

Prvé výsledky liečby pemphigus vulgaris rituximabom podľa aplikačných schém európskych guidelines

The First Results of the Treatment of Pemphigus vulgaris by Rituximab according to the Application Schemes of the European Guidelines

Péč, J.¹, Rajcigelová, T.¹, Ballová, A.¹, Adamicová, K.², Šuchaňová, K.³

¹Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica v Martine

²Ústav patologickej anatómie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica v Martine

³Dermatovenerologická klinika, Fakultná nemocnica F. D. Roosevelta, Banská Bystrica, Slovenská zdravotnícka univerzita Bratislava

korešpondencia: tana.pappova@gmail.com

Súhrn

Autori prezentujú výsledky liečby prvých 10 pacientov s pemphigus vulgaris liečených podľa európskych guidelines rituximabom v dávke 1,0 g i.v. celkove 2-krát. Druhá dávka rituximabu sa podáva po 14-tich dňoch od podania prvej dávky. V priebehu prvých dvoch mesiacov u všetkých pacientov kompletne regredovali prejavy pemfigu kože aj slizníc.

Autori hodnotia uvedenú liečbu ako veľmi dobrú. Ďalšiu tzv. udržiavaciu dávku 0,5 g alebo 2-krát 1,0 g rituximabu dostanú pacienti na základe ďalšieho vývoja ochorenia po nasledujúcich 6-tich mesiacoch. Klinické prejavy pemphigus vulgaris budú u všetkých takto liečených pacientov dlhodobo monitorované.

Kľúčové slová: pemphigus vulgaris, rituximab, európske guidelines

Abstract

The authors present the results of the first 10 patients with Pemphigus vulgaris treated according to the European Guidelines by Rituximab in the dose 1.0 g i.v., totalling 2x. The second dose of Rituximab is given 14 days following the first dose. During the first two months all the patients showed the complete regression of the manifestations of pemphigus of both the skin and mucous membranes.

The authors consider the given treatment as very good. The next, so-called sustainability dose 0.5 g or 2 x 1.0 g of Rituximab will be given to the patients on the basis of the next development after the following 6 months. Clinical manifestations of Pemphigus vulgaris in all the patients treated in this way will be monitored for a long time.

Key words: Pemphigus vulgaris, Rituximab, European Guidelines

Úvod

Bulózne ochorenia predstavujú širokú skupinu klinických jednotiek, ktorých charakteristickým znakom je tvorba vezikúl a búl na koži, ale aj slizniciach. Etiologicky sa jedná o autoimunitne podmienené neinfekčné dermatózy, ktorých diagnostika vychádza z klinického, histopatologického a imunologického vyšetrenia [1]. S ohľadom na klinický obraz, imunohistopatológiu a liečbu možno definovať dve základné skupiny ochorení, a to skupinu ochorení typu pemphigus a typu pemphigoid.

Ide o skupinu zriedkavých autoimunitných bulózných ochorení, ktoré postihujú kožu a sliznice. Vyznačujú sa chronickým priebehom s významnou

morbidity, pri neliečení či neadekvátnej liečbe aj mortalitou a v neposlednom rade významným poškodením kvality života [2]. Vznik typických prejavov je podmienený tvorbou autoprotílátok (zvyčajne triedy IgG) namierených proti rôznym proteínom dezmozómov tzv. adhéznym molekulám (dezmozogleínom), čo vedie k akantolyze a tvorbe vezikúl, búl, po ich perforácii k tvorbe erózií na koži, tiež na slizniciach. Na základe klinických a histopatologických charakteristík, ako aj na základe dôkazu špecifických antigénov, proti ktorým sa produkujú autoprotílátky, boli identifikované rôzne typy pemfigu. Tvorba autoprotílátok proti zložkám dezmozómov sa považuje za hlavný proces patogenézy pemfigu, kde okrem dôležitej úlohy humorálnej imunity dôležitú úlohu zohráva aj bunková imunita [3].

Pred začatím samotnej liečby sa odporúča vyšetriť krvný obraz diferenciál, hepatálne enzýmy, funkčné vyšetrenie obličiek, RTG pľúc, Mantoux a quantiferónový test, skriningové testy na hepatitídu typu B a C, HIV, tiež metodikou PCR SARS-CoV-2. Pre potenciálnu kardiotoxicitu je potrebné doplniť EKG a echokardiografiu. Ako potrebné sa ukazuje stanovenie východiskových hladín IgG, nakoľko pri nízkych sérových hladinách IgG je zvýšené riziko vzniku závažných infekcií vyvolaných rituximabom [4].

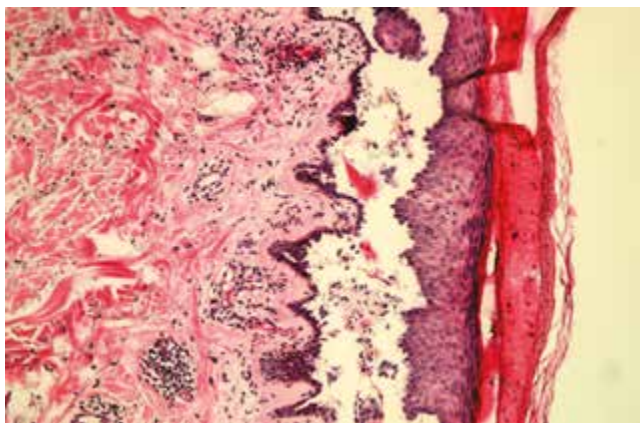
Prezentujeme prvé výsledky liečby pacientov s pemphigus vulgaris rituximabom liečebnou schémou podľa európskych guidelines (5).

Pred zahájením liečby pemphigus vulgaris a foliaceus rituximabom je vhodné vyplniť PDAI (*Pemphigus Disease Area Index*) skóre, ktorá popisuje rozsah postihnutia kože a slizníc pemfigom [6, 7], (Tabuľka č. 1).

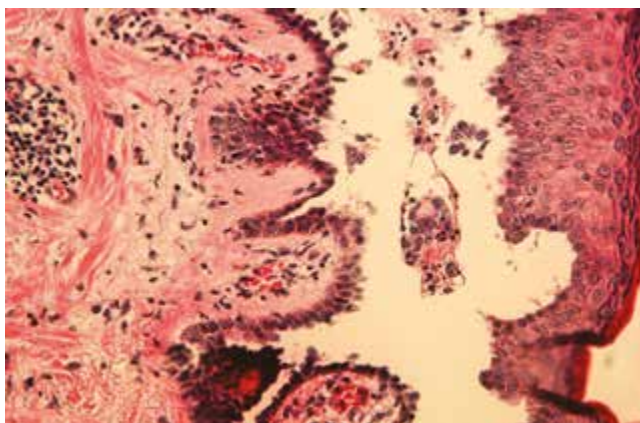
Klinický materiál a výsledky

Liečebnou schémou 1000 mg rituximabu aplikovaného v i.v. infúzii, druhý krát opakované o 14 dní, sme liečili 10 pacientov s pemphigus vulgaris. Vo všetkých prípadoch pred prvou aplikáciou rituximabu boli pacienti liečení bolusom metylprednisolónu v dávke 250 mg i.v. 3 dni, potom 125 mg i.v. 3 dni a následne 62,5 mg i.v. tri dni denne s následnou detrakciou metylprednisolónu podávaného perorálne. Pri podaní rituximabu ako premedikácia bola i.v. aplikácia 200 mg hydrokortizónu a 0,4 ml clexanu, pričom iba v deň podania rituximabu pacient neužíva kortikosteroid, ktorý užíva perorálne. Ku svojej pôvodnej perorálnej kortikosteroidnej liečbe sa vráti ihneď v nasledujúci deň. Počas podávania rituximabu (okrem dňa podania rituximabu) boli pacienti najčastejšie súčasne liečení metylprednisolónom 40 mg denne s postupnou detrakciou v priebehu nasledujúcich troch mesiacov. Všetci pacienti mali diagnostikovaný pemphigus vulgaris histologicky (Obr. 1, 2), aj priamou imunofluorescenciou, tiež vyšetrením a dokázanou pozitívitou protilátok triedy IgG proti adhéznym molekulám desmogleinu I a III metodikou ELISA (hodnotené semikvantitatívne na + až +++). Všetci pacienti mali v rámci referenčných hodnôt sérové hladiny IgG, hepatálne enzýmy, obličkové parametre aj hodnoty krvného obrazu diferenciál. Negatívny bol tiež quantiferónový test, HIV, C- vírus hepatitídy, rovnako ako aj PCR test na SARS-CoV-2. Bez patologických zmien bol aj nález RTG hrudníka rovnako ako ultrasonografia orgánov abdomenu. Pred zahájením liečby rituximabom bola aktivita ochorenia 120 bodov pre kožu, 10 bodov pre kapilícium a 120 bodov pre sliznice (Tabuľka č. 1).

Vo všetkých prípadoch v priebehu nasledujúcich 2 mesiacov došlo k úplnej redukcii prejavov pemphigus vulgaris na koži aj na slizniciach (Obr. 3).



Obr. 1 • Bulózne ochorenie kože typu pemphigus vulgaris. Ide o suprabazálny akantolytický plúzgier. V derme prevažne perivaskulárny nešpecifický lymfocytový zápalový infiltrát s prímiesou malého počtu eozinofilov (HE, obj. 20x)



Obr. 2 • Bulózne ochorenie kože typu pemphigus vulgaris – detail (HE, obj. 40x)



Obr. 3 • Klinický obraz prejavov pemphigus vulgaris u 28-ročnej pacientky (hmotnosť 62 kg, výška 178 cm) 6 mesiacov po liečbe rituximabom v dávke 2-krát 1000 mg i.v. v 14-dňovom intervale

Tabuľka č. 1 • Rozsah postihnutia kože a slizníc ochorením pemphigus vulgaris

PDAI Pemphigus Disease Area Index

KOŽA	Aktivita	Poškodenie
Lokalizácia	Erózie / vezikuly alebo buly / nový erytém	Pozápalové hyperpigmentácie / erytém sanovaných ložísk
	0: neprítomné 1: 1 – 3 lézie, len 1 >2 cm, žiadna >6 cm 2: 2 – 3 lézie, aspoň 2 >2 cm, žiadna > 6 cm 3: >3 lézie, žiadna >6 cm 5: >3 lézie, a/alebo aspoň 1 >6 cm 10: >3 lézie, a/alebo aspoň 1 >16 cm, alebo celá plocha	0: neprítomné 1: prítomné
Uši		
Nos		
Zvyšok tváre		
Krk		
Hrudník		
Brucho		
Chrbát + gluteá		
Ramená + predlaktia		
Ruky		
Stehná + predkolenia		
Nohy		
Genitál		
Celkové postihnutie kože	/ 120	/ 12
KAPILÍCIUM		
	Erózie / vezikuly alebo buly / nový erytém 0: neprítomné 1: v jednom kvadrante 2: v dvoch kvadrantoch 3: v troch kvadrantoch 5: celé kapilícium 10: aspoň 1 lézia >6 cm	Pozápalové hyperpigmentácie / erytém sanovaných ložísk 0: neprítomné 1: prítomné
Celkové postihnutie kapilícia	/ 10	/ 1
SLIZNICE		
	Erózie / vezikuly alebo buly / nový erytém 0: neprítomné 1: jedna lézia 2: 2 – 3 lézie 5: >3 lézie alebo 2 lézie >2 cm 10: kompletné postihnutie	Celkové skóre AKTIVITA (koža + kapilícium + sliznice)
		Celkové skóre POŠKODENIE (koža + kapilícium)
Oči		
Nos		
Bukálna sliznica		
Tvrde podnebie		
Mäkké podnebie		
Horné gingívy		
Dolné gingívy		
Jazyk		
Spodina ústnej dutiny		
Sliznica pier		
Nosohltan		
Anogenitál		
Celkové postihnutie slizníc	/ 120	

PDAI (Pemphigus Disease Area Index) má celkové možné skóre v rozmedzí od 0 do 263, pričom 250 bodov predstavuje AKTIVITU ochorenia (120 bodov pre kožu, 10 bodov pre kapilícium a 120 bodov pre sliznice).

Rozsah PV podľa hodnoty aktivity PDAI:

mierne	0 – 15 bodov
významné	15 – 45 bodov
rozsiahle	>45 bodov

Diskusia

Aktuálne je v EÚ aj USA odporúčaný indukčný režim rituximabu pri liečbe pemphigus vulgaris. Skladá sa z dvoch 1 g i.v. aplikovaných infúzií podaných sodstupom 14 dní v kombinácii s adekvátnou detrakciou dávky glukokortikoidov (methylprednisolón). Následný udržiavací režim pozostáva z podania rituximabu v dávke 0,5 g v i.v. infúzii v 12. a 18. mesiaci a potom každých 6 mesiacov, ak je to potrebné na základe hodnotenia klinického nálezu a monitorovania protilátok triedy IgG proti adhéznyim molekulám desmogleínu I, III. V prípade relapsu môžu pacienti dostať 1 g rituximabu, s pridaním glukokortikoidov do liečebného režimu. V prípade potreby ďalšie infúzie sa môžu podávať ≥ 16 týždňov po predchádzajúcej infúzii [5, 7]. V minulosti bola často pacientom s pemphigus vulgaris aplikovaná liečebná schéma prevzatá z onkohematológie pôvodne určená pre liečbu CD 20+ lymfómu, kedy sa podávalo 375 mg/m² každých 7 dní počas 4 týždňov liečby [8].

Pre riziko vzniku nežiaducich účinkov pred každou infúziou rituximabu sa ako premedikácia podáva antipyretikum a antihistaminikum (napr. paracetamol a bisulepín) a tiež hydrokortizon [9].

Liečba rituximabom je kontraindikovaná u pacientov s aktívnymi závažnými infekciami, závažným zlyhávaním srdca (trieda IV podľa New York Heart Association) a u pacientov ťažko imunosuprimovaných [5].

Liečebný efekt rituximabu u našich 10-tich pacientov s pemphigus vulgaris bol veľmi dobrý. Išlo však iba o krátku dobu (2 mesiace) sledovania ďalšieho vývoja pemfigu po ukončení liečby.

Záver

Ukazuje sa, že liečba rituximabom v iniciačnej dávke 2-krát 1,0 g podané v intravenózne infúzii v 14-dňovom intervale je účinná. Pacienti takto liečení však musia byť aj naďalej dlhodobo sledovaní. V prípade potreby podľa európskych guidelines liečby pemphigus vulgaris a foliaceus môžu byť s odstupom času aplikované ďalšie dávky rituximabu. Predpokladá sa, že uvedená liečebná schéma pemphigus vulgaris rituximabom na základe nových poznatkov bude ďalej upravená.

Literatúra

1. Laskaris SG. Pocket atlas of oral diseases, 2nd ed.; New York: Thieme, 2006. ISBN 1-58890-249-8.
2. Hsu DY, et al. Comorbidities and inpatient mortality for pemphigus in the U.S.A. *Brit J Dermatol* 2016; 174(6): 1290-1298. ISSN 0007-0963.
3. Amber K, et al. Autoreactive T cells in the immune pathogenesis of pemphigus vulgaris. *Experimental Dermatol* 2013; 22(11), 699-704. ISSN 09066705.
4. Bubna A. Rituximab in dermatology: Revisited. *Indian J Drugs in Dermatol* [online] 2020; 6(1) [cit. 2021-8-9]. ISSN 2455-3972. Dostupné z: <https://www.ijdd.in/text.asp?2020/6/1/5/287443>.
5. Joly P, Horvath B, Patsatsi A, et al. Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by european academy of dermatology and venereology (EADV). *Guidelines JEADV* 2020;34:1900-1913.
6. Boulard C, Duvert Lehenbre S, Picard-Dahan C, Kern JS, Zambruno G, Feliciani C, Marinovic B, Vabres P, Borradori L, Prost-Squarcioni C, Labeille B, Richard MA, Ingen-Housz-Oro S, Houivet E, Werth VP, Murrell DF, Hertl M, Benichou J, Joly P. International Pemphigus Study Group. Calculation of cut-off values based on the Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score (ABSIS) and Pemphigus Disease Area Index (PDAI) pemphigus scoring systems for defining moderate, significant and extensive types of pemphigus. *Br J Dermatol* 2016;175(1):142-149. doi: 10.1111/bjd.14405.
7. Šuchaňová K, Urbanček S, Péc J. Rituximab v liečbe pemphigus vulgaris. *LDVO* 2021;4: 11-15.
8. Cholera M, Chainani-Wu N. Management of Pemphigus Vulgaris. *Advanc Therapy* [online]. 2016; 33(6): 910-958 [cit. 2021-7-9]. ISSN 0741-238X. Dostupné z: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs12325-016-0343-4.pdf>.
9. SPC. Mabthera 500 mg infúzny koncentrát [online]. 2019 [cit. 2021-08-12]. Dostupné z: https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/mabthera-500-mg-infuzny-koncentrat-94688.html#10_0.