



MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA DİMETİL FUMARAT: BİR GERÇEK YAŞAM ÇALIŞMASI

DIMETHYL FUMARATE IN MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS: A REAL WORLD STUDY

Tuncay Gündüz^{*1}, Sevda Öztürk Erden¹, Mefkûre Eraksoy¹, Murat Kürtüncü¹

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID iD: Tuncay Gündüz: 0000-0003-4241-0908; Sevda Öztürk Erden: 0000-0003-4256-3736; Mefkûre Eraksoy: 0000-0001-5175-0424; Murat Kürtüncü: 0000-0003-3286-2652

***Sorumlu Yazar / Corresponding Author:** Tuncay Gündüz **e-posta / e-mail:** tuncay.gunduz@istanbul.edu.tr

Geliş Tarihi / Received: 25.10.2021

Kabul Tarihi / Accepted: 02.05.2022

Yayın Tarihi / Published: 31.05.2022

Öz

Amaç: Çalışmamızda dimetil fumarat (DMF) kullanan ya da daha önce kullanmış olan ataklı multipl skleroz (MS) hastalarında etkinlik ve güvenlik verilerinin elde edilmesi amaçlandı.

Yöntem: Çalışma gözlemsel retrospektif kohort çalışması olarak tasarlandı. İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalında takip edilen ve 2014–2021 yılları arasında DMF kullanmış ataklı yineleyici (RRMS) ve ataklı progresif (RPMS) MS hastalarının verileri incelendi. Hastalarda DMF başlandıktan sonraki ilk genişletilmiş özürülük durum ölçeği (EDSS) kötüleşmesi, ilk atak ve ilk yeni MRG lezyonu bilgileri elde edilerek hastalık aktivitesi olmaması durumu (NEDA-3) belirlendi.

Bulgular: Toplam 126 ataklı MS hastası (85 kadın, 41 erkek; 116 RRMS, 10 RPMS) çalışmaya dahil edildi. DMF öncesi başka bir tedavi kullanmış olan, ataklı progresif olan ve DMF öncesi hastalık süresi daha uzun olan hastalarda DMF daha yüksek oranda kesilmişti ($p=0,002$, $p=0,03$ ve $p=0,002$). Beyin MRG bilgisi olan 65 RRMS ve RPMS tanılı hastanın %25'inde DMF başlandıktan sonraki takip döneminde NEDA-3 durumu sağlandığı görüldü. DMF öncesinde EDSS skorunun 3'ün altında olması NEDA-3 durumunun yitimine, ilk atağa ve ilk özürülük birikiminin olmasına kadar geçen süreleri anlamlı ölçüde uzattı (NEDA-3 için $p=0,008$, HR=1,95).

Sonuç: Çalışmamızda elde edilen gerçek yaşam verileri güncel bilgiler ile büyük oranda benzerlik göstermektedir. Elde ettiğimiz bulgular EDSS skoru 3'ün altında olan hastalarda başlanan DMF'nin atak, yeni beyin MRG lezyonu ve engellilik birikimi gelişme riskinin azalttığına işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: *Multipl skleroz, dimetil fumarat, nöroimmünomodülasyon, manyetik rezonans görüntüleme.*

Abstract

Objective: In this study, we aimed to obtain efficacy and safety data in relapsing multiple sclerosis (MS) patients who used dimethyl fumarate (DMF).

Methods: The study was designed as an observational retrospective cohort study. The data of relapsing MS patients who were followed up in the Neurology Department of İstanbul Faculty of Medicine and used DMF between 2014 and 2021 were analyzed. The first EDSS (expanded disability status scale) worsening time, first relapse time, and first new MRI lesion time information was obtained after the onset of DMF, and no evidence of disease activity (NEDA-3) status was determined.

Results: A total of 126 MS patients (85 females, 41 males; 116 RRMS, 10 RPMS) were included in the study. DMF was discontinued at a higher rate in patients who used another treatment before DMF, who were progressive with relapse, and who had a longer duration of disease before DMF ($p=0,002$, $p=0,03$, and $p=0,002$). Of the 65 patients diagnosed with RRMS and RPMS with brain MRI data, 25% of them maintained NEDA-3 status during the follow-up period after DMF initiation. However, an EDSS score below three before DMF onset significantly prolonged the time to loss of NEDA-3 status, first attack, and first disability accumulation ($p=0,008$ for NEDA-3, HR=1,95).

Conclusion: The real-life data obtained in our study show a great deal of similarity with the current information. Our findings indicate that if DMF is started in patients with an EDSS score below 3, the risk of developing attacks, new lesions on brain MRI, and disability accumulation is reduced.

Keywords: *Multiple sclerosis, dimethyl fumarate, neuroimmunomodulation, magnetic resonance imaging.*

Giriş

Merkezi sinir sisteminin otoimmün demiyelinizan bir hastalığı olan multipl skleroz (MS) genç erişkinlerde gelişen nörolojik özürüllüğün en önemli sebebidir. Çok faktörlü etiyojik nedenlerle ortaya çıkan bu hastalığın tedavisinde cilt altı, oral ve intravenöz ilaçlar kullanılmaktadır. Bu ilaçlardan dimetil fumarat (DMF) Türkiye’de MS hastalığı tanısı koyulduğunda ilk basamakta başlanabilecek bir tedavi olarak 2016 yılında onay almıştır.

Fumarik asit esteri olan DMF uzun zamandan beri psöriazis tedavisinde kullanılmakla birlikte etki mekanizması henüz net değildir. İlacın merkezi sinir sistemi hücrelerinde oksidatif stresi azaltarak, T lenfositlerinde oksidatif stresi artırarak ve çeşitli hücre içi sinyal yolları üzerinden pro-inflamatuar sitokin sentezini azaltarak etki gösterdiği düşünülmektedir.¹

İlk olarak 2012 yılında DMF’nin MS hastalarında atak oranını, özürüllük ve MRG progresyonunu engellediği DEFINE ve CONFIRM çalışmalarında gösterilmiş²⁻⁴ ve MS hastalarında kullanılması 2013 yılında Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır.⁵ Faz 3 çalışmaların alt analizlerinde, bu ilacın özellikle tedavi naif ve düşük EDSS puanları olan hastalarda daha etkin olduğu görülmüştür.³ DMF’nin glatiramer asetat ile karşılaştırıldığı plasebo kontrollü çalışmadan sonra, DMF’nin fingolimod ile karşılaştırıldığı gerçek yaşam çalışmaları (GYÇ) yapılmıştır. Bunların bazılarında fingolimod atakları ve özürüllük birikimini azaltmakta daha etkin bulunmuş, bazılarında ise DMF ve fingolimodun benzer etkinlikte olduğu bildirilmiştir.⁶ Bununla beraber tedavi bırakma oranları DMF’de daha yüksektir ve hastaların yaşadığı en sık yan etkiler “flushing” ve gastrointestinal semptomlardır (yaklaşık %30-45). DMF alan hastaların yaklaşık dörtte birinde lenfopeni görülmektedir. Ayrıca, DMF alan hastaların %16’sı yan etkiler nedeni ile tedaviyi bırakmaktadır.⁷

Bu çalışmada merkezimizde MS tanısı ile takip edilen hastalarda DMF tedavisinin etkinlik ve güvenlik verilerinin saptanması amaçlanmıştır.

Yöntem

Bu gözlemsel retrospektif kohort çalışması İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalında takip edilen MS hastaları ile yapıldı. Elektronik veri tabanımızda 2014-2021 yılları arasında DMF tedavisi almış veya almakta olan bütün RRMS ve RPMS hastaları belirlendi. Bu hastalardan tedavi öncesi ve sonrası EDSS ile atak verileri olanlar ve en az altı ay takip edilmiş hastalar çalışmaya dahil edildi. MS hastalık başlangıç yaşı ve bulgusu, DMF tedavisi başlanmasından önce alınan tedaviler ve kullanım süreleri, eğer gerçekleştiyse EDSS 3 ve 6’ya ulaşma süreleri belirlendi. DMF’nin klinik etkinliğinin belirlenmesinde özürüllük birikimi, atak ve MRG’de progresyon parametreleri kullanıldı. Bunun için DMF başlandıktan sonra ortaya çıkan EDSS yükselmesine kadar geçen süre (kanıtlanmış EDSS kötüleşmesi), ilk atağa kadar geçen süre ve yeni çıkan T2 MRG lezyonu ve kontrast tutan [(Gd(+)] lezyona kadar geçen süreler belirlendi. EDSS, atak ve MRG parametrelerinde hiç kötüleşme olmaması NEDA (“No Evidence of Disease Activity”) durumu olarak tanımlandı. NEDA özelliğinin kaybedilmesi “NEDA olmama durumu” olarak tanımlandı ve her hasta için NEDA’nın kaybedildiği ilk tarih belirlendi. Hastaların demografik özelliklerinin, DMF öncesinde herhangi bir hastalık modifiye edici tedavi

(HMT) kullanımı, EDSS skorunun 3 üstünde veya altında oluşu ve MRG’de Gd(+) lezyon olup olmamasının etkileri analiz edildi.

Hastaların DMF kullanım süreleri, eğer DMF kesildi ise kesilme nedeni, DMF kullanımı sırasında gelişen yan etkiler, ilk üç ayda lenfopeni ve ilacı kesme endikasyonu olan altı aydan uzun süren ciddi lenfopeni olup olmadığı belirlenerek güvenlik verileri elde edildi. Normal dağılım gösteren değişkenlerin karşılaştırılmasında Student’s T testi normal dağılım göstermeyen değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, zamana bağımlı değişkenlerin analizinde sağ kalım analizi ve log-rank testi kullanıldı. NEDA durumunun korunmasındaki öngörücü faktörlerin analizinde ise Cox lojistik regresyon modelleri kullanıldı. Çalışmanın etik kurul onayı İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulundan (onay no: 2021-1492) alınmıştır.

Bulgular

Toplam 126 ataklı MS hastası (85 kadın, 41 erkek) çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri ve MS hastalık özellikleri ile ilgili veriler Çizelge 1’de özetlenmiştir.

Hastaların ilk atak bulguları arasında ilk üç sırada spinal (%21), optik nevrit (%20) ve beyin sapı (%15) bulguları yer alıyordu. Hastaların %64’ü DMF öncesinde başka bir HMT kullanmıştı. Bu hastaların %66’sı birinci basamak ilaçlardan (interferon, glatiramer asetat, teriflunomid), geri kalanı ise ikinci basamak ilaçlardan (fingolimod ve natalizumab) DMF’ye geçiş yapmıştı. Bu hastalarda DMF’ye geçişin yan etki (%41), yetersiz etki (%38), gebelik (%7), hasta isteği (%5) ve diğer (%9) nedenlere bağlı olduğu görüldü.

İlerleyen dönemde DMF tedavisi kesilen ve kesilmeyen hastalar karşılaştırıldığında, her iki grubun da cinsiyet, eğitim düzeyi, vücut kitle indeksi (VKİ), MS başlangıç yaşı, DMF başlangıç yaşı, DMF öncesi EDSS skorunun 3’ten büyük olması ve takip süreleri açısından benzer olduğu görüldü ($p>0.05$). Bununla beraber DMF öncesi başka bir HMT kullanmış olan, ataklı progresif olan ve DMF öncesi hastalık süresi daha uzun olan hasta gruplarında DMF’nin daha yüksek oranda kesildiği görüldü ($p=0,002$, $p=0,03$ ve $p=0,002$; Çizelge 1).

DMF tedavisi kesilen ve kesilmeyen hastaların daha önce kullandığı tedavileri arasında farklılık yoktu ($p=0,13$). DMF başlanması öncesindeki faktörlerin ilacın etkinliği üzerine etkileri Çizim 1, 2 ve 3’te verilmiştir.

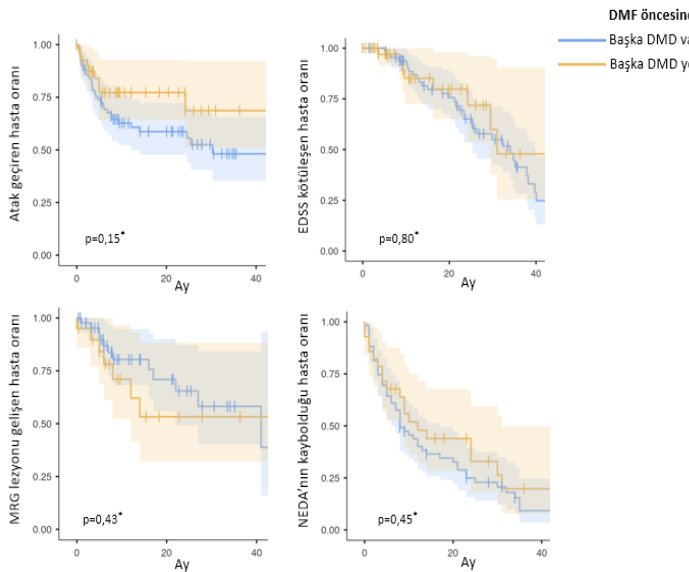
DMF öncesinde ortalama yıllık relaps hızı (YRH) $0,96\pm 0,68$ idi [ortanca 1 (1-3)]. Tedavi başladıktan sonra en az bir yıl ilaca devam eden hastalarda ortalama YRH $0,22\pm 0,32$ [ortanca 0 (1-3)] bulundu. İlaç başladıktan sonra 39 hastada (%32) atak görüldü. İlaç başlanması sonrası ilk atağa kadar geçen medyan süre 3,5 ay (IQR: 1,0-6,8) idi. DMF öncesinde başka bir HMT kullanımı ($p=0,15$) ve beyin MRG’de Gd(+) lezyon olması ($p=0,63$) bu süreyi etkilememişti. Bununla beraber, DMF öncesi EDSS skorunun 3’ten az olmasının ilk atağa kadar süreyi uzattığı saptandı ($p=0,03$, Çizim 1-3).

Hastalarda DMF öncesi medyan EDSS 2,0 (IQR: 1,0-3,0) idi. Kesinleşmiş özürüllük birikimi oranlarına bakıldığında, EDSS’de en az 0,5 puan artışa kadar geçen medyan süre 22,8 ay (IQR: 10,9-34,6) idi. DMF öncesi ilaç kullanımı ($p=0,84$) ve beyin MRG’de Gd(+) lezyon olması ($p=0,50$) bu süreyi etkilemedi. İlaç öncesi EDSS skorunun 3 ve üzerinde olmasının EDSS skorunda ilk kötüleşmeye kadar geçen süreyi anlamlı ölçüde azalttığı saptandı ($p=0,04$, Çizim 1-3).

Çizelge 1. Dimetil fumarat başlanmasından önceki demografik ve klinik özellikler

	Bütün hasta grubu (n=126)	DMF Kesilmeyenler (n=67)	DMF Kesilenler (n=59)	p
Cinsiyet				
Kadın	85	45	40	0,94 ^a
Erkek	(%67,5)	(%67,2)	(%67,8)	
	41	22	19	
	(%32,5)	(%32,8)	(%32,2)	
VKİ(medyan,IQR)	23,1	23,6	22,3	0,21 ^b
	(20,9-26,3)	(21,0-26,5)	(20,5-25,3)	
MS başlangıç yaşı (medyan, IQR)	27,3	26,5	27,9	0,69 ^b
	(20,7-35,5)	(20,3-37,5)	(22,6-34,5)	
Hastalık süresi (ay, medyan, IQR)	65,7	38,03	102,5	0,002 ^b
	(20,5-131,9)	(10,3-131,6)	(40,4-141,9)	
MS alt tipi				
RRMS	116 (%89,7)	64 (%97,0)	49 (%86,0)	0,03 ^a
Ataklı progresif	10 (%7,9)	2 (%3,0)	8 (%14)	
Yaş (medyan, IQR)	34,6	31,7	36,5	0,07 ^b
	(27,2-42,8)	(23,7-41,9)	(29,3-43,7)	
EDSS (medyan, IQR)	2,0	2,0	2,5	0,12 ^b
	(1,0-3,0)	(1,0-3,0)	(1,5-3,5)	
DMF öncesi tedaviler				
1.basamak	53	26	27	
	(%42,0)	(%38,8)	(%45,7)	
2.basamak	27	8	19	0,002 ^a
	(%21,5)	(%11,9)	(%32,2)	
Tedavisiz	46	33	13	
	(%36,5)	(%49,3)	(%22,1)	
EDSS≥3	48	23	25	0,31 ^a
	(%38,4)	(%34,3)	(%43,1)	
DMF sonrası takip süresi (ay, medyan, IQR)	16	9,3	19,8	0,66 ^b
	(5,3-28,5)	(2,2-28,0)	(9,1-30,4)	

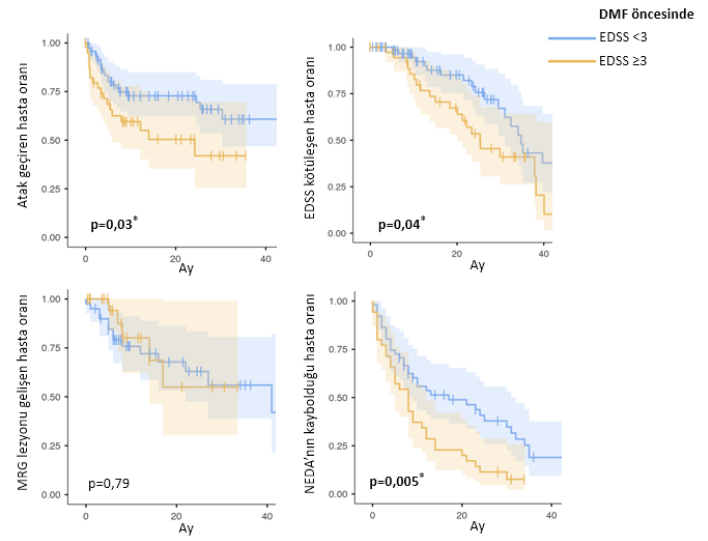
DMF: dimetil fumarat; VKİ: vücut kitle indeksi; EDSS: genişletilmiş özürüllük durum ölçeği. a Ki-kare testi; b Mann-Whitney U testi ile elde edilmiştir.



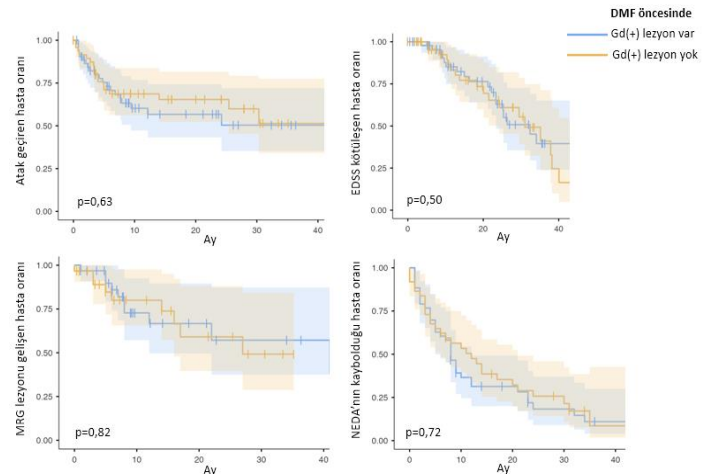
Çizim 1. DMF öncesinde başka bir HMT kullanımının, DMF sonrasındaki ilk kötüleşmeye kadar geçen süreye etkisinin gösterildiği sağ kalım analizi grafikleri. Kötüleşme parametrelerinin hiçbirinde daha önce HMT kullanımının bir etkisi yoktur. *Log-rank testi, $p<0,05$ istatistik olarak anlamlı

DMF sonrası beyin MRG bilgisi olan 65 hastanın 19'unda (%29) radyolojik progresyon olduğu görüldü. DMF sonrasında ilk beyin MRG progresyonu olmasına kadar geçen medyan süre 7 ay (IQR: 5,0-16,0) idi. DMF öncesi ilaç kullanımı ($p=0,43$), DMF öncesi EDSS skoru ($p=0,79$) ve Gd(+) lezyon olmasının ($p=0,82$) MRG progresyonunu etkilemediği izlendi. DMF öncesi hastaların %51'inde Gd(+) lezyon vardı ve ilaç sonrasında hastaların %30'unda yeni Gd(+) lezyon ortaya çıktığı görüldü. DMF sonrası ilk

Gd(+) lezyon çıkmasına kadar geçen medyan süre 8 ay (IQR- 5,0-22,0) idi. DMF öncesi EDSS 3 altı veya üstü olmasının Gd(+) lezyon oluşumunu etkilemediği saptandı ($p=0,49$, Çizim 1-3).



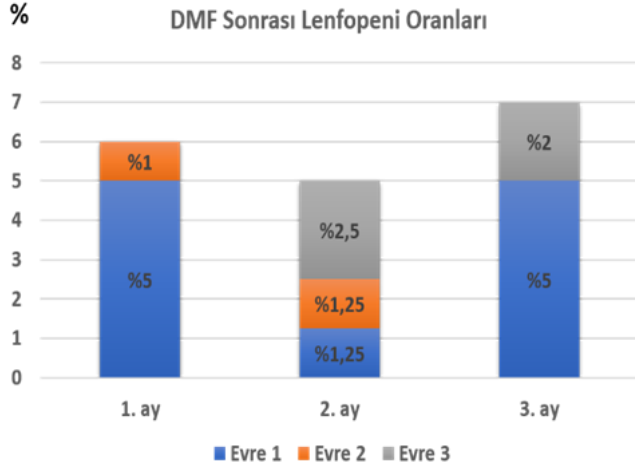
Çizim 2. DMF öncesinde hastanın EDSS skorunun, DMF sonrasındaki ilk kötüleşmeye kadar geçen süreye olan etkisinin gösterildiği sağ kalım analizi grafikleri. DMF öncesinde EDSS≥3 olması atak, özürüllük progresyonu ve NEDA'nın ortadan kalkma olasılığını artırdığı görülmektedir. *Log-rank testi, $p<0,05$ istatistik olarak anlamlı



Çizim 3. DMF öncesinde hastanın beyin MRG'sinde kontrast tutan (Gd(+)) lezyon olmasının, DMF sonrasındaki ilk kötüleşmeye kadar geçen süreye olan etkisinin gösterildiği sağ kalım analizi grafikleri. DMF öncesinde Gd(+) lezyon olması kötüleşme parametrelerini etkilemediği izlenmektedir. *Log-rank testi, $p<0,05$ istatistik olarak anlamlı

Hastalarda DMF başlandıktan sonra MRG bilgisi olan hastalar arasında (65 hasta, %51) 16 hastanın (%25) NEDA'da olduğu görüldü. NEDA'da olmayan hastalarda NEDA yitimine kadar geçen medyan süre 8 ay (IQR: 3,0-20,0) idi. Daha önce HMT kullananlarda medyan süre 7,5 ay (IQR: 3,0-17,7) ve kullanmayanlarda 9 ay (IQR: 2,5-24,0; $p=0,45$) idi. DMF öncesi EDSS 3 altında olanlarda medyan zaman 8,5 ay (IQR: 3,0-26,2), EDSS 3 ve üstünde olanlarda 7 ay (IQR: 2,25-12,0; $p=0,005$) idi. Öncesinde Gd(+) lezyon olanlarda ilave risk artışı saptanmadı ($p=0,71$) (Çizim 1-3). Hastaların %51'inde DMF kullanımına bağlı çeşitli yan etkiler görüldü. Bunlar; Flushing (%40), alerjik cilt reaksiyonu (%18), boğazda yanma ve şişme hissi (%12), gastrointestinal sistem yan etkileri (%18), karaciğer

fonksiyon testlerinde yükselme (%5) ve diğer (%7) olarak belirlendi. Yan etkilerin çoğunluğunun premedikasyon ile kontrol altına alınmış olduğu görüldü. İlaç başlandıktan sonraki üç ay içinde lenfosit değerleri incelendiğinde 1-3. ayda hastaların %5-%7 'sinde evre 1-evre 3 düzeyinde lenfopeni olduğu ancak altı aydan uzun süren $500/mm^3$ 'den az lenfosit düzeylerinin %2 hastada olduğu görüldü (Çizim 4).



Çizim 4. DMF başlanmasında sonraki 1., 2. ve 3. aylarda lenfopeni gelişen hasta yüzdeleri

DMF başlanan 59 hastada (%47) tedavi çeşitli nedenlerle sonlandırıldı. Bu nedenler; yetersiz etki (%32), flushing ve diğer cilt reaksiyonları (%24), gastrointestinal sistem yan etkisi (%14), hasta isteği (%14), diğer alerjik yan etkiler (%8), gebelik isteği (%4) ve altı aydan uzun 3. derece lenfopeni (%4) olarak belirlendi. Tüm grupta DMF medyan kullanım süresi 9,3 ay (IQR- 2,1-22,4) idi. Sağ kalım analizinde daha önce HMT kullanılması ve EDSS değerinin 3'ten büyük olmasının DMF kesilmesine kadar geçen süreyi etkilemediği görüldü ($p=0,34$, $p=0,27$). Bununla beraber, ilacı kesilenlerin %78'i daha önce başka bir HMT kullanmıştı ($p=0,001$). Dimetil fumaratın kesilmesinde etkili olabilecek faktörlerden, vücut kitle indeksi, hastalık başlangıç yaşı, ilaç öncesi EDSS değerinin 3' ün üstünde olması, DMF başlama yaşı ve DMF öncesinde ilaç varlığı parametreleri ile oluşturulan lojistik regresyon modelinde, sadece DMF öncesi HMT kullanımının kesilmeyi öngördüğü görüldü ($p=0,04$). NEDA durumunun yitimine kadar geçen süreyi öngörebilecek faktörler ile oluşturulan Cox regresyon modelinde, EDSS 3'ün altında olmasının anlamlı ölçüde süreyi uzattığı görüldü ($p=0,008$, HR=1,95, Çizelge 2).

Çizelge 2. DMF başlandıktan sonra NEDA' nın kaybolmasına geçen sürenin tek değişkenli Cox regresyon modeli ile analizi.

	Hazard oranı	Güven aralığı	p
Cinsiyet	0,99	0,60 – 1,64	0,99
Hastalık başlangıç yaşı	0,99	0,96 – 1,01	0,42
Tedavi naif hasta	0,83	0,49 – 1,37	0,46
DMF öncesi EDSS	1,32	1,11 – 1,58	0,002
EDSS < 3	1,95	1,19 – 3,20	0,008
DMF başlama yaşı	0,99	0,97 – 1,01	0,43
DMF önce iki yılda atak sayısı	1,22	0,94 – 1,59	0,13
DMF öncesi Gd(+) lezyon	0,91	0,56 – 1,49	0,73

DMF: dimetil fumarat; EDSS: genişletilmiş özürüllük durum skalası; Gd(+): kontrast tutan; $p<0,05$ istatistik olarak anlamlı

Tartışma

Multipl sklerozun ilerleyen dönemlerinde kalıcı nörolojik özürüllük gelişmesini engellemek şu anda yapılan bilimsel çalışmaların ana eksenini oluşturmaktadır. Her ne kadar randomize kontrollü çalışmalar bir ilacın etkinliğinin gösterilmesinde altın standart olsa da gerçek hayatta hasta grupları daha heterojendir ve ideal olmayan pek çok değişken için içine girmektedir. Bu nedenle ilaçlar ile ilgili pratik kararların alınmasında yol gösterici olmaları için GYÇ'ler giderek daha fazla önem arz etmektedir.^{8,9} DMF'nin her ne kadar etki mekanizması tam olarak bilinmese de randomize kontrollü çalışmalarda etkin olduğu gösterilmiştir. Bununla beraber, uygun istatistik yöntemlerin kullanıldığı GYÇ'lerin yapılmasına ihtiyaç olduğu da bilinmektedir.¹

Kliniğimizde takip edilen ataklı MS hastalarının retrospektif analizinde, DMF başlanan hastaların %64'ü başka bir HMT (çoğunluk birinci basamak tedavi) kullanmış ve DMF öncesi YRH'larının 0,96 olduğu görülmüştür. Literatür incelendiğinde daha önce başka HMT kullanım oranlarının benzer şekilde %58-%90 arasında olduğu ve YRH'ların 0,5-0,76 arasında bildirildiği görülmüştür.^{6,10-16} Diğer kohortlar ile büyük oranda benzer olan çalışmamız DMF'nin daha çok ikinci basamakta tercih edildiğini göstermektedir. DMF tedavisi esas olarak birinci basamakta kullanılmak üzere onay almıştır. Bununla beraber bizim hasta kohortumuz DMF tedavisini nispeten daha eski dönemlerden itibaren kullanmıştır. Bu nedenle, daha yakın zamanlarda DMF kullanmış bir hasta kohortunda yapılacak bir çalışmada, bizim kohortumuza kıyasla farklı bulgular elde edilme olasılığı yüksektir. Conde ve ark. raporunda hastaların %33,1'i, Kalincik ve ark, 2 yılda %24 ilaç kesme, Lanzillo ve ark %23,9 ilaç kesme bildirmektedir. Bildirilen oranlara göre bizim hastalarımızda ilaç kesme oranının daha fazla olduğu görülmektedir ve DMF'yi kesmenin en önemli nedeninin yetersiz etkinlik olduğu görülmüştür. DMF'nin tedavi naif hastalara başlanması her ne kadar sağ kalım analizinde NEDA parametrelerini etkilememişse de DMF'nin ilk basamakta tercih edildiği hastalarda tedavi devamlılığının daha fazla olduğu görülmüştür. Ek olarak daha kısa hastalık süresi olan hastalarda daha yüksek etkinlik ve tedavi olduğu da başka çalışmalarda da bildirilmektedir.^{10,13} Çalışmamızda da benzer bulgular elde edilmiştir.

DMF öncesi EDSS değerlerine bakıldığında hasta kohortumuzda medyan 2.0 EDSS değeri başka kohortlarla benzer olsa da^{13,15}, bazılarına göre daha yüksektir.¹⁰ Hastaların DMF öncesinde EDSS skorunun 3'ten büyük olması, ilaç başlandıktan sonra yaşanan ilk atağın daha erken olmasına, özürüllüğün daha erken artmasına ve dolayısı ile NEDA durumunun daha erken kaybolmasına yol açmıştır. Bu veri EDSS 3 düzeyine ulaşmış olan hastalarda DMF'nin daha etkisiz olabileceğini düşündürmektedir. Buna rağmen, çalışmamızda başlangıç EDSS skorunun yüksek olması MRG progresyonunu etkilememiştir. Kohortumuzda DMF tedavisini en az bir yıl kullanan hastalarda ortalama YRH belirgin şekilde azalmıştır (0,22±0,32) [ortanca 1-0 (1-3)]. Bu veri faz 3 çalışmasında saptanan değerler ile uyumludur (0,17).² Kohortumuzda DMF sonrasında ilk atağa kadar geçen süreyi anlamlı olarak değiştiren tek parametre DMF öncesindeki özürüllüğün yüksek olmasıdır. Ayrıca NEDA durumunun hastalarımızın

%24'ünde sağlandığı görülmüştür. Bu oran bildirilen başka GYÇ'lere göre daha düşüktür.^{13,17} Bu farklılığın sebebinin, çalışmamızdaki tedavi naif hastaların azlığı ve başlangıçta daha yüksek hastalık aktivitesi olduğu düşünülmektedir.

DMF tedavisi kesilen hastaların %46'sında sebep alerjik yan etkiler ve %4'ünde uzamış lenfopeni idi. DMF kullanan hastalarımızın %7'sinde lenfopeni geliştiği görülmüştür. DMF tedavisi altında iken altı aydan uzun süre lenfopeninin (<500 mm³) progresif multifokal lökoensefalopati riskini artırdığı bilinmekte ve bu hastalarda tedavinin sonlandırılması önerilmektedir.¹ Çalışmamızda hastaların %2'sinde ilaç kesmeyi gerektirecek kadar uzun süreli lenfopeni olduğu görülmüştür.

Geriyeye dönük gözlemsel tasarım, NEDA durumunu saptayabilmek için gereken MRG bilgisinin hastaların bir bölümünde mevcut olması ve EDSS değerlendirme aralıkları çalışmamızın zayıf yönlerini oluşturmaktadır. Çalışmamızda genel olarak (NEDA sağlanma oranları hariç) diğer GYÇ verileri ile benzer doğrultuda bulgular elde edilmiştir. DMF tedavisinin daha az özürü MS hastalarında başlanmasının olumlu olduğu yönündeki bulgularımız ise erken tedavi paradigmasını da desteklemektedir.¹⁸ MS hastalarında EDSS 3 özürü seviyesinin kritik önemi daha önce yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur.¹⁹ EDSS 3 değerinin tedavi kararlarındaki önemi de çalışmamız ile bir kez daha vurgulanmaktadır.

Sonuç olarak DMF'nin ilk basamakta ve EDSS skoru görece düşük hastalarda başlanmasının tedavi devamlılığı ve NEDA durumunun sağlanması açısından en önemli faktörler oldukları görülmektedir. İlaça bağlı yan etkilerin bazı hastalar için rahatsızlık verici düzeyde olduğu ve ilacın kesilmesine neden olabileceği de bilinmelidir.

Çıkar Çatışması Beyanı

Yazarların herhangi bir çıkarı dayalı ilişkisi yoktur.

Maddi Destek

Herhangi bir maddi destek alınmamıştır.

Araştırmanın Etik Yönü

Çalışmanın etik kurul onayı İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulundan (onay no: 2021-1492) alınmış ve çalışma Helsinki İlkeler Deklarasyonuna (www.wma.net/e/policy/b3.htm) uyularak gerçekleştirilmiştir.

Yazar Katkıları

Çalışmanın Tasarımı: FK, SY, HŞ; Veri toplanması: FK, SY, AM, HŞ; Kaynak Taraması: FK, SY; Analiz ve/veya yorum: FK, SY, AM, HŞ; Makale Yazılması: FK, SY; Eleştirel İnceleme: FK; Yayınlama Süreci: FK.

Kaynaklar

1. Valencia-Sanchez C, Carter JL. An evaluation of dimethyl fumarate for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2020;21(12):1399-1405. doi:10.1080/14656566.2020.1763304
2. Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 for Relapsing Multiple Sclerosis. *NEJM* 2012;367(12):1098-1107. doi:10.1056/NEJMoal114287
3. Bar-Or A, Gold R, Kappos L, et al. Clinical efficacy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting

multiple sclerosis: Subgroup analyses of the DEFINE study. *Journal of Neurology.* 2013;260(9):2297-2305. doi:10.1007/s00415-013-6954-7

4. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *NEJM.* 2012;367(12):1087-97. doi:10.1056/NEJMoal1206328
5. *TECFIDERA* prescribing information (2013).
6. Lorscheider J, Benkert P, Lienert C, et al. Comparative analysis of dimethyl fumarate and fingolimod in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol.* 2021;268(3):941-949. doi:10.1007/s00415-020-10226-6
7. Liang G, Chai J, Ng HS, Tremlett H. Safety of dimethyl fumarate for multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;46:102566. doi:10.1016/j.msard.2020.102566
8. Trojano M, Tintore M, Montalban X, et al. Treatment decisions in multiple sclerosis - insights from real-world observational studies. *Nature Reviews Neurology.* 2017;13(2):105-118. doi:10.1038/nrneuro.2016.188
9. Klonoff DC. The Expanding Role of Real-World Evidence Trials in Health Care Decision Making. *J Diabetes Sci Technol.* 2020;14(1):174-179. doi:10.1177/1932296819832653
10. Barros A, Sequeira J, de Sousa A, et al. Real-World Effectiveness and Safety of Dimethyl Fumarate in a Multiple Sclerosis Portuguese Population. *Clin Neuropharmacol.* 2020;43(3):55-60. doi:10.1097/wnf.0000000000000391
11. Condé S, Moisset X, Pereira B, et al. Dimethyl fumarate and teriflunomide for multiple sclerosis in a real-life setting: a French retrospective cohort study. *Eur J Neurol.* 2019;26(3):460-467. doi:10.1111/ene.13839
12. Kalincik T, Kubala Havrdova E, Horakova D, et al. Comparison of fingolimod, dimethyl fumarate and teriflunomide for multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2019;90(4):458-468. doi:10.1136/jnnp-2018-319831
13. Lanzillo R, Moccia M, Palladino R, et al. Clinical predictors of Dimethyl Fumarate response in multiple sclerosis: a real life multicentre study. *Mult Scler Relat Disord.* Feb 2020;38:101871. doi:10.1016/j.msard.2019.101871
14. Laplaud DA, Casey R, Barbin L, et al. Comparative effectiveness of teriflunomide vs dimethyl fumarate in multiple sclerosis. *Neurology.* 2019;93(7):e635-e646. doi:10.1212/wnl.0000000000007938
15. Sabin J, Urriaga S, Pilo B, et al. Tolerability and safety of dimethyl fumarate in relapsing multiple sclerosis: a prospective observational multicenter study in a real-life Spanish population. *J Neurol* 2020;267(8):2362-2371. doi:10.1007/s00415-020-09848-7
16. Sejbaek T, Nybo M, Petersen T, Illes Z. Real-life persistence and tolerability with dimethyl fumarate. *Mult Scler Relat Disord.* 2018;24:42-46. doi:10.1016/j.msard.2018.05.007
17. Mallucci G, Annovazzi P, Mianze S, et al. Two-year real-life efficacy, tolerability and safety of dimethyl fumarate in an Italian multicentre study. *J Neurol.* 2018;265(8):1850-1859. doi:10.1007/s00415-018-8916-6
18. Kavaliunas A, Manouchehrinia A, Stawiarz L, et al. Importance of early treatment initiation in the clinical course of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis.* 2017;23(9):1233-1240. doi:10.1177/1352458516675039
19. Leray E, Yaouanq J, Le Page E, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain.* 2010;133(7):1900-1913. doi:10.1093/brain/awq076