

26. Ulusal Çocuk Nörolojisi Kongresi

30 Nisan - 04 Mayıs 2025
Sueno Hotels Deluxe Belek / Antalya



03.05. 2025

PEDİATRİK MULTİPL SKLEROZ **Kullanılan Güncel İmmünomodülatör** **İlaçlar**

Prof Dr. Sema SALTİK
İÜC Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Çocuk Nörolojisi



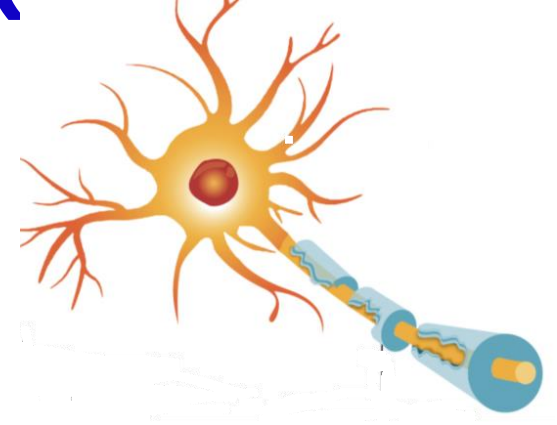
Sunum akışı

- RR-Pediatric MS hastalık tedavi hedefleri
- Pediatric MS tedavisinin gelişimi
- Ülkemizde MS tedavisinde güncellenen tedavi
 - **Fingolimod**
 - **Dimetil Fumarat**
 - **Teriflunomid**
- Diğer hastalık modifiye edici tedavi seçenekleri



RR- Multiple Skleroz (MS)

İnflamasyon



Nörodejenerasyon

Demiyelizasyon

Gliozis

Akson kaybı

Kısmen onarım



RR-Pediatric MS' de Hastalık Modifiye Edici Tedavi (HMT)

- Henüz MS'in kesin tedavisini sağlayan bir yöntem yoktur.
- Ancak asıl hedef **özürlülük** dönüm noktalarını mümkün olduğunca uzun süre **ertelemektir**
- MS hastalarının özürlülük biriktirdiği iki süreç vardır:
 - klinik relaps ilişkili kötüleşme
 - relaps aktivitesinden bağımsız ilerleme
- MS hastalığını değiştiren tedaviler
 - odaksal inflamasyonu azaltmayı
 - klinik nöksleri önlemeyi
 - özürlülük birikimini yavaşlatmayı
 - MRG'de hastalık aktivitesini azaltmayı hedefler.



RR-Pediatric MS' de Hastalık Modifiye Edici Tedavi (HMT)

Hedef: NEDA ('no evidence of disease activity)
hastalık aktivitesine ait hiçbir bulgunun olmaması

- **Nüks sayısı**
- **EDSS**
- **MR** (T2 de yeni ve/veya kontrast tutan lezyon)

Oysa devam eden nöroinflamasyon ve dejenerasyonla

- Nöropsikolojik testler
- Yaşam kalitesinin göz önüne alınması
- Kan ve BOS ta nörofilament ölçümü
- SSS atrofisi



Pediatric Multipl Skleroz (MS) / Erişkin MS

- **Daha inflamatuvar ve agresif özellikte**
 - Daha yüksek nüks oranı (daha agresif, polifokal seyirli)
 - Daha fazla MR da lezyon yükü (daha multifokal ve büyük)
 - Kalıcı nörolojik sekel daha yavaş gelişir
 - Daha yavaş progresyon ve nöroplastie rağmen erişkin MS e göre kalıcı sekeller daha genç yaşta gelişir (yak.10 yaş önce).
 - İnflamatuvar demiyelinizan lezyonlardaki aksonal hasar özellikle prepubertal çocuklarda daha fazladır
- **Uzun dönem kognitif ve fiziksel özürlülük** daha tipiktir
(Bölgesel beyin atrofisi kognitif ve fiziksel özürlülük ile yüksek derecede ilişkilidir)
- **Okul, sosyal ve fiziksel sorunların** negatif etkileri ile **yaşam kaliteleri düşer**

ERKEN ve ETKİN TEDAVİ



Pediatric MS Güncel Tedavi

- Çocuklukta aktif inflamasyon daha fazla olduğu için, HMT'lerin anti inflamatuvar etkilerinden belirgin faydalanırlar
- *İnflamasyon plastisiteye müdahale eder, bu nedenle genç beyinde bulunan yüksek düzeydeki inflamasyonu hedeflemek, yeniden düzenleme yeteneklerinin korunmasına yardımcı olabilir ve **hasardan sonra potansiyel iyileşmeyi destekleyebilir**

(*The effect of inflammation and its reduction on brain plasticity in multiple sclerosis: MRI evidence. Hum Brain Mapp 2016;37:2431–45)

ERKEN ve ETKİN TEDAVİ

GÜVENİLİR

MS Tedavisi

- Erişkin dönem MS tedavisine yönelik yaklaşımlar **tarihsel** olarak Faz III klinik çalışmaları takiben FDA onaylı interferon beta (IFN β) ve glatiramer asetata dayanır.
- Çalışmalara 18 yaş altı çocuklar dahil edilmedi.
- Bu orijinal enjektabl HMT'ler , çocuklarda ancak gözlemsel çalışmalarda desteklendi ve POMS tedavisinde kullanıldı.

Bileşik	Uygulama yolu; doz	FDA onayı	EMA onayı	Pediyatrik onay
IFN β 1a (Avonex)	İM; 30 μ g /haftada 1	1996	1997	
IFN β 1a (Rebif)	SC; 22 veya 44 μ g / haftada 3	1996	1998	
IFN β 1b (Betaferon)	SC; 250 μ g / g�na�ır�	1993	1995	
Peginterferon β 1a (Plegridy)	SC; 125 μ g / 2 haftada bir	2014	2014	
Glatiramer asetat (Copaxone)	SC; 20 mg/gün veya 40 mg/haftada 3	1996	2001	



MS Tedavisi

- Sonra ki yıllarda; Erişkin dönemde MS tedavisi için daha yüksek etkili ilaçlar onaylandı.
- Bunlardan ilki olan **natalizumabın** pediatrik popülasyonda etkinliğini ve güvenliğini araştıran randomize, çift kör, müdahaleci çalışmalar bulunmamaktadır.
- Ancak sonraki gözlemsel çalışmalar, bu ajanın çocuklarda önemli bir etkililiğini gösterdi.



Pediatric MS Treatment

International Pediatric MS Study Group (2012) Recommendation

- First-line treatment as
 - interferon beta or
 - glatiramer acetate
- in first-line treatment with inadequate response in patients
 - natalizumab or
 - cyclophosphamide crossing

Ad	Yıl	İzlem (ay)	Hasta sayısı	Klinik	MR	YE
Kornek et al.	2013	11	20	ARR ↓ EDSS ↓	T2 lezyon ↓	%50 BA, inf, hipersensivite
Arnal-Garcia et al	2013	17	8	ARR ↓ EDSS ↓	Konstrastlı lezyon yok	3
Ghezzi et al	2013	26	55	3 relaps EDSS ↓	%88 düzelme	22 geçici (BA,ÜSYE, vertigo)
Ghezzi et al.	2015	26	101	ARR ↓ EDSS ↓	T2/kontrast lezyon %11	36 geçici (BA,ÜSYE, vertigo)
Margon i et al	2020	24	20	EDSS ↓	2 hastada yeni lezyon	---

RR-POMS tedavisinde retrospektif Nataluzimab deneyimleri

The Use of Natalizumab in Pediatric Patients With Active Relapsing Multiple Sclerosis: A Prospective Study

Raed Alroughani ¹, Samar Farouk Ahmed ², Raed Behbehani ³, Jasem Al-Hashel ⁴

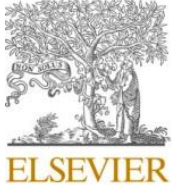
- 32 POMS hastasında natalizumab
 - birinci basamak tedavi sırasında hastalığın ilerlemesi nedeniyle (%66)
 - tedavi görmemiş olmalarına rağmen hızla ilerleyen aktif MS (%34'ü)
- Tedavi öncesi ARR: 1,66 $\longrightarrow$ sonrası 0,06 $\downarrow$
- MR lezyon aktivitesinde $\downarrow$
- Hastaların %84'ü NEDA-3 durumlarını korudu

Nataluzimab

2021

Palavra ve ark.

Multiple Sclerosis and Related Disorders 51 (2021) 102865



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Multiple Sclerosis and Related Disorders

journal homepage: www.elsevier.com/locate/msard

Original article

TyPed study: Natalizumab for the treatment of pediatric-onset multiple sclerosis in Portugal

Filipe Palavra ^{a,*}, Sónia Figueiroa ^b, Ana Sofia Correia ^c, Fernando Tapadinhas ^d,

N:21

5 hastada JC (+) ilaç kesildi

ARR, EDSS, MR değerlendirilmede etkin

Observational Study

> [Neurol Sci.](https://doi.org/10.1007/s10072-022-06211-8) 2022 Nov;43(11):6415-6423.

doi: 10.1007/s10072-022-06211-8. Epub 2022 Jul 4.

2022

Baroncini ve ark.

Long-term follow-up (up to 11 years) of an Italian pediatric MS cohort treated with Natalizumab: a multicenter, observational study

N:92 Etkin ve güvenilir tedavi



Nataluzimab

- **Huppke ve ark. (2019)**

natalizumab'ın ARR ve MRG sonuçları üzerindeki etkileri sayısal olarak **fingolimod'dan daha büyüktü.**

- **Saponaro ve ark. (2023)**

ARR ve yeni T2 lezyon riski, diğer HMT'lere (**interferon beta-1a, fingolimod, teriflunomid ve DMF**) kıyasla natalizumab tedavisi sırasında daha düşük.

- Önemli olarak, natalizumab, dahil edilen çalışmalarda EDSS skorunda başlangıç seviyesine kıyasla önemli bir azalma ile ilişkilendirilen tek ilaçtı.



Nataluzimab

- Güçlü etkinliğine rağmen, ilerleyici multifokal lökoensefalopati (PML), natalizumab'ın korkulan bir komplikasyonudur ve ölümcül olabilir (2005)
- PML, JC virüsünün yeniden aktifleşmesiyle tetiklenen fırsatçı bir enfeksiyondur
- PML riskini arttıran durumlar
 - İmmünosupresanların kullanımı
 - 24 aydan uzun süre natalizumab ile tedavi
 - Tedavi öncesi pozitif JCV antikor durumu olan hastalar



Pediatric MS Tedavi

Sonra ki yıllarda, erişkin çalışmalarla onaylanan pek çok **yeni MS ilaçlarının (oral, IV)** etkinlik ve güvenirliliğini araştıran POMS serileri yayınlandı.

[Neurology](#). 2018 Nov 6; 91(19): e1778–e1787.

doi: [10.1212/WNL.0000000000006471](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006471)

PMCID: PMC62516

PMID: [303331](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/303331)

ABD; 2018

Use of newer disease-modifying therapies in pediatric multiple sclerosis in the US

[Kristen M. Krysko](#), MD, BSc,[✉] [Jennifer Graves](#), MD, PhD, MAS, [Mary Rensel](#), MD, [Bianca Weinstock-Guttman](#), MD,

12 merkez N:1019 pediatrik MS ve KİS

**En az 1 yeni HMT kullanan
hasta oranı %42**

DMF (n = 102)
natalizumab (n = 101)
rituximab (n = 57)
fingolimod (n = 37)
daclizumab (n = 5)
teriflunomide (n = 3).

**İlk basamak olarak kullanan
hasta oranı % 17**

DMF (n=36)
natalizumab (n=30)
rituximab (n=22)
fingolimod (n=12)
teriflunomide (n=2)

[Neurology](#). 2018 Nov 6; 91(19): e1778–e1787.

doi: [10.1212/WNL.0000000000006471](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006471)

PMCID: PMC62516

PMID: [303331](#)

ABD; 2018

Use of newer disease-modifying therapies in pediatric multiple sclerosis in the US

[Kristen M. Krysko](#), MD, BSc,[✉] [Jennifer Graves](#), MD, PhD, MAS, [Mary Rensel](#), MD, [Bianca Weinstock-Guttman](#), MD,

Yeni HMT'ler sıklıkla pediatrik MS'te tedavisinde
kullanılmakta ve kısa vadede yetişkinlerdekine
benzer güvenlik, tolere edilebilirlik ve yan etki
profillerine sahiptir

Research Article

Real-World Effectiveness of Initial Disease-Modifying Therapies in Pediatric Multiple Sclerosis

2020

Kristen M. Krysko MD, MAS , Jennifer S. Graves MD, PhD, MAS, Mary Rensel MD,

12 merkezin toplam 741 pediatrik MS hasta verileri

iHMT

N: 544

Yaş 14,4 y

yeniHMT

N: 197

Yaş 15,2y

- Yeni HMT'lerde **nüks oranı daha düşük**
- Yeni HMT'ler ile tedaviye başlayanlarda **daha düşük oranda yeni/büyüyen T2 hiperintens lezyon** görüldü

Research Article

Real-World Effectiveness of Initial Disease-Modifying Therapies in Pediatric Multiple Sclerosis

Kristen M. Krysko MD, MAS , Jennifer S. Graves MD, PhD, MAS, Mary Rensel MD,

sonuçlar	Tedavi grubu		p
	Daha yeni DMT, n = 197	Enjekte edilebilir DMT, n = 544	
DMT'lerin Dağılımı			-
interferon- β	-	296	
interferon- β 1a IM		143	
interferon- β 1a SC		111	
interferon- β 1b SC		30	
Peginterferon- β 1a		12	
Glatiramer asetat	-	248	
dimetil fumarat	56	-	
Natalizumab	56	-	
Rituksimab	56	-	
Fingolimod	26	-	
teriflunomid	2	-	
okrelizumab	1	-	
Alemtuzumab	0	-	

► Int J MS Care. 2020 Jun 2;23(3):101–105. doi: [10.7224/1537-2073.2019-095](https://doi.org/10.7224/1537-2073.2019-095) 

Utilization and Treatment Patterns of Disease-Modifying Therapy in Pediatric Patients with Multiple Sclerosis in the United States

[Benjamin Greenberg](#)¹, [Scott Kolodny](#)¹, [Mengru Wang](#)¹, [Chinmay Deshpande](#)¹, 

- **2009 - 2017** yılları arasında **ABD** 'Market Scan Ticari ' veritabanından alınan veriler kullanılarak **geriye dönük bir gözlemsel çalışma** yürütülmüştür.
- Yeni tanı konan **n=288** pediatrik MS hasta (ort. 14 yaş) 1 yıl izlem
- Tanının ilk yılında **188** hastaya (%65.3) HMT uygulanmadığı
- En yaygın ilk başlanan tedavi **GA** (%83)
- Hastaların **%28'inde** interferonlar ve GA başlamasından sonraki 6 ay içinde ilk başlatılan tedavi değiştirildiği
- Hastaların %17.3'ünde daha yeni HMT dimetilfumarat ve fingolimod kullanıldığı saptanmış

► Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021 May 21;8(4):e1008. doi: [10.1212/NXI.0000000000001008](https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000001008) 

Use of Disease-Modifying Therapies in Pediatric Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in the United Kingdom **2021**

[Omar A Abdel-mannan](#)¹, [Celeste Manchoon](#)¹, [Thomas Rossor](#)¹, [Justine-Clair Southin](#)¹, [Carmen Tur](#)¹, [Wallace](#)

- Çok merkezli retrospektif çalışma(2012-2018) İzlem süresi: 3,8 yıl
- Yeni HMT (n = 14) + iHMT(n = 89)= toplam 103 ped MS
- eskalasyon 89 iHMT → 35 nHMT
- iHMT / nHMT
 - Relaps riski 12 kat ↑
 - Yeni radyolojik aktivite 2 kat ↑
- iHMT ile relaps oranı 1.9 **→** 1.1 ↓
- nHM ile relaps oranı 1.6 **→** 0.2 ↓

► Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021 May 21;8(4):e1008. doi: [10.1212/NXI.0000000000001008](https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000001008) [↗](#)

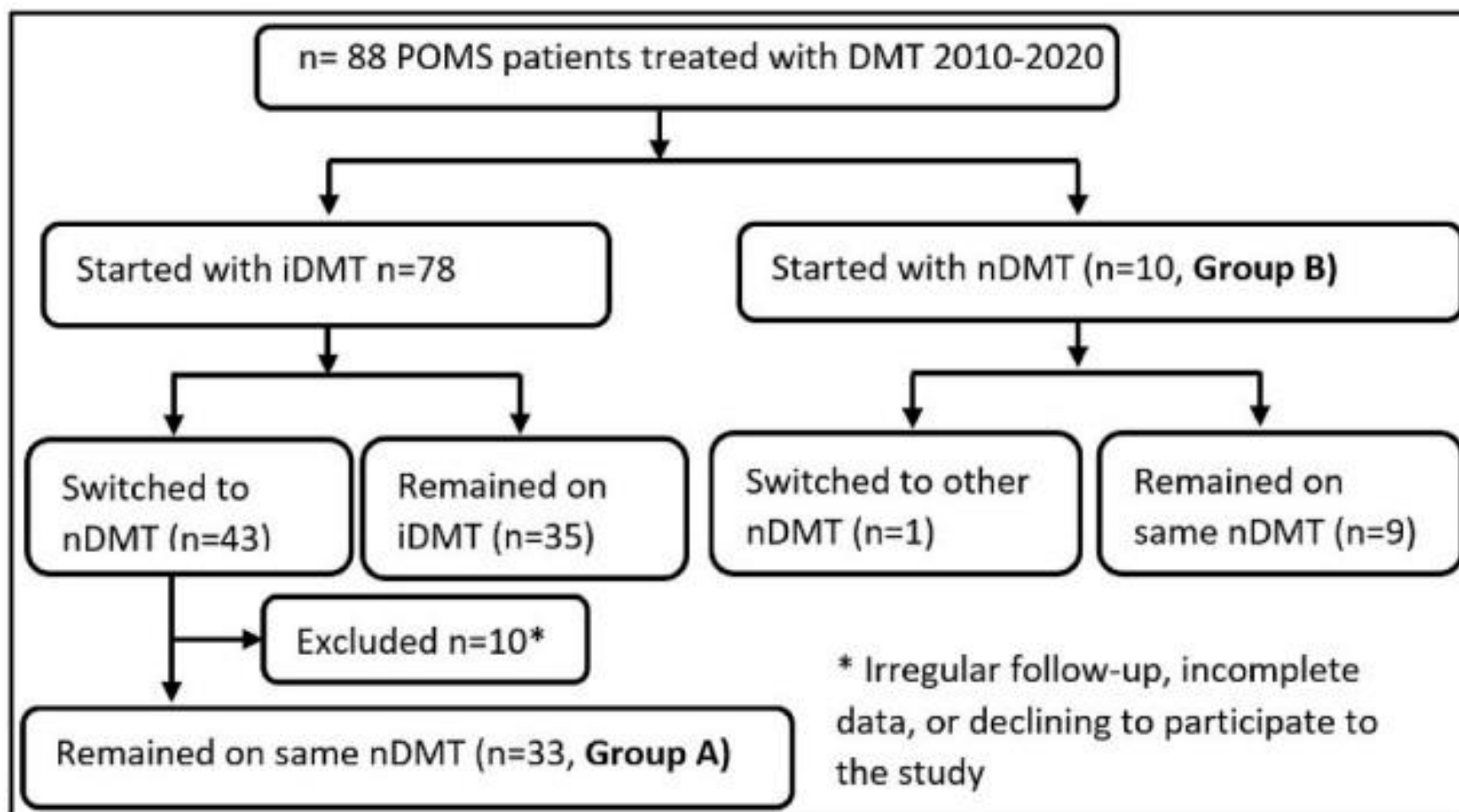
Use of Disease-Modifying Therapies in Pediatric Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in the United Kingdom **2021**

[Omar A Abdel-mannan](#)¹, [Celeste Manchoon](#)¹, [Thomas Rossor](#)¹, [Justine-Clair Southin](#)¹, [Carmen Tur](#)¹, [Wallace](#)

Daha yeni HMT'ler, enjekte edilebilirlerle kıyasla hastalarda klinik ve radyolojik nüks riskinin daha düşük olmasıyla ilişkilendirilmiştir.

Newer disease modifying treatments in pediatric onset multiple sclerosis: Experience from a single center

Ismail Solmaz^{a,1,*}, Pınar Acar Ozen^b, Safak Parlak^c, Asli Tuncer^b, Banu Anlar^a



Current treatments and reasons for switching.

Current treatment	Group A		Group B	
	n (%)	Reason for switching (n)	n (%)	Reason for switching (n)
Teriflunomide	4 (12.1)	ineffectiveness (2)	6 (60)	
Dimethyl fumarate	9 (27.3)	patient choice (2) ineffectiveness (7)	3 (30)	side effect (1)
Fingolimod	17 (51.5)	side effect (2) ineffectiveness (16)	1 (10)	
Natalizumab	2 (6.1)	side effect (1) ineffectiveness (2)	–	
Ocrelizumab	1 (3.0)	ineffectiveness (1)		

Tüm HMT lerle ataklar ve aktif lezyonlarda azalma mevcut bu etki nHMT ile daha belirgin

Research Paper

Demographic Features and Clinical Course of Patients With Pediatric-Onset Multiple Sclerosis on Newer Disease-Modifying Treatments

	DMT					Overall (N = 618)
	Fingolimod (N = 96)	Natalizumab (N = 151)	Rituximab (N = 166)	Dimethyl Fumarate (N = 168)	Ocrevus (N = 37)	
Age at start of DMT: mean (S.D.)	15.8 (1.8)	15.2 (2.1)	15.4 (2.0)	15.9 (1.9)	16.5 (1.3)	15.6 (2.0)
Sex, female	61 (64%)	103 (68%)	118 (71%)	110 (65%)	26 (70%)	418 (68%)

Sonuç olarak; Klinik ve MRG bulgularında etkin



MS Tedavisinde Yeni HMT de İlaçlar

- Atak sıklığını ve yeni beyin lezyon gelişimi sıklığını azaltmakta daha etkin oldukları bildirilmekte
- *Disabilitenin progresyonunda azalma*
 - *sekonder progresif forma dönüşümde azalma (?)*
 - *ilk 2 yıl içinde yüksek etkinlikli DMT başlananlarda 2 yıldan sonra başlananlara göre disabilite daha az*
- Ancak YE ve ciddi YE oranları daha yüksek
- Daha yüksek fiyatlı
- Bir kısmı için çocukluk çağında kullanımlarına ait randomize prospektif çalışmalar yeterli değil

Pediatric MS Klinik Çalışmaları

FTY v IFN β	PARADIGMS Bölüm 1 2013–2017	PARADIGMS Bölüm 2 2017 – 2022	PARADIGMS etkili ve FDA ile EMA onayı aldı
DMF	CONNECT (DMF v IFN β) Bölüm I 2014–2020 FOCUS ^a 2015–2016 CONNECTED ^a 2016–2018	CONNECT (sadece DMF) Bölüm 2 2020 – tahmini bitiş 2025	IFN'a karşı belirgin üstün
TERI v PBO	TERIKIDS 2014–2021		TERIKIDS plaseboya üstün, EMA onayı aldı

	FDA onayı	EMA onayı	Türkiye'de ruhsat	Pediatric onay	Geri ödeme
Fingolimod	2010	2011	2011	2018 (FDA/EMA) ≥10 yaş	2. basamak
DMF	2013	2014	2016	2024 (EMA) ≥13 yaş	1. basamak
Teriflunamid	2012	2013	2014	2021 (EMA) ≥10 yaş	1. basamak



Türkiye' de onaylı ve geri ödemesi kabul edilen POMS tedavisi

Birinci Basamak Tedavi İlaçları

- İnterferonlar (IFN- β 1a; IFN- β 1b)
- Glatiramer asetat
- Teriflunamid
- Dimetil fumarat

İkinci Basamak Tedavi İlaçları

- Fingolimod

Multipl Skleroz Hastalığında;

Fingolimod;

a) Yüksek hastalık aktivitesi gösteren relaps ve remisyonla seyreden MS hastalarında, beta interferonlar, glatiramer asetat, teriflunomid veya dimetil fumarat tedavilerinden birini veya birkaçını toplamda **en az bir yıl süre ile kullanmış ve **bu tedavilere yeterli yanıt vermeyen** ve aşağıda belirtilen yüksek hastalık aktivitesi özelliklerinden en az ikisini taşıyan hastalarda kullanılması halinde bedelleri Kurumca karşılanır (Madde 4.2.34/4-a).**

1. Son 1 yıl içinde en az bir atak geçirmiş olmak,
2. Birbirini takip eden MRG'lerde **lezyon yükünde** (yeni T2 lezyon, aktif lezyon veya mevcut lezyonda büyüme) **artış,**
3. Doğrulanmış (6 ay içinde geri dönüşümsüz) **EDSS** ölçeğinde en az **0,5 puan artışı.**

b) EDSS 5,5 ve altında olan, relaps ve remisyonla seyreden güncel Multipl Skleroz (MS) tanı kriterlerini karşılayan hastalarda **üçüncü basamak** sağlık hizmeti sunucularında **nöroloji uzman hekimi** tarafından düzenlenen **en fazla 1 yıl süreli** raporda bu durumun belirtilmesi ve **nöroloji uzman hekimleri** tarafından reçete edilmesi halinde bedelleri Kurumca karşılanır. Tedavi altında iken **EDSS 6,5 üzerinde** olan MS hastalarında bu **tedaviler sonlandırılır** (Madde 4.2.34/4-b)



Fingolimod

Etki Mekanizması

Etki Mekanizması

sfingozin1- fosfat reseptör modülatörüdür

- Sfingozin 1-fosfat (S1P) sinyali **bazı** lenfositlerin yüzeyinde bulunan S1P reseptörlerine bağlanarak onları aktive eder ve lenf nodlarından kan dolaşımına çıkışlarını düzenleyerek inflamasyon bölgesine ulaşmalarını sağlar.
- Fingolimod lenfositler ve nöral hücreler üzerindeki S1P reseptörlerine bağlanarak reseptörün işlev görmesini engeller, parçalanmasına neden olur.
- **Böylece; lenf nodlarından lenfositlerin çıkışını engellenmiş olur** (internalizasyon).
- Sonuçta **otoreaktif T- ve B-lenfositlerin MSS gibi inflamasyon bölgelerine ulaşması önlenir.**



Fingolimod

Etki Mekanizması

- Fingolimod sadece lenfoid organlarda dolaşan lenfositleri tutabilir
- Fingolimodun tutabildiği hücre tipleri arasında
 - naif T-hücreleri,
 - merkezi bellek T-hücreleri (Th17'ler; IL17 üretir)
 - B-hücreleri sayılabilir.
- Öte yandan, daha çok dokularda veya kanda bulunan efektör bellek T-hücreleri etkilenmez. Bu durum koruyucu bağışıklığın büyük bir kısmının korunmasına yol



Fingolimod

Etki Mekanizması

- Önemli sayıda lenfosit lenf nodu içinde hapsedileceğinden, periferik kan lenfosit sayısında düşme olur ilk dozun uygulanmasından sonraki birkaç saat içinde ortaya çıkar ve yaklaşık 1. haftada en düşük düzeye ulaşır; daha sonra ufak dalgalanmalarla bu düzeyde seyreder.
- Tedavinin kesilmesinden sonra da lenfosit sayısı derhal yükselmeye başlayarak birkaç hafta içinde bazal değerlere ulaşır



Fingolimod

Etki Mekanizması

- Fingolimod'un **antienflamatuvar** etkilerinin yanı sıra **nöroprotektif** etkileri olduğu gösterilmiştir
- Fingolimod **lipofilik** özelliğinden dolayı S1P reseptörlerinin yaygın olarak bulunduğu **MSS'ye kolayca geçebilir** ve burada MS'deki **nörodejenerasyonla ilişkili** bir fenomen olan **astrositozisi azaltmak için** sinir hücrelerindeki, özellikle astrositlerdeki S1P reseptörlerini aşağı modüle edebilir. MSS parankiminin yapısal restorasyonunu desteklemek etkisi vardır.



ORIGINAL ARTICLE



Trial of Fingolimod versus Interferon Beta-1a in Pediatric Multiple Sclerosis

Authors: Tanuja Chitnis, M.D., Douglas L. Arnold, M.D., Brenda Banwell, M.D., Wolfgang Brück, M.D., Angelo Ghezzi, M.D., Gavin Giovannoni, M.D., Benjamin Greenberg, M.D., [+11](#), for the PARADIGMS Study Group* [Author Info & Affiliations](#)

Published September 12, 2018 | N Engl J Med 2018;379:1017-1027 | DOI: 10.1056/NEJMoa1800149

VOL. 379 NO. 11 | Copyright © 2018

2018 PARADIGMS

Randomize kontrollü **215** RR-MS çocuk **2 yıllık izlemi**

- **oral fingolimod** (0.5 mg/gün > 40 kg; 0.25 mg/gün ≤40 kg)
- **IM interferon beta-1a** (30 mcg/hafta)
- Yıllık nöks oranı fingolimodda daha düşük (ARR: 0,12/0,67)
- T2 MR da yıllık yeni lezyon/yeni büyüyen lezyon oranı fingolimodda daha düşük (4,39/ 9,27)



ORIGINAL ARTICLE



Trial of Fingolimod versus Interferon Beta-1a in Pediatric Multiple Sclerosis

Authors: Tanuja Chitnis, M.D., Douglas L. Arnold, M.D., Brenda Banwell, M.D., Wolfgang Brück, M.D., Angelo Ghezzi, M.D., Gavin Giovannoni, M.D., Benjamin Greenberg, M.D., [+11](#), for the PARADIGMS Study Group* [Author Info & Affiliations](#)

Published September 12, 2018 | N Engl J Med 2018;379:1017-1027 | DOI: 10.1056/NEJMoa1800149

VOL. 379 NO. 11 | Copyright © 2018

**2018
PARADIGMS**

Ciddi YE oranı fingolimodda daha yüksek fingolimod (% 16.8/ % 6.5):
nöbet, lökopeni, AV blok...

10 yaş ve üzeri pediatrik RR-MS hastalarda fingolimod, 2 yıllık bir süre boyunca interferon beta-1a'ya göre daha düşük bir nüks oranı ve MR'da daha az lezyon birikimi ancak daha yüksek oranda ciddi yan etki ile ilişkilendirilmiştir.

FDA ve EMA onayı aldı



Temporal profile of lymphocyte counts and relationship with infections with fingolimod therapy in paediatric patients with multiple sclerosis: Results from the PARADIGMS study

Mult Scler . 2021 May;27(6):922-932.

- 4 yıllık POMS izlemi
- Lenfosit sayısı ve enfeksiyon ile ilişkisi
- Lenfosit sayısı
 - Fingolimod 2 hafta içinde başlangıç değerlerinin %29,9-%34,4'üne düştü ve sonrasında stabil kaldı
 - interferon ile ilgili bir değişiklik gözlenmedi
- Lenfosit sayısının inf ile ilişkisi bulunmadı

Effect of fingolimod on health-related quality of life in paediatric patients with multiple sclerosis: results from the phase 3 PARADIGMS Study

2022

Lauren Krupp ,¹ Brenda Banwell,² Tanuja Chitnis ,³ Kumaran Deiva,⁴ Jutta Gaertner,⁵ Angelo Ghezzi,⁶ Peter Huppke,^{5,7} Emmanuelle Waubant,⁸ Virginia DeLasHeras,⁹ Amin Azmon,¹⁰ Rajesh Karan¹¹

Hem Fingolimod hem de IFN β -1a ile tedavi edilen grupta; tedavi başında ve 2 yıllık tedavilerinin sonunda ki hastaların ve ebeveynlerinin bildirdiği PedsQL puanları karşılaştırıldı:

Fingolimod tedavisi alan hastalarda 2 yıllık tedavi sonrasında yaşam kalitesinin arttığı (HRQoL) kanıtlanmıştır.



Fingolimod Yan Etki

Sık görülen YE

- Baş ağrısı
- Sırt, kol bacak ağrısı
- KC fonksiyon testlerinde bozulma
- İshal
- Öksürük

Nadir ancak ciddi YE

- Kardiyak
- Maküla ödemi
- Solunum fonksiyonunda azalma
- Tümör gelişimi (cilt muayenesi ve izlemi)



Fingolimod- Kardiak Yan Etki

- Fingolimodun kalp kasındaki SIP1R'e bağlanması sonucu YE gelişebilir
- Başlangıçta kardiyak değerlendirme şarttır. İlk doz hastanede izlem ile verilir
 - Tedavi öncesi ve 6 saat sonra EKG
 - 6 saat boyunca saatlik nabız TA takibi yapılır
- Bradikardi; İlk dozdan sonra bir saat içinde başlar, 4,5. saatte maksimuma ulaşır.
- Bradikardinin çok nadiren 40/dk altına düştüğü gözlenir. Bu durumda da tedavi sonlandırılmalıdır.
- QT uzaması açısından risk taşıyan hastalarda ve QT aralığını uzatan ilaçlarla kullanılmamalıdır.
- Geçici atrioventriküler (AV) bloklar da görülebilir.



Fingolimod- Kardiak Yan Etki

- Kalp hızı en düşük değere bu altı saatin sonunda ulaşan olgularda monitörizasyon süresi uzatılır.
- Bradikardi ya da AV blok gelişen olgularda ise problem ortadan kalkana kadar monitörizasyona devam edilmelidir.
- İlacın ağır lenfopeni gibi farklı bir nedenle ve geçici olarak kesildiği durumlarda da yeniden başlanırken de yine kardiyak monitörizasyon gerekir.

Fingolimod: İlk doz gözlemi aşağıdaki durumlarda tekrarlanır

- Tedavinin
 - İlk 2 haftası sırasında, tedaviye ≥ 1 gün süreyle ara verilirse
 - 3-4. haftalarında tedaviye > 7 gün süreyle ara verilirse
 - > 4 haftadan sonra tedaviye > 14 gün süre ara verilirse

Fingolimod: Uygulama prosedürü

- Eğer ilk dozun uygulanmasından itibaren 6. saatte kalp atım hızı, ilk dozdan sonraki en düşük değerinde ise (kalp üzerindeki maksimum farmakodinamik etkinin henüz ortaya çıkmamış olabileceğini düşündürür), kalp atım hızı yükselinceye kadar en az 2 saat boyunca gözlem süresi uzatılmalı
- Aşağıdaki durumlarda uzatılmış izlem (en az gece boyu izlem) gerçekleştirilmeli ve bulgular kaybolana kadar devam ettirilmelidir
 - 6 saatten sonra
 - KTA'da belirgin azalma
 - Yetişkinlerde $<45/\text{dk}$
 - ≥ 12 yaş hastalarda $<55/\text{dk}$
 - 10 - 12 yaş arasında $<60/\text{dk}$
 - Yeni başlangıçlı ≥ 2 . derece AV bloğu
 - Uzamış QTc aralığı
 - Kız çocuk: ≥ 460 ms
 - Erkek çocuk: ≥ 450 ms
 - Herhangi bir zamanda ≥ 3 . derece AV bloğunun görülmesi
- 0,25 mg'dan 0,5 mg'lık günlük doza geçildiğinde, tedavi başlangıcı ile aynı önlemlerin alınması önerilmektedir



Fingolimod- Yan Etki (YE)

Maküla ödemi

- Maküla ödemi gelişme oranı %0,4'dür.
- Maküler ödem, genellikle tedavinin ilk 3-4 ayında gelişmektedir.
Tedaviye başladıktan sonraki 3-4. ayda oftalmolojik bir değerlendirme
- Altıncı ayda optik koherens tomografi ile değerlendirilebilir.
- Maküla ödemi sıklıkla ılımlı ve asemptomatiktir, ancak görme keskinliğini bozabilir.



Fingolimod- Yan Etki (YE)

İnfeksiyon, Fırsatçı enfeksiyonlar

- Fingolimod'un immünomodülatör ve lenfositopenik etkileri, varisella zoster virüsü (VZV), viral, fungal ve ***fırsatçı enfeksiyon** (kriptokok meningoensefaliti, mukokutanöz kandidiazis, HSV...) riskini artırır
- Tedaviye başlamadan önce **VZV** serolojisi istenir; antikor negatif ise 1 ay ara ile 2 kez aşı ve son dozdan 1 ay sonra VZV IgG pozitifleşince tedavi başlanır
- Tedavi sırasında ve tedavinin durdurulmasından **sonraki iki ay** boyunca enfeksiyon açısından izleme devam edilir.
- Daha önce immünosüpresan tedavi almış ve almamış hastalarda ilerleyici **PML ve immün rekonstrüksiyon inflamatuvar sendromlu PML (PML-IRIS)** vakaları nadir olarak bildirilmiştir. Bildirilen tüm PML vakaları **19 aylık** fingolimod tedavisinden sonra meydana gelmiştir .



Fingolimod- Yan Etki (YE)

TBC

- Hücresel bağışıklık sistemini hedef alan tedaviler tüberküloz aktivasyonu veya progresyonu açısından risklidir
- **Fingolimod, DMF, Teriflunamid tedavisi başlamadan önce tbc riskli olan bölgelerde tarama önerilir**
- Tedavi öncesi Latent (PPD, quantiferon) ve aktif tbc (AC grafisi) için tetkik
- Latent enfeksiyon durumunda 9 ay İNH profilaksisi



Fingolimod- Yan Etki (YE)

Hepatit ve reaktivasyon riski

- ❑ HBV enfeksiyonu, ülkemizde orta düzeyde endemik görülen bir enfeksiyondur.
- ❑ HBV enfeksiyonu için **fingolimod, DMF, teriflunamid düşük risk grubundadır**
- ❑ İmmünmodulator tedavi başlanacak tüm hastaların **Hepatit B enfeksiyonu açısından değerlendirilmesi önerilir**. Taşıyıcılığı, aktif / kronik enfeksiyon varlığı, enfeksiyon geçirip bağışıklık kazandığı, aşı koruyuculuğu belirlenir
- ❑ HBV enfeksiyonu inaktif olan veya iyileşmiş veya kronik hepatit B tanılı hastalarda immünmodulator tedavi sonrasında viral replikasyonda artışla birlikte **hepatit B reaktivasyonu/alevlenme** görülebilir



Fingolimod- Aşı

Fingolimod, DMF, Teriflunamid tedavileri sırasında;

- canlı aşılarda yapılması önerilmez
- inaktif aşılarda etkisizdir.

Tedaviye başlamadan önce eksik aşılarda belirlenmesi ve tamamlanması önerilir.



Fingolimod tedavisi öncesi

- Tam kan sayımı, CRP, ESR, ALT, AST
- VZV, HIV, HBV, HCV serolojisi
- Tbc tarama
- Kardiyak değerlendirme, EKG
- OCT, göz konsültasyonu
- Tedavi öncesi MRG



Fingolimod tedavi izlemi

- TKS , ALT, AST: ilk 3 ay ayda bir; sonra 1 yıl boyunca 3 ayda bir; daha sonra 6-12 ayda bir
 - ALT, AST; 5 kat artarsa
 - Lenfosit 200/mm³ altına düşerse kesilir /gün aşırı tedaviye geçilir
- OCT 3—4. aylarda

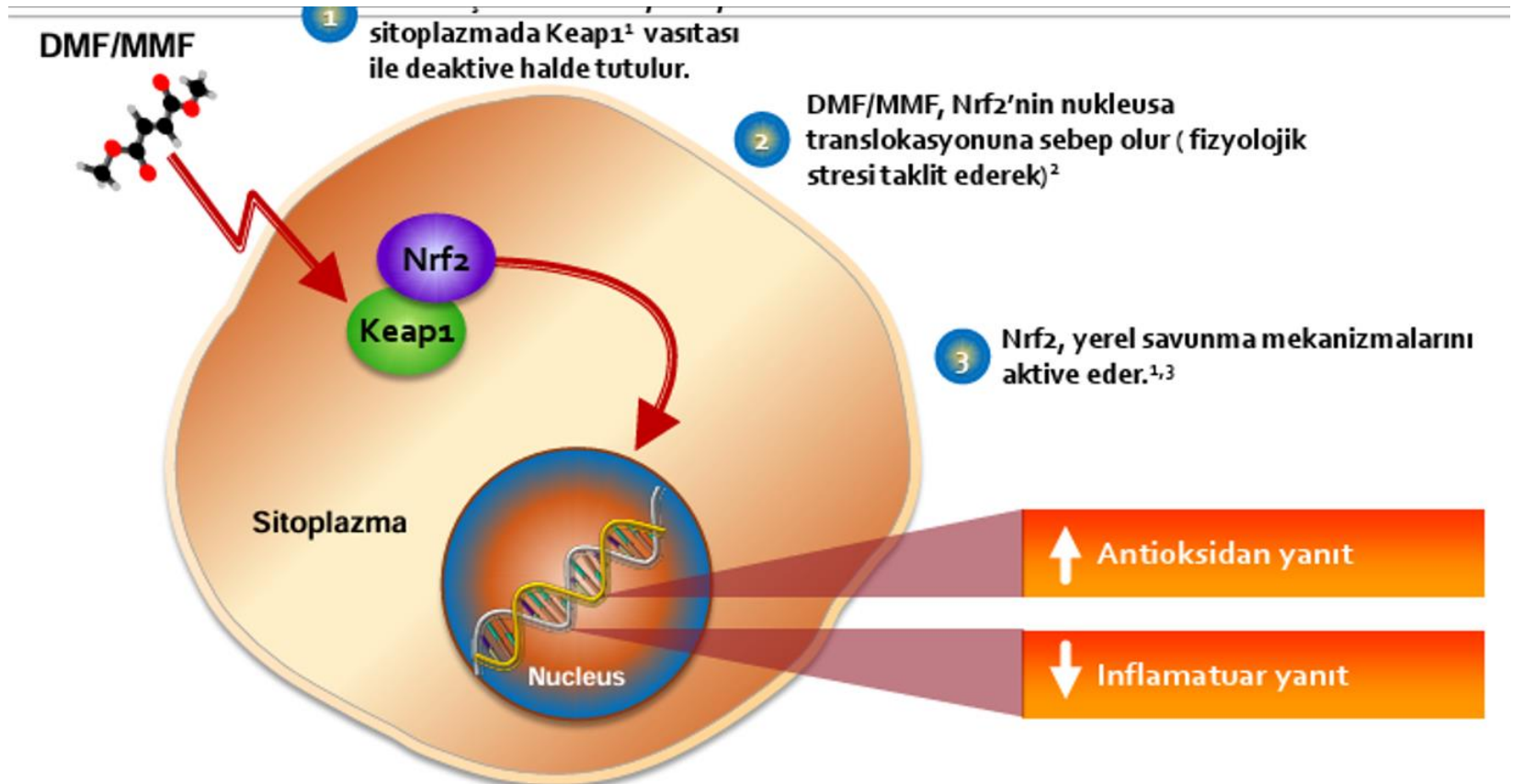


Dimetil Fumarat (DMF)

- RR-MS Tedavisinde **1. basamak oral ilaç ≥ 13 yaş**
- Etkileri
 - Anti-inflamatuvar
 - Antioksidan
 - Nöroprotektif

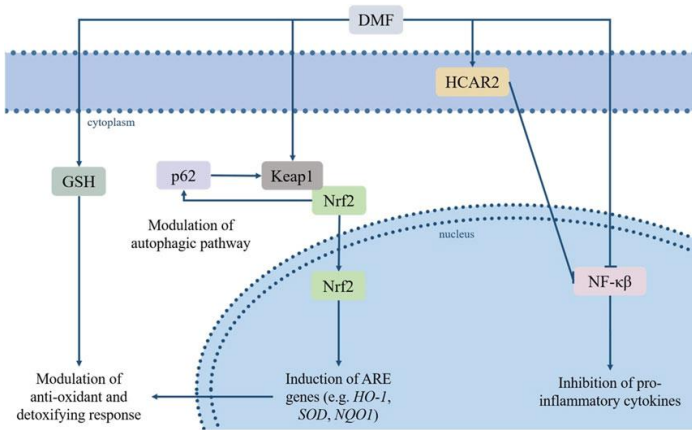
DMF-Etki Mekanizması

Aktif metaboliti monometil fumarattır (MMF)
DMF ve MMF oksidatif strese hücresel yanıtta rol oynayan
nükleer ilişkili faktör 2 (Nrf2) yolunu aktive edebilir.



DMF-Etki Mekanizması

- Ek olarak, nükleer faktör kappa-B'yi bloke etmesi ve proinflamatuvar **sitokinlerin salınımını**, lenfosit aktivasyonunu ve antijen sunan hücrelerin farklılaşmasını **önleme** yeteneği nedeniyle antiinflamatuvar etkileri olabilir



- DMF ve MMF ana aktivitesinin immünomodülatör olduğu ve bunun sonucunda T yardımcı hücrelerinde (Th) Th1 ve Th17 profilinden Th2 fenotipine doğru bir kaymaya neden olduğu düşünülmektedir

Pediatric MS için DMF klinik araştırmaları

DEFINE/CONFIRM çalışmalarından elde edilen bir alt grup analizi, RRMS'li genç yetişkinlerde (18-25 yaş) DMF için olumlu bir risk:fayda profili gösterdi; bu, faydaların POMS'a kadar uzanabileceğine sryor¹

FOCUS²

N=22



10-17 y arası DMF'nin MRI lezyonları ve farmakokinetik üzerindeki etkisini inceleyen Faz 2 alışması

2017'de tamamlandı

CONNECTED₃

N=20



DMF'nin uzun vadeli güvenliğini, farmakokinetiğini ve etkinliğini değerlendirmek için 96 haftalık bir FOCUS uzatma çalışması

2019'da tamamlandı

CONNECT⁴

N~140



Bölüm 1'de DMF ve IM-IFN β -1a'nın güvenliğini ve etkinliğini inceleyen, Bölüm 2'de yalnızca DMF'in kullanıldığı uzun vadeli faz 3 klinik alışma

**1. Bölüm 2020'de
2. Bölüm 2025'te**



Safety and Efficacy of Delayed-Release Dimethyl Fumarate in Pediatric Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (FOCUS) 2018

Alroughani ve ark. Ped Neurol

- 10-17 yaş arası 22 hastada yapılan tek kollu, çok merkezli faz 2 çalışması
- **24 haftalık DMF tedavi periyodu**; ilk hafta 2x120mg sonra 2x240 mg
 - **Birincil sonlanma noktası**, başlangıç döneminden tedavinin son 8 haftasına kadar olan yeni/yeni büyüyen T2 hiperintens lezyon değişiklikleri
 - **İkincil sonlanma noktası**, farmakokinetik parametreler ve advers olaylardı
- Sonuçlar
 - Başlangıçtan tedavinin son sekiz haftasına kadar **T2 hiperintens lezyon insidansında anlamlı bir azalma vardı (P=0.0009)**
 - Başlangıç dönemine kıyasla 24 haftalık **tedavide yeni/yeni büyüyen T2 hiperintens lezyon** oluşumunda yaklaşık **üç kat azalma** vardı
 - Hastaların **%68'inde** tedavi süresince **nüks gözlenmedi**
 - 16/22 hastada YE (GİS, Flushing, BA) semp. tedavi ile düzeldi
 - Hiçbir hastada ciddi enfeksiyon gözlenmedi
 - 2 hasta biri MS nüksü diğeri ürtiker nedeniyle tedaviyi bıraktı



Delayed-Release Dimethyl Fumarate Safety and Efficacy in Pediatric Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis, (CONNECTED), 2020

Front. Neurol,

- 'Focus'un uzatma çalışması: **20 hasta** ile 96 haftaya tedavi devamı
- 3 hasta MRI'da görülen yeni lezyonlar nedeniyle ayrıldı
- FOCUS ve CONNECTED'in kapsadığı **120 haftalık tedavi sonucu**
 - ARR 0,2 ve tedaviden önceki yıla göre **%84,5'lik göreceli bir azalma** ($p < 0,0001$)
 - En sık bildirilen iki YE sıcaklık basma, kızarma (60. haftaya kadar) (%25) ve MS nüksü (%20) idi.
 - **84. haftaya kadar gastrointestinal olaylar** görülebildi.
 - Diğer YE; baş ağrısı, karın ağrısı, üst solunum yolu enfeksiyonu, öksürük ve dismenore



Effect of Dimethyl Fumarate vs Interferon β -1a in Patients With Pediatric-Onset Multiple Sclerosis

The CONNECT Randomized Clinical Trial, 28 Sep 2022

- Bu çalışmada **dimetil fumaratın interferon β -1a**'ya karşı etkinliği ve güvenliği araştırıldı; **96 hafta** izlem sonucu
- 10-17 yaş arası **150 hasta**, 78 DMF -72 IFN β -1a
- DMF, IFN β -1a ile karşılaştırıldığında düzeltilmiş **ortalama T2 lezyon sayısında %62**'lik göreceli bir azalma vardı (%16 /%4,9)
- Yeni T1 hipointens lezyon DMF verilen hastalarda daha azdı
- Nüks etmeyen hastaların tahmini yüzdesi **DMF için %66,2**, IFN β -1a için %52,3 idi
- Düzeltilmiş ARR DMF ile **0,24**, IFN β -1a ile **0,53** idi (P=0,006)
- Advers olay **DMF ile %94,9**, **IFN β -1a ile %95,8** oranında görüldü
- DMF'nin kesilmesine araştırmacı tarafından karar verilen bir ciddi lenfopeni ve tonsillit birlikteliği oldu



Effect of Dimethyl Fumarate vs Interferon β -1a in Patients With Pediatric-Onset Multiple Sclerosis

The CONNECT Randomized Clinical Trial, 28 Sep 2022

LENFOPENİ

- DMF grubunda, ortalama lenfosit değerleri 60. haftada başlangıçtan ($1970/\mu\text{L}$) en düşük seviyeye ($1560/\mu\text{L}$) düşerek %-18,5 ortalama yüzde değişim gösterdi ve ardından 96. haftada $1640/\mu\text{L}$ 'de sabitlendi.
- Çalışma sırasında 4 hastada $500/\mu\text{L}$ 'nin altında lenfosit sayıları görüldü:
 - DMF grubunda 3 hasta
 - IFN β -1a grubunda 1 hasta
- Uzamış, şiddetli lenfopenisi (≥ 6 ay boyunca mutlak lenfosit sayısı $< 500/\mu\text{L}$) olan hiçbir hasta yoktu.



Topical Review

Dimethyl Fumarate for Pediatric-Onset Multiple Sclerosis: A Systematic Review

Masoud Etemadifar, MD ^a, Hasan Kaveyee, MD ^{a, *}, Yasin Ebne-Ali-Heydari, MD ^a, Parto Zohrabi, MD ^a, Pantea Miralaei, MD ^a, Nahad Sedaghat, MD ^a, Amir Mohammad Jozaie, MD ^a, Mehri Salari, MD ^b, Aryana Ramezani, MD ^{a, *}

1. Makhani ve ark (2016) (n: 13)
2. Alnoughani var ark (2018) FOCUS
3. Alnoughani var ark (2021) CONNECTED
4. Vermersh ve ark. (2022) CONNECT
5. Shukla ve ark (2023)
6. Anne Charlotte Saporone (2023)

Topical Review

Dimethyl Fumarate for Pediatric-Onset Multiple Sclerosis: A Systematic Review

toplam 6 çalışma n: 267 DMF tedavisi alan POMS hastası

26 farklı YE görüldü

1. yüzde kızarma (%10 ile %62)
2. GI rahatsızlığı (%15-%75)
3. döküntü (bir çalışma, %23)
4. baş ağrısıydı (bir çalışma, %23)
5. Toplam altı çalışmanın 4'ünde enfeksiyon oranı %0 iken, bir çalışmada %15 , bir diğer çalışmada %52

Topical Review

Dimethyl Fumarate for Pediatric-Onset Multiple Sclerosis: A Systematic Review

EDSS

- 2/6 çalışmada EDSS de artışın olmadığı, stabize olduğu
- 4/ 6 çalışmada EDSS dahil edilmemiş

Yıllık relaps oranı (ARR)

6/6 çalışmada ARR'de ↓

SONUÇ

Mevcut kanıtlar DMF'nin POMS için etkili bir tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir. DMF, nüks riskini ve MRI aktivitesini azaltır. Oral kullanım pediatrik grup için uygun bir kullanım yoludur.



DMF Tedavisi

<u>Sabah</u>	<u>Akşam</u>	
120 mg	120 mg	(1 hafta)
240 mg	240 mg	

<u>Sabah</u>	<u>Akşam</u>	
120 mg	---	(1 hafta)
120 mg	120 mg	(1 hafta)
120 mg	240 mg	(1 hafta)
240 mg	240 mg	



DMF- Yan Etki

- DMF'nin en yaygın yan etkileri
 - Gastrointestinal (ishal, mide bulantısı ve karın ağrısı, şişkinlik) semptomlardır. Karın ağrısı, ilk üç ayda sıktır. İlk ay daha yoğun olup, giderek azalır. Hastalara ilaçların yemeklerle birlikte alınması önerilir. Ayrıca özellikle ilk 1 ay proton pompa inhibitörü başlanır. Antiemetik gerekebilir.
 - Ateş basması, kızarıklık başlangıçta sık olup, ilk aydan sonra azalarak geçer. İlacın yemek esnasında alınması ve asetil salisilik asit kullanımı tavsiye edilir. Antihistaminik de önerilebilir.



DMF- Yan Etki

- Lenfopeni sıklıkla görülmektedir.
- Mutlak lenfosit sayısının $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi durumunda dikkatli olunmalıdır.
- Klinik çalışmalarda, üst solunum yolu ve idrar yolu enfeksiyonları görülebilmekle birlikte ciddi infeksiyon riski düşüktür.
- Fırsatçı enfeksiyonlar ancak olgu sunumu seviyesindedir
- PML geliştiren hastalara dair nadir vaka raporları vardır.
 - Lenfositopeni (özellikle 6 aydan uzun lenfosit sayısının $500/\text{mm}^3$ altında olması) PML için en önemli risk faktörü



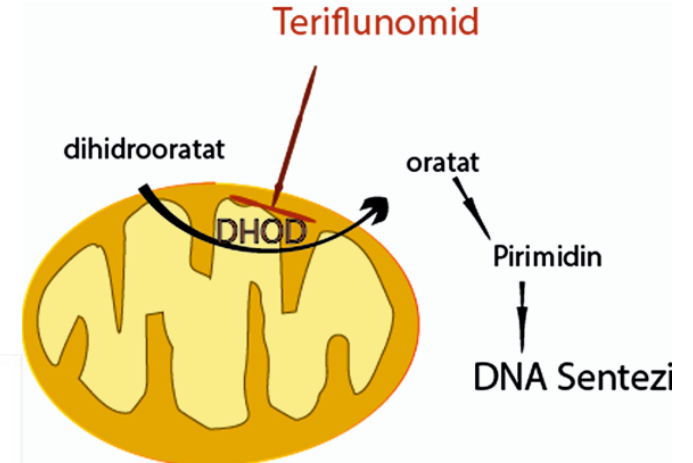
DMF Tedavisi

- Tedavi Öncesinde
 - Hemogram, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri, hepatit serolojisi, HCV, HIV, Tbc tarama, PAAG, VZV, MRG istenir
- İzlemde
 - Tedaviye başladıktan 1.2. 3. ve 6. aylarda daha sonra 4-6 ayda bir hemogram ve ALT AST

ALT, AST 3 katı artarsa yakın izlem, 6 aydan uzun sürerse ilaç kesimi

Teriflunomid Etki Mekanizması

- Pirimidin sentez yolundaki bir enzim olan dihidroorotat dehidrojenazı inhibe eder ve
- B ve T lenfositlerde ki hücre replikasyonunu baskılar



Resting lymphocytes
+/- TERIFLUNOMIDE



Homeostatic proliferation
Pyrimidine requirements
met from
salvage pathway

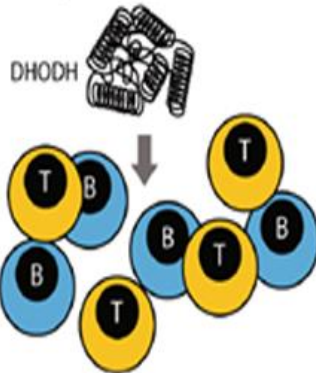


No effect from
teriflunomide

Activated lymphocytes



Proliferation
de novo
pyrimidine
synthesis by DHODH



Activated lymphocytes
+ TERIFLUNOMIDE



DHODH inhibition
Cytostatic arrest
Reduced proliferation



Safety and efficacy of teriflunomide in paediatric multiple sclerosis (TERIKIDS): a multicentre, double-blind, phase 3, randomised, placebo-controlled trial

[Prof Tanuja Chitnis, MD](#) ^a [✉](#) · [Prof Brenda Banwell, MD](#) ^{b,c} · [Prof Ludwig Kappos, MD](#) ^d · [Prof Douglas L Arnold, MD](#) ^{e,f} · [Prof Kivilcim Gücüyener, MD](#) ^g · [Kumaran Deiva, MD](#) ^h · et al. [Show more](#)

TERIKIDS Çalışması

çift kör, randomize faz III, plasebo kontrollü çalışma

2014-2019 yılları arasında 22 ülkeden

10-17 yaş arası Pediatrik RR-MS

96 hafta boyunca

günde tek doz oral teriflunomid (14 mg) / plasebo karşılaştırması

Teriflunomid

TERIKIDS çalışması (n:166 POMS)

	Placebo (n=57)	Teriflunomide (n=109)
Age, years	14.7 (2.1)	14.6 (2.0)
Age group		
<13 years	10 (18%)	16 (15%)
≥13 years	47 (82%)	93 (85%)
Sex		
Female	39 (68%)	72 (66%)
Male	18 (32%)	37 (34%)
Weight group		
≤40 kg	6 (11%)	5 (5%)
>40 kg	51 (89%)	104 (95%)
Pubertal status*		
Prepubertal (Tanner stage 1)	5 (9%)	5 (5%)
Pubertal (Tanner stage >1)	52 (91%)	104 (95%)



Teriflunomid

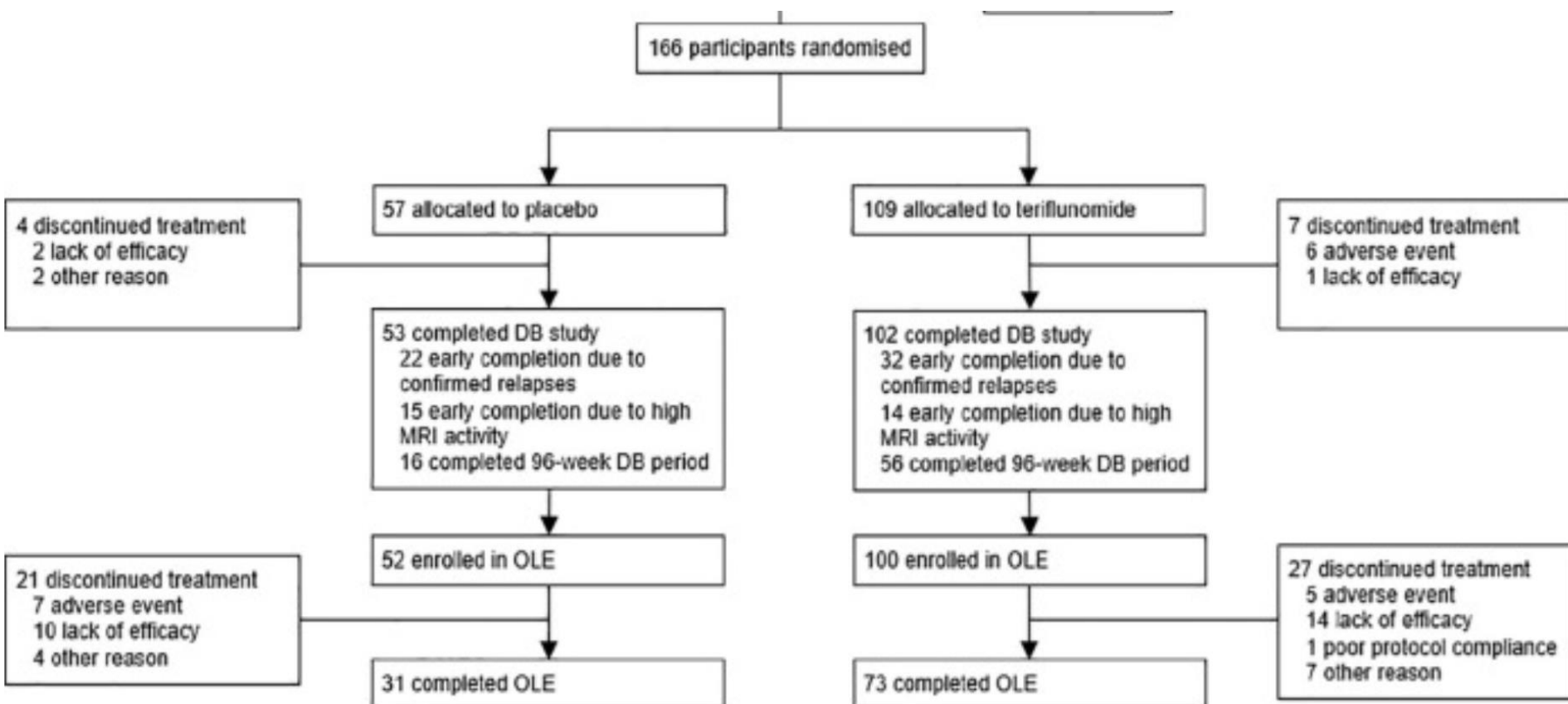
TERIKIDS

Teriflunomid tedavisi ile palseboya göre;

- ❑ Klinik relaps oranı ↓% 34 / plasebo ($p = 0.29$)
- ❑ Yüksek MRI aktivitesi nedeniyle ilaç değişim oranı ↓ ($p = 0.041$)
- ❑ Gd+ ve yeni/büyümüş T2 hiperdens lezyon varlığı ↓ ($p < 0.0001$ ve $p = 0.0006$)
- ❑ YE %88
 - 3 ciddi YE (AC tbc, akut pankreatit, ALT yüksekliği)

SONUÇ: İlk doğrulanmış klinik nüksetmeye kadar geçen sürede önemli bir fark bulunmadı, bunun nedeni muhtemelen beklenenden daha fazla hastanın yüksek MRI aktivitesi nedeniyle çift körden açık etiketli tedavi periyoduna geçmesidir.

Teriflunomide in pediatric patients with relapsing multiple sclerosis: Open-label extension of TERIKIDS



Teriflunomide in pediatric patients with relapsing multiple sclerosis: Open-label extension of TERIKIDS

- Katılımcılara açık etiketli uzantıda randomizasyondan sonra ≤ 192 hafta boyunca teriflunomid verildi

teriflunomid / teriflunomid

plasebo /teriflunomid

linik nüks riski %38 oranında azaldı ($p=0,11$)

Kontrast tutan ve yeni/büyüyen T2 lezyon sayısı %43 azaldı ($p= 0.001$)

- Teriflunomid, fokal inflamatuvar aktivitenin uzun vadeli riskini azalttı
- Daha fazla kanıt, klinik etkinlik bulgularını güçlendirecektir



Teriflunomid - YE

■ Yaygın YE

- Başağrısı (gn.le geçici)
- GİS bulguları (Diyare, bulantı) (gn.le geçici)
- Yüksek ALT
- Saçta incelme (bazen ciddi ve ilaç kesimine yol açabilir)

■ Yaygın olmayan ciddi

- Hepatotoksisite
- Ciddi cilt reaksiyon
- Hipertansiyon **(TA takibi)**
- Nötropeni : ilk 6 haftada
- Lenfopeni: ilk 12 haftada sonrasında normale dönüş
- Periferik nöropati
- İntertisyel AC hastalığı
- Tbc reaktivasyonu
- Enfeksiyon riski



Teriflunomid

Doz: >40 kg 1X14 mg. ; ≤40 kg 1X 7 mg.

■ Tedavi Öncesi

- Hemogram, ALT, AST
- Bilüribin
- HBV, HCV, HIV
- Tbc taraması

■ Tedavi sırasında

Altı ay boyunca aylık

- Hemogram
- **KCFT** (3 katına çıkar veya semptom gelişirse ilaç kesilebilir)

Bir yıldan uzun süre teriflunomid tedavisi alan hastalarda; ciddi YE nedeniyle (toksik hepatit, ağır nötropeni, tüberküloz reaktivasyonu ve periferik nöropati gibi) tedavinin kesilmesi gereken durumlarda; ilacın **plazmadan tam olarak temizlenmesi sekiz ay sürebileceğinden hızlandırılmış eliminasyon prosedürünün** uygulanması önerilmektedir. Bu amaçla kolestramin ve aktif kömür kullanılmaktadır



DİĞER HMT

Monoklonal Antikorlar Anti-CD20

- CD-20 farklı epitoplarına bağlanarak etki gösterirler
- Komplemana bağlı sitotoksisite, antikora bağlı sitotoksisite ve apoptoz yoluyla dolaşan B hücre sayısında azalma olur.
 - Rituksimab (humanize edilmiş)
 - Okrelizumab (humanize edilmiş)
 - Ofatumumab (insan kaynaklı)
- **Birçok gözlemsel çalışma, hem rituximab hem de okrelizumab için pediatrik popülasyonda olumlu risk-fayda oranları bildirmektedir**

RESEARCH ARTICLE | [ARTICLES IN PRESS](#)



Purchase

Ocrelizumab in pediatric multiple sclerosis

[Ceren Bibinoğlu Amirov](#) • [Sema Saltık](#) • [Cengiz Yalçınkaya](#) • ... [Sabahattin Saip](#) • [Aksel Siva](#) •
[Uğur Uygunoğlu](#) • [Show all authors](#)

N:12
n: 10 (IFN β sonrası)
n:2 (ilk basamak: 6 ayda 2 klinik atak+ beyin sapı, spinal lezyon yükü fazla)
Yaş: 16.1 $\pm$ 1.3 yaş
İzlem süresi en az 1 yıl
Hiçbir hastada yeni atak, MR da aktivasyon yok, EDSS azaldı---- **ETKİN**

Yan Etki

Bir hastada grade 3 anafilaksi ---- ilaç desensitizasyonu yapılarak tedaviye devam
3 hastada hafif infüzyon reaksiyonu (180 ml/saat): tedavi durduruldu, 100mg IV metilprednizolon+difenhidramin yapıldı. İki saat sonra 30ml/saat hızla infüzyon başlatılarak yavaş yavaş 150ml/saat e çıkıldı
Bir hastada geçici ALT, AST yüksekliği
Bir hastada IgM seviyesinde yükselme



Okrelizumab

- Faz II klinik çalışması olan OPERETTA I, ocrelizumab'ın pediatrik MS hastalarındaki güvenliğini, farmakokinetik ve farmakodinamik etkilerini değerlendirmek üzere tasarlandı
- 2 yıllık çalışma sırasında hiçbir klinik nüks bildirilmedi
- Güvenlik profili yetişkin MS çalışmalarında açıklananlara benzer en sık YE infüzyonla ilişkili reaksiyonlar ve baş ağrılarıydı
- Bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak, devam eden Faz III OPERETTA 2 denemesi (NCT05123703) için bir dozaj rejimi seçildi



Okrelizumab

Journal of Neurology (2025) 272:137
<https://doi.org/10.1007/s00415-024-12879-z>

ORIGINAL COMMUNICATION

Ocrelizumab dose selection for treatment of pediatric relapsing–remitting multiple sclerosis: results of the OPERETTA I study

- Bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak, devam eden Faz III OPERETTA 2 denemesi (NCT05123703) için bir dozaj rejimi seçildi
 - <35 kg hastalar için 300 mg ocrelizumab
 - ≥35 kg hastalar için 600 mg(her 24 haftada bir)



Rituksimab

- Retrospektif **14** POMS hastasını içeren çalışmada;
IV rituximab 500–1000 mg 6 - 12 ayda bir
median **23.6 ay kullanımı ile hiçbir hastada nüks gelişmediği, EDSS de kötüleşme gelişmediği gözlenmiş.**
(*Salzer J et al. Rituximab in paediatric onset multiple sclerosis: a case series. J Neurol. 2016*)
- Bir başka çalışmada **3** POMS hastanın ikisinde nüks görülmez iken bir hastada tedaviye yanıtızsızlık nedeniyle tedavinin değiştirildiği bildirilmektedir.
(*Beres SJ, Graves J, Waubant E. Rituximab use in pediatric central demyelinating disease. Pediatr Neurol. 2014*)
- Bu çalışmalarda güvenli ve tolere edilebilir olduğu bildirilmiştir.



Alemtuzumab

- Pediatrik MS hastalarında güvenliğini, etkinliğini ve tolere edilebilirliğini değerlendirmek için tasarlanmış bir **faz III klinik çalışması olan LemKids çalışması, düşük katılım nedeniyle erken sonlandırıldı**
- 2019'da Avrupa Komisyonu bir güvenlik incelemesi başlattı.
- Toplanan sınırlı verilere dayanarak, ortalama yaşı 14,5 olan **11 çocukta önce kullanılan HMT ajana kıyasla daha az yeni veya büyüyen T2 lezyonuyla ilişkilendirildi ve bildirilen ciddi bir olumsuz olay olmadığı bildirildi.**

Review

Therapeutic Advances in Pediatric Multiple Sclerosis

Rachel Walsh ^{1,2} and Tanuja Chitnis ^{1,2,*} 

- pediatrik MS de tedavisel gelişmeleri gözden geçirmeyi, tedaviye yönelik farklı yaklaşımları ve önümüzdeki umut verici gelişmeleri içeren derleme
- HMT lerin etkili ve iyi tolere edildiği sonucuna varmış olsa da, bu tedavilerin subklinik ve ilerleyici MS hastalığı aktivitesi üzerindeki etkisine dair sınırlı veri bulunmaktadır.
- HMT ideal süresi de bilinmemektedir.
- Gelecekteki klinik çalışmaların, pediatrik MS hastalarında **aktif hastalığın potansiyel biyobelirteçlerini, optimum tedavi aralıklarını ve uzun vadeli fiziksel ve nörobilişsel sonuçları ele alması gerekir.**



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Multiple Sclerosis and Related Disorders

journal homepage: www.elsevier.com/locate/msard

2025

Review article

Efficacy and safety of disease-modifying therapies in pediatric-onset multiple sclerosis: A systematic review of clinical trials and observational studies

Katarzyna Śladowska ^a, Paweł Moćko ^b, Tomasz Brzostek ^c, Paweł Kawalec ^{a,*}

- interferon beta-1a, interferon beta-1b, teriflunomide, DMF, fingolimod, natalizumab, GA, ve okrelizumab.
- Sonuç olarak, POMS'taki çoğu DMT için yüksek kaliteli kanıt eksikliği vardır
- Dahil edilen çalışmalarda değerlendirilen 8 DMT'nin etkinlik ve güvenlik profili, tekrarlayan MS'li yetişkinler için bildirilenlere benzerdir



Devam eden Faz III klinik çalışmalar

- NEOS 3; ofatumumab ve siponimod / fingolimod karşılaştırma
- OPERETTA 2 okrelizumab /fingolimod



RR-Pediatric MS' de Güncel Hastalık Modifiye Edici Tedavi (HMT)

Tedavi yönetimine ilişkin kesin bir kılavuz bulunmadığından

ilaç seçimi

- Randomize çift kör kontrollü Faz III çalışmaları
- Retrospektif çalışmalar veya olgu sunumları
- Merkeze özgü deneyim
- Hastalık aktivasyon derecesi
- İlaç güvenirliliği, YE profilleri
- Komorbid durumlar
- Hasta ve ailenin ilaca uyumuna göre
- **SGK** ilaç uygulama tebliği

**HASTA ÖZELİNDE
BİREYSEL**



Teşekkür ederim