



Dirençli pemfigus vulgaris olgularında ritüksimab tedavisinin etkinlik ve güvenirliliği

Efficacy and safety of rituximab in the treatment of refractory pemfigus vulgaris

Aslı Bilgiç Temel, Ayşe Akman-Karakaş, Erkan Ergün, Birgül Özkesici, Nilay Uğurlu, Berna Nazım, Saliha Koç, Ayşegül Erat, Selen Bozkurt*, Özlem Dicle, Erkan Alpsoy, Ertan Yılmaz, Soner Uzun

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar, *Biyostatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Özet

Amaç: Pemfigus vulgaris (PV) keratinositlerde adezyon kaybı ile ilişkili, deri ve mukozaların ölüme yol açabilen kronik seyirli otoimmün hastalıktır. Tedavinin temelini tek başına ya da immünoşüpresiflerle kombine kortikosteroid tedavisi oluşturur. Ritüksimab, anti-CD20 monoklonal antikorudur ve son yıllarda özellikle dirençli PV tedavisinde giderek artan oranlarda kullanılmaktadır. Çalışmamızın amacı PV tedavisinde ritüksimab kullanımının etkinlik ve güvenirliliğini klinik ve immünojenik takiple ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem: Akdeniz Üniversitesi Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği Bullöz Hastalıklar ünitesinde takip edilmekte olan ve ardışık olarak ritüksimab tedavisi kullanılmış 13 PV hastası (5 kadın, 8 erkek) klinik muayene verileri, alınan tedaviler ve immünojenik kontrol sonuçları retrospektif olarak değerlendirmek üzere çalışmaya dahil edilmiştir.

Bulgular: Ritüksimab tedavisi bir hastada lenfoma protokolünde, diğer 12 hastada romatoid artrit protokolünde (1000 mg/infüzyon dozunda 15 gün ara ile 2 kez) uygulandı. Hastalar ortalama 18,5 ay süre ile izlendi. Tüm hastalarda ritüksimab tedavi öncesi yüksek değerlerde saptanan desmoglein 1 ve/veya 3 antikorlarında, tedavi sonrası azalma ve/veya negatifleşme saptandı. Desmoglein 3 antikorlarında bazale göre 3. ve 6. aylarda istatistiksel azalma olduğu saptandı. Tüm hastalarda bazale göre kortikosteroid ihtiyacı 3., 6. ve 12. aylarda istatistiksel olarak anlamlı azalmış olup şu an klinik olarak 7 hasta tedavisiz tam remisyon, 1 hasta tedavisiz parsiyel remisyon, 2 hasta minimal tedavi altında tam remisyon, 1 hasta tedavi altında tam remisyon, 1 hasta minimal tedavi altında parsiyel remisyon durumlarını sürdürmektedir. Bir hasta kontrole gelmediği için takipten düşmüştür. İzlem süresince 7 hastada hiç yan etki gözlenmezken, en sık görülen yan etkiler hafif infüzyon reaksiyonları ve 3 diyabetik hastada hiperglisemi olmuştur. Relaps 7 (%53,8) hastada ortalama 13,8 ayda ortaya çıkmıştır. Relapslarda idame ritüksimab uygulaması tercih edilmiştir.

Sonuç: Çalışmamızın sonucuna göre ritüksimab, özellikle dirençli PV hastalarında kortikosteroid ihtiyacını azaltmada etkili ve güvenli bir ajan olarak değerlendirilmiştir. (Türkderm 2015; 49: 117-24)

Anahtar Kelimeler: Ritüksimab, pemfigus, tedavi

Summary

Background and Design: Pemphigus vulgaris (PV) is a severe, chronic, potentially life-threatening autoimmune blistering disease that affects the skin and mucous membranes, associated with the loss of cell-cell adhesion and blister formation. Systemic steroids in combination with immunosuppressive agents are the mainstay of therapy in pemphigus. Rituximab, a chimeric monoclonal anti-CD20 antibody, has been tried increasingly for the treatment of PV.

Materials and Methods: We sought to test the efficacy and safety of rituximab as an adjuvant therapy by retrospective analysis of clinical and immunological data of patients.

We performed a retrospective analysis of 13 patients with refractory pemphigus vulgaris who were treated with rituximab at Akdeniz University Hospital, Clinic of Dermatology and Venereology, Bullous Disease Unit. We evaluated clinical and immunological data with last treatments.

Results: The patients were treated with one cycle of two biweekly infusions of rituximab at a dose of 1000 mg on days 1 and 15, except one received four doses of 375 mg/m² weekly. The mean follow-up time was 18.5 months. All patients had a decrease in antibody titers

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Soner Uzun, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye
Tel.: +90 242 249 67 10 E-posta: sonuzun@hotmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 26.05.2014 **Kabul Tarihi/Accepted:** 10.07.2014

or antibodies were completely undetected after treatment. Rituximab use resulted in a significant reduction in steroid dosage during follow-up. At the end of the follow-up period, 7 patients achieved complete disease remission without therapy, 1 patient achieved partial disease remission without therapy, 2 patients achieved complete remission on minimal therapy, 1 patient achieved complete remission on therapy, 1 patient achieved partial remission on minimal therapy, and one patient was lost to follow-up. Rituximab was well tolerated by all patients. Clinical relapse was seen in 7 patients (53.8%) in the mean period of 13.8 months. Relapses have been managed with additional infusions of rituximab.

Conclusion: Rituximab is beneficial in the management of refractory PV, induces prolonged clinical remission and has a steroid-sparing effect. (Türkdern 2015; 49: 117-24)

Key Words: Rituximab, pemphigus, treatment

Giriş

Pemfigus deri ve mukozaların keratinositlerde adezyon kaybı ile ilişkili, ölüme yol açabilen, kronik seyirli bir otoimmün hastalıdır. Patogenezinde epidermal adezyon molekülleri olan desmoglein (Dsg) 3 ve/veya Dsg 1'e karşı gelişen otoantikör yanıtının rol oynadığı hastalığın görülme sıklığı coğrafik farklılıklar gösterir. Ülkemizin genelini yansıtan bir veri olmamakla birlikte Akdeniz bölgesinde yıllık insidansı 2,4/milyon olarak rapor edilmiştir¹. Pemfigus vulgaris (PV) hastalığın en sık görülen alt tipi olup tedavi edilmezse kendiliğinden iyileşme eğilimi gözlenmez. Aksine ilerleyici bir seyir gösteren hastalık mukozal yüzeylerde ve/veya deride gelişen ve giderek genişleyen lezyonların etkileri sonucu ölüme sonlanabilir. Tedavide amaç remisyonu sağlamak ve sürdürmektir. Tedavinin temelini ise tek başına ya da adjuvan immünoşüpresiflerle birlikte sistemik kortikosteroid tedavisi oluşturur. Geçmişte bu hastalığa bağlı %80'lerde olan mortalite oranları günümüzdeki tedavi olanaklarıyla %5-20 aralığına çekilmiştir². Ancak belirgin biçimde azaltılmış olmasına rağmen günümüzde bu hastalıktan ölümün başlıca nedeni ise hastalığın etkilerinden daha çok başta kortikosterooidler olmak üzere kullanılan immünoşüpresif tedavilerin yan etkileridir³. Bu nedenle son yıllarda kortikosteroid yan etkilerini sınırlayan, etkili adjuvan tedavilerin geliştirilmesi, tedavi araştırmalarının da başlıca konusunu oluşturmaktadır.

Ritüksimab, seçici olarak pre-B ve olgun B lenfositleri hedefleyen, fare Fab ve insan Fc kısmı içeren, şimerik yapıda bir monoklonal IgG1 anti-CD20 antikörüdür ve son yıllarda özellikle dirençli PV tedavisinde giderek artan oranlarda kullanılmaktadır. Ritüksimab dolaşan B hücrelerini ve bu hücrelerin antikör üreten plazma hücrelerine dönüşümünü baskılar ancak CD20 antijeni taşımayan plazma hücrelerini ve progenitör B hücrelerini etkilemez⁴.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada dirençli ve yüksek kortikosteroid dozlarına bağımlı yani relaplara yol açmadan tedavisiz veya minimal tedavili remisyonun sağlanamadığı PV hastalarında ritüksimabın adjuvan olarak etkinliği ve güvenilirliğini retrospektif bir analizle ortaya koymak amaçlanmıştır.

Hastalar: Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Büllöz Hastalıklar Ünitesi'nde takip edilmekte olan ve tedavide ritüksimab kullanılmış 13 PV hastası çalışmaya dahil edildi. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası klinik muayene verileri, hastalık tutulum şiddetleri, verilen tedaviler ve immünoşüpresif takip sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Ritüksimab tedavisi için hastalar aşağıdaki kriterlere göre seçilmiştir:

Klinik, histolojik ve immünoşüpresif testlerle (direkt immünoşüpresif test, anti-Dsg 1 ELİSA ve anti-Dsg 3 ELİSA) PV tanısı doğrulanmış, standart tedavilere yanıt vermeyen ya da yüksek kortikosteroid dozları relaps olmadan minimal dozlara indirilemeyen, kortikosteroid tedavisi

yan etkileri nedeniyle ciddi morbidite ve mortalite riski olan ve ritüksimab tedavisi almayı kabul edip yazılı onam veren hastalar seçildi.

Ritüksimab gebelik ve emzirme, HIV, aktif hepatit B veya C enfeksiyonu ya da başka bir kontrolsüz aktif enfeksiyonun varlığı, ciddi kalp yetmezliği, ürünün içindeki herhangi bir maddeye veya mürin proteinlerine karşı aşırı duyarlılığın olması durumunda uygulanmamıştır. Aktif enfeksiyon varlığında gerekli antibiyoterapi ritüksimab tedavisi öncesi tamamlanmıştır. Ritüksimab tedavisi ile birlikte pneumocystis carinii pnömonisi için sülfametoksazol/trimetoprim forte tablet ile haftada iki gün 1 tablet şeklinde profilaksi uygulanmış ve izlem süresince buna devam edilmiştir.

Hastalık şiddetinin belirlenmesi: Hastalarda tedavi öncesi ve takiplerde hastalık klinik şiddetini belirlemek için (daha önce tanımlanmış ve geçerliliği gösterilmiş olan) Pemfigus alan indeksi (PAI) kullanılmıştır⁵.

Tedavi protokolü: Ritüksimab bir hastaya 375 mg/m² doz hesabı ile haftada bir infüzyon şeklinde 4 defa (lenfoma protokolü) geri kalan 12 hastaya ise 15 gün ara ile iki defa 1000 mg/infüzyon (romatoid artrit protokolü) dozunda uygulanmıştır. Relaps durumunda ve bir yıl sonrası idamelerde 6 ayda bir 500 mg/infüzyon dozunda ilave uygulama yapıldı. Ritüksimab infüzyonundan 30 dakika önce premedikasyon amaçlı 100 mg iv metilprednizolon, parasetamol tablet 1 gr peroral ve feniramin ampul iv uygulanmıştır. Romatoid artrit protokolünde 1000 ml serum fizyolojik içinde hazırlanan 1000 mg ritüksimab hasta monitörize edilerek 50 mg/saat hızla infüzyon şeklinde vermeye başlanmış, ilk 30 dakikadan sonra vital bulgular stabil ve yan etki gözlenmemiş ise infüzyon hızı her 30 dakikada bir 50 mg/saat olmak üzere en fazla 400 mg/saat hıza arttırılarak sürdürülmüştür. İnfüzyon sırasında herhangi bir reaksiyon gelişmesi durumunda infüzyona ara verilmiş, semptomlar ortadan kalktığında tekrar düşük hızla başlanarak infüzyon tamamlanmıştır.

Relaps ve idame tedavisi: Klinik ve immünoşüpresif olarak relaps işareti olan hastalarda tekrar kortikosteroid başlamak ya da mevcut kortikosteroid dozlarını arttırmak yerine 500 mg/infüzyon dozunda tek doz ritüksimab uygulaması yapılmıştır.

Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi: Bu amaçla 2008 uzlaşa toplantısında kabul edilen ve aşağıda belirtilen kriterler kullanılmıştır⁶.

Hastalık aktivitesinin kontrolü: Yeni lezyon çıkışının durduğu, var olan lezyonların iyileşmeye başladığı zaman.

Tedavisiz tam remisyon: En az 2 aydır sistemik tedavi almayan hastada yeni ve eski lezyon olmaması.

Minimal tedavi altında tam remisyon: En az 2 aydır minimal tedavi altındaki hastada yeni ve eski lezyon olmaması.

Tedavisiz parsiyel remisyon: En az 2 aydır sistemik tedavi almayan hastada tedavisiz 1 haftada iyileşen yeni geçici lezyonların varlığı.

Minimal tedavide parsiyel remisyon: Topikal kortikosteroidler dahil en az 2 aydır minimal tedavi alan hastada 1 haftada tedavisiz iyileşen yeni geçici lezyonların varlığı.

Minimal tedavi: Günde 10 mg veya altındaki dozda prednizolon ve eşdeğeri ve/veya minimal adjuvan tedavi ile izlem.

Relaps: Hastalığın kontrol altına alındığı bir hastada ayda üç veya daha fazla lezyon çıkışı ve 1 hafta içerisinde kendiliğinden iyileşmeyen yeni lezyon çıkışı olması veya var olan lezyonun genişlemesi.

Ondan az sayıda kutanöz lezyon veya beşten az sayıda mukozal lezyon varlığı minör relaps, belirtilen rakamlardan daha fazla kutanöz veya mukozal lezyon varlığı ise major relaps olarak kabul edilmiştir⁷.

Ritüksimab tedavisi alan hastalarda klinik aktivite ile immünolojik test sonuçları arasındaki ilişkiyi göstermek amacıyla; anti-Dsg 1 ve anti-Dsg 3 ELİSA istemleri hastalığın seyri sırasında klinik değerlendirmeye göre belirlendi. Hastaların periyodik takipleri klinik ve immünolojik değerlendirmenin daha anlamlı olacağı düşünülerek, önceki çalışmalarda takip protokolleri de dikkate alınarak 3., 6. ve 12. yapılmıştır.

İstatiksel analiz: Veriler PASW 18 (SPSS/IBM, Chicago, IL, USA) kullanılarak analiz edildi. Örneklemi tanımlamak için frekans dağılımı, ortalama, standart sapma gibi tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Altı bağımlı grup arası (Bazal, 0-3. ay, 0-6. ay, 0-12. ay, 3-6. ay, 3-12. ay, 6-12. ay PAİ, anti-Dsg 1 ve anti-Dsg 3 düzeyleri) karşılaştırma Friedman test ile sonrasında post hoc test olarak ise Bonferroni düzeltmesi kullanılarak "Wilcoxon Sign Rank test" ile yapıldı. $\alpha=0,0083$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Ritüksimab tedavi öncesi hasta özellikleri: Çalışmaya 13 PV hastası alındı. Beşi (%38,4) kadın, 8'i (%61,5) erkekti. Hastaların yaş ortalaması 46,4 (16-72 yaş aralığı) idi. On bir hastada (%84,6) mukokutanöz tip,

2 (%15,4) hastada mukozal tip PV mevcuttu. Hastalık süresi 5 ay-15 yıl arasında değişmekte iken ortalama hastalık süresi 68,7 aydı. Ritüksimab öncesi alınan tedavilere baktığımızda 4 hasta yalnız steroid kullanımı, 9 hasta steroid+azatiopürin kullanımına sahipti. Bir hastada ise 10 mg/hafta metotreksat 3 ay kullanımı ve aynı hastada 12 seans plazmaferez kullanım öyküsü mevcuttu. Ritüksimab öncesi tedavi komplikasyonlarına baktığımızda başlıca kortikosteroid yan etkileri görülmekteydi. Kandidal enfeksiyonlar, obezite, kuşingoid görünüm, hiperglisemi tüm hastalarda izlem süresince mutlaka gelişen komplikasyonlardı. Bunun dışında osteoporoz 6 hastada, miyopati 4 hastada, diyabet 4 hastada, katarakt 2 hastada, glokom 3 hastada, avasküler nekroz 1 hastada, rekürren herpes enfeksiyonu 1 hastada saptandı. Tedavi komplikasyonları dışında 3 hastada hipertansiyon, 2 hastada koroner arter hastalığı, 1 hastada aritmi, 1 hastada panik atak mevcuttu. Altı hastada (%46,1) orofarinks dışı mukozal tutulumu bağlı disfaji, odinofaji, disfoni vardı (Tablo 1).

Ritüksimab tedavisi sonuçları: Ritüksimab ile birlikte tüm hastalarda kademeli olarak azaltılan metilprednizolon ve 2 hastada azatiopürin 100 mg/gün dozunda kullanıldı. Kortikosteroid dozlarının tedavi süresince değişimine baktığımızda, PV yeni tanı döneminde kullanılan metilprednizolon dozu ortalama değeri 63,6±5,8 mg/gün standart deviasyon (SD) mg/gün saptandı. Ritüksimab tedavisi ile birlikte alınan ve hastayı remisyonda tutan başlangıç kortikosteroid dozunun ortalama değeri 32,3±3,3 mg/gün SD iken, kortikosteroid dozunun tedavinin 3. ayında ortalama değeri 12,3±2,1 mg/gün SD ($p=0,002$), tedavinin 6. ayında ortalama değeri 6,5±2,0 mg/gün SD ($p=0,002$) ve 12. ayında ortalama değeri 4,2±2,3 mg/gün SD ($p=0,005$) dozuna azaldığı ve bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı.

Tablo 1. Ritüksimab tedavi öncesi hastaların klinik ve demografik özellikleri

Hasta no	Cins	Yaş	Pemfigus tipi	Orofarinks dışı mukozal tutulum	Hastalık başlangıç yaşı	Hastalık süresi (ay)	Önceki tedaviler	Ek hastalıklar	Önceki tedavilere bağlı yan etkiler
1	K	24	MK	-	17	66	KS, AZA, MTX, Plazmaferez	Guatr	Katarakt, osteoporoz
2	E	18	MK	-	16	15	KS, AZA		
3	K	47	MK	-	42	54	KS, AZA		Osteoporoz
4	E	49	MK	-	44	54	KS		
5	K	48	MK	-	32	186	KS, AZA		Miyopati, glokom
6	E	51	MK	-	34	198	KS, AZA		Glokom, rekürren herpes
7	E	57	M	+	56	16	KS, AZA		Avasküler nekroz, osteoporoz
8	E	55	MK	+	53	30	KS, AZA	Panik atak, koroner arter hastalığı	Katarakt, miyopati, diyabet, osteoporoz
9	E	44	MK	+	42	30	KS		Osteoporoz
10	E	72	MK	+	72	11	KS, AZA	Hipertansiyon, aritmi	Diyabet
11	K	50	M	+	40	126	KS, AZA	Koroner arter hastalığı, hipertansiyon	Miyopati, glokom, diyabet
12	E	43	MK	-	42	18	KS		Miyopati
13	K	46	MK	+	39	90	KS	Psoriasis, hipertansiyon	Diyabet, osteoporoz

M: Mukozal PV, MK: Mukokutanöz PV, KS: Kortikosteroid, AZA: Azatiopürin, MTX: Metotreksat

Çalışmamızda ritüksimab sonrası ortalama izlem süresi 18,5 aydır. Bir hasta kontrollere gelmeyerek takipten çıkmıştır. Hastalık aktivitesi kontrol süresi 9 (%75) hastada 2 hafta, 2 (%16,6) hastada 4 haftadır. Bir hastada yeni lezyon çıkışları devam etmiş fakat hastalık şiddeti azalmış ve klinik düzelmiştir. Tam remisyona ulaşma süresi ortalama 2,4 aydır (tam remiyon sağlanan 11 hasta için). Bir hastada yalnız parsiyel remiyon sağlanabilmiştir. Ritüksimab öncesi ortalama 21,57±7,0 SD olarak saptanan PAİ değeri ritüksimab tedavisi sonrası 3. ayda ortalama 2,55±1,7 SD (p=0,028), 6. ayda ortalama 1,50±1,2 SD (p=0,027) ve 12. ayda ortalama 3,00±2,4 SD (p=0,043) olarak saptanmıştır. İstatiksel olarak anlamlı olmasa da bazale göre PAİ değerlerinde 3. ve 6. aylarda azalma gözlenmiştir. Altıncı ay PAİ değeri ile 12. ay PAİ değeri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı saptanmasa da (p=0,336) yükselme olduğu görülmüştür. Ritüksimab sonrası izlemi bulunan ve 6. aya ulaşan 12 hastadan 10 (%83,3) hasta minimal tedavi altında tam remiyon, 1 (%8,3) hasta tedavi altında tam remiyon, 1 (%8,3) hasta tedavi altında parsiyel remiyonda izlenmektedir. Ritüksimab sonrası izlemi bulunan ve 12. aya ulaşan 8 hastadan 2 (%25) hasta tedavisiz tam remiyon, 1 (%12,5) hasta tedavisiz parsiyel remiyon, 4 (%50) hasta minimal tedavi altında tam remiyon, 1 (%12,5) hasta tedavi altında parsiyel remiyondadır. İzlemi olan hastaların çalışma sonunda klinik son durumları şu şekildedir: Yedi (%58,3) hasta tedavisiz tam remiyon, 1 (%8,3) hasta tedavisiz parsiyel remiyon, 2 (%16,6) hasta minimal tedavi altında tam remiyon, 1 (%8,3) hasta tedavi altında tam remiyon, 1 (%8,3) hasta minimal tedavi altında parsiyel remiyondadır. Bir hastanın kontrollere gelmediği için takip verileri bulunmamaktadır. Çalışma sonunda izlemi bulunan 12 hastanın 10'unda (%83,3) tedavi altında veya tedavisiz tam remiyon sağlanmıştır. Parsiyel remiyon ile birlikte değerlendirildiğinde hastaların tamamında (%100) remiyon saptanmıştır (Tablo 2).

Relaps çalışma izlem süresince ortalama 13,8 ayda yalnız 7 hastada (% 58,3) görüldü. Bir hastada major relaps, diğer 6 hastada ise minor relaps nedeniyle idame tedavisine gerek duyuldu. İdame ritüksimab tedavisi 1 hastada 3 defa, 1 hastada 2 defa, diğer 5 hastada 1 defa uygulandı.

İmmunolojik değerlendirme: Hastaların ritüksimab tedavisi öncesi ve sonrası immünolojik takiplerine bakıldığında öncesinde ortalama 52,9±14,5 IU/ml SD olarak saptanan anti-Dsg 1 düzeylerinin tedavi sonrasında 3. ayda ortalama 16±8,9 IU/ml SD (p=0,063), 6. ayda ortalama 13,3±8,7 IU/ml SD (p=0,063), 12. ayda ortalama 31,7±24,9 IU/ml SD (p=0,046) saptanmıştır. İstatiksel olarak anlamlı olmasa da bazal değere göre 3. ve 6. aylarda azalma olmuştur. Ancak 6. ay ile 12. ay anti-Dsg 1 düzeyleri arasında yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı saptanmasa da yükselme olduğu görülmüştür.

Benzer şekilde anti-Dsg 3 takiplerine baktığımızda ritüksimab tedavisi öncesi ortalama 165±21,4 IU/ml SD olan anti-Dsg 3 düzeyinin 3. ayda ortalama 60,9±20,8 IU/ml SD (p=0,005), 6. ayda ortalama 53,6±23,6 IU/ml SD (p=0,008), 12. ayda ortalama 120,12±32,2 IU/ml SD (p=0,028) olarak istatistiksel olarak anlamlı azalmanın bazale göre 3. ve 6. aylarda olduğu saptanmıştır. En belirgin azalma ilk üç ayda görülmüştür. Ancak 6. ay Dsg 3 ile 12. ay anti-Dsg 3 düzeylerini karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da (p=0,068) anti-Dsg 1'e benzer şekilde artış olduğu görülmüştür (Şekil 1).

Ritüksimab tedavisi yan etkileri: Ritüksimab hastaların tamamında iyi tolere edilmiş ve ciddi bir yan etki gözlenmemiştir. İlk infüzyon sırasında tedavinin kesilmesini gerektirmeyen ve infüzyon hızının yavaşlatılması ile

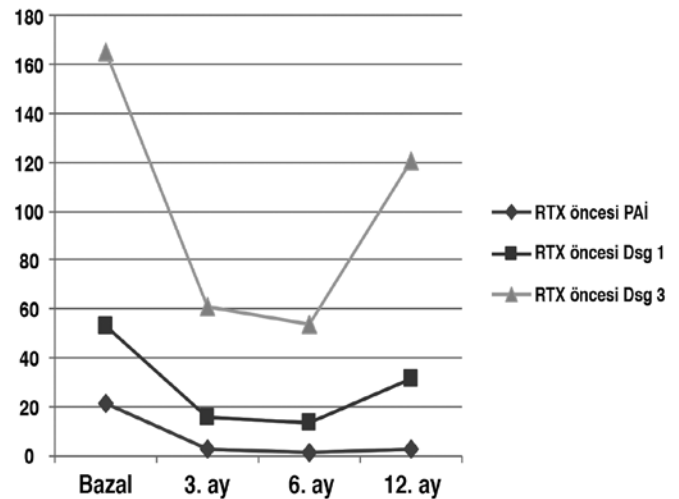
düzeltilen 1 hastada hipotansiyon, 1 hastada ise hipertansiyon gelişmiştir. İnfüzyon sonrası ise 3 diyabetik hastada birkaç gün süren hiperglisemi gözlenmiştir.

Tartışma

Çalışmamız sonucunda konvansiyonel tedavilere dirençli olan ve özellikle uzun süreli yüksek doz kortikoterapiye bağlı komplikasyonlar gelişen PV'li hastalarda uyguladığımız ritüksimab tedavisinin etkili ve güvenli olduğu saptanmıştır.

Ritüksimab romatoid artrit ve B hücreli lenfoma tedavisinde FDA onaylı olarak yaklaşık 15 yıldır kullanılan bir tedavidir. Patolojik veya antijen sunan B hücreleri baskılması nedeniyle son yıllarda lenfomalar dışında B-hücre aracılı otoimmün hastalıklarda (sistemik lupus eritematozus, idiopatik trombositopenik purpura, otoimmün hemolitik anemi, kriyoglobulinemi, wegener granülomatozu, miyastenia gravis, dermatomyozit/polimiyozit, multipl skleroz ve otoimmün büllöz hastalıklar) da kullanılmaya başlanmıştır⁸. Otoimmün büllöz hastalık olan PV'de bilindiği üzere patolojik antikorlar desmosomal transmembran glikoproteinlerden Dsg 3 ve Dsg 1'e karşı gelişir. Anti-Dsg otoantikörlerin hedeflerine bağlanması keratinositler arası adezyon kaybına ve intaepidermal bül oluşumuna yol açar⁹.

Pemfigus tedavisinde ritüksimab ilk kez 2002'de kullanılmıştır¹⁰. Uygulama haftada bir olmak üzere 4 defa 375 mg/m² (lenfoma protokolü) ya da son yıllarda daha çok 15 gün ara ile 2 defa 1000 mg/infüzyon (romatoid artrit protokolü) şeklinde iki protokolle yapılmaktadır³. Ritüksimab CD20 antijenine bağlandıktan sonra transmembran sinyal iletiminin bozulması, hücre-hücre farklılaşması ve aktivasyonunda bozulmaya yol açar bu da periferik kan, lenf nodu, dalak ve kemik iliğindeki CD20 (+) B hücrelerinde belirgin azalmaya neden olmaktadır. Ritüksimab tedavi sonrası hızla oluşan B hücre azalması 3 mekanizma ile olmaktadır. Bunlar; antikor bağımlı hücrel sitotoksiste, kompleman bağımlı sitotoksiste ve direkt apoptozun indüklenmesidir^{11,12}. PV'de ritüksimab etki mekanizması iki önemli çalışmada araştırılmıştır. Mouquet ve ark.'nın çalışmalarında ritüksimab tedavisinden 21 gün sonra periferik B hücre sayısında belirgin azalma



Şekil 1. Ritüksimab (RTX) tedavisi öncesi, 3., 6. ve 12. aylarda Pemfigus alan indeksi (PAİ), Dsg 1, Dsg 3 ortalama değerlerinde görülen değişimler

Tablo 2. Hastaların ritüksimab tedavi protokolleri, klinik yanıtlar ve karşılaşılan yan etkiler

Hasta no	RTX protokolü	RTX ile birlikte kullanılan diğer ilaçlar	RTX'a ek alınan başlangıç metilprednizolon dozu(mg/gün)	Relaps sayısı	RTX-relaps arası süre (ay)	Hastalık kontrolüne kadar geçen zaman (hafta)	Tam remisyona ulaşma süresi (ay)	6. ayda remiyon durumu	12. ayda remiyon durumu	RTX sonrası izlem süresi (ay)	Klinik son durum	Şu an almakta olduğu tedavi/ dozu	RTX'e bağlı yan etkiler
1	LP	KS	32	1	24	4	2	Min. T. TR	Tsüz TR	48	Tsüz TR	-	-
2	RAP	KS	60	1	14	2	3	Min. T. TR	Min. T. TR	24	Tsüz TR	-	-
3	RAP	KS	32	1	18	2	2	Min. T. TR	Min. T. TR	24	Tsüz TR	-	-
4	RAP	KS	32	3	3 / 10 / 8	4	Parsiyel remiyon	Ted. PR	Ted. PR	24	Ted. TR	16 mg/gün steroid	-
5	RAP	KS	16	2	12/ 6	2	2	Min. T. TR	Min. T. TR	20	Min. T. TR	4 mg/gün aşırı steroid	-
6	RAP	KS	16	1	14	4	3	Min. T. TR	T sız TR	18	T sız TR	-	-
7	RAP	KS+AZA	24	1	12	2	3	Min. T. TR	Min. T. TR	16	T sız TR	-	-
8	RAP	KS	24	-	-	Takibe gelmedi	Takibe gelmedi	Takibe gelmedi	Takibe gelmedi	Takibe gelmedi	Takibe gelmedi	Takibe gelmedi	Geçici hiperglisemik seyir
9	RAP	KS	28	-	-	2	3	Min. T. TR	T sız PR	12	Tsüz PR	-	Hipertansif seyir
10	RAP	KS	48	-	-	2	3	Min. T. TR	Min. T. TR	11	Tsüz TR	-	Geçici hiperglisemik seyir
11	RAP	KS+AZA	36	-	-	2	2	Ted. TR	Ted. TR	11	Min. T. PR	8 mg/gün steroid+ AZA 100mg /gün	İnfüzyon sırasında bradikardi-taşikardi, HT, bulantı, baş ağrısı
12	RAP	KS	40	-	-	2	2	Min. T. TR	Min. T. TR	8	Tsüz TR	-	-
13	RAP	KS	32	-	-	2	2	Min. T. TR	Min. T. TR	7	Min. T. TR	4 mg/gün steroid	Geçici hiperglisemik seyir

LP: Lenfoma protokolü, RAP: Romatid artrit protokolü, KS: Kortikosteroid, AZA: Azatiopürin, Min. T. TR: Minimal tedavi altında tam remiyon, Ted. TR: Tedavi altında tam remiyon, Ted. PR: Tedavi altında parsiyel remiyon, T sız TR: Tedavisiz tam remiyon, T sız PR: Tedavisiz parsiyel remiyon, Min. T. PR: Minimal tedavi altında parsiyel remiyon, RTX: Ritüksimab



saptanmıştır. Çalışmada saptanan B hücre kinetiği daha önce B hücreli lenfoma ve otoimmün hastalıklarda tanımlanan ile benzer bulunmuştur. B hücre baskılanması tedavi sonrası 6-12 ay devam etmiştir. B hücre yeniden yapılanması ritüksimab sonrası 6.-9. aylarda başlamıştır. Tedaviden 1 ve 2 yıl sonra hastaların sadece %10 ve %50'sinin eski periferik B hücre sayılarına geri ulaşabildiğini göstermişlerdir. Ayrıca

ritüksimab tedavisi ile B hücre repertuarında değişiklik olmakta ve B hücrelerin dolaşımında yeniden ortaya çıkışı ile patojen klonlar silinmekte ve saf B hücre klonları ortaya çıkmaktadır. Ek olarak ritüksimab sonrasında anti-Dsg 1 ve 3 antikorlarında dramatik azalma saptanmıştır. Mouquet ve ark.'nın çalışmalarında ritüksimab sonrası periferik T hücre subgruplarında değişim veya T hücre sayısında azalma saptanmamıştır.

Tablo 3. Pemfigus hastalarında ritüksimab tedavisinin etkinliği ve güvenliği konusunda farklı ülkelerden bildirilen çalışma sonuçlarının karşılaştırması

Rapor/yıl	Hasta sayısı/ pemfigus tipi	RTX protokolü	Eşlik eden tedaviler	Relaps oranı (%)	Relaps süresi (ort/ ay)	Son vizit	Toplam izlem süresi (ort/ay)	RTX'e bağlı yan etkiler (hasta sayısı)
Mevcut çalışma	13/dirençli PV	1 Hasta LP/12 Hasta RAP	KS, AZA	58,3	13,8	%83,3 TR	18,5	Hafif infüzyon reaksiyonu (2), geçici hiperglisemi (3)
Balighi K ve ark. ⁷	40/dirençli PV	LP	KS, MTX, AZA, İViG, MMF	52,5	7,9	%100 TR	12	Disemine herpes (1), akciğer absesi (1), sepsis (1), pnömoni (3), kavernöz sinus trombozu (1), deri absesi (2), derin ven trombozu (3), artralji (1), Steven Johnson sendromu (1)
Leshem YA ve ark. ²¹	10/dirençli PV	RAP	KS, AZA	67	10	%90 TR	22	Torasik herpes zoster (1), hipotansif infüzyon reaksiyonu (1)
Baum S ve ark. ²³	18/dirençli PV	LP	KS, AZA, MTX, MMF	33,3	9	%61,1 TR %11,1 PR	9	Yan etki gözlenmemiş
Cho H ve ark. ²²	10/şiddetli PV+PF	LP (3 ve fazla 375 mg/m ²)	KS, AZA, İViG, Siklosporin	50	17,3	%60 TR %40 PR	25,6	İnfüzyon reaksiyonu (hafif geçici ateş ve taşikardi) (1)
	13/hafif-orta PV+PF	LP (2 doz 375mg/ m ²)	KS, AZA, MMF, Dapson, Siklosporin	23	5	%69 TR %30 PR		
Leshem Y ve ark. ²¹	47 PV	RAP	KS, AZA, MMF, İViG	22	8	%91 TR veya PR	18	İnfüzyon reaksiyonu (6), dermatomal herpes zoster (1), tinea corporis (1)
Kasperkiewicz ve ark. ²⁰	36/Dirençli PV+PF	LP	KS, AZA, MTX, MMF, İA, İViG			%58 TR %36 PR		İnfüzyon reaksiyonu (2), herpetik enfeksiyon (2), artralji (1), anemi (1), derin ven trombozu (1), sepsis (1)
Cianchini G ve ark. ¹⁸	42/Dirençli PV	RAP	KS	47	16	%86 TR	26,5	İnfüzyon reaksiyonu (12), herpetik keratit (1), herpes zoster (1), pnömoni (2), idrar yolu enfeksiyonu (6)
Kim JH ve ark. ¹⁹	Grup 1 (12/ PV)	LP (2 doz)	KS	%67	11,5	%42 TR %33 PR	15,7	Yan etki gözlenmemiş
	Grup 2 (15/PV)	LP (3 ve daha fazla 375mg/ m ²)	KS	Hiç yok	18 ay süre izlemde relaps yok	%73 TR %7 PR		
Regui Z ve ark. ¹⁷	13/Dirençli PV	LP	KS	53	18	%100 TR	41	Yan etki gözlenmemiş
Joly P ve ark. ¹⁶	21/Dirençli PV+PF	LP	KS	42	18,9	%86 TR	37	Sepsis, piyelonefrit, hafif infüzyon reaksiyonu

PV: Pemfigus vulgaris, PF: Pemfigus foliaceus, RTX: Ritüksimab, LP: Lenfoma protokolü, RAP: Romatoid artrit protokolü, KS: Kortikosteroid, MTX: Metotretsat, AZA: Azatiopürin, MMF: Mikofenolat mofetil, İA: İmmünoadsorbsiyon, İViG: İntravenöz İmmünglobulin, TR: Tam remisyon, PR: Parsiyel remisyon

Sonuç olarak pemfigus hastalarında ritüksimab tedavisinin terapötik etkisi 2 mekanizmaya bağlanmıştır:

1. Otoreaktif B hücrelerin eliminasyonu (hastaların çoğunda anti-Dsg antikörlerinde azalma ile sonuçlanmaktadır).

2. Normal B hücre klonlarının gelişimi (hastaların bazılarında görülen uzun süreli remisyonları açıklamaktadır)¹³.

Eming ve ark.'nın çalışmaları ise farklı olarak IFN-gama sekrete eden Th1 ve Dsg 3 spesifik IL-4 sekrete eden Th2 hücrelerinde anlamlı azalma saptanmıştır. Remisyondaki hastalarda Th1 ve Th2 hücre sayısı düşük seviyede kalırken, relaps gözlenen hastalarda 6-12 ay içinde bu hücrelerde artış saptanmıştır. Bu bulgu ritüksimab etkisinin hem B hem T hücreler üzerinden olduğunu göstermektedir¹⁴. B ve T hücreleri arasındaki yakın etkileşime bağlı olarak, selektif B hücresi azalması T lenfositlerde azalmayla sonuçlanan dolaylı bir etkiye sebep olabilmektedir^{14,15}.

Pemfigus tedavisinde ritüksimabın ilk kez kullanıldığı 2002'den bu yana özellikle standart tedavilere yanıt vermeyen hastalarda, giderek artan sayılarda oldukça umut verici sonuçlar bildirilen olgu sunumları ve serileri yayınlanmıştır (Tablo 3)^{7,16-24}. Bu serilerden en genişlerinden birisi olan ve Fransa'da gerçekleştirilen 2007 tarihli çok merkezli bir açık çalışmada standart tedavilerle yanıt alınamayan 21 hastaya (14 PV, 7 PF) bir kürlük (375 mg/m²/hafta dozunda 4 hafta) ritüksimab infüzyonu uygulanmıştır. Hastaların %86' sında 3 ay içinde tam remisyon sağlanmıştır. Hastaların yarısından fazlası iki yılı aşan süreler boyunca remisyon halini sürdürmüştü ve sistemik kortikosteroid ihtiyacını ortadan kaldıran adjuvan etki gözlenmiştir. Relaps hastaların %42'sinde ortalama 19 ayda gelişmiştir¹⁶. Reguiat ve ark.'nın yaptığı 2011 tarihli çalışmada tüm hastalarda tam remisyona ulaşılmış ve %53 oranında relaps ortalama 18 ayda görülmüştür¹⁷. Chiahinni ve ark.'nın İtalya'da yaptığı tek merkezli ve beş yıl boyunca izlenen 42 hastanın yer aldığı yeni bir çalışmada 15 gün ara ile 2 defa 1000 mg/gün, relapslarda ek olarak tek doz 500 mg/gün şeklindeki bir protokol ile uygulanan ritüksimabın başka bir immünoşüpresif ajana ihtiyaç göstermeksizin uzun süre remisyon sağladığı gösterilmiştir. Hastaların %86'sında tam remisyon sağlanmış, relaps %47 oranında ortalama 16. ayda saptanmıştır¹⁸. Kim ve ark.'nın 27 hastalık çalışmasında hastalar iki gruba ayrılmış, grup 1 iki defa haftada bir 375 mg/m² ritüksimab alırken, grup 2 üç veya daha fazla haftada bir 375 mg/m² ritüksimab tedavisi almış, çalışma sonucunda grup 2'nin tam remisyona ulaşma süresi ve relaps oranlarında grup 1'e göre daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca grup 2'de üç uygulama ile daha fazla uygulama arasında klinik etkinlikte fark olmadığı saptanmıştır. Sonuçta 375 mg/m²lik haftalık uygulamanın üç veya daha fazla uygulanması önerilmiş, maliyet etkin tedavi düşünüldüğünde üç defa 375 mg/m²lik uygulamanın yeterli olduğu vurgulanmıştır¹⁹. Kasperkiewicz ve ark.'nın 36 hastalık çalışmasında ritüksimab lenfoma protokolünde uygulanmış, çalışma sonucunda hastaların %94'ünde tam veya parsiyel remisyon sağlanmıştır²⁰. Lehsem ve ark.'nın 47 olguluk serisinde romatoid artrit protokolünde ritüksimab uygulanmış, hastaların %91'inde tam veya parsiyel remisyon sağlanmıştır²¹. Cho ve ark.'nın şiddetli 10 olguya üç ve daha fazla, hafif-orta olgulara 2 doz 375 mg/m² ritüksimab tedavisi sonrası her iki grupta da toplam %99 tam veya parsiyel remisyon elde edildiği bildirilmiştir²². Baum ve ark.'nın 18 dirençli PV hastasında lenfoma protokolü ile uygulanan ritüksimab tedavisi ile %61,1 tam remisyon, %11,1 parsiyel remisyon sağlanmış, ortalama izlem süresi 9 ay olan çalışmada relaps ortalama 9. ayda %33,3 saptanmıştır²³. 2013 yılında

yayınlanan Lehsem ve ark.'nın çalışmasında 10 dirençli PV hastasında romatoid artrit protokolü ile uygulanan ritüksimab tedavisi ortalama 22 aylık izlem süresi olan çalışmada %90 tam remisyon sağlamıştır. Relaps ortalama 10 ayda %67 oranında görülmüştür²⁴. Balighi ve ark.'nın lenfoma protokolünde ritüksimab uyguladığı 40 dirençli PV olgusunda %100 tam remisyon sağlanmıştır. Ortalama izlem süresi 12 ay olan çalışmada relaps ortalama 7,9 ayda %52,5 oranında görülmüştür⁷. Tüm bu çalışmalarda remisyonun devamını sağlayacak düşük dozlarda bir idame tedavisine ihtiyaç olduğu görüşü bildirilmiştir.

2012 yılında yayınlanan PV tedavisinde ritüksimab kullanımı ile ilgili bir derlemede 2000-2012 yılları arasında yayınlanan 42 çalışma gözden geçirilmiş, çalışmalarda yer alan toplam 272 hastanın 180'i lenfoma protokolünde, 92'si romatoid artrit protokolünde ritüksimab almıştır. Araştırma sonucunda lenfoma protokolü daha düşük yanıt oranı, daha düşük relaps oranı, daha düşük ciddi enfeksiyon riski ancak daha yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuş ve lenfoma protokolü uygulanan hastalarda tedaviye yanıtız hastalar olduğu belirtilmiştir. Romatoid artrit protokolü uygulaması ise daha yüksek tedaviye yanıt oranı, daha yüksek relaps oranı, daha yüksek enfeksiyon riski ancak daha düşük oranda mortaliteyle ilişkili bulunmuştur. Bu grupta tedaviye yanıtız hasta olmadığı belirtilmiştir. Çalışma sonunda her iki protokole de en büyük endişenin ciddi enfeksiyon riskindeki artış olduğu belirtilmiştir²⁵.

Çalışmamızda anti-Dsg antikör seviyeleri düşmesine rağmen hastaların hiçbirinde enfeksiyon gelişimi gözlenmemiştir. Diğer çalışmalarda da benzer olarak infüzyona bağlı şiddetli yan etkiler nadir olmakla birlikte şimdiye kadar %10 oranında sistemik enfeksiyon rapor edilmiş, bunların %3'ü ölümlü sonuçlanmıştır. Ayrıca derin ven trombozu, uzun süreli hipogammaglobulinemi ve nötropeni de bildirilmiştir¹⁵. Anti-Dsg antikörlerinin ritüksimab tedavi sonrasındaki değişimine rağmen antimikrobiyal antikör serum seviyelerinde tedavi sonrasında belirgin değişim olmamasının bu durumda rolü olduğu düşünülmektedir¹³.

Primer malignite tedavisinde ritüksimaba bağlı ciddi yan etki gelişme sıklığının romatoid artrit tedavisinde gelişene göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Aralarında pemfigusun da bulunduğu diğer otoimmün hastalıklarda ritüksimab tedavisine bağlı yan etki gelişme sıklığının romatoid artritte gözlenen ile benzer olacağı düşünülmektedir²⁶. İnfüzyonla ilişkili hafif yan etkilerin görülebildiği ancak prednizolon, parasetamol ve antihistaminiklerle öncesinde uygulanan premedikasyonun hem şiddetli infüzyon reaksiyonu riskini azalttığı hem de bu yan etkileri büyük oranda kontrol altına alabildiği saptanmıştır¹⁵. Ulaşabildiğimiz güncel literatür bilgisine göre çalışmamız Türkiye'deki en geniş seridir. Yüksek kortikosteroid dozları relaps olmadan minimal dozlara indirilemeyen ve bu nedenle ciddi yan etkiler gözlediğimiz 13 PV'li hastada uyguladığımız ritüksimab tedavisi ile ilgili deneyimlerimiz dünyadaki diğer çalışmalarla benzer sonuçlar göstermiştir.

Sonuçlarımız ritüksimabın farmakodinamik özellikleriyle uyumlu bulunmuştur. Başlangıçta erken dönemdeki klinik düzelmenin, ritüksimabın pre B ve matür B hücrelerinde hızlı azalma yapmasıyla ilişkili olduğu düşünülmüştür. Hastalardaki ortalama 9-12 ay sonraki relapsların hematopoetik kök hücrelerinin 9-12 aylık periyotlarda yenilenmesinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür⁷. Literatür bilgileri ile uyumlu olarak hastalarımızda ritüksimab tedavisi öncesi hesaplanan PAİ değerlerinde 3., 6. ve 12. aylarda azalma görülürken, 12. ay PAİ değerlerinde 6. aya göre görülen artışlar relapsın ve dolayısıyla 12. ayda idame tedavisine ihtiyaç duyulmasının bir göstergesi olarak düşünülmüştür.

Özellikle pemfigus grubu için klinik aktivite ile anti-Dsg ELİSA sonuçları arasında pozitif bir korelasyon gösterilmiştir²⁷. Bizim çalışmamızda da Dsg antikör titrasyonlarının ritüksimab tedavisi sonrası 3., 6. ve 12. aylarda belirgin olarak azalması ve 6. ay sonrası 12. aya doğru gelişen anti-Dsg 1 ve anti-Dsg 3 değerlerindeki artışlar klinik aktivite ile antikör titrasyonları arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Anti-Dsg 1 düzeylerindeki düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken, anti-Dsg 3 düzeyleri ile klinik aktivite arasında ilişki saptanmıştır.

Sonuç

Kısıtlı hasta sayısına rağmen 13 olgunun retrospektif analizi üzerinden elde ettiğimiz sonuçlar ve başka merkezlerdeki deneyimler göstermektedir ki bir anti-CD20 monoklonal antikör olan ritüksimab, PV hastalarında kısa sürede gelişen ve uzun süre devam eden klinik ve immünojenik remisyonlar sağlayabilmektedir. Ayrıca bu tedavi belirgin bir adjuvan etki göstererek sistemik kortikosteroid ihtiyacını da güvenli bir şekilde azaltabilmektedir. Ancak düşük dozlarda da olsa remisyonun devamını sağlayacak bir idame tedavisine ihtiyaç olduğu görülmektedir. Bu nedenle hem optimal tedavi dozlarının hem de idame protokollerinin belirlenebilmesi için, prospektif desenli ve randomize kontrollü daha ileri klinik araştırmalar gerekmektedir.

Etik Kurul Onayı: Alınmıştır

Hasta Onayı: Alınmıştır

Konsept: Aslı Bilgiç Temel, Soner Uzun

Dizayn: Aslı Bilgiç Temel, Soner Uzun

Veri Toplama veya İşleme: Aslı Bilgiç Temel, Ayşe Akman-Karakaş, Erkan Ergün, Birgül Özkesici, Nilay Uğurlu, Berna Nazlım, Saliha Koç, Ayşegül Erat, Selen Bozkurt, Özlem Dicle, Erkan Alpsoy, Ertan Yılmaz, Soner Uzun

Analiz veya Yorumlama: Aslı Bilgiç Temel, Soner Uzun, Ayşe Akman Karakaş, Selen Bozkurt

Literatür Arama: Aslı Bilgiç Temel, Soner Uzun

Yazan: Aslı Bilgiç Temel, Soner Uzun

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarların finansal desteği yoktur.

Kaynaklar

1. Uzun S, Durdu M, Akman A, et al: Pemphigus in the mediterranean region of Turkey: a study of 148 cases. *Int J Dermatol* 2006;45:523-8.
2. Risser J, Lewis K, Weinstock MA: Mortality of bullous skin disorders from 1979 through 2002 in the United States. *Arch Dermatol* 2009;145:1005-8.
3. Uzun S: Pemfigusun güncel tedavisi ve yönetimi. *Türk J Dermatol* 2012;6:91-101.
4. Reff ME, Carner K, Chambers KS, et al: Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20. *Blood* 1994;83:435-45.
5. Rosenbach M, Murrell DF, Bystryń JC, et al: Reliability and convergent validity of two outcome instruments for pemphigus. *J Invest Dermatol* 2009;129:2404-10.
6. Murrell DF, Dick S, Ahmed AR, et al: Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:1043-6.
7. Balighi K, Daneshpazhooh M, Khezri S, Mahdavi-nia M, Hajiseyed-javadi M, Chams-Davatchi C: Adjuvant rituximab in the treatment of pemphigus vulgaris: a phase 2 clinical trial. *Int J Dermatol* 2013;52:862-7.
8. Sailer L: Rituximab off label use for difficult-to-treat auto-immune diseases: reappraisal of benefits and risks. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008;34:103-10.
9. Stanley JR: Pemphigus and pemphigoid as paradigms of organ-specific, autoantibody-mediated diseases. *J Clin Invest* 1989;83:1443-8.
10. Daniel BS, Murrell DF, Joly P: Rituximab and its use in autoimmune bullous disorders. *Dermatol Clin* 2011;29:571-5.
11. Johnson PW, Glennie MJ: Rituximab: mechanisms and applications. *Br J Cancer* 2001;85:1619-23.
12. Emer JJ, Claire W: Rituximab: a review of dermatological applications. *J Clin Aesthet Dermatol* 2009;2:29-37.
13. Mouquet H, Musette P, Gougeon ML, et al: B-cell depletion immunotherapy in pemphigus: effects on cellular and humoral immune responses. *J Invest Dermatol* 2008;128:2859-69.
14. Eming R, Nagel A, Wolff-Franke S, Podstawa E, Debus D, Herti M: Rituximab exerts a dual effect in pemphigus vulgaris. *J Invest Dermatol* 2008;128:2850-8.
15. Kasperkiewicz M, Schmidt E, Zillikens D: Current therapy of the pemphigus group. *Clin Dermatol* 2012;30:84-94.
16. Jolly P, Mouquet H, Roujeau JC, et al: A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. *N Engl J Med* 2007;357:545-52.
17. Reguiai Z, Tabary T, Maizieres M, Bernard P: Rituximab treatment of severe pemphigus: long term results including immunologic follow-up. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:623-9.
18. Cianchini G, Lupi F, Masini C, Corona R, Puddu P, De Pita O: Therapy with rituximab for autoimmune pemphigus: results from a single-center observational study on 42 cases with long-term follow-up. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:617-22.
19. Kim JH, Kim YH, Kim MR, Kim SC: Clinical efficacy of different doses of rituximab in the treatment of pemphigus: a retrospective study of 27 patients. *Br J Dermatol* 2011;165:646-51.
20. Kasperkiewicz M, Eming R, Behzad M, et al: Efficacy and safety of rituximab in pemphigus: experience of the German Registry of Autoimmune diseases. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012;10:727-32.
21. Leshem Y, Hodak E, David M, Anhalt GJ, Mimouni D: Successful treatment of pemphigus with biweekly 1-g infusions of rituximab: a retrospective study of 47 patients. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:404-11.
22. Cho HH, Jin SP, Chung JH: Clinical experiences of different dosing schedules of rituximab in pemphigus with various disease severities. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;28:186-91.
23. Baum S, Gilboa S, Greenberger S, Pavlotsky F, Trau H, Barzilai A: Adjuvant rituximab therapy in pemphigus: a single-center experience of 18 cases. *J Dermatolog Treat* 2013;24:427-30.
24. Leshem YA, David M, Hodak E, et al: A prospective study on clinical response and cell-mediated immunity of pemphigus patients treated with rituximab. *Arch Dermatol Res* 2014;306:67-74.
25. Zakka LR, Shetty SS, Ahmed AR: Rituximab in the treatment of pemphigus vulgaris. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2012;2:1-13.
26. Kimby E: Tolerability and safety of rituximab (MabThera). *Cancer Treat Rev* 2005;31:456-73.
27. Amagai M, Komai A, Hashimoto T, et al: Usefulness of enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant desmogleins 1 and 3 for serodiagnosis of pemphigus. *Br J Dermatol* 1999;140:351-7.