

PEMFIGUS TEDAVİSİ

Rıfkiye Küçüköğlü

İstanbul Tıp Fakültesi

Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

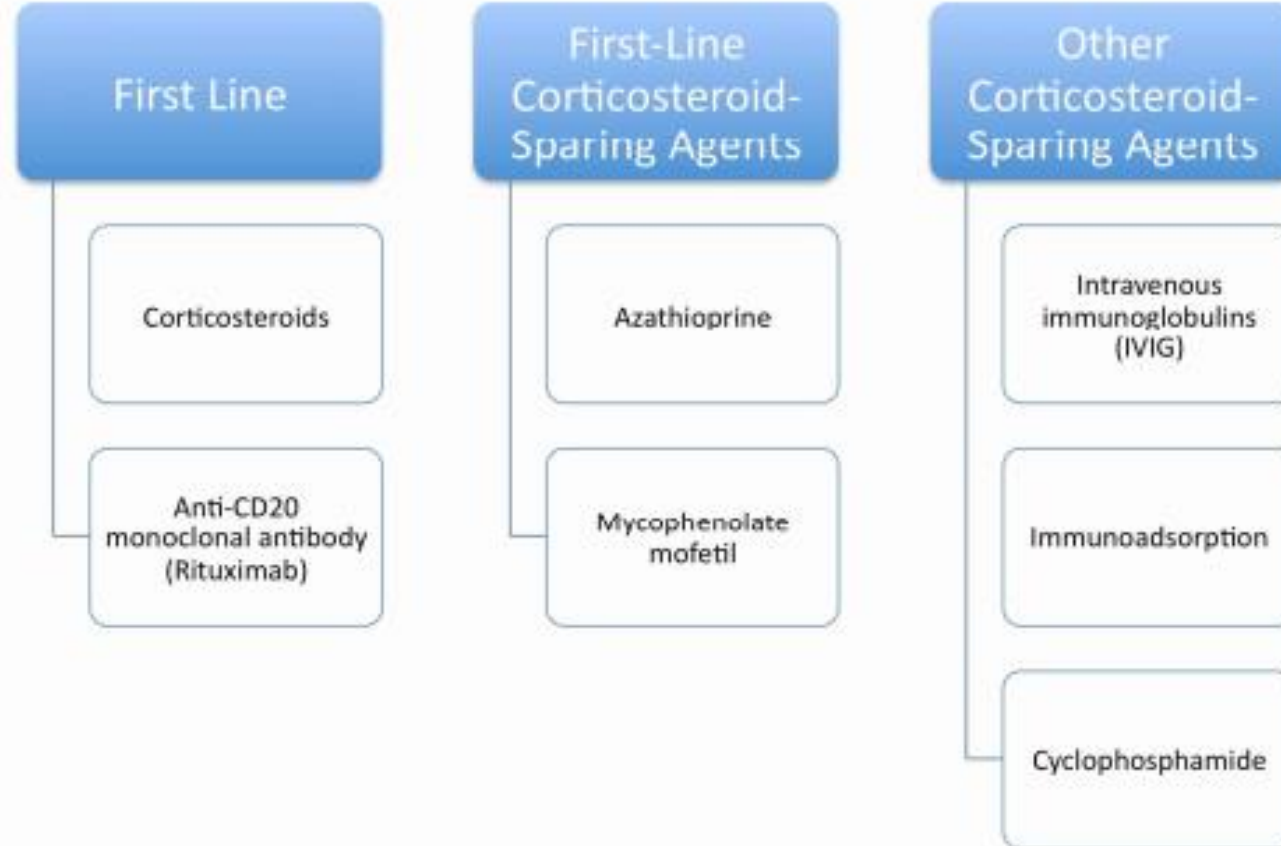
PEMFIGUS TEDAVİSİ

- 1950 Sistemik kortikosteroidler
- 1960 İmmunüpresifler (Azatiyoprin)

- Plazmaferez
- İmmunadsorbsiyon
- IVIG

- 2018 Rituksimab FDA onayı alır

Pemfigus Tedavi Seçenekleri



PEMFIGUS'TA GÜNCEL TEDAVİ

Hafif şiddetli PV veya PF

Sistemik KS* ve/veya AZA

MMF

Dapson

* Sistemik KS dozu 0.5-1mg/kg

PEMFIGUS'TA GÜNCEL TEDAVİ

Orta & Şiddetli PV veya PF

Sistemik KS* + İmmünsupresif ilaç +RİTUKSİMAB

Ritüksimab, şiddetli pemfigus'da KS ile birlikte ilk seçenek tedavide yer almıştır.

* Sistemik KS dozu 1-1.5 mg/gün

AZATIOPİRİN (İmuran)

- Doz: 2x1 sonra 3x1 (1-3 mg/kg/gün)
- Yan etkileri: Nötropeni, hepatit, pankreatit, infeksiyon
- İzlemede yapılacaklar:
 - Tam kan sayımı
 - KC enzimleri

TPMT aktivitesi önemli !!!

Düşükse (1/300 hastada) myelosupresyon (hızlı yan etki)

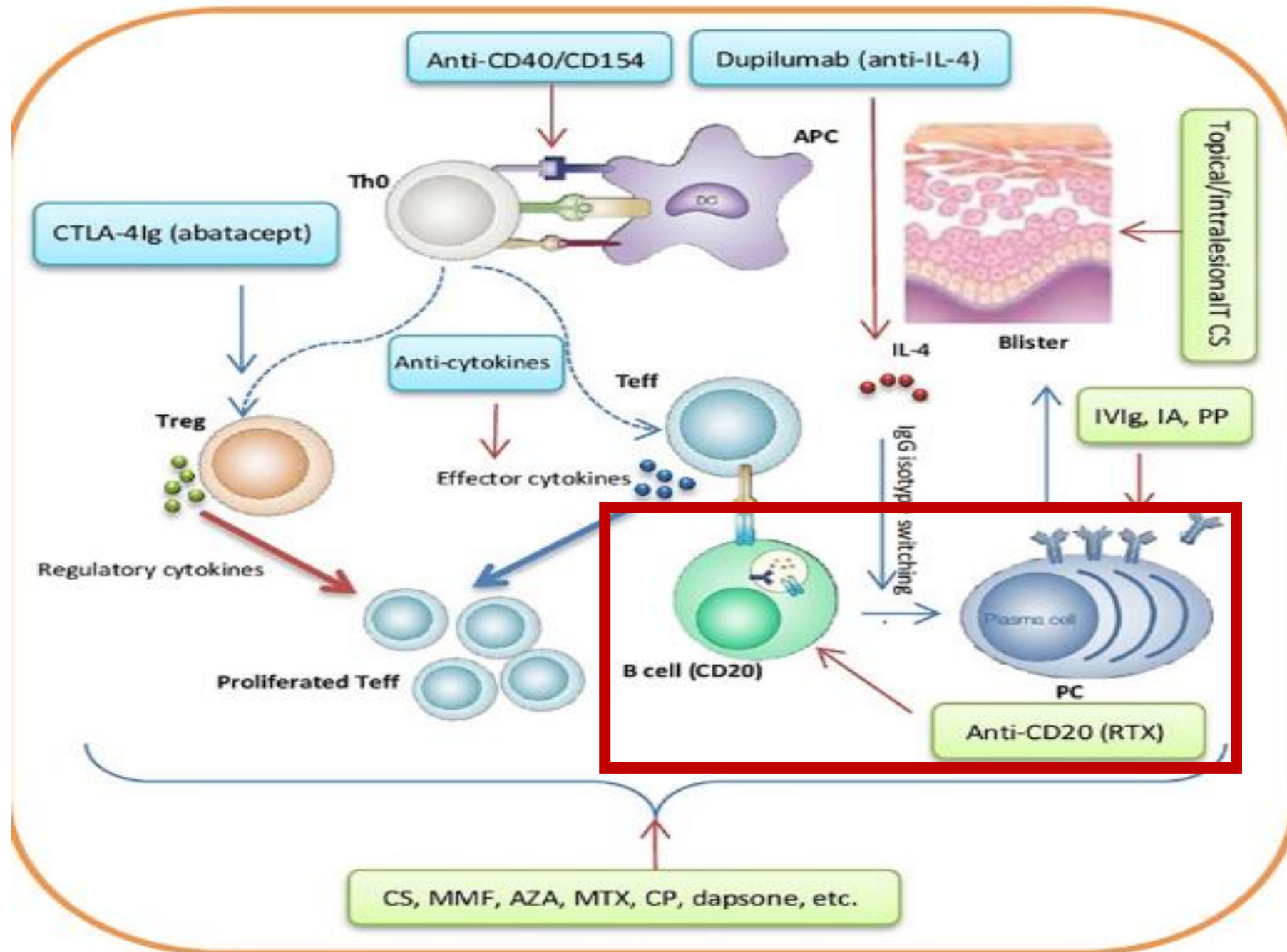
Yüksekse etkisiz kalır.

MIKOFENOLAT MOFETİL (CELL CEPT) / MIKOFENOLAT SODYUM (MYFORTIC)

- Doz: 2-3 gr/gün (2x2 veya 2x3)
- Yan etki: GI (%36)
 - Lökopeni (Doza bağlı)
 - Hiperlipidemi
 - İnfeksiyon
- İzlemede yapılacaklar:
 - Tam kan sayımı**
 - KC enzimleri**
 - Lipid profili**

PEMFIGUS TEDAVİ HEDEFLERİ

- Pemfigus'da deri ve mukozalarda bulunan Dsg1 ve Dsg3 'e karşı IgG otoantikörleri yapılır. Otoimmunitiyi bozan bu birleşme epidermiste akantoliz ile sonuçlanır.
- Tedavide amaç:
 1. Yıkıma yol açan bu reaksiyonu durdurmak
Antiinflamatuvar (T hücre) tedavi (**Sistemik KS**)
İnflamasyona yol açan T hücreler ile antikor yapan B hücreleri baskılamak (**İmmunüpresifler**)
 2. Oluşan otoantikörleri (IgG'leri) kompanseasyon yöntemiyle azaltmak (**Plazmaferez, İmmunadsorbsiyon, Double filtrasyon plazmaferez, IVIG**)
 3. Otoantikör yapan B hücreleri selektif olarak baskılamak (**Ritüksimab**)



PEMFIGUS TEDAVİ HEDEFLERİ

4. B hücre reseptör sinyallerini inhibe ederek B hücre aktivasyonunu engellemek. **Bruton's tirozin kinaz inhibitörleri (BTK)**
5. T hücreleri kullanarak spesifik B hücrelerini azaltmak **(CAAR)**
6. Dolaşan IgG leri azaltmak **FcRn inhibitörleri**
7. T hücreleri inhibe ederek antikor yapımını azaltma **AntiCD25**
8. Sitokin inhibitörleri **Anti-TNF,BAFF, IL6 ve IL4 inhibitörleri**

Rituksimab (Mabthera)

- 1997'de FDA den non Hodgkin lenfoma için onay aldı.
- 2002'den itibaren olgu bildirileri, 2007de ilk prospektif çalışma yapıldı.
- Haziran 2018'de FDA'den pemfigus tedavisi için onay aldı.
- ABD de 3 onaylı (Truxima, Ruxience, Riabni), Avrupa'da 5 biyobenzeri bulunmaktadır.
- Türkiye'de biyobenzerleri: Truxima, Ruxiance, Redditux, Novex
- Doz: **Romatoid artrit protokolü**
2 hafta arayla 1000 mg/gün (5 saatlik IV infüzyon şeklinde)
Premedikasyon : Sistemik KS, asetaminofen, antihistamin

Rituksimab

- KS, IS ve IVIG ile birlikte veya dönüşümlü kullanılabilir. B lenfositleri 6 ay süreyle düşürür, ancak 9-12 ay sonra tekrar yükselir.
- Gebelikte kontrendike, kullanım sonrası 12 ay kontrasepsiyon
- Tedavi sonrası 12 ay emzirme yasak...
- Yaşlı hastalar , immunsupresif ve yüksek doz KS kullanan hastalarda
ciddi infeksiyon riski !!!

Rituksimab- Yan Etkiler

Erken dönem yan etkiler- İnfüzyon sırasında veya izleyen günlerde ortaya çıkan infüzyona bağlı yan etkilerdir.%61 ilk infüzyonda görülür.

- Hipotansiyon,ateş,titreme,başağrısı,halsizlik,bulantı,kaşıntı,ürtiker

Geç dönem yan etkiler- İmmunsupresyona bağlı yan etkilerdir.

- Bakteriyel infeksiyonlar %40 , mortalite %3.
- Üst ve alt solunum yolları ve derinin ağır seyirli infeksiyonları , nadiren fatal sepsis gelişir.
- Mukokutan deri reaksiyonları(Stevens Johnson sendromu, likenoid dermatit gibi)
- Hipogamaglobulinemi,nötropeni
- HBV reaktivasyonu
- Pemfigusta alevlenme

Rituksimab Kullanımı

- Lenfoma protokolü 375mg/m² haftada bir, 4 hafta
- Romatoid artrit protokolü 2X1000 mg 2 hafta ara ile
- Düşük doz kullanım 2X500 mg 2 hafta ara ile
- Ultra düşük doz kullanım 200 mg (Özellikle nükslerde)
- İntralezyonel kullanım-Etkili bulunmuş ancak triamsinolon ile farklı değil

Neden düşük doz ?

- B hücre yükü, pemfigusta diğer lenfoproliferatif hastalıklara göre daha düşük,
- Özellikle erken hastalıkta düşük doz yeterli,
- Maliyet daha düşük,
- Covid 19 pandemisi

Yüksek doz

2 X 1000 mg 2 hafta ara ile

- Tam remisyon daha iyi
- Relaps oranı daha düşük
- Adjuvan gerektirmiyor
- Erken hastalık kontrolü
- Yan etkiler aynı

Düşük doz

2 X 500 mg 2 hafta ara ile

- Tam remisyon daha az
- Relaps daha yüksek
- Adjuvan gerekir
- Erken hastalıkta aynı etki
- Yan etkiler aynı
- Daha ucuz

Antirituksimab Antikorları (ARA)

- Rtx ile tedavi edilen hastalarda antirituksimab antikorlarına (ARA) sık olarak raslanır.
- Bu durum pemfigusun seyrini etkilemez.
- ARA pozitifliği Rtx infüzyonu için kontrendike değildir.
- Tekrarlayan Rtx infüzyonlarında ARA azalır.
- ARA pozitifliği infüzyona bağlı yan etkilerle ilişkili değildir.
- ARA pozitif hastalarda nadiren anti-Dsg3 yüksek kalır ve relapstan sorumlu olabilir.

Rituksimab SB Uygulaması 24.03.2023

- Orta veya şiddetli PV'de
- PDAİ 15 üstü ve KS/IS ile en az 1 ay tedavi sonrası verilir.
- 2 hafta arayla 1000mg yapılır. Yanıt yoksa kesilir.
- Yanıt varsa **12 ve 18 aylarda 500 mg idame dozu yapılır.** Sonra gerekirse 6 ayda bir verilebilir.
- Nükslerde 16 haftadan daha erken olmamak üzere 1000 mg daha verilebilir.
- **3.basamak sağlık kurumlarında dermatologların bulunduğu 6 aylık sağlık kurulu raporu ile karşılanır.**

PEMFIGUS TEDAVİ HEDEFLERİ

4. B hücre reseptör sinyallerini inhibe ederek B hücre aktivasyonunu engellemek. **Bruton's tirozin kinaz inhibitörleri (BTK)**
5. T hücreleri kullanarak spesifik B hücrelerini azaltmak **(CAAR)**
6. Dolaşan IgG leri azaltmak **FcRn inhibitörleri**
7. T hücreleri inhibe ederek antikor yapımını azaltma **AntiCD25**
8. Sitokin inhibitörleri **Anti-TNF,BAFF, IL6 ve IL4 inhibitörleri**

GELECEK TEDAVİLER

- Anti CD20-human
- Ofatumumab/ Faz III
- Veltuzumab

- Rilzabrutinib, Tirabrutinib BTK inhibitörü /Faz II
- Dsg3-CAART infüzyonu / Faz I
- Efgartigimod FcRn inhibitörü / Faz II
- Dacluzimab- Anti CD25
- Tocilizumab-Sitokin inhibitörü
- Dupilumab-Sitokin inhibitörü
- VAY36-Sitokin inhibitörü / Faz II

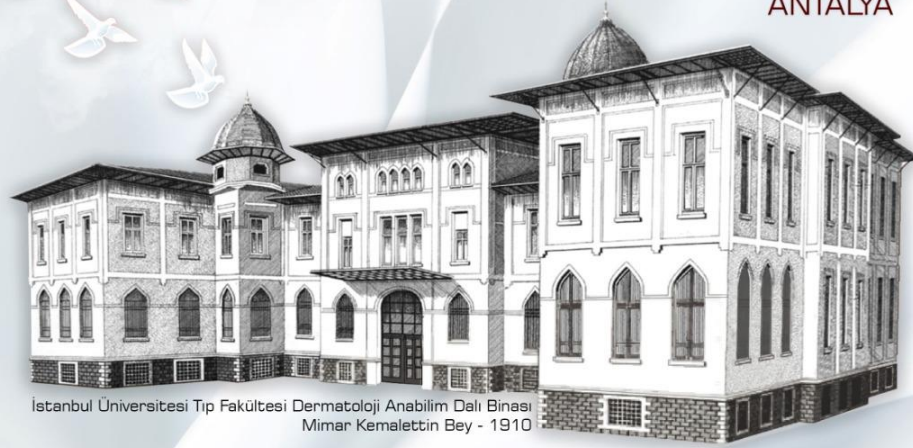
BEKLIYORUZ



31. ULUSAL DERMATOLOJİ KONGRESİ

18 - 22 Ekim 2023

Pine Beach Otel ve Kongre Merkezi
ANTALYA



Istanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Binası
Mimar Kemalettin Bey - 1910

www.ulusadermatoloji2023.org

Organizasyon Sekreteryası



Z Event Kongre Organizasyon
Eseniç Merkezi A Blok No:16/35 Esentepe
Şişli, İstanbul, Türkiye
dermatoloji@zevent.com.tr
0(212) 323 51 00