

Pemfigoid – diagnostyka i leczenie. Konsensus Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego

Pemphigoid – diagnosis and treatment. Polish Dermatological Society Consensus

Katarzyna Woźniak¹, Marian Dmochowski², Waldemar Placek³, Elżbieta Waszczykowska⁴, Agnieszka Żebrowska⁴, Roman Nowicki⁵, Iwona Flisiak⁶, Rafał Czajkowski⁷, Jacek Szepietowski⁸, Joanna Maj⁸, Andrzej Kaszuba⁹, Ligia Brzezińska-Wcisło¹⁰, Cezary Kowalewski¹

¹Klinika Dermatologii i Immunodermatologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

²Pracownia Autoimmunizacyjnych Dermatoz Pęcherzowych Katedry i Kliniki Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

³Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunologii Klinicznej Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie

⁴Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

⁵Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

⁶Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

⁷Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunodermatologii, *Collegium Medicum* w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

⁸Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

⁹Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

¹⁰Katedra i Klinika Dermatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Przegl Dermatol 2016, 103, 19–34

DOI: 10.5114/dr.2016.57738

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:

pemfigoid, bezpośrednie badanie immunopatologiczne, ELISA, wytyczne terapeutyczne.

KEY WORDS:

pemphigoid, direct immunofluorescence, ELISA, guidelines, treatment.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

prof. dr hab. n. med.
Katarzyna Woźniak
Klinika Dermatologii
i Immunodermatologii
Warszawski Uniwersytet
Medyczny
ul. Koszykowa 82 A
02-008 Warszawa
tel.: +48 22 502 18 20
e-mail: kwozniak@wum.edu.pl

Pemfigoid (ang. *bullous pemphigoid* – BP) jest autoimmunizacyjną podnaskórkową dermatozą pęcherzową, która dotyczy w głównej mierze osób w wieku starszym. Rozpoczyna się zwykle po 65. roku życia, a główną grupę tworzą osoby powyżej 80. roku życia. W ostatnich 15 latach zachorowalność na BP ze względu na starzenie się społeczeństw w całej Europie stale wzrasta. Podstawą laboratoryjnego rozpoznania BP jest badanie immunopatologiczne wycinka skórno-epitelialnego, w którym stwierdza się związane *in vivo* IgG/C3 o układzie liniowym wzdłuż granicy skórno-naskórkowej. W celu ustalenia charakterystyki antygeny lub antygenów rozpoznawanych przez autoprzeciwciała wykonuje się badania techniką ELISA z rekombinowanym antygenem NC16a lub test BIOCHIP. Leczenie BP ma na celu zahamowanie wysiewów nowych zmian skórnych, wygojenie zmian wcześniejszych i opanowanie świądu. Obecnie najskuteczniejszym i najbezpieczniejszym leczeniem BP jest klobetazol w kremie stosowany jako monoterapia na całe ciało. Do alternatywnych metod terapii BP należą metotreksat, połączenie tetracykliny z witaminą PP, natomiast prednizon, zwłaszcza w dużych dawkach (> 0,5 mg/kg m.c.) jest przeciwwskazany u osób starszych z obciążeniami internistycznymi. Leczenie trwa zwykle około 12 miesięcy i po tym czasie należy rozważyć jego zakończenie, gdy remisja zmian skórnych trwa dłużej niż 6 miesięcy, a kontrolne badanie metodą bezpośredniej immunofluorescencji jest negatywne oraz nie wykrywa się krążących autoprzeciwciał w teście ELISA. O nawrocie choroby mogą świadczyć: świąd, wydrapania oraz nowe zmiany rumieniowe i pęcherze.

ABSTRACT

Bullous pemphigoid (BP) is an autoimmune subepidermal blistering disease affecting elderly people, more than 65 years old. Patients aged

over 80 are the main group of interest. The incidence of BP has been significantly increasing for the last 15 years in the whole of Europe. The diagnosis of BP is established on the basis of typical clinical features and in vivo bound IgG/C3 along the basement membrane zone, whereas characterization of target antigens for circulating antibodies may be established using tests containing BP antigens, i.e. ELISA test with recombinant NC16a domain of BP180 antigen and BIOCHIP. The goal of therapy of BP is to inhibit development of new lesions, healing the older ones and elimination of pruritus. At present only monotherapy with 0.05% clobetasol propionate cream used topically on the whole body has been proved to be the best for BP patients. Alternative therapies include methotrexate and the combination of tetracycline and nicotinamide. Prednisone, especially in doses higher than 0.5 mg per body weight daily, should be avoided in old patients with comorbidities such as diabetes, hypertension, stroke or osteoporosis. Duration of therapy in general should be around 12 months. Discontinuation of therapy should be considered if clinical remission lasts at least 6 months and the DIF test is negative. Recurrence of pruritus, blisters or erythemas may suggest relapse of BP.

WPROWADZENIE

Celem konsensusu jest ustalenie wytycznych dotyczących diagnostyki i leczenia typowych przypadków pemfigoidu (ang. *bullous pemphigoid* – BP). Konieczność stworzenia wytycznych podyktowana jest zmianami, jakie dokonały się w ostatnich latach w epidemiologii i patogenezie tej choroby. Konsensus zawiera rekomendacje wynikające z opublikowanych badań naukowych oraz doświadczeń ekspertów w dziedzinie immunodermatologii i odnosi się tylko do przypadków BP o typowym obrazie klinicznym, nie uwzględnia jego rzadkich odmian, a także BP występującego u dzieci.

DEFINICJA CHOROBY

Pemfigoid jest najczęściej występującą autoimmunizacyjną podnaskórkową chorobą pęcherzową skóry (APCHP) dotyczącą osób w wieku podeszłym, która charakteryzuje się występowaniem zmian rumieniowo-obrzękowych i pęcherzy o dobrze napiętej pokrywie, wypełnionych treścią surowiczą i/lub krwistą [1].

EPIDEMIOLOGIA

Pemfigoid występuje u osób starszych, po 60. roku życia, przy czym u pacjentów po 80. roku życia zachorowalność wzrasta nawet 30-krotnie w porównaniu z osobami 60-letnimi [2–8]. Ze względu na fakt, że społeczeństwa europejskie, w tym polskie,

starzej się, w ostatnich 10 latach obserwuje się stale zwiększającą się liczbę zachorowań na BP. W 2013 r. szacowano, że zachorowalność na BP wzrosła 3–5 razy w stosunku do liczby zachorowań w 2000 r. [9]. Należy pokreślić, że większość chorych na BP dodatkowo choruje na choroby internistyczne, takie jak cukrzyca, nadciśnienie, choroba wieńcowa, a u części z nich stwierdza się w wywiadzie udar lub zawał. Dlatego istnieje konieczność zaproponowania wytycznych dotyczących leczenia BP [10–15].

OBRAZ KLINICZNY

Na typowy obraz pemfigoidu składają się dwa rodzaje zmian skórnych: początkowo są to zmiany rumieniowe lub rumieniowo-obrzękowe (pokrzywkowate), którym towarzyszy bardzo nasilony świąd, po czym dołączają się pęcherze o dobrze napiętej pokrywie, wypełnione treścią surowiczą i/lub krwistą, które są usytuowane na skórze niezmienionej lub na podłożu rumieniowym [1]. Zwykle zmiany skórne lokalizują się na zgięciowych powierzchniach kończyn górnych oraz tułowiu, ale mogą być także umiejscowione na całym ciele. Klasycznie zmiany skórne ustępują w ciągu kilku tygodni lub miesięcy z pozostawieniem przebarwień pozapalnych, natomiast w przypadkach ze szczególnie nasilonym świądem i licznymi wydrapaniami zmiany nadżerkowe mogą pozostawiać zanikowe blizny [16]. W około 20% przypadków BP zmianom skórnym towarzyszą nadżerki na błonach śluzowych, głównie

jamy ustnej [16]. Objaw ten może sugerować etiologię polekową BP.

Chociaż konsensus dotyczy przypadków BP o typowym obrazie klinicznym, dla porządku warto przedstawić rzadsze odmiany tej choroby:

- **pemfigoid bujający** – charakteryzuje się obecnością pęcherzy i nadżerek, które mają tendencję do egzofitycznego wzrostu, klinicznie przypominają pęcherzycę bujającą [17];
- **pemfigoid zlokalizowany** – charakteryzuje się obecnością pęcherzy umiejscowionych w obrębie jednej części ciała, np. na mosznie, podudziach. Zwykle wystąpienie zmian skórnych jest wynikiem zadziałania czynnika zewnętrznego, takiego jak promieniowanie ultrafioletowe (UV), oparzenie termiczne, radioterapia. Ta odmiana BP ze względu na obraz kliniczny i czynniki wywołujące może przypominać alergię kontaktową, porfirię, oparzenie lub zmiany artycyfjalne [18];
- **postać guzkowa** – przypomina świerzbiczną guzkową. Zmiany skórne mają charakter guzków lub grudek, którym towarzyszy nasilony świąd [19];
- **postać erytrodermiczna** – ma obraz uogólnionego stanu zapalnego skóry z obecnością złuszczenia, pęcherze zwykle nie występują, przynajmniej w początkowym okresie choroby. Ta odmiana sprawia szczególne trudności diagnostyczne [20];
- **postać dyshydrotyczna** – przypomina wyprysk potnicowy rąk i stóp, klinicznie objawia się obecnością drobnych pęcherzyków tworzących skupiska z towarzyszącym nasilonym świądem [21].

Bardzo rzadką odmianą pemfigoidu jest postać, w której nie stwierdza się zmian skórnych, natomiast dominującym lub jedynym objawem jest nasilony świąd [22].

GLÓWNE KIERUNKI POSTĘPOWANIA Z CHORYM NA PEMFIGOID

W przypadku chorych na BP postępowanie obejmuje:

- potwierdzenie rozpoznania,
- ustalenie czynników ryzyka (leki, ultrafiolet) i chorób współistniejących,
- ocenę rozległości zmian skórnych za pomocą odpowiednich narzędzi: kwestionariusz oceny nasilenia aktywności BP (Kwestionariusz nasilenia zmian skórnych w pemfigoidzie) (ang. *Bullous Pemphigoid Disease Activity Index* – BPDAI) (załącznik 1) [23],
- ocenę stanu ogólnego pacjenta oraz oszacowanie rokowania w zależności od jego wieku (skala Karnofsky'ego) (załącznik 2),
- ocenę wpływu choroby i leczenia na jakość życia pacjenta z BP przy użyciu kwestionariuszy: ocena

jakości życia z autoimmunizacyjną chorobą pęcherzową (Skala oceny jakości życia z autoimmunizacyjną chorobą pęcherzową skóry) (ang. *Autoimmune Bullous Disease Quality of Life* – ABQOL) i wpływ leczenia autoimmunizacyjnej choroby pęcherzowej na jakość życia (Ocena wpływu terapii autoimmunizacyjnej choroby pęcherzowej skóry na jakość życia) (ang. *Treatment Autoimmune Bullous Disease Quality of Life* – TABQOL) (załączniki 3 i 4) [24],

- ocenę nasilenia świądu (np. skala VAS, kwestionariusz oceny świądu) (załącznik 5) [25],
- rozważanie opcji terapeutycznych.

SPECJALIŚCI ZAANGAŻOWANI W PROCES TERAPEUTYCZNY

Leczenie BP powinno być nadzorowane przez dermatologa doświadczonego w terapii chorób pęcherzowych, pracującego w centrum referencyjnym lub współpracującego z takim centrum. Do grupy specjalistów biorących udział w terapii pacjenta z BP powinni należeć, w zależności od potrzeb: dermatolog rejonowy, lekarz rodzinny lub geriatra, lub neurolog, pielęgniarka doświadczona w opiece nad osobami starszymi, dietetyk i psycholog.

WYWIAD I BADANIE PRZEDMIOTOWE

- Wywiad i badanie wstępne powinny obejmować:
- ocenę stanu ogólnego i występowanie chorób dodatkowych,
 - ustalenie przebiegu i czasu trwania choroby,
 - ustalenie czynników prowokujących, które mogły działać w ciągu ostatnich 1–6 miesięcy, takich jak: ultrafiolet, leki – furosemid, inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, spironolakton, leki antypsychotyczne, antybiotyki, benzoesan benzylu (Novoscabin) [26–38],
 - współwystępowanie innych chorób, takich jak: choroby neurologiczne (udar, demencja, choroba Parkinsona), cukrzyca, choroby układu sercowo-naczyniowego, nadciśnienie, choroby zakaźne, nowotwory, osteoporoza, które mogą determinować wybór metody leczenia [10–15],
 - ocenę stylu i warunków życia,
 - ocenę możliwości opieki domowej.

W badaniu przedmiotowym należy ustalić:

- obecność zmian typowych dla BP (pęcherze, zmiany rumieniowe) z towarzyszącym nasilonym świądem, przy braku zmian na błonach śluzowych oraz objawu Nikolskiego;
- obecność zmian nietypowych dla BP: przypominających wyprysk, zmiany pokrzywkowate, wydrapania, zmiany przypominające świerzbiczną guzkową;

- rozległość zmian skórnych lub śluzówkowych za pomocą kwestionariusza BPDAL. Umożliwia on szczegółową ocenę zmian zarówno pęcherzowych lub nadżerkowych, jak i rumieniowych, pokrzywkowatych oraz nadżerek na błonach śluzowych, co w efekcie pozwala na obiektywną ocenę aktywności i rozległości choroby;
- ogólny stan zdrowia pacjenta, np. przy zastosowaniu skali Karnofsky'ego,
- masę ciała, wartość ciśnienia tętniczego, stężenie glukozy na czczo.

DIAGNOSTYKA

Najważniejsze dla rozpoznania BP jest potwierdzenie obecności typowych zmian skórnych oraz **wy-nik bezpośredniego badania immunopatologicznego** (ang. *direct immunofluorescence* – DIF), w którym stwierdza się linijne złogi IgG i/lub C3 na granicy skórno-naskórkowej (ang. *basement membrane zone* – BMZ) [39]. W pojedynczych przypadkach BP występują linijne złogi IgE wzdłuż BMZ jako jedyny komponent immunologiczny lub dodatkowy do IgG [40]. W przypadkach, w których stwierdza się wyłącznie związane w BMZ immunoglobuliny E (IgE), częściej występuje nietypowy obraz kliniczny, na który składają się zmiany rumieniowe o charakterze erythrodermii lub przypominające *prurigo nodularis* [40].

Do bezpośredniego badania immunopatologicznego należy pobrać wycinek ze skóry pozornie zdrowej w odległości około 1–2 cm od pęcherza, nadżerki lub zmiany rumieniowej. W przypadku zajęcia wyłącznie błon śluzowych wycinek pobiera się z otoczenia nadżerki. Pobrany materiał powinien być przetransportowany do laboratorium w płynie Michela w temperaturze pokojowej lub zamrożony w ciekłym azocie i transportowany na suchym lodzie. Jeśli spodziewany czas transportu nie przekroczy 24 godzin, pobraną tkankę można przesyłać w soli fizjologicznej w temperaturze otoczenia, natomiast idealnym rozwiązaniem jest skierowanie chorego do najbliższego ośrodka referencyjnego w celu konsultacji połączonej z pobraniem wycinka do badania DIF na miejscu.

Do pomocniczych badań umożliwiających rozpoznanie BP należą:

- badanie metodą tzw. splitu tkanki pacjenta (dla BP charakterystyczne jest stwierdzenie linijnej reakcji IgG w pokrywie sztucznego pęcherza) [41],
- immunolokalizacja techniką mikroskopii konfokalnej, w której stwierdza się lokalizację złogów IgG powyżej lamininy 5 [42].

Wybór techniki zależy od jej dostępności w danym ośrodku oraz umiejętności i doświadczenia zespołu oraz laboratorium.

Dodatkowo, w celu ustalenia precyzyjnego rozpoznania, konieczne jest badanie surowicy metodami

immunologicznymi, które umożliwiają odróżnienie BP od innych autoimmunizacyjnych podnaskórkowych chorób pęcherzowych skóry, takich jak: *epidermolysis bullosa acquisita* (EBA), pemfigoid anty-p200, pemfigoid błon śluzowych (ang. *mucous membrane pemphigoid* – MMP), antyepiligrynowy pemfigoid bliznowaciejący (z przeciwciałami przeciwko lamininie 5).

Wybór techniki pozwalającej na charakterystykę antygeny zależy od jej dostępności w danym laboratorium, doświadczenia personelu i kosztów badania.

Badanie metodą pośredniej immunofluorescencji, tzw. splitu skórno (ang. *indirect salt split skin*)

Metoda tzw. splitu skórno polega na separacji naskórka od skóry właściwej (utworzenie sztucznego pęcherza) na poziomie *lamina lucida* w wyniku inkubacji substratu tkankowego w 1 M NaCl przez 48 godzin [43]. Stwierdzenie reakcji przeciwciał krążących z pokrywą sztucznego pęcherza jest typowe dla BP [43], natomiast reakcja z jego dnem jest charakterystyczna dla EBA [43], pemfigoidu anty-p200 [44] i antyepiligrynowego pemfigoidu bliznowaciejącego [45].

Metoda ELISA

Badanie metodą ELISA umożliwia charakterystykę antygenów rozpoznawanych przez przeciwciała krążące: domena NC16a antygeny BP180 i antygen BP230. Oba testy są dostępne komercyjnie (firma MBL, Nagoya, Japonia) [46, 47]. Czulość i swoistość testu ELISA w aktywnej fazie BP wynosi odpowiednio 84% i 90%. Wyniki ELISA korelują z rozległością zmian skórnych, aktywnością choroby i mogą stanowić narzędzie do monitorowania leczenia, a także przewidywania nawrotu zmian skórnych [48].

Metoda BIOCHIP

Metoda BIOCHIP wykorzystuje scalone substraty tkankowe (przełyk ludzki oraz split skórny) i komórki z transfekowanymi antygenami BP o masie 180 kD (BP180) i 230 kD (BP230). Pozwala na jednoczesną, w krótkim czasie ocenę reakcji surowicy pacjenta z powyższymi źródłami antygenów [49].

Badanie histopatologiczne

W badaniu histopatologicznym stwierdza się odzielenie naskórka od skóry właściwej oraz nacieki zapalne na granicy skórno-naskórkowej lub w warstwie brodawkowatej skóry przylegającej do dna pęcherza, złożone głównie z eozynofiliów i niekiedy z granulocytów obojętnochłonnych [50]. Badanie histopatologiczne jest pomocne w diagnostyce BP, ale nie może być podstawą jego rozpoznania.

LECZENIE

Zaawansowany wiek chorych na BP oraz często współistniejące choroby internistyczne powodują, że jego leczenie jest wyzwaniem dla dermatologa. Terapia ma na celu wygojenie zmian skórnych, redukcję świądu, zminimalizowanie działań ubocznych leków, zapobieganie nawrotom oraz poprawę jakości życia [51].

Leczenie powinno być prowadzone w ośrodku referencyjnym, przez specjalistę dermatologa doświadczonego w terapii chorób pęcherzowych [51]. Warunkiem powodzenia leczenia jest ścisła współpraca dermatologa z lekarzem internistą, kardiologiem, lekarzem rodzinnym w celu weryfikacji leczenia internistycznego (odstawienie lub zamiana leków uznanych za prowokujące BP) oraz ustalenia przeciwwskazań do leczenia m.in. glikokortykosteroidami, lekami immunosupresyjnymi. Ważna jest także opieka pielęgniarska mająca na celu zachowanie prawidłowej higieny oraz pomoc w aplikowaniu leków zewnętrznych [52].

Chorzy na BP mogą być diagnozowani i leczeni ambulatoryjnie lub w przypadku zmian rozległych albo przy braku dostatecznej opieki rodziny na oddziale szpitalnym aż do uzyskania zahamowania wysiewów nowych zmian skórnych i wygojenia się większości zmian powstałych wcześniej [51].

W przypadku BP u dzieci, co jest kazuistyką, leczenie powinno być prowadzone przez doświadczonego dermatologa w porozumieniu z pediatrą [51].

POSTĘPOWANIE TERAPEUTYCZNE

Poniższe rekomendacje terapeutyczne są wynikiem analizy piśmiennictwa pod kątem dowodów skuteczności poszczególnych schematów terapeutycznych w BP. Pierwszy stopień wiarygodności przyznano prospektywnym, wieloośrodkowym badaniom randomizowanym, drugi stopień – badaniom randomizowanym jednoośrodkowym lub wieloośrodkowym retrospektywnym, trzeci stopień – opisom serii przypadków, czwarty stopień – doniesieniom dotyczącym pojedynczych przypadków, a piąty stopień – opiniom ekspertów.

Leczenie ciężkiego pemfigoidu

Nadal nie ma zgodności co do definicji ciężkiego BP, chociaż wielu ekspertów określa jako ciężki pemfigoid taki, w którym obserwuje się wysiewy ponad 10 nowych pęcherzy na dobę [53, 54]. U takich chorych najskuteczniejszym i najbezpieczniejszym lekiem (pierwszy stopień wiarygodności) jest krem zawierający 0,05% propionianu klobetazolu stosowany w monoterapii [53, 54]. W przypadku wyboru tej formy leczenia wskazana jest pomoc rodziny lub pielęgniarki

w aplikowaniu leku. Krem powinien być równomiernie rozprowadzony na skórę całego ciała, oprócz twarzy. Nie należy zamiennie stosować maści z klobetazolem lub innego miejscowego glikokortykosteroidu, ponieważ preparaty te nie zostały przebadane oraz nie jest znana ich skuteczność i bezpieczeństwo.

Krem z 0,05% propionianem klobetazolu stosuje się na całą powierzchnię skóry, oprócz twarzy, 30–40 g/dobę w dwóch dawkach podzielonych. Przy masie ciała pacjenta do 45 kg sugerowana dawka wynosi 20 g/dobę. Redukcja ilości kremu następuje po 15 dniach od momentu uzyskania kontroli zmian skórnych (tzw. konsolidacja). Skuteczność wcześniejszej redukcji dawki nie została do tej pory udowodniona. Konsolidacja jest definiowana jako stan, w którym zahamowane jest powstawanie nowych zmian oraz gojenie wcześniej powstałych zmian i ustępowanie świądu [55]. W tym czasie należy rozpocząć zmniejszanie dawki leku według schematu: 30 g co 2. dzień w 2. miesiącu leczenia, 2 razy w tygodniu przez kolejny miesiąc, a następnie 1 raz w tygodniu przez miesiąc. W przypadkach, w których w ciągu 1–3 tygodni nie uzyskuje się fazy konsolidacji zmian skórnych, należy rozważyć zwiększenie dawki klobetazolu do 40 g/dobę (udowodniona skuteczność). Po 4 miesiącach terapii możliwe jest: a) kontynuowanie leczenia podtrzymującego przez 8 miesięcy w dawce 10 g/dobę, a następnie zakończenie terapii, b) zakończenie leczenia po 4 miesiącach zasadniczej terapii, ale jest ono obciążone zwiększoną nawrotowością zmian skórnych. W przypadku nawrotu zmian skórnych w trakcie leczenia klobetazolem powinno się zwiększyć dawkę leku do takiej, która kontroluje chorobę, natomiast gdy nawrót choroby nastąpił w okresie remisji bez leczenia, należy zastosować dawkę 10 g/dobę w BP zlokalizowanym, 20 g/dobę w BP średnio nasilonym i 30 g/dobę u chorych z rozległym nawrotem BP.

Pierwszy stopień wiarygodności w terapii ciężkiego BP ma również prednizon w dawce 1 mg/kg m.c. Ta forma terapii obciążona jest jednak zwiększoną liczbą działań niepożądanych oraz zwiększoną śmiertelnością (40% w 1. roku leczenia!) w porównaniu z kremem z 0,05% klobetazolu [51, 53, 54] i dlatego eksperci nie rekomendują stosowania prednizonu w dużych dawkach. W związku z tym do rozważenia pozostają mniejsze dawki prednizonu – około 0,5–0,75 mg/kg m.c., ale nie ma dowodów na ich skuteczność. Dawki prednizonu poniżej 0,5 mg/kg m.c. nie mają dotychczas walidacji i według opinii ekspertów nie są wystarczająco skuteczne. Dawki prednizonu powinny być systematycznie zmniejszane w ciągu 4–6 miesięcy do uzyskania dawki 0,1 mg/kg m.c. Jeśli pacjent pozostaje w remisji przez 3–6 miesięcy, to możliwe jest rozważenie zakończenia leczenia (opinia ekspertów) [51].

Alternatywne metody terapii ciężkiego pemfigoidu

Wybór alternatywnych metod leczenia BP zależy od ich dostępności, kosztów, doświadczenia lekarza, obecności przeciwwskazań do stosowania glikokortykosteroidów (m.in. cukrzyca, zaawansowana osteoporoza, znaczące obciążenia sercowo-naczyniowe, udary). Należy jednak zaznaczyć, że nie ma dowodów na ich skuteczność i nie powinny być one stosowane jako leczenie pierwszego rzutu.

Do alternatywnych metod leczenia BP należą:

- tetracyklina (2 g/dobę) + witamina PP (do 2 g/dobę) [56, 57],
- metotreksat (7,5–15 mg 1 raz w tygodniu) doustnie lub podskórnym [58].

W wyjątkowych przypadkach możliwe jest rozważenie zastosowania poniższych leków, ale ich skuteczność nie została potwierdzona:

- azatiopryna – 1–2,5 mg/kg m.c./dobę – wskazane badanie stężenia enzymu metabolizującego azatioprynę – tiopurynowej metylotransferazy (TPMT) [59, 60],
- mykofenolan mofetylu – 2 g/dobę lub mykofenolan sodowy 1,44 g/dobę [59, 60],
- dapson – do 1,5 mg/kg m.c./dobę [61],
- cyklofosfamid – 1–3 mg/kg m.c./dobę *p.o.* lub w postaci pulsów *i.v.* 1 g/miesiąc [51].

Przed rozpoczęciem leczenia glikokortykosteroidami ogólnie, dapsonem i lekami immunosupresyjnymi należy wykonać następujące badania:

- morfologia krwi (eozynofilia),
- sód, potas,
- kreatynina, mocznik,
- glukoza na czczo,
- AST, ALT, GGTP, alkaliczna fosfataza, bilirubina,
- albuminy,
- HBV, HCV, HIV,
- tiopurynowa metylotransferaza (TPMT), jeśli planowane jest leczenie azatiopryną,
- dehydrogenaza glukozy-6-fosforanowa, jeżeli planuje się terapię dapsonem,
- poziom IgA w surowicy, gdy planowane jest leczenie immunoglobulinami dożylnymi (IVIg),
- markery nowotworowe,
- Quantiferon,
- densytometria, jeśli planowane jest leczenie systemowymi glikokortykosteroidami,
- ocena okulistyka w kierunku zaćmy, jeżeli planowana jest terapia glikokortykosteroidami ogólnie,
- badanie echokardiograficzne serca.

Leczenie pemfigoidu zlokalizowanego lub o niewielkim nasileniu

Za BP o niewielkim nasileniu uznaje się taki, w którym obserwuje się do 10 nowych pęcherzy

na dobę. U pacjentów z BP o niewielkim nasileniu preferowane jest leczenie kremem z klobetazolem w dawce 10–20 g/dobę na całe ciało. Redukcję dawki należy rozpocząć po 15 dniach od uzyskania fazy konsolidacji i trwa ona do odstawienia leczenia w ciągu 4–12 miesięcy. W przypadkach, w których nie stwierdza się zahamowania choroby, należy zwiększyć dawkę klobetazolu do 40 g/dobę [51, 53, 54]. Uwaga: skuteczność innych glikokortykosteroidów miejscowych nie została udowodniona.

W BP o niewielkim nasileniu możliwe jest stosowanie prednizonu w dawce 0,5 mg/kg m.c. (pierwszy stopień wiarygodności) ze zmniejszaniem dawki leku aż do uzyskania dawki podtrzymującej 0,1 mg/kg m.c. [51]. Takie leczenie powinno być zakończone w ciągu 4–12 miesięcy. Mniejsze dawki prednizonu nie są rekomendowane w świetle braku dowodów skuteczności.

Leczenie opornego pemfigoidu (ang. *refractory pemphigoid*)

W przypadku BP opornego na leczenie miejscowe klobetazolem i terapię prednizonem należy rozważyć metody alternatywne:

- metotreksat, azatioprynę, mykofenolan mofetylu [57–60],
- immunoglobuliny dożylne (trzeci stopień wiarygodności) [62],
- immunoadsorbpcję (czwarty stopień wiarygodności) [63],
- leki biologiczne: anty-CD20 (rytuksymab), anty-IgE (omalizumab) (czwarty stopień wiarygodności) [64, 65],
- cyklofosfamid (trzeci stopień wiarygodności) [51],
- wymianę plazmy (pierwszy stopień wiarygodności) [66].

PROCEDURY PIELĘGNIARSKIE

Do procedur pielęgniarstwa wspomagających leczenie BP zalicza się przekłuwanie pęcherzy z zachowaniem pokrywy, która stanowi naturalną ochronę, oraz stosowanie antyseptycznych kąpieeli [52].

INNE PROCEDURY

W uzasadnionych przypadkach możliwe jest stosowanie preparatów suplementacyjnych. Pacjenci leczeni prednizonem powinni być diagnozowani w kierunku osteoporozy i otrzymywać dawki profilaktyczne witaminy D₃. Ponadto pacjentów należy szczepić przeciwko grypie sezonowej, grypie H1N1 oraz pneumokokom. Szczepionki żywe atenuowane są przeciwwskazane [51].

MONITOROWANIE LECZENIA I CZĘSTOŚĆ KONSULTACJI

Na monitorowanie leczenia składa się ocena skuteczności i bezpieczeństwa wybranej formy terapii, stopniowe zmniejszanie dawek leków oraz podjęcie decyzji o jego zakończeniu. Częstość konsultacji zależy od kondycji pacjenta, rozległości zmian skórnych i stosowanego leczenia. W przypadku rozległych zmian skórnych zaleca się kontrolowanie pacjenta co 1-2 tygodnie do czasu uzyskania konsolidacji, później 1 raz na miesiąc przez 3 miesiące, a następnie co 2-3 miesiące do momentu zakończenia terapii. W trakcie wizyt kontrolnych należy ocenić aktywność choroby, obecność objawów ubocznych (wylewy krwawe, zaniki skóry, infekcje) oraz odchylenia w badaniach laboratoryjnych (morfologia, AST, ALT, mocznik, kreatynina, glikemia, methemoglobinemia). W uzasadnionych przypadkach wskazane są m.in. badanie densytometryczne, okulistyczne [51].

ZAKOŃCZENIE LECZENIA

Dotychczas nie ustalono czasu leczenia pacjentów z BP, jednak na podstawie doświadczeń ekspertów terapia powinna trwać około 12 miesięcy, zarówno w przypadku nasilonych, jak i łagodnych zmian skórnych [51]. Zaleca się zakończenie leczenia, jeśli okres remisji trwa przynajmniej 6 miesięcy podczas stosowania dawek podtrzymujących: 10 g klobetazolu na tydzień lub 0,1 mg/kg m.c. prednizonu lub 1 tabletkę tetracykliny + 200 mg witaminy PP na dobę lub 2,5 mg metotreksatu 1 raz w tygodniu. Przed zakończeniem terapii zaleca się wykonać badania DIF i/lub ELISA. Jeśli wyniki są dodatnie, to ryzyko nawrotu choroby jest duże. Po zakończeniu leczenia wskazana jest kolejna kontrola po 3 miesiącach. Takie objawy, jak nasilony świąd, zmiany rumieniowe czy wydrapania, mogą być oznaką nawrotu BP [51].

Piśmiennictwo

1. **Lever WF.**: Pemphigus and pemphigoid. Charles C Thomas, Springfield IL, 1965.
2. **Dmochowski M., Bowszyc-Dmochowska M., Gornowicz-Porowska J., Pietkiewicz P.**: Autoimmunizacyjne dermatozy pęcherzowe w starości. Spersonalizowane naświetlenie zagadnienia. *Dermatol Klin* 2014, 16, 25-34.
3. **Jung M., Kippes W., Messer G., Zillikens D., Rzany B.**: Increased risk of bullous pemphigoid in male and very old patients: a population-based study on incidence. *J Am Acad Dermatol* 1999, 41, 266-268.
4. **Gudi V.S., White M.I., Cruickshank N., Herriot R., Edwards S.L., Nimmo F. i inni**: Annual incidence and mortality of bullous pemphigoid in the Grampian Region of North-east Scotland. *Br J Dermatol* 2005, 153, 424-427.
5. **Serwin A.B., Bokinić E., Piasek M., Masny D., Chodynicka B.**: Epidemiological and clinical analysis of pemphigoid patients in northeastern Poland in 2000-2005. *Med Sci Monit* 2007, 13, 360-364.
6. **Langan S.M., Smeeth L., Hubbard R., Fleming K.M., Smith C.J., West J.**: Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris – incidence and mortality in the UK: population based cohort study. *BMJ* 2008, 337: a180.
7. **Bertram F., Bröcker E.B., Zillikens D., Schmidt E.**: Prospective analysis of the incidence of autoimmune bullous disorders in Lower Franconia, Germany. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009, 7, 434-440.
8. **Marazza G., Pham H.C., Schärer L., Pedrazzetti P.P., Hunziker T., Trüeb R.M. i inni**: Autoimmune bullous disease Swiss study group. Incidence of bullous pemphigoid and pemphigus in Switzerland: a 2-year prospective study. *Br J Dermatol* 2009, 161, 861-868.
9. **Joly P., Baricault S., Sparsa A., Bernard P., Bédane C., Duvert-Lehembre S. i inni**: Incidence and mortality of bullous pemphigoid in France. *J Invest Dermatol* 2012, 132, 1998-2004.
10. **Chuang T.Y., Korkij W., Soltani K., Clayman J., Cook J.**: Increased frequency of diabetes mellitus in patients with bullous pemphigoid: a case-control study. *J Am Acad Dermatol* 1984, 11, 1099-1102.
11. **Lazarczyk M., Wozniak K., Ishii N., Gorkiewicz-Petkov A., Hashimoto T., Schwarz R.**: Coexistence of psoriasis and pemphigoid – only a coincidence? *Int J Mol Med* 2006, 18, 619-623.
12. **Taghipour K., Chi C.C., Vincent A., Groves R.W., Venning V., Wojnarowska F.**: The association of bullous pemphigoid with cerebrovascular disease and dementia: a case-control study. *Arch Dermatol* 2010, 146, 1251-1254.
13. **Jedlickova H., Hlubinka M., Pavlik T., Semradova V., Budinska E., Vlasin Z.**: Bullous pemphigoid and internal diseases – a case-control study. *Eur J Dermatol* 2010, 20, 96-101.
14. **Seppänen A., Suuronen T., Hofmann S.C., Majamaa K., Alafuzoff I.**: Distribution of collagen XVII in the human brain. *Brain Res* 2007, 16, 50-56.
15. **Chen J., Li L., Chen J., Zeng Y., Xu H., Song Y. i inni**: Sera of elderly bullous pemphigoid patients with associated neurological diseases recognize bullous pemphigoid antigens in the human brain. *Gerontology* 2011, 57, 211-216.
16. **Hertl M., Schmidt T.**: Underrecognition of the heterogeneous clinical spectrum of bullous pemphigoid. *JAMA Dermatol* 2013, 149, 954-955.
17. **Winkelmann R.K., Su W.P.**: Pemphigoid vegetans. *Arch Dermatol* 1979, 115, 446-448.
18. **Pfau A., Hohenleutner U., Hohenleutner S., Eckert F., Landthaler M.**: UV-A-provoked localized bullous pemphigoid. *Acta Derm Venereol* 1994, 74, 314-316.
19. **Massa M.C., Connolly S.M.**: Bullous pemphigoid with features of prurigo nodularis. *Arch Dermatol* 1982, 118, 937-939.
20. **Tappeiner G., Konrad K., Holubar K.**: Erythrodermic bullous pemphigoid. Report of a case. *J Am Acad Dermatol* 1982, 6, 489-492.
21. **Levine N., Freilich A., Barland P.**: Localized pemphigoid simulating dyshidrosiform dermatitis. *Arch Dermatol* 1979, 115, 320-321.
22. **Barker D.J.**: Generalized pruritis as the presenting feature of bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 1983, 109, 237-239.
23. **Zhao C.Y., Murrell D.F.**: Outcome measures for autoimmune blistering diseases. *J Dermatol* 2015, 42, 31-36.
24. **Tjokrowidjaja A., Daniel B.S., Frew J.W., Sebaratnam D.F., Hanna A.M., Chee S.**: The development and validation of the treatment of autoimmune bullous disease quality of life questionnaire, a tool to measure the quality of life impacts

- of treatments used in patients with autoimmune blistering disease. *Br J Dermatol* 2013, 169, 1000-1006.
25. Szepietowski J., Reich A.: Świąd: patomechanizm, klinika, leczenie. Wydawnictwo Termedia, Poznań, 2010.
 26. Perl S., Rappersberger K., Födinger D., Anegg B., Hönigsmann H., Ortel B.: Bullous pemphigoid induced by PUVA therapy. *Dermatology* 1996, 193, 245-247.
 27. Sacher C., König C., Scharfetter-Kochanek K.: Bullous pemphigoid in a patient treated with UVA-1 phototherapy for disseminated morphea. *Dermatology* 2001, 202, 54-57.
 28. Vassileva S., Mateev G., Tsankov N.: Burn-induced bullous pemphigoid. *Int J Dermatol* 1995, 34, 516-517.
 29. Ruocco V., Sacerdoti G.: Pemphigus and bullous pemphigoid due to drugs. *Int J Dermatol* 1991, 30, 307-312.
 30. Fellner M.J., Katz J.M.: Occurrence of bullous pemphigoid after furosemide therapy. *Arch Dermatol* 1976, 122, 75-77.
 31. Lee J.J., Downham T.F.: Furosemide-induced bullous pemphigoid: case report and review of literature. *Drugs Dermatol* 2006, 5, 562-564.
 32. Kimyai-Asadi A., Usman A., Nousari H.C.: Ciprofloxacin-induced bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 2000, 42, 847.
 33. Wranicz A., Czernielewski A.: Pemphigoid provoked by Novoscabin? *Przegl Dermatol* 1974, 61, 639-646.
 34. Bart B.J., Bean S.F.: Bullous pemphigoid following the topical use of 5-fluorouracil. *Arch Dermatol* 1970, 102, 457-460.
 35. Baykal C., Okan G., Sarica R.: Childhood bullous pemphigoid developed after the first vaccination. *J Am Acad Dermatol* 2001, 44, 348-350.
 36. Kalińska-Bienias A., Rogoziński T.T., Woźniak K., Kowalewski C.: Can pemphigoid be provoked by lisinopril? *Br J Dermatol* 2006, 155, 854-855.
 37. Bastuji-Garin S., Joly P., Picard-Dahan C., Bernard P., Vaillant L., Pauwels C. i inni: Drugs associated with bullous pemphigoid. A case-control study. *Arch Dermatol* 1996, 132, 272-276.
 38. Lloyd-Lavery A., Chi C.C., Wojnarowska F., Taghipour K.: The associations between bullous pemphigoid and drug use: a UK case-control study. *JAMA Dermatol* 2013, 149, 58-62.
 39. Beutner E.H., Jordon R.E., Chorzelski T.P.: The immunopathology of pemphigus and bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol* 1968, 51, 63-80.
 40. Moriuchi R., Nishie W., Ujiie H., Natsuga K., Shimizu H.: In vivo analysis of IgE autoantibodies in bullous pemphigoid: a study of 100 cases. *J Dermatol Sci* 2015, 78, 21-25.
 41. Gammon W.R., Kowalewski C., Chorzelski T.P., Kumar V., Briggaman R.A., Beutner E.H.: Direct immunofluorescence studies of sodium chloride-separated skin in the differential diagnosis of bullous pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita. *J Am Acad Dermatol* 1990, 22, 664-670.
 42. Woźniak K., Kazama T., Kowalewski C.: A practical technique for differentiation of subepidermal bullous diseases: localization of in vivo-bound IgG by laser scanning confocal microscopy. *Arch Dermatol* 2003, 139, 1007-1011.
 43. Gammon W.R., Briggaman R.A., Inman A.O. 3rd, Queen L.L., Wheeler C.E.: Differentiating anti-lamina lucida and anti-sublamina densa anti-basement membrane antibodies by indirect immunofluorescence on sodium chloride-separated skin. *J Invest Dermatol* 1984, 84, 139-144.
 44. Morris S.D., Mallipeddi R., Oyama N., Gratian M.J., Harman K.E., Bhogal B.S. i inni: Psoriasis bullosa acquisita. *Clin Exp Dermatol* 2002, 27, 665-669.
 45. Woźniak K., Waszczykowska E., Hashimoto T., Ishii N., Torzecka J.D., Narbutt J. i inni: Anti-epiligrin cicatricial pemphigoid initially limited to the upper respiratory tract. *Br J Dermatol* 2006, 154, 779-781.
 46. Chan Y.C., Sun Y.J., Ng P.P., Tan S.H.: Comparison of immunofluorescence microscopy, immunoblotting and enzyme-linked immunosorbent assay methods in the laboratory diagnosis of bullous pemphigoid. *Clin Exp Dermatol* 2003, 28, 651-656.
 47. Kalowska M., Ciepela O., Kowalewski C., Demkow U., Schwartz R.A., Woźniak K.: Enzyme-linked immunoassay index for anti-NC16a IgG and IgE auto-antibodies correlates with severity and activity of bullous pemphigoid. *Acta Derm Venereol* 2015, Mar 20. doi: 10.2340/00015555-2101. [Epub ahead of print].
 48. Bernard P., Reguiat Z., Tancrede-Bohin E., Cordel N., Plantin P., Pauwels C. i inni: Risk factors for relapse in patients with bullous pemphigoid in clinical remission: a multicenter, prospective, cohort study. *Arch Dermatol* 2009, 145, 537-542.
 49. van Beek N., Rentzsch K., Probst C., Komorowski L., Kasperkiewicz M., Fechner K. i inni: Serological diagnosis of autoimmune bullous skin diseases: prospective comparison of the BIOCHIP mosaic-based indirect immunofluorescence technique with the conventional multi-step single test strategy. *Orphanet J Rare Dis* 2012, 7, 49.
 50. Machado-Pinto J., McCalmont T.H., Golitz L.E.: Eosinophilic and neutrophilic spongiosis: clues to the diagnosis of immunobullous diseases and other inflammatory disorders. *Semin Cutan Med Surg* 1996, 15, 308-316.
 51. Feliciani C., Joly P., Jonkman M.F., Zambruno G., Zillikens D., Ioannides D. i inni: Management of bullous pemphigoid: the European Dermatology Forum consensus in collaboration with the European Academy of Dermatology and Venereology. *Br J Dermatol* 2015, 172, 867-877.
 52. LeRoux-Villet C., Prost-Squarcioni C., Oro S., Roujeau J.C., Joly P., Lemerrier C.: Role of the nurse in care of bullous pemphigoid. *Rev Infirm* 2010, 160, 38-40.
 53. Joly P., Roujeau J.C., Benichou J., Picard C., Dreno B., Delaporte E. i inni: Bullous Diseases French Study Group. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med* 2002, 346, 321-327.
 54. Joly P., Roujeau J.C., Benichou J., Delaporte E., D'Incan M., Dreno B. i inni: A comparison of two regimens of topical corticosteroids in the treatment of patients with bullous pemphigoid: a multicenter randomized study. *J Invest Dermatol* 2009, 129, 1681-1687.
 55. Murrell D.F., Daniel B.S., Joly P., Borradori L., Amagai M., Hashimoto T. i inni: Definitions and outcome measures for bullous pemphigoid: recommendations by an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol* 2012, 66, 479-485.
 56. Fivenson D.P., Breneman D.L., Rosen G.B., Hersh C.S., Cardone S., Mutasim D. i inni: Nicotinamide and tetracycline therapy of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1994, 130, 753-758.
 57. Kałowska M., Jakubowska B., Woźniak K.: Skuteczność tetracykliny i nikotynamidu w leczeniu pemfigoidu. *Dermatol Klin* 2009, 11, 1-2.
 58. Du-Thanh A., Merlet S., Maillard H., Bernard P., Joly P., Estève E. i inni: Combined treatment with low-dose methotrexate and initial short-term superpotent topical steroids in bullous pemphigoid: an open, multicentre, retrospective study. *Br J Dermatol* 2011, 165, 1337-1343.
 59. Beissert S., Werfel T., Frieling U., Böhm M., Sticherling M., Stadler R. i inni: A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 2007, 143, 1536-1542.

60. **Bystryn J.C.:** Comparative effectiveness of azathioprine or mycophenolate mofetil as an adjuvant for the treatment of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 2008, 144, 946.
61. **Bouscarat F., Chosidow O., Picard-Dahan C., Sakiz V., Crickx B., Prost C. i inni:** Treatment of bullous pemphigoid with dapsone: retrospective study of thirty-six cases. *J Am Acad Dermatol* 1996, 34, 683-684.
62. **Gaitanis G., Alexis I., Pelidou S.H., Gazi I.F., Kyritsis A.P., Elisaf M.S. i inni:** High-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of adult patients with bullous pemphigoid. *Eur J Dermatol* 2012, 22, 363-369.
63. **Müller P.A., Bröcker E.B., Klinker E., Stoevesandt J., Benoit S.:** Adjuvant treatment of recalcitrant bullous pemphigoid with immunoadsorption. *Dermatology* 2012, 224, 224-227.
64. **Schmidt E., Seitz C.S., Benoit S., Bröcker E.B., Goebeler M.:** Rituximab in autoimmune bullous diseases: mixed responses and adverse effects. *Br J Dermatol* 2007, 156, 352-356.
65. **Fairley J.A., Baum C.L., Brandt D.S., Messingham K.A.:** Pathogenicity of IgE in autoimmunity: successful treatment of bullous pemphigoid with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123, 704-705.
66. **Roujeau J.C., Guillaume J.C., Morel P., Crickx B., Dalle E., Doutre M.S. i inni:** Plasma exchange in bullous pemphigoid. *Lancet* 1984, 2, 486-488.

Otrzymano: 28 XI 2015 r.

Zaakceptowano: 21 XII 2015 r.

Załącznik 1. Kwestionariusz nasilenia zmian skórnych w pemfigoidzie [23]

Annex 1. Bullous Pemphigoid Disease Activity Index – BPDAI [23]

BPDAI					
Skin	Activity		Activity		Damage
Anatomical location	Erosions/blisters	Number of lesions if < 3	Urticaria/erythema/other	Number of lesions if < 3	Pigmentation/other
	0 – absent		0 – absent		Absent – 0, present – 1
	1 – 1–3 lesions, none > 1 cm diameter		1 – 1–3 lesions, none > 6 cm diameter		
	2 – 1–3 lesions, at least one lesion > 1 cm diameter		2 – 1–3 lesions, at least one lesion > 6 cm diameter		
	3 – > 3 lesions, none > 2 cm diameter		3 – > 3 lesions, or at least one lesion > 10 cm diameter		
	5 – > 3 lesions, and at least one lesion > 2 cm diameter		5 – > 3 lesions and at least one lesion > 25 cm diameter		
	10 – > 3 lesions, and at least one lesion > 5 cm diameter or entire area		10 – > 3 lesions and at least one lesion > 50 cm diameter or entire area		
Head					
Neck					
Chest					
Left arm					
Right arm					
Hands					
Abdomen					
Genitals					
Back/buttocks					
Left le					
Right leg					
Feet					
Total skin	/120		/120		
Mucosa	Erosions/blisters				
	1 – 1 lesion				
	2 – 2–3 lesions				
	5 – > 3 lesions, or 2 lesions > 2 cm				
	10 – entire area				
Eyes					
Nose					
Buccal mucosa					
Hard palate					
Upper gingiva					
Lower gingiva					
Tongue					
Floor of mouth					
Labial mucosa					
Posterior pharynx					
Anogenital					
Total mucosa	/120				

Załącznik 2. Skala Karnofsky'ego oceny stanu ogólnego pacjenta**Annex 2.** Karnofsky performance scale

Stopień sprawności	Opis
100	stan prawidłowy, brak dolegliwości i objawów choroby
90	stan prawidłowej aktywności, niewielkie dolegliwości i objawy choroby
80	stan niemal pełnej aktywności (wymaga pewnego wysiłku), niewielkie dolegliwości i objawy choroby
70	stan niemożności wykonywania pracy lub prawidłowej aktywności przy zachowanej zdolności do samoobsługi
60	stan wymagający okresowej opieki przy zachowanej zdolności do samodzielnego spełniania większości codziennych potrzeb
50	stan wymagający częstej opieki i częstych interwencji medycznych
40	stan niewydolności, konieczność szczególnej opieki
30	stan poważnej niewydolności, wskazania do hospitalizacji
20	stan poważnej choroby, bezwzględna konieczność hospitalizacji i prowadzenia leczenia wspomagającego
10	stan gwałtownego narastania zagrożenia życia
0	zgon

Załącznik 3. Skala oceny jakości życia z autoimmunizacyjną chorobą pęcherzową skóry [24]**Annex 3.** Autoimmune Bullous Disease Quality of Life – ABQOL [24]**Kwestionariusz ABQOL**

Imię i nazwisko: Data:

Data urodzenia: Płeć: M/Ż Numer kontaktowy:

Odmiana choroby pęcherzowej:

- Pęcherzyca zwykła Nabyte pęcherzowe oddzielenie się naskórka
 Pemfigoid pęcherzowy Linijna IgA dermatoza pęcherzowa
 Pęcherzyca liściasta Pemfigoid błon śluzowych
 Inne:

Poniżej są zadane pytania o to, jak choroba pęcherzowa wpływa na jakość życia.

Proszę wybrać opcję z kolumny po prawej stronie, która najlepiej koreluje z tym, jak Pan/Pani czuł/czuła się w ciągu zeszłego tygodnia.

Proszę zaznaczyć czas rozpoczęcia ankiety: godz. min

1. W związku z chorobą pęcherzową, czy Pana/Pani skóra w jakiś sposób pali, piecze lub boli?	<input type="checkbox"/> Cały czas <input type="checkbox"/> Czasami <input type="checkbox"/> Okazjonalnie <input type="checkbox"/> Nigdy
2. W związku z chorobą pęcherzową, czy Pana/Pani skóra swędzi?	<input type="checkbox"/> Cały czas <input type="checkbox"/> Czasami <input type="checkbox"/> Okazjonalnie <input type="checkbox"/> Nigdy
3. Czy musiał/musiła Pan/Pani zmienić ubieranie z powodu swojej choroby pęcherzowej?	<input type="checkbox"/> Muszę bardzo uważać na to, jak obciste jest moje ubranie i z jakiego jest materiału – musiałem/musiłam zmienić to co nosilem/nosiłam cały czas <input type="checkbox"/> Musiałem/musiłam zmienić większość rzeczy, które noszę <input type="checkbox"/> Musiałem/musiłam zmienić niektóre rzeczy, które noszę <input type="checkbox"/> Nie musiałem/musiłam zmienić rzeczy, które noszę
4. Czy zauważa Pan/Pani, że skóra goi się powoli?	<input type="checkbox"/> Zauważam to cały czas <input type="checkbox"/> Zauważam to czasami <input type="checkbox"/> Zauważam to okazjonalnie <input type="checkbox"/> Nigdy nie miałem/miałam tego problemu
5. Czy ma Pan/Pani trudności z kąpaniem lub braniem prysznica z powodu choroby pęcherzowej?	<input type="checkbox"/> Cały czas <input type="checkbox"/> Czasami <input type="checkbox"/> Okazjonalnie <input type="checkbox"/> Nigdy
6. W związku z chorobą pęcherzową, czy ma Pan/Pani w ustach nadżerki, które są bolesne?	<input type="checkbox"/> Cały czas <input type="checkbox"/> Czasami <input type="checkbox"/> Okazjonalnie <input type="checkbox"/> Nigdy
7. W związku z chorobą pęcherzową, czy łatwo krwawią Panu/Pani dziąsła?	<input type="checkbox"/> Cały czas <input type="checkbox"/> Czasami <input type="checkbox"/> Okazjonalnie <input type="checkbox"/> Nigdy
8. Czy choroba pęcherzowa powoduje, że musi Pan/Pani unikać jedzenia lub napojów, które Pan/Pani lubi?	<input type="checkbox"/> Nie mogę już jeść żadnych pokarmów, które kiedyś lubiłem/lubiłam <input type="checkbox"/> Mogę jeść niektóre pokarmy, które kiedyś lubiłem/lubiłam <input type="checkbox"/> Mogę jeść wszystko, co lubię
9. W konsekwencji swojej choroby pęcherzowej, czy czuje się Pan/Pani zażenowana z powodu swojego wyglądu?	<input type="checkbox"/> Cały czas <input type="checkbox"/> Czasami <input type="checkbox"/> Okazjonalnie <input type="checkbox"/> Nigdy

Załącznik 3. Cd.

Annex 3. Cont.

10. Czy czuje się Pan/Pani przygnębiony/przygnębiona lub zły/zła z powodu swojej choroby pęcherzowej?	<input type="checkbox"/> Cały czas <input type="checkbox"/> Czasami <input type="checkbox"/> Okazjonalnie <input type="checkbox"/> Nigdy
11. Czy czuje się Pan/Pani zaniepokojony/zaniepokojona lub nie może się Pan/Pani zrelaksować z powodu swojej choroby pęcherzowej?	<input type="checkbox"/> Cały czas <input type="checkbox"/> Czasami <input type="checkbox"/> Okazjonalnie <input type="checkbox"/> Nigdy
12. Czy martwi się Pan/Pani, że przyjaciele i rodzina uznają Pana/Pani chorobę pęcherzową za dokuczliwą?	<input type="checkbox"/> Cały czas <input type="checkbox"/> Czasami <input type="checkbox"/> Okazjonalnie <input type="checkbox"/> Nigdy
13. Czy Pana/Pani choroba pęcherzowa utrudnia życie seksualne?	<input type="checkbox"/> Cały czas <input type="checkbox"/> Czasami <input type="checkbox"/> Okazjonalnie <input type="checkbox"/> Nigdy
14. Czy Pana/Pani choroba pęcherzowa wpływa na relacje z przyjaciółmi lub osobami bliskimi?	<input type="checkbox"/> Musiałem/musiłam zakończyć związek z powodu swojej choroby LUB Nie mogę być w związku z powodu swojej choroby <input type="checkbox"/> Związki są bardzo trudne <input type="checkbox"/> Związki są trochę trudne <input type="checkbox"/> Moje związki nie ucierpiały
15. Czy choroba pęcherzowa wpływa na życie towarzyskie?	<input type="checkbox"/> Nie mogę już wychodzić w celu towarzyskim <input type="checkbox"/> Mogę wychodzić na niektóre spotkania towarzyskie <input type="checkbox"/> Mogę wychodzić na większość spotkań towarzyskich <input type="checkbox"/> Moje życie towarzyskie nie ucierpiało
16. Czy choroba pęcherzowa wpływa na Pana/Pani pracę lub naukę?	<input type="checkbox"/> Tak, nie mogę już pracować ani uczyć się <input type="checkbox"/> Tak, uważam, że jest mi trudno pracować i uczyć się <input type="checkbox"/> Tak, jest trochę trudniej niż kiedyś pracować lub uczyć się <input type="checkbox"/> Nie ma wpływu LUB Nie dotyczy
17. Czy pracodawcy dyskryminują Pana/Panią z powodu choroby pęcherzowej?	<input type="checkbox"/> Nie mogę znaleźć pracy z powodu swojej choroby pęcherzowej <input type="checkbox"/> Musiałem/musiłam zmienić pracę z powodu swojej choroby pęcherzowej <input type="checkbox"/> Jeszcze mam pracę, ale jest trudniej niż przedtem <input type="checkbox"/> Moi pracodawcy są w pełni wyrozumiali LUB Nie dotyczy

Proszę zaznaczyć czas zakończenia ankiety: godz. min

Dziękujemy za poświęcenie czasu na wypełnienie kwestionariusza.

Załącznik 4. Ocena wpływu terapii autoimmunizacyjnej choroby pęcherzowej skóry na jakość życia [24]**Annex 4. Treatment of Autoimmune Bullous Disease Quality of Life – TABQOL [24]****Kwestionariusz leczenia TABQOL**

Imię i nazwisko: Data:

Data urodzenia: Płeć: M/Ż Numer kontaktowy:

Odmiana choroby pęcherzowej:

- Pęcherzyca zwykła Nabyte pęcherzowe oddzielanie się naskórka
 Pemfigoid pęcherzowy Linijna IgA dermatoza pęcherzowa
 Pęcherzyca liściasta Pemfigoid błon śluzowych
 Inne:

Poniżej zadane pytania dotyczą wpływu leczenia choroby pęcherzowej na jakość życia. To leczenie obejmuje takie leki, jak prednizon, prednizolon, azatiopryna, cyklofosfamid, mykofenolan mofetylu i wszelkie dodatkowe leki wymagane z powodu cukrzycy, nadciśnienia, osteoporozy i innych chorób, które pojawiły się w trakcie leczenia chorób pęcherzowych.

Proszę wybrać opcję z kolumny po prawej stronie, która najlepiej koreluje z tym, jak Pan/Pani czuł/czuła się w ciągu zeszłego tygodnia.

Proszę zaznaczyć czas rozpoczęcia ankiety: godz. min

1. W wyniku leczenia choroby pęcherzowej, czy zauważa Pan/Pani, że łatwo się robią Panu/Pani siniaki lub Pan/Pani krwawi?	<input type="checkbox"/> Zauważam to cały czas <input type="checkbox"/> Zauważam to bardzo często <input type="checkbox"/> Zauważam to czasami <input type="checkbox"/> Nie mam tego problemu
2. W wyniku leczenia choroby pęcherzowej, czy Pan/Pani nadal dobrze znosi wysoką lub niską temperaturę?	<input type="checkbox"/> Jestem bardzo wrażliwy/wrażliwa na zmiany temperatury <input type="checkbox"/> Jestem czasami wrażliwy/wrażliwa na zmiany temperatury <input type="checkbox"/> Jestem okazjonalnie wrażliwy/wrażliwa na zmiany temperatury <input type="checkbox"/> Nie mam tego problemu
3. Czy musi Pan/Pani zażywać lekarstwa na chorobę pęcherzową o określonej godzinie?	<input type="checkbox"/> Tak, to jest bardzo frustrujące – muszę zmieniać godziny posiłków i/lub cykl snu <input type="checkbox"/> Tak, to jest trochę denerwujące <input type="checkbox"/> Tak, jednak nie robi mi to różnicy, jest mi to obojętne <input type="checkbox"/> Nie
4. Czy zażywa Pan/Pani jakieś lekarstwa na chorobę pęcherzową?	<input type="checkbox"/> Tak, to jest bardzo irytujące <input type="checkbox"/> Tak, to jest dość irytujące <input type="checkbox"/> Tak, ale nie robi mi to różnicy <input type="checkbox"/> Nie
5. Czy leczenie Pana/Pani choroby pęcherzowej powoduje uczucie wzdęcia?	<input type="checkbox"/> Cały czas <input type="checkbox"/> Często <input type="checkbox"/> Czasami <input type="checkbox"/> Wcale nie
6. Czy leczenie Pana/Pani choroby pęcherzowej powoduje trudności w chodzeniu?	<input type="checkbox"/> Cały czas <input type="checkbox"/> Często <input type="checkbox"/> Czasami <input type="checkbox"/> Wcale nie
7. W konsekwencji leczenia choroby pęcherzowej, czy może Pan/Pani myśleć tak samo szybko i jasno jak kiedyś?	<input type="checkbox"/> Nie, to jest bardzo frustrujące <input type="checkbox"/> Nie, to jest trochę denerwujące <input type="checkbox"/> Nie, ale nie robi mi to różnicy <input type="checkbox"/> Nie mam tego problemu
8. Czy uważa Pan/Pani, że leczenie choroby pęcherzowej jest bardzo czasochłonne?	<input type="checkbox"/> Tak, to jest bardzo frustrujące <input type="checkbox"/> Tak, to jest trochę denerwujące <input type="checkbox"/> Tak, ale nie robi mi to różnicy <input type="checkbox"/> Nie
9. Czy ma Pan/Pani coś przeciw igłom lub badaniom krwi w leczeniu Pana/Pani choroby pęcherzowej?	<input type="checkbox"/> Tak, naprawdę nienawidzę i obawiam się każdej igły <input type="checkbox"/> Tak, nie lubię igieł <input type="checkbox"/> Tak, czasami przejmuję się tym <input type="checkbox"/> Nie, nigdy przejmuję się tym

Załącznik 4. Cd.

Annex 4. Cont.

10. Czy martwi Pana/Panią, że choroba pęcherzowa pogorszy się, jeśli obniżone zostanie dawkowanie Pana/Pani leków	<input type="checkbox"/> Tak, martwię się cały czas <input type="checkbox"/> Tak, bardzo się martwię <input type="checkbox"/> Tak, czasami się martwię <input type="checkbox"/> Nie, nie martwię się o to
11. Czy martwi się Pan/Pani, że leczenie choroby pęcherzowej jest niebezpieczne?	<input type="checkbox"/> Martwię się cały czas o efekty uboczne <input type="checkbox"/> Bardzo się martwię o efekty uboczne <input type="checkbox"/> Czasami się martwię o efekty uboczne <input type="checkbox"/> Nigdy, nie martwię się o to
12. Czy czuje się Pan/Pani zmęczony/zmęczona lub apatyczny/apatyczna w wyniku leczenia choroby pęcherzowej?	<input type="checkbox"/> Cały czas <input type="checkbox"/> Często <input type="checkbox"/> Czasami <input type="checkbox"/> Wcale nie
13. Czy martwi się Pan/Pani, że może Pan/Pani zachorować (na grypę itd.) z powodu obniżonej odporności w wyniku leczenia choroby pęcherzowej?	<input type="checkbox"/> Tak, martwię się cały czas <input type="checkbox"/> Tak, bardzo się martwię <input type="checkbox"/> Tak, czasami się martwię <input type="checkbox"/> Nie, nie martwię się o to
14. W konsekwencji leczenia choroby pęcherzowej, czy przerwał/przerwała Pan/Pani wykonywanie wielu czynności, żeby uniknąć zachorowania?	<input type="checkbox"/> Tak, już nie wykonuję czynności, które lubię <input type="checkbox"/> Tak, nie mogę wykonywać wielu czynności, które lubię <input type="checkbox"/> Tak, nie mogę wykonywać niektórych czynności, które lubię <input type="checkbox"/> Nie, nadal mogę wykonywać czynności, które lubię
15. Czy miewa Pan/Pani złe sny lub złe wspomnienia w wyniku leczenia choroby pęcherzowej?	<input type="checkbox"/> Cały czas <input type="checkbox"/> Często <input type="checkbox"/> Czasami <input type="checkbox"/> Wcale nie
16. Czy leczenie Pana/Pani choroby pęcherzowej wpływa na wakacje?	<input type="checkbox"/> Nie mogę już wyjeżdżać na wakacje – to jest zbyt męczące i niewygodne <input type="checkbox"/> Wyjazd na wakacje jest trudny <input type="checkbox"/> Wyjazd na wakacje jest trudniejszy niż przedtem <input type="checkbox"/> Moja choroba pęcherzowa nie ma wcale wpływu na wakacje
17. Czy leczenie Pana/Pani choroby pęcherzowej powoduje trudności finansowe?	<input type="checkbox"/> Tak, nie stać mnie na leczenie <input type="checkbox"/> Tak, musiałem/musiałam wprowadzić zasadnicze zmiany w wydawaniu pieniędzy <input type="checkbox"/> Tak, musiałem/musiałam wprowadzić małe zmiany w wydawaniu pieniędzy <input type="checkbox"/> Nie

Proszę zaznaczyć czas zakończenia ankiety: godz. min

Dziękujemy za poświęcenie czasu na wypełnienie kwestionariusza.

Załącznik 5. Kwestionariusz oceny świądu [25]**Annex 5.** *Questionnaire_for_the_assessment_of_pruritus* [25]

Cecha świądu	Pytanie	Opis pytania	Punktacja	Punktacja maksymalna
rozległość	1	<ul style="list-style-type: none"> • świąd o pojedynczej lokalizacji • świąd o kilku lokalizacjach • uogólniony świąd 	1 2 3	3
nasilenie	2	<ul style="list-style-type: none"> • świąd bez konieczności drapania się • świąd wymagający drapania, bez przeczosów na skórze • świąd, przy którym drapanie nie przynosi ulgi, bez przeczosów na skórze • świąd wymagający drapania, przeczosy na skórze • całkowite rozdrażnienie z powodu świądu 	1 2 3 4 5	5
częstość	3	<ul style="list-style-type: none"> • każde 4 krótkie epizody świądu (< 10 min) • każdy 1 dłuższy epizod świądu (> 10 min) • stały świąd 	1 1 5	5
zaburzenia snu	4	• liczba przebudzeń w nocy z powodu świądu	2 za każde przebudzenie	