

# Liečba pemphigus vulgaris a pemphigus foliaceus, výber a voľne spracované podľa európskych GUIDELINES

spracoval Péč, J.

Dermatovenerologická klinika JLFUK a UNM Martin

Použitá literatúra je u jednotlivých autorov a tvorcov GUIDELINES

## Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the european academy of dermatology and venereology (EADV)

P. Joly<sup>1</sup>, B. Horvath<sup>2</sup>, A. Patsatsi<sup>3</sup>, S. Uzun<sup>4</sup>, R. Bech<sup>5</sup>, S. Beissert<sup>6</sup>, R. Bergman<sup>7</sup>, P. Bernard<sup>8</sup>, L. Borradori<sup>9</sup>, M. Caproni<sup>10</sup>, F. Caux<sup>11</sup>, G. Cianchini<sup>12</sup>, M. Daneshpazhooh<sup>13</sup>, D. De<sup>14</sup>, M. Dmochowski<sup>15</sup>, K. Drenovska<sup>16</sup>, J. Ehrchen<sup>14</sup>, C. Feliciani<sup>18</sup>, M. Goebeler<sup>19</sup>, R. Groves<sup>20</sup>, C. Guenther<sup>21</sup>, S. Hofmann<sup>22</sup>, D. Ioannides<sup>23</sup>, C. Kowalewski<sup>24</sup>, R. Ludwig<sup>25</sup>, Y.L. Lim<sup>26</sup>, B. Marinović<sup>27</sup>, A.V. Marzano<sup>28,29</sup>, J.M. Mascaró Jr<sup>30</sup>, D. Mimouni<sup>31</sup>, D.F. Murrell<sup>32</sup>, C. Pincelli<sup>33</sup>, C.P. Squarcioni<sup>34</sup>, M. Sárdy<sup>35</sup>, J. Setterfield<sup>36</sup>, E. Sprecher<sup>37,38</sup>, S. Vassileva<sup>39</sup>, K. Wozniak<sup>40</sup>, S. Yayli<sup>41</sup>, G. Zambruno<sup>42</sup>, D. Zillikens<sup>43</sup>, M. Hertl<sup>44</sup>, E. Schmidt<sup>43</sup>

*JEADV 2020;34:1900-1913 ; DOI: 10.1111/jdv.16752*

<sup>1</sup>Department of Dermatology, Rouen University Hospital and INSERM U905, Centre de référence des maladies bulleuses autoimmunes, Normandie University, Rouen, France

<sup>2</sup>Department of Dermatology, University Medical Center Groningen, Center for Blistering Diseases, University of Groningen, Groningen, the Netherlands

<sup>3</sup>Autoimmune Bullous Diseases Unit, 2nd Dermatology Department, Papageorgiou General Hospital, Aristotle University School of Medicine, Thessaloniki, Greece

<sup>4</sup>Department of Dermatology, Akdeniz University Faculty of Medicine, Antalya, Turkey

<sup>5</sup>Department of Dermatology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark

<sup>6</sup>Department of Dermatology, University Hospital Carl Gustav Carus, Dresden, Germany

<sup>7</sup>Department of Dermatology, Rambam Health Care Campus and The Ruth and Bruce Rappaport, Faculty of Medicine, Haifa, Israel

<sup>8</sup>University of Reims-Champagne-Ardenne, Reims, France

<sup>9</sup>Department of Dermatology, University Hospital of Bern, University of Bern, Bern, Switzerland

<sup>10</sup>Department of Health Sciences, Section of Dermatology, USL Toscana Centro, Rare Diseases Unit, European Reference Network-Skin Member, University of Florence, Italy

<sup>11</sup>Department of Dermatology and Referral Center for Autoimmune Bullous Diseases MALIBUL, Avicenne Hospital. AP-HP, University Paris 13, Bobigny, France

<sup>12</sup>Department of Dermatology, Cristo Re Hospital, Rome, Italy

<sup>13</sup>Autoimmune Bullous Diseases Research Center, Department of Dermatology, Razi Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>14</sup>Department of Dermatology, Postgraduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, India

<sup>15</sup>Autoimmune Blistering Dermatoses Section, Department of Dermatology, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland

<sup>16</sup>Department of Dermatology, Medical University Sofia, Bulgaria

<sup>17</sup>Department of Dermatology, University of Münster, Münster, Germany

<sup>18</sup>Dermatology unit, Azienda ospedaliero – universitaria, Università di Parma, Parma, Italy

<sup>19</sup>Department of Dermatology, Venereology and Allergology, University Hospital Würzburg, Würzburg, Germany

<sup>20</sup>St. John's Institute of Dermatology, London, UK

<sup>21</sup>Department of Dermatology, University Hospital, Technical University Dresden, Dresden, Germany

<sup>22</sup>Department of Dermatology, Allergy and Dermatocurgery, Helios University Hospital Wuppertal, University Witten, Herdecke, Germany

- <sup>23</sup>1st Department of Dermatology-Venereology, Hospital of Skin and Venereal Diseases, Aristotle University Medical School, Thessaloniki, Greece
- <sup>24</sup>Department of Dermatology and Immunodermatology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland
- <sup>25</sup>Department of Dermatology, University Hospital, Technical University Dresden, Dresden, Germany
- <sup>26</sup>National Skin Centre, Singapore, Singapore
- <sup>27</sup>Department of Dermatology and Venereology, University of Hospital Centre Zagreb, School of Medicine, University of Zagreb, Zagreb, Croatia
- <sup>28</sup>Dermatology Unit, Fondazione IRCCS Ca Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy
- <sup>29</sup>Department of Physiopathology and Transplantation, Università degli Studi di Milano, Milan, Italy
- <sup>30</sup>Department of Dermatology, Hospital Clinic de Barcelona, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain
- <sup>31</sup>Department of Dermatology, Rabin Medical Center, Petach-Tikva and Sacler School of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel
- <sup>32</sup>Department of Dermatology, St. George Hospital, University of NSW, Sydney, NSW, Australia
- <sup>33</sup>DermaLab, Institute of Dermatology, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy
- <sup>34</sup>Department of Dermatology and Referral Center for Autoimmune Bullous Diseases MALIBUL, Avicenne Hospital, AP-HP, University Paris 13, Bobigny, France
- <sup>35</sup>Department of Dermatology, Venereology and Dermatocology, Semmelweis University, Budapest, Hungary
- <sup>36</sup>Department of Oral Medicine, St. John's Institute of Dermatology, Guy's and St. Thomas' NHS Foundation Trust, London, UK
- <sup>37</sup>Division of Dermatology, Tel Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel
- <sup>38</sup>Department of Human Molecular Genetics and Biochemistry, Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel
- <sup>39</sup>Department of Dermatology, Medical University, Sofia, Bulgaria
- <sup>40</sup>Department of Dermatology and Immunodermatology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland
- <sup>41</sup>Department of Dermatology, Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Trabzon, Turkey
- <sup>42</sup>Genetics and Rare Diseases Research Division, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome, Italy
- <sup>43</sup>Department of Dermatology and Lübeck Institute of Experimental Dermatology (LIED), University of Lübeck, Lübeck, Germany
- <sup>44</sup>Department of Dermatology, University of Marburg, Marburg, Germany

### Stanovenie diagnózy

Stanovenie diagnózy pemphigus je založené na štyroch kritériách:

1. Klinická prezentácia
2. Histopatológia
3. Priame imunofluorescenčné (DIF) vyšetrenie perileziónej kože alebo biopsia sliznice
4. Sérologická detekcia autoprotilátok proti povrchu epiteliálnych buniek nepriamou imunofluorescenciou (IIF) a/alebo enzýmovou imunoanalýzou (ELISA Dsg1 a Dsg3).

**Na stanovenie diagnózy sa odporúča vykonať najnutnejšie nasledujúce vyšetrenia:**

- Biopsia lézie na účely histopatológie;
- Biopsia z perileziónej oblasti na DIF vyšetrenie;
- Sérológia.

Pred začatím liečby kortikosteroidmi a imunosupresiou sa odporúča vykonať nasledujúce vyšetrenia:

- Úplný krvný obraz periférnej krvi - diferenciál;
- Kreatinín, krvné elektrolyty;
- Transaminázy, gama GGT, alkalická fosfatáza;
- Celkové bielkoviny v sére, albumín;
- Hladina glukózy v sére nalačno;
- Hepatitída B, C a HIV;
- Sérový IgA (v prípade liečby intravenóznym imunoglobulínom (IVIg));
- Aktivita G6PD, bilirubín a retikulyocyty (v prípade liečby dapsonom)
- Aktivita tiopurín metyltransferázy (TPMT) (v prípade liečby azatioprínom)
- Očné vyšetrenie na vylúčenie glaukómu a katarakty.

Pred začatím liečby sa môže odporučiť vykonanie nasledujúcich vyšetrení:

- RTG hrudníka (v prípade zvýšeného rizika tuberkulózy);
- Quantiferon Gold test alebo PPD (v prípade zvýšeného rizika tuberkulózy);
- Abdominálna sonografia;
- $\beta$  HCG na vylúčenie gravidity u žien vo fertilnom veku;
- Osteodenzitometria pred liečbou glukokortikoidmi.

### Manažment liečby

#### *Mierna klinická forma pemphigus vulgaris a pemphigus foliaceus*

Odporúča sa nasledujúca definícia pre mierny pemphigus:

- PF s postihnutou plochou povrchu tela (BSA) < 5 %.
- PV s postihnutou plochou povrchu tela (BSA) < 5 % a obmedzenými léziami ústnej dutiny, ktoré nezhoršujú príjem potravy alebo nevyžadujú analgetiká.
- Skóre PDAI  $\leq$  15.

#### **A. Mierna klinická forma pemphigus foliaceus**

*Počiatočná liečba miernej formy PF.* Napriek tomu, že len málo z týchto liečebných postupov bolo dôkladne vyhodnotených pri miernych typoch PF, možno zvážiť nasledujúce počiatočné spôsoby liečby:

Dapson: Začnite dávkou 50 až 100 mg/deň, upravenou podľa klinickej odpovede až na 1,5 mg/kg telesnej hmotnosti. Dapson sa zvyčajne kombinuje s lokálnymi kortikosteroidmi (triedy III a IV). Avšak približne 50 % pacientov, u ktorých sa začalo s podávaním dapsonu bez perorálnych kortikosteroidov, ďalej relapsuje a sekundárne potrebujú systémovú liečbu kortikosteroidmi. Okrem toho v randomizovanej kontrolovanej štúdií dapson nepreukázal lepší účinok umožňujúci zníženie podávania kortikosteroidov v porovnaní so samotnými kortikosteroidmi v monoterapii.

#### **Alebo**

Lokálne kortikosteroidy: (trieda III, IV) samostatne, ak sú iba veľmi obmedzené/limitované lézie.

#### **Alebo**

Systémová kortikosteroidná liečba prednizónom 0,5 – 1,0 mg/kg/deň (4,7  $\pm$  1,0).

#### **Alebo**

Rituximab (dve infúzie po 1 g s odstupom dvoch týždňov) samotný alebo v kombinácii s lokálnymi kortikosteroidmi, alebo perorálnymi kortikosteroidmi (prednizón 0,5 mg/kg/deň) s rýchlym znížením dávky s cieľom vysadiť kortikosteroidy po 3 až 4 mesiacoch.

*Druhá línia* – Môžu sa odporúčať nasledujúce spôsoby liečby druhej línie miernej formy PF:

U pacientov, ktorí boli spočiatku liečení dapsonom a/alebo lokálnymi kortikosteroidmi (bez perorálnych kortikosteroidov alebo rituximabu) a ktorí majú pretrvávajúce

aktívne lézie a detekciu anti-Dsg1 protilátok v sére a významný vplyv na kvalitu života (skóre ABQOL alebo DLQI):

Rituximab (dve infúzie po 1 g s odstupom dvoch týždňov) samotný alebo v kombinácii s perorálnymi kortikosteroidmi (prednizón 0,5 mg/kg/deň) s rýchlym znížením dávky s cieľom vysadiť kortikosteroidy po 3 až 4 mesiacoch.

#### **Alebo**

(ak je rituximab kontraindikovaný alebo nie je dostupný) - systémová kortikosteroidná liečba prednizónom 0,5 – 1,0 mg/kg/deň s azatioprinom (1 až 2,5 mg/kg/deň) alebo bez neho, alebo s mykofenolát mofetilom 2 g/deň alebo bez neho, alebo s mykofenolátom sodným 1440 mg/deň alebo bez neho.

U pacientov, ktorí boli spočiatku liečení samotnou perorálnou kortikosteroidovou liečbou a majú pretrvávajúce aktívne lézie, pridajte rituximab.

#### **B. Mierna klinická forma pemphigus vulgaris**

*Počiatočná liečba miernej formy pemphigus vulgaris (PV).*

Odporúčajú sa nasledujúce počiatočné spôsoby liečby miernej formy PV:

Systémová kortikosteroidová liečba prednizónom 0,5 – 1,0 mg/kg/deň s azatioprinom (2,0 mg/kg/deň) alebo bez neho, alebo s mykofenolát mofetilom 2 g/deň alebo bez neho, alebo s mykofenolátom sodným 1440 mg/deň alebo bez neho.

#### **Alebo**

Rituximab (dve infúzie po 1 g s odstupom dvoch týždňov) samotný alebo v kombinácii s perorálnymi kortikosteroidmi (prednizón 0,5 mg/kg/deň) s rýchlym znížením dávky s cieľom vysadiť kortikosteroidy po 3 až 4 mesiacoch.

Odporúčajú sa nasledujúce spôsoby liečby druhej línie miernej formy PV:

U pacientov spočiatku liečených samotným prednizónom/prednizólomom 0,5 – 1,0 mg/kg/deň, ktorí majú pretrvávajúce aktívne lézie, a u pacientov s vedľajším účinkom CS alebo kontraindikáciou konvenčného imunosupresíva a s detekciou anti-Dsg3 protilátok v sére a významným vplyvom na kvalitu života (skóre ABQOL alebo DLQI):

- Pridanie rituximabu (dve infúzie po 1 g s odstupom dvoch týždňov) s rýchlym znížením dávky perorálneho prednizolónu s cieľom vysadiť kortikosteroidy po 3 až 4 mesiacoch.

U pacientov spočiatku liečených prednizónom/prednizólomom 0,5 – 1,0 mg/kg/deň a rituximabom, ktorí majú pretrvávajúce aktívne lézie, sa odporúča zvýšiť dávku prednizolónu/prednizolónu až na 1 mg/kg/deň.

#### **Stredne závažné a závažné formy pemphigus (PV a PF)**

Odporúča sa nasledujúca definícia pre stredne závažný a závažný pemphigus:

- Mnohopočetné postihnutie slizníc pri PV: orálne, nazofaryngeálne, spojovkové, genitálne

- Závažné orálne lézie alebo dysfágia so stratou hmotnosti
- Výrazná bolesť
- A/alebo kožné lézie > 5 % BSA.

Stredne závažný pemphigus: Skóre PDAI > 15 a ≤ 45.

Závažný pemphigus: Skóre PDAI > 45.

### **Liečba prvej línie stredne závažných a závažných foriem pemphigusu.**

Keďže v literatúre nie sú žiadne dôkazy o tom, že stredne ťažká a ťažká forma pemphigusu sa musia liečiť odlišne, návrhy uvedené nižšie sa týkajú tak stredne ťažkej, ako aj ťažkej formy ochorenia.

*Odporúčajú sa nasledujúce spôsoby liečby prvej línie stredne ťažkej a ťažkej formy pemphigusu:*

Rituximab (dve infúzie po 1 g s odstupom dvoch týždňov) v kombinácii so systémovými kortikosteroidmi (prednizón 1 mg/kg/deň) s postupným znižovaním dávky s cieľom vysadiť kortikosteroidy po 6 mesiacoch.

**Poznámka:** Rituximab sa môže podávať v monoterapii alebo v kombinácii s lokálnymi kortikosteroidmi u pacientov s absolútnou kontraindikáciou systémovej liečby kortikosteroidmi.

#### **Alebo**

(ak je rituximab kontraindikovaný alebo nie je dostupný)

Systémová liečba kortikosteroidmi (perorálny prednizón 1 až 1,5 mg/kg/deň) samotná alebo v kombinácii s imunopresívnym liekom ako látkou redukujúcou použitie kortikosteroidov (azatioprin 1 až 2,5 mg/kg/deň alebo mykofenolát mofetilom 2 g/deň alebo mykofenolátom sodným 1 440 mg/deň), najmä u pacientov so zvýšeným rizikom závažných vedľajších účinkov kortikosteroidov súvisiacich s očakávaným dlhodobým používaním kortikosteroidov, alebo ak nie je možné liečiť pacienta rituximabom. Klinickí lekári by mali byť opatrní, pokiaľ ide o vedľajšie účinky, relatívnu a absolútnu kontraindikáciu systémovej liečby kortikosteroidmi.

U pacientov s neopláziou (paraneoplastický pemphigus alebo iný typ pemphigusu súvisiaci s rakovinou) sa pred použitím monoklonálnych protilátok proti CD20 odporúča konzultácia s onkológom.

*Udržiavacia liečba po počiatocnom cykle rituximabu. Stav pacientov 6 mesiacov po prvom cykle rituximabu (6. mesiac) – U pacientov s úplnou remisiou s liečbou/bez liečby v 6. mesiaci, u ktorých sa pôvodne vyskytol závažný pemphigus a/alebo ktorí majú stále vysoké hodnoty anti-Dsg protilátok v 3. mesiaci je možné zväziť podanie infúzie 500 mg alebo 1 g rituximabu v 6. mesiaci. Optimálna dávka (500 mg až 1 g) ešte nebola stanovená.*

**U pacientov bez úplnej remisie s liečbou/bez liečby v 6. mesiaci možno odporučiť dve infúzie po 1 g s odstupom dvoch týždňov (celkovo 2 g).**

*12. a 18. mesiac po prvom cykle (M12 a M18) – U pacientov s úplnou remisiou s liečbou/bez liečby sa odporúča podať jednu infúziu rituximabu (500 mg) v 12. mesiaci a ďalšiu infúziu 500 mg v 18. mesiaci, najmä u pacientov so stále pozitívnymi anti-Dsg protilátkami.*

Literatúra neposkytuje dostatočné dôkazy na odporúčanie systematických infúzií rituximabu po 18. mesiaci u pacientov s úplnou remisiou ochorenia. **Monitorovanie hodnôt cirkulujúcich anti-Dsg protilátok pomocou ELISA je potrebné aspoň každých šesť mesiacov.**

U pacientov s opätovným zvýšením anti-Dsg protilátok po ich počiatocnom vymiznutí po počiatocných infúziách rituximabu sa môže zväziť podanie ďalších infúzií rituximabu ako udržiavacej liečby po 18. mesiaci.

*Absencia počiatocnej kontroly ochorenia (po 3 až 4 týždňoch liečby). U pacientov s počiatocnou liečbou rituximabom a prednizónom – Odporúča sa zvýšiť dávku prednizónu až na 1,5 mg/kg/deň.*

#### **Alebo**

Intravenózne pulzy kortikosteroidov: metylprednizolón 0,5 – 1 g/deň alebo dexametazón 100 mg/deň počas 3 po sebe nasledujúcich dní v počiatocných intervaloch 3 – 4 týždne.

*U pacientov s počiatocnou liečbou samotnými systémovými kortikosteroidmi (pri počiatocnej dávke prednizónu 1,0 mg/kg/deň) – Odporúča sa zvýšiť dávku prednizónu na 1,5 mg/kg/deň a pridať rituximab (2 × 1 g), alebo ak nie je možné liečiť pacienta rituximabom, navrhnete pridanie imunopresíva (azatioprin 1 až 2,5 mg/kg/deň alebo mykofenolát mofetil 2 g/deň alebo mykofenolát sodný 1 440 mg/deň).*

*U pacientov liečených samotnými systémovými kortikosteroidmi (v počiatocnej dávke prednizónu 1,5 mg/kg/deň) – Ak nie je možné liečiť pacienta rituximabom, odporúča sa pridať látku redukujúcu použitie kortikosteroidov (azatioprin 1 až 2,5 mg/kg/deň alebo mykofenolát mofetil 2 g/deň alebo mykofenolát sodný 1 440 mg/deň). Cyklofosfamid sa používa menej často z dôvodu potenciálne závažných vedľajších účinkov.*

*U pacientov so závažným/refraktérnym pemphigusom – Možno odporučiť tri ďalšie spôsoby liečby (popri rituximabe alebo v prípade, že pacient neodpovedá na liečbu rituximabom, alebo v kombinácii s imunopresívom, ak nie je možné liečiť pacienta rituximabom):*

- Intravenózne imunoglobulíny (IVIg) 2 g/kg/cyklus (počas 2 – 5 po sebe nasledujúcich dní každé 4 týždne). Liečbu možno vykonať aj v priebehu niekoľkých dní, aby sa predišlo bolesti hlavy a nevoľnosti. Aseptická meningitída je zriedkavý, ale dôležitý vedľajší účinok liečby IVIg, ktorý je potrebné zväziť, najmä u pacientov, u ktorých sa často vyskytujú epizódy migrény. Aj keď je úplný nedostatok IgA zriedkavý, je kontraindikáciou liečby IVIG.
- Intravenózne pulzy kortikosteroidov: metylprednizolón 0,5 – 1 g/deň alebo dexametazón 100 mg/deň počas 3 po sebe nasledujúcich dní v počiatocných intervaloch 3 – 4 týždne.
- Imunoadsorpcia (minimálne 2 cykly počas 3 – 4 po sebe nasledujúcich dní, ktoré sa vykonávajú s odstupom 4 týždňov). Kontraindikácie zahŕňajú závažné systémové infekcie, závažné kardiovaskulárne ochorenia, precitlivosť na zložky imunoadsorpcnej kolóny, liečbu inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín a rozsiahlu hemoragickú diatézu.



*Konvenčné imunosupresívne adjuvans* – Konvenčné adjuvans možno považovať za liečbu prvej línie, keď rituximab nie je k dispozícii alebo nie je povolený ako liečivo prvej línie, alebo u pacientov s kontraindikáciami rituximabu.

Hlavné imunosupresíva používané ako liečba prvej línie pri pemphiguse sú azatioprín a mykofenolát mofetil.

- Azatioprín (1 – 2,5 mg/kg/deň). Začnite prvý týždeň s dávkou 50 mg/deň, aby ste zistili idiosynkratické reakcie (a v prípade ich výskytu, okamžite ukončíte podávanie), a potom zvýšte na požadovanú dávku. Hoci aktivita tiopurín metyltransferázy (TMTP) nie je prediktívnym faktorom pre idiosynkratické reakcie, mala by sa pred liečbou sledovať, pretože odporúčania pre dávkovanie azatioprínu sa líšia v závislosti od aktivity TPMT. Všeobecne platí, že dospeli s pemphigusom a vysokou aktivitou TPMT sa liečia bežnými dávkami azatioprínu (do 2,5 mg/kg/deň), pacienti so strednou alebo nízkou aktivitou TPMT majú dostávať nižšiu udržiavaciu dávku (do 0,5 až 1,5 mg/kg/deň) v závislosti od úrovne enzýmovej aktivity, a pacienti s nedostatočnou aktivitou TPMT nemajú byť liečení azatioprínom.
- Mykofenolát mofetil (MMF) (2 g/deň) alebo kyselina mykofenolová (1 440 mg/deň). V prípade MMF zväzťe zvýšenie dennej dávky o 1 kapsulu (500 mg) týždenne až do konečnej dávky 2 g/deň pre lepšiu gastrointestinálnu toleranciu.
- Metotrexát a cyklosporín sa neodporúčajú.

Ak konvenčné imunosupresíva (ktoré sa z regulačných dôvodov musia v niektorých krajinách používať ako liečba prvej línie) zlyhajú, môže sa ako liečba druhej línie použiť rituximab.

- Cyklofosfamid (p.o. 50 mg/deň alebo i.v. 500 – 750 mg/mesiac) sa môže považovať za liečbu tretej línie v prípadoch pemphigusu vzdorujúceho liečbe z dôvodu jeho potenciálne závažných vedľajších účinkov.

### Ďalšia podporná liečba

Pre izolované lézie nachádzajúce sa na sliznici v ústnej dutine, na perách a na koži sa môžu zväziť intralezionálne injekcie kortikosteroidov (triamcinolón acetonid).

U niektorých pacientov je možné v kombinácii so systémovou liečbou zväziť lokálnu adjuvantnú liečbu superpotentnými kortikosteroidmi (klobetazol propionát alebo triamcinolón acetonidový gél) priamo na orálne erózie.

U pacientov s rozsiahlymi kožnými léziami sa môže odporúčať použitie kúpeľov obsahujúcich antiseptiká, ako je chlórhexidín.

Odporúča sa pokryť erozívne lézie nízko adhezívnym obvazom na rany alebo lokálnymi zmäkčovadlami a obkladmi. V prípade potreby sa odporúčajú analgetiká (paracetamol, metamizol a opioidy).

Na aplikáciu na povrch sliznice sa môžu odporučiť gély obsahujúce lokálne anestetiká.

Odporúča sa správna dentálna starostlivosť.

Neodporúčajú sa rozsiahle stomatochirurgické zákroky, napr. zubné implantáty, pred zahojením orálnych lézií.

Ak sa orálne postihnutie alebo systémová liečba kortikosteroidmi spájajú s malnutríciou, odporúča sa výživový manažment za asistencie dietológa alebo výživového poradcu.

### Liečba relapsu

U pacientov spočiatku liečených rituximabom a systémovými kortikosteroidmi:

- Ak dôjde k relapsu počas znižovania dávky prednizónu medzi 0. a mesiacom 4. mesiacom, odporúča sa opätovné zvýšenie perorálnych kortikosteroidov (v závislosti od závažnosti relapsu).
- Ak dôjde k relapsu počas znižovania dávky prednizónu medzi 4. a 6. mesiacom, odporúča sa vykonať dodatočný cyklus s 2 g rituximabu. V takom prípade sa udržiavacia infúzia rituximabu nebude podávať v 6. mesiaci.
- Ak dôjde k relapsu po ukončení liečby prednizónom (po udržiavacej infúzii rituximabu v 6. mesiaci): pre túto konkrétnu situáciu je z literatúry k dispozícii len málo údajov podložených dôkazmi, preto odporúčame posúdenie odborníkom na pemphigus.

U pacientov, ktorí neboli spočiatku liečení rituximabom:

- Ak dôjde k relapsu počas znižovania dávky kortikosteroidu, odporúča sa použiť rituximab (1 g s odstupom dvoch týždňov).
- U pacientov s kontraindikáciami na rituximab alebo v prípade, že rituximab nie je k dispozícii, sa odporúča znovu zvýšiť dávku kortikosteroidov a pridať azatioprín (1 až 2,5 mg/kg/deň) alebo mykofenolát mofetil (2 g/deň) alebo mykofenolát sodný (1 440 mg/deň), kým sa nedosiahne kontrola ochorenia, ešte pred znižovaním systémových kortikosteroidov.

### Poznámka

**Z prezentovaného prehľadu odporúčenej liečby pemphigus vulgaris a foliaceus vyplýva, že liekmi prvej voľby sú rituximab a mykofenolát mofetil, ktoré žiaľ v súčasnosti nie sú na Slovensku kategorizované na liečbu uvedených ochorení s Dg. 10.0, čo nám mimoriadne bude komplikovať kauzálnu liečbu uvedených ochorení.**

Rituximab monoklonová anti-CD20 protilátka má zo všetkých monoklonových protilátok používaných v liečbe dermatologických ochorení najvýznamnejšie riziko so zreteľom na vírusové infekcie respiračného traktu, a preto je nutné zväziť ukončenie liečby pri symptómoch vírusovej infekcie, najmä pri známej alebo novej expozícii SARS-CoV-2.