

Otoimmün Büllöz Hastalığı Olan Hastalarda Ritüksimab'ın Etkinliği: Retrospektif Kohort Çalışması

Efficacy of Rituximab in Patients with Autoimmune Bullous Disease: A Retrospective Cohort Study

Özge Aşkın, Ayşe Mine Gök*, Tuğba Kevser Uzunçakmak, Zekayi Kutlubay

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı otoimmün büllöz hastalıklarda ritüksimabın etkinliğini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmada 2012-2019 yılları arasında kliniğimizde otoimmün büllöz hastalık nedeniyle ritüksimab tedavisi alan hastaların verileri geriye dönük olarak incelendi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, tanısı, infüzyon öncesi kutanöz/mukozal tutulum varlığı, infüzyon sayısı, anti-desmoglein 1, anti-desmoglein 3 ve tedavi öncesi ve sonrası indirekt immüno Floresan verileri, tedavi yanıtları ve yan etkiler kaydedildi.

Bulgular: Çalışmamızda, ritüksimab tedavisi sonrası anti-desmoglein 1 ve anti-desmoglein 3 seviyelerinde ve indirekt immüno Floresans birikimlerinde anlamlı bir düşüş bulduk. (her ikisinde de $P < 0.001$ olarak saptandı)

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları ritüksimabın sistemik steroid tedavisi ile birlikte kullanılabilen etkili bir ajan olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Anti-desmoglein, büllöz pemfigoid, pemfigus vulgaris, ritüksimab

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to evaluate the effectiveness of rituximab in autoimmune bullous diseases.

Materials and Methods: In this study, the data of patients who received rituximab treatment for autoimmune bullous disease in our clinic between 2012 and 2019 were retrospectively reviewed. The patients age, sex, diagnosis, presence of cutaneous / mucosal involvement before infusion, number of infusions, anti-desmoglein 1, anti-desmoglein 3 and indirect immunofluorescence data before and after treatment, treatment responses and side effects were recorded.

Results: In our study, we found a significant decrease in anti-desmoglein 1 and anti-desmoglein 3 levels and accumulations in indirect immunofluorescence after rituximab treatment. ($P < 0.001$ for both)

Conclusion: The results from our study showed that rituximab is an effective agent that can be used with systemic steroid treatment.

Key Words: Anti-desmoglein, bullous pemphigoid, pemphigus vulgaris, rituximab

Giriş

Otoimmün büllöz hastalıklar, deri ve muköz membranlarda erozyon ve/veya büller ile karakterize nadir bir hastalık grubudur (1). Otoimmün büllöz hastalıkların patofizyolojisinde, deri ve muköz membranlarda bulunan adezyon moleküllerine veya yapısal proteinlere karşı gelişen otoantikorlar bulunur (2). Otoimmün büllöz

hastalıkların sınıflandırılması, büllerin konumuna bağlıdır: intraepidermal ve subepidermal (3).

Pemfigus ve büllöz pemfigoid, otoimmün büllöz bozuklukların iki ana grubunu temsil eder (4). Pemfigus, muköz membranlarda ve deride intraepidermal büllerin oluşması ve akantoliz ile karakterize bir hastalıktır. Akantoliz, dolaşımda bulunan ve hücreler arası adezyon moleküllerine karşı gelişen immüno globulin G otoantikorları ile gelişir (5). Pemfiguslu hastalarda deride ve muköz

*Sorumlu Yazar: Ayşe Mine Gök, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Cerrahpaşa Mahallesi Kocamustafapaşa Caddesi No:34/E Fatih, İstanbul, Türkiye

E-mail: draysebayazit@gmail.com, Tel: +90 (543) 536 11 45

ORCID ID: Özge Aşkın: 0000-0003-1413-9436, Ayşe Mine Gök: 0000-0002-6744-471X, Tuğba Kevser Uzunçakmak: 0000-0001-8057-3463, Zekayi Kutlubay: 0000-0003-0809-1624

Geliş Tarihi: 15.10.2020, Kabul Tarihi: 04.01.2021

membranlarda erozyon veya büller görülür. Pemfigusun dört alt tipi bulunmaktadır: pemfigus vulgaris, pemfigus foliaceus, immüno globulin A pemfigusu ve paraneoplastik pemfigus (6).

Büllöz pemfigoid, muköz membran pemfigoidi, anti-laminin 332 pemfigoidi, pemfigoid gestasyones, Brunsting-Perry pemfigoidi ve anti-laminin gamma-1 pemfigoidi pemfigoid gruptaki hastalıklardır. Büllöz pemfigoidde, otoantikolar dermo-epidermal bileşkedeki hemidesmozomlara karşı gelişmiştir ve subepidermal bül oluşumuna neden olur (4).

Sistemik kortikosteroidler, hastalığın hızlı bir şekilde kontrol altına alınmasını sağlaması ve tedavi yanıtının devamındaki yüksek etkinliği nedeniyle pemfigus tedavisinde merkezi bir rol oynamaktadır (7). Ritüksimab ve prednizon (veya prednizolon) ile kombinasyon tedavisi, sistemik kortikosteroid monoterapisine kıyasla daha iyi sonuçlara açmıştır ve orta ile şiddetli pemfiguslu hastaların yönetiminde alternatif bir başlangıç tedavisidir (8).

Büllöz pemfigoidde topikal veya sistemik olarak uygulanan kortikosteroidler tedavinin temel taşlarıdır. Vaka raporları ve küçük vaka serileri, ritüksimabın geleneksel tedavilere dirençli büllöz pemfigoid hastaları için etkili olabileceğini göstermektedir (9,10).

Ritüksimab, spesifik olarak B lenfositlerindeki CD20 antijenine bağlanan kimerik bir IgG monoklonal antikordur. Ritüksimab'ın CD20'ye bağlanması, çeşitli mekanizmalarla B hücresi tükenmesine neden olur (11). Ritüksimab, son zamanlarda özellikle de pemfigus vulgariste sistemik kortikosteroidlerle birlikte birinci basamak tedavi olarak kullanılmaktadır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma planladıktan sonra Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan gerekli onay alınmıştır.

Bu retrospektif çalışmada 2012-2019 yılları arasında İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı büllöz hastalıklar polikliniğine başvuran ve otoimmün büllöz hastalığı nedeniyle ritüksimab tedavisi alan hastaların verileri incelenmiştir. Deri biyopsisi ve direkt immüno floresans veya indirekt immüno floresans veya anti-desmoglein 1 ve anti-desmoglein 3 ELISA testlerinin pozitifliği klinik özelliklerle birlikte otoimmün büllöz hastalık kesin tanısı için ön koşul olarak belirlendi. ELISA yöntemi ile ölçülen anti-desmoglein 1 ve anti-

desmoglein 3 seviyeleri 20 RU/mL'den büyük olduğunda anlamlı olarak kabul edildi. İndirekt immüno floresanstaki birikimler 1/10, 1/20, 1/40, 1/80, 1 /160'taki titrasyonlarda birikim olarak derecelendirildi. Ritüksimab infüzyonu 14 gün arayla iki kez 1000 mg olarak yapıldı (romatoid artrit protokolü). İnfüzyondan önce ve 3 ay sonra anti-desmoglein 1, anti-desmoglein 3 değerlerine ve indirekt immüno floresandaki birikimlere bakıldı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, tanısı, infüzyon öncesi kutanöz/mukozal(göz, ağız içi ve ürogenital mukoza) tutulum varlığı, infüzyon sayısı, anti-desmoglein 1, anti-desmoglein 3 ve indirekt immüno floresan verileri tedavi öncesi ve sonrası, tedavi yanıtları (tam yanıt: klinik olarak tüm lezyonların gerilemesi, kısmi yanıt: klinik olarak lezyonların en az %50'sinde iyileşme, yanıt yok: klinik olarak lezyonlarda %50'den az iyileşme) ve yan etkiler kaydedildi.

Çalışmadan elde edilen veriler SPSS (21.0) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde Wilcoxon Signed Ranks ve McNemar testleri kullanıldı ve p değeri 0.05'ten küçük bulunduğunda sonuç anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 28'i erkek, 57'si kadın olmak üzere toplam 85 hasta dahil edildi. Kadın erkek oranı 1:2.03 olarak saptandı. Hastaların yaş ortalaması erkeklerde 45,4±11,6, kadınlarda 49,4±13,8 yıl olarak saptandı. En genç kadın hasta 20 yaşında; en genç erkek hasta 25 yaşındaydı. En yaşlı kadın hasta 87 yaşında; en yaşlı erkek hasta 70 yaşındaydı. Hasta grubumuzun demografik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Ritüksimab infüzyonundan önce hastaların %95,2'sinde kutanöz ve/veya mukozal lezyon mevcuttu. Hastaların 79'u pemfigus vulgaris, 2'si pemfigus foliaceus, 1'i büllöz pemfigoid, 1'i muköz membran pemfigoidi, 1'i lineer IGA büllöz dermatozuna sahipti. Hastaların tanılarının dağılımı Tablo 2'de özetlenmiştir. Altmış iki hastaya bir kez, on sekiz hastaya iki kez ve beş hastaya üç kez ritüksimab infüzyonu yapılmıştı. Tedavi öncesine kıyasla tedaviden sonra anti-desmoglein 1 ve anti-desmoglein 3 değerlerinde önemli bir düşüş görüldü. (P <0.001) İndirekt immüno floresansta tedavi öncesi 77 (% 95) hastada birikim varken, tedavi sonrası 23 (% 29.4) hastada birikim mevcuttu ve birikimdeki bu azalma istatistiksel olarak anlamlıydı. (P <0,001) Tedavi sonrası 85 hastanın 26'sında (% 30,6) kısmi yanıt, 54'ünde (% 63,5) ise tam yanıt alındı, 5'inde

Table 1. Hastaların Demografik Verileri ve Hastalık Tutulumu

	Total	Erkek	Kadın
Hasta Sayısı	85	28	57
Hastaların Ortalama Yaşı (yıl)	48.1	45.4	49.4
En Genç Hasta Yaşı (yıl)	20	25	20
En Yaşlı Hasta Yaşı (yıl)	87	70	87
Deri ve/veya Mukozal Tutulum Varlığı (%)	95.2	92.8	96.4

Table 2. Hastaların Tanıları

	Total	Erkek	Kadın
Pemfigus vulgaris(hasta sayısı)	79	27	52
Pemfigus foliaceus(hasta sayısı)	2	1	1
Büllöz pemfigoid(hasta sayısı)	1	-	1
Muköz membran pemfigoidi(hasta sayısı)	2	-	2
Linear IgA büllöz dermatozu(hasta sayısı)	1	-	1

(% 5,9) ise yanıt alınamadı. Hastalar rituksimab tedavisi sırasında 10-40 mg/gün sistemik kortikosteroid almaktaydı. Ritüksimab tedavisinden sonra sistemik kortikosteroid dozları kademeli olarak azaltıldı. Sistemik metil prednizolon 1 mg/kg/gün ve azatioprin 2,5 mg/kg/gün almakta olan dirençli pemfigus vulgarisli bir hastada tedaviye rituksimab tedavisi eklendi ve hasta CMV pnömonisi nedeniyle kaybedildi. Ancak bu hasta birçok immünosupresif tedavi almakta olduğu için CMV pnömonisinden rituksimab tedavisi sorumlu tutulamadı. Bu hasta dışında rituksimab tedavisi alan hastalarda ciddi bir yan etki gözlenmedi.

Tartışma

Daha öncesinde sistemik kortikosteroidlere ve adjuvan tedaviye dirençli hastalarda veya bu tedavilerin kontrendike olduğu hastalarda tercih edilen rituksimab tedavisi, özellikle dirençli pemfigusu olan hastalarda sistemik kortikosteroidlerle birlikte kombinasyon halinde kullanılarak ilk basamak tedavi haline gelmiştir. Ritüksimab tedavisi için romatoid artrit protokolü ve lenfoma protokolü olmak üzere iki tedavi protokolü kullanılır. Lenfoma protokolü, 375 mg/m²'lik dört haftalık infüzyonu içerirken, romatoid artrit protokolünde 2 hafta arayla 1000 mg'lık iki infüzyon verilir (11). Kliniğimizde ritüksimab tedavisinde romatoid artrit protokolünü kullanmaktayız.

Pemfigus için ilk tedavi seçeneği olarak rituksimab kullanımı, yeni tanı alan pemfigus vulgaris veya pemfigus foliaceus'u olan 90 hastanın katıldığı

prospektif açık etiketli randomize kontrollü bir çalışmada araştırılmıştır. Çalışmada iki hasta grubu mevcuttu. Birinci grup intravenöz rituksimab (1. ve 14. günlerde 1000 mg, ardından 12. ve 18. aylarda 500 mg) ile oral prednizon (orta şiddetli hastalık için günde 0.5 mg/kg ve şiddetli hastalık için günde 1 mg/kg) doz üç ile altı ayda azaltılacak şekilde kullanılmaktaydı, ikinci grup tek başına oral prednizon (orta şiddetli hastalık için günde 1 mg/kg ve şiddetli hastalık için günde 1.5 mg/kg) doz 12 ile 18 ayda azaltılacak şekilde kullanılmaktaydı 24. ayda, iki grup karşılaştırıldığında, rituksimab ve prednizon tedavileri alan hasta grubundaki 46 hastanın 41'i (%89), sadece prednizon tedavisi alan hasta grubundaki 44 hastanın 15'i (%34) tam remisyona elde etmiştir. Ek olarak, rituksimab ve prednizon alan hasta grubu tam remisyona sadece prednizon alan gruba göre daha önce ulaşmıştır ve daha az şiddetli yan etki görülmüştür (12). Ek olarak, rituksimabın pemfigus tedavisinde başlangıç tedavisinde tek başına, sistemik kortikosteroid koruyucu tedavi olarak sistemik kortikosteroidlerle kombinasyon halinde veya intravenöz immünoglobulin ile birlikte başarılı kullanımı vaka raporlarında ve retrospektif vaka serilerinde gösterilmiştir (13-16).

Çalışmamızda, rituksimab tedavisinden sonra hem anti-desmoglein 1 hem de anti-desmoglein 3 seviyelerinde önemli bir düşüş gözlemledik. Toosi R ve arkadaşları tarafından yayınlanan prospektif gözlemsel çalışmada da anti-desmoglein 1 ve anti-desmoglein 3 seviyelerinde önemli bir düşüş bildirilmiştir (17). Daha önce literatürde ritüksimab tedavisi ile indirekt immunofloresansdaki birikim değişiklikleri

bildirilmemiştir Çalışmada ritüksimab tedavisi ile indirekt immüno Floresansdaki birikim anlamlı olarak azalmıştır.

Çalışmamızın sonuçları ritüksimabın sistemik steroid tedavisi ile kullanılabilen etkili bir ajan olduğunu göstermiştir.

Kaynaklar

1. van Beek Ni Zillikens D, Schmidt E. Diagnosis of Autoimmune Bullous Diseases. *J Dtsch Dermatol Ges* 2018; 16: 1077-1091.
2. Hoffman SC, Juratli HA, Eming R. Bullous Autoimmune Dermatoses. *J Dtsch Dermatol Ges* 2018; 16(11): 1339-1358.
3. Cunha PR, Barraviera SR. Autoimmune Bullous Dermatoses. *An Bras Dermatol*. Mar-Apr 2009; 84(2): 111-124.
4. Kershenovich R, Hodak E, Mimouni D. Diagnosis and Classification of Pemphigus and Bullous Pemphigoid. *Autoimmun Rev* Apr-May 2014; 13(4-5): 477-481.
5. Mihai S, Sitaru C. Immunopathology and molecular diagnosis of autoimmune bullous diseases. *J Cell Mol Med* 2007; 11(3): 462.
6. Didona D, Maglie R, Eming R, Hertl M. Pemphigus: Current and Future Therapeutic Strategies. *Front Immunol* 2019; 10: 1418. Epub 2019 Jun 25.
7. Harman KE, Brown D, Exton LS, Groves RW, Hampton PJ, Mohd Mustapa MF et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of pemphigus vulgaris 2017. *Br J Dermatol* 2017; 177(5): 1170.
8. Murrell DF, Peña S, Joly P, Marinovic B, Hashimoto T, Diaz LA et al. Diagnosis and management of pemphigus: Recommendations of an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol* 2020; 82(3): 575.
9. Kasperkiewicz M, Shimanovich I, Ludwig RJ, Rose C, Zillikens D, Schmidt E. Rituximab for treatment-refractory pemphigus and pemphigoid: a case series of 17 patients. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65(3): 552.
10. Lourari S, Herve C, Doffoel-Hantz V, Meyer N, Bulai-Livideanu C, Viraben R et al. Bullous and mucous membrane pemphigoid show a mixed response to rituximab: experience in seven patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25(10): 1238-40.
11. Sharma VK, Bhari N, Gupta S, Sahni K, Khanna N, Ramam M et al. Clinical Efficacy of Rituximab in the Treatment of Pemphigus: A Retrospective Study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2016; 82(4): 389-394.
12. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, Hebert V, Houivet E, Calbo S et al. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *Lancet* 2017; 389(10083): 2031.
13. Craythorne EE, Mufti G, DuVivier AW. Rituximab used as a first-line single agent in the treatment of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65(5): 1064.
14. Colliou N, Picard D, Caillet F, Calbo S, Le Corre S, Lim A et al. Long-term remissions of severe pemphigus after rituximab therapy are associated with prolonged failure of desmoglein B cell response. *Sci Transl Med* 2013; 5(175): 175ra30.
15. Cho YT, Lee FY, Chu CY, Wang LF. First-line combination therapy with rituximab and corticosteroids is effective and safe for pemphigus. *Acta Derm Venereol* 2014; 94(4): 472.
16. Ingen-Housz-Oro S, Valeyrie-Allanore L, Cosnes A, Ortonne N, Hùe S, Paul M et al. First-line treatment of pemphigus vulgaris with a combination of rituximab and high-potency topical corticosteroids. *JAMA Dermatol* 2015; 151(2): 200.
17. Toosi R, Mahmoudi H, Balighi K, Teimourpour A, Alaeen H, Shaghghi M et al. Efficacy and Safety of Biosimilar Rituximab in Patients With Pemphigus Vulgaris: A Prospective Observational Study. *Dermatolog Treat*. 2019 May 28:1-8.