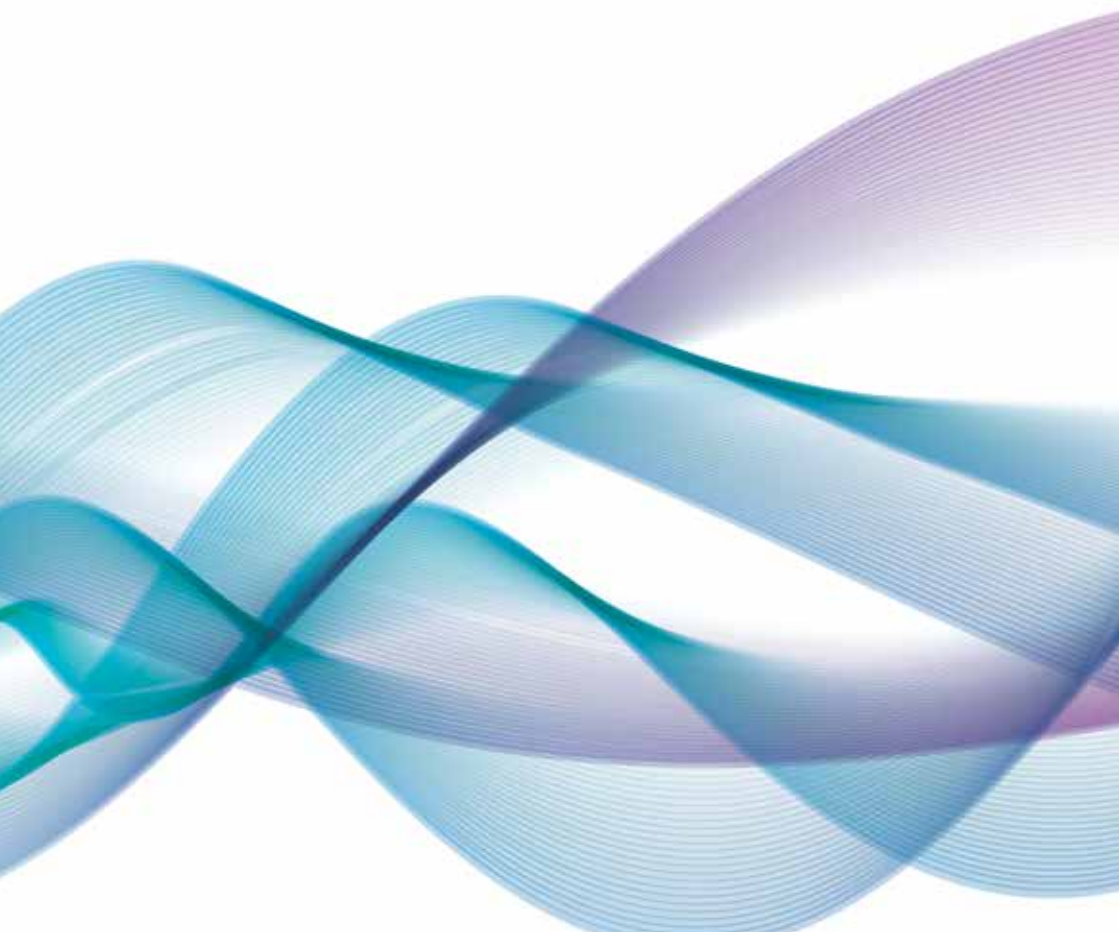


---

# **BÜLLÖZ PEMFIGÖİD TANI ve TEDAVİ REHBERİ**

---



# Büllöz Pemfigoid Tanı ve Tedavi Rehberi

## Çevirenler

Soner Uzun

Savaş Yaylı

Aslı Bilgiç Temel

\*Aşağıdaki kaynaktan birebir Türkçe'ye çevrilmiştir.

Feliciani C, Joly P, Jonkman MF, Zambruno G, Zillikens D, Ioannides D, Kowalewski C, Jedlickova H, Kárpáti S, Marinovic B, Mimouni D, Uzun S, Yayli S, Hertl M, Borradori L. Management of bullous pemphigoid: The European Dermatology Forum consensus in collaboration with the European Academy of Dermatology and Venereology. Br J Dermatol 2015;172:867-77.

**Yayınevi:** Galenos Yayınevi

Adres: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21, 34093 Fındıkzade-Istanbul-Türkiye

Tel.: +90 212 621 99 25 Faks: +90 212 621 99 27 e-posta: info@galenos.com.tr Web: www.galenos.com.tr

**Baskı:** Özgün Ofset Matbaacılık Reklamcılık San. ve Tic. Ltd. Şti.

Adres: Aytekin Sk. Yeşilce Mh. No:21 34418 4.Levent-Istanbul-Türkiye

Tel.: +90 212 280 00 09 (pbx)

**Baskı Tarihi:** Mart 2016/March 2016

**Yayın Türü:** Yerel Süreli/Local Periodical



# Management of Bullous Pemphigoid: The European Dermatology Forum Consensus in Collaboration with the European Academy of Dermatology and Venereology

C. Feliciani<sup>1</sup>, P. Joly<sup>2</sup>, M. F. Jonkman<sup>3</sup>, G. Zambruno<sup>4</sup>, D. Zillikens<sup>5</sup>, D. Ioannides<sup>6</sup>, C. Kowalewski<sup>7</sup>, H. Jedlickova<sup>8</sup>, S. Karpati<sup>9</sup>, B. Marinovic<sup>10</sup>, D. Mimouni<sup>11</sup>, S. Uzun<sup>12</sup>, S. Yayli<sup>13</sup>, M. Hertl<sup>14</sup>, L. Borradori<sup>15</sup>

<sup>1</sup>Parma University, Department of Dermatology, Parma, Italy

<sup>2</sup>Rouen University Hospital, Department of Dermatology, Rouen, France

<sup>3</sup>Groningen University, Department of Dermatology, Groningen, The Netherlands

<sup>4</sup>L'Istituto Dermopatico dell'Immacolata, Department of Dermatology, Rome, Italy

<sup>5</sup>Lübeck University, Department of Dermatology, Lübeck, Germany

<sup>6</sup>Aristotle University of Thessaloniki, Department of Dermatology, Thessaloniki, Greece

<sup>7</sup>Warsaw Medical University, Department of Dermatology, Warsaw, Poland

<sup>8</sup>Masaryk University, Department of Dermatology, Brno, Czech Republic

<sup>9</sup>Semmelweis University, Department of Dermatology, Budapest, Hungary

<sup>10</sup>Zagreb University Faculty of Medicine, Department of Dermatology and Venereology, Zagreb, Croatia

<sup>11</sup>Tel-Aviv University, Department of Dermatology, Tel-Aviv, Israel

<sup>12</sup>Akdeniz University Faculty of Medicine, Department of Dermatology, Antalya, Turkey

<sup>13</sup>Karadeniz Technical University, Department of Dermatology, Trabzon, Turkey

<sup>14</sup>Marburg Philipps University, Department of Dermatology, Marburg, Germany

<sup>15</sup>Bern University Hospital, Department of Dermatology, Bern, Switzerland

## ÖZET

Büllöz pemfigoid (BP) derinin ve mukoz membranların en sık görülen subepidermal otoimmün büllöz hastalığıdır. Bu hastalık tipik olarak yaşlıları etkiler, kaşıntı eşliğinde lokalize veya jeneralize büllöz lezyonlarla kendini gösterir. Etkilenen hastaların %20'si kadarında büller hiç olmayabilir, sadece ekskoriyasyonlar, prurigo benzeri lezyonlar, ürtikeryal, ekzematöz lezyonlar ve/veya infiltrate plaklar gözlenir. Hastalık nörolojik bozukluklarla önemli oranda birliktelik gösterir. BP'nin neden olduğu morbidite ve bunun yaşam kalitesine etkisi kayda değerdir. Şimdiye kadar sınırlı sayıda ulusal tedavi rehberleri önerilmiştir, ancak ortak bir Avrupa uzlaşma metni ortaya konmamıştır. BP tedavisine ilişkin bu uzlaşma metni, Avrupa Dermatoloji Forumu'nun (European Dermatology Forum) Avrupa Dermatoloji ve Veneroloji Akademisi (European Academy of Dermatology and Venereology) ile işbirliğiyle geliştirildi. Bu metin, kanıta ve uzman görüşüne dayalı önerileri özetlemektedir.

## Giriş

Büllöz pemfigoidin (BP) tedavisine ilişkin bu uzlaşma metni, Avrupa ülkelerindeki farklı sağlık hizmetleri ve yöntemleri göz önüne alınarak hazırlanmıştır. Özellikle hastaneye yatırma kuralları, evde bakım hizmetlerine ulaşılabilirlik ve tedavi maliyetlerinin karşılanma imkanları ülkeler arasında değişkenlikler göstermektedir.

Bu uzlaşma metninin hazırlanma amacı, bu hastaların tedavi ve takiplerinde en sık görülen durumlara ilişkin tavsiyelerde bulunmaktır. Burada çocukluk çağı pemfigoidi de dahil olmak üzere BP'nin tüm spesifik varyantlarının tamamen kapsanması amaçlanmamıştır (1-3). BP'nin çok sayıda atipik formu olup, bunlar ayrı ayrı tartışılmayı gerektirecek sıklıkta gözlenmezler. Bu uzlaşma metni ayrıca burada önerilen ilaçların öngörülebilir veya potansiyel yan etkilerini gözden geçirmeyi ve spesifik olarak bunlara vurgu yapmayı amaç edinmemiştir. Bu uzlaşma metnini oluşturma metodolojisi ve bu metodolojinin sınırlılıkları Ek 1 ve 2'de ayrıntılı olarak tanımlanmıştır. Avrupalı uzmanların bu uzlaşma bildirisindeki önerileri ile diğer yayınlamış ulusal rehberler arasında farklılıklar, randomize kontrollü çalışmaların azlığı nedeniyle BP'deki optimal tedavi yöntemleri hakkındaki yetersiz bilgiden kaynaklanmaktadır. Bu kısıtlı bilgi gelecekteki çalışmalarla netleşebilecek bir dizi soru işareti hakkında farklı uzman görüşlerine yol açabilir.

## Büllöz Pemfigoid Açısından Ön Değerlendirme

Ön klinik muayene BP'yi işaret edecek özellikleri ortaya koymalı, olası eşlik eden hastalıkları (Tablo 1) ve hastanın genel durum değerlendirmesini içermelidir.

**Tablo 1. Büllöz pemfigoidli hastaların değerlendirilmesinde tanısal basamaklar**

Klinik muayene Hasta öyküsü	Fizik muayene <sup>a</sup>		Hastanın değerlendirilmesi
<p>Başlangıç zamanı</p> <p>Belirti ve bulguların gelişimi</p> <p>Son dönemdeki ilaç alımı (son 1-6 aylık)</p> <p>Yaşlı hastalarda nedeni bilinmeyen dirençli kaşıntı</p>	<p>Klasik büllöz form: Eritematöz ve non-eritematöz deri üzerinde simetrik dağılımda vezikül ve büller (ekstremitelerin fleksör yüzlerinde, uyluk iç yüzlerde, gövdede); nadiren oral tutulum, atrofik skarlaşmanın olmaması, Nikolsky belirtisinin negatif olması</p> <p>Non-büllöz ve atipik formlar: Ekskoryasyonlar, prurigo, prurigo nodularis benzeri lezyonlar, lokalize büller, erozyonlar, ekzematize ve ürtikeryal lezyonlar, dizhidroziform lezyonlar (akral)</p>		<p>BP'nin şiddeti (BPDAI veya günlük büll sayımı)</p> <p>Genel durum ve eşlik eden morbiditeler</p> <p>Hastanın durumuna ve tedavi seçeneğine göre laboratuvar incelemeleri ve tetkikler</p>
<p><b>Laboratuvar incelemeleri</b></p> <p>Histopatoloji (eğer varsa yeni, sağlam bülden)</p>	<p>DİF (perilezyonal deri)</p>		<p>İmmünerolojik testler</p>
<p>Eozinofil ve/veya nötrofilleri içeren subepidermal büll</p> <p>Eozinofil ve/veya nötrofillerden oluşan dermal infiltrat</p> <p>Derموepidermal bileşke boyunca eozinofilik infiltrasyon</p> <p>Atipik formlarda nonspesifik bulgular</p>	<p>Derموepidermal bileşkede lineer (n-biçimli testere dişi görünümünde) IgG ve/veya C3 birikimi</p> <p>Bazen benzer paternde IgA ve IgE birikimi</p>		<p>Tuzda ayrıştırılmış (veya vakumlamayla ayrıştırılmış) normal insan derisinde İİF mikroskopisi: Ayrışmanın epidermal tarafına (bazen epidermal ve dermal) bağlanan IgG antibazal membran antikorları</p> <p>BP180/BPAG2 antikorları için ELİSA, eğer bu negatifse, BP230/BPAG1 antikorları için ELİSA</p>
<p><b>Diğer immünoopatolojik testler</b></p> <p>İmmünblotting</p>	<p>Biyočip</p>	<p>FOAM (Fluorescence overlay antigen mapping)</p>	<p>İmmünohistokimya</p>

Tablo 1'in devamı. Büllöz pemfigoidli hastaların değerlendirilmesinde tanısal basamaklar

Klinik muayene Hasta öyküsü	Fizik muayene <sup>a</sup>		Hastanın değerlendirilmesi
BP180/BPAG2 ve/veya BP230/BPAG1 reaktivitesi bak. Nadiren, ek hedef otoantijenler.	İF ile lam üzerine beneklenmiş pürifiye BP180 rekombinan protein ve BP230 ekspres eden transfekte hücrelerin tespiti	Kutanöz bazal membran zon içerisindeki diğer proteinlerle karşılaştırılarak IgG birikimlerinin görece lokalizasyonlarının değerlendirilmesi	Işık mikroskopisi için alınan aynı örneklerin kullanılması hastaların bir kısmında C3d ve C4d ile bazal membran zonu boyunca lineer depolanmalar saptanabilir

Büllöz pemfigoid tanısı, klinik özellikler, ışık mikroskopisi bulguları ve pozitif direk immünofloresan bulgularının birlikte değerlendirilmesi temeline dayanır. Büllöz pemfigoid tanısı için, direk immünofloresan pozitifliğinin varlığı şarttır. Büllöz pemfigoidin uygun sınıflandırılması, periferik kanda dolaşan antikörlerin tiplerinin sıklıkla indirek immünofloresan mikroskopisi veya ELİSA ile saptanması şeklinde ileri araştırmalar gerektirir.

<sup>a</sup>Aşağıdaki klinik özellikler tanısal açıdan yararlıdır; (i) yaş>70 yıl; (ii) atrofik skarların olmaması; (iii) mukozal tutulumun olmaması ve (iv) büllöz lezyonların baş ve boyun bölgesine yerleşiminin ön planda olmaması,

BPDAI: Büllöz Pemfigoid Hastalık Aktivite İndeksi (Bullous Pemphigoid Disease Activity Index), BPAG: Büllöz pemfigoid antijeni, DIF: Direk immünofloresan, ELİSA: Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay, BP: Büllöz pemfigoid, İF: İndirek immünofloresan

## Temel Amaçlar

Hastalığın yönetimindeki temel amaçlar şunlardır; (i) BP tanısını doğrulamak, (ii) risk faktörlerini ve eşlik eden hastalıkları araştırmak, (iii) başlangıç hasarının tipini ve şiddetini belirlemek (bakınız tanımlamalar ve BP için sonlanım ölçütleri) (4), (iv) yaşa göre prognozu ve genel durumu değerlendirmek (Karnofsky performans durumu skalası) ve (v) tedavi seçeneklerini gözden geçirmek.

## Sürece Dahil Olan Uzmanlık Alanları

BP hastalarının tedavi planı bu konuda deneyimli bir dermatolog gözetiminde yapılmalıdır; çoğu zaman söz konusu dermatolog ya bir referans merkezinde çalışmaktadır ya da böyle bir merkezle temas halindedir. Hastanın yönetiminde genel durum, klinik tablo ve eşlik eden hastalıklara göre rol alabileceği düşünülen diğer sağlık çalışanları: (i) Klinisyen dermatolog; (ii) hastanın aile hekimi veya alternatif olarak bir geriatri uzmanı veya nörolog; (iii) uzmanlaşmış hemşire (örneğin; yaşlı bakımı alanında, toplum sağlığı hizmetlerinde veya evde sağlık bakımı konusunda); (iv) hasta bakımına sıklıkla katılan diyetisyen, psikolog veya fizyoterapist ve (v) klinik koşulların gerektirdiği alanlardaki diğer tüm uzmanlar.

## Klinik Muayene

### Öykü

Doktor, belirti ve bulguların başlangıç tarihini ve gelişim sürecini içeren ayrıntılı bir tıbbi öykü almalıdır. Hastanın öyküsü alınırken, BP'ye eşlik edebilen nörolojik veya kardiyovasküler hastalıklar gibi olası hastalıklara veya kullanılması olası tedaviye ilişkin bilgilere özellikle dikkat gösterilmelidir (1,2).

Doktor, olası tetikleyici rollerini dikkate alarak, örneğin diüretikler ve psikoleptikler (alifatik yan zincirli fenotiazinler) gibi son dönemde (1-6 aylık period boyunca) hasta tarafından alınmış ilaçları sorgulamalıdır (5,6).

### Fizik Muayene

Doktor, tanıya ilişkin objektif kanıtları araştırmalı ve hastanın genel durumunu aşağıda belirttiği gibi değerlendirmelidir.

- BP'nin klasik formlarında: Genellikle eritematöz inflame deri üzerinde gelişmiş büllerin eşlik ettiği şiddetli kaşıntılı büllöz dermatoz; simetrik dağılım (ekstremitelerin fleksural yüzleri, bacakların iç yüzleri, karın), nadiren mukozal tutulum ve atrofik skarlaşma (1,2,7,8).
- BP'nin non-klasik ve non-büllöz formlarında: Lokalize egzama, ürtikeryal lezyonlar, dizhidroziform lezyonlar (akral), erozyonlar (genellikle mukozal tutulum olmaksızın; özellikle oral), ekskoriyasyonlar, prurigo, prurigo nodularis benzeri lezyonlar (7,8).

Hastalığın yönetimini ve seçilebilecek tedavileri etkileyebilecek komorbiditelere (örneğin; nörolojik ve kardiyovasküler hastalıklar) ait bulguları da saptayacak tam bir fizik muayene gereklidir (1,2).

Son olarak BP'nin şiddeti değerlendirilmelidir (örneğin; BP hastalık aktivite indeksi veya günlük bül sayısı) (4).

## Büllöz Pemfigoid Tanısı için Laboratuvar Araştırmaları

BP tanısının doğrulanması; BP tanısı, klinik özellikler, uygun ışık mikroskopisi ve pozitif direkt immünofloresan (DİF) bulgularını içeren kriterlerin kombinasyonu üzerine kuruludur (Tablo 1) (1-3,9,10).

BP tanısı ve sınıflamanın uygun bir biçimde gerçekleştirilebilmesi için aşağıdaki adımlardan birisine daha ihtiyaç vardır.

- BP için geçerliliği kabul görmüş klinik kriterler kullanılmalıdır (10). Eğer dört klinik özellikten üçü var ise (yaş>70, atrofik skarların olmaması, mukozal tutulumun olmaması, baskın olarak baş ve boyun bölgesinde büllöz lezyonların bulunmaması) dermoepidermal bileşke boyunca lineer IgG ve/veya C3 depolanması olan hastalarda BP tanısı yüksek spesifite ve sensitivite ile konabilir (10).
- NaCl ile ayrıştırılmış normal insan derisi kullanılarak yapılmış indirekt immünofloresan (İİF) mikroskopi ile dolaşan IgG anti-bazal membran otoantikolarının saptanması (1-3,9,11).

- Enzyme-linked immunosorbent assay (ELİSA) ile anti-BP180 [BP antijen (BPAG2/tip XVII kollajen olarak da bilinir] IgG otoantikörleri ve/veya anti-BP230 (BPAG1, epitelyal izoform olarak da bilinir) IgG otoantikörlerinin saptanması (1-3,12-14).

### **Histopatoloji**

Işık mikroskopisi çalışmaları için örnekler eritematöz deri üzerinde gelişmiş taze bir bülden alınmalı ve formalin solüsyonuna konulmalıdır. Eozinofil ve/veya nötrofilik dermal infiltrasyonun veya dermoepidermal bileşke boyunca eozinofil marjinalizasyonunun eşlik ettiği, eozinofil ve/veya nötrofiller içeren subepidermal bül tipik bulgusudur. Bununla birlikte nonbüllöz formlarda ve bülün olmadığı durumlarda eozinofilik spongiyöz gibi nonspesifik histopatolojik bulgular gözlenebilir (15).

### **Direk İmmüno Floresan Mikroskopisi**

DİF çalışmaları en kritik testleri oluşturur: Pozitiflikleri BP tanısı için şarttır (1-3,9,10). DİF için biyopsi perilezyonel deriden (büllü deriden kaçınılmalı) alınmalı ve laboratuvara taşınması için bu deri biyopsisi örneği sıvı nitrojen içerisinde bir kriyotüpe, Michel fiksatifine veya basitçe %0,9 NaCl solüsyonu içerisine konulmalıdır. DİF incelemesi tipik olarak dermoepidermal bileşke boyunca lineer IgG ve/veya C3 depolanması gösterir; bazen IgA ve IgE de benzer bir paternde bulunabilir (9,10,16).

Diğer testler: DİF'de n-testere dışı paterni analizi yardımcı olabilir, İİF ile kombine edildiğinde BP'yi edinsel epidermolizis büllözadan ayırt etmede spesifik olabilir (17).

IgG için DİF incelemelerinin hastaya ait 1 mol L-1 NaCl ile ayrıştırılmış otolog deri biyopsisi örneklerinde yapılması önerilir. Ayrıştırma işleminden sonra IgG birikimlerinin yerleşim yeri BP'nin edinsel epidermolizis büllözadan, anti-laminin-332 mukoz membran pemfigoidinden ve anti-p200 pemfigoidinden ayırt edilmesini sağlar; C3 birikimi yerinin tanı açısından güvenli olmadığı akılda tutulmalıdır (1,2,9,18).

İmmünohistokimyasal incelemeler, epidermal bazal membran boyunca C3d ve C4d'nin lineer depolanmalarını göstererek BP tanısında yararlı olabilir. Her ne kadar bu yaklaşım doğrulanma ihtiyacı gösterse de, DİF incelemesi için ikinci bir biyopsi örneğinin bulunmadığı olgularda yardımcı olabilir (19).

### **İmmüno serolojik Testler**

Hem İİF ve hem de ELİSA incelemeleri için serum örnekleri alınır (bir immünoloji veya referans laboratuvarına gönderilmek üzere tüpler içerisinde). Hangi yaklaşımın seçileceği o merkezden olanakları, testin maliyeti ve deneyim ile ilişkilidir.

İİF mikroskopisi incelemesi ile periferik kanda dolaşan IgG anti-bazal membran antikörleri araştırılması. Bu incelemeler en iyi sonuçlarını, substrat olarak bir mol L-1 NaCl ile ayrıştırılmış normal insan derisinin kullanılmasıyla verir. Antibazal membran IgG otoantikörleri karakteristik olarak ayrılmış derinin epidermal tarafına (bazen epidermal ve dermal) bağlanır. Bu şekilde



hastaların %80'e yakınında IgG otoantikörleri saptanır. Ayırıştırılmamış normal insan derisi veya maymun özefagusu kullanımı daha düşük sensitiviteyle ilişkilidir (1,2,9,11,20).

ELİSA ile anti-BP180 (BPAG2/tip XVII kollajen olarak da bilinir) ve anti-BP230 (BPAG1-e, epitelyal izoform olarak da bilinir) IgG otoantikörlerinin araştırılması. Önce anti-BP180 IgG için ELİSA uygulanmalı, eğer sonuç negatif ise ardından anti-BP230 IgG için ELİSA uygulanmalıdır (1,2,12-14,21).

Yukarıda sözü edilen İİF ve ELİSA incelemelerinin BP dışında kaşıntılı deri hastalığı olanlarda ve sağlıklı kişilerde de pozitif olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu incelemeler ancak DIF incelemesi ile birlikte doğrulayıcıdır.

### ***Diğer Testler***

Klinik durum ve olanaklara göre değerlendirilebilecek ek testler Tablo 1'de listelenmiştir (14,22-26).

## **Tedavi Yönetimi**

### **Tedavi Öncesi Tetkik ve Taramalar**

Tedavi öncesi önerilen tetkikler ve taramalar Tablo 2'de tanımlanmıştır. Bu öneriler büyük oranda uzman görüşlerine dayandırılmıştır.

### **Amaçlar**

BP tedavi edilmezse yıllarca sürebilen kronik bir hastalık olup tekrarlama eğilimindedir (1,2). Bu nedenle temel amaçlar, hem deri döküntüsünü hem de kaşıntıyı kontrol altına almak ve tedavinin ciddi yan etkilerini de en aza indirmektir. Spesifik olarak tedavinin hedefleri şunlardır; (i) deri döküntüsünü tedavi etmek, kaşıntıyı azaltmak ve rekürrensleri önlemek/azaltmak; (ii) hastaların yaşam kalitesini düzeltmek ve (iii) özellikle yaşlılarda kullanılan yeni ilaçlarla ilişkili yan etkileri azaltmak.

BP'li hastalarda ileri yaş ve potansiyel morbiditelerin varlığı (nörolojik, kardiyovasküler, neoplastik, metabolik, respiratuvar) bu hastaların yönetimini zorlaştırır (1,2,8,27,28).

### **Dahil Olan Uzmanlık Alanları ve Bakım**

Çok sayıda morbiditesi olan yaşlı hastalarda, yaygın hastalık durumunda başlangıç yönetimi (tanı ve başlangıç tedavisi) için genellikle bir dermatoloji bölümünde hastaneye yatış gerekir. Bazı ülkelerde, kendilerine özgü sağlık sistemleri nedeniyle hastaneye yatış zorunluluğu yoktur. Az sayıda lezyonu olan hastalarda veya BP'nin lokalize formlarında hastanın özbakım derecesine bağlı olarak tanısal incelemeler ve klinik izlem ayaktan ya da yatarak gerçekleştirilebilir.

Hastalığın yönetimi referans merkezindeki uzmanlar ve hastayı tedavi eden hekimlerle temas halinde olan bir dermatolog tarafından koordine edilmelidir. Bu nedenle dermatolog ile hastayı tedavi eden hekimin ve eğer gerekli ise bakım personelinin yakın işbirliği zorunludur.

## Tedavi Yönetimi

Aşağıdaki öneriler (Tablo 3'de özetlenen) yine aşağıda sıralanan kanıt seviyesi temel alınarak yapılmıştır.

Seviye 1: Tek merkez veya çok merkezli randomize prospektif çalışmalar. Eğer çok merkezli çalışmalarda tedavinin etkili olduğu gösterilmiş ve diğer çalışma sonuçlarıyla çelişmiyorsa, kullanımı onaylanmış kabul edilir.

Seviye 2: Prospektif randomize tek merkezli çalışma (metodolojik yönden zayıf olması durumunda), retrospektif çok merkezli çalışmalar.

Seviye 3: Olgu serileri, retrospektif tek merkezli çalışmalar.

Seviye 4: Anekdotal olgu bildirimleri.

Seviye 5: Uzman görüşü.

**Tablo 2. Yeni tanı almış bir büllöz pemfigoid hastasında tedavi öncesi önerilen tetkikler ve taramalar**

<p>Tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein, Kreatinin, kan elektrolitleri, açlık kan şekeri, Transaminazlar, gama-glutamil transferaz, alkalen fosfataz, bilirubin, Albumin, Eğer immünoşüpresif tedavi planlanıyorsa hepatit B, hepatit C, ve HIV serolojisi, Eğer hasta doğurganlık çağında ise (çok nadir), tedavi öncesi hamilelik testi, Azatiopürin tedavisi uygulanacaksa isteğe bağlı tiopürin metil transferaz testi, Dapson tedavisi uygulanacaksa glukoz 6-fosfat dehidrogenaz testi, İntravenöz immünoglobulin tedavisi uygulanacaksa serum IgA yetmezliğinin dışlanması, İmmünoşüpresif ilaç başlanması gerekiyorsa hastanın yaşı, klinik öykü ve muayenesi ile uyumlu olarak altta yatabilecek bir malinite ve bir enfeksiyon (özellikle Mycobacterium tuberculosis) varlığının araştırılması, Uzun süreli sistemik kortikosteroid tedavisi planlanıyorsa, kemik dansitometrisi yapılması, Uzun süreli sistemik kortikosteroid tedavisi planlanıyorsa, göz muayenesi (göz tansiyonu ve katarakt kontrolü) yapılması, Lezyonlarda enfeksiyona ait herhangi bir klinik bulgu varsa yerel bakteriyel incelemeler için örneklerin alınması, Sistemik kortikosteroid, dapson veya intravenöz immünoglobulin tedavilerinden herhangi biri başlanmadan önce ekokardiyografi yapılması.</p>
---

\*Bu önerilerin geçerlilikleri, yerel sağlık uygulamaları ve sistematigi ile karşılaştırılarak doğrulanmalı ve varsa ulusal rehberler izlenmelidir

HIV: İnsan lökosit antijen (Human leukocyte antigen)

## Şiddetli Büllöz Pemfigoid

Şu anda şiddetli BP'nin tanımlanmasına ilişkin genel bir uzlaşısı yoktur (4). Bazı uzmanlar şiddetli hastalığı günde 10 taneden fazla yeni bül çıkışı olarak tanımlasalar da (29,30), bazı hastalarda yeni

**Tablo 3. Büllöz pemfigoid: Tedavi basamakları**

### Hafif aktivite ile birlikte lokalize/sınırlı hastalık

1. Seçenek,

Hafif hastalıkta yüz hariç tüm vücuda uygulanan süperpotent topikal kortikosteroidler (1, geçerliliği gösterilmiştir),

Lokalize hastalıkta, sadece lezyonlar üzerine (3, geçerliliği gösterilmemiştir).

2. Seçenek,

Oral kortikosteroidler (1, prednizon için geçerliliği gösterilmiştir),

Tetrasiklin+nikotinamid (2, geçerliliği gösterilmemiştir),

Dapson, sülfonamidler (3, geçerliliği gösterilmemiştir),

Topikal immünomodülatörler (örneğin; takrolimus) (4, geçerliliği gösterilmemiştir).

### Jeneralize hastalık

1. Seçenek, primer tedavi

Yüz hariç tüm vücuda uygulanan süperpotent topikal kortikosteroidler (1, geçerliliği gösterilmiştir),

Oral kortikosteroidler (1, prednizon için geçerliliği gösterilmiştir).

2. Seçenek, adjuvan tedavi olarak

Kombinasyon tedavisi ile veya başlangıç tedavisi olarak:

Azatiopürin (1, geçerliliği gösterilmemiştir),

Mikofenolat (1, geçerliliği gösterilmemiştir),

Tetrasiklin+nikotinamid (2, geçerliliği gösterilmemiştir),

Metotreksat (3, geçerliliği gösterilmemiştir),

Klorambusil (3, geçerliliği gösterilmemiştir).

3. Seçenek,

Kombinasyon tedavisi ile ve/veya başlangıç tedavisi olarak:

Anti-CD20 veya anti-IgE monoklonal antikorları (4, geçerliliği gösterilmemiştir),

İntravenöz immünooglobulinler (3, geçerliliği gösterilmemiştir),

İmmünoadsorbsiyon (4, geçerliliği gösterilmemiştir),

Plazma değişimi (1, geçerliliği gösterilmemiştir),

Siklofosfamid (3, geçerliliği gösterilmemiştir).

Kanıtı dayalı destek için anahtar tanımlamalar; (1) Tek merkez veya çok merkezli randomize prospektif çalışmalar, Eğer çok merkezli çalışmalarda tedavinin etkili olduğu gösterilmiş ve diğer çalışma sonuçlarıyla çalışmıyorsa, kullanımı onaylanmış kabul edilir, (2) Prospektif randomize tek merkezli çalışma (metodolojik yönden zayıf olması durumunda), retrospektif çok merkezli çalışmalar, (3) Olgu serileri, retrospektif tek merkezli çalışmalar, (4) Anektodal olgu bildirimleri, (5) Uzman görüşü

bül çıkışı daha az olmakla birlikte inflamatuvar lezyonlar çok geniş vücut yüzeylerini kaplamış olabilir.

**Topikal tedavi:** Günde 30-40 gram klobetazol propionat %0,05 krem (veya merhem) başlangıçta iki uygulama şeklinde, hem normal deriyi, hem de bülleri ve erozyonları içerecek şekilde, ancak yüzü koruyarak tüm deriyeye uygulanır (eğer ağırlık <45 kg ise günde 20 gram; kanıt seviyesi 1, geçerliliği gösterilmiş) (29,30). Şu anki kanıtlar göstermektedir ki, başlangıç tedavisinin dozu, hastalık kontrolünden 15 gün sonra azaltılmaya başlanmalıdır (BP'ye ait tanımlamalar ve iyileşme ölçütleri için uluslararası uzmanlar paneli tarafından hazırlanan önerilere bakınız) (4). Kortikosteroid dozlarının daha erken sürede düşürülmesinin geçerliliği kontrollü çalışmalarda gösterilmemiştir (29,30).

Hastalık kontrolünün tanımı, yeni lezyon çıkışının veya kaşıntı semptomunun durduğu ve lezyonların iyileşmeye başladığı zamandır (4).

Doz azaltımı şeması aşağıdaki gibidir; (i) ilk ay günlük tedavi; (ii) ikinci ay gūnaşırı tedavi; (iii) üçüncü ay haftada 2 tedavi; ve (iv) dördüncü ayda başlayan haftada bir tedavi.

Günde 40 gramın altında %0,05 klobetazol propionat alan ve hastalığın 1-3 hafta içerisinde kontrol altına alınamadığı hastalarda, artan dozlarda (günde 40 grama kadar) (30) topikal steroid tedavisi önerilir (kanıt seviyesi 1, geçerliliği gösterilmiş) (29,30).

Dört aylık tedavinin ardından idame tedavisi için iki seçenek vardır:

- İdame tedavisini sekiz ay boyunca sürdürmek (pekiştirme fazı ve idame tedavisi dahil olmak üzere toplam tedavi süresi 12 ay) ve ardından tedaviyi kesmek; kanıt seviyesi 1, geçerliliği gösterilmiş (29,30). Bu idame tedavisi için önerdiğimiz (haftada 10 gram), tüm deri alanlarına sürülecek topikal kortikosteroid dozu iki randomize kontrollü çalışmadakinden daha düşüktür (haftada 2 kez 10 gram) ve geçerliliği gösterilmemiştir. Haftada 10 gram olarak önerdiğimiz topikal kortikosteroid, tercihen daha önce etkilenmiş alanlara veya bu alanların çevresine uygulanmalıdır. Bu uygulamanın dezavantajları, uzun süren hasta bakımı ile ilişkili ekonomik ve pratik güçlükler ve/veya topikal yüksek potent steroid tedavisinin maliyetidir.

- Tedaviyi kesmek (hafif oranda artmış relaps riski olmakla beraber, 4 ay içerisinde tedavinin durdurulması daha güvenli bir yaklaşımdır; kanıt seviyesi 1, geçerliliği gösterilmiştir) (30).

Relaps durumunda (alevlenme de denir) doz bir önceki seviyeye arttırılır (kanıt seviyesi 1, geçerliliği gösterilmiştir) (29,30). Relaps şu şekilde tanımlanmıştır; doz azaltımı sürecinde bir hafta içerisinde iyileşmeyen büllerin, ekzematöz lezyonların veya ürtikeryal plakların, veya en az bir adet büyük (10 cm çapında) ekzematöz lezyonun veya ürtikeryal plağın oluşması ya da hastalık kontrolünün sağlandığı hastalarda önceki lezyonların artışı veya günlük kaşıntının şiddetlenmesi [tanımlamalar için bakınız Murrell ve ark. (4)].

Tedavinin kesiminde sonra relaps gözlenen hastalar aşağıda belirtilen klobetazol propionat %0,05 krem veya merhem dozları kullanılarak tedavi edilir (kanıt seviyesi 1, geçerliliği gösterilmiş) (30):

(i) Lokalize relapsın olduğu hastalarda günlük 10 gram (tercihen daha önce etkilenmiş alanlar ve

çevresine); (ii) Hafif şiddetteki hastalarda günlük 20 gram (aşağıdaki tanımlamalara bakınız) veya (iii) Şiddetli relapsın olduğu hastalarda günlük 30 gram.

Hastalığı kontrol altına almak veya idame amacıyla ek tedbirler değerlendirilebilir, bunlar aşağıda sıralanmıştır.

**Sistemik steroid tedavisi:** Şiddetli hastalığın olduğu kişilerde, prednizon 1 mg/kg/gün gibi yüksek doz sistemik kortikosteroid tedavisinin etkili olduğuna dair kanıt mevcuttur (kanıt seviyesi 1, geçerliliği gösterilmiştir) (29,31-33). Ancak bu tedavi, tüm vücuda topikal olarak kullanılan klobetazol propionat %0,05 ile karşılaştırıldığında daha yüksek mortalite ve artmış yan etkiler ile ilişkilidir (29,31,32). Bu nedenle uzmanlar grubu başlangıç tedavisinde bu dozların kullanımını önermez. Şiddetli hastalıkta kanıt bulunmamasına rağmen prednizonun 0,5-0,75 mg/kg/gün dozları önerilir (29,31-33), 0,5 mg/kg/gün dozunun altındaki prednizon dozlarının kullanımının geçerliliği gösterilmemiştir, ancak bu dozlar etkisiz gibi görünmektedir (34). Sistemik tedaviye, topikal tedavi eşlik edebilir (steroidlerle ve/veya diğer ajanlar; bakınız aşağıda).

Doz azaltım ve adaptasyon şeması şöyledir: Başlangıç tedavisinin dozları, ilk olarak hastalık kontrolünden 15 gün sonra azaltılmalıdır. Kortikosteroid dozlarının daha erken azaltılması mümkün olabilir. 0,5 mg/kg/gün prednizon dozu ile 1-3 hafta içerisinde kontrol altına alınamayan hastalarda, literatürde kanıt olmamasına rağmen uzmanlar grubu prednizon dozunun 0,75 mg/kg/gün olarak artırılmasını önerir.

İdame tedavisinde, tedavinin başlangıcından itibaren 4-6 ay içerisinde (30) minimal tedavi dozlarına ulaşabilmek amacıyla sistemik steroid dozları kademeli olarak azaltılmalıdır [prednizon 0,1 mg/kg/gün, bakınız Murrell ve ark. (4)]. Minimal tedavi altında, 3-6 ay süre ile tam remisyonun olduğu hastalarda tedavi kesilebilir (uzman görüşü). Her ne kadar bu tedavi rejiminin geçerliliği gösterilmemiş olsa da, bu öneri tedavinin 6 aydan sonra tamamen kesildiği hastalarda relaps gelişme beklentisinin yüksek olması nedeniyle yapılmıştır (30). Böylece pekiştirme fazı ve idame tedavisi dahil olmak üzere toplam tedavi süresi sıklıkla 9-12 aydır (uzman görüşü).

Doz azaltımı periyodu sürecinde relaps gelişmesi durumunda doz bir önceki seviyeye arttırılır (kanıt seviyesi 1, geçerliliği gösterilmiştir) (29). Hastalığın kontrolünü sağlamak veya sürdürmek için aşağıda listelenen ek tedavi yaklaşımları düşünülebilir.

Bir adjuvan veya alternatif tedavi seçimi, bu tedavinin ulaşılabilirliğine, maliyetine, bu ilaçlarla ilgili deneyime ve spesifik kontraendikasyonların varlığına bağlıdır. Oral kortikosteroidlere kontraendikasyonların veya eşlik eden komorbiditelerin (diyabet, şiddetli osteoporoz, belirgin kardiyovasküler problemler gibi) olması durumunda, kortikosteroid ihtiyacını azaltan etkileri ile immünosüpresif/immünomodülatör tedavilerin kullanımı değerlendirilmelidir. Bununla birlikte bu tedavilerin ilk seçenek tedavi olarak kullanımlarını destekleyecek pozitif bir kanıt yoktur ve bu nedenle geçerlilikleri gösterilmemiş durumdadır (31-33).

Aşağıda sıralanan ilaçların kullanımı düşünülebilir (kanıt seviyesi 1-3, Tablo 3). (i) Tek başına veya nikotinamid (oral 2 gr/gün dozuna kadar) ile kombine tetrasiklinler (oral oksitetrasiklin 2 gr/gün,

doksisisiklin 200 mg/gün) (35); (ii) tiyopürin metil transferaz aktivitesine göre azatiopürin 1-3 mg/kg/gün (36-38); (iii) mikofenolatlar (oral mikofenolat mofetil 2 gr/gün, mikofenolik asit 1,44 gr/gün) (37,38); (iv) metotreksat (oral, subkutan veya intramusküler haftada bir kez 15 mg'a kadar) (39); (v) dapson (oral 1,5 mg/kg/gün dozuna kadar) (40); (vi) klorambusil (oral 2-4 mg/kg/gün) (41); ve (vii) siklosporin (3-5 mg/kg/gün) (42). Halen etkinliğine dair kanıtların bulunmaması ve nefrotoksisite, yüksek kan basıncı, nörotoksisite gibi potansiyel yan etkilerinin olması dikkate alındığında, siklosporin kullanımı önerilmez (5, uzman görüşü).

### **Lokalize/Sınırlı ve Hafif Büllöz Pemfigoid**

Her ne kadar iki çalışma (4,29,30) hafif BP'yi günde 10'dan daha az bül çıkışı olarak tanımlasa da, birkaç non-büllöz inflamatuvar lezyonun veya bir vücut bölgesini tutan lokalize lezyonların varlığı olarak da tanımlanabilir. Sözü edilen bu çalışmalarda günde 5 civarında yeni bülün çıktığı hastalarda, hastalık "hafif" olarak değerlendirilmiştir (29,30).

**Topikal tedavi:** Lokalize/sınırlı BP'li hastalar, tercihen öncelikle sadece lezyonel deriye uygulanan topikal steroidlerle (günde 10-20 gram klobetazol propionat) tedavi edilmelidir (30).

Az sayıda ancak yaygın lezyonları olan hafif BP hastaları, yüz hariç tüm vücuda (hem normal deriye hem lezyonlar üzerine) günde bir kez 20 gram klobetazol propionat ile tedavi edilmelidir (eğer vücut ağırlığı <45 kg ise günde 10 gram; kanıt seviyesi 1, geçerliliği gösterilmiştir) (29,30).

Doz ayarlaması içeren azaltım şeması aşağıdaki gibidir: Mevcut kanıtlar göstermektedir ki, başlangıç tedavisinin dozu, ilk olarak hastalık kontrol altına alındıktan 15 gün sonra azaltılmalıdır. Kortikosteroid dozlarının azaltımı daha erken mümkün olabilir, ancak bu kontrollü çalışmalarda gösterilmemiştir. Topikal kortikosteroidler yukarıda sözü edildiği şekilde başlangıç tedavisinden 4-12 ay sonra kesilecek şekilde kademeli olarak azaltılmalıdır (seviye 1).

Günde 20 gram klobetazol propionat ile 1-3 hafta içerisinde hastalığın kontrol altına alınmadığı hastalarda dozun günde 40 grama yükseltilmesi önerilir (29,30). İdame tedavisinde daha düşük güçteki steroidlerin kullanımının geçerliliği gösterilmemiştir.

**Sistemik steroid tedavisi:** Hafif şiddette hastalığın olduğu hastalarda prednizon 0,5 mg/kg/gün dozunun etkin olduğuna dair kanıt mevcuttur (kanıt seviyesi 1, geçerliliği gösterilmiştir) (29). Hafif şiddette hastalık için prednizon <0,5 mg/kg/gün dozları da önerilmiştir (3). Bu dozların geçerliliği gösterilmediği ve etkisiz görüldüğü için bu rehberde önerilmemektedir (31-34). Sistemik tedaviye, topikal steroidler ve/veya diğer tedavi yaklaşımları eşlik edebilir (bakınız aşağıda).

İdame tedavisi için sistemik steroid dozları tedavinin başlangıcından itibaren 4-6 ay içerisinde minimal tedavi (prednizon 0,1 mg/kg/gün) hedefine ulaşma amacıyla kademeli olarak azaltılmalıdır. Her ne kadar optimal süre belirsizliğini korusa da, uzman grubu 4-12 aylık bir toplam tedavi süresi (pekiştirme fazı ve idame tedavisi) önerir (5, uzman görüşü).

Hastalığı kontrol altına almak ya da kontrolü sürdürmek için ek yaklaşımlar değerlendirilebilir (Tablo 3). Bir adjuvan veya alternatif tedavi seçimi, bu tedavinin ulaşılabilirliğine, maliyetine, bu ilaçlarla ilgili deneyime ve spesifik kontraendikasyonların varlığına bağlıdır. Oral kortikosteroidlere

kontraendikasyonların veya eşlik eden komorbiditelerin (diyabet, şiddetli osteoporoz, belirgin kardiyovasküler problemler gibi) olması durumunda, kortikosteroid ihtiyacını azaltan etkilere ile immünoşüpresif/immünomodülatör tedavilerin kullanımı değerlendirilmelidir. Azatiopürin kullanımı ile ilişkili olarak, artmış yan etkilere dair kanıt olduğuna dikkat edilmelidir (36).

Her ne kadar metodolojisi iyi randomize kontrollü çalışmalarla kullanımlarının geçerliliği gösterilmemiş olsa da, nikotinamid-tetrasiklin kombinasyonu ile metotreksat ve dapson kullanımını destekleyen bazı kanıtlar mevcuttur (31-33). Sözü edilen ilaçlar tedavide değerlendirilebilir (kanıt seviyesi 2 ve 3). (i) Tetrasiklinler (oksitetrasiklin 2 gr/gün, doksisisiklin 200 mg/gün) ve nikotinamid (2 gr/gün dozuna kadar) (31-33); (ii) metotreksat (oral, subkutan veya intramusküler haftada bir kez 15 mg dozuna kadar) (39); ve (iii) dapson (oral 1,5 mg/kg/gün dozuna kadar) (40). Şiddetli BP önerileri değerlendirilmelidir.

### ***Tedaviye Dirençli Büllöz Pemfigoid***

Birkaç hafta boyunca topikal ve sistemik steroid kombinasyonu ile yoğun tedaviye rağmen kontrol edilebilir seviyenin (yanıtsız) altında kalan jeneralize hastalığın olduğu az sayıdaki hastada aşağıdaki tedavi seçenekleri değerlendirilebilir.

İlk olarak, immünoşüpresanlar (bakınız yukarıda; metotreksat, azatiopürin ve mikofenolat mofetilin dahil olduğu) (36-39,41,42). İkinci seçenek olarak, ek tedaviler (i) intravenöz immüno globulinler (kanıt seviyesi 3) (43); (ii) immünoadsorbsiyon (kanıt seviyesi 4) (44,45); (iii) anti-CD20 monoklonal antikor, anti-IgE monoklonal antikor (kanıt seviyesi 4) (46-48); (iv) siklofosamid (kanıt seviyesi 3) (49); ve (v) plazma değişimi (kanıt seviyesi 1) (34).

### ***Deri Bakımına İlişkin Diğer Önlemler***

Antiseptikler ve/veya buğday nişastası içeren banyoların kullanımı önerilir. Erozyonların yaygın olduğu durumlarda iyileşmeyi hızlandırmanın yanı sıra bakteriyel süper enfeksiyonu ve ağrıyı azaltmak için sözü edilen son madde erozyonlara sürülüp, tercihen yapışkan olmayan farklı tip sarğı bezleri ve bandajlarla örtülür.

Küçük ve orta çaptaki bülleri patlatmadan sağlam bırakmak, daha büyük bülleri ise, doğal bir pansuman görevi göreceği için bül çatısı yerinde kalacak şekilde delerek drene etmek daha iyidir. Eğer bül zaten patlamış ise sadece erozyonun üzerindeki pörsümüş deri kaldırılmalıdır (3,50).

### ***İhtiyaç veya Endike Olduğunda Diğer Genel Önlemler***

Diğer önlemler aşağıdakileri kapsar:

- Beslenmesi bozulmuş hastalarda diyet destekleri,
- Aşılama. Kortikosteroid (>2 hafta süreyle, prednizon 20 mg/gün üzerindeki dozlarda) veya immünoşüpresif tedavi alan hastalar, mevsimsel influenza, H1N1 ve pnömokok enfeksiyonlarına karşı aşılanmalıdır. Canlı aşılar kontraendikedir (51,52),
- Eğer sistemik kortikosteroid kullanım süresinin 3 aydan fazla olacağı bekleniyor ise osteoporoz açısından başlangıç taraması ve profilaksi yapılmalıdır. Glukokortikoid tedavisi

başlangıcında D vitamini ve kalsiyum desteği önerilir (53). Risk grubundaki (3 aydan uzun süreli glukokortikoid tedavisinde olan 50 yaş üzeri erkekler ve postmenopozal kadınlar) hastalarda osteoporozdan korunmak için bifosfanatlar (alendronat, risedronat) ile tedavi önerilir (53),

- Mycobacterium tuberculosis profilaksisi/tedavisi (gerekirse),
- Pneumocystis jiroveci profilaksisi (opsiyonel).

Bu önerilerin geçerlilikleri, yerel sağlık uygulamaları ve sistematığı ile karşılaştırılarak doğrulanmalı, varsa ulusal rehberler izlenmelidir.

## İzlem

### Amaçlar

İzlemin amacı, tedavinin etkinliğini, güvenilirliğini ve toleransını değerlendirmek, kademeli olarak doz azaltılması ve/veya ayarlanmasını sağlamak ve tedavinin ne zaman kesileceğine karar vermektir.

### ***Hasta Bakımı Dahil Olmak Üzere Sürece Katılan Uzmanlık Alanları***

Uzmanlar ve sağlık personeli başlangıç değerlendirmesinde listelenenler ile aynıdır (bölüm 1.2).

Topikal tedavilerin uygulanması için genellikle 30-45 dakika (antiseptik banyolar, bül sayımı, topikal steroidlerin uygulanması ve sargı işlemini kapsar) kadar süren bir bakım hizmetine ihtiyaç olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

### ***Konsültasyonların Sıklığı***

İzlem ziyaretlerinin ve laboratuvar testlerinin sıklığı aşağıdaki durumlara göre uyarlanmalıdır; (i) hastanın klinik durumuna; (ii) hastalığın şiddeti ve seyrine; (iii) kullanılan tedavilere ve (iv) yerel sağlık uygulamaları ve sistemine.

Tedavi etkinliğinin izlem ve değerlendirilmesi temel olarak klinik muayene ile yapılır. Jeneralize hastalık durumunda aşağıdaki ziyaret sıklığı önerilir; (i) hastalık kontrol altına alınana kadar haftada-iki haftada bir, ardından; (ii) sonraki üç ay, ayda bir ve ardından (iii) tedavi sonlanana kadar her 2 ayda bir-yılda üç kez arasında. İzlem sıklığı hastalığın seyrine göre uyarlanmalıdır.

### ***Klinik Muayene ve Laboratuvar Takip***

Klinik izlem, başlangıç değerlendirmesinde uygulanan ile aynıdır. İlk olarak, deri hastalığı aktivitesi muayenesini (bül, ekzematöz/ürtikeryal lezyon sayısı, kaşıntının şiddeti, vs kontrol edilir); ikinci olarak ise tedavi ile ilişkili olası yan etkileri ve eşlik eden hastalıkların gözden geçirilmesini içerir. İzlem aşağıdaki incelemeleri ve testleri içermelidir:

- Deri atrofisi, purpura ve deri enfeksiyonlarının derecesi.



- Kan basıncı, kardiyovasküler yetmezlik durumu (kortikosteroidler), solunum yolları hastalığı ve enfeksiyonlar (kortikosteroidler, immünoşüpresanlar).
- Beyaz kan hücrelerinin analizi, karaciğer ve böbrek testleri (immünoşüpresanlar) ve glisemik değer (kortikosteroidler).
- İmmünerolojik analizler. Tedavi süresince ELİSA ile anti-BP180 IgG seviyelerinin 0, 60 ve 150. günlerde belirlenmesi faydalıdır. Çünkü, bu spesifik noktalarda ölçülen IgG otoantikör dalgalanmaları hastalığın seyrini ortaya koyabilir (13,54,55). Sıfır ile 60. günler arasında anti-BP180 IgG serum seviyelerinde %20'nin altında bir azalma, tedavinin ilk yılı içerisinde relapsla ilişkili olabilir (54). Buna karşın ELİSA ile 150. günde düşük veya negatif bir anti-BP180 IgG düzeyi (<23 Ü/ml) olması iyi bir negatif prediktif değere sahiptir. Bu durumda sürdürülebilir remisyon olasılığı yaklaşık %90'dır (55).
- İlaç kullanımı ile ilişkili olarak diğer spesifik incelemeler gerekebilir (örneğin; dapson için).
- Gerektiği durumda göz muayenesi ve kemik dansitometrisi (kullanılan tedavi rejimine, hastanın yaşı ve durumuna göre).

### **Tedavinin Kesilmesi**

Optimal tedavi süresi tanımlanmamıştır (29-33). Klinik deneyimlerimiz ışığında, steroide dirençli veya steroide bağımlı olgular hariç, hastalığın hafif ya da jeneralize (bakınız yukarıda) olmasına göre ortalama tedavi süresini 4-12 ay olarak önermekteyiz.

Oral prednizon (0,1 mg/kg/gün), klobetazol propionat (10 gram/hafta), veya immünoşüpresifler ile en az 1-6 ay minimal tedavi sürecinde semptomsuz olan hastalarda tedavinin kesilmesi önerilir. Tedavinin kesilmesi kararı, yukarıdakilerin dışında hastanın genel durumundan ve eşlik eden farklı morbiditelerin varlığından da etkilenir.

Tedavi kesilmesinden önce DİF incelemeleri yapılmalı ve/veya BP180 için ELİSA uygulanmalıdır. DİF'in veya BP180 ELİSA'nın (eğer >27 Ü/ml) pozitif olması durumunda artmış bir relaps riski vardır (55). Topikal uygulamalar dahil olmak üzere, eksojen steroid kullanımına bağlı potansiyel adrenal yetmezlik akılda tutulmalı ve kontrol edilmelidir.

**Tedavi kesimi sonrası izlem:** Hastaların önemli bir kısmında BP relapsları tedavi kesildikten sonraki ilk üç ayda gözleendiği için üçüncü ayda bir izlem viziti önerilir (30,54,55). Hastalar ve hasta yakınları, relapsı dışlama açısından tıbbi değerlendirmeyi gerektiren kaşıntı, ekşkoryasyonlar ve/veya inflamatuvar kutanöz lezyonların yeniden ortaya çıkışı konusunda bilgilendirilmelidir.

### **Potansiyel Komplikasyonlar**

BP, doğrudan hastalığın kendisi ile ilişkili veya tedavilere bağılı olarak kalıcı komplikasyonlara yol açabilir. Kontrol popülasyonu ile karşılaştırıldığında bu hastalıktan etkilenen kişilerde mortalite oranı belirgin olarak artmış gibi görülmektedir (1,2,8,27,28). Dolayısıyla etkilenmiş kişilerin uygun tedavisi gereklidir ve uzmanlaşmış personele ihtiyaç duyulur.

## Hastaların Bilgilendirilmesi

Hastalar veya aileleri, hastalık, prognoz, mevcut tedaviler, olası yan etkiler ve tedavi ile ilişkili komplikasyonlar konusunda bilgilendirilmelidir. Ayrıca, hastalığın aktivitesini izlemek için düzenli klinik izlemlerin, tedaviye toleransı izlemek içinse aralıklarla laboratuvar testlerinin yapılması gerektiği tam olarak açıklanmalıdır. Bunun yanı sıra hastalar yerel veya ulusal hasta derneklerinin varlığı konusunda bilgilendirilmelidir. Bu derneklerin amacı hastalık konusundaki bilgiyi arttırmak, hastanın bilgiye, bakım ve sosyal servislere ulaşımını kolaylaştırmak ve hastayla bu kurumlar arasında bağlantı kurmaktır. Böylece hastalar, hasta yakınları, hasta dernekleri ve sağlık profesyonelleri arasındaki işbirliğinin arttırılmasıyla hastalığın daha iyi tedavisi mümkün olabilir. Hasta dernekleri ayrıca, hastaların diğer referans merkezlerine veya haberleşme ağlarına ulaşmalarında yardımcı olabilir.

## Destek Gruplarının Listesi

- [www.pemphigus.asso.fr](http://www.pemphigus.asso.fr)
- [www.pemphigus-pemphigoid-selbsthilfe.de](http://www.pemphigus-pemphigoid-selbsthilfe.de)
- [www.pemphigus-forum.de](http://www.pemphigus-forum.de)
- [www.pemphigus.org/](http://www.pemphigus.org/)
- [www.pemfigo.it](http://www.pemfigo.it)
- [www.pemphigus.nl](http://www.pemphigus.nl)
- [www.turkdermatoloji.org.tr/](http://www.turkdermatoloji.org.tr/)
- [www.patient.co.uk/support/bullous-pemphigoid-support-group](http://www.patient.co.uk/support/bullous-pemphigoid-support-group)

## Kaynaklar

1. Di Zenzo G, Della Torre R, Zambruno G, et al. Bullous pemphigoid: From the clinic to the bench. *Clin Dermatol* 2012;30:3-16.
2. Schmidt E, Zillikens D. Pemphigoid diseases. *Lancet* 2013;381:320-32.
3. Venning VA, Taghipour K, Mohd Mustapa MF, et al. British Association of Dermatologistsaki işbirliğinin arttırılmasıyla hastalığın daha iyid 2012. *Br J Dermatol* 2012;167:1200-14.
4. Murrell DF, Daniel BS, Joly P, et al. Definitions and outcome measures for bullous pemphigoid: Recommendations by an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:479-85.
5. Bastuji-Garin S, Joly P, Picard-Dahan C, et al. Drugs associated with bullous pemphigoid. A case-control study. *Arch Dermatol* 1996;132:272-76.
6. Lloyd-Lavery A, Chi CC, Wojnarowska F, et al. The associations between bullous pemphigoid and drug use: A U.K. case-control study. *JAMA Dermatol* 2013;149:58-62.
7. della Torre R, Combesure C, Cortés B, et al. Clinical presentation and diagnostic delay in bullous pemphigoid: A prospective nationwide cohort. *Br J Dermatol* 2012;167:1111-7.
8. Joly P, Baricault S, Sparsa A, et al. Incidence and mortality of bullous pemphigoid in France. *J Invest Dermatol* 2012;132:1998-2004.

9. Pohla-Gubo G, Hintner H. Direct and indirect immunofluorescence for the diagnosis of bullous autoimmune diseases. *Dermatol Clin* 2011;29:365-72, vii.
10. Joly P, Courville P, Lok C, et al; French Bullous Study Group. Clinical criteria for the diagnosis of bullous pemphigoid: A reevaluation according to immunoblot analysis of patient sera. *Dermatology* 2004;208:16-20.
11. Kelly SE, Wojnarowska F. The use of chemically split tissue in the detection of circulating anti-basement membrane zone antibodies in bullous pemphigoid and cicatricial pemphigoid. *Br J Dermatol* 1988;118:31-40.
12. Zillikens D, Mascaro JM, Rose PA, et al. A highly sensitive enzymelinked immunosorbent assay for the detection of circulating anti-BP180 autoantibodies in patients with bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol* 1997;109:679-83.
13. Di Zenzo G, Thoma-Uszynski S, Fontao L, et al. Multicenter prospective study of the humoral autoimmune response in bullous pemphigoid. *Clin Immunol* 2008;128:415-26.
14. Fairley JA, Bream M, Fullenkamp C, et al. Missing the target: characterization of bullous pemphigoid patients who are negative using the BP180 enzyme-linked immunosorbant assay. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:395-403.
15. Machado-Pinto J, McCalmont TH, Golitz LE. Eosinophilic and neutrophilic spongiosis: Clues to the diagnosis of immunobullous diseases and other inflammatory disorders. *Semin Cutan Med Surg* 1996;15:308-16.
16. Vodegel RM, de Jong MCJM, Meijer HJ, et al. Enhanced diagnostic immunofluorescence using biopsies transported in saline. *BMC Dermatol* 2004;4:10.
17. Terra JB, Meijer JM, Jonkman MF, Diercks GF. The n- vs. u-serration is a learnable criterion to differentiate pemphigoid from epidermolysis bullosa acquisita in direct immunofluorescence serration pattern analysis. *Br J Dermatol* 2013;169:100-5.
18. Gammon WR, Kowalewski C, Chorzelski TP, et al. Direct immunofluorescence studies of sodium chloride-separated skin in the differential diagnosis of bullous pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:664-70.
19. Magro CM, Dyrsen ME. The use of C3d and C4d immunohistochemistry on formalin-fixed tissue as a diagnostic adjunct in the assessment of inflammatory skin disease. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:822-33.
20. Chan YC, Sun YJ, Ng PP, et al. Comparison of immunofluorescence microscopy, immunoblotting and enzyme-linked immunosorbent assay methods in the laboratory diagnosis of bullous pemphigoid. *Clin Exp Dermatol* 2003;28:651-6.
21. Roussel A, Benichou J, Randriamanantany ZA, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay for the combination of bullous pemphigoid antigens 1 and 2 in the diagnosis of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 2011;147:293-8.
22. Labib RS, Anhalt GJ, Patel HP, et al. Molecular heterogeneity of the bullous pemphigoid antigens as detected by immunoblotting. *J Immunol* 1986;136:1231-5.
23. De Jong MC, Bruins S, Heeres K, et al. Bullous pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita. Differentiation by fluorescence overlay antigen mapping. *Arch Dermatol* 1996;132:151-7.
24. Wozniak K, Kazama T, Kowalewski C. A practical technique for differentiation of subepidermal bullous diseases. *Arch Dermatol* 2003;139:1007-11.
25. van Beek N, Rentszsch K, Probst C, et al. Serological diagnosis of autoimmune bullous skin diseases: Prospective comparison of the BIOCHIP mosaic-based indirect immunofluorescence technique with the conventional multi-step single test strategy. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:49.

26. Bedane C, Prost C, Bernard P, et al. Cicatricial pemphigoid antigen differs from bullous pemphigoid antigen by its exclusive extracellular localization: A study by indirect immunoelectron microscopy. *J Invest Dermatol* 1991;97:3-9.
27. Joly P, Benichou J, Lok C, et al. Prediction of survival for patients with bullous pemphigoid: A prospective study. *Arch Dermatol* 2005;141:691-8.
28. Cortes B, Marazza G, Naldi L, et al. Mortality of bullous pemphigoid in Switzerland: A prospective study. *Br J Dermatol* 2011;165:368-74.
29. Joly P, Roujeau JC, Benichou J, et al; Bullous Diseases French Study Group. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med* 2002;346:321-7.
30. Joly P, Roujeau JC, Benichou J, et al. A comparison of two regimens of topical corticosteroids in the treatment of patients with bullous pemphigoid: A multicenter randomized study. *J Invest Dermatol* 2009;129:1681-7.
31. Kirtschig G, Middleton P, Bennett C, et al. Interventions for bullous pemphigoid. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD002292.
32. Daniel BS, Borradori L, Hall RP 3rd, et al. Evidence-based management of bullous pemphigoid. *Dermatol Clin* 2011;29:613-20.
33. Singh S. Evidence-based treatments for pemphigus vulgaris, pemphigus foliaceus, and bullous pemphigoid: A systematic review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011;77:456-69.
34. Roujeau JC, Guillaume JC, Morel P, et al. Plasma exchange in bullous pemphigoid. *Lancet* 1984;2:486-8.
35. Fivenson DP, Breneman DL, Rosen GB, et al. Nicotinamide and tetracycline therapy of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1994;130:753-8.
36. Guillaume JC, Vaillant L, Bernard P, et al. Controlled trial of azathioprine and plasma exchange in addition to prednisolone in the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1993;129:49-53.
37. Beissert S, Werfel T, Frieling U, et al. A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 2007;143:1536-42.
38. Bystryń JC. Comparative effectiveness of azathioprine or mycophenolate mofetil as an adjuvant for the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 2008;144:946.
39. Du-Thanh A, Merlet S, Maillard H et al. Combined treatment with low-dose methotrexate and initial short-term superpotent topical steroids in bullous pemphigoid: An open, multicentre, retrospective study. *Br J Dermatol* 2011;165:1337-43.
40. Bouscarat F, Chosidow O, Picard-Dahan C, et al. Treatment of bullous pemphigoid with dapsone: Retrospective study of thirty-six cases. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:683-4.
41. Chave TA, Mortimer NJ, Shah DS, et al. Chlorambucil as a steroid-sparing agent in bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 2004;151:1107-8.
42. Barthelemy H, Thivolet J, Cambazard F, et al. Cyclosporin in the treatment of bullous pemphigoid: Preliminary study. *Ann Dermatol Venereol* 1986;113:309-13.
43. Gaitanis G, Alexis I, Pelidou SH, et al. High-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of adult patients with bullous pemphigoid. *Eur J Dermatol* 2012;22:363-9.
44. Müüller PA, Bröcker EB, Klinker E, et al. Adjuvant treatment of recalcitrant bullous pemphigoid with immunoadsorption. *Dermatology* 2012;224:224-7.
45. Meyersburg D, Schmidt E, Kasperkiewicz M, et al. Immunoadsorption in dermatology. *Ther Apher Dial* 2012;16:311-20.

46. Schmidt E, Seitz CS, Benoit S, et al. Rituximab in autoimmune bullous diseases: mixed responses and adverse effects. *Br J Dermatol* 2007;156:352-6.
47. Hall RP 3rd, Streilein RD, Hannah DL, et al. Association of serum B-cell activating factor level and proportion of memory and transitional B cells with clinical response after rituximab treatment of bullous pemphigoid patients. *J Invest Dermatol* 2013;133:2786-8.
48. Fairley JA, Baum CL, Brandt DS, et al. Pathogenicity of IgE in autoimmunity: Successful treatment of bullous pemphigoid with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:704-5.
49. Gual A, Iranzo P, Mascaro JM Jr. Treatment of bullous pemphigoid with low-dose oral cyclophosphamide: A case series of 20 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28:814-8.
50. Le Roux-Villet C, Prost-Squarcioni C, Oro S, et al. Role of the nurse in care of bullous pemphigoid. *Rev Infirm* 2010;160:38-40.
51. BCCancer Agency. Immunization guidelines. Available at: <http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/8B9A8033-61A8-4862-B11396916C59C04C/12801/ImmunizationGuidelines.pdf> (last accessed 21 January 2015).
52. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Use of vaccines and immune globulins in persons with altered immunocompetence. Available at; <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00023141.htm> (last accessed 21 January 2015).
53. Grossmann JM, Gordon R, Ranganath VK, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:1515-26.
54. Fichel F, Barbe C, Joly P, et al. Clinical and immunologic factors associated with bullous pemphigoid relapse during the first year of treatment: A multicenter, prospective study. *JAMA Dermatol* 2014;150:25-33.
55. Bernard P, Reguiat Z, Tancrede-Bohin E, et al. Risk factors for relapse in patients with bullous pemphigoid in clinical remission: A multicenter, prospective, cohort study. *Arch Dermatol* 2009;145:537-42.
56. Bernard P, Bedane C, Prost C, et al. [Bullous pemphigoid Guidelines for the diagnosis and treatment. Centres de Reference des Maladies Bulleuses Auto-immunes. Societe Francaise de Dermatologie]. *Ann Dermatol Venereol* 2011;138:247-51.
57. European Dermatology Forum. SOP for creation of European Dermatology Guidelines. Available at; [http://www.turkderm.org.tr/turkdermData/Uploads/files/Guidelines%20\\_SOP.pdf](http://www.turkderm.org.tr/turkdermData/Uploads/files/Guidelines%20_SOP.pdf) (last accessed 22 January 2015).
58. AGREE. Practice guidelines. Available at; <http://www.agreetrust.org/resource-centre/practice-guidelines/> (last accessed 22 January 2015).
59. Haute Autorite de Sante. Guide durce-centre/practice-guidelines/ (last accs recommandations. Available at; [http://www.hassante.fr/portail/jcms/c\\_434715/fr/guidedanalyse](http://www.hassante.fr/portail/jcms/c_434715/fr/guidedanalyse) (last accessed 22 January 2015).
60. AWMF. Guidelines: Klassifikation S2-Leitlinien. Available at; <http://www.awmf.org/en/clinical-practice-guidelines/awmf-guidance/cpg-development/awmf-regelwerk-01-planung-und-organisation/postufenklassifikation/klassifikation-s2e-und-s2k.html> (last accessed 22 January 2015).

## Ek 1

### Yöntemler

Mevcut uzlaşma bildirgesi Avrupa Dermatoloji Forumu'nun, kendi internet sitesinde özetlenen rehberlere göre hazırlanmıştır (57). Bu uzlaşma Fransız hükümeti ve Mayıs 2009, AGREE Araştırma

Vakfı'nın (58) desteği ile hazırlanmış olan, Araştırma ve Değerlendirme Rehberi'ndeki öneriler takip edilerek oluşturulmuştur (59).

Spesifik olarak, uzlaşının hazırlanmasını kolaylaştırmak için iki komite-bir yazı komitesi ve bir oylama komitesi oluşturuldu. Her bir komite sekiz farklı uzmandan oluşturuldu. Uzmanların hiçbiri her iki komitede birden çalışmadı. 2012'de dış mali destekten bağımsız olarak oylama komitesi, yazı komitesi tarafından derlenen ilk taslağı oluşturan anahtar cümle ve önerilerle ilişkili yaklaşık 150 maddenin puanlaması (0; tam anlaşmazlıktan, 9; tam uzlaşya kadar) için Frankfurt'da iki gün süren bir toplantı yaptı. Yüz elli maddenin ortalama ve standardı hesaplandı. Yediden daha düşük dereceli tüm öğeler ve çelişkili işaretlenenler, yazı komitesi üyeleri tarafından tekrar tartışıldı ve ikinci taslak üretildi. Modifiye öğeler sonra ikinci oylamaya sunuldu ve oylama komitesi tarafından ortalama >7 olması sağlandı. Taslak, yazı komitesi üyelerine mail ile gönderildi. Bu aşamada sadece küçük değişikliklere izin verildi. Otuz bir Aralık 2013'e kadar yayınlanan BP'nin yönetimi ile ilişkili tüm potansiyel çalışmalar nihai uzlaşma metninin hazırlığı sırasında değerlendirildi. Söz konusu makalelerin toplanması ve son metne dahil edilmesinden C. Feliciani ve L. Borradori sorumlu oldular. Almanya Bilimsel Tıbbi Dernekler Birliği derecelendirme sistemi üzerinden değerlendirilen bu uzlaşma S2E-rehberi olarak sınıflandırıldı (60). Son aşamada yazarlar sadece belirli sayıda konuya ilişkin referanslar ekledi. Mevcut tüm randomize prospektif tek ya da çok merkezli çalışmalar dahil edilmiş ve uzlaşma metninde kaynak gösterilmiştir. Yazarlar yalnızca az sayıda retrospektif tek ya da çok merkezli çalışmaları, olgu serilerini ya da anektodları görüşlerini desteklemek için kanıt düzeylerini belirterek eklediler.

## Ek 2

### ***Sorumluluk Reddi ve Sınırlılıklar***

Çeşitli ülkelerde farklı sağlık sistemleri ve belirli koşullar göz önüne alındığında bu uzlaşma metnini takip etmek mümkün olmayabilir. Devam eden ve gelecekte yapılacak çalışmaların sonuçlarına göre öneriler değişebilir. Sonuç olarak, yazarlar bu hızla değişen alanda alınan doz veya tedavi kararları için hiçbir sorumluluk alamazlar. Tavsiyelere bağlı kalmada başarısızlığın ihmal olarak düşünülmesi gerekmez. Her hekimin ilaç reçete ederken genel olarak göz önüne aldığı basamaklar (allerji ve intolerans reaksiyonları ve belirlenmesi potansiyel kontrendikasyonlar) burada belirtilmemiştir. Tüm hastaların herhangi bir sistemik tedavi verilirken ilişkili spesifik riskler konusunda bilgilendirilmesi gerekliliği bilinen bir durumdur ve burada beyan edilmemiştir. Son olarak, bu uzlaşma bir ihmal için kısmen veya tamamen savunma aracı olarak kullanılamaz.

## Ek 3

### ***Çıkar Çatışmaları***

P. Joly Roche tarafından rituksimab sağlayan bir çalışma yürütmektedir; ve Novartis, Abbott ve Janssen için bir yönetim kurulu üyesidir. M. F. Jonkman Roche ve Genetech'den danışmanlık

ücreti almaktadır ya da honorarium almaktadır; Glaxo Smith Kline ve Stiefel için bir danışmandır ve Abbvie tarafından verilen dersler için ödeme almaktadır. D. Zillikens Euroimmune, Miltenyi, Fresenius, Biotest ve Dompe'den fon almaktadır; Euroimmune ile ilgili patent ile ilgilenmektedir ve Fresenius, Miltenyi, Abbott, Roche ve UCB Pharma'dan seyahat veya toplantı giderlerini almaktadır. G. Zambruno Dompe'den bir araştırma fonu almaktadır. H. Jedlickova Euroimmune tarafından desteklenen klinik çalışma fonu almıştır. S. Karpati Semmelweis Üniversitesi tarafından istihdam edilmektedir; OTKA fonu almaktadır; Peter Pazmany Katolik Üniversitesi'nden dersler ve eğitim sunumları için ödeme almıştır ve EGIS tarafından toplantı giderleri karşılanmıştır. M. Hertl Biogen Idec ve Roche'da yönetim kurulu üyesidir; UCB Pharma için danışmanlık yapmaktadır; Fresenius, Biogen Idec ve MBL'den fonlar almıştır. Corp, Biogen Idec, MEDAC Ltd, MSD İlaç, Biotest ve Dermapharm'dan konuşmacı ücretlerini almıştır; Astellas ve Janssen Cilag seyahat veya toplantıların giderlerini geri ödemiştir. Alman Araştırma Konseyi ve Fresenius tarafından devam eden bir klinik çalışma için sponsorluk desteği görmektedir. L. Borradori bir hükümet çalışandır.

