



Mutlu Çayırılı,  
\*Gürol Açıköz,  
\*Ercan Arca

# Pemfigusta Konvansiyonel Olmayan Tedavi Yaklaşımları

## Non-Conventional Treatment Approaches in Pemphigus

### Özet

Pemfigus yüksek mortalite ve morbidite oranlarına sahip olan ve deri ile mukozaları etkileyen bir otoimmün büllöz hastalıktır. Kortikosteroidler pemfigus tedavisinde hala temel tedavi yöntemidirler. Bununla birlikte konvansiyonel tedavilere yanıtız olan ya da yaygın yan etki görülen pemfiguslu hastalarda steroid dışı ilaç ve yöntemler daha sık kullanılmaya başlanmıştır. Bu makalede pemfiguslu hastalarda konvansiyonel olmayan tedavi yöntemlerini gözden geçirmeyi amaçladık.

**Anahtar kelimeler:** Pemfigus, tedavi, konvansiyonel olmayan

### Abstract

Pemphigus is a bullous auto-immune disease which has high mortality and morbidity rates and affects the skin and mucosa. Corticosteroids are still the baseline treatment modality of pemphigus management. However, non-steroidal drugs and methods have been used more frequently in patients with pemphigus who are non-responders to conventional therapy or have severe side effects. In this article we aimed to review unconventional therapy modalities in patients with pemphigus.

**Key words:** Pemphigus, treatment, nonconventional

Mevki Asker Hastanesi,  
Dermatoloji Servisi,  
Ankara, Türkiye

\*Gülhane Askeri Tıp  
Akademisi, Dermatoloji Kliniği,  
Ankara, Türkiye

### Yazışma Adresi/ Correspondence:

Mutlu Çayırılı  
Mevki Asker Hastanesi  
Dermatoloji Servisi  
Ankara, Türkiye

E-posta: mutlu78tr@yahoo.com  
Geliş Tarihi/Submitted: 15.02.2013  
Kabul Tarihi/Accepted: 20.05.2013

### Giriş

Otoimmün büllöz hastalıklar yüksek mortalite ve morbidite oranına sahip olan ve tedavisi güç olabilen hastalıklardır. Bazal membran komponentlerine ya da desmozomal yapılara karşı gelişen otoimmün yanıt sonucu ortaya çıkarlar (1). Pemfigus desmozomal proteinlere karşı immünglobülin G tipi antikor oluşumu sonrası intraepitelyal ve mukokutanöz büllele karakterize nadir rastlanılan bir grup otoimmün büllöz hastalıktır. Günümüzde pemfigus klinik özellikleri, epidermisteki ayrışma seviyesi ve antijenlerin immünolojik karakteristiğine göre pemfigus vulgaris, pemfigus foliaceus ve diğer varyantları olmak üzere üç farklı tipe ayrılmıştır (2). Tüm pemfigusların yaklaşık %80'ini pemfigus vulgaris oluşturur. Pemfigus vulgarisin insidansı 0,076-1,61/100.000 olarak bildirilmektedir (3). Her iki cinsiyeti eşit oranda etkileyen

hastalığın ortalama başlangıcı 50-60 yaş arasındadır (4). Yahudilerde ve Akdeniz insanlarında daha yüksek oranda izlenir (3).

Sistemik kortikosteroidler pemfigus tedavisinde halen birinci seçenek ilaç olup hastalıkta etkin ve hızlı remisyon sağlayabilmektedirler. 1950'li yılların başlarında steroidlerin kullanıma girmesinden önce pemfigus vulgaris mortalitesi %75'in üzerindeyken steroidlerin kullanıma girmesiyle bu oran azalmış ve %10'lara kadar gerilemiştir (5). Konvansiyonel tedavilere bağlı gelişen komplikasyonlar mortalitenin en önemli nedeni haline gelmiştir. Steroidlere bağlı yan etkiler zaman ve doz bağımlıdır (kilo alımı, diyabet, hipertansiyon, glokom, katarakt, osteoporoz, avasküler nekroz, peptik ülser gibi). Steroidlerle kombine olarak kullanılmaya başlanan adjuvan ilaçlar hem tedavinin etkinliğini artırmakta hem de steroid kullanım ihtiyacını dolayısıyla yan etki görülme riskini azaltmaktadır. Bu ilaçlar

tipik olarak etkilerini daha yavaş (ortalama 4-6 hafta) gösterdikleri için idame tedavisinde oldukça faydalıdır. Konvansiyonel adjuvan ilaçlar azotiyoprin, mikofenolat mofetil, metotreksat, klorambusil ve siklosporin gibi çok çeşitli immünsüpresif ilaçları içerdiği gibi altın, dapson, kolşisin ve tetrasiklinler gibi antiinflamatuar etkinlik gösteren ilaçlar da adjuvan olarak kullanılmaktadır. Ne yazık ki bu ilaçlar sıklıkla belirgin toksisite ile ilişkili olup dikkatli kullanılmalıdır. Tüm bu konvansiyonel ilaçların kullanıma girmesi ile birlikte pemfigus hastalarındaki mortalite ve tam remisyon oranlarındaki iyileşmeye karşın bir kısım hastalar bu tedavilere yanıtız kalabilmektedir.

Yıllar içerisinde pemfigus tedavisinde dirençli olgular ya da tedaviyi tolere edemeyen hastalar için yeni tedavi yaklaşımları geliştirilmiştir. Bu tedaviler intravenöz immünglobülin (IVIg), plazmaferez, immünoadsorbsiyon, ekstrakorporal fotokemoterapi, ritüksimab, TNF-Alfa antagonistleri (infliximab ve etanercept), kolinerjik agonistler ile desmoglein 3 peptitleri gibi deneysel tedavileri kapsamaktadır (5).

**IVIg:** Başlangıçta primer antikor eksikliği olan hastalarda yerine koyma tedavisi şeklinde başarılı bir şekilde kullanılmıştır. Intravenöz kullanıma uygun preparatların geliştirilmesi ve son 30 yıldır yapılan çalışmalar ile yalnızca bu hasta grubunda değil birçok otoimmün hastalıklarda koruyucu ya da tedavi edici ajan olarak kullanılmaktadır.

IVIg yaklaşık 1000 ila 15000 sağlıklı donör topluluğunun plazmasından, immünolojik birikimlerini içeren kan ürünlerinin fraksiyonu ve saflaştırılması ile elde edilmektedir (6). IVIg' te yüksek konsantrasyonda Ig G ve patojenlere, yabancı ve self antijenlere karşı çok miktarda antikor bulunmaktadır. Etki mekanizması tam olarak aydınlatılamasa da IVIg, pemfigus vulgariste patojenik antikorların serum düzeyinde hızlı ve selektif düşüş sağlamaktadır. IVIg' te antiidiyotipik antikor adı verilen antikorların patojenik antikorlara bağlanıp nötralize ettiği düşünülmektedir.

İlacın kullanım dozu ve sıklığı yapılan çalışmalarda küçük değişiklikler gösterse de genel olarak her siklusta 2 g/kg dozunda ve 3-5 güne bölünerek verilmektedir.

Pemfigus vulgarisli 21 hastadan oluşan bir çalışmada ayda bir, 2 g/kg dozunda IVIg 3 güne bölünerek ortalama 18 kez uygulanmış ve sistemik steroidler de dahil olmak üzere tüm tedaviler kesilerek ortalama 20 ay tüm hastalarda tam remisyon sağlandığı görülmüştür (7). On iki hastalık başka bir çalışmada 6 siklustan sonra 6 hastada tam remisyon ve 4 hastada kısmi cevap alınmıştır (8). Bütün hastalarda da IVIg tedavisi steroid dozunun başlangıca göre düşülmesinde oldukça etkili bulunmuştur. Seidling ve arkadaşları yakın zamanda yaptıkları retrospektif bir çalışmada pemfigus vulgaris, pemfigus foliaceus, paraneoplastik pemfigus ve büllöz pemfigoid gibi çeşitli formlarda otoimmün büllöz hastalığı bulunan 16 hastada IVIg tedavisinin etkinliğini ve güvenilirliğini incelemişlerdir. Baş ağrısı ve baş dönmesi dışında hiçbir hastada ciddi bir yan etki izlenmemiş belirgin klinik iyileşme sağlanırken steroid dozu ortalama %75 civarında azaltılabilmektedir (9). IVIg tedavisi konvansiyonel tedavilere dirençli pemfigus hastalarında hem adjuvan olarak hem de tedavinin idame ettirilmesinde iyi bir alternatif gibi görünmektedir. Etkisinin hızlı başlaması ve güvenli olması en önemli avantajlarıdır. Ancak çok pahalı olması ve erken kesildiğinde hastalıkta aktivasyon olabileceğinden tam remisyon için tedaviye uzun süre devam etmek gerekebilmesi önemli dezavantajlarıdır.

**Plazmaferez:** Tam kandan plazmanın ayrıştırılması ve kalan hücresel kısmının hastaya tekrar geri verilmesi işlemidir (10). Bu işlem sentrifugasyon ya da membran filtrasyon yöntemi ile yapılabilir. Sentrifugasyonun avantajı sitofereze de uygun bir yöntem olmasıdır. Membran filtrasyon tekniğinde sentetik ya da yarı sentetik membranlar kullanılır. Solitler membranı aşarken hücresel elemanlar aşamaz. Böylelikle plazma ayrıştırılmış olur.

#### **Plazmaferez Tedavide İki Şekilde Kullanılabilir:**

**1. Plazma Değişimi (Terapotik Plazma Değişimi):** Hastanın kanından plazması ayrıştırılır, kanın hücresel elemanları replasman sıvısı içinde tekrar hastaya verilir. Replasman sıvısı olarak insan albümini, taze donmuş plazma gibi maddeler kullanılır

**2. Plazma Filtrasyonu:** Burada plazma değişimi söz konusu değildir. Plazmadaki istenmeyen protein yapısındaki maddelerin kaskat filtrasyon, kriyofiltrasyon ve termofiltrasyon gibi işlemlerle uzaklaştırılması işlemidir.

Plazmaferez sonuçta terapotik etkisini; otoantikörleri, spesifik antikörleri, inflamatuvar yolaktaki yüksek molekül ağırlıklı proteinleri, aktif kompleman ürünlerini, fibrinojen ve diğer inflamatuvar ajanları uzaklaştırarak gösterir (10). Bununla birlikte rebound etki ile klinik relapsın önüne geçmek için plazmaferez ile birlikte yüksek doz kortikosteroid veya azotiyoprin, siklosporin gibi immünoşüpresif ilaçlar verilmesi gerekir.

Mazzi ve arkadaşlarının yaptığı pemfigus vulgaris ve büllöz pemfigoid bulunan 5 hastadan oluşan bir çalışmada ortalama 10 plazmaferez işlemi ile tüm hastalarda tam remisyon sağlanmış ve steroid dozu %70'e kadar düşülebilmektedir (11). Turner ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise immünoşüpresif tedaviye rağmen yeterli yanıt alınamayan 7 hastada ortalama 5 plazmaferez işlemi ile 4 hastada tam remisyon, 2 hastada kısmi remisyon sağlanmışken 1 hastada etkisiz bulunmuştur (12). Yayımlanan bir olgu sunumunda ise sistemik steroid tedavisine yanıtız bir vakada çift filtrasyonlu plazmaferez işlemi takiben yüksek doz IVIg (20 g/gün) uygulaması ile 12 ay boyunca antikor düzeylerinde belirgin düşüklük ve klinik düzelleme sağlanmıştır (13).

Plazmaferez klasik pemfigus tedavisine yanıt vermeyen vakalarda ya da klasik tedavinin yan etkilerinden dolayı tedaviyi tolere edemeyen hastalarda alternatif veya ilave olarak uygulanabilir.

**Ekstra Korporal Fotokemoterapi (EKF):** 1998 yılında FDA tarafından kutanöz T hücreli lenfoma tedavisi için onaylanan bir immünoterapi yöntemidir. Hasta tedaviden 1-2 saat önce oral metoksisporalen alır. Daha sonra hastanın venöz kanı alınır, heparinize edilir ve EKF ünitesine verilir. EKF ünitesinde periferik lenfositler izole edilir ve ultraviyole A'ya maruz bırakılır. Tedavi edilen lenfositler, ayrıştırılan plazma ve diğer kan ürünleri hastaya geri verilir. Prosedür yaklaşık olarak 3 saat sürer ve bir sonraki gün de tekrarlanır. Bu iki günlük tedavi her 4 haftada bir tekrarlanır. Bu yöntemle anti-T hücre immün yanıtının uyarıldığı, aktive T lenfositlerde apoptozisin ve immünoşüpresif sitokinlerde değişimin tetiklendiği tahmin edilmektedir.

Bir çalışmada dirençli pemfigus vulgaris bulunan 9 hasta, 2-4 haftada bir 2 günlük EKF ile tedavi edilmiştir. Tüm vakalarda klinik iyileşme görülmüş ve eşzamanlı kullanılan prednizolon ve diğer immünoşüpresif ilaçların dozları düşürülebilmektedir (14).

Konvansiyonel tedavilere dirençli otoimmün büllöz hastalığı bulunan 11 hastadan oluşan başka bir çalışmada EKF tedavisi ile uzun süreli klinik remisyon sağlanır iken steroid dozu düşürülebilmştir (15). Başka çalışmalar ile desteklenmesi de pemfigus vulgariste indirekt immünfloresan titrelerinde azalma olduğunu bildiren iki yayın mevcuttur (16,17). Diğer konvansiyonel tedavilere yanıt vermeyen dirençli pemfigus vulgaris olgularında EKF kullanımı düşünülebilir.

**Protein A İmmünadsorbsiyonu (PA-IA):** Protein A, *S.aureus*'un hücre duvarında bulunan ve immünglobulinlerin (IgG1, IgG2 ve IgG4) Fc kısmına bağlanan bir antijendir (18). Aynı zamanda immün komplekslere de sıkıca bağlanmaktadır. Antekübital venden alınan kan, plazma ayırıştırma cihazında ayırıştırılarak protein A çift sütununa gider. Burada Ig'ler protein A'ya bağlanır ve filtre edilerek plazmadan uzaklaştırılır. Ekstrakorporal dolaşımdaki kan tekrar hastaya verilir. Yapılan çalışmalarda tedavi protokolleri farklılıklar gösterse de başlangıçta ilk üç gün yapılan işlemi takiben haftalık, iki haftalık, üç haftalık ve dört haftalık aralarla ve her dönemde dörder kez işlemin tekrarlanmasıyla başarılı klinik sonuçlar alınmıştır. Genellikle immünadsorbsiyon işlemi konvansiyonel immünsüpresif ajanlarla beraber kullanılmaktadır. PA-IA klinik olarak dramatik düzelmeye ve desmoglein spesifik antikordarda hızlı bir düşüşe neden olabilmektedir.

Schmidt ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 5 hastaya 0.5 mg/kg metilprednizolon ile birlikte PA-IA uygulanmış ve 2 hafta içinde dramatik klinik iyileşme sağlanan hastalarda steroid dozu kolaylıkla düşürülebilmştir iken IIF titrelerinde %80-90 azalma saptanmıştır (19). Shimanovich ve arkadaşlarının yaptığı 7 hastadan oluşan başka bir çalışmada ise PA-IA/ ritüksimab kombinasyonu ile tüm hastalarda tedavinin 4. haftasında serum antikor düzeylerinde ve klinik bulgularda hızlı bir gerileme ve dört hasta da ise uzun süreli klinik remisyon sağlanmıştır (20). PA-IA konvansiyonel tedavilere dirençli olgularda güvenli ve etkili bir adjuvan olarak kullanılabilir (21).

**Ritüksimab:** Ritüksimab B lenfosit yüzey antijeni olan CD20'ye karşı geliştirilmiş monoklonal bir antikordur ve ilk kez non-Hodgkin lenfoma tedavisinde kullanılmıştır (22). Ritüksimab, CD20 yüzey antijeni bulunan pre-B ve olgun B lenfositlere bağlanarak kompleman ve antikor bağımlı sitotoksitye ve apoptozise neden olur. Antikor üreten plazma hücrelerine dönüşecek olan B hücre sayısında düşmeyle birlikte hastalarda gözle görülür bir klinik düzelme olması B hücrelerinin pemfigus fizyopatolojisindeki anahtar rolünü ortaya koymaktadır. Akantoliz oluşumundan sorumlu olan Ig'leri sentezledikleri gibi antijen sunan hücre gibi fonksiyon göstererek desmoglein-3 spesifik CD 4+ T hücrelerini stimüle edip IL-4, 6,10 gibi hafıza B hücrelerinin çoğalmasını ve plazma hücre dönüşümünü sağlayan sitokinleri salgılamalarını sağlamaktadırlar (23).

Literatürde ritüksimabın iki farklı kullanım şekli bahsedilmektedir. Lenfoma protokolünde dört haftalık ritüksimab infüzyonu (375mg/m<sup>2</sup>/hafta) söz konusu iken romatoid artrit protokolünde ise 15 gün arayla 1000mg'lık iki infüzyon yapılır (24). Zakka ve arkadaşlarının yaptıkları ve ritüksimab tedavisi verilen pemfigus vulgarisli hastalarla ilgili literatür taramasını konu alan derlemede 272 hastanın yer aldığı toplam 42 çalışmadan bahsedilmiştir. Bildirilen olguların 180'inde lenfoma protokolü kullanılmış iken 92'sinde romatoid artrit protokolü uygulanmıştır. Lenfoma protokolü uygulanan

hastalarda daha düşük klinik düzelme oranı tespit edilmiş buna karşın enfeksiyon riski daha düşük bulunmuştur (24).

Gebe ve emziren kadınlarda, yetersiz klinik deneyimden dolayı 18 yaş altı hastalarda, aktif hepatit b ve c hastalığı ile HIV pozitif olanlarda ve kontrol edilemeyen enfeksiyon ile şiddetli kalp yetmezliği olan hastalarda kullanımı kontrendikedir (25).

Ritüksimabın diğer ajanlarla kombine olarak kullanımı da olumlu sonuçlar vermiştir. Ahmed ve arkadaşları 11 hastanın 9'unda haftada bir kez ritüksimab (3 hafta) ve 4. hafta IVIG olacak şekilde 2 tedavi siklusu ve takip eden 4 ay boyunca ayda bir kere ritüksimab ve IVIG ile tam remisyon sağlamışlardır (26). Joly ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise ritüksimab sistemik steroidler ile kombine edilmiş ve sadece tek tedavi siklusu ile (4x 375 mg/m<sup>2</sup>) 21 hastanın 18'inde 3 ay ile 34 ay arasında tam klinik remisyon izlenmiştir (27). Ayrıca mukozal pemfigoid ve dirençli büllöz pemfigoid hastalarında da başarı elde edildiğine dair olgu raporları da mevcuttur (28).

Ritüksimab tedavisi öncesi ve sonrasında tam kan sayımı (özellikle B lenfosit sayımı) yapılmalıdır. B hücrelerindeki azalmayı takip etmek için son infüzyondan sonra her üç ayda bir kan sayımı yapılması önerilmektedir. Nötrofil sayısı 1.5x 10<sup>9</sup>/l ve/veya trombosit sayısı 75x10<sup>9</sup>/l olan hastalarda ritüksimab tedavisi dikkatli bir şekilde sürdürülmelidir (25).

**TNF-α Antagonistleri:** TNF-α makrofajlar, monositler ile T lenfositlerden ve ayrıca keratinositler ve dendritik hücreler gibi doku spesifik hücrelerden salınan proinflamatuvar bir sitokindir. Hem membrana bağlı şekilde hem de çözünebilir halde bulunur. Nükleer faktör kappa B aktivasyonu, IL-1, IL-6 ve IL-8 indüksiyonu ve endotel hücrelerince üretilen adezyon moleküllerinin artırılması ile inflamasyonu ilerletir. Deneysel çalışmalar göstermiştir ki TNF-α akantolitik yolda önemli rol oynar. Bu nedenle TNF-α antagonistleri pemfigus tedavisinde faydalı olabilirler (29).

**1- İnfliksımab:** İnfliksımab, sabit kısmı insandan, değişken dizinleri fareden elde edilen, kimerik monoklonal IgG1 antikordur. Hem çözünebilir, hem de membrana-bağlı TNF-α'yı nötralize ederken, TNF-β'ya etkisi yoktur. İnfliksımab, TNF-α'nın reseptörüne bağlanmasını önlemesinin yanı sıra, kompleman fiksasyonu yapar ve membrana-bağlı TNF-α eksprese eden hücrelerin yıkımı ile sonuçlanan antikor-araçlı sitotoksitye de indükler. Literatürde infliksımab ile başarılı bir şekilde tedavi edilen iki olgu bildirilmiştir. Pardo ve arkadaşlarının bildirdiği bir olgu sunumunda konvansiyonel tedavilere yanıtız bir hastada infliksımabın 5. infüzyonu sonrasında klinik olarak dramatik bir düzelme 22. haftada ise tüm lezyonlarda iyileşme saptanmıştır. Ancak 13. infüzyon sonrasında hastada yeni lezyon çıkışı olmuş bu nedenle tedavi sonlandırılmıştır (30). Jacobi ve arkadaşlarının bildirdiği diğer bir olguda ise yine konvansiyonel tedavilere dirençli bir hastada infliksımab tedavisi ile 7 gün içinde kutanöz ve mukozal lezyonlarda hızlı bir iyileşme izlenmiştir. Ancak bu hastada da 4 ay sonra relaps görülmüştür (31). Bununla birlikte yakın zamanda bildirilen bir raporda pemfigus vulgaris bulunan iki hastada da infliksımab tedavisi ile başarısız olduğu bildirilmiştir (32).

**2-Etanersept:** Etanersept, iki TNF reseptörü ile insan IgG1'inin Fc bölümünün füzyonuyla oluşturulmuş olan, tamamen insan kaynaklı, çözünebilir, TNF reseptörü füzyon proteindir.

Primer olarak çözünebilir TNF- $\alpha$ 'ya bağlanır ancak bunun yanı sıra TNF- $\beta$  (lenfotoksin)'ya da bağlanır. İnflksimab'dan farklı olarak komplemanı fikse etmez, antikor-bağımlı sitotoksitesiteyi indüklemeye ve T-lenfosit apoptozisini tetiklemez.

Steroid ve immünsüpresif tedavi kombinasyonları kullanan, tedaviyle remisyona sağlanamayan ve tedavilerin komplikasyonları ortaya çıkan bir pemfigus vulgaris olgusunda steroid ve azatioprin tedavisine etanersept eklenmiş, tedavinin 16. haftasında klinik remisyona sağlanan hastanın diğer tedavileri kesilebilmiştir (33).

Yıllardır pemfigus vulgaris tanısı ile takip edilen ve aynı zamanda seronegatif artrit nedeniyle etanersept başlanan bir hastanın deri lezyonlarında dramatik iyileşme gözlemlendiği bildirilmiştir (34). Kortikosteroid tedavisinden yanıt alınamayan bir pemfigus foliaceus olgusunda ise tedaviye etanersept eklenmiş, 2. haftada belirgin düzeyde iyileşme gözlemlenmiş ve 6. hafta sonunda tam remisyona sağlanmıştır (35). Dört hastadan oluşan başka bir olgu serisinde tüm hastalarda klinik bulgulara dramatik iyileşme ve steroid dozunda azalma sağlanmıştır (36).

**Kolinomimetik Ajanlar:** Kolinomimetik ilaçların pemfigus vulgaris tedavisindeki olumlu etkileri, miyastenia gravis ve pemfigus birlikteliği bulunan bir hastada mestinon kullanımı sonrasında mukokutanöz bulguların gerilemesi ile rastlantısal olarak ortaya çıkmıştır. Buna paralel olarak psikiyatrik nedenlerle antikolinergik ilaç kullanan ve aynı zamanda pemfigus foliaceus bulunan bir hastanın deri lezyonlarında artış saptandığı bildirilmiştir (37). Keratinositlerdeki kolinerjik reseptörlerin desmoglein 1 ve desmoglein 3 düzeylerini ve desmoglein 3 fosforilasyonu ile desmozomal adezyonu etkileyebildiği bulunmuştur (3). Pemfigus bulunan hastaların yaklaşık %85'inde keratinositlerdeki asetilkolin reseptörlerine karşı antikorlar bulunur (3). Kolinerjik antagonistler pemfigus vulgaris antikorları gibi keratinositler üzerinde benzer akantolitik etkide bulunurlar.

Pemfigus tedavisinde kolinerjik agonistlerin kullanımı ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Aktif pemfigus vulgaris bulunan 6 hastalık bir vaka serisinde bir kolinerjik agonist olan pridostigmin bromid ile 3 hastada (%50) klinik iyileşme sağlanmıştır (38). Başka bir çalışmada pemfiguslu 3 hastanın 31 lezyonuna pilokarpin jel, 33 lezyonuna da plasebo uygulanmış ve pilokarpin grubunda epitelizasyon skorlarının plaseboya göre çok daha üstün olduğu gösterilmiştir (39).

**Diğer Tedaviler:** Vanikar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada pemfigus vulgaris bulunan 9 hastada allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu yapılarak ortalama 4 yıllık takip süresince hastaların tamamında 6 ay sonunda klinik olarak tamamen düzelmeye gerçekleşmiştir (40). Termeer ve arkadaşlarının sunduğu bir olguda ise lokalize pemfigus foliaceus bulunan bir hastada topikal takrolimus tedavisi ile 2 ay içerisinde lezyonlarda belirgin düzelmeye izlenmiştir (41).

İV olarak uygulanabilen desmoglein 3 peptidleri hastalıkla ilişkili CD4+ T lenfositleri inaktive ederek anti desmoglein 3 antikor üretimini azaltmak suretiyle hastalığı kontrol altına almak için geliştirilmişlerdir. Ancak insan desmoglein 3 molekülünün bir bölümünün sentetik peptid homoloğu olan PI-0824 ile yapılan açık uçlu faz bir çalışmada iki IV infüzyon sonrasında antidesmoglein 3 antikor düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanamamıştır (42).

## Sonuç

Pemfigus tedavisinde kortikosteroidlerin günümüzde hala birinci basamak ilaç olduğu yadsınamaz bir gerçektir. Ancak yan etki profilinin çokluğu ve tedaviye yanıtız olguların olabildiği bilim insanlarını konvansiyonel tedavi modaliteleri dışında yeni ilaç ve yöntem arayışlarına yönlendirmektedir. Tedavide konvansiyonel tedaviler dışında birçok yeni tedaviler bulunmuş ve kullanılıyor olsa da, bu ilaçların monoterapi şeklinde kullanımı ile ilgili geniş serileri içeren kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Kaynaklar

1. Mutasim DF. Management of autoimmune bullous diseases: pharmacology and therapeutics. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:859-77.
2. Karıncaoğlu Y. Pemfigus: Epidemiyoloji ve patogenez. *Türkderm* 2008;42 (özel sayı 1): 1-4.
3. Dick SA, Werth VP. Pemphigus: A treatment update. *Autoimmunity* 2006;39:591-9.
4. Tehranchi-Nia Z, Qureshi TA, Ahmed AR. Pemphigus vulgaris in older adults. *J Am Geriatr Soc* 1998;46:92-4.
5. Prajapati V, Mydlarski PR. Advances in pemphigus therapy. *Skin Therapy Lett* 2008;13:4-7.
6. Mydlarski PR, Ho V, Shear NH. Canadian consensus statement on the use of intravenous immunoglobulin therapy in dermatology. *J Cutan Med Surg* 2006;10:205-21.
7. Ahmed AR. Intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of patients with pemphigus vulgaris unresponsive to conventional immunosuppressive treatment. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:679-90.
8. Baum S, Scope A, Barzilai A, et al. The role of IVIg treatment in severe pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:548-52.
9. Seidling V, Hoffmann JH, Enk AH, et al. Analysis of high-dose intravenous immunoglobulin therapy in 16 patients with refractory autoimmune blistering skin disease: High efficacy and no serious adverse events. *Acta Derm Venereol* 2012;16. doi: 10.2340/00015555-1471.
10. Erdem T, Atasoy M, Akdeniz N. Plazmaferez ve dermatolojide kullanımı. *T Klin Dermatoloji* 1999;9:258-62.
11. Mazzi G, Raineri A, Zanolli FA, et al. Plasmapheresis therapy in pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid. *Transfus Apher Sci* 2003;28:13-8.
12. Turner MS, Sutton D, Sauder DN. The use of plasmapheresis and immunosuppression in the treatment of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:1058-64.
13. Aoyama Y, Nagasawa C, Nagai M, et al. Severe pemphigus vulgaris: successful combination therapy of plasmapheresis followed by intravenous high-dose immunoglobulin to prevent rebound increase in pathogenic IgG. *Eur J Dermatol* 2008;18:557-60.
14. Wollina U, Lange D, Looks A. Short-time extracorporeal photochemotherapy in the treatment of drug-resistant autoimmune bullous diseases. *Dermatology* 1999;198:140-4.
15. Sanli H, Akay BN, Ayyildiz E, et al. Remission of severe autoimmune bullous disorders induced by long-term extracorporeal photochemotherapy. *Transfus Apher Sci* 2010;43:353-9.
16. Rook AH, Jegasothy BV, Heald P et al. Extracorporeal photochemotherapy for drug-resistant pemphigus vulgaris. *Ann Intern Med* 1990;112:303-5.
17. Gollnick HPM, Owsianowski M, Taube KM, et al. Unresponsive severe generalised pemphigus vulgaris successfully controlled by extracorporeal photopheresis. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:122-4.
18. Eming R, Hertl M. Immunoabsorption in pemphigus. *Autoimmunity* 2006;39:609-16.
19. Schmidt E, Klinker E, Opitz A, et al. Protein A immunoabsorption: a novel and effective adjuvant treatment of severe pemphigus. *Br J Dermatol* 2003;148:1222-9.
20. Shimanovich I, Nitschke M, Rose C, et al. Treatment of severe pemphigus with protein A immunoabsorption, rituximab and intravenous immunoglobulins. *Br J Dermatol* 2008;158:382-8.
21. Müller PA, Bröcker EB, Klinker E, et al. Adjuvant treatment of recalcitrant bullous pemphigoid with immunoabsorption. *Dermatology* 2012;224:224-7.
22. Goh MS, McCormack C, Dinh HV, et al. Rituximab in the adjuvant treatment of pemphigus vulgaris: a prospective open-label pilot study in five patients. *Br J Dermatol* 2007;156:990-6.

23. Arin MJ, Engert A, Krieg T, et al. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) in the treatment of pemphigus. *Br J Dermatol* 2005;153:620-5.
24. Zakka LR, Shetty SS, Ahmed AR. Rituximab in the Treatment of Pemphigus Vulgaris. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2012;2:17.
25. Hertl M, Zillikens D, Borradori L, et al. Recommendations for the use of rituximab (anti-CD20 antibody) in the treatment of autoimmune bullous skin diseases. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008;6:366-73.
26. Ahmed AR, Spigelman Z, Cavacini LA, et al. Treatment of pemphigus vulgaris with rituximab and intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2006; 26;355:1772-9.
27. Joly P, Mouquet H, Roujeau JC, et al. A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. *N Engl J Med* 2007;9;357:545-52.
28. Schumann T, Schmidt E, Booken N, et al. Successful treatment of mucous membrane pemphigoid with the anti-CD-20 antibody rituximab. *Acta Derm Venereol* 2009;89:101-2.
29. Kerns MJ, Graves JE, Smith DI. Off-label uses of biologic agents in dermatology: a 2006 update. *Semin Cutan Med Surg* 2006;25:226-40.
30. Pardo J, Mercader P, Mahiques L, et al. Infliximab in the management of severe pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 2005;153:222-23.
31. Jacobi A, Schuler G, Hertl M. Rapid control of therapy-refractory pemphigus vulgaris by treatment with the tumour necrosis factor-alpha inhibitor infliximab. *Br J Dermatol* 2005;153:448-9.
32. Garcia-Rabasco A, Alsina-Gibert M, Pau-Charles I, et al. Infliximab therapy failure in two patients with pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:196-7.
33. Lin MH, Hsu CK, Lee JY. Successful treatment of recalcitrant pemphigus vulgaris and pemphigus vegetans with etanercept and carbon dioxide laser. *Arch Dermatol* 2005;141:680-2.
34. Berookhim B, Fischer HD, Weinberg JM. Treatment of recalcitrant pemphigus vulgaris with the tumor necrosis factor alpha antagonist etanercept. *Cutis* 2004;74:245-7.
35. Gubinelli E, Bergamo F, Didona B, et al. Pemphigus foliaceus treated with etanercept. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:1107-8.
36. Shetty A, Marcum CB, Glass LF et al. Successful treatment of pemphigus vulgaris with etanercept in four patients. *J Drugs Dermatol* 2009;8:940-3.
37. Botelho-Nogueira L, Quarantini L, Miranda-Scippa A. Use of anticholinergic drugs and worsening of pemphigus foliaceus in a patient with bipolar disorder. *Rev Bras Psiquiatr* 2011;33:412-3.
38. Grando SA. New approaches to treatment of pemphigus. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2004;9:84-91.
39. Iraj F, Yoosefi A. Healing effect of Pilocarpine gel 4% on skin lesions of pemphigus vulgaris. *Int J Dermatol* 2006;45:743-6.
40. Vanikar AV, Modi PR, Patel RD, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in autoimmune diseases: the Ahmedabad experience. *Transplant Proc* 2007;39:703-8.
41. Termeer CC, Technau K, Augustin M, et al. Topical tacrolimus (protopic) for the treatment of a localized pemphigus foliaceus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:636-7.
42. Ahalt G, Werth V, Strober B, et al. An Open-label phase 1 clinical study to assess the safety of PI-0824 in patients with pemphigus vulgaris. Available from [nature.com/jid/journal/v125/n5/pdf/5603636a.pdf](http://nature.com/jid/journal/v125/n5/pdf/5603636a.pdf)