

اثربخشی و عوارض یک ساله داروی ریتوکسیماب در بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس در کرمانشاه

چکیده

دریافت: ۱۴۰۰/۱۰/۱۱ ویرایش: ۱۴۰۰/۱۰/۱۸ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۳/۲۳ آنلاین: ۱۴۰۱/۰۴/۰۱

زمینه و هدف: مالتیپل اسکلروزیس (MS) بیماری التهابی سیستم عصبی مرکزی است. این مطالعه اثربخشی و عوارض ریتوکسیماب را بررسی می‌کند.

روش بررسی: این کارآزمایی بالینی نیمه تجربی از شهریور ۱۳۹۷ تا شهریور ۱۳۹۸ در بیمارستان امام‌رضا (ع) کرمانشاه انجام شد. ۴۴ بیمار به‌روشن در دسترس انتخاب و با داروی ریتوکسیماب به مدت یک‌سال تحت درمان بودند. نمره ناتوانی (EDSS) و ضایعات فعال براساس MRI برای بیماران بررسی شده و در طول یک‌سال از نظر عود و عوارض دارویی پیگیری گردیدند. مطالعه با حمایت دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه و با دریافت رضایت آگاهانه از همه شرکت‌کنندگان انجام شد.

یافته‌ها: ۲۹ نفر (۶۵/۹٪) زن و ۱۵ نفر (۳۴/۱٪) مرد بررسی شدند. ۲۲ نفر از بیماران RRMS و ۲۲ نفر PRMS داشتند. در بیمارانی که ام‌اس نوع RR داشتند، نمره ناتوانی در پایان مطالعه نسبت به ابتدای مطالعه به‌طور معناداری کاهش یافته بود ($P=0/010$) اما در بیماران نوع PRMS این نمره افزایش غیرمعنادار یافته بود ($P=0/148$). هم در بیماران RR و هم در بیماران PRMS، تعداد ضایعات موجود در MRI در پایان مطالعه نسبت به ابتدای مطالعه کاهش غیرمعنادار داشت ($P>0/05$). عوارض زودرس بیشتر در بیماران RRMS رخ داد (۱۳/۶٪ در مقابل ۴/۵٪) و عوارض تاخیری بیشتر در بیماران PRMS مشاهده شد (۵۴/۵٪ در مقابل ۳۶/۳٪).

نتیجه‌گیری: ریتوکسیماب در درمان MS عود کننده، بهبود یابنده نسبت به MS پیشرونده، عود کننده باعث کاهش بیشتری در میزان ناتوانی شد و استفاده از آن با عوارض اندک همراه بود.

کلمات کلیدی: اثربخشی، مالتیپل اسکلروزیس، ریتوکسیماب، عوارض جانبی.

نازنین رزازیان^۱، منصور رضایی^۲، پونا احمدی^۳، نگین فخری^{۴*}

- ۱- گروه مغز و اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.
- ۲- گروه آمار زیستی، مرکز تحقیقات توسعه اجتماعی و ارتقاء سلامت، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.
- ۳- مرکز توسعه تحقیقات بالینی، بیمارستان امام‌رضا (ع)، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.
- ۴- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران.

* نویسنده مسئول: کرمانشاه، میدان ایثار، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، دانشکده بهداشت، کمیته تحقیقات دانشجویی.

تلفن: ۰۸۳-۳۸۲۶۲۰۰۵

E-mail: n.fakhri94@yahoo.com

مقدمه

MS بوده‌اند. برای بیش از ۱۵ سال اینترفرون‌ها داروی خط اول در درمان MS به‌ویژه فرم راجعه آن بوده‌اند. این داروها با توجه به Safety و عوارض اندک و هزینه کم هنوز هم به‌عنوان داروی خط اول به‌کار می‌روند اما ماهیت پیشرونده بیماری و تزریقی بودن این داروها، محققان را در جهت فراهم کردن داروهای با دوره تزریق طولانی ترغیب نمود. ریتوکسیماب (Rituximab, Zytux) یک نوع آنتی‌بادی مونوکلونال علیه سلول‌های B دارای آنتی‌ژن CD20 می‌باشد

بیماری مالتیپل اسکلروزیس (MS) Multiple Sclerosis یک بیماری التهابی است که سیستم عصبی مرکزی را تحت تاثیر قرار داده و موجب نقایص نورولوژیک می‌شود. طی دو دهه اخیر Disease Modifying Therapies (DMT) ها مثل اینترفرون‌ها (Interferons) و گلاتیرامر استات (Glatiramer acetate) درمان خط اول در بیماران

می‌دهد که این دارو به‌خوبی تحمل می‌شود و ریسک کمی برای عفونت و بدخیمی ثانویه وجود دارد. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) در درمان با ریتوکسیماب دیده شده بود که بیشتر در ارتباط با استفاده همزمان از دیگر درمان‌های ایمنوساپرسور در لنفوم سلول B و به‌صورت نادر در بیماری‌های روماتولوژیک بوده است. به‌تازگی گفته می‌شد که هیچ موردی از PML در درمان ریتوکسیماب در MS گزارش نشده است.^۵ اما در مطالعه Chisari یک مورد PML با ریتوکسیماب گزارش شد.^۶ به‌دنبال مصرف ریتوکسیماب یکسری عوارض رخ می‌دهد که در فاز اولیه مرتبط با تزریق می‌باشد. خستگی، سردرد، لرز، استفراغ و اسپاسم عضلانی شایعترین عوارض می‌باشند. در طولانی‌مدت عوارضی همچون عفونت‌ها مخصوصاً تنفسی و ادراری، واریسلا زوستر، هرپس سیمپلکس، بدخیمی و به‌صورت بسیار نادر (PML) و بدخیمی ممکن است رخ دهد. ریتوکسیماب به‌صورت وسیعی در درمان آرتريت روماتوئید و بدخیمی‌های خونی به‌کار رفته است و اثربخشی و رضایتمندی از آن در MS تایید شده است. در مطالعه ارزیابی ریتوکسیماب در RRMS (HERMES)، ضایعات دارای کتراست به‌صورت معناداری در بیماران درمان شده با ریتوکسیماب کاهش یافته است.^۱

داده‌های محدودی در مورد ایمنی و اثربخشی ریتوکسیماب در کودکان مبتلا به MS و دیگر شرایط التهابی مغز وجود دارد. واکنش‌های تزریق (مثل آنافیلاکسی به‌صورت نادر) و مشکلات عفونی نیز در کودکان گزارش شده است.^۷ هرچند هیچ درمان قطعی شناخته شده‌ای برای MS وجود ندارد، فواید اصلی درمان‌های موجود جلوگیری از عودهای جدید، بازگرداندن عملکرد پس از یک عود جدید و جلوگیری از ناتوانی است. داروهای متعدد تغییردهنده سیر بیماری (Disease modifying treatment, DMT) که توسط سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) جهت درمان MS تأیید شده‌اند در کاهش فرکانس عودها یا تأخیر انداختن در پیشرفت ناتوانی موثرند. اما بتا اینترفرون‌ها و گلاتیرامر استات که در حال حاضر خط اول درمان MS می‌باشند تنها به فرم تزریقی موجود بوده و مطالعات نشان می‌دهند به‌همین دلیل تحمل بیماران به آنها ایده‌آل نمی‌باشد.^۸ مطالعه حاضر با هدف تعیین اثربخشی و عوارض جانبی ریتوکسیماب در بیماران مبتلا به MS ساکن کرمانشاه- ایران انجام شد.

که موجب کاهش سلول‌های B می‌شود. این دارو به‌صورت وریدی تجویز می‌شود و امروزه در دوره‌های شش ماهه برای درمان MS کاربرد دارد.^۱ بیش از ۸۰٪ بیماران مبتلا به MS دوره‌ای از بیماری عودکننده را تجربه می‌کنند. تخمین زده می‌شود که پس از ۱۰ سال از شروع بیماری، ۵۰٪ افراد از فرم عودکننده به فرم پیشرونده ثانویه تبدیل شوند و این مسئله بار اجتماعی اقتصادی برای این افراد و جامعه ایجاد می‌کند. درمان موثر که عود را کاهش دهد و از پیشرفت بیماری جلوگیری کند باید متناسب با هزینه و کیفیت زندگی فرد باشد و از بار اجتماعی اقتصادی بیماری بکاهد. نشان داده شده است در پاتوژنز MS افزون‌بر سلول‌های T، سلول‌های B نیز دخیل هستند. دسته‌هایی از سلول‌های T (سلول‌های Th2 CD41) توسط Myelin Basic Protein (MBP) و Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) فعال شده و سلول‌های B را فعال می‌کنند که این سلول‌ها باعث ایجاد ایگوکلونال باند و کمپلکس‌های حمله به غشا و آزاد شدن سایتوکین‌ها می‌شوند. ریتوکسیماب سلول‌های B را کاهش می‌دهد. اثربخشی و ایمنی ریتوکسیماب به‌عنوان تک‌دارویی یا در ترکیب با دیگر درمان‌ها در مطالعات مختلفی مورد بررسی قرار گرفته است.^۲ ریتوکسیماب در بسیاری بیماری‌های نورولوژیک مثل نورومیلیت اپتیکا (Neuromyelitis optica, NMO)، میاستنی گراویس (Myasthenia gravis, MG)، سندرم میاستنیک لامبرت ایتون (Lambert-Eaton myasthenic syndrome, LEMS)، پلی‌نوروپاتی التهابی مزمن دمیالینه، سندرم‌های نورولوژیکال پارائنو پلاستیک، لنفوم اولیه Central Nervous System (CNS) و میوپاتی التهابی به‌کار می‌رود و در بیماری MS نیز تأثیرات مثبتی داشته است. ریتوکسیماب در زنان باردار در دسته C قرار دارد. نیمه عمری در حد ۳۰ تا ۴۰ ساعت دارد که بر اساس دوز و دوره درمان متفاوت است. زیست‌فراهمی این دارو ۱۰۰٪ است.^۳ همانطور که گفته شد ریتوکسیماب یک آنتی‌بادی علیه سلول‌های B بالغ می‌باشد که به‌صورت معناداری موجب کاهش ضایعات فعال التهابی و عودهای بالینی این بیماری می‌شود. اثر بالینی آن پس از چهار هفته از دوز اولیه شروع می‌شود. نفوذ این دارو به CNS توضیحی برای اثر سریع آن بر بیماری فعال می‌باشد. ریتوکسیماب با وجود وزن مولکولی بالا به CNS وارد می‌شود که از طریق سد خونی مغزی آسیب دیده می‌باشد.^۴ یافته‌های در دسترس در مورد درمان ریتوکسیماب در آرتريت روماتوئید نشان

روش بررسی

طراحی مطالعه و شرکت‌کنندگان: این یک مطالعه کارآزمایی نیمه تجربی تجربی از شهریور ۱۳۹۷ تا شهریور ۱۳۹۸ در بیمارستان امام رضا (ع) شهر کرمانشاه انجام شد. از بین تمام بیماران مبتلا به MS که برای دریافت ریتوکسیماب به بیمارستان امام رضا مراجعه کرده بودند، ۴۴ بیمار واجد شرایط که معیارهای ورود به مطالعه را داشته و معیارهای خروج را نداشتند، به‌روش نمونه‌گیری در دسترس وارد مطالعه شدند. معیارهای ورود شامل سن ۵۵-۱۹ سال، داشتن ضایعات فعال (ضایعه جدید افزایش T2 یا GAD) یا داشتن دو یا چند حمله در سال گذشته در بیماران عودکننده، داشتن ضایعات فعال (ضایعه جدید افزایش T2 یا GAD) یا داشتن حمله در بیماران فرم پیشرونده، تست بارداری منفی در زنان سنین باروری، HBV Ag (-)، HCV Ab (-)، PPD (-)، HIV Ab(-)، HTLV1&2 (-) و نرمال بودن CBC PLT, BUN Cr, SGPT, SGOT معیارهای خروج شامل نداشتن ضایعات فعال و داشتن کمتر از دو حمله در یکسال گذشته در بیماران عودکننده، نداشتن ضایعات فعال و حمله در بیماران فرم پیشرونده، حساسیت به دارو، سابقه بیماری‌های مزمن سیستمیک به جز MS (بیماری‌های ریوی، کبدی، کلیوی ...)، سابقه بدخیمی یا ابتلا به بدخیمی در حال حاضر، عفونت فعال حاد یا مزمن باکتریال، وایرال یا قارچی و همچنین بارداری و شیردهی بود.

مداخله: بیماران پس از آشنایی با دارو و اخذ رضایت آگاهانه وارد مطالعه شدند. پس از انتخاب صحیح براساس شرح حال کامل و رد موارد منع مصرف، یکسری آزمایشات خونی شامل CBC, LFT, HBV, Ab, HIV Ab, HCV Ab, HTLV1-2 و نیز BHCG برای کلیه زنان در سنین باروری و همچنین آزمایشات تکمیلی در صورت لزوم برای بیماران انجام شد. بیماران در بخش مغز و اعصاب بیمارستان امام رضا (ع) بستری شدند و پیش از تجویز دارو از آنها ECG و CXR به عمل آمد. براساس پروتکل ۵۰۰ mg ریتوکسیماب پس از انجام پره‌مدیکیشن تجویز شد. دوز دوم ۵۰۰ mg دو هفته بعد و سپس هر شش ماه ۱۰۰۰ mg تزریق گردید.

در پرسشنامه اولیه، نمره ناتوانی طبق پرسشنامه Expanded Disability status scale (EDSS) و وجود ضایعات فعال براساس Magnetic resonance imaging (MRI) پیش از دریافت دارو در

ویزیت اول ثبت شدند و بیماران در حین دریافت دارو ویزیت شدند و پس از بررسی عوارض حین دریافت دارو، در صورت لزوم مداخله درمانی انجام شد. در ادامه بیماران تا یکسال پیگیری شده و هر گونه عارضه مرتبط با دارو ثبت شد. در نهایت پس از یکسال، نمره ناتوانی، وجود ضایعات فعال در MRI مجدد و میزان عود در ویزیت آخر ثبت شد. تفاوت نمره ناتوانی پیش و پس از درمان با عنوان پیشرفت ناتوانی محاسبه گردید.

این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه (KUMS)، کرمانشاه، ایران (کد: IR.KUMS.REC.1398.062) تأیید شد و در ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران (کد: IRCT20130812014333N125) ثبت شد. اهداف مطالعه برای همه شرکت‌کنندگان واجد شرایط توضیح داده شد و تلاش شد داده‌ها با رعایت اصول اخلاقی گردآوری گردد. رضایت آگاهانه از همه شرکت‌کنندگان دریافت شد.

آزمون Kolmogorov-Smirnov برای بررسی توزیع نرمال داده‌های کمی انجام شد. اگر متغیرها توزیع نرمال داشتند، Paired t-test و اگر توزیع نرمال نداشتند، Wilcoxon test اجرا شد. افزون‌براین، برای متغیرهای کیفی، آزمون MacNemar برای مقایسه قبل و بعد اجرا شد. نتیجه پیش و پس از درمان در زیر گروه‌های MS نوع RR و PR مقایسه گردید. داده‌ها در SPSS software, version 25 (IBM SPSS, Armonk, NY, USA) در سطح معناداری ۰/۰۵ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها

در این مطالعه ۴۴ بیمار مبتلا به MS شامل ۲۹ نفر (۶۵/۹٪) زن و ۱۵ نفر (۳۴/۱٪) مرد بررسی شدند. بیماران در بازه سنی ۱۹ تا ۵۵ سال و با میانگین سنی ۳۵/۷±۹/۵ سال بودند. میانگین طول دوره بیماری در کل افراد ۹/۷۷±۶/۷ سال بود. ۲۲ نفر از بیماران MS نوع RR و ۲۲ نفر MS نوع پیشرونده (PRMS) داشتند. اطلاعات به تفکیک نوع MS بررسی شدند. سن و طول دوره بیماری در بیمارانی که MS نوع PRMS داشتند نسبت به بیماران MS نوع RR، به‌طور معناداری بالاتر بود (جدول ۱). در بیماران با MS نوع RR، سه نفر از بیماران هر کدام یکبار عود داشتند و فاصله زمان عود از شروع

تاخیری در هر دو گروه RRMS و PRMS عارضه عفونت ادراری بود (جدول ۳).

تمام بیماران RRMS تا پایان ۱۲ ماه در مطالعه باقی ماندند اما دو نفر (۹٪) از بیماران PRMS پس از شش ماه درمان را قطع کردند (به دلیل عدم تمایل بیمار به مصرف دارو و پیشرفت بیماری).

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که پس از یکسال درمان با داروی ریتوکسیماب، نمره ناتوانی در بیماران نوع RR به طور معناداری کاهش یافت که در مطالعه Moghadasi و همکاران بر روی ۱۰۰ بیمار دریافت کننده ریتوکسیماب نیز نتیجه مشابهی به دست آمد و

درمان به طور میانگین $9/67 \pm 3/2$ ماه بود و در بیماران با MS نوع P، دو نفر از بیماران هر کدام یکبار عود داشتند و فاصله زمان عود از شروع درمان به طور میانگین $8/50 \pm 3/5$ ماه بود.

در بیمارانی که MS نوع RR داشتند، نمره ناتوانی در پایان مطالعه نسبت به ابتدای مطالعه به طور معناداری کاهش یافته بود ($P=0/010$) اما در بیماران نوع P این نمره افزایش یافته بود و البته این افزایش معنادار نبود ($P=0/148$). هم در بیماران RR و هم در بیماران P، تعداد ضایعات موجود در MRI در پایان مطالعه نسبت به ابتدای مطالعه به طور غیرمعناداری کاهش یافته بود ($P>0/05$) (جدول ۲، نمودار ۱ و نمودار ۲). عوارض زودرس بیشتر در بیماران RRMS رخ داد (۱۳/۶٪ در مقابل ۴/۵٪) و عوارض تاخیری بیشتر در بیماران PRMS مشاهده شد (۵۴/۵٪ در مقابل ۳۶/۳٪). شایعترین عارضه

جدول ۱: اطلاعات دموگرافیک بیماران به تفکیک نوع MS

متغیر	RRMS	PRMS
جنس	زن (n%)	۱۴ (۶۳/۶)
	مرد (n%)	۸ (۳۶/۴)
سن (Mean±SD)	۳۱/۳۲±۷/۸	۴۰/۰۹±۹/۱
طول دوره بیماری (Mean±SD)	۶/۳۵±۵/۶	۱۳/۱۸±۶/۰

آزمون آماری: * Chi-square test، ** Independent samples t test

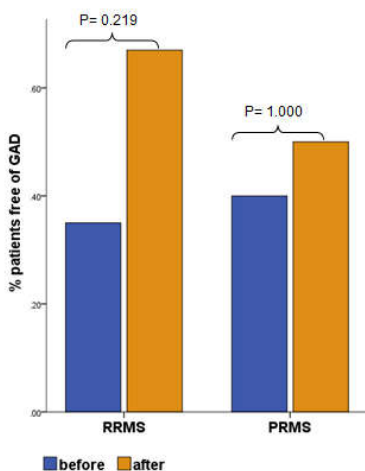
جدول ۲: مقایسه نمره ناتوانی و نتیجه MRI پیش و پس از مطالعه به تفکیک نوع MS

متغیر	ابتدای مطالعه	پایان مطالعه	P
EDSS	(Mean±SD)	۳/۷۰±۱/۹	۰/۰۱۰*
	Median (Range)	۳ (۱-۶)	
RRMS	(n%) gad	۱۳ (۶۵/۰)	۰/۲۱۹**
	(n%) not gad	۷ (۳۵/۰)	
EDSS	(Mean±SD)	۶/۴۱±۰/۹	۰/۱۴۸*
	Median (Range)	۶/۵ (۴-۹)	
PRMS	(n%) gad	۱۲ (۶۰/۰)	۱/۰۰۰**
	(n%) not gad	۸ (۴۰/۰)	

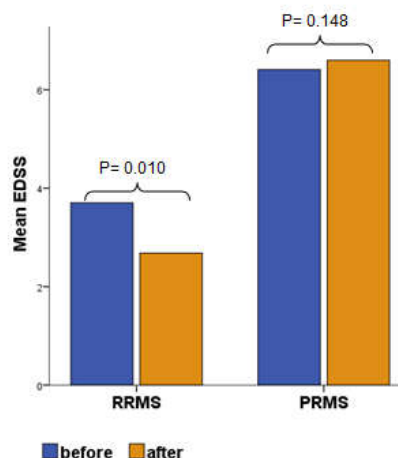
آزمون آماری: * Wilcoxon، ** McNemar

جدول ۳: عوارض زودرس و تاخیری حین و پس از دریافت دارو و دلایل قطع درمان در بیماران به تفکیک نوع MS

نوع عارضه	PRMS		RRMS	
	تعداد(درصد)	نوع عارضه	تعداد(درصد)	نوع عارضه
عوارض زودرس	۱(٪۴/۵)	واکنش پوستی	۱(٪۴/۵)	طپش قلب
			۱(٪۴/۵)	تنگی نفس
			۱(٪۴/۵)	تب و لرز
مجموع	۱(٪۴/۵)		۳(٪۱۳/۶)	
عوارض تاخیری	۱۰(٪۴۵/۵)	عفونت ادراری	۴(٪۱۸/۲)	عفونت ادراری
	۱(٪۴/۵)	عفونت قارچی	۱(٪۴/۵)	عفونت قارچی
	۱(٪۴/۵)	تشنج	۲(٪۹/۱)	ریزش مو
	۱۲(٪۵۴/۵)		۱(٪۴/۵)	درد مفاصل
			۸(٪۳۶/۳)	
مجموع				۸(٪۳۶/۳)



نمودار ۲: مقایسه نسبت بیماران بدون ضایعه در MRI در پیش و پس از درمان به تفکیک نوع MS



نمودار ۱: مقایسه میانگین نمره ناتوانی بیماران در پیش و پس از درمان به تفکیک نوع MS

همکاران بر روی بیماران MS تحت درمان با ریتوکسیماب انجام دادند، نتایج نشان داد که EDSS بیماران هر دو نوع RRMS و PMS در پایان مطالعه نسبت به ابتدای مطالعه تفاوت معناداری پیدا نکرده است.^{۱۰} تفاوت در نتیجه مطالعه کنونی و مطالعه مذکور ممکن است به دلیل معیارهای ورود و خروج مختلف و مدت زمان پیگیری متفاوت در دو مطالعه باشد. مطالعه کنونی نشان داد که گرچه به طور

مشخص شد که نمره ناتوانی در بیماران RR به طور معناداری کاهش یافته است.^۹ همچنین نتایج مطالعه حاضر بیانگر این بود که در بیماران نوع PRMS نمره ناتوانی افزایش یافته است. البته این افزایش معنادار نبود و همسو با این یافته، نتیجه مطالعه Salzer و همکاران که ۸۲۲ بیمار MS گیرنده ریتوکسیماب را به تفکیک نوع MS بررسی کردند نشان داد که نمره ناتوانی در بیماران PMS پس از درمان به طور غیر معناداری افزایش یافته است.^۵ اما در مطالعه‌ای که Yamout و

مرتبط با تزریق در ۸۲۲ بیمار درمان شده با ریتوکسیماب بررسی شد. این عوارض بیشتر خستگی، سردرد، لرز، استفراغ بود که در ۷/۸٪ از تزریق‌ها رخ داد. در یک کارآزمایی تصادفی دوسوکور، پلاسبو-کنترل توسط Hawker و همکارانش انجام شد، ۷۳۵ بیمار مبتلا به فرم پیشرونده MS با نسبت 2:1 تحت درمان با ریتوکسیماب و پلاسبو قرار گرفتند. حوادث ناگوار (Adverse events) در گروه درمان با ریتوکسیماب ۱۶٪ بود و عفونت‌های وخیم در ۴/۵٪ از بیماران اتفاق افتاد.^{۱۴} بزرگ بودن میزان عوارض تاخیری در مطالعه حاضر می‌تواند به این دلیل باشد که در مطالعه حاضر بیشترین عارضه مشاهده شده در بیماران (۱۴ مورد از ۲۰ مورد) UTI بود که ۱۰ مورد از اینها در بیماران PRMS گزارش شد و این شاید به دلیل داشتن مشکلات ادراری ثانویه بیشتر مربوط به خود بیماری باشد.

با وجود اینکه ریتوکسیماب یک داروی Off label در درمان MS است با در نظر داشتن شواهد در حال افزایش، داروی موثر و Safe در درمان است.

مطالعه فعلی نشان‌دهنده عوارض قابل کنترل در تجویز و ادامه درمان است. بروز عوارض منجر به قطع درمان نشد. در ادامه درمان میزان عود کاهش یافته و در موارد RRMS میزان ناتوانی نیز کاهش معنادار داشت. با توجه به اثر دارو در کاهش ناتوانی در بیماران RRMS در مقایسه با PRMS به نظر می‌رسد دارو در بیماران RRMS بدون شواهد پیشرفت موثرتر می‌باشد.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل بخشی از پایان‌نامه تحت عنوان "مقایسه یک‌ساله اثربخشی و عوارض ریتوکسیماب و فینگولیمود در بیماران مبتلا به ام‌اس" در مقطع دکترای تخصصی نورولوژی در سال‌های ۱۳۹۸-۱۳۹۷ و کد ۳۰۰۶۰۷۴ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمانشاه اجرا شده است.

کلی تفاوت MRI پیش و پس از درمان نه در RRMSها و نه در PRMSها معنادار نبود، اما تعداد ضایعات MRI هم در RRMSها و هم در PRMSها کاهش یافته بود. همچنین در مطالعه انجام شده توسط Alvaraz و همکارانش، از بیمارانی که تحت درمان با ناتالیزوماب (Natalizumab) بودند، به دلیل فعالیت بیماری، داروی ۱۱۸ نفر به ریتوکسیماب و داروی ۱۱۰ نفر به فینگولیمود (Fingolimod) تغییر یافت. پس از ۱۲ ماه پیگیری، از میان بیماران تحت درمان با ریتوکسیماب هیچ بیماری ضایعه GAD enhancing نداشت.^{۱۱}

در مطالعه حاضر پنج نفر (۱۱٪) از بیماران (سه نفر از بیماران RR و دو نفر از بیماران P) در طول مدت مطالعه عود داشتند. این یافته مشابه با نتیجه مطالعه Barra و همکاران بود که در آن ۱۰۷ بیمار MS به مدت ۳۳/۲ ماه تحت درمان با ریتوکسیماب قرار گرفته و از نظر عود و فعالیت MRI تحت پیگیری قرار گرفتند و نتایج نشان داد که ۳ نفر عود و MRI فعال و ۱۱ نفر فقط عود داشتند، به عبارتی در ۱۳٪ از بیماران عود کلینیکی دیده شد.^{۱۲} این نتیجه مشابه نتیجه مطالعه حاضر در مورد عود کلینیکی است.

در مطالعه ما دو نفر (۴/۵٪) از بیماران پیش از پایان مطالعه درمان را رها کردند. در مطالعه Alping و همکارانش یافته‌ها حاکی از این بود که ۱/۸٪ از بیماران تحت درمان با ریتوکسیماب قطع درمان داشتند.^{۱۳} این میزان نسبت به مطالعه ما کمتر است و دلیل آن ممکن است این باشد که در مطالعه Alping تنها بیماران RR بررسی شده‌اند و در مطالعه ما نیز قطع درمان در بیماران RR اتفاق نیفتاد و تنها در بیماران P مشاهده شد. در مطالعه کنونی عوارض زودرس در ۹٪ بیماران و عوارض تاخیری در ۴۵٪ بیماران مشاهده شد. در یک مطالعه که توسط Salzer و همکارانش انجام شد، حوادث ناگوار

References

- De Flon P, Laurell K, Söderström L, Gunnarsson M, Svenningsson A. Improved treatment satisfaction after switching therapy to rituximab in relapsing-remitting MS. *Mult Scler J* 2017;23(9):1249-57.
- He D, Guo R, Zhang F, Zhang C, Dong S, Zhou H. Rituximab for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(12):CD009130.
- Tolou-Ghamari Z. Efficacy and toxicity of rituximab in multiple sclerosis. *Arch Neurosci* 2016;3(1).
- Hagens MH, Killestein J, Yaqub MM, Van Dongen GA, Lammertsma AA, Barkhof F, et al. Cerebral rituximab uptake in multiple sclerosis: A 89Zr-immunoPET pilot study. *Mult Scler J* 2018;24(4):543-5.
- Salzer J, Svenningsson R, Alping P, Novakova L, Björck A, Fink K, et al. Rituximab in multiple sclerosis: A retrospective observational study on safety and efficacy. *Neurology* 2016;87(20):2074-81.
- Chisari CG, Sgarlata E, Arena S, Toscano S, Luca M, Patti F. Rituximab for the treatment of multiple sclerosis: a review. *J Neurol* 2022;269(1):159-83.

7. Dale RC, Brilot F, Duffy LV, Twilt M, Waldman AT, Narula S, et al. Utility and safety of rituximab in pediatric autoimmune and inflammatory CNS disease. *Neurology* 2014;83(2):142-50.
8. Agashivala N, Wu N, Abouzaid S, Wu Y, Kim E, Boulanger L, et al. Compliance to fingolimod and other disease modifying treatments in multiple sclerosis patients, a retrospective cohort study. *BMC Neurol* 2013;13:138.
9. Naser Moghadasi A, Darki A, Masoumi P, Hashemi SN, Ghadiri F. Evaluating the efficacy and safety of Zytux™ (Rituximab, AryoGen pharmed) in Iranian multiple sclerosis patients: An observational study. *Mult Scler Relat Disord* 2019;36:101419.
10. Yamout BI, El-Ayoubi NK, Nicolas J, El Kouzi Y, Khoury SJ, Zeineddine MM. Safety and Efficacy of Rituximab in Multiple Sclerosis: A Retrospective Observational Study. *J Immunol Res* 2018;2018:9084759.
11. Alvarez E, Vollmer B, Jace B, Corboy J, Vollmer T, Sillou S, et al. Effectiveness of switching to rituximab over fingolimod or dimethyl fumarate after natalizumab in preventing disease activity in multiple sclerosis. (P3. 288). AAN Enterprises; 2015.
12. Barra ME, Soni D, Vo KH, Chitnis T, Stankiewicz JM. Experience with long-term rituximab use in a multiple sclerosis clinic. *Mult Scler J Exp Transl Clin* 2016;2:2055217316672100.
13. Alping P, Frisell T, Novakova L, Islam-Jakobsson P, Salzer J, Björck A, et al. Rituximab versus fingolimod after natalizumab in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 2016;79(6):950-8.
14. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, Simon J, et al. OLYMPUS trial group. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol* 2009;66(4):460-71.

Evaluation of the one-year effectiveness and side effects of rituximab in patients with multiple sclerosis in Kermanshah

Nazanin Razavian M.D.¹
Mansour Rezaei Ph.D.²
Poona Ahmadi M.D.³
Negin Fakhri M.Sc.^{4*}

1- Department of Neurology,
Faculty of Medicine, Kermanshah
University of Medical Sciences,
Kermanshah, Iran.

2- Department of Biostatistics,
Social Development and Health
Promotion Research Center,
Faculty of Health, Kermanshah
University of Medical Sciences,
Kermanshah, Iran.

3- Clinical Research Development
Center, Imam Reza Hospital,
Kermanshah University of Medical
Sciences, Kermanshah, Iran.

4- Student's Research Committee,
Faculty of Health, Kermanshah
University of Medical Sciences,
Kermanshah, Iran.

* Corresponding author: Student's
Research Committee, Faculty of Health,
Kermanshah University of Medical
Sciences, Isar Sq., Kermanshah, Iran.
Tel: +98-83-38262005
E-mail: n.fakhri94@yahoo.com

Abstract

Received: 01 Jan. 2022 Revised: 08 Jan. 2022 Accepted: 13 Jun. 2022 Available online: 22 Jun. 2022

Background: Multiple sclerosis (MS) is an inflammatory disease affecting the central nervous system. Rituximab (Zytux) is a type of monoclonal antibody against B cells with CD20 antigen that reduces B cells. The present study examined the one-year effectiveness and side effects of Rituximab.

Methods: This quasi-experimental clinical trial was conducted from September 2018 to September 2019 in Imam Reza Hospital in Kermanshah. 44 eligible patients were selected by the available sampling method and entered the study after evaluation in terms of inclusion and exclusion criteria. Patients were treated with rituximab for one year. At the beginning of the study and at the end of the year, the disability score based on the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and active lesions based on MRI for patients were evaluated. Also, the patients were followed up in terms of relapse and medication side effects throughout the year. This study was performed with the support of Kermanshah University of Medical Sciences. Informed consent was obtained from all participants. The data were analyzed by SPSS-25 software.

Results: 44 patients with MS including 29 (65.9%) female and 15 (34.1%) male were studied. 22 patients had RRMS and 22 patients had progressive-relapsing MS (PRMS). In patients with RRMS, the EDSS score at the end of the study was significantly reduced compared to the beginning of the study ($P=0.010$) but in PRMS patients EDSS was increased but this increase was not significant ($P=0.148$). In both RRMS and PRMS patients, the number of MRI lesions at the end of the study was lower than the beginning of the study and this decrease was not significant ($P>0.05$). More immediate side effects occurred in RRMS patients (13.6% vs. 4.5%) and more delayed side effects were observed in PRMS patients (54.5% vs. 36.3%).

Conclusion: rituximab caused a greater reduction in EDSS in the treatment of RRMS than PRMS and its use had few side effects.

Keywords: effectiveness, multiple sclerosis, rituximab, side effect.

