pediatrik MS çalışma grubunun 2013 kriterlerine göre kesin MS tanısı alan hastalar içinden seçildi. Hastaların yaş, cinsiyet, hastalık başlangıç yaşı, fingolimod başlangıç yaşı, fingolimoddan önce kullandığı hastalık kontrol edici tedavi, MS Ağırlık Ölçeği ("Multiple Sclerosis Severity Score", MSSS) ve beyin omurilik sıvısı (BOS) bulguları kaydedildi.

Hastaların fingolimod tedavisi öncesi ve sonrası yıllık atak sıklığı ve EDSS puanları Wilcoxon'ın işaretli sıra test "Wilcoxon signed-rank test" kullanılarak karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık p değeri 0,05 altında ise kabul edildi.

Bulgular

Toplam 13 (%59) kız, 9 (%41) erkek hastanın verisine ulaşıldı. Hastaların Aralık 2018'deki yaş ortancası 18 (değişim aralığı: 10-21) idi. Hastalık başlangıç yaşı ortancası 13 (değişim aralığı: 8-17), fingolimod başlandığında hastalık süresi ortancası 0,8 yıl (değişim aralığı: 0,2-4,6) idi. Hastaların son vizitte MSSS değeri ortancası 3,3 (değişim aralığı: 1,8-8,4) idi (Tablo 1).

On hastaya BOS incelemesi yapıldı ve hepsinin BOS oligoklonal bant incelemesinin pozitif (patern 2) olduğu saptandı.

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Kız/erkek (n=22)	13/9
Hastalık başlangıç yaşı ¹	13 (8-17)
Hastalık süresi (yıl) ¹	4 (2-9)
İlk klinik bulgu	
Motor	1
Duysal	6
Motor + duysal	5
Optik nörit	4
Polisemptomatik	1
Beyin sapı	4
Serebellar	1
Fingolimod başlangıç yaşı ¹	14,5 (8,3-17,5)
Fingolimod kullanma süresi (yıl) ¹	2,5 (1,3-3,9)
ARR (fingolimod öncesi vs. fingolimod sonrası) ¹	1,9 (0,3-8,0) vs. 0 (0-2-0) (p<0.001) ²
EDSS (fingolimod öncesi vs. fingolimod sonrası) ¹	1,5 (1,0-4,0) vs. 1,5 (1,0-5,0) (p=0,30) ²
Lenfopeni (<200/mm ³) izlenen hasta sayısı	1
Yeni T2 ve kontrast tutan T1 lezyonlu hasta sayısı	2
¹ Dağılımlar ortanca (değişim aralığı) olarak verilmiştir.	
² p değerleri Wilcoxon'ın işaretli sıra testi kullanılarak hesaplanmıştır.	
ARR: Ortalama yıllık atak sıklığı (annualised relapse rate), EDSS: Genişletilmiş Özürüllük Durum Ölçeği	

On beş hasta (%68) daha önce bir birinci basamak tedavi almıştı; üç hasta glatiramer asetat ve 12 hasta interferon beta kullanmıştı. Bir hasta ise daha önce hem interferon beta hem de dimetil-fumarat kullanmıştı. Enjeksiyon tedavileri sırasında en sık görülen yan etkiler enjeksiyon yeri reaksiyonu, ciddi grip benzeri semptomlar ve patolojik yorgunluk gibi yan etkilerdi. Hastalardan beşinin (%33) tekrarlayan ataklar, altısının (%40) yan etkiler, dördünün (%27) ise tekrarlayan ataklar ve yan etkiler nedeniyle tedavisi fingolimod ile değiştirildi. Yedi hastaya (%32) fingolimod ilk basamak tedavi olarak başlandı.

Takipleri sırasında sadece üç hastada relaps olduğu izlendi. Bu hastalardan biri dokuz yaşında bir kız çocuğu idi, steroid ihtiyacı oluşturan sık relapslar ve radyolojik progresyon sebebi ile 1,4 yıl fingolimod aldıktan sonra tedavisi natalizumaba değiştirildi. Diğer iki hastada hafif düzeyde duysal ataklar olmasına karşın fingolimod kullanılmaya devam edildi.

Hastaların fingolimod sonrası yıllık atak sıklığı ortancası 0 (değişim aralığı: 0-2,0), iken, tedavi öncesindeki yıllık atak sıklığı ortancasının 1,9 (değişim aralığı: 0,3-8,0) olduğu saptandı (Wilcoxon'ın işaretli sıra testi; $p < 0,001$). Fingolimod başlamadan hemen önceki ortanca EDSS skorunun 1,5 (değişim aralığı: 1,0-4,0), fingolimod sonrasındaki ortanca EDSS skorunun 1,5 (değişim aralığı: 1,0-5,0) olduğu izlendi (Wilcoxon'ın işaretli sıra testi; $p = 0,3$).

Hastaların ilk doz monitorizasyonu sırasında herhangi bir yan etki gözlenmedi. On üç yaşındaki bir erkek hastada ilk doz sırasındaki minimum kalp hızının 53/dakika ve 6. saatte 58/dakika olduğu saptandı. Aynı hastanın takiplerinde bradikardisinin ortadan kalktığı izlendi. Lenfosit sayısının sekiz yaşında bir erkek

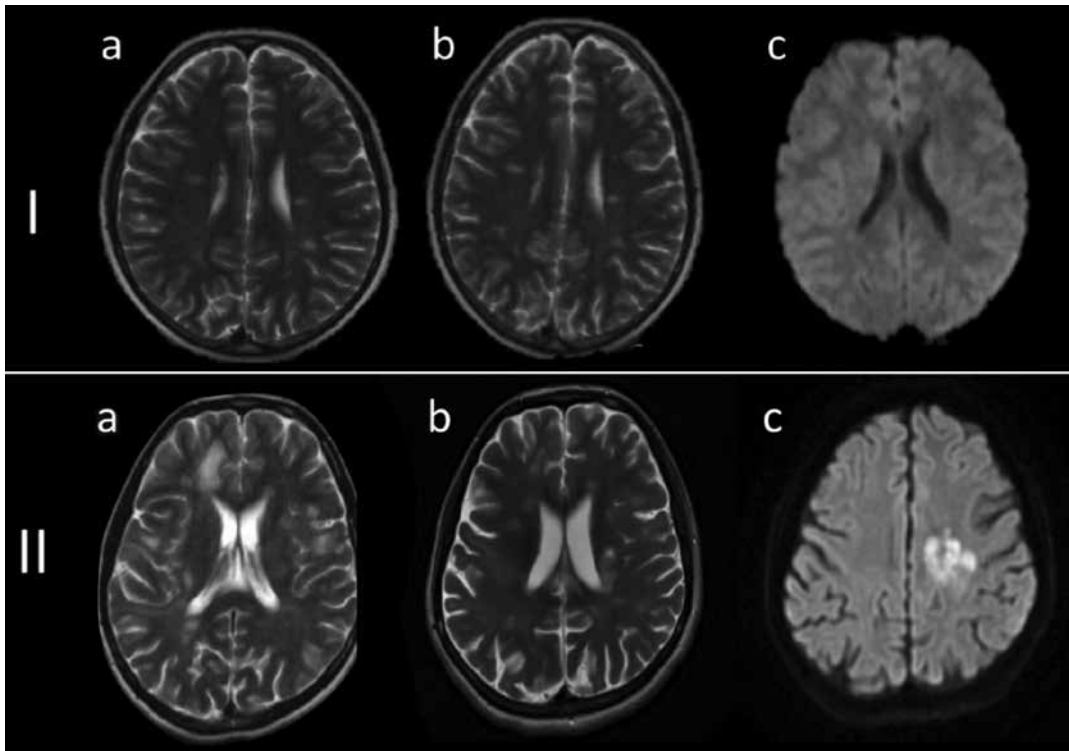
hastada $200/\text{mm}^3$ düzeyine düşmesi nedeni ile tedavisine günaşırı 0,5 mg olarak devam edildi ve bu tedavi altında da hasta stabil seyretti. Bu üç örnek dışında diğer hastaların lenfosit sayılarının $300/\text{mm}^3$ üzerinde seyrettiği gözlemlendi. Hiçbir hastada maküler ödem izlenmedi.

Hastaların en az iki beyin ve servikal spinal kord manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) mevcuttu. İki dışında hastaların fingolimod tedavisi sonrasında MRG'lerinde yeni bir lezyon gelişmediği saptandı. Radyolojik olarak aktif olan hastalarından biri 18 yaşında bir kız çocuğu iken, diğeri dokuz yaşındaki sık klinik ataklar geçiren ve natalizumab tedavisine geçilen hasta idi (Şekil 1).

Fingolimod tedavisinin iyi şekilde tolere edilmesinin yanı sıra hastalarda ciddi bir enfeksiyonunun da gelişmediği izlendi.

Tartışma

Fingolimod erişkin MS hastalarında etkili ve güvenli bir tedavidir (8,9). Yakın bir zamana kadar pediatrik MS hastalarında yeterli verisi olmayan bu tedavi, 2018 yılında tamamlanmış olan PARADIGMS çalışması sayesinde Mayıs 2018'de FDA tarafından pediatrik hastalarda da kullanım onayı alan ilk oral tedavi olmuştur (12). Türkiye'de Nisan 2011'den beri sadece erişkin hastalar için onayı olan fingolimod tedavisi halen ancak sınırlı hasta gruplarında endikasyon dışı başvuru onayı sayesinde kullanılabilir. Halen RRMS'li çocuk hastalarda birçok faz 2 ve faz 3 çalışma sürmektedir. Bunlardan sadece bazıları günümüzde yayın aşamasına gelmiştir. Bunlardan biri olan FOCUS çalışmasında dimetil-fumarat 22 pediatrik MS hastasına verilmiştir. Bir faz 2



Şekil 1. I) Fingolimod kullanmadan önce (a ve b). Fingolimod başlandıktan bir yıl sonra kontrol manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yeni lezyon izlenmedi (c). II) Fingolimod kullanmadan önce (a ve b). Kontrol MRG'de yeni difüzyon kısıtlayan lezyon nedeni ile natalizumaba geçildi (c)

çalışması olan denemenin çalışmasının 8 ve 24 haftalık sonuçları yakın zamanda yayımlanmıştır (13). Buna göre yan etki profili erişkinlere benzer olmak üzere MRG aktivitesi ve klinik açıdan dimetil-fumaratın etkili olduğu görülmüştür. Halen süregelen bir diğer çalışma da teriflunomid ile yapılan bir denemedir. Aralarında Türk MS hastalarının da olduğu 165 hastanın çalışmaya dahil olduğu TERIKIDS çalışması plasebo kontrollü, çift kör randomize bir şekilde 96 haftalık bir deneme olarak dizayn edilmiştir (14). Bir diğer devam eden çalışmada da (CONNECT denemesi) dimetil-fumarat interferon beta-1a ile karşılaştırılmaktadır (15). Bu çalışmanın 2020 yılında sonuçlanması beklenmektedir. Son olarak, 50 hastanın dahil edildiği bir faz 3 çalışması olan LEMKIDS denemesinin sonuçlarının 2025'de yayınlanması beklenmektedir (16).

Fingolimodun denendiği ilk plasebo kontrollü faz 3 çalışmaları olan FREEDOMS ve FREEDOMS-2 denemelerinde erişkin MS hastalarına 24 ay boyunca 0,5 mg ve 1,25 mg dozunda tedavi verilmiştir (9,10). FREEDOMS çalışmasında aktif tedavi alan hastalarda yıllık relaps hızında plaseboya göre düşük dozda %54, yüksek dozda %60 düzeyinde azalma olduğu gözlenmiştir. Bakılan tüm radyolojik parametrelerde de düzelmeye izlenmesinin yanı sıra altı aylık özürüllük progresyonunda %37 azalma, beyin atrofisinde de %35 düzeyinde azalma ile fingolimodun etkinliğini gösteren sonuçlara ulaşılmıştır. FREEDOMS-2 çalışmasında da FREEDOMS çalışmasının sonuçlarına benzer düzeyde etkinliğin olduğu izlenmiş olmasına karşın tedavinin özürüllük üzerine etkisi gösterilememiştir. Her iki çalışmada da fingolimodun iki dozu arasında etkinlik açısından bir fark olmamasına karşın, yan etki profillerinin düşük doz lehine daha iyi olduğu izlenmiştir.

Fingolimodun aktif bir tedavi ile karşılaştırıldığı ilk çalışma olan TRANSFORMS denemesinde 342 erişkin MS hastasında fingolimod ve interferon beta-1a 30 µg tedavileri karşılaştırılmıştır. Fingolimod grubunda yıllık relaps hızının plasebo grubuna göre %51 düzeyinde daha az olduğu izlenmiştir. İlaçlar arasında özürüllük açısından bir fark olmadığı gözlenmiştir (17).

Bu üç çalışmanın alt grup analizlerinde; fingolimodun erken dönemde başladığında (hastalık süresi <3 yıl) atak sıklığı ve MRG lezyonları açısından daha etkili olduğu görülmüştür (18). Fingolimodun erken başladığında etkinliğinin artmasının yaş, immün sistem ya da erken dönemdeki hastalık yükü ile ilgili olabileceği ile ilgili fikirler olmakla birlikte net bir açıklaması henüz yoktur. Diğer bir alt grup analizinde ise, plasebo ile karşılaştırıldığında 40 yaş öncesinde ortalama yıllık atak sıklığındaki (ARR) azalmanın (%64), 40 yaş sonrasına göre (%35) çok daha fazla olduğu görülmüştür (19). Bu çalışmalar 18-55 yaş aralığındaki hastaları kapsamakla birlikte, alt grup analizlerindeki bu sonuçlar ile, fingolimod gibi bazı ilaçların erken yaşta başladığında daha ileri yaştaki hastalara göre daha etkili olabileceği düşünülebilir.

On sekiz yaş altı çocuklarda, fingolimod kullanımı ile ilgili ilk çalışma 2015 yılında Brezilya'dan bildirilmiştir. Bu çalışmada, 17 RRMS'li hastaya ortalama 8,6 ay boyunca tedavi verilmiştir. Bu hastalar arasında, sadece bir hastanın, 14 ay fingolimod kullandıktan sonra yeni bir atak yaşadığı, diğer hastaların ise ataksız kaldığı ve ciddi bir yan etki gelişmediği bildirilmiştir (20).

Almanya'da yapılan, yüksek aktiviteli pediatrik MS hastalarına natalizumab ve fingolimodun verildiği gözlemsel bir çalışmada fingolimod kullanan 23 hasta vardır ve bu hastaların yedisi daha

önce natalizumab kullanmış olup fingolimoda geçiş yapmıştır. Fingolimod grubunda atak hızında azalma %75 düzeyinde olup, yeni T2 lezyon sayısında azalma %81 ve kontrast tutan T1 lezyon sayısında azalma %93 olarak bildirilmiştir (21).

2005'ten sonra kullanılmaya başlanan hastalık düzenleyici tedavilerin pediatrik MS hastalarında kullanımı ve sonuçları ile ilgili yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada, fingolimod ve natalizumab, dimetil-fumarat, teriflunomid, daklizumab, rituksimab ve alemtuzumab gibi ilaçları alan hastalarda, etkinlik ve kısa dönem yan etkiler değerlendirilmiştir. Bu ilaçlar arasında en fazla yan etki dimetil-fumarat kullananlarda görülmüştür. Bu yan etkiler içinde en sık olanlar erişkinlerdekine benzer şekilde gastrointestinal semptomlar, deride geçici kızarma ve yanma "flushing" olarak bildirilmiştir. Toplam 1.019 hastadan oluşan grupta 14'ü naif olmak üzere toplam 37 hasta fingolimod almış ve bir hastada ilk doz sırasında aritmi gözlenmiştir. Genel olarak bakıldığında fingolimodun kısa dönem yan etkilerinin erişkinlerden farklı olmadığı dikkati çekmektedir (22).

Fingolimodun pediatrik MS çalışmalarında denendiği tek faz 3 çalışma olan PARADIGMS çalışmasına toplam 25 ülkeden, 10-18 yaş arasında 215 çocuk hasta alınmıştır (20). Fingolimodun 0,5 mg/kg'lık dozu (40 kg'nin altındakilere 0,25 mg/gün) interferon beta-1a (intramüsküler, haftada bir) ile karşılaştırılmıştır. Çalışmadaki ortalama ilaç kullanma süresi 18 aydır. Çalışma sonunda ortalama ARR sayısının interferon beta grubunda 0,67, fingolimod grubunda 0,12 olduğu görülmüştür. Ayrıca, 24 ay süresince fingolimod tedavisi alan hastaların %86'sının ataksız kaldığı görülmüştür. İnterferon alan hastalara göre fingolimod alan hastalarda yeni T2 lezyon sayısında %53, yeni kontrast tutan T1 lezyon sayısında %66 düzeyinde azalma olduğu saptanmıştır. Çalışmada üç aylık özürüllük progresyonunda da %77'lik bir farkın olduğu dikkati çekmektedir. Tüm yan etkiler interferon beta-1a grubunda %95 oranında gözlenirken, fingolimod grubunda %88 oranında gözlenmiştir. Ancak ciddi yan etkilerin (nöbet, agranülozitoz, ikinci derece atriyoventriküler blok, hipersensivite) fingolimod grubunda (%17,8), interferon beta-1a grubundan (%9,3) daha fazla olduğu izlenmiştir.

Çalışmamız ile pediatrik RRMS'li hastalarda fingolimodun denendiği diğer çalışmalar arasında her ne kadar yöntemsel farklılıkları olsa da sonuçlar açısından benzerlikler olduğu dikkati çekmektedir. Çalışmamıza dahil edilen 22 hastanın uzun dönemde sadece üçünde atak izlenmesi fingolimodun pediatrik popülasyonda da en az erişkinlerde olduğu kadar etkin bir tedavi olduğunu desteklemektedir. Çalışmamıza dahil edilen hastaların takip sürelerinin (ortalama 2,7 yıl) Brezilya kohortu ve PARADIGMS çalışmalarına alınan hastalara göre daha uzun olması da fingolimodun uzun vadede de etkinliğini koruduğu bilgisini desteklemektedir. Ayrıca, çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması her ne kadar diğer çalışmalardakine benzer olsa da 10 yaş altında bir olgunun da olması önemini arttırmaktadır.

Yan etkiler açısından değerlendirildiğinde de lenfopeni ve ilk doz bradikardisi gibi sorunlar dışında önemli bir yan etkinin izlenmemesi fingolimodun pediatrik popülasyonda da güvenilir bir tedavi alternatifi olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızın, açık etiketli, gözlemsel bir çalışma olması ve olgu sayısının nispeten az olması çalışmayı sınırlandıran yönlerdir. Türkiye'de 0,25 mg'lik dozun bulunmaması ve ilacın kapsül formunda olması nedeni ile hastalarımıza uygulanan doz

erişkinlerdeki ile aynı miktarda tutulmuştur (0,5 mg/gün). Oysa PARADIGMS çalışmasında 40 kg altı çocuklarda fingolimod dozu 0,25 mg olarak belirlenmiştir. Bu nedenle, 10 yaş altı bir çocukta standart doz ile 200/mm³ düzeyinde lenfopeni gelişmesi üzerine doz gün aşırı 0,5 mg'ye düşülmek zorunda kalınmıştır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bilgilerimize göre, RRMS'li çocuk yaş grubunda iki yıldan uzun fingolimod kullanımına ilişkin etkinlik, uyum ve yan etkilere ilişkin veri bulunmamaktadır. Fingolimodun bu yaş grubunda, uzun süreli etkinliğinin, güvenilirliğinin, uyum ve yan etkilerinin (maküler ödem, gelişmekte olan bağışıklık sistemi üzerindeki etkiler gibi) değerlendirilmesi önem taşımaktadır.

Sonuç

Sonuç olarak, bu açık etiketli gözlem çalışması, fingolimodun RRMS'li çocuklarda güvenli, yüksek tedavi uyumuna sahip ve etkin bir tedavi seçeneği olduğunu ve ilk basamak tedavi olarak yüksek klinik aktivite gösteren pediatrik hastalarda da kullanılabileceğini ortaya koymaktadır. Ancak, fingolimodun çocuklardaki güvenilirlik ve etkinliğini değerlendirmek için daha geniş, prospektif ve uzun süreli gerçek yaşam çalışmalarına ihtiyaç olduğu açıktır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma verileri retrospektif ve 2020 yılından öncesine ait olduğu için etik kurul onamı alınmamıştır.

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: M.E., M.K., Z.Y., T.G., C.D.İ., Konsept: M.E., M.K., C.D.İ., Dizayn: M.E., M.K., C.D.İ., Veri Toplama veya İşleme: M.E., C.D.İ., Analiz veya Yorumlama: M.E., M.K., C.D.İ., Literatür Arama: C.D.İ., S.S., Yazan: C.D.İ.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Simone IL, Carrara D, Tortorella C, et al. Course and prognosis in early-onset MS: Comparison with adult-onset forms. *Neurology* 2002;59:1922-1928.
2. Banwell B, Ghezzi A, Bar-Or A, Mikaeloff Y, Tardieu M. Multiple sclerosis in children: clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions. *Lancet Neurol* 2007;6:887-902.
3. Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, et al; Adult Neurology Departments KIDMUS Study Group. Natural History of Multiple Sclerosis with Childhood Onset. *N Engl J Med* 2007;356:2603-2613.
4. Banwell BL, Anderson PE. The cognitive burden of multiple sclerosis in children. *Neurology* 2005;64:891-894.

5. Duman İlki C. Çocukluk Yaş Başlangıçlı Demiyelinizan Hastalıklarda Klinik ve Demografi Özellikleri ve Anti MOG Antikorlarının Prognoz Üzerindeki Etkilerinin Belirlenmesi (Uzmanlık Tezi), İstanbul, İstanbul Üniversitesi, 2018.
6. Ghezzi A, Banwell B, Boyko A, et al. The management of multiple sclerosis in children : a European view. *Mult Scler* 2010;16:1258-1267.
7. Ghezzi A, Amato MP, Makhani N, Shreiner T, Gärtner J, Tenembaum S. Pediatric multiple sclerosis: Conventional first-line treatment and general management. *Neurology* 2016;87(9 Suppl 2):S97-S102.
8. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, et al; International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders : revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler* 2013;19:1261-1267.
9. Calabresi PA, Radue EW, Lublin FD. 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.
10. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al; FREEDOMS Study Group. A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:387-401.
11. Altunrende B, Birday E, Kasap M. Relapsing Remitting Multiple Sclerosis Tedavisinde Fingolimod Kullanımı. *Turk J Neurol* 2017;23:176-185.
12. Roxburgh RH, Seaman SR, Masterman T, et al. Multiple sclerosis severity score: Using disability and disease duration to rate disease severity. *Neurology* 2005;64:1144-1151.
13. Chitnis T. PARADIGMS: a randomized double-blind study of fingolimod versus interferon B-1a in pediatric multiple sclerosis'ECTRIMS online library. 202640, 2017.
14. Alroughani R, Das R, Penner N, Pultz J, Taylor C, Eraly S. Safety and Efficacy of Delayed-Release Dimethyl Fumarate in Pediatric Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (FOCUS). *Pediatr Neurol* 2018;83:19-24.
15. Efficacy, safety and pharmacokinetics of Teriflunomide in Pediatric Patients With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis (TERIKIDS). Accessed date: 6/20/2018. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02201108?cond=pediatric+multiple+sclerosis&draw=2&rank=16>
16. Phase 3 efficacy and safety study of BG00012 in pediatric subjects with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) (CONNECT). <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02283853?cond=pediatric+multiple+sclerosis&draw=4&rank=21>. Accessed June 20 2018.
17. A study to evaluate efficacy, safety, and tolerability of alemtuzumab in pediatric patients with RRMS with disease activity on prior DMT (LemKids). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03368664>. Accessed June 20 2018.
18. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al; TRANSFORMS Study Group. Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:402-415.
19. Agius M, Meng X, Chin P, Grinspan A, Hashmonay R. Fingolimod Therapy in Early Multiple Sclerosis : An Efficacy Analysis of the TRANSFORMS and FREEDOMS Studies by Time Since First Symptom. *CNS Neurosci Ther* 2014;20:446-451.
20. Derfuss T, Ontaneda D, Nicholas J, Meng X, Hawker K. Relapse rates in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: subgroup analyses of pooled data from three phase 3 trials. *Mult Scler Relat Disord* 2016;8:124-130.
21. Fragoso YD, Alves-Leon SV, Barreira AA, et al. Pediatric Neurology Fingolimod Prescribed for the Treatment of Multiple Sclerosis in Patients Younger Than Age 18 Years. *Pediatr Neurol* 2015;53:166-168.
22. Huppke P, Huppke B, Ellenberger D, et al. Therapy of highly active pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler* 2019;25:72-80.