

مقایسه‌ی اثربخشی بالینی سیکلوفسفامید و فینگولیمود در سیر بالینی بیماران مبتلا به Multiple Sclerosis (MS) عود کننده‌ی بهبودپذیر

وحید شایگان نژاد^۱، حسن امینی^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: مطالعه‌ی حاضر، با هدف مقایسه‌ی تأثیر دو داروی سیکلوفسفامید و فینگولیمود در سیر بالینی و پیش‌گیری از عود بیماران مبتلا به Multiple sclerosis (MS) به انجام رسید.

روش‌ها: طی یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی، ۳۰ بیمار مبتلا به MS نوع عود کننده- بهبودپذیر، در دو گروه ۱۵ نفره‌ی دریافت کننده‌ی سیکلوفسفامید و فینگولیمود توزیع شدند. سیر بالینی بیماری و عود، در ۶ ماه قبل از درمان و در طی ۶ ماه درمان در دو گروه پی‌گیری و نتایج بین دو گروه مقایسه شد.

یافته‌ها: میانگین تغییرات شاخص ناتوانی در دو گروه سیکلوفسفامید و فینگولیمود به ترتیب $0/17 \pm 0/03$ و $0/18 \pm 0/33$ بود و شاخص ناتوانی در گروه دریافت کننده‌ی فینگولیمود کاهش بیشتری نسبت به گروه دریافت کننده‌ی سیکلوفسفامید داشت ($P < 0/001$). در گروه سیکلوفسفامید، ۴ نفر عود نداشتند، ۱۰ نفر یک بار و ۱ نفر دو بار عود داشتند؛ در حالی که در گروه فینگولیمود، فقط ۴ نفر یک بار عود داشتند و دفعات عود بعد از درمان در دو گروه اختلاف معنی‌داری داشت ($P = 0/023$).

نتیجه‌گیری: بیماران دریافت کننده‌ی فینگولیمود، بهبودی بیشتری نسبت به گروه سیکلوفسفامید داشتند و دفعات عود بیماری تا ۶ ماه بعد از درمان نیز در گروه فینگولیمود کمتر بود، اما در عین حال، استفاده از این دارو، منوط به شرایط بالینی بیمار، شدت بیماری، سیر بیماری و نظر پزشک متخصص می‌باشد. همچنین، انجام مطالعات بیشتری جهت تعیین تأثیر این دارو در درمان و پیش‌گیری از عود بیماری و عوارض مصرف طولانی مدت آن، توصیه می‌گردد.

واژگان کلیدی: Multiple sclerosis، سیکلوفسفامید، فینگولیمود، عود کننده- بهبودپذیر

ارجاع: شایگان نژاد وحید، امینی حسن. مقایسه‌ی اثربخشی بالینی سیکلوفسفامید و فینگولیمود در سیر بالینی بیماران مبتلا به Multiple Sclerosis (MS) عود کننده‌ی بهبودپذیر. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۳۵): ۷۲۵-۷۱۹

مقدمه

بیماری Multiple sclerosis (MS)، از نظر پاتولوژیک به چهار زیر گروه تقسیم می‌شود و به خاطر ناهمگونی بالینی و ایمونوپاتولوژی، راهبردهای درمانی MS هنوز پایین‌تر از حد بهینه می‌باشد. با وجود پیشرفت‌های اخیر در درمان MS، در برخی از بیماران فعالیت بیماری همچنان ادامه دارد (۱-۲). بر این اساس، اتخاذ روش‌های درمان جایگزین به ویژه برای کسانی که سیر بالینی التهابی تهاجمی دارند، ضروری می‌باشد.

استفاده از داروهای سرکوبگر سیستم ایمنی، از جمله روش‌های درمان MS محسوب می‌گردد و سیکلوفسفامید، یکی از این داروها می‌باشد (۳). سیکلوفسفامید، بر روی عملکرد سلول‌های لنفوسیت B

و T اثر می‌گذارد و احتمال می‌رود در بیماری MS، اینترلوکین ۱۲ و پاسخ سلول‌های کمک کننده‌ی T نوع اول را مهار کند و پاسخ کمک کننده‌های Th2 و Th3 را افزایش دهد (۴-۵). یک روش کم‌خطرتر، استفاده از دز بالای سیکلوفسفامید بدون انجام پیوند مغز استخوان می‌باشد که باعث القا و تحریک لکوپنی عمیق و به دنبال آن، استفاده‌ی موقت از فیلاگاستریوم (عامل محرک تشکیل کلنی گرانولوسیت) جهت تسریع باز گرداندن گرانولوسیت‌ها می‌باشد (۶-۸). با وجود این که نتایج اولیه حاکی از مفید بودن استفاده از دز بالای سیکلوفسفامید به عنوان یک درمان القایی می‌باشد، فواید درمان طولانی مدت توسط این دارو هنوز شناخته نشده است (۹-۱۰). از دیگر روش‌های درمانی، می‌توان به استفاده از اینترفرون بتا و

۱- دانشیار، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دستیار، گروه داخلی اعصاب، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: حسن امینی

بین دو گروه که به میزان ۰/۴ در نظر گرفته شد، به تعداد ۱۵ بیمار در هر گروه برآورد گردید.

روش کار بدین صورت بود که پس از تصویب طرح و اخذ مجوز از کمیته‌ی اخلاق پزشکی دانشگاه، ۳۰ بیمار مبتلا به MS دارای معیارهای ورود به مطالعه انتخاب شدند و بعد از جلب رضایت آن‌ها برای شرکت در مطالعه و اخذ رضایت‌نامه‌ی کتبی، به روش تصادفی‌سازی بلوکی در دو گروه ۱۵ نفره توزیع شدند.

در آغاز مطالعه، ضمن ثبت اطلاعات دموگرافیک و بالینی بیماران، آزمایش Complete blood count (CBC) خون و Liver function test (LFT) انجام شد. با معاینه‌ی بیماران و مطالعه‌ی پرونده‌ی پزشکی آنان، میزان ناتوانی بر مبنای Expanded disability status scale (EDSS) و نرخ حملات برای هر بیمار به دست آمد و در فرم جمع‌آوری اطلاعات ثبت گردید.

در گروه اول، یک گرم سیکلوفسفامید وریدی به صورت ماهانه (پالس درمانی تحت کنترل) به مدت ۶ ماه تجویز گردید. هیچ گونه درمان با دز بالا صورت نگرفت و ۴۰۰ میلی‌گرم مسنا (Mesna) وریدی جهت جلوگیری از تشکیل کیستیک هموروژیک و ۴ میلی‌گرم اندانسترون وریدی (در صورت بروز تهوع) تجویز گردید. پس از هر پالس درمانی، سطح آنزیم‌های کبدی و تعداد لکوسیت‌های خون اندازه‌گیری شد. میزان ناتوانی ۶ ماه قبل از شروع درمان، در هنگام درمان و ۶ ماه پس از شروع درمان تعیین و ثبت شد و همین‌طور نرخ حملات، ۶ ماه قبل از درمان تا ۶ ماه پس از شروع درمان برای هر بیمار تعیین و ثبت گردید. گروه دوم، تحت درمان با کپسول ۰/۵ میلی‌گرمی فینگولیمود روزانه قرار گرفتند و تمامی مراحل پی‌گیری مشابه بیماران گروه اول، انجام شد.

داده‌های به دست آمده از دو گروه، در پایان وارد نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۳ (IBM Corporation, Armonk, NY) (version 23) شد و با آزمون‌های آماری t ، χ^2 و آزمون Repeated measures ANOVA تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۳۰ بیمار مبتلا به MS در دو گروه ۱۵ نفره‌ی دریافت کننده سیکلوفسفامید و فینگولیمود مورد مطالعه و بررسی قرار گرفتند. میانگین سن کل بیماران $37/87 \pm 8/16$ سال با دامنه‌ی ۵۲-۲۱ سال بود. ۸ نفر (۲۶/۷ درصد) از بیماران مرد و ۲۲ نفر (۷۳/۳ درصد) زن بودند. در جدول ۱، توزیع متغیرهای دموگرافیک، نوع بیماری و علامت غالب بیماری در دو گروه مورد مطالعه آمده است. بر حسب این جدول، دو گروه مورد مطالعه از نظر توزیع سنی و جنسی، نوع بیماری و علائم اختلاف معنی‌داری نداشتند.

گلاتیرامر استات اشاره نمود که به عنوان درمان پروفیلاکتیک خط اول، موفقیت‌های قابل قبولی داشته، اما با استفاده از این درمان، در برخی بیماران، حملات بیشتر شده یا به فرم مزمن تبدیل شده است (۱۲-۱۱). فینگولیمود، دارویی است که امروزه در اروپا به عنوان درمان MS عود کننده- بهبود یابنده و همچنین، برای بیماران مبتلا به MS پیش‌رونده‌ی سریع، پذیرفته شده است (۱۳). فینگولیمود، یک آنالوگ ساختاری از اسفنگوزین می‌باشد که گیرنده‌های اسفنگوزین ۱ فسفات (Sphingosine-1-phosphate یا S1P) را به وجود می‌آورد. S1P، یک لیپید تشخیصی مهم در مهاجرت سلول‌ها از لنفونید ثانویه به اندام بافت مورد نظر است. مطالعات نشان داده است که با آزادسازی بیشتر سلول‌های S1P، میزان آزاد شدن سلول‌ها از لنفونید ثانویه بیشتر می‌شود (۱۴-۱۳)، اما اثرات درمانی این دارو نیز هنوز مورد بحث می‌باشد. از این رو، با توجه به شیوع بالای MS به ویژه نوع عود کننده- بهبود یابنده در کشور ما و به ویژه استان اصفهان، مطالعه‌ی حاضر با هدف مقایسه‌ی اثربخشی سیکلوفسفامید ماهانه به صورت تک درمانی و فینگولیمود روزانه در بهبود و پیش‌گیری از عود به انجام رسید.

روش‌ها

این مطالعه، یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی بود که در سال‌های ۹۴-۱۳۹۳ در بیمارستان آیت‌اله کاشانی اصفهان انجام شد. جمعیت هدف مطالعه، افراد با تشخیص قطعی MS عود کننده- بهبودپذیر بودند. معیارهای ورود به مطالعه، شامل ابتلای شناخته شده به MS، سابقه‌ی ثبت شده‌ی یک ساله‌ی بیماری، بروز حداقل ۲ حمله در سال، عدم دریافت داروی دیگر به طور هم‌زمان، پالس‌درمانی مانند ایترفرون و موافقت بیمار برای شرکت در مطالعه بود.

همچنین، بروز لکوپنی (لکوسیت کمتر از ۲۵۰۰ در میکرولیتر) در بیماران دریافت کننده سیکلوفسفامید، افزایش آنزیم‌های کبدی به میزان ۵ برابر در بیماران دریافت کننده سیکلوفسفامید، سن بیشتر از ۴۵ سال، سابقه‌ی ابتلا به سایر بیماری‌های خود ایمنی و ابتلا به انواع عفونت‌های ویروسی، باکتریایی، انگلی و ... افراد با دیابت کنترل نشده یا دیابت کنترل شده با آسیب‌های رتینوپاتی، سابقه‌ی وجود تومور، فشار خون، ادم ماکولار، سطح آنتی‌بادی IgG Immunoglobulin G منفی برای آبله‌مرغان و زونا، بیماران با سابقه‌ی بیماری قلبی، بیماران دریافت کننده داروهای آنتی‌اریتمیک گروه Ia یا III، تغییر روش درمان در طول مطالعه و عدم تداوم پالس‌درمانی، به عنوان معیارهای خروج از مطالعه در نظر گرفته شد.

حجم نمونه‌ی مورد نیاز مطالعه با استفاده از فرمول برآورد حجم نمونه جهت مقایسه‌ی دو نسبت و با سطح اطمینان ۹۵ درصد، توان آزمون ۸۰ درصد، شیوع ۲۰ درصد عود (۱) و حداقل تفاوت معنی‌دار

جدول ۱. توزیع متغیرهای دموگرافیک و عمومی در دو گروه سیکلوفسفامید و فینگولیمود

مقدار P	گروه		متغیر
	فینگولیمود	سیکلوفسفامید	
۰/۰۰۲	۳۳/۴۷ ± ۴/۶۶	۴۲/۲۷ ± ۷/۲۲	میانگین سن (سال)
۰/۱۰۰	۲ (۱۳/۳)	۶ (۴۰/۰)	جنس مرد
	۱۳ (۸۶/۷)	۹ (۶۰/۰)	زن
۰/۱۱۰	۱۳ (۸۶/۷)	۸ (۵۳/۳)	عود کننده- بهبودپذیر
	۲ (۱۳/۳)	۷ (۴۶/۷)	ثابته- پیش‌رونده
۰/۰۰۳	۳ (۲۰/۰)	۱۱ (۷۳/۳)	حرکتی
	۲ (۱۳/۳)	۲ (۱۳/۳)	تعادلی
	۲ (۱۳/۳)	۱ (۶/۷)	چشمی
	۲ (۱۳/۳)	۰ (۰)	حسی - حرکتی
	۶ (۴۰/۰)	۰ (۰)	حسی
	۰ (۰)	۱ (۶/۷)	حرکتی - تعادلی

بررسی دفعات عود بیماری در ۶ ماه قبل و ۶ ماه بعد از درمان نشان داد که قبل از درمان، تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت ($P = ۰/۰۹۰$)، اما دفعات عود بعد از درمان در دو گروه متفاوت بود ($P = ۰/۰۲۳$).

در طی مدت درمان، ۶ نفر (۳۳/۳ درصد) از گروه فینگولیمود و ۶ نفر (۳۳/۳ درصد) از گروه سیکلوفسفامید دچار عارضه شدند. عوارض گروه فینگولیمود شامل لکوپنی (۲ مورد)، افزایش سطح LFT (۲ مورد) و برادی‌کاردی (۱ مورد) بود که مصرف دارو در این بیماران قطع گردید. عوارض در گروه سیکلوفسفامید نیز شامل تهوع و استفراغ (۵ مورد) و پیوری (۱ مورد) بود، اما در عین حال، توزیع فراوانی نوع عوارض در دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشت ($P = ۰/۰۶۰$).

نتایج حاصل از درمان با دو داروی سیکلوفسفامید و فینگولیمود شامل شاخص ناتوانی، عود و عوارض در جدول ۲ آمده است. بر حسب نتایج، میانگین شاخص ناتوانی در قبل و بعد از درمان در دو گروه دریافت‌کننده‌ی سیکلوفسفامید و فینگولیمود، اختلاف معنی‌داری داشت ($P < ۰/۰۰۱$). میانگین تغییرات EDSS در این دو گروه، به ترتیب $۰/۱۷ \pm ۰/۰۳$ و $۰/۱۸ \pm ۰/۳۳$ بود و بر حسب آزمون Repeated measures ANOVA، شاخص EDSS در گروه دریافت‌کننده‌ی فینگولیمود کاهش بیشتری نسبت به سیکلوفسفامید داشت ($P < ۰/۰۰۱$). قابل ذکر است بر حسب آزمون یس گفته، سن ($P = ۰/۰۴۶$) و نوع بیماری ($P < ۰/۰۰۱$) نیز دارای تأثیر معنی‌داری بودند.

جدول ۲. توزیع فراوانی بروز عود در قبل و بعد از درمان در دو گروه

مقدار P	فینگولیمود	سیکلوفسفامید	زمان	متغیر
$< ۰/۰۰۱$	$۱/۷۰ \pm ۱/۱۹$	$۴/۴۷ \pm ۱/۵۳$	قبل از درمان	میانگین شاخص ناتوانی (EDSS)
$< ۰/۰۰۱$	$۱/۳۷ \pm ۱/۱۶$	$۴/۵۰ \pm ۱/۶۸$	بعد از درمان	
۰/۰۹۸	۴ (۲۶/۷)	۰ (۰)	۰	دفعات عود در ۶ ماه قبل از درمان
	۸ (۵۳/۳)	۹ (۶۰/۰)	۱	تعداد (درصد)
	۳ (۲۰/۰)	۶ (۴۰/۰)	۲	
۰/۰۲۳	۱۱ (۷۳/۳)	۴ (۲۶/۷)	۰	دفعات عود در ۶ ماه بعد از درمان
	۴ (۲۶/۷)	۱۰ (۶۶/۷)	۱	تعداد (درصد)
	۰ (۰)	۱ (۶/۷)	۲	
۰/۰۶۰	۰ (۰)	۵ (۳۳/۳)		عوارض درمان
	۱ (۶/۷)	۰ (۰)		تعداد (درصد)
	۰ (۰)	۱ (۶/۷)		تهوع و استفراغ
	۱ (۶/۷)	۰ (۰)		احتباس ادراری
	۱ (۶/۷)	۰ (۰)		پیوری
	۲ (۱۳/۳)	۰ (۰)		برادی‌کاردی
	۲ (۱۳/۳)	۰ (۰)		لکوپنی
۹ (۶۰/۰)	۹ (۶۰/۰)		بالا رفتن LFT بدون عارضه	

EDSS: Expanded disability status scale; LFT: Liver function test

بحث

هدف کلی از انجام این مطالعه، مقایسه‌ی تأثیر دو داروی سیکلوفسفامید و فینگولیمود در کاهش ناتوانی و عود در مبتلایان به MS بود. بررسی شدت ناتوانی در قبل و بعد از درمان در دو گروه نشان داد که بیماران دریافت کننده‌ی فینگولیمود، از بهبودی بیشتری نسبت به گروه سیکلوفسفامید برخوردار بودند و از طرف دیگر، دفعات عود بیماری تا ۶ ماه بعد از درمان نیز در گروه فینگولیمود کمتر بود. با این حال، شیوع عوارض دارویی در گروه فینگولیمود به طور قابل توجهی بالاتر بود و بیش از یک چهارم بیماران دریافت کننده‌ی فینگولیمود، دچار عوارض جدی منجر به قطع دارو گردیدند. از این رو، سلامت این دارو در درمان MS، همچنان مورد تردید می‌باشد.

در یک مطالعه، اثر داروی فینگولیمود ۱/۲۵-۰/۵۰ میلی گرم به صورت خوراکی و بتا اینترفرون به صورت تزریقی درون ماهیچه‌ای در بیماران Relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) مقایسه شد. به طور کلی، با بررسی ۱۱۵۳ بیمار مشخص شد که میزان حملات به ازای هر سال در بیمارانی که فینگولیمود دریافت کرده بودند (۲۰ درصد)، نسبت به بیمارانی که اینترفرون دریافت کرده بودند (۳۳ درصد) کمتر بوده است. نتایج Magnetic resonance imaging (MRI) نیز داده‌های پیش گفته را تصدیق کرد. در ضمن، هیچ تفاوت معنی داری از نظر پیشرفت بیماری بین دو دارو وجود نداشت. اثرات جانبی شامل یک سری تغییرات قلبی گذرا و همچنین، افزایش استعداد به عفونت‌های ویروسی بودند (۱۵).

فینگولیمود در سال ۲۰۱۰ به وسیله‌ی سازمان غذا و داروی آمریکا (Food and Drug Administration یا FDA) به عنوان داروی خط اول درمان MS عود کننده- بهبود یابنده و همچنین، در سال ۲۰۱۱ توسط اتحادیه‌ی اروپا به عنوان داروی خط دوم درمان پذیرفته شد. تفاوت در نحوه‌ی پذیرش توسط دو سیستم آمریکا و اروپا، ناشی از نحوه‌ی نگرش آن‌ها به بهداشت و نظام سلامت می‌باشد؛ چرا که در آمریکا، تأکید بر کارایی دارو و در اروپا، تأکید بر سلامتی دارو می‌باشد (۱۶).

برابر نتایج مطالعه‌ی حاضر، در خلال مصرف فینگولیمود در دو بیمار، سطح گلبول‌های سفید خون کاهش داشت و در دو بیمار نیز سطح LFT بالا رفت. البته، اثرات مضر و جانبی گزارش شده‌ی فینگولیمود به صورت برادی کاردی (پس از دز اول)، مسدود شدن عروق بطنی، کاهش عملکرد ریه، ادم ماکولار، مسمومیت کبدی و فشار خون بالای متوسط می‌باشد (۱۷) که در مطالعه‌ی حاضر، هیچ یک از عوارض پیش گفته مشاهده نشد. در یک مطالعه، میزان بروز برادی کاردی در گروه فینگولیمود ۰/۸ درصد و در گروه دارونما ۰/۳ درصد گزارش شده است (۱۸)، اما در مرحله‌ی پیش‌رونده، با

داده‌های بیش از ۴ سال، هیچ اثر زیان‌باری از آن دیده نشده است (۱۹). پس از مشاهده‌ی اولین مورد مرگ در آمریکا و ۱۱ مورد شوک قلبی در اروپا پس از مصرف اولین دز فینگولیمود، پیشنهاد‌های جدیدی در مورد انجام آزمایش‌های قلبی پیش از مصرف اولین دز این دارو ارائه شده است، از جمله این که در درمان‌هایی که همراه با برادی کاردی، طولانی شدن موج Q یا بی‌نظمی ضربان قلب می‌باشد، مصرف فینگولیمود باید با احتیاط صورت گیرد (۲۲-۲۰). همچنین، تحلیل‌های فراداده‌ی مراحل ۲ و ۳ در یک پژوهش که مشتمل بر ۱۵۱۰ بیمار مصرف کننده‌ی فینگولیمود از یک جامعه‌ی آماری ۳۵۵۳ نفری بود، نشان داد که فینگولیمود یک داروی سالم و به طور قریبی کم عارضه می‌باشد (۲۳). نتایج مشابهی در مطالعات دیگر نیز این موضوع را تأیید می‌کند (۲۴).

در دو مطالعه‌ی دیگر، ۲۴۰۰ بیمار مبتلا به MS عود کننده- بهبود یابنده با سابقه‌ی بیماری قلبی تحت بررسی قرار گرفتند که بروز مشکلات قلبی مرتبط با مصرف فینگولیمود در کمتر از ۵ درصد از بیماران دیده شده است (۲۶-۲۵). در یک مطالعه در آلمان نیز در بررسی ۱۸۵۰ بیمار مصرف کننده‌ی فینگولیمود، بروز برادی کاردی در آغاز درمان کمتر از ۰/۶ درصد گزارش شده است (۲۷). مطالعات اولیه، همچنین نشان داد که ادم ماکولار در بیماران مبتلا به دیابت و بیماران با سن بیشتر از ۵۵ سال، بیشتر است (۲۸). از آن جایی که این دارو به طور کامل تراژونیک می‌باشد، برای زنان باردار و شیرده تجویز نمی‌شود (۲۹). در عین حال، شواهد به دست آمده از بیش از ۴۹۰۰۰ بیمار از سال ۲۰۱۲ که بعد از تصویب و تأیید دارو توسط اتحادیه‌ی اروپا (European Medicines Agency یا EMA) دارو مصرف کرده و تحت پی گیری بودند، اثبات نمود که می‌توان از این دارو، به طور مطمئن به عنوان داروی خط دوم درمان MS استفاده نمود. با این وجود، مطالعات بیشتر برای روشن تر شدن اثر طولانی مدت دارو، تحمل و کارایی فینگولیمود در مقایسه با دیگر داروهای مورد استفاده در این زمینه لازم و ضروری می‌باشد.

نتیجه‌گیری نهایی این که درمان MS عود کننده- بهبود یابنده، منجر به کاهش بیشتر حملات عود و بهبود مطلوب‌تر سیر بالینی بیماری در مقایسه با پالس درمانی سیکلوفسفامید می‌گردد، اما مصرف این دارو با بروز برخی عوارض جدی نظیر لکوپنی و اختلال در سطح LFT بیماران، همراه می‌باشد و همچنین، مصرف این دارو در طیف وسیعی از بیماران، با ممنوعیت مواجه است. از این رو، استفاده از فینگولیمود به عنوان خط اول درمان در MS عود کننده- بهبود یابنده، منوط به شرایط بالینی بیمار، شدت بیماری، سیر بیماری و نظر پزشک متخصص می‌باشد. ضمن این که مطالعات بیشتر جهت تعیین تأثیر این دارو در درمان MS و بروز عوارض جانبی پیشنهاد می‌گردد.

دانشکده‌ی پزشکی تصویب و با حمایت‌های این معاونت به انجام رسید. نویسندگان مقاله از زحمات ایشان تقدیر و تشکر می‌نمایند.

تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر حاصل پایان‌نامه‌ی دکتری تخصصی رشته‌ی داخلی اعصاب است که با شماره‌ی ۲۹۴۰۶۹ در حوزه‌ی معاونت پژوهشی

References

- Patti F, Lo Fermo S. Lights and Shadows of cyclophosphamide in the treatment of multiple sclerosis. *Autoimmune Dis* 2011; 2011: 961702.
- Weinschenker BG. The natural history of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 1995; 13(1): 119-46.
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33(11): 1444-52.
- 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(10): 887-902.
- Lassmann H, Bruck W, Lucchinetti C. Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy. *Trends Mol Med* 2001; 7(3): 115-21.
- Krishnan C, Kaplin AI, Brodsky RA, Drachman DB, Jones RJ, Pham DL, et al. Reduction of disease activity and disability with high-dose cyclophosphamide in patients with aggressive multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2008; 65(8): 1044-51.
- Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354(9): 899-910.
- Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362(5): 387-401.
- Brodsky RA, Jones RJ. Aplastic anaemia. *Lancet* 2005; 365(9471): 1647-56.
- Weiner HL, Cohen JA. Treatment of multiple sclerosis with cyclophosphamide: critical review of clinical and immunologic effects. *Mult Scler* 2002; 8(2): 142-54.
- Hommes OR, Prick JJ, Lamers KJ. Treatment of the chronic progressive form of multiple sclerosis with a combination of cyclophosphamide and prednisone. *Clin Neurol Neurosurg* 1975; 78(1): 59-72.
- Fassas A, Anagnostopoulos A, Kazis A, Kapinas K, Sakellari I, Kimiskidis V, et al. Peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of progressive multiple sclerosis: first results of a pilot study. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20(8): 631-8.
- Blanco Y, Saiz A, Carreras E, Graus F. Autologous haematopoietic-stem-cell transplantation for multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2005; 4(1): 54-63.
- Saccardi R, Kozak T, Bocelli-Tyndall C, Fassas A, Kazis A, Havrdova E, et al. Autologous stem cell transplantation for progressive multiple sclerosis: update of the European Group for Blood and Marrow Transplantation autoimmune diseases working party database. *Mult Scler* 2006; 12(6): 814-23.
- Harrison DM, Gladstone DE, Hammond E, Cheng J, Jones RJ, Brodsky RA, et al. Treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis with high-dose cyclophosphamide induction followed by glatiramer acetate maintenance. *Mult Scler* 2012; 18(2): 202-9.
- Gladstone DE, Peyster R, Baron E, Friedman-Urevich S, Sibony P, Melville P, et al. High-dose cyclophosphamide for moderate to severe refractory multiple sclerosis: 2-year follow-up (investigational new drug No. 65863). *Am J Ther* 2011; 18(1): 23-30.
- Schwartzman RJ, Simpkins N, Alexander GM, Reichenberger E, Ward K, Lindenberg N, et al. High-dose cyclophosphamide in the treatment of multiple sclerosis. *CNS Neurosci Ther* 2009; 15(2): 118-27.
- DeZern AE, Petri M, Drachman DB, Kerr D, Hammond ER, Kowalski J, et al. High-dose cyclophosphamide without stem cell rescue in 207 patients with aplastic anemia and other autoimmune diseases. *Medicine (Baltimore)* 2011; 90(2): 89-98.
- Smith DR, Weinstock-Guttman B, Cohen JA, Wei X, Gutmann C, Bakshi R, et al. A randomized blinded trial of combination therapy with cyclophosphamide in patients-with active multiple sclerosis on interferon beta. *Mult Scler* 2005; 11(5): 573-82.
- Reggio E, Nicoletti A, Fiorilla T, Politi G, Reggio A, Patti F. The combination of cyclophosphamide plus interferon beta as rescue therapy could be used to treat relapsing-remitting multiple sclerosis patients--twenty-four months follow-up. *J Neurol* 2005; 252(10): 1255-61.
- Zipoli V, Portaccio E, Hakiki B, Siracusa G, Sorbi S, Amato MP. Intravenous mitoxantrone and cyclophosphamide as second-line therapy in multiple sclerosis: an open-label comparative study of efficacy and safety. *J Neurol Sci* 2008; 266(1-2): 25-30.
- Hauser SL, Dawson DM, Lechrich JR, Beal MF, Kevy SV, Propper RD, et al. Intensive immunosuppression in progressive multiple sclerosis. A randomized, three-arm study of high-dose intravenous cyclophosphamide, plasma exchange, and ACTH. *N Engl J Med* 1983; 308(4): 173-80.
- Hohol MJ, Olek MJ, Orav EJ, Stazzone L, Hafler DA, Houry SJ, et al. Treatment of progressive multiple sclerosis with pulse cyclophosphamide/methylprednisolone: response to therapy is linked to the duration of progressive disease. *Mult Scler* 1999; 5(6): 403-9.
- Weiner HL, Mackin GA, Orav EJ, Hafler DA, Dawson DM, LaPierre Y, et al. Intermittent cyclophosphamide pulse therapy in progressive multiple sclerosis: final report of the Northeast Cooperative Multiple Sclerosis Treatment Group. *Neurology* 1993; 43(5): 910-8.
- Miller DM, Kinkel RP. Health-related quality of life

- assessment in multiple sclerosis. *Rev Neurol Dis* 2008; 5(2): 56-64.
26. Rammohan KW, Shoemaker J. Emerging multiple sclerosis oral therapies. *Neurology* 2010; 74(Suppl 1): S47-S53.
27. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362(5): 402-15.
28. Lugaresi A, di IM, Travaglini D, Pietrolongo E, Pucci E, Onofri M. Risk-benefit considerations in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013; 9: 893-914.
29. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al. Phase 3 FREEDOMS study extension: Fingolimod (FTY720) efficacy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving continuous or placebo-fingolimod switched therapy for up to 4 years. *Proceedings of the 28th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis*; 2012 Oct 10-13: Lyon, France.

Comparing the Efficacy of Monthly Cyclophosphamide as Monotherapy versus Daily Fingolimod in Relapsing Remitting and Secondary Progressive Multiple Sclerosis

Vahid Shaygannezhad¹, Hassan Amini²

Original Article

Abstract

Background: The aim of this study was to determine the efficacy of monthly cyclophosphamide and daily fingolimod in treatment of patients with multiple sclerosis (MS) and to compare these two treatment strategies.

Methods: In a clinical trial study, 30 patients with relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) were enrolled. 15 patients were treated by cyclophosphamide and 15 by fingolimod for six months. The expanded disability status scale (EDSS) score and relapse rate were measured and compared between the two groups.

Findings: The mean differences of EDSS in the two groups were -0.03 ± 0.17 and 0.33 ± 0.18 , respectively and the decrease of EDSS in fingolimod group was significantly higher than the cyclophosphamide group ($P < 0.001$). In the cyclophosphamide group, there were 4 patients without recurrence, 10 single and 1 double flares; while in fingolimod group, only 4 patients had a single relapse. The differences in after-treatment relapses among the two groups was statistically significant ($P = 0.023$).

Conclusion: Using daily fingolimod is better than the cyclophosphamide for prevention of relapse and improvement of EDSS in patients with relapsing remitting multiple sclerosis; but treatment of multiple sclerosis with this drug depend on patient's clinical status, intensity of the disease, and idea of neurologist. However, more studies are recommended for determining the side effects in long term use of fingolimod.

Keywords: Multiple sclerosis, Cyclophosphamide, Fingolimod, Relapsing remitting

Citation: Shaygannezhad V, Amini H. Comparing the Efficacy of Monthly Cyclophosphamide as Monotherapy versus Daily Fingolimod in Relapsing Remitting and Secondary Progressive Multiple Sclerosis. J Isfahan Med Sch 2017; 35(435): 719-25.

1- Associate Professor, Isfahan Neurosciences Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Resident, Department of Neurology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Hassan Amini, Email: dr.amini1979@yahoo.com