

Bir Kliniğin İlk Kür Tecrübesi: Okrelizumab Başlanacak Hastaya Yaklaşım

The First Cure Experience of A Clinic: Approach to The Patient to Start Ocrelizumab

Serkan DEMİR^{ID}, Murat Mert ATMACA^{ID}, Rifat Erdem TOGROL^{ID}

Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Okrelizumab, multipl skleroz (MS) koruyucu tedavisinde yeni kullanıma girmiş bir ilaçtır. İkinci yarı doz öncesi karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) ve lenfosit değerlerinin ne derece etkilendiği ve bu sonuçların ikinci yarı dozun uygulanmasına ne derecede engel olacağı konusunda pivotal çalışmalarda bir öneri bulunmamaktadır. Bu konuda güvenlik sorunu bildirilmemiş olmasına rağmen, bu verilerin gerçek yaşam verileri ile desteklenmesi ve hastaya yaklaşımın ayrıntılı bir şekilde irdelenmesi amacı ile bu çalışma dizayn edilmiştir.

Yöntem: Okrelizumab ile 20 Mayıs 2018 - 21 Aralık 2018 tarihleri arasında tedavi edilen MS hastaları retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların demografik ve klinik verileri ile okrelizumaba bağlı gelişen yan etkiler kaydedilmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar sonuçları değerlendirilmiştir.

Bulgular: Hastaların 30'u (%58,8) kadın, 21'i (%41,2) erkekti. Yaş ortalaması 44,02±9,62 (24-65) yıl idi. Hastalarımızın 26'sı (%51) relapsing

remitting MS (RRMS), 18'i (%35,3) sekonder progresif MS (SPMS) ve 7'si (%13,7) primer progresif MS (PPMS) tanıları ile takip edilmekteydi. İlk yarı kürden bir gün sonraki lenfosit değeri ortalaması, tedavi öncesine göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p<0,001$). İkinci yarı kürden 1 ay sonraki lenfosit değeri ortalaması, ilk yarı kürden bir gün sonrasında göre anlamlı olarak yüksek iken ($p=0,001$), tedavi öncesine göre halen anlamlı olarak düşüktü ($p=0,006$). Tedavi öncesi ve sonrasında KCFT'de değişiklik gözlemlenmedi. Sadece 4 hastamızda hafif infüzyon ilişkili reaksiyon tespit ettik.

Sonuç: Sonuçlarımıza göre okrelizumab tedavisi kısa vadede güvenli görünmektedir. Okrelizumabın uzun dönemdeki güvenlik profilini belirlemek için gerçek yaşam verilerinin değerlendirildiği uzun süreli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Multipl skleroz, okrelizumab, lenfopeni, karaciğer fonksiyon testleri

ABSTRACT

Introduction: Ocrelizumab is a newly introduced treatment in multiple sclerosis (MS). There is no data in the pivotal trials about in which extent liver function tests (LFTs) and lymphocyte count are affected before second-half dose of ocrelizumab and in which extent these results will prevent us giving the second-half dose. This study was designed for better understanding of the patient management and to support the data that showed no safety issues about ocrelizumab with real-life data.

Methods: The patients treated with ocrelizumab between May 20 and December 21, 2018 were retrospectively reviewed. Demographic and clinical data, side-effects due to ocrelizumab, laboratory results before and after the treatment were recorded.

Results: There were 30 (58.8%) females and 21 (41.2%) males. The mean age was 44.02±9.62 (24-65) years. Twenty-six (51%) of them

were followed up with relapsing-remitting MS (RRMS), 18 (35.3%) with secondary progressive MS (SPMS) and 7 (13.7%) with primary progressive MS (PPMS). The mean lymphocyte value one day after the first half-dose was lower than the value before the treatment ($p<0.001$). The mean lymphocyte level one month after the second half-dose was higher than the value one day after the first half-dose ($p=0.001$), while it was still lower than the value before treatment ($p=0.006$). No changes were seen in LFTs. Mild infusion-related reactions were observed in 4 patients.

Conclusion: From our data, it is evident that ocrelizumab is safe in the short term. Long-term real-life studies are needed to assess the safety of ocrelizumab in the long term.

Keywords: Multiple sclerosis, ocrelizumab, lymphopenia, liver function tests

Cite this article as: Demir S, Atmaca MM, Togrol RE. Bir Kliniğin İlk Kür Tecrübesi: Okrelizumab Başlanacak Hastaya Yaklaşım. Arch Neuropsychiatry 2021; 58:52-56.

GİRİŞ

Multipl Skleroz (MS), dünya çapında 2 milyondan fazla kişiyi etkileyen merkezi sinir sisteminin (MSS) en yaygın kronik inflamatuvar demiyelinizan hastalığıdır (1). Türkiye'de 50 bin civarında MS hastası olduğu tahmin edilmektedir.

Multipl sklerozda hastalık modifiye edici tedavilerin (DMT) artması ile hekimlerin hastalığın her aşamasında hastaya özgü tedavileri seçme şansları da artmıştır. Bazı DMT'lerin hastalık seyrini iyileştirdiği gösterilse de tedavi yanıtı halen MS hastalığının en zor tahmin edilen kısımlarından

biridir. Hastalık patogenezi, klinik seyir ve radyolojik bulgulardaki heterojenite ilaçlara değişken yanıtların sebebi olabilir. Günümüzde bu sebeple MS tedavisi alanında birçok çalışma yapılmakta ve yeni ajanlar kullanıma girmektedir (2-4).

Okrelizumab da kullanıma giren yeni monoklonal antikör tedavilerindendir. Okrelizumab, CD20 eksprese eden B hücrelerini seçici olarak hedefleyen bir rekombinant hümanize monoklonal antikördür. Okrelizumabın MS'te terapötik klinik etkilerini hangi mekanizmalarla

gösterdiği tam olarak bilinmemektedir, ancak CD20 eksprese eden B hücrelerinin sayısında ve fonksiyonunda azalmayla immünomodülasyon sağladığı varsayılır (5, 6).

Altı yüz mg'lık başlangıç dozu, iki ayrı intravenöz (IV) infüzyon olarak uygulanır: İlk 300 mg infüzyonu 2 hafta sonra ikinci 300 mg infüzyon takip eder. Sonraki okrelizumab dozları 6 ayda bir, tek seferde 600 mg IV infüzyon olarak uygulanır. İkinci doz, ilk dozun uygulanmasının ardından 6 ay sonra uygulanmalıdır (6-8).

Karaciğer fonksiyon testlerinde (KCFT) üst sınırın 5 katı kadar artış fingolimod için (9) ve üst sınırın 3 katı kadar artış teriflunamid için (10) ilaç kesme nedenidir. Ancak okrelizumabın kesilmesi için KCFT'de kaç artış olması gerektiği konusunda fikir birliği yoktur, çünkü okrelizumab 6 ayda bir verilir ve kullanımıyla ilgili tecrübe sınırlıdır. Okrelizumabın ikinci yarı dozundan önce KCFT'nin ve lenfosit sayısının ne ölçüde etkilendiğine dair veri yoktur ve ayrıca bu sonuçların pivotal çalışmalarda ikinci yarı dozu vermemizi ne ölçüde engelleyeceğine dair bir öneri yoktur. Bu çalışma, hasta yönetimini daha iyi anlamak ve okrelizumab hakkında hiçbir güvenlik sorunu göstermeyen verileri gerçek hayat verileriyle desteklemek için tasarlanmıştır.

METODLAR

Çalışmaya, Mayıs 2018 - Aralık 2018 tarihleri arasında Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi (İstanbul/Türkiye) MS Ünitesinde izlenen ve okrelizumab tedavisi gören tüm hastalar dahil edildi ve tüm veriler retrospektif olarak incelendi.

Karaciğer fonksiyon testlerine şu nedenlerle bakılır: (a) MS önleyici tedavilerin uygulanmasından önce hastaların enfekte olmadığını belirlemek için; (b) bu ilaçların lenfopeni yapma potansiyelinin derecesini belirlemek için; ve (c) hepatit B ve tüberküloz profilaksisi için veya başka nedenlerle ilaç kullanabilen bir hasta popülasyonu olduğu için. Okrelizumabın ilk dozu 300 mg'lık iki doza bölünür ve 2 hafta ara ile verilir. KCFT'ye, okrelizumabın etkilerini erken dönemde görmek için, ilk ve ikinci yarı dozdan önce bakılır.

Ek olarak, hastalar okrelizumab gibi monoklonal antikor tedavileri almadan önce aktif veya fırsatçı enfeksiyonlar açısından taranmalıdır. Hepatit, suçiçeği, HIV ve tüberküloz taraması önerilir. Ülkemizde, okrelizumab uygulanmadan önce bu taramalar yapılmalı ve ilaç güvenlik formu doldurulmalıdır.

Multipl skleroz tanısı, 2018'den önce başvuran hastalarda 2010 McDonald kriterlerine göre ve 2018 sonrasında başvuran hastalarda 2018 McDonald kriterlerine göre, demiyelinizan hastalıklar konusunda uzmanlaşmış iki nörolog tarafından koyulmuştur. Primer progresif MS (PPMS), erken relapslar veya remisyonlar olmaksızın semptomların başlangıcından itibaren nörolojik fonksiyonlarda ilerleyici kötüleşme ile karakterizedir. Sekonder progresif MS (SPMS), ataktan bağımsız olarak relapsing remitting MS'li (RRMS) hastalarda hastalığın 1 yıl boyunca ilerlemesi ile karakterizedir.

Hemogram ve lenfosit sayımı için Mindray BC-6800 Oto Hematoloji Analiz Cihazı ve Orijinal Kitler kullanıldı. KCFT için Abbott Architect C-16000 Otomatik Fotometre Cihazı ve Gültepe Kurum İçi Optimize Edilmiş Kimyasal Analiz Kitleri kullanılmıştır.

İstatistiksel analiz

Araştırmanın istatistiksel analizi SPSS 18 Programı ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler; ortalama, standart sapma, ortanca, minimum-maksimum değerler ve yüzdelere ile sunuldu ve sayısal veriler normal dağılıma uygunluk açısından Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-wilk testleri ile analiz edildi. Aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz

(ALT), gama-glutamil transferaz (GGT) ve lenfosit ölçümlerinin tedavi öncesi ve sonrası sonuçları karşılaştırıldı. Veriler, verilerin normal dağılıma uyması halinde Bağımlı Örneklem T-Testi ile, verilerin normal dağılıma uymaması durumunda Wilcoxon Testi ile analiz edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

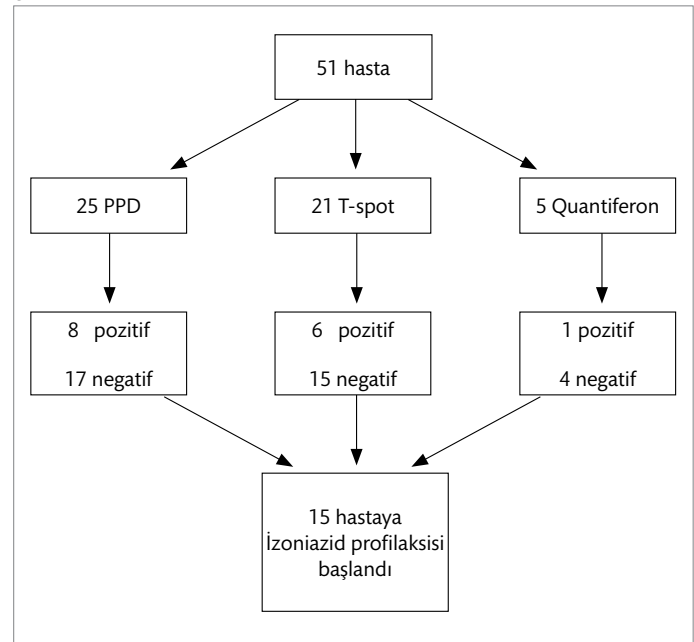
Hastalarımızın 30'u (%58,8) kadın, 21'i (%41,2) erkekti. Ortalama yaş $44,02 \pm 9,62$ (24-65) yıldı. Hastalarımızın 26'sında (%51) MS tipi RRMS iken, hastalarımızın 18'i (%35,3) SPMS ve 7'si (%13,7) PPMS ile izlenmekteydi. Okrelizumab ile tedavi edilen hastaların 11'i (%21,6) daha önce tedavi almamıştı. Hastaların 22'si (%43,1) fingolimod, 7'si (%13,7) beta interferon, 6'sı (%11,8) dimetil fumarat, 3'ü (%5,9) teriflunamid, 1'i (%2) azatiopürin ve 1'i (%2) glatiramer asetat tedavisi almaktaydı (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların cinsiyetleri, yaşları, MS tipleri ve okrelizumab öncesi tedavileri

Cinsiyet	
Erkek:	21 (%41,2)
Kadın:	30 (%58,8)
Yaş (yıl±SS) (min-max):	44,02±9,62 (24-65)
MS tipi	
RRMS:	26 (%51)
SPMS:	18 (%35,3)
PPMS:	7 (%13,7)
Okrelizumab öncesi tedavi	
Tedavi almayan:	11 (%21,6)
Fingolimod:	22 (%43,1)
Beta interferon:	7 (%13,7)
Dimetil fumarat:	6 (%11,8)
Teriflunamid:	3 (%5,9)
Glatiramer asetat:	1 (%2)
Azatiopürin:	1 (%2)

MS; multipl skleroz, RRMS; relapsing remitting MS, SPMS; sekonder progresif MS, PPMS; primer progresif MS, SS; standart sapma, min; minimum, maks; maksimum

Tablo 2. Hastalarda test sonuçlarına göre izoniazid profilaksisi başlanmasını gösteren tablo

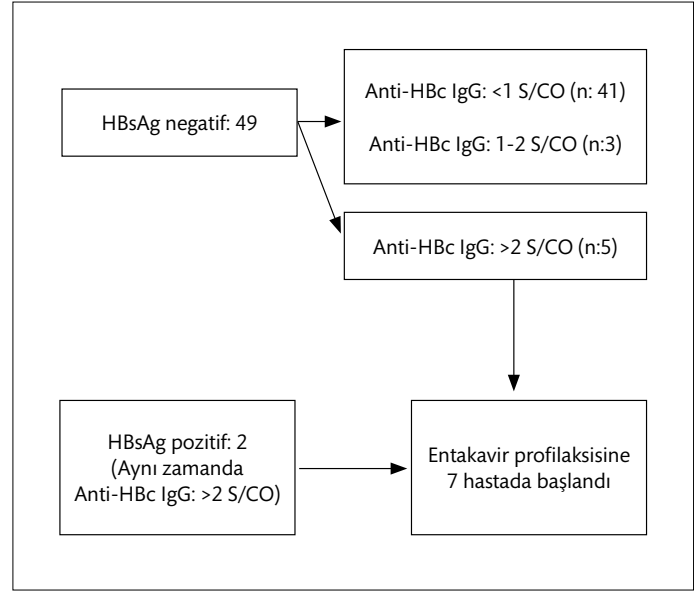


Tüberküloz taraması 25 hastada PPD testi, 21 hastada T-spot testi ve 5 hastada Quantiferon testi ile yapıldı. PPD testinin ortalaması $6\pm6,745$ (0-16) mm idi. Sekiz hastada PPD>10 mm idi ve bu hastalar pozitif kabul edildi. T-spot testi 15 hastada negatif, 6 hastada pozitif. Beş hastamıza Quantiferon testi uygulandı ve sonuç 4'ünde negatif, 1'inde pozitif. Tüberküloz test sonucu pozitif olan toplam 15 hastaya izoniazid profilaksisi başlandı (Tablo 2).

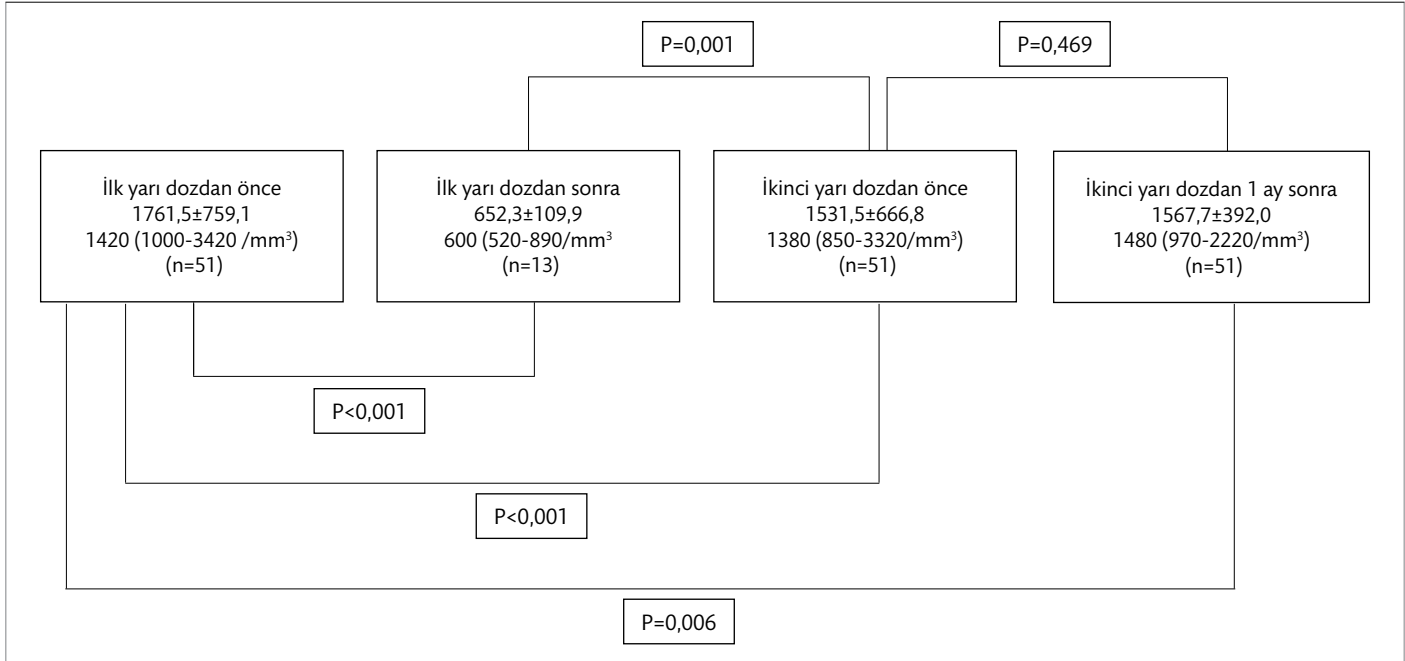
Hepatit B taraması için HBsAg ve Anti-Hbc IgG seviyeleri ölçüldü. HBsAg 2 hastada pozitif, 49 hastada negatifti. Kırk bir hastada anti-Hbc IgG negatif (<1 S/CO) ve 10 hastada, en yüksek değerler HbsAg pozitif olan hastalarımıza ait olmak üzere, pozitif (>1 S/CO) bulundu. Anti Hbc IgG 1-2 S/CO saptanan üç hasta sıkı takibe alındı. HbsAg değerleri pozitif olan iki hasta dahil olmak üzere anti-Hbc IgG >2 S/CO olan 7 hastaya entakavir profilaksisi başlandı (Tablo 3).

Tüm hastalarda ilk yarı doz ve ikinci yarı dozdan önce ALT, AST ve GGT ölçümleri yapıldı. Bu ölçümler 42 hastada ikinci yarı dozdan bir ay sonra bir kez daha yapıldı. İlk yarı dozdan önce, ikinci yarı dozdan önce ve ikinci yarı dozdan bir ay sonra ölçülen AST değerleri, (sırasıyla $23,8\pm22,9$, $20,4\pm5,8$ ve $22,2\pm7,2$ U/L; $p>0,05$) ALT değerleri ve (sırasıyla $24,6\pm17,5$, $22,8\pm13,0$ ve $22,8\pm10,2$ U/L; $p>0,05$) GGT değerleri (sırasıyla $28,2\pm31,1$, $25,2\pm17,6$ ve $21,3\pm13,8$ U/L; $p>0,05$) arasında fark yoktu.

Tablo 3. Hastalardaki test sonuçlarına göre Entakavir profilaksisi başlanmasını gösteren tablo



Tablo 4. İlk yarı dozdan önce, ilk yarı dozdan sonra, ikinci yarı dozdan önce ve ikinci yarı dozdan bir ay sonra ortalama lenfosit değerleri



İlk okrelizumab yarı dozundan önceki ortalama lenfosit sayısı $1761,5\pm759,1/\text{mm}^3$ (n=51) idi. İlk yarı dozdan bir gün sonra 13 hastada hemogram ölçümü yapıldı ve ortalama lenfosit sayısı $652,3\pm109,7/\text{mm}^3$ saptanarak ilk yarı doz öncesine göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,001$). Elli bir hastadan elde edilen ikinci yarı doz öncesi ortalama lenfosit sayısı $1531,5\pm666,8/\text{mm}^3$ idi ve ilk yarı doz öncesine göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,001$). İkinci yarı dozdan bir ay sonra 42 hasta için lenfosit sayısı ortalaması $1567,7\pm392,1/\text{mm}^3$ idi. Bu değer, ilk yarı dozdan bir gün sonraki değerden anlamlı derecede yüksekti ($p=0,001$), ancak yine de ilk yarı doz öncesine göre anlamlı derecede düşüktü ($p=0,006$) (Tablo 4).

Tüm hastalarda Varisella Zoster IgG pozitif, anti HIV ve anti-HCV antikorları ise negatifti.

Hastalarımızın sadece 4'ünde hafif infüzyonla ilişkili reaksiyonlar (IRR) görüldü.

TARTIŞMA

Multipl skleroz tedavisine erken başlamanın potansiyel olarak hastalığın ilerlemesini yavaşlatabileceğini ve hastalığın seyri üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğunu gösteren birçok yeni klinik kanıt vardır. Hastalığın tipi, başlama şekli, gösterdiği aktivite, atak tedavisine yanıt, iki atak arasında geçen süre gibi birçok faktör hangi tedavinin seçileceğini belirler. Zor ve önemli karar noktaları; tedaviyi erken değiştirmek ve MS tedavisine erken başlamaktır (11).

Yeni ve etkinliği yüksek ilaçların geliştirilmesi sonucunda, 1. basamak tedavileri alan hastalarda ilacın etkisinin yetersiz kalması durumunda 1.

basamak tedaviler arasında geçiş yapmak yerine 2. ve/veya 3. basamak tedavilere geçiş tercih edilmeye başlanmıştır. Tedavi etkinliği arttıkça güvenlik azalsa da, iyi bir hasta yönetimi ile bu durum minimize edilebilir. Diğer yandan hastaların bir bölümü yüksek hastalık aktivitesi göstererek tanı almaktadır. Bu hastalarda basamak atlanarak daha etkili tedaviler başlanması uygun olacaktır (3,4).

Okrelizumab, CD20 ekspresye eden B hücrelerini seçici olarak hedefleyen bir rekombinant hümanize monoklonal antikordur. CD20+B hücrelerini hedeflemek, MS'yi tedavi etmeye yönelik olası bir yaklaşımdır. CD20 ekspresye eden B hücrelerinin selektif olarak tüketilmesi, B hücre yeniden yapılandırmasını ve önceden var olan humoral immünite kapasitesinin potansiyel olarak korunmasını sağlar (8, 9). Altı yüz mg'lik başlangıç dozu, iki ayrı IV infüzyon olarak uygulanır: İlk 300 mg infüzyonu 2 hafta sonra ikinci 300 mg infüzyon takip eder. Sonraki okrelizumab dozları 6 ayda bir, tek seferde 600 mg IV infüzyon olarak uygulanır. İkinci doz, ilk dozun uygulanmasının ardından 6 ay sonra uygulanmalıdır. Her okrelizumab dozunun arasında minimum 5 aylık ara olmalıdır (6-8).

Okrelizumab tedavisi, ciddi İRR gibi şiddetli reaksiyonların yönetiminde uygun tıbbi desteğe erişimi olan, deneyimli bir sağlık uzmanı tarafından başlatılmalı ve takip edilmelidir. Bizim hastalarımızın 4'ünde tedaviyi son verdirmeyen hafif düzeyde İRR görülmüştür.

Okrelizumabın ülkemizde tüm MS tiplerinde kullanılması endikasyonu olmakla birlikte okrelizumab başlanan hastalarımızın yarısından fazlasında MS tipi RRMS idi.

Amerikan Gastroenteroloji Derneği (AGA) 2015 klavuzu, B hücre baskılayan ilaçlar başlanacak HBsAg ve anti-HBc IgG pozitif hastalarda profilaksi başlanmasını önerir. Profilaksi hepatit reaksiyonunu %84-87 oranında azaltmaktadır (12). Sadece 2 hastamızda HbsAg pozitifliği ve 10 hastamızda ise anti- HBc IgG pozitifliği saptadık, sınırda anti- HBc IgG yüksekliği olan (anti-HBc IgG düzeyi 1-2 S/CO olan 3 hasta) hastaları yakın takibe aldık ve diğer tüm hastalarda enfeksiyon hastalıkları görüşü alınarak antiviral tedavi başladık. İmmünyüpresif tedavi alan hastalara lamivudine oranla yüksek direnç bariyerine sahip bir antiviral ilaç önerilmektedir (12-14). Biz de hastalarımıza bu özelliklere sahip entecavir tedavisi başladık.

Diğer bir anti-CD20 terapisi olan rituksimab kullanmış hastalarda tüberküloz riskini analiz eden çalışmalar, tüberküloz açısından bir risk olmayacağı yönünde sonuçlar sunsa da (15), ülkemizde Sağlık Bakanlığı, tüberküloz görülen bir ülke olmamız dolayısı ile okrelizumab alacak hastalara latent tüberküloz taraması yapılmasını önermektedir. Ülkemiz vatandaşları BCG aşı olduğu için tüberkülin deri testi yapılan hastalarda 15 mm altı sonuçları, eğer hasta yüksek riskli değilse, negatif kabul ettik ve profilaksi vermedik. Pahalı, fakat daha objektif tarama testleri olan interferon gamma salınım testlerini (T-spot, Quantiferon) (16) yaptırmayı kabul eden hastalarımıza ise bu testler pozitif sonuçlandıysa profilaksi verdik. Elli bir hastamızın 15'i (%29) izoniazid profilaksisi almış olup, bir hastamızda karaciğer enzim yüksekliği sebebiyle rifampisin tedavisine geçilmiştir.

Türkiye'de hastalar bu testlerin ücretini ödemek zorundadır. Bu testleri PPD sonuçları 5-10 mm olan hastalara öneriyoruz. T hücrelerinden salınan interferon gammayı ölçmek için iki test kullanılır. T-spot testinde; önce hastanın T hücreleri ayrılır. Daha sonra hassas T hücreleri tüberküloz antijenleri ile karşılaşır ve T hücrelerinden salınan interferon gamma düzeyi ölçülür. Hücreler baştan ayrıldığı için diğer faktörlerden etkilenmezler. Quantiferon testi, kanda salgılanan interferon gammanın ELISA tekniği ile ölçülmesi esasına dayanmaktadır (17, 18).

Tedavi öncesi KCFT (ALT-AST-GGT) ile ikinci yarı dozu vermeden hemen önceki (15. gün) KCFT arasında anlamlı bir fark yoktu. Bu bağlamda,

okrelizumab tedavisinin hepatotoksite açısından kısa vadede güvenli olduğu sonucuna varılabilir.

İnterferon beta-1a ile tedavi edilen RRMS'li hastaların %32,6'sında lenfosit sayısı normalin alt sınırının altında bulunurken, okrelizumab ile tedavi edilen hastalarda bu oran %20,7 idi. Okrelizumab ile tedavi edilen PPMS'li hastaların %26,3'ünde lenfosit sayısı normalin alt sınırının altında iken, plasebo ile tedavi edilen hastalarda bu oran %11,7 idi. Okrelizumab ile tedavi edilen hastalarda lenfosit sayısındaki bu düşüşlerin çoğu, 1. derece lenfopeni (<normalin alt sınırı - 800 hücre/mm³) ve 2. derece lenfopeni (500-800 hücre/mm³) olarak rapor edilmiştir. Okrelizumab ile tedavi edilen hastaların % 1'inde 3. derece lenfopeni (200-500 hücre/mm³) bildirilmiştir ve 4. derece lenfopeni (<200 hücre/mm³) bildirilmemiştir. Okrelizumab ile tedavi edilen hastalarda, doğrulanmış toplam lenfosit sayısı düşüşü epizodları sırasında şiddetli enfeksiyonların oranı artmıştır. Ciddi enfeksiyonların sayısının çok düşük olması nedeniyle kesin sonuçlara varmanın mümkün olmadığı belirtilmiştir (19).

Elli bir hastamızın 13'ünde tedaviden sonraki ilk gün KCFT ve lenfosit değerleri ölçüldü. Tedavi öncesine kıyasla lenfosit sayısının önemli ölçüde azaldığını bulduk. Hastalarımızın hiçbirinde 4. derece lenfopeni tespit etmedik. Ölçülen en düşük lenfosit değeri 560/mm³ idi. Başlangıçtaki lenfosit sayısının ne kadar düşerse, bu değerin ilk yarı dozdan 1 gün sonra o kadar azaldığını bulduk. On beşinci günde, ikinci yarı dozu almadan önce yaptığımız değerlendirmede lenfosit sayısı istatistiksel olarak daha düşüktü ancak ilk yarı dozdan bir gün sonrasına göre daha düşük değildi. İlk ay değerlendirmesinde, lenfosit sayısı 15. günde benzer şekilde tedaviden öncekine göre daha düşüktü. Bu sonuçlar, okrelizumabın etkisinin çok derin bir immünyüpresyon yapmadan ilk günden başladığını ve etkisinin ilk ayda devam ettiğini göstermektedir. Bir aylık takip süresi boyunca, hastalarımızın sadece 3'ünde tedaviyi ertelemeye yol açmayan ve ciddi olmayan hafif üst solunum yolu enfeksiyonları görüldü.

Çalışmamızın kısıtlı yanları; retrospektif tasarımı ve görece düşük hasta sayısına sahip olmasıdır. Okrelizumab humoral immünite üzerinde etkili bir ajan olduğu için, bazı T lenfositlerde CD20 olabileceği bildirilmesine rağmen (20), lenfosit sayısındaki azalmaya yönelik lenfosit alt grup analizi yapmadık. Ayrıca çalışmamız, MS'de okrelizumab kullanımı ile ilgili ülkemizde yapılan ilk çalışma olması nedeniyle değerlidir. Gelecekte, burada bildirilen hastaların güncel verilerini ve yeni hastaların verilerini içeren MS'de okrelizumab kullanımına ilişkin prospektif bir çalışma yapmayı planlıyoruz.

Yazar Katkıları: Fikir - SD, RET; Tasarım - SD, RET; Denetleme - SD, RET, MMA; Kaynaklar - SD, MMA; Malzemeler - SD, RET; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - SD, MMA; Analiz ve/veya Yorum - SD, RET; Literatür Taraması - SD, MMA; Yazıyı Yazan - SD, RET, MMA; Eleştirel İnceleme - SD, RET, MMA.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağlımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. N Engl J Med 2018;378:169-180. [CrossRef]
2. Freedman MS, Selchen D, Arnold DL, Prat A, Banwell B, Yeung M, Morgenthau D, Lapierre Y. Treatment optimization in MS. Canadian MS Working Group updated recommendations. Can J Neurol Sci 2013;40:307-323. [CrossRef]
3. Limmroth V. Treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: current and future algorithms. Eur Neurol 2014;72 Suppl 1:35-38. [CrossRef]
4. Giovannoni G. Disease-modifying treatments for early and advanced multiple sclerosis: a new treatment paradigm. Curr Opin Neurol 2018;31:233-243. [CrossRef]
5. Weber MS, Hemmer B, Cepok S. The role of antibodies in multiple sclerosis. Biochim Biophys Acta 2011;1812:239-245. [CrossRef]

6. Kappos L, Li D, Calabresi PA, O'Connor P, Bar-Or A, Barkhof F, Yin M, Leppert D, Glanzman R, Tinbergen J, Hauser SL. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2011;378:1779-1787. [\[CrossRef\]](#)
7. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Lublin F, Montalban X, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Wolinsky JS, Arnold DL, Klingelschmitt G, Masterman D, Fontoura P, Belachew S, Chin P, Mairon N, Garren H, Kappos L. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2017;376:221-234. [\[CrossRef\]](#)
8. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Or AB, Comi G, de Seze J, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Lublin F, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Sauter A, Masterman D, Fontoura P, Belachew S, Garren H, Mairon N, Chin P, Wolinsky JS. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2017;376:209-220. [\[CrossRef\]](#)
9. Mazibrada G, Sharples C, Perfect I. Real-world experience of fingolimod in patients with multiple sclerosis (MS Fine): An observational study in the UK. *Mult Scler J Exp Transl Clin* 2018;4:2055217318801638. [\[CrossRef\]](#)
10. Salas PAO, Parra CO, Florez CEP, Goetz LM, Velez-van-Meerbeke A, Rodriguez JH. Safety liver profile of teriflunomide versus interferon beta in multiple sclerosis: Systematic review and indirect comparison meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2018;26:192-200. [\[CrossRef\]](#)
11. Demir S. Tedavi Başlama-Değiştirme. In: Demir S, editor. MS Referans. Galenos Yayıncılık 2018. pp.52-57.
12. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015;148:221-244.e3. [\[CrossRef\]](#)
13. Huang H, Li X, Zhu J, Ye S, Zhang H, Wang W, Wu X, Peng J, Xu B, Lin Y, Cao Y, Li H, Lin S, Liu Q, Lin T. Entecavir vs lamivudine for prevention of hepatitis B virus reactivation among patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma receiving R-CHOP chemotherapy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:2521-2530. [\[CrossRef\]](#)
14. Huang YH, Hsiao LT, Hong YC, Chiou TJ, Yu YB, Gau JP, Liu CY, Yang MH, Tzeng CH, Lee PC, Lin HC, Lee SD. Randomized controlled trial of entecavir prophylaxis for rituximab-associated hepatitis B virus reactivation in patients with lymphoma and resolved hepatitis B. *J Clin Oncol* 2013;31:2765-2772. [\[CrossRef\]](#)
15. Alkadi A, Alduaiji N, Alrehaily A. Risk of tuberculosis reactivation with rituximab therapy. *Int J Health Sci (Qassim)* 2017;11:41-44.
16. Guidelines on the Management of Latent Tuberculosis Infection. Geneva: WHO Publications; 2015.
17. Dominguez J, Ruiz-Manzano J, De Souza-Galvao M, Latorre I, Mila C, Blanco S, Jimenez MA, Prat C, Lacoma A, Altet N, Ausina V. Comparison of two commercially available gamma interferon blood tests for immunodiagnosis of tuberculosis. *Clin Vaccine Immunol* 2008;15:168-171. [\[CrossRef\]](#)
18. Chee CB, Gan SH, Khinmar KW, Barkham TM, Koh CK, Liang S, Wang YT. Comparison of sensitivities of two commercial gamma interferon release assays for pulmonary tuberculosis. *J Clin Microbiol* 2008;46:1935-1940. [\[CrossRef\]](#)
19. Ocrevus Kısa Ürün Bilgisi 07.03.2018. <https://www.ocrelizumabinfo.global/content/dam/Ocrelizumab/en/pls&sm pcs/Ocrevus-Turkey-SPCv1-7-Mar-2018.pdf>
20. Palanichamy A, Jahn S, Nickles D, Derstine M, Abounasr A, Hauser SL, Baranzini SE, Leppert D, von Büdingen HC. Rituximab efficiently depletes increased CD20-expressing T cells in multiple sclerosis patients. *J Immunol* 2014;193:580-586. [\[CrossRef\]](#)