

# Erfolgreiche Therapie eines sehr schweren Pemphigus vulgaris mit Rituximab

## Successful Therapy of a Very Severe Pemphigus vulgaris with Rituximab

### Autoren

S. Heyne, S. Schneiderat, S. Beissert, C. Günther

### Institut

Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden

### Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0875-4607> |

Akt Dermatol 2019; 45: 228–232

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0340-2541

### Korrespondenzadresse

Stefanie Heyne, Ärztin in Weiterbildung für Dermatologie,  
Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum  
Dresden, Fetscherstr. 74, 01307 Dresden  
[Stefanie.Heyne@uniklinikum-dresden.de](mailto:Stefanie.Heyne@uniklinikum-dresden.de)

### ZUSAMMENFASSUNG

Der Pemphigus vulgaris ist eine blasenbildende Autoimmunerkrankung, die aufgrund der Hautbarrierestörung im Bereich der Blasen ein erhöhtes Irritations- und Infektionsrisiko bedingt. Wir berichten über einen 62-jährigen Patienten mit ausgeprägten Mundschleimhaut- und Hautmanifestationen eines Pemphigus vulgaris, der sich auf initiale Therapie mit hochdosierter Gabe von Prednisolon und steroidsparenden Immunsuppressiva nicht regredient zeigte.

Der schwere Krankheitsverlauf wurde durch eine intensivpflichtige Sepsis zusätzlich kompliziert. Durch Gabe von Rituximab und einer begleitenden Immunapheresebehandlung konnte nach 8 Monaten eine partielle Remission und nach 1,5 Jahren eine komplette Remission erreicht werden. Der Pemphigus vulgaris ist auch heute eine schwere und komplikationsreiche Hauterkrankung, die eine therapeutische Herausforderung darstellen kann.

### ABSTRACT

Pemphigus vulgaris is a blister-forming autoimmune disease that causes an increased risk of irritation and infection due to the skin barrier disruption in the area of the blisters. We report about a 62-year-old patient with pronounced oral mucosa and skin manifestations of a pemphigus vulgaris which did not regress after initial therapy with high doses of prednisolone and steroid-saving immunosuppressants. The severe course of the disease was further complicated by occurrence of a sepsis, which had to be treated in an intensive care unit. By administration of rituximab and accompanying immunapheresis treatment, we achieved a partial remission after 8 months and a complete remission after 1.5 years. Pemphigus vulgaris is still a severe skin disease with a lot of complications that can be a therapeutic challenge.

## Einleitung

Pemphigus vulgaris ist eine seltene Autoimmunerkrankung mit Manifestation an der Haut und Schleimhaut in Form von schlaffen Blasenbildungen. Die Ursache ist eine Autoantikörper-vermittelte Entzündung in der Haut. Die Autoantikörper binden gegen Desmoglein 3 und/oder Desmoglein 1 und führen zur Akantholyse der epidermalen Keratinozyten [1, 2]. Die resultierenden Erosionen bedingen Flüssigkeits- und Eiweißverlust, induzieren Schmerzen und sind Eintrittspforte für bakterielle Erreger.

## Kasuistik

Wir berichten über einen 62-jährigen, männlichen Patienten mit Erstmanifestation eines Pemphigus vulgaris. Es handelte sich bei Erstvorstellung um eine schwere Ausprägung mit multiplen Ero-

sionen und Mazerationen der Lippen, Wangenschleimhaut, des Rachens, multiplen, münzgroßen Erosionen am oberen Rumpf und vereinzelt stehenden Erosionen im Kopfbereich sowie an den Extremitäten (PDAI: Skin: Activity: 12/120, Damage: 0/12; Scalp: Activity: 2/10, Damage: 0/1; Mucous membrane: Activity: 17/120) (► Abb. 1).

Es erfolgte zunächst die Gabe von Prednisolon p.o., beginnend mit 160 mg/d (= 2 mg/kg/KG) und allmählicher Reduktion über die folgenden Monate. Eine initiale Therapie mit Rituximab im Rahmen einer Placebo-kontrollierten Studie lehnte der Patient aus Angst vor möglichen Komplikationen ab, sodass wir überlappend zur Prednisolongabe Azathioprin mit 50 mg/d p.o. begannen. Dieses musste jedoch 2 Monate später aufgrund massiv angestiegener Leberwerte (GGT: 25,93 µmol/s\*l) beendet werden. Bei weiter anhaltenden erosiven Hautveränderun-



► **Abb. 1** Hautbefund des Pemphigus vulgaris vor Therapie: ausgeprägte Schleimhauterosionen und beginnende Blasenbildung an oberem Stamm und Kopfhaut.

gen wurde nach Besserung der Laborparameter Mycophenolatmofetil mit 2 g/d eingeleitet. Trotz Kombination mit Prednisolon über 10 Wochen kam es zu progredienten Hautveränderungen am Rücken, an den Oberschenkeln, im Kopf- und Mundschleimhautbereich (PDAI: Skin: Activity: 35/120, Damage: 12/12; Scalp: Activity: 3/10, Damage: 1/1; Mucous membrane: Activity: 12/120) (► **Abb. 2**).

Der Patient zeigte sich aufgrund des langwierigen Verlaufs und der starken Schmerzen an den Erosionen zunehmend depressiv und gab Appetitlosigkeit an. Es kam zum raschen Gewichtsverlust von 5 kg. Der Patient wurde zudem durch die massiven Schmerzen an den Hautveränderungen zunehmend immobil und war nicht mehr in der Lage, selbstständig aufzustehen und zu laufen. Der klinische Zustand des Patienten verschlechterte sich weiterhin aufgrund des Flüssigkeits- und Eiweißverlustes über die Erosionen, weshalb wir eine parenterale Ernährung begannen. Hinzu kam eine orale *Candida albicans*-Infektion unter hochdosierter Prednisolongabe und eine *Clostridium difficile*-Infektion aufgrund der langfristig notwendigen Antibiotikatherapie. Im Zuge der Allgemeinzustandsverschlechterung erlitt der Patient eine Sepsis mit Nachweis von *Proteus mirabilis*, weshalb er zeitweise intensivmedizinisch versorgt werden musste. Es zeigten sich weiterhin zunehmende Erosionen, sodass zusätzlich Rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>KÖF) begonnen wurde. Dieses erhielt der Patient in den ersten 4 Wochen je 1 ×/Woche, anschließend alle 14 Tage für weitere 6 Wochen (insgesamt 7 Zyklen). Des Weiteren ergänzten wir die Therapie durch Gabe von Immunglobulinen mit einer Dosierung von 160 g über 8 Tage und nach 4 Wochen nochmaliger Gabe von insgesamt 260 g über 13 Tage. Bei ausbleibender Abheilung erfolgte die Aufdosierung von Mycophenolatmofetil auf 3 g/d, und wir ergänzten die Therapie des intensivpflichtigen Patienten durch Immunapherese (2–3-faches Plasmavolumen/Behand-



► **Abb. 2** Progredienter Hautbefund des Pemphigus vulgaris trotz Gabe von Prednisolon und Mycophenolatmofetil 2 g/d p. o., 5 Monate nach Krankheitsbeginn.



► **Abb. 3** Hautbefund 9 Monate nach Beginn der Therapie mit Rituximab und Immunadsorption.

lung, 1 Zyklus = 3–4 aufeinanderfolgende Tage). Auf diese Weise konnten die Autoantikörperkonzentrationen schnell und effektiv reduziert werden. 6–8 Wochen nach Beginn dieser Therapie sistierte die Bildung neuer Blasen und das Nikolski-Phänomen wurde negativ. Es kam nach einem insgesamt 8 Monate dauernden schweren Krankheitsverlauf mit Senkung der Autoantikörpertiter zur klinischen Besserung und Epithelisierung der Haut. Die Immunglobulininfusionen wurden beendet. Rituximab wurde halbjährlich mit einer jeweils einmaligen Gabe von 1000 mg fortgeführt und Mycophenolatmofetil im Verlauf auf 2 g/d reduziert. Nach insgesamt 1,5 Jahren konnte eine nahezu komplette Remission erreicht werden. (PDAI: Skin: Activity: 2/120, Damage: 1/12; Scalp: Activity: 0/10, Damage: 0/1; Mucous membrane: Activity: 0/120) (► **Abb. 3**).

Bei nahezu nicht mehr nachweisbaren Autoantikörperkonzentrationen wurde die Immunapheresebehandlung durch schrittweise Verlängerung der Behandlungsintervalle langsam ausgeschlichen (► **Abb. 4**).

## Diskussion

Zur Behandlung des Pemphigus vulgaris wird laut S2k-Leitlinie [3] eine systemische immunsuppressive Therapie in Kombination mit antiseptischen und ggf. zusätzlich steroidhaltigen Externa empfohlen. Als initiale systemische Behandlung gilt eine perorale Gabe von Kortikosteroiden, in Abhängigkeit vom

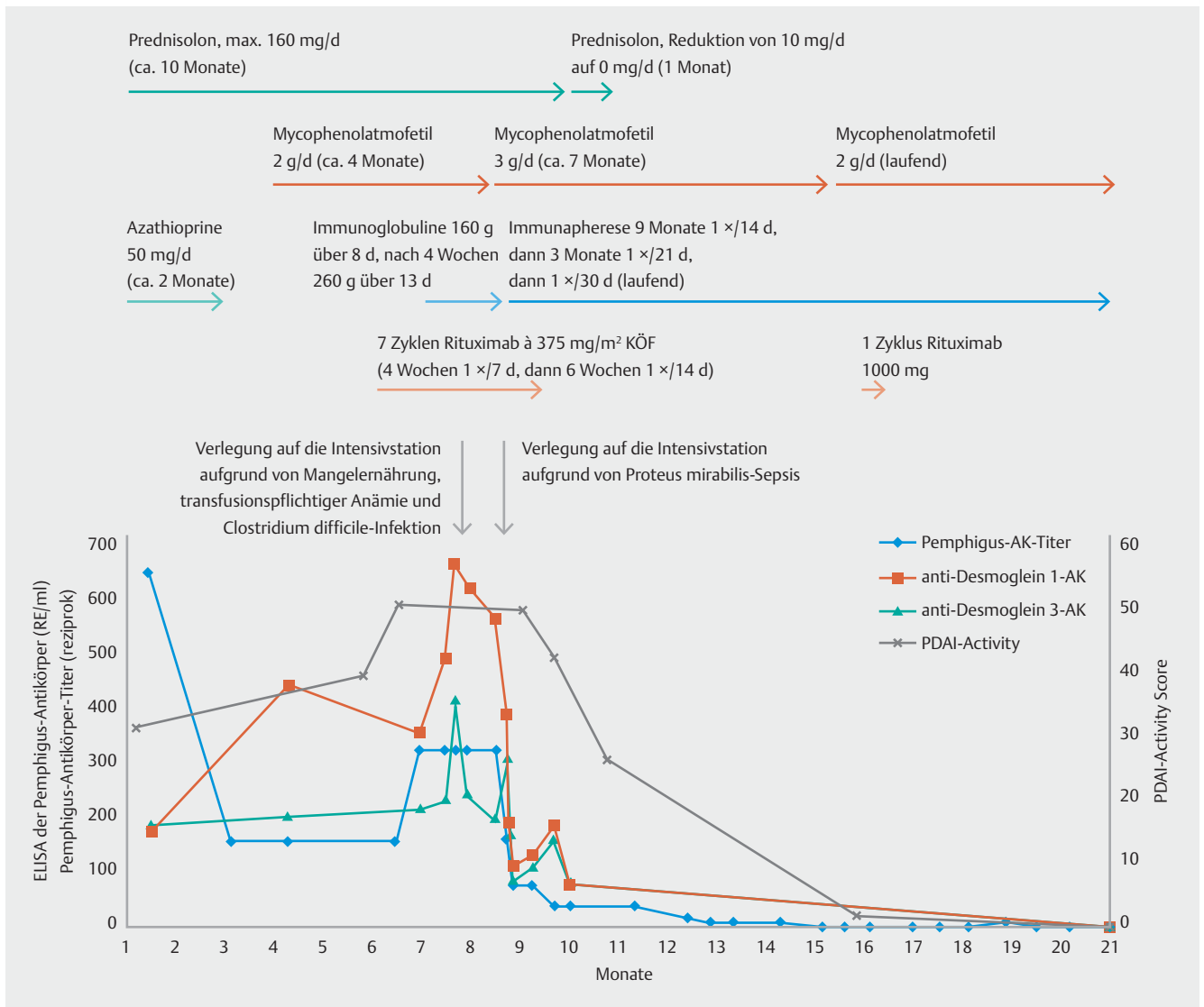
Schweregrad, Patientenalter und Komorbidität, mit einer Dosierung von 1,0–1,5 mg/kg/d [4], als Mittel der Wahl. Alternativ kann dies als i.v.-Pulstherapie erfolgen. Ggf. sollte bei ausbleibender Besserung innerhalb der ersten 2 Wochen eine Aufdosierung bis auf max. 2 mg/kg/d erfolgen. Als steroidsparende immunsuppressive Medikation kommt entweder Azathioprin (2,0–2,5 mg/kg/d) oder Mycophenolatmofetil (2 g/d) infrage. Hierzu durchgeführte Studien zeigten bei Azathioprin einen höheren Effekt in der Kortikosteroideinsparung sowie eine höhere Remissionsrate im Vergleich zu Mycophenolatmofetil [4], wobei auch bei Mycophenolatmofetil eine gute und schnelle Krankheitskontrolle erreicht werden konnte [4], welche wiederum schneller eintrat und länger anhielt als die alleinige systemische Gabe von Prednisolon [5]. Weiterhin kann laut S2k-Leitlinie Cyclophosphamid (1–2 mg/kg/d) empfohlen werden, welches eine ähnliche Remissionsrate wie Azathioprin aufweist [4], wobei jedoch Cyclophosphamid ein schnelleres Ansprechen als Azathioprin zeigte [6]. Bei therapierefraktären Fällen, Kontraindikationen, schweren Nebenwirkungen [7, 8] sowie bei Patienten mit mehr als 30 % betroffener Körperoberfläche bzw. schwerem Schleimhautbefund kann nach aktueller Leitlinie Rituximab, Immunglobulingabe und Immunapherese off-label-Therapie angewendet werden.

Rituximab induziert als monoklonaler Anti-CD20-Antikörper eine anhaltende B-Zell-Depletion für 6–12 Monate und kann Remissionen für Monate bis 2 Jahre bewirken [9–13]. Die initiale Gabe von Rituximab zeigte in Studien deutlich höhere Remissionsraten als die Gabe von Prednisolon [14] und wird nun aufgrund neuester Studiendaten [15], nach positiver Bewertung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) und die Food and Drug Administration (FDA), als primäre Therapieoption zur Verfügung stehen.

Im dargestellten Fall führte initial die Therapie mit Mycophenolat mofetil zu keiner ausreichenden Krankheitskontrolle, welche erst durch die zusätzliche Gabe von Rituximab erzielt werden konnte. Es ist anzunehmen, dass eine frühere Gabe von Rituximab einen positiven Effekt auf den Krankheitsverlauf des Pemphigus vulgaris ausgeübt hätte. Die zusätzliche Gabe von Immunglobulinen (2 g/kg/Zyklus alle 4–6 Wochen) zu immunsuppressiven Therapien zeigte in vorangegangenen Studien ein gutes Ansprechen bei zu vermutenden synergistischen bzw. protektiven Effekten [16]. Sie ist v.a. bei stark immuninkompetenten Patienten und bei Sepsis eine Option. Die Durchführung einer Immunapherese wurde erstmalig 1998 bei einem paraneoplastischen Pemphigus eingesetzt und bis heute bei fast 100 Patienten durchgeführt [17]. Es ist bei effektiver Antikörperreduktion ein klinisches Ansprechen innerhalb von 3 Monaten zu verzeichnen [18–20]. Das Verfahren sollte in Kombination mit immunsuppressiven Medikamenten, insbesondere Rituximab, verabreicht werden, um die erneute Bildung von Autoantikörpern zu reduzieren [21].

Der Pemphigus vulgaris ist laut Literaturangaben mit einer hohen Mortalität von 5–30 % verbunden. Die häufigste Todesursache findet sich mit 40 % bei Infektionserkrankungen, wobei ca. 6 % der Todesfälle einer Sepsis erlagen [22]. Auch unter der alleinigen Therapie mit Rituximab wurde eine Sepsis und Pneumocystis carinii-Pneumonie als schwere seltene Nebenwirkung





► **Abb. 4** Übersicht über den Krankheitsverlauf unter Therapie mit Darstellung der ELISA-Untersuchungen der anti-Desmoglein-1- und anti-Desmoglein-3-Antikörper (in RE/ml), der Pemphigus-Antikörper-Titer (reziprok dargestellt z. B. Titer 1:10 entspricht im Diagramm 10) und des PDAl-Score (aktive Läsionen).

beobachtet [12], weshalb eine Kombination mit systemischen Immunglobulinen als protektive Maßnahme erwogen werden kann [16].

Die Kenntnis dieser Therapieverfahren und ihrer Möglichkeiten ist für die Therapie komplexer und schwerwiegender Verläufe des Pemphigus vulgaris erforderlich.

### Interessenkonflikt

Es besteht kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors sowie der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).

### Literatur

- [1] Günther C. Schleimhautbeteiligung bei blasenbildenden Erkrankungen. *Hautarzt* 2016; 67: 774–779
- [2] Spindler V, Waschke J. Pemphigus – A Disease of Desmosome Dysfunction Caused by Multiple Mechanisms *Front. Immunol* 2018; 9: 136
- [3] Eming R, Sticherling M, Hofmann SC et al. S2k guidelines for the treatment of pemphigus vulgaris/foiaceus and bullous pemphigoid. *JDDG* 2015; 13: 833–844
- [4] Chams-Davatchi C, Esmaili N, Daneshpazhooh M et al. Randomized controlled open-label trial of four treatment regimens for pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 622–628
- [5] Beissert S, Werfel T, Frieling U et al. A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of pemphigus. *Arch Dermatol* 2006; 142: 1447–1454

- [6] Sardana K, Agarwal P, Bansal S et al. A Comparative Effectiveness Research of Azathioprine and Cyclophosphamide on the Clinical and Serological Response in Pemphigus Vulgaris. *Indian J Dermatol* 2016; 61: 418–426
- [7] Harman KE. Guidelines for the management of pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 2003; 249: 926–937
- [8] Ljubojevic S, Lipozencić J, Brenner S et al. Pemphigus vulgaris: a review of treatment over a 19-year period. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16: 599–603
- [9] Hertel M, Eming R, Borradori L. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) – ultimate or first choice in pemphigus? *Dermatology* 2007; 214: 275–277
- [10] Arin MJ, Engert A, Krieg T et al. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) in the treatment of pemphigus. *Br J Dermatol* 2005; 153: 620–625
- [11] Horvath B, Huizinga J, Pas HH et al. Low-dose rituximab in pemphigus. *Br J Dermatol* 2012; 166: 405–412
- [12] Joly P. A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. *N Engl J Med* 2007; 357: 545–552
- [13] Cooper HL, Healy E, Theaker JM et al. Treatment of resistant pemphigus vulgaris with an anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab). *Clin Exp Dermatol* 2003; 28: 366–368
- [14] Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C et al. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *Lancet* 2017; 389: 2031–2040
- [15] Joly P. A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Active-Comparator, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Rituximab Versus MMF in Patients With Pemphigus Vulgaris. *ClinicalTrials.gov* 14. 03. 2019, Study ID: WA 29330
- [16] Ahmed AR, Spigelman Z, Cavacini LA et al. Treatment of pemphigus vulgaris with rituximab and intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2007; 355: 1772–1779
- [17] Hübner F, Kasperkiewicz M, Zillikens D et al. Immunoadsorption in der Dermatologie. *Hautarzt* 2019; 70: 51–63
- [18] Dietze J, Hohenstein B, Tselmin S et al. Successful and well-tolerated bi-weekly immunoadsorption regimen in pemphigus vulgaris. *Atheroscler Suppl* 2017; 30: 271–277
- [19] Schmidt E, Klinker E, Opitz A et al. Protein A immunoadsorption: a novel and effective adjuvant treatment of severe pemphigus. *Br J Dermatol* 2003; 148: 1222–1229
- [20] Turner MS, Sutton D, Sauder DN. The use of plasmapheresis and immunosuppression in the treatment of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 1058–1064
- [21] Shimanovich I, Herzog S, Schmidt E et al. Improved protocol for treatment of pemphigus vulgaris with protein A immunoadsorption. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31: 768–774
- [22] Kridin K, Sagi SZ, Bergman R. Mortality and Cause of Death in Patients with Pemphigus. *Acta Derm Venereol* 2017; 97: 607–611