

Optymalizacja terapii w ciężkich autoimmunologicznych chorobach pęcherzowych skóry

E. Schmidt

Klinik für Dermatologie,
Allergologie und
Venerologie,
Universität zu Lübeck

Hautarzt
2009;60:633-640

Dermatologia po Dyplomie
2010;1(2):18-26

STRESZCZENIE

Autoimmunologiczne choroby pęcherzowe skóry stanowią różnorodną grupę. Podzielono je na przebiegające z tworzeniem pęcherzy śródskórkowych, do których należą pęcherzyca, oraz z obecnością pęcherzy podnaskórkowych, do których należą choroby z kręgu pemfigoidu, epidermolysis bullosa (EBA) oraz dermatitis herpetiformis. Podczas gdy większość tych chorób udaje się kontrolować za pomocą miejscowych lub systemowych kortykosteroidów i dodatkowo leków immunosupresyjnych/immunomodulujących, takich jak dapson, doksycyklina, azatiopryna, mykofenolan mofetylu czy metotreksat, to terapia pemfigoidu, EBA oraz pemfigoidu bliznowaciejącego błon śluzowych nadal stanowią poważne wyzwanie. Niewielu chorych odpowiada na konwencjonalną terapię immunosupresyjną, osiągając remisję choroby. Od kilku lat jako leki drugiego rzutu stosowane są cyklofosfamid oraz duże dawki podawanych dożylnie immunoglobulin (IVIG). Immunoabsorpcja oraz przeciwciała monoklonalne anti-CD20 – rytuksymab – stanowią dalszą opcję terapeutyczną. Poniżej dokonano aktualnego zestawienia danych na temat skuteczności leczenia, działań niepożądanych, wyników badań oraz mechanizmu działania IVIG, immunoabsorpcji i rytuksymabu jako potencjalnych metod terapeutycznych w przypadku ciężkich chorób pęcherzowych.

SŁOWA KLUCZOWE

Epidermolysis bullosa acquisita, immunoabsorpcja, pęcherzyca, pemfigoid bliznowaciejący błon śluzowych, rytuksymab.

Wprowadzenie

Autoimmunologiczne choroby pęcherzowe są grupą chorób z klinicznym obrazem pęcherzy i nadżerek oraz obecnością autoprzeciwciał skierowanych przeciwko strukturom desmosomalnym i hemidesmosomom w skórze. W chorobach z zakresu pęcherzycy wykrywa się autoprzeciwciała przeciwko białkom desmosomalnym i wówczas dochodzi do utraty połączeń między komórkami naskórka. W chorobach z pęcherzami podnaskórkowymi wykrywa się przeciwciała przeciw białkowym strukturom łączącym na granicy skórno-naskórkowej (tab. 1).

Podczas, gdy niektóre z tych chorób, takie jak: pemfigoid pęcherzowy, linijna IgA dermatoza, pemfigoid ciężarnych, choroba Duhringa oraz pemfigoid-anty laminin- γ 1 (inaczej pemfigoid-anty-p200) udaje się skutecznie leczyć, to terapia pemfigoidu bliznowaciejącego błon śluzowych i epidermolysis bullosa acquisita (EBA) wydaje się szczególnie trudna (tab. 1). Na podstawie niezbyt dużej liczby przeprowadzonych badań prospektywnych nie zdefiniowano jednolitych, akceptowanych standardów leczenia.¹⁻⁵ Poniżej zaprezentowane zostaną ścieżki terapeutyczne stosowane w krajach niemieckojęzycznych.

Leczenie pęcherzycy, pemfigoidu błon śluzowych i EBA jest szczególnie trudne

Początkowe leczenie pęcherzycy, pemfigoidu bliznowaciejącego błon śluzowych i EBA bazuje na długotrwałym podawaniu dużych dawek kortykosteroidów (1-2 mg/kg/24 h) w połączeniu z lekami immunosupresyjnymi, takimi jak: azatiopryna, mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid

albo metotreksat. Rzadziej stosuje się złoto (w pęcherzycy), tetracykliny, dapson i kolchicyna (w EBA). Zamiast doustnych steroidów, mogą one być stosowane dożylnie, np. jako puls z deksametazonu w dawce 100 mg w ciągu 3 kolejnych dni tygodnia. Przy początkowym zachowaniu 3-4 tygodniowego odstępu między pulsami i poprawie klinicznej odstępy mogą zostać wydłużone.^{6,7} Dodatkowo w terapii pęcherzycy można zastosować leki immunosupresyjne: azatioprynę i mykofenolan mofetylu, które działają podobnie i wywołują podobne objawy niepożądane.^{8,9} W razie niepowodzenia leczenia pozostaje zaledwie kilka opcji terapeutycznych: zwiększenie dawek steroidów oraz podanie cyklofosfamidu lub dożylnie, ale o ograniczonej dostępności, immunoglobulin (IVIG). Dwie podobnie skuteczne i wymierne metody leczenia, jakimi dysponujemy, to: immunoabsorpcja (IA) i rytuksymab. Poniżej przedstawiono zbiorcze doświadczenia w kwestii skuteczności IVIG, immunoabsorpcji i rytuksymabu u chorych na ciężką i nawrotową postać autoimmunologicznych chorób pęcherzowych.

Immunoglobuliny dożylne (IVIG)

PĘCHERZYCA

IVIG zastosowano po raz pierwszy w pęcherzycy w 1989 roku w dawce 2 g/kg. Podano wówczas pojedynczy kurs IVIG, bez dołączania dodatkowych leków. Nie uzyskano poprawy klinicznej.¹⁰ Humbert i wsp.¹¹ osiągnęli remisję kliniczną rok później podając 6 cykli IVIG w połączeniu z prednizolonem (70 mg/24 h). Dotychczas u ponad 100 chorych leczonych IVIG uzyskano dobrą skuteczność kliniczną.¹²⁻¹⁴ Immunoglobuliny mogą być podawane w dawce od 2 g/kg przez ponad 5 dni.¹³ U chorych z prawidłową czynnością nerek do 2-3 dni nie obserwuje się poważniejszych działań niepożądanych.¹⁵⁻¹⁷ Dalsze badania wykazały, że:

- mniejsze dawki IVIG są mniej skuteczne¹⁸
- powtarzanie dawek w odstępach 4-tygodniowych jest niezbędne do kontroli aktywności choroby
- w celu osiągnięcia optymalnego działania wymagana jest dodatkowa terapia immunosupresyjna.^{13,16}

W badaniu 21 chorym na pęcherzycę podawano IVIG w dawce 2 g/kg przez 3 kolejne dni wraz z prednizolonem, a następnie stosowano dalszą długotrwałą terapię immunosupresyjną. Cykle IVIG powtarzano co 4 tygodnie do czasu wyleczenia wszystkich zmian skórnych. Następnie wydłużano okresy między kursami immunoglobulin do 16 tygodni stosując przez ten czas adjuwantową terapię immunosupresyjną. Zatem stopniowo początkowa metoda stosowania IVIG w monoterapii została wyparta. U wszystkich 21 chorych osiągnięto całkowitą remisję w ciągu około 20 tygodni.¹⁶ Podobnie dobre doświadczenia mamy z drugim protokołem, gdzie po wcześniejszej

Tabela 1. Autoimmunologiczne dermatozy pęcherzowe

Grupa chorób	Rozpoznanie
Pęcherzyca	<i>Pęcherzyca zwykła</i> <i>Pęcherzyca liściasta</i> <i>Pęcherzyca paraneoplastyczna</i> Pęcherzyca IgA – Typ śródskórkowej neutrofilowej IgA dermatozy – Typ subcorneal pustular dermatosis
Pemfigoid	Pemfigoid pęcherzowy Pemfigoid ciężarnych Linijna IgA dermatoza <i>Pemfigoid bliznowaciejący błon śluzowych</i> Liszaj płaski pęcherzowy Anty-p200-pemfigoid Anty-kolagen – typ IV – pemfigoid
Epidermolysis bullosa acquisita (EBA)	
Dermatitis herpetiformis	
Duhring	

*Choroby o trudnym leczeniu zaznaczone są kursywą.
Kryteria diagnostyczne wg Mulyowa i wsp.⁶³ i Bertrama i wsp.⁶⁰*

steroidoterapii i wydłużaniu odstępów między wlewami immunoglobulin, zastosowano azatioprynę oraz mykofenolan mofetylu zaraz po odstawieniu IVIG.

INNE AUTOIMMUNOLOGICZNE CHOROBY PĘCHERZOWE

Immunoglobuliny były również stosowane u chorych na inne choroby pęcherzowe o podłożu autoimmunologicznym. Zastosowano je u ponad 70 chorych na pemfigoid błon śluzowych, 50 na pemfigoid pęcherzowy i 12 z EBA.¹⁴ U chorych z pemfigoidem błon śluzowych i zajęciem oczu najważniejsze jest szybkie leczenie zapalenia spojówek, ponieważ następstwem zapalenia jest proces włóknienia.⁵ Przy leczeniu zapalenia spojówek, które nie reaguje na wysokie dawki kortykosteroidów i cyklofosfamid, stosowano przed wprowadzeniem rytuksymabu kombinację IVIG z prednizolonem a następnie dalszą immunosupresję.^{5,19} U pojedynczych chorych na pemfigoid błon śluzowych stosowano, podobnie jak w pemfigoidzie pęcherzowym, immunoglobuliny w monoterapii.²⁰

MECHANIZM DZIAŁANIA

Podczas gdy kliniczne działanie immunoglobulin pozostaje niezaprzeczone i wkrótce zostanie przedstawione w kontrolowanym badaniu prospektywnym,¹⁸ ich dokładny mechanizm działania, mimo coraz nowszej wie-

dzy, pozostaje nie do końca poznany. Opisano udział fragmentów zarówno Fab- jak i Fc- przeciwciał. W badaniach na myszach z zespołem antyfosfolipidowym wyjaśniono terapeutyczne działanie immunoglobulin oparte na przeciwciałach antyidiotypowych.²¹ Z drugiej strony, w eksperymentalnych doniesieniach opisano działanie wyłącznie fragmentu Fc przeciwciał w ostrej płamicy małopłytkowej.^{14,22} Szczególna rola przypisywana jest płodowemu receptorowi Fc (FcRn), dzięki któremu regulowany jest okres półtrwania krążących przeciwciał IgG. Przy tym założeniu podawane leczniczo immunoglobuliny przez ich wiązanie z receptorem FcRn wypierają inne immunoglobuliny, zatem i przeciwciała, które są szybciej degradowane. Eksperymentalnie na modelach zwierzęcych dla pęcherzycy, pemfigoidu pęcherzowego i EBA wykazano, że myszy pozbawione receptora FcRn (FcRn^{-/-}) chronione są przed patologicznym działaniem krążących przeciwciał.^{23,24} Poza tym inkubacja z IVIG keratynocytów, akantolizowanych z powodu przeciwciał dla pęcherzycy, zahamowała ich apoptozę przez takie czynniki hamujące, jak FLIP-1 i inhibitor włośniczki.²⁵ W ostatnich badaniach wykazano również, że nie dość popularny receptor-Fc pośredniczy w działaniu IVIG. Działanie to determinowane jest przez łańcuch białkowy, gdzie w pozycji 297 fragmentu-Fc IVIG występuje aminokwas asparaginan.^{22,26}

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE I OGRANICZENIA

Dużą zaletą podawanych dożylnie immunoglobulin jest ich wąski profil działań niepożądanych. Zaobserwowano nieliczne działania niepożądane w postaci gorączki, dreszczy, bólów głowy, bólów mięśniowych, wysypki, hipotonii, tachykardii i dolegliwości gastrycznych.²⁷ Rzadko po podaniu IVIG dochodzi do ostrej niewydolności nerek, niedokrwistości hemolitycznej czy zapalenia stawów.²⁷

Przed pierwszorazowym podaniem IVIG, zawsze powinno się wykluczyć niedobór przeciwciał w klasie IgA

Jakość podawanych IVIG kontrolowana jest przez Paul-Ehrlich-Institut oraz European Medicines Evaluation Agency (EMA).²⁸ Użycie IVIG jest ograniczane przez koszty oraz trudności, głównie w przeszłości, z dostępnością. Doniesienia z Bostonu, MA, Stany Zjednoczone, dowodzą, że koszty terapii chorób pęcherzowych przy użyciu IVIG są niższe niż konwencjonalnej terapii m.in. przez krótszą hospitalizację chorych.²⁹

Immunoabsorpcja

Doświadczenia z immunoabsorpcją (IA), znaną również jako immunodiffuzja, mamy od przeszło 10 lat. Pozwala ona na selektywne usunięcie z krwi chorego poszczegól-

nych immunoglobulin. Ponieważ patogenetyczne podłoże chorób pęcherzowych, takich jak pęcherzyca czy pemfigoid pęcherzowy zostało dobrze poznane,³⁰⁻³³ dlatego usuwanie patogenetycznych przeciwciał pozostaje ciekawą i skuteczną formą terapii.

PLAZMAFEREZA

Po raz pierwszy zastosowano plazmaferezę w pęcherzycy już w 1978 roku.³⁴ Po dalszych doniesieniach o plazmaferezę, jako skutecznej metodzie terapii, Guillaume i wsp. przeprowadzili wielośrodkowe prospektywne badanie kontrolowane. Trzydziestu czterem chorym na pęcherzycę podawano prednizolon (w dawce początkowej 0,5 mg/kg/24 h, zwiększanej stopniowo do 2 mg/kg/24 h) a następnie porównano z chorymi, u których zastosowano 10 razy plazmaferezę w ciągu 4 tygodni plus takie same dawki prednizolonu. Podczas gdy nie wykazano istotnych różnic w skuteczności i kumulacyjnej dawce podanych steroidów w obu grupach, to wśród chorych, u których zastosowano plazmaferezę, zmarło 4 z powodu posocznicy.³⁵ W porównaniu z plazmaferezą, immunoabsorpcja ma więcej zalet. Otóż:

- usuwa selektywnie immunoglobuliny
- nie wymaga użycia świeżo mrożonego osocza ani ludzkich albumin
- nie wymaga użycia 2-, 3-krotnej objętości osocza na terapię
- powoduje niewiele działań niepożądanych, takich jak zakażenia czy reakcje alergiczne.³⁶ Dlatego też immunoabsorpcja nadal wypiera plazmaferezę.

SYSTEMY ADSORBUJĄCE

W ramach immunoabsorpcji występują jednorazowe systemy oraz inne wielokrotnego użycia, które u poszczególnych chorych mogą zostać użyte ok. 20-krotnie (tab. 2). W systemach wielokrotnego użycia stosuje się kilka adsorbentów. W czasie, gdy osocze zostaje oddzielone od krwi, zostają jednocześnie eliminowane zawarte w niej przeciwciała. Systemy do wielokrotnego użycia są efektywniejsze i pozwalają na redukcję auto-przeciwciał przeciwko desmogleinie w około 80% przy początkowej immunoabsorpcji w porównaniu do 30% skuteczności przy użyciu jednorazowych adsorbentów.³⁷⁻⁴⁰

CHORZY

Dotychczas terapię immunoabsorpcją przeprowadzono u ponad 50 chorych na pęcherzowe autoimmunologiczne choroby skóry, z czego 80% stanowili chorzy na pęcherzycę. U większości zastosowano adsorbenty dające się regenerować.⁴¹ Wszyscy chorzy odnieśli korzyści z zastosowanej terapii. U 20% chorych na pęcherzycę uzyskano całkowitą remisję, określaną jako wyleczenie wszystkich nadżerek oraz odstawienie immunosupresji (ryc. 1), u 50% uzyskano kliniczną remisję (definiowaną

Tabela 2. Komercyjne dostępne systemy adsorbujące do eliminacji immunoglobulin

Produkt	Adsorbery wielokrotnego użycia (tylko u tego samego pacjenta)			Jednorazowe adsorbery	
	Immunosorba	Ig-Therasorb	Globaffin	Selesorb	IM TR350 IM PH350
Firma	Fresenius Medical Care	Miltenyi Biotech	Fresenius Medical Care Affina	Kaneka	Asahi-Medical/ Diamed
Ligand	Stafylokokowa proteina A	Poliklonalne antyludzkie przeciwciała owcze	Syntetyczny peptyd (PGAM 146)	Siarczan dextranu	Tryptofan (IM TR), Fenylalanian (IM PH)
Macierz	Sefaroza	Sefaroza	Sefaroza	Celuloza	Alkohol poliwinylowy
Adsorbowane proteiny	IgG, IgA, IgM	IgG, IgA, IgM, IgE	IgG, IgA, IgM	Przeciwciała anty-ds.-DNA, lipidy, fibrynogen	Immunoglobuliny, fibrynogen, albuminy i inne

jako ustąpienie nadżerek, ale kontynuowanie leczenia immunosupresyjnego).⁴¹ Zaskakujące było szybkie działanie kliniczne, które następowało często już po tygodniu leczenia w postaci wygojenia nadżerek na skórze.³⁷⁻³⁹ Immunoabsorpcję stosowano także z powodzeniem u chorych na pemfigoid pęcherzowy ($n=4$), pemfigoid ciężarnych ($n=1$) oraz EBA ($n=3$).⁴¹ U wszystkich chorych na autoimmunologiczne choroby skóry stosowano IA jako terapię uzupełniającą przy podawaniu immunosupresji, szczególnie przy prednizolonie z azatiopryną lub mykofenolanem mofetylu.³⁷⁻⁴²

działania niepożądane oraz ograniczenia

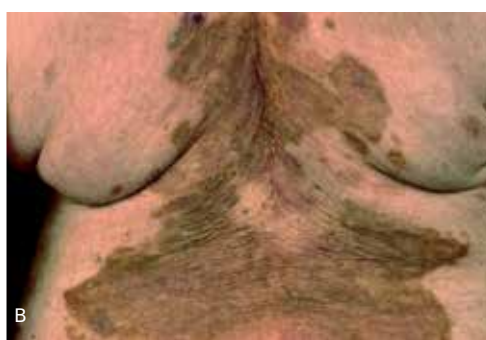
Podczas leczenia 14 naszych chorych na pęcherzycę za pomocą IA w połączeniu z prednizolonem i azatiopryną lub mykofenolem mofetylu u 2 zanotowano ciężkie, niespodziewane incydenty w postaci zakrzepicy kończyn dolnych oraz perforującego zapalenia uchyłków.^{38,39} Podczas leczenia innych ponad 40 chorych zanotowano 4 incydenty, które pozostawały w ścisłym związku

z IA: jeden hipotensji i bradykardii oraz jeden reakcji anafilaktycznej III stopnia podczas procedury immunoabsorpcji w postaci posocznicy wywołanej przez *Staphylococcus aureus* po zakażeniu w obrębie dojścia centralnego u 2 chorych.^{41,43,44} Ponadto, zanotowano utrudnione dojście obwodowe do naczyń oraz parestezje w obrębie dłoni i ust, które ustępowały szybko po podaniu potasu.

Wadą IA jest także aspekt techniczny, gdyż wymaga ona współpracy z oddziałami nefrologii i transfuzjologii. Przejęcie kosztów przez kasy chorych zostanie znacznie ułatwione po opublikowaniu zaleceń komisji ekspertów do spraw zastosowania immunoabsorpcji w pęcherzowych chorobach skóry.⁴⁴

PROTOKÓŁ Z BADAŃ

Bazując na obecnych danych, immunoabsorpcja okazała się wartościową opcją terapeutyczną u chorych z ciężką postacią pęcherzycy oraz w chorobach pęcherzowych z wysokim stężeniem krążących przeciwciał.



Rycina 1. Nadżerki zajmujące dużą powierzchnię na plecach u pacjentki z pęcherzycą zwykłą.

Po leczeniu metylprednizolonem 120 mg/24 h i azatiopryną 150 mg/24 h
A) przed wprowadzeniem dodatkowego leczenia immunoabsorpcją proteiny A
B) 6 tygodni później (8 cykli immunoabsorpcji)

Bezpośrednia redukcja stężenia krążących przeciwciał prowadzi do szybkich wyników klinicznych, zanim jeszcze zacznie działać leczenie immunosupresyjne.

W początkowej fazie, obejmującej 3-krotną IA, zwykle w kolejnych dniach zaleca się adsorbenty dające się regenerować (Immunosorba,[®] Globaffin,[®] Therasorb[®]), a wśród wybranych chorych jednorazowe (IM TR350,[®] IM PH350,[®] Selesorb[®]). Dalsze leczenie zależy od klinicznej aktywności. Z reguły kolejny cykl immunoadsorpcji (w cyklu 3-4 razy) prowadzimy w odstępie 3-4 tygodni, kiedy zaznacza się już zwykle wyraźna poprawa kliniczna. Niezbędne jest dalsze leczenie uzupełniające w postaci np. prednizolonu (1-2 mg/kg/24 h) i azatiopryny (2,5 mg/kg/24 – przy prawidłowej czynności nerek) lub mykonenolanu mofetylu (2 g/24 h). Dodatkowo możliwe są dożylnie pulsy cyklofosfamidu (500-750 mg/m²) albo dawki rytuksymabu (zobacz dalej).⁴⁴

Rytuksymab

Rytuksymab (MabThera, TM Roche, Basel) jest chimerycznym monoklonalnym przeciwciałem skierowanym przeciwko swoistemu antygenowi powierzchniowemu CD-20 na limfocytach typu B. Początkowo wprowadzony do leczenia niezłośliwych chłoniaków z limfocytów B, rytuksymab, ze względu na powinowactwo do limfocytów B, został wkrótce wykorzystany do leczenia chorób autoimmunologicznych oraz dermatoz o podobnej etiologii.^{45,46} Dotychczas zbadano zastosowanie rytuksymabu u ponad 160 chorych na pęcherzowe choroby skóry. U 95% zanotowano poprawę. Jak dotąd, rytuksymab w połączeniu z metotreksatem stosowano w ciężkim reumatoidalnym zapaleniu stawów niereagującym na terapię lekami działającymi na TNF- α .

PĘCHERZYCA

Do kwietnia 2009 r. opisano ponad 140 chorych na pęcherzycę leczonych rytuksymabem. U ok. 40% chorych na pęcherzycę zwykłą i liściastą udało się uzyskać całkowitą remisję choroby, u podobnej liczby remisję kliniczną i u ok. 15% częściową (definiowaną jako wyleczenie więcej niż 50% nadżerek). U mniej niż 5% chorych na pęcherzycę zwykłą i liściastą nie udało się uzyskać wyraźnej poprawy po dawkach rytuksymabu.⁴⁷ U większości chorych poprawę w postaci gojenia nadżerek dało się zauważyć już w pierwszym tygodniu leczenia rytuksymabem, maksymalną obserwowano po 3-4 miesiącach terapii, chociaż zdarzała się również reakcja dopiero po 6-12 miesiącach. Wszystkie te dane opierają się na doniesieniach klinicznych i małych badaniach. Zaledwie 3 publikacje opisują więcej niż 10 chorych.⁴⁸⁻⁵⁰ W kontrolowanym wielośrodkowym badaniu prospektywnym III fazy

z Uniwersytetu w Rouen, Francja, porównano rytuksymab z doustnym podawaniem kortykosteroidów w leczeniu pęcherzycy (www.clinicaltrials.gov).

INNE AUTOIMMUNOLOGICZNE DERMATOZY PĘCHERZOWE

Podawanie rytuksymabu obserwowano zaledwie u kilku chorych na inne choroby pęcherzowe o podłożu autoimmunologicznym: 7 na EBA, 4 na pemfigoid bliznowaczący błon śluzowych i 9 na pemfigoid pęcherzowy.⁴⁵ Ogółem w tych chorobach stwierdzono gorszą odpowiedź na leczenie rytuksymabem. Wyleczenie wszystkich nadżerek zaobserwowano odpowiednio tylko u 1, 2 i 6 chorych na EBA, pemfigoid błon śluzowych i pemfigoid pęcherzowy. Niewielka liczba chorych nie zgodziła się na odniesienie się do występującej u nich ewentualnej poprawy. Interesujące, że udało się powstrzymać zapalenie spojówek u 3 z 4 chorych na pemfigoid bliznowaczący błon śluzowych, natomiast jednego chorego postępujący proces włókienia doprowadził mimo leczenia do ślepoty.⁵¹

WYTYCZNE LECZENIA I UZUPEŁNIAJĄCA TERAPIA IMMUNOSUPRESYJNA

Brakuje jednoznacznych wytycznych dotyczących leczenia rytuksymabem chorób pęcherzowych skóry. Zwykle podaje się go w połączeniu z lekami immunosupresyjnymi. W grę wchodzi zastosowanie różnych leków: u ok. ¼ chorych na pęcherzycę dodatkowo podawano kortykosteroidy, u 65% kojarzono steroidy z azatiopryną lub mykofenolanem mofetylu, u 10% kojarzono systemowe kortykosteroidy z cyklofosfamidem, metotreksatem lub cyklosporyną. Niezależnie od rodzaju stosowanych leków immunosupresyjnych można wyróżnić 4 strategie lecznicze:

1. U większości chorych na pęcherzycę (81%) podawano rytuksymab 4-krotnie w odstępach tygodniowych w dawce 375 mg/m². Po rejestracji rytuksymabu w reumatoidalnym zapaleniu stawów podawano go podobnie jak w tej chorobie w dawce 1 g 2-krotnie w odstępach 2-tygodniowych (ryc. 2).
2. U niektórych chorych stosowano rytuksymab regularnie w 4-12-tygodniowych odstępach.
3. Według innych zaleceń rytuksymab i IVIG (2 g/kg/cykl) podaje się naprzemiennie. Dodatkową immunosupresję odstawiano po 8 tygodniach. Obok dużej liczby całkowitych remisji (85%), występowały także nieliczne działania niepożądane podczas łącznej terapii rytuksymabem i IVIG.⁴⁸ Należy zwrócić uwagę, że immunoglobuliny podawane w monoterapii stanowią także skuteczną terapię w chorobach pęcherzowych.
4. Z dobrym skutkiem stosowano połączenie rytuksymabu i immunoadsorpcję.^{43,52}



Rycina 2. Liczne nadżerki na plecach pacjentki z pęcherzycą liściastą po terapii prednizolonem.

(ostatnio 10 mg/24 h) i azatiopryną 150 mg/24 h przed wprowadzeniem terapii rytuksymabem (2-krotnie 1 g domięśniowo w odstępie 3 tygodni), deksametazonem dożylnie pulsus (3-krotnie 100 mg/cykl) i azatiopryną 125 mg/24 h 6 tygodni później (po 8-krotnej immunoadsorpcji)

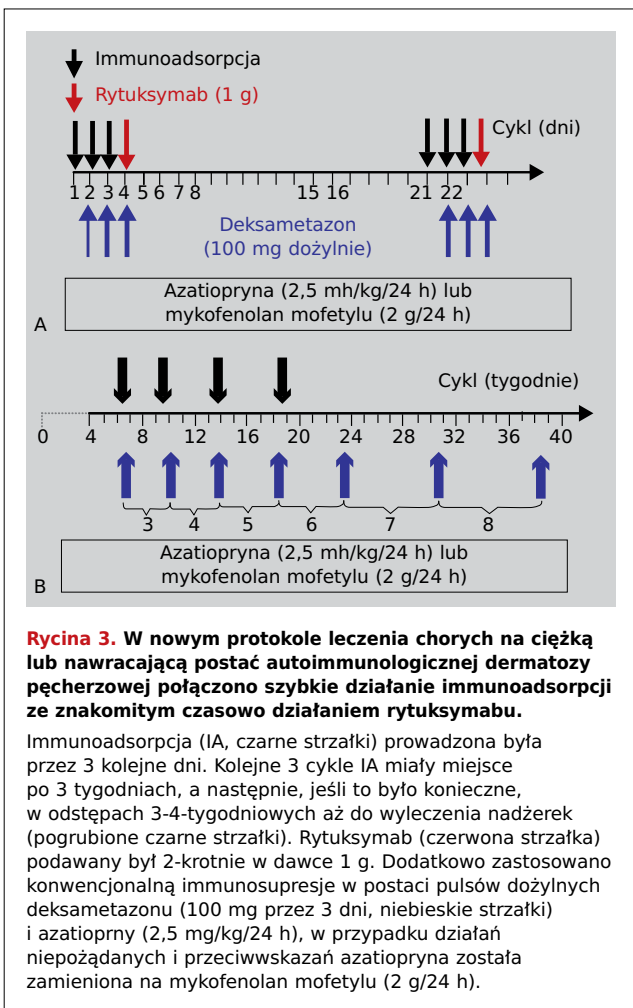
MECHANIZM DZIAŁANIA

Połączenie rytuksymabu z rec. CD20 na limfocytach B prowadzi do ich zniszczenia jako komórek docelowych w mechanizmie apoptozy. Limfocyty B zostają usunięte z krwi obwodowej po 6-12 miesiącach.⁵³ Komórki pozbawione rec. CD20 nie są eliminowane. Główne działanie rytuksymabu polega właściwie na zniszczeniu dojrzałych limfocytów B, które nie mogą zostać przekształcone w autoprzeciwciała.

Trzy niedawne badania dotyczyły mechanizmu działania rytuksymabu u chorych na pęcherzycę. Moquet i wsp.⁵⁴ wykazali, że 1-2 lata po podaniu rytuksymabu tylko u 10-50% chorych stwierdzono stałą liczbę obwodowych limfocytów B. Limfocyty B u pacjentów będących w remisji wykazują różnorodny obraz, porównywalny z oligoklonalnym lub klonalnym wzorcem. Brak rezultatu dowodzi obecności fenotypu CD3+ i CD8+ limfocytów T i komórek NK.⁵⁴ Ostatnie obserwacje poczynili Eming i wsp.⁵⁵ Grupa badawcza z Hertl udowodniła w dokładnej analizie redukcję de-smogleino-3 swoistych komórek CD4+ Th1 i Th2.⁵⁵ Zatem rytuksymab działa w pęcherzycy nie tylko na limfocyty B, ale także na limfocyty T. Interesujące, że chociaż ten lek redukuje stężenie autoprzeciwciał, to jednak zostaje utrzymane stałe stężenie przeciwciał IgG oraz swoistych przeciwciał, np. przeciwko wirusowi ospy wietrznej.^{49,54,55} Te obserwacje były możliwe dzięki ocenie uwalniania czynnika aktywowanego przez limfocyty B (BAFF) po podaniu dawki rytuksymabu.⁵⁶

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Do niepożądanych zdarzeń występujących podczas podawania rytuksymabu należą zakażenia, które wystąpiły u 10% chorych, a 3% z tego powodu zmarło.⁴⁷ Dalszym potencjalnym zagrożeniem jest reaktywacja wirusa zapalenia mózgu – Creutzfeldta-Jakoba i progresja w kierunku leukoencefalopatii, którą zdiagnozowano u 57 na ponad milion chorych leczonych na świecie.⁵⁷ Pięciu spośród 57 chorych otrzymywało rytuksymab na podstawie rozpoznania choroby autoimmunologicznej, nie chorując wcześniej na chorobę pęcherzową skóry. W tym zestawieniu uwzględniono pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi, którzy *a priori* zostali poddani immunosupresji i przygotowani na rozpoczęcie terapii rytuksymabem oraz pacjentów, u których nie prowadzono terapii rytuksymabem a mimo tego zaobserwowano u nich zwiększoną reaktywację wirusa zapalenia mózgu JC. Wymagane jest pisemne i natychmiastowe neurologiczne wyjaśnienie w razie wystąpienia objawów klinicznych podczas terapii rytuksymabem. U leczonych rytuksymabem obserwowano też: zakrzepicę żył głębokich, zatorowość płucną, hipogammaglobulinemię i neutropenię. Chorzy na pęcherzycę paraneoplastyczną, dzieci, pacjenci w wieku powyżej 60 lat oraz w trakcie przewlekłej terapii kortykosteroidami stanowią grupę podwyższonego ryzyka ciężkich powikłań.⁵⁸ Ten wskaźnik wśród chorych na pęcherzycę ma również związek ze współistniejącym toczeniem rumieniowatym układowym (19%), reumatoidalnym zapaleniem stawów (12%) i dermatomyozitis (24%).⁴⁷



Rycina 3. W nowym protokole leczenia chorych na ciężką lub nawracającą postać autoimmunologicznej dermatozy pęcherzowej połączono szybkie działanie immunoadsorcpcji ze znakomitym czasowo działaniem rytuksymabu.

Immunoadsorcpcja (IA, czarne strzałki) prowadzona była przez 3 kolejne dni. Kolejne 3 cykle IA miały miejsce po 3 tygodniach, a następnie, jeśli to było konieczne, w odstępach 3-4-tygodniowych aż do wyleczenia nadżerek (pogrubione czarne strzałki). Rytuksymab (czerwona strzałka) podawany był 2-krotnie w dawce 1 g. Dodatkowo zastosowano konwencjonalną immunosupresję w postaci pulsów dożylnych deksametazonu (100 mg przez 3 dni, niebieskie strzałki) i azatiopryny (2,5 mg/kg/24 h), w przypadku działań niepożądanych i przeciwwskazań azatiopryna została zamieniona na mykofenolan mofetylu (2 g/24 h).

Połączenie immunoadsorcpcji i rytuksymabu

W leczeniu chorych na ciężką postać chorób pęcherzowych wprowadzano już, ze względów na oszczędność kosztów, monoterapię – IVIG, IA i rytuksymab. Aby połączyć wszystkie zalety IVIG z szybkim działaniem IA i bardzo korzystnym i czasowym działaniem rytuksymabu – spróbowano połączyć wszystkie te opcje terapeutyczne.^{43,59}

IA i rytuksymab zastosowano łącznie u chorych z ciężkim przebiegiem i oporną na leczenie postacią chorób pęcherzowych

Nasze aktualne wytyczne dotyczące leczenia chorych z tej grupy zalecają immunoadsorcpcję na 1-3 dni przed podaniem dawki rytuksymabu (1 g) czwartego dnia. W 2-4 dniu terapii dodaje się do tego deksametazon 100 mg dożylnie. Pierwszego dnia zaczynamy od azatiopryny (2,5 mg/kg/24 h). W takim samym sche-

macie powtarzamy IA, rytuksymab i puls deksametazonu w dniach 21-24 (ryc. 3). Ponadto IA i puls deksametazonu podawany jest w odstępie 3-4 tygodni do czasu ustąpienia 90% nadżerek na skórze. Zwykle wystarczają 2-4 cykle IA (w sumie 6-12 IA). Przerwa w podawaniu steroidów z deksametazonu wynosi 1-8 tygodni, a następnie terapia zostaje zakończona (ryc. 3). Dawka azatiopryny redukowana jest co miesiąc o 25 mg, w przypadku działań niepożądanych azatiopryny podawany jest mykofenolan mofetylu (2 g/24 h).

Perspektywy

Bardzo ważne i pilnie potrzebne w celu zoptymalizowania terapii chorób pęcherzowych skóry o podłożu autoimmunologicznym są prospektywne, badania kontrolowane. Przeprowadzenie takich badań często ograniczane jest przez interesy firm farmaceutycznych i trudności w pozyskiwaniu leków do prowadzenia takich badań. Brak wartościowych badań powoduje, że zalecanie terapii standardowej jest trudne.^{2-4,61,62} Swoje zalecenia przedstawiło Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.

Przy relatywnie wysokiej liczbie chorych na pęcherzycę, pemfigoid bliznowaciejący błon śluzowych i EBA, którzy nie odpowiadają na terapię I rzutu, do dyspozycji pozostają, jako potencjalna terapia II rzutu, IVIG, IA, i rytuksymab. W terapii chorób pęcherzowych będą się pojawiać nowe leki, często biologiczne, które obecnie są w fazie badań klinicznych w innych chorobach o podłożu autoimmunologicznym. Na przykład ludzkie przeciwciało anti-CD20, jako dalsza substancja modulująca limfocyty B, tokylizumab – przeciwciało przeciw IL-6 czy belimumab (BAFF) – czynnik aktywujący przeciw limfocytom B i epratuzumab – przeciwciało anti-CD-22. Inne strategie znajdujące się w trakcie badań, dotyczą czasowego blokowania swoistej tyrozynokinyzy w limfocytach B albo komórkach plazmatycznych przez powierzchniowe receptory CD38 i CD138 lub inhibitory proteaz np. bortezomib.

Fakty potrzebne w praktyce klinicznej

Duża liczba pęcherzowych chorób autoimmunologicznych daje się stosunkowo dobrze leczyć (tab. 1, 2, 3).⁶² Ważna jest kontrola potencjalnych działań niepożądanych, sukcesywna redukcja dawek kortykosteroidów, a w razie potrzeby dalsza terapia immunosupresyjna/immunomodulująca. Należy wyjaśnić chorym, że ich choroba wymaga długotrwałej terapii, często przez wiele kolejnych miesięcy. Steroidy należy jednak podawać w miarę możliwości jak najkrócej. Leczenie pęcherzycy,

pemfigoidu bliznowaciejącego błon śluzowych i EBA powinno być kompleksowe i wymaga podejścia interdyscyplinarnego oraz współpracy takich specjalistów, jak okulista, ginekolog, internista. Standardowa terapia polega na podawaniu ogólnym kortykosteroidów (1-2 mg/kg/24 h prednizolonu) w połączeniu z dalszą immunosupresją, zwykle azatiopryną lub mykofenolanem mofetylu. W celu monitorowania aktywności choroby oraz działań niepożądanych leczenie powinno być prowadzone w ośrodkach specjalistycznych. Innymi opcjami terapeutycznymi pozostają IVIG, immunoadsorcja i rytuksymab.

© Springer Medizin Verlag 2009. This article Therapieoptimierung bei schweren bullösen Autoimmundermatosen by E. Schmidt is translated and reproduced with permission from Springer.

Piśmiennictwo

4. Martin LK, Werth V, Villanueva E et al (2009) Interventions for pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Cochrane Database Syst Rev* CD006263
8. Beissert S, Werfel T, Frieling U et al (2006) A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of pemphigus. *Arch Dermatol* 142:1447-1454
13. Engineer L, Bhol KC, Ahmed AR (2000) Analysis of current data on the use of intravenous immunoglobulins in management of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 43:1049-1057
14. Ishii N, Hashimoto K, Zillikens D, Ludwig RJ (2009) High-dose intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy in autoimmune skin blistering diseases. *Ann N Y Acad Sci* (in press)
16. Ahmed AR (2001) Intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of patients with pemphigus vulgaris unresponsive to conventional immunosuppressive treatment. *J Am Acad Dermatol* 45:679-690
18. Amagai M, Ikeda S, Shimizu H et al (2009) A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 60:595-603
22. Anthony RM, Nimmerjahn F, Ashline DJ et al (2008) Recapitulation of IVIG anti-inflammatory activity with a recombinant IgG Fc. *Science* 320:373-376
23. Li N, Zhao M, Hilario-Vargas J et al (2005) Complete FcRn dependence for intravenous Ig therapy in autoimmune skin blistering diseases. *J Clin Invest* 115:3440-3450
24. Sesarman A, Sitaru AG, Olaru F et al (2008) Neonatal Fc receptor deficiency protects from tissue injury in experimental epidermolysis bullosa acquisita. *J Mol Med* 86:951-959
25. Arredondo J, Chernyavsky AI, Karaoui A, Grando SA (2005) Novel mechanisms of target cell death and survival and of therapeutic action of IVIg in Pemphigus. *Am J Pathol* 167:1531-1544
26. Kaneko Y, Nimmerjahn F, Ravetch JV et al (2006) Anti-inflammatory activity of immunoglobulin G resulting from Fc sialylation. *Science* 313: 670-673
32. Anhalt GJ, Labib RS, Voorhees JJ et al (1982) Induction of pemphigus in neonatal mice by passive transfer of IgG from patients with the disease. *N Engl J Med* 306:1189-1196
33. Schmidt E, Obe K, Brocker EB, Zillikens D (2000) Serum levels of autoantibodies to BP180 correlate with disease activity in patients with bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 136:174-178
37. Eming R, Rech J, Barth S et al (2006) Prolonged clinical remission of patients with severe pemphigus upon rapid removal of desmoglein-reactive autoantibodies by immunoadsorption. *Dermatology* 212:177-187
38. Shimanovich I, Herzog S, Schmidt E et al (2006) Improved protocol for treatment of pemphigus vulgaris with protein A immunoadsorption. *Clin Exp Dermatol* 31:768-774
39. Schmidt E, Klinker E, Opitz A et al (2003) Protein A immunoadsorption: a novel and effective adjuvant treatment of severe pemphigus. *Br J Dermatol* 148:1222-1229
40. Luftl M, Stauber A, Mainka A et al (2003) Successful removal of pathogenic autoantibodies in pemphigus by immunoadsorption with a tryptophan-linked polyvinylalcohol adsorber. *Br J Dermatol* 149:598-605
41. Schmidt E, Zillikens D (2009) Immunoadsorption treatment for autoimmune bullous diseases. In: Braun N (ed) *Fundamentals and applications of immunoadsorption*. UNI-MED, Bremen (in press)
43. Shimanovich I, Nitschke M, Rose C et al (2008) Treatment of severe pemphigus with protein A immunoadsorption, rituximab and intravenous immunoglobulins. *Br J Dermatol* 158:382-388
44. Zillikens D, Derfler K, Eming R et al (2007) Recommendations for the use of immunoapheresis in the treatment of autoimmune bullous diseases. *J Dtsch Dermatol Ges* 5:881-887
45. Schmidt E, Goebeler M (2008) CD20-directed therapy in autoimmune diseases involving the skin: role of rituximab. *Expert Rev Dermatol* 3:259-278
46. Nagel A, Hertl M, Eming R (2009) B-cell-directed therapy for inflammatory skin diseases. *J Invest Dermatol* 129:289-301
47. Schmidt E, Goebeler M, Zillikens D (2009) Rituximab in severe pemphigus. *Ann N Y Acad Sci* (in press)
48. Ahmed AR, Spigelman Z, Cavacini LA, Posner MR (2006) Treatment of pemphigus vulgaris with rituximab and intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 355:1772-1779
49. Joly P, Mouquet H, Roujeau JC et al (2007) A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. *N Engl J Med* 357:545-552
51. Schmidt E, Seitz CS, Benoit S et al (2007) Rituximab in autoimmune bullous diseases: mixed responses and adverse effects. *Br J Dermatol* 156:352-356
52. Hertl M, Zillikens D, Borradori L et al (2008) Recommendations for the use of rituximab (anti-CD20 antibody) in the treatment of autoimmune bullous skin diseases. *J Dtsch Dermatol Ges* 6:366-373
54. Mouquet H, Musette P, Gougeon ML et al (2008) B-cell depletion immunotherapy in pemphigus: effects on cellular and humoral immune responses. *J Invest Dermatol* 128:2859-2869
55. Eming R, Nagel A, Wolff-Franke S et al (2008) Rituximab exerts a dual effect in pemphigus vulgaris. *J Invest Dermatol* 128:2850-2858
57. Carson KR, Evens AM, Richey EA et al (2009) Progressive multifocal leukoencephalopathy following rituximab therapy in HIV negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Event and Reports (RADAR) project. *Blood* 113:4834-4840
58. Schmidt E, Brocker EB, Goebeler M (2008) Rituximab in treatment-resistant autoimmune blistering skin disorders. *Clin Rev Allergy Immunol* 34:56-64



KOMENTARZ

Prof. dr hab. n. med. Cezary Kowalewski

Katedra i Klinika Dermatologiczne WUM

Wprowadzenie w połowie lat 60. ubiegłego wieku kortykosteroidów i leków immunosupresyjnych do leczenia autoimmunizacyjnych chorób pęcherzowych zmieniło ich przebieg i rokowanie. Obecnie wyniki leczenia większości tych chorób są bardzo dobre, jednak w części przypadków pęcherzycy, bliznowaciejającego pemfigoidu błon śluzowych i nabytego oddzielania się naskórka obserwuje się oporność na klasyczne leczenie immunosupresyjne, a także liczne działania niepożądane przewlekłe stosowanych leków. Stąd istnieje pilna potrzeba poszukiwania nowych strategii leczenia tej grupy chorych, czemu poświęcona jest artykuł Schmidta.

Autor przedstawił doświadczenia ośrodków niemieckich w zakresie leczenia autoimmunizacyjnych chorób pęcherzowych dożylnymi immunoglobulinami – IVIG, metodą immunoadsorpcji – IA i stosowaniem przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko antygenowi CD20. Wszystkie te cenne metody pozwalają z jednej strony na znaczne ograniczenie stosowanych dawek leków immunosupresyjnych, a z drugiej strony okazują się skuteczną formą leczenia w przypadkach opornych na klasyczne leczenie immunosupresyjne.

Obecnie największe doświadczenia na świecie są związane ze stosowaniem dożylnych immunoglobulin, które podawane w wysokiej dawce tj. 2 g/kg m.c. okazały się skuteczną metodą leczenia pęcherzycy, przy czym przedmiotem kontrowersji jest czy łączyć podawanie IVIG z kortykosteroidami i lekami immunosupresyjnymi, czy podawać je wyłącznie z kortykosteroidami. Większość autorów stoi obecnie na stanowisku, że stosowanie leków immunosupresyjnych z IVIG jest niecelowe ze względu na mechanizm działania immunoglobulin. Grupa niemiecka łączy podawanie IVIG z prednizonem, a leczenie immunosupresyjne stosuje dopiero po zakończeniu podawania IVIG. W naszych doświadczeniach zastosowaliśmy IVIG w dużej dawce w połączeniu z prednizonem u czterech młodych kobiet z pęcherzycą zwykłą błon śluzowych i skóry z bardzo dobrym skutkiem unika-

jąc podawania leków immunosupresyjnych przed okresem prokreacji.

Inną, niemniej skuteczną, formą leczenia pęcherzycy jest podawanie monoklonalnych przeciwciał skierowanych przeciwko CD20. Przeciwciała łącząc się z receptorem limfocytów B sprowadzają te komórki do programowanej śmierci w wyniku czego obniża się ilość wytwarzanych przeciwciał pęcherzycowych. Doświadczenia światowe dotyczą wyników leczenia ponad 140 pacjentów z pęcherzycą zwykłą i liściastą. Są to co prawda liczne publikacje, ale obejmujące niestety pojedyncze przypadki. O dużej skuteczności tej formy terapii stanowi fakt, że stosowano ją w większości u pacjentów z ciężką, nawrotową pęcherzycą, oporną na inne formy leczenia.

Grupa niemiecka dysponuje obecnie największym doświadczeniem na świecie w terapii metodą IA oraz metodą łączenia immunoadsorpcji z podawaniem przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko CD20. Metoda IA pozwala na selektywne usunięcie z krwi chorego poszczególnych klas immunoglobulin, co stanowi jej główną zaletę w stosunku do stosowanej uprzednio plazmaferezy. W metodzie tej uzyskuje się dość szybko poprawę kliniczną ze względu na usunięcie patogennych przeciwciał z krążenia, jednak podobnie jak przy stosowaniu plazmaferezy, należy pamiętać o efekcie nadprodukcji przeciwciał tzw. rebound phenomenon następującym zwykle po upływie około 3-4 tygodni od zabiegu. Stąd prowadząc leczenie IA konieczne jest stosowanie równoległe leczenia immunosupresyjnego. Niemiecką modyfikacją IA jest podawanie przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko limfocytom B (anty-CD20) w okresie przewidywanej nadprodukcji przeciwciał.

Niestety, jak podkreśla autor, brakuje wciąż rzetelnych badań randomizowanych umożliwiających porównanie skuteczności poszczególnych metod i protokołów leczenia i w związku z tym istnieją trudności we wszystkich krajach na świecie w uzyskaniu środków na finansowanie tego bardzo dobrego, ale drogiego leczenia.