

## *One-year Effectiveness and Side Effects of Fingolimod in Multiple Sclerosis Patients*

Nazanin Razazian<sup>1</sup>,  
Poona Ahmadi<sup>2</sup>,  
Mansour Rezaei<sup>3</sup>,  
Negin Fakhri<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Professor, Department of Neurology, Faculty of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

<sup>2</sup> Neurologist, Clinical Research Development Center, Imam Reza Hospital, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

<sup>3</sup> Professor, Department of Biostatistics, Social Development and Health Promotion Research Center, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

<sup>4</sup> MSc in Biostatistics, Student Research Committee, Faculty of Health, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

(Received May 10, 2021 ; Accepted September 28, 2021)

### **Abstract**

**Background and purpose:** Fingolimod, is one of the first oral disease-modifying treatments (DMT) that has shown efficacy in advanced clinical trials for the treatment of multiple sclerosis (MS). The present study examined the one-year effectiveness and side effects of fingolimod.

**Materials and methods:** In this quasi-experimental study, 26 MS patients attending Kermanshah Imam Reza Hospital were treated with fingolimod for one year (2018-19). Before and after treatment, the severity of disability (EDSS score), frequency of active lesions on MRI, and incidence of drug-related complications were studied. Data were analyzed using SPSS V25.

**Results:** The mean age of patients was  $34.23 \pm 6.9$  (17-44 years old), including 20 (76.9%) females and 6 (23.1%) males. The average duration of disease was  $7.63 \pm 4.7$  years. Relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) and relapsing progressive (PRMS) were observed in 23 (88.5%) and 3 (11.5%) patients, respectively. The EDSS score was significantly lower at the end of the study ( $2.29 \pm 2.0$ ) than the beginning of the study ( $3.12 \pm 1.9$ ) ( $P = 0.001$ ). The frequency of cases with active lesions in MRI was 63.6% before the treatment that decreased to 40.0% after treatment ( $P > 0.05$ ). No immediate side effects were reported, but delayed complications occurred in 27% of RRMS patients, including hair loss ( $n = 1$ ), increased liver enzyme levels ( $n = 3$ ), cardiac complications ( $n = 2$ ), and depression ( $n = 1$ ). PRMS patients had no delayed complications.

**Conclusion:** Fingolimod has a good effect in RRMS and PRMS patients with tolerable side effects.

**Keywords:** multiple sclerosis, Fingolimod, effectiveness, side effect

J Mazandaran Univ Med Sci 2021; 31 (203): 173-179 (Persian).

\* Corresponding Author: Negin Fakhri - Faculty of Health, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran  
(E-mail: n.fakhri94@yahoo.com)

## اثربخشی و عوارض یک ساله داروی فینگولیمود در بیماران مالتیپل اسکلروزیس

نازنین رزایان<sup>۱</sup>پونا احمدی<sup>۲</sup>منصور رضایی<sup>۳</sup>نگین فخری<sup>۴</sup>

### چکیده

**سابقه و هدف:** از بین داروهای تعدیل کننده سیر بیماری، فینگولیمود اولین دارو با روش مصرف خوراکی برای بیماری مالتیپل اسکلروزیس (MS) است. این پژوهش به بررسی اثربخشی و عوارض جانبی یک ساله فینگولیمود می پردازد.

**مواد و روش ها:** در این مطالعه نیمه تجربی ۲۶ بیمار مبتلا به MS مراجعه کننده به بیمارستان امام رضا (ع) کرمانشاه، به مدت یک سال (۱۳۹۷-۱۳۹۸) تحت درمان با فینگولیمود بودند و قبل و بعد از درمان از نظر شدت ناتوانی (نمره EDSS) و فراوانی ضایعات فعال در MRI و همچنین از نظر بروز عوارض مرتبط با دارو بررسی شدند. داده ها با نرم افزار آماری ۲۵ SPSS آنالیز شد.

**یافته ها:** بازه سنی نمونه ها ۱۷ تا ۴۴ سال با میانگین  $34/23 \pm 6/9$  سال بود. ۲۰ نفر (۷۶/۹ درصد) زن و ۶ نفر (۲۳/۱ درصد) مرد بودند. طول مدت بیماری به طور متوسط  $7/63 \pm 4/7$  سال بود. ۲۳ مورد (۸۸/۵ درصد) از نوع RRMS (عود کننده - فروکش کننده) و ۳ مورد (۱۱/۵ درصد) از نوع PRMS (پیشرونده عود کننده) بودند. نمره EDSS در پایان مطالعه  $(2/29 \pm 2/0)$  نسبت به شروع مطالعه  $(3/12 \pm 1/9)$  به طور قابل توجهی کاهش یافت ( $P=0/001$ ). درصد فراوانی موارد دارای ضایعات فعال در MRI بعد از درمان  $(40/0)$  درصد نسبت به قبل از درمان  $(63/6)$  درصد کاهش یافت اما از نظر آماری معنی دار نبود ( $P>0/05$ ). هیچ گونه عارضه فوری گزارش نشد؛ اما عوارض تأخیری در ۲۷ درصد بیماران RRMS شامل ریزش مو ۱ مورد، افزایش آنزیم های کبدی ۳ مورد، عوارض قلبی ۲ مورد و افسردگی ۱ مورد رخ داد. بیماران PRMS عوارض تأخیری نداشتند.

**استنتاج:** فینگولیمود در بیماران RRMS و PRMS اثربخشی مناسبی با عوارض جانبی قابل تحمل دارد.

**واژه های کلیدی:** مالتیپل اسکلروزیس، فینگولیمود، اثربخشی، عوارض جانبی

### مقدمه

نورولوژیک و اختلالات جسمی روانی مانند کاهش سطح فعالیت بدنی، به خواب رفتگی اندام ها، اختلالات

بیماری مالتیپل اسکلروزیس (MS) یک بیماری التهابی سیستم عصبی مرکزی است که موجب نقایص

E-mail: n.fakhri94@yahoo.com

**مؤلف مسئول:** نگین فخری - کرمانشاه: دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، دانشکده بهداشت

۱. استاد، گروه مغز و اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

۲. متخصص مغز و اعصاب، مرکز توسعه تحقیقات بالینی، بیمارستان امام رضا (ع)، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

۳. استاد، گروه آمار زیستی، مرکز تحقیقات توسعه اجتماعی و ارتقاء سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

۴. کارشناس ارشد آمار زیستی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۲/۲۰ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۰/۳/۱۹ تاریخ تصویب: ۱۴۰۰/۷/۶

دارو بوده اما بیش تر در بیماران مصرف کننده دوز بالاتر فینگولیمود (۱/۲۵ میلی گرم) بروز یافته و درصد بروز عوارض در صورت مصرف دوز استاندارد ۰/۵ میلی گرم (توصیه FDA) کم تر بوده است (۱۱،۱۰). اثر بخشی فینگولیمود در کاهش عود سالیانه در مقایسه با برخی داروهای دیگر بیش تر بوده (۱۲) و همچنین با توجه به فرم خوراکی با مصرف بسیار آسان، احتمال تداوم مصرف این دارو توسط بیماران افزایش می یابد. از سویی دیگر با وجود گیرنده اسفنگوزین-۱-فسفات در سیستم قلبی عروقی (۱۳) و تاثیر دارو در کاهش لنفوسیت های گردش خون (۷)، پایش عوارض دارو نیز ضرورت دارد. هدف از مطالعه حاضر، بررسی اثربخشی و عوارض فینگولیمود در بیماران مبتلا به MS ساکن کرمانشاه بود.

## مواد و روش ها

در مقاله فعلی بخشی از یافته های یک مطالعه نیمه تجربی با موضوع "مقایسه یک ساله اثربخشی و عوارض ریتوکسیماب و فینگولیمود در بیماران مبتلا به MS" گزارش شده است. این پژوهش مورد تایید کمیته دانشگاهی اخلاق در پژوهش (کد IR.KUMS.REC.1398.062) و مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران (کد IRCT20130812014333N125) می باشد.

جامعه آماری مطالعه، بیماران مبتلا به MS مراجعه کننده به بیمارستان امام رضا (ع) کرمانشاه بودند. معیارهای ورود به مطالعه (شرایط لازم برای تجویز فینگولیمود) شامل سن حداقل ۱۷ سال، داشتن ضایعات فعال در MRI و یا بروز حمله بیماری یک نوبت یا بیش تر در یک سال گذشته در بیماران عود کننده، سابقه مثبت واکسیناسیون علیه ویروس واریسلا زوستر (مثبت بودن آنتی بادی ضد VZV)، داشتن تست های منفی از نظر HTLV1&2، PPD، HCVA b، HIV Ab، HBV Ag و تست بارداری منفی در زنان سنین باروری بود. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بود از: شیردهی در

خواب و افسردگی می شود (۱). داروهای تعدیل کننده سیر بیماری (Disease Modifying Treatment: DMT): جهت درمان MS در سال ۱۹۹۳ توسط سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) تأیید شده اند (۲). این داروها برای کاهش فرکانس حملات بیماری یا به تاخیر انداختن پیشرفت ناتوانی موثر هستند (۲). ده مدل DMT برای درمان MS تأیید شده است: چهار شکل بتا اینترفرون (IFN) (از چهار شرکت مختلف)، گلاتیرامر استات، ناتالیزوماب، فینگولیمود، آلمتوزوماب، تریفلونومید و دی متیل فومارات (BG-12) (۳). از بین DMT ها بتا اینترفرون ها با توجه به ایمنی و عوارض اندک و هزینه کم، پر کاربرد و خط اول در درمان MS هستند اما فقط به فرم تزریقی موجود بوده و به همین دلیل تحمل بیماران به آن ها ایده آل نمی باشد (۴). از سویی دیگر ماهیت پیشرونده بیماری MS یک چالش برای بخش قابل توجهی از بیماران است (۵) و گزینه های DMT برای MS های پیشرونده، اندک می باشد (۵)؛ بنابراین توجه پژوهشگران به فراهم نمودن داروهای جدید خوراکی و نیز تزریقی با دوره تزریق طولانی معطوف شده است. فینگولیمود اولین داروی DMT به شکل خوراکی است که اثربخشی آن در کارآزمایی های فاز دوم و سوم به خوبی نشان داده شد و در سپتامبر ۲۰۱۰ از FDA تاییدیه گرفت (۳). فینگولیمود با اتصال به گیرنده سلولی اسفنگوزین-۱-فسفات (Sphingosine-1-phosphate) و درونی سازی این گیرنده، موجب گیر افتادن لنفوسیت ها در غدد لنفاوی و جلوگیری از فعالیت انتهایی این سلول ها در سیستم عصبی مرکزی می شود (۶،۷). نتایج یک مطالعه نشان داد که اثر فینگولیمود خوراکی در کاهش فرکانس عود سالیانه در مقایسه با اینترفرون بتا یک-آ (Interferon beta-1a) به طور مشخصی موثر تر است (۸). همچنین بیماران نسبت به این دارو تحمل بهتری داشته اند (۹). برادیکاردی و بلوک دهلیزی بطنی در هنگام مصرف اولین دوز دارو، ادم ماکولا، افزایش آنزیم های کبدی و افزایش فشارخون خفیف از جمله عوارض این

EDSS پایین تر به معنای ناتوانی کم تر می باشد. شدت پیشرفت ناتوانی با محاسبه تفاوت نمره ناتوانی قبل و بعد از درمان تعیین شد. تجزیه و تحلیل داده ها با نرم افزار آماری SPSS25 در سطح معناداری ۰/۰۵ انجام شد.

## یافته ها و بحث

در این مطالعه ۲۶ بیمار مبتلا به MS در بازه سنی ۱۷ تا ۴۴ سال با میانگین ۳۴/۲۳±۶/۹ سال بررسی شدند. ۲۰ نفر (۷۶/۹ درصد) از بیماران زن و ۶ نفر (۲۳/۱ درصد) مرد بودند. طول مدت بیماری به طور متوسط ۷/۶۳±۴/۷ سال بود. ۲۳ مورد (۸۸/۵ درصد) از نوع RRMS (عود کننده - فروکش کننده) و ۳ مورد (۱۱/۵ درصد) از نوع PRMS (پیشرونده عود کننده) بودند.

جدول شماره ۱: توصیف و مقایسه نمره ناتوانی (EDSS) و درصد فراوانی ضایعات فعال در MRI، قبل و بعد از درمان با فینگولیمود در ۲۶ بیمار MS

متغیر	قبل	بعد	سطح معنی داری
نمره ناتوانی (EDSS)	۳/۱۲±۱/۹	۲/۲۹±۱/۰	۰/۰۰۱
تحراف معیار± میانگین (دامنه) میانه	(۱-۷) ۲/۵	(۰-۶) ۱/۵	
ضایعه	۱۴ (۶۳/۶)	۶ (۴۰/۰)	۰/۶۸۷
MRI	غیر فعال تعداد (درصد)	غیر فعال تعداد (درصد)	
	(۳۶/۴) ۸	(۶۰/۰) ۹	

Wilcoxon Test : \*

McNemar Test : \*\*

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که پس از یک سال درمان بیماران MS با فینگولیمود، نمره ناتوانی به طور معنی داری کاهش یافت (جدول شماره ۱). همسو با این نتایج، یافته های مطالعه Jaseem و همکاران (۱۵) با ۱۷۵ نمونه و مطالعه Ouspid و همکاران (۱۶) با ۱۳۳ نمونه بیمار MS و نیز مطالعه Uzunköprü و همکاران (۱۷) در بررسی ۱۱۴ مرد و ۱۷۲ زن بیمار مبتلا به MS بیانگر کاهش قابل توجه در نمره ناتوانی به دنبال دریافت داروی فینگولیمود بود. از سویی دیگر نتایج پژوهش های Totaro و همکاران (۱۸) بر روی ۱۴۲ بیمار و همچنین مطالعه Ticha و همکاران (۱۹) بر روی ۲۴۰ بیمار MS با یک سال درمان با فینگولیمود، نشان دهنده عدم تغییر

خانم ها، سابقه حوادث عروقی مغزی یا قلبی، هر گونه اختلال هدایت قلبی، Q-T interval تصحیح شده بیش از ۵۰۰ میلی ثانیه، مصرف داروهای آنتی آریتمی کلاس 1-a و کلاس ۳، سابقه بیماری های مزمن سیستمیک، سابقه یا ابتلا به بدخیمی در زمان مراجعه، وجود ادم ماکولا و یووئیت در شروع مطالعه، شواهد آزمایشگاهی اختلال عملکرد کبد، لوکوپنی و لنفوپنی. با در نظر گرفتن سطح اطمینان ۹۵ درصد، توان ۹۰ درصد و گزارش مطالعات قلبی (۱۴) مبنی بر درصد فراوانی ضایعه فعال در MRI در قبل و بعد از درمان به ترتیب ۲۶ و ۷۴ درصد، حداقل حجم نمونه لازم ۱۸ نفر محاسبه شد اما در این مطالعه تعداد بیش تری (۲۶ نفر) بررسی شدند. نمونه گیری به روش در دسترس و تخصیص مداخله به صورت غیر تصادفی با بررسی شرایط اندیکاسیون تجویز فینگولیمود بود. نمونه ها پس از ارایه توضیح آشنایی با دارو و اخذ رضایت آگاهانه توسط پژوهشگران، وارد مطالعه شدند. قبل از تجویز دارو، ECG و CXR درخواست و بررسی شد. بیماران حداقل برای ۶ ساعت بعد از دریافت اولین دوز دارو (کپسول خوراکی ۰/۵ میلی گرمی فینگولیمود)، تحت مانیتورینگ قلبی و بررسی عوارض حین دریافت دارو (عوارض زودرس) قرار گرفتند و در ادامه روزانه یک کپسول به مدت ۱۲ ماه مصرف کردند. عوارضی که حین دریافت دارو و تحت مانیتورینگ اولیه ایجاد شد، زودرس و عوارضی که بعداً در پیگیری ها ایجاد شد عوارض تاخیری بودند. بیماران طی این مدت با روش های ویزیت توسط پزشک و یا پرسش تلفنی پیگیری شدند و هر گونه عارضه تاخیری مرتبط با دارو ثبت شد. در صورت لزوم مداخله درمانی انجام می شد. در دو نوبت ویزیت اول و آخر دوره مصرف دارو، شدت ناتوانی MS با استفاده از پرسشنامه Expanded Disability Status Scale (EDSS)، گزارش تعداد حملات عود و وجود ضایعات فعال (شواهد جذب گادولینیوم) در MRI بررسی شد. پروتکل تصویربرداری در دو نوبت MRI یکسان بود. نمره

پس از ۱/۵ سال، ۲۱/۱ درصد از بیماران MS که فینگولیمود دریافت کرده بودند دچار عوارض جانبی شدند که همگی RRMS بودند. در مطالعه Joni و همکاران (۲۴)، ۳۶ بیمار RRMS به مدت ۳ ماه داروی فینگولیمود گرفتند و نتایج نشان داد که AST به طور معنی داری افزایش نیافت اما ALT در مردان به طور قابل توجهی افزایش داشت ( $P=0/00$ ) و در زنان به طور ناچیز افزایش یافت. نتایج مطالعه Uzunköprü و همکاران (۱۷) که ۲۸۶ بیمار MS را به مدت دو سال پیگیری کردند نشان داد که ۸ بیمار (۲/۸ درصد) عوارض جانبی را تجربه کردند شامل لنفوپنی درجه ۴ (۳ نفر)، فشار خون بالا (۳ نفر) و آزمایشات عملکرد کبدی بالا (۲ نفر) بود. اختلاف در درصد بروز عوارض یافت شده در مطالعات گوناگون می تواند به دلیل تفاوت ماهیت و نوع عوارض بررسی شده و نیز تفاوت در مدت زمان پیگیری بیماران باشد.

به دلیل حجم نمونه پایین، عدم ارائه نتایج به تفکیک نوع MS از محدودیت های این مطالعه می باشد. پیشنهاد می شود مطالعات بعدی از نوع مشاهده ای و یا تجربی و با حجم نمونه بالا اجرا شده تا امکان بررسی اثربخشی و بروز عوارض ناشی از مصرف فینگولیمود به تفکیک انواع MS امکان پذیر باشد.

### سپاسگزاری

این مطالعه توسط معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه پشتیبانی شد (گرنات نامبر: ۳۰۰۶۰۷۴). از پشتیبانی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه و مرکز توسعه مطالعات بالینی بیمارستان امام رضا (ع) قدردانی می کنیم.

### References

1. Bahmani DS, Razazian N, Farnia V, Alikhani M, Tatari F, Brand S. Compared to an active control condition, in persons with multiple sclerosis two different types of exercise

کاهش قابل توجه در شدت ناتوانی بیماری بود. این نتایج متفاوت را می توان به تفاوت مطالعات مختلف از نظر در معیارهای ورود به و خروج از مطالعه، نوع MS، مدت زمان پیگیری و غیره نسبت داد.

در مطالعه حاضر، تعداد ضایعات فعال موجود در MRI به دنبال یک سال مصرف داروی فینگولیمود کاهش یافت اما این کاهش معنی دار نبود (جدول شماره ۱). نتایج پژوهش Kappos و همکاران (۲۰) بر روی ۲۵۵ بیمار MS مصرف کننده داروی فینگولیمود، حاکی از کاهش معنادار تعداد ضایعات فعال در MRI بود. همچنین در مطالعه Alping و همکارانش (۲۱) بیماران RRMS که به دلیل وضعیت آنتی بادی مثبت JC virus، درمان آنها از ناتالیزوماب به ریتوکسیماب یا فینگولیمود تغییر یافته بود بررسی شدند و ۲۴/۲ درصد از بیماران درمان شده با فینگولیمود، ۱/۵ سال پس از قطع ناتالیزوماب ضایعات فعال در MRI داشتند. این فراوانی در مطالعه ما ۴۰ درصد بود. این یافته ها نشان می دهند که فینگولیمود اثر بخشی بسیار زیادی در پیشگیری از فعالیت بیماری MS ندارد هر چند اثر بخشی آن از سایر داروهای خط اول درمان مانند اینترفرون ها و گلاتیرامر استات بیش تر است. فینگولیمود در کشورهای اروپایی به عنوان خط دوم درمان (۲۲) و در ایالات متحده و استرالیا به عنوان داروی خط اول استفاده می شود (۲۳).

در هیچکدام از بیماران مطالعه حاضر عوارض فوری مشاهده نشد، اما در ۷ نفر (۲۷ درصد) از بیماران RRMS عوارض تاخیری (ریزش مو ۱ مورد، افزایش آنزیم های کبدی ۳ مورد، عوارض قلبی ۲ مورد و افسردگی ۱ مورد) رخ داد. در بیماران PRMS عوارض تاخیری مشاهده نشد. نتایج مطالعه Alping و همکاران (۲۱) نشان داد که

training improved sleep and depression, but not fatigue, paresthesia, and intolerance of uncertainty. Multiple sclerosis and related disorders 2019; 36: 101356.

2. Derwenskus J. Current disease-modifying treatment of multiple sclerosis. *Mount Sinai Journal of Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine* 2011; 78(2): 161-175.
3. Finkelsztejn A. Multiple sclerosis: overview of disease-modifying agents. *Perspect medicin chem* 2014; 6: 65-72.
4. 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 neurology* 2013; 13(1): 1-9.
5. Ciotti JR, Cross AH. Disease-modifying treatment in progressive multiple sclerosis. *Curr treat options neurol* 2018; 20(12): 1-26.
6. Brinkmann V. FTY720 (fingolimod) in multiple sclerosis: therapeutic effects in the immune and the central nervous system. *Br J pharmacol* 2009; 158(5): 1173-1182.
7. London F, Cambron B, Jacobs S, Delrée P, Gustin T. Glioblastoma in a fingolimod-treated multiple sclerosis patient: Causal or coincidental association? *Mult scler Relat Disord* 2020; 41: 102012.
8. Kappos L, Radue E-W, 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.
9. Ingwersen J, Aktas O, Kuery P, Kieseier B, Boyko A, Hartung H-P. Fingolimod in multiple sclerosis: mechanisms of action and clinical efficacy. *Clin Immunol* 2012; 142(1): 15-24.
10. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung H-P, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362(5): 402-415.
11. Spelman T, Frisell T, Piehl F, Hillert J. Comparative effectiveness of rituximab relative to IFN- $\beta$  or glatiramer acetate in relapsing-remitting MS from the Swedish MS registry. *Mult Scler* 2018; 24(8): 1087-1095.
12. von Wyl V, Benkert P, Moser A, Lorscheider J, Décard B, Hänni P, et al. Disability progression in relapse-free multiple sclerosis patients on fingolimod versus interferon-beta/glatiramer acetate. *Mult Scler* 2021; 27(3): 439-448.
13. Cannavo A, Liccardo D, Komici K, Corbi G, de Lucia C, Femminella GD, et al. Sphingosine kinases and sphingosine 1-phosphate receptors: signaling and actions in the cardiovascular system. *Front pharmacol* 2017; 8: 556.
14. Naismith RT, Piccio L, Lyons JA, Lauber J, Tutlam N, Parks B, et al. Rituximab add-on therapy for breakthrough relapsing multiple sclerosis: a 52-week phase II trial. *Neurology* 2010; 74(23): 1860-1867.
15. Jasem A-H, Ahmed SF, Behbehani R, Alroughani R. Real-world use of fingolimod in patients with relapsing remitting multiple sclerosis: a retrospective study using the national multiple sclerosis registry in Kuwait. *CNS Drugs* 2014; 28(9): 817-824.
16. Ouspid E, Razazian N, Moghadasi AN, Moradian N, Afshari D, Bostani A, et al. Clinical effectiveness and safety of fingolimod in relapsing remitting multiple sclerosis in Western Iran. *Neurosciences (Riyadh)* 2018; 23(2): 129-134.
17. Uzunköprü C, Beckmann Y, Türe S. Long-Term Effectiveness of Fingolimod for Multiple Sclerosis in a Real-World Clinical Setting. *European neurology* 2021; 84(3): 200-205.

18. Totaro R, Di Carmine C, Costantino G, Fantozzi R, Bellantonio P, Fuiani A, et al. Fingolimod treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: a prospective observational multicenter postmarketing study. *Multiple sclerosis international* 2015; 763418
19. Tichá V, Kodým R, Počíková Z, Kadlecová P. Real-world outcomes in fingolimod-treated patients with multiple sclerosis in the Czech Republic: results from the 12-month GOLEMS study. *Clin Drug investig* 2017; 37(2): 175-186.
20. Kappos L, Antel J, Comi G, Montalban X, O'connor P, Polman CH, et al. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 355(11): 1124-1140.
21. 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): 950-958.
22. Lorscheider J, Benkert P, Lienert C, Hänni P, Derfuss T, Kuhle J, et al. Comparative analysis of natalizumab versus fingolimod as second-line treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018; 24(6): 777-785.
23. Fernández O, Izquierdo G, Aguera E, Ramo C, Hernandez M, Silva D, et al. Comparison of first-line and second-line use of fingolimod in relapsing MS: The open-label EARLIMS study. *Mult Scler J Exp Transl Clin* 2020; 6(3): 2055217320957358.
24. Joni SS, Cheshmavar M, Shoureshi P, Zamani Z, Taoosi N, Akbari M, et al. Effects of fingolimod treatments on alanine transaminase and aspartate transaminase levels in patients with multiple sclerosis. *Int J Physiol, Pathophysiol Pharmacol* 2020; 12(3): 88-94.