

A Case of Severe Rebound after Switching from Fingolimod to Ocrelizumab

Fingolimoddan Okrelizumaba Geçiş Sonrası Gelişen Ağır Rebound Olgusu

Alevtina Ersoy¹ , Ceyda Tanoğlu¹ , Hasan Yaşar¹ , Canan Duman İlki² 

¹Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Erzincan, Türkiye

²Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Erzincan, Türkiye

Cite this article as: Ersoy A, Tanoğlu C, Yaşar H, Duman İlki C. A Case of Severe Rebound after Switching from Fingolimod to Ocrelizumab. Arch Basic Clin Res 2021; 3(1): 43-6.

ORCID ID of the author: A.E. 0000-0002-4968-0786; C.T. 0000-0002-4303-6797; H.Y. 0000-0001-8601-1277; C.D.İ. 0000-0001-5531-5817.

ABSTRACT

Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune demyelinating inflammatory disease of the central nervous system that primarily affects young people. Since the 1990s, MS has been treated with disease-modifying drugs (DMD). Besides immunomodulators used as the first-line therapy for cases of low disease activity, second- and third-line drugs have been developed in recent years with high anti-inflammatory and specific targeted immunosuppressive effects, such as monoclonal antibodies, for the treatment of high disease activity cases. With the increased number of treatment options, drug switching has become a common situation in clinical practices. DMD may be discontinued due to drug intolerance or side effects, difficulty in their follow-up and use, risk of progressive multifocal leukoencephalopathy, high cost, or pregnancy. Discontinuation of second- and third-line drugs can lead to rebound syndrome with the worsening of clinical and radiological picture, development of resistance to treatment, and progression of the disability. In this article, we present the case of progressive clinical deterioration and treatment resistance caused by a switch from oral fingolimod to intravenous ocrelizumab treatment due to high disease activity. The purpose of the study is to demonstrate the importance of caution while switching from one drug to another.

Keywords: Multiple sclerosis, fingolimod, ocrelizumab, rebound syndrome

ÖZ

Multipl skleroz (MS), öncelikle genç erişkinleri etkileyen santral sinir sisteminin kronik otoimmün demiyelinizan ve inflamatuvar bir hastalığıdır. Geçen yüzyılın son on yılından günümüze dek MS tedavisinde hastalık modifiye edici ilaçlar (DMD) kullanılmaktadır. Düşük hastalık aktivitesinde kullanılan, birinci basamak dediğimiz immünomodülatörlerle birlikte, son yıllarda, aktif seyir gösteren olgularda, monoklonal antikorlar gibi yüksek bir antiinflamatuvar ve spesifik hedefe yönelik immünsüpresif etkiye sahip, ikinci ve üçüncü basamak ilaçlar kullanıma girmiştir. İlaç sayısındaki artış nedeniyle, önceki kullanılan ilacının kesilmesini gerektiren ilaçtan ilaca geçiş sayısı da artmıştır. Ayrıca, gösterdikleri yan etkileri, ilaç intoleransı, progresif multifokal lökoensefalopati gelişme riski, yüksek maliyet, gebelik, takip veya uygulama zorluğu, DMD ilaçlarının bırakma sebepleri arasındadır. İkinci ve üçüncü basamak ilaçlarının kesilmesi, klinik ve radyolojik tabloda kötüleşme, tedaviye direnç gelişimi ve dizablite ilerlemesi ile seyreden rebound sendromuna yol açabilir. Biz bu yazıda, yüksek hastalık aktivitesi nedeniyle oral fingolimod tedavisinden intravenöz okrelizumab tedavisine geçiş sırasında, ilerleyici klinik kötüleşme ve tedaviye direnç gösteren olguyu, ilaçtan ilaca geçiş sürecinde dikkatli olunmasının önemini vurgulamak için sunduk.

Anahtar Kelimeler: Multipl skleroz, fingolimod, okrelizumab, rebound sendromu

GİRİŞ

Fingolimod (FTY), relapsing-remitting MS'li (RRMS) hastalarda, hastalık modifiye edici tedavisi (DMT) olarak kullanılan ve oral alınan bir ilaçtır. Fingolimod'un, sfingosin-1-fosfat reseptörünün down-regülasyonu yoluyla, periferik ve mezenterik lenf bezleri gibi sekonder lenfoid dokulardan lenfosit çıkışını önleyerek tedavi edici etkisini gösterdiği ortaya konulmuştur. T ve B hücrelerinin dola-

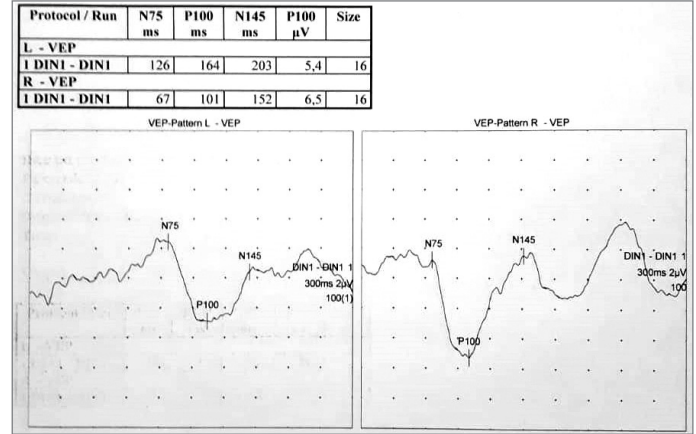
şımından geri dönüşümlü olarak çekilmesi, periferik lenfopeni durumuna neden olmakta, dolayısıyla aktif lenfositlerin santral sinir sistemine geçişini azaltmaktadır (1). Fingolimod'un etkilerini araştıran faz 3 klinik çalışmada, FTY'nin iyi tolere edilebildiği, etkili ve güvenli olduğu, klinik relaps sayısını ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme ile tespit edilen yeni lezyon oluşumunu azalttığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada FTY tedavisinin kesilmesinden sonra

belirgin hastalık aktivasyonu belirtilmemiştir (2). Ancak rutin klinik kullanıma girdikten sonra tek vaka ve küçük vaka serilerinde FTY bırakılmasına bağlı rebound sendromu tanımlanmaya başlamıştır (3-5). Bu olgumuzda, nadir olması ve önemli sonuçlara yol açması nedeniyle FTY kesilmesine bağlı gelişen rebound sendromu tartışıldı.

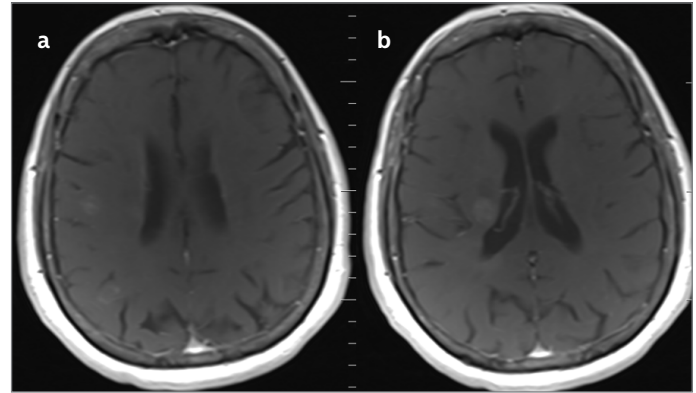
OLGU SUNUMU

Yirmi sene önce MS tanısı alan 64 yaşındaki kadın hastaya ilk tanı konulduğunda glatiramer asetat tedavisi başlanmış. Dokuz yıl sonra intramusküler interferon beta-1alfa'ya geçilmiş. Atakların devam etmesi üzerine dört yıl önce fingolimod başlanmış. Son 1 yıl içinde ılımlı lenfopeni (lenfosit sayısı $0,6-0,86 \times 10^3/uL$) olmasına rağmen 3 atak geçiren ve nörogörüntüleme yeni aktif plaklar saptanan, Expanded Disability Status Scale (EDSS) skoru 4.0 olan hastada okrelizumaba (OCR) geçilmesi planlanmış. Bu nedenle intravenöz metilprednizolon (IVMP) tedavisi (1000 mg/gün) altında fingolimod tedavisi durdurulmuş, OCR için gereken tetkikler (onkolojik ve enfeksiyöz) ve konsültasyonlar yapılmıştır. Fingolimod'dan arıtma döneminde hasta hepatit B için aşılanmıştır. Fingolimod bırakıldıktan 3 ay sonra OCR 15 gün ara ile 300 mg başlangıç ve ilave doz olmak üzere toplam 600 mg ilk doz uygulanmıştır. Bu tedaviden yaklaşık 10 gün sonra hastada sol gözde görme kaybı gelişmiş ve görme keskinliği 1/10 saptanmıştır. Çekilen beyin ve orbita MR'da aktif lezyon ve optik sinir tutulumu saptanmamış, ancak görsel uyarılmış potansiyel (VEP) tetkikinde sol P100 dalga latansında uzama (164 ms) tespit edilmiştir (Şekil 1). Hastaya 5 defa her gün ve sonradan 3 defa haftada bir olmak üzere toplam 8 kez IVMP 1000 mg/gün tedavisi verilmiştir. Aldığı tedaviye rağmen sol tarafta güç kaybı gelişen hasta tekrar polikliniğimize başvurmuştur. Nörolojik muayenesinde alt ekstremitede 1/5, üst ekstremitede distalinde 2/5, proksimalinde 2-3/5 kuvveti olan sol hemiparezi saptanmıştır. Hemogram ve biyokimya değerleri, tiroid fonksiyon testleri normal, lenfosit değeri $1.09 \times 10^3/uL$ idi. Kraniyal MR'da sağ parietal lobda, sağ talamusta, sentrum semiovale ve verteks düzeyinde multipl kontrastlanan plaklar izlenmiştir (Şekil 2 a-b). Diffüzyon MR'da sağ periventriküler derin beyaz cevherde, korona radiata düzeyinde kortikal-subkortikal alanlarda ve sol lateral ventrikül anterior hornu komşuluğunda diffüzyon ağırlıklı serilerde hiperintens ve ADC haritalamada belirgin diffüzyon kısıtlanması oluşturmaz lezyonlar saptanmıştır (Şekil 3 a-f). Fingolimod kesilmesine bağlı rebound sendromu olduğu düşünülen hastaya, oluşabilecek olası komplikasyonlar için önlem alınarak, 5 gün IVMP tedavisi uygulanmıştır. Kısmi düzelleme nedeniyle hastaya plazmaferes planlanmış, ancak gelişen sistemik komplikasyon ve üriner enfeksiyondan dolayı sadece bir seans yapılabilmektedir. Bu neden ile, enfeksiyon hastalıkları bölümünün önerisi ile antibiyotik tedavisi altında, haftalık, ar-

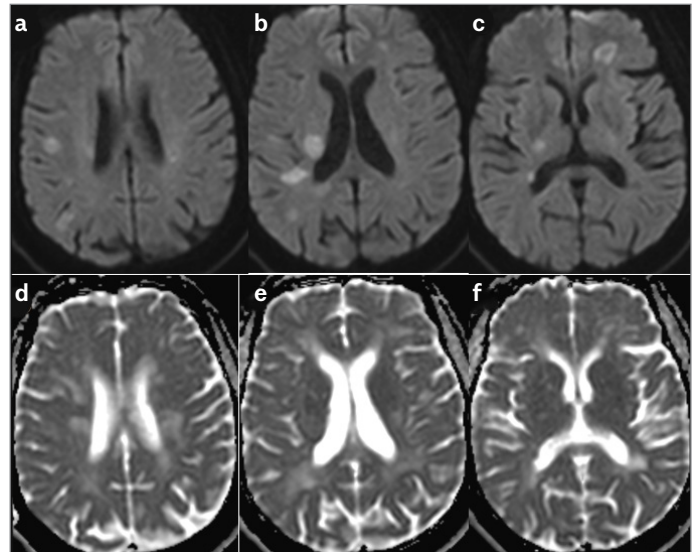
dından 2 haftalık IVMP tedavisine devam edilmesine karar verilmiştir. Rebound sendromu gelişmesinden 4 ay sonra yapılan nörolojik muayenesinde son şiddetli atak öncesi nörolojik muayenesine yakın bulgular elde edilmiştir.



Şekil 1. VEP: solda P100 dalga latansında uzama mevcuttur



Şekil 2. Kraniyal MR. Kontrastlı T1 sekansta kontrast tutan multipl plaklar



Şekil 3. a-f. Diffüzyon MR. Diffüzyon ağırlıklı serilerde (a-c) hiperintens ve ADC haritalamada (d-f) belirgin diffüzyon kısıtlanması oluşturmaz lezyonlar

TARTIŞMA

MS tedavisinde ilk olarak, intravenöz kullanılan monoklonal antikor olan natalizumab (NTZ) kesilmesinden sonra bildirilen Rebound Sendromu; hastalık aktivitesinde tedavi öncesi seviyesini geçen kötüleşme olarak tanımlanır (6). Yeni oral DMT ilaçların kullanımının artması ile birlikte, söz konusu ilaçların bazıları bırakıldığında klinik ve radyolojik kötüleşmelerle ilgili bildirimler yapılmıştır (7, 8). Rebound sendromunun altında yatan mekanizmalar henüz net değildir. Ancak fingolimod kesilmesi durumunda, bu sendromunun dolaşan lenfosit sayısının restorasyonuna bağlı olduğu varsayılmaktadır. Kısa süreli (<1 yıl) FTY kullanımından sonra lenfopeninin 2-4 hafta, uzun süreli (>1-5 yıl) kullanımından sonra ise 2-4 ay içinde düzelebileceği gösterilmiştir (9). Fingolimod için arınma süresi ortalama 2 ay olarak kabul edilmektedir (10). Lenfosit sayısı normal seviyeye geldikten sonra diğer DMT başlanabilir. Bizim hastamız 4 yıldır FTY tedavisi altındayken hafif lenfopenikti, arınma döneminde herhangi bir klinik kötüleşme olmamıştı. Okrelizumab tedavisinin hemen öncesinde lenfosit sayısı normalin alt sınırına ulaşmıştı. Ancak OCR tedavisinden 10 gün sonra hastada optik nörit ile başlayan, plejiye yakın sol hemiparezi ile devam eden, yüksek doz steroid tedavisine dirençli, kranial MR'da kontrast tutan yeni lezyonların eşlik ettiği klinik kötüleşme gelişti. Literatürde bizim vakamıza benzeyen, FTY'den OCR'ye geçen iki aktif MS olguda OCR ilk dozundan sonra nörolojik ve radyolojik kötüleşme rapor edilmiştir. Faklı olarak bu hastalarda rebound sendromu FTY kesildikten 4-6 hafta sonra, OCR henüz başlamadan gelişmiş, OCR tedavisi ile ek alevlenme olmuştur. Bu ilişkinin koinsidental olabilmekle birlikte, OCR'nin FTY kesilmesine bağlı rebound sendromunu ağırlaştırması kaynaklı da olabileceği düşünülmüştür (3). Bizim olgumuzda OCR başlamadan önce arıtma döneminde herhangi bir komplikasyon gelişmemiştir. Rebound olarak değerlendirdiğimiz kötüleşme OCR tedavisinden 10 gün sonra ortaya çıkmıştır. Bu bize FTY'den OCR'ye geçişinde farklı mekanizmaların rol oynadığını düşündürmüştür. Okrelizumab, CD20 proteini içeren pre-B, matür ve hafıza B hücrelerine karşı geliştirilen monoklonal otoantikordur (11). B hücrelerinin süpresyonu ile antiinflamatuvar etkiye sahip regülatör sitokinlerin (IL-10, IL-35) salınımı da azalmaktadır (12). Tüm bilgiler birlikte değerlendirildiğinde, FTY'den OCR'ye geçişte FTY kesilmesine bağlı, muhtemel parsiyel veya seçici, immün restorasyon sürecine OCR tedavisinden sonra immün uyum döneminin katkıda olabileceği aklımıza gelmektedir. Bu fikri destekleyecek veya aksini ispatlayacak daha çok vaka sunumu ve çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Nedene bakmaksızın MS tedavisinde yeni nesil ilaçlar arasında değişime ihtiyaç olduğunda ilaçların etki mekanizması ve farmakokinetiği bilinmeli, rebound gelişme riski ön görülmeli, olası komplikasyonlar açısından dikkatli olunmalıdır.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patient who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – A.E.; Design – A.E.; Supervision – A.E., C.T.; Resources – A.E.; Materials – A.E.; Data Collection and/or Processing – A.E., C.T., H.Y., C.D.I.; Analysis and/or Interpretation – A.E., C.T., H.Y., C.D.I.; Literature Search – A.E.; Writing Manuscript – A.E.; Critical Review – A.E., C.T., H.Y., C.D.I.

Acknowledgment: We thank Prof. Dr. Cavit Boz for valuable advice and assistance in patient management.

Conflict of Interest: The authors have no conflict of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastadan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir – A.E.; Tasarım – A.E.; Denetleme – A.E., C.T.; Kaynaklar – A.E.; Malzemeler – A.E.; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi – A.E., C.T., H.Y., C.D.I.; Analiz ve/veya Yorum – A.E., C.T., H.Y., C.D.I.; Literatür Taraması – A.E.; Yazıyı Yazan – A.E.; Eleştirel İnceleme – A.E., C.T., H.Y., C.D.I.

Teşekkür: Prof. Dr. Cavit Boz'a hasta yönetiminde değerli tavsiye ve yardımları için teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Hla T, Brinkmann V. Sphingosine 1-phosphate (S1P): Physiology and the effects of S1P receptor modulation. *Neurology* 2011; 76: S3-8. [\[Crossref\]](#)
2. Kappos L, O'Connor P, Radue EW, Polman C, Hohlfeld R, Selmaj K, et al. Long-term effects of fingolimod in multiple sclerosis: the randomized FREEDOMS extension trial. *Neurology* 2015; 84: 1582-91. [\[Crossref\]](#)
3. Schmidt S, Schulten T. Severe rebound after cessation of fingolimod treated with ocrelizumab with coincidental transient aggravation: report of two cases. *Ther Adv Neurol Disord* 2019; 12: 1756286419846818. [\[Crossref\]](#)
4. Belova AN, Rasteryaeva MV, Zhulina NI, Belova EM, Boyko AN. [Immune reconstitution inflammatory syndrome and rebound syndrome in multiple sclerosis patients who stopped disease modification therapy: current understanding and a case report]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2017; 117: 74-84.

5. Beran RG, Hegazi Y, Schwartz RS, Cordato DJ. Rebound exacerbation multiple sclerosis following cessation of oral treatment. *Mult Scler Relat Disord* 2013; 2: 252–5. [\[Crossref\]](#)
 6. O'Connor PW, Goodman A, Kappos L, Lublin FD, Miller DH, Polman C, et al. Disease activity return during natalizumab treatment interruption in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2011; 76: 1858–65. [\[Crossref\]](#)
 7. Holmøy T, Torkildsen Ø, Zarnovicky S. Extensive Multiple Sclerosis Reactivation after Switching from Fingolimod to Rituximab. *Case Rep Neurol Med* 2018; 2018: 5190794. [\[Crossref\]](#)
 8. Alroughani R, Almulla A, Lamdhade S, Thussu A. Multiple sclerosis reactivation postfingolimod cessation: is it IRIS? *BMJ Case Rep* 2014; 2014. [\[Crossref\]](#)
 9. Johnson TA, Shames I, Keezer M, Lapierre Y, Haegert DG, Bar-Or A, et al. Reconstitution of circulating lymphocyte counts in FTY720-treated MS patients. *Clin Immunol* 2010; 137: 15–20. [\[Crossref\]](#)
 10. Mehling M, Johnson TA, Antel J, Kappos L, Bar-Or A. Clinical immunology of the sphingosine 1-phosphate receptor modulator fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Neurology* 2011; 76: S20–7.
 11. Tedder TF, Engel P. CD20: a regulator of cell-cycle progression of B lymphocytes. *Immunol Today* 1994; 15: 450–4. [\[Crossref\]](#)
 12. Krumbholz M, Meinl E. B cells in MS and NMO: pathogenesis and therapy. *Semin Immunopathol* 2014; 36: 339–50. [\[Crossref\]](#)
-