

## Pemfigusun Güncel Tedavisi ve Yönetimi

### Current Management of Pemphigus

Soner Uzun

#### Özet

Pemfigusta ölüm oranlarını dramatik olarak düşüren kortikosteroidler hâlâ pemfigus tedavisinin temelini oluşturmaktadırlar. Sistemik kortikosteroidlerle birlikte kullanılan kortikosteroid ihtiyacını azaltıcı adjuvan immünoşüpresif ilaçlar, pemfigusun konvansiyonel tedavisini oluştururlar. Ancak hem bu tedaviye dirençli hastaların olması hem de kronik immünoşüpresif tedavinin ciddi yan etkileri nedeniyle pemfigusun tedavisi hâlâ önemli zorluklar içermektedir. Kanıtları sınırlı da olsa son yıllarda monoklonal anti-CD20 antikorları (rituksimab), yüksek doz immünooglobulinler ve immünoadsorpsiyon yeni ve etkili seçenekler olarak gündeme gelmişlerdir. Bu makalede pemfigusun hem konvansiyonel hem de yeni tedavi seçenekleri klinik deneyimler ışığında gözden geçirilmiştir. (*Turk J Dermatol 2012; 6: 91-101*)

**Anahtar kelimeler:** Pemfigus, tedavi

#### Abstract

Corticosteroids decreased the mortality rates of pemphigus as dramatically, and they are still the baseline treatment and cornerstone of pemphigus management. Systemic corticosteroids, in combination with adjuvant corticosteroid-sparing immunosuppressive drugs, are the conventional therapy for pemphigus. However, because of both refractory patients and the serious side effects of immunosuppressive drugs, the treatment of pemphigus patients is still challenging. Although they have limited evidence, more recently, monoclonal anti-CD20 antibody, rituximab, high-dose intravenous immunoglobulins and immunoabsorption have been established as additional successful therapeutic options. In this article both conventional therapies and most current treatment strategies for pemphigus are reviewed on the basis of clinical experiences. (*Turk J Dermatol 2012; 6: 91-101*)

**Key words:** Pemphigus, treatment

#### Giriş

Pemfigus terimi, deri ve müköz membranların yaşamı tehdit edici, kronik seyirli bir grup otoimmün büllöz hastalığını tanımlar (1). Temel olarak dört ana klinik form vardır; pemfigus vulgaris, pemfigus foliaceus, paraneoplastik pemfigus ve IgA pemfigusu.

Pemfigusun dünyadaki yıllık insidansı coğrafik farklılıklar göstermekte olup milyonda 0.76-9.3 arasında değişmektedir (2). Ülkemizde Akdeniz Bölgesi'ndeki yıllık insidansı milyonda 2.4 olarak saptanmıştır (3). Pemfigus formları arasında en sık gözlenen pemfigus vulgaristir. Bu form tüm pemfigusluların yaklaşık %80'ini oluşturmaktadır (pemfigus foliaceustan yaklaşık 10 kat daha fazla gözlenmekte olup mortalitesi de çok daha yüksektir) (3).

Pemfigus tedavisi dermatolojinin her zaman en zorlu uğraş alanlarından birisi olmuştur. Kortikosteroidlerin keşfinden önce bu hastaların neredeyse tamamına yakını aylar içerisinde kaybedilirken günümüzde %80'inden fazlası hayatta tutulabilmektedir. Ancak ne yazık ki bugün bile ideal ya da standart bir pemfigus tedavisinden söz etmemiz mümkün değildir. Özellikle tedavi yan etkileri prognozu doğrudan etkileyen ciddi sorunlar içermektedir. Tedavinin belkemiğini hâlâ sistemik kortikosteroidler oluşturmaktadır. Adjuvan immünoşüpresif ajanlarla kombine edilen oral prednisolon tedavisi hastaların çoğu için geçerliliğini koruyan en önemli tedavi yaklaşımıdır. Ancak son yıllarda özellikle mortaliteyi daha da azaltmak ve tedavi yan etkilerini en aza indirmek için pek çok tedavi protokolü ve umut veren yeni seçenekler gündeme gelmiştir.

Bu makalede; yukarıda vurgulandığı gibi dermatolojinin etkileri ve sonuçları itibarıyla oldukça önemli hastalıklarını içeren pemfigus grubu hastalıkların özellikle pemfigus vulgarisin tedavisi ve yönetimi güncel bilgiler ve klinik deneyimler ışığında gözden geçirilmiştir.

#### Pemfigusta Prognoz

Mortalite oranlarını dramatik biçimde aşağıya çeken kortikosteroid eksenli pemfigus tedavisi tıbbın mucizelerinden birisi olarak kabul edilir. Özellikle son yıllarda hızlı ve doğru tanı olanaklarının artmış olması nedeniyle erken dönemde hastalığa müdahale edilebilmesi, kortikosteroid kullanımının eskiye göre daha uygun hale getirilmiş olması (gereksiz çok yüksek dozlardan kaçınılması), yüksek doz kortikosteroid kullanımına ihtiyacı azaltan adjuvan tedavi seçeneklerinin artmış olması, yine örneğin rituksimab gibi oldukça umut vadeden yeni tedavi seçeneklerinin gündeme gelmesi ve en önemli ölüm nedeni olan enfeksiyonun yeni keşfedilen antibakteriyel ilaçlarla daha iyi kontrol altına alınabilmesi, diğer yan etkilerin ve eşlik eden hipertansiyon, diyabetes mellitus gibi prognozunu kötüleşmesine yol açan hastalıkların eskiye göre daha iyi tedavi edilebilmesi son 30 yıl içerisinde pemfigusun prognozunun önemli oranda düzelmesini sağlayan gelişmelerdir. Öyleki yakın bir gelecekte bu hastalığı mortalite oranının sifira kadar indirilebilmesi mümkün görülmektedir. Ancak özellikle kortikosteroid tedavisinin sağladığı "hayat kurtarıcı" bu olumlu gelişmeler mortalite oranını büyük oranda azaltmış olmakla birlikte ciddi morbidite nedeni olabilecek (Kuşing sendromu, osteoporoz, ciddi enfeksi-

yonlar, sepsis, katarakt, diyabetes mellitus, hipertansiyon, gastrointestinal perforasyon, lökopeni, hepatit, psikoz, aseptik kemik nekrozu, infertilite, kanser vb gibi) pek çok yan etkinin gelişebiliyor olması (kortikosteroidlerin “İyi, Kötü, Çirkin” etkisi) pemfigus tedavisinin güncelliğini koruyan olumsuzluklardır. Ayrıca randomize kontrollü çalışmaların yetersizliği (hastalığın sık görülmemesi ve etik kaygılar nedeniyle yeterli hasta gruplarının oluşturulamaması) nedeniyle yeni ilaçların, hatta yerleşik tedavilerin bile gerçek etkinliklerinin bilinmiyor olması bir başka önemli sorundur. İşte yukarıda sözü edilen tüm bu nedenlerle henüz her hastaya uygun, standart veya ideal sayılabilecek bir pemfigus tedavisinden söz etmemiz mümkün değildir.

Tedavi edilmeyen pemfiguslu hastaların %80'i 1 yıl içerisinde kaybedilir (4). Günümüzün tedavi olanaklarıyla bu oran (izleyen merkeze göre değişmekle birlikte) %5-%20 arasındadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1998 yılında başta pemfigus olmak üzere büllöz deri hastalıkları, derinin kanserlerini, ülserlerini ve bakteriyel enfeksiyonlarını takiben en sık dördüncü ölüm nedeni olarak bildirilmiştir (5). Dolayısıyla pemfigus hâlâ en ciddi deri hastalıklarından birisidir. Geçmişte hastalığın etkileri nedeniyle kaybedilen hastalar günümüzde başta kortikosteroidler olmak üzere kullanılan immüno-supresif tedavilerin yan etkileri sonucu kaybedilmektedirler. En önemli ölüm nedeni enfeksiyondur (immüno-supresyona bağlı gelişen ve genellikle bronkopnömoniye izleyen sepsis). Ayrıca kardiyovasküler inme, kontrolsüz hipertansiyon ve diyabetes mellitus diğer sık görülen ölüm nedenleridir. Bu hastaların özellikle üçüncü basamak kurumlarında kötü izlemleri ölüm oranını arttıran bir başka önemli faktördür.

Erken tanı, hastalığın başlangıçtan itibaren hafif-orta şiddette olması, tedaviye erkenden yanıt alınması, eşlik eden özellikle diyabet, hipertansiyon gibi bir hastalığın olmaması ve hastanın genç olması iyi prognostik faktörlerdir. Ancak örneğin hasta yaşlı ve hastalık kısa sürede progresyon gösteren mukokütanöz tip bir pemfigus vulgaris ise prognoz kötüdür. Elbette en kötü prognoz tedaviye rağmen mortalitenin %90 olduğu paraneoplastik pemfigustadır.

### **Pemfiguslu Hastaya Yaklaşım, Tedavi Öncesi Değerlendirme**

Tanı almış hastaların, özellikle pemfigus vulgaris hastalarının, uzun süreli immüno-supresif tedaviye hazırlanmaları aşamasında ve tedavinin ilk dönemlerinde hastalık kontrol altına alınana kadar hospitalize edilmele-  
rinde yarar vardır.

Uzun süreli ve ciddi komplikasyonlar geliştirme potansiyeline sahip olan pemfigus tedavisine başlamadan önce klinik tanı, histolojik ve immünofloresan bulguların ışığında doğrulanmalıdır. Eğer olanak varsa anti-desmoglein antikorları serolojik olarak (immünofloresan ve/veya ELISA ile) tespit edilmeli ve başlangıç titrasyonları not edilmelidir. Tanının doğrulanmasının ardından öncelikle hastanın son dönemde kullandığı ilaçlar arasında pemfigusa yol açma potansiyeline sahip ilaçların (özellikle D-penisilinamin, ACE inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri, beta blokerler, sefalosporinler, fenilbutazon, piritinol, tiyopronin) olup olmadığı dikkatli bir öykü ile belirlenmelidir. Böyle bir ilaç kullanımı söz konusu ise ya derhal elimine edilmeli ya da benzer etkili başka gruptan bir ilaçla değiştirilmelidir.

Sonraki adım klinik ve immüнопатolojik bulgular ışığında pemfigusun varyantını belirlemektir. Çünkü pemfigusun alt tipi tedavi planları açısından belirleyicidir. Pemfigus vulgaris tanısı almış hastalarda klinik tip (mukozal, mukokütanöz, kütanöz), hastalığın yaygınlığı ve tutulum şiddeti belirlenmelidir. Nikolsky belirtisinin pozitif olup olmadığı birden fazla deri bölgesinde uygun biçimde araştırılmalıdır (Bu belirtinin aktif

akantolizin klinik göstergesi olarak hem tanısız hem de tedaviye yanıtı belirlemede yardımcı olabilecek prognostik değeri vardır) (6). Özellikle mukozalar dikkatle muayene edilmeli, orofaringeal, konjunktival, nazal ve anogenital mukozaya tutulumu olup olmadığı ortaya konmalıdır. Eğer ses kısıklığı, disfaji, odinofaji gibi sırasıyla larinks, farinks ve özefagus tutulumunu işaret edecek belirtiler varsa hasta ayrıntılı bir kulak-burun-boğaz muayenesinden geçirilmelidir. Hemoptizi ve özellikle sabahları pürülan ya da kanlı-pürülan burun akıntısı, ayrıca umbilikal, genital, anorektal ya da periungual akıntılarının varlığı sorgulanmalıdır. Periungual ödem ve eritem bazen de umbilikal erozyonlar hastalığın ilk hatta tek deri belirtisi olabilirler. Bu bulgular remisyonadaki hastalarda alevlenmeye de işaret edebilir (Tedavi kontrollerinde bu bölgeler de dikkatle değerlendirilmelidir). Çoklu mukozal erozyonların yanı sıra özellikle palmoplantar büllerin varlığı pemfigus vulgariste tutulumun şiddetli olduğuna işaret eden bulgulardan birisidir.

Son yıllarda pemfigusun aktivitesini ve şiddetini daha objektif olarak değerlendirmeye yönelik iki klinik skorlama sistemi geliştirilmiştir. Bunlar: Otoimmün büllü hastalıklar tutulum şiddeti skoru (ABSIS) ve pemfigus hastalığı alan indekssidir (PDAI) (7). Bu skorlar özellikle tedavi çalışmalarında standart ve objektif veriler elde edilmesi amacıyla geliştirilmişlerdir. Ancak pemfigusun başlangıç şiddetini belirleyerek steroidün doz ayarının yapılmasında ve tedavi izlemi sırasında tedaviye alınan yanıtın veya klinik seyrin değerlendirilmesinde de kullanılabilirler. Bizim kliniğimizde PDAI kullanılmaktadır (Şekil 1).

Hastanın tıbbi durumu özellikle kortikosteroidler ve diğer sistemik tedavilerin olası komplikasyonlarına yatkınlık açısından sistematik olarak değerlendirilmeli ve ciddi risk yaratacak herhangi bir predispozisyonun olup olmadığı araştırılmalıdır (hematolojik, neoplastik, endokrin, kardiyovasküler ve enfeksiyöz). Bu hastalık için hayat kurtarıcı olan sistemik kortikosteroidlerin tedavide kullanımı açısından mutlak bir kontrendikasyon yoktur. Diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, duodenal ülser, katarakt, osteoporoz, tüberküloz gibi kronik bir enfeksiyon, psikiyatrik hastalık ve diğer risk faktörleri tedavi süresince yakın izlem ve koruyucu yaklaşımlar gerektiren durumlardır. Bu durumların varlığında hastayı yüksek doz kortikosteroid yan etkilerinden koruyacak adjuvan tedavilere ağırlık verilmelidir.

Sistemik kortikosteroid tedavisi alacak hasta tüberküloz maruziyeti açısından tüberkülin testi veya kuantiferon ve akciğer radyografisi ile araştırılmalıdır. Eğer geçirilmiş tüberküloza dair bulgular tespit edilirse INH ile 6 ay süreyle profilaksi uygulanmalıdır. Yine kortikosteroid kullanımından önce ve tedavi süresince periyodik olarak kemik yoğunlukları ölçülmeli ve oftalmolojik muayeneler yapılmalıdır. Tedavi öncesinde yapılması gereken diğer araştırmalar: Tam kan sayımı, açlık kan şekeri, serum üre ve kreatinin düzeyi, elektrolitler, karaciğer fonksiyon testleri, hepatit B, C ve HIV serolojisi, total serum proteini ve albümin, doğurganlık çağındaki kadın hastalarda gebelik testi (β HCG), azatioprin kullanılacaksa tiyopürin metil transferaz (TPMT) enzimi düzeyi ve dapson kullanılacaksa hemoliz riski açısından glukoz-6-fosfat dehidrogenaz düzeyleri, bilirubin ve retikülosit bakılmalıdır. IVIG tedavisi düşünülen hastalarda IgA yetmezliği dışlanmalıdır. Pemfigus hastalarında sıkça gözlenen tiroid patolojilerini ortaya koymak için serbest T3, T4, TSH düzeyleri bakılmalı gerekirse tiroid USG, sintigrafi ve tiroid biyopsisine kadar gidebilecek ileri tetkikler yapılmalıdır. Paraneoplastik pemfigus şüphesi olan ancak bilinen bir neoplazisi olmayan hastalarda başta periferik yayma olmak üzere gerekirse onkoloji bölümüyle işbirliği halinde ayrıntılı neoplazi taraması yapılmalıdır (batın-pelvik USG, toraks-batın BT vb. gibi radyolojik tetkikler de dahil olmak üzere).

Den	Aktivite	Hazar	Anatomik Lokalizasyon	Erozyon/Bül	
Anatomik lokalizasyon	Erozyon/Bül veya taze eritem	İyileşen lezyonlarda post-inflamatuvar hiperpigmentasyon veya eritem			
	0 yok 1 1-3 lezyon, en fazla biri >2cm, hiçbir>6 cm 2 2-3 lezyon, en az ikisi>2cm, hiçbir>6cm 3 >3 lezyon, hiçbir>6cm 5 >3 lezyon ve/veya en az biri >6 cm 10 >3 lezyon, ev/veya en az bir lezyon>16 cm veya tüm alan	Lezyon sayısı ≤3 ise 0 yok 1 var	Müköz membranlar	0 yok 1 bir lezyon 2 2-3 lezyon 5 >3 lezyon veya 2 lezyon>2cm 10 tüm alan	Lezyon sayısı ≤3 ise ancak hiçbirli >2cm değilse: 1 lezyon: 1 puan 2 lezyon: 1.3 puan 3 lezyon: 1.6 puan
Kulaklar			Gözler		
Burun			Burun		
Yüz			Bukkal mukoz		
Boyun	Saçlı deri	Lezyon sayısı ≤3 ise*	Sert damak		
Göğüs	Erozyon/Bül veya taze eritem	İyileşen lezyonlarda post-inflamatuvar hiperpigmentasyon veya eritem	Yumuşak damak	<b>Toplam Skor</b>	<b>Siddet</b>
Kann			Üst jinjiva	1-5	Çok hafif
Sırt, kalça	0 yok 1 bir kadranda 2 iki kadranda 3 üç kadranda 4 tüm kafatasını etkilemiş 10 en az bir lezyon>6cm	0 yok 1 var	Alt jinjiva	6-10	Hafif
Kollar			Dil	11-40	Orta
Eller			Ağız tabanı	41-100	Şiddetli
Bacaklar			Dudak mukozası	101-250	Çok şiddetli
Ayaklar			Posterior farinks		
Genitaller			Anogenital		
Total deri	Total saçlı deri (0-10)	/10	Total mukoz		

**Şekil 1. Pemfigusta tutulum şiddetini objektif olarak belirlemeye yönelik son yıllarda geliştirilen skora sistemlerinden "pemfigus hastalığı alan indeksi" (PDAI) (7)**

Hastalara her yıl sonbaharda uygulanacak influenza aşısı ve 5 yılda bir uygulanacak *Streptococcus pneumoniae* aşısı profilaksi açısından gerekli bir yaklaşımdır (8). Doğurganlık çağındaki kadınlarda özellikle immünoşüpresif tedavi planlanıyorsa uygun bir yöntemle mutlaka kontrasepsiyon önerilmelidir.

Pemfigus tedavisi zor ve zahmetli bir süreçtir. Bu sürecin olumlu işleyebilmesinin yolu tedavi ve izlem aşamasında hasta ile tam bir işbirliğinin sağlanmasından geçer. Bunun için öncelikle hastanın pemfigus konusunda tam ve doğru olarak bilgilendirilmesi gerekir. Bazı hastalar pemfigusun tedavi edilemez ölümcül bir hastalık olduğu düşüncesine kapılabilirler. Hastalara iyi tedavi ve izlem ile hastalığın durdurulabileceği, iyileşmenin sağlanabileceği (hatta kür elde edilebileceği ve bunun günümüzdeki modern tedavi yaklaşımlarıyla asla uzak bir olasılık olmadığı) konusunda güven verilmelidir. Bunun tersi olarak bazı kişilerde de deri hastalıklarının ciddi olmadığı şeklinde bir ön yargı vardır (4). Bu düşüncede olup pemfigusa tamamen kaygısız bakan hastalar da uyarılıp bilgilendirilmelidirler. Pemfigusun uzun süreli ve zahmetli bir tedavi sürecine ihtiyaç duyduğu ve tedavi edilmediğinde ciddi sonuçlara yol açabileceği özellikle vurgulanmalıdır. Hastaların pemfigusun kendisi ve tedavisi konusunda doğru ve yeterli bilgilendirilmesine yönelik olarak "**hasta bilgilendirme kitapçıkları**" veya broşürleri kullanılabilir. Kendi klinik pratiğimiz de, bunun söz konusu amaca yönelik etkili bir araç olduğunu göstermektedir (Şekil 2). Benzer kaynaklara Türk Dermatoloji Derneği (<http://www.turkdermatoloji.org.tr/>) Büllü Hastalıklar Çalışma Grubunun internet linklerinden de ulaşılabilir.

## Tedavi

Pemfigus tedavisinde temel amaç en düşük ilaç dozu ve en az yan etki ile remisyonu sağlamak, remisyonu sürdürmek ve nihayet kür elde etmektir. Uzun süreli, hatta "tedavisiz sürdürülebilir" bir remisyonu sağlamak için belirli stratejilere uyulmalıdır: i) Hastalığın şiddet ve seyri ve buna bağlı olarak tedaviye verilen yanıtın hastadan hastaya büyük değişiklikler gösterdiği unutulmamalıdır, ii) Tedavi standart yaklaşımlar çerçevesinde hastaya özgü yani kişiselleştirilmiş olmalıdır (pemfigusun varyantı, hastaya özgü durumlar örneğin diyabet, hipertansiyon vs. gibi eşlik eden hastalıklar ve yaş dikkate alınmalı, ilaç seçenekleri ve dozu

**Tablo 1. Pemfigus tedavisinde kullanılan ilaç ve yöntemler (4)**

Steroidler	rituksimab
IVIG (intravenöz immünoglobulin)	siklosporin
plazmaferez	mikofenolat
azatioprin	takrolimus
siklofosfamid	altın
metotreksat	tetrasiklin
dapson	niasinamid

buna göre belirlenmelidir), iii) Steroidin etkinliği kanıtlanmış bir seçenek olduğu hep akılda tutulmalıdır, iv) Diğer tedavi yöntemleri ve ilaçlar konusunda klinik çalışmaların az ve etkinliklerinin belirsiz olduğu göz önüne alınmalıdır. Pemfigus tedavisindeki temel amaç doku hasarı yaratan antikorların sentezinin azaltılmasıdır. Bu nedenle, tedavide sadece antikor üretimini baskılayacak ajanların geçerliliği vardır. Pemfigus tedavisindeki güncel seçenekler Tablo 1'de verilmiştir.

## Sistemik Kortikosteroid Tedavisi

Sistemik kortikosteroid tedavisi hemen her zaman başlangıç tedavisi olup genellikle prednisolon veya metilprednisolon gibi orta etkili kortikosteroidlerle yapılır (Avasküler kemik nekrozu başta olmak üzere yan etki riski görece az olan prednisolon ülkemizde yoktur). Sistemik kortikosteroid tedavisi özellikle pemfigus vulgariste en sık kullanılan ve en yerleşik tedavi olmakla birlikte dozlama şemaları büyük oranda ampirik olup daha çok klinik deneyimlere dayandırılmaktadır. Son yapılan ve pemfigus tedavisine yönelik randomize kontrollü çalışmaların analiz edildiği Kokreyn gözden geçirmesi de bunu desteklemekte ve standart olarak kullanılabilir bir doz şemasına işaret etmemektedir (9). Geçmişte bazen günlük 200 mg'a kadar varan yüksek dozlarda kortikosteroidlerle tedaviye başlanırdı (8). Bu uygulamalar steroid nedenli morbidite oranlarını arttırmış, mortaliteyi de %20'lere kadar yükseltmiştir. Randomize kontrollü bir çalışmada düşük doz oral prednisolon (1 mg/kg/gün) ve yüksek doz oral prednisolon (2-2.5 mg/kg/gün) alan hastalar arasında remisyon süreleri ile 5. yıldaki relaps oranları arasında anlamlı bir fark

<b>İÇİNDEKİLER</b>	
Pemfigus nedir? .....	1
Pemfigus hastalığı neden ve nasıl olur?.....	1
İrsi bir hastalık mıdır?.....	2
Bulaşır mı?.....	3
Hastalığın görülme sıklığı nedir?.....	3
Hastalığı ortaya çıkaran veya çıkmasını kolaylaştıran etmenler nelerdir?.....	3
Pemfigusun farklı tipleri var mıdır?.....	4
Pemfigusun belirtileri nelerdir?.....	4
Pemfigustan şüphelenildiğinde nereye, hangi uzmana başvurulmalı?.....	6
Pemfigus teşhisi nasıl konur? .....	6
Pemfigus teşhisi alan hasta nelere dikkat etmeli, tedaviye uyumun ve takibin önemi nedir? .....	7
Tedaviyi ve hastalığın seyrini etkileyen hastaya ait başka etmenler var mıdır?.....	8
Pemfigus nasıl tedavi edilir?.....	9
İlaçların olası yan etkileri nelerdir?.....	10
Hastalığın seyrini olumsuz etkileyen, yinelemesine yol açan durumlar neleridir?.....	11
Bu hastalıkta günlük hayat nasıl olmalı, nelere dikkat edilmeli?.....	12

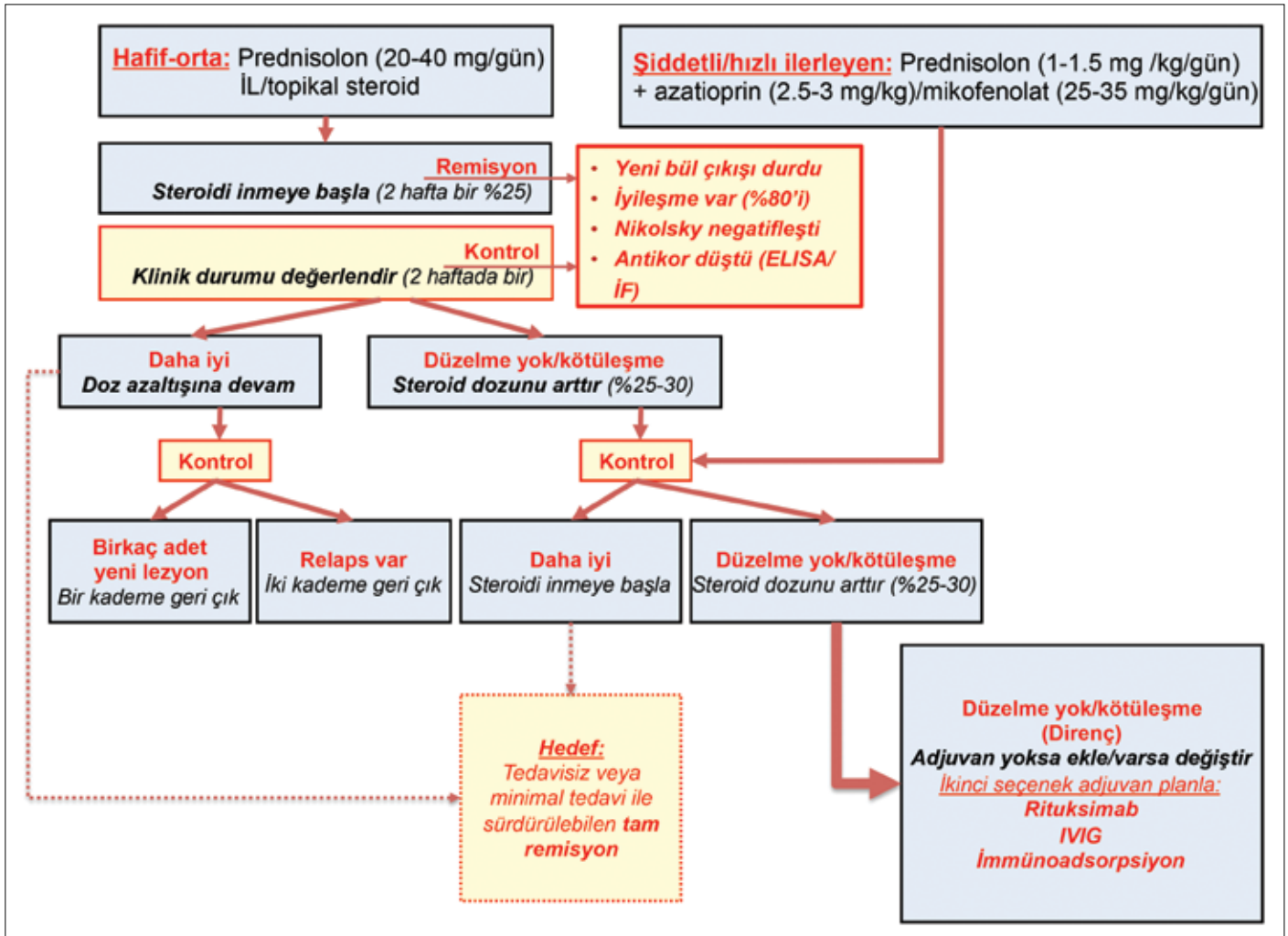
**Şekil 2. Pemfigus hastaları için “hasta bilgilendirme kitapçığı” örneği. Benzer formlara Türk Dermatoloji Derneği'nin web sayfasında (<http://www.turkdermatoloji.org.tr/>) Büllü Hastalıklar Çalışma Grubunun hasta bilgilendirme linklerinden de ulaşılabilir**

gözenmemiştir (10). Bu nedenle sıra dışı yüksek dozlarda kortikosteroidlerle tedaviye başlama yaklaşımı artık terk edilmektedir.

Alınan yanıtı göre **kademeli olarak yükseltilen sistemik kortikosteroid** ve immünoşüpresif ajan kombinasyonunun tedavi etkinliğini en üst seviyeye çıkardığı buna karşın steroid nedenli yan etki riskini en aza indirdiği şeklinde yaygın kabul gören görüş kendi klinik deneyimlerimiz tarafından da desteklenmektedir (Şekil 3) (3, 8, 11). Şiddeti hafif veya yavaş progresyon gösteren hastalarda intralezyonel (İL) triamsinolon asetonid (20 mg/mL), klobetazol propionat gibi süperpotent topikal steroidler ve düşük doz alterne gün kullanımlı sistemik steroidler (prednisolon 40 mg/gün aşırı) ilk adım olabilir (4). Bu tedaviye yanıt vermeyen hastalarda hastalığın şiddetine göre 0.5-1.5 mg/kg/gün dozunda prednisolon ve bir immünoşüpresif adjuvan kombine edilir. Şiddetli mukokutanöz tutulumun olduğu veya hastalığın başlangıçtan itibaren progresif seyrettiği hastalarda iki hafta içerisinde hastalık kontrol altına alınamamış ise prednisolon dozu 1.5-2 mg/kg/gün dozuna kadar çıkarılabilir. Bazı otörler ilk basamakta prednisolonu tek başına kullanmakta, yanıt alınmazsa bir immünoşüpresif eklemektedirler. Ancak bu ajanların etkilerinin ortaya çıkması 8 haftaya kadar uzamaktadır (4, 12). Dolayısıyla özellikle progresif görüntü çizen hastalarda, zaman kazanma açısından steroidle birlikte başlamak uygun bir yaklaşım gibi görünmektedir (11).

Sistemik prednisolon tedavisinin günlük dozu genellikle sabahları (yüksek etki ve düşük GİS yan etkisi olması için tok karnına) tek doz halinde verilir. Ancak özellikle şiddetli ve progresif olma eğilimindeki hastalarda antienflamatuvar etkiyi artırarak klinik yanıtı hızlandırmak için günlük doz ikiye bölünmüş olarak verilebilir (sabah-akşam tok karnına) (4). Ancak bu uygulamanın yan etki potansiyeli daha yüksek olduğu için hastalık kontrol altına alınmaz tekrar sabah tek doz uygulamasına geçilmelidir.

**Intravenöz yüksek doz pulse kortikosteroid tedavisi;** birikmiş toplam steroid dozunu ve dolayısıyla yan etki riskini azaltmak için gündeme gelmiştir. Oral prednisolona ek olarak verilen intravenöz pulse kortikosteroid tedavisinin etkinliğini belirlemek için yapılmış kontrollü iki prospektif çalışma vardır. Bunlardan birinde yüksek doz oral prednisolon (125 mg/gün) alan grupla üç haftalık intravenöz betametazon (20 mg/gün 4 gün) ve aralarda 50 mg/gün oral prednisolon kombinasyonu karşılaştırılmış ve pulse protokolünün hızlı iyileşme süresi ve daha az yan etki gibi avantajları saptanmıştır (13). Yeni tanı konmuş pemfigus vulgarisli hastaların alındığı diğer çalışmada ise konvansiyonel tedaviye (oral prednisolon ve azatioprin kombinasyonu) intravenöz pulse deksametazon (300 mg/gün 3 gün süre ile) ilave edimesinin bir yarar sağlamadığı saptanmıştır (14). İntravenöz pulse kortikosteroid tedavisinin etkinliğine ve yan etki profiline dair başka kontrolsüz çalışmalar ve olgu sunumları da var-



**Şekil 3. Pemfigus vulgaris tedavisinde Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalında kullanılan tedavi algoritması**

dir. Ancak bunlarda da farklı sonuçlar bildirmiştir. Dolayısıyla bu yaklaşımın pemfigus tedavisindeki gerçek rolünü belirleyebilmek için yeni klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Adjuvan İmmünoşpresif Tedaviler

### Birinci Seçenek Adjuvanlar

En sık kullanılan immünoşpresif adjuvanlar pürin sentezi inhibitörleri olan azatioprin ve mikofenolat mofetil'dir.

**Azatioprin:** Pemfigus tedavisinde en sık kullanılan adjuvandır. Prospektif randomize kontrollü çalışmalar da dahil olmak üzere çok sayıda çalışmada etkinliğine dair kanıtlar bildirilmiştir. Mikofenolat mofetil ve pulse intravenöz siklofosamid ile karşılaştırıldığında bu iki ajandan daha etkili olduğu ve remisyonu sağlayan kümülatif steroid dozunu azalttığı gösterilmiştir (12). Yakın zamanda yapılan bir çalışma ile yüksek doz (1.5 mg/kg/gün) oral prednisolon ile gün aşırı 40 mg oral prednisolon ve azatioprin (100 mg/gün) kombinasyonu karşılaştırılmıştır (15). Her iki grupta da yüksek remisyon oranları gözlenmekle birlikte tek başına yüksek doz steroidin kullanıldığı grupta daha hızlı etki ancak daha yüksek yan etki oranı saptanmıştır.

Azatioprin genellikle 2.5-3 mg/kg/gün dozunda kullanılır. Etkili ve ucuz bir sitotoksik ajan olmakla birlikte yan etki sıklığının yüksek olması kulla-

nımını kısıtlamaktadır. Miyelosüpresyon, pansitopeni, hepatoksisite, bulantı-kusma, ilaç ateşi, artralji ve pankreatit en sık gözlenen yan etkilerdir. Söz konusu yan etkiler açısından hastaların klinik ve laboratuvar bulguları yakın izleme alınmalıdır (ilk bir ay haftalık kontrollerle). İlacın dozu, metabolize edilmesinde aracı olan TPMT enziminin aktivitesine göre ayarlanırsa güvenilirliği artmaktadır (8). Enzim aktivitesi düşük olanlarda en fazla 1 mg/kg/gün dozunda kullanılmalı hiç olmayanlarda ise kullanılmamalıdır (16). Buna karşın normal seviyede olanlarda antikor üretimini baskılamada en etkili doz olan 4 mg/kg/gün dozuna kadar çıkmak mümkündür (8).

**Mikofenolat mofetil:** Pürin sentezini daha selektif olarak inhibe ettiğinden daha az yan etkiye sahip ve daha güvenilir bir ajan olarak son yıllarda öne çıkan bir adjuvandır (4, 8, 12). Prospektif kontrollü bir çalışmada iki adjuvan yani azatioprin ve mikofenolat mofetil karşılaştırılmış ve birikmiş kortikosteroid dozu, etkinlik ve yan etkiler açısından bir fark gözlenmemiştir (17). Bir çalışmada oral kortikosteroid adjuvan olarak mikofenolat mofetil eklenmesinin plasebo eklenmesine göre daha yararlı olduğu, başka bir çalışmada ise bu kombinasyonun kortikosteroidin tek başına kullanımına göre üstün olmadığı bildirilmiştir (11, 18).

Mikofenolat mofetil tedavisinde hafif nötropeni, gastrointestinal semptomlar, bazen kemik ağrısı ve halsizlik nedeniyle intolerans gözlenebil-



mektedir. En etkili dozu 25-35 mg/kg/gün'dür (genellikle oral olarak günde iki kez 1000-1500 mg, ancak mikofenolik asid kullanılacaksa günlük 1440 mg). Gastrointestinal intolerans varsa günlük doza haftada bir kapsül eklenerek ulaşılabilir. Etkinliğinin geç ortaya çıkması (2-3 ayı bulmaktadır) ve pahalı olması bu ilacın dezavantajlarıdır (ülkemizde SGK endikasyon dışı kullanım raporu ile ödemekte olup 1 aylık tedavi maliyeti azatioprin tedavisinin yaklaşık 5 katıdır) (4, 8, 12).

## İkinci Seçenek Adjuvanlar

**Ritüksimab:** Pemfigus patogeneğinde hem B hücrelerinin hem de diğer immünite hücrelerinin kontrol ve düzenlerinde bir bozulma söz konusu olmakla birlikte asıl etken patojenik antikor üreten B hücreleridir. Ritüksimab, selektif olarak pre-B ve olgun B lenfositleri hedefleyen, fare Fab ve insan Fc kısmı içeren, şimerik yapıda bir monoklonal IgG1 anti-CD20 antikorudur (19, 20). Dolaşan B hücrelerini ve bu hücrelerin antikor üreten plazma hücrelerine dönüşümünü baskılar. Bu antikor, CD20 anti-jeni içermeyen kök hücrelerini veya plazma hücrelerini etkilemez. Romatoid artrit ve B hücreli lenfoma tedavisinde FDA onayı almıştır. Pemfigus tedavisinde ritüksimab ya 4 defa hafta bir 375 mg/m<sup>2</sup> (lenfoma protokolü) ya da 15 gün ara ile 2 defa 1000 mg/gün (romatoid artrit protokolü) infüzyonu şeklinde uygulanmaktadır.

Pemfigus tedavisinde ritüksimabın etkinliğine dair yayımlanmış prospektif kontrollü bir çalışma yoktur (Fransa'da tek başına ritüksimab ile standart sistemik kortikosteroid tedavisini karşılaştıran çok merkezli açık bir çalışma halen devam etmektedir). Pemfigus tedavisinde ritüksimabın ilk kez kullanıldığı 2002'den bu yana özellikle standart tedavilere yanıt vermeyen hastalarda, giderek artan sayılarda oldukça umut verici sonuçların bildirildiği olgu sunumları ve serileri yayımlanmıştır. Bu serilerden en genişlerinden birisini içeren 2007 tarihli çok merkezli bir açık çalışmada (Fransa deneyimi) standart tedavilerle yanıt alınamayan 21 hastaya (14 pemfigus vulgaris, 7 pemfigus foliaceus) bir kürlük (375 mg/m<sup>2</sup>/hafta dozunda 4 hafta) ritüksimab infüzyonu uygulanmıştır (21). Hastaların %86'sında 3 ay içerisinde tam remisyon gelişmiştir. Hastaların yarısından fazlası 2 yıl aşan süreler boyunca remisyon halini sürdürmüş ve sistemik kortikosteroid ihtiyacını ortadan kaldıran adjuvan etki gözlenmiştir. Relaps hastaların %45'inde ve ortalama 19 ayda gelişmiştir. Relaps gelişim sıklığının özellikle 24 ay sonrasında arttığı bildirilmiştir. Benzer bir sonuç 13 şiddetli pemfigus hastasında yakın zamanda bildirilmiş ve ritüksimabın uzun dönemde de etkili ve iyi tolere edilen bir tedavi olduğu sonucuna varılmıştır (22). Tek merkezli ve 5 yıl boyunca izlenen 42 hastanın yer aldığı yeni bir çalışmada 15 gün ara ile 2 defa 1000 mg/gün, relapslarda ek olarak tek doz 500 mg/gün şeklindeki bir protokol ile uygulanan ritüksimabın başka bir immünoşüpresif ajana ihtiyaç göstermeksizin uzun süre remisyon sağladığı bildirilmiştir (İtalya deneyimi) (23). Ritüksimabın pemfigustaki etkinliğine dair 36 hastalık bir başka retrospektif analiz (Almanya deneyimi) ritüksimabın özellikle dirençli hastalarda etkili ve görece olarak güvenli bir adjuvan olduğunu göstermiştir (24).

Bizim de yüksek kortikosteroid dozları relaps olmadan minimal dozlara indirilemeyen ve bu nedenle ciddi yan etkiler gözlediğimiz 5 pemfigus vulgarisli hastada uyguladığımız ritüksimab tedavisi ile ilgili deneyimlerimiz yukarıdaki raporlarla benzerdir. Yani ritüksimab tedavisi kısa sürede gelişen ve uzun süre devam eden remisyonlar sağlamak ve steroid ihtiyacını güvenli bir biçimde azaltmaktadır.

Remisyonun devamını sağlayacak düşük dozlarda bir idame tedavisine ihtiyaç var gibi görülmeyle birlikte optimal tedavi ve idame protokolleri için daha ileri klinik araştırmalar gerekmektedir (19, 20).

İnfüzyon sırasında şiddetli yan etkiler nadir olmakla birlikte şimdiki kadar %10 oranında sistemik enfeksiyon rapor edilmiştir. Bu enfeksiyonların

%3'ü fatal sonuçlanmıştır (19). Ayrıca derin venöz trombozu, uzun süreli hipogammaglobulinemi ve nötropeni de bildirilmiştir. Başağrısı, ateş, titreme, ürtiker, kaşıntı ve hipotansiyon infüzyonla ilişki hafif yan etkilerdir. Ancak prednisolon, parasetamol ve antihistaminiklerle öncesinde uygulanan premedikasyon hem şiddetli infüzyon reaksiyonu riskini azaltmakta hem de bu yan etkileri büyük oranda kontrol altına alabilmekte (19, 20). Bizim hastalarımızda hafif gribal belirtiler dışında infüzyon sırasında ve sonrasında herhangi bir önemli yan etki gözlenmemiştir.

Ritüksimab ülkemizde SGK tarafından tedaviye dirençli hastalarda endikasyon dışı kullanım raporu ile ödenmekte olup bir kür tedavinin maliyeti yaklaşık 8 bin TL civarındadır.

**İntravenöz İmmünoglobulin (IVIG):** Pemfigus tedavisinde ilk kez 1989 yılında kullanılmıştır (19). Hasta serumunda bulunan ve pemfigusa yol açan antikorların seviyesini hızlı ve selektif olarak azaltmaktadır (25, 26). Akut hastalık tedavisinde klasik tedaviye yanıt alınamamış hastalarda, kronik hastalık tedavisinde ise remisyonu sağlamak ve sistemik kortikosteroid dozunu relaps olmadan azaltmak için kullanılır. Ciddi yan etkileri olan standart tedaviye iyi bir alternatif olabilir. İntravenöz olarak birkaç saat içerisinde ve 2g/kg/gün dozunda 3-5 günlük sikluslar halinde kullanılan ilaç duruma göre 2-4 haftada bir tekrarlanır (27, 28). Birlikte siklofosfamid veya azatioprin gibi bir immünoşüpresif ajan kullanımı etkiyi artırır.

IVIG ile tedavi edilen 150 civarında hastayı içeren raporların gözden geçirildiği son derlemelerde hastaların %90'nın sistemik kortikosteroid tedavisi ile birlikte verilen IVIG tedavisine yanıt verdiği belirtilmiştir. Birkaç hafta sonra serum antikorlarında düşme, 4-6 ay sonra tam klinik kontrol gözlenmiştir (19, 29, 30).

Japonya'da yapılan ilk çok merkezli plasebo kontrollü çift-kör çalışmada 400 mg/kg/gün dozunda 5 ardışık gün IVIG uygulanan grupta plasebo grubuna göre klinik aktivite skorunun belirgin şekilde azaldığı ve remisyon süresinin de uzadığı bildirilmiştir (31).

Diğer tedavilerle karşılaştırıldığında IVIG tedavisinin en önemli avantajı oldukça güvenli olmasıdır. Ciddi yan etkiler hastaların %1'inden azında gözlenmektedir (32). Bildirilmiş yan etkiler ateş, başağrısı, miyalji, yüzde ani eritem, hipotansiyon ve gastrointestinal semptomlar gibi hafif yan etkilerdir. Tedavi verilmeden önce IgA yetmezliği olmadığı ortaya konmalıdır.

Pemfigusda IVIG tedavisine ilişkin çok sayıda ulusal ve uluslararası kullanım rehberleri geliştirilmiştir. Ancak bu tedavinin çok pahalı olması (bir siklusun maliyeti 30 bin-50 bin TL arasındadır) kullanımını kısıtlamaktadır.

**İmmünoadsorpsiyon:** Plazmaferez, immünoadsorpsiyon, sistemik kortikosteroidler ve IVIG dolaşan pemfigus otoantikorlarını en hızlı elimine eden yöntemlerdir. Plazmaferez ile ilgili yapılmış bazı küçük çalışmalar yöntemin tam veya kısmi remisyon gelişiminde etkili olabileceğini bildirmiştir (19). Ancak bu konuda şimdiki kadar yapılmış tek randomize kontrollü çalışmada kontrol grubu ile plazmaferez grubu arasında hastalık kontrolü, toplam steroid dozu ve serum antikor titrasyonları açısından bir fark saptanmamıştır (33). Ayrıca 22 hastanın yer aldığı plazmaferez grubundan 4 hasta tromboemboli ve enfeksiyon nedeni ile kaybedilmiştir. Son yıllarda serumdan pemfigus otoantikorlarını daha selektif ve daha güvenli olarak uzaklaştıran immünoadsorpsiyon yöntemi plazmaferezin yerini almıştır.

İmmünoadsorpsiyonun pemfigusta etkinliğine dair randomize kontrollü bir çalışma olmamakla birlikte bu güne kadar bu yöntemle yaklaşık 50 hasta tedavi edilmiştir (özellikle Almanya'da) (19). Hastaların %20'sinde herhangi bir immünoşüpresyona ihtiyaç göstermeden tam remisyon, %50'sinde ise klinik remisyon gözlemlendiği bildirilmiştir (34). Lezyonlar antikor titrasyonlarının

daki hızlı düşmeye paralel olarak birkaç hafta içerisinde iyileşmektedir. Tedavinin başlangıcında antikor seviyelerini dinamik bir biçimde düşürmek ve yan etki sıklığını azaltmak için immünoadsorpsiyonu rituksimab ile kombine eden tedavi yaklaşımları da bildirilmiştir (35).

İmmünoadsorpsiyonla ilişkili yan etki sıklığı görece olarak düşük olmakla birlikte derin ven trombozu, perforan diverkültit, sepsis ve anafaktik reaksiyon gibi ciddi yan etkiler de bildirilmiştir (34).

**Siklofosfamid:** Alkilleyici bir ajan olan siklofosfamid hematopoetik hücreleri koruyarak lenfopoetik hücreleri selektif olarak baskılar. Antikor üreten B lenfositlerini baskılayarak pemfigus dahil çok sayıda otoimmün hastalıkta etkili olduğu gösterilmiştir. Pemfigus tedavisi ile ilgili yapılmış çalışmalarını sistematik olarak analiz eden Kokreyn gözden geçirmesinde siklofosfamidin kortikosteroidler, azatioprin, siklosporin ve mikofenolat ile karşılaştırıldığı 3 çalışma değerlendirilmiştir (9). Buna göre siklofosfamidin prednisolonla kombine kullanıldığında steroid ihtiyacını belirgin olarak azalttığı ve bu etkisinin mikofenolattan daha yüksek ancak azatioprininden daha düşük olduğu ortaya konmuştur.

Siklofosfamid hem oral hem de intravenöz uygulanabilir. Pulse intravenöz deksametazon-siklofosfamid + günlük oral siklofosfamid kombinasyonu ile pulse intravenöz siklofosfamid + günlük oral prednisolon kombinasyonu karşılaştırılmıştır (36). Pulse siklofosfamid/oral prednisolon grubunda remisyon daha hızlı gelişmiş ancak toplam remisyon ve relaps oranlarında bir fark gözlenmemiştir.

Siklofosfamid pemfigus tedavisinde etkili olma potansiyeline sahip bir ajan gibi görünmekle beraber oldukça ciddi sayılabilecek erken ve geç dönem yan etkilere sahiptir. Bu nedenle tedavide kullanılmadan önce yarar-zarar değerlendirmesi çok iyi yapılmalıdır. Geç dönemde günlük oral alımı lenfoma, lösemi ve mesane kanseri riskini arttırmaktadır (37). Ayrıca sterilite geliştirme riski yüksektir. Erken dönem yan etkileri ise hemorajik sistit ve miyelosüpresyondur. İlaç 2.5-3 mg/kg/gün dozunda oral olarak sabahları 2-3 litre sıvı ile birlikte verilmelidir.

**Dapson:** Büllöz pemfigoide göre daha az kullanılmakla beraber pemfigus tedavisinde de eskiden beri iyi bilinen bir adjuvandır (19). Tek olgularda ve küçük serilerde hastalığı kontrol altına almada etkili olabileceğine dair raporlar vardır. Son dönemde yapılmış çift kör, randomize ve plasebo kontrollü bir çalışmada dapson (50-150 mg/gün dozunda), kortikosteroid dozu 15 mg/günün altına iki kez relaps gelişmeden indirilemeyen bir grup hastada üçüncü basamak adjuvan olarak kullanılmıştır. İlaç oldukça iyi tolere edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte plasebo grubuna göre kortikosteroid dozu daha güvenle azaltılabilmektedir (38). Dolayısıyla dapson glukoz-6-fosfat dehidrogenaz yetmezliği olmayan pemfiguslu hastalarda ucuz ve görece daha güvenli ikinci seçenek bir adjuvan olarak değerlendirilebilir.

**Metotreksat:** Randomize kontrollü bir çalışma olmamakla birlikte günlük 3-40 mg oral prednisolona adjuvan olarak haftalık oral 10-17.5 mg dozunda kombine edilen metotreksatın steroid dozunun relaps yaratmadan indirilmesine olanak sağladığı ve ilacın kesildiği tüm olgularda relaps geliştiği bildirilmiştir (39). Önerilen dozu 10-20 mg/haftadır. Ancak metotreksat pnömoni ve tüberküloz aktivasyonu gibi yan etkilerin yanı sıra yüksek doz steroid alanlarda sepsis riskini ciddi olarak arttırmaktadır (4).

#### Destekleyici Tedaviler

Topikal tedavi iyileşmeyi geciktiren sekonder enfeksiyonu kontrol altına almak ve ağrıyı azaltmak amacıyla yapılır. İnce bir tabaka halinde lezyonlara sürülen vazelin hem ağrıyı azaltır hem de giysilerin veya çarşaf vs.nin erode alanlara yapışmasını önler. Lezyonlar, serum fizyolojik veya oktenidin hidroklorit, gümüş nitrat, potasyum permanganat gibi dilüe edilmiş

bakteriyostatik solüsyonlarla kompresler yapılarak temiz tutulmaya çalışılır. İnatçı lezyonlar klobetazol propionat gibi süperpotent topikal steroidler veya İL kortikosteroid enjeksiyonları ile tedavi edilebilir (deride 10 mg/mL dozunda triamsinolon asetonid). Potent veya yüksek doz lokal steroid tedavileri atrofi gibi yan etkilere sahiptirler. Ancak sistemik steroid ihtiyacını azaltmaları nedeniyle elde edilen yararları bu riski göze almaya fazlasıyla değer. Son yıllarda topikal takrolimus kullanımından sınırlı da olsa yarar görüldüğü bildirilmektedir (4).

Enfeksiyon kontrolü pemfigus tedavisindeki en kritik yaklaşımlardan birisidir. Deri tutulumu olan hastalarda tedavinin başlangıç aşamasında birden fazla lezyondan kültürler alınmalı ve sonucuna göre uygun sistemik ve lokal antibakteriyel tedaviler verilmelidir. Tedaviyle düzelme belirtisi göstermeyen inatçı lezyonlarda mutlaka kandidiyazis veya herpes simpleks gibi sekonder enfeksiyonların varlığı akla gelmelidir. Söz konusu enfeksiyonları ortaya koymak için tüm inatçı lezyonlarda KOH muayenesi veya Tzanck yayması yapılmalıdır. Uygun antienfektif tedaviler sonrası bu lezyonlarda iyileşmenin şaşırtıcı biçimde hızlandığını görmekteyiz.

Oral lezyonlar deri lezyonlarına göre tedaviye daha yavaş yanıt verirler ve genellikle en son iyileşirler. Topikal steroidler (triamisinolon jel, astım için kullanılan inhaler kortikosteroidler) iyileşmeyi hızlandırabilirler. Ancak en etkili 20 mg/mL dozunda uygulanan İL triamsinolon asetonid enjeksiyonlarıdır (40). Hasarlı ağız mukozasında sekonder kandidiyal enfeksiyon hemen her hastada kolayca gelişir. Günde 3-4 kez yapılan bikarbonatlı gargaların ardından nistadin solüsyon uygulamaları hem profilaksiste hemde mevcut enfeksiyonu tedavi etmede etkili olmaktadır. Topikal antifungal ajanlarla kontrol edilemezse günde 200 mg ketokonazol veya haftalık 150 mg flukonazol ile sistemik tedavi yapılabilir. Klinik deneyimlerimiz tetrasiklin solüsyonlarla (250 mg'lık kapsülün içeriği bir bardak suda eritilerek hazırlanabilir) günde 3-4 kez yapılan gargaların hem bakteriyostatik hem de antienflamatuvar etkisi ile yararlı olduğunu göstermektedir. Yine deri lezyonlarında kullandığımız oktenidin hidroklorid ağız bakımında da etkili bir ajandır. Oral ülserler hastanın oral alımını dolayısıyla beslenmesini de bozan şiddetli ağrılara yol açabilir. Özellikle hastalığın aktif olduğu dönemde ağrıyı kontrol altına almak için İL steroide ek olarak anestezipler ve analjezikler (hatta ketamin gibi narkotik analjezikler) kullanılabilir. Ağız hijyeninin iyi olması ve periodontal hastalıkların tedavisi oral ülserlerin iyileşmesinde önemli koşullardır. Bu nedenle yumuşak diş fırçalarıyla (pediyatrik diş fırçaları kullanılabilir) dişler düzenli olarak fırçalanmalıdır. Özellikle kara kılı dil gelişmiş ise dil sırtı da benzer şekilde fırçalanabilir. Hastaların periodontal şikayetleri için diş hekimi görüşü alınabilir. Ancak buradaki kritik nokta periodontal müdahalelerin travmatizasyonundan kaçınmaktır. Çünkü bu tür travmalar pemfigusta oral lezyonların gelişimini tetikleyebilmektedir. Remisyonadaki hastalarda çiğneme ve yutkunma ile ağrı (odinofaji) nüksi pemfigus lezyonunu veya kandidiyal enfeksiyonu işaret edebileceğinden endoskopik muayene yapılmalıdır. Yine remisyonadaki bir hastada ses kısıklığı gelişmesi de laringeal erozyonun göstergesi olabilir. Ancak pemfiguslu hastalarda her türlü endoskopik girişim çok dikkatli bir şekilde ve deneyimli eller tarafından yapılmalıdır. Özellikle üst GIS endoskopisi sırasındaki travmatizasyonun Nikolsky etkisi yaratarak süperfisyal disekan özefajit gelişimini tetiklemesi klinik deneyimlerimiz arasındadır.

#### Tedavi İzlemi

Pemfigus, sıklıkla kronik seyirli ve relapslarla karakterize bir hastalıktır. Tedavisinin temelini oluşturan sistemik kortikosteroidlerin ve diğer immünoşüpresif ajanların uzun süreli kullanımı pek çok sistemde yan etkilerin gelişmesine yol açabilmektedir. Dolayısıyla tedavi sürecinde çoğunlukla multidisipliner yaklaşımlarla yakından izlem gerekmektedir. İzlemin temel amacı tedavinin etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmektir. Bu değerlendirmelere göre immünoşüpresif tedavinin kademeli

biçimde azaltılarak idameye geçilmesine ve sonunda da tamamen kesilmesine yönelik planlamalar yapılır. Söz konusu değerlendirmelerin daha standart hale getirilebilmesi için son yıllarda bazı klinik izlem tanımlamaları geliştirilmiştir (41).

**Hastalık aktivitesinin kontrolü:** Yeni lezyon çıkışının durduğu, varolan lezyonların iyileşmeye başladığı zaman.

**Pekiştirme fazının sonu:** En az 2 hafta süre ile yeni lezyon çıkışının olmadığı, varolan lezyonların da %80'ine yakının iyileştiği ve çoğu klinisyenin steroid dozunu azaltmaya başladığı zaman.

**Relaps/alevlenme:** Hastalığın kontrol altına alındığı bir hastada ayda 3 veya daha fazla ve 1 hafta içerisinde kendiliğinden iyileşmeyen yeni lezyon çıkışı olması veya varolan lezyonun genişlemesi.

**Minimal Tedavi:** En az 2 ay süredir hastalığı kontrol altında tutan günlük 10 mg veya altındaki dozda prednisolon (veya eşdeğeri) ve/veya minimal adjuvan tedavi.

Tanı almış hastaların özellikle pemfigus vulgarisli hastaların tedavi başlangıcında ve uzun süreli immünoşüpresif tedaviye hazırlama aşamasında hastalık kontrol altına alınana kadar hospitalize edilmelerinde yarar vardır.

Pemfigusta tedaviye klinik yanıtın ortaya çıkması genellikle yavaştır ve kontrol altına alma safhası genellikle en az 2 haftayı bulmaktadır. Lezyonların tam iyileşmesi ise sıklıkla 1-3 aylık bir zamana ihtiyaç göstermektedir.

Oral kortikosteroid dozu, başlangıç dozu ile hastalık kontrol altına alınamamış ise 2 haftada bir yapılacak değerlendirmelere göre iyileşme sağlanana kadar %25-30 oranında kademeli olarak yükseltilir (Şekil 3). Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde öncelikli rehber klinik düzelmenin durumudur; **yeni lezyon çıkışının durması, mevcut erozyon ve ülserlerin epitelize olması (iyileşmesi) ve başlangıçta pozitif ise Nikolsky belirtisinin negatifleşmesi** hastalığın kontrol altına alındığının klinik işaretleridir. Hastalık kontrol altına alınır alınmaz yukarıda belirtilen pekiştirme fazının sonunda steroid dozu iki haftada bir %25 oranında kademeli olarak azaltılır. Bu doz azaltımı döneminde birkaç adeti geçmeyen (yani relaps olarak kabul edilemeyecek sayıda) yeni lezyon çıkışı olursa lezyon çıkışının olduğu dozdan bir önceki doz basamağına geri çıkılır. Eğer yukarıdaki tanımlamaya uyar biçimde **"relaps gelişimi"** sözkonusu ise steroid dozu bu sefer iki basamak öncesine yükseltilir ve bu dozda lezyon çıkışı kontrol altına alınana kadar devam edilir. Kontrol sağlandıktan sonra tekrar kademeli olarak doz azaltımı yapılır. Ancak 2 hafta boyunca bu dozda verilen tedaviye rağmen iyileşme yok ve lezyon çıkışı devam ediyorsa tedavinin başlangıç dozuna geri dönülür. Bu aşamada başlangıçta kortikosteroid tek başına verilmişse ve özellikle de yüksek doza rağmen erken dönemde relaps gelişmişse bir adjuvan immünoşüpresif tedaviye eklenir. Eğer oral kortikosteroid tedavisine zaten bir adjuvanla kombine olarak başlanmış ise bu durumda söz konusu adjuvan ya birinci seçenek başka bir immünoşüpresif ile değiştirilmeli ya da ritiksumab veya IVIG gibi ikinci seçenek bir immünoşüpresifin devreye girmesi gündeme gelmelidir. Ancak elbette farklı ajanlarla uzun süreli immünoşüpresif tedavilerin yan etki riskini arttıracığı da unutulmamalı ve izlem daha dikkatli yapılmalıdır. Bazen yeni lezyon çıkışı olmamasına rağmen varolan birkaç lezyon tam olarak epitelize olup iyileşmeden uzun süre devam edebilir (özellikle kıvrım yerlerine, oral kaviteye veya saçlı deriye yerleşmiş erozyon veya ülserler). Bu durumlarda kortikosteroidin dozunu arttırma yerine lokal süperpotent (klobetazon propionat, betametazon valerat gibi) ve İL steroid uygulamaları bir adjuvan tedavi olarak yarar sağlayabilir ve sistemik kortikosteroid ihtiyacını azaltabilir (40).

Hastalık kontrol altına alındıktan sonra hastalar aylık kontrollerle hem klinik belirtiler hem de tedavi yan etkileri açısından izleme alınmalıdır. Pemfigus dinamik bir hastalık olduğu için doz değişikliklerine hızla yanıt verir. Dolayısıyla bu izlemlerde saptanacak bir relaps steroid dozunun arttırılması ile derhal yatıştırılabilir (4). Klinik olarak stabil olan ve kademeleli azaltmanın daha yavaş yapıldığı düşük kortikosteroid dozlarında bulunan hastalarda kontrollerin arası 2-3 aya kadar uzatılabilir.

Pemfigusta iyileşme ve relaps gibi klinik seyirde meydana gelen değişikliklerin ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi pratikte daha çok yukarıda sözü edilen klinik parametrelere göre yapılmaktadır. Ancak son yıllarda gösterilmiştir ki özellikle ELISA ile serumda saptanan anti-desmoglein antikör titrasyonlarının da bu değerlendirmede önemli katkısı olabilmektedir (42-44). Söz konusu antikör titrasyonlarının klinik aktivite ile korelasyon gösterdiği iyi bilinmektedir. Örneğin anti-Dsg 3 seviyesindeki yükseklikle mukozal relaps arasında bir ilişki saptanmamış olmakla birlikte anti-Dsg 1 seviyelerindeki ısrarcı bir yükseklik deride gelişebilecek bir relapsın öncü işareti olabilmektedir (yüksek prediktif değer) (42). Dolayısıyla bizim de kendi pratiğimizde yaptığımız gibi eğer olanak varsa hastaların periyodik biçimde serolojik izlemlerinin de yapılması olası relapslara karşı erkenden tedbir alınması açısından yararlı bir uygulama olacaktır. Bizim serolojik izlem uygulamamız tedavi başlangıcında ve tedavi sonlandırılana kadar 3 ayda bir ELISA ile anti-Dsg1 ve anti-Dsg3 titrasyonlarına değerlendirmek şeklindedir. ELISA olanağı yoksa indirekt immünofloresan ile interselüler IgG antikör titrasyonlarına bakılabilir.

Klinik deneyimleriz göstermektedir ki pemfigusta relaps en çok günlük 20 mg prednisolon dozunun altındaki dozlarda gelişmektedir. Bu nedenle iyileşme sonrası kademeli doz azaltımı yapılarak söz konusu dozlara kadar inilmiş hastalarda sonraki doz azaltımları daha yavaş yapılmalıdır (örneğin 3-4 haftada bir kademe inilecek şekilde).

### Tedavi Yan Etkilerinin İzlemi ve Tedavisi

Tedavi etkinliğindeki en önemli noktalardan birisi de hastaların özellikle kortikosteroid yan etkileri açısından düzenli ve yakından takipleridir. Tedavinin erken dönemlerinde öne çıkan yan etkiler hiperglisemi ve steroid miyopatisidir. Yara iyileşmesini olumsuz etkilediği ve enfeksiyona eğilimi arttırdığı için hiperglisemi hızla ve gerekirse endokrinoloji desteği alarak tedavi edilmelidir. Steroid miyopatisi genellikle alt ekstremitelerde proksimal kas güçsüzlüğüne yol açar ve hastalar merdiven çıkarken, yataktan ya da oturduğu yerden (genellikle tuvaletten) kalkarken güçsüzlükten ve bitkinlikten şikâyet ederler. Özellikle yaşlı hastalarda immobilizasyona neden olan bu durum tromboemboliye ya da sepsise kadar gidebilen bronkopnömoni tablolarına zemin hazırlamaktadır. Uzun süreli kortikosteroid tedavisi pek çok organ ya da sistemde olumsuz etkilere yol açabilmekte ve genellikle pemfigusta hem mortaliteden hem de gelişen önemli morbiditeden sorumlu olabilmektedir. İyi bilinen bu yan etkiler her kontrolde değerlendirilerek yakından izlenmeli ve erkenden saptanıp tedavisi uygun biçimde yapılmalıdır (Tablo 2). Hastaların bu konuda bilgilendirilmesi için Türk Dermatoloji Derneğinin web sayfasında Büllü Hastalıklar Çalışma Grubunun "kortikosteroid tedavisi ve etkileri" konusundaki hasta bilgilendirme linkinden yararlanılabilir.

### Tedavinin Sonlandırılması

Tedaviyi sonlandırmada temel kriter klinik belirtilerdir. Ancak bu ELISADsg ve/veya indirekt immünofloresan titrasyonlarıyla serolojik olarak desteklenebilir. Sistemik kortikosteroidlerin tamamen kesilmesi konusu yukarıda sözü edilen minimal tedavi (yani günlük dozun 10 mg veya altında prednisolon veya eşdeğeri olması) sürecindeki tam remisyon hastalarında değerlendirilebilir. Adjuvan immünoşüpresif kullanılıyorsa bunun



kortikosteroid tedavisinin sonlandırılmasından sonraki 3-6 ay içerisinde kesilmesi önerilen bir yaklaşımdır.

### Genel Öneriler ve Önlemler

Çeşitli faktörlerin pemfigus seyirinde alevlenmelere ve relapslara yol açabileceği hastalara iyi anlatılmalıdır. Dişlere yapılan girişimler, güneşe maruziyet, enfeksiyonlar, radyografik çekimler, stres ve travma bunlar arasında sayılabileceklerdir. Yazın UV indeksinin yüksek olduğu gün ortasında dış ortamlarda bulunmaktan kaçınılmalı ve yüksek faktörlü güneşten koruyucu kremler kullanılmalıdır. Ayrıca uygun giysi veya şapkalarla da mekanik korunmaya yönelik önlemler alınmalıdır. Soğuk mevsimlerde ise özellikle üst solunum yolu enfeksiyonları açısından gerekli önlemler alınmalıdır (mevsimsel aşılama, bulaşma riski yüksek ortamlardan kaçınma vb.). Yeni pemfigus lezyonlarının çıkışı Nikolsky etkisi ile tetiklenebildiğinden (veya mevcut erozyonlar genişleyebildiğinden) özellikle hastalığın aktif olduğu dönemlerinde deri ve mukoza travmaları en aza indirilmelidir. Jinjivaları travmatize eden sert diş fırçalamalarından, hamam, kese, masaj, basınçlı duş ve ağda uygulamalarından, aktif anogenital lezyonların varlığında ise cinsel ilişkiden ve sert tuvalet kağıtlarının kullanımından kaçınılmalıdır. Tuvalet temizliği su ile yıkama şeklinde, kadınlarda genital bölge temizliği klorheksidin gibi antiseptikli solüsyonlarla önden arkaya doğru silme veya oturma banyoları şeklinde yapılmalıdır. Hastalara herhangi bir nedenle uygulanacak invaziv işlemler (örneğin endoskopik muayeneler) acil değilse elektif koşullarda yani hastalık remisyona girdikten sonra yapılmalıdır. Herhangi bir cerrahi müdahale pemfiguslu hastalarda steroid ihtiyacını arttırmakta ve steroidin yetersiz kaldığı durumlarda

relaps gelişmektedir. Bu nedenle bu hastaların sıkça maruz kaldıkları örneğin diş veya göze (sıklıkla katarakt için) yönelik cerrahi girişimler tedavisiz veya minimal tedavili remisyon dönemlerinde yapılmalıdır. İşlemden 1 hafta kadar önce steroid dozu profilaktik olarak 20 mg/gün prednisolon dozuna çıkarılmalıdır. Girişim sonrası bu dozda 1 hafta kadar daha devam edilip relaps gelişmemiş ise tekrar kademeli olarak eski doza dönülebilir.

Hastalar uzun süreli kortikosteroid tedavisinin etkileri konusunda bilgilendirilmeli, önlemleri ve tedavileri konusunda bilgilendirilmelidirler (Tablo 2). Kronik immünsüpresif tedavinin olumsuz etkilerini daha da kötüleştirecek multisistemik etkileri nedeniyle hastalar sigaradan kaçınılmalıdır (Her ne kadar nikotin pemfigusta remisyon gelişimine kanıtlanmamış olumlu etkilerinden söz edilse de hatta bazı hastalar sigarayı bıraktıktan sonra lezyon çıkışının arttığını bildirseler de). Diyetleri proteinden ve kalsiyumdan zengin, az tuzlu, az yağlı ve az şekerli olmalıdır (yağsız süt ve süt ürünleri bu hastalar için oldukça uygun gıdalardır). Özellikle steroid nedenli osteoporozdan korunmak için gerekirse destek tedavileri verilmeli, periyodik olarak kemik yoğunluğu ölçümleri yapılmalı, hastalar osteoporoz riskini arttıran kafein, alkol ve sigara gibi faktörler konusunda uyarılmalıdır. Bazı ilaçların (özellikle tiyol içerenlerin) pemfigusu tetikleyebildiği bilinmektedir. Hastalar bu ilaçlar konusunda uyarılmalı gerekirse ilaç listeleri verilmelidir. Hipertansiyon tedavisinde kullanılan ACE inhibitörü ilaçlar ve beta blokerler konusunda dikkatli olunmalı ve gerekirse dahiliye uzmanı görüşü alınarak uygun alternatif ilaçlarla değiştirilmelidirler. Benzer biçimde allium cinsi tiyol içeren soğangiller grubu (soğan, sarımsak, pırasa gibi) gıdaların hastalığı tetikleyebileceği-

**Tablo 2. Kortikosteroid tedavisiyle ilişkili yan etkiler ve tedavileri (45)**

Yan Etki	Tedavi
Adrenal yetmezliği (güçsüzlük, halsizlik, miyalji, artralji, senkop)	Kortikosteroid tedavisini birden kesmekten kaçın; yeniden kortikosteroid yükley; endokrinoloji görüşü al
Femur veya humerusun avasküler nekrozu	Kalça ve omuz ağrısı açısından izle; radyolojik tetkikler; ortopedi görüşü al
Katarakt ve glokom	Her kontrolde görme problemi var mı sorgula; oftalmoloji görüşü al
Merkezi sinir sistemi toksisitesi	Davranış bozuklukları, psikoz, insomniya ve intihar düşünceleri var mı gözden geçir; psikiyatri görüşü al
Diyabetes mellitus	Glukoz ve hemoglobin A1C seviyelerini izle; gerekirse oral antidiyabetikler veya insülinle tedavi et
Gecikmiş yara iyileşmesi, deride kolay purpura-ekimoz gelişimi, ince ve kolay zedelenen deri	Travmadan koru; iyi yara bakımı
Elektrolit dengesizliği (artmış sodyum azalmış potasyum seviyesi)	Elektrolit seviyelerini izle ve gerekirse yerine koy
Sıvı retansiyonu ve alt ekstremitte ödemi	Düşük tuz diyeti ile koru, potasyum koruyucu diüretikler ve varis çorabı
Gastrointestinal kanama	Anemi açısından izle, gaitada gizli kan bak ve gerekirse gastroenteroloji görüşü al
Hipertansiyon	Antihipertansif ile tedavi et
Enfeksiyon (bakteriyel, fungal, viral, tüberküloz reaktivasyonu)	Kültür, PPD; kuantiferon testi; antimikrobiyal ajanlar
Menstruel düzensizlikler	Şiddetli ise hormonal tedavi gerekebilir
Miyopati ve güçsüzlük	Kortikosteroid dozunun ayarlanması
Osteoporoz, özellikle postmenopozal kadınlarda	Kemik yoğunluğu ölçümü, bifosfonatlar, kalsiyum, vitamin D ve östrojen tedavisi
Pneumocystis carinii prömonisi profilaksisi (rituksimab alanlarda)	Haftada 3 kez trimetoprim/sulfametoksazol forte tablet
Peptik ülser	Oral kortikosteroidleri tok karnına ver, H2 blokerler, proton pompa inhibitörleri ve sukralfat ile koru veya tedavi et
Deri değişiklikleri (akne, folikülit, stria, hipertrikoz)	Akne tedavisi, kilo almaktan kaçınmak, depilatör, epilasyon (aktif dönemde Nikolsky etkisi yapacak ağda gibi adeziv işlemlerden kaçınılmalı)
Kilo alımı ve kuşingoid özellikler	Uygun diyet, düzenli egzersiz

ne dair bilgiler ve hastaların bazen kendi bildirimleri olmakla birlikte mutlak kısıtlamalar yaptırmaya yetecek bilimsel kanıtlar yoktur. Ancak hastalar bu gıdaların olası etkileri konusunda bilgilendirilip fazla tüketilmemeleri konusunda uyarılabilirler.

Pemfigus hastalarının sözü edilen tedavi özellikleri veya diğer sağlık sorunları nedeniyle çok sayıda hekim tarafından görülüyor olması tedavinin uygun izlemi açısından birincil hekimi olan deri ve zührevi hastalıklar uzmanı ile diğer disiplin uzmanları, özellikle de birinci basamak hekimleri arasında yakın bir işbirliğini gerektirmektedir. Hasta tarafından gerektiğinde sunulmak üzere ilgili hekime hitaben yazılmış ve hastanın tedavi özelliklerini (özellikle kortikosteroid tedavisini) vurgulayan bir mektup bu amaca yönelik etkili bir araç olabilir.

### Diğer Pemfigus Formlarının Tedavisi

Pemfigusun özellikle yüzeysel formlarının tedavisi yukarıda sözü edilen pemfigus vulgaris tedavisi kadar zorlu ve agresif değildir. Pemfigus foliaceus daha düşük dozda ve adjuvan kombinasyonu gerektirmeyen sistemik kortikosteroid tedavilerine yanıt verebilmektedir. Steroid dışında özellikle belirli antiinflamatuvar ajanlardan örneğin dapson ve antimalaryal ajanlardan da yararlanabilmektedir (8). Hatta yalnızca topikal steroidlerle bile bazen hastalık kontrol altına alınabilmektedir. IgA pemfigusunda öne çıkan tedavi seçeneği dapson olup 25 mg/gün dozunda bile etki gösterebilmektedir (46). Ancak bazı inatçı yüzeysel pemfigus olgularında da pemfigus vulgaris için geçerli olan daha agresif tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç duyulabilmektedir (4, 46). Son yıllarda rituksimab bu tür dirençli pemfigus foliaceus olgularında da, (pemfigus vulgarise benzer dozlarda) giderek artan sıklıkta kullanılmaya başlanmıştır (47).

Paraneoplastik pemfigusun tedavisi daha karmaşık olup sistemik kortikosteroid, siklofosamid ve siklosporin tedavilerine rağmen hastalık genellikle ölümle sonlanmaktadır. Timoma, Castleman gibi soliter tümörü olanlarda bu tümörün alınması ile düzelmeye olmaktadır. Ancak lenfoma veya lösemnin eşlik ettiği olgularda tedavi etkisiz kalmaktadır. Rituksimab ve yüksek doz siklofosamid ile remisyon geliştiğine dair olgu sunumları vardır (48). Rituksimab son yıllarda ilk seçenek tedavi olarak önerilmektedir (47).

### Sonuç

Pemfigusun tedavisinde ve prognozunda ana kırılma noktası olan kortikosteroidlerin keşfi ile beraber önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Tıbbın diğer alanlarındaki gelişmeler ve artmış erken tanı olanaklarının katkısı ile prognozdaki belirgin düzelmeye rağmen pemfigus tedavisi hâlâ önemli riskleri olan zor ve karmaşık bir süreç içermektedir. Tek başına ya da immünoşüpresif ajanlarla kombine sistemik kortikosteroid tedavisi çok sayıda yeni seçeneğe rağmen geçerliliğini koruyan temel yaklaşımdır. Optimal tedavi stratejilerinin bilinmemesi, yan etkiler, tedavi maliyetleri ve eşlik eden diğer morbiditeler pemfigusta tedavi yaklaşımlarını daha da karmaşık hale getiren güncel sorunlardır. Steroidden koruyucu adjuvan tedavisinin en önemli seçenekleri olarak azatioprin, mikofenolat mofetil ve yüksek yan etki profiline rağmen siklofosamid halen geçerliliklerini koruyan ajanlardır. Ancak son yıllarda sınırlı kanıtlara rağmen rituksimab, IVIG ve immünoadsorpsiyon etkili ve umut vadeden seçenekler olarak ön plana çıkmaktadırlar. Yetersiz olmakla birlikte sayıları artan ve önemli bir kısmı halen devam eden randomize kontrollü çalışmalardan elde edilecek sonuçların modern pemfigus tedavisine yeni bir yön vermesi beklenmektedir.

### Çıkar çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

### Kaynaklar

1. Uzun S. Pemfigus. In: Tüzün Y, Güner MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL, eds. Dermatoloji. 3.baskı. Nobel Kitapevleri; İstanbul, 2008, p: 815-32.
2. Alpsoy E. Otoimmün büllöz hastalıkların epidemiyolojisi. *Türkderm* 2011;45:3-7.
3. Uzun S, Durdu M, Akman A, et al. Pemfigus in the Mediterranean region of Turkey: A study of 148 cases. *Int J Dermatol* 2006;45:523-8. [CrossRef]
4. Bystryn JC, Rudolph JL. Pemphigus. *Lancet* 2005;366:61-73. [CrossRef]
5. Risser J, Lewis K, Weinstock MA. Mortality of bullous skin disorders from 1979 through 2002 in the United States. *Arch Dermatol* 2009;145:1005-8. [CrossRef]
6. Uzun S, Durdu M. The specificity and sensitivity of Nikolskiy sign in the diagnosis of pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:411-5. [CrossRef]
7. Sebaratnam DF, Murrell DF. Objective scoring systems for disease activity in autoimmune bullous disease. *Dermatol Clin* 2011;29:515-20. [CrossRef]
8. Mimouni D, Anhalt GJ. Pemphigus. *Dermatol Ther* 2002;15:362-8. [CrossRef]
9. Martin LK, Werth V, Villanueva E, et al. Interventions for pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;21:CD006263.
10. Ratnam KV, Phay KL, Tan CK. Pemphigus therapy with oral prednisolone regimens. A 5-year study. *Int J Dermatol* 1990;29:363-7. [CrossRef]
11. Chams-Davatchi C, Esmaili N, Daneshpazhooh M, et al. Randomized controlled open-label trial of four treatment regimens for pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:622-8. [CrossRef]
12. Dick SE, Werth VP. Pemphigus: a treatment update. *Autoimmunity* 2006;39:591-9. [CrossRef]
13. Femiano F, Gombos F, Scully C. Pemphigus vulgaris with oral involvement: evaluation of two different systemic corticosteroid therapeutic protocols. *J Eur Acad Derm Venereol* 2002;16:353-6. [CrossRef]
14. Mentink LF, Mackenzie MW, Tóth GG, et al. Randomized controlled trial of adjuvant oral dexamethasone pulse therapy in pemphigus vulgaris: PEM-PULS trial. *Arch Dermatol* 2006;142:570-6. [CrossRef]
15. Chaidemenos G, Apalla Z, Koussidou T, et al. 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. [CrossRef]
16. Anstey AV, Wakelin S, Reynolds NJ. Guidelines for prescribing azathioprine in dermatology. *Br J Dermatol* 2004;151:1123-32. [CrossRef]
17. Beissert S, Werfel T, Frieling U, et al. A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of pemphigus. *Arch Dermatol* 2006;142:1447-54. [CrossRef]
18. Beissert S, Mimouni D, Kanwar AJ, et al. Treating pemphigus vulgaris with prednisone and mycophenolate mofetil: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Invest Dermatol* 2010;130:2041-8. [CrossRef]
19. Kasperkiewicz M, Schmidt E, Zillikens D. Current therapy of the pemphigus group. *Clin Dermatol* 2012;30:84-94. [CrossRef]
20. Daniel BS, Murrell DF, Joly P. Rituximab and its use in autoimmune bullous disorders. *Dermatol Clin* 2011;29:571-5. [CrossRef]
21. Joly P, Mouquet H, Roujeau JC, et al. A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. *N Engl J Med* 2007;357:545-52. [CrossRef]
22. Reguiat Z, Tabary T, Maizières M, Bernard P. Rituximab treatment of severe pemphigus: Long-term results including immunologic follow-up. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:623-9. [CrossRef]
23. Cianchini G, Lupi F, Masini C, et al. Therapy with rituximab for autoimmune pemphigus: Results from a single-center observational study on 42 cases with long-term follow-up. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:617-22. [CrossRef]
24. Kasperkiewicz M, Eming R, Behzad M, et al. Efficacy and safety of rituximab in pemphigus: experience of the German Registry of Autoimmune Diseases. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012;11. [Epub ahead of print]
25. Bystryn JC, Jiao D, Natow S. Treatment of pemphigus with intravenous immunoglobulin. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:358-63. [CrossRef]
26. Bystryn JC, Jiao D. IVIg selectively and rapidly decreases circulating pathogenic autoantibodies in pemphigus vulgaris. *Autoimmunity* 2006; 39: 601-7. [CrossRef]
27. Engineer L, Bhol KC, Ahmed AR. Analysis of current data on the use of intravenous immunoglobulins in management of pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:1049-57. [CrossRef]
28. Rutter A, Luger TA. High-dose intravenous immunoglobulins: an approach to treat severe immune-mediated and autoimmune diseases of the skin. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:1010-24. [CrossRef]

29. Ishii N, Hashimoto T, Zillikens D, et al. High-dose intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy in autoimmune skin blistering diseases. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010;38:186-95. [\[CrossRef\]](#)
30. Gürcan HM, Jeph S, Ahmed AR. Intravenous immunoglobulin therapy in autoimmune mucocutaneous blistering diseases: a review of the evidence for its efficacy and safety. *Am J Clin Dermatol* 2010;11:315-26. [\[CrossRef\]](#)
31. Amagai M, Ikeda S, Shimizu H, et al. A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:595-603. [\[CrossRef\]](#)
32. Rutter A, Luger TA. High-dose intravenous immunoglobulins: an approach to treat severe immune-mediated and autoimmune diseases of the skin. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:1010-24. [\[CrossRef\]](#)
33. Guillaume JC, Roujeau JC, Morel P, et al. Controlled study of plasma exchange in pemphigus. *Arch Dermatol* 1988;124:1659-63. [\[CrossRef\]](#)
34. Schmidt E, Zillikens D. Immunoabsorption in dermatology. *Arch Dermatol Res* 2010;302:241-53. [\[CrossRef\]](#)
35. 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. [\[CrossRef\]](#)
36. Sethy PK, Khandpur S, Sharma VK. Randomized open comparative trial of examethasone-cyclophosphamide pulse and daily oral cyclophosphamide versus cyclophosphamide pulse and daily oral prednisolone in pemphigus vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009;75:476-82. [\[CrossRef\]](#)
37. Sigal SH, Tomaszewski JE, Brooks JJ, et al. Carcinosarcoma of bladder following long-term cyclophosphamide therapy. *Arch Pathol Lab Med* 1991;115:1049-51.
38. Werth VP, Fivenson D, Pandya AG, et al. Multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial of dapsone as a glucocorticoid-sparing agent in maintenance-phase pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 2008;144:25-32. [\[CrossRef\]](#)
39. Smith TJ, Bystryk JC. Methotrexate as an adjuvant treatment for pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol* 1999;135:1275-6. [\[CrossRef\]](#)
40. Mignogna MD, Fortuna G, Leuci S, et al. Adjuvant triamcinolone acetonide injections in oro-pharyngeal pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:1157-65. [\[CrossRef\]](#)
41. Murrell DF, Dick S, Ahmed AR, et al. Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:1043-6. [\[CrossRef\]](#)
42. Abasq C, Mouquet H, Gilbert D, et al. ELISA testing of anti-desmoglein 1 and 3 antibodies in the management of pemphigus. *Arch Dermatol* 2009;145:529-35. [\[CrossRef\]](#)
43. Anand V, Khandpur S, Sharma VK, Sharma A. Utility of desmoglein ELISA in the clinical correlation and disease monitoring of pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;8. [Epub ahead of print]
44. Daneshpazhooh M, Chams-Davatchi C, Khamesipour A, et al. Desmoglein 1 and 3 enzyme-linked immunosorbent assay in Iranian patients with pemphigus vulgaris: correlation with phenotype, severity, and disease activity. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:1319-24. [\[CrossRef\]](#)
45. Clay T, Pandya AG. Minimizing complications in autoimmune blistering diseases. *Dermatol Clin* 2011;29:577-83. [\[CrossRef\]](#)
46. James WD, Berger TG, Elston DM. *Andrew's Diseases of the Skin Clinical Dermatology*. Canada, Saunders Elsevier, 2006; 459-78.
47. 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. [\[CrossRef\]](#)
48. Morrison LH. Therapy of refractory pemphigus vulgaris with monoclonal anti-CD20 antibody (rituximab). *J Am Acad Dermatol* 2004;51:817-9. [\[CrossRef\]](#)