



## *Pemfigus vulgaris* tedavisinde yenilikler

### Improvements in the treatment of *Pemfigus vulgaris*

Müge Güler Özden\*, Ahmet Yaşar Turanlı

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

#### MAKALE BİLGİLERİ

##### Makale geçmişi

Geliş tarihi : 08 / 07 / 2011

Kabul tarihi : 15 / 11 / 2011

##### \* Yazışma Adresi:

Müge Güler Özden  
Ondokuz Mayıs Üniversitesi,  
Tıp Fakültesi,  
Dermatoloji Anabilim Dalı,  
Samsun, Türkiye  
e-posta: mgulerozden@hotmail.com

##### Anahtar Kelimeler:

Büllöz hastalıklar  
Pemfigus  
*Pemfigus vulgaris*  
Tedavi

##### Keywords:

Bullous diseases  
Pemphigus  
*Pemphigus vulgaris*  
Treatment

#### ÖZET

*Pemfigus vulgaris* mortalitesi, tedavi edilmediğinde % 90'a kadar ulaşabilmektedir. Bu yüksek mortalite oranı sistemik kortikosteroidlerin kullanılmaya başlanmasıyla belirgin olarak düşmekle birlikte, şiddetli yan etkiler ve dirençli olguların varlığı nedeniyle adjuvan tedavi kullanımı hemen her zaman gerekmektedir. Son yıllarda pemfigus tedavisinde yeni bir yön vermeyi amaçlayan çok fazla çalışma yayınlanmaktadır. Amaçlanan, ölümcül sonuçları olmayan yan etkilere sahip, düşük dozda kullanılabilen ve uzun süre remisyon sağlayan tedavi seçenekleri bulmaktır. Sistemik steroidler hızlı remisyon sağlamaları nedeniyle halen ilk tedavi seçeneğidir. Ancak bu tedavinin yan etkileri oldukça fazladır ve dozu azaltabilmek amacıyla bir çok toksik yan etkilere sahip adjuvan tedavi eklenmesine gerek duyulmaktadır. Son yıllarda pemfigus tedavisine yeni bir yön veren yeni tedaviler; intravenöz immünglobulin (IVIg), plazmaferez, immünoadsorbsiyon (İA), ekstrakorporal fotokemoterapi (EKP), rituksimab, tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) inhibitörleri (infliximab ve etanercept), kolinerjik agonistler, desmoglein 3 peptitleri ve KC706 gibi deneysel ajanlardır.

*J. Exp. Clin. Med., 2013; 30: S1-S8*

#### ABSTRACT

The mortality of *Pemphigus vulgaris* can reach up to 90% when it is not treated. Although this ratio has declined together with the use of systemic corticosteroids, there is almost always a need to administer adjuvant treatment because of severe adverse effects and resistant cases. There are many publishings aiming to find a new way for pemphigus treatment, recently. No side effects that lead to fatal results and low-dose treatment with long-term remission have become the issue to find. Systemic steroids due to provide fast remission is still the first treatment option. However, depending on the dose and time, side effects are too much. Therefore, almost always an adjuvant treatment is needed to reduce the dose which have many toxic side effects. Pemphigus treatments giving a new direction in recent years are, intravenous immunoglobulin, plasmapheresis, immunoadsorption, extracorporeal photochemotherapy, rituximab, tumor necrosis factor alpha inhibitors (infliximab and etanercept), cholinergic agonists and experimental agents such as desmoglein 3 peptides and KC706.

*J. Exp. Clin. Med., 2013; 30: S1-S8*

© 2013 Omu

### 1. Giriş

*Pemfigus vulgaris* (PV) tedavi edilmediğinde, mortalite % 60 hatta 90'a kadar ulaşabilmektedir (Jablonska ve ark., 1970; Bystryń ve Rudolph, 2005a). Sistemik kortikosteroidlerin kullanılmaya başlanmasıyla birlikte bu oran % 5-9,2 arasına inmiş olmakla birlikte günümüz tıbbında en önemli sorun bu tedaviyi alanlarda ortaya çıkan morbidite ve mortalite olmuştur (Chams-Davatchi ve ark., 2007; Risser ve ark., 2009). Kaldı ki mortaliteyi düşüren tek faktör steroid tedavisi

değildir. Hastaların erken aşamada tanı alıyor olmasının ve günümüzdeki etkin antibiyotiklerle pemfigustan ölümlerin en önemli nedeni olan sekonder enfeksiyonların daha iyi kontrol edilebilmesinin rolü de unutulmamalıdır (Chams-Davatchi ve ark., 2007).

Bu nedenle yan etkileri azaltacak ve az dozla uzun süre remisyon sağlayacak tedaviyi bulmak günümüzde en önemli konu haline gelmiştir. Yeni tedavilerin aranmasında bir diğer neden, bazı hastalarda yüksek steroid dozlarına rağmen

hastalığın direnç göstermesi ve dozun azaltılmasına imkan vermemesidir.

### Klasik tedaviler

PV tedavisinin ilk amacı remisyon gelişimini sağlamaktır. Tedavinin idame süreci ara sıra çıkan az sayıda bül varlığı, kabul edilebilir bir durum olup, bu yaklaşım aynı zamanda hastanın gerekenden fazla tedavi edilmediğinin de bir işaretidir (Herbst ve Bystry, 2000). Ancak nihai amaç tam remisyon gelişimini sağlamak ve tedaviyi kesmek olmalıdır. Yapılan bir çalışmada tanı konulduktan 2, 5 ve 10 yıl sonraki tam remisyon oranları sırasıyla % 25, % 50 ve % 75 olarak bildirilmiştir (Herbst ve Bystry, 2000). Hızlı remisyon sağlaması ve güçlü etkinlik nedeniyle sistemik steroidler halen ilk tedavi seçeneğidir. Ancak kullanılan doz ve zamana bağlı olarak yan etkileri de oldukça fazladır. Bu nedenle doz azaltmak amacıyla “adjuvan” bir tedavinin eklenmesi, tüm dünyada en çok kabul gören yaklaşımdır. Ancak adjuvan ilaç kullanımının üstünlüğünü gösteren, randomize, kontrollü herhangi bir çalışma da yoktur.

Bugüne kadar yapılan 11 kontrollü çalışmanın 6’sında kortikosteroidlere (KS) immünespresif eklenmiş ancak KS dozunu azaltıcı etkileri dışında ek bir faydaları gösterilememiştir (Chams-Davatchi ve ark., 2007). Prednizon dozu 60 mg/gün den fazla ise 1-2 haftada bir, 20 mg/gün azaltılmalıdır. Prednizon kullanımı 30-60 mg/gün ise doz her 1-2 haftada bir 10 mg/gün azaltılmalı ve 30 mg/gün ve fizyolojik doz aralığında ise 5 mg’lık azaltımlar şeklinde olmalıdır. Fizyolojik doz aralığı olan 5-7,5 mg/gün aralığında verildiğinde ise adrenal bezin fonksiyonlarının yerine gelmesi amacıyla çok daha dikkatli olunmalı, 1 mg’lık azaltımlar sağlanmalıdır. Steroid dozunu azaltmada bir diğer yöntem ise 20-30 mg/güne inildikten sonra alterne doz rejimi uygulamasıdır (Bologna ve ark., 2008). Azaltma hızı klinik yanıtı göre değişebilir (Harman ve ark., 2003). Son yıllarda birçok yazar, tedaviye immünespresif eklerken KS dozunu azaltabilmenin yanında, enfeksiyon riskinin arttığını ve muhtemelen ek bir fayda sağlamadığını düşünerek, yan etki veya kontrendikasyon yoksa KS’leri tek başına kullanmayı tercih etmektedir (Jessop ve Khumalo, 2008).

Adjuvan tedavilerin en önemli özelliği yavaş etkili olmalarıdır (4-6 hafta). En sık kullanılan adjuvan tedavi seçenekleri azatioprin, mikofenolat mofetil, metotreksat, siklofosamid, klorambusil ve siklosporindir. Bu immünespresif ilaçların yanı sıra antiinflamatuvar özellikte

olan altın, dapson, kolşisin ve tetrasiklin gibi ilaçlar da kullanılmaktadır. Ancak bu ilaçların birçoğunda yan etki geliştirme riski vardır ve nadiren, hasta tedaviye direnç de gösterebilmektedir.

Bugüne kadar 8’i randomize, toplam 12 kontrollü çalışmada PV tedavisi incelenmiştir. Bunun dışındaki yayınlar olgu sunumları, geriye dönük çalışmalar veya olgu serileri şeklindedir. KS’lerin uygun dozu, verilme şekli ve kesilme protokolünü inceleyen ise sadece üç çalışma mevcuttur. Bunlardan birincisinde; 45-60 mg/gün düşük doz oral prednizon ile 120-150 mg/gün yüksek doz karşılaştırılmış ve her iki grup arasında remisyon girme süresi veya yan etkiler bakımından bir fark gözlenmemiştir (Ratnam ve ark., 1990). İkinci çalışmada ise Femiano ve ark. (2002) yüksek doz (125 mg/gün) oral prednizonla dönüşümlü intravenöz 20 mg/gün betametazon puls tedaviyi karşılaştırmıştır. Bu çalışmanın sonucunda sadece oral tedavi alanlarda yan etki daha yüksek oranda bulunmuştur. Oral prednizon (başlangıç dozu 80 mg/gün) ve azatioprin ile aylık 300 mg puls oral deksametazon olguların karşılaştırıldığı son çalışmada ise etkinlik, remisyon girme süresi, kümülatif steroid dozu benzerken, yan etki oranı puls tedavide daha yüksek oranda bulunmuştur (Mentink ve ark., 2006).

### Tedavi başarısızlığı

Tedavinin başarısız olarak kabul edilmesi için gerekli olan tanım; 2008 uzlaşma raporunda şu şekilde tanımlanmıştır: “Tek başına 1,5 mg/kg/gün prednizon veya eşdeğeri ile veya 12 hafta 2 mg/kg/gün siklofosamid, 12 hafta 2,5 mg/kg/gün azatioprin, 12 hafta 20 mg/hafta metotreksat veya 12 hafta 3 g/gün mikofenolat mofetil tedavisine rağmen 3 hafta süre ile yeni lezyon çıkması, eski lezyonların devamı veya eski lezyonların ilerlemesi tedavi başarısızlığı olarak kabul edilebilir” (Murrell ve ark., 2008).

Adjuvan tedavilerden herhangi biri ile birlikte veya tek başına 1,5 mg/kg/gün prednizon eşdeğeri ile 3 haftalık tedaviye rağmen veya 2 mg/kg/gün siklofosamid ile 12 haftalık; 2,5 mg/kg/gün azatioprin (eğer tiyopürin s-metiltransferaz seviyesi normal ise) ile 12 haftalık; 20 mg/hafta metotreksat ile 12 haftalık; 3 gr/gün mikofenolat mofetil ile 12 haftalık tedaviye rağmen var olan lezyonların iyileşmeye başlamaması, lezyonların ilerlemeye devam etmesi veya yeni lezyonların çıkmaya devam etmesi durumu tedavi başarısızlığı olarak kabul edilebilir.

**Tablo 1.** Pemfigus tedavisinde kullanılan ilaçların tedavi dozları

Tedavi	İlaç	Veriliş yolu	Doz
Standart tedavi	Prednizon	oral	1 mg/kg/gün (genellikle 60-80 mg/gün)
Agresif tedaviler	Azatioprin	oral	2-4 mg/kg/gün (genellikle 50-200 mg/gün)
	Mikofenolat mofetil	oral	1-3 gr/gün
	Siklosporin	oral	5mg/kg/gün
Yeni tedaviler	IVIG	iv infüzyon	2 gr/kg 2-5 gün (400 mg/kg/gün 5 gün veya 500 mg/kg/gün 4 gün)
	Plazmaferez		Başlangıçta haftada 1-2 gün
	Immünoadsorbsiyon		Başlangıçta arka arkaya 3-4 gün, sonrasında haftada bir veya 4 haftada bir gün
	EKP		Ayda 2 gün
Biyolojik tedaviler	Etanersept	sk enjeksiyon	50 mg/hafta
	İnfliksımab	iv infüzyon	5 mg/kg/siklus
	IV1g	iv infüzyon	2g/kg/siklus
	Ritüksımab	iv infüzyon	375 mg/kg/m2/hafta, 4 hafta veya 1. ve 15. gün 1.000 mg

\*sk: subkutanöz; iv: intravenöz

### Yeni tedaviler

Son yıllarda pemfigus tedavisine yeni bir yön vermeyi amaçlayan çok fazla çalışma yayınlanmaktadır. Bu amaçla incelenen ve kullanılmaya başlanan yeni tedaviler; intravenöz immünglobulin (IVIg), plazmaferez, immünoadsorbsiyon (IA), ekstrakorporeal fotokemoterapi (EKP), rituksimab, tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) inhibitörleri (inflksimab ve etanercept), kolinerjik agonistler, dezmoglein 3 peptitleri ve KC706 gibi deneysel ajanlardır (Tablo 1).

### İntravenöz immünglobulin

PV tedavisinde etkili olduğu gösterilen ilk biyolojik ajandır. Binlerce donöre ait plazmadan elde edilir. Yüksek oranda IgG ve otoantijenler, patojenler ve yabancı antijenlere karşı antikörler içerir (van Schaik ve ark., 1994). Giderek artan bir oranda PV tedavisinde kullanılır olmuştur. IVIg kullanımının, pahalı bir tedavi olması ve toksik potansiyeli nedeniyle standardize edilmesine gereksinim vardır. Her siklusun maliyeti yaklaşık 10.000 dolardır. Amerika'da toplam yedi farklı formülasyon lisanslı olarak satılmaktadır ve bu formülasyonlar arasında immünglobulin (IgA), şeker, tuz içeriği gibi farklılıklar vardır. Ürün seçerken, anafaksi riski nedeniyle IgA içeriği en az olanı tercih edilmelidir. Bu yan etki potansiyeline rağmen ciddi yan etki görülme oranı % 1'den az olmuştur (Jolles ve ark., 2005). Hastaya verilen her tedavi bir siklus olarak kabul edilir ve bir siklusda verilmesi gereken toplam IVIg dozu 2 gr/kg'dır. Bu toplam doz 2-5 gün boyunca uygulanır. Örneğin 400 mg/kg/gün, 5 gün boyunca veya 500 mg/kg/gün 4 gün boyunca verilebilir. Tedavi süresini kısaltmak tedavi maliyetlerini ve hasta uyumunu artırsa da, yan etki gelişme riskini artırmaktadır. Genelde aktif hastalığı hızla düzeltmek amaçlandığında her iki haftada bir veya aylık olarak verildikten sonra giderek artan aralıklarla uzun yıllar boyunca kullanılmaktadır. Pemfigus antikörlerinde oldukça hızlı ve seçici bir düşme sağlar. Bir haftalık tedavi sonrasında, antikör titresinin % 70 oranında azaldığı gösterilmiştir (Green ve Bystry, 2008).

Yüksek doz steroid ve immünosupresif kullanımında bile bu oran üç haftanın sonunda sadece % 16'dır. Antikör titresindeki düşme, fiziksel olarak plazmaferez yapılması kadar hızlıdır (Nagasaka ve ark., 2008). Literatürde hem PV'de hem de P. foliaceus'da hızlı bir klinik cevap alındığı ve steroid dozunu azalttığı gösterilmiştir. Ancak yanıt alınamayan hastalar da olmuştur.

IVIg ile birlikte azatioprin veya siklofosamid gibi bir sitotoksik ilacın tedaviye eklenmesi, pemfigus antikörlerinde daha hızlı ve sabit bir düşme sağlamıştır. IVIg etkinliğini artırmak için; aylık yerine iki haftada bir uygulama yapılması, "rebound" fenomenini önlemek amacıyla siklofosamid veya azatioprin gibi sitotoksik bir ilacın tedaviye eklenmesi önerilebilir. IgA eksikliği, migren, kardiyak veya renal hastalığı olanlarda yan etki gelişme riski daha yüksektir. Tedaviye başlamadan önce serum Ig düzeylerine bakılmalıdır. IgA eksikliği anafaksi gelişimi açısından oldukça önemlidir. Hepatik, renal fonksiyonlar, dolaşan immün kompleksler de tedavi öncesi tetkik edilmelidir (Bystry ve Rudolph, 2005b; Prajapati ve Mydlarski, 2008). İnfüzyon öncesi nonsteroidal antiinflamatuvar ve antihistaminik kullanımı, infüzyonla ilişkili yan etkileri azaltabilir. Bu türlü yan etkiler infüzyonun yavaşlatılması veya geçici olarak durdurulması ile kolaylıkla geriler. İnfüzyondan 2-3 gün sonra gelişebilen aseptik

menenjit antiinflamatuvarlardan fayda götür ve kendiliğinden gerileyen bir tablodur (Bystry ve Rudolph, 2005b).

Daha ciddi yan etkiler oldukça nadirdir. Anafaksi, tromboz ve felç, renal fonksiyon kaybı, enfeksiyon, hemoliz, alta yatan kalp hastalığının kötüleşmesi ve şiddetli baş ağrısı bugüne kadar bildirilen yan etkilerdir. Çok fazla insana ait plazmadan elde edilmesi nedeniyle enfeksiyon bulaşma potansiyeline rağmen, bugüne kadar HIV veya "jakob-creutzfeld" (subakut süngerimsi ensefalopati) gibi bir enfeksiyona rastlanmamıştır. Geçmiş yıllarda IVIg ile bulaştığı düşünülen HCV enfeksiyonu, gelişen üretim teknolojileri sayesinde artık görülmemektedir (Bystry ve Rudolph, 2005b).

2002 yılında Kanada Ulusal Sağlık Sigorta (Medicare) Programı tarafından alınan karar ile başarısız geleneksel tedavi, klasik tedavilerin kontrendike olduğu durumlar, klasik tedavilerle yeterince kontrol altına alınamayan hızlı ve ilerleyici hastalık varlığı ve klasik tedavilere bağlı yan etki gelişmesi (özellikle IVIg için eklendi) endikasyon nedenleri olarak belirlenmiştir (Mydlarski ve ark., 2006; Murrell ve ark., 2008). Bugüne kadar sadece bir randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışma Japonya'da Pemfigus Çalışma grubu tarafından yapılmış ve sonuçları 2009 yılında yayınlanmıştır (Amagai ve ark., 2009). 20 mg/günün üzerinde prednizona yanıt vermeyen hastaların alındığı bu çalışmada 400 mg/kg/gün IVIg tedavisinin plaseboya göre anlamlı olarak etkili ve oldukça güvenilir bir tedavi seçeneği olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma, tasarımı oldukça iyi düzenlenmiş, kanıt düzeyi yüksek bir çalışma olması ve klinik düzelmenin yanında immünolojik düzelmeyi de göstermesi açısından oldukça önemli bilgiler sunmaktadır (Amagai ve ark., 2009).

### Plazmaferez

Bir hücre ayırıcı yardımı ile plazmanın kandan ayrılması ve uygun plazma ve kan hücrelerinin hastaya geri verilmesi işlemidir. İşlem sonucunda patojenik PV antikörleri vücuttan uzaklaştırılmış olur. Çok merkezli bir çalışmada steroide ek olarak, plazmaferez yapılmasının ek bir fayda getirmediği gösterilse de toplam 28 hastayı içeren bir vaka serisinde, 18 hastada tam remisyon 6'sında ise kısmi düzelmeye saptanmıştır. Plazmaferez tedavisi sonrasında hastalığın rebound etkisi nedeniyle alevlenmesi sorunu nedeniyle, beraberinde sitotoksik bir ilaç (siklofosamid veya azatioprin) kullanımının oldukça faydalı olduğu gösterilmiştir. Sistemik enfeksiyon, akut hepatit, trombositopeni, anemi, hipokalsemi, bulantı, baş dönmesi, ürtiker, ateş ve hipotansiyon gibi yan etkileri vardır. Halen rutin olarak önerilmemektedir. Sadece zor vakalarda steroid veya immünosupresanlarla kombine edilerek kullanılması önerilir (Tan-Lim ve Bystry, 1990; Roujeau ve ark., 1993; Turner ve ark., 2000; Prajapati ve ark., 2008).

### İmmünoadsorbsiyon

İmmünoadsorbsiyon (İA), hastanın plazması bir adsorban sütundan geçirilerek, dolaşan immün kompleksler ve IgG'den arındırıldıktan sonra filtre olan plazmanın hastaya geri verilmesi işlemidir. Dört vaka serisi ve iki olgu sunumu ile İA'un dirençli PV'de etkili olduğu gösterilmiştir (Eming ve Hertl, 2006; Shimanovich ve ark., 2006). Plazmaferez ve IVIg tedavilerinden elde edilen bilgilere dayanarak bu tedavinin de bir immünosupresifle kombine edilmesi daha uygundur. İA ile birlikte immünosupresif tedavi almaya de-

vam eden olgularda klinik cevap çok daha iyi olmuş ve tüm çalışmalarda klinik düzelmeye paralel olarak desmoglein spesifik IgG otoantikörleri de hızla azalmıştır. Yayınlanan son bir olgu serisinde ise İA ile rituksimab birleşiminin uzun remisyona sağladığı gösterilmiştir. Bu seride, rituksimab alan 7 hastanın 3'ünde İA kesildiğinde hemen relaps olduğu gözlenmiştir (Shimanovich ve ark., 2008).

Son yıllarda antijen spesifik İA yapılmasına yönelik deneysel çalışmalar önem kazanmıştır. Bugüne kadar sadece pemfigus gestasyones serumunda tip XVII kollajen/BP180'e yönelik olarak gerçekleştirilen İA, deneysel olarak gösterilebilmiştir (Bhol ve ark., 1995). Literatürdeki uygulamaların hemen hepsi klasik tedavilere yanıt alınmadığında veya yan etkiler nedeniyle ve sıklıkla IVIg gibi bir alternatif tedavi denendikten sonra uygulanması yönündedir. Randomize kontrollü bir çalışma yoktur.

### Ekstrakorporeal fotokemoterapi

Son yıllarda kronik graft-versus-host, sistemik skleroderma, *pemfigus vulgaris*, lupus eritematosus ve hatta şiddetli atopik dermatitte başarıyla kullanılan bir tedavi seçeneği olmuştur. Ekstrakorporeal fotokemoterapi (EKP), lökoferez işlemi sonrasında hastanın periferik kanında bulunan beyaz kürelerine, ekstrakorporeal olarak 8-metoksipisorolen (8-MOP) ve ultraviyole A (UVA) uygulanması işlemidir. Bu yolla fotokemoterapi direkt olarak hedef hücreleri olan patojen lökositlere uygulanmış olur (Edelson, 1999). Bu işlemde öne sürülen etki mekanizması, immünsistemi düzenleyen T lenfositlerin veya B lenfositlerde patojenik otoantikör üretiminin inhibisyonudur. Literatürde az sayıda olgu sunumu ve iki olgu serisi vardır (Rook ve ark., 1990; Liang ve ark., 1992). Bu yayınlarda tedavi edilen hastaların tümünde -bir hasta dışında- klinik düzelmeye gösterilmiş ve infüzyon sonrası ateş, baş ağrısı, eritem ve kateterden kaynaklanan enfeksiyonlar dışında ciddi bir yan etki bildirilmemiştir. Fotoferez sonrasında UVA'ya maruz kalan lenfositlerde, DNA onarım oranı değişmez ve tedavi fırsatçı enfeksiyon sıklığını da artırmaz (Van Iperen ve ark., 1997; McKenna ve ark., 2006). Düzelmeye genellikle 6 siklus sonunda gerçekleşir. Hastaların birçoğunda immünsupresif tedavi dozu azaltılarak kesilebilmiştir. Sadece klasik tedavilere yanıt alınmadığında yapılması düşünülmelidir. Pemfigus foliaceus tedavisinde ise faydalı olmadığı bildirilmiştir. Pahalıdır ve gelişmiş donanım ve eğitimli personele ihtiyaç vardır (Russo ve Mullen, 2001).

### Ritüksimab

PV patogenezinde hem B hem de diğer immünite hücrelerinin kontrol ve düzenlerinde bir bozulma söz konusu olmakla birlikte asıl etken patojenik antikör üreten B hücreleridir (Schmidt ve ark., 2006). Ritüksimab (RTX), selektif olarak pre-B ve olgun B lenfositleri hedefleyen, fare Fab ve insan Fc kısmı içeren, şimerik yapıda bir monoklonal IgG1 anti-CD20 antikörüdür (El Tal ve ark., 2006). Dolaşan B hücrelerini ve bu hücrelerin antikör üreten plazma hücrelerine dönüşümünü baskılar. Bu antikör, CD20 antijeni içermeyen kök hücrelerini veya plazma hücrelerini etkilemez. Romatoid Artrit ve B hücreli lenfoma tedavisinde FDA onayı almıştır. Literatürde ritüksimab'ın PV tedavisinde etkili olduğunu gösteren çok sayıda olgu sunumu mevcuttur (Hertl ve ark., 2008). 2007 yılında yayınlanan geniş bir seride, 21 olgunun 18'inde tek siklus tedaviden üç ay sonra

tam remisyona sağlandığı bildirilmiştir (Joly ve ark., 2007). Son yayınlar, diğer tedavilere dirençli pemfigus hastalarının % 50'sinde kesin bir kür sağladığı yönündedir. Bu hastaların büyük bir çoğunluğunda beraber kullanılan immünsupresan ilaç dozunda önemli bir azalma sağlanmıştır (Ahmed ve ark., 2006). Yayınların hemen hepsinde çok iyi sonuçlara rağmen, İA ve RTX birleşiminin incelendiği bir çalışmada, 7 olgunun 3'ünde iyi yanıt alınamaması da dikkat çekicidir. Bu noktada yazarların sadece başarılı olguları yayınladığı şüphesi de akılda tutulmalıdır (Virgolini ve Marzocchi, 2004; Schmidt ve ark., 2006). RTX aynı zamanda IVIg ile birlikte kullanılmış ve etkili bulunmuştur. Bu çalışmada amaçlanan, IVIg vererek sistemik enfeksiyon gelişmesini engellemektir. Sonuçta herhangi bir yan etki gözlenmediği gibi, tedavi oldukça etkili olarak 11 hastanın 9'unda 22-37 ay süren tam remisyona sağlamıştır (Ahmed ve ark., 2006).

RTX, non-hodgkin lenfoma tedavisinde 500.000'den fazla hastada kullanılmıştır. İnfüzyonla ilişkili yan etkiler dışında, fırsatçı enfeksiyon gibi yan etki oranı oldukça nadirdir (Ahmed ve ark., 2006). Ancak büllöz hastalıklar nedeniyle tedavi edilen olgularda pnömoni, bakteriyemi ve sepsis gibi ciddi enfeksiyonlar RTX tedavisinin en önemli yan etkileridir. Literatürdeki yayınların tamamına bakıldığında ciddi enfeksiyon gelişimi, olguların neredeyse üçte birinde görülmektedir. Bu nedenle geleneksel immünsupresiflerle RTX'a ait enfeksiyon gelişme riskini de karşılayacak randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Şu andaki bilgilerle, sadece en az 3 ay süre ile iki farklı standart tedavi protokolüne yanıt alınamayan hastalarda kullanılması önerilmektedir. Oldukça pahalıdır ve uzun dönem yan etkileri de bilinmemektedir. RTX kullanırken beraber verilen immünsupresifler olabildiğince erken kesilmelidir. İmmünsupresifleri daha erken kesebilmek için otoantikör düzeylerinin takibi de oldukça faydalı bir yaklaşımdır (Pardo ve ark., 2005; Schmidt ve ark., 2006).

### Tümör nekrozis faktör-alfa inhibitörleri

Literatürde dirençli PV'de infliksimab ve etanersept'in etkili olduğunu gösteren olgu sunumları mevcuttur (Jacobi ve ark., 2005). Bu olgulardan birinde tedaviye yanıt alınamayan hastaya 100 mg/gün azatioprin ve 30 mg/gün prednizona ek olarak haftada iki kez etanersept subkutan olarak uygulanmış ve oldukça iyi ve hızlı bir yanıt alınmıştır. İnfliksimab ilk olarak 2005 yılında, tüm klasik tedavi seçeneklerinin, IVIg ve plazmaferezden denendiği ancak yanıt alınmadığı bir hastada verilmiş ve tek başına 5 infüzyon sonrasında dramatik bir düzelmeye sağlamıştır. Ancak 13. infüzyondan sonra yeniden yaygın lezyonlar ortaya çıkmıştır (Jacobi ve ark., 2005). Yine aynı yıl, infliksimab bir başka dirençli PV olgusunda immünsupresif ve steroid tedavisine ek olarak verilmiş ve yine bir hafta gibi kısa bir süre içinde oldukça iyi yanıt alınmıştır. Bu hastada antikör gelişimini önlemek için immünsupresif tedaviye devam edilmesine rağmen 4 ay sonra relaps gözlenmiştir. Bugüne kadar ciddi bir yan etki gözlenmemişse de, Marakli ve ark. infliksimab kullanımına bağlı olarak gelişen bir dermatitis herpetiformis olgusu bildirmişlerdir (Marakli ve ark., 2008). Her iki ajan için de şu anda klinik çalışmalar yürütülmektedir ve etanersept için Stanford Üniversitesinde yürütülen Faz II klinik çalışma Kasım 2007'de tamamlanmıştır. Ancak tüm bu klinik çalışmalar yürütülürken Ocak 2009'da yayınlanan



bir psoriasis vulgaris olgusunda, etanersept kullanımı ile PV tetiklenmesi oldukça dikkat çekicidir (Daulat ve ark., 2009). TNF- $\alpha$  inhibitörlerinin pemfigus tedavisindeki etkinliği henüz randomize kontrollü bir çalışmada gösterilememiş olmakla birlikte yapılan in vivo ve in vitro deneysel çalışmalar oldukça faydalı olacağı görüşünü desteklemektedir. Şu andaki görüş, dirençli veya şiddetli PV’de hızlı bir kontrol sağlamak veya standart immüno-supresiflerin etkili olabilmesi için yeniden bir baskılama sağlamak konularında faydalı olacağı yönündedir (Tablo 1) (Berookhim ve ark., 2004; Lin ve ark., 2005).

### Dapson

Dapson, immüno-supresif olmayan immüno-modulator bir ilaçtır (Zhu ve Stiller, 2001). Uzun yıllar lepra ve dermatitis herpetiformis ile birlikte pemfigusta da kullanılan ve etki mekanizması bilinmeyen bu ilaç, son yıllarda otoimmün hastalıklarda tekrar gündeme gelmiştir. 2008 yılında bu konuda oldukça önemli bir çalışma yayınlanmıştır. Werth ve ark. (2008) tarafından yapılan bu çift kör, randomize ve plasebo kontrollü çalışmada dapson, prednizon dozu 15 mg/günün altına indirilemeyen olgularda 3. basamak adjuvan olarak kullanılmıştır. Bu çalışma sadece idame tedavisi alan hastaları incelemesi açısından da tektir. Bu çalışmada Dapson oldukça iyi tolere edilmiş ve steroid dozunu güvenle azalttığı gösterilmiştir.

### Kolinerjik agonistler

Patogeneze yönelik olarak yapılan çalışmalarda akantolitik süreç sırasında asetilkolin ve reseptörlerinin rol oynadığı ve kolinerjik reseptörlerin stimülasyonu ile PV IgG’leri ile indüklenen akantolizin kontrol altına alındığı daha önce gösterilmiştir (Nguyen ve ark., 2004). Ayrıca bu konuda saptanan bir diğer önemli bulgu ise pemfigus hastalarının yaklaşık % 85’inde asetilkolin reseptörlerine karşı antikör tespit edilmesi olmuştur (Nguyen ve ark., 1998). Bu doğrultuda bugüne kadar iki klinik çalışma yapılmış ve 6 olgudan oluşan bir seride, kolinerjik agonist olan pyridostigmin bromid (Mestinon®) ile 3 olguda (% 50) çok iyi, 2 olguda iyi klinik cevap alındığı gösterilmiştir (Grando, 2004). Bir diğer çift-kör, plasebo kontrollü çalışmada ise % 4’lük pilokarpin jel kullanılan lezyonlarda epitelizasyon indeksinde anlamlı olarak daha yüksek sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir (Iraji ve Yoosefi, 2006). Kolinerjik agonistlerin kullanımı ümit vaat etmekle birlikte bu konuda daha fazla klinik çalışma yapılması gereklidir.

### Lazer

Bu konuda yapılan kontrollü bir çalışma olmamakla birlikte, bir P. vulgaris ve bir P. vejetans olgusunda prednizon, azatioprin ve etanersept tedavisine ek olarak çeşitli antibiyotikler ve 10-20 mg/gün asitretin tedavisine rağmen yüz bölgesinde gerilemeyen hiperkeratotik lezyonları, karbondioksit lazerle tedavi edilmiş ve oldukça iyi yanıt alınmıştır (Lin ve ark., 2005).

### Topikal tedaviler

Lezyonlarda ikincil enfeksiyon gelişimini önlemek ve ağrıyı azaltmak amacıyla antibiyotikli pomat veya yağlar kullanılabilir ancak adeziv bantların deriye temas etmemesine

özen gösterilmelidir (Ikeda ve ark., 2003). Özellikle dirençli kutanöz lezyonlarda ve oral ülserasyonlarda, topikal steroid uygulaması ve intralezyonel steroid enjeksiyonları iyileşmeyi hızlandıran ve sistemik steroid ihtiyacını azaltan klasik yaklaşımlardır. Ayrıca oral tutulumu olan PV hastalarında özellikle sekonder kandidal enfeksiyondan korumak ve ülser iyileşmesini hızlandıracak ağız bakımının (antifungal ve antiseptikli gargaralar) önemi de unutulmamalıdır. Literatürde yeni topikal ajanların kullanıldığı üç çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda kolinerjik agonist olan pilokarpin, epidermal büyüme faktörü (EBF) ve gümüş içerikli yara örtüleri kullanılmıştır. Pilokarpin jelin test edildiği çalışmada, 3 PV hastasına ait 64 lezyon % 4’lük pilokarpin jel ile tedavi edilmiş ve epitelizasyon indeksleri plaseboya göre belirgin oranda yüksek bulunmuştur (Iraji ve Yoosefi, 2006). EBF ve gümüş içerikli yara örtüsü kullanılan her iki çalışmada da topikal tedavi ile erozyon iyileşmesi daha hızlı olmuştur (Tabrizi ve ark., 2007; Wu ve ark., 2009).

### Diğer deneysel tedaviler

CD4+ T lenfositlerin inaktivasyonu yolu ile anti-dezmoglein-3 antikörlerini baskılayan intravenöz dezmoglein-3 peptitleri geliştirilmiştir (Anhalt ve ark., 2005). PI-0824 olarak adlandırılan bu peptidin faz 1 klinik çalışmasında alınan sonuçlar ümit verici olmakla birlikte 2 intravenöz infüzyon sonrasında anti-dezmoglein 3 antikör titrelerinde önemli bir değişiklik elde edilememiştir (Anhalt ve ark., 2005). Bir diğer yeni tedavi ise KC706’dır. KC706 allosterik p38 mitojen aktive protein kinaz inhibitörüdür (p38MAPK). Deneysel bir çalışmada bu p38 MAPK inhibisyonunun bül oluşumunu önlediği gösterilmiştir (Berkowitz ve ark., 2006). Çok yakın zamanda KC706’nın etkinlik ve güvenilirliğini inceleyen klinik çalışmaların yayınlanması da beklenmektedir.

### Kaspaz ve kalpain inhibitörleri

Anti akantolitik tedavilerin bir diğeri de kaspaz ve kalpain inhibitörleridir. Kaspaz 3’ün, hücrenin apoptozisle birlikte yıkımı sırasında anahtar rol oynadığı gösterilmiştir. Kalpainler ise tümör oluşumu sırasında plazma membran permeabilitesini artıran proteinlerdir. Her iki ajan da keratin ve doku organ kültürlerinde deneysel olarak akantolizi durdurmaktadır (Frusic-Zlotkin ve ark., 2005).

### Takip önerileri

Remisyon sağlandığında hastalığı kontrol altında tutacak minimum dozu bulmak için idame tedavisine devam edilmelidir. Amaç, büllöz lezyonları kabul edilebilir bir oranda tutmak olmalıdır ve hastalar tedavi aldıkları süre boyunca düzenli olarak kontrol edilmelidir. Eğer uzun süreli bir klinik remisyon sağlandıysa tedavi kesilebilir. Bu karar klinik olmakla birlikte, lezyonun kenarından ve lezyonsuz bölgeyi de içerecek şekilde alınan örnek olmasına dikkat edilerek, direk immünfloresan boyamanın negatif çıkmasının relaps şansını azalttığı bilinmelidir. Direk immünfloresan (DİF) negatif olduğunda relaps riski % 13-27, pozitif olduğunda ise % 44-100 arasındadır. İndirek İF pozitifliğinde ise bu oran % 57 olarak bulunmuştur. Nadiren, tüm tedavi boyunca ve remisyondayken DİF boyamaları pozitif olan hastaların var olabileceği de unutulmamalıdır (Küçüköğlü ve Babuna, 2008).

## 2. Sonuç

Pemfigus tedavisinde halen ilk tedavi seçeneği kortikosteroidler olmakla birlikte bu tedavinin yarattığı morbidite oldukça fazladır (Ikeda ve ark., 2003; Demirçay, 2005; Küçükoglu ve Babuna, 2008). Geleneksel immüsupresifler ve antiinflamatuvarlar da hayatı tehdit eden yan etki profiline sahiptir. Son yıllardaki genel yaklaşım günümüzde pemfigustaki mortalite ve yüksek morbiditelerden sorumlu tutulan en önemli faktör olan yüksek kortikosteroid dozlarının azaltılmasına ve minimal dozla remisyonun sağlanmasına yani optimal dozun bulunmasına yöneliktir. Bu nedenle hastalığın başlangıcında her hasta için standart bir doz yerine hastanın eşlik eden durumları da göz önüne alınarak klinik şiddete göre (örneğin hafif ve orta şiddette tutulumu olanlarda daha düşük, şiddetli ve progresif hastalığı olanlarda daha yüksek dozlarda ve takip sırasında gerekirse remisyon sağlanana kadar kademeli olarak artırılan dozlarda) doz ayarlamaları yapılması giderek ağırlık kazanan bir görüştür. Bu konudaki tartışmalar devam etmekle birlikte, daha önceki yıllarda yaygın olan 120 mg/gün veya daha yüksek bir dozla kontrol edildikten sonra kontrollü bir şekilde azaltılmaya

çalışılması, yerini uygun hastalarda yukarıda anlatılan yaklaşıma bırakmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmaların ışığında Dapson, steroid dozunu azaltmada oldukça fayda sağlayabilen ve üstelik de immüsupresyon yapmayan bir ajan olarak dikkati çekmiştir. Sistemik steroid tedavisine bir immüsupresif eklemekten önce değerlendirilmesi gereken bir tedavidir. Bunun dışında şu anda ülkemizde azatioprin ve onun kullanılmadığı durumlarda endikasyon dışı formunun doldurulması ve Sağlık Bakanlığı'ndan onay alınması işlemlerinden sonra mikofenolat mofetil tedavileri yaygın olarak kullanılan tedavi seçenekleridir. IVIG oldukça güvenli ve etkili olsa da oldukça pahalı olması en önemli dezavantajdır. Diğer yeni tedavi seçeneklerinin ise sadece bazı merkezlerde ve seçilmiş hastalarda kullanılması, şu anda kabul edilen yaklaşımdır. PV patogeneğinde, immün sistem ve otoimmünite araştırmalarının odak noktası haline gelmiştir. Geçtiğimiz yıllarda immüsupresyon ağırlıklı olan tedaviler, yeni patofizyolojik mekanizmaların keşfiyle yeni bir yön kazanmıştır. Bu mantıkla geliştirilen ilk tedaviler oldukça iyi sonuçlar vermiş ve pemfigusun tedavi edilebilir bir hastalık olacağı ümidini doğurmuştur (Mydlarski ve ark., 2006).

## KAYNAKLAR

- Ahmed, A.R., Spigelman, Z., Cavacini, L.A., Posner, M.R., 2006. Treatment of 39 *Pemphigus vulgaris* with rituximab and intravenous immune globulin. *New Engl. J. Med.* 355, 1772-1779.
- Amagai, M., Ikeda, S., Shimizu, H., Iizuka, H., Hanada, K., Aiba, S., Kaneko, F., Izaki, S., Tamaki, K., Ikezawa, Z., Takigawa, M., Seishima, M., Tanaka, T., Miyachi, Y., Katayama, I., Horiguchi, Y., Miyagawa, S., Furukawa, F., Iwatsuki, K., Hide, M., Tokura, Y., Furue, M., Hashimoto, T., Ihn, H., Fujiwara, S., Nishikawa, T., Ogawa, H., Kitajima, Y., Hashimoto, K., Pemphigus Study Group., 2009. A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus. *J. Am. Acad. Dermatol.* 60, 595-603.
- Anhalt, G., Werth, V., Strober, B., 2005. An open-label phase I clinical study to assess the safety of PI-0824 in patients with *Pemphigus vulgaris*. *J. Invest. Dermatol.* 125, 1088-1092.
- Berkowitz, P., Hu, P., Warren, S., Liu, Z., Diaz, L.A., Rubenstein, D.S., 2006. p38MAPK inhibition prevents disease in *Pemphigus vulgaris* mice. *P. Natl. Acad. Sci. USA.* 103, 12855-12860.
- Berookhim, B., Fischer, H.D., Weinberg, J.M., 2004. Treatment of recalcitrant 44. *Pemphigus vulgaris* with tumor necrosis factor alpha antagonist etanercept. *Cutis.* 74, 245-247.
- Bhol, K., Natarajan, K., Nagarwalla, N., Mohimen, A., Aoki, V., Ahmed, A.R., 1995. Correlation of peptide specificity and IgG subclass with pathogenic and nonpathogenic autoantibodies in *Pemphigus vulgaris*: A model for autoimmunity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 92, 5239-5243.
- Bolognia, J.L., Jorizzo, J.L., Rapini, R.P., 2008. *Dermatology*. Lee T Nesbitt Jr. Glucocorticosteroids. Mosby Elsevier, New York, USA. 1925.
- Bystry, J.C., Rudolph, J.L., 2005a. Pemphigus. *Lancet.* 366, 61-73.
- Bystry, J.C., Rudolph, J.L., 2005b. IVI g treatment of pemphigus: How it works and how to use it. *J. Invest. Dermatol.* 125, 1093-1098.
- Chams-Davatchi, C., Esmaili, N., Daneshpazhooh, M., Valikhani, M., Balighi, K., Hallaji, Z., Barzegari, M., Akhyani, M., Ghodsi, S.Z., Seirafi, H., Nazemi, M.J., Mortazavi, H., Mirshams-Shahshahani, M. 2007. Randomized controlled open-label trial of four treatment regimens for *Pemphigus vulgaris*. *J. Am. Acad. Dermatol.* 57, 622-628.
- Daulat, S., Detweiler, J.G., Pandya, A.G., 2009. Development of *Pemphigus vulgaris* in a patient with psoriasis treated with etanercept. *J. Eur. Acad. Dermatol.* 23, 483-484.
- Demirçay, Z., 2005. Developments in the treatment of *Pemphigus vulgaris*. *Türkiye Klinikleri J. Inter. Med. Sci.* 1, 23-24.
- Edelson, R.L., 1999. Sézary syndrome, cutaneous T-cell lymphoma, and extracorporeal photopheresis. *Arch. Dermatol.* 135, 600-601.
- El Tal, A.K., Posner, M.R., Spigelman, Z., Ahmed, A.R., 2006. Rituximab: A monoclonal antibody to CD20 used in the treatment of *Pemphigus vulgaris*. *J. Am. Acad. Dermatol.* 55, 449-459.
- Eming, R., Hertl, M., 2006. Immunoabsorption in pemphigus. *Autoimmunity.* 39, 609-616.
- Femiano, F., Gombos, F., Scully, C. 2002. *Pemphigus vulgaris* with oral involvement: evaluation of two different systemic corticosteroid therapeutic protocols. *J. Eur. Acad. Dermatol.* 16, 353-356.
- Frusic-Zlotkin, M., Pergamentz, R., Michel, B., David, M., Mimouni, D., Brégégère, F., Milner, Y., 2005. The interaction of pemphigus autoimmunoglobulins with epidermal cells: Activation of the fas apoptotic pathway and the use of caspase activity for pathogenicity tests of pemphigus patients. *Ann. NY. Acad. Sci.* 1050, 371-379.
- Grando, S.A., 2004. New approaches to the treatment of pemphigus. *J. Invest. Derm. Symp.* P. 9, 84-91.
- Green, M.G., Bystry, J.C., 2008. Effect of intravenous immunoglobulin therapy on serum levels of IgG1 and IgG4 antidesmoglein 1 and antidesmoglein 3 antibodies in *Pemphigus vulgaris*. *Arch Dermatol.* 144, 1621-1624.
- Harman, K.E., Albert, S., Black, M.M., 2003. Guidelines for the management of *Pemphigus vulgaris*. *Brit. J. Dermatol.* 149, 926-937.
- Herbst, A., Bystry, J.C., 2000. Patterns of remission in *Pemphigus vulgaris*. *J. Am. Acad. Dermatol.* 42, 422-427.
- Hertl, M., Zillikens, D., Borradori, L., Bruckner-Tuderman, L., Burckhard, H., Eming, R., Engert, A., Goebeler, M., Hofmann, S., Hunzelmann, N., Karhofer, F., Kautz, O., Lippert, U., Niedermeier, A., Nitschke, M., Pfützte, M., Reiser, M., Rose, C., Schmidt, E., Shimanovich, I., Sticherling, M., Wolff-Franke, S., 2008. Recommendations for the use of rituximab (anti-CD20 antibody) in the treatment of autoimmune bullous skin diseases. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 6, 366-373.

- Ikeda, S., Imamura, S., Hashimoto, I., Morioka, S., Sakuma, M., Ogawa, H., 2003. History of the establishment and revision of diagnostic criteria, severity index and therapeutic guidelines for pemphigus in Japan. *Arch. Dermatol. Res.* 295, 12-16.
- Iraji, F., Yoosefi, A., 2006. Healing effect of pilocarpine gel 4% on skin lesions of *Pemphigus vulgaris*. *Int. J. Dermatol.* 45, 743-746.
- Jablonska, S., Chorzelski, T., Blaszczyk, M., 1970. Immunosuppressants in the treatment of pemphigus. *Brit. J. Dermatol.* 83, 315-323.
- Jacobi, A., Shuler, G., Hertl, M., 2005. Rapid control of therapy-refractory *Pemphigus vulgaris* by treatment with the tumour necrosis factor-alpha inhibitor infliximab. *Brit. J. Dermatol.* 153, 448-449.
- Jessop, S., Khumalo, N.P., 2008. Pemphigus: A treatment update. *Am. J. Clin. Dermatol.* 9, 147-154.
- Jolles, S., Sewell, W.A., Misbah, S.A., 2005. Clinical uses of intravenous immunoglobulin. *Clin. Exp. Immunol.* 142, 1-11.
- Joly, P., Mouquet, H., Roujeau, J.C., D'Incan, M., Gilbert, D., Jacquot, S., Gougeon, M.L., Bedane, C., Muller, R., Dreno, B., Doutre, M.S., Delaporte, E., Pauwels, C., Franck, N., Caux, F., Picard, C., Tancrede-Bohin, E., Bernard, P., Tron, F., Hertl, M., Musette, P. 2007. A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. *New. Eng. J. Med.* 357, 545-552.
- Küçükoğlu, R., Babuna, G., 2008. Pemphigus-Etiology, *Pemphigus Vulgaris*, Pemphigus Vegetans, Paraneoplastic Pemphigus: Clinic and Treatment. *J. Dermatol-Special. Topics.* 1, 16-24.
- Liang, G., Nahass, G., Kerdel, F.A., 1992. *Pemphigus vulgaris* treated with photopheresis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 26, 779-780.
- Lin, M.H., Hsu, C.K., Lee, J.Y. 2005. Successful treatment of the recalcitrant *Pemphigus vulgaris* and Pemphigus vegetans with etanercept and carbon dioxide laser. *Arch. Dermatol.* 141, 680-682.
- Marakli, S.S., Uzun, S., Ozbek, S., Tuncer, I., 2008. Dermatitis herpetiformis in a patient receiving infliximab for ankylosing spondylitis. *Eur. J. Dermatol.* 18, 88-89.
- McKenna, K.E., Whittaker, S., Rhodes, L.E., Taylor, P., Lloyd, J., Ibbotson, S., Russell-Jones, R., British Photodermatology Group, UK Skin-Lymphoma Group., 2006. Evidence-based practice of photopheresis 1987-2001: A report of a workshop of the British Photodermatology Group and the U.K. Skin Lymphoma Group. *Brit. J. Dermatol.* 154, 7-20.
- Mentink, L.F., Mackenzie, M.W., Tóth, G.G., Laseur, M., Lambert, F.P., Veeger, N.J., Cianchini, G., Pavlovic, M.D., Jonkman, M.F., 2006. Randomized controlled trial of adjuvant oral dexamethasone pulse therapy in *Pemphigus vulgaris*: PEMPULS trial. *Arch. Dermatol.* 142, 570-576.
- Murrell, D.F., Dick, S., Ahmed, A.R., Amagai, M., Barnadas, M.A., Borradori, L., Bystryń, J.C., Cianchini, G., Diaz, L., Fivenson, D., Hall, R., Harman, K.E., Hashimoto, T., Hertl, M., Hunzelmann, N., Iranzo, P., Joly, P., Jonkman, M.F., Kitajima, Y., Korman, N.J., Martin, L.K., Mimouni, D., Pandya, A.G., Payne, A.S., Rubenstein, D., Shimizu, H., Sinha, A.A., Sirois, D., Zillikens, D., Werth, V.P., 2008. Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. *J. Am. Acad. Dermatol.* 58, 1043-1046.
- Mydlarski, P.R., Ho, V., Shear, N.H., 2006. Canadian consensus statement on the use of intravenous immunoglobulin therapy in dermatology. *J. Cutan. Med. Surg.* 10, 205-221.
- Nagasaka, T., Fujii, Y., Ishida, A., Handa, M., Tanikawa, A., Amagai, M., Nishikawa, T., 2008. Evaluating efficacy of plasmapheresis for patients with pemphigus using desmoglein enzyme-linked immunosorbent assay. *Brit. J. Dermatol.* 158, 685-690.
- Nguyen, V.T., Arredondo, J., Chernyavsky, A.I., Pittelkow, M.R., Kitajima, Y., Grando, S.A., 2004. *Pemphigus vulgaris* acantholysis ameliorated by cholinergic agonists. *Arch. Dermatol.* 140, 327-334.
- Nguyen, V.T., Lee, T.X., Ndoye, A., Shultz, L.D., Pittelkow, M.R., Dahl, M.V., Lynch, P.J., Grando, S.A., 1998. The pathophysiological significance of nondesmoglein targets of pemphigus autoimmunity. Development of antibodies against keratinocyte cholinergic receptors in patients with *Pemphigus vulgaris* and pemphigus foliaceus. *Arch. Dermatol.* 134, 971-980.
- Pardo, J., Mercader, P., Mahiques, L., Sanchez-Carazo, J.L., Oliver, V., Fortea, J.M., 2005. Infliximab in the management of severe *Pemphigus vulgaris*. *Brit. J. Dermatol.* 153, 222-223.
- Prajapati, V., Mydlarski, P.R., 2008. Advances in pemphigus therapy. *Skin. Therapy. Lett.* 13, 4-7.
- Ratnam, K.V., Phay, K.L., Tan, C.K., 1990. Pemphigus therapy with oral prednisolone regimens. A 5-year study. *Int. J. Dermatol.* 29, 363-367.
- Risser, J., Lewis, K., Weinstock, M.A. 2009. Mortality of bullous skin disorders from 1979 through 2002 in the United States. *Arch. Dermatol.* 145, 1005-1008.
- Rook, A.H., Jegasothy, B.V., Heald, P., Nahass, G.T., Ditre, C., Witmer, W.K., Lazarus, G.S., Edelson, R.L., 1990. Extracorporeal photochemotherapy for drug-resistant *Pemphigus vulgaris*. *Ann. Intern. Med.* 112, 303-305.
- Roujeau, J.C., Andre, C., Joneau, Fabre, M., Lauret, P., Flechet, M.L., Kalis, B., Revuz, J., Touraine, R., 1993. Plasma exchange in pemphigus. Uncontrolled study of ten patients. *Arch. Dermatol.* 119, 215-221.
- Russo, C.G., Mullen, C., 2001. Cutaneous and noncutaneous disorders treated with extracorporeal photopheresis. *Int. J. Dermatol.* 40, 89-100.
- Schmidt, E., Hunzelmann, N., Zillikens, D., Bröcker, E.B., Goebeler, M., 2006. Rituximab in refractory autoimmune bullous diseases. *Clin. Exp. Dermatol.* 31, 503-508.
- Shimanovich, I., Herzog, S., Schmidt, E., Opitz, A., Klinker, E., Bröcker, E.B., Goebeler, M., Zillikens, D. 2006. Improved protocol for treatment of *Pemphigus vulgaris* with protein A immunoadsorption. *Clin. Exp. Dermatol.* 31, 68-74.
- Shimanovich, I., Nitschke, M., Rose, C., Grabbe, J., Zillikens, D., 2008. Treatment of severe pemphigus with protein A immunoadsorption, rituximab and intravenous immunoglobulins. *Brit. J. Dermatol.* 158, 382-388.
- Tabrizi, M.N., Chams-Davatchi, C., Esmaceli, N., Noormohammadpoor, P., Safar, F., Etemadzadeh, H., Etehadi, H.A., Gorouhi, F., 2007. Accelerating effects of epidermal growth factor on skin lesions of *Pemphigus vulgaris*: A double-blind, randomized, controlled trial. *J. Eur. Acad. Dermatol.* 21, 79-84.
- Tan-Lim, R., Bystryń, J.C., 1990. Effect of plasmapheresis therapy on circulating levels of pemphigus antibodies. *J. Am. Acad. Dermatol.* 22, 35-40.
- Turner, M.S., Sutton, D., Sauder, D.N. 2000. The use of plasmapheresis and immunosuppression in the treatment of *Pemphigus vulgaris*. *J. Am. Acad. Dermatol.* 43, 1058-1064.
- Werth, V.P., Fivenson, D., Pandya, A.G., Chen, D., Rico, M.J., Albrecht, J., Jacobus, D. 2008. Multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial of dapsone as a glucocorticoid-sparing agent in maintenance-phase *Pemphigus vulgaris*. *Arch. Dermatol.* 144, 25-32.
- Wu, C.S., Hsu, H.Y., Hu, S.C., Chiu, H.H., Chen, G.S., 2009. Silver-containing hydrofiber dressing is an effective adjunct in the treatment of *Pemphigus vulgaris*. *Kaohsiung. J. Med. Sci.* 25, 622-627.
- van Iperen, H.P., Beijersbergen, van Henegouwen, G.M., 1997. Clinical and mechanistic aspects of photopheresis. *J. Photoch. Photobiol.* 39, 99-109.
- van Schaik, I.N., Vermeulen, M., Brand, A.J., 1994. In vitro effects of polyvalent immunoglobulin for intravenous use. *J. Neurol. Neurosurg.*

Psychiatry. 57, 15-17.

Virgolini, L., Marzocchi, V., 2004. Rituximab in autoimmune diseases. Biomed Pharmacother. 58, 299-309.

Zhu, Y.I., Stiller, M.J., 2001. Dapsone and sulfones in dermatology: Overview and update. J. Am. Acad. Dermatol. 45, 420-434.