

# Rola metotreksatu w leczeniu pemfigoidu

## The role of methotrexate in the treatment of pemphigoid

### STRESZCZENIE

Pemfigoid jest chorobą pęcherzową skóry o podłożu autoimmunologicznym, występującą najczęściej u osób w podeszłym wieku. Obraz kliniczny charakteryzuje się obecnością pęcherzy o dobrze napiętej pokrywie, umiejscowionych na rumieniowym podłożu, rzadziej w skórze pozornie niezmienionej.

Leczenie pemfigoidu wymaga dużej ostrożności, ponieważ większość pacjentów to osoby w starszym wieku, ze współistniejącymi chorobami układowymi. Zastosowana terapia może zaostrzyć te choroby lub prowadzić do rozwoju nowych. W leczeniu pemfigoidu stosuje się wiele schematów działających poprzez różne mechanizmy, wykorzystując na przykład zdolność leków immunosupresyjnych, takich jak: azatiopryna, chlorambucyl, metotreksat, mifeprenolol czy cyklofosfamid, do hamowania wytwarzania przeciwciał skierowanych przeciwko różnym antygenom błony podstawnej. Stosuje się również glikokortykosteroidy podawane ogólnie lub miejscowo, sulfony, antybiotyki, plazmaferezę i według najnowszych doniesień rituximab. W niektórych przypadkach skuteczne okazuje się dopiero leczenie skojarzone.

Terapię pierwszego rzutu od pewnego czasu jest stosowana ogólnie tetracyklina z witaminą PP. Z obserwacji wynika, że pacjenci dobrze tolerują takie leczenie, a przede wszystkim nie odnotowuje się zwiększonej śmiertelności, jaką opisywano po terapii steroidami podawanymi ogólnoustrojowo.

W ostatnim czasie ukazały się prace niezależnych badaczy oceniających rolę metotreksatu w terapii pemfigoidu. Porównując efekty leczenia metotreksatem, kortykosteroidami stosowanymi ogólnie, miejscowo oraz skojarzonej terapii obu tych leków stosowanych ogólnoustrojowo, to metotreksat wydawał się najbardziej skutecznym lekiem, przy niskim ryzyku powikłań. Obserwowano korzystniejszy współczynnik przeżycia u pacjentów z umiarkowanie poważną postacią choroby w porównaniu z pacjentami leczonymi kortykosteroidami oraz tylko nieliczne działania niepożądane. Metotreksat jest skutecznym, bezpiecznym, akceptowanym przez pacjentów lekiem ze względu na koszty terapii i tolerancję leczenia. Powinien być brany pod uwagę przy wyborze terapii, szczególnie

Monika Sikorska,  
Małgorzata Sokołowska-  
-Wojdyto, Wioletta Barańska-  
-Rybak, Igor Michajłowski,  
Agata Maciejewska-Radomska,  
Magdalena Trzeciak

Katedra i Klinika Dermatologii,  
Wenerologii i Alergologii  
Akademii Medycznej w Gdańsku

### Adres do korespondencji:

lek. Monika Sikorska  
Katedra i Klinika Dermatologii,  
Wenerologii i Alergologii  
Akademii Medycznej w Gdańsku  
ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk  
tel.: (058) 349-25-89, faks: (58) 349-25-86  
e-mail: monika@ryduchowska.pl

wśród pacjentów w podeszłym wieku, chociaż raczej nie jako lek pierwszego rzutu, a często nawet drugiego.

Forum Medycyny Rodzinnej 2009, tom 3, nr 6, 461–467

słowa kluczowe: pemfigoid, metotreksat, skuteczność leczenia, podeszły wiek

#### ABSTRACT

Pemphigoid is a blistering complaint of the skin with an autoimmunological basis which occurs most frequently in the elderly. The clinical picture is characterised by the presence of quite tightly-covered blisters set on an erythemic base, often on skin that is ostensibly unaltered. The treatment of pemphigoid requires great care, as most of the patients are elderly and have coexisting circulatory disease. The application of the treatment may aggravate the complaint or lead to new developments. A number of schemes of treatment are followed, which work by means of various mechanisms, using for example the ability of immunosuppressive drugs such as azathioprine, chlorambucil, methotrexate, mycophenolate mofetil, and cyclophosphamide to arrest the development of antibodies directed against various antigens of the basement membrane. Glucocorticosteroids, sulfones, antibiotics, plasmapheresis and, according to recent reports, rituximab, are also applied generally or locally. In a few cases it turns out that only combined treatment is effective. The first resort therapy is generalised use at a certain stage of tetracycline with vitamin PP. Observation shows that patients tolerate this medication well and, above all, no increase in mortality is recorded, as has been the case after the use of systemic steroids. Recently the work of independent researchers has become public which has evaluated the role of methotrexate in the treatment of pemphigoid. When the effects were compared of methotrexate treatment, the general and local use of corticosteroids and combined therapy in which both were used systemically, methotrexate appeared to be the more effective and carries a low risk of complications. A more favourable coefficient for survival was observed in patients with a moderately severe form of the disease in comparison with patients treated with corticosteroids and there were only a few undesirable side effects. Methotrexate is effective, safe and acceptable to patients in terms of the cost of treatment and their tolerance of it. It should, then, be borne in mind when treatment is chosen, especially for the elderly, although probably not as the medicament to be reached for first or even second.

Forum Medycyny Rodzinnej 2009, vol. 3, no 6, 461–467

key words: pemphigoid, methotrexate, effectiveness of treatment, old age

#### WSTĘP

Pemfigoid pęcherzowy dotyczy zazwyczaj osób starszych, w wieku powyżej 65 lat, każdej płci i rasy. Powstawanie pęcherzy podnaskórkowych jest uwarunkowane obecnością autoprzeciwciał przeciw różnym antygenom strefy błony podstawnej, szczególnie przeciw

antygenom o masie cząsteczkowej 180 kD i 220 kD. Od typu antygenów, przeciwko którym są skierowane autoprzeciwciała, zależy obraz kliniczny poszczególnych odmian pemfigoidu oraz odpowiedź na leczenie. Poza klasycznym pemfigoidem wyróżniono rzadziej występujące odmiany: pemfigoid

ciężarnych, bujający, zlokalizowany, bliznowaciejący, tak zwany anty-200, a także postać guzkową, erythrodermiczną oraz dyshydrotyczną tej choroby pęcherzowej. Stwierdzenie u pacjenta obecności przeciwciał anty-BPAG2 (anty-180 kD) pozwala przewidzieć, że przebieg choroby będzie cięższy, a ryzyko zgonu wyższe [1]. Rozpoznanie pemfigoidu pęcherzowego i różnicowanie go z innymi chorobami pęcherzowymi umożliwiając rutynowe badania immunofluorescencyjne bezpośrednie (DIF, *direct immunofluorescence test*), które pozwalają stwierdzić liniową fluorescencję na granicy skórnaskórkowej (złogi IgG oraz C3) w obrębie blaszki jasnej, natomiast test immunofluorescencji pośredniej (IIF, *indirect immunofluorescence test*) służy do wykrywania krążących w surowicy przeciwciał w klasie IgG. W postawieniu rozpoznania pomocne jest również określenie lokalizacji związanych *in vivo* IgG w skórze pacjenta, wykorzystując metodę mikroskopii konfokalnej [2].

W przebiegu pemfigoidu obserwuje się najczęściej wielopostaciowe zmiany skórne. **Wykwitem podstawowym są duże pęcherze o dobrze napiętej pokrywie, zawierające surowiczą lub krwistą treść, zlokalizowane głównie na podłożu rumieniowym.** Ustępując, pęcherze nie pozostawiają blizn (ryc. 1). Występować mogą także zmiany rumienowo-obrzękowe oraz bąble pokrzywkowe. Zmiany skórne w przebiegu pemfigoidu zlokalizowane są zwykle na tułowiu i na zgięciowych powierzchniach kończyn, ale rozsiane mogą być na całej skórze i zazwyczaj są symetryczne (ryc. 2) [3]. W około 20% przypadków pemfigoidu zmianom skórnym towarzyszą nadżerki na błonach śluzowych, głównie jamy ustnej [4].

Średni wiek życia ludzi na świecie ciągle ulega wydłużeniu, nie więc dziwnego, że liczba zachorowań na choroby pęcherzowe z roku na rok jest coraz większa. Opisuje się dwukrotne zwiększenie śmiertelności chorych na pemfigoid w porównaniu z osobami zdrowymi [5].



**Rycina 1.** Pemfigoid pęcherzowy. Duże pęcherze o dobrze napiętej pokrywie, po spełnieniu których pozostają nadżerki, często pokryte strupem



**Rycina 2.** Pemfigoid pęcherzowy. Wielopostaciowość i rozsiany charakter zmian skórnych

## LECZENIE PEMFIGOIDU

Leczenie pemfigoidu wymaga dużej ostrożności, ponieważ większość pacjentów to osoby w podeszłym wieku, często obciążone licznymi dolegliwościami innej natury. Zastosowana terapia może zaostriżyć choroby współistniejące lub prowadzić do rozwoju nowych.

**Jeszcze niedawno kortykosteroidy podawane doustnie były podstawową formą leczenia pemfigoidu.** Zalecano je w dawkach około 0,75–1,0 mg/kg mc./dobę lub pulsy z metyprednizolonu 1 g/dobę przez 3 kolejne dni [6]. Niestety to leczenie wiązało się z licznymi działaniami niepożądanymi, prowadzącymi statystycznie częściej do zgonu w porównaniu z osobami z pemfigoidem w ogóle nieleczonych [7, 8]. W badaniach wykazano, że aż 40% pacjentów leczonych doustnymi glikokortykosteroidami zmarło w ciągu pierwszego roku terapii, w tym więk-



**Wykwitem podstawowym są duże pęcherze o dobrze napiętej pokrywie, zawierające surowiczą lub krwistą treść, zlokalizowane głównie na podłożu rumieniowym**



**Terapia miejscowa jest bardziej skuteczna i dlatego powinna stanowić terapię z wyboru w leczeniu pemfigoidu. Niewielkie dawki tych preparatów leczą zmiany skórne w pemfigoidzie prawie równie skutecznie jak duże**

zość w pierwszych 6 miesiącach leczenia. Przyczyną zgonu były przede wszystkim posocznica, zapalenie płuc, choroby układu krążenia i udar [9]. Dlatego też skupiono się na poszukiwaniu i zalecaniu innych schematów leczenia, a terapię systemową glikokortykosteroidami zarezerwowano dla wyjątkowo ciężkich przypadków pemfigoidu.

Zauważono, że **chorobę tę można skutecznie leczyć silnie działającymi glikokortykosteroidami stosowanymi miejscowo, na przykład 0,05% klobetazolem w dawce około 40 g/dobę** [10, 11]. Leczenie miejscowe powoduje zdecydowanie mniej działań niepożądanych w porównaniu z terapią ogólną glikokortykosteroidami, zmniejsza współczynnik śmiertelności [10]. Joly i wsp. wykazali nawet, że terapia miejscowa jest bardziej skuteczna i dlatego powinna stanowić terapię z wyboru w leczeniu pemfigoidu [9]. Ponadto zauważono, że niewielkie dawki tych preparatów leczą zmiany skórne w pemfigoidzie prawie równie skutecznie jak duże [12].

W terapii pemfigoidu znalazły zastosowanie także inne leki immunosupresyjne, takie jak azatiopryna, mykofenolan mofetylu, cyklosporyna A, chlorambucyl, cyklofosfamid, rituximab, będący chimerowym (ludzko-mysim) przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1 [13], a także dożylny wlew immunoglobulin [14] oraz metotreksat [15, 16]. Także ta terapia nie jest pozbawiona wad. Leczenie azatiopryną jest źle tolerowane przez pacjentów w starszym wieku [17]. Tolerancja leczenia jest lepsza w przypadku mykofenolanu mofetylu, ale jego wysoki koszt stanowi często barierę nie do pokonania [18, 19]. Jedną z korzystniejszych opcji leczenia wydaje się podawanie pacjentom metotreksatu, który jest lekiem bezpiecznym, dobrze tolerowanym, tanim, a przy tym równie skutecznym jak pozostałe leki immunosupresyjne [15, 16].

Skuteczność terapii pemfigoidu zależy od rodzaju antygenów strefy błony podstawnej rozpoznawanych przez autoprzeciwcia-

ła. U pacjentów z krążącymi przeciwciałami BPAG2 (anty-180 kD) stwierdza się cięższy przebieg choroby i większe ryzyko zgonu. U tych pacjentów wskazane jest leczenie glikokortykosteroidami podawanymi ogólnie, ale w większości pozostałych przypadków należy go unikać i stosować terapię miejscową lub witaminą PP z tetracykliną. Ta ostatnia terapia w przypadkach z niezbyt nasilonymi zmianami skórnymi okazała się skuteczna. Zarówno tetracyklinę i witaminę PP podaje się w dawce 1,5–2,0 g/dobę [20].

Bardzo ważne jest też zebranie dokładnego wywiadu pod kątem przyjmowanych leków przez chorego, ponieważ **potwierdzony jest wpływ między innymi fenacetyny, furosemidu, spironolaktonu, ibuprofenu, sulfonamidów, penicyliny, penicylaminy, sulfasalazyny, propranololu, kaptoprilu i psoralenów z UVA na powstawanie zmian chorobowych**.

### **METOTREKSAT**

Kolejnym lekiem stosowanym w terapii pemfigoidu jest metotreksat. Należy on do cytostatyków z grupy antymetabolitów, działających głównie w fazie S cyklu komórkowego. Jest antagonistą kwasu foliowego, silnym inhibitorem dehydrogenazy tetrahydrofolianowej. Metotreksat najczęściej jest stosowany w pulsach raz w tygodniu, w dawce 5–15 mg, w dawkach podzielonych co 12 godzin lub niepodzielonych i powtarzanie takich tur leczenia trwa zazwyczaj przez około 8–12 tygodni [16]. Może być też stosowany domięśniowo także raz w tygodniu. Aby uniknąć działań niepożądanych wynikających z niedoboru kwasu foliowego w organizmie pacjenta, należy zalecić jego stosowanie w dawce 15 mg każdego dnia terapii, z wyjątkiem dni, w których jest przyjmowany metotreksat. Metotreksat po podaniu doustnym wchłania się łatwo z przewodu pokarmowego, osiągając maksymalne stężenie we krwi po 1–4 godzinach. W niewielkim stopniu jest metabolizowany w wątrobie.

**Tabela 1**

**Przeciwwskazania do stosowania metotreksatu**

**Przeciwwskazania do stosowania metotreksatu**

- ciąża i okres karmienia piersią
- ciężka niewydolność wątroby i nerek
- mielosupresja — leukopenia  $< 3 \times 10^9/l$ , trombocytopenia  $< 100 \times 10^9/l$
- choroby zakaźne
- owrzodzenie jamy ustnej i przewodu pokarmowego
- świeżo przebyte zabiegi operacyjne
- nadwrażliwość na lek

W ciągu 24 godzin większa część leku zostaje wydalona z moczem w postaci niezmienionej, a nieznaczna część z żółcią i z kałem. Dlatego też należy zachować dużą ostrożność przy doborze dawki metotreksatu u chorych z upośledzonym przesączaniem kłębuszkowym (GFR, *glomerular filtration rate*), a w przypadku schyłkowej niewydolności nerek zastosowanie tego leku jest przeciwwskazane. Rozważając rozpoczęcie terapii metotreksatem, należy mieć na uwadze także inne przeciwwskazania do jego stosowania (tab. 1).

Ze względu na swoje właściwości immunosupresyjne, metotreksat znalazł zastosowanie między innymi w dermatologii, w ciężkich, uogólnionych i opornych na inne leczenie postaciach łuszczycy, łuszczycowym i reumatoidalnym zapaleniu stawów, chorobach tkanki łącznej i sarkoidozie, a także w terapii innych chorób z autoagresji [21]. **Dość często obserwuje się współistnienie pemfigoidu z innymi chorobami, między innymi z łuszczycą** [22, 23].

W kilku retrospektywnych i prospektywnych badaniach oceniano efektywność leczenia metotreksatem chorych na pemfigoid będących w starszym wieku. Przede wszystkim zwrócono uwagę na bardzo dużą skuteczność terapii metotreksatem, przy jednoczesnym powodowaniu stosunkowo niewielu działań niepożądanych. Leczenie

skojarzone metotreksatem z glikokortykosteroidami podawanymi ogólnie umożliwiło stopniowe obniżanie dawek prednizonu, co wiązało się z mniejszą liczbą działań niepożądanych powodowanych przez glikokortykosteroidy, które, jak wspomniano, są czynnikiem ryzyka zwiększonej śmiertelności wśród pacjentów poddanych terapii tym lekiem [24–26]. Dobre efekty leczenia opisywano również po terapii metotreksatem połączonej z miejscowo stosowanymi glikokortykosteroidami [15, 16].

Kjellman i wsp. [27] poddali retrospektywnej analizie 138 pacjentów leczonych z powodu pemfigoidu metotreksatem, doustnymi kortykosteroidami lub kombinacją tych dwóch leków, a w przypadku łagodnej postaci choroby kortykosteroidami stosowanymi miejscowo. Po podsumowaniu danych terapia metotreksatem wydawała się najbardziej efektywna, powodując jedynie kilka działań niepożądanych. W wyniku jej zastosowania osiągnięto najlepszy współczynnik przeżycia wśród pacjentów z umiarkowanie nasiloną postacią choroby w porównaniu z pacjentami leczonymi kortykosteroidami.

Dla wielu osób, a w szczególności dla chorych w podeszłym wieku ważnym aspektem jest przystępna cena przepisanych przez lekarza leków. Pod tym względem leczenie metotreksatem nie ma sobie równych.

Mimo iż terapii metotreksatem przypisuje się wiele działań niepożądanych (tab. 2), to w licznych publikacjach podkreśla się, iż w leczeniu pemfigoidu są one rzadko obserwowane [27, 28]. Opisywano jedynie wystąpienie pancytopenii u jednego chorego dializowanego, leczonego metotreksatem z powodu pemfigoidu [29]. Z uwagi na możliwe działania niepożądane, **należy badać morfologię krwi oraz transaminazy pacjenta raz w tygodniu, oceniając je pod kątem ewentualnej leukopenii, trombocytopenii lub niedokrwistości oraz uszkodzenia wątroby** [30].



**Dość często obserwuje się współistnienie pemfigoidu z innymi chorobami, między innymi z łuszczycą**

**Tabela 2**

**Działania niepożądane metotreksatu**

**Działania niepożądane metotreksatu**

Przewód pokarmowy	Jadłowstręt, nudności, wymioty, zapalenie błon śluzowych jamy ustnej, biegunka, krwotoczne zapalenie jelit, perforacja, hepatotoksyczność
Układ krwiotwórczy	Mielosupresja — leukopenia, trombocytopenia i niedokrwistość
Układ moczowo-płciowy	Neurotoksyczność, ostra martwica cewek nerkowych, oliguria, anuria, dyselektrolitemia, mocznica, krwiomocz, zapalenie pęcherza moczowego, zaburzenia jajczkowania i spermatogenezy, działanie teratogenne
Układ nerwowy	Bóle głowy, zaburzenia świadomości, widzenia, parestezje, ataksja, afazja, niedowład połowiczny, drgawki
Skóra	Odczyny alergiczne (wysypka, świąd, pokrzywka), złuszczone zapalenie skóry, wypadanie włosów, nadwrażliwość na światło, wybroczyny
Układ oddechowy	Nacieki i śródmiąższowe zwłóknienie płuc
Inne	Gorączka, osteoporoza

**Tabela 3**

**Interakcje metotreksatu z lekami**

**Leki zwiększające toksyczność metotreksatu**

**Leki osłabiające działanie metotreksatu**

<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Salicylany</li> <li>■ Sulfonamidy</li> <li>■ Probenecyd</li> <li>■ Cefalotyna</li> <li>■ Benzylopenicylina</li> <li>■ Fenylbutazon</li> <li>■ Fenytoina</li> <li>■ Tetracykliny</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Gryzeofulwina</li> <li>■ Polimiksyne, aminoglikozydy</li> <li>■ Preparaty witaminowe zawierające kwas foliowy i pochodne</li> </ul>
---	--

Pacjenci leczeni z powodu pemfigoidu to zazwyczaj osoby w starszym wieku, obciążone wieloma chorobami, z czym wiąże się problem polipragmazji. Dlatego też bardzo ważne jest zebranie dokładnego wywiadu pod kątem przyjmowanych leków, a w szczególności tych, które mogą wywołać choroby oraz tych, które mogą wchodzić w interakcje z metotreksatem. Do tych ostatnich należą między innymi niesteroidowe leki przeciwzapalne i niektóre antybiotyki, które mogą zwiększać toksyczność metotreksatu lub osłabiać jego działanie (tab. 3).

**PODSUMOWANIE**

**Lekami pierwszego rzutu w terapii pemfigoidu powinny być tetracyklina z witaminą PP lub glikokortykosteroidy stosowane miejscowo.** Są one skuteczne, a zarazem nie powodują ciężkich działań niepożądanych i zwiększonego ryzyka zgonu, które obserwowano po glikokortykosteroidach podawanych ogólnie. **Ważną rolę w leczeniu pemfigoidu odgrywa również metotreksat, ze względu na swoją skuteczność, bezpieczeństwo, niski koszt i dobrą tolerancję leczenia.**



## PIŚMIENNICTWO

1. Cordel N., Courville P., Martel P. Extensive erosive bullous pemphigoid: an atypical and serious clinical variant. *Br. J. Dermatol.* 2002; 146 (3): 537–539.
2. Woźniak K., Kowalewski C. Różnicowanie autoimmunologicznych podnaskórkowych chorób pęcherzowych z zastosowaniem mikroskopii konfokalnej. *Prz. Dermat.* 2000; 87 (1): 13–18.
3. De Quatrebarbes J., Joly P. Bullous pemphigoid. *Rev. Prat.* 2005; 55 (11): 1165–1168.
4. Budimir J., Mihić L.L., Situm M. i wsp. Oral lesions in patients with pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid. *Acta Clin. Croat.* 2008; 47 (1): 13–18.
5. Langan S.M., Smeeth L., Hubbard R. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris incidence and mortality in the UK: population based cohort study. *BMJ* 2008; 337: 180.
6. Yancey K.B., Egan C.A. Pemphigoid: clinical, histologic, immunopathologic and therapeutic considerations. *JAMA* 2000; 284: 350–356.
7. Rzany B., Partscht K., Jung M. i wsp. Risk factors for lethal outcome in patients with bullous pemphigoid: low serum albumin level, high dosage of glucocorticoids and old age. *Arch. Dermatol.* 2002; 138: 903–908.
8. Roujeau J.C., Lok C., Bastuji-Garin S. i wsp. High risk of death in elderly patients with extensive bullous pemphigoid. *Arch. Dermatol.* 1998; 134: 465–469.
9. Joly P., Fontaine J., Roujeau J.C. The role of topical corticosteroids in bullous pemphigoid in the elderly. *Drugs Aging* 2005; 22 (7): 571–576.
10. Joly P., Roujeau J.C., Benichou J. i wsp. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 321–327.
11. Zimmermann R., Faure M., Claudy A. Prospective study of treatment of bullous pemphigoid by a class I topical corticosteroid. *Ann. Dermatol. Venerol.* 1999; 126: 13–16.
12. Joly P., Roujeau J.C., Benichou J. i wsp. A comparison of Two Regimens of Topical Corticosteroid in Treatment of Patients with Bullous Pemphigoid: A Multicenter Randomized Study. *J. Invest. Dermatol.* 2009.
13. Schmidt E., Seitz C.S., Benoit S. i wsp. Rituximab in autoimmune bullous diseases: mixed responses and adverse effects. *Br. J. Dermatol.* 2007; 156 (2): 352–356.
14. Sami N., Ali S., Bhol K.C. i wsp. Influence of intravenous immunoglobulin therapy on autoantibody titrem to BP Ag1 and BP Ag2 in patients with bullous pemphigoid. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2003; 17 (6): 641–645.
15. Dereure O., Bessis D., Guillot B. i wsp. Treatment of bullous pemphigoid by low-dose methotrexate associated with term potent topical steroid: an open prospective study of 18 cases. *Arch. Dermatol.* 2002; 138 (9): 1255–1256.
16. Bara C., Maillard H., Briand N. i wsp. Methotrexate for bullous pemphigoid: preliminary study. *Arch. Dermatol.* 2003; 139 (11): 1506–1507.
17. Wise M., Callen J.P. Azathioprine: a guide for the management of dermatology patients. *Dermatol. Ther.* 2007; 20 (4): 206–215.
18. Bystryn J.C. Comparative effectiveness of azathioprine or mycophenolate mofetil as an adjuvant for the treatment of bullous pemphigoid. *Arch. Dermatol.* 2008; 144 (7): 946.
19. Beisert S., Werfel T., Frieling U. i wsp. A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of bullous pemphigoid. *Arch. Dermatol.* 2007; 143 (12): 1536–1542.
20. Goon A.T., Tan S.H., Khoo L.S., Tan T. Tetracycline and nicotinamide for the treatment of bullous pemphigoid: our experience in Singapore. *Singapore Med. J.* 2000; 41 (7): 327–330.
21. Kazlow Stern D., Tripp J.M., Ho V.C. i wsp. The use of systemic immune moderators in dermatology: an update. *Dermatol. Clin.* 2005; 23 (2): 259–300.
22. Wilczek A., Sticherling M. Concomitant psoriasis and pullous pemphigoid: coincidence or pathogenic relationship? *Int. J. Dermat.* 2006; 45 (11): 1353–1357.
23. Sugita K., Kabashima K., Nishio D., Hashimoto T., Tokura Y. Th2 cell fluctuation in association with reciprocal occurrence of bullous pemphigoid and psoriasis vulgaris. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2007; 21 (4): 569–570.
24. Bohm I., Bauer R. Treatment of bullous pemphigoid with low-dose methotrexate. *Hautarzt* 1997; 48 (12): 910–914.
25. Paul M.A., Jorizzo J.L., Fleischer A.B. i wsp. Low-dose methotrexate treatment in elderly patients with bullous pemphigoid. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1994; 31 (4): 620–625.
26. Bohm I., Bauer R. Treatment of bullous pemphigoid with low-dose methotrexate. *Hautarzt* 1997; 48 (12): 910–914.
27. Kjellman P., Eriksson H., Berg P. A retrospective analysis of patients with bullous pemphigoid treated with methotrexate. *Arch. Dermatol.* 2008; 144 (5): 612–616.
28. Patton T., Korman N. Role of methotrexate in the treatment of bullous pemphigoid in the elderly. *Drugs Aging* 2008; 25 (8): 623–629.
29. Seneschal J., Heliot-Hostein I., Taieb A. Pancytopenia induced by low-dose methotrexate in a haemodialysis patient treated for bullous pemphigoid. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2007; 21: 1105–1147.
30. Bangert C.A., Costner M.I. Methotrexate in dermatology. *Dermatol. Ther.* 2007; 20 (4): 216–218.