

# Intraepidermal Otoimmün Büllöz Hastalıkların Tedavisi

## Treatment of Intraepidermal Autoimmune Bullous Diseases

Tamer İrfan Kaya

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

### Özet

Pemfigus intraepidermal büllerle karakterize otoimmün büllöz bir hastalıktır. Deri ve mukozaları tutan, hayatı tehdit edebilecek kadar ağır seyredabilen bir hastalıktır. Pemfigusun en sık görülen 2 tipi olan pemfigus vulgaris ve pemfigus foliaceus için tedavi seçenekleri aynıdır fakat ikinci hastalık daha hafif olduğu için daha düşük kortikosteroid dozları ile tedaviye başlanabilir. Sistemik kortikosteroidler en sık kullanılan ajanlardır ve tedavinin temelini oluştururlar. Kortikosteroidlere eklenen adjuvan ajanlar etkinliği artırmanın yanında kortikosteroid kümülatif dozunu buna bağlı olarak da kortikosteroid yan etkilerini azaltma amacı güderler. Pemfigusda adjuvan ajanların kullanılmaya başlanması ile mortalite oranlarında azalma tespit edilmiştir. Başlıca adjuvan tedaviler intravenöz immünooglobülin (İVİG), immünoadsorbsiyon, kortikosteroid puls tedavisi ve azatiyoprin, siklofosfamid, mikofenolat mofetil ve anti-CD20 monoklonal antikor olan rituksimab gibi immünosüpresif ajanlardır. Pemfigusda en ideal tedavinin hangi tedavi olduğu konusunda hala bir konsensus sağlanamamıştır. Çünkü az sayıda prospektif randomize kontrollü çalışma mevcuttur ve bunların da tedavi ve iyileşme kriterleri ve sonuçları birbirlerinden farklılıklar göstermektedir. Tedavi hastanın durumuna göre kar-zarar oranları dikkate alınarak planlanmalıdır. Bu derlemede pemfigusun klasik tedavileri ve yeni tedavi yaklaşımları tartışılmıştır. (*Türkderm 2011; 45 Özel Sayı 1: 44-53*)

**Anahtar Kelimeler:** Intraepidermal otoimmün büllöz hastalıklar, pemfigus vulgaris, pemfigus foliaceus, tedavi

### Summary

Pemfigus is an autoimmune bullous skin disease, characterized by intraepidermal blisters. It is a severe and potentially life-threatening chronic disease with blisters and erosions on the mucosae and the skin. Treatment options do not differ for two most common types of pemphigus, pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus, except that the latter is usually less resistant to treatment and corticosteroids can often be started at lower doses. Systemic corticosteroids are still the most widely used drugs in the treatment of pemphigus and continue to be the mainstay of therapy for this disease. Adjuvant drugs are commonly used in combination with the aims of increasing efficacy and of having a steroid-sparing action, thereby allowing reduced corticosteroid side-effects. Mortality and complete remission rates have improved since the introduction of adjuvant drugs to pemphigus. Adjuvant drugs include immunoabsorption, corticosteroid pulse therapy, intravenous immunoglobulin (IVIG), immunosuppressive agents such as azathioprine, cyclophosphamide, mycophenolate mofetil and anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab). The lack of consensus in the published literature about the treatment of this disorder is responsible for different treatment strategies. Treatments need to be chosen after careful consideration of the potential benefits and side effects according to the patients' medical condition. Here, both conventional therapies and novel treatment regimens for pemphigus are discussed. (*Turkderm 2011; 45 Suppl 1: 44-53*)

**Key Words:** Intraepidermal autoimmune bullous diseases, pemphigus vulgaris, pemphigus foliaceus, treatment

### Giriş

Intraepidermal otoimmün büllöz hastalıklar denince akla pemfigus gelmektedir. Başlıca pemfigus vulgaris

(PV), pemfigus foliaceus (PF) ve paraneoplastik pemfigus olmak üzere 3 ana tipi mevcuttur. Bu yazıda özellikle daha sık gözlenen ilk 2 tip üzerinde durulacaktır. Pemfigus belirgin morbiditeye, bazen mortaliteye se-

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Tamer İrfan Kaya, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, 33079, Zeytinlibahçe, Mersin, Türkiye Tel: +90 324 337 43 00 E-posta: tikaya@mersin.edu.tr

*Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.  
Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.*

bep olabilen ciddi bir deri hastalığıdır. Lezyonlar ağrılıdır, oral lezyonlar beslenme güçlüğüne sebep olur ve kandida ve bakteriyel enfeksiyonlara açıktırlar. Tedavi de kullanılan kortikosteroidlerin ve immünoşüpresiflerin de yan etkileri hastalarda morbiditeyi ve mortaliteyi artırır. Pemfigus tedavi edilmediğinde lezyonlarda spontan iyileşme eğilimi gözlenmez, lezyonlar giderek genişler ve hastalık progresyon gösterir. Tedavide amaç remisyonu yakalamak ve sürdürmektir. Dolayışında bulunan antikörlerin elimine edilebilmesi için pemfigus tipik olarak sistemik tedavi gerektiren bir hastalıktır. 1950'lerde kortikosteroidlerin icadına kadar pemfigus mortalitesi %90 civarında bildirilmekteydi. Günümüzde kortikosteroidlerle beraber immünoşüpresif kullanılması ile birlikte mortalite oranı %5-10 civarlarına gerilemiştir. Buna karşın mevcut ölümlerin çoğu başta sepsis olmak üzere ilaç yan etkileri sebebi ile olmaktadır. Şiddetli hastalık ve mortalite genellikle ilk bir yıl içinde olmaktadır. Yeni lezyon çıkışının durması, eski lezyonların iyileşmesi, tedavilerin kesilebilmesi ve rekürrens gelişmemesi başlıca tedavi hedefleridir. Hastaların çoğunluğu sistemik kortikosteroidler ve adjuvan immünoşüpresan tedavi ile yeterli derecede kontrol altına alınabilmektedir. Son yıllarda pemfigus tedavisi ilaç yelpazesine yeni ilaçlar eklenmiştir. Buna karşın prospektif randomize kontrollü çalışma sayısı son derece azdır. Bu yüzden etkili ve güvenli tedaviyi saptayabilecek veriler bulunmamaktadır. Tedavi planı oluşturulurken hastanın yaşı ve genel durumu, hastalığın şiddeti ve pemfigusun tipi göz önüne alınır. Pemfigus foliaceus genellikle daha benin bir seyir gösterir ve pemfigus vulgarisden daha düşük dozlarda kortikosteroid ile kontrol altına alınabilir. Pemfigus lezyonları kontrol altına alındıkça kortikosteroid dozu düşölür ve lezyon kalmadıkında kortikosteroidler kesilir fakat immünoşüpresif tedavi bir süre daha devam eder. İndirekt immünofloresan testi negatif çıkana kadar immünoşüpresif tedavinin devam etmesi faydalıdır<sup>1-4</sup>. Pemfigus tedavisi başlamadan önce klinik bulgular, histopatoloji ve direk immünofloresan test ile kesin tanı konulmalıdır. Tanı sonrası serumdaki Dsg-1 ve Dsg-3'e karşı otoantikörlerin düzeyi indirekt immünofloresan ve ELİSA ile değerlendirilebilir ve titrelere tedavi takibinde de kullanılabilir. Tedavi öncesi hastanın rutin olarak tam kan ve idrar tetkiki, karaciğer ve böbrek fonksiyonları, elektrolitler, açlık kan şekeri, PA akciğer grafisi (gerekirse PPD), ANA (pemfigus eritematozus açısından), kemik dansitometresi istenilmeli ve planlanan immünoşüpresan adjuvana göre gerekirse ek tetkikler yapılmalıdır<sup>2,3</sup>. Tedavi öncesi ve tedavi sırasında şiddet skorlaması yapılırsa hasta daha objektif değerlendirilebilir. Pemfigus şiddeti için çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Pfüzte ve ark., mevcut otoimmün büllöz hastalık skorlama sistemlerini değerlendirmişler ve ABSIS (Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score) ismini verdikleri yeni bir skorlama geliştirmişlerdir<sup>5</sup>.

## Kortikosteroidler

Kortikosteroidlerin icadı ile birlikte pemfigus mortalitesindeki azalma göz önüne alındıkında kortikosteroidler pemfigus tedavisinde ilk seçenek ilaçlardır. Buna karşın kortikosteroidlerin ölümcül bir hastalık olan pemfigusda etkinliğini gösteren plasebo kontrollü bir çalışma etik olmadığı için yapılmamıştır ve bu tür bir etkinlik kanıtı bundan sonra da olmayacaktır. Optimum kortikosteroid kullanım şeması henüz bilinmemektedir, bu yüzden dermatologlar arası çok farklı yaklaşımlar mevcuttur<sup>2,3</sup>.

Kortikosteroidlerin uygulanma yolu, dozu ve doz düşölmesi ile ilgili 3 küçük randomize kontrollü çalışma yapılmıştır (Tablo 1). Günümüzde pemfigusda uygulanan kortikosteroid doz şemaları genellikle empiriktir. Eskiden uygulanan 120-180 mg/gün yüksek doz başlangıç şemaları, ölümlerin %77'sinin kortikosteroidle ilişkili bulunmasından sonra günümüzde terk edilmiştir<sup>2</sup>. Ratnam ve ark.<sup>6</sup>, 19'u PV, 3'ü PF tanıli 22 hastaya randomize düşük doz (45-60 mg/gün) veya yüksek doz (120-150 mg/gün) oral prednizolon uygulamışlardır. İki grup arasında remisyon sürelerinde (düşük doz grubunda 24 gün, yüksek doz grubunda 19,6 gün) anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Benzer şekilde 5 yıllık relaps oranlarında, relaps için geçen sürede ve tedavi yan etkileri arasında da anlamlı fark tespit edilmemiştir. Sonuç olarak bu çalışmada yüksek doz kortikosteroid tedavisi pemfigusda ekstra bir fayda sağlamamıştır. Fakat bu çalışmadaki hasta sayısının az olması gruplar arası küçük farkların anlamlı olmasına sebep olmuş olabilecek bir faktördür. Bu bulgular ışığında İngiliz Dermatoloji Derneğinin pemfigus tedavi rehberinde hafif pemfigusu olanlara 40-60 mg/gün, daha şiddetli vakalara 60-100 mg/gün dozunda prednizolon başlanması önerilmektedir. Bir hafta içinde yanıt elde edilemezse hastalık kontrol altına alınana kadar (yeni lezyon çıkışı durmalı, eski lezyonlarda iyileşme başlamalı) doz %50-100 oranında artırılmalıdır. Remisyon sağlandıktan ve lezyonların çoğu iyileştikten sonra ise doz düşölüşüne başlanmalıdır. Haftada bir 5-10 mg doz düşölüşü ile 20 mg'a kadar düşöldükten sonra bu dozun altında daha yavaş doz düşölüşü yapılması önerilmektedir. İki haftada bir dozu %25 azaltarak hızlı düşölüş öneren otoriteler de mevcut olsa da bu yaklaşım genel kabul görmemektedir<sup>2</sup>.

İntravenöz puls kortikosteroid tedavisinin ana hedefi hızlı iyileşme sağlamak ve kümülatif kortikosteroid dozunu ve buna bağlı yan etkileri azaltmaktır. Femiano ve ark.<sup>7</sup>, kontrollü çalışmalarında 20 oral PV hastasına oral prednizon (125 mg/günden başlayarak) veya intravenöz 4 günlük puls betametazon (20 mg/gün) tedavisi ile dönüşümlü 50mg/gün prednizon tedavisi uygulamışlardır. Oral lezyonların iyileşme süresi sadece oral prednizon grubunda ortalama 30 gün, puls grubunda ise 25 gün bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı olduğu (p=0.0001) tespit edilmiştir. Ayrıca kortikosteroidlere bağlı yan etkilerin oral prednizon grubunda daha belirgin olduğu bildirilmiştir. Mentink ve ark.'larının<sup>8</sup> kontrollü çalışmasında ise tüm hastalara 80mg/gün prednizolon ve azatiyoprin tedavisi başlanılmış. Daha sonra hastalar randomize olarak aylık oral puls deksametazon (300 mg) veya plasebo almışlardır. Remisyona kadar süre, remisyon süresi ve kümülatif prednizolon dozu iki grupta aynı bulunmuştur. Yan etkiler deksametazon puls alan grupta daha fazla tespit edilmiştir. Buna karşın 9 hasta, 6 kontrol (oral kortikosteroid kullanan) içeren küçük retrospektif bir araştırmada 250-1000 mg/gün, ardışık 2-5 gün metilprednizolon puls tedavi şeması uygulanan hastalarda kontroller göre tam remisyon oranı yüksek bulunmuş (%44'e karşı %0) ayrıca idame kortikosteroid dozu da düşük bulunmuştur<sup>9</sup>. Bu bilgiler ışığında günümüzde özellikle şiddetli ve dirençli, özellikle yüksek doz oral kortikosteroidde yanıt vermeyen hastalarda hızlı remisyon sağlama amaçlı olarak puls kortikosteroid tedavisi uygulanması uygun olabilir<sup>2</sup>.

Tedavi sonrası ortalama 2 haftada yeni lezyon çıkışı durur ve ortalama 6-8 haftada tam iyileşme gerçekleşir. Kortikosteroidlerin düşölüş şeması klinik yanıtı göre planlanmalıdır. Fiks kortikosteroid düşölüş şemaları hastalıkta farklı remisyon paternleri olduğu

için çok fazla kabul görmemektedir<sup>10</sup>. Herbst ve Bystryń<sup>11</sup> 40 PV hastasında remisyon paternlerini değerlendirmişlerdir. Hızlı cevap verenler, yavaş cevap verenler, persistan-intermittantlar ve dirençli hastalar olmak üzere 4 tip iyileşme paterni tanımlamışlardır. Buradan yola çıkarsak hızlı yanıt verenlerle dirençli hastalara aynı düşüş şemasını uygulamak uygun olmamaktadır. Düşüş şeması uygularken bir ya da birkaç yeni lezyon çıkması doz artırmayı gerektirmez, hatta gereksiz yüksek doz verilmediğinin bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Düşüş aşaması sonrası esas hedef tedavinin tamamen sonlandırılabilmesidir. Çalışmalarda tanıdan itibaren 3, 5, ve 10. yıllarda tam remisyon oranları sırasıyla %38, %57, %75 olarak tespit edilmiştir<sup>11</sup>. Bazı otoriteler iyileşme sonrası kortikosteroid tedavisini sonlandırırken, azınlıkta olan bir kısım ise 7.5 mg/gün ve altındaki dozlarda prednizolon eşdeğeri ile yıllarca idame tedavisi uygulamaktadır<sup>10</sup>. Tedaviyi kesme kararı genellikle klinik olarak verilir fakat immüno Floresan çalışmalar negatifleşmişse relapslar daha az sıklıkta olur. Relaps eğer DIF (-) ise %13-27, DIF (+) ise %44-100, IIF (-) ise %24, IIF (+) ise %57 oranında tespit edilmektedir<sup>2,12</sup>.

Ülkemizde de piyasada bulunan deflazakortun 6mg'ı prednizolonun 5mg'ına eşdeğer potensdedir. Çalışmalarda deflazakortun antiinflamatuvar etkinliğinin prednizolonla benzer olduğu, buna karşın yan etkilerinin daha az olduğu tespit edilmiştir.

Nefrotik sendromlularda 1 yıllık çift kör bir çalışmada prednizolonun %50'si kadarlık bir kemik kaybına sebep olmuştur. Çocuklarda etkinlik çalışmaları yetersiz olmasına karşın büyüme üzerine yan etkilerinin daha az olduğunu düşündüren bulgular mevcuttur. Yine glukoz toleransına da daha az etki etmektedir ve sağlıklı kişilerde daha az diabetojenik bulunmuştur. Yağ depolanması ve lipid profili üzerine de yan etkilerinin daha az olduğu tespit edilmiştir. Çalışma sayıları ve hasta sayıları düşük olmasına rağmen elde edilen bu veriler uzun süre kortikosteroid kullananlarda deflazakortun daha güvenli olabileceğini düşündürmektedir ve özellikle İtalya'da ve diğer bazı Avrupa ülkelerinde pemfigus hastalarında kortikosteroid olarak deflazakort tercih edilmektedir<sup>13</sup>. Buna karşın pemfigusda deflazakort ile yeterli çalışma bulunmadığı için sadece yan etkiler açısından daha riskli hastalarda kullanılması daha uygun olabilir.

### Adjuvan Tedavi ve Adjuvanlı Prospektif Kontrollü Çalışmaların Özetleri

Hastalığı daha hızlı kontrol altına almak ve kortikosteroidlerin kümülatif dozunu azaltmak ve sonucunda yüksek doz-uzun süre kortikosteroid kullanımına bağlı yan etkileri azaltabilmek

**Tablo 1. Pemfigus vulgaris ve foliaseusdaki prospektif, kontrollü sistemik ilaç çalışmaları**

Yazar-Kaynak	n	Tedaviler	Klinik sonuçlar	Yan etkiler
Ratham <sup>5</sup>	22	A: Prednizolon 45–60 mg/gün B: Prednizolon 120–150 mg/gün	Fark yok	A=B
Chryssomallis <sup>18</sup>	28	A: prednizon 40 mg/gün B: prednizon 40 mg/gün + CP C: prednizon 40 mg/gün + Cy	Benzer	B, C>A
Ioannides <sup>19</sup>	33	A: metilprednizolon B: metilprednizolon + Cy	Fark yok	B>A (renal)
Femiano <sup>7</sup>	20	A: Prednizon 125 mg/gün B: Prednizon 50 mg/gün- Betametazon puls 4 gün ile alterne	Rezölüsyon süresi B'de ↓	A>B
Rose <sup>17</sup>	22	A: metilprednizolon + AZA B: Puls deksametazon + CP	Rezölüsyon A'da hızlı ama anlamlı	A=B
Mentink <sup>8</sup>	20	A: Prednizon 80 mg/gün + AZA B: Prednizon 80 mg/gün + AZA + puls Deksametazon	Fark yok	A<B
Beissert <sup>15</sup>	39	A: metilprednizolon + AZA B: metilprednizolon + MFM	Fark yok	A=B
Chams-Davatchi <sup>16</sup>	120	A: Prednizolon B: Prednizolon + AZA C: Prednizolon + MFM D: Prednizolon + IV CP	B, C, D'de total prednizolon dozu düşük B. En başarılı C. En başarısız	Benzer
Amagai <sup>37</sup>	61	A: 400 mg/kg/gün IVIG B: 200 mg/kg/gün IVIG C: Plasebo	Başarı A>B>C	Benzer
Werth <sup>20</sup>	19	A: KS+IS+Dapson B: KS+IS+Plasebo	A=B	Benzer

AZA: Azatiyoprin, CP: Siklofosamid, Cy: Siklosporin, MFM: Mikofenolat mofetil

amacıyla tedaviye genellikle adjuvan immünoşüpresan ajanlar eklenmektedir. Adjuvanlarla ilgili de çok az sayıda prospektif kontrollü çalışma mevcut olup aşağıda bu çalışmalar özetlenmiştir (Tablo 1)<sup>14</sup>. Bu çalışmalarda adjuvanların çok dramatik faydalı etkileri gözlenmediği ve yan etki riskleri sebebi ile adjuvanları rutin başlanmayan ve sadece dirençli olgularda tercih eden otoriteler de mevcuttur<sup>2</sup>.

Beissert ve ark.'larının<sup>15</sup> 30 pemfigus hastası ile yaptıkları prospektif, randomize, kontrollü, çok merkezli bir çalışmada metil prednizolona adjuvan olarak eklenen azatiyoprin ve mikofenolat mofetilin steroid azaltıcı etkileri araştırılmıştır. Tam remisyona azatiyoprin grubunda 74±127 günde, mikofenolat grubunda ise 91±113 günde gelişmiştir. Kümülatif metil prednizolon dozu azatiyoprin grubunda 8916 mg (SD, ±29 844 mg), mikofenolat grubunda ise 9334 mg (SD, ±13280 mg) olarak tespit edilmiştir. İki ilaç arasındaki bu farklar istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. Enteresan olarak kortikosteroid dozu azaltıcı veriler mikofenolat mofetil aleyhine olmasına rağmen, 2009'da yapılan bir metaanalizde bu çalışmadaki veriler farklı şekilde tekrar analiz edilmiş ve mikofenolat mofetilin hastalığı kontrol altına almada azatiyoprinden daha etkili olduğu hesaplanmıştır ve çalışmada orijinal yazarlar tarafından uygulanan protokol analizinde anlamlı fark çıkmadığı bildirilmiştir<sup>1</sup>. Chams-Davatchi ve ark.'larının<sup>16</sup> çalışmasında ise tek başına oral prednizolon (2 mg/kg/gün) tedavisini aynı dozda prednizolona ek olarak azatiyoprin (2,5 mg/kg/gün), mikofenolat mofetil (2 g/day), ve intravenöz siklofosfamid puls kombinasyonları ile karşılaştırmışlardır. Prednizolonun ortalama total dozu tek başına prednizolon kullanan grupta 11631 mg (SD=7742), azatiyoprin eklenen grupta 7712 mg (SD=955), mikofenolat mofetil eklenen grupta 9798 mg (SD=3995) ve siklofosfamid eklenen grupta 8276 mg (SD=810) olarak tespit edilmiştir. Ortalama total doz tek başına prednizolon kullanan grupta 11631 mg, bir adjuvan kullanan gruplarda 8652 mg olarak tespit edilmiştir (p=0,047). Adjuvanlar birbiriyle karşılaştırıldığında azatiyoprin mikofenolat mofetile anlamlı derecede üstün bulunmuş (p=0,007), azatiyoprin ve siklofosfamid (p=0,971) ve siklofosfamid ve mikofenolat mofetil (p=0,670) grupları arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. Sonuç olarak bu çalışmada en başarılı adjuvan olarak azatiyoprin tespit edilmiştir. Bu iki çalışmanın sonuçlarına bakarsak azatiyoprin mikofenolat mofetilden daha başarılı gözükmektedir. Rose ve ark.'ları<sup>17</sup> ise 11 hastaya metilprednizolon (2 mg/kg başlayıp, düşülmüş) ve azatiyoprin (2-2,5 mg/kg) dozunda, 11 hastaya ise deksametazon/siklofosfamid puls tedavisi (3 ardışık gün 100 mg/günden intravenöz deksametazon, ve ilk gün 500 mg siklofosfamid, sonrasında 50mg/gün oral siklofosfamid 6 ay boyunca uygulanmıştır. Puls başta 3-4 haftada birken sıklığı zamanla azaltılmıştır). İki yıl sonunda azatiyoprin grubunda 10/11 remisyona (tedaviyi kesince 3 tam remisyona), siklofosfamid grubunda 5/11 remisyona (tedaviyi kesince 3 tam remisyona) izlenmiştir. Yan etkiler azatiyoprin grubunda daha fazla tespit edilmiş ama tüm bu farklar istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır.

Chrissomallis ve ark.'ları<sup>18</sup> prednizona siklofosfamid ve siklosporin eklemişlerdir. Tek başına prednizolon kullanan gruba göre bu adjuvanlarla anlamlı bir fayda tespit etmemişler, aksine adjuvan kullanan hastalarda daha sık yan etki bildirmişlerdir. İoannides ve ark.'ları<sup>19</sup> 1 mg/kg metilprednizolon grubunu, metilprednizolona ek olarak 5mg/kg siklosporin kombinasyonu ile karşılaştırmışlar, iki grup arasında remisyona ve kümülatif

kortikosteroid dozu açısından anlamlı fark bulunmamış ve yan etkiler siklosporin kullanan grupta daha fazla tespit edilmiştir. İlk yayınlanan küçük olgu serilerinde umut verici sonuçlar bildirilmesine rağmen bu iki çalışma sonuçları değerlendirildiğinde siklosporinin pemfigus tedavisinde adjuvan olarak iyi bir seçenek olmadığı sonucuna varılmaktadır<sup>2</sup>.

Werth ve ark.'ları<sup>20</sup> kortikosteroid ve/veya immünoşüpresan kullanan hastalardan kortikosteroid düşüş şeması 2 kez başarısız olanların 9'una dapson, 10'una plasebo eklemişlerdir. Kortikosteroid dozunu 7,5 mg/günün altına düşebilmeyi başarı kabul etmişlerdir. Dapson grubunda 5 başarılı, 3 başarısız, 1 tedaviyi terk eden olmuş; plasebo grubunda 3 başarılı, 7 başarısız olmuştur. Bu sonuçlar anlamlı çıkmamıştır (p=0,37). Fakat plasebo grubunda başarısız olan 4 hastaya dapson başlanılmış ve 3 tanesinde başarı elde edilmiş, 1 tanesinde başarısız kalmıştır. Yani toplamda dapson kullanan 12 hastadan 8 tanesi başarılı olmuştur. Bu son tabloya bakılarak dirençli vakalara dapson eklemenin faydalı olabileceği vurgulanmıştır.

## Azatiyoprin

İmmünoşüpresif ve sitotoksik etkileri olan bir pürin analogudur. Ülkemizde ve dünyada pemfigus tedavisinde en sık kullanılan adjuvandır. Pemfigusda azatiyoprin doz aralığı 1-3 mg/kg'dır. Günde bir ya da iki doz şeklinde tok karına alınması önerilmektedir. Etkisi ortalama 6 haftada (1-3 ay içinde) ortaya çıkan bir ilaçtır. Tiopürin S metiltransferaz (TPMT) enzimi tarafından inaktive edilmektedir. Bu enzimin geninin polimorfizmi sebebi ile immünoşüpresan özellikleri ve toksisitesi kişiler arası belirgin farklılıklar gösterir. Popülasyonun %11'i düşük enzim seviyesine sahiptir ve miyelosüpresyona yatkındır. En önemli 300 kişiden birisinde enzim tespit edilemeyecek kadar düşüktür, bu kişilerde çok hızlı gelişen, uzun süren ve hayatı tehdit eden pansitopeni gelişebilir. Bu yüzden azatiyoprin tedavisi kullanacak hastalarda enzim düzeyinin mutlaka değerlendirilmesi önerilmektedir. Azatiyoprinin başlıca kontrendikasyonları bilinen hipersensitivite, gebelik-emzirme (süte metaboliti 6 merkaptopürin geçer) ve çok düşük TPMT düzeyidir. Yine TPMT düzeyi bilinmeyen kişileri İngiliz Dermatoloji Derneği rehberi kontrendikasyon olarak kabul etmektedir. Azatiyoprinin yılan enzimlerden biri olan ksantin oksidazı inhibe eden allopürinol ile birlikte kullanımı da şiddetli toksisiteye sebep olur, bu yüzden birlikte kullanılmaları kontrendikedir. Ayrıca sülfasalazin gibi TPMT inhibitörü ilaçlarla birlikte de kullanılmamalıdır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ile de şiddetli lökopeni bildirilmiştir. Azatiyoprinin kanser riskini artırdığını gösteren yeterli bulgu yoktur fakat immünoşüpresan olduğu için malin hastalığı olanlarda kullanılmamalıdır. Renal ve hepatic yetmezlik rölatif kontrendikasyondur. Yaşlılarda düşük dozla tedaviye başlanması önerilir. İlk bir ay başlama dozunun düşük tutulması da bir başka yaklaşımdır. TPMT düzeyi düşük olanlara düşük doz, yüksek olanlara yüksek doz tedavi planlanmalıdır. İlk 3 ay içinde tedaviye yanıt alınmazsa tedavi başarısız kabul edilip kesilebilir. Hastaların takibinde ilk ay haftada bir tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri uygulanmalı, daha sonra bu testlerin sıklığı minimum 3 ayda bir olacak şekilde kademeli olarak azaltılmalıdır. Toksikitesinde ilk karaciğer enzimleri yükselmektedir, kemik iliği süpresyonunda ilk trombosit sayısı düşmektedir. Bu durumlarda toksisite şiddetine göre doz azaltılmalı veya ilaç kesilmelidir. Akut pankreatit ender



ama iyi tanımlanan bir komplikasyondur. Karın ağrısı ve kusma gelişirse amilaz değerlerine bakılmalıdır. İmmünoşüpresan olmasına rağmen tek başına kullanıldığında enfeksiyon riskinde belirgin artış tespit edilmemiştir. Yine de hastalara canlı aşı yapılmamalıdır. Yaşlı hastalarda kortikosteroidle birlikte kullanıldığında fatal enfeksiyonlar geliştiği bilinmektedir<sup>21</sup>.

Pemfigusda azatiyoprin ile ilgili kontrollü çalışmalar yukarıda özetlenmiştir. Bunlara ek olarak küçük olgu serilerinde, tek başına steroid kullanan eski seriler ile karşılaştırıldığında kortikosteroid dozunu azaltıcı etkisi olduğu tespit edilmiştir. Hatta 3 olguda monoterapi olarak kullanılmış ve klinik remisyon ve antikör titresinde düşüş sağlamıştır. Buna karşın etkisi geç başladığı için çok hafif olan olgular dışında monoterapi olarak kullanılması çok uygun değildir. Chaidemenos ve ark.'larının<sup>22</sup> 2010 yılında oral PV'li hastalarda yaptıkları retrospektif analizde yüksek doz (1,5 mg/kg/gün) prednizon kullanan hastalar ile, günde düşük doz 40 mg prednizon ve her gün 100 mg azatiyoprin (Lever'in mini tedavisi) kullanan hastalar karşılaştırılmıştır. Her iki şema da oldukça etkili bulunmuştur. Lever'in mini tedavisinde total kortikosteroid dozu ve yan etkiler düşük, iyileşme süresi ise uzun bulunmuştur. Bu tedavinin hafif vakalarda tercih edilebilecek bir şema olabileceği belirtilmiştir.

## Mikofenolat mofetil

Azatiyoprin gibi bir pürin metabolizma antagonistidir. Yan etki profili azatiyoprine benzese de ciddi yan etkilere daha az sebep olur. Bulanti, kusma, kanama gibi gastrointestinal yan etkilere ise daha sık rastlanılır. Adult pemfigus hastalarında 2 doza bölünmüş şekilde 2 g/gün oral uygulanır. Adjuvanlar bölümünde ayrıntıları verilen kontrollü çalışmalarda azatiyoprinde daha az faydalı olduğu tespit edilmiştir (Tablo 1)<sup>23</sup>. Buna karşın azatiyoprin + kortikosteroid kombinasyonuna dirençli 12 hastalık bir olgu serisinin 11'i mikofenolat mofetil + kortikosteroid kombinasyonuna cevap vermiştir. Dokuz hastalık bir başka seride pemfigusda mikofenolat mofetilin 2,5-3 g/gün şeklinde daha yüksek dozlarda kullanılmasının faydalı olduğu ve etkinin en erken 8 haftada ortaya çıktığı bildirilmiştir. Başka küçük olgu serilerinde de başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Literatürde iki olguda mikofenolat mofetil monoterapisi başarılı sonuç vermiştir. Bu bulgular ışığında mikofenolat mofetil, azatiyoprin kortikosteroid kombinasyonuna cevap vermeyen olgularda kullanılabilecek bir alternatif gibi gözükmektedir. Pahalı olması ve ülkemizde pemfigus tanısı ile ödenmemesi gibi faktörler de hesaba katıldığında mikofenolat mofetil cazibesini iyice yitirmektedir<sup>2</sup>. Şu anda PV tedavisinde mikofenolat mofetil ile yürütülen bir faz III çalışmasının sonuçları belki bu konuda daha net kararlar verilebilmesine yardımcı olacaktır<sup>24</sup>.

## Metotreksat

Randomize kontrollü çalışması yoktur. Pemfigus tedavisinde kullanılan ilk adjuvan ajan olmuştur. Metotreksat pemfigus tedavisinde 1965-1971 yılları arasındaki yayınlarda 125-420 mg/hf gibi çok yüksek kemoterapi dozlarında denenmiş ve bu dozlar yüksek mortalite ve şiddetli toksisite ve mukozite sebep olmuştur ve bu çalışmalar sebebi ile pemfigus tedavisinde 25-30 yıl kadar kullanımı terk edilmiştir<sup>25</sup>. Metotreksatın kortikosteroid dozunu azaltıcı etkisi 2 çalışmada gösterilmiştir. Mashkilyson N ve ark.'ları<sup>26</sup> 53 hastalık çalışmalarında metot-

reksat sonrası kortikosteroid dozunda %50'lik bir düşüş bildirmişlerdir. Smith ve ark.'ları<sup>27</sup> ise 1999 yılında metotreksatı 10-17,5 mg/hf dozunda 9 hastada kullanmışlardır. Hastaların 6'sında (%67) 6. ayda kortikosteroid kesilebilmiştir, aynı merkezde adjuvansız kortikosteroid uyguladığı hastalarda bu oranın %6 olduğu tespit edilmiştir. Gürcan ve ark.'ları<sup>28</sup> 2009 yılında hazırladıkları derlemede PV tedavisinde 6 çalışmada, kortikosteroidle birlikte 10-50 mg/hf metotreksat kullanan toplam 116 hastanın 96'sında (%83) klinik iyileşme olduğunu tespit etmişlerdir. Bir hasta bronkopnömoni, 5 hasta ise metotreksatla ilişkisiz sebeplerden ölmüştür. Altı hasta tedaviyi yan etkiler sebebi ile tolere edememiştir. PF hastalarındaki 3 çalışmada ise, 20 hastada kortikosteroidle metotreksat 12,5-37,5 mg/hf dozunda eklenilmiş ve 20-37,5 mg/hf dozunda ilaç kullanan 15 hastada (%75) klinik iyileşme tespit edilmiştir. İyileşme gösteren 3 hasta bronkopnömoni bir hasta da serebral tromboz sebebiyle ölmüştür. Çalışmalarda kortikosteroid başlangıç dozu dışında düşüş şemaları ayrıntılı bildirilmediği için metotreksatın kortikosteroid azaltıcı etkisi değerlendirilememiştir. Metotreksatın etkisinin deri lezyonlarına erken, oral lezyonlara ise geç olduğu bildirilmiştir. Simultane metotreksat ve kortikosteroid kullanan bu hastalardaki sistemik enfeksiyonlara bağlı %3,7'lik (5/136) mortalite oranı da dikkat çekicidir. Metotreksatın 15 mg altı oral dozlarda absorpsiyonu enjeksiyonlara benzer derecede iyidir. Daha yüksek dozlarda %30'lara varan absorpsiyon sorunu oluşabilir. Folik asit takviyesinin anemi, nötropeni, stomatit ve oral ülserler üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir. Ayrıca haftada 5mg folik asit kullanımının tedavi etkinliğini azaltmadan gastrointestinal yan etkileri %80 oranında azalttığı tespit edilmiştir. Tedavi kullanan hastalar özellikle tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri ile izlenmelidir. Total dozun 1,5 gr'ı geçtiği durumlarda bakılabiliyorsa prokollajen tip III amino peptid düzeyi bakılmalı, bu normale karaciğer biopsisine gerek kalmadan tedaviye devam edilmelidir. Pemfigus tedavisindeki diğer adjuvanlar göz önüne alındığında metotreksat özellikle ucuz olması ve kolay kullanımı gibi avantajları sebebi ile ve son yıllarda bildirilen başarılı seriler sebebi ile en sık kullanılan azatiyoprine iyi bir alternatif gibi gözükmektedir<sup>28</sup>.

## Siklofosfamid

Oral ve intravenöz kullanılabilen alkilleyici bir antineoplastik ve immünoşüpresandır. Dermatolojide günlük 150 mg dozu aşmamak kaydıyla genellikle 1-3 mg/kg/gün doz aralığında kullanılmaktadır. Dozlar sabah saatlerinde alınmalıdır bu sayede kişi gün boyunca sıvı alabilecek ve mesane toksisite riski azalacaktır. Bu dozlarda da kemik iliği toksisitesi çıkabildiği için tam kan sayımı önemlidir. Siklofosfamid kullanılırken hamilelik kesinlikle kontrendikedir ve emzirme de yapılmamalıdır. Tedavi sırasında inovülasyon-amenore ve azospermi gelişmekte ve bazen kalıcı olabilmektedir. Kalıcı infertilite riski yüzünden genç ve çocuk planlayan erkek ya da bayan hastalarda kesinlikle kullanılmamalıdır. Steril hemorajik sistit tedavinin herangi bir zamanında ortaya çıkabilmekte ve tedavinin kesilmesine rağmen devam edebilmektedir. Uzun süre siklofosfamid kullanımı ile mesane kanseri ve akut lösemi gelişme riskinde artış bildirilmiştir. Puls tedavi intravenöz 500-1000mg ayda bir kez şeklinde uygulanmaktadır. Tedavi öncesi ve sonrasında iyi hidrasyon sağlanmasıdır ve birlikte sodyum 2-mer-

captoethane sulfonate (mesna) verilmesi mesane toksisitesini azaltır. Birlikte metoklopramid ve difenidramin verilmesi bulantı kusma yan etkisini azaltmaktadır. Puls tedavi sayesinde kümülatif ilaç dozu ve bununla ilişkili neoplastik komplikasyon riski azalır. Otoimmün hastalıklarda puls tedavi genellikle etkin bulunmuştur<sup>29</sup>.

Olszewska ve ark.'ları<sup>30</sup> geniş retrospektif çalışmalarında kortikosteroid monoterapisi (100 mg/gün) ile adjuvan siklofosamid 100 mg (1,1-1,5 mg/kg), azatiyoprin 100mg (1,1-1,5 mg/kg) ve siklosporinin (2,5-3 mg/kg) etkinliklerini karşılaştırmışlar. Bu çalışmada ortalama klinik remisyon süresi prednizon monoterapisinde 7,2±13,1 ay, azatiyoprin grubunda 6,8 ± 10,5 ay, siklosporin grubunda 8,1±11,8 ay, ve siklofosamid grubunda 4,9±6,9 ay (diğer gruplardan anlamlı derecede kısa, p<0,05) bulunmuştur. Ortalama immünolojik remisyon süreleri ise monoterapi, azatiyoprin, siklosporin ve siklofosamid gruplarında sırasıyla 33±27 ay, 28±24 ay, 30±21 ay, ve 23±17 ay olarak tespit edilmiştir yine sırasıyla ilacın kesilmesinde sonra 5 yıl relaps gelişme oranları %55, %50, %43, ve %69 olarak tespit edilmiştir. Güvenlik açısından gruplar arasında fark tespit edilmiştir. Yazarlar siklofosamidin pemfigusda en etkili adjuvan olduğu kanısına varmışlardır. Bu çalışmada azatiyoprin ve siklosporinin düşük doz, siklofosamidin ise yüksek günlük dozdan kullanıldığı da dikkat çekmektedir. Hindistan'da yapılan retrospektif çalışmalarda da deksametazon/siklofosamid puls tedavisinin tek başına kortikosteroidlere göre hem hastalığı kontrol etmede, hem de kortikosteroid yan etkileri açısından daha avantajlı bulunmuştur<sup>31-33</sup>.

Burada en yüksek kür oranlarından birine sahip olan Pasricha ve ark.'larının<sup>33</sup> tedavi protokolü özetlenmiştir. Pasricha ve ark.'ları diğer çalışmalarda deksametazon/siklofosamid puls tedavisi ile daha düşük kür elde edilmesini, diğer çalışmaların prokollerinin kendi protokollerinden farklılıklar içermesine bağlamıştır. Pasricha ve ark.'ları tedavi protokolü her safhadaki hastaya başlanabilmektedir ve şu şekilde uygulanmaktadır: 100 mg deksametazon 500 ml %5 glukoz solüsyonu içine eklenir. Bu solüsyon 2 saatte intravenöz infüzyon olarak hastaya verilir. Bu uygulama 3 ardışık gün tekrarlanır. İkinci günde hastanın infüzyonuna ek olarak 500 mg siklofosamid eklenir. Bu bir deksametazon/siklofosamid pulsunu oluşturur. Pulsun ilk gününden 28 gün sonra 2. puls uygulanır, 28 gün siklusu bozulmamalıdır. Çocuk sahibi olmak isteyen hastalarda sadece deksametazon pulsunu uygulayın, siklofosamid uygulanmaz. Diabetik hastalarda kan şekerini yükseltmemek için her 500 ml %5 glukoz infüzyonu için 10 ünite çözünebilir insülin uygulaması yapılmalıdır. Pulsar arasında tüm hastalar 50 mg/gün oral siklofosamid kullanırlar. Aktif hastalığı olan hastalarda hastalığı hızlı kontrol altına alabilmek ve hızlı iyileşme sağlamak için ek oral betametazon başlanmalıdır. Ayrıca lezyonların enfeksiyonları iyileştirmeyi geciktirdiği için lezyonlar temiz tutulmalı, düzenli pansuman yapılmalı, hastalara deri lezyonları varken oral antibiyotik (genellikle siprofloksazin veya sefadroksil) ve oral lezyon varken oral antikandidal tedavi önerilmektedir. Klinik lezyonlar gerileyince oral betametazon düşülerek tamamen kesilir. Faz I betametazon kesilene kadar olan süreçtir. Faz II sadece deksametazon/siklofosamid pulsuları ve oral siklofosamid tedavisi devam ettiği 9 aylık tedavi sürecidir. Faz III'de ise puls tedavisi de kesilir ve bir 9 ay daha sadece oral siklofosamid tedavisi devam eder. Daha sonra tüm tedaviler kesilerek pemfigus hastasına normal yaşamına devam edebileceği söyle-

nir ve rekürrens olursa kontrole gelmesi önerilir. Pasricha ve ark bu tedavi şemasını uyguladıkları 123 hastanın 17'sine betametazon başlamadıklarını, 85'ine 1-2 mg/gün, 16'sına 3-4mg/gün ve 5'ine 4mg üstü betametazon başladıklarını bildirmişlerdir. Faz I, 62 hastada 3 ay, 28 hastada 4-5 ay, 13 hastada 6-9 ay, 9 hastada 10-12 ay ve 11 hastada 12 ay üstü sürmüştür. Deksametazon/siklofosamid puls tedavisi sonrası %7,7, sadece deksametazon puls tedavisi sonrası %15 relaps tespit edilmiş. Relaps olan 11 hastaya 2. bir kür tedavi verilmiş, bunlardan sadece 2 tanesinde yine relaps gözlenmiş ve bunlara bir kür daha tedavi uygulanmıştır<sup>33</sup>. Benzer bir şema tedaviye dirençli PV'si olan 21 hastaya İngilterede uygulanmıştır. Tek fark kortikosteroid olarak 1gr/gün metilprednizolon 100 ml izotonik NaCl içinde 30 dakikada gidecek şekilde ardışık 3 gün uygulanmıştır. Yedi mükemmel, 2 iyi, 5 orta, 6 az, 1 hiç yanıt alınamayan hasta olmuştur. Oniki hastada geçici lenfopeni, 7 hastada hayatı tehdit etmeyen sepsis, ve 2 hastada erken over yetmezliği bildirilmiş ve bu yan etkilere dikkat çekilmiştir<sup>34</sup>.

### İntravenöz İmmunoglobülin (İVİG) tedavisi

İVİG tedavisi çeşitli otoimmün hastalıklarda başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Etki mekanizması konusunda çok sayıda hipotez bulunmasına karşın, genel olarak özetlersek çeşitli yollarla IgG yapımını suprese eder ve IgG katabolizmasını artırır. Günümüze kadar çok sayıda retrospektif olgu serisinde (en geniş 21 olgu içermektedir) farklı protokollerde (1 siklus: 400 mg/kg/gün, 5 gün veya 2 gr/kg/siklus, 3 güne bölünmüş şekilde uygulama) uygulanmış ve genellikle başarılı sonuçlar elde edilmiştir. İnfüzyon 4-4,5 saatte yavaş yapılmalı ve infüzyon süresince vital bulgular monitörize edilmelidir. Tedavi siklusları genellikle 3-4 haftada bir olmaktadır fakat çok şiddetli ve kontrol edilemeyen vakalarda 2 haftada bir sıklıkta da uygulanabilir. Hastalık iyileştikçe siklusların arası açılır ve 6-8-10-12-14-16 haftada bire düşülür ve 2 kez 16 haftada bir verildikten sonra tedavi sonlandırılır. İVİG tedavisi öncesi rutinlere ek olarak serum immünoglobulin düzeyleri ve kriyoglobülin değerlendirilmelidir. Özellikle düşük IgA ve IgA eksikliği olan bireylerde anti IgA antikorları oluşabileceğinden anafaksi riski yüksektir, kriyoglobülinemi olan olgularda ise akut renal yetmezlik riski artar. Kardiyak problemi olan hastalar hipertansiyon ve sıvı yüklenmesine bağlı kalp yetmezliği açısından sıkı takip edilmelidir. İVİG uygulanan hastalarda osmotik nefrozise bağlı akut renal yetmezlik gelişebilmektedir. Özellikle toz preparatlar ve sükröz içeren preparatlarda bu risk daha yüksektir. Yine mevcut renal hastalığı, diabeti, sepsisi, hipovolemisi, paraproteinemisi ve kriyoglobulinemisi olan hastalarda ve başka nefrotoksik ilaç kullanan hastalarda daha dikkatli olunmalıdır. İVİG insan plazmalarından hazırlandığı için her ne kadar gerekli testler yapılsa da plazma ile bulaşan hastalıklar açısından bir risk potansiyeli taşır. İVİG'e bağlı yan etkiler hastaların %1'inde görülür ve genellikle tedaviyi kesmeyi gerektirmez. Başağrısı, titreme, bulantı gibi infüzyon reaksiyonlarına karşı nonsteroid antiinflamatuar, antihistaminik, hatta kortikosteroidler infüzyon öncesi uygulanabilir. Bu yan etkiler özellikle hızlı infüzyonlarda ortaya çıkmaktadır ve infüzyon yavaşlatılırsa bile büyük ölçüde gerilerler. Aseptik memenjit, trombotik olaylar (yavaş infüzyonla önlenemez), hemoliz, nötropeni gibi hematolojik yan etkiler ender olarak bildirilmiştir. Otoantikorları hızlı ve selektif bir şekilde düşürdüğü, kortikosteroid dozunu düşürücü etkile-

rinin olduğu, remisyon sürelerini uzattığı bildirilmiştir. Çalışmalarda tedaviden bir hafta sonra yapılan değerlendirmelerde pemfigus otoantikörlerinin %30-70 oranında azaldıkları tespit edilmiştir. Buna karşın İVİG'in etkisi kısa süreli olmakta ve uzun süreli düşük otoantikör seviyesi sağlayamamaktadır. Zaten IgG'nin plazma yarı ömrü de 2-3 hafta kadar bir süredir. Bu yüzden monoterapi olarak kullanılmaz ve kortikosteroidler ± immünosüpresanlar ile adjuvan olarak kullanılmaktadır<sup>35,36</sup>. Bu konudaki ilk randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmayı 2009 yılında Amagai ve ark.<sup>37</sup> yapmışlardır ve bu geniş çalışmaya 61 hasta dahil edilmiştir. İVİG 3 gruba 400 mg/kg/gün, 200 mg/kg/gün, 0mg/kg/gün olacak şekilde ardışık 5 gün uygulanmış ve dozla paralel etkinlik tespit edilmiştir. 400 mg/kg/gün grubunda diğer gruplara göre hem klinik hem de anti-Dsg antikörlerinde anlamlı derecede iyileşme tespit edilmiştir. 400 mg/kg/gün şemasında tedavi protokolünden çıkma süresi de plasebo grubuna göre anlamlı derecede kısalmıştır, bu da kümülatif kortikosteroid dozunu azaltıcı etkisinin bir göstergesidir. Günümüze kadar gebe hastalarda daha çok kortikosteroid tedavisi monoterapi olarak uygulanmaktaydı. 2010 yılında yayınlanan bir olgu serisinde 8 gebe hastada, toplam 12 gebelikte İVİG kullanılmış ve başarılı ve güvenilir olduğu bildirilmiştir. Hastalardan sadece birisi ek olarak sistemik kortikosteroid kullanmış diğerlerinde İVİG monoterapi olarak uygulanmıştır, bu hastalara topikal ve gerekirse intralezyonel kortikosteroid takviyesi yapılmıştır<sup>38</sup>.

İVİG tedavisi özellikle 60 mg/gün ve üstü kortikosteroide yanıt vermeyen hastalarda, kortikosteroide bağlı yan etki gelişen özellikle ileri yaş hastalarda, kortikosteroid kullanması kontrendike olan özellikle immünosüpresyon istenilmeyen hastalarda, hayatı tehdit edecek derecede progresyon gösteren hastalık durumunda, ileri yaş ve gebe hastalarda tercih edilebilecek bir tedavidir.

## Rituksimab

Pemfigusa B lenfositlerin ürettiği otoantikörler sebep olmaktadır. Rituksimab B lenfositlerin CD20 transmembran proteinine karşı monoklonal bir antikördür. Rituksimabın iki FDA onayı mevcuttur. Bunlardan birisi B hücreli nonHodgkin lenfomalar diğeri romatoid artrit. Lenfoma protokolünde 375 mg/m<sup>2</sup> dozunda 4 infüzyon birer hafta ara ile uygulanmaktadır. Romatoid artrit protokolünde ise 1000 mg/lık 2 infüzyon 2 hafta ara ile uygulanmaktadır. Son yıllarda pek çok otoimmün hastalıkta rituksimab tedavisi uygulanmaktadır, bunlardan birisi de pemfigusdur. Pemfigus çalışmalarında daha çok lenfoma protokolü benimsenmiş ve uygulanmıştır. Buna karşın lenfoma ve otoimmünitede B hücre biyolojisi oldukça farklıdır, bu yüzden ileride pemfigusa özgü protokollerin oluşturulmasına ihtiyaç vardır. Pemfigusdaki ilk çalışmalar rituksimabın pemfigusun deri ve oral lezyonlarında hızlı iyileşme sağladığını göstermiştir<sup>39,40</sup>. Pemfigusda rituksimab etki mekanizması 2 önemli çalışmada araştırılmıştır. Mouquet ve ark.'ları<sup>41</sup> çalışmalarında rituksimab tedavisi sonrası 6-12 ay kadar B hücre tüketimi olduğunu tespit etmişler, ek olarak IgM seviyeleri de takip eden 2 yıl içinde progresif düşüş göstermiştir. Tedaviden 1 ve 2 yıl sonra hastaların sadece %10 ve %50'si eski periferik B hücre sayılarına geri ulaşabilmişlerdir. Diğer çalışmada B hücre tüketimi 6-12 ay tespit edilmiş. Ek olarak rituksimabın desmoglein 3 spesifik CD4 Th1 ve Th2 hücrelerini de azalttığı bulunmuştur. Bu bulgu rituksimab etkisinin hem B hem de T hücreler

üzerinden olduğunu göstermektedir<sup>42</sup>. Çalışmalarda rituksimabın total IgG'yi etkilemediği tespit edilmiştir. Bunun sebebi CD20 taşımayan ve uzun yaşayan otoreaktif olmayan sağlıklı plazma hücrelerinin etkilenemeyişidir.

Bir çalışmada rituksimab ve İVİG kombine kullanılmıştır. Altı aylık sürede her hastaya 10 rituksimab infüzyonu uygulanmıştır. İVİG enfeksiyonu engelleme ve otoimmünitedeki diğer faydalı etkileri sebebi ile kombine edilmiştir. Kombinasyona bağlı ciddi bir yan etki gözlenmemiş ve 11 hastanın hepsinde tam remisyon gelişmiştir<sup>43</sup>. Bir başka çalışmada rituksimab haftada bir 4 hafta uygulanmış ve hastaların %60'ında yanıt alınmıştır. İnfüzyon reaksiyonuna rastlanılmamış fakat 2 hastada enfeksiyon gelişmiştir<sup>44</sup>. Diğer iki çalışmada 375mg/m<sup>2</sup> rituksimabın 4 haftalık infüzyon tedavisi 24 hastanın tamamında tam klinik remisyonu sağlamıştır<sup>45,46</sup>. Bu serilerden birinde 2 enfeksiyon ve sepsise bağlı bir ölüm bildirilmiştir<sup>46</sup>. Bu çalışmalardan elde edilen kanıt rituksimabın PV hastalarında uzun süreli remisyon sağladığını göstermektedir. 2005 yılında yayınlanan rituksimab güvenlik raporunda tedaviyi kullananların düşük bir kesiminde ciddi yan etki geliştiği ve genel olarak tedavinin güvenli olduğu bildirilmiştir. Hastaların %84'ünde bulantı-kusma, yorgunluk, döküntü, grip benzeri semptomlar gibi infüzyon reaksiyonlarına rastlanır. Bu reaksiyonların %97'si hafif şiddettedir, ender olarak infüzyonun sonlandırılmasını gerektirecek şiddette olabilir. İnfüzyon reaksiyonları ilk infüzyonda en şiddetli olarak ortaya çıkarlar ve diğer infüzyonlarda azalır. İnfüzyon reaksiyonlarına karşı infüzyon öncesi antihistaminik, parasetamol ve kortikosteroid uygulanması önerilir. Tümör lizisine bağlı reaksiyonlara lenfoma hastalarında sık rastlanılırken otoimmün hastalıklarda daha az sıklıkta rastlanılır. Hastaların %30'unda minör ve tedavi edilebilen enfeksiyonlar bildirilmesine karşın sadece %1-2 oranında ciddi fatal olabilen enfeksiyon gelişir. Bunun sebebi B hücre inhibisyonunda T hücrelerin enfeksiyona karşı yeterli cevap oluşturamamasıdır. Bu yüzden rituksimabla kombine T hücre immünosüpresör ilaçlar kullanılırsa ciddi fatal enfeksiyonların daha sık ortaya çıkması muhtemeldir. Otoimmün hastalıkların rituksimab ile tedavi çalışmalarının bir derlemesinde ise ciddi enfeksiyon oranının ortalama %12,5 olduğu tespit edilmiştir, bunun sebebi otoimmünite hastalarının eş zamanlı başka bir immünosüpresan ilaç kullanmaları olabilir. Sekiz otoimmün hastalık çalışmasında rituksimaba bağlı ölüm bildirilmiştir. Yüz kırk yedi hasta içeren bu çalışmalarda ölüm oranları %2,8-33 arası (ortalama %7,4) değişmiştir. Bu ölümlerin ciddi otoimmün hastalığa mı yoksa rituksimaba mı bağlı olduğunu yorumlamak oldukça güçtür. Lenfoma çalışmalarında rituksimaba karşı otoantikör gelişimi oldukça ender bildirilirken otoimmün hastalık çalışmalarında daha sık oranlar bildirilmektedir. Rituksimab tedavisi sonrası B hücreler yeniden oluşmalarına karşın otoimmün hastalıklardaki rekürrensler ender oluşmaktadır, bunun sebebinin B hücre azalması döneminde regülatuar T hücrelerin immün tolerans ve homeostazi sağlayıcı etkiler yapması olabileceği düşünülmektedir<sup>40</sup>. Kortikosteroidlere adjuvan olarak diğer biyolojik ajanlardan etanercept ile 12 hastalık ve infliksimab ile 20 hastalık plasebo kontrollü çalışmalar şu anda halen devam etmektedir<sup>41</sup>.

Sonuç olarak pemfigusda olgu serilerinde oldukça yüksek başarı sağlayan rituksimab aşağıdaki 3 durumda önerilmektedir:

- 1) Kortikosteroid ve immünosüpresana yanıtızlık
- 2) Klasik tedavileri tolere edememe
- 3) Çok şiddetli olup, klasik tedaviye yanıt verme şansı az olan hastalar<sup>39</sup>.



Rituksimab ile sepsise bağlı ölümler bildirilmesine karşın, tüm pemfigus hastalarında benzer mortalite oranları olduğu için ileride kortikosteroidlerin yan etkilerinden koruyan, uygulaması kolay olan bu tedavinin daha fazla tercih edilebileceği varsayılabilir.

## İmmünoadsorbsiyon (İA)

Plazmaferez plazma proteinlerini nonspesifik olarak temizlerken, İA dolaşımdaki Ig'leri ve immün kompleksleri daha spesifik bir şekilde temizler. SLE, myestania gravis ve pemfigus gibi otoimmün hastalıklarda İA başarılı bir şekilde kullanılmıştır. Otoimmün hastalıklarda FDA onayı olan ProSORBA®, ImmunosORBA® gibi ticari absorbe edici sistemlere ek olarak ImmunosORBA TR®, Ig-Therasorb®, Globaffin® gibi daha yeni ticari preparatlar da bu amaçla kullanılabilirler<sup>47</sup>. Pemfigusda İA ile kortikosteroid ve immünsüpresana dirençli veya şiddetli bazı olgu ve olgu serilerinde başarılı yanıtlar bildirilmiştir. Hızlı kontrol sağlanması önemli bir avantajdır<sup>48</sup>. Günde bir kez, dört ardışık günde İA uygulaması bir tedavi siklusu kabul edilir ve sikluslar ayda bir tekrar edilmektedir. Eming ve ark. pemfigusda Globaffin® absorbe edici sistemini kullanmışlardır. Bir siklus sonrası anti-Dsg1/3 IgG'lerde %50-70 azalmalar bildirmişlerdir. Total IgG'de daha yüksek oranda azalma tespit edilmiştir. Bunun sebebinin interstitial kompartmanda ve dokudaki anti-Dsg otoantikörlerin tekrar dağılımı olabileceği hipotezi kurulmuştur. Tedavi sonrası anti-Dsg otoantikörler çok hızlı bir şekilde yükselmiştir<sup>49</sup>. Bu yüzden İA pemfigusda günümüzde şiddetli vakalarda hızlı kontrol sağlayan bir adjuvan tedavi konumunda olmakla birlikte tedavi sonrası hızlı rekürrens beklenebilen bir durumdur. Gelecekte uzun süre etki gösteren rituksimab ile hızlı kontrol sağlayan İA'nın kombinasyonu şiddetli ve dirençli pemfigus vakalarında hızlı ve uzun süre kontrol sağlayan iyi bir kombinasyon tedavisi olabilecek gibi gözükmektedir<sup>47</sup>.

## Diğer İlaçlar

Yukarıdaki adjuvanlara ek olarak küçük olgu serilerinde veya izole olgularda klorambusil, tetrasiklin/nikotinamid, minosiklin, altın, dapson, ekstrakorporeal fotoferez, sistemik takrolimus, allojenik stem hücre transplantasyonu ile başarılı ve başarısız sonuçlar bildirilmiştir. Bu yüzden bu kısıtlı veriler ile bu ajanları ilk veya sık tercih etmek çok uygun değildir. Çok hafif olgularda ya da diğer ajanların kontrendike olduğu olgularda zaman zaman denenebilecek ajanlar olarak ele alınmalıdır<sup>2</sup>.

## Topikal Bakım, Genel Öneriler ve Diyet

Pemfigusda topikal bakım çok önemlidir. Hastaların çoğu sepsisten kaybedildiği için lezyonların temiz tutulması, kurutların temizlenmesi, antiseptikli banyo ve pansumanların kullanılması önemlidir. Bakteriyel, kandidal ve herpetik enfeksiyon belirtileri geliştiğinde uygun tedavinin erkenden başlanması gerekir. Tedaviye dirençli lezyonlar olduğunda sistemik kortikosteroid dozunu yükseltmek yerine topikal ve özellikle oral lezyonlarda intralezyonel kortikosteroid uygulamaları oldukça faydalıdır. Oral mukoza lezyonları mevcutken antiseptik, antikandidal solüsyon ve gargaralar kullanılmalı ve ek olarak hastaların oral gıda alımını kolaylaştırmak için lokal anestezi içeren gargaralar da önerilmelidir. Orofaringeal PV'li hastalarda 2010'da

yapılan bir çalışmada sistemik tedaviye ek olarak hastaların bir kısmının oral lezyonlarına haftalık 20 mg/ml konsantrasyonda triamcinolone acetonide intralezyonel enjeksiyonu uygulanmıştır. Uygulanmayanlara göre intralezyonel kortikosteroid tedavisi tam klinik remisyon süresini kısaltmış, total kortikosteroid dozunu azaltmış ve ağrı ve rahatsızlık semptomları üzerine dramatik derecede fayda göstermiştir<sup>50</sup>.

Pemfigus Nikolsky pozitif bir hastalık olduğu için hastalar deri ve mukozalarda lezyonları genişletecek iritan ve travmatik aktivitelerden kaçınılmalıdır. Mesela oral lezyonları olan hastalar yumuşak diş fırçası kullanılmalı ve sadece dişleri fırçalamalı ve dişetlerini fırçalamamalıdır. Yine deri lezyonu olan hastalar basınçlı duş, kese, masaj, ağda gibi travmatik işlemlerden sakınılmalıdır. Sauna, hamam, kaplıca ve kaynar banyodan uzak durulmalı, ılık su ile banyo yapılmalıdır. Yoğun ultraviyole maruziyeti ve güneş yanıklarından da sakınılmalıdır. Genital mukoza tutulumunda cinsel ilişkiden kaçınılmalıdır. Anal lezyonu olanlar yumuşak tuvalet kağıdı kullanılmalı ve anal bölge su ile yıkanmalı ve lezyon üzerinde gaita buluşığı kalmasına izin verilmemelidir. Özefagus lezyonu olanlarda endoskopinin özefagus mukoza lezyonlarını genişletebileceği akılda tutulmalıdır. Hastalar kortikosteroidlerin yan etkilerine karşı bilgilendirilmeli, tüm hastalara diyet (tuzsuz, proteinden zengin, yağdan ve karbonhidratdan fakir) önerilmelidir. Bu hastalar sıvı-elektrolit dengesi, enfeksiyon, osteoporoz-osteonekroz, hiperglisemi, hipertansiyon, kilo alımı, nöropsikiyatrik problemler, katarakt/glokom açısından sıkı takip edilmelidir. Ek olarak mide koruyucu olarak proton pompa inhibitörler ve anti-asitler, osteoporozu karşı kalsiyum ve D vitamini kombinasyonu kullanmaları rutin önerilmelidir. Osteoporoz takibi kemik dansitometri ile yapılmalı gerekirse bifosfanat tedavisi başlanılmalıdır ve osteoporoz riskini kafein, sigara ve alkolün artırdığı bilgisi hastalara verilmelidir. Ayrıca osteoporozu karşı düzenli egzersiz önerilmelidir. Son yıllarda 2 aydan uzun süreli 30 mg/gün prednizon üzerinde kortikosteroid kullanan hastalara pnömosistis carini pnömonisi için profilaksi yapılması önerilmektedir. Bu amaçla genellikle trimetoprin-sulfametoksazolün forte tabletlerinin haftada 3 kez kullanılması önerilmektedir. Tedavi öncesi hastalar tüberküloz açısından değerlendirilmeli tüberküloz hikâyesi olan ve deri tüberkülin testi 10 mm'den yüksek olanlara isoniazid önerilmelidir<sup>51</sup>.

Diyet konusuna gelince pemfigusu tetikleyebilecek gıdaları sık tüketmemekte fayda vardır. Tiyol içeren ilaçların pemfigusu indükleyebildikleri bilinmektedir. Hastalar bu ilaçları kullanmamalıdır. Ayrıca allium cinsi tiyol içeren sarımsak, soğan, pırasa gibi yiyeceklerin de benzer etkileri olduğu bildirilmiştir. İn vitro bir çalışmada sarımsağın 3 bileşiğinin (allylmercaptan, allylmethylsulfide, allylsulfide) 7 donörden 4'ünün örneğinde akantolize sebep olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca olgu sunularında sarımsak ve pırasa ile tetiklenen pemfigus hastalarında bu yiyecekleri içermeyen diyet ile iyileşme ve söz konusu yiyecekleri tekrar vererek tetikleme sonrası pemfigusda klinik reaktivasyon ve otoantikörde artış bildirilmiştir. Turpgiller grubu gıdalar olan brokoli, karnabahar, şalgam, lahana, kıvrıkcık lahana, hardal ve karaturp sülfürlü isotiosianat içerir, fakat bunların tetiklediği pemfigus bildirilmemiştir. Fenol içeren ilaçlar da pemfigusu tetiklemektedir. Hindistanda erken yaşta pemfigus başlaması mango, kaju fıstığı, karabiber gibi yüksek oranda fenol içeren gıdaların çok tüketilmesine bağlanmıştır. Suni tatlandırıcı as-



partam, diğer gıda katkı maddeleri (koruyucu, boya ve esanslar) ve tarçın da fenolik bileşikler içerir. Yine fenol içeren maddelerle ve kozmetiklerle temasın indüklediği çeşitli lokal pemfigus olguları da literatürde mevcuttur. Taninler bitkisel polifenolik bileşiklerdir. Bunların da in vitro akantolizi uyardıkları ve akantolize duyarlılık açısından kişiler arası belirgin farklılıklar olduğu tespit edilmiştir. Taninler başlıca çay, kırmızı şarap, baharatlar, zencefil, ginseng, mango, avakado, şeftali, manyok, yukka, framboaz, yabanmersini ve böğürtlen gibi tropikal meyvelerde çok bulunur. Fogo selvagem (endemik pemfigus) etiolojisinde taninler de suçlanılmaktadır. Çünkü içme suyu temin edilen yöresel Brezilya nehirlerinde yüksek oranda tanin tespit edilmiştir. Ayrıca diyet takviyesi olarak kullanılan ve ficosiyanin içeren Spirulina platensisin 2 olguda pemfigusu tetiklediği bildirilmiştir<sup>52</sup>.

Valikhani ve ark.<sup>53</sup> sigara içen ve içmeyen pemfigus hastalarını tedavinin 1. ve 2. yılında değerlendirmişler ve sigara içen grupta 1. yılsonunda parsiyel remisyon daha sık tespit edilmiş, 2. yılsonunda ise sigara içenlerde remisyonunda olan hasta sayısı anlamlı seviyede yüksek bulunmuştur.

## Sonuç

Kanıta dayalı tıp açısından değerlendirildiğinde pemfigus tedavisinde çok az sayıda randomize kontrollü çalışma mevcuttur. Bu çalışmalar da az sayıda hasta ile gerçekleştirilmiştir. Ayrıca bu çalışmalarında şiddet değerlendirmeleri, iyileşme kriterleri ve aynı ajanla yapılanların bile tedavi protokolleri belirgin farklılıklar göstermektedir. Bu yüzden günümüzde pemfigusun en ideal tedavisini tespit edecek güvenilir kanıta dayalı bilgiler henüz yoktur. Tedavinin ana ilacı sistemik kortikosteroidlerdir fakat bunları çok yüksek dozlarda vermek gereksizdir ve çok fazla morbiditeye sebep olmaktadır. Hangi adjuvanın en iyisi olduğu konusunda da henüz bir uzlaşma sağlanmamıştır. Randomize kontrollü çalışmalarda azatiyoprinin kortikosteroid düşürücü etkisi dikkat çekmekte ve dünyada en sık bu ajan kullanılmaktadır. Metotreksat kolay kullanımı nedeni ile son birkaç yılda daha sık tercih edilmeye başlanılmıştır. Mikofenolat mofetil ise randomize kontrollü çalışmalarda çok başarılı olmasa da azatiyoprine dirençli olgu serilerindeki başarılı sonuçları ile dikkat çekmekte fakat maliyeti sebebi ile sık kullanılmamaktadır. Siklofosfamid Hindistan'dan çok sayıda çalışmada sürekli en iyi adjuvan olarak bildirilmesine rağmen, Avrupa'da yapılan çalışmalarda aynı başarıyı gösterememiştir. İmmünoşüpresyon yapmayan, yan etki profili güvenilir olan fakat pahalı bir tedavi olan İVİG özellikle Japonya'da çok tercih edilen bir adjuvandır ve özellikle yaşlılarda ve gebelikte güvenli yan etki profili sebebi ile tercih edilebilir. Ritüksimab ile son yıllarda çok başarılı seriler bildirilmiş ve gelecekte pemfigus tedavisinde daha önemli bir yere sahip olacağına ilk sinyalleri alınmıştır. Bunun için prospektif kontrollü çalışmaların yapılması beklenilmektedir.

Tüm bu faktörlerle birlikte hastalığın seyir ve şiddetinin de kişiler arası büyük farklılıklar gösterdiğini de dikkate alırsak pemfigus tedavisi hastaya özgü planlanmalıdır. Kullanılan ilaçların yan etkilerine karşı çok sıkı takip ve tedavi uygulanmalıdır. Pemfigusda acilen büyük, çok merkezli yeni randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır ve yeni çalışmalarda değerlendirmeler standardizasyon açısından ABSIS şiddet skorlaması ile yapılmalıdır.

## Kaynaklar

1. Martin LK, Werth V, Villanueva E, Segall J, Murrell DF: Interventions for pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. Cochrane Database Syst Rev 2009;21:CD006263.
2. Harman KE, Albert S, Black MM: Guidelines for the management of pemphigus vulgaris. Br J Dermatol 2003;149:926-37.
3. Jessop S, Khumalo NP: Pemphigus: a treatment update. Am J Clin Dermatol 2008;9:147-54.
4. Korman NJ: New and emerging therapies in the treatment of blistering diseases. Dermatol Clin 2000;18:127-37.
5. Pfütze M, Niedermeier A, Hertl M, Eming R: Introducing a novel Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score (ABSIS) in pemphigus. Eur J Dermatol 2007;17:4-11.
6. Ratnam KV, Phay KL, Tan CK: Pemphigus therapy with oral prednisolone regimens: a 5-year study. Int J Dermatol 1990;29:363-7.
7. Femiano F, Gombos F, Scully C: Pemphigus vulgaris with oral involvement: evaluation of two different systemic corticosteroid therapeutic protocols. J Eur Acad Dermatol Venereol 2002;16:353-6.
8. Mentink LF, Mackenzie MW, Toth GG, Laseur M, Lambert FP, Veeger NJ, et al.: Randomized controlled trial of adjuvant oral dexamethasone pulse therapy in pemphigus vulgaris: PEMPULS trial. Arch Dermatol 2006;142:570-6.
9. Werth VP: Treatment of pemphigus vulgaris with brief, highdose intravenous glucocorticoids. Arch Dermatol 1996;132:1435-9.
10. Hofmann SC, Kautz O, Hertl M, Sticherling M, Zillikens D, Bruckner-Tuderman L: Results of a survey of German dermatologists on the therapeutic approaches to pemphigus and bullous pemphigoid. J Dtsch Dermatol Ges 2009;7:227-33.
11. Herbst A, Bystryń JC: Patterns of remission in pemphigus vulgaris. J Am Acad Dermatol 2000;42:422-7.
12. David M, Weissman-Katzenelson V, Ben-Chetrit A, Hazaz B, Ingber A, Sandbank M.: The usefulness of immunofluorescent tests in pemphigus patients in clinical remission. Br J Dermatol 1989;120:391-5.
13. Nayak S, Acharjya B: Deflazacort versus other glucocorticoids: A comparison. Indian J Dermatol 2008;53:167-70.
14. Kasperkiewicz M, Schmidt E: Current treatment of autoimmune blistering diseases. Curr Drug Discov Technol 2009;6:270-80.
15. Beissert S, Werfel T, Frieling U, Böhm M, Sticherling M, Stadler R, et al.: A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of pemphigus. Arch Dermatol 2006;142:1447-54.
16. Chams-Davatchi C, Esmaili N, Daneshpazhooh M, Valikhani M, Balighi K, Hallaji Z, et al.: Randomized controlled open-label trial of four treatment regimens for pemphigus vulgaris. J Am Acad Dermatol 2007;57:622-8.
17. Rose E, Wever S, Zilliken D, Linse R, Haustein UF, Bröcker EB: Intravenous dexamethasone-cyclophosphamide pulse therapy in comparison with oral methylprednisolone-azathioprine therapy in patients with pemphigus: results of a multicenter prospectively randomized study. J Dtsch Dermatol Ges 2005;3:200-6.
18. Chrysomallis F, Dimitriades A, Chaidemenos GC, Panagiotides D, Karakatsanis G: Steroid-pulse therapy in pemphigus vulgaris long term follow-up. Int J Dermatol 1995;34:438-42.
19. Ioannides D, Chrysomallis F, Bystryń JC: Ineffectiveness of cyclosporin as an adjuvant to corticosteroids in the treatment of pemphigus. Arch Dermatol 2000;136:868-72.
20. Werth VP, Fivenson D, Pandya AG, Chen D, Rico MJ, Albrecht J, et al.: Multicenter randomised placebo-controlled clinical trial of dapsone as a Glucocorticoid-sparing agent in maintenance phase Pemphigus Vulgaris. Arch Dermatol 2008;144:25-34.
21. Anstey AV, Wakelin S, Reynolds NJ; British Association of Dermatologists Therapy, Guidelines and Audit Subcommittee: Guidelines for prescribing azathioprine in dermatology. Br J Dermatol 2004;151:1123-32.
22. Chaidemenos G, Apalla Z, Koussidou T, Papagarifallou I, Ioannides D: High dose oral prednisone vs. prednisone plus azathioprine for the treatment of oral pemphigus: a retrospective, bi-centre, comparative study. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011;25:206-10.

23. Schiavo AL, Puca RV, Ruocco V, Ruocco E: Adjuvant drugs in autoimmune bullous diseases, efficacy versus safety: Facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010;28:337-43.
24. Azam U: Aspreva completes expanded patient enrollment in phase III clinical trial for CellCept in pemphigus vulgaris. Available from: <http://www.medicalnewstoday.com/articles/71797.php>. (31.12.2010)
25. Gürcan HM, Ahmed AR: Analysis of current data on the use of methotrexate in the treatment of pemphigus and pemphigoid. *Br J Dermatol* 2009;161:723-31.
26. Mashkilleysen N, Mashkilleysen Al.: Mucous membrane manifestations of pemphigus vulgaris. A 25-year survey of 185 patients treated with corticosteroids or with combination of corticosteroids with methotrexate or heparin. *Acta Derm Venereol* 1988;68:413-21.
27. Smith TJ, Bystryń JC: Methotrexate as an adjuvant treatment for pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 1999;135:1275-6.
28. Gürcan HM, Ahmed AR: Analysis of current data on the use of methotrexate in the treatment of pemphigus and pemphigoid. *Br J Dermatol* 2009;161:723-31.
29. Callen JP: Immunosuppressive and cytotoxic drugs in the treatment of rheumatic skin disorders. *Semin Cutan Med Surg* 2001;20:58-68.
30. Olszewska M, Kolacinska-Strasz Z, Sulej J, Labecka H, Cwikla J, Natarska U, et al.: Efficacy and safety of cyclophosphamide, azathioprine, and cyclosporine (ciclosporin) as adjuvant drugs in pemphigus vulgaris. *Am J Clin Dermatol* 2007;8:85-92.
31. Mahajan VK, Sharma NL, Sharma RC, Garg G: Twelve-year clinico-therapeutic experience in pemphigus: a retrospective study of 54 cases. *Int J Dermatol* 2005;44:821-7.
32. Kandan S, Thappa DM: Outcome of dexamethasone-cyclophosphamide pulse therapy in pemphigus: a case series. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009;75:373-8.
33. Pasricha JS; Poonam: Current regimen of pulse therapy for pemphigus: minor modifications, improved results. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008;74:217-21.
34. Saha M, Powell AM, Bhogal B, Black MM, Groves RW: Pulsed intravenous cyclophosphamide and methylprednisolone therapy in refractory pemphigus. *Br J Dermatol* 2010;162:790-7.
35. Aoyama Y: What's new in i.v. immunoglobulin therapy and pemphigus: high-dose i.v. immunoglobulin therapy and its mode of action for treatment of pemphigus. *J Dermatol* 2010;37:239-45.
36. Ahmed AR, Dahl MV: Consensus statement on the use of intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of autoimmune mucocutaneous blistering diseases. *Arch Dermatol* 2003;139:1051-9.
37. Amagai M, Ikeda S, Shimizu H, Iizuka H, Hanada K, Aiba S, et al Pemphigus Study Group: A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:595-603.
38. Ahmed A, Gürcan H: Use of intravenous immunoglobulin therapy during pregnancy in patients with pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010 Doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03925.x.
39. Schmidt E, Goebeler M, Zillikens D: Rituximab in severe pemphigus. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1173:683-91.
40. Gürcan HM, Keskin DB, Stern JN, Nitzberg MA, Shekhani H, Ahmed AR: A review of the current use of rituximab in autoimmune diseases. *Int Immunopharmacol* 2009;9:10-25.
41. Mouquet H, Musette P, Gougeon ML, Jacquot S, Lemerrier B, Lim A, et al.: B-cell depletion immunotherapy in pemphigus: effects on cellular and humoral immune responses. *J Invest Dermatol* 2008;128:2859-69.
42. Eming R, Nagel A, Wolff-Franke S, Podstawa E, Debus D, Hertl M: Rituximab exerts a dual effect in pemphigus vulgaris. *J Invest Dermatol* 2008;128:2850-8.
43. Ahmed AR, Spigelman Z, Cavacini LA, Posner MR: Treatment of pemphigus vulgaris with Rituximab and intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2006;355:1772-9.
44. Goh MS, McCormack C, Dinh HV, Welsh B, Foley P, Prince HM: Rituximab in the adjuvant treatment of pemphigus vulgaris: a prospective open-label pilot study in five patients. *Br J Dermatol* 2007;156:990-6.
45. Cianchini G, Corona R, Frezzolini A, Ruffelli M, Didona B, Puddu P: Treatment of severe pemphigus with rituximab: report of 12 cases and a review of the literature. *Arch Dermatol* 2007;143:1033-8.
46. Joly P, Mouquet H, Roujeau JC, D'Incan M, Gilbert D, Jacquot S, et al.: A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. *N Engl J Med* 2007;357:545-52.
47. Mlynec A, Meurer M: Immunoabsorption in the treatment of pemphigus. *Atheroscler Suppl* 2009;10:107-9.
48. Schmidt E, Klinker E, Opitz A, Herzog S, Sitaru C, Goebeler M, et al.: Protein A immunoabsorption: a novel and effective adjuvant treatment of severe pemphigus. *Br J Dermatol* 2003;148:1222-9.
49. Eming R, Rech J, Barth S, Kalden JR, Schuler G, Harrer T, et al.: Prolonged clinical remission of patients with severe pemphigus upon rapid removal of desmoglein reactive autoantibodies by immunoabsorption. *Dermatology* 2006;212:177-87.
50. Mignogna MD, Fortuna G, Leuci S, Adamo D, Dell'Aversana Orabona G, Ruoppo E: Adjuvant triamcinolone acetonide injections in oro-pharyngeal pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:1157-65.
51. Jackson S, Gilchrist H, Nesbitt LT Jr: Update on the dermatologic use of systemic glucocorticosteroids. *Dermatol Ther* 2007;20:187-205.
52. Fedeles F, Murphy M, Rothe MJ, Grant-Kels JM: Nutrition and bullous skin diseases. *Clin Dermatol* 2010;28:627-43.
53. Valikhani M, Kavusi S, Chams-Davatchi C, Hallaji Z, Esmaili N, Ghandi N, et al.: Impact of smoking on pemphigus. *Int J Dermatol* 2008;47:567-70.