

แนวทางการดูแลผู้ป่วยโรคเพมฟิกัส
(Clinical Practice Guideline for Pemphigus)

คำนำ

โรคเพมฟิกัส เป็นโรคของภูมิคุ้มกันที่ส่งผลให้เกิดการแยกตัวของชั้นผิวหนัง ก่อให้เกิดตุ่มน้ำและแผลบริเวณผิวหนังหรือเยื่อบริเวณต่างๆทั่วร่างกาย แม้พบได้ไม่บ่อยนักในเวชปฏิบัติ แต่ความรุนแรงของโรคเพมฟิกัสนั้นอาจนำมาสู่ภาวะแทรกซ้อนซึ่งเป็นอันตรายถึงชีวิตได้ เป้าหมายของการรักษาคือการทำให้โรคสงบ และ/หรือกำเริบน้อยที่สุด เพื่อให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น

การรักษาโรคเพมฟิกัสในอดีตนั้น มีตัวเลือกในการรักษาที่ค่อนข้างจำกัด โดยมียากดภูมิคุ้มกันกลุ่มสเตียรอยด์เป็นแนวทางการรักษาหลัก แม้สามารถควบคุมการกำเริบของโรคเพมฟิกัสได้ในบางกรณี การรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันสเตียรอยด์ในระยะยาวนั้น มักจะส่งผลให้เกิดผลข้างเคียงอันไม่พึงประสงค์ เนื่องจากในปัจจุบัน การรักษาโรคเพมฟิกัสมีความเจริญก้าวหน้าขึ้นอย่างมาก ทางคณะผู้จัดทำจึงมีความประสงค์ที่จะนำเสนอแนวทางการดูแลผู้ป่วยโรคเพมฟิกัส โดยแนวทางฉบับนี้ได้รวบรวมข้อมูลครอบคลุมเนื้อหาตั้งแต่การวินิจฉัยโรค การประเมินความรุนแรง แนวทางการรักษา เป้าหมายการรักษา รวมถึงรายละเอียดของยาที่ใช้ในการรักษาโรคเพมฟิกัส โดยข้อมูลที่รวบรวมขึ้นนี้ได้จัดทำเป็นคำแนะนำโดยได้ดำเนินการตามแนวทางการทบทวนรายงานการวิจัยและคุณภาพหลักฐาน และการให้น้ำหนักคำแนะนำจากคู่มือของราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย และคำนึงถึงบริบทของสาธารณสุขในประเทศไทย เพื่อเป็นแนวทางให้แก่แพทย์ในเวชปฏิบัติทั่วไป รวมทั้งแพทย์ผิวหนังในการดูแลผู้ป่วย เพื่อใช้เป็นมาตรฐานการดูแลรักษาโรคเพมฟิกัสในประเทศไทย

ทางคณะผู้จัดทำหวังเป็นอย่างยิ่งว่าแพทย์ผู้อ่าน จะได้รับประโยชน์และความรู้จากแนวทางการดูแลผู้ป่วยโรคเพมฟิกัส และสามารถนำไปปรับใช้ให้เกิดประโยชน์สูงสุดแก่ผู้ป่วย อย่างไรก็ตามขอให้นึกถึงว่าในแนวทางนี้เป็นเพียงข้อแนะนำ มิได้เป็นกฎหมายตายตัว และแพทย์ควรต้องใช้วิจารณญาณในการตัดสินใจดูแลผู้ป่วยแต่ละกรณีให้เหมาะสมตามการปฏิบัติงานและสภาวะแวดล้อมของผู้ป่วย

คณะผู้ทำงานกำหนดแนวทางการรักษาโรคเพมฟิกัส

คำนิยม

โรคเพมฟิกส์เป็นโรคตุ่มน้ำพองที่ผิวหนังชนิดเรื้อรัง เกิดจากการที่ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติต่อต้านบริเวณองค์ประกอบที่ยึดเกาะกันของเซลล์ผิวหนังชั้นหนังกำพร้า ทำให้ผิวหนังและเยื่อเกิดแผลถลอก และถ้ามีรอยโรคเป็นบริเวณกว้าง ก็สามารถทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่อาจอันตรายต่อชีวิตของผู้ป่วยได้ นอกจากนี้โรคยังก่อให้เกิดผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตผู้ป่วยและครอบครัวเป็นอย่างมากได้

ในปัจจุบันได้มีการพัฒนาองค์ความรู้เกี่ยวกับการวินิจฉัย การดูแลรักษาผู้ป่วยโรคเพมฟิกส์อย่างกว้างขวาง มีการพัฒนาการรักษาแบบใหม่ๆ ที่เปลี่ยนไปจากเดิมเป็นอย่างมาก หรือถึงกับจะพูดได้ว่า ช่วยเปลี่ยนชีวิตและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยให้ดีขึ้นกว่าเดิมอย่างมาก

ดิฉันขอแสดงความชื่นชมและขอขอบคุณคณะทำงานทุกท่าน ที่ได้ตระหนักถึงความสำคัญของการดูแลรักษาผู้ป่วยในกลุ่มนี้ และได้กรุณาเสียสละเวลาในการรวบรวม ค้นหาข้อมูล จัดทำแนวทางเวชปฏิบัติในการรักษาผู้ป่วยโรคเพมฟิกส์ฉบับนี้ขึ้น ซึ่งมีเนื้อหาครบถ้วน สมบูรณ์ เพื่อเป็นแนวทางให้แพทย์ผู้รักษา ใช้ในการดูแลผู้ป่วยโรคเพมฟิกส์อย่างมีมาตรฐานสากล และผู้ป่วยก็จะได้รับอานิสงส์ในการดูแลรักษาอย่างมีประสิทธิภาพ หวังเป็นอย่างยิ่งว่าแนวทางฯ ฉบับนี้จะเป็นประโยชน์อย่างมากต่อผู้ป่วยต่อไป

ศ.พญ.กนกวลัย กุลทันทน์

อดีตนายกสมาคมแพทย์ผิวหนังแห่งประเทศไทย

เนื้อหา กลุ่มเป้าหมาย และวัตถุประสงค์

ประเด็นสำคัญของแนวทางนี้มุ่งเน้นที่แนวทางการวินิจฉัย การประเมินความรุนแรงของโรค และแนวทางการรักษาโรคเพมฟิกัส ประโยชน์ที่ได้รับจากแนวทางเวชปฏิบัตินี้จะทำให้การดูแลรักษาผู้ป่วยเป็นมาตรฐานและไปในทิศทางเดียวกัน ส่งผลให้ผลลัพธ์ของการรักษาโรคดีขึ้น และทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

แผนกสำคัญที่เกี่ยวข้องกับการใช้แนวทางดังกล่าว

- แผนกโรคผิวหนัง
- แผนกอายุรศาสตร์
- แผนกกุมารเวชศาสตร์
- ฝ่ายการพยาบาล
- ฝ่ายเภสัชกรรม

กลุ่มเป้าหมาย

- อายุรแพทย์โรคผิวหนัง
- อายุรแพทย์ทั่วไป
- กุมารแพทย์
- แพทย์ทั่วไป
- พยาบาลวิชาชีพ
- เภสัชกร
- บุคลากรด้านสุขภาพรวมถึงเครือข่ายสุขภาพต่างๆ

วัตถุประสงค์ของการจัดทำแนวทาง

- เพื่อพัฒนาแนวทางการดูแลรักษาโรคเพมฟิกัสในประเทศไทย
- เพื่อเป็นแหล่งข้อมูลสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ในการดูแลผู้ป่วยอย่างมีระบบ ครอบคลุมทั้งในด้านการวินิจฉัย การประเมินความรุนแรงของโรค การคัดกรองโรคร่วม การเลือกวิธีการรักษาที่เหมาะสม การติดตามการรักษา การดูแลรักษาเมื่อมีการกำเริบของโรค
- เพื่อให้การรักษาโรคเพมฟิกัสเป็นมาตรฐานเดียวกันทั่วประเทศ
- เพื่อพัฒนาคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคเพมฟิกัส

กลุ่มประชากรเป้าหมาย

- ผู้ป่วยโรคเพมฟิกัสทุกกลุ่มอายุ หญิงตั้งครรภ์ และผู้ป่วยที่มีโรคร่วม

คณะกรรมการกำหนดแนวทางการรักษาโรคเพมฟิกัส และผลประโยชน์ทับซ้อน

แพทย์หญิง กุณฑล จันท์ประภาพ (ประธาน) ตจแพทย์ รพ.รามธิบดี	ไม่มี
นายแพทย์ นภัทร โตณะบุตร (คณะกรรมการ) ตจแพทย์ รพ.มหาราชนครเชียงใหม่	ไม่มี
แพทย์หญิง ปภาวดี ตูจันดา (คณะกรรมการ) ตจแพทย์ รพ.ศิริราชพยาบาล	ไม่มี
แพทย์หญิง ภาวดี ฤกษ์นิมิตร (คณะกรรมการ) ตจแพทย์ รพ.จุฬาลงกรณ์	ไม่มี
แพทย์หญิง อรยา กว้างสุขสถิตย์ (คณะกรรมการ) ตจแพทย์ สถาบันโรคผิวหนัง	ไม่มี
แพทย์หญิง ศศิมา ธรรมรจา (คณะกรรมการ) ตจแพทย์ สถาบันโรคผิวหนัง	ไม่มี
แพทย์หญิง พัดชา พงษ์เจริญ (คณะกรรมการ) ตจแพทย์ รพ.มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ	ไม่มี
แพทย์หญิง ปิ่นนรี ชัดติพัฒนาพงษ์ (คณะกรรมการ) ตจแพทย์ สถาบันโรคผิวหนัง	ไม่มี
นายแพทย์ นราชัย จุฬานนท์ (คณะกรรมการ) ตจแพทย์ รพ.ศรีนครินทร์ ขอนแก่น	ไม่มี
แพทย์หญิง ชุตา รุจิธารณวงศ์ (คณะกรรมการ) ตจแพทย์ รพ.ศิริราชพยาบาล	ไม่มี
นายแพทย์ ศุภพัฒน์ เหล่าธีรศิริ (คณะกรรมการ) ตจแพทย์ รพ.พระมงกุฎเกล้า	ไม่มี
แพทย์หญิง ชุตินา เสรีอภินันท์ (คณะกรรมการ) อายุรแพทย์ รพ.สงขลานครินทร์	ไม่มี
นายแพทย์ ภาณุพงศ์ พรศิริอนันต์ (คณะกรรมการ) แพทย์ รพ.รามธิบดี	ไม่มี

ที่ปรึกษาคณะทำงานกำหนดแนวทางการรักษาโรคเพมฟิกัสและผลประโยชน์ทับซ้อน

แพทย์หญิง กนกวลัย กุลทันทน์	ตจแพทย์ รพ.ศิริราชพยาบาล	ไม่มี
นายแพทย์ ประวิตร อัครวานนท์	ตจแพทย์ รพ. จุฬาลงกรณ์	ไม่มี
นายแพทย์ จินดา โรจนเมธินทร์	ตจแพทย์ โรงพยาบาลราชวิถี	ไม่มี
นายแพทย์ วาสนา วชิรมน	ตจแพทย์ รพ.รามธิบดี	ไม่มี
นายแพทย์ จุลพรรณ อินทรศัพท์	ตจแพทย์ รพ.พระมงกุฎเกล้า	ไม่มี

ร่วมให้ความเห็นแนวทางการรักษาโรคเพมฟิกัส และผลประโยชน์ทับซ้อน

แพทย์หญิง สาลินี โรจน์หิรัญสกุล	ตจแพทย์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ	ไม่มี
แพทย์หญิง พลอยชมพู ศรีสุวรรณวัฒนา	ตจแพทย์ รพ.รามธิบดี	ไม่มี
แพทย์หญิง วิมลสิริ เอี่ยมสำอางค์	ตจแพทย์ รพ.รามธิบดี	ไม่มี
แพทย์หญิง ศศิพกา สิ้นธุเสน	ตจแพทย์ รพ.ภูมิพลอดุลยเดช	ไม่มี
แพทย์หญิง สิริพรรณ สังข์มาลา	ตจแพทย์ รพ.สงขลานครินทร์	ไม่มี
นายแพทย์ วศิน เสาวลักษณ์สกุล	ตจแพทย์ รพ.สมุทรปราการ	ไม่มี
แพทย์หญิง จุฑามาศ ตันคุณากร	ตจแพทย์ รพ.ราชวิถี	ไม่มี
แพทย์หญิง นพนันท์ เฉลิมโรจน์	ตจแพทย์ รพ.มหาราชนครราชสีมา	ไม่มี
แพทย์หญิง พิชญา จารุวิจิตรรัตน	ตจแพทย์ รพ.เจ้าพระยาอภัยภูเบศร	ไม่มี
แพทย์หญิง พิมพ์ศิริ อนันต์ศิริภักดิ์	ตจแพทย์ รพ.วชิระภูเก็ต	ไม่มี
นายแพทย์ อธิพล ทับเที่ยง	ตจแพทย์ รพ.พัทลุง	ไม่มี
นายแพทย์ ธีรวุฒิ ศิริคำ	ตจแพทย์ รพ.สุราษฎร์ธานี	ไม่มี
แพทย์หญิง ญัฐนิชา เกิดวิชัย	ตจแพทย์ รพ.สระบุรี	ไม่มี
นายแพทย์ ธีรพงษ์ เมฆวิไลพันธุ์	ตจแพทย์ รพ.สิงห์บุรี	ไม่มี

กระบวนการจัดทำ

1. แต่งตั้งคณะทำงาน
2. คณะทำงานค้นคว้าและรวบรวมข้อมูลวิชาการจากฐานข้อมูล PubMed, OVIDs, Web of Science, Google Scholar
3. ประชุมคณะคณะทำงานเพื่อพิจารณาข้อมูลทั้งหมดร่วมกัน และให้คณะทำงานทุกคนได้ทบทวนคำแนะนำเพื่อปรับปรุงให้เหมาะสม
4. ประชุมสรุปรวบรวมความเห็นของคณะทำงาน และปรับแก้คำแนะนำตามมติที่ประชุม
5. นำเสนอฉบับที่ปรับแก้แล้วต่อคณะที่ปรึกษา ผู้เชี่ยวชาญ และผู้ร่วมให้ความเห็น ซึ่งประกอบด้วยผู้ทรงคุณวุฒิ แพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคผิวหนัง และแพทย์ผู้ปฏิบัติงานในโรงพยาบาลต่าง ๆ
6. รวบรวมความเห็นและข้อเสนอแนะจากผู้เชี่ยวชาญทั้งหมดมาปรับปรุงแก้ไข
7. ทำประชาพิจารณ์ทางเว็บไซต์ www.dst.or.th

คำชี้แจงน้ำหนักคำแนะนำและคุณภาพหลักฐาน

น้ำหนักคำแนะนำ (Strength of recommendation)

ระดับ I หมายถึง “ควรปฏิบัติ” เนื่องจากความมั่นใจของคำแนะนำให้ปฏิบัติอยู่ในระดับสูง มีประโยชน์ต่อผู้ป่วย และมีความคุ้มค่า

ระดับ IIa หมายถึง “น่าปฏิบัติ” เนื่องจากความมั่นใจของคำแนะนำให้ปฏิบัติ อยู่ในระดับปานกลาง น่าจะมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยและน่าจะคุ้มค่า

ระดับ IIb หมายถึง “อาจปฏิบัติ” เนื่องจากยังไม่มี ความมั่นใจเพียงพอที่จะ แนะนำ ยังมีหลักฐานไม่เพียงพอว่าจะเกิดประโยชน์ต่อผู้ป่วย และอาจไม่คุ้มค่า แต่ไม่ก่อให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วย

ระดับ III หมายถึง “ไม่ควรปฏิบัติ” หรือ “ห้ามปฏิบัติ” เนื่องจากไม่มีประโยชน์ และอาจก่อให้เกิดอันตรายแก่ผู้ป่วย

คุณภาพหลักฐาน (Level of evidence)

A หมายถึง หลักฐานที่ได้มาจากการศึกษาทางคลินิกแบบ randomized controlled trial ที่มีคุณภาพดีหลายการศึกษา หรือหลักฐานจากการวิเคราะห์แบบ meta-analysis

B หมายถึง หลักฐานที่ได้มาจากการศึกษาทางคลินิกแบบ randomized controlled trial ที่มีคุณภาพดีอย่างน้อยหนึ่งการศึกษา หรือการศึกษาแบบ non-randomized controlled trial ขนาดใหญ่ ซึ่งมีผลประจักษ์ถึงประโยชน์ หรือ โทษอย่างเด่นชัด

C หมายถึง หลักฐานที่ได้จากการศึกษาในลักษณะอื่น ๆ ที่มีคุณภาพดี หรือ การศึกษาย้อนหลังเชิงพรรณนา หรือ การศึกษาแบบ registry หรือความเห็นพ้อง ของคณะผู้เชี่ยวชาญบนพื้นฐานประสบการณ์ทางคลินิก

คำย่อ

CPG	=	Clinical Practice Guideline
DIF	=	Direct Immunofluorescence
IIF	=	Indirect Immunofluorescence
ELISA	=	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
Ig	=	Immunoglobulin
Dsg	=	Desmoglein
BP	=	Bullous Pemphigoid
SPD	=	Subcorneal Pustular Dermatitis
IEN	=	Intraepidermal Neutrophilic Dermatitis
PDAI	=	Pemphigus Disease Area Index
IVIG	=	Intravenous Immunoglobulin
ACEI	=	Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors
DEXA	=	Dual-Energy X-ray Absorptiometry
PPIs	=	Proton-Pump Inhibitors
NSAIDs	=	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs
CBC	=	Complete Blood Count
BUN	=	Blood Urea Nitrogen
LFT	=	Liver Function Test
HBsAg	=	Hepatitis B Surface Antigen
TFT	=	Thyroid Function Test
TPMT	=	Thiopurine Methyltransferase

สารบัญ

- II คำนำ
- III คำนิยาม
- VI รายชื่อคณะกรรมการกำหนดแนวทางการรักษาโรคตุ่มน้ำพอง pemphigus ปี พ.ศ. 2567
- V รายชื่อที่ปรึกษา
- VI รายชื่อผู้ร่วมให้ความเห็น
- VII กระบวนการจัดทำ
- VIII คำชี้แจงน้ำหนักคำแนะนำและคุณภาพหลักฐาน
- IX คำย่อ
- บทที่ 1 การวินิจฉัย
- บทที่ 2 การประเมินความรุนแรง แนวทางการรักษา และเป้าหมายการรักษา
- บทที่ 3 การรักษาด้วยยา corticosteroids
- บทที่ 4 การรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน
- บทที่ 5 การรักษาด้วยยากลุ่มสารชีวภาพ
- บทที่ 6 การรักษาด้วย intravenous immunoglobulin
- บทที่ 7 การรักษาด้วย immunoadsorption และ plasmapheresis
- บทที่ 8 การรักษาด้วยยาเสริมอื่นๆ

บทที่ 1 การวินิจฉัย

โรคเพมฟิกัส (pemphigus) เป็นโรคตุ่มน้ำพองที่เกิดจากร่างกายสร้างภูมิต้านทานที่ผิดปกติต่อต้านเซลล์ผิวหนังชั้นหนังกำพร้าและเซลล์เยื่อบุผิวของตนเอง ส่งผลให้การยึดเกาะกันของเซลล์ดังกล่าวผิดปกติก่อให้เกิดเป็นตุ่มน้ำและแผล โรคเพมฟิกัสสามารถจำแนกได้เป็นกลุ่มย่อยดังแสดงในตารางที่ 1 สำหรับการวินิจฉัยโรค pemphigus ใช้เกณฑ์การวินิจฉัยโรคดังนี้

1. ลักษณะของรอยโรคเข้าได้กับโรค pemphigus ได้แก่ มีตุ่มน้ำใสที่แตกง่าย (flaccid blister) บนผิวหนังหรือเยื่อบุผิวต่างๆ เช่น ตา ปาก จมูก ลำคอ และ อวัยวะเพศ
2. ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาเข้าได้กับโรค pemphigus ได้แก่ intraepidermal separation และ acantholytic cells
3. ผลการตรวจทางอิมมูโนวิทยาข้อใดข้อหนึ่งเข้าได้กับโรค pemphigus
 - 3.1. Direct immunofluorescence (DIF)
 - 3.2. Indirect immunofluorescence (IIF)
 - 3.3. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) ของซีรั่มผู้ป่วยพบแอนติบอดี

การวินิจฉัยโรค pemphigus ควรเข้าเกณฑ์ทั้ง 3 ข้อ หากมีข้อจำกัดในการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการสามารถอ้างอิงตามเกณฑ์ข้อที่ 1 คือมีลักษณะรอยโรคที่เข้าได้กับโรค pemphigus และมีผลการตรวจทางพยาธิวิทยา (ข้อ 2) หรือผลการตรวจทางอิมมูโนวิทยา (ข้อ 3) อย่างใดอย่างหนึ่งที่เข้าได้กับโรค pemphigus

ตารางที่ 1 การจำแนกชนิดและวินิจฉัยโรคในกลุ่ม pemphigus [1, 2]

	Pemphigus vulgaris	Pemphigus foliaceus	Paraneoplastic pemphigus	IgA pemphigus
อาการและอาการแสดง	ตุ่มน้ำพองและแผลถลอกที่ผิวหนังและเยื่อบุผิว มักไม่พบที่บริเวณฝ่ามือและฝ่าเท้า อาการอื่นๆ ที่พบร่วมด้วย ได้แก่ กลืนลำบาก เสี่ยงแหบ ระคายเคืองใน	ตุ่มน้ำพองและแผลถลอกที่ผิวหนัง โดยเฉพาะบริเวณที่มีต่อมไขมันมาก (seborrheic area) เช่น หน้า ศีรษะ และลำตัวช่วงบน ไม่พบรอยโรคที่เยื่อบุผิว	ตุ่มน้ำพองและแผลถลอกที่ผิวหนังและเยื่อบุ ผื่นแดงมีขุย สามารถพบได้หลายตำแหน่งบนร่างกาย รวมถึงฝ่ามือและฝ่าเท้า ลักษณะเฉพาะของโรคคือ เยื่อบุผิวบริเวณปากอักเสบ	ตุ่มน้ำใส หรือ ตุ่มหนองที่ผิวหนัง พบได้บ่อยบริเวณรักแร้ ขาหนีบ ซอกพับ แขนขาและลำตัว ไม่พบรอยโรคที่เยื่อบุผิว

	ช่องคลอด เจ็บขณะ มีเพศสัมพันธ์		เรื้อรัง (intractable stomatitis)	
ผลพยาธิวิทยา	Suprabasilar acantholysis with acantholytic cells along basement membrane resembling “row of tombstones” appearance	Subcorneal acantholysis with intact epidermis beneath the granular layer	A combination of pemphigus vulgaris-like, erythema multiforme-like, lichen planus- like	<u>SPD type</u> Subcorneal vesiculopustules with minimal acantholysis <u>IEN type</u> : Intraepidermal vesiculopustules with variable acantholysis
DIF	Intercellular deposition of IgG and C3	Intercellular deposition of IgG and C3	Intercellular and linear deposition of IgG and C3 along the basement membrane zone	Intercellular deposition of IgA
IIF	Intercellular deposition of IgG circulating antibodies	Intercellular deposition of IgG circulating antibodies	Intercellular deposition of IgG circulating antibodies	Intercellular deposition of IgA circulating antibodies
ELISA	Positive antibodies against Dsg1 and Dsg3 or against Dsg3 only	Positive antibodies against Dsg1 only	Positive antibodies against Dsg1, Dsg3, BP230, and plakin proteins	<u>SPD type</u> : positive antibodies against desmocollin 1 <u>IEN type</u> : positive IgA antibodies

				against Dsg1 and Dsg3
--	--	--	--	--------------------------

H&E(hematoxylin และ eosin), DIF(direct immunofluorescence), IIF(indirect immunofluorescence), ELISA(enzyme linked immunosorbent assay), Ig(immunoglobulin), Dsg(desmoglein), BP(bullous pemphigoid), SPD(subcorneal pustular dermatosis), IEN(intraepidermal neutrophilic dermatosis)

บทที่ 2 การประเมินความรุนแรง แนวทางการรักษา และเป้าหมายการรักษา

การประเมินความรุนแรง

ความรุนแรงของโรค pemphigus สามารถประเมินได้ 2 รูปแบบ ได้แก่ การประเมินรอยโรคเปรียบเทียบกับพื้นที่ผิวหนัง (Body Surface Area) และการใช้ระบบการให้คะแนน (scoring system) โดยระบบการให้คะแนนที่นิยมใช้ ได้แก่ pemphigus disease area index (PDAI) [3] ซึ่งสามารถประเมินความรุนแรงของโรคได้อย่างครอบคลุมทั้งรอยโรคบนผิวหนังและเยื่อเมือกต่างๆของร่างกาย ดังตารางที่ 2

ความรุนแรงของโรค pemphigus สามารถจำแนกได้ดังนี้ [4]

ระดับน้อย

- รอยโรคน้อยกว่าร้อยละ 5 ของพื้นที่ผิวหนัง และ/หรือ
- รอยโรคที่เยื่อเมือกไม่กระทบการกลืนหรือจำเป็นต้องใช้ยาบรรเทาอาการปวด และ/หรือ
- คะแนน PDAI น้อยกว่าหรือเท่ากับ 15 คะแนน

ระดับปานกลางถึงมาก

- รอยโรคมากกว่าร้อยละ 5 ของพื้นที่ผิวหนัง และ/หรือ
- คะแนน PDAI มากกว่า 15 คะแนนแต่ไม่เกิน 45 คะแนน ในระดับรุนแรงปานกลาง
- คะแนน PDAI มากกว่า 45 ในระดับรุนแรงมาก

ตารางที่ 2 ระบบการให้คะแนนความรุนแรงของตัวโรค pemphigus [3]

ผิวหนัง	รอยโรค	ผลกระทบ
ตำแหน่งทางกายวิภาค	แผล/ตุ่มน้ำ หรือ รอยแดงใหม่	รอยดำหรือรอยแดงจากผื่นเดิม
	0 ไม่มี	0 ไม่มี
	1 1 – 3 รอยโรค โดยมี 1 รอยโรคมีเส้นผ่าศูนย์กลาง > 2 ซม. แต่ไม่ > 6 ซม.	1 มี
	2 2 – 3 รอยโรค ที่อย่างน้อยมี 2 รอยโรคมีเส้นผ่าศูนย์กลาง > 2 ซม. แต่ไม่ > 6 ซม.	
	3 > 3 รอยโรค และไม่มีรอยโรคใดมีเส้นผ่าศูนย์กลาง > 6 ซม.	

	5 > 3 รอยโรค และ/หรือมีอย่างน้อย 1 รอยโรคที่มีเส้นผ่าศูนย์กลาง > 6 ซม. 10 > 3 รอยโรค และ/หรือมีอย่างน้อย 1 รอยโรคที่มีเส้นผ่าศูนย์กลาง > 16 ซม. หรือทั่วทั้งบริเวณ	
หู		
จมูก		
ใบหน้าส่วนอื่นๆ		
คอ		
หน้าอก		
หน้าท้อง		
หลังและก้น		
แขน		
มือ		
ขา		
เท้า		
อวัยวะเพศ		
ผิวหนังทั้งหมด	/120	/12

คีระษะ

ตำแหน่งทางกายวิภาค	แผล/ตุ่มน้ำ หรือ รอยแดงใหม่	รอยดำหรือรอยแดงจากผื่นเดิม
	0 ไม่มี 1 หนึ่งในสี่ของหนังคีระษะ 2 สองในสี่ของหนังคีระษะ 3 สามในสี่ของหนังคีระษะ 4 ทั่วทั้งคีระษะ 10 อย่างน้อย 1 รอยโรคที่มีเส้นผ่าศูนย์กลาง > 6 ซม.	0 ไม่มี 1 มี
คีระษะทั้งหมด	/10	/1

เย็บ

ตำแหน่งทางกายวิภาค	แผล/ตุ่มน้ำ หรือ รอยแดงใหม่
	0 ไม่มี 1 1 รอยโรค 2 2-3 รอยโรค 5 >3 รอยโรค หรือ 2 รอยโรคที่มีเส้นผ่าศูนย์กลาง > 2 ซม. 10 ทั่วทั้งบริเวณ
ตา	
จมูก	
เย็บกระพุ้งแก้ม	
เพดานแข็ง	
เพดานอ่อน	
เหงือกบน	
เหงือกล่าง	
ฟันปาก	
เย็บริมฝีปาก	
หลอดคอส่วนหลัง	
อวัยวะเพศ	
เย็บทั้งหมด	/120

คะแนนรวมกิจกรรมรอยโรค

คะแนนรวมผลกระทบ

เป้าหมายการรักษา

วัตถุประสงค์หลักของการรักษาคือการควบคุมรอยโรคไม่ให้ลุกลามและทำให้ตัวโรคสงบ โดยจุดมุ่งหมายของการรักษานั้นคือ

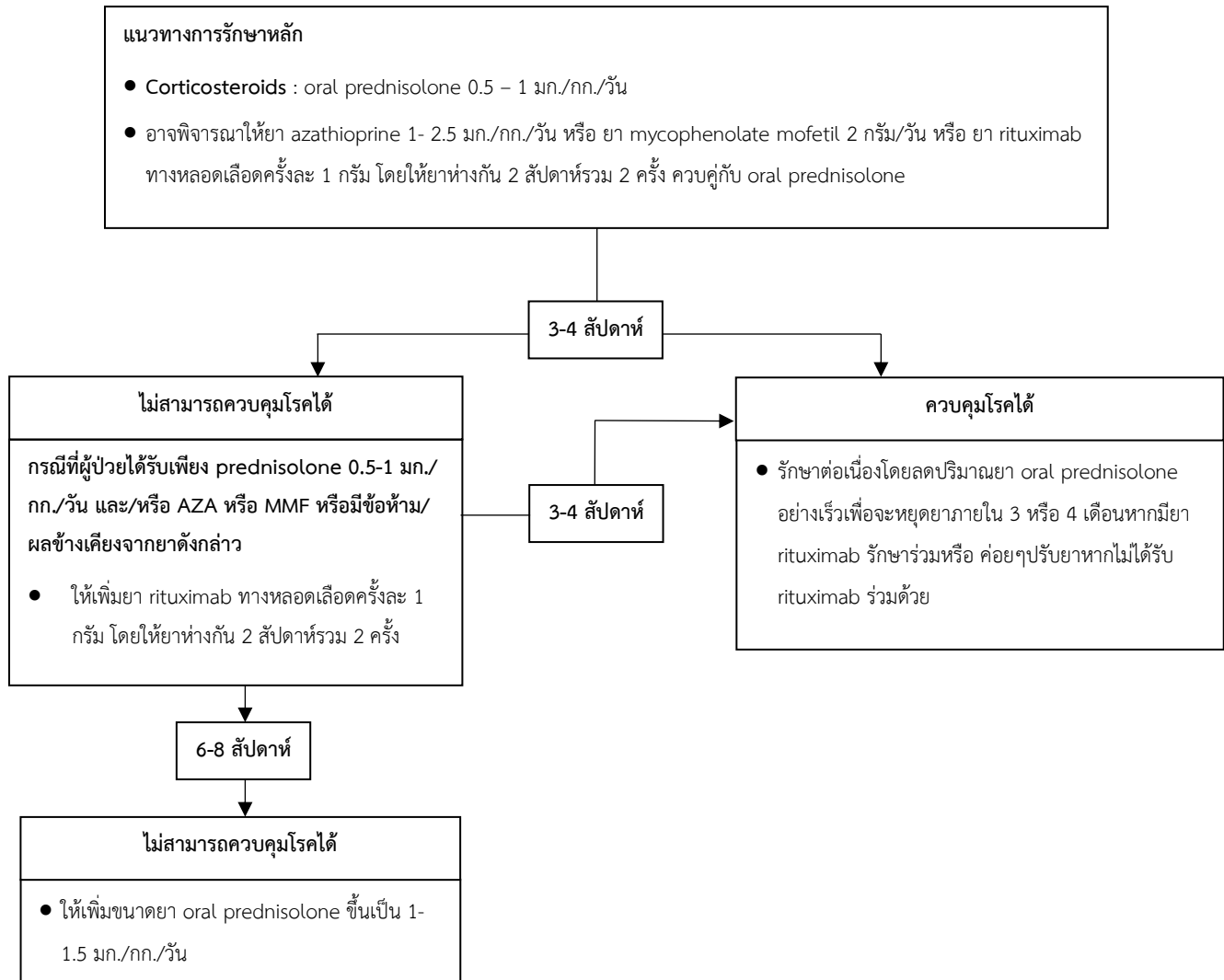
- การดูแลแผลได้อย่างมีประสิทธิภาพ
- การลดผลกระทบที่อาจเกิดขึ้นจากรอยโรค เช่น การกลืนลำบาก ไม่สามารถเคลื่อนไหวหรือการเคลื่อนไหวทำได้จำกัด
- การป้องกันรอยโรคกลับมาเป็นซ้ำและทำให้ตัวโรคอยู่ในภาวะสงบได้รวดเร็วและยาวนานที่สุด
- การเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย เช่น ลดอาการเจ็บปวด ความเครียดทางจิตใจ เป็นต้น
- การลดผลข้างเคียงที่มักเกี่ยวข้องกับการใช้ยา corticosteroids หรือยากดภูมิคุ้มกันในระยะยาว เช่น การติดเชื้อแทรกซ้อน ความหนาแน่นของกระดูก ความดันโลหิตสูงลดลง เบาหวาน เป็นต้น

แนวทางการรักษา

การรักษาโรค pemphigus จะถูกปรับเปลี่ยนตามระดับความรุนแรงของอาการผู้ป่วย โดยเป้าหมายคือการชักนำให้โรคสงบ (induction to remission) หยุดรอยโรคไม่ให้เกิดใหม่ และทำให้รอยโรคที่มีอยู่เดิมหาย ในระยะนี้การรักษาด้วยยา corticosteroids และ/หรือ rituximab เป็นการรักษาที่มีประสิทธิภาพและ อาจพิจารณาให้ยากดภูมิร่วมด้วย ดังรูปที่ 1 และ 2

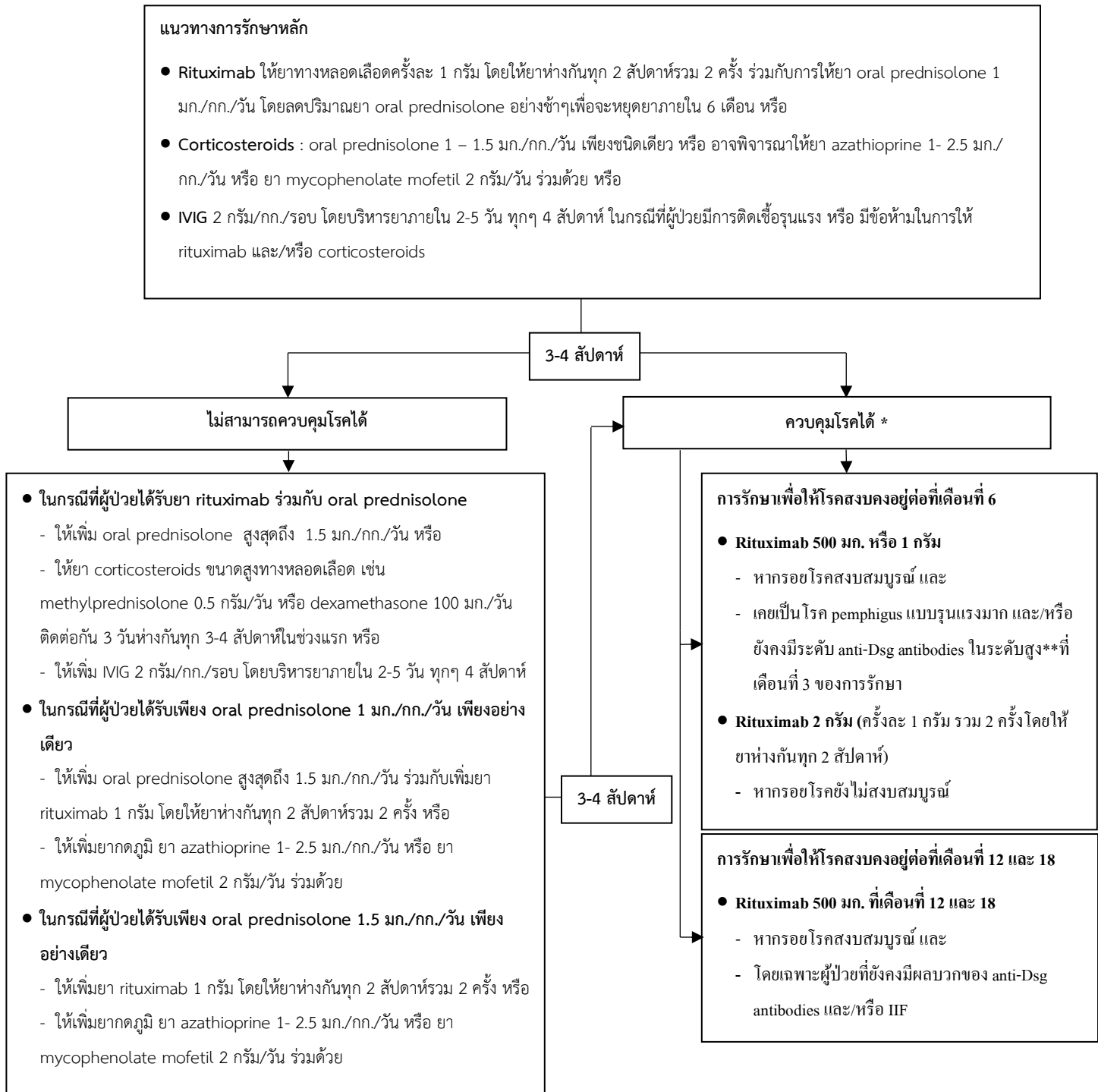
รูปที่ 1 แนวทางการรักษาโรค pemphigus ที่รุนแรงน้อยโดยมีรอยโรคน้อยกว่าร้อยละ 5 ของพื้นที่ผิวหนัง และ/หรือ มีรอยโรคที่เยื่อぶแต่ไม่กระทบการกลืนหรือจำเป็นต้องใช้ยาบรรเทาอาการปวด และ/หรือ คะแนน PDAI น้อยกว่าหรือเท่ากับ 15 คะแนน [4]

โรค pemphigus ที่รุนแรงน้อย



รูปที่ 2 แนวทางการรักษาโรค pemphigus ที่รุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมาก [4]

โรค pemphigus ที่รุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมาก



หมายเหตุ * ในกรณีที่โรคสงบสมบูรณ์ ในผู้ป่วยที่เคยเป็นโรค pemphigus แบบรุนแรงปานกลาง และ anti-Dsg และ/หรือ IIF เป็นลบ สามารถลดระดับ oral prednisolone ภายใน 6 เดือน โดยไม่ต้องให้ rituximab ในเดือนที่ 6, 12 และ 18 เดือน

หมายเหตุ ** ในกรณีไม่สามารถตรวจ anti-Dsg ได้ สามารถเทียบเคียงผล IIF ที่เป็นบวกตามความเหมาะสม

ในกรณีที่ผู้ป่วยเป็นโรค pemphigus ระดับรุนแรงมาก ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา rituximab หรือ มีข้อห้ามในการให้ยา rituximab อาจพิจารณาให้ยาตัวอื่นเพิ่มดังต่อไปนี้

- Intravenous immunoglobulins (IVIG) 2 กรัม/กก./รอบ โดยบริหารยาภายใน 2-5 วัน ทุกๆ 4 สัปดาห์ แต่ไม่สามารถให้ยาตัวนี้หากผู้ป่วยมีภาวะ IgA deficiency
- ยา corticosteroids ขนาดสูงทางหลอดเลือด เช่น methylprednisolone 0.5 กรัม/วัน หรือ dexamethasone 100 มก./วัน ติดต่อกัน 3 วัน ห่างกันทุก 3-4 สัปดาห์ในช่วงแรก
- การดูดซับพลาสมา (immunoadsorption) อย่างน้อย 2 ครั้งทุก 3-4 วันห่างกัน 4 สัปดาห์ โดยมีข้อห้าม เช่น การติดเชื้อรุนแรงในระบบต่างๆ มีโรคหัวใจและหลอดเลือดแบบรุนแรง แพ้ส่วนประกอบที่ใช้ในการดูดซับพลาสมา ได้รับยา angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) และมีภาวะเลือดออกผิดปกติรุนแรง

การรักษาแบบประคับประคองอื่นๆ

- พิจารณาการฉีดยา corticosteroids เฉพาะจุด เช่น triamcinolone acetonide สำหรับผื่นที่ตำแหน่งเยื่อช่องปาก เยื่อบุริมฝีปาก และผิวหนัง
- ยา corticosteroids ชนิดทาที่มีความแรงสูงมาก เช่น clobetasol propionate, triamcinolone acetonide เจลที่เยื่อช่องปากรวมกับการใช้ยา systemic treatment

การดูแลแผล

การดูแลแผลเป็นส่วนสำคัญในการรักษาโรคและป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้น อาทิ การติดเชื้อ อาการเจ็บปวดจากแผลเป็นต้น ในกรณีที่มีแผลใหม่ควรทำแผลทุกวัน คำแนะนำสำหรับการทำแผลลอกและตุ่มน้ำมีดังต่อไปนี้

- ใช้น้ำยาฆ่าเชื้อทำความสะอาดตุ่มน้ำอย่างอ่อนโยน ระมัดระวังไม่ให้ตุ่มแตก
- เจาะตุ่มน้ำโดยใช้เข็มสะอาด ปราศจากเชื้อ แทรกไปที่ฐานของตุ่มน้ำโดยหงายปลายเข็มขึ้นด้านบน
- กัดตุ่มน้ำเบา ๆ ด้วยผ้าก๊อซสะอาด ปราศจากเชื้อ เพื่อช่วยในการระบายและดูดซับน้ำเหลือง และ ทำความสะอาดรอยโรคอีกครั้งด้วยน้ำยาฆ่าเชื้อ
- หลีกเลี่ยงการลอกผิวหนังด้านบนออก
- ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการเจ็บปวดหรือรู้สึกร้อนไหม้ที่บริเวณแผล/ตุ่มน้ำ พิจารณาให้ยาแก้ปวดเพื่อบรรเทาอาการก่อนเริ่มทำความสะอาดแผล

- สังเกตและบันทึกข้อมูลจำนวนและตำแหน่งรอยโรคใหม่

การให้ความรู้แก่ผู้ป่วย

ผู้ป่วยและครอบครัวควรได้รับข้อมูลความรู้เกี่ยวกับโรค สาเหตุ แนวทางการรักษาโดยสังเขป การดูแลแผล รวมทั้งการติดตามการรักษาอย่างต่อเนื่องเพื่อควบคุมให้ตัวโรคอยู่ในภาวะสงบได้นานที่สุด ลดผลข้างเคียงและภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นจากตัวโรคและยาที่ใช้รักษา [5-7]

บทที่ 3 การรักษาด้วยยา corticosteroids

คำแนะนำที่ 1 ยา corticosteroids เป็นการรักษาหลักของโรค pemphigus [4, 5, 8, 9]

ขนาดเริ่มต้นของ oral prednisolone ที่แนะนำ คือ 0.5 – 1 มก./กก./วัน ในรายที่อาการไม่รุนแรง และ 1 – 1.5 มก./กก./วัน ในรายที่อาการรุนแรง [4, 5, 10] (คำแนะนำระดับ I, คุณภาพหลักฐานระดับ C)

คำชี้แจงและเหตุผล

การใช้ยา corticosteroids สามารถลดอัตราการเสียชีวิตจากร้อยละ 72 เป็นร้อยละ 30 [11]

มีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการเริ่มยา prednisolone ขนาดต่ำ 45 – 60 มก./วัน กับขนาดสูง 120 – 150 มก./วัน ในผู้ป่วย pemphigus ที่มีอาการรุนแรง พบว่าแม้การให้ยาขนาดสูงจะทำให้ผู้ป่วยได้ remission มากกว่า แต่ในระยะยาว ไม่พบความแตกต่างในแง่ของ duration to achieve initial disease control และ relapse rate [12]

คำแนะนำที่ 2 หากยังไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยขนาดยาดังกล่าว ภายใน 5 – 7 วัน สามารถเพิ่มขนาดยา ร้อยละ 50 – 100 จนกว่าจะคุมโรคได้ (คำแนะนำระดับ I, คุณภาพหลักฐานระดับ C)

คำชี้แจงและเหตุผล

คุมโรคได้ หมายถึง ไม่มีรอยโรคใหม่และรอยโรคเดิมเริ่มหาย

Treatment failure หมายถึง การที่ไม่สามารถคุมโรคได้ แม้ได้รับ prednisolone 1.5 มก./กก./วัน นาน 3 สัปดาห์ [5]

โดยทั่วไป รอยโรคจะหายสนิท ภายใน 1 – 3 เดือน หลังให้การรักษาอย่างเหมาะสม [8]

คำแนะนำที่ 3 การลดยา prednisolone จะเริ่มทำเมื่อไม่มีรอยโรคใหม่ นานอย่างน้อย 2 สัปดาห์ และรอยโรคเดิมหายร้อยละ 80 โดยแนะนำลดขนาดยาลงร้อยละ 25 ทุก 2 สัปดาห์ จนเหลือ 20 มก./วัน จากนั้นให้ลดลง 2.5 มก./สัปดาห์ และเมื่อเหลือ 10 มก./วัน ก็ลดลง 1 มก./วัน [8] หรืออาจปรับลดดังตาราง [13] (คำแนะนำระดับ IIa คุณภาพหลักฐานระดับ C)

ขนาดยา prednisolone	คำแนะนำในการลดยา
> 40 มก./วัน	ลดขนาดลง 10 มก./สัปดาห์ จนเหลือ 40 มก./วัน จากนั้นให้คงขนาดยา 40 มก./วัน นาน 1 สัปดาห์
40 มก./วัน	ลดขนาดลง 5 มก./สัปดาห์ จนเหลือ 20 มก./วัน จากนั้นให้คงขนาดยา 20 มก./วัน นาน 1 สัปดาห์
20 มก./วัน	ลดขนาดลง 2.5 มก./สัปดาห์ จนเหลือ 5 มก./วัน จากนั้นให้คงขนาดยา 5 มก./วัน นาน 1 สัปดาห์
5 มก./วัน	ลดขนาดลง 1 มก./สัปดาห์ จนหยุดยา

นอกจากนี้ยังมีคำแนะนำในการลดยาตามความรุนแรงของตัวโรค ดังตาราง[4] (คำแนะนำระดับ IIa, คุณภาพหลักฐานระดับ C)

เดือนที่	ขนาดยา prednisolone ใน pemphigus ที่อาการไม่รุนแรง	ขนาดยา prednisolone ใน pemphigus อาการรุนแรง
1	0.5 มก./กก./วัน	1 มก./กก./วัน
2	0.3 มก./กก./วัน	0.75 มก./กก./วัน
3	0.2 มก./กก./วัน	0.5 มก./กก./วัน
4	±0.1 มก./กก./วัน	0.3 มก./กก./วัน
5	-	0.2 มก./กก./วัน
6	-	0.1 มก./กก./วัน

คำแนะนำที่ 4 หากมีการกลับเป็นซ้ำ (relapse/flare) ระหว่างการลดยา มีคำแนะนำในการเพิ่มขนาดยา prednisolone หลายวิธี ดังนี้

- เพิ่มยากลับไปขนาดเท่าเดิมก่อนเกิดรอยโรค [8]
- เพิ่มขนาดยาเป็นสองเท่า [14]
- เพิ่มขนาดยาร้อยละ 50 ทุก 10 วัน จนกว่าจะคุมโรคได้ [14]

นอกจากนี้หากมีการกลับเป็นซ้ำ ควรพิจารณาถึงการให้ยากดภูมิที่ไม่ใช่ corticosteroids เพิ่มเข้าไป หรือการเพิ่มขนาดยากดภูมิที่ไม่ใช่ corticosteroids ที่มีอยู่แล้ว หรือเปลี่ยนเป็นยากดภูมิที่ไม่ใช่ corticosteroids ชนิดอื่นหาก

ได้ยียากดภูมิที่ไม่ใช่ corticosteroids ชนิดเดิมในขนาดที่เหมาะสม นานอย่างน้อย 3 เดือน [5] (คำแนะนำระดับ IIa, คุณภาพหลักฐานระดับ C)

คำชี้แจงและเหตุผล

การกลับเป็นซ้ำ หมายถึง มีตุ่มเกิดขึ้นใหม่มากกว่าหรือเท่ากับ 3 ตุ่มต่อเดือนและไม่หายเองใน 1 สัปดาห์ [3]

คำแนะนำที่ 5 การรักษาด้วยยา corticosteroids ขนาดสูงทางหลอดเลือด เช่น การให้ pulse intravenous methylprednisolone 10 – 20 มก./กก./วัน หรือ 250 – 1,000 มก./วัน นาน 2 – 5 วันติดกัน อาจช่วยให้โรคสงบเร็วขึ้น ในรายที่มีอาการรุนแรง หรือไม่ตอบสนองต่อ oral prednisolone ขนาดสูง [5] (คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐานระดับ C)

คำชี้แจงและเหตุผล

มีการศึกษา ผู้ป่วย pemphigus ที่มีรอยโรคในปากที่รุนแรง จำนวน 12 ราย ได้รับการรักษาด้วย pulse intravenous methylprednisolone 30 มก./กก./วัน นาน 3 – 5 วัน โดยให้ห่างกัน รอบละ 21 วัน ช่วงที่ไม่ได้ pulse intravenous methylprednisolone ผู้ป่วยได้รับ deflazacort 60 มก./วัน พบว่าผู้ป่วยทั้งหมดอาการดีขึ้นใน 1 สัปดาห์ และมี remission หลังได้รับยาไปแล้ว 2 – 3 รอบ [15]

มีการศึกษา ผู้ป่วย pemphigus 8 ราย ได้รับการรักษาด้วย pulse intravenous methylprednisolone 8, 9 หรือ 10 มก./กก./วัน วันเว้นวัน จำนวน 6 – 10 ครั้ง ร่วมกับการให้ oral prednisolone และ azathioprine หรือ cyclophosphamide พบว่าผู้ป่วยทั้งหมดตอบสนองดีต่อการรักษา โดยมีการกลับเป็นซ้ำ 4 ราย โดย 3 ใน 4 รายได้รับ pulse intravenous methylprednisolone อีกครั้งและเกิด remission อย่างไรก็ตามพบผู้ป่วยเสียชีวิต 1 รายหลังได้ยา 12 วัน [16]

มีการศึกษาเปรียบเทียบการให้ pulse intravenous methylprednisolone กับกลุ่มควบคุม ในผู้ป่วย pemphigus ที่ไม่ตอบสนองต่อ oral prednisolone ขนาด 40 มก./วัน พบว่ากลุ่มที่ได้ pulse intravenous methylprednisolone มี remission off therapy สูงกว่ากลุ่มควบคุม อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีข้อจำกัดเนื่องจากปริมาณของผู้ป่วยค่อนข้างน้อย [17]

มีการศึกษาเปรียบเทียบการให้ oral prednisolone กับการให้ oral prednisolone สลับกับ pulse intravenous betamethasone ในผู้ป่วย pemphigus พบว่ากลุ่มที่ได้ oral prednisolone สลับกับ pulse intravenous betamethasone สามารถเข้าสู่ remission ได้เร็วกว่าและผลข้างเคียงน้อยกว่าอีกกลุ่ม อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีข้อจำกัด เนื่องจากปริมาณของผู้ป่วยค่อนข้างน้อย [18]

คำแนะนำที่ 6 ไม่แนะนำการรักษาด้วย pulse oral dexamethasone เพิ่มเติมจากการรักษามาตรฐาน

(คำแนะนำระดับ III, คุณภาพหลักฐานระดับ B)

คำชี้แจงและเหตุผล

มีการศึกษาเปรียบเทียบการให้ pulse oral dexamethasone 300 มก./วัน นาน 3 วันติดกันทุกเดือน กับ placebo ในผู้ป่วย pemphigus ที่ได้รับการรักษาด้วย oral prednisolone 80 มก./วัน ร่วมกับ azathioprine 3 มก./กก./วัน พบว่า การรักษาด้วย pulse oral dexamethasone เพิ่มเติมจากการรักษามาตรฐาน พบว่าไม่ได้ประโยชน์เพิ่มเติม [19]

คำแนะนำที่ 7-20 (คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐานระดับ C)

การป้องกันภาวะแทรกซ้อนจากการให้ยา corticosteroids

- แนะนำให้ตรวจ bone mineral densitometry (DEXA scan) ก่อนเริ่มให้การรักษา หากค่าผิดปกติ (ค่า T-score ≤ -1) แนะนำให้ส่งต่ออายุรแพทย์ต่อมไร้ท่อ เพื่อพิจารณาให้ bisphosphonate [20]
- แนะนำให้ calcium 800 – 1,200 มก./วัน และ vitamin D 800 – 2,000 IU/d ในผู้ป่วยทุกราย [20]
- แนะนำให้ยาลดกรดกลุ่ม proton-pump inhibitors (PPIs) ในผู้ป่วยที่ได้รับยา corticosteroids ร่วมกับ non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) หรือมีปัจจัยเสี่ยงในการเกิด แผลในกระเพาะอาหาร ได้แก่ เคยมีประวัติ แผลในกระเพาะอาหาร สูบบุหรี่จัด ต้มแอลกอฮอล์จัด อายุมากกว่า 65 ปี หรือกินยาอื่นที่เพิ่มความเสี่ยง แผลในกระเพาะอาหาร เช่น bisphosphonate [13]
- แนะนำใช้ HbA1c หรือ 2-hour plasma หลัง oral glucose tolerance test ในการวินิจฉัยเบาหวานที่เกิดจากการให้ยา corticosteroids เนื่องจากพบว่ายา corticosteroids มักทำให้เกิด postprandial hyperglycemia มากกว่า fasting hyperglycemia [13]
- แนะนำตรวจ lipid profile ก่อนเริ่มให้การรักษา และติดตามทุก 6 เดือน [21]
- หากผู้ป่วยมีอาการของ adrenal insufficiency หรือ steroid withdrawal symptom ให้หยุดการลดยาทันที [13]
- หากผู้ป่วยมีอาการเจ็บป่วยหนักหรือผ่าตัดใหญ่ แนะนำให้ปรับเป็น stress dose [13]
- ก่อนให้การรักษาด้วยยา corticosteroids ขนาดเทียบเท่ากับ prednisolone มากกว่า 20 มก./วัน แนะนำให้ตรวจคัดกรองการติดเชื้อ ดังต่อไปนี้ วัณโรคปอด การติดเชื้อพยาธิ *Strongyloides stercoralis* ไวรัสตับอักเสบบีและซี เชื้อ HIV (หากมีความเสี่ยง) [22]
- แนะนำให้ซักประวัติเกี่ยวกับการได้รับวัคซีนและให้วัคซีนที่ควรได้รับก่อนเริ่มการรักษา แนะนำฉีด live-attenuated vaccine ก่อนเริ่มการรักษา 2 – 4 สัปดาห์ [22]

- แนะนำให้ผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดที่น้อยกว่า 20 มก./วัน ของ prednisolone รับการฉีดวัคซีน COVID-19 ได้ตามปกติ สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดที่มากกว่า 20 มก./วัน ของ prednisolone อาจรับการฉีดวัคซีน COVID-19 ได้ตามปกติ (ยังไม่มีข้อสรุปว่าควรจะเลื่อนการฉีดวัคซีน COVID-19 ออกไปก่อนหรือไม่) [23, 24]
- หากผู้ป่วยมีอาการปวดข้อสะโพก เข่าหรือไหล่ แนะนำให้ส่งต่ออายุรแพทย์โรคข้อ เพื่อประเมินภาวะ osteonecrosis [20]
- แนะนำให้ตรวจตาโดยจักษุแพทย์ ก่อนเริ่มให้การรักษา และหากผู้ป่วยมีอาการของ ต้อกระจก หรือ ต้อหิน แนะนำให้ส่งต่อจักษุแพทย์เพื่อประเมินเพิ่มเติม [21]
- Glucocorticoid-induced myopathy มักมาด้วยอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อโดยไม่มีอาการปวด ตามด้วยการฝ่อลีบของกล้ามเนื้อ โดยมักเริ่มที่ต้นขาสองข้าง และจากนั้นจะเกิดที่ต้นแขนสองข้าง ปัสัยเสี่ยง คือ ได้รับยาในขนาดที่มากกว่า 40 มก./วัน ของ prednisolone นอกจากนี้ยังพบว่า dexamethasone มีความเสี่ยงมากกว่า prednisolone การตรวจทางห้องปฏิบัติการทั้ง creatinine kinase level และ electromyography มักจะปกติ หากสงสัยภาวะนี้ แนะนำลดขนาดยาลงอย่างระมัดระวัง (โดยต้องประเมินตัวโรคและอาการของ steroid withdrawal symptom ร่วมด้วย) อาการอ่อนแวมักจะดีขึ้นภายใน 3 – 4 สัปดาห์ [21]

บทที่ 4 การรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน

Azathioprine

คำแนะนำที่ 21 Azathioprine (AZA) เป็น first-line adjuvant drug ซึ่งเป็น steroid-sparing agent ในการรักษาโรค pemphigus vulgaris (คำแนะนำระดับ II, คุณภาพหลักฐาน B)

คำแนะนำที่ 22 ไม่ควรใช้ AZA ในหญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร (pregnancy category D)

คำชี้แจงและเหตุผล

AZA จะเปลี่ยนเป็น 6-mercaptopurine ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้ง purine metabolism และยับยั้งการสร้าง DNA, RNA และโปรตีน จึงลดการแบ่งเซลล์และกดภูมิคุ้มกัน [25]

ข้อห้ามใช้อย่างเด็ดขาด (absolute contraindication) [26]

- แพ้ยา AZA
- หญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร (pregnancy category D)
- อยู่ในภาวะติดเชื้อรุนแรง
- มีการทำงานของตับผิดปกติ
- มีความผิดปกติของไขกระดูก หรือมีความผิดปกติของเม็ดเลือด
- โรคตับอ่อนอักเสบ
- ได้รับวัคซีนชนิดเชื้อเป็น (live virus vaccines)

ข้อระมัดระวังในการใช้ยา (relative contraindication) [26]

- ผู้ที่ได้รับยา allopurinol
- มีประวัติรับการรักษาด้วย cyclophosphamide หรือ chlorambucil
- การทำงานของไตบกพร่องรุนแรง
- โรคไวรัสตับอักเสบ
- มีความบกพร่องทางภูมิคุ้มกันอย่างรุนแรง (HIV)
- ติดเชื้อไวรัสส่วัดขณะรับการรักษา
- ผู้ที่มีประวัติหรือมีแนวโน้มเป็นมะเร็ง

วิธีใช้ [25, 27, 28]

- เป็นยารับประทาน
- ขนาดยา AZA ที่ใช้ในการรักษา pemphigus vulgaris อยู่ที่ 2.0-2.5 มก./กก./วัน ในผู้ที่มี thiopurine methyltransferase (TPMT) enzymatic activity ปกติ และ 1.0-1.5 มก./กก./วัน ในผู้ที่มี TPMT enzymatic activity ต่ำ
- ขนาดยาแนะนำเริ่มต้นที่ 50 มก./วัน และปรับเพิ่มขนาดยาทุก 1 สัปดาห์ เพื่อให้ได้ optimal dose ตาม TPMT enzymatic activity

ประสิทธิภาพ

ข้อมูลเรื่องประสิทธิภาพของการใช้ AZA ในการรักษาโรค pemphigus vulgaris ยังมีอยู่อย่างจำกัด

- การศึกษาขนาดเล็กพบว่าการใช้ AZA เพียงอย่างเดียวในการรักษา pemphigus vulgaris มีประสิทธิภาพสามารถทำให้ผู้ป่วยหายจากรอยโรค และระดับมีแอนติบอดีลดลง อย่างไรก็ตามการใช้ AZA เพียงตัวเดียวในการรักษา ควรใช้ใน pemphigus vulgaris ชนิดไม่รุนแรงเท่านั้น [5, 29, 30]
- มีการศึกษาพบว่าเมื่อใช้ AZA เป็น adjuvant drug ร่วมกับ oral prednisolone เทียบกับ oral prednisolone เพียงอย่างเดียวพบว่า AZA มีประสิทธิภาพทดแทนยา corticosteroids และสามารถลดระดับยา prednisolone ได้
- การศึกษาชนิด randomized controlled trial พบว่าประสิทธิภาพการรักษา pemphigus vulgaris ซึ่งประเมินโดย PDAI เทียบเท่ากันระหว่างกลุ่ม AZA, prednisolone และกลุ่ม prednisolone เพียงอย่างเดียว ใน 9 เดือนแรก และกลุ่ม AZA, prednisolone มี PDAI ต่ำกว่ากลุ่ม prednisolone เพียงอย่างเดียว อย่างมีนัยสำคัญที่ 10 ถึง 12 เดือน [25, 31]
- การศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยที่ได้รับ AZA ร่วมกับ prednisolone พบว่ามีผู้ป่วยสูงถึงร้อยละ 88 มีจำนวนรอยโรค pemphigus vulgaris ลดลง (end of the consolidation phase) [32]
- มีการศึกษาพบว่า เมื่อใช้ AZA เป็น adjuvant drug ร่วมกับ oral prednisolone มี complete remission rate ที่ร้อยละ 28-45 [33-35] ผลการรักษาจะเริ่มเห็นที่ 1-2 เดือน [26]

ผลข้างเคียง [7, 25, 26]

- คลื่นไส้ อาเจียน
- กัดการทำงานของไขกระดูกและการสร้างเม็ดเลือด
- เพิ่มโอกาสติดเชื้อ
- ตับอักเสบ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนเริ่มการรักษา [26]

- ตรวจ complete blood count (CBC), BUN, creatinine, liver function test (LFT), HBsAg, anti-HCV
- ตรวจ anti-HIV ในผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยง
- การตรวจภาพรังสีปอด
- ตรวจ urine pregnancy test ในผู้หญิงที่มีโอกาสตั้งครรภ์
- TPMT activity

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อติดตามระหว่างการรักษา

- ตรวจ CBC สัปดาห์ที่สองหลังเริ่มยา
- ตรวจ CBC, LFT, creatinine หลังเริ่มยา 1 และ 2 เดือน หลังจากนั้นควรตรวจเป็นระยะประมาณทุก 3-6 เดือน

ข้อควรระวัง

- Pregnancy category D
- ต้องคุมกำเนิดในเพศหญิงในระหว่างการรักษาด้วยยา AZA
- ไม่ควรใช้ยา AZA ในหญิงที่ให้นมบุตร เนื่องจากยาสามารถขับออกมาทางน้ำนมได้
- ต้องปรับลดขนาดยา AZA เมื่อใช้ร่วมกับ allopurinol หรือ febuxostat [36]

Mycophenolate Mofetil

คำแนะนำที่ 23 Mycophenolate Mofetil (MMF) เป็น first-line adjuvant drug ซึ่งเป็น steroid-sparing agent ในการรักษาโรค pemphigus vulgaris (คำแนะนำระดับ II, คุณภาพหลักฐาน B)

คำแนะนำที่ 24 ไม่ควรใช้ในหญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร (pregnancy category D)

คำชี้แจงและเหตุผล

MMF จะเปลี่ยนเป็น mycophenolic acid ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ inosine monophosphate dehydrogenase ซึ่งส่งผลยับยั้งการสร้าง purine ในเซลล์เม็ดขาวชนิด T cell และ B cell จึงลดการแบ่งตัวเซลล์และกดภูมิคุ้มกัน [25]

ข้อห้ามใช้อย่างเด็ดขาด (absolute contraindication) [37]

- แพ้ยา MMF
- หญิงตั้งครรภ์ และให้นมบุตร

ข้อระมัดระวังในการใช้ยา (relative contraindication) [37, 38]

- การทำงานของไตบกพร่องรุนแรง (severe renal dysfunction)
- โรคกระเพาะอาหาร (peptic ulcer disease)

วิธีใช้ [5, 25, 27]

- เป็นยารับประทาน
- ขนาดยา MMF ที่ใช้ในการรักษา pemphigus vulgaris อยู่ที่ 2-3 g/day
- ขนาดยาแนะนำเริ่มต้นที่ 500 มก./วัน และปรับเพิ่มขนาดยาครั้งละ 500 มก. เพื่อให้ได้ขนาดยาที่ต้องการ

ประสิทธิภาพ

- จากการศึกษาพบว่า MMF มีประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยโรค pemphigus vulgaris ที่ดื้อต่อ prednisolone และ AZA มีผู้ป่วย 11 รายจากทั้งหมด 12 ราย รอยโรคตุ่มน้ำลดลงและปรับลดยา prednisolone ได้ และพบว่าผู้ป่วยหายจากรอยโรคตุ่มน้ำภายใน 8 สัปดาห์หลังเริ่มใช้ยา MMF [39]
- นอกจากนี้ยังมีงานวิจัยศึกษาการควบคุมรอยโรคตุ่มน้ำ (disease control) ในผู้ป่วย refractory pemphigus vulgaris พบว่า MMF สามารถควบคุมรอยโรคตุ่มน้ำได้สูงถึงร้อยละ 71 ถึง 78 [40-42]
- อย่างไรก็ตามมีการศึกษา randomized controlled trial พบว่าเมื่อใช้ MMF เป็น adjuvant ในการรักษาโรค pemphigus vulgaris ความรุนแรงน้อยหรือปานกลาง ไม่ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาในแง่การควบคุมรอยโรคตุ่มน้ำ เมื่อเทียบกับกลุ่ม prednisolone เพียงอย่างเดียว แต่กลุ่ม MMF ร่วมกับ prednisolone จะตอบสนองต่อการรักษาเร็วขึ้น มีระยะปลอดโรคนานขึ้นและมีขนาดยา prednisolone สะสมน้อยกว่ากลุ่ม prednisolone เพียงอย่างเดียว (steroid-sparing effect) [43]
- มีการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยที่ได้รับ MMF ร่วมกับ prednisolone พบว่ามีผู้ป่วยสูงถึงร้อยละ 71 มีจำนวนรอยโรค pemphigus vulgaris ลดลง (end of the consolidation phase) [32]

ผลข้างเคียง [25, 37, 38]

- คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย
- กัดการทำงานของไขกระดูกและการสร้างเม็ดเลือด
- เพิ่มโอกาสติดเชื้อ

- เพิ่มโอกาสเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองและมะเร็งผิวหนัง

การตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนเริ่มการรักษา [37, 38]

- ตรวจ CBC, BUN, creatinine, LFT
- Thyroid function test (TFT) ได้แก่ TSH, T4
- ตรวจ urine pregnancy test ในผู้หญิงที่มีโอกาสตั้งครรภ์

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อติดตามระหว่างการรักษา

- ตรวจ CBC สัปดาห์ที่สองหลังเริ่มยา
- ตรวจ CBC, LFT, creatinine หลังเริ่มยา 1 และ 2 เดือน หลังจากนั้นควรตรวจเป็นระยะประมาณทุก 3-6 เดือน

ข้อควรระวัง [37, 38, 44]

- ปรับลดขนาดยา MMF ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง
- Pregnancy category D
- ต้องคุมกำเนิดในเพศหญิงในระหว่างการรักษาด้วยยา MMF
- ควรเริ่มคุมกำเนิด 4 สัปดาห์ก่อนเริ่มยา MMF
- หลังจากหยุดยา MMF แล้วควรคุมกำเนิดต่อเป็นเวลา 6 -8 สัปดาห์
- ไม่ควรใช้ยา MMF ในหญิงที่ให้นมบุตร เนื่องจากยาสามารถขับออกมาทางน้ำนมได้

Cyclophosphamide

คำแนะนำที่ 25 Pulse intravenous cyclophosphamide (CP) ซึ่งอาจใช้ร่วมกับ corticosteroids ได้ในการรักษาโรค pemphigus vulgaris ในกรณีที่โรคมีความรุนแรงและต้องการรักษาด้วยยาอื่น (คำแนะนำระดับ IIa, คุณภาพหลักฐาน B)

คำแนะนำที่ 26 CP ชนิดรับประทานสามารถนำมาใช้เป็น steroid-sparing drug ในการรักษาโรค pemphigus vulgaris หลังจากไม่ได้ผลต่อการควบคุมโรคด้วยยา AZA และ MMF (คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน C)

คำแนะนำที่ 27 ต้องคุมกำเนิดในเพศหญิงระหว่างการรักษาด้วยยา CP และแนะนำให้หยุดยา CP ก่อนวางแผนจะตั้งครรภ์อย่างน้อย 1 ปี (คำแนะนำระดับ I, คุณภาพหลักฐาน B)

คำชี้แจงและเหตุผล

CP เป็น alkylating agent ที่มีผลต่อ B lymphocytes มีผลยับยั้งการสร้างแอนติบอดี ทำให้มีฤทธิ์กดภูมิคุ้มกัน เป็นยาที่มีผลข้างเคียงค่อนข้างสูง จึงจำเป็นต้องเลือกใช้อย่างระมัดระวัง

ข้อห้ามใช้อย่างเด็ดขาด (absolute contraindication) [45]

- แพ้ยา CP
- มีการอุดตันของทางเดินปัสสาวะ (urinary outflow tract obstruction)
- หญิงตั้งครรภ์ (pregnancy category D)

ข้อระมัดระวังในการใช้ยา (relative contraindication) [45]

- มีความบกพร่องทางภูมิคุ้มกัน
- มีความผิดปกติของไขกระดูก หรือมีความผิดปกติของเม็ดเลือด
- อยู่ในภาวะติดเชื้อที่ยังไม่สามารถควบคุมได้
- ระวังภาวะการทำงานผิดปกติของหัวใจ เช่น กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ (myositis) น้ำเกินในช่องเยื่อหุ้มหัวใจ (pericardial effusion) หัวใจล้มเหลว (congestive heart failure) หัวใจเต้นผิดจังหวะ (arrhythmia) โดยมีความเสี่ยงสูงขึ้นในผู้สูงอายุ และใช้ยาในขนาดสูง

วิธีใช้

- ขนาดยารับประทาน 1-3 มก./กก./วัน ในการรักษาโรค pemphigus vulgaris
- Pulse CP 500 มก./วันทุก 4 สัปดาห์

ประสิทธิภาพ

- Pulse intravenous CP ร่วมกับ corticosteroids สามารถนำมาใช้เป็นในการรักษาโรค pemphigus vulgaris ได้ ซึ่งมีการบริหารยาหลายแบบ เช่น ให้ dexamethasone 100 มก./วัน ทางหลอดเลือดดำ ติดต่อกัน 3 วัน ร่วมกับให้ CP 500 มก./วัน ทางหลอดเลือดดำในวันแรก และให้ซ้ำในระยะเวลาทุก 4 สัปดาห์ ซึ่งบางผลการศึกษาพบว่าการใช้ pulse intravenous CP ช่วยลดขนาดการใช้ corticosteroids โดยรวมได้ แต่เนื่องจากประสิทธิภาพจากหลาย ๆ การศึกษายังไม่มีความชัดเจนเพียงพอ [46-51] และผลข้างเคียงของยาที่ค่อนข้างสูง จึงแนะนำให้ใช้ pulse intravenous CP เฉพาะในรายที่โรคมีความรุนแรง และต้องการรักษาด้วยยาอื่น (คำแนะนำระดับ IIa, คุณภาพหลักฐาน B) [5, 8, 10, 52]
- CP ขนาดรับประทาน 1-3 มก./กก./วัน สามารถนำมาใช้เป็น steroid-sparing drug ในการรักษาโรค pemphigus vulgaris ทำให้ลดปริมาณการใช้การ oral prednisolone ได้ [9] อย่างไรก็ตามเนื่องจากผลข้างเคียงของยาที่ค่อนข้างสูง guidelines ส่วนใหญ่จึงแนะนำให้ใช้ CP เป็น steroid-sparing drug

หลังจากไม่ได้ผลต่อการควบคุมโรคด้วยยา AZA และ MMF (คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน C) [5, 10, 51, 52]

ผลข้างเคียง [10]

- กระเพาะปัสสาวะอักเสบ (hemorrhagic cystitis) ปัสสาวะเป็นเลือด (hematuria), ความผิดปกติของทางเดินปัสสาวะ (urotoxicity) ต้องแนะนำให้ผู้ป่วยดื่มน้ำปริมาณมาก และไม่กลั้นปัสสาวะ
- เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งของกระเพาะปัสสาวะ (bladder cancer) โดยเฉพาะในผู้ที่เกิดภาวะ hemorrhagic cystitis
- กัดการทำงานของไขกระดูกทำให้มีโอกาสดำเนินการติดเชื้อเพิ่มมากขึ้น
- คลื่นไส้ อาเจียน
- มีผลต่อภาวะการเจริญพันธุ์ทั้งในเพศหญิงและชาย โดยทำให้มีความผิดปกติของการสร้างไข่จากรังไข่และการสร้างอสุจิ
- ระวังภาวะการทำงานของหัวใจ เช่น กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ น้ำเกินในช่องเยื่อหุ้มหัวใจ หัวใจล้มเหลว หัวใจเต้นผิดจังหวะ โดยมีความเสี่ยงสูงขึ้นในผู้สูงอายุ และใช้ยาในขนาดสูง
- ผลต่อปอด เช่น ปอดอักเสบ (pneumonitis) พังผืดในปอด (pulmonary fibrosis) โรคความผิดปกติของเส้นเลือดดำที่ปอด (pulmonary veno-occlusive diseases)
- ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ

การตรวจก่อนเริ่มการรักษา

- ตรวจ CBC, urinary analysis (UA), BUN, creatinine, LFT
- ตรวจ anti-HIV ในผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยง
- การตรวจภาพรังสีปอด
- ตรวจ urine pregnancy test ในผู้หญิงที่มีโอกาสตั้งครรภ์

การตรวจเพื่อติดตามระหว่างการรักษา

- ตรวจ CBC, UA, LFT, creatinine หลังเริ่มยา 2 สัปดาห์, 1 และ 2 เดือน หลังจากนั้นควรตรวจเป็นระยะประมาณทุก 3-6 เดือน หรือถี่กว่านั้นถ้ามีผลการตรวจที่ผิดปกติ
- แนะนำให้ผู้ป่วยสังเกตสีปัสสาวะ ถ้าเป็นสีชมพูหรือแดง ให้รีบมาพบแพทย์
- การให้ MESNA ช่วยในการสลาย acrolein ซึ่งเป็น toxic metabolite ของ CP ที่ทำให้เกิด hemorrhagic cystitis

ข้อควรระวัง

- Pregnancy category D
- ต้องคุมกำเนิดในเพศหญิงระหว่างการรักษาด้วยยา CP
- ควรหยุดยา CP ก่อนวางแผนจะตั้งครรภ์อย่างน้อย 1 ปี ตามคำแนะนำของ US-FDA (คำแนะนำระดับ I, คุณภาพหลักฐาน B)

Methotrexate

คำแนะนำที่ 28 Methotrexate (MTX) อาจนำมาใช้เป็น steroid-sparing drug ในการรักษาโรค pemphigus vulgaris ในกรณีที่ไม่สามารถใช้ยาตัวอื่นได้ (คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน C)

คำแนะนำที่ 29 ต้องคุมกำเนิดทั้งชายและหญิงในระหว่างการรักษาด้วยยา MTX (คำแนะนำระดับ I, คุณภาพหลักฐาน B)

คำแนะนำที่ 30 ไม่ควรใช้ยา MTX ในหญิงที่ให้นมบุตร (คำแนะนำระดับ IIa, คุณภาพหลักฐาน C)

คำชี้แจงและเหตุผล

MTX ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ dihydrofolate reductase จึงยับยั้งการสร้าง DNA ลดการอักเสบและกดภูมิคุ้มกัน [53] เนื่องจากประสิทธิภาพของ MTX ในการรักษาโรค pemphigus vulgaris ไม่ได้ดีมากและยังไม่มีหลักฐานที่ชัดเจนเพียงพอ ดังนั้นจึงแนะนำว่า MTX อาจนำมาใช้เป็น steroid-sparing drug ในการรักษาโรค pemphigus vulgaris ในกรณีที่ไม่สามารถใช้ยาตัวอื่นได้ (คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน C) [5, 52, 54-59]

ข้อห้ามใช้อย่างเด็ดขาด (absolute contraindication)

- แพ้ยา MTX
- หญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร (pregnancy category X)
- อยู่ในภาวะติดเชื้อที่ยังไม่สามารถควบคุมได้
- โรคตับรุนแรง โรคตับแข็ง
- การทำงานของไตบกพร่องรุนแรง (creatinine clearance <20 mL/min) [60]
- ดื่มสุราเรื้อรัง
- มีความบกพร่องทางภูมิคุ้มกันอย่างรุนแรง
- มีความผิดปกติของไขกระดูก หรือมีความผิดปกติของเม็ดเลือด

- มีแผลในกระเพาะแบบเฉียบพลัน (acute peptic ulcer)
- มีประสิทธิภาพการทำงานของปอดลดลงอย่างชัดเจน (significant reduced lung function)

ข้อห้ามระวังในการใช้ยา (relative contraindication)

- การทำงานของไตบกพร่องที่ไม่รุนแรง (creatinine clearance 20-50 mL/min ควรปรับลดขนาดยา และ ระวังการเกิด MTX toxicity) [60]
- มีประวัติเป็นโรคตับอักเสบ หรือมีค่าตับผิดปกติ
- มีภาวะ metabolic syndrome เช่นโรคเบาหวาน โรคอ้วน (BMI > 30)
- ผู้สูงอายุ
- ผู้ที่วางแผนจะมีบุตร
- ผู้ที่มีประวัติเป็นมะเร็ง
- ผู้ป่วยซึ่งมีแนวโน้มว่าไม่เข้าใจวิธีใช้ยา หรือไม่สามารถใช้ยาตามแพทย์สั่งได้อย่างถูกต้อง

วิธีใช้

- โดยทั่วไปขนาดยา MTX ที่ใช้ในการรักษา pemphigus vulgaris อยู่ที่ 10-25 มก./สัปดาห์ [5, 52, 54-59] รับประทานสัปดาห์ละหนึ่งครั้ง โดยให้รับประทานครั้งเดียวเลย แต่ในผู้ป่วยบางรายที่มีผลข้างเคียงด้านทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ อาเจียน การแบ่งรับประทานเป็น 2-3 ครั้งในหนึ่งวันอาจช่วยลดผลข้างเคียงดังกล่าวได้
- การใช้ยาครั้งแรก อาจเริ่มให้รับประทานยาในขนาดต่ำจาก 2.5-5 มก./สัปดาห์ก่อน โดยเฉพาะในผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดผลข้างเคียง เช่น มีความผิดปกติของไต ผู้สูงอายุ คนอ้วน หลังจากนั้นเพิ่มขนาดยาขึ้น สัปดาห์ละ 2.5-5 มก. เพื่อค่อยๆ ระวังการเกิดผลข้างเคียงจากยา อย่างไรก็ตามอาจพิจารณาเริ่มให้ยาในขนาดรักษาเช่น 15 มก./สัปดาห์ได้ในผู้ที่ไม่มีความเสี่ยง
- ควรรอดูการตอบสนองของการรักษาด้วย MTX อย่างน้อย 1 เดือนก่อนพิจารณาเพิ่มขนาดยา
- การให้ folic acid ร่วมด้วย จะช่วยลดผลข้างเคียงบางอย่างของ MTX ได้แก่ ลดอาการคลื่นไส้ อาเจียน ลดการเกิดแผลในปาก ลดอันตรายต่อดับ และลดการเกิดความผิดปกติของเม็ดเลือด แนะนำให้รับประทาน folic acid ขนาด 1-5 มก. โดยอาจรับประทานทุกวัน หรือรับประทาน 1 ครั้งต่อสัปดาห์ หรือ รับประทานทุกวัน ยกเว้นวันที่รับประทาน MTX

ประสิทธิภาพ

- ข้อมูลเรื่องประสิทธิภาพของการใช้ MTX ในการรักษาโรค pemphigus vulgaris ยังไม่ค่อยชัดเจนนัก เนื่องจากการศึกษาที่ผ่านมา มักเป็นการศึกษาขนาดเล็กและยังไม่มีการศึกษาทางคลินิกแบบ randomized controlled trial ที่มีคุณภาพดี
- จากการรวบรวมการศึกษาแบบย้อนหลังทั้งหมด 7 การศึกษาในปี 2009 พบว่าผู้ป่วย pemphigus vulgaris ทั้งหมด 136 ราย ที่ได้รับการรักษาด้วย MTX คู่กับยาต้านประทุกัน corticosteroids มี 111 ราย (ร้อยละ 82) มีอาการของโรคดีขึ้น [55]
- ในการศึกษาขนาดเล็กพบว่าการใช้ MTX เป็น steroid-sparing drug ในการรักษา pemphigus vulgaris ช่วยให้ผู้ป่วย 6 ใน 9 ราย (ร้อยละ 67) สามารถหยุดยา prednisolone ได้ [56]
- ในการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วย 23 รายที่ใช้ MTX ในการรักษา pemphigus vulgaris พบว่าผู้ป่วย 16 ใน 23 ราย (ร้อยละ 70) สามารถหยุดยา prednisolone ได้ที่ระยะเวลาเฉลี่ย 18 เดือน [57]

ผลข้างเคียง

- คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย
- กัดการทำงานของไขกระดูกทำให้มีโอกาสดเกิดการติดเชื้อเพิ่มมากขึ้น
- ตับอักเสบ
- อาจทำให้ตับแข็ง ซึ่งสัมพันธ์กับปริมาณยาสะสม และปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วย
- ปัสสาวะเป็นเลือด กระเพาะปัสสาวะอักเสบ พบความผิดปกติทางไต (nephropathy)
- การสร้างไขกระดูกผิดปกติ
- ประจำเดือนผิดปกติ
- ปอดอักเสบ (interstitial pneumonitis) (พบน้อยมาก)

การตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนเริ่มการรักษา

- ตรวจ CBC, BUN, creatinine, LFT, HBsAg, anti-HCV
- ตรวจ anti-HIV ในผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยง
- การตรวจภาพรังสีปอด
- ตรวจ urine pregnancy test ในผู้หญิงที่มีโอกาสตั้งครรภ์

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อติดตามระหว่างการรักษา

- ตรวจ CBC สัปดาห์ที่สองหลังเริ่มยา

- ตรวจ CBC, LFT, creatinine หลังเริ่มยา 1 และ 2 เดือน หลังจากนั้นควรตรวจเป็นระยะประมาณทุก 3-6 เดือน หรือถี่กว่านั้นถ้ามีผลการตรวจที่ผิดปกติหรือ หรือมีการทำงานของไตบกพร่อง

ข้อควรระวัง

- ระดับของ MTX ในเลือดจะเพิ่มขึ้นถ้าให้ร่วมกับ alcohol, salicylates, cotrimoxazole, trimethoprim, probenecid, phenytoin, retinoids, pyrimethamine และ furosemide
- ระวังการเกิดพิษจาก MTX ผู้ที่มีการทำงานของไตลดลง เนื่องจาก MTX ถูกกำจัดออกโดยทางไตเป็นหลัก
- การเกิดพิษจาก MTX เกินขนาด (acute methotrexate toxicity) ส่งผลให้มีกดการทำงานของไขกระดูก (myelosuppression) ทำให้มีการลดลงของเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว และเกร็ดเลือด (pancytopenia) มีแผลที่บริเวณเยื่อเมือกโดยเฉพาะที่เยื่อช่องปาก นอกจากนั้นยังอาจเกิดแผลจากการตายของผิวหนัง (skin necrosis) ได้ด้วยแม้ว่าจะเกิดน้อยมาก การรักษาโดยการให้ leucovorin 20 มก. (10 มก./ตร.ม.) รับประทานหรือฉีดเข้าเส้นทุก 6 ชม.
- Pregnancy category X
- ต้องคุมกำเนิดทั้งชายและหญิงในระหว่างการรักษาด้วยยา MTX (คำแนะนำระดับ I, คุณภาพหลักฐาน B)
- ในเพศหญิงแนะนำให้หยุดยา MTX ก่อนวางแผนจะตั้งครรภ์อย่างน้อย 3 เดือนตามคำแนะนำของ US-FDA [61] ส่วนทางยุโรปแนะนำให้หยุดยาก่อนอย่างน้อย 6 เดือนตามคำแนะนำของ EMA [62]
- ในเพศชายแนะนำให้หยุดยา MTX ก่อนวางแผนจะมีบุตรอย่างน้อย 3 เดือน เนื่องจากยาอาจจะมีผลต่อการสร้างสเปิร์ม และรอบของการสร้างสเปิร์มเฉลี่ยอยู่ที่ 74 วัน [63]
- ไม่ควรใช้ยา MTX ในหญิงที่ให้นมบุตร เนื่องจากยาสามารถขับออกมาทางน้ำนมได้ (คำแนะนำระดับ IIa, คุณภาพหลักฐาน C)

บทที่ 5 การรักษาด้วยยาชีววัตถุ

Rituximab

คำแนะนำที่ 31 ยา rituximab สามารถนำมาใช้รักษาผู้ป่วยโรค pemphigus vulgaris ที่มีความรุนแรงปานกลางถึงมาก (คำแนะนำระดับ I คุณภาพหลักฐานระดับ A)

คำแนะนำที่ 32 ยา rituximab สามารถนำมาใช้รักษาผู้ป่วยโรค pemphigus foliaceus ที่มีความรุนแรงปานกลางถึงมาก (คำแนะนำระดับ IIa คุณภาพหลักฐานระดับ C)

คำแนะนำที่ 33 การใช้ยา rituximab ในระยะเริ่มแรกของโรคให้ผลการตอบสนองต่อการรักษาได้ดีกว่าการใช้ยาในผู้ป่วยที่เป็นโรคนานแล้ว (คำแนะนำระดับ IIa คุณภาพหลักฐานระดับ C)

คำชี้แจงและเหตุผล

ยา rituximab เป็นยาชีววัตถุ (biologic drug) โดยยาจะจับกับ CD20 ซึ่งเป็น transmembrane receptor ที่อยู่บนผิวของ B lymphocyte ส่งผลให้เกิดการทำลาย B lymphocyte ผ่านกลไกต่างๆ ซึ่งจะช่วยลดการสร้าง anti-Dsg ทำให้อาการของโรคดีขึ้น

ข้อห้ามใช้ยาอย่างเด็ดขาด (absolute contraindication)

- มีภาวะติดเชื้อรุนแรงที่กำลังกำเริบ

ข้อระมัดระวังในการใช้ยา (relative contraindication)

- มีประวัติโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ
- มีภาวะติดเชื้อ
- ผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบนานปีหรือเคยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบนานปี
- การตั้งครรภ์ใช้เฉพาะเมื่อประโยชน์ มีมากกว่าความเสี่ยงจากการใช้ยาอย่างชัดเจน (US Pregnancy category C)

วิธีใช้

- การรักษาเพื่อให้โรคสงบ (induction to remission)
 - ขนาด 1000 มก. วันที่ 1 และวันที่ 15
 - ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยาคุมภูมิคุ้มกันมาก่อนหรือมีน้ำหนักร่างกายมาก อาจพิจารณาใช้ยาในขนาด 375 มก.ต่อพื้นที่ผิวกาย 1 ตร.ม. ให้สัปดาห์ละ 1 ครั้งทุกสัปดาห์นาน 4 สัปดาห์
- การรักษาเพื่อควบคุมอาการของโรค (maintenance therapy)

- เดือนที่ 6
 - ในผู้ป่วยที่อาการของโรคสงบและมีอาการของโรครุนแรงตั้งแต่ก่อนให้ยาหรือมี anti-Dsg สูงใน เดือนที่ 3 หลังการให้ยา อาจพิจารณาให้ยาซ้ำในขนาด 500 มก. หรือ 1000 มก.
 - ในผู้ป่วยที่อาการของโรคยังไม่สงบ พิจารณาให้ยาขนาด 1000 มก. วันที่ 1 และวันที่ 15 ของการ ให้ยา
- เดือนที่ 12 และ 18
 - ในผู้ป่วยที่อาการของโรคสงบ อาจพิจารณาให้ยาในขนาด 500 มก.
 - ในผู้ป่วยที่อาการของโรคยังไม่สงบ พิจารณาให้ยาขนาด 1000 มก. วันแรกและวันที่ 15 ของการ ให้ยา

ประสิทธิภาพ

- จากการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน พบว่าการใช้ยา rituximab ขนาด 1,000 มก. ห่างกัน 2 สัปดาห์และให้ยาซ้ำในขนาด 500 มก. ที่ 12 และ 18 เดือน ร่วมกับยารับประทาน prednisolone ในขนาด 0.5-1 มก./กก./วัน เทียบกับการรักษาด้วยยารับประทาน prednisolone ขนาด 1-1.5 มก./กก./วัน โดยติดตามการรักษาไป 3 ปี พบว่าร้อยละ 89 ของผู้ป่วยที่ได้รับยา rituximab ร่วมกับยา prednisolone มี complete remission และสามารถหยุดการใช้ยา prednisolone ได้ ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย prednisolone อย่างเดียวมี complete remission และสามารถหยุดการใช้ยา prednisolone ได้เพียงร้อยละ 34 [64]
- การศึกษาในผู้ป่วยโรค pemphigus vulgaris ที่ระดับความรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมาก พบว่าผู้ป่วย ร้อยละ 40 ที่ได้ยา rituximab 1,000 มก. ในวันที่ 1, 15, 168 และ 182 มีโรคสงบและหยุดยา prednisolone ติดต่อกันได้อย่างน้อย 16 สัปดาห์ เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยา MMF ขนาด 2,000 มก./วัน ซึ่งมีเพียงร้อยละ 10 เท่านั้นที่มีโรคสงบและหยุดยา prednisolone ติดต่อกันได้อย่าง น้อย 16 สัปดาห์ [65]
- ผู้ป่วยที่มีโรครุนแรงตั้งแต่ก่อนได้รับยา (PDAI $\geq$ 45) หรือผู้ป่วยที่ได้รับยาแล้วยังมีค่า anti-DSG1 มากกว่า 20 IU/ml และ/หรือ anti-DSG3 มากกว่า 130 IU/ml มีโอกาสที่จะมีโรคกำเริบภายใน 1 ปีหลังการ รักษา นอกเหนือจากนี้ผู้ป่วยที่มีค่า anti-DSG3 มากกว่า 130 IU/ml ในเดือนที่ 3-9 หลังการรักษามี โอกาสที่โรคสงบและหยุดยา (complete remission of therapy) น้อยกว่าผู้ป่วยที่มีค่า anti-DSG3 น้อยกว่าหรือเท่ากับ 130 IU/ml ผู้ป่วยกลุ่มนี้น่าจะได้ประโยชน์จากการให้ยา rituximab ที่เดือนที่ 6 [66, 67]

- จากการศึกษาแบบย้อนกลับในผู้ป่วยโรค pemphigus 114 รายที่ได้รับยา rituximab ขนาด 1,000 มก. ห่างกัน 2 สัปดาห์พบว่าผู้ป่วยที่มีระยะเวลาของการเริ่มเป็นโรคจนได้รับยาสั้น มีโอกาสที่จะมีโรคกลับหลังได้รับยาและมีโอกาสที่โรคจะกำเริบน้อยกว่า [68]

ผลข้างเคียง

- อาการอันไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับการหยดยาทางหลอดเลือดดำ (infusion-related adverse reaction)
 - มักเกิดในช่วงระหว่างการให้ยาหรือภายใน 24 ชั่วโมงแรกหลังการให้ยาครั้งแรก ผู้ป่วยจะมีอาการ ไข้ หนาวสั่น ผื่นแดงคัน ส่วนน้อยอาจมีอาการที่รุนแรง เช่น ความดันโลหิตต่ำ bronchospasm และ angioedema ในรายที่อาการไม่รุนแรง การให้ยาในอัตราที่ช้าลงหรือหยุดการให้ยาชั่วคราวทำให้อาการดีขึ้นและผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถรับยาต่อจนครบได้ อาการของ Infusion-related adverse reaction มักจะน้อยลงหรือไม่มีเลยในการให้ยาครั้งต่อไป ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการที่รุนแรงและมีความจำเป็นต้องให้ยาซ้ำ แนะนำให้ปรึกษาผู้เชี่ยวชาญด้านภูมิคุ้มกันวิทยาเพื่อทำ desensitization [69]
- Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)
 - เป็นภาวะการติดเชื้อของระบบประสาทส่วนกลางที่เกิดจากเชื้อไวรัส John Cunningham โดยผู้ติดเชื้อเอชไอวี ภูมิคุ้มกันบกพร่อง ได้รับยาเคมีบำบัดหรือยากดภูมิคุ้มกันเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรค โดยมีรายงานการเกิดโรค PML ในผู้ป่วยที่ได้รับยา rituximab โดยพบอุบัติการณ์การเกิด PML 2.56 รายต่อผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ 100,000 ราย [70]
- การกำเริบของไวรัสตับอักเสบบี (hepatitis B virus reactivation)
- การติดเชื้อแทรกซ้อน เกิดได้ทั้งจากเชื้อไวรัส แบคทีเรีย และเชื้อรา
- ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะหรือภาวะแน่นหน้าอก

การตรวจคัดกรองก่อนการให้ยา

- แนะนำให้ตรวจ CBC, LFTs, BUN, creatinine, FBS, U/A, stool exam, HBsAg, HBcAb, HCVAb, anti HIV, และถ่ายภาพรังสีทรวงอก
- แนะนำให้ตรวจ anti-Dsg 1/3 ELISA ในกรณีที่สามารถตรวจได้
- ในผู้ป่วยที่โรคติดเชื้อ แนะนำให้รักษาก่อนเริ่มให้ยา
- ในกรณีที่ตรวจพบว่ามี HBsAg และหรือ anti-HBc แนะนำให้ปรึกษาอายุรแพทย์โรคตับก่อนเพื่อให้ยาเพื่อป้องกัน reactivation (คำแนะนำระดับ I คุณภาพหลักฐานระดับ B)

- ในกรณีที่ตรวจพบว่ามี anti-HCV แนะนำให้ปรึกษาอายุรแพทย์โรคตับเพื่อทำการรักษาก่อนให้ยา (คำแนะนำระดับ I คุณภาพหลักฐานระดับ B)

การป้องกันโรคปอดอักเสบ Pneumocystis

คำแนะนำที่ 34 พิจารณาให้ยา cotrimoxazole ขนาด 160/800 มก. จำนวน 2 หรือ 3 ครั้งต่อสัปดาห์เป็นระยะเวลา 1 ปีหลังได้รับยา rituximab เพื่อป้องกันการเกิดโรคปอดอักเสบ Pneumocystis (คำแนะนำระดับ IIb คุณภาพหลักฐานระดับ B)

คำแนะนำที่ 35 พิจารณาให้ยา dapsone ขนาด 50 มก. วันละ 2 ครั้ง ในกรณีที่ไม่สามารถใช้ยา cotrimoxazole ได้ (คำแนะนำระดับ IIb คุณภาพหลักฐานระดับ B)

คำชี้แจงและเหตุผล

โรคปอดอักเสบ Pneumocystis (Pneumocystis pneumonia) (PCP) เกิดจากเชื้อรา *Pneumocystis jirovecii* ซึ่งเป็นเชื้อชุกฉวยโอกาส โรค PCP มักพบในผู้ป่วยโรคติดเชื้อ HIV และผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง เช่น ผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน ผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยาเคมีบำบัด ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะหรือปลูกถ่ายไขกระดูก ผู้ป่วยที่ได้รับยา rituximab มีโอกาสเกิด PCP โดยการศึกษาแบบ meta-analysis ในผู้ป่วยโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลืองที่ได้รับยาเคมีบำบัดร่วมกับยา rituximab พบว่าเพิ่ม risk ratio ต่อการเกิด PCP 3.65 เท่า และการให้ยา cotrimoxazole เพื่อป้องกัน PCP สามารถลดโอกาสการเกิด PCP ได้ [71] อย่างไรก็ตาม อุบัติการณ์การเกิด PCP ในกลุ่มผู้ป่วยโรคต่อมน้ำพองเรื้อรังพบค่อนข้างน้อย (น้อยกว่าร้อยละ 2) [72] การศึกษาแบบย้อนกลับในผู้ป่วยโรค pemphigus ที่ได้รับยา rituximab พบว่าไม่มีความแตกต่างของอุบัติการณ์การเกิด PCP ในผู้ป่วยที่ได้รับและไม่ได้รับยา cotrimoxazole เพื่อป้องกันการเกิด PCP [73]

ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถใช้ยา cotrimoxazole ได้นั้น สามารถใช้ยา dapsone เพื่อป้องกัน PCP ได้ ถึงแม้ว่าจะไม่มีการศึกษาใช้ยา dapsone ในผู้ป่วยโรค pemphigus ที่ได้รับยา rituximab การศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกพบว่า dapsone สามารถป้องกัน PCP ได้แต่มีประสิทธิผลต่ำกว่า cotrimoxazole [74, 75]

การฉีดวัคซีน

เนื่องจากยา rituximab มีผลลดจำนวน lymphocyte ซึ่งส่งผลให้การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันต่อการฉีด vaccine ลดลง จึงแนะนำให้ฉีดวัคซีนอย่างน้อย 4 สัปดาห์ก่อนเริ่มยา rituximab และหลังจากได้รับยา rituximab ไป 6 เดือน [76]

Pregnancy category C

ผู้ผลิตยานำแนะให้คุมกำเนิดหลังได้ยา rituximab อย่างน้อย 1 ปี [76] อย่างไรก็ตาม ค่าครึ่งชีวิต (half-life) ของยา rituximab อยู่ระหว่าง 19-22 วัน ทำให้ยา rituximab น่าจะถูกกำจัดออกจากร่างกายภายใน 110 วัน (5 half-life) จึงอาจพิจารณาให้คุมกำเนิดหลังได้รับยา rituximab อย่างน้อย 6 เดือน [77]

บทที่ 6 การรักษาด้วยยา intravenous immunoglobulin

Intravenous immunoglobulin

คำแนะนำที่ 36 (คำแนะนำระดับ IIa, คุณภาพหลักฐานระดับ B)

Intravenous immunoglobulin (IVIG) ในขนาดสูง ใช้เป็นการรักษาทางเลือก โดยให้ร่วมกับการรักษาหลัก ในผู้ป่วย pemphigus ที่มีอาการรุนแรงหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาหลักหรือมีข้อห้ามหรือผลข้างเคียงที่ไม่สามารถให้ยากดภูมิต้านทานได้ [4, 5] อาจใช้ IVIG ในขนาดสูง เป็นการรักษาเริ่มต้นในผู้ป่วย pemphigus ที่มีอาการรุนแรง หรือมีภาวะติดเชื้อที่รุนแรง ซึ่งในขณะนั้นไม่สามารถให้การรักษาอื่นได้ [5]

คำชี้แจงและเหตุผล

IVIG เป็นสารละลายที่ให้ทางหลอดเลือดดำ ประกอบด้วย heterogenous human IgG เป็นหลัก ร่วมกับ IgA และ IgM ในปริมาณน้อยมาก โดยได้มาจากเลือดผู้บริจาคซึ่งผ่านการตรวจไวรัสเอชไอวีและตับอักเสบบีแล้ว IVIG ออกฤทธิ์ผ่านหลายกลไกในการปรับสมดุลให้ระบบภูมิต้านทาน (immunomodulator) โดยมีผลต่อการทำงานของ Fc receptor การจับกับสารภูมิต้านทานที่ร่างกายสร้างขึ้นเอง การยับยั้งการจับและกระตุ้นการทำงานของระบบ complement และการทำงานของ B และ T cells [78] การให้ IVIG ไม่ได้ทำให้ระดับแอนติบอดีปกติของร่างกายลดลง [79] จึงสามารถให้ ผู้ป่วยที่มีอาการติดเชื้อรุนแรงได้

ข้อห้ามใช้อย่างเด็ดขาด (absolute contraindication)

- ห้ามใช้กับผู้ที่มีแพ้อิมมูโนโกลบูลินหรือส่วนประกอบของยา
- ผู้ป่วย selective IgA deficiency

ข้อระมัดระวังในการใช้ยา (relative contraindication) [80]

- ระวังการเกิดไตวายเฉียบพลันจาก IVIG ในผู้ที่มีความเสี่ยง ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลง ผู้ป่วยโรคไต เบาหวาน ผู้สูงอายุ ผู้ที่อยู่ในภาวะขาดน้ำ หรือมีปริมาตรเลือดน้อย ภาวะพิษจากการติดเชื้อ ภาวะ paraproteinemia หรือผู้ได้รับยาที่มีพิษต่อไตร่วมด้วย ควรหลีกเลี่ยง IVIG ที่มีน้ำตาลซูโครสเป็นส่วนประกอบ ไม่ให้ยาในขนาดยาเกินกว่าที่แนะนำ ใช้ความเข้มข้นของยาให้น้อยที่สุด และปล่อยให้ยาไหลเข้าหลอดเลือดในอัตราที่ต่ำที่สุด ผู้ป่วยควรได้รับน้ำอย่างพอเพียง เฝ้าติดตามการทำงานของไต และปริมาณปัสสาวะที่ขับออกมา หากการทำงานของไตลดลงควรพิจารณาหยุดยา
- ตับบกพร่อง ใช้ยาได้ตามปกติ ไม่มีข้อควรระวังเป็นพิเศษ
- การตั้งครรภ์ใช้เฉพาะเมื่อประโยชน์ มีมากกว่าความเสี่ยงจากการใช้ยาอย่างชัดเจน (US Pregnancy Category C, ADEC Category ไม่ระบุ)
- ระวังในหญิงให้นมบุตร เนื่องจากยังไม่ทราบแน่ชัดว่าถูกขับออกทางน้ำนมหรือไม่

- ไม่มีข้อมูลด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้นี้ในเด็กแรกเกิดและทารก
- หลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกับวัคซีนชนิดเชื้อเป็น เช่น วัคซีน ป้องกันโรคหัด หัดเยอรมันและคางทูม วัคซีนป้องกันไวรัสโรต้า วัคซีนป้องกันโรคอีสุกอีใส โดยควรมีระยะห่างอย่างน้อย 3 เดือนหลังการให้ IVIG ก่อนให้วัคซีนชนิดเชื้อเป็น
- ระวังการให้ยาในผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหรือหลอดเลือดดำ และในบุคคลที่มีรูปร่างอ้วน ซึ่งผลข้างเคียงนี้มีความสัมพันธ์กับอัตราเร็วในการให้ยา (ดูคำแนะนำในการให้ยาในหน้าถัดไป)

ประสิทธิภาพ

- ข้อมูลจากรายงานผู้ป่วยและการศึกษาย้อนหลัง พบว่าการให้ IVIG ในขนาด 2 ก./กก./ครั้ง แบ่งให้ใน 3-5 วัน เป็นการรักษาเสริมร่วมกับยา prednisolone ในผู้ป่วย pemphigus ที่มีอาการรุนแรงที่ต้องการรักษา มีประสิทธิภาพในการควบคุมโรค pemphigus ได้รวดเร็ว [81, 82] และช่วยลดขนาดยา prednisolone ที่ใช้ในการรักษา [83-85] ผู้ป่วย pemphigus สามารถเข้าสู่ระยะโรคสงบได้ร้อยละ 40-50 [82-84, 86, 87] จากการให้ยา 3-8 ครั้ง การให้ IVIG ต่อเนื่อง โดยยึดระยะห่างการให้ยาออกไปทุก 2 สัปดาห์ จนกว่าจะมีระยะห่างของการให้ยา 16 สัปดาห์จึงหยุดการรักษา ช่วยลดการกลับเป็นซ้ำและช่วยให้โรคสงบได้นานขึ้น [83, 88-90] แม้ว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีการตอบสนองต่อการรักษาที่ดี แต่ก็มีรายงานผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย IVIG เช่นกัน [28]

ข้อบ่งชี้การใช้ยา [80]

การรักษาผู้ป่วย pemphigus ด้วย IVIG ในประเทศไทย สามารถเบิกจ่ายได้เฉพาะผู้ป่วย pemphigus vulgaris ที่มีอาการรุนแรงและไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยามาตรฐาน ยา IVIG ถูกจัดอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ บัญชี จ (2) ซึ่งต้องผ่านการขออนุมัติการใช้ยาจาก หน่วยงานสิทธิประโยชน์ภายหลังการรักษา (post-authorization) โดยกำหนดข้อบ่งชี้คือ

1. มีอาการรุนแรงคือมีพื้นที่รอยโรค (body surface area, BSA) มากกว่าร้อยละ 30 ของพื้นที่ผิวกาย
2. ไม่สามารถควบคุมโรคได้ด้วยยา prednisolone 1 มก./กก./วัน ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันเช่น CP หรือ AZA ในขนาด 100 มก./วัน เมื่อให้ยาดูแลต่อเนื่องกันนาน 6 สัปดาห์
3. ไม่สามารถใช้การรักษาที่ใช้อยู่ได้ เนื่องจากผลข้างเคียงของยาหรือมีข้อห้ามในการใช้ยา corticosteroids หรือยากดภูมิคุ้มกัน เช่น โรคติดเชื้อที่รุนแรง เบาหวานที่ควบคุมได้ไม่ดี โรคกระดูกพรุนจนยุบตัวลง การกดไขกระดูก

แนวทางการให้ยา IVIG

ขนาดการรักษา คือ 2 ก./กก./ครั้ง แบ่งให้ใน 3-5 วัน ให้ซ้ำทุก 3-4 สัปดาห์ IVIG แต่ละบริษัทมีความแตกต่างกัน ในกระบวนการเตรียมยา การทำลาย ไวรัสที่อาจปนเปื้อนในเลือด สารที่ช่วยให้ยามีความคงตัว ออสโมลาริตี และ ปริมาณของ IgA จึงจำเป็นต้องทราบส่วนประกอบของผลิตภัณฑ์และเลือกใช้ให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย

การประเมินผู้ป่วยก่อนได้ยา โดยประเมินความรุนแรงและข้อบ่งใช้ในการให้ยา การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อดู ระดับ IgA การทำงานของระบบเม็ดเลือด ตับ ไต เอกซเรย์ปอด และตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจ โรคปอด โรคไต ควรปรึกษาอายุรแพทย์เพื่อประเมินความเสี่ยงของการเกิดผลข้างเคียง

การให้ premedication และ hydration โดยให้ยา chlorpheniramine 10 มก.ทางเส้นเลือดร่วมกับยาพาราเซตามอล 500 มก.และให้ normal saline solution ในอัตรา 60 มล./ชั่วโมง ก่อนการให้ยา IVIG หนึ่งชั่วโมง

การบริหารยาแบบ slow infusion rate โดยเริ่มให้ในอัตราที่ต่ำคือ 0.5 มล./นาที่ ใน 30 นาทีแรก และเพิ่มอัตราครั้งละเท่าตัวทุก 30 นาที สูงสุดที่ 2.5 มล./นาที่ จนยาหมด

การติดตามปฏิกิริยาจากการให้ยาทั้งระหว่างให้ยาและหลังการให้ยา หยุดการให้ยาเมื่อพบอาการแสดงของปฏิกิริยาดังกล่าว คือมีไข้หนาวสั่น คลื่นไส้อาเจียน และช็อค (พบได้น้อย) ความเสี่ยงต่อปฏิกิริยาดังกล่าวอาจเพิ่มขึ้นในกรณีที่เริ่มให้ยาหรือเมื่อเปลี่ยนผลิตภัณฑ์ของยา และเมื่อหยุดการรักษาไปนานกว่า 8 สัปดาห์

ผลข้างเคียง

ผลข้างเคียงจากการให้ IVIG ส่วนใหญ่ เป็นผลข้างเคียงที่ไม่รุนแรงและหายได้เอง อาจเกิดขึ้นตั้งแต่เริ่มให้ยาระหว่างให้ยา และเกิดหลังจากให้ยาได้ถึง 14 วัน ดังนั้นจำเป็นต้องมีการเฝ้าระวังและติดตามผู้ป่วยอย่างต่อเนื่อง

- ผลข้างเคียงที่พบบ่อยได้แก่ อาการปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดกล้ามเนื้อ ไข้ หนาวสั่น อาการแน่นหน้าอก เหนื่อย อ่อนเพลีย ปวดหลัง ถ่ายเหลว ผื่นลมพิษ เม็ดเลือดขาวต่ำ ความดันโลหิตสูงและหัวใจเต้นเร็ว ซึ่งปฏิกิริยาเหล่านี้มักจะหายไปเมื่อหยุดให้ยาหรือให้ยาในอัตราที่ช้าลง [89, 91]
- ปฏิกิริยา anaphylaxis พบได้น้อยมาก ส่วนใหญ่เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ขาด IgA (IgA deficiency) เกิดในช่วง 30-60 นาทีแรกของการให้ยา ได้แก่อาการ หน้าแดง ใจสั่น แน่นหน้าอก ความดันต่ำ ผื่นลมพิษ อาการชักโคล่าหมดสติ
- อาการปวดศีรษะรุนแรงจากภาวะเยื่อหุ้มสมองอักเสบแบบไม่มีเชื้อ (aseptic meningitis)
- ปฏิกิริยาทางผิวหนัง ได้แก่ ผื่นผิวหนังอักเสบ ผื่นลมพิษ, pompholyx, lichenoid dermatitis และ desquamation
- ภาวะ transfusion related acute lung injury (TRALI)
- การเกิดไตวายเฉียบพลันและภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดแดงหรือดำที่อวัยวะต่างๆ เป็นผลข้างเคียงที่รุนแรงถึงชีวิต [5]

บทที่ 7 การรักษาด้วยวิธี plasmapheresis และ immunoadsorption

Plasmapheresis

คำแนะนำที่ 37

plasmapheresis ใช้เป็นการรักษาทางเลือก ในผู้ป่วย pemphigus ที่มีอาการรุนแรงหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาหลัก และควรให้ยากดภูมิคุ้มกัน เช่น pulse intravenous CP หรือ pulse intravenous methylprednisolone ภายหลังการทำ plasmapheresis เพื่อเพิ่มโอกาส complete remission (คำแนะนำระดับ IIB, คุณภาพหลักฐาน C)

คำชี้แจงและเหตุผล

วิธี plasmapheresis เป็นวิธีที่กรอง circulating intercellular autoantibodies ที่ทำให้เกิดโรคออกจาก plasma ของผู้ป่วย เนื่องจากความรุนแรงของโรคมีความสัมพันธ์กับระดับของ circulating intercellular antibodies ดังนั้นการรักษาด้วยการขจัด antibodies เหล่านี้ออก อาจช่วยทำให้ความรุนแรงของโรคลดลง แต่หลังจากที่ autoantibodies ลดลงแล้ว จะมีภาวะ rebound autoantibodies จากการที่มีการลดลงของ circulating level ของ autoantibodies อย่างรวดเร็ว ทำให้มี negative feedback mechanism จาก pathogenic B cells ถูกกระตุ้นให้สร้าง autoantibodies เพิ่มมากขึ้น และระดับของ titers ในกระแสเลือดมักจะเท่ากับ หรือสูงกว่าก่อนการทำ plasmapheresis ดังนั้น การให้ยากดภูมิคุ้มกัน เช่น pulse intravenous CP หรือ pulse intravenous methylprednisolone ภายหลังการทำ plasmapheresis จะช่วยลดการทำงานของ B cells การสร้าง autoantibodies ลดลง ทำให้ลดโอกาสของการกำเริบของผื่น และเพิ่มโอกาสที่จะมี complete remission มากขึ้น อย่างไรก็ตามปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลชัดเจนว่ายากดภูมิคุ้มกันชนิดไหนมีประสิทธิภาพมากกว่าในการควบคุมโรค [92]

ประสิทธิภาพ

- การเลือกใช้วิธี plasmapheresis ควรพิจารณาตามความเหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย เนื่องจากในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาที่เป็น systematic reviews หรือ meta-analysis
- จากการศึกษาส่วนใหญ่เป็นรายงานการรักษาในผู้ป่วย pemphigus ที่เป็นรุนแรง และไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยวิธีอื่น พบว่าประสิทธิภาพ ในการรักษายังไม่แน่นอน มีการศึกษา controlled study ในผู้ป่วย 40 ราย พบว่าประสิทธิภาพของการรักษาด้วย prednisolone ขนาด 0.5 มก./กก./วัน ขึ้นไป ร่วมกับ plasmapheresis 10 ครั้งใน 4 สัปดาห์ ไม่แตกต่างจากผู้ป่วยที่ได้ prednisolone เพียงอย่างเดียว และมีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยวิธี plasmapheresis เสียชีวิตจากการติดเชื้อในกระแสเลือด 4 ราย จาก 22 ราย [93]

- การศึกษาเปรียบเทียบในผู้ป่วย 22 ราย ระหว่างการรักษาด้วย plasmapheresis ร่วมกับ corticosteroids และ ยากดภูมิคุ้มกัน เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาด้วย plasmapheresis ได้แต่ยา corticosteroids และยากดภูมิคุ้มกัน พบว่าผู้ป่วยกลุ่ม plasmapheresis มีการลดลงของ circulating antibodies มากกว่า [94]
- มีการศึกษารายงานว่าวิธี immunoadsorption ไม่ได้ผลในผู้ป่วยบางราย [92] ในขณะที่บางการศึกษา รายงานว่าการทำ plasmapheresis ร่วมกับ CP [92, 95, 96] หรือร่วมกับ pulse methylprednisolone และ AZA [92] หรือ MMF หรือร่วมกับ IVIG [97] สามารถช่วยลดปริมาณ autoantibodies และควบคุมโรค ได้ดี

Immunoadsorption

คำแนะนำที่ 38

Immunoadsorption ใช้เป็นการรักษาทางเลือก ในผู้ป่วย pemphigus ที่มีอาการรุนแรง หรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาหลัก และอาจใช้ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันตัวอื่นเพิ่มประสิทธิภาพในการควบคุมโรค (คำแนะนำระดับ IIB, คุณภาพหลักฐาน C)

คำชี้แจงและเหตุผล

วิธี immunoadsorption อาศัยหลักการในการขจัด circulating autoantibodies ออกเหมือนกับการทำ plasmapheresis แต่จะมีความจำเพาะมากกว่าในการกำจัด autoantibodies ของโรค pemphigus ที่อยู่ใน serum และไม่จำเป็นต้องให้ fresh-frozen plasma หรือ human albumin ทดแทนเหมือนในวิธี plasmapheresis [98-100]

ประสิทธิภาพ

- การเลือกใช้วิธี immunoadsorption ควรพิจารณาตามความเหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย ในผู้ป่วยที่เป็น รุนแรงและไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยวิธีอื่น เช่น rituximab หรือ ยากดภูมิคุ้มกันในกรณีที่ไม่สามารถให้ rituximab ได้ อาจพิจารณาให้การรักษาด้วยวิธี immunoadsorption โดยให้ cycle ละ 3-4 วันติดต่อกัน อย่างน้อย 2 cycles แต่ละ cycle ห่างกัน 4 สัปดาห์ [4, 8]
- ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาที่เป็น systematic reviews หรือ meta-analysis และในการศึกษาต่างๆ มีการ เลือกใช้ absorber system ที่แตกต่างกัน [100] การศึกษาส่วนใหญ่เป็นการรายงานผู้ป่วย pemphigus ที่เป็นรุนแรง และไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยวิธีอื่น พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ มีปริมาณของ Dsg-specific circulating autoantibodies ลดลงอย่างรวดเร็ว และอาการทางคลินิกดีขึ้นอย่างชัดเจน แต่มีรายงานการ กลับเป็นซ้ำ [100]

- วิธี immunoadsorption อาจใช้ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันชนิดอื่น เช่น pulse dexamethasone, methylprednisolone, CP, IVIG, rituximab, ร่วมกับ AZA หรือ MMF อาจช่วยลดความรุนแรงของรอยโรค และลดระดับของ autoantibodies [98, 100-104] วิธีนี้จะช่วยลดระดับของ serum IgG ต่อ Dsg1 และ Dsg3 ได้ประมาณร้อยละ 80 [105]
- การศึกษาในผู้ป่วย 11 ราย เปรียบเทียบระหว่างการให้ rituximab 375 มก./ตร.ม. 4 ครั้ง กับวิธี immunoadsorption cycles ละ 4 วัน 2 cycles ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกันพบว่าทั้ง 2 วิธีสามารถลดปริมาณ anti-Dsg1 และ anti-Dsg3 ได้อย่างรวดเร็วภายใน 1 เดือน และอาการทางคลินิกดีขึ้นอย่างชัดเจนภายใน 6 เดือน โดยที่ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยวิธี immunoadsorption รอยโรคดีขึ้นและระดับของ autoantibodies ลดลงเร็วกว่าผู้ป่วยที่ได้ rituximab แต่ในผู้ป่วย 3 ใน 5 ราย มีการกลับเป็นซ้ำหลังจากการรักษา 6 เดือน ส่วนผู้ป่วยที่ได้ rituximab มีการตอบสนองต่อการรักษานานกว่าวิธี immunoadsorption (long-lasting clinical response over 12 months) [106]
- การรักษาด้วยวิธี immunoadsorption ร่วมกับ rituximab 1000 มก. 2 ครั้ง หรือ 375 มก./ตร.ม. 4 ครั้ง พบว่าหลังการรักษา 6 เดือน ผู้ป่วย 8 ใน 10 ราย มีภาวะโรคสงบขณะที่ได้รับยาอยู่ (complete remission on therapy) 1 รายมี partial response และ 1 ราย ไม่ตอบสนองต่อการรักษา หลังการรักษา 12 เดือน ผู้ป่วย 6 ราย จาก 8 ราย ยังคงอยู่ในภาวะโรคสงบและหยุดยาได้ (complete remission of therapy) 1 ราย stable disease และ 1 ราย มีการกลับเป็นซ้ำ [107]
- การศึกษาผู้ป่วย 5 ราย ที่ได้ immunoadsorption ร่วมกับ rituximab 375 มก./ตร.ม. 4 ครั้ง และ prednisolone 2 มก./กก และ AZA หรือ MMF พบว่า ผู้ป่วย 2 ราย รอยโรคดีขึ้นมากกว่าร้อยละ 80 ภายใน 4 สัปดาห์ ผู้ป่วย 1 ราย ได้รับการรักษาด้วยวิธี immunoadsorption รวม 10 ครั้ง ผู้ป่วย 2 ราย มีการกำเริบของผื่นและ IgG autoantibody มีระดับสูงขึ้นเมื่อหยุดการรักษาด้วยวิธี immunoadsorption เมื่อติดตามผู้ป่วยไปนาน 6 เดือน ผู้ป่วย 2 รายสามารถหยุด prednisolone ได้ 1 ราย ได้ prednisolone ขนาดต่ำ ร่วมกับ MMF ผู้ป่วย 2 ราย ไม่ตอบสนองต่อการรักษา เมื่อติดตามผู้ป่วยต่อไป พบว่า 3 รายมี long term remission [108]

ข้อห้ามใช้อย่างเด็ดขาด (absolute contraindication) (คำแนะนำระดับ IIa, คุณภาพหลักฐาน C) [4, 8]

- ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อรุนแรง
- ผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือดรุนแรง
- ผู้ที่มีประวัติการแพ้สารที่ใช้ใน immunoadsorption column
- ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา ACEI
- ผู้ป่วยที่มีประวัติภาวะเลือดออกง่าย (extensive hemorrhagic diathesis)

บทที่ 8 การรักษาด้วยยาเสริมอื่นๆ

Tetracycline

คำแนะนำที่ 39 Tetracycline อาจนำมาใช้เป็น adjuvant therapy ในการรักษาโรค pemphigus vulgaris ในกรณีที่ใช้ยาตัวอื่นๆ แล้วยังได้ผลดีไม่เท่าที่ควร (คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน C)

คำแนะนำที่ 40 ไม่ควรใช้ยา tetracycline ในหญิงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร (pregnancy category D)

คำชี้แจงและเหตุผล

Tetracycline ออกฤทธิ์เป็น immunomodulating drug ในการรักษา autoimmune bullous diseases กลไกการออกฤทธิ์เช่นการยับยั้งการสร้าง proinflammatory cytokines เช่น $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, matrix metalloproteinase activity, leukocyte chemotaxis เป็นต้น

เนื่องจากประสิทธิภาพของ tetracycline ในการรักษาโรค pemphigus vulgaris ไม่ได้ดีมากและยังไม่มีหลักฐานที่ชัดเจนเพียงพอ จึงแนะนำว่า tetracycline อาจนำมาใช้เป็น adjuvant therapy ในการรักษาโรค pemphigus vulgaris ในกรณีที่ใช้ยาตัวอื่นๆ แล้วยังได้ผลดีไม่เท่าที่ควร (คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน C)

ข้อห้ามใช้อย่างเด็ดขาด (absolute contraindication)

- แพ้ยา tetracycline
- ผู้ป่วยตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร

ข้อระมัดระวังในการใช้ยา (relative contraindication)

- ผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 8 ปี เนื่องจากอาจทำให้เกิดสีของฟันผิดปกติได้

วิธีใช้

ขนาดยาที่แนะนำคือ tetracycline 2000 มก./วันเป็นเวลา 1 เดือน ตามด้วย 1000 มก./วันเป็นเวลา 1 เดือน [109] หรือ doxycycline 100 มก.วันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 4 สัปดาห์ [110]

ประสิทธิภาพ

- จากการศึกษพบว่าคนไข้ที่ได้ tetracycline ร่วมด้วยสามารถใช้ prednisolone ที่ปริมาณน้อยกว่า และสามารถลด prednisolone ได้เร็วกว่า รวมทั้งมีระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลที่สั้นกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ tetracycline ระยะเวลาที่เกิด remission ในกลุ่มที่ได้ tetracycline เร็วกว่ากลุ่มไม่ได้ tetracycline อยู่ที่ประมาณ 6 เดือนและ 12 เดือนตามลำดับ [111]

- กลุ่มโรค pemphigus ที่สามารถใช้รักษาได้แก่ pemphigus vulgaris, pemphigus foliaceus, pemphigus erythematosus [109]

ผลข้างเคียงที่อาจพบได้

- อาการผิดปกติในระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ ปวดท้อง
- เวียนศีรษะ บ้านหมุน
- Pseudotumor cerebri
- ความไวต่อแสง
- การเปลี่ยนแปลงของเม็ดสีบริเวณผิวหนัง
- เชื้อราในช่องคลอด
- สิวเชื้อแกรมลบ
- รุขุมขนอักเสบ

Pregnancy category D

หลีกเลี่ยงการใช้ยาในผู้ป่วยตั้งครรภ์หรือให้นมบุตรเนื่องจาก tetracycline สามารถผ่านทางรกและน้ำนมได้ อาจทำให้เกิด deciduous teeth, enamel hypoplasia และ impaired skeletal growth [112]

Niacinamide

คำแนะนำที่ 41 Niacinamide อาจนำมาใช้เป็น adjuvant therapy ในการรักษาโรค pemphigus vulgaris ในกรณีที่ใช้ยาตัวอื่นๆ แล้วยังได้ผลดีไม่เท่าที่ควร (คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน C)

คำแนะนำที่ 42 ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา niacinamide ในหญิงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร (pregnancy category C)

คำชี้แจงและเหตุผล

Niacinamide ออกฤทธิ์เป็น anti-inflammatory effect ในการรักษา autoimmune bullous diseases กลไกการออกฤทธิ์คือการยับยั้งการสร้าง proinflammatory cytokines เช่น TNF, IL-1 β , IL-6, IL-8 เป็นต้น เนื่องจากประสิทธิภาพของ niacinamide ในการรักษาโรค pemphigus vulgaris ไม่ได้ดีมากและยังไม่มีหลักฐานที่ชัดเจนเพียงพอ จึงแนะนำให้ niacinamide อาจนำมาใช้เป็น adjuvant therapy ในการรักษาโรค pemphigus vulgaris ในกรณีที่ใช้ยาตัวอื่นๆ แล้วยังได้ผลดีไม่เท่าที่ควร (คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน C)

ข้อห้ามใช้อย่างเด็ดขาด (absolute contraindication)

- แพ้ยา niacinamide

ข้อระมัดระวังในการใช้ยา (relative contraindication)

- ผู้ป่วยที่มีแผลในกระเพาะอาหาร (active peptic ulcer)
- ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับผิดปกติ
- ผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกผิดปกติ (arterial bleeding)
- การตั้งครรภ์ใช้เฉพาะเมื่อประโยชน์ มีมากกว่าความเสี่ยงจากการใช้ยาอย่างชัดเจน (US Pregnancy Category C)

วิธีใช้

ขนาดยาที่แนะนำคือ 1500 มก./วัน [109]

ประสิทธิภาพ

- พบว่าในผู้ป่วยที่ได้ niacinamide ร่วมกับ tetracycline มี remission นานประมาณ 2 ปี โดยพบ complete response อยู่ที่ร้อยละ 50 partial response อยู่ที่ร้อยละ 33.3 no response อยู่ที่ร้อยละ 16.7 ตามลำดับ โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ยังคงได้รับ immunosuppressive drugs อื่นๆร่วมด้วย ได้แก่ prednisolone 8 มก./วัน หรือ AZA 150 มก./วัน แต่อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยร้อยละ 33.3 ที่สามารถควบคุมโรคได้จากการได้ยา niacinamide ร่วมกับ tetracycline เพียง 2 ชนิด [113]
- กลุ่มโรค pemphigus ที่สามารถใช้รักษาได้แก่ pemphigus vulgaris, pemphigus foliaceus, pemphigus erythematosis, pemphigus vegetans [109]

ผลข้างเคียง

- ปวดศีรษะ
- อาการผิดปกติในระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ ปวดท้อง
- พิษต่อตับ

Pregnancy category C

ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา niacinamide ในหญิงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร [114]

Dapsone

คำแนะนำที่ 43 Dapsone อาจนำมาใช้เป็น adjuvant therapy ในการรักษาโรค pemphigus vulgaris ในกรณีที่ใช้ยาตัวอื่นๆ แล้วยังได้ผลดีไม่เท่าที่ควร (คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน C)

คำแนะนำที่ 44 ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา dapsone ในหญิงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร (pregnancy category C)

คำชี้แจงและเหตุผล

Dapsone ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง dihydrofolic acid

เนื่องจากประสิทธิภาพของ dapsone ในการรักษาโรค pemphigus vulgaris ไม่ได้ดีมากและยังไม่มีหลักฐานที่ชัดเจนเพียงพอ จึงแนะนำให้ dapsone อาจนำมาใช้เป็น adjuvant therapy ในการรักษาโรค pemphigus vulgaris ในกรณีที่ใช้ยาตัวอื่นๆ แล้วยังได้ผลดีไม่เท่าที่ควร (คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน C)

ข้อห้ามใช้อย่างเด็ดขาด (absolute contraindication)

- แพ้ยา dapsone

ข้อระมัดระวังในการใช้ยา (relative contraindication)

- แพ้ยา dapsone
- ผู้ป่วยที่มีภาวะ G6PD deficiency
- ผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจและปอด
- ผู้ป่วยที่แพ้ sulfonamide เนื่องจากอาจมี cross reaction กับ dapsone ได้
- การตั้งครรภ์ใช้เฉพาะเมื่อประโยชน์ มีมากกว่าความเสี่ยงจากการใช้ยาอย่างชัดเจน (US Pregnancy Category C)

วิธีใช้

ขนาดยาที่แนะนำคือ 50 มก./วัน [109]

ประสิทธิภาพ

- พบว่าในผู้ป่วยที่ได้ dapsone สามารถลดระดับยาของ prednisolone ลงได้น้อยกว่า 7.5 มก./วัน เมื่อเทียบกับ ยาหลอกที่ร้อยละ 55.6 และร้อยละ 30 ตามลำดับ[115]
- กลุ่มโรค pemphigus ที่สามารถใช้รักษาได้แก่ pemphigus vulgaris, pemphigus foliaceus, pemphigus erythematous, pemphigus vegetans, IgA pemphigus, fogo selvagem, pemphigus herpetiformis[109]

ผลข้างเคียง

- โรคโลหิตจางจากการทำลายเม็ดเลือดแดง (hemolytic anemia)
- เมทเฮโมโกลบินเมีย (methemoglobinemia)
- ภาวะขาดเม็ดเลือดขาว (leukopenia)
- ภาวะขาดเม็ดเลือดขาวชนิดรุนแรง (agranulocytosis)
- ตับอักเสบ (hepatitis)
- กลุ่มอาการแพ้ยา dapsone เช่น dapsone hypersensitivity syndrome, DRESS, morbilliform eruption, exfoliative erythroderma, toxic epidermal necrolysis เป็นต้น
- อาการทางระบบทางเดินอาหารเช่น คลื่นไส้ ปวดท้อง
- วิกลจริต
- เส้นประสาทส่วนปลายเสื่อม

Pregnancy category C

ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา dapsone ในหญิงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร [116]

Sulfasalazine

คำแนะนำที่ 45 Sulfasalazine อาจนำมาใช้เป็น adjuvant therapy ในการรักษาโรค pemphigus vulgaris ในกรณีที่ใช้ยาตัวอื่นๆ แล้วยังได้ผลดีไม่เท่าที่ควร (คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน C)

คำแนะนำที่ 46 สามารถใช้ยา sulfasalazine ในหญิงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร (pregnancy category B)

คำชี้แจงและเหตุผล

Sulfasalazine ออกฤทธิ์เป็น anti-inflammatory agent โดยยับยั้งเอนไซม์ 5-lipoxygenase

เนื่องจากประสิทธิภาพของ sulfasalazine ในการรักษาโรค pemphigus vulgaris ไม่ได้ดีมากและยังไม่มีหลักฐานที่ชัดเจนเพียงพอ จึงแนะนำว่า sulfasalazine อาจนำมาใช้เป็น adjuvant therapy ในการรักษาโรค pemphigus vulgaris ในกรณีที่ใช้ยาตัวอื่น แล้วยังได้ผลดีไม่เท่าที่ควร (คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน C)

ข้อห้ามใช้อย่างเด็ดขาด (absolute contraindication)

- แพ้ยา sulfasalazine, sulfonamides, salicylates
- ลำไส้หรือทางเดินปัสสาวะอุดตัน
- Porphyria

ข้อระมัดระวังในการใช้ยา (relative contraindication)

- ผู้ป่วยที่มีภาวะ G6PD deficiency

วิธีใช้

ขนาดยาที่แนะนำคือ 500 มก. วันละ 3 เวลา

ประสิทธิภาพ

พบว่าในผู้ป่วยที่ได้ adjuvant therapy ด้วย sulfasalazine 500 มก. 3 ครั้งต่อวัน ร่วมกับ pentoxifylline 400 มก. 3 ครั้งต่อวัน มีอาการของโรคดีขึ้น และมีระดับของ tumor necrosis factor (TNF)-alpha ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[117] กลุ่มโรค pemphigus ที่สามารถใช้รักษาได้แก่ pemphigus vulgaris, pemphigus herpetiformis¹

ผลข้างเคียง

- อาการผิดปกติในระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ ปวดท้อง
- เวียนศีรษะ
- ความผิดปกติทางอารมณ์
- ปฏิกิริยาที่ผิวหนังและเยื่อเมือก (mucocutaneous reactions)
- โลหิตจางชนิดเมกะโลบลาสติก (megaloblastic anemia)
- ภาวะขาดเม็ดเลือดขาวต่ำ
- ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ
- การทดสอบการทำงานของตับผิดปกติ

Pregnancy category B

สามารถใช้ยา sulfasalazine ในหญิงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร

Pentoxifylline

คำแนะนำที่ 47 Pentoxifylline อาจนำมาใช้เป็น adjuvant therapy ในการรักษาโรค pemphigus vulgaris ในกรณีที่ใช้ยาตัวอื่นๆ แล้วยังได้ผลดีไม่เท่าที่ควร (คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน C)

คำแนะนำที่ 48 ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา pentoxifylline ในหญิงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร (pregnancy category C)

คำชี้แจงและเหตุผล

Pentoxifylline ออกฤทธิ์ต้าน TNF-alpha, ลด IL-1, natural killer cell activity และยับยั้ง T and B lymphocyte activation

เนื่องจากประสิทธิภาพของ pentoxifylline ในการรักษาโรค pemphigus vulgaris ไม่ได้ดีมากและยังไม่มีหลักฐานที่ชัดเจนเพียงพอ จึงแนะนำว่า pentoxifylline อาจนำมาใช้เป็น adjuvant therapy ในการรักษาโรค pemphigus vulgaris ในกรณีที่ใช้ยาตัวอื่น แล้วยังได้ผลดีไม่เท่าที่ควร (คำแนะนำระดับ IIb, คุณภาพหลักฐาน C)

ข้อห้ามใช้อย่างเด็ดขาด (absolute contraindication)

- แพ้ยา pentoxifylline

ข้อระมัดระวังในการใช้ยา (relative contraindication)

- ผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของตับบกพร่อง
- ผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง
- ผู้ป่วยที่แพ้กลุ่ม xanthine related product เช่น caffeine, theophylline and theobromine
- ผู้ป่วยที่มีประวัติ cerebral and/or retinal hemorrhage
- การตั้งครรภ์ใช้เฉพาะเมื่อประโยชน์ มีมากกว่าความเสี่ยงจากการใช้ยาอย่างชัดเจน (US Pregnancy Category C)

วิธีใช้

ขนาดยาที่แนะนำคือ 400 มก.วันละ 3 เวลา [109]

ประสิทธิภาพ

พบว่าในผู้ป่วยที่ได้ adjuvant therapy ด้วย pentoxifylline 400 มก.3 ครั้งต่อวัน ร่วมกับ sulfasalazine 500 มก.3 ครั้งต่อวัน มีอาการของโรคดีขึ้น และมีระดับของ TNF-alpha ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [117]

กลุ่มโรค pemphigus ที่สามารถใช้รักษาได้แก่ pemphigus vulgaris, pemphigus herpetiformis

ผลข้างเคียง

- อาการผิดปกติในระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ ปวดท้อง
- เวียนศีรษะ
- ปวดศีรษะ

Pregnancy category C

ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา pentoxifylline ในหญิงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร [118]

เอกสารอ้างอิง

1. Malik, A.M., et al., *An Updated Review of Pemphigus Diseases*. Medicina (Kaunas), 2021. **57**(10).
2. Melchionda, V. and K.E. Harman, *Pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: an overview of the clinical presentation, investigations and management*. Clin Exp Dermatol, 2019. **44**(7): p. 740-746.
3. Murrell, D.F., et al., *Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus*. J Am Acad Dermatol, 2008. **58**(6): p. 1043-6.
4. Joly, P., et al., *Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the european academy of dermatology and venereology (EADV)*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2020. **34**(9): p. 1900-1913.
5. Harman, K.E., et al., *British Association of Dermatologists' guidelines for the management of pemphigus vulgaris 2017*. Br J Dermatol, 2017. **177**(5): p. 1170-1201.
6. Daniel, B.S., et al., *Severity score indexes for blistering diseases*. Clin Dermatol, 2012. **30**(1): p. 108-13.
7. Popescu, I.A., et al., *Pemphigus vulgaris - approach and management*. Exp Ther Med, 2019. **18**(6): p. 5056-5060.
8. Murrell, D.F., et al., *Diagnosis and management of pemphigus: Recommendations of an international panel of experts*. J Am Acad Dermatol, 2020. **82**(3): p. 575-585.e1.
9. Martin, L.K., et al., *Interventions for pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus*. Cochrane Database Syst Rev, 2009(1): p. Cd006263.
10. Amagai, M., et al., *Japanese guidelines for the management of pemphigus*. J Dermatol, 2014. **41**(6): p. 471-86.
11. Bystryn, J.C., *Adjuvant therapy of pemphigus*. Arch Dermatol, 1984. **120**(7): p. 941-51.
12. Ratnam, K.V., K.L. Phay, and C.K. Tan, *Pemphigus therapy with oral prednisolone regimens. A 5-year study*. Int J Dermatol, 1990. **29**(5): p. 363-7.
13. Caplan, A., et al., *Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects: A comprehensive review: Gastrointestinal and endocrinologic side effects*. J Am Acad Dermatol, 2017. **76**(1): p. 11-16.
14. Ioannides, D., et al., *Evaluation of mycophenolate mofetil as a steroid-sparing agent in pemphigus: a randomized, prospective study*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2012. **26**(7): p. 855-60.
15. Mignogna, M.D., et al., *High-dose intravenous 'pulse' methylprednisolone in the treatment of severe oropharyngeal pemphigus: a pilot study*. J Oral Pathol Med, 2002. **31**(6): p. 339-44.
16. Chrysomallis, F., et al., *Steroid-pulse therapy in pemphigus vulgaris long term follow-up*. Int J Dermatol, 1995. **34**(6): p. 438-42.
17. Werth, V.P., *Treatment of pemphigus vulgaris with brief, high-dose intravenous glucocorticoids*. Arch Dermatol, 1996. **132**(12): p. 1435-9.
18. Femiano, F., F. Gombos, and C. Scully, *Pemphigus vulgaris with oral involvement: evaluation of two different systemic corticosteroid therapeutic protocols*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2002. **16**(4): p. 353-6.
19. Mentink, L.F., et al., *Randomized controlled trial of adjuvant oral dexamethasone pulse therapy in pemphigus vulgaris: PEMPULS trial*. Arch Dermatol, 2006. **142**(5): p. 570-6.
20. Caplan, A., et al., *Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects: A comprehensive review: A review of glucocorticoid pharmacology and bone health*. J Am Acad Dermatol, 2017. **76**(1): p. 1-9.
21. Caplan, A., et al., *Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects: A comprehensive review: Ocular, cardiovascular, muscular, and psychiatric side effects and issues unique to pediatric patients*. J Am Acad Dermatol, 2017. **76**(2): p. 201-207.

22. Caplan, A., et al., *Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects: A comprehensive review: Infectious complications and vaccination recommendations*. J Am Acad Dermatol, 2017. **76**(2): p. 191-198.
23. Curtis, J.R., et al., *American College of Rheumatology Guidance for COVID-19 Vaccination in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases: Version 3*. Arthritis Rheumatol, 2021. **73**(10): p. e60-e75.
24. Curtis, J.R., et al., *American College of Rheumatology Guidance for COVID-19 Vaccination in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases: Version 4*. Arthritis Rheumatol, 2022. **74**(5): p. e21-e36.
25. Kridin, K., *Emerging treatment options for the management of pemphigus vulgaris*. Ther Clin Risk Manag, 2018. **14**: p. 757-778.
26. Chavez-Alvarez, S., et al., *Azathioprine: its uses in dermatology*. An Bras Dermatol, 2020. **95**(6): p. 731-736.
27. Somerville, E., K. Gebauer, and A. McLean-Tooke, *Treatment of pemphigus in Australia: Aligning current practises with global recommendations*. Australas J Dermatol, 2022. **63**(2): p. 190-196.
28. Tavakolpour, S., *Current and future treatment options for pemphigus: Is it time to move towards more effective treatments?* Int Immunopharmacol, 2017. **53**: p. 133-142.
29. van Dijk, T.J. and J.L. van Velde, *Treatment of pemphigus and pemphigoid with azathioprine*. Dermatologica, 1973. **147**(3): p. 179-85.
30. Roenigk, H.H., Jr. and S. Deodhar, *Pemphigus treatment with azathioprine. Clinical and immunologic correlation*. Arch Dermatol, 1973. **107**(3): p. 353-7.
31. Chams-Davatchi, C., et al., *Randomized controlled open-label trial of four treatment regimens for pemphigus vulgaris*. J Am Acad Dermatol, 2007. **57**(4): p. 622-8.
32. Sukanjanapong, S., et al., *A Comparison of Azathioprine and Mycophenolate Mofetil as Adjuvant Drugs in Patients with Pemphigus: A Retrospective Cohort Study*. Dermatol Ther (Heidelb), 2020. **10**(1): p. 179-189.
33. Bystryn, J.C. and N.M. Steinman, *The adjuvant therapy of pemphigus. An update*. Arch Dermatol, 1996. **132**(2): p. 203-12.
34. Aberer, W., et al., *Azathioprine in the treatment of pemphigus vulgaris. A long-term follow-up*. J Am Acad Dermatol, 1987. **16**(3 Pt 1): p. 527-33.
35. Carson, P.J., A. Hameed, and A.R. Ahmed, *Influence of treatment on the clinical course of pemphigus vulgaris*. J Am Acad Dermatol, 1996. **34**(4): p. 645-52.
36. Honaker, J.S. and N.J. Korman, *Cytotoxic and Antimetabolic Agents*, in *Fitzpatrick's Dermatology, 9e*, S. Kang, et al., Editors. 2019, McGraw-Hill Education: New York, NY.
37. Kurtzman, D., R.A. Vleugels, and J. Callen, *Immunosuppressive and Immunomodulatory Drugs*, in *Fitzpatrick's Dermatology, 9e*, S. Kang, et al., Editors. 2019, McGraw-Hill Education: New York, NY.
38. Maiberger, M.P., J.R. Nunley, and S.E. Wolverton, *Other Systemic Drugs*, in *Dermatology, 4e*, J.L. Bolognia, J.V. Schaffer, and L. Cerroni, Editors. 2018, Elsevier: Amsterdam. p. 2278-2295.
39. Enk, A.H. and J. Knop, *Mycophenolate is effective in the treatment of pemphigus vulgaris*. Arch Dermatol, 1999. **135**(1): p. 54-6.
40. Atzmony, L., et al., *Treatment of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: a systematic review and meta-analysis*. Am J Clin Dermatol, 2014. **15**(6): p. 503-15.
41. Powell, A.M., et al., *An evaluation of the usefulness of mycophenolate mofetil in pemphigus*. Br J Dermatol, 2003. **149**(1): p. 138-45.
42. Strowd, L.C., et al., *Therapeutic ladder for pemphigus vulgaris: emphasis on achieving complete remission*. J Am Acad Dermatol, 2011. **64**(3): p. 490-4.

43. Beissert, S., et al., *Treating pemphigus vulgaris with prednisolone and mycophenolate mofetil: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial*. J Invest Dermatol, 2010. **130**(8): p. 2041-8.
44. Strathie Page, S.J. and C.P. Tait, *Mycophenolic acid in dermatology a century after its discovery*. Australas J Dermatol, 2015. **56**(1): p. 77-83.
45. Administration, U.F.a.D., *Cyclophosphamide [package insert]*. Deerfield, IL: Baxter International Inc.;1959.
46. Rose, E., et al., *Intravenous dexamethasone-cyclophosphamide pulse therapy in comparison with oral methylprednisolone-azathioprine therapy in patients with pemphigus: results of a multicenter prospectively randomized study*. J Dtsch Dermatol Ges, 2005. **3**(3): p. 200-6.
47. Sethy, P.K., S. Khandpur, and V.K. Sharma, *Randomized open comparative trial of dexamethasone-cyclophosphamide pulse and daily oral cyclophosphamide versus cyclophosphamide pulse and daily oral prednisolone in pemphigus vulgaris*. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2009. **75**(5): p. 476-82.
48. Shaik, F., et al., *Corticosteroid/cyclophosphamide pulse treatment in South African patients with pemphigus*. Clin Exp Dermatol, 2010. **35**(3): p. 245-50.
49. Parmar, N.V., et al., *Assessment of the therapeutic benefit of dexamethasone cyclophosphamide pulse versus only oral cyclophosphamide in phase II of the dexamethasone cyclophosphamide pulse therapy: a preliminary prospective randomized controlled study*. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2013. **79**(1): p. 70-6.
50. Sharma, V.K. and S. Khandpur, *Evaluation of cyclophosphamide pulse therapy as an adjuvant to oral corticosteroid in the management of pemphigus vulgaris*. Clin Exp Dermatol, 2013. **38**(6): p. 659-64.
51. Zhang, W., et al., *Short-Term Intravenous Infusion of Cyclophosphamide in the Treatment of Refractory Pemphigus Vulgaris: A Retrospective Study*. Dermatology, 2021. **237**(2): p. 185-190.
52. Porro, A.M., G. Hans Filho, and C.G. Santi, *Consensus on the treatment of autoimmune bullous dermatoses: pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus - Brazilian Society of Dermatology*. An Bras Dermatol, 2019. **94**(2 Suppl 1): p. 20-32.
53. Chan, E.S. and B.N. Cronstein, *Molecular action of methotrexate in inflammatory diseases*. Arthritis Res, 2002. **4**(4): p. 266-73.
54. Zhao, W., et al., *Comparison of Guidelines for Management of Pemphigus: a Review of Systemic Corticosteroids, Rituximab, and Other Immunosuppressive Therapies*. Clin Rev Allergy Immunol, 2021. **61**(3): p. 351-362.
55. Gürçan, H.M. and A.R. Ahmed, *Analysis of current data on the use of methotrexate in the treatment of pemphigus and pemphigoid*. Br J Dermatol, 2009. **161**(4): p. 723-31.
56. Baum, S., et al., *Methotrexate is an effective and safe adjuvant therapy for pemphigus vulgaris*. Eur J Dermatol, 2012. **22**(1): p. 83-7.
57. Tran, K.D., J.E. Wolverton, and N.A. Soter, *Methotrexate in the treatment of pemphigus vulgaris: experience in 23 patients*. Br J Dermatol, 2013. **169**(4): p. 916-21.
58. Zuo, Y.-G., et al., *Chinese Expert Proposal on the Diagnosis and Management of Pemphigus Vulgaris (2020)#*. International Journal of Dermatology and Venereology, 2020. **3**(3): p. 148-155.
59. Jelti, L., et al., *[Update of the French recommendations for the management of pemphigus]*. Ann Dermatol Venereol, 2019. **146**(4): p. 279-286.
60. Le Boëdec, M., et al., *Baseline laboratory test abnormalities are common in early arthritis but rarely contraindicate methotrexate: study of three cohorts (ESPOIR, VERA, and Brittany)*. Semin Arthritis Rheum, 2013. **42**(5): p. 474-81.
61. Administration, U.F.a.D., *Methotrexate (Otrexup) [package insert]*. Ewing, NJ: Antares Pharma, Inc.;2019.
62. Agency, E.M., *Nordimet - EPAR*. 2016. .

63. EL-Beheiry, A., et al., *Methotrexate and fertility in men*. Arch Androl, 1979. **3**(2): p. 177-9.
64. Joly, P., et al., *First-line rituximab combined with short-term prednisolone versus prednisolone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial*. The Lancet, 2017. **389**(10083): p. 2031-2040.
65. Werth, V.P., et al., *Rituximab versus Mycophenolate Mofetil in Patients with Pemphigus Vulgaris*. N Engl J Med, 2021.
66. Mignard, C., et al., *Factors Associated With Short-term Relapse in Patients With Pemphigus Who Receive Rituximab as First-line Therapy: A Post Hoc Analysis of a Randomized Clinical Trial*. JAMA Dermatology, 2020. **156**(5): p. 545-552.
67. Tovanabutra, N., et al., *Temporal Outcomes after Rituximab Therapy for Pemphigus Vulgaris*. J Invest Dermatol, 2022. **142**(4): p. 1058-1064 e7.
68. Nosrati, A., et al., *Early rituximab treatment is associated with increased and sustained remission in pemphigus patients: A retrospective cohort of 99 patients*. Dermatol Ther, 2022. **35**(5): p. e15397.
69. Wong, J.T. and A. Long, *Rituximab Hypersensitivity: Evaluation, Desensitization, and Potential Mechanisms*. J Allergy Clin Immunol Pract, 2017. **5**(6): p. 1564-1571.
70. Berger, J.R., et al., *Progressive multifocal leukoencephalopathy in rituximab-treated rheumatic diseases: a rare event*. J Neurovirol, 2018. **24**(3): p. 323-331.
71. Jiang, X., et al., *Prophylaxis and Treatment of Pneumocystis jiroveci Pneumonia in Lymphoma Patients Subjected to Rituximab-Contained Therapy: A Systemic Review and Meta-Analysis*. PLoS One, 2015. **10**(4): p. e0122171.
72. Li, F., et al., *Pneumocystis pneumonia in patients with immunobullous dermatoses*. Int J Dermatol, 2011. **50**(9): p. 1144-9.
73. Faraji, H., et al., *Evaluating the risk-to-benefit ratio of using cotrimoxazole as a pneumocystis pneumonia preventative intervention among pemphigus patients treated with rituximab: A retrospective study with 494 patients*. Dermatol Ther, 2022. **35**(2): p. e15257.
74. Sangiolo, D., et al., *Toxicity and efficacy of daily dapsone as Pneumocystis jiroveci prophylaxis after hematopoietic stem cell transplantation: a case-control study*. Biol Blood Marrow Transplant, 2005. **11**(7): p. 521-9.
75. Souza, J.P., et al., *High rates of Pneumocystis carinii pneumonia in allogeneic blood and marrow transplant recipients receiving dapsone prophylaxis*. Clin Infect Dis, 1999. **29**(6): p. 1467-71.
76. Genetech. 2022 [cited 2022 December 9]; Available from: <https://www.rituxanforra-hcp.com/>.
77. Das, G., et al., *Rituximab before and during pregnancy: A systematic review, and a case series in MS and NMOSD*. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2018. **5**(3): p. e453.
78. Aoyama, Y., *What's new in i.v. immunoglobulin therapy and pemphigus: high-dose i.v. immunoglobulin therapy and its mode of action for treatment of pemphigus*. J Dermatol, 2010. **37**(3): p. 239-45.
79. Czernik, A., E.H. Beutner, and J.C. Bystry, *Intravenous immunoglobulin selectively decreases circulating autoantibodies in pemphigus*. J Am Acad Dermatol, 2008. **58**(5): p. 796-801.
80. *Human normal intravenous immunoglobulin (IVIg) in severe and recalcitrant pemphigus vulgaris*. 2010: Bangkok. p. 74-6.
81. Bystry, J.C., D. Jiao, and S. Natow, *Treatment of pemphigus with intravenous immunoglobulin*. J Am Acad Dermatol, 2002. **47**(3): p. 358-63.
82. Amagai, M., et al., *A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus*. J Am Acad Dermatol, 2009. **60**(4): p. 595-603.
83. Sami, N., et al., *Corticosteroid-sparing effect of intravenous immunoglobulin therapy in patients with pemphigus vulgaris*. Arch Dermatol, 2002. **138**(9): p. 1158-62.

84. Mittmann, N., et al., *Effect of intravenous immunoglobulin on prednisolone dose in patients with pemphigus vulgaris*. J Cutan Med Surg, 2006. **10**(5): p. 222-7.
85. Svecova, D., *IVIg therapy in pemphigus vulgaris has corticosteroid-sparing and immunomodulatory effects*. Australas J Dermatol, 2016. **57**(2): p. 141-4.
86. Baum, S., et al., *The role of IVIg treatment in severe pemphigus vulgaris*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2006. **20**(5): p. 548-52.
87. Mignogna, M.D., et al., *Adjuvant high-dose intravenous immunoglobulin therapy can be easily and safely introduced as an alternative treatment in patients with severe pemphigus vulgaris: a retrospective preliminary study*. Am J Clin Dermatol, 2008. **9**(5): p. 323-31.
88. Ahmed, A.R., *Intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of patients with pemphigus vulgaris unresponsive to conventional immunosuppressive treatment*. J Am Acad Dermatol, 2001. **45**(5): p. 679-90.
89. Ahmed, A.R. and M.V. Dahl, *Consensus statement on the use of intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of autoimmune mucocutaneous blistering diseases*. Arch Dermatol, 2003. **139**(8): p. 1051-9.
90. Seidling, V., et al., *Analysis of high-dose intravenous immunoglobulin therapy in 16 patients with refractory autoimmune blistering skin disease: high efficacy and no serious adverse events*. Acta Derm Venereol, 2013. **93**(3): p. 346-9.
91. Gürcan, H.M. and A.R. Ahmed, *Frequency of adverse events associated with intravenous immunoglobulin therapy in patients with pemphigus or pemphigoid*. Ann Pharmacother, 2007. **41**(10): p. 1604-10.
92. Turner, M.S., D. Sutton, and D.N. Sauder, *The use of plasmapheresis and immunosuppression in the treatment of pemphigus vulgaris*. J Am Acad Dermatol, 2000. **43**(6): p. 1058-64.
93. Guillaume, J.C., et al., *Controlled study of plasma exchange in pemphigus*. Arch Dermatol, 1988. **124**(11): p. 1659-63.
94. Tan-Lim, R. and J.C. Bystry, *Effect of plasmapheresis therapy on circulating levels of pemphigus antibodies*. J Am Acad Dermatol, 1990. **22**(1): p. 35-40.
95. Auerbach, R. and J.-C. Bystry, *Plasmapheresis and Immunosuppressive Therapy: Effect on Levels of Intercellular Antibodies in Pemphigus Vulgaris*. Archives of Dermatology, 1979. **115**(6): p. 728-730.
96. Ruocco, V., C. Astarita, and M. Pisani, *Plasmapheresis as an alternative or adjunctive therapy in problem cases of pemphigus*. Dermatologica, 1984. **168**(5): p. 219-23.
97. Higashihara, T., et al., *Evaluating the Efficacy of Double-Filtration Plasmapheresis in Treating Five Patients With Drug-Resistant Pemphigus*. Ther Apher Dial, 2017. **21**(3): p. 243-247.
98. Kasperkiewicz, M., et al., *Treatment of severe pemphigus with a combination of immunoadsorption, rituximab, pulsed dexamethasone and azathioprine/mycophenolate mofetil: a pilot study of 23 patients*. Br J Dermatol, 2012. **166**(1): p. 154-60.
99. Ioannides, D., E. Lazaridou, and D. Rigopoulos, *Pemphigus*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2008. **22**(12): p. 1478-1496.
100. Eming, R., et al., *Prolonged clinical remission of patients with severe pemphigus upon rapid removal of desmoglein-reactive autoantibodies by immunoadsorption*. Dermatology, 2006. **212**(2): p. 177-87.
101. Eming, R. and M. Hertl, *Immunoadsorption in pemphigus*. Autoimmunity, 2006. **39**(7): p. 609-16.
102. Lüftl, M., et al., *Successful removal of pathogenic autoantibodies in pemphigus by immunoadsorption with a tryptophan-linked polyvinylalcohol adsorber*. Br J Dermatol, 2003. **149**(3): p. 598-605.
103. Schmidt, E., et al., *Protein A immunoadsorption: a novel and effective adjuvant treatment of severe pemphigus*. Br J Dermatol, 2003. **148**(6): p. 1222-9.

104. Shimanovich, I., et al., *Improved protocol for treatment of pemphigus vulgaris with protein A immunoadsorption*. Clin Exp Dermatol, 2006. **31**(6): p. 768-74.
105. Hertl, M., et al., *Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment--guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV)*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2015. **29**(3): p. 405-14.
106. Pfütze, M., et al., *Clinical and immunological follow-up of pemphigus patients on adjuvant treatment with immunoadsorption or rituximab*. Dermatology, 2009. **218**(3): p. 237-45.
107. Behzad, M., et al., *Combined treatment with immunoadsorption and rituximab leads to fast and prolonged clinical remission in difficult-to-treat pemphigus vulgaris*. Br J Dermatol, 2012. **166**(4): p. 844-52.
108. Shimanovich, I., et al., *Treatment of severe pemphigus with protein A immunoadsorption, rituximab and intravenous immunoglobulins*. Br J Dermatol, 2008. **158**(2): p. 382-8.
109. Montagnon, C.M., et al., *Intraepithelial autoimmune bullous dermatoses disease activity assessment and therapy*. J Am Acad Dermatol, 2021. **84**(6): p. 1523-1537.
110. Hone, N.L. and D.F. Mutasim, *Pemphigus vulgaris successfully treated with doxycycline monotherapy*. Cutis, 2016. **97**(6): p. E25-7.
111. Calebotta, A., et al., *Pemphigus vulgaris: benefits of tetracycline as adjuvant therapy in a series of thirteen patients*. Int J Dermatol, 1999. **38**(3): p. 217-21.
112. Cohlan, S.Q., G. Bevelander, and T.J.J.P. Tiamsic, *Growth Inhibition of Prematures Receiving Tetracycline: A Clinical and Laboratory Investigation of Tetracycline-Induced Bone Fluorescence*. 1963. **105**: p. 453-461.
113. Chaffins, M.L., D. Collison, and D.P. Fivenson, *Treatment of pemphigus and linear IgA dermatosis with nicotinamide and tetracycline: a review of 13 cases*. J Am Acad Dermatol, 1993. **28**(6): p. 998-1000.
114. Djadjo, S. and T. Bajaj, *Niacin*, in *StatPearls*. 2022, StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
115. Werth, V.P., et al., *Multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial of dapsone as a glucocorticoid-sparing agent in maintenance-phase pemphigus vulgaris*. Arch Dermatol, 2008. **144**(1): p. 25-32.
116. Briggs, G.G., R.K. Freeman, and S.J. Yaffe, *Drugs in Pregnancy and Lactation*. 9th ed. 2011, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
117. el-Darouti, M., et al., *The use of sulfasalazine and pentoxifylline (low-cost antitumour necrosis factor drugs) as adjuvant therapy for the treatment of pemphigus vulgaris: a comparative study*. Br J Dermatol, 2009. **161**(2): p. 313-9.
118. Hassan, I., K. Dorjay, and P. Anwar, *Pentoxifylline and its applications in dermatology*. Indian Dermatol Online J, 2014. **5**(4): p. 510-6.