

PEMFIGUS TEDAVİSİNDE RİTUKSİMAB KULLANIMI

RITUXIMAB USE IN PEMPHIGUS TREATMENT

Bengü Gerçekler Türk*, Ecem Bulut**

*Doç. Dr., ** Araş.Gör. Dr. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı
Yazışma Adresi: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İzmir.
e-posta: bengugerceker@yahoo.com
Çıkar çatışması: Bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

ABSTRACT

Rituximab is a cytolytic monoclonal chimeric antibody which binds to CD20 antigen found on the surface of mature B cells. Rituximab is indicated for the treatment of patients with non-Hodgkin's lymphoma, chronic lymphocytic leukemia, rheumatoid arthritis, microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis (Wegener's Granulomatosis). Recently, rituximab has been used for the treatment of many autoimmune diseases and in the treatment of pemphigus since 2001 when the conventional therapy fails or contraindicated. Rituximab which is presently faced as the third-line therapy agent in the treatment guidelines, seems to replace to the first-line therapy of pemphigus in the near future. In this review, in the light of the current studies the data about the use of rituximab in patients with pemphigus and principles of its usage are discussed.

Key words: Pemphigus, treatment, rituximab

ÖZET

Ritüksimab matür B hücrelerinin yüzeyinde bulunan CD20 antijenine bağlanan, sitolitik etkili, Ig G yapısında, kimerik, monoklonal bir antikordur. Ritüksimab non-Hodgkin lenfoma, kronik lenfositik lösemi, romatoid artrit, mikroskobik polianjitis ve granülomatöz polianjitis (Wegener Granülomatozu'nda) tedavisinde endikedir. Günümüzde çok sayıda otoimmün hastalık tedavisinde ve 2001 yılından beri de pemfigusta kullanılmaktadır. Pemfigus tedavi rehberlerinde şimdilik üçüncü basamak tedavi ajanı olarak karşımıza çıkan ritüksimab yakın gelecekte pemfigusun birinci basamak tedavisinde yerini alacak gibi gözükmektedir. Bu derlemede güncel bilgiler ışığında pemfiguslu olgularda ritüksimab kullanımı ile ilgili veriler ve kullanım ilkeleri ele alınmıştır.

Anahtar Sözcükler: Pemfigus, tedavi, ritüksimab

GİRİŞ

Pemfigus deri ve mukozaları etkileyerek hayatı tehdit edebilen otoimmün büllü bir hastalıktır. Pemfigus patogenezinin epidermal adezyon moleküllerine karşı gelişen (başlıca anti desmoglein-1, anti desmoglein-3) otoantikolar sorumlu tutulmaktadır. Pemfigusun konvansiyonel tedavisinde ve tedavi rehberlerinde patolojik otoantikör sentezini baskılamak amacıyla birinci basamakta sistemik kortikosteroidler önerilmekte, kortikosteroidlerin uzun süreli yan etkilerinden hastayı korumak adına bu tedavinin yanına etkinlikleri konusunda güçlü kanıtlar olmamasına karşın birinci basamak adjuvan tedavi ajanlarının (azatiyopürin, mikofenolat mofetil, mikofenolat sodyum) eklenmesi önerilmektedir.^{1,2} Adjuvan tedavi ajanlarının tedaviye eklenmesi her hastada aynı etkinliği sağlayamamakta, steroid dozunun kademeli azaltıldığı dönemde relapslar gelişebilmekte ve bu hastalarda adjuvan immunsupresif ajanların uzun süreli kullanımını söz konusu olabilmektedir. Steroidlerin uzun süreli kullanımının yol açtığı yan etkiler (osteonekroz, osteoporoz, hipertansiyon, diabetes mellitus, depresyon, steroid ilişkili fenotipik değişiklikler gibi) yanı sıra adjuvan immunsupresiflerin yol açtığı yan etkilerin de tabloya eklenmesiyle pemfigus hastalığının etkili tedavisi elde edilse bile kronik immunsupresif tedavinin yan etkilerinin kümelenmediği hastalık kontrolü ortaya çıkmakta, bu durum hem hasta hem de onu izleyen hekim için yorucu bir süreç olabilmektedir.

Rituksimab matür B hücrelerinin yüzeyinde bulunan CD20 antijenine karşı geliştirilmiş fare Fab, insan Fc kısmından oluşan IgG1 yapısında, kimerik, monoklonal bir antikördür. İlk olarak 1997 yılında folliküler B hücreli lenfomada kullanılan rituksimab, non-Hodgkin lenfoma (NHL), kronik lenfositik lösemi (KLL), romatoid artrit (RA), mikroskobik polianjitis (MPA) ve granülomatöz

polianjitiste (GPA) (Wegener Granülomatozu'nda) endikasyon dahilinde kullanılmaktadır.³ Günümüzde birçok otoimmün hastalığın tedavisinde ve 2001 yılından beri de başta pemfigus olmak üzere konvansiyonel tedavilere yanıtız ya da konvansiyonel tedavi ajanlarının kontrendike olduğu durumlarda endikasyon dışı olarak kullanılmaktadır. Otoimmün büllü hastalıkların tedavisinde hızla önemli bir yer almaya başlamıştır.⁴ Pemfigus tedavi rehberlerinde şimdilik üçüncü basamakta yer alan rituksimab, pemfigus tedavisinde patolojik otoantikör sentezinde rol oynayan matür B hücrelerini hedef almakta olup yakın gelecekte hastalığın birinci basamak tedavisinde yerini alacak gibi gözükmektedir.⁵⁻⁸

Rituksimab etki mekanizması

B hücrelerine özgü CD20 molekülü, transmembran yerleşimli glikoprotein yapıda bir yüzey antijenidir. Rituksimabın B hücrelerinin yüzeyindeki CD 20 molekülüne bağlanmasını takiben B hücrelerinde apoptoz tetiklenmektedir. İlaç B hücreleri üzerine başlıca sitotoksik etki gösterir. Sitotoksik etkisi; antikör bağımlı sitotoksisite veya kompleman bağımlı sitotoksisite üzerinden gerçekleşir. Antikör bağımlı sitotoksisite gelişiminde, rituksimabın Fc kısmı doğal öldürücü hücreler (Natural killer hücreler), monosit ve makrofajlar üzerindeki Fc gamma reseptörü ile etkileşir ve bu yolla uyarılan hücreler direk sitotoksik etki gösterir. Ayrıca Fc aracılı opsonizasyon nedeniyle monosit ya da makrofajlar B hücrelerini fagosite etmektedirler. Kompleman bağımlı sitotoksisite rituksimabın Fc kısmının C1q ile bağlanarak klasik kompleman yolunu aktive etmesi ile ortaya çıkmaktadır. Bunun sonucunda patojen antikör seviyesinde düşüş sağlanır.^{9,10}

CD20 molekülü B hücre gelişim basamaklarında tüm B hücreleri tarafınca eksprese edilmemektedir. Pre-B, aktive B ve bellek hücrelerinde CD20 mevcut iken, pro-B, kök hücreler ve plazma hücreleri

yüzeyinde CD20 molekülü bulunmaz. Yani rituksimab başlıca matür B hücrelerini hedef alır, kemik iliğindeki kök hücreler tedaviden etkilenmez. B hücre sayısı bu kök hücreler sayesinde 6 ay-1 yıl içinde normale döner. Plazma hücreleri de etkilenmediği için serum IgG seviyesinde düşüş sıklıkla gözlenmez.¹¹

Periferik kandaki CD20+ B hücre sayısındaki düşüş rituksimab infüzyonu ile başlar ve iki hafta içinde B hücre sayısı ölçülemeyecek seviyelere geriler. Rituksimabın antiproliferatif etkisi, B hücreleri yanı sıra T hücrelerini de etkiler. B hücre apopitozunu takiben gelişen anti-desmoglein (DSG)-3 antikör düzeyindeki azalmaya ikincil olarak DSG-3'e özgü otoreaktif CD4+ T hücre sayısında da azalma gözlenir. Rituksimab infüzyonundan 1 ay sonra DSG-3'e spesifik IL-4 üreten Th2 hücrelerinin ve IFN-gama üreten Th1 hücrelerinin seviyeleri düşer. Bu düşüş B hücre sayısındaki düşüş ile korele şekilde 6-12 ay civarında devam eder. Ancak relaps gelişen hastaların kanında anti DSG-3 IgG'lerin tespit edilmesi desmogleine karşı patojen B hücre cevabındaki azalmanın geçici olduğunu ortaya koymuştur.^{12,13}

Tedavinin başlangıcından sonra B hücre sayısı normal seviyelere dönmektedir. Ancak bu olguların bir kısmında patojenik otoantikör üretimi gözlenmemektedir. Pemfiguslu olgularda rituksimab sonrası B hücre sayılarının değerlendirildiği prospektif bir çalışmada olguların % 69'unda B hücre sayısındaki düşüklüğün bir yıl boyunca ve %21,4 olguda iki yıla kadar uzadığı gösterilmiştir.¹⁴ Ancak B hücre sayısının normale döndüğü olguların bir kısmında relaps görülmemesi, rituksimabın uzamış etkinliğe sahip olduğunu göstermiştir. Bu uzamış etkinliğin ilacın B hücre altgruplarında yaptığı modifikasyondan kaynaklandığı düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada 22 hasta rituksimab tedavisi sonrasında 79 ay izlenmiştir. Hastaların 13'ünde tam remisyona, 9'unda kısmi remisyona sağlanmıştır. Hastaların izleminde

CD19(+)/CD27(-) naif B hücre/CD19(+)/CD27(+) hafıza B hücre oranında anlamlı artış saptanmıştır. Tam remisyona sağlanan hastalarda kısmi remisyona sağlanana oranla geçici B hücre ve IL-10 salgılayan regülatör B hücre sayıları 4 kat yüksek saptanmıştır. Ayrıca tam remisyona sağlanan hastalarda desmogleine spesifik IgG'lerin dolaşımdan kaybolduğu gözlenmiştir. Sonuç olarak rituksimab sonrası B hücre sayıları kantitatif olarak aynı seviyelere dönse bile naif B hücrelerinin patolojik otoantikör üretiminden sorumlu hafıza B hücrelerine oranının artışıyla B hücrelerinin kalitatif olarak değişim gösterdiği ortaya konmuştur.¹⁵

Ritüksimab tedavisi öncesi hastanın değerlendirilmesi

Pemfigus tedavisinde rituksimab; konvansiyonel ilaç tedavisine yanıtızsız, konvansiyonel tedaviler altındayken nüks eden, konvansiyonel tedavilerin kontrendike olduğu olgularda ya da ciddi yan etkiler nedeniyle bu tedavilerin sonlandırılması gereken durumlarda kullanılabilir. Birinci basamak tedavi ajanı olarak kullanılması ise tartışılmaktadır.

Ritüksimab tedavisine başlamadan önce hastalardan hemogram, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, akciğer grafisi, tüberkülin deri testi, viral enfeksiyon taraması (HbsAg, Anti-Hbc, Anti-HCV, HIV), elektrokardiyografi ve kardiyak problemleri varsa gereğinde ekokardiyografi istenmelidir (Tablo 1). Anti Hbc pozitifliği saptanan olgularda HBV DNA viral yük değerlendirilmelidir. Viral yük pozitifliği ve/veya HbsAg pozitifliği saptanan olgular HBV için profilaktik tedavi almalıdır. Viral yükü negatif ancak anti Hbc pozitif olgularda da aralıklı viral yük takibi önerilmektedir.

Lenfomalı olgularda rituksimabın tüberküloz riskini arttırmadığı gözlenmiştir. Ritüksimab kullanım ilkelerini kanıta dayalı şekilde değerlendiren konsensus tüberküloz

taraması gerekmediğini bu konuda yeterli kanıt olmadığını belirtse de ¹⁶, Avrupa Romatoloji Derneği tedavi kılavuzunda rituksimab öncesi tüberküloz taraması önerilmektedir.¹⁷ Hâli hazırda ülkemizde steroid öncesi zaten tüberkülin duyarlılığını değerlendirmiş olmamız gerekmektedir. Enfeksiyon riskini öngörmek açısından her infüzyon öncesi IgG seviyesi ölçümü önerilmektedir. B19 hücre sayısı takibi tedavi etkinliğini ve relaps zamanını öngörmek açısından kullanılabilir, ancak pratikte yeri yoktur.

Yaş grubuna göre endike aşuların tedaviden bir ay önce tamamlanması önerilmektedir. Tedavi öncesi önerilen aşular pnömokok, influenza, riskli grupta ise hepatit B ve her 10 yılda bir tetanoz aşularıdır.^{16,17}

Hastalık şiddet skorunun ve yaşam kalite ölçüm anketlerinin tedavi öncesi yapılması tedavi yanıtının objektif değerlendirilmesi açısından fayda sağlayacaktır.

Tablo 1. Rituksimab öncesi hastanın değerlendirilmesi

Ritüksimab öncesi hastanın değerlendirilmesi
Hemogram,
Biyokimya (Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler)
Akciğer grafisi
Tüberkülin deri testi*
Viral enfeksiyon taraması (HbsAg, Anti-Hbc, Anti-HCV, Anti HIV),
Elektrokardiyografi
Anti Desmoglein 1 ve Anti desmoglein 3 antikör düzeyleri
Ekokardiyografi
İmmünglobülin G değeri**
B19 sayısı***

*Romatologlar arasında tartışmalıdır. **Enfeksiyon için riskli hastayı belirlemek adına önerilmektedir. ***B19 sayısı, relaps zamanını öngörmek açısından izlemde kullanılabilir.

Ritüksimab tedavi protokolleri

1.Lenfoma protokolü (LP): 375 mg/m² haftada 1 kez olmak üzere 4 doz uygulanır.

2.Romatoid artrit protokolü (RAP): 15 gün ara ile 1 gr/gün rituksimab, 2 doz infüzyon şeklinde uygulanır.

3.Modifiye Protokoller: Düşük doz uygulamalar, immunoabsorpsiyon ve/veya başlıca IVIG ile kombinasyon rejimlerini içerir. Bu protokollerin bir kısmı ilgili çalışmalar bölümünde detaylandırılmıştır.

Klinik pratikte dermatologlar tarafından romatoid artrit protokolü daha çok tercih edilmektedir.⁶

Dirençli oral mukoza lezyonlarına intralezyonel rituksimab uygulanması ile de başarılı sonuçlar bildirilmiştir.¹⁸

Pemfigus tedavisinde rituksimabın etkinliği ile ilgili çalışmalar

Pemfigus tedavisinde rituksimabın ilk kez kullanıldığı 2001'den bu yana özellikle standart tedavilere yanıt vermeyen hastalardaki başarılı sonuçları sayıları giderek artan bilimsel çalışmalarda paylaşılmıştır.¹⁹

Birinci basamak tedavide rituksimab (15 gün ara ile 1000 mg, 12. ve 18. ayda 500 mg) ve kısa süreli sistemik steroid kombinasyonu (orta şiddetli vakalarda 3 ay boyunca, şiddetli vakalarda 6 ay boyunca) ile tek başına sistemik steroid kullanımı karşılaştırıldığında (orta şiddetli vakalarda 12 ay boyunca, şiddetli vakalarda 18 ay boyunca) kombine tedavinin daha etkili ve güvenli olup hızlı steroid doz düşümüne izin vermesi sayesinde daha az sayıda yan etkiye yol açtığı gözlenmiştir. Joly ve arkadaşlarının yürüttüğü bu çalışmada ikinci yılın sonunda %89 olguda tedavisiz tam remisyon elde edilirken tek başına steroid alan grupta bu oran %34 olarak bildirilmiştir (p<0.0001). Tam remisyon sağlanan bu olgularda üçüncü yılında sonunda rituksimab grubunda bir olguda relaps (%2, 1/41), sadece steroid alan grupta ise dört olguda relaps saptanmıştır (% 27, 4/15).⁵

Sistemik kortikosteroidin kontrendike olduğu orta ve şiddetli pemfigus vulgaris

hastalarında birinci basamak tedavide rituksimab ile yüksek potens topikal kortikosteroidin etkili kombinasyonu ile hastalık kontrol altına alınabilmiştir.²⁰

Prospektif, çok merkezli, bir çalışmada (Fransa deneyimi) standart tedavilere yanıtız 21 hastaya (14 pemfigus vulgaris, 7 pemfigus foliaceus) bir kür (375 mg/m²/hf dozunda, 4 hafta) rituksimab infüzyonu uygulanmıştır. Hastaların %86'sında 3 ay içinde tam remisyona gelişmiştir. Bu hastaların yarısından fazlasında remisyona iki yılı aşan süreler boyunca sürmüş ve sistemik kortikosteroid ihtiyacını ortadan kaldıran adjuvan etki gözlenmiştir. Hastaların %45'inde ortalama 19. Ayda relaps gelişmiştir. Yan etki açısından değerlendirildiğinde iki hastanın birinde pyelonefrit gelişirken diğerinde fatal seyreden sepsis tablosu ortaya çıkmıştır.⁷

Tek merkezli, 42 hastanın yer aldığı bir çalışmada (İtalya deneyimi) hastalar rituksimab tedavisi sonrasında 5 yıl boyunca izlenmiştir. Tedavi protokolü 15 gün ara ile 2 defa 1000 mg/gün, relapslarda ek olarak tek doz 500 mg/gün rituksimab şeklindeki uygulanmış, sistemik steroidler altı ay içinde sonlandırılmıştır. Rituksimabın başka bir immunsupresif ajana ihtiyaç göstermeksizin uzun süreli remisyona sağladığı bildirilmiştir.²¹

Ritüksimabın pemfigustaki etkinliğine dair 36 hastalık bir başka retrospektif analiz (Almanya deneyimi) özellikle dirençli hastalarda etkili ve görece olarak güvenli bir adjuvan olduğunu göstermiştir.²²

Uzun ve arkadaşları, Türkiye'den ilk defa pemfigus vulgariste rituksimab kullanım sonuçlarını bildirmişlerdir. Rituksimab tedavisi alan 29 olgu tedavi yanıtı, klinik remisyona süresi, seroloji yanıtı ve yan etki açısından ortalama 17.48±13.18 ay boyunca izlenmiştir. Ritüksimab tedavisinin steroid ihtiyacını anlamlı biçimde azalttığı gözlenmiştir. İzlem süresi sonunda hastaların %96,2'si adjuvan tedavi altında ya da tedavisiz tam remisyona ulaşmıştır.

Hastaların %44,4'ünde ortalama 13,1±4,7 ay sonra relaps görülmüştür ve ek rituksimab infüzyonları ile kontrol altına alınmıştır. İlk tedaviden sonraki 3 ay içinde otoantikör düzeylerinde klinik yanıtla korele şekilde hızlı bir düşüş sağlanırken 3-6 ay arası süreçte titrelerde yavaş ancak progresif düşüş devam etmiştir. Altı-12 aylık izlemde ise titrelerde artış gözlenmiş, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Yan etki olarak 29 hastanın 12'sinde orta şiddette infüzyon reaksiyonları görülmüştür, hiçbirini infüzyonu kesmeyi gerektirmemiştir. Bir hasta rituksimab infüzyonundan 1 hafta sonra tromboembolik olay nedeniyle ex olmuştur. Bu hasta immobil, uzun zamandır yatak yarası ve kardiyak problemleri olan bir hastadır. Tromboembolik olay daha çok bu risk faktörleri ile ilişkilendirilmiştir. Sonuç olarak Uzun ve arkadaşları PV tedavisinde rituksimabı uzun süreli remisyona sağlama ve steroidden koruyucu özelliği nedeniyle yararlı ve görece güvenli bulmuştur.²³

Bir çalışmada 23 pemfigus hastası iki gruba ayrılarak rituksimab ile tedavi edilmiştir. Birinci grup şiddetli hastalığa sahip pemfigus hastalarından (n:10) olup haftalık 375 mg/m² rituksimab, üç ya da dört doz alırken ikinci grup ılımlı-orta şiddette pemfigus hastaları (n:13) olup aynı dozda iki infüzyon rituksimab ile tedavi edilmiştir. İlk grupta altı hastada (%60) tam remisyona, 4 hastada (%40) kısmi remisyona sağlanmıştır. İkinci gruptaki 13 hastanın 9'unda (%69.2) tam remisyona, 4'ünde (%30,8) kısmi remisyona (ek tedavi ile) sağlanmıştır. İzlem sürecinde birinci grupta 5 hastada (%50), ikinci grupta 3 hastada (%23) relaps saptanmış; ciddi bir yan etki ile karşılaşılmaştır. Bu çalışmada rituksimabın sadece ciddi pemfigus hastalarında değil, düşük dozlarda ortalımlı pemfigus hastalarında da etkili ve güvenli olabileceği gösterilmiştir.²⁴

Yapılan başka bir retrospektif çalışmada 47 hasta 0. ve 15. günlerde 1000 mg rituksimab ile tedavi edilmiş. İlk siklus sonrasında %76

oranında remisyon sağlanmıştır. Rituksimab ilk siklus uygulanmasından 6 ay sonra tam remisyona ulaşamayan hastalara ek doz uygulanmış ve tekrarlayan siklus ile remisyon oranı %91'e yükselmiştir. Ortalama sekizinci ayda %22 oranında relaps saptanmış, relaps saptanan hastalar yeniden rituksimab ile tedavi edilmiş ve bu hastaların %75'inde yeniden remisyon sağlanmıştır. Yan etki profili diğer çalışmalar ile benzer iken, dört hastada infüzyondan hemen sonra pemfigus alevlenmesi gözlenmiştir. Bu çalışma ile tek siklus rituksimab tedavisi sonrasında remisyon sağlanan hastalarda relaps olduğunda tekrarlayan uygulamaların faydalı olduğu görülmüştür.²⁵

Rituksimab tedavisi sonrasında nüks görülen hastalarda uygulama tekrarlandığında tam remisyon elde edilebilmektedir. Bu nedenle rituksimab sonrası alevlenme ya da yakın zamanda relaps geliştiren hastalar "rituksimab-dirençli" olarak kabul edilmemelidir.⁷

Yapılan randomize, karşılaştırmalı, gözlemci kör bir çalışmada yüksek ve düşük doz rituksimab tedavisi alan hastaların klinik ve immünolojik sonuçları karşılaştırılmıştır. Yirmi iki hastanın 11'ine 15 gün ara ile 1000 mg rituksimab, diğer 11'ine 15 gün ara ile 500 mg rituksimab tedavisi verilmiştir. 1000 mg ile tedavi edilen grupta hastalık şiddetindeki azalmanın anlamlı derecede fazla olduğu, azatiyopürin kümülatif dozunun ise 500 mg ile tedavi edilen grupta 1000 mg ile tedavi edilen gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenmiştir. ELİSA ile ölçülen DSG-1, DSG-3 düzeylerinde sadece 1000 mg ile tedavi edilen grupta anlamlı azalma saptanmıştır. B hücrelerinde yeniden artış 500 mg ile tedavi edilen grupta daha erken görülmüştür. Az sayıda klinik ve immünolojik parametre ile yapılan değerlendirmeye göre yüksek doz rituksimab tedavisi ile daha anlamlı sonuçlar elde edilmektedir.²⁶

Dört çalışmadaki toplam 51 hastada modifiye protokoller değerlendirilmiştir. İlk çalışmada, 6 hastaya 375 mg/m² dozunda rituksimab 8 hafta boyunca haftada 1 kez, sonrasında da 4 ay ayda tek doz olarak verilmiştir. Tüm hastalarda tedavisiz tam remisyon sağlanmıştır.²⁷ İkinci çalışmada 25 hastada 2 farklı protokol kullanılmış; ilk gruba 375 mg/m² dozunda rituksimab haftada bir, 2 infüzyon şeklinde verilmiştir. Bu hastaların yarısında tam remisyon, diğer yarısında kısmi remisyon saptanmıştır. 25 hastanın diğer yarısına ise 375 mg/m² dozunda rituksimab haftada bir, üç ya da daha fazla haftalık infüzyon uygulanmış ve bu hastaların %90'unda tam remisyon, %10'unda kısmi remisyon saptanmıştır.²⁸ Üçüncü çalışmada, 12 hastaya 500 mg dozunda 2 hafta ara ile rituksimab uygulanmış ve hastaların 6'sında tam remisyon, diğer 6'sında kısmi remisyon sağlanmıştır.²⁹ Dördüncü çalışmada, 8 hastanın 4'üne romatoid artrit protokolünde 1000 mg rituksimab verilmiş, 4 hastanın 2'sinde tam remisyon diğer 2'sinde kısmi remisyon saptanmış. Bir hastaya 2 hafta ara ile 500 mg rituksimab infüze edilmiş ve tam remisyon saptanmıştır. Kalan 3 hastaya lenfoma protokolü uygulanmış; 2 hastada tam, 1 hastada kısmi remisyon saptanmıştır.³⁰ Modifiye protokoller ile tedavi edilen 51 hastanın, 18'inde (%35.3) ortalama 18.75 ay sonra relaps ortaya çıkmış. Relaps ortaya çıkan hastaların yarısı iki siklus rituksimab ile tedavi edilmiş ve tam remisyon sağlanmıştır. Üç hastada (%5.8) ciddi yan etki bildirilmiştir. Hastaların birinde ölümle sonuçlanan gastrik perforasyon ortaya çıkarken, bir hastada kardiyak komplikasyon diğerinde ise nötropeni ile sepsis tablosu ortaya çıkmıştır.³¹

Ahmed ve arkadaşları 2006 yılında vücut yüzey alanının en az %30'u tutulmuş, üç ya da daha fazla mukozal tutulumu mevcut olan, konvansiyonel tedavilere yanıtız 11 pemfigus vulgaris hastasında modifiye bir tedavi protokolü uyguladıklarını bildirmişlerdir. Hastalara rituksimab

tedavisinden önce IVIG 2 gr/kg/siklus uygulanmış, akabinde ya da birkaç hafta sonra rituksimab infüzyonu başlanmıştır. IVIG tedavisine aylık devam edilmiştir. Hastalara birinci fazda 375 mg/m² dozunda rituksimab 8 hafta boyunca haftalık olarak, sonrasında ise 4 ay daha ayda bir kez 375 mg/m² dozunda uygulanmıştır. Bu protokol ile patojenik antikor üretimi yapan B hücrelerinin tamamen eliminasyonu amaçlanmıştır. İVİG uygulaması ile de immünprofilaksi ve immun sistemin yeniden restorasyonu hedeflenmiştir. CD20⁺ B hücre sayısı %15 ve üzerine çıkana dek İVİG ile immünprofilaksiye devam edilmiştir. Faz 2 süresi B hücre popülasyonu yeniden oluşma zaman farklılığı nedeniyle olgularda değişken seyretmiştir. Faz 3’de immün regülasyonun restorasyonunu kolaylaştırmak ve desteklemek amacıyla İVİG 6, 8, 10, 12 ve 16 haftalık aralıklarla uygulanmıştır. Sonuç olarak, ortalama 3,2 haftada klinik yanıt ortaya çıkmıştır. Tam yanıt ise ortalama 7,4 haftada görülmüştür. Ancak 11 hastanın ikisinde başlangıç tedavisinden sonra relaps olmuştur. Bu nedenle relaps olan hastalardan birine ek bir doz rituksimab, diğerine ek iki doz rituksimab verilmiş ve remisyon sağlanmıştır. Diğer 9 hastada lezyonlar hızla gerilemiş ve 22-37 ay arası süren bir klinik remisyon elde edilmiştir. Hastaların hepsinde prednizolon dahil tüm immünsüpresif ilaçlar rituksimab tedavisi sonlandırılmadan önce kesilmiştir. 2016 yılında ise bu hastalardan 10’unun 7 yıllık izlem sonuçları bildirilmiştir. Son rituksimab tedavisinden sonra hastalar ortalama 86.08 ay izlenmiştir ve hastaların tümü bu süreçte tam remisyonda seyretmiştir. Relaps, enfeksiyon ve hospitalizasyon bildirilmemiştir. Dirençli pemfigus vulgaris hastalarında rituksimab ile İVİG kombinasyonunun etkili olabildiği bu çalışmada gösterilmiştir.^{32,33} Bu protokolün büllöz pemfigoidli olgularda da kür sağladığı gösterilmiştir. Otoimmün iki hastalığın tedavisinde kür sağlayabilen bir protokol olması açısından ayrı bir önem taşımakta olup diğer otoimmün

hastalıklarda kür sağlayabilir mi sorusunu akıllara getirmektedir. Ancak protokolün maliyeti hem bu konuda kontrollü çalışma yapılabilmesini hem de pratikte uygulanabilirliğini engelleyen en önemli faktördür.³⁴

Ritüksimab tedavisi sonrasında uzun dönem izlem sonuçlarını içeren çalışmada 45 dirençli PV hastası iki yıldan uzun süre izlenmiştir. Çalışma sonucunda hastalığın ilk bir yılında ve yüksek doz rituksimab tedavisi alan hastalarda daha iyi sonuçların gözlendiği bildirilmiştir.³⁵

Pemfigusta LP ile RAP arasında etkinlik ve yan etki açısından farklılık var mı?

Bu konuda yapılmış prospektif karşılaştırmalı veri yoktur. Mevcut bilgiler literatürde rituksimab alan pemfigus olgularının retrospektif olarak derlendiği bir çalışmadan elde edilmiştir. Farklı protokolleri alan hastalar değerlendirilmiş, 499 hasta RAP, LP ve modifiye protokol alanlar olarak gruplanmış ve karşılaştırılmıştır. RAP ile tedavi edilen hastalarda LP ile tedavi edilenlere oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ek immünsüpresif tedavi ihtiyacı ortadan kalkmıştır. Tedavisiz tam remisyon sağlanan hasta sayısı RAP ile tedavi edilen grupta daha fazla saptanmıştır. Ritüksimab tedavisi tamamlandıktan sonra LP alıp ek tedavi ihtiyacı olan hastalar (%60) sadece steroid ya da steroid ve immünsüpresif ajanı birlikte kullanmışlardır. RAP alıp ek tedavi ihtiyacı olan hastalar (%40) ise daha çok sadece immünsüpresif ajan kullanmışlardır. Relaps oranları LP %40, RAP %67 gözlenmiştir. Relaps zamanları lenfoma grubunda 16.9 ay, romatoid artrit grubunda 15.7 ay olarak bildirilmiş olup relaps süreleri benzer bulunmuştur. Ek rituksimab infüzyon ihtiyacı lenfoma grubunda %25, romatoid artrit grubunda %85.6 gözlenmiştir. Ciddi yan etki ve ölüm insidansı her iki grupta benzer (%1-1.6) saptanmıştır. Sonuç olarak rituksimaba klinik yanıt en geç 6 hafta içinde %90-95 oranında görülmüş, tam remisyon 3-4 ayda

ortaya çıkmıştır. Hastaların çoğu konvansiyonel immunsupresif tedaviyi rituksimab tedavisi boyunca ve sonrasında almışlardır. Relaps oranları %50 ve üzerinde seyretmiştir.³⁶

Ritüksimab uygulanan hastalarda idamede düzenli reinfüzyon gerekir mi?

Tekrarlayan ritüksimab uygulamaları ile hastalık yanıtında giderek artan bir etkinlik sağlanabilmektedir.³⁷ Ancak ritüksimabın en son infüzyondan 6 ay öncesinde tekrarı önerilmemektedir.¹⁶

Ritüksimabın profilaktik uygulanmasının yararını değerlendirmek için yapılan bir çalışmada 19 hastaya lenfoma protokolünde ritüksimab uygulanmıştır. Bu hastaların dokuzuna remisyonda olmalarına rağmen 6. ayda profilaktik ritüksimab uygulanmıştır. Profilaktik infüzyon alan dokuz hastadan beşinde (%55.5), almayan 10 hastanın üçünde (%30) relaps görülmüştür. On dokuz hastalık bu pilot çalışmada profilaktik ritüksimab infüzyonunun ek fayda sağlamadığı gözlenmiştir.³⁸ Bu nedenle tedavi ihtiyacı ortaya çıktıkça reinfüzyon önerilmektedir. Joly ve arkadaşları ise birinci basamakta 3-6 aylık sistemik steroid ile birlikte ritüksimab kullandıkları prospektif randomize çalışmalarında, RAP takiben 12. ayda ve 18. ayda 500 mg ek ritüksimab uygulamasının ikinci yılın sonunda olgularda %89 oranında tedavisiz tam remisyon sağladığını göstermiştir. Çalışmalarında üçüncü yılın sonunda bu protokol ile ritüksimab grubunda %27 relaps gelişmiştir. Relapsların 2/3'ü 6-12 ay arasında gelişmiştir. Altıncı aydan sonra görülen relapslar nedeniyle reinfüzyonun 12. ay yerine altıncı ayda yapılmasının daha yerinde olacağı belirtilmiştir.⁵

Yapılan bir başka çalışmada RAP ile ritüksimab tedavisi alan 92 hasta değerlendirilmiş. Hastaların tümünde klinik olarak iyileşme sağlanmış ve %39'unda bir siklus ritüksimab tedavisi sonrasında remisyon elde edilmiş, relaps ilk siklustan

ortalama 15 ay sonra ortaya çıkmıştır. Relaps ortaya çıkma zamanı ritüksimab tedavisi ile beraber adjuvan tedavi alma ihtiyacı olan (ortalama 10 ay) hastalarda, hastalık daha şiddetli seyrettiği için adjuvan tedavi ihtiyacı olmayanlara oranla (40 ay) çok daha erken gözlenmiştir. İkinci siklus ritüksimab tedavisi ihtiyacı olan hastalar (%59) ilk siklustan ortalama 12 ay sonra alırken, 3. siklus ihtiyacı olanlar hastaların %24'ünü oluşturmaktadır ve 2. siklustan ortalama 10 ay sonra tedavi almışlardır. Dördüncü siklus ihtiyacı olan hastaların sadece %8'i olup 3. siklustan ortalama 8 ay sonra uygulanmıştır. Hastaların hiçbirinde ciddi bir yan etkiye rastlanmamıştır. Sonuç olarak çalışmada RA protokolünde ritüksimab tedavisinin dirençli pemfigus vulgaris olgularında etkili, iyi tolere edilebilen ve güvenli bir tedavi seçeneği olduğu gözlenmiştir. İlk siklus sonrasında relaps görülen olgularda tekrarlayan uygulamalar ile tekrar kontrol sağlanmıştır.³⁹

Sonuç olarak mevcut veriler rutin idame infüzyonların yararı konusunda henüz çelişkilidir. Bu nedenle ihtiyaç varlığında reinfüzyon planlanması daha uygun görünmektedir.

Ritüksimab kontrendikasyonları ve zor durumlarda ritüksimab kullanımı

Fare proteinlerine ya da ritüksimaba karşı aşırı duyarlılık, aktif ve latent enfeksiyon varlığında (tüberküloz, sepsis, fırsatçı enfeksiyonlar), ciddi kalp yetmezliği veya kontrolsüz kalp hastalığı, eşlik eden B hücreli lenfoproliferatif malignite dışında malignite varlığında ritüksimab tedavisi kontrendikedir.

İlacın uzun dönem mutajenite testi yoktur. Bu nedenle ilaç alımı sırasında ve ilaç alımını takiben 12 ay boyunca gebelik önerilmemektedir. Gebelik kategorisi C'dir. Emzirme döneminde kullanımı önerilmez.^{16,17}

Tüberküloz enfeksiyonu geçirmiş bireylerde rituksimab kullanımını takiben reaktivasyon bildirilmemiştir.⁴⁰

HIV pozitif hastalarda rituksimab kullanımı kontrendike değildir. Bildirilen bir vaka sunumunda 14 yıldır bilinen HIV enfeksiyonu olan 54 yaşındaki erkek hastada konvansiyonel tedavi altında CD4⁺ hücre sayısında azalma, HIV viral yükte artış olması nedeniyle tedavi kesilmiş. Lezyonlarında alevlenme olan hastaya LP tedavisi başlanmış ve kısmi remisyon sağlanmıştır. Altı ay sonra lezyonlarında artış olması üzerine RAP tekrar verilmiş ve tam remisyon sağlanmıştır. İki siklusta da CD4 sayısı ve viral yük stabil seyretmiş enfeksiyon görülmemiştir. Ancak HIV enfekte PV hastalarında rituksimab kullanımı ile ilgili daha fazla yayına ihtiyaç vardır.⁴¹

Kronik viral hepatit hastalarında rituksimab kullanımı inaktif enfeksiyonun aktivasyonu ve hepatitte kötüleşme görülebilmektedir. Kanwar ve arkadaşları tarafından bildirilen viral hepatiti olan üç PV hastasında (2 hepatit C ve 1 hepatit B hastası) rituksimab kullanılırken beraberinde antiviral tedavi verilip hepatolojistle beraber yakın izlem yapılmış, hastaların hiçbirinde karaciğer fonksiyonlarında ve viral yükte artış gözlenmeden PV başarılı şekilde tedavi edilmiştir.⁴²

Çocukluk çağı ve juvenil PV hastalarında da rituksimab tedavisi kullanılmış ve güvenli bulunmuştur.⁴³

Ritüksimabın etkileşimleri

Ritüksimab, sisplatin, fludarabin enalapril, metoprolol, verapamil, azatiyoprin, siklosporin ve natalizumab ile etkileşmektedir. B hücreli lenfoma tedavisinde 25-OH-Vitamin D eksikliği olan olgularda rituksimab aracılı selüler sitotoksitede azalma ile ilişkili olarak tedaviye yanıtın azaldığı bildirilmiştir.^{3,44}

Ritüksimab infüzyonunu takiben 6 ay boyunca rutin profilaktik aşuların etkisiz olduğu bildirilmiştir. Tedavi sırasında,

öncesinde ve sonrasında ise canlı aşuların yapılması kontrendikedir.¹⁶

Yan etkiler

Ritüksimab tedavisi sırasında en sık karşılaşılan yan etkiler, infüzyon reaksiyonları ve enfeksiyonlardır.¹⁶ Yan etkilerin görülme oranlarının bir kısmı RA nedeniyle rituksimab kullanan olgulardan alınmıştır.

İnfüzyon reaksiyonları

İnfüzyon reaksiyonları ulusal kanser enstitüsünün önerdiği sınıflamaya göre 5 derecede sınıflandırılmıştır.⁴⁵ İlk uygulamada infüzyon reaksiyonları lenfoproliferatif hastalık nedeniyle infüzyon uygulanan olguların %77'sinde ve RA nedeniyle uygulama yapılan olguların %25'inde gelişmektedir.³ Sıklıkla ilk infüzyonda gelişmekte ve hafif şiddette seyretmektedir. Gelişiminde ilacın infüzyonunu takiben ortaya çıkan sitokin salınımı sendromu rol oynamaktadır. Bu etki lenfomalı olgularda daha sık görülmekte ve daha şiddetli seyredebilmektedir. İnfüzyon reaksiyonların sıklığı sonraki infüzyonlarda azalmaktadır. Ancak sonraki infüzyonlarda mast hücre aracılı alerjik reaksiyonların (anafilaksi gibi) ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekmektedir. Başlıca infüzyon reaksiyonları; baş ağrısı, ateş, üşüme-titrete, bulantı-kusma, hipotansiyon ve karın ağrısıdır. İnfüzyon reaksiyonların çoğu geçicidir ve infüzyon hızının azaltılması ya da infüzyona ara verilmesi ve reaksiyon gelişimini takiben uygulanan parasetamol, antihistaminik ve gereğinde glukokortikoid tedavileri ile gerilemektedir. İnfüzyona tekrar başlanması durumunda reaksiyon görülen dozun yarısıyla devam edilmesi önerilmektedir. Derece 3-4 infüzyon reaksiyonları ilk rituksimab infüzyonunda %1-10 oranında görülmekte ve infüzyonun sonlandırılmasını gerektirebilmektedir.^{3,45-48}

Ritüksimab öncesi infüzyondan yarım saat önce antihistaminik, parasetamol ve 100 ml serum fizyolojik içinde 100 mg metil prednizolonun intravenöz uygulamasını takiben ritüksimab (500 ml serum fizyolojik içine 1000 mg ritüksimab) infüzyonuna başlanması önerilmektedir. Önerilen başlangıç hızı ilk infüzyonda 50 mg/saat yani 25 ml/saat infüzyon hızıdır. Reaksiyon gelişmez ise her 30 dakikada bir dozun iki katına çıkartılması önerilmektedir. İlk infüzyonda maksimum 400mg/saat yani 200 ml/saat infüzyon hızına çıkılması önerilmektedir. İlk uygulamada ilacın 3-4 saatlik infüzyonu, sonraki uygulamalarda 60-90 dakikalık infüzyon protokolleri ile devamı güvenli bulunmuştur.¹⁶ İnfüzyon reaksiyonlarının önüne geçmek adına B hücreli lenfoma olgularında subkutan formülasyonlarının kullanımı da EMA tarafından onaylanmıştır.⁴⁹

Enfeksiyonlar

Ritüksimab herhangi bir immunsupresif ajanla birlikte alındığında enfeksiyon riski artmaktadır. Ritüksimab monoterapisi alan lenfoma olguların %30'unda enfeksiyon (%19 bakteriyel, %10 viral, %1 fungal enfeksiyon) geliştiği saptanmıştır.^{3,50} Birinci basamakta ritüksimab alan grupta enfeksiyon %18 olguda bildirilmiş olup pnömoni olguların %11'inde gelişmiştir.⁵ Romatolojik nedenlerle ilacı kullanan olgularda ise ritüksimab tedavisi sırasında akciğerin enfeksiyöz hastalıkları %3-10 oranında bildirilmiştir.¹⁶ Herpes zoster aktivasyonu %2 oranında bildirilmiştir. Herpes zoster disseminasyonu fatal seyredebilmektedir. CMV reaktivasyonu bildirilmiştir. Ayrıca listeria, atipik mikobakteriyel enfeksiyonlar görülebilmektedir. Pneumocystis jiroveci pnömonisi (PJP) lenfoma nedeniyle ritüksimab alan olgularda %1.5 oranında bildirilmiş olup fatal sonuçlanabilmektedir.⁹ Pemfiguslu üç olguda PJP gelişimi bildirilmiş ve bu olgulardan ikisinde hastalık fatal sonuçlanmıştır.^{51,52} Bu nedenle profilaktik

olarak trimetoprim sülfametoksazol haftada 2-3 defa en az 6-9 ay kullanılabilir. Ancak uzmanlar arasında bu konuda farklı yaklaşımlar mevcuttur. İlacın FDA tarafından onaylanmış prospektüs bilgilerinde kronik lenfositik lösemi nedeniyle ritüksimab kullanan olgularda tedavi sırasında ve son infüzyondan 12 ay sonrasına kadar PJP için trimetoprim-sülfametoksazol profilaksisi ile herpes enfeksiyonu için profilaksi önerilmekte iken GPA ve MPA için önerilen profilaksi süresi 6 aydır. RA için ise bir öneri getirilmemiştir.³

Mortalite

Otoimmün büllü hastalıklar nedeniyle ritüksimab kullanan 134 vakanın değerlendirildiği bir literatür derlemesinde 134 vakada 14 mortalite bildirilmiştir (%10.4). Ritüksimab ile ilişkili en önemli mortalite sebebi %75 enfeksiyonlar ve sepsistir. Bunu %17 gastrointestinal nedenler (gastrik obstrüksiyon, perforasyon, kanama...vs), %8 kardiyak problemler (myokard infarktüsü, ventriküler fibrilasyon gibi kardiyak aritmiler, kardiyojenik şok ...vs) takip etmiştir. Mortalitenin fatal seyreden diğer nedenleri pulmoner infiltrasyon, akut respiratuar distres sendromu, nadiren infüzyon reaksiyonları olarak sayılabilir. Ölümünün %57'si ortalama 12. ayda, %21'i infüzyonu takiben 10 gün içinde (sepsis, pnömoni, kardiyak olay), %14'ü dördüncü ve beşinci aylarda gerçekleşmiştir.⁵³ Joly ve arkadaşları birinci basamakta ritüksimab kullandıkları olguların hiçbirinde mortalite bildirmemişlerdir.⁵

Diğer

Steven-Johnson sendromu veya toksik epidermal nekroliz ise diğer nadir görülen mukokutanöz yan etkilerdendir. Progresif multifokal lökoensefalopati (1/20 000), geç dönem hipogamaglobulinemi, geç dönem nötropeni, pulmoner emboli, derin venöz tromboz diğer yan etkiler arasında sayılabilir. Geç dönem nötropeni (izole ya

da anemi ve/veya trombositopeni ile birlikte) olguların %5-15'inde görülebilir. Sıklıkla 1-5 ay sonra gelişir, ancak bu sürenin bir yılı bulduğu vakalar bildirilmiştir. İzlemede spontan düzelme bildirilmiştir. Granülosit makrofaj koloni stimulan faktör uygulamasını gerektiren vakalar da olabilmektedir. İlaç ilişkili geçici nötropeninin enfeksiyon riskini arttırmadığı belirtilse de bu süre içinde enfeksiyon gelişen olgular da mevcuttur. Uzamış hipogamaglobülinemi varlığında ise enfeksiyon riski artmaktadır.^{16, 54}

Rituksimab infüzyonu sonrası pemfigus alevlenmesi nadiren ortaya çıkabilmektedir. Bu rituksimab tedavisi zamanlaması ile ilişkilendirilmiştir. B hücre tükenmesi bazı hastalarda regülatuar ve patojenik B hücreler arasındaki dengeyi bozmakta ve klinik kötüleşebilmektedir. Bu durumda sistemik steroid tedavisi lenfositlerde seçici olmayan apoptoza yol açarak klinik düzelme sağlayabilmektedir.⁵⁵

Olgularda; ikincil malignite gelişimi riskini arttırdığına dair bir bilgi yoktur.¹⁶

İzlem

Rituksimab tedavisi sırasında hastaların laboratuvar izlemi tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, immunglobulin seviye ölçümü yapılabilir. Enfeksiyon açısından rutin öykü ve fizik muayene önerilmektedir.¹⁶

Rituksimab tedavisi alan hastaların izleminde anti-desmoglein antikor seviyelerinde tedaviyle anlamlı düşüş olmaktadır. Anti-desmoglein-1 antikor seviyesindeki düşüşün anti-desmoglein-3'e göre daha belirgin olduğu saptandığından, uzun dönem takipte anti-desmoglein-1 titrelerinin değerlendirilmesinin güvenli olduğu düşünülmektedir.^{13,32}

Maliyet etkinliği

Günlük pratiğimizde rituksimab kullanımını kısıtlayan en önemli faktörlerden biri de yüksek maliyetidir. Heelan ve arkadaşlarının yaptığı

retrospektif çalışmada hastaların rituksimab tedavisi almadan önceki 6 aylık masrafları ile rituksimab tedavisi aldıktan 6 ay sonraki masrafları karşılaştırılmış ve bunun tersi bir sonuç bildirilmiştir. Masraflarda pemfigus primer tedavisi ile komplikasyonların masrafları, laboratuvar analizi, cerrahi işlem, radyolojik görüntüleme ve doktor vizite masrafları değerlendirmeye alınmıştır. Sonuç olarak 89 hastanın rituksimab tedavisinden 6 ay önceki masrafları 3.8 milyon \$, rituksimab tedavisinden 6 ay sonraki masrafları ise 2.6 milyon \$ tespit edilmiştir. Hasta başına düşen ortalama maliyet ise önceki 6 ay 42,231\$ iken sonraki maliyet 29,423\$ (%30,3 azalma) saptanmıştır. Rituksimab tedavisi öncesi maliyetin önemli bir kısmı İVİG tedavisinden kaynaklanmıştır.⁵⁶ Protokollerin maliyeti kendi arasında karşılaştırıldığında RAP omatoid artrit protokolü bir kür maliyeti ise lenfoma protokolüne göre ortalama %35 daha azdır.³⁶ Konvansiyonel tedavi ajanları ile karşılaştırmalı maliyet etkinlik çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Sonuç

Rituksimab dirençli otoimmün büllü hastalıkların tedavisinde şimdilik endikasyon dışı olarak kullanılan kimerik Ig G yapısında monoklonal bir antikordur. Birinci basamakta 3-6 aylık steroid ile birlikte kullanımı güvenli ve etkili bulunmuştur. Hastaların %90'ında remisyona sağlamıştır. Kümülatif steroid ilişkili yan etkilerden hastayı kısmen koruduğu görülmüştür. Sık görülen yan etkileri infüzyon reaksiyonları ve enfeksiyonlardır. Sistemik enfeksiyonlar hastaların üçte birinde görülmekte ve nadiren fatal sonlanabilmektedir. Bu nedenle immunsupresif ajanlar olabildiğince erken kesilmeye çalışılmalı ve sistemik enfeksiyon belirtileri açısından uyanık olunmalıdır. Yine de rituksimab diğer tedavi ajanları ile karşılaştırıldığında etkili ve umut vadeden bir tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Hertl M, Jedlickova H, Karpati S, et al. Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment--guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 405-14.
2. Eming R, Sticherling M, Hofmann SC, et al. S2k guidelines for the treatment of pemphigus vulgaris/foliaceus and bullous pemphigoid. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015; 13: 833-44.
3. Rituxan (rituximab) label. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/103705s5367s53881bl.pdf. Accessed March 27, 2015.
4. Borradori L, Lombardi T, Samson J, Girardet C, Saurat JH, Hügli A. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) for refractory erosive stomatitis secondary to CD20(+) follicular lymphoma-associated paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol* 2001; 137: 269-72.
5. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, et al.; French study group on autoimmune bullous skin diseases. 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 20; 389(10083): 2031-40.
6. Ahmed AR, Nguyen T, Kaveri S, Spigelman ZS. First line treatment of pemphigus vulgaris with a novel protocol in patients with contraindications to systemic corticosteroids and immunosuppressive agents: Preliminary retrospective study with a seven year follow-up. *Int Immunopharmacol* 2016; 34: 25-31.
7. Joly 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.
8. Schmidt E. Rituximab as first-line treatment of pemphigus. *Lancet.* 2017 20; 389(10083): 1956-1958.
9. Pavanello F, Zucca E, Ghielmini M. Rituximab: 13 open questions after 20 years of clinical use. *Cancer Treat Rev* 2017; 53:38-46.
10. Lunardon L, Payne AS. Rituximab for autoimmune blistering diseases: recent studies, new insights. *G Ital Dermatol Venereol* 2012; 147: 269-76.
11. Kanwar AJ, Vinay K. Rituximab in pemphigus. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2012; 78: 671-6.
12. Müller R, Hunzelmann N, Baur V, Siebenhaar G, Wenzel E, Eming R, et al. Targeted immunotherapy with rituximab leads to a transient alteration of the IgG autoantibody profile in pemphigus vulgaris. *Dermatol Res Pract* 2010; 2010: 321950.
13. Feldman RJ, Christen WG, Ahmed AR. Comparison of immunological parameters in patients with pemphigus vulgaris following rituximab and IVIG therapy. *Br J Dermatol* 2012; 166: 511-7.
14. El-Zawahry B, Bassiouny D, Hegazy R, et al. Rituximab treatment in pemphigus vulgaris: effect on circulating Tregs. *Arch Dermatol Res* 2017 Jun 19.
15. Colliou N, Picard D, Caillot F, 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 6; 5: 175ra30.
16. Buch MH, Smolen JS, Betteridge N, et al.; Rituximab Consensus Expert

- Committee. Updated consensus statement on the use of rituximabin patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 909-20.
17. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 1-26.
 18. Vinay K, Kanwar AJ, Mittal A, et al. Intralesional Rituximab in the Treatment of Refractory Oral Pemphigus Vulgaris. *JAMA Dermatol* 2015; 151: 878-82.
 19. Uzun S. Pemfigusun güncel tedavisi ve yönetimi. *Turk J Dermatol* 2012; 6: 91-101.
 20. Ingen-Housz-Oro S, Valeyrie-Allanore L, Cosnes A, et al. First-line treatment of pemphigus vulgaris with a combination of rituximab and high-potency topical corticosteroids. *JAMA Dermatol* 2015; 151: 200-3.
 21. Cianchini G, Lupi F, Masini C, et al. 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.
 22. Kasperkiewicz M, Eming R, Behzad M, et al. Efficacy and safety of rituximab in pemphigus: Experience of German Registry of Autoimmune Diseases. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012; 11.
 23. Uzun S, Bilgiç Temel A, Akman Karakaş A, et al. Efficacy and safety of rituximab therapy in patients with pemphigus vulgaris: first report from Turkey. *Int J Dermatol*. 2016; 55: 1362-8.
 24. 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 Jan 29.
 25. Leshem YA, 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.
 26. Kanwar AJ, Vinay K, Sawatkar GU, Dogra S, Minz RW, Shear NH, Koga H, Ishii N, Hashimoto T. Clinical and immunological outcomes of high- and low-dose rituximab treatments in patients with pemphigus: a randomized, comparative, observer-blinded study. *Br J Dermatol* 2014; 170: 1341-9.
 27. Craythorne E, du Viver A, Mufti GJ, Warnakulasuriya S. Rituximab for the treatment of corticosteroid-refractory pemphigus vulgaris with oral and skin manifestations. *J Oral Pathol Med* 2011; 40: 616-20.
 28. 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.
 29. Horvath B, Huizinga J, Pas HH, Mulder AB, Jonkman MF. Low-dose rituximab is effective in pemphigus. *Br J Dermatol* 2012; 166: 405-12.
 30. 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: 552-8.
 31. Zakka LR, Shetty SS, Ahmed AR. Rituximab in the treatment of pemphigus vulgaris. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2012; 2: 17.
 32. Ahmed AR, Spigelman Z, Cavacini LA, Posner MR. Treatment of pemphigus

- vulgaris with rituximab and intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2006 26; 355: 1772-9.
33. Ahmed AR, Kaveri S, Spigelman Z. Long-Term Remissions in Recalcitrant Pemphigus Vulgaris. *N Engl J Med* 2015 31; 373: 2693-4.
 34. Ahmed AR, Shetty S, Kaveri S, Spigelman ZS. Treatment of recalcitrant bullous pemphigoid (BP) with a novel protocol: A retrospective study with a 6-year follow-up. *J Am Acad Dermatol* 2016; 74: 700-8.
 35. Kim TH, Choi Y, Lee SE, Lim JM, Kim SC. Adjuvant rituximab treatment for pemphigus: A retrospective study of 45 patients at a single center with long-term follow up. *J Dermatol* 2017; 44: 615-620.
 36. Ahmed AR, Shetty S. A comprehensive analysis of treatment outcomes in patients with pemphigus vulgaris treated with rituximab. *Autoimmun Rev* 2015; 14 : 323-31.
 37. Greenblatt DT, Benton EC, Groves RW, Setterfield JF. Crescendo response to rituximab in oral pemphigus vulgaris: a case with 7-year follow-up. *Clin Exp Dermatol* 2016; 41: 529-32.
 38. Gregoriou S, Giatrakou S, Theodoropoulos K, Katoulis A, Loumou P, Toumbis-Ioannou E, Papadavid E, Avgerinou G, Stavrianeas N, Rigopoulos D. Pilot study of 19 patients with severe pemphigus: prophylactic treatment with rituximab does not appear to be beneficial. *Dermatology* 2014; 228: 158-65.
 39. Heelan K, Al-Mohammed F, Smith MJ, Knowles S, Lansang P, Walsh S, Shear NH. Durable remission of pemphigus with a fixed-dose rituximab protocol. *JAMA Dermatol* 2014; 150: 703-8.
 40. Gottenberg JE, Ravaud P, Bardin T, et al. Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2625-32.
 41. Polansky M, Patel N, Feldman R. Complete remission after rituximab therapy in an HIV-positive patient with pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 2015; 173: 1557-9.
 42. Kanwar AJ, Vinay K, Heelan K, Walsh S, Shear NH, Dhiman RK. Use of rituximab in pemphigus patients with chronic viral hepatitis: report of three cases. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2014; 80: 422-6.
 43. Vinay K, Kanwar AJ, Sawatkar GU, Dogra S, Ishii N, Hashimoto T. Successful use of rituximab in the treatment of childhood and juvenile pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 669-75.
 44. Bittenbring JT et al. Vitamin D deficiency impairs rituximab-mediated cellular cytotoxicity and outcome of patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with but not without rituximab. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3242-8.
 45. Levin AS, Otani IM, Lax T, Hochberg E, Banerji A. Reactions to Rituximab in an Outpatient Infusion Center: A 5-Year Review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017; 5: 107-13.
 46. Fatourehchi MM, el-Azhary RA, Gibson LE. Rituximab : applications in dermatology. *Int J Dermatol* 2006; 45: 1143-55.
 47. Vogel WH. Infusion reactions: diagnosis, assessment and management. *Clin J Oncol Nurs* 2010; 14: E10-21.
 48. Chi Chiu Mok. Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis: an

- update. *Drug Des Devel Ther* 2014; 8: 87-100.
49. Assouline S et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of subcutaneous versus intravenous rituximab plus chemotherapy as treatment for chronic lymphocytic leukaemia (SAWYER): a phase 1b, open-label, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet Haematol* 2016; 3: e128-38.
50. Kimby E. Tolerability and safety of rituximab (MabThera). *Cancer Treat Rev* 2005; 31: 456-73.
51. Wei KC, Wang YH, Wang WH, Chen W. Fatal infection of *Pneumocystis jirovecipneumonia* in a pemphigus patient treated with rituximab. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31: e350-e351.
52. Wei KC, Wang YH, Wang WH, Chen W. Fatal infection of *Pneumocystis jiroveci pneumonia* in a pemphigus patient treated with rituximab. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 27.
53. Shetty S, Ahmed AR. Preliminary analysis of mortality associated with rituximab use in autoimmune diseases. *Autoimmunity* 2013; 46: 487-96.
54. Cattaneo C et al. Delayed-onset peripheral blood cytopenia after rituximab: frequency and risk factor assessment in a consecutive series of 77 treatments. *Leuk Lymphoma* 2006; 47: 1013-7.
55. Feldman RJ. Paradoxical worsening of pemphigus vulgaris following rituximab therapy. *Br J Dermatol* 2015; 173: 858-9.
56. Heelan K, Hassan S, Bannon G, Knowles S, Walsh S, Shear NH, Mittmann N. Cost and Resource Use of Pemphigus and Pemphigoid Disorders Pre- and Post-Rituximab. *J Cutan Med Surg* 2015; 19: 274-82.