

S2k-Leitlinie

Diagnostik und Therapie des Pemphigus vulgaris / foliaceus und des bullösen Pemphigoids

AWMF-Register-Nr.: 013-071, 2019

ICD-10 Code: L10.0, L10.2, L12.0

Schlagworte: Pemphigus vulgaris, bullöses Pemphigoid, Pemphigus foliaceus

Zitation der Leitlinie: AWMF-S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Pemphigus vulgaris / foliaceus und des bullösen Pemphigoids“. 2019.

30.11.2022: Gültigkeit der Leitlinie nach inhaltlicher Überprüfung durch das Leitliniensekretariat verlängert bis 20.6.2024

Stand: 21/06/2019

Gültig bis: 31/12/2022

Leitlinienkoordination: Prof. Dr. Margitta Worm



Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungen.....	V
1 Die wichtigsten Empfehlungen im Überblick.....	7
2 Klinische Einleitung.....	8
3 Hintergrundtexte mit Empfehlungen.....	10
3.1 Klinische Differentialdiagnostik bei bullösen Hautveränderungen	10
3.2 Diagnostik des Pemphigus vulgaris (PV) / foliaceus (PF)	12
3.2.1 Basisdiagnostik.....	13
3.2.2 Schwierige Befundkonstellationen / Notwendige Kriterien zur Diagnosestellung.....	17
3.2.3 Erweiterte Diagnostik / Ursachensuche.....	20
3.2.4 Verlaufsdiagnostik.....	20
3.3 Diagnostik des bullöses Pemphigoides (BP).....	22
3.3.1 Basisdiagnostik.....	23
3.3.2 Schwierige Befundkonstellationen / Notwendige Kriterien zur Diagnosestellung.....	28
3.3.3 Erweiterte Diagnostik / Ursachensuche.....	30
3.3.4 Verlaufsaktivitätsdiagnostik	31
3.4 Therapie des Pemphigus vulgaris (PV) / foliaceus (PF)	31
3.4.1 Stadiengerechte Therapie.....	31
3.4.2 Systemische Induktionstherapie	32
3.4.3 Systemische Konsolidierungstherapie	37
3.4.4 Patienteninformationen	39
3.5 Therapie des bullösen Pemphigoides (BP).....	39
3.5.1 Stadiengerechte Therapie.....	39
3.5.2 Systemische Induktionstherapie	40
3.5.3 Systemische Konsolidierungstherapie	42
3.5.4 Patienteninformationen	43
3.6 Hinweise zur Anwendung und Monitoring der empfohlenen systemischen Therapien	44
3.6.1 Azathioprin.....	45
3.6.2 Cyclophosphamid.....	48
3.6.3 Mycophenolat mofetil, Mycophenolsäure.....	51
3.6.4 Methotrexat.....	52
3.6.5 Dapson	55
4 Informationen zu dieser Leitlinie	57
Projektdaten	57

Expertenkommission und Methodengruppe	58
Herausgeber	58
Federführende Fachgesellschaft(en)	58
Besonderer Hinweis.....	58
Autoren dieser Leitlinie.....	58
Hinweise zur Anwendung von Leitlinien	61
Geltungsbereich, Anwenderzielgruppe und Ziele der Leitlinie	61
Beteiligung von Interessengruppen	61
Finanzierung	62
Umgang mit Interessenkonflikten.....	62
5 Methodik	62
Auswahl der Schlüsselfragen und relevanter Outcomes	62
Literaturrecherche	62
Auswahl und Bewertung der Evidenz	63
Generierung von Empfehlungen / Konsensuskonferenz.....	63
Empfehlungsstärken, Wording und Symbolik	63
Begutachtung der Leitlinie	64
Pilotierung, Evaluierung und Implementierung	64
Aktualisierung der Leitlinie	64
Vollständige Darstellung der Interessenkonflikterklärungen aller Beteiligten.....	65
6 Referenzen.....	84
7 Anhang.....	95
7.1 Beispiel: Patienteninformation Pemphigus.....	95
7.2 Beispiel: Patienteninformation bullöses Pemphigoid	99

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Empfehlungsstärken – Wortwahl, Symbolik und Interpretation (modifiziert nach Kaminski-Hartenthaler et. al, 2014)	7
Tabelle 2: Einteilung des Schweregrades.....	40
Tabelle 3: Laborkontrollen Azathioprin.....	47
Tabelle 4: Laborkontrollen Cyclophosphamid.....	50
Tabelle 5: Laborkontrollen Mycophenolat mofetil, Mycophenolsäure.....	52
Tabelle 6: Laborkontrollen Methotrexat.....	54
Tabelle 7: Laborkontrollen Dapson	56
Tabelle 8: Projektdaten - Übersicht	57
Tabelle 9: Mitglieder der Expertenkommission und Methodengruppe.....	59

Abkürzungen

ABSI	Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score
ACE	Angiotensin-converting-enzyme
AMH	Anti-Müller-Hormon
ANA	Antinukleäre Antikörper
AP	Alkalische Phosphatase
BP	Bullöses Pemphigoid
BPDAI	Bullous Pemphigoid Disease Area Index
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4
DEJ	Dermo-epidermale Junktionszone
DNA	Deoxyribonucleic acid
DPP	Dipeptidylpeptidase
EEM	Erythema exsudativum multiforme
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
GGT	Gamma-Glutamyltranspeptidase
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
i.v.	Intravenös
ICS	Intercellular substance staining pattern
Ig	Immunglobulin
IF	Immunfluoreszenz
IVIG	Intravenöse Immunglobuline
Mesna	2-Mercaptoethansulfonat-Natrium
MMF	Mycophenolat mofetil
MTX	Methotrexat
p.o.	Per os
PCT	Porphyria cutanea tarda
PD-1	Programmed Cell Death 1 Protein
PDAI	Pemphigus Disease Area Index

PF	Pemphigus foliaceus
PV	Pemphigus vulgaris
s.c.	Subcutaneous
SIADH	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse
TPMT	Thiopurinmethyltransferase
UV	Ultraviolett
VZV	Varizella-zoster-Virus

1 Die wichtigsten Empfehlungen im Überblick

Es wurde auf Grund der Kürze der Leitlinie auf eine Auswahl verzichtet.

Zur standardisierten Darstellung der Empfehlungen wurden die in Tabelle 1 aufgeführten Begrifflichkeiten und Symbole verwendet.

Tabelle 1: Empfehlungsstärken – Wortwahl, Symbolik und Interpretation (modifiziert nach Kaminski-Hartenthaler et. al, 2014)

Empfehlungsstärke	Wortwahl	Symbol
<u>Starke</u> Empfehlung <u>für</u> eine Vorgehensweise	“wird empfohlen“ <i>oder</i> „... soll ...“	↑↑
<u>Schwache</u> Empfehlung <u>für</u> eine Vorgehensweise	“kann empfohlen werden“ <i>oder</i> “... sollte ...“	↑
<u>Keine</u> Empfehlung bezüglich einer Vorgehensweise	“... kann erwogen werden ...“	0
Empfehlung <u>gegen</u> eine Vorgehensweise	“wird nicht empfohlen“ “... soll nicht ...“	↓

2 Klinische Einleitung

Blasenbildende Autoimmundermatosen sind organspezifische Erkrankungen, bei denen gegen Strukturproteine der Haut bzw. Schleimhaut gerichtete Autoantikörper eine Spaltbildung hervorrufen, die klinisch als Blasenbildung imponiert. Die wichtigsten Vertreter dieser Krankheitsgruppe sind der Pemphigus vulgaris und das bullöse Pemphigoid. Während bei den Pemphiguserkrankungen eine intraepitheliale Spaltbildung zu beobachten ist, so kommt es beim bullösen Pemphigoid zu einer subepidermalen Blasenbildung, d. h. einer Blasenbildung innerhalb der dermoepidermalen Junktionszone.

Die jährliche Inzidenz von Pemphiguserkrankungen liegt in Deutschland bei 1-2 Fällen pro 1.000.000 Einwohner, wobei aus dem östlichen Mittelmeerraum stammende Einwohner häufiger als native Deutsche betroffen sind (1). Ca. 80 % der Pemphiguserkrankungen entfallen auf den Pemphigus vulgaris, der sich bevorzugt zwischen dem 4. und 6. Lebensjahrzehnt manifestiert. Die zweithäufigste Form ist hierzulande der Pemphigus foliaceus, während andere Formen von Pemphiguserkrankungen wie der paraneoplastische Pemphigus sehr selten auftreten.

Beim *Pemphigus vulgaris* sind regelmäßig gegen Desmoglein 3, einem von Keratinozyten exprimierten desmosomalen Adhäsionsmolekül der Cadherin-Familie, gerichtete Autoantikörper nachweisbar, die an Schleimhäuten zu einer suprabasalen Spaltbildung führen. Fakultativ können zusätzlich gegen Desmoglein 1 gerichtete Autoantikörper auftreten; es sind dann neben Schleimhautläsionen auch solche am verhornenden Integument zu beobachten. Demgegenüber finden sich beim Pemphigus foliaceus Autoantikörper gegen Desmoglein 1, nicht aber Desmoglein 3; entsprechend des Expressionsmusters der Desmogleine kommt es nur an verhornender Haut zur subkornealen Spaltbildung, während die Schleimhäute nicht befallen sind. Der paraneoplastische Pemphigus ist mit hämatologischen Malignomen, insbesondere B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen, assoziiert und weist gegen desmosomale und nichtdesmosomale Moleküle gerichtete Autoantikörper auf, die an Haut und Schleimhaut mehrheitlich therapieresistente Läsionen hervorrufen (2-5).

Das *bullöse Pemphigoid* ist der wichtigste Vertreter aus der Gruppe der bullösen Autoimmundermatosen mit subepidermaler Spaltbildung und weist mit jährlich ca. 13 Fällen pro 1.000.000 Einwohner die höchste Inzidenz aller bullösen Autoimmundermatosen in Deutschland auf. Als Erkrankung des höheren Lebensalters steigt die Inzidenz bei über 80-Jährigen auf ca. 190 Fälle pro 1 Mio. Einwohner und liegt bei Männern in etwa doppelt so hoch wie bei Frauen (6, 7). Innerhalb der letzten 10 Jahre hat sich die Inzidenz in Deutschland mehr als verdoppelt, was auf die steigende Lebenserwartung und verbesserte diagnostische Möglichkeiten zurückzuführen sein dürfte. Die Ein-

Jahres-Mortalität beträgt knapp 30% (8). Klinisch imponiert das bullöse Pemphigoid meist durch pralle Blasen serösen Inhalts, denen ein prämonitorisches Stadium vorausgehen kann. Seltener werden urtikarielle, pruriginöse, lokalisierte, vegetierende, dyshidrosiforme und vesikulöse Formen des bullösen Pemphigoids beobachtet. Die Schleimhäute sind zu 10-30% mitbetroffen. Charakteristisch für das bullöse Pemphigoid ist das Vorliegen von Autoantikörpern gegen zwei hemidesmosomale Strukturproteine der Basalmembranzzone: BP230 (Dystonin-e, BP-Antigen 1) und BP180 (Kollagen XVII, BP-Antigen 2). BP230 liegt intrazellulär und ist Bestandteil der hemidesmosomalen Plaques. BP180 ist ein transmembranöses Glykoprotein, dessen N-terminaler Anteil intrazellulär mit der hemidesmosomalen Plaque assoziiert ist. Der extrazelluläre C-terminale Anteil enthält die immundominante nicht-kollagene Domäne NC16A, gegen die sich IgG-Autoantikörper richten, deren Serumspiegel eng mit der Krankheitsaktivität korrelieren (9-11).

3 Hintergrundtexte mit Empfehlungen

3.1 Klinische Differentialdiagnostik bei bullösen Hautveränderungen

	Erkrankung	Besonderheiten
Hereditäre Erkrankungen	<p>Epidermolysis bullosa simplex-Gruppe Junktionale Epidermolysis bullosa-Gruppe Dystrophische Epidermolysis bullosa-Gruppe Superfizielle epidermolytische Ichthyose</p> <p>Porphyria cutanea tarda (PCT) Kongenitale erythropoetische Protoporphyrrie Hepatoerythropoetische Porphyrie Incontinentia pigmenti</p>	<p>Auftreten bei der Geburt bzw. in der frühen Kindheit; Auftreten bei der Geburt. Klinik je nach Lokalisation des Proteindefektes.</p> <p>Immunfluoreszenzmapping und genetische Diagnostik.</p> <p>DIF und IIF negativ</p> <p>Bei PCT: Bandförmige Ablagerungen von IgG und, weniger häufig, von C3, IgA und IgM an der DEJ sowie an den Blutgefäßen der papillären Dermis.</p> <p>Bestimmung von Porphyrinen in Stuhl, Urin und/oder Blut</p>
Bullöse Autoimmundermatosen	<p>Pemphigus Pemphigoid/ lineare IgA-Dermatose Epidermolysis bullosa acquisita Dermatitis herpetiformis Duhring</p>	<p>DIF und IIF meist positiv</p> <p>DIF meist und IIF häufig positiv</p> <p>DIF meist und IIF häufig positiv</p> <p>DIF häufig und IIF in ca. 50% positiv</p>
Infektionserkrankungen	<p>Impetigo contagiosa</p> <p>Staphylococcal-Scalded-Skin-Syndrome</p> <p>Bullöses Erysipel</p> <p>Herpes simplex</p> <p>Varizellen</p> <p>Herpes Zoster</p> <p>Hand-Fuß-Mund-Krankheit</p>	<p>Mikrobiologie (Strept., Staph.), sonstige Entzündungszeichen; DIF und IIF negativ</p> <p>Meist umschriebene Epidermolyse, Histologie; DIF und IIF negativ</p> <p>Klinische und serologische Entzündungsparameter; DIF und IIF negativ</p> <p>HSV-Nachweis in der Blasenflüssigkeit; DIF und IIF negativ</p> <p>Klinik, Allgemeinsymptome; VZV-Nachweis im Blasengrund, DIF und IIF negativ</p> <p>Klinik, Serologie</p>

<p>Immunologische Erkrankungen</p>	<p>Bullöser systemischer Lupus erythematoses</p> <p>Erosiver Lichen ruber planus</p> <p>Erythema exsudativum multiforme (EEM)</p> <p>Bullöse Arzneiexantheme (SJS, TEN)</p> <p>Subkorneale Pustulose (Sneddon-Wilkinson)</p> <p>Akrolokalisierendes papulovesikulöses Syndrom (Gianotti-Crosti Syndrom)</p>	<p>DIF und IIF positiv (anti-Kollagen VII-Ak), ANA positiv; weitere SLE-Kriterien positiv</p> <p>DIF: subepidermale Cytooid bodies, IIF negativ; kutaner Befall, Hepatopathie</p> <p>Anamnese; DIF und IIF bei der Major-Form gelegentl. positiv: ICS-Muster (anti-Desmoplakin-Ak)</p> <p>EEM-artiges Bild bzw. flächenhafte Epidermolyse, Histologie; DIF und IIF negativ</p> <p>Leukozytose, serologische Entzündungszeichen, DIF und IIF negativ</p> <p>Typisches Verteilungsmuster, Ausschluss anderer Ursachen</p>
<p>Sonstige Erkrankungen</p>	<p>Porphyria cutanea tarda</p> <p>Bullosis diabetorum</p> <p>Traumatische/ toxische Blasenbildung</p> <p>Bullöse Insektenstichreaktionen</p> <p>Erosive-akantholytische aktinische Keratosen</p> <p>Artefakte</p>	<p>Porphyrine im Serum und Urin; DIF charakteristisch, aber IIF negativ; lichtexponierte Areale</p> <p>Glucose im Serum/ Urin, DIF und IIF negativ</p> <p>Anamnese, DIF und IIF negativ</p> <p>Anamnese, DIF und IIF negativ</p> <p>Zeichen für chronischen Lichtschaden, Hyperkeratose, DIF und IIF negativ</p>

3.2 Diagnostik des Pemphigus vulgaris (PV) / foliaceus (PF)

Die Diagnose des Pemphigus vulgaris (PV) / Pemphigus foliaceus (PF) basiert auf der Anamnese, der körperlichen Untersuchung und Laboruntersuchungen.

Anamnese beim Pemphigus vulgaris / foliaceus

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
<p>Die Erfragung folgender Punkte wird empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeitpunkt des ersten Auftretens der Läsionen • Schmerzen (wo, wann) • Stomatitis, Dysphagie, Heiserkeit • Konjunktivitis • Epistaxis • Dysurie • Gewichtsverlust • Medikamentenanamnese: besonders Medikamente, die mit einer Induktion eines PV / PF assoziiert wurden wie Penicillamin, ACE-Hemmer, Pyrazolonderivate, Cephalosporine und Rifampicin. • Ethnischer Hintergrund 	↑↑	Starker Konsens (100%)* (geprüft 2019)

**Keine erneute Abstimmung, da diese Empfehlung aus der alten Leitlinie übernommen wurde.*

Die Inzidenz des Pemphigus variiert deutlich zwischen verschiedenen Populationen. Sie liegt zwischen 0.6 und 0.76/ Millionen Einwohner/ Jahr in der Schweiz und Finnland und 4.0, 8.0 und 10.0 in Rumänien, Griechenland und Iran (12-16). Die höchste Inzidenz findet sich mit 16.1 und 32/Millionen Einwohner/ Jahr in der jüdischen Bevölkerung (17, 18). In Deutschland wurde sie mit 1.5/ Millionen Einwohner/ Jahr bestimmt. Dabei war die Inzidenz des PV in der Bevölkerung mit südeuropäischen Wurzeln neunmal häufiger im Vergleich zur Bevölkerung mit deutschem Hintergrund (1).

Körperliche Untersuchung beim Pemphigus vulgaris / foliaceus

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
<p>Die folgenden Untersuchungen werden zusätzlich zur allgemeinen körperlichen Untersuchung empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inspektion der Mundhöhle, Nasenöffnungen, Genitale, Perianalbereich und Nägel • Positives Nikolski-Zeichen: Ausübung von tangentialem Druck durch Reibung mit behandschuhtem Daumen auf erythematöser Haut. Positiv, wenn Epidermis abgelöst (verschoben) werden kann 	↑↑	Starker Konsens (100%)* (geprüft 2019)

**Keine erneute Abstimmung, da diese Empfehlung aus der alten Leitlinie übernommen wurde.*

Der PV geht praktisch immer mit Schleimhautläsionen einher; meist ist die Mundhöhle betroffen. In etwa der Hälfte der PV Patienten finden sich zusätzlich Erosionen oder Blasen auf der Körperhaut (mukokutane Form). Der PF geht nie mit Schleimhautläsionen einher und kann daher schon klinisch nicht mit einem PV (oder einem paraneoplastischem Pemphigus) verwechselt werden (4, 5).

Für den PV / PF stehen zwei Scoringssysteme, ABSIS und PDAI, zur Verfügung (19, 20). In prospektiven Studien zeigten beide eine hohe interrater- und intrarater-Zuverlässigkeit (20-22). Basierend auf den Quartilen der ABSIS und PDAI Scores wurde die Krankheitsaktivität in einer großen prospektiven Studie als mild, moderat und schwer bei ABSIS Scores von <17, 17-53 und >53 sowie für PDAI von <15, 15-45 und >45 bestimmt (23). Pemphigus-spezifische Krankheitsstadien wie z. B. Krankheitskontrolle, Konsolidierungsphase, komplette Remission unter und ohne Therapie wurden anhand eines internationalen Konsensus-Statement definiert (24).

Bestimmung der Krankheitsaktivität

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es kann erwogen werden, die Krankheitsausdehnung und -aktivität mittels eines klinischen Scores (ABSIS und/oder PDAI) zu quantifizieren.	O	Konsens (80%)* (geprüft 2019)

**Keine erneute Abstimmung, da diese Empfehlung aus der alten Leitlinie übernommen wurde.*

Weiterführende Untersuchungen

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Bei Dysphagie bzw. Heiserkeit wird eine Untersuchung durch einen Facharzt für HNO-Heilkunde bzw. Gastroenterologie empfohlen.	↑↑	Starker Konsens (100%)* (geprüft 2019)

**Keine erneute Abstimmung, da diese Empfehlung aus der alten Leitlinie übernommen wurde.*

3.2.1 Basisdiagnostik

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Unter Berücksichtigung der klinischen Verdachtsdiagnose werden folgende diagnostische Maßnahmen als Basisdiagnostik empfohlen: 1) Direkte Immunfluoreszenz 2) Histopathologische Untersuchung 3) Immunserologische Untersuchungen (indirekte Immunfluoreszenz, ELISA)	↑↑	Starker Konsens (100%)* (geprüft 2019)

**Keine erneute Abstimmung, da diese Empfehlung aus der alten Leitlinie übernommen wurde.*

Direkte Immunfluoreszenz (IF)

Durch eine positive direkte IF lässt sich bei passender Klinik bereits ein PV / PF sichern.

Entnahmestelle für die direkte IF beim Pemphigus vulgaris / foliaceus

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es wird empfohlen, eine 4 mm-Stanzbiopsie aus periläsionaler Haut oder Schleimhaut, d. h. innerhalb von 1 cm neben einer Blase oder Erosion, zu entnehmen.	↑↑	Starker Konsens (100%)* (geprüft 2019)

**Keine erneute Abstimmung, da diese Empfehlung aus der alten Leitlinie übernommen wurde.*

Die periläsionale Entnahmestelle ist entscheidend, da die direkte Biopsie einer Blase zu falsch positiver (Ig/ C3 lagert sich unspezifisch ab) oder falsch negativer Reaktivität (Ig/ C3 wird proteolytisch abgebaut) führen kann. Eine Bevorzugung einer bestimmten Körperregion aus diagnostischer Sicht wird nicht empfohlen.

Lagerung / Transport des Biopsiematerials für die direkte IF beim Pemphigus vulgaris / foliaceus

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es wird empfohlen, die entnommene Probe in isotoner NaCl-Lösung oder Michel-Medium bis maximal 72 h zu lagern oder zügig (innerhalb von 15 Minuten) in flüssigen Stickstoff zu überführen	↑↑	Starker Konsens (100%)* (geprüft 2019)

**Keine erneute Abstimmung, da diese Empfehlung aus der alten Leitlinie übernommen wurde.*

Bei Lagerung der Biopsie in 4%iger Formaldehyd (10%iger Formalin)-Lösung wird die Antikörperstruktur zerstört und die Durchführung einer direkten IF ist auf Grund der falsch negativen Ergebnisse nicht mehr sinnvoll.

Beurteilung

Der Nachweis interzellulärer Ablagerungen von IgG und/oder C3 in der Epidermis/ im Epithel sichert bei entsprechender Klinik die Diagnose eines Pemphigus. Beim PV / PF finden sich diese IgG/C3-Ablagerungen vor allem in der unteren Hälfte oder im gesamten Epithel, während sich IgG/C3 beim PF in der Regel in der oberen Epidermis ablagert. Eine sichere Unterscheidung von PV und PF ist mittels direkter IF nicht möglich. Beim paraneoplastischen Pemphigus können die interzellulären Ablagerungen von IgG/C3 mit einer linearen Anfärbung der dermo-epidermalen Junktionszone kombiniert sein (4, 25, 26).

Histopathologie

Die Histopathologie einer läsionalen (Schleim-) Hautprobe ist nicht diagnostisch für einen PV / PF. Suprabasale Spaltbildung und Akantholyse sind bei passender Klinik jedoch stark hinweisend für einen PV / PF.

Entnahmestelle für die Histopathologie beim Pemphigus vulgaris / foliaceus

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es wird empfohlen, eine kleine intakte Blase mittels Biopsie komplett zu entnehmen. Falls dies nicht möglich ist, wird empfohlen, die Biopsie so zu entnehmen, dass auch ein kleiner Anteil periläsionaler Haut (ca. ¼ der Biopsie) enthalten ist, um ein Abschwimmen der Blasendecke bei der Prozessierung zu verhindern. Die Bevorzugung einer bestimmten Körperregion zur Biopsie wird nicht empfohlen.	↑↑	Starker Konsens (100%)* (geprüft 2019)

**Keine erneute Abstimmung, da diese Empfehlung aus der alten Leitlinie übernommen wurde.*

Lagerung und Transport

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Für Lagerung und Transport wird eine standardisierte, 4%ige Formaldehyd (10%ige Formalin)-Lösung empfohlen.	↑↑	Starker Konsens (100%)* (geprüft 2019)

**Keine erneute Abstimmung, da diese Empfehlung aus der alten Leitlinie übernommen wurde.*

Serologie

Serologische Diagnostik bei klinischem Verdacht auf Pemphigus vulgaris / foliaceus

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es wird empfohlen, bei jedem Patienten mit Verdacht auf einen PV / PF die folgenden serologischen Untersuchungen durchzuführen: 1) Indirekte Immunfluoreszenz (IF) auf Affenösophagusschnitten / auf Desmoglein 3- und 1-exprimierenden Zellen 2) anti - Desmoglein 3-ELISA 3) anti - Desmoglein 1-ELISA	↑↑	Starker Konsens (100%)* (geprüft 2019)

**Keine erneute Abstimmung, da diese Empfehlung aus der alten Leitlinie übernommen wurde.*

Indirekte Immunfluoreszenz auf Affenösophagus

Affenösophagus ist das sensitivste Gewebe zum Screening auf Serumautoantikörper mittels indirekter IF bei Verdacht auf PV / PF. Sensitivitäten zwischen 86% bis 100% wurden beschrieben (27-31). Beim PF ist die Sensitivität etwas niedriger als beim PV.

Die Spezifität wurde mit 100% angegeben (32). Andererseits können Antikörper gegen die Blutgruppenantigene A und B, die in ca. 10% der Seren gesunder Blutspender vorliegen, ein praktisch identisches Muster zu Pemphigus-Autoantikörpern zeigen (33-35). Durch den Zusatz von löslichem A/B-Antigen oder Erythrozyten eines AB-positiven Spenders konnte diese unerwünschte interzelluläre Reaktivität in den meisten Seren eliminiert werden (35).

Testsysteme unter Verwendung von rekombinantem Desmoglein 3 und Desmoglein 1

Es sind derzeit zwei kommerzielle ELISA-Systeme verfügbar, die die Ektodomänen von Desmoglein 1 und 3 verwenden (Euroimmun, Lübeck; MBL, Nagoya, Japan) (36, 37). Zudem ist ein kommerzieller IF-Test (BIOCHIP® Mosaik; Euroimmun) mit vergleichbaren Sensitivitäten und Spezifitäten erhältlich, bei dem die beiden Ektodomänen auf der Oberfläche einer humanen Zelllinie exprimiert werden (38-40). Auch multivariante Testsysteme für die simultane Testung von Antikörpern gegen Desmoglein 1 und 3 (zusammen mit Kollagen VII, BP180, BP230 und Envoplakin), die bei der Differentialdiagnostik der häufigsten bullösen Autoimmundermatosen hilfreich sein können (41, 42), sind kommerziell erhältlich (Euroimmun, MBL).

In aller Regel lassen sich beim PV Serumautoantikörper gegen Desmoglein 3 und beim PF gegen Desmoglein 1 nachweisen. In der bisher größten prospektiven multizentrischen Studie zu Serumautoantikörpern beim Pemphigus fanden sich bei 98,5% von 333 konsekutiven Patienten mit positiver direkter IF Autoantikörper gegen Desmoglein 1 und/oder 3 (43).

In einer Meta-Analyse mit 1.058 PV-Patienten lag die Sensitivität bei 97% (95% Konfidenzintervall, 95-98%) und die Spezifität bei 98% (95% Konfidenzintervall, 98-99%) (44). Die Sensitivität des Anti-Desmoglein 1 ELISA liegt beim PF bei 96% und beim PV etwa 50%. Die Spezifität wurde mit 99% bestimmt (36, 37). Eine Literaturübersicht zu den Desmoglein 1 und 3-spezifischen IF-basierten Testsystemen berichtet Sensitivitäten und Spezifitäten für Autoantikörper gegen Desmoglein 3 zwischen 97,6% und 100% bzw. 99,6% und 100% und für Desmoglein 1 bei 90% bzw. 100% (45).

Es wurde klar gezeigt, dass der klinische Phänotyp des Pemphigus in aller Regel mit der Autoantikörperspezifität korreliert: PV-Patienten mit ausschließlich Schleimhautläsionen haben Antikörper gegen Desmoglein 3, aber nicht gegen Desmoglein 1, während PV-Patienten mit Läsionen an den Schleimhäuten und der Körperhaut Antikörper gegen Desmoglein 3 und Desmoglein 1 aufweisen (46-49). Einzelne Pemphiguspatienten mit ausschließlich Anti-Desmoglein 3-Reaktivität und Läsionen am Kapillitium oder der Nase wurden beschrieben. Patienten mit PF haben keine Schleimhautläsionen und reagieren ausschließlich mit Desmoglein 1.

Aufgrund der höheren Spezifität und der geringeren Untersucherabhängigkeit sind die Anti-Desmoglein 3- und Anti-Desmoglein 1- ELISA der indirekten IF auf Affenösophagusschnitte überlegen (32, 36, 50-52).

Bei vielen Patienten liegen die Reaktivitäten im Anti-Desmoglein 3- und Anti-Desmoglein 1- ELISA oberhalb der oberen Grenzwerte. Eine genaue Bestimmung der ELISA-Reaktivität ist wichtig, um einen Ausgangswert für das Monitoring im Krankheitsverlauf zu gewinnen (53).

Westernblot-Untersuchungen in der Diagnose des Pemphigus vulgaris / foliaceus

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Die Verwendung von Westernblot-Untersuchungen zum Nachweis von Autoantikörpern gegen Desmoglein 3 und Desmoglein 1 in der Routinediagnostik des PV / PF wird nicht empfohlen.	↓	Konsens (89%)* (geprüft 2019)

**Keine erneute Abstimmung, da diese Empfehlung aus der alten Leitlinie übernommen wurde.*

3.2.2 Schwierige Befundkonstellationen / Notwendige Kriterien zur Diagnosestellung

Klinisches Bild

Praktisch alle Patienten mit PV weisen Erosionen der Schleimhäute auf. Fast immer ist die Mundschleimhaut (ca. 80%) betroffen, weniger häufig Nasenschleimhaut, Pharynx und Genitalschleimhaut. Konjunktiven, Larynx, Ösophagus, und Perianalregion sind selten betroffen. Etwa die Hälfte der Patienten weist bei Diagnosestellung auch Hautveränderungen auf. Hier sind schlaffe Blasen bzw. Erosionen typisch; das Nikolski I-Zeichen ist positiv.

Westernblot-Untersuchungen in der Diagnose des Pemphigus vulgaris / foliaceus

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es wird empfohlen, bei folgenden Befundkonstellationen die Diagnose eines Pemphigus vulgaris/ foliaceus zu stellen: 1) Passendes klinisches Bild und positive direkte Immunfluoreszenz 2) Passendes klinisches Bild und Reaktivität mit Desmoglein 1 oder 3 im ELISA / in transfizierten Zellen 3) Passendes klinisches Bild und passende Histopathologie und positive indirekte Immunfluoreszenz auf Affenösophagusschnitten	↑↑	Starker Konsens (100%)* (geprüft 2019)

**Keine erneute Abstimmung, da diese Empfehlung aus der alten Leitlinie übernommen wurde.*

Der Nachweis von zirkulierenden Autoantikörpern ist bei positiver direkter IF und passendem klinischen Bild nicht zwingend notwendig zur Diagnosestellung eines PV / PF, kann jedoch für das Monitoring im Krankheitsverlauf von Bedeutung sein.

Unklare Befundkonstellationen

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es wird empfohlen, bei weiter bestehendem klinischen Verdacht, negativer direkter Immunfluoreszenz und unklarer Befundkonstellation die Immundiagnostik (DIF und Serologie) zu wiederholen.	↑↑	Starker Konsens (100%)* (geprüft 2019)

**Keine erneute Abstimmung, da diese Empfehlung aus der alten Leitlinie übernommen wurde.*

Nicht-Anti-Desmoglein-Antikörper

Es wurden mehr als 50 Nicht-Desmoglein-Zielantigene beim PV / PF beschrieben, darunter Acetylcholin-Rezeptoren, Pemphaxin (Annexin 9), Plakoglobin, E-Cadherin, Desmoplakin und Desmocolline (43, 54-60). Hierzu stehen allerdings nur „in-Haus“ Testsysteme in spezialisierten Laboren zur Verfügung.

Weitere diagnostische Maßnahmen

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Bei <i>positiver</i> direkter Immunfluoreszenz und fehlendem Nachweis von Desmoglein 1 und 3- spezifischen Antikörpern kann der Nachweis von Anti-Desmocollin-Antikörpern empfohlen werden.	↑	Starker Konsens (100%)* (geprüft 2019)
Bei <i>negativer</i> direkter Immunfluoreszenz und fehlendem Nachweis von Desmoglein 1 und 3- spezifischen Antikörpern wird der Nachweis von Nicht-Desmoglein-spezifischen Antikörpern nicht empfohlen.	↓	Starker Konsens (100%)* (geprüft 2019)

**Keine erneute Abstimmung, da diese Empfehlung aus der alten Leitlinie übernommen wurde.*

Die direkte IF mit interzellulären Ablagerungen von IgG und/oder C3 im Epithel sowie der Nachweis von Serumantikörpern gegen Desmoglein 3 finden sich neben dem PV auch beim paraneoplastischen Pemphigus.

Paraneoplastischer Pemphigus

Die Diagnosekriterien des paraneoplastischen Pemphigus sind (61-64):

- Klinik: Schwere Stomatitis, Läsionen an weiteren Übergangschleimhäuten, Läsionen/ Erosionen in den Körperfalten, schlaaffe oder pralle Blasen, Lichen ruber-artige Plaques, TEN-artige Epidermolyse, Bronchiolitis obliterans
- Histopathologie: Suprabasale Spaltbildung, Akantholyse, lichenoide Interface-Dermatitis mit Keratinozytennekrosen
- Direkte Immunfluoreszenz: IgG interzellulär/netzförmig am Epithel oder IgG interzellulär im Epithel und IgG/C3 an der Basalmembranzzone

- Indirekte Immunfluoreszenz auf Affenösophagusschnitten: interzelluläre Ablagerungen von IgG im Epithel
- Indirekte Immunfluoreszenz auf Affen-/Rattenblasenschnitten: interzelluläre Ablagerungen von IgG im Epithel
- Nachweis von Autoantikörpern gegen Envoplakin, Periplakin, Desmoplakin, Plektin, BP230, α 2-Makroglobulin-like1, Desmoglein 1, Desmoglein 3 und Desmocolline.
- Assoziierte Neoplasien: am häufigsten Non-Hodgkin-Lymphome (besonders chronisch lymphatische Leukämie), diese liegen bei knapp zwei Drittel der PNP-Patienten zugrunde, gefolgt von Thymomen und Makroglobulinämie Waldenström.
- Der Nachweis einer Neoplasie ist zur Diagnosestellung obligat (61-64). Die für den paraneoplastischen Pemphigus charakteristischsten Autoantikörper sind gegen Envoplakin (65, 66), Periplakin (66, 67) und α 2-Makroglobulin-like1 (68) gerichtet. Bei fast allen Patienten finden sich zudem Autoantikörper gegen Desmoglein 3 (69).
- Ein kommerzieller ELISA zum Nachweis von Autoantikörpern gegen Envoplakin ist verfügbar (Euroimmun, Lübeck; Sensitivität: 81%, Spezifität 98,8%) (66).

Ausschluss eines paraneoplastischen Pemphigus

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Bei atypischer Klinik (v. a. bei therapierefraktären Verläufen, progressiver Stomatitis) oder kombinierter Reaktivität von IgG/C3 im Epithel und an der dermo-epidermalen Junktionszone in der direkten Immunfluoreszenz <i>oder</i> bekannter Neoplasie wird empfohlen, einen paraneoplastischen Pemphigus auszuschließen.	↑↑	Starker Konsens (100%)* (geprüft 2019)
Folgende serologische Testsysteme können zum Ausschluss eines paraneoplastischen Pemphigus empfohlen werden: <ul style="list-style-type: none"> • Indirekte IF auf Harnblasenepithel (z. B. von Ratte oder Affe) Alternativ bzw. ergänzend: <ul style="list-style-type: none"> • Anti-Envoplakin-ELISA • Immunoblot mit Extrakt kultivierter humaner Keratinozyten • Immunpräzipitation mit Extrakt kultivierter humaner Keratinozyten 	↑	Starker Konsens (100%)* (geprüft 2019)

*Keine erneute Abstimmung, da diese Empfehlung aus der alten Leitlinie übernommen wurde.

3.2.3 Erweiterte Diagnostik / Ursachensuche

Eine zeitliche Assoziation zwischen der Einnahme von Penicillamin, ACE-Hemmern, Pyrazolonderivaten, Cephalosporinen und Rifampicin und PV/PF wurde wiederholt in Einzelfallberichten beschrieben (70-72). Der genaue zeitliche und kausale Zusammenhang zwischen der Einnahme dieser Medikamente und der Induktion des PV / PF ist unklar.

Ursachensuche beim Pemphigus vulgaris / foliaceus

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es wird empfohlen, Penicillamin und Rifampicin bei Diagnose eines PV / PF abzusetzen.	↑↑	Starker Konsens (100%)* (geprüft 2019)
Es kann erwogen werden, Medikamente (v. a. ACE-Hemmer, Pyrazolonderivate und Cephalosporine) bei therapierefraktären Patienten oder zeitlichem Zusammenhang des Auftretens erster Pemphigusläsionen und Einnahme dieser Medikamente ab- bzw. umzusetzen.	○	Starker Konsens (100%)* (geprüft 2019)
Eine weitere Ursachensuche beim Pemphigus vulgaris / foliaceus wird nicht empfohlen.	↓	Starker Konsens (100%)* (geprüft 2019)

**Keine erneute Abstimmung, da diese Empfehlung aus der alten Leitlinie übernommen wurde.*

Zum Ausschluss eines paraneoplastischen Pemphigus siehe 3.2.2.

3.2.4 Verlaufsdiagnostik

In verschiedenen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die Titer der indirekten IF auf Affenösophagus bei den meisten PV/ PF-Patienten mit der Krankheitsaktivität korrelieren (73). Ebenso korrelieren bei vielen PV-Patienten die Werte im Anti-Desmoglein 3-ELISA mit der Ausdehnung der Schleimhautläsionen und bei den meisten PF-Patienten die Anti-Desmoglein 1-ELISA-Werte mit der Ausdehnung der Hautveränderungen (37, 51, 74-76). Daher können Desmoglein 1 (und 3) ELISA-Werte sowie die Titer der indirekten IF auf Affenösophagus bei der Entscheidung zur Beendigung der Therapie hinzugezogen werden: Fortbestehende hohe Desmoglein 1 ELISA-Werte haben einen positiven prädiktiven Wert für Haut-Rezidive. Fortbestehende hohe Desmoglein 3-ELISA-Werte korrelieren nicht sicher mit Schleimhaut-Rezidiven.

Kontrolle der zirkulierenden Autoantikörpertiter beim Pemphigus vulgaris / foliaceus

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es kann empfohlen werden, im Krankheitsverlauf die Konzentration der Serumautoantikörper gegen Desmoglein 1 und / oder 3 mittels ELISA zu bestimmen und ergänzend zur Krankheitsaktivität als zusätzlichen Aktivitätsparameter für therapeutische Entscheidungen zu berücksichtigen.	↑	Starker Konsens (100%)* (geprüft 2019)

**Keine erneute Abstimmung, da diese Empfehlung aus der alten Leitlinie übernommen wurde.*

Serologische Kontrollen in engeren Abständen als 4 Wochen erscheinen nicht sinnvoll. Besondere Relevanz kommt der Bestimmung der zirkulierenden IgG-Autoantikörper bei stabilem klinischen Befund zu. Ein erneuter Anstieg der Autoantikörperspiegel würde dann z.B. gegen eine weitere Reduktion der immunsuppressiven Medikation sprechen.

In einzelnen Zentren ist eine negative direkte Immunfluoreszenz Voraussetzung für die Beendigung der Therapie.

Direkte Immunfluoreszenz vor Absetzen der immunsuppressiven Medikation beim Pemphigus vulgaris / foliaceus

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es kann erwogen werden, vor geplantem Absetzen der immunsuppressiven Medikation bei einem Pemphigus vulgaris / foliaceus eine direkte Immunfluoreszenz einer Haut- bzw. Schleimhautbiopsie durchzuführen.	0	Starker Konsens (100%)* (geprüft 2019)

**Keine erneute Abstimmung, da diese Empfehlung aus der alten Leitlinie übernommen wurde.*

Untersuchungsintervalle

In Abhängigkeit von Krankheitsverlauf und Allgemeinzustand zum Ende der Konsolidierungsphase ggf. im Wechsel mit wohnortnahen Ärzten können folgende Intervalle empfohlen werden:

- Bis zur Kontrolle der Krankheitsaktivität alle 2 Wochen
- Konsolidierungsphase bis Erreichen der Komplettremission / Minimaltherapie: alle 1 – 3 Monate
- Komplettremission unter Therapie: alle 3 – 6 Monate

3.3 Diagnostik des bullöses Pemphigoides (BP)

Die Diagnose des bullösen Pemphigoides (BP) basiert auf der Anamnese, der körperlichen Untersuchung und Laboruntersuchungen.

Anamnese beim bullösen Pemphigoid

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
<p>Die Erfragung folgender Punkte wird empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pruritus • Zeitpunkt des ersten Auftretens der Läsionen • Neurologische und psychiatrische Erkrankungen • Hämatologische oder onkologische Erkrankungen, Diabetes mellitus, primäre oder sekundäre Immundefekte • Medikamentenanamnese: besonders Medikamente, die mit einer Induktion eines BP assoziiert wurden wie Spironolacton, Phenothiazine mit aliphatischer Seitenkette, Schleifendiuretika (v. a. Furosemid) und von Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) Inhibitoren (Gliptinen) (77-82). 	↑↑	<p>Starker Konsens (100%) (modifiziert 2019)</p> <p>Stimmhaltung: Patientenvertreter</p>

Etwa ein Drittel bis die Hälfte der BP Patienten leiden an neurologischen und / oder psychiatrischen Erkrankungen. Eine klare Assoziation wurde mit Demenz, M. Parkinson, Apoplex, Epilepsie und multipler Sklerose beschrieben (77, 83-89). Assoziierte hämatologische und onkologische Erkrankungen sowie Immundefekte sind für die Therapiewahl von Bedeutung.

In den letzten Jahren wurde gehäuft über den Einsatz von Gliptinen vor der Diagnose eines BP berichtet (80, 90, 91). In einer retrospektiven Fall-Kontroll Studie sowie einer Registerstudie konnten eine signifikante Assoziation der Einnahme von Gliptinen bei der Diagnose eines BP gezeigt werden (81, 82). Diese Assoziation fand sich vor allem mit Vildagliptin und Linagliptin (81, 82, 92), nicht jedoch bei der Einnahme von nicht-Gliptin oralen Antidiabetika (93). Die Einnahme von Vildagliptin oder Linagliptin resultierte in einem 10-fach bzw. 6-fach erhöhten Risiko, ein BP zu entwickeln (82, 92). Nicht unerwartet kommt es zunehmend zu Berichten über das Auftreten eines BP unter Behandlung mit Checkpoint Inhibitoren wie Anti-PD-1, Anti-PD-L1 und Anti-CTLA-4 (94).

Körperliche Untersuchung

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
<p>Die folgenden Untersuchungen werden zusätzlich zur allgemeinen klinischen Untersuchung empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inspektion der Konjunktiven, Mundhöhle, Nasenöffnungen, Genitale, Perianalbereich • Negatives Nikolski-I-Zeichen: Ausübung von tangentialem Druck durch Reibung mit behandschuhtem Daumen auf erythematöser Haut erlaubt beim BP keine Ablösung der Epidermis. 	↑↑	Starker Konsens (100%)* (geprüft 2019)

**Keine erneute Abstimmung, da diese Empfehlung aus der alten Leitlinie übernommen wurde.*

Bestimmung der Krankheitsaktivität

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es kann erwogen werden, die Krankheitsausdehnung und -aktivität mittels eines Scores (BPDAI) zu bestimmen.	O	Starker Konsens (100%)* (geprüft 2019)

**Keine erneute Abstimmung, da diese Empfehlung aus der alten Leitlinie übernommen wurde.*

Für das BP wurden ein klinischer Score (BPDAI) sowie BP-spezifische Krankheitsstadien wie z. B. Krankheitskontrolle, Konsolidierungsphase, komplette Remission unter und ohne Therapie anhand eines internationalen Konsensuspapiers definiert (95). Der BPDAI wird derzeit in prospektiven Studien validiert.

3.3.1 Basisdiagnostik

Basisdiagnostik bei klinischem Verdacht auf bullöses Pemphigoid

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
<p>Unter Berücksichtigung der klinischen Verdachtsdiagnose werden folgende diagnostische Maßnahmen als Basisdiagnostik empfohlen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Direkte Immunfluoreszenz 2) Histopathologische Untersuchung 3) Immunserologische Untersuchungen (indirekte Immunfluoreszenz, ELISA) 	↑↑	Starker Konsens (100%)* (geprüft 2019)

**Keine erneute Abstimmung, da diese Empfehlung aus der alten Leitlinie übernommen wurde.*

Direkte Immunfluoreszenz (direkte IF)

Entnahmestelle für die direkte IF beim bullösen Pemphigoid

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es wird empfohlen, eine Biopsie (präferentiell 4 mm Stanzbiopsie) aus periläsionaler Haut oder ggf. Schleimhaut, d. h. innerhalb von 1 cm neben einer Blase oder Erosion, zu entnehmen.	↑↑	Starker Konsens (100%)* (geprüft 2019)

**Keine erneute Abstimmung, da diese Empfehlung aus der alten Leitlinie übernommen wurde.*

Die periläsionale Entnahmestelle ist entscheidend, da es bei Biopsie einer Blase zu falsch positiver (Ig / C3 lagert sich unspezifisch ab) oder falsch negativer Reaktivität (Ig / C3 wird proteolytisch abgebaut) kommen kann. Eine Bevorzugung einer bestimmten Körperregion wird aus diagnostischer Sicht nicht empfohlen.

Lagerung/Transport des Biopsiematerials für die direkte IF beim bullösen Pemphigoid

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es wird empfohlen, die entnommene Probe in isotoner NaCl-Lösung oder Michel-Medium bis maximal 72 h zu lagern oder zügig (innerhalb von 15 Minuten) in flüssigen Stickstoff zu überführen.	↑↑	Starker Konsens (100%)* (geprüft 2019)

**Keine erneute Abstimmung, da diese Empfehlung aus der alten Leitlinie übernommen wurde.*

Bei Lagerung der Biopsie in 4%iger Formaldehyd (10%iger Formalin)-Lösung wird die Antikörperstruktur zerstört und die Durchführung einer direkten IF ist auf Grund der falsch negativen Ergebnisse nicht mehr sinnvoll.

Beurteilung

Durch den Nachweis von linearen Ablagerungen von IgG und/oder C3 an der dermo-epidermalen Junctionszone lässt sich bei passender Klinik bereits eine subepidermal blasenbildende Autoimmundermatose sichern (96). Ein BP kann jedoch in der direkten IF nicht sicher von anderen subepidermal blasenbildenden Autoimmundermatosen unterschieden werden. Eine Ausnahme bilden die lineare IgA-Dermatose und die Dermatitis herpetiformis Duhring, die bei Überwiegen von Präzipitaten des IgA-Isotyps diagnostiziert werden können. Auch beim BP zeigen sich gelegentlich lineare IgA-Ablagerungen, die jedoch per definitionem weniger ausgeprägt sind als IgG-Ablagerungen.

Bei 600-facher Vergrößerung zeigt sich, dass die „linearen“ IgG-Ablagerungen an der dermo-epidermalen Junctionszone leicht wellig sind. Bei der Epidermolysis bullosa acquisita wird ein „u-Muster“ beobachtet, das heißt, die kleinen Bögen sind nach oben offen. Bei allen anderen subepidermal

Blasen bildenden Autoimmundermatosen, einschließlich des BP, zeigt sich ein „n-Muster“ mit oben geschlossenen Bögen (97, 98).

Zur endgültigen Diagnose eines BP bedarf es serologischer Untersuchungen (s. unten).

Spaltung der direkten Immunfluoreszenz

Durch die Spaltung der Biopsie nach Inkubation in 1M NaCl-Lösung kann die Spezifität der Autoantikörper weiter differenziert werden. Wenn Autoantikörper gegen BP180, BP230 oder $\alpha 6\beta 4$ -Integrin in der Haut gebunden sind, werden diese am Dach der erzeugten Spalte sichtbar. Antikörper gegen Laminin 332, p200 Antigen, Laminin $\gamma 1$ und Typ VII Kollagen lagern sich am Blasenboden ab (99). Diese Untersuchung ist vor allem sinnvoll, wenn kein Serum zur Verfügung steht oder keine zirkulierenden Autoantikörper nachweisbar waren.

Histopathologie

Die Histopathologie einer läsionalen Hautprobe ist nicht diagnostisch für das BP. Eine sichere Abgrenzung vom Schleimhautpemphigoid, Anti-p200 Pemphigoid und der entzündlichen Variante der Epidermolysis bullosa acquisita ist nicht möglich (100, 101). Subepidermale Spaltbildung und ein lymphozytäres Entzündungsinfiltrat mit Beimengung eosinophiler Granulozyten sind jedoch typisch für das BP.

Entnahmestelle für die Histopathologie beim bullösen Pemphigoid

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es wird empfohlen, eine kleine intakte Blase mittels Biopsie komplett zu entnehmen. Falls dies nicht möglich ist, wird empfohlen, die Biopsie so zu entnehmen, dass je hälftig periläsionale und läsionale Haut enthalten ist, um ein Abschwimmen der Blasendecke bei der Prozessierung zu verhindern. Die Bevorzugung einer bestimmten Körperregion wird nicht empfohlen.	↑↑	Starker Konsens (100%)* (geprüft 2019)

**Keine erneute Abstimmung, da diese Empfehlung aus der alten Leitlinie übernommen wurde.*

Lagerung und Transport

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Eine Lagerung und Transport in standardisierter, 4%iger Formaldehyd (10%iger Formalin)-Lösung wird empfohlen.	↑↑	Starker Konsens (100%)* (geprüft 2019)

**Keine erneute Abstimmung, da diese Empfehlung aus der alten Leitlinie übernommen wurde.*

Serologische Diagnostik bei klinischem Verdacht auf ein bullöses Pemphigoid

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Unter Berücksichtigung der klinischen Verdachtsdiagnose werden folgende serologische Untersuchungen präferentiell in folgender Reihenfolge empfohlen: <ul style="list-style-type: none"> • Indirekte Immunfluoreszenz auf humaner Spalthaut • Indirekte Immunfluoreszenz auf Affenösophagus • BP180 (Kollagen XVII) NC16A (IgG: ELISA / indirekte Immunfluoreszenz) • BP230 (Dystonin-e) (IgG: ELISA / indirekte Immunfluoreszenz) 	↑↑	Konsens (90%)* (geprüft 2019)

**Keine erneute Abstimmung, da diese Empfehlung aus der alten Leitlinie übernommen wurde.*

Indirekte Immunfluoreszenz auf humaner Spalthaut

Die mittels 1M NaCl-Lösung gespaltene normale humane Haut ist ein sensitives Gewebe zum Screenen auf Serumautoantikörper mittels indirekter IF bei Verdacht auf ein BP. Typischerweise binden IgG- (und ggf. auch schwächer IgA-) Antikörper im Dach der artifiziellen Blase (4). Sensitivitäten zwischen 73% und 96% wurden beschrieben (102-108).

Spezifitäten von 100% (n=488) bzw. 98,2% (gesunde Blutspender, n=50; Patienten mit nicht-entzündlichen Hauterkrankungen im Alter von >70 Jahren, n=93; Patienten mit chronisch juckenden Dermatosen, n=79) wurden kürzlich beschrieben (108, 109).

Es wird empfohlen, bei jedem Patienten mit klinischem Verdacht auf ein bullöses Pemphigoid eine indirekte IF auf humaner Spalthaut durchzuführen.

Indirekte Immunfluoreszenz auf Affenösophagus und Kaninchenösophagus

Wenn humane Spalthaut nicht verfügbar ist, kann empfohlen werden, eine indirekte IF auf Affen- oder Kaninchenösophagus durchzuführen. Bei Verwendung dieser Substrate liegt die Sensitivität beim BP mit 60-70% unter derjenigen der indirekten IF mit humaner Spalthaut (107, 108, 110, 111).

Die indirekte IF auf Spalthaut oder Affen-/Kaninchenösophagus erlaubt auch die Detektion von Autoantikörpern gegen andere Zielantigene der dermo-epidermalen Junktionszone wie Laminin 332, $\alpha 6\beta 4$ Integrin, p200 Antigen/ Laminin $\gamma 1$ und Typ VII Kollagen sowie bisher nicht auf molekularer Ebene charakterisierter Proteine (10).

Testsysteme unter Verwendung von rekombinantem BP180 (Kollagen XVII)

Die 16. nicht-kollagenen Domäne (NC16A) von BP180 (Kollagen XVII) ist die immundominante Region von BP180 beim BP (11, 112). Für die Diagnose des BP sollte bei jedem Patienten mit klinischem Verdacht auf ein BP der Nachweis von Anti-BP180 NC16A IgG-Antikörpern durchgeführt werden. Hierfür

stehen drei kommerzielle Systeme mit vergleichbaren Sensitivitäten und Spezifitäten zur Verfügung: zwei Anti-BP180 NC16A ELISA (113, 114) (Euroimmun, Lübeck; MBL, Nagoya, Japan) und ein indirekter IF-Test unter Verwendung von rekombinantem BP180 NC16A Tetrapeptid (BIOCHIP® Mosaik; Euroimmun) (38-40). In einer Meta-Analyse mit 583 BP-Patienten lag die Sensitivität der BP180 NC16A IgG-ELISA bei 87% (95% Konfidenzintervall, 85-89%) und die Spezifität bei 98% (95% Konfidenzintervall, 98-99%) (44). Bei vielen Patienten liegen die Reaktivitäten im Anti-BP180 IgG-ELISA oberhalb der oberen Grenzwerte. Eine genaue Bestimmung der ELISA-Reaktivität ist wichtig, um einen Ausgangswert für das Monitoring im Krankheitsverlauf zu gewinnen.

Verschiedene nicht kommerzielle ELISA-Systeme zum Nachweis von IgE-Antikörpern gegen BP180 NC16A wurden entwickelt und zeigen Sensitivitäten zwischen 22% und 100% (115-117). Die große Spannbreite der Sensitivitäten spiegelt die unterschiedliche Spezifität der Anti-IgE Detektionsantikörper wider und die Schwierigkeiten, Anti-BP180 IgE-Antikörper in Seren mit zum Teil stark erhöhten Gesamt-IgE Serumspiegeln, die sich bei 70-85% der BP-Patienten finden, zu detektieren. In zwei großen BP-Kohorten wurde kürzlich bei 40% von insgesamt 117 Patienten Anti-BP180 NC16A-Reaktivität nachgewiesen (117). Allerdings wurde nur in einem von 46 BP-Seren ohne BP180 NC16A IgG-Antikörper Anti-BP180 IgE-Reaktivität gefunden (117), so dass der diagnostische Zusatznutzen einer Bestimmung von IgE Anti-BP180-Antikörpern im Serum von Patienten als gering einzuschätzen ist. Künftige Studien müssen zeigen, inwieweit die Bestimmung der Anti-BP180 IgE-Antikörper für den Einsatz von Anti-IgE-spezifischen Therapien sinnvoll ist.

Testsysteme unter Verwendung von rekombinantem BP230 (Dystonin-e)

Es stehen drei kommerzielle Systeme mit vergleichbaren Sensitivitäten und Spezifitäten zur Verfügung: zwei Anti-BP230 ELISA (118, 119) (Euroimmun, Lübeck; MBL, Nagoya, Japan) und ein indirekter IF-Test unter Verwendung von rekombinanten C-terminalen Fragmenten von BP230 (BIOCHIP® Mosaik; Euroimmun) (38-40). Bei MBL wird zusätzlich ein N-terminales Fragment eingesetzt). Die Sensitivitäten des BP230-spezifischen Assays liegen beim BP bei 50% bis 72% (118-122), die Spezifitäten zwischen 95.8% und 99,5% (118, 119, 123).

Kombinierter Einsatz von Anti-BP180- und Anti-BP230-ELISA bzw. indirekter Immunfluoreszenz

Der kombinierte Einsatz beider ELISA ergab Sensitivitäten von 87% bis 93% beim BP (119, 120, 122).

Es wird empfohlen, bei klinischem Verdacht auf ein BP den Anti-BP230-ELISA / IF-Test durchzuführen, wenn der Anti-BP180 NC16A-Assay negativ ist. Auch multivariante Testsysteme für simultane Testung von Antikörpern gegen Desmoglein 1 und 3 (zusammen mit Kollagen VII, BP180, BP230 und Envoplakin)

sind kommerziell erhältlich (z.B. Euroimmun, MBL), die bei der Differentialdiagnostik der häufigsten bullösen Autoimmundermatosen hilfreich sein können (41, 42).

Die Mehrheit der Patienten mit BP weisen zudem erhöhte Gesamt-IgE-Serumspiegel und/oder eine periphere Eosinophilie auf.

3.3.2 Schwierige Befundkonstellationen / Notwendige Kriterien zur Diagnosestellung

Klinisches Bild

Das klinische Bild des BP kann sehr vielgestaltig sein. Typischerweise finden sich pralle, mit seröser und hämorrhagischer Flüssigkeit gefüllte Blasen auf geröteter oder klinisch unbefallener Haut. Urtikarielle Läsionen, erythematöse Plaques und Erytheme sind ebenfalls charakteristisch (10). Nach mechanischer Irritation bilden sich Erosionen und gelbliche oder hämorrhagische Krusten. Bei praktisch allen Patienten besteht ein quälender Juckreiz. Prädilektionsstellen sind die Beugeseiten der Extremitäten sowie der Stamm. Schleimhäute sind in 10-20% der Patienten betroffen, vor allem die Mundhöhle (124-127). Bei überwiegender Schleimhautbeteiligung wäre ein Schleimhautpemphigoid zu diagnostizieren (128).

In aller Regel geht dem klassischen bullösen Stadium ein über Wochen oder Monate verlaufendes Prodromalstadium mit unspezifischen Hautveränderungen wie Ekzemen und urtikariellen Erythemen voraus („prämonitorisches Stadium“); auch hier besteht schon starker Juckreiz.

Verschiedene klinische Varianten des BP wurden beschrieben, die bei etwa 20% der BP-Patienten auftreten (124). So kann das BP unter dem klinischen Bild eines Ekzems, einer Prurigo nodularis, einer Prurigo simplex subacuta, einer Erythrodermie, von Ecthymata gangraenosa oder einer Intertrigo auftreten oder sich in Form erythematöser Papeln, vegetierender Läsionen oder kleiner Bläschen manifestieren (127). Manche dieser Formen gehen später in den klassischen bullösen Phänotyp über.

Notwendige Kriterien zur Diagnosestellung des bullösen Pemphigoids

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
<p>Es wird empfohlen, bei folgenden Befundkonstellationen die Diagnose eines bullösen Pemphigoids zu stellen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Passendes klinisches Bild <i>und</i> positive direkte IF und Reaktivität mit BP180* und/oder BP 230* • Passendes klinisches Bild <i>und</i> positive direkte IF und epidermale Bindung von IgG in der indirekten IF auf Spalthaut • Klinisches Bild mit prallen Blasen und epidermale Bindung von IgG in der indirekten IF auf Spalthaut oder Affenösofagusschnitten <i>und</i> Reaktivität mit BP180* und/oder BP230* • Klinisches Bild mit prallen Blasen <i>und</i> passende Histopathologie und 	<p>↑↑</p>	<p>Mehrheitliche Zustimmung (70%)** (geprüft 2019)</p>

epidermale Bindung von IgG in der indirekten IF auf Spalthaut <ul style="list-style-type: none"> • Passendes klinisches Bild <i>und</i> passende Histopathologie (subepidermale Spaltbildung) und Reaktivität mit BP180* • Klinisches Bild mit prallen Blasen <i>und</i> deutliche Reaktivität mit BP180* (z. B. >3-fache der unteren Nachweisgrenze im kommerziellen ELISA) 		
---	--	--

* in kommerziellen Assays (ELISA oder indirekte IF)

**Keine erneute Abstimmung, da diese Empfehlung aus der alten Leitlinie übernommen wurde.

Negative direkte Immunfluoreszenz

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es wird empfohlen, bei weiter bestehendem klinischen Verdacht, negativer direkter Immunfluoreszenz und unklarer Befundkonstellation die Immundiagnostik (direkte IF und Serologie) zu wiederholen.	↑↑	Starker Konsens (100%)* (geprüft 2019)

*Keine erneute Abstimmung, da diese Empfehlung aus der alten Leitlinie übernommen wurde.

Weiterführende serologische Diagnostik

In etwa 10% der BP-Seren lassen sich mittels kommerziell verfügbarer Anti-BP180- und Anti-BP230-ELISA keine IgG-Antikörper nachweisen. Durch die Kombination verschiedener Nachweissysteme (Westernblot- Untersuchungen und ELISA) unter Verwendung verschiedener rekombinanter und/oder zellulärer Fragmente von BP180 und/oder BP230 lassen sich bei allen BP Patienten zirkulierende Autoantikörper nachweisen (129, 130). Diese Testsysteme sind jedoch als „in house“-Assays nur in spezialisierten Laboren verfügbar (131). Die publizierten Sensitivitäten und vor allem Spezifitäten sind jedoch nicht bei allen Tests ausreichend, um in der Routinediagnostik eingesetzt werden zu können. Alternativ ist eine andere subepidermale blasenbildende Autoimmundermatose wie z. B. das Anti-p200/ Laminin γ 1-Pemphigoid oder eine Epidermolysis bullosa acquisita zu erwägen.

Mögliche weiterführende Diagnostik

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Bei positiver direkter IF und fehlender Reaktivität gegen BP180 NC16A und BP230 kann empfohlen werden, Westernblot- und/ oder ELISA-Untersuchungen zum Nachweis weiterer Autoantikörper durchzuführen, z. B. unter Verwendung anderer Domänen von BP180 und BP230 bzw. Laminin 332*, p200 Protein/ Laminin γ 1 oder Kollagen Typ VII*.	↑	Starker Konsens (100%)** (geprüft 2019)

* Ein kommerzielles Testsystem unter Verwendung von rekombinantem Laminin 332 (derzeit nur bei Euroimmun) sowie ein kommerzielles Testsystem unter Verwendung von rekombinantem Typ VII Kollagen stehen zur Verfügung (derzeit nur bei Euroimmun) (132-134).

**Keine erneute Abstimmung, da diese Empfehlung aus der alten Leitlinie übernommen wurde.

In dieser Situation sind weitere Untersuchungen möglich:

- Spaltung der Biopsie mittels 1M NaCl-Lösung: bei epidermaler Bindung von IgG/C3 kann ein BP diagnostiziert werden (s. oben).
- Komplementbindungstest (früher Herpes gestationis-Faktor-Test genannt; vor allem wird er für die Diagnostik des Pemphigoid gestationis verwendet): ein der indirekten IF auf humaner Spalthaut ähnlicher Test, aber statt IgG wird C3 Komplement detektiert. Bei etwa einem Drittel der in der konventionellen indirekten IF negativen BP-Seren ist dieser Test positiv (135).
- Indirekte IF auf humaner Spalthaut: Statt Detektion von Gesamt-IgG kann durch die sehr spezifische Detektion von IgG1- und IgG4-Antikörpern die Sensitivität der Untersuchung weiter gesteigert werden (136).
- Elektronenmikroskopie (läsional): bei Spaltbildung in der Lamina lucida kann ein BP diagnostiziert werden.
- Immunelektronenmikroskopie (periläsional): bei Ablagerung von Ig in der Lamina lucida kann ein BP diagnostiziert werden.

3.3.3 Erweiterte Diagnostik / Ursachensuche

Ursachensuche beim bullösen Pemphigoid

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es wird empfohlen, Dipeptidyl-Peptidasen-IV (DPP-IV) Inhibitoren auf andere Antidiabetika umzusetzen.	↑↑	Starker Konsens (100%) (neu 2019) Stimmhaltung: Patientenvertreter
Es kann erwogen werden, Spironolacton, Phenothiazine mit aliphatischer Seitenkette und Schleifendiuretika bei therapierefraktären Patienten oder zeitlichem Zusammenhang des Auftretens erster klinischer Läsionen/Pruritus und Einnahme dieser Medikamente ab- bzw. umzusetzen.	0	Starker Konsens (100%)* (geprüft 2019)

**Keine erneute Abstimmung, da diese Empfehlung aus der alten Leitlinie übernommen wurde.*

In zahlreichen Einzelfallberichten wurde über das zeitgleiche Auftreten von malignen Tumoren beim BP berichtet. In drei Studien mit mehr als 6.400 BP Patienten wurde jedoch nur eine schwache Assoziation mit Magenkarzinomen bei japanischen Patienten gefunden (137-139). Kürzlich wurde in einer Studie mit über 1.700 BP-Patienten und 10.000 alters- und geschlechtsgleichen Kontrollen eine klare

Assoziation mit hämatologischen Malignomen, v.a. Lymphomen und myeloischen Leukämien, beschrieben (140).

Ursachensuche beim bullösen Pemphigoid

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Eine Tumorsuche allein aufgrund der Diagnose eines bullösen Pemphigoids wird nicht empfohlen.	↓	Starker Konsens (100%)* (geprüft 2019)

**Keine erneute Abstimmung, da diese Empfehlung aus der alten Leitlinie übernommen wurde.*

3.3.4 Verlaufsaktivitätsdiagnostik

Kontrolle der Autoantikörperserumspiegel beim bullösen Pemphigoid

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es kann empfohlen werden, im Krankheitsverlauf Serumautoantikörper gegen BP180 NC16A (und bei Positivität im Ausgangsbefund auch gegen BP230) in Abhängigkeit von Änderungen des klinischen Bildes mittels ELISA zu bestimmen.	↑	Starker Konsens (100%)* (geprüft 2019)

**Keine erneute Abstimmung, da diese Empfehlung aus der alten Leitlinie übernommen wurde.*

Es konnte klar gezeigt werden, dass bei fast allen BP-Patienten die Krankheitsaktivität parallel zu der Höhe der Serumspiegel der anti-BP180 NC16A-Antikörper verläuft, nicht jedoch zu den Titern der indirekten IF auf Affenösophagusschnitten und humaner Spalthaut, die mit der anti-BP230 IgG-Reaktivität korrelieren (9, 108, 113, 114, 130, 141, 142). Die Datenlage zur Korrelation der Krankheitsaktivität mit dem Spiegel der anti-BP230-Serumantikörper ist uneinheitlich. Die meisten Untersuchungen konnten keinen klaren Zusammenhang nachweisen (118, 130, 143). Immunserologische Kontrollen der Autoantikörpertiter (BP180, BP230 IgG) sollten nicht häufiger als alle 2-3 Monate erfolgen, mit Ausnahme im Falle eines Rezidivs.

3.4 Therapie des Pemphigus vulgaris (PV) / foliaceus (PF)

3.4.1 Stadiengerechte Therapie

Allgemeine Therapieempfehlung bei Pemphigus vulgaris/ foliaceus

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Zur Behandlung des Pemphigus vulgaris / foliaceus wird eine systemische immunsuppressive/immunmodulierende Therapie in Kombination mit topischen antiseptischen Substanzen und ggf. topischen Kortikosteroiden empfohlen.	↑↑	Starker Konsens (100%)* (geprüft 2019)

Nur bei lokal begrenzter Manifestation und bei milder Intensität kann in Einzelfällen eine Monotherapie mit topischen Kortikosteroiden oder alternativ mit topischen Calcineurininhibitoren** erwogen werden.	0	Starker Konsens (100%)* (geprüft 2019)
---	---	--

*Keine erneute Abstimmung, da diese Empfehlung aus der alten Leitlinie übernommen wurde.

** off label

Einteilung des Pemphigus vulgaris / foliaceus nach Schweregrad

(1) Lokalisierter Pemphigus vulgaris / foliaceus

- $\leq 1\text{cm}^2$ Schleimhaut betroffen (nur bei PV)
- $\leq 1\%$ normale Haut betroffen
- Keine Schmerzen, keine signifikante Einschränkung der Lebensqualität

(2) Milder Pemphigus vulgaris / foliaceus

- PDAI Score ≤ 15

(3) Moderater und schwerer Pemphigus vulgaris / foliaceus

- PDAI Score > 15
- erhebliche Schmerzen und signifikante Einschränkung der Lebensqualität

Die Abgrenzung des milden Pemphigus vom moderaten und schweren Pemphigus beruht auf der Grenze zwischen den ersten und zweiten Quartilen des PDAI in einer großen multizentrischen prospektiven Studie mit 96 neu diagnostizierten PV- und PF-Patienten (23).

3.4.2 Systemische Induktionstherapie

Systemische Induktionstherapie bei mildem Pemphigus vulgaris / foliaceus

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Zur initialen Behandlung des Pemphigus vulgaris / foliaceus wird eine systemische Therapie mit Kortikosteroiden, in Abhängigkeit vom Schweregrad, vom Patientenalter sowie ggf. vorliegender Komorbiditäten mit einer Dosis von 1,0-1,5 mg/kg/d Prednisolonäquivalent empfohlen.	↑↑	Starker Konsens (100%)** (geprüft 2019)
Als Alternative zur täglichen oralen Kortikosteroidgabe kann eine i.v. Pulstherapie empfohlen werden (an drei aufeinanderfolgenden Tagen in der Regel je Tag z.B. Dexamethason 100mg (oder Prednisolonäquivalent 500–1000 mg) Intervalldauer initial 3–4 Wochen, im Verlauf 6–8 Wochen).	↑	Starker Konsens (100%) (modifiziert 2019) Stimmhaltung: Patientenvertreter

Falls die zu Beginn der Therapie gewählte Dosis innerhalb von 1-2 Wochen nicht ausreichend ist, um eine Kontrolle der Krankheitsaktivität* zu erreichen, kann eine höhere Kortikosteroiddosis (in der Regel bis zu 2 mg/kg/d Prednisolonäquivalent) empfohlen werden.	↑	Konsens (90%)** (geprüft 2019)
Es wird empfohlen, die initiale Kortikosteroiddosis im Verlauf befundadaptiert schrittweise zu reduzieren (siehe Konsolidierungstherapie).	↑↑	Konsens (90%)** (geprüft 2019)
Es wird empfohlen, die Kortikosteroide mit einem immunsuppressiven Agens zu kombinieren (siehe empfohlene Schemata zur Induktionstherapie): <ul style="list-style-type: none"> • Azathioprin (2.0-2,5 mg/kg/d bei normwertiger TPMT) • Mycophenolat mofetil*** (2 g/d) • Mycophenolsäure*** (1440 mg/d) • Dapson (bis 1,5 mg/kg/d; nur bei Pemphigus foliaceus) 	↑↑	Starker Konsens (100%) (modifiziert 2019) Stimmhaltung: Patientenvertreter-vertreter

* Kontrolle der Krankheitsaktivität: Keine neuen Läsionen und beginnende Abheilung bestehender Läsionen

**Keine erneute Abstimmung, da diese Empfehlung aus der alten Leitlinie übernommen wurde.

*** off label

Die Empfehlung zum Einsatz von Dapson beruht, neben den eigenen Erfahrungen einiger der Leitlinienautoren, auf einer Fallserie mit 9 Patienten und einem Dutzend Fallberichten einzelner Patienten mit Pemphigus foliaceus (144-146). In der Fallserie waren 5 Patienten nach 2 Wochen abgeheilt (147). In den Einzelfallbeschreibungen, in denen in ca. 70% der Patienten Dapson als Monotherapie gegeben wurde, wurde durchweg über ein gutes Ansprechen und/oder über eine Abheilung unter Dapson berichtet (144-146).

Systemische Induktionstherapie bei moderatem oder schwerem Pemphigus vulgaris / foliaceus

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Zur initialen Behandlung des moderaten oder schweren Pemphigus vulgaris / foliaceus wird eine systemische Therapie mit <ul style="list-style-type: none"> • Anti-CD20-Antikörper (z.B. Rituximab 2x 1g, Tag 0 und eine weitere Gabe an Tag 14-21) in Kombination mit 1,0 mg/kg Prednisolonäquivalent pro Tag • <i>oder</i> • eine systemische Therapie mit 1,0-1,5 mg/kg Prednisolonäquivalent pro Tag in Kombination mit <ul style="list-style-type: none"> • Azathioprin (2.0-2,5 mg/kg/d bei normwertiger TPMT) • Mycophenolat mofetil** (2 g/d) • Mycophenolsäure** (1440 mg/d) empfohlen.	↑↑	Starker Konsens (100%) (neu 2019) Stimmhaltung: Patientenvertreter
Eine Kombination von Anti-CD20-Antikörpern mit bis zu 1,0 mg/kg Prednisolonäquivalent in Kombination mit Azathioprin (2.0-2,5 mg/kg/d bei normwertiger TPMT), Mycophenolat mofetil** (2 g/d) oder Mycophenolsäure** (1440 mg/d) kann erwogen werden.	○	Starker Konsens (100%) (neu 2019) Stimmhaltung:

		Patienten- vertreter
Als Alternative zur täglichen oralen Kortikosteroidgabe wird eine i.v. Pulstherapie empfohlen (an drei aufeinanderfolgenden Tagen in der Regel je Tag z.B. Dexamethason 100mg (oder Prednisolonäquivalent 500–1000 mg) Intervalldauer initial 3–4 Wochen, im Verlauf 6–8 Wochen).	↑↑	Starker Konsens (100%) (modifiziert 2019) Stimmhaltung: Patienten- vertreter
Falls die zu Beginn der Therapie gewählte Dosis innerhalb von 1-2 Wochen nicht ausreichend ist, um eine Kontrolle der Krankheitsaktivität* zu erreichen, kann eine höhere Kortikosteroiddosis (in der Regel bis zu 2 mg/kg/d Prednisolonäquivalent) empfohlen werden.	↑	Starker Konsens (100%) (modifiziert 2019) Stimmhaltung: Patienten- vertreter
Es wird empfohlen, die initiale Kortikosteroiddosis im Verlauf befundadaptiert schrittweise zu reduzieren (siehe Konsolidierungstherapie).	↑↑	Starker Konsens (100%) (modifiziert 2019) Stimmhaltung: Patienten- vertreter atienten- vertreter)

* Kontrolle der Krankheitsaktivität: Keine neuen Läsionen und beginnende Abheilung bestehender Läsionen

** off label

Therapiealternativen

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es kann als weitere Alternative erwogen werden: Kombination systemischer Kortikosteroide (1,0-2,0 mg/kg/d) + Cyclophosphamid* (1-2 mg/kg/d)	O	Konsens (77%) (modifiziert 2019) Stimmhaltung: Patienten- vertreter
Es kann als weitere Alternative erwogen werden: <ul style="list-style-type: none"> Kombination systemischer Kortikosteroide (1,0-2,0 mg/kg/d) + Dapson* (bis 1,5 mg/kg/d bei normwertiger Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase) 	O	Mehrheitlicher Konsens (62%) (modifiziert 2019) Stimmhaltung: Patienten- vertreter

<p>Es kann als weitere Alternative erwogen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> Kombination systemischer Kortikosteroide (1,0-2,0 mg/kg/d) + MTX** (10-25 mg/1x/Woche) bzw. für Kinder 10-20 mg/m² Körperoberfläche/Woche p.o. oder s.c. 	○	<p>Starker Konsens (100%) (modifiziert 2019) Stimmhaltung: Patientenvertreter</p>
<p>Als Therapien bei Therapierefrakterität und besonders schweren Verläufen können empfohlen werden: Intravenöse Immunglobulintherapie (2 g/kg/Zyklus) in 4-6-wöchigen Abständen</p> <ul style="list-style-type: none"> Immunapherese täglich das 2-3-fache des Plasmavolumens pro Behandlung an 3-4 aufeinanderfolgenden Tagen (entspricht 1 Zyklus) alle 3-4 Wochen. <p>Als Therapien bei Therapierefrakterität können empfohlen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> intravenöse Immunglobulintherapie** (2 g/kg/Zyklus) in 4-6-wöchigen Abständen. 	↑	<p>Starker Konsens (100%) (modifiziert 2019) Stimmhaltung: Patientenvertreter</p>
<ul style="list-style-type: none"> Aufgrund der höheren Spezifität und der nicht erforderlichen Substitution von Plasmaproteinen soll die Immunapherese der Plasmapherese vorgezogen werden. 	↑↑	<p>Starker Konsens (100%) (modifiziert 2019) Stimmhaltung: Patientenvertreter</p>

* v. a. bei *Pemphigus foliaceus*

** off label

Die Intensität der Therapie des Pemphigus vulgaris / foliaceus orientiert sich prinzipiell am Schweregrad, der Akuität der Erkrankung und an den therapielevanten Komorbiditäten. Therapieziel der Induktionstherapie ist eine Kontrolle der Krankheitsaktivität definiert als Sistieren des Auftretens neuer Läsionen und beginnende Abheilung bestehender Läsionen. Für den Übergang zur Erhaltungstherapie sollten innerhalb einer zweiwöchigen Konsolidierungsphase keine neuen Läsionen auftreten und ca. 80% der anfänglichen Läsionen abgeheilt sein.

Rituximab, ein monoklonaler Anti-CD20-Antikörper, führt zur Depletion CD20-positiver B-Zellen aus dem peripheren Blut, die für etwa 6-12 Monate anhält. Rituximab wurde zuerst 2001 in die Behandlung des paraneoplastischen Pemphigus eingeführt und schon wenig später auch bei refraktären Patienten mit PV und PF eingesetzt (148-150). Über die klinische Effektivität von Rituximab bei Patienten mit schwerem Pemphigus wurde im Folgenden in verschiedenen Fallserien unter Anwendung unterschiedlicher Behandlungsprotokolle und adjuvanten Therapien berichtet (151-157). In zwei Meta-Analysen mit mehr als 500 mit Rituximab behandelten Pemphigus-Patienten wurde berichtet, dass eine komplette Remission bei 80-90% der Patienten erreicht werden konnte (158, 159).

In einer rezenten kontrollierten prospektiven Studie mit 90 neu diagnostizierten PV- und PF-Patienten konnte die Überlegenheit von Rituximab (2x1 g initial und 0,5 g nach 12 und 18 Monaten) in Kombination mit der kurzfristigen Gabe von Prednisolon (0,5-1,0 mg/kg/d für 3-6 Monate) im Vergleich zur Therapie mit Prednisolon alleine (1,0-1,5 mg/kg/d für 12-18 Monate) klar gezeigt werden (160). Während sich nach zwei Jahren in der Rituximab-Gruppe 89% der Patienten in kompletter Remission ohne Therapie befanden, waren es in der Prednisolon-Gruppe nur 34% ($p < 0,0001$). Zudem war im Rituximab-Arm die kumulative Prednisolon-Dosis 3-fach und die Zahl der schweren unerwünschten Ereignisse 2-fach niedriger im Vergleich zum Prednisolon-Arm ($p < 0,0001$ bzw. $p = 0,0084$) (160).

Schwere unerwünschte Ereignisse, meistens Infektionen, wurden in 4-10% der Patienten beobachtet, die mit Rituximab behandelt wurden. Die Mortalitätsrate lag zwischen 1,3 und 1,9% (3, 153, 156, 158, 159). In praktisch allen Fällen wurde Rituximab mit systemischen Kortikosteroiden und/oder weiteren Immunsuppressiva kombiniert. Bisher wurde bei keinem Pemphigus-Patienten über das Auftreten einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie berichtet, einer Erkrankung, die nach Rituximab-Gabe vor allem bei Patienten mit lymphoproliferativen Erkrankungen beschrieben wurde (161). Für die rheumatoide Arthritis wurde basierend auf ca. 350.000 Patienten das Risiko einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie nach Rituximab-Therapie auf 2,5 pro 100.000 Fälle berechnet (162).

Basierend auf den Studiendaten von Joly et al. (160) wurde Rituximab 2018 durch die FDA und 2019 durch die EMA für die Behandlung des moderaten und schweren Pemphigus zugelassen. Der Erstlinieneinsatz von Rituximab bei Patienten mit moderaten oder schweren Pemphigus wird von internationalen Experten empfohlen (163, 164).

Für die Immunsuppressiva Azathioprin, Mycophenolat mofetil, Mycophenolsäure, Methotrexat und Cyclophosphamid gibt es in einigen klinischen Studien Hinweise auf einen steroideinsparenden Effekt in der adjuvanten Gabe mit systemischen Kortikosteroiden beim Pemphigus vulgaris / foliaceus (165-173).

Eine aktuelle retrospektive Analyse zeigt, dass die initiale Prednisolondosis ($\leq 0,5$ mg/kg/d bzw. $\geq 1,0$ mg/kg/d) keine Auswirkung auf das prinzipielle Erreichen einer vollständigen klinischen Remission ohne immunsuppressive Therapie hat. Die mittlere Nachbeobachtungszeit in dieser Studie betrug 77 ± 64 Monate (174).

In einer kontrollierten prospektive japanischen Studie mit hochdosierten intravenösen Immunglobulinen (IVIg) bei 61 Pemphigus-Patienten konnte die Überlegenheit von 2 g/kg IVIg im Vergleich zu 1 g/kg IVIg und Gabe von Placebo gezeigt werden (175). In einem ungewöhnlichen Studiendesign wurde die klinische Wirkung an der Zeit bis zum Verlassen des Therapieprotokolls gemessen.

Eine kontrollierte prospektive Studie zur Wirkung und Effektivität der Immunapherese beim Pemphigus liegt noch nicht vor. Es gibt jedoch Hinweise aus monozentrischen Untersuchungen, dass eine adjuvante Immunadsorption zur raschen Absenkung der zirkulierenden Anti-Dsg-Antikörper führt und in schweren und/oder therapierefraktären Fällen wirksam sein kann (176-179).

Für den Einsatz topischer Kortikosteroide in der Behandlung des Pemphigus vulgaris / foliaceus gibt es keine Studiendaten; Calcineurininhibitoren können zur topischen Behandlung oraler/genitaler Erosionen erwogen werden (Tacrolimus 0,1%). Zur Vermeidung bakterieller Superinfektionen werden antibakterielle/antiseptische Behandlungen empfohlen (u.a. Fusidinsäure, Triclosan 1%, Octenidin).

Supportive Therapie

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Unterstützende Maßnahmen wie eine stadiengerechte Wundversorgung, antiseptische Behandlung, atraumatische Wundauflagen, analgesierende Mundspülungen bei Befall der Mundschleimhaut, eine adäquate Analgesie, ggf. Nahrungsergänzung bei schmerzhaften Erosionen der Mundhöhle und/oder des Hypopharynx und regelmäßige zahnärztliche Kontrollen werden empfohlen.	↑↑	Starker Konsens (100%)* (geprüft 2019)

**Keine erneute Abstimmung, da diese Empfehlung aus der alten Leitlinie übernommen wurde.*

3.4.3 Systemische Konsolidierungstherapie

Systemische Erhaltungstherapie bei Pemphigus vulgaris / foliaceus ohne Einsatz von Anti-CD20-Antikörpern

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Sobald eine Kontrolle der Krankheitsaktivität* erreicht ist, wird eine Reduktion der systemischen Kortikosteroide um ca. 25% in 7-14-tägigen Schritten empfohlen. Unterhalb von 20 mg/d Prednisonäquivalent wird eine langsamere Reduktion in 2-4-wöchigen Schritten empfohlen. Bei längerfristiger Therapie wird eine Dosierung der Kortikosteroide unterhalb der Cushingschwelle (7,5 mg/d Prednisolonäquivalent) empfohlen. Anschließend wird eine noch langsamere Reduktion der Kortikosteroide in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität empfohlen.	↑↑	Starker Konsens (100%)** (geprüft 2019)
Im Falle eines Rezidivs** kann eine Rückkehr zur zwei Schritte höheren systemischen Kortikosteroid-Dosis empfohlen werden und bei Kontrolle der Krankheitsaktivität innerhalb von 14 Tagen ein erneuter Beginn der Kortikosteroid-Reduktion.	↑	Starker Konsens (100%)** (geprüft 2019)
Falls keine Kontrolle der Krankheitsaktivität erreicht wird, kann eine Rückkehr zur initialen systemischen Kortikosteroid-Dosis empfohlen werden. Ggf. kann ein Wechsel des bereits eingesetzten immunsuppressiven Adjuvans empfohlen werden.	↑	Starker Konsens (100%)** (geprüft 2019)

Nach Beendigung der systemischen Kortikosteroid-Therapie kann eine Reduktion der adjuvanten immunsuppressiven Therapie bis zum Erreichen einer minimal notwendigen Erhaltungsdosis empfohlen werden. Nach längerer Komplettremission wird ein vollständiges Absetzen des adjuvanten Immunsuppressivums empfohlen.	↑	Starker Konsens (100%) ^{***} (geprüft 2019)
---	---	--

* Kontrolle der Krankheitsaktivität: Keine neuen Läsionen und Beginn Abheilung bestehender Läsionen

** Rezidiv: Auftreten von >3 neuen Läsionen (Blasen bzw. Erosionen) in einem Monat, die nicht spontan innerhalb von 1 Woche abheilen; bzw. erneute Progredienz bestehender Läsionen bei Patienten, die bereits eine Kontrolle der Krankheitsaktivität erreicht haben.

***Keine erneute Abstimmung, da diese Empfehlung aus der alten Leitlinie übernommen wurde.

Systemische Erhaltungstherapie bei Pemphigus vulgaris / foliaceus bei Einsatz von Anti-CD20-Antikörpern

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Bei kompletter Remission nach 6 Monaten wird ein Ausschleichen und Absetzen des Kortikosteroids innerhalb der nächsten Wochen empfohlen.	↑↑	Starker Konsens (100%) (neu 2019)
Im Falle eines Rezidives* nach kompletter Remission wird die erneute Gabe eines Anti-CD20-Antikörper (z.B. Rituximab 1 g) ggf. in Kombination mit systemischen Kortikosteroiden empfohlen.	↑↑	Starker Konsens (100%) (neu 2019)
Bei Therapieansprechen** aber keiner kompletten Remission nach 6 Monaten wird die erneute Gabe eines Anti-CD20-Antikörpers (z.B. Rituximab 1 g) empfohlen.	↑↑	Konsens (92%) (neu 2019) Stimmhaltung: 1 Experte
Eine Erhaltungstherapie mit einem Anti-CD20-Antikörper mit 500-1000 mg nach 6 und 12 Monaten kann erwogen werden.	o	Konsens (92%) (neu 2019) Stimmhaltung: 1 Experte

* Rezidiv: Auftreten von >3 neuen Läsionen (Blasen bzw. Erosionen) in einem Monat, die nicht spontan innerhalb von 1 Woche abheilen; bzw. erneute Progredienz bestehender Läsionen bei Patienten, die bereits eine Kontrolle der Krankheitsaktivität erreicht haben.

** Therapieansprechen: Reduktion des initialen PDAI um >50%

In der oben erwähnten rezenten kontrollierten prospektiven Studie mit 90 neu diagnostizierten PV- und PF-Patienten wurde Rituximab nach einer initialen Gabe von 2x1g in einer Dosierung von 500 mg nach 12 und 18 Monaten bei allen erneut gegeben. Die Dosis von 500 mg wurde ausschließlich deswegen gewählt, weil vom Sponsor nur insgesamt 3 g Rituximab pro Patient zur Verfügung gestellt wurden und eine zweimalige Gabe nach der initialen Dosis geplant war (160). In einer kleineren Studie und Fallserien wurde eine klinische Wirkung auch bei Gabe von 500 mg Rituximab beobachtet (180, 181), so dass eine Empfehlung zur Dosierung bei wiederholter Rituximab-Gabe derzeit nicht ausgesprochen werden kann.

Da sich in der kontrollierten prospektiven Studie von Joly et al. 8 der 11 Rezidive in der Rituximab-Gruppe zwischen den Monaten 6 und 12 ereigneten (160), wird die Durchführung einer Erhaltungstherapie bereits nach 6 und 12 Monaten empfohlen. Aufgrund des fehlenden Konsenses in der Literatur bleibt eine Hydrocortison-Substitution oder die Durchführung eines ACTH-Stimulationstests (Synacthen-Test) vor dem kompletten Ausschleichen einer langfristigen systemischen Kortikosteroidtherapie den einzelnen Zentren / behandelnden Ärzten überlassen (gegebenenfalls in Zusammenarbeit mit Endokrinologen vor Ort).

3.4.4 Patienteninformationen

Patienteninformationen

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es wird empfohlen, die Patienten mündlich und schriftlich über ihre Erkrankung zu informieren.*	↑↑	Starker Konsens (100%) (neu 2019)
Es wird empfohlen, die Patienten auf Selbsthilfegruppen z.B. <i>Pemphigus und Pemphigoid Selbsthilfe e.V.</i> (www.pemphigus-pemphigoid-selbsthilfe.de) und/oder <i>International Pemphigus and Pemphigoid Foundation</i> (www.pemphigus.org) hinzuweisen.	↑↑	Starker Konsens (100%) (neu 2019)

*Beispiel für Patienteninformation zu bullösem Pemphigoid und *Pemphigus vulgaris/ foliaceus* im Anhang

3.5 Therapie des bullösen Pemphigoides (BP)

3.5.1 Stadiengerechte Therapie

Stadiengerechte Therapieempfehlung bei bullösem Pemphigoid

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Bei einem milden BP wird eine topische Therapie mit Clobetasolpropionat empfohlen.	↑↑	Starker Konsens (100%)* (geprüft 2019)
Bei einem mittelschweren BP wird eine topische Therapie mit Clobetasolpropionat empfohlen, ggf. kann eine Kombination mit einer systemischen Therapie empfohlen werden.	↑↑ / ↑	Konsens (89%)* (geprüft 2019)
Bei einem schweren BP wird eine topische Therapie mit Clobetasolpropionat in der Regel in Kombination mit einer systemischen Therapie empfohlen.	↑↑	Starker Konsens (100%)* (geprüft 2019)

*Keine erneute Abstimmung, da diese Empfehlung aus der alten Leitlinie übernommen wurde.

Es existiert keine allgemein akzeptierte Einteilung des Schweregrades des bullösen Pemphigoids; die hier angegebene Gliederung in mild, mittelschwer und schwer gibt den Konsens der Leitliniengruppe wieder (Tabelle 2).

Tabelle 2: Einteilung des Schweregrades

mild	< 10% betroffene Körperoberfläche
mittelschwer	10-30% betroffene Körperoberfläche
schwer	> 30% betroffene Körperoberfläche

Bei lokalisiertem und moderatem BP hat sich topisches Clobetasol in einer täglichen Dosierung von 40 g (182) und 10-30 g als gleichwertig mit systemischem Prednisolon gezeigt, wobei weniger systemische Nebenwirkungen auftraten.

Eine wesentliche Einschränkung der topischen Behandlung ist die Praktikabilität; bei älteren BP Patienten ist eine zweimalige großflächige topische Anwendung pro Tag oft nicht durchführbar.

Für den Einsatz von Tacrolimus anstelle von topischen Kortikosteroiden gibt es lediglich Einzelfallberichte, die derzeit eine Therapieempfehlung nicht rechtfertigen.

Eine antiseptische Lokalthherapie zur Vermeidung von bakteriellen Superinfektionen der Erosionen, z. B. mit Chlorhexidin, Triclosan 1% oder Octenidin wird empfohlen; bei großflächigen Wunden sollten atraumatische Wundauflagen verwendet werden. Es wird empfohlen, große bzw. mechanisch beeinträchtigende Blasen steril zu punktieren unter Erhalt des Blasendachs, das einen zusätzlichen Infektionsschutz darstellt.

3.5.2 Systemische Induktionstherapie

Induktionstherapie beim bullösen Pemphigoid

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es wird eine Systemtherapie in der Regel mit initial 0,5 mg/kg/d (ggf. niedriger) Prednisolonäquivalent ggf. in Kombination mit einer immunsuppressiven/ immunmodulatorischen adjuvanten Therapie empfohlen.	↑↑	Starker Konsens (100%)* (geprüft 2019)
Folgende Medikamente können alternativ als Monotherapie oder adjuvante Therapie zur Kortikosteroidtherapie empfohlen werden: (in folgender alphabetische Reihenfolge, keine Wichtung):	↑	Starker Konsens zur Auswahl der Therapieoptionen (100%)

<ul style="list-style-type: none"> • Azathioprin: 2-2,5 mg/kg/d p.o. bei normwertiger TPMT-Aktivität (nur adjuvant) • Dapson: bis zu 1,5 mg/kg/d p.o. (adjuvant oder als systemische Monotherapie) • Doxycyclin** 200 mg/d p.o. als Monotherapie oder in Kombination mit Nicotinamid** (bis zu 2 g/d) p.o. (adjuvant oder als alleinige systemische Therapie) • Methotrexat**: (bis zu 20 mg/Woche; bei Kindern 10-20mg/m2/Woche) p.o. oder s.c. (adjuvant oder als systemische Monotherapie) • Mycophenolat mofetil**: (2 g/d; bei Kindern 15-30 mg/kg/d; max. Tagesdosis 2 g/d) oder Mycophenolsäure**: (1,44 g/d) p.o. (nur adjuvant) 		<p>(modifiziert 2019) Mehrheitliche Zustimmung zur alphabetischen Anordnung (54%) (modifiziert 2019) (die anderen Teilnehmer wünschten eine bevorzugte Nennung von Dapson und Doxycyclin oder enthielten sich) Stimmhaltungen: 3 Experten</p>
<p>Für Patienten, die durch die empfohlenen Induktionstherapien nicht in eine klinische Remission kommen, können die folgenden therapeutischen Optionen</p> <p>a) empfohlen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hochdosierte intravenöse Immunglobuline** (2g/kg/Zyklus; 4-6-wöchige Abstände) • Immunadsorption / Plasmapherese • Anti-CD20-Antikörper (z.B. Rituximab 2x 1g, Tag 0 und eine weitere Gabe an Tag 14-21) <p>b) erwogen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cyclophosphamid** (2 mg/kg/d p.o. oder 15-20 mg/kg i.v. in 4-wöchigen Intervallen) • Anti-IgE monoklonaler Antikörper**. 	<p>↑</p> <p>○</p>	<p>Starker Konsens (100%)* (geprüft 2019)</p> <p>Starker Konsens (100%)* (geprüft 2019)</p>

*Keine erneute Abstimmung, da diese Empfehlung aus der alten Leitlinie übernommen wurde.

** off label

Im Gegensatz zum Pemphigus zeigen initiale Dosierungen von > 1,0 mg/kg/d Prednisolonäquivalent beim BP wenig zusätzlichen Nutzen.

Die vorhandene Evidenz zur Wirksamkeit der Therapien des bullösen Pemphigoids ist begrenzt. Im Cochrane Review von Kirtschig et al. zeigte sich kein Unterschied in der Kontrolle der Erkrankung für Azathioprin in Kombination mit Prednison verglichen mit Prednison allein (eine Studie), für Prednisolon in Kombination mit Azathioprin verglichen mit Prednisolon in Kombination mit Plasmapherese (eine Studie), für Prednisolon in Kombination mit Mycophenolat mofetil bzw. in Kombination mit Azathioprin (eine Studie), sowie für Tetracycline in Kombination mit Nicotinamide verglichen mit Prednisolon (eine

Studie). (183). Eine nach Publikation des Cochrane Reviews publizierte Studie zeigte eine Nichtunterlegenheit von Doxycyclin gegenüber Prednisolon nach 6 Wochen (Endpunkt Anzahl der Patienten mit weniger als drei Blasen), wobei die Grenze einer Nichtunterlegenheit mit 37% sehr groß gewählt war. Es erfolgte eine Auswertung der Sicherheit nach 52 Wochen, die einen relevanten Vorteil von Doxycyclin gegenüber Prednisolon zeigte. (184). Für Dapson (1,5 mg/kg/d) versus Azathioprin (1,5-2,5 mg/kg/d) jeweils in Kombination mit Methylprednisolon (0,5 mg/kg/d) wurden die Zeit bis zum Therapieende (primärer Endpunkt) sowie die erforderliche Methylprednisolon-Dosis (sekundärer Endpunkt) untersucht (185). Der primäre Endpunkt wurde verfehlt, da nur sehr wenige Patienten (5 unter Azathioprin und 3 unter Dapson), dieses Ziel erreichten. Die kumulative Methylprednisolon-Dosis lag in der Dapson Gruppe niedriger als bei Azathioprin (p=0,06). Die Zahl der unerwünschten Ereignisse (18 im Azathioprin-Arm und 13 im Dapson-Arm) einschließlich der Todesfälle (3 in der Azathioprin- und 1 in der Dapson-Gruppe) unterschieden sich nicht signifikant. (185)

3.5.3 Systemische Konsolidierungstherapie

Systemische Erhaltungstherapie beim bullösen Pemphigoid

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Bei Patienten mit einer systemischen Kortikosteroidtherapie, die eine Krankheitskontrolle* erreichen, wird eine Reduktion der systemischen Kortikosteroide in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität um ca. 25% in 7-14-tägigen Schritten empfohlen. Unterhalb von 20 mg/d Prednisolonäquivalent wird eine langsamere Reduktion in 2-4-wöchigen Schritten empfohlen. Bei längerfristiger Therapie wird eine Dosierung der Kortikosteroide unterhalb der Cushingschwelle (7,5 mg/d Prednisolonäquivalent) empfohlen. Anschließend wird eine noch langsamere Reduktion der Kortikosteroide in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität empfohlen.	↑↑	Starker Konsens (100%)* ^{***} (geprüft 2019)
Im Falle eines Rezidives** kann zunächst eine Dosissteigerung um zwei Schritte und bei Kontrolle der Krankheitsaktivität innerhalb von 14 Tagen ein erneuter schrittweiser Beginn der Kortikosteroid-Reduktion empfohlen werden.	↑	Starker Konsens (100%)* ^{***} (geprüft 2019)
Falls unter der Reduktion der systemischen Kortikosteroide keine Krankheitsaktivität erreicht wird, kann eine Rückkehr zur initialen systemischen Kortikosteroid-Dosis empfohlen werden.	↑	Starker Konsens (100%)* ^{***} (geprüft 2019)
Alternativ kann auch eine adjuvante Therapie hinzugefügt werden bzw. ein Wechsel des bereits eingesetzten Adjuvans empfohlen werden.	↑	Starker Konsens (100%)* ^{***} (geprüft 2019)
Systemische Erhaltungstherapie bei BP bei Einsatz von Anti-CD20-Antikörpern (Rituximab): Bei kompletter Remission nach 3-6 Monaten kann ein Ausschleichen und Absetzen des Kortikosteroids innerhalb der folgenden Wochen empfohlen werden. Bei einem Rezidiv nach kompletter Remission	↑	Konsens (92%) (neu 2019) Stimmhaltung: 1 Experte

kann die erneute Gabe eines Anti-CD20-Antikörpers (z.B. Rituximab 1 g) empfohlen werden, ggf. in Kombination mit systemischen Kortikosteroiden.		
Bei Therapieansprechen* aber keiner kompletten Remission nach 6 Monaten kann die erneute Gabe eines Anti-CD20-Antikörpers (z.B. Rituximab 1 g) empfohlen werden.	↑	Konsens (92%) (neu 2019) Stimmhaltung: 1 Experte

* Kontrolle der Krankheitsaktivität: Keine neuen Läsionen und Beginn der Abheilung bestehender Läsionen

** Rezidiv: Auftreten von >3 neuen Läsionen im Monat (Blasen, Erosionen, ekzematöse Läsionen oder urtikarielle Papeln/Plaques) oder einer großen (> 10 Zentimeter) Läsion (ekzematöse Läsion, urtikarielle Papeln/Plaques) die nicht innerhalb von 1 Woche spontan abheilt/len; oder Progredienz bestehender Läsionen oder täglicher Juckreiz bei Patienten, die bereits eine Kontrolle der Krankheitsaktivität erreicht haben.

***Keine erneute Abstimmung, da diese Empfehlung aus der alten Leitlinie übernommen wurde.

Das BP zeigt häufig einen chronischen Krankheitsverlauf; die Patienten sollten bis zum Erreichen einer vollständigen klinischen Remission bzw. bis zur Beendigung der Therapie regelmäßig, d. h. in initial 14-tägigen Intervallen und im weiteren Verlauf entsprechend der klinischen Aktivität in 3- bis 6-monatigen Intervallen, untersucht werden.

Zielsetzungen der Konsolidierungstherapie: Kontrolle der Krankheitsaktivität, schnellst mögliches Ausschleichen von systemischen Kortikosteroiden und ggf. der adjuvanten Immunsuppressiva unter Vermeidung eines Rezidivs; regelmäßige Kontrolle bezüglich möglicher therapiebedingter Nebenwirkungen (klinisches Bild, Laboruntersuchungen).

Untersuchungsintervalle sollten in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität erfolgen; initial 14-tägig bis alle 3-6 Monate bei geringer Aktivität bzw. Remission.

3.5.4 Patienteninformationen

Patienteninformationen

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es wird empfohlen, die Patienten mündlich und schriftlich über ihre Erkrankung zu informieren.*	↑↑	Starker Konsens (100%) (neu 2019)
Es wird empfohlen, die Patienten auf Selbsthilfegruppen wie z.B. <i>Pemphigus und Pemphigoid Selbsthilfe e.V.</i> (www.pemphigus-pemphigoid-selbsthilfe.de) und/oder <i>International Pemphigus and Pemphigoid Foundation</i> (www.pemphigus.org) hinzuweisen.	↑↑	Starker Konsens (100%) (neu 2019)

*Beispiel für Patienteninformation zu bullösem Pemphigoid und *Pemphigus vulgaris/ foliaceus* im Anhang

3.6 Hinweise zur Anwendung und Monitoring der empfohlenen systemischen Therapien

Allgemeine Hinweise

Bei der Darstellung der Therapien wurde eine bewusste Beschränkung auf die aus der Sicht der Experten der Leitliniengruppe besonders relevanten Aspekte vorgenommen. Aspekte, die nicht speziell für eine bestimmte Intervention von Bedeutung sind, sondern der allgemeinen ärztlichen Sorgfaltspflicht entsprechen, wie das Prüfen von Unverträglichkeiten und Allergien gegenüber bestimmten Arzneimitteln, der Ausschluss von Gegenanzeigen, das Prüfen des Impfstatus vor Einleitung einer immunsuppressiven Therapie u.a., wurden nicht einzeln aufgeführt, sondern als Teil der ärztlichen Sorgfaltspflicht vorausgesetzt. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Angaben sowie unter Berücksichtigung der Produktinformationen der Hersteller zu überprüfen, ob die gegebene Empfehlung für Dosierungen oder Angabe von Gegenanzeigen, Arzneimittelinteraktion u. a. in der Leitlinie vollständig und aktuell sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.

Für die Anwendung von Anti-CD20-Antikörpern und IVIG sei auf die entsprechenden Einzeleitleitlinien (186, 187) verwiesen.

Ausschluss von Leber- und Nierenfunktionsstörungen, Malignomen bzw. chronischen Infektionen sowie weiterer Kontraindikationen: Für jeden Patienten müssen individuell angepasste Maßnahmen zu Diagnostik vor Einleitung einer immunsuppressiven Therapie entsprechend Alter, Risikogruppe und bekannten Vorerkrankungen ausgewählt werden. So sollte z.B. bei entsprechenden anamnestischen, klinischen oder laborchemischen Hinweisen auch eine HIV-Infektion, eine Virushepatitis, eine Tuberkulose und ein Diabetes mellitus ausgeschlossen werden, ohne dass dies jedoch generell für alle Patienten gefordert wird. Generell sollten UV-induzierte Schäden durch konsequenten textilen und chemischen und/oder physikalischen Lichtschutz vermieden werden, bei längerer Einnahme von Immunsuppressiva sollte auch eine regelmäßige, ggf. jährliche Kontrolle auf kutane Neoplasien erfolgen.

Vor Einleitung einer Systemtherapie wird die Überprüfung des aktuellen Impfstatus (STIKO-Empfehlungen) empfohlen. Sofern dies die klinische Situation erlaubt, wird empfohlen, sind bestehende Impflücken vor Einleitung einer Systemtherapie zu schließen.

Während der immunsuppressiven Systemtherapie können alle Totimpfstoffe problemlos verabreicht werden. Eventuell ist der Impferfolg etwas reduziert. Im Zweifelsfall sollte der Impftiter kontrolliert werden (protektive Titer für verschiedene Impfungen). Gegebenenfalls kann eine Boosterimpfung erfolgen.

Lebendimpfstoffe (v.a. MMR-, Varizellen-Impfung) dürfen nach den derzeitigen hier aufgeführten Empfehlungen (Pemphigus etc.) während der Systemtherapie (DMARDs, Biologicals) nicht eingesetzt werden. Wenn möglich, sollten noch ausstehende Lebendimpfungen rechtzeitig vor Beginn der Systemtherapie durchgeführt werden. Im Zweifelsfall sollte ein Kinderimmunologe hinzugezogen werden (188, 189).

3.6.1 Azathioprin

Azathioprin (190, 191) ist ein Prodrug, welches in mehreren enzymatisch katalysierten Schritten über 6-Mercaptopurin zu 6-Thioguanynucleotiden metabolisiert wird. Diese werden als Analoga von Guanin in die DNA eingebaut und induzieren Einzelstrangbrüche, Zellzyklusarrest und Apoptose, aber auch eine Modulation Rac-1- und NF- κ B-abhängiger Signaltransduktionswege. Als Folge werden u. a. Lymphozytenproliferation und Antikörpersynthese supprimiert.

6-Mercaptopurin wird neben dem Hauptstoffwechselweg auch durch die Xanthinoxidase zu einem inaktiven Metaboliten abgebaut. Darüber hinaus findet durch die Thiopurinmethyltransferase (TPMT) einerseits ein Abbau zu einem inaktiven Metaboliten und andererseits ein Abbau zu einem Metaboliten, der die Purin-*de novo*-Synthese hemmt und somit wirkverstärkend ist, statt.

Die Abbauprodukte werden überwiegend renal eliminiert. Einschränkungen der Kreatininclearance müssen auf die Notwendigkeit einer Dosisanpassung überprüft werden.

Inkorporation der Thioguanynucleotide in die DNA kann zu Myelotoxizität (Lymphopenie, Neutropenie), die zu Beginn noch reversibel sind, sowie Hepatotoxizität und Induktion von Tumoren (besonders Lymphomen) führen. Früh in der Behandlung kann eine Pankreatitis auftreten, die eine Kontraindikation für eine erneute Exposition darstellt.

Die Hemmung der Xanthinoxidase durch Allopurinol führt zu einem Shift zu aktiven Metaboliten und damit erhöhter Wirkung, aber auch zur (Myelo-)Toxizität. Eine gleichzeitige Gabe sollte daher vermieden werden. Alternativ kann eine Dosisanpassung von Azathioprin auf 25% erwogen werden.

Die Thiopurinmethyltransferase (TPMT) unterliegt genetischen Polymorphismen, die eine erniedrigte Enzymaktivität verursachen können und ca. 10% der europäischen Bevölkerung betreffen. Diese erklären die beobachtete quantitative Heterogenität der Metabolisierung von Azathioprin zu seinen aktiven Metaboliten ebenso wie die beobachteten Toxizitäten. Eine TPMT-Bestimmung vor Therapiebeginn kann zur Abschätzung der initial eingesetzten Dosis herangezogen werden, ersetzt jedoch nicht sorgfältige und frequente Laborkontrollen, die bei herabgesetzter TPMT-Aktivität häufig als Warnsignal eine Leukopenie zeigen können.

Häufig tritt eine gastrointestinale Unverträglichkeit und Hepatotoxizität auf, die sich unter Dosisreduktion evtl. bessert. Eine Pankreatitis (s. oben) sollte ausgeschlossen werden, da diese ein sofortiges Absetzen erfordert.

Da die aktiven Metaboliten mit einer langsamen Kinetik zu einem steady state level akkumulieren, der erst nach 4-5 Wochen einer konstanten Dosis erreicht wird, ist ein Wirkeintritt erst nach 8-12 Wochen dieser konstanten Dosis zu erwarten. Auch die frühe Toxizität kann erst nach 5-8 Wochen abschließend beurteilt werden.

Die Bestimmung der TMPT-Aktivität ist relativ aufwändig und nur in wenigen Laboren verfügbar. Es handelt sich um eine genetische Untersuchung, die der gesonderten Einwilligung durch den Patienten bedarf. Deletionen des Gens finden sich in Europa in 2-3% der Bevölkerung. In der rheumatologischen Literatur wird eher der pragmatische Weg einer niedrigen Einstiegsdosis von Azathioprin unter konsequenter Überprüfung der Leberfunktionsparameter und des Blutbildes beschrieben mit einer schrittweisen Dosissteigerung bis zu maximal 2,5 mg/kg Körpergewicht je nach Verträglichkeit bzw. Wirksamkeit. Aus häufig unbegründeter Vorsicht wird in vielen Fällen Azathioprin zu niedrig dosiert und ist daher ineffektiv.

Anwendungshinweise

Nicht alle Maßnahmen und Untersuchungen/Laboruntersuchungen sind für alle Patienten in jedem Fall erforderlich. Die Anamnese, Risikofaktoren und individuellen Gegebenheiten müssen berücksichtigt werden. Bei einigen Patienten sind je nach klinischer Situation zusätzliche Maßnahmen und Untersuchungen erforderlich. Siehe auch: Allgemeine Hinweise am Kapitelanfang.

Maßnahmen vor der Behandlung

Laborkontrollen siehe Tabelle 3

Bei entsprechenden anamnestischen, klinischen oder laborchemischen Hinweisen sollten zusätzlich eine HIV-Infektion bzw. eine Virushepatitis und Tuberkulose ausgeschlossen werden.

Ausschluss:

- Schwere Leberfunktionsstörungen
- Schwere Nierenfunktionsstörungen
- Blutbildstörungen
- akute und chronische Infektionen
- Schwangerschaft
- Malignome einschließlich kutaner Neoplasien
- Bekannte Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff bzw. Metaboliten

Prüfen:

- Begleitmedikation (siehe unten)

<ul style="list-style-type: none"> gastrointestinale Symptome <p>Ggf. Einleitung Kontrazeption Hinweis auf UV-Schutz</p> <p>Maßnahmen während der Therapie</p> <p>Laborkontrollen siehe Tabelle 3</p> <p>Ggf. Kontrazeption</p> <p>Hinweis auf UV-Schutz</p> <p>Prüfen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Begleitmedikation (siehe unten) Infekte gastrointestinale Symptome Malignome einschließlich kutaner Neoplasien <p>Maßnahme nach der Therapie</p> <p>Ggf. Fortsetzung Kontrazeption bis drei Monate nach Therapieende</p> <p>Prüfen auf Malignome einschließlich kutaner Neoplasien</p>
--

Tabelle 3: Laborkontrollen Azathioprin

Laborkontrollen	
Vor Therapie	Blutbild inkl. Differentialblutbild, GOT, GPT, GGT, ggf. AP, Kreatinin, Urinstatus Thiopurinmethyltransferase (TPMT)-Bestimmung* (funktioneller Test (bevorzugt) oder Genotypisierung)
Woche 1-4 und nach jeder Dosissteigerung*	Wöchentlich Blutbild inkl. Differentialblutbild, GOT, GPT, GGT, ggf. AP, Kreatinin, Urinstatus
Woche 5-8*	Alle 2 Wochen Blutbild inkl. Differentialblutbild, GOT, GPT, GGT, ggf. AP, Kreatinin, Urinstatus
Woche 9 und ff.*	Alle 1-3 Monate Blutbild inkl. Differentialblutbild, GOT, GPT, GGT, ggf. AP, Kreatinin, Urinstatus

* Bei normwertiger TPMT können die Kontrollintervalle auf 1 x / Monat verlängert werden. Auf die Bestimmung der TPMT kann bei engmaschigen Laborkontrollen in der Phase der Therapieeinleitung verzichtet werden.

Wechselwirkungen sind bekannt für Muskelrelaxantien, Suxamethonium, Sulfamethoxazol-Trimethoprim, Warfarin, 5-Aminosalizylaten, Methotrexat, Ribavirin, Allopurinol, Febuxostat und myelosuppressive Zytostatika (siehe auch Fachinformation).

3.6.2 Cyclophosphamid

Cyclophosphamid ist eine Stickstoff-Lost-Verbindung, die nach hepatischer Metabolisierung aktiv alkylierend, und damit DNA-kreuzvernetzend wirkt. Sie ist mutagen und teratogen. Während die Halbwertszeit der Muttersubstanz nur kurz ist (4-6,5 h), haben die Metabolite eine längere Halbwertszeit. Cyclophosphamid supprimiert B- und T-Lymphozytenantworten, wobei sich der Nadir (d. h. die maximale Verminderung) der Lymphozyten nach einer Pulstherapie nach 8-15 Tagen findet. Eine Rückkehr zu Vorwerten sollte nach 28 Tagen erreicht sein. Als Bolustherapie sind 3-6 Boli pro Zyklus, als Dauertherapie eine kontinuierliche Gabe von 6-112 Wochen üblich. Die aktiven Metabolite werden weitgehend unverändert renal elimiert. Sie sind blasentoxisch und können bei ungenügender Hydratation eine hämorrhagische Zystitis verursachen. Eine Trinkmenge >1,5 l sollte eingehalten werden. Die gleichzeitige Gabe von Uromitexan (MESNA, dosisadaptiert) ist bei höherer Dosierung und Pulstherapie dringend zu erwägen und kann bei oraler *low dose* Therapie erwogen werden. Eine bei Autoimmunerkrankungen häufigere MESNA-Allergie (Abnahme Thrombozyten, Haut- und Schleimhautreaktionen unterschiedlichen Schweregrades, Blepharitis, Tachypnoe) ist zu beachten. Der therapeutische Index von Cyclophosphamid ist niedrig. Es ist knochenmarkdepressiv und kann eine irreversible Panzytopenie induzieren, daher ist ein sorgfältiges Monitoring indiziert.

Unter Cyclophosphamidgabe können vermehrt Infekte auftreten, besonders unter paralleler Kortikosteroidgabe. Zugleich werden Zytopenien unter gleichzeitiger Kortikosteroidgabe jedoch seltener beobachtet. Ob dies an einer Demargination der Neutrophilen oder veränderter Metabolisierung liegt, ist nicht klar.

Unerwünschte Wirkungen sind dosisabhängig, wobei die Kardiotoxizität häufiger ab einer Gesamtdosis > 150 mg/kg beobachtet wird. Die angewendete Gesamtdosis pro Zyklus sollte deshalb sorgfältig dokumentiert und so niedrig wie möglich gehalten werden.

Toxische Nebenwirkungen inkludieren eine reversible Alopezie, Stomatitis, Hepatitis und Geschmacksstörungen. Eine seltene aber ernsthafte Nebenwirkung stellt das Schwartz-Bartter-Syndrom oder Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (*SIADH*) dar, die bei ungenügender Therapie durch eine pontine Medullolyse kompliziert werden kann. Natrium und Kalium sollten deshalb bei jeder Laborkontrolle mitbestimmt werden.

Darüberhinaus erhöht eine Cyclophosphamidtherapie das Risiko für Haut-, Blasen- und hämatopoietische Tumoren mindestens 2fach.

Cyclophosphamid hat irreversible Wirkungen auf die ovarielle Reserve und Fertilität sowie die Spermatogenese. Alle Frauen im gebärfähigen Alter sollten vor Cyclophosphamidtherapie deshalb einem reproduktionsmedizinisch erfahrenen Gynäkologen vorgestellt werden, um ein Assessment der

ovariellen Reserve vor Therapie durch Messung des anti-Müller-Hormons (AMH), eine GnRH-Therapie und eine Kryopreservation ebenso wie eine sichere Kontrazeption unter Therapie zu besprechen. Männer sollten ebenfalls auf die mögliche Infertilität hingewiesen und die Möglichkeit zur Kryopreservation der Spermien angeboten werden.

Nicht alle Maßnahmen und Untersuchungen/Laboruntersuchungen sind für alle Patienten in jedem Fall erforderlich. Die Anamnese, Risikofaktoren und individuellen Gegebenheiten müssen berücksichtigt werden. Bei einigen Patienten sind je nach klinischer Situation zusätzliche Maßnahmen und Untersuchungen erforderlich. Siehe auch: Allgemeine Hinweise am Kapitelanfang.

Maßnahmen vor der Behandlung

Laborkontrollen siehe Tabelle 4

Bei entsprechenden anamnestischen, klinischen oder laborchemischen Hinweisen sollte zusätzlich eine HIV Infektion bzw. eine Virushepatitis und Tuberkulose ausgeschlossen werden.

Ausschluss:

- Schwere Leberfunktionsstörungen
- Schwere Nierenfunktionsstörungen
- Blutbildstörungen (Lympho- oder Granulozytopenie)
- Akute und chronische Infektionen
- Malignome einschließlich kutaner Neoplasien
- Schwangerschaft
- Strukturelle Herzerkrankung
- Blasenentzündung (Zystitis)
- Harnabflussbehinderungen
- Bekannte Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Cycophosphamid bzw. Metaboliten

Prüfen:

- Begleitmedikation (siehe unten)
- Beratung zu möglicher Infertilität für Männer und Frauen
- Bei Männern mit Kinderwunsch Sperma-Kryokonservierung erwägen, bei Frauen anti-MH, Gn-RH-Therapie (siehe Hintergrundtext) erwägen
- Ggf. Einleitung Kontrazeption

Maßnahmen während der Therapie

Laborkontrollen siehe Tabelle 4

Prüfen:

- Begleitmedikation (siehe unten)
- Infekte, Pneumonie, Pneumonitis, Zystitis, Malignome, Begleitmedikation, Alopezie, Geschmacksstörung, Schwindel

<p>Kontrazeption</p> <p>Eine Trinkmenge >1,5l/d sollte eingehalten werden.</p> <p>Die gleichzeitige Gabe von Uromitexan (MESNA, dosisadaptiert) kann bei höherer Dosierung und Pulstherapie empfohlen und kann auch bei oraler low dose Therapie erwogen werden</p> <p>Maßnahme nach der Therapie</p> <p>Ausschluss Malignome einschließlich kutaner Neoplasien</p> <p>Kontrolle Zystitis (Urin-Status wg. erhöhten Risikos für ein Blasenkarzinom ab Kumulativdosis von 30-60g: bis 12 Jahre nach Therapie-Ende alle 6 Monate)</p> <p>Kontrolle Pneumonie/Pneumonitis bis 3-6 Monate nach Ende der Therapie</p> <p>Kontrazeption bis 6 Monate nach Therapieende</p>
--

Tabelle 4: Laborkontrollen Cyclophosphamid

	Laborkontrollen
Vor Therapie	Blutbild inkl. Differentialblutbild, GOT, GPT, GGT, Kreatinin, Urinstatus, Elektrolyte (Natrium, Kalium)
Woche 1-4	Wöchentlich Blutbild inkl. Differentialblutbild, GOT, GPT, GGT, Kreatinin, Urinstatus, Elektrolyte (Natrium, Kalium) Klinisch: Ausschluss Infekte, Alopezie, Geschmacksstörung, Schwindel
Ab Woche 5	Alle 2-4 Wochen Blutbild inkl. Differentialblutbild, GOT, GPT, GGT, Kreatinin, Urinstatus, Elektrolyte (Natrium, Kalium)

Besondere Vorsicht ist geboten bei der Kombination mit Insulin und oralen Antidiabetika, Allopurinol, Phenobarbital, myelotoxischen/-suppressiven und kardiotoxischen Substanzen.

Ggf. Prophylaxe einer Zystitis mit Uromitexan (MESNA) bei hochdosierter Bolustherapie.

Bei älteren Patienten mit blasenbildenden Erkrankungen ist oft eine Therapie mit einer Tagesdosis von 50 mg 1x/d mit Trinkmenge >1,5 l und bei Verträglichkeit (keine Exantheme) sowie bei Gabe von Uromitexan 400 mg 1x/d morgens wirksam und ausreichend. Für ein Jahr durchgeführt wird eine Gesamtmenge von nur 18,25 g erreicht. Unter dieser Therapie treten häufiger Geschmacksstörungen auf, die durch gleichzeitige Gabe von Zink (Zinkaminosäureverbindungen) gemindert werden können. Auch bei niedriger Dosierung sollen die oben genannten Caveats und Kontrolluntersuchungen aufgrund des häufig hohen Alters der Patienten unbedingt beachtet werden.

3.6.3 Mycophenolat mofetil, Mycophenolsäure

Mycophenolat mofetil (MMF) ist ein Ester der Mycophenolsäure und wurde ursprünglich wegen seiner antibakteriellen, antimykotischen und antiviralen Aktivität entdeckt und entwickelt, mittlerweile steht jedoch klinisch seine immunsuppressive Wirkung im Vordergrund. Mycophenolsäure hemmt kompetitiv und reversibel die Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase, die in T- und B-Lymphozyten ein Schlüsselenzym der Purinsynthese darstellt, und führt damit zu einer verminderten T-Zell-Funktion sowie verminderten Antikörper-Produktion. Üblicherweise wird MMF in einer Dosierung von 2 g/d eingesetzt, wobei die Wirksamkeit verzögert erst nach 8-12 Wochen ihr Maximum erreicht. Probleme der Verträglichkeit beziehen sich vornehmlich auf den Gastrointestinaltrakt und das hämatopoetische System, wobei Durchfall und Erbrechen oder Leukopenien therapielimitierend sein können. Bei längerer Anwendung zeigt sich aufgrund einer verminderten Tumorabwehr eine erhöhte Malignomrate insbesondere von Lymphomen und kutanen Neoplasien. Eine Dosisanpassung ist bei Nierenfunktionsstörungen und Leberinsuffizienz in der Regel nicht erforderlich, jedoch sollte eine Tagesdosis von MMF 2 g nicht überschritten werden. Mycophenolat-Natrium (Myfortic®) ist nach den vorliegenden Untersuchungen außerhalb der Dermatologie gastrointestinal besser verträglich als Mycophenolat mofetil (CellCept®). MMF ist für die akute Transplantatabstoßung nach allogener Nierentransplantation bei Erwachsenen zugelassen. Sein Einsatz bei autoimmunbullösen Dermatosen erfolgt daher *off-label*. Entsprechende Studien liegen allerdings nur für Mycophenolat mofetil vor.

Anwendungshinweise

Nicht alle Maßnahmen und Untersuchungen/Laboruntersuchungen sind für alle Patienten in jedem Fall erforderlich. Die Anamnese, Risikofaktoren und individuellen Gegebenheiten müssen berücksichtigt werden. Bei einigen Patienten sind je nach klinischer Situation zusätzliche Maßnahmen und Untersuchungen erforderlich. Siehe auch: Allgemeine Hinweise am Kapitelanfang.

Maßnahmen vor der Behandlung

Laborkontrollen siehe Tabelle 5

Bei entsprechenden anamnestischen, klinischen oder laborchemischen Hinweisen sollte zusätzlich eine HIV Infektion bzw. eine Virushepatitis und Tuberkulose ausgeschlossen werden.

Ausschluss:

- Schwere Leberfunktionsstörungen*
- Schwere Nierenfunktionsstörungen**
- Blutbildstörungen (Lympho- oder Granulozytopenie)
- akute und chronische Infektionen
- Schwangerschaft
- Malignome einschließlich kutaner Neoplasien
- Bekannte Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Mycophenolat mofetil

Prüfen:

- Begleitmedikation (siehe unten)

Einleitung Kontrazeption bei gebärfähigen Frauen

Maßnahmen während der Therapie

Laborkontrollen siehe Tabelle 5

Therapieabbruch oder Dosisreduktion bei <3.000 Leukozyten/ μ l

Kontrazeption

Prüfen:

- Begleitmedikation (siehe unten)
- Infekte
- Malignome einschließlich kutaner Neoplasien

Maßnahme nach der Therapie

Kontrazeption bis 6 Wochen nach Therapieende

Ausschluss Malignome einschließlich kutaner Neoplasien

**Laut Fachinformation kein formaler Ausschluss.*

***Laut Fachinformation ist eine Dosisanpassung möglich.*

Tabelle 5: Laborkontrollen Mycophenolat mofetil, Mycophenolsäure

	Laborkontrollen
Vor Therapie	Blutbild inkl. Differentialblutbild, Leberfunktionsparameter (GOT, GPT, GGT), Nierenfunktionsparameter (Kreatinin, Harnstoff)
Woche 4-12	Alle 1-2 Wochen Blutbild inkl. Differentialblutbild, GOT, GPT, GGT, Kreatinin, Harnstoff
Ab Woche 13	Monatlich Blutbild, GOT, GPT, GGT, Kreatinin, Harnstoff

Hinsichtlich einer Medikamenteninteraktion können orale Antazida die Resorption von MMF hemmen und Pharmaka wie Aciclovir und Ganciclovir, die renal-tubulär ausgeschieden werden, wechselseitig die Konzentrationsspiegel beeinflussen. Durch Beeinflussung des enterohepatischen Kreislaufes kann Cholestyramin die Mycophenolsäure-Konzentration beeinflussen. Während die Pharmakokinetik von Ciclosporin nicht beeinflusst wird, können die pharmakodynamischen Eigenschaften von Tacrolimus verstärkt werden (siehe auch Fachinformation).

3.6.4 Methotrexat

Methotrexat (MTX) hemmt als Antagonist der Dihydrofolatreduktase die Umwandlung von Dihydrofolsäure im Tetrahydrofolsäure. Damit greift es in die Purinsynthese und den DNA-Stoffwechsel

ein und führt in der Folge zu einer Hemmung der Proteinsynthese. Es ist seit 1971 für die Therapie der Psoriasis vulgaris zugelassen und seine Wirksamkeit ist in jüngeren klinischen Studien belegt. Für autoimmunbullöse Dermatosen liegen kontrollierte Studien jedoch nicht vor, allenfalls klinische Fallsammlungen und Erfahrungsberichte. Wie bei anderen entzündlichen Erkrankungen ist der Wirkmechanismus bei autoimmunbullöse Dermatosen nur bedingt bekannt, vermutlich bei den verschiedenen Erkrankungen auch unterschiedlich und beruht möglicherweise auf der Hemmung inflammatorischer Zellen, insbesondere neutrophiler Granulozyten.

Die jüngsten Daten bei der Psoriasis und anderen entzündlichen Erkrankungen sprechen hinsichtlich einer besseren Resorption und Wirksamkeit sowie Verträglichkeit für eine subkutane Applikation. Sichere Angaben zu einer maximalen kumulativen Dosis liegen nicht vor. Ab einer Gesamtdosis von 1 g sollten engmaschigere hepatologische Untersuchungen alle sechs Monate durchgeführt werden unter Einsatz ultrasonographischer, ggf. elastographischer Verfahren, die jedoch noch nicht allgemein verfügbar sind. Neben einer Kontrolle der Leberfunktionsparameter kann die sequentielle Bestimmung des Prokollagen-III-Peptides empfohlen werden. Die Gabe von 5-10 mg Folsäure am Folgetag kann die Verträglichkeit von Methotrexat verbessern.

Anwendungshinweise

Nicht alle Maßnahmen und Untersuchungen/Laboruntersuchungen sind für alle Patienten in jedem Fall erforderlich. Die Anamnese, Risikofaktoren und individuellen Gegebenheiten müssen berücksichtigt werden. Bei einigen Patienten sind je nach klinischer Situation zusätzliche Maßnahmen und Untersuchungen erforderlich. Siehe auch: Allgemeine Hinweise am Kapitelanfang.

Maßnahmen vor der Behandlung

Laborkontrollen siehe Tabelle 6

Bei entsprechenden anamnestischen, klinischen oder laborchemischen Hinweisen sollten zusätzlich eine HIV-Infektion bzw. eine Virushepatitis und Tuberkulose ausgeschlossen werden.

Ausschluss:

- Schwere Leberfunktionsstörungen
- Schwere Nierenfunktionsstörungen
- Blutbildstörungen (Lympho- oder Granulopenie, Anämie)
- akute und chronische Infektionen (z.B. Tuberkulose)
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Aktueller Kinderwunsch
- Inadäquate Kontrazeption
- Malignome
- Aktives Ulcus pepticum
- Bekannte Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Methotrexat (z.B. Lungentoxizität)

Prüfen:

- Begleitmedikation (siehe unten)
- Zuverlässige Kontrazeption
- Röntgen-Thorax
- Oberbauch-Sonographie

Maßnahmen während der Therapie

Laborkontrollen siehe Tabelle 6

Kontrazeption

Subkutane Applikation erwägen, insbesondere bei gastrointestinalen Beschwerden

Ggf. Einnahme 5-10 mg Folsäure am Folgetag

Dosisanpassung an Nierenfunktion (Dosisreduktion) bei Kreatininclearance < 50 ml/min

Prüfen:

- Begleitmedikation (siehe unten)

Maßnahme nach der Therapie

Kontrazeption bei Frauen und Männern bis 3 Monate nach Therapieende

Tabelle 6: Laborkontrollen Methotrexat

	Laborkontrollen
Vor Therapie	Blutbild inkl. Differentialblutbild, Leberfunktionsparameter (GOT, GPT, GGT), Nierenfunktionsparameter (Kreatinin, Harnstoff, Kreatinin-Clearance), Urinstatus optional Prokollagen-III-Peptid
Woche 1-4	Wöchentlich Blutbild inkl. Differentialblutbild, Leberfunktionsparameter, Kreatinin, Harnstoff, Urinstatus
Woche 5-12	Alle 4 Wochen Blutbild inkl. Differentialblutbild, Leberfunktionsparameter, Kreatinin, Harnstoff
Ab Woche 13	Alle 2-3 Monate Blutbild inkl. Differentialblutbild, Leberfunktionsparameter, Kreatinin, Harnstoff Optional Prokollagen-III-Peptid alle 3-6 Monate (nur als sequentielle Mehrfachbestimmung sinnvoll)

Medikamenteninteraktion insbesondere bei Kombination mit Barbituraten, Phenytoin, NSAID, Sulfonamiden beachten (siehe auch Fachinformation).

3.6.5 Dapson

Diaminodisulfon (Dapson) ist ein synthetisches Sulfon, das seit Anfang des 20. Jahrhunderts verfügbar ist und neben seiner antimikrobiellen Aktivität antiinflammatorisch wirkt. In vitro wurden dabei Effekte auf verschiedene Effektorzellen, deren metabolische, chemotaktische und migratorische Aktivitäten, die Expression von Adhäsionsmolekülen, und die Wirkung auf Mediatoren und Zytokine sowie, intrazytoplasmatische metabolische Wege nachgewiesen. Interessanterweise zeigt die Substanz auch zentralnervöse Effekte, indem apoplektische Insulte, Glioblastome und Epilepsie positiv beeinflusst werden. In der Dermatologie wird Dapson besonders bei neutrophilen- und eosinophilen-dominierten Erkrankungen, unter anderem dem bullösen Pemphigoid, der linearen IgA-Dermatose und der Epidermolysis bullosa acquisita, eingesetzt (106-108). Die differentiellen Wirkmechanismen sind allerdings nicht im Detail geklärt. Klinische Studien sind nur eingeschränkt verfügbar. Ein fast obligater Abfall des Hämoglobins um 1 mg% ist tolerabel, bei niedrigen Ausgangswerten des Hämoglobins oder stärkerem Abfall unter der Therapie jedoch kritisch. Auch eine Methämoglobinbildung ist obligat und kann ggf. als Parameter einer konsequenten Einnahme bestimmt werden. MetHb-Spiegel bis maximal 3-5 % sind abhängig von der subjektiven Symptomatik tolerabel. Das seltene Dapson-Hypersensitivitäts-Syndrom, das klinisch einer Mononukleose ähnlich ist, wie auch Agranulozytosen sollten rechtzeitig erkannt werden und zum sofortigen Absetzen des Medikamentes führen.

Anwendungshinweise

Nicht alle Maßnahmen und Untersuchungen/Laboruntersuchungen sind für alle Patienten in jedem Fall erforderlich. Die Anamnese, Risikofaktoren und individuellen Gegebenheiten müssen berücksichtigt werden. Bei einigen Patienten sind je nach klinischer Situation zusätzliche Maßnahmen und Untersuchungen erforderlich. Siehe auch: Allgemeine Hinweise am Kapitelanfang.

Maßnahmen vor der Behandlung

Laborkontrollen siehe Tabelle 7

Glucose-6-Phospha-Dehydrogenase (Enzymaktivität, alternativ Genotypisierung)

Ausschluss:

- Schwere Leberfunktionsstörungen
- Schwere Nierenfunktionsstörungen*
- Blutbildstörungen (Anämie)
- Bekannte Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Dapson und /oder Sulfonamide

Anamnestisch:

- Nikotinabusus (Met-Hb Bildung)

<ul style="list-style-type: none"> • Konsum von nitrathaltigem Brunnenwasser in ländlichen Regionen <p>Prüfen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Begleitmedikation (siehe unten) <p>Maßnahmen während der Therapie</p> <p>Laborkontrollen siehe Tabelle 7</p> <p>Bei relevantem Hb-Abfall, Neutropenie, Agranulocytose und ausgeprägter Met-Hb-Bildung Therapieabbruch/Dosisreduktion</p> <p>Prüfen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Begleitmedikation (siehe unten) • Cyanose, Kurzatmigkeit, Pneumonitis, Dapson-Hypersensitivitäts-Syndrom <p>Maßnahme nach der Therapie</p> <p>Ggf. Kontrolle Blutbild 2-4 Wochen nach Therapieende</p>

**Laut Fachinformation kein formaler Ausschluss.*

Tabelle 7: Laborkontrollen Dapson

	Laborkontrollen
Vor Therapie	Blutbild inkl. Differentialblutbild, Leberfunktionsparameter (GOT, GPT, GGT), Nierenfunktionsparameter (Kreatinin, Harnstoff), Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase, Met-Hb
Woche 1-4	Wöchentlich Blutbild inkl. Differentialblutbild, Leberfunktionsparameter (GOT, GPT, GGT), Nierenfunktionsparameter (Kreatinin, Harnstoff), ggf. Met-Hb, ggf. Retikulozyten
Woche 5-12	Alle 2 Wochen Blutbild inkl. Differentialblutbild, ggf. Leberfunktionsparameter (GOT, GPT, GGT), Nierenfunktionsparameter (Kreatinin, Harnstoff), ggf. Met-Hb, ggf. Retikulozyten
Ab Woche 13 bis Monat 12	Alle 1-3 Monate Blutbild inkl. Differentialblutbil, Leberfunktionsparameter (GOT, GPT, GGT), Nierenfunktionsparameter (Kreatinin, Harnstoff), ggf. Met-Hb, ggf. Retikulozyten
Ab Monat 13	Alle 12-24 Wochen Blutbild inkl. Differentialblutbild, Leberfunktionsparameter (GOT, GPT, GGT), Nierenfunktionsparameter (Kreatinin, Harnstoff), ggf. Met-Hb

Zu Medikamenteninteraktion siehe Fachinformation.

4 Informationen zu dieser Leitlinie

Projektdaten

Tabelle 8: Projektdaten - Übersicht

Titel der Leitlinie:	Diagnostik und Therapie des Pemphigus vulgaris / foliaceus und des bullösen Pemphigoids
Art der Anmeldung:	<input type="checkbox"/> neue Leitlinie <input type="checkbox"/> Upgrade oder <input checked="" type="checkbox"/> Update von AWMF-Register-Nr.: 013-071
Geplante Klasse:	<input type="checkbox"/> S1 <input type="checkbox"/> S2e <input type="checkbox"/> S2k <input type="checkbox"/> S3
Anmeldedatum:	29.10.2018
Geplante Fertigstellung (Monat/Jahr):	09/2019
Gründe für die Themenwahl:	Update einer S2k-Leitlinie von 2014, deren Gültigkeit am 10.07.2018 nach inhaltlicher Überprüfung durch das Leitliniensekretariat bis zum 17.11.2019 verlängert wurde. Wegen der niedrigen Prävalenz der Pemphigus- und Pemphigoid-Erkrankungen besteht immer das Risiko einer Unter- bzw. Überdiagnostizierung. Die Leitlinie soll niedergelassenen und in der Klinik tätigen Hautärzten sowie anderen Fachärzten (HNO, Gynäkologen) bei der Entscheidung helfen, welche Untersuchung zu welchem Zeitpunkt oder bei besonderen Fragestellungen sinnvoll sind. Es soll ein strukturierteres Vorgehen bei der Diagnostik und Behandlung des PV/PF und BP gefördert werden.
Zielorientierung der Leitlinie:	Ziel der Leitlinie ist es, Dermatologen in der Praxis und Klinik eine akzeptierte, konsensbasierte Entscheidungshilfe für die Auswahl sowie Durchführung einer geeigneten und suffizienten Therapie für Patienten mit Pemphigus vulgaris / foliaceus und bullösem Pemphigoid zur Verfügung zu stellen.
Verbindung zu vorhandenen Leitlinien:	AWMF-Register-Nr. angeben: 013-071
Anmelder (Person):	Prof. Dr. Alexander Nast
Anmeldende Fachgesellschaft(en):	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
Beteiligung weiterer AWMF-Fachgesellschaften:	Berufsverband der Deutschen Dermatologen e.V. (BVDD)
Beteiligung weiterer Fachgesellschaften oder Organisationen:	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)
Ansprechpartner (Leitliniensekretariat):	Martin Dittmann Campus Charité Mitte Charitéplatz 1 10117 Berlin
Leitlinienkoordination (Name):	Prof. Dr. Margitta Worm
Versorgungsbereich	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ambulant/stationär/teilstationär ▪ Diagnostik, Therapie ▪ spezialisierte aber auch primärärztliche Versorgung

Patientenzielgruppe	Patienteninnen und Patienten mit Pemphigus vulgaris / foliaceus und bullösem Pemphigoid.
Adressaten der Leitlinie (Anwenderzielgruppe):	Dermatologen in Klinik und Praxis, Kinder- und Jugendmediziner in Klinik und Praxis
Geplante Methodik (Art der <i>evidence</i> -Basierung, Art der Konsensusfindung):	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nominaler Gruppenprozess ▪ Diskussion und Verabschiedung der Empfehlungen im Rahmen strukturierter Konsensuskonferenzen ▪ Methodische Betreuung dEBM, Moderation Online-Konsensuskonferenz durch AWMF Leitlinienberater
Ergänzende Informationen zum Projekt (vorhanden ja/nein, wenn ja: wo?):	Nein

Expertenkommission und Methodengruppe

Herausgeber

Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)

Robert-Koch-Platz 7

10115 Berlin

www.derma.de

Berufsverband der Deutschen Dermatologen e. V. (BVDD)

Robert-Koch-Platz 7

10115 Berlin

www.bvdd.de

Federführende Fachgesellschaft(en)

Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)

Berufsverband Der Deutschen Dermatologen e.V. (BVDD)

Besonderer Hinweis

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit bzw. der Erhaltung des Leseflusses wird in dem vorliegenden Text hinsichtlich der Bezeichnung für Personen oder Personengruppen nur die männliche Form verwendet.

Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Die Erkenntnisse nehmen beständig zu. Bei der Erstellung der Leitlinie wurde größte Sorgfalt darauf verwandt, dass die Angaben dem aktuellen Wissenstand bei Fertigstellung der Leitlinie entsprechen. Der Benutzer wird dazu aufgefordert, sich über neue Erkenntnisse nach Publikation der Leitlinie ständig selbst zu informieren.

Autoren dieser Leitlinie

Koordination, Methodik

Prof. Dr. med. Margitta Worm, Klinik für Dermatologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin

Prof. Dr. med. Alexander Nast, Division of Evidence Based Medicine (dEBM), Klinik für Dermatologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin

Miriam Zidane, Division of Evidence Based Medicine (dEBM), Klinik für Dermatologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin

Beteiligte Organisationen

Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)

Berufsverband der Deutschen Dermatologen e. V. (BVDD)

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)

Mitglieder der Leitliniengruppe

Tabelle 9 zeigt eine Übersicht über die an der Entwicklung der vorliegenden Leitlinie Beteiligten¹ einschließlich der Rolle in der Leitlinienentwicklung, der benennenden Fachgesellschaft und der Fachrichtung bzw. Institution. Interessenkonflikterklärungen der Leitlinienmitglieder sind im Anhang aufgeführt.

Tabelle 9: Mitglieder der Expertenkommission und Methodengruppe

Vertreter	Funktion, Institut und Ort	Fachgesellschaft (* stimmberechtigt)
<i>Expertenkommission</i>	Eming, PD Dr. med. Rüdiger	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)*
	Goebeler, Prof. Dr. med. Matthias	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)*
	Hertl, Prof. Dr. med. Michael	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)*
	Hofmann, PD Dr. med. Silke	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)*
	Hunzelmann, Prof. Dr. med. Nicolas	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)*
	Kern, Dr. med. Dr. rer. nat. Johannes Steffen	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)*
	Kramer, Dr. med. Harald	Berufsverband der deutschen Dermatologen e. V. (BVDD)*

¹ Allgemeine Personenbezeichnungen werden im folgenden Text aus Gründen der besseren Lesbarkeit bevorzugt in geschlechtsneutraler Form oder ansonsten in der männlichen Form verwendet, dies schließt jedoch alle Geschlechter ein.

	Orzechowski, PD Dr. med. Hans-Dieter	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)*
	Pfeiffer, PD Dr. med. Christiane	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)*
	Sárdy, Dr. dr. med. Miklós	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)*
	Schmidt, Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Enno	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)*
	Schuster, Prof. Dr. med. Volker	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ)*
	Sitaru, Prof. Dr. med. Dr. Cassian	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)*
	Sticherling, Prof. Dr. Med. Michael	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)*
	Worm, Prof. Dr. med. Margitta	Vorsitzende der Subkommission „Immundermatosen“ der Kommission für Qualitätssicherung in der Dermatologie Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)*
	Zillikens, Prof. Dr. med. Detlef	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)*
Patientenvertreter	Schemmel, Dr. Detlef	Pemphigus Selbsthilfegruppe*
Methodiker	Nast, Prof. Dr. med. Alexander	Koordination, Methodik (dEBM)
	Zidane, Miriam	Koordination, Methodik (dEBM)

Hinweise zur Anwendung von Leitlinien

Leitlinien stellen systematisch entwickelte Hilfen für klinisch relevante Beratungs- und Entscheidungssituationen dar. Während der Entwicklung einer Leitlinie kann nur eine beschränkte Auswahl standardisierter klinischer Situationen berücksichtigt werden. Empfehlungen klinischer Leitlinien haben keinen rechtlich verbindlichen Charakter; in spezifischen Situationen kann und muss unter Umständen von den hierin enthaltenen Empfehlungen abgewichen werden. Die Umsetzung von Empfehlungen einer Leitlinie in spezifischen klinischen Situationen muss stets unter Berücksichtigung sämtlicher individueller patientenrelevanter Gegebenheiten (z.B. Komorbiditäten, Komedikation, Kontraindikationen) geprüft werden.

Die Medizin ist als Wissenschaft ständigen Entwicklungen unterworfen. Nutzer der Leitlinie werden aufgefordert, sich über neue Erkenntnisse nach Veröffentlichung der Leitlinie zu informieren. Anwender dieser Leitlinie sind zudem angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Angaben sowie unter Berücksichtigung der Produktinformationen der Hersteller zu überprüfen, ob die gegebenen Empfehlungen bezüglich der Art der Durchführung der Interventionen, zu berücksichtigender Kontraindikationen, Arzneimittelinteraktionen etc. sowie hinsichtlich der Zulassungs- und Erstattungssituation vollständig und aktuell sind.

Die in der Arbeit verwandten Personen- und Berufsbezeichnungen sind gleichwertig für beide Geschlechter gemeint, auch wenn sie nur in einer Form genannt werden.

Geltungsbereich, Anwenderzielgruppe und Ziele der Leitlinie

Diese Leitlinie richtet sich an Dermatologen in Klinik und Praxis und Kinder- und Jugendmediziner, die an der Behandlung von Patienten mit Pemphigus vulgaris / foliaceus und des bullösen Pemphigoids beteiligt sind. Darüber hinaus soll die Leitlinie Kooperationspartnern der Ärzteschaft wie Fachberufen im Gesundheitswesen, Kostenträgern und politischen Entscheidungsträgern zur Orientierung dienen.

Ziel der Leitlinie ist es, Dermatologen in der Praxis und Klinik eine akzeptierte, konsensbasierte Entscheidungshilfe für die Auswahl (Teil 1) sowie Durchführung (Teil 2) einer geeigneten und suffizienten Therapie für Patienten mit Pemphigus vulgaris / foliaceus und bullösem Pemphigoid zur Verfügung zu stellen.

Beteiligung von Interessengruppen

An dem Update der Leitlinie waren Dermatologen, Kinder- und Jugendmediziner und Patientenvertreter beteiligt. Die ärztlichen Vertreter wurden durch die entsprechenden Fachgesellschaften nominiert. Der Patientenvertreter wurde durch eine Selbsthilfegruppe vorgeschlagen.

Finanzierung

Umgang mit Interessenkonflikten

Zur Offenlegung der Interessenkonflikte haben alle Mitglieder der Leitliniengruppe das AWMF-Formular „Erklärung über Interessen“ ausgefüllt. Im Folgenden wurden die Interessenkonflikterklärungen der Mitglieder der Leitliniengruppe durch die Division of Evidence based Medicine (dEBM) unabhängig bewertet und klassifiziert. Hierbei galt folgendes Schema:

keine Konflikte

Interessenskonflikt mit geringer Relevanz zur Leitlinie

Interessenskonflikt mit moderater Relevanz zur Leitlinie

Interessenskonflikt mit hoher Relevanz zur Leitlinie

In der Konsensuskonferenz wurden die Erklärungen vorgestellt und wie folgt darüber diskutiert:

Im Hinblick auf die Diagnostik mittels ELISA gaben zwei Mitglied Interessenskonflikte an. Im Einzelnen waren dies Herr Professor Enno Schmidt und Herr Professor Detlef Zillikens. Es gab keine Neuabstimmungen zu der Diagnostik mittels ELISA. Abgesehen von den eben erwähnten Interessenkonflikten gibt es keine Konflikte mit Relevanz.

Eine Zusammenfassung der Interessenkonflikterklärung befindet sich im Anhang.

5 Methodik

Die Methodik dieser S2k Leitlinie folgt den Vorgaben der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF) (192). Es wurde die Entwicklungsstufe S2k ausgewählt. Hierzu erfolgte die Erstellung der Leitlinie durch eine repräsentative, interdisziplinäre Expertengruppe, die die Empfehlungen im Rahmen eines strukturierten, nominalen Gruppenprozesses (Konsensuskonferenzen) erstellte.

Auswahl der Schlüsselfragen und relevanter Outcomes

Entfällt.

Literaturrecherche

Entsprechend der gewählten Entwicklungsstufe erfolgte eine nicht systematische Literaturrecherche durch die Expertengruppe selbst.

Auswahl und Bewertung der Evidenz

Entsprechend der gewählten Entwicklungsstufe erfolgte keine systematische Bewertung der Qualität der Evidenz.

Generierung von Empfehlungen / Konsensuskonferenz

Im Rahmen einer Web-Konsensuskonferenz am 15.02.2019 wurden die Vorschläge der Empfehlungen und Kernaussagen unter Verwendung eines nominalen Gruppenprozesses konsentiert. Der strukturierte Konsensfindungsprozess wurde durch Prof. Dr. med. Alexander Nast moderiert. Nach Präsentation der zu konsentierenden Empfehlungen wurde der Entwurf von jedem Gruppenmitglied kommentiert. Abweichende Vorschläge wurden notiert. Es folgten die Schritte Reihendiskussion, Vorherabstimmung, Debattieren/Diskutieren sowie die endgültige Abstimmung. Jedes Mitglied der Expertengruppe hatte jeweils eine Stimme. Es wurde generell ein starker Konsens (> 95% Zustimmung) angestrebt. Wenn dieser auch nach Diskussion nicht erreicht werden konnte, erfolgte eine Verabschiedung mit Konsens (> 75% Zustimmung). 19 Empfehlungen konnten mit „starkem Konsens“ verabschiedet werden. Die entsprechenden Konsensstärken wurden dokumentiert.

Der Patientenvertreter hat bei Themen, wo kein ausreichender Kenntnisstand zur Teilnahme an der Abstimmung erreicht werden konnte, nicht an der Abstimmung teilnehmen wollen. Dies wurde dargestellt als „Enthaltung Patientenvertreter“ und die Grundgesamtheit der Stimmberechtigten entsprechend reduziert. Bei einer Enthaltung von Experten wurde die Enthaltung als fehlende Zustimmung zum Konsens gezählt.

Empfehlungsstärken, Wording und Symbolik

Eine Darstellung der Wortwahl, Symbolik und Hinweise zur Interpretation der Empfehlungsstärken ist in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 4: Empfehlungsstärken – Wortwahl, Symbolik und Interpretation (modifiziert nach Kaminski-Hartenthaler et. al, 2014⁽¹⁹³⁾)

Empfehlungsstärke	Wortwahl	Symbol	Interpretation
<u>Starke</u> Empfehlung für eine Vorgehensweise	“wird empfohlen“ oder „... soll ...“	↑↑	Wir sind der Auffassung, dass alle oder fast alle informierten Menschen diese Entscheidung treffen würden. Kliniker müssen sich weniger Zeit für den Prozess der Entscheidungsfindung mit dem Patienten nehmen. In den meisten klinischen Situationen kann die Empfehlung als allgemeine Vorgehensweise übernommen werden.
<u>Schwache</u> Empfehlung für eine Vorgehensweise	“kann empfohlen werden“ oder “... sollte ...“	↑	Wir sind der Auffassung, dass die meisten informierten Menschen, ein substanzieller Anteil jedoch nicht, diese Entscheidung treffen würden. Kliniker und andere Anbieter von Gesundheitsleistungen müssen mehr Zeit aufwenden, um sicherzustellen, dass die Wahl des Verfahrens mitsamt der möglicherweise verbundenen Konsequenzen die Werte und Präferenzen des individuellen Patienten widerspiegelt. Entscheidungsprozesse im Gesundheitssystem erfordern eine

			tiefgehende Diskussion und die Einbeziehung vieler Stakeholder.
<u>Keine Empfehlung</u> bezüglich einer Vorgehensweise	“... kann erwogen werden ...“	0	Zur Zeit kann eine Empfehlung für oder gegen eine bestimmte Vorgehensweise aufgrund bestimmter Gegebenheiten nicht getroffen werden (z.B. keine verfügbare Evidenz, unklares oder ungünstiges Nutzen-/Risiko-Verhältnis, etc.)
Empfehlung <u>gegen</u> eine Vorgehensweise	“wird nicht empfohlen“ “... soll nicht ...“	↓	Wir sind der Auffassung, dass alle oder fast alle informierten Menschen diese Entscheidung treffen würden.

Begutachtung der Leitlinie

Am 01.10.2019 wurde das Leitlinienmanuskript nach Prüfung durch die 2 + 2 Kommission der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Deutschen Dermatologen final angenommen. Die Annahme durch die DGKJ erfolgte am 05.08.2019.

Pilotierung, Evaluierung und Implementierung

Pilotierung und Evaluierung sind nicht erfolgt/geplant. Die Implementierung erfolgt im Rahmen der allgemeinen Implementierungsmaßnahmen der DDG/BVDD Leitlinien (Publikation JDDG, AWMF Homepage, Aussendung „Implementierungssides“ der Kommission für Qualitätssicherung, Kongressbeiträge.

Aktualisierung der Leitlinie

Das vorliegende Update der Leitlinie hat eine Gültigkeit bis zum 31.12.2022. Eine Aktualisierung erfolgt unter der Koordination von Prof. Dr. Margitta Worm.

Unter Berücksichtigung der bis zu diesem Zeitpunkt neu erschienenen Literatur wird im Vorfeld eine Aktualisierung vorbereitet. Über die Notwendigkeit der Neubearbeitung der einzelnen Kapitel im Rahmen eines erneuten Updates der Literatur entscheidet die Expertengruppe. Entscheidende Kriterien hierzu sind: 1) Vorliegen von neuen wissenschaftlicher Erkenntnisse, die eine Revision der Empfehlungen erfordern 2) Vorliegen neuer gesetzlicher Vorschriften, die eine Revision der Empfehlungen erfordern.

Vollständige Darstellung der Interessenkonflikterklärungen aller Beteiligten

Es erfolgt nur die Darstellung von Angaben welche in thematischer Relevanz zur Leitlinie stehen. Die Bewertung der Interessenkonflikte erfolgte durch Prof. Dr. Alexander Nast (AWMF-Leitlinienberater). Die Bewertung der Interessenkonflikte von Prof. Nast erfolgte durch Dr. Ricardo N. Werner (AWMF-Leitlinienberater).

Name: Eming, Rüdiger, Prof. Dr. med. Gegenwärtiger Arbeitgeber/ Institution: Philipps-Universität Marburg Klinik für Dermatologie und Allergologie Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Marburg Frühere Arbeitgeber/ Institutionen (innerhalb der letzten drei Kalenderjahre): wie gegenwärtig Funktion in der Leitliniengruppe: Mandatsträger der DDG											
Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- oder Schulungstätigkeit	Autoren- oder Coautoren-schaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktien-/ Fondbesitz)	Mitgliedschaft/ Funktion in Interessenverbänden	Schwerpunkte wissenschaftlicher Tätigkeiten, Publikationen	Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten	Federführende Beteiligung an Fortbildungen / Ausbildungsinsti-tuten	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft	Bewertung/ Konsequenz
Keine mit thematischem Bezug zur Leitlinie	Keine mit thematischem Bezug zur Leitlinie	Keine mit thematischem Bezug zur Leitlinie	Keine mit thematischem Bezug zur Leitlinie	Nicht persönlich erhaltene Honorare (Philipps-Universität Marburg Klinik für Dermatologie und Allergologie): Biotest AG	Keine	ADF (Vorstand seit 03/2017), DDG, ESDR	Seit 2004 Autoimmunerkrankungen der Haut Bullöse Autoimmunerkrankungen (Pemphigus)	Seit 2004 Chronisch entzündliche/autoimmune Erkrankungen der Haut Kollagenosen, bullöse Autoimmunerkrankungen	Keine	Keine	Insgesamt: Geringe Relevanz

Name: Goebeler, Matthias, Prof. Dr. med. Gegenwärtiger Arbeitgeber/ Institution: Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Würzburg Frühere Arbeitgeber/ Institutionen (innerhalb der letzten drei Kalenderjahre): wie gegenwärtig Funktion in der Leitliniengruppe: Mandatsträger der DDG											
Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- oder Schulungstätigkeit	Autoren- oder Coautoren-schaft	Forschungsvo-rhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerint-ressen (Patent, Urheberrecht, Aktien-/ Fondbesitz)	Mitgliedschaf-t/ Funktion in Interessenver-bänden	Schwerpunkte wissenschaftlich-er Tätigkeiten, Publikationen	Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten	Federführend-e Beteiligung an Fortbildungen / Ausbildungs-instituten	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungs-berechtigte-n eines Unternehm-ens der Gesundheits-wirtschaft	Bewertung/ Konsequenz
Keine mit thematischem Bezug zur Leitlinie	Keine mit thematischem Bezug zur Leitlinie	Keine mit thematischem Bezug zur Leitlinie	Keine mit thematischem Bezug zur Leitlinie	Keine mit thematischem Bezug zur Leitlinie	Keine mit thematischem Bezug zur Leitlinie	DDG, ADF, EDF, ESDR, Gesellschaft für Immunologie, Würzburger Dermatologische Gesellschaft, DHV	Chronisch-entzündliche Dermatosen, Autoimmunerkrankungen der Haut, vaskuläre Biologie, Dermat-onkologie	Chronisch-entzündliche Dermatosen, Autoimmunerkrankungen der Haut, Dermat-onkologie	Keine		Insgesamt: Geringe Relevanz

Name: Hertl, Michael, Prof. Dr. med. Gegenwärtiger Arbeitgeber/ Institution: Universitätsklinikum Marburg Klinik f. Dermatologie Frühere Arbeitgeber/ Institutionen (innerhalb der letzten drei Kalenderjahre): wie gegenwärtig Funktion in der Leitliniengruppe: Mandatsträger der DDG											
Berater-/ Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem wissen-schaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags-/ oder Schulungstä-tigkeit	Autoren-/ oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktien-/ Fondbesitz)	Mitgliedschaf-t/ Funktion in Interessen-verbänden	Schwerpunkte wissenschaftlic-her Tätigkeiten, Publikationen	Schwerpunk-te klinischer Tätigkeiten	Feder-führende Beteiligung an Fortbildungen / Ausbildungs-instituten	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungs-berechtigten eines Unter-nehmens der Gesundheits-wirtschaft	Bewertung/ Konsequenz
Keine mit thematischem Bezug zur Leitlinie	Keine mit thematischem Bezug zur Leitlinie	Keine mit thematischem Bezug zur Leitlinie	Keine mit thematischem Bezug zur Leitlinie	Nicht persönlich erhaltene Honorare (Universitäts-klinikum Marburg Klinik f. Dermatologie) : Biotest	Keine	DDG, ESDR, EADV, Pemphigus Foundation	Bullöse Autoimmunder-matosen	Entzünd-liche Hauter-krankungen	Leitlinien-koordinator der Europäischen Leitlinie zum Pemphigus	Keine	Insgesamt: Geringe Relevanz

Name: Hofmann, Silke, PD Dr. med. Gegenwärtiger Arbeitgeber/ Institution: Helios Klinikum Wuppertal, Zentrum für Dermatologie, Allergologie und Dermatochirurgie Frühere Arbeitgeber/ Institutionen (innerhalb der letzten drei Kalenderjahre): wie gegenwärtig Funktion in der Leitliniengruppe: Mandatsträgerin der DDG											
Berater-/ Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem wissen-schaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags-/ oder Schulungs-tätigkeit	Autoren-/ oder Co-autoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktien-/ Fondbesitz)	Mitglied-schaft/ Funktion in Interessen-verbänden	Schwerpunkte wissenschaft-licher Tätigkeiten, Publikationen	Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten	Feder-führende Beteiligung an Fortbildungen / Ausbildungs-instituten	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungs-berechtigten eines Unter-nehmens der Gesundheits-wirtschaft	Bewertung/ Konsequenz
Keine mit thematischem Bezug zur Leitlinie	Keine mit thematischem Bezug zur Leitlinie	Keine mit thematischem Bezug zur Leitlinie	Keine mit thematischem Bezug zur Leitlinie	Keine mit thematischem Bezug zur Leitlinie	Keine	DDG, ADF, DGAKI, RWDF, ABD	Autoimmun-erkrankungen und Allergologie	Autoimmun-erkrankungen und Allergologie	Lehr-beauftragte des Helios-UK Wuppertal	Keine	Insgesamt: Keine Relevanz

Name: Hunzelmann, Nicolas, Prof. Dr. med. Gegenwärtiger Arbeitgeber/ Institution: Universität zu Köln, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie Frühere Arbeitgeber/ Institutionen (innerhalb der letzten drei Kalenderjahre): wie gegenwärtig Funktion in der Leitliniengruppe: Mandatsträger der DDG											
Berater-/ Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem wissen-schaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags-/ oder Schulungs-tätigkeit	Autoren-/ oder Co-autoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktien-/ Fondbesitz)	Mitglied-schaft/ Funktion in Interessen-verbänden	Schwerpunkte wissenschaft-licher Tätig-keiten, Publikationen	Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten	Feder-führende Beteiligung an Fort-bildungen/ Ausbildungs-instituten	Persönliche Beziehungen zu einem Ver-tretungs-berechtig-ten eines Unter-nehmens der Gesundheits-wirtschaft	Bewertung/ Konsequenz
Keine mit thematischem Bezug zur Leitlinie	Keine mit thematischem Bezug zur Leitlinie	Keine	Nicht relevant	Keine	Keine	DDG, ESDR	Systemische Autoimmun-erkrankungen der Haut insbes. Kollagenosen	Systemische Autoimmun-erkrankungen der Haut insbes. Kollagenosen, bullöse Dermatosen	Keine	Keine	Insgesamt: Keine Relevanz

Name: Kern, Johannes Steffen, Prof. Dr.med. Dr.rer.nat. Gegenwärtiger Arbeitgeber/ Institution: Universitäts-Hautklinik Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Royal Melbourne Hospital, Faculty of Medicine, Dentistry and Health Sciences, The University of Melbourne, Box Hill Hospital - Monash University Eastern Health Clinical School Frühere Arbeitgeber/ Institutionen (innerhalb der letzten drei Kalenderjahre): wie gegenwärtig Funktion in der Leitliniengruppe: Mandatsträger der DDG											
Berater-/ Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem wissen-schaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags-/ oder Schulungs-tätigkeit	Autoren-/ oder Co-autoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktien-/ Fondbesitz)	Mitgliedschaft / Funktion in Interessen-verbänden	Schwer-punkte wissen-schaftlicher Tätigkeiten, Publi-kationen	Schwer-punkte klinischer Tätig-keiten	Federführende Beteiligung an Fortbildungen/ Ausbildungs-instituten	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungs-berechtigten eines Unter-nehmens der Gesundheits-wirtschaft	Bewertung/ Konsequenz
Keine mit thematischem Bezug zur Leitlinie	Persönliche erhaltene Honorare: Novartis (Xolair)	Keine	Keine	Nicht persönlich erhaltene Honorare (Royal Melbourne Hospital): Principia (BTK Inhibitor), mit Bezug zum Leitlinienthem a, Medikament wird allerdings mangels Zulassung in der Leitlinie noch nicht berücksichtigt.	Keine	Australasian Dermato-pathology Society, Australasian College of Derma-tologists, Australasian Society for Dermatologic Research, Editorial board member, scienceopen .com, Faculty of 1000, Acquired & Inherited Bullous Disorders, Arbeitsgemein schaft Dermatologic	General dermatology, skin cancer, dermato-pathology, autoimmune skin disease (diagnosis, treatment and clinical studies), pathology of the skin basement membrane, skin cancer-stroma interaction,	General dermatol ogy, treat-ment of complex skin disease, and skin cancer detection prevention and manage-ment, including derma-tologic surgery	Tagungssekret är 49. DDG Jahrestagung 2017 Berlin, Tagungssekret är DDG Kompakt 2016 Leipzig, ohne Themenbezug	keine	Insgesamt: Geringe Relevanz

						he Histologie, DDG					
--	--	--	--	--	--	-----------------------	--	--	--	--	--

Name: Kramer, Harald, Dr. med. Gegenwärtiger Arbeitgeber/ Institution: Hautärzte D. Uribe Holmgren, Dr. med. H Kramer, angestellt Frühere Arbeitgeber/ Institutionen (innerhalb der letzten drei Kalenderjahre): bis 2018 selbstständig Praxis Dr. med. H. Kramer Funktion in der Leitliniengruppe: Mandatsträger der BVDD											
Berater-/ Gutachter- tätigkeit	Mitarbeit in einem wissen- schaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags-/ oder Schulungs- tätigkeit	Autoren-/ oder Co- autoren- schaft	Forschungs- vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer- interessen (Patent, Urheberrecht, Aktien-/ Fondbesitz)	Mitglied- schaft/ Funktion in Interessen- verbänden	Schwer- punkte wissen- schaftlicher Tätigkeiten, Publi- kationen	Schwer- punkte klinischer Tätigkeit en	Feder- führende Beteiligung an Fortbildungen / Ausbildungs- instituten	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungs- berechtigten eines Unternehmens der Gesundheits- wirtschaft	Bewertung/ Konsequenz
Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	DDG	Keine	Keine	keine	keine	Insgesamt: Keine Konflikte

Name: Nast, Alexander, Prof. Dr. med. Gegenwärtiger Arbeitgeber/ Institution: Charité – Universitätsmedizin Berlin Frühere Arbeitgeber/ Institutionen (innerhalb der letzten drei Kalenderjahre): - Funktion in der Leitliniengruppe: Methodiker											
Berater-/ Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem wissen-schaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags-/ oder Schulungs-tätigkeit	Autoren-/ oder Co-autoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktien-/ Fondbesitz)	Mitglied-schaft/ Funktion in Interessen-verbänden	Schwer-punkte wissen-schaftlicher Tätigkeiten, Publi-kationen	Schwer-punkte klinischer Tätigkei-ten	Feder-führende Beteiligung an Fortbildungen / Ausbildungs-instituten	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungs-berechtigten eines Unternehmens der Gesundheits-wirtschaft	Bewertung/ Konsequenz
Keine mit thematischen Bezug zur Leitlinie	Keine mit thematischen Bezug zur Leitlinie	Keine mit thematischen Bezug zur Leitlinie	Keine	Keine	Keine	DDG, EADV, EDF	Leitlinienentwicklung, Evidenzbasierte Medizin	Allgemeine Dermatologie	keine	keine	Insgesamt: Keine Konflikte

Name: Orzechowski, Hans-Dieter, PD Dr. med. Gegenwärtiger Arbeitgeber/ Institution: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co KG Frühere Arbeitgeber/ Institutionen (innerhalb der letzten drei Kalenderjahre): Shire Deutschland GmbH bis August 2015 Funktion in der Leitliniengruppe: Mandatsträger der DDG											
Berater-/ Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem wissen-schaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags-/ oder Schulungs-tätigkeit	Autoren-/ oder Co-autorenschaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktien-/ Fondbesitz)	Mitgliedschaft / Funktion in Interessen-verbänden	Schwer-punkte wissenschaft-licher Tätigkeiten, Publikationen	Schwer-punkte klinischer Tätig-keiten	Federführende Beteiligung an Fortbildungen/ Ausbildungs-instituten	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungs-berechtigten eines Unter-nehmens der Gesundheits-wirtschaft	Bewertung/ Konsequenz
Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, ohne Themenbezug	Keine	Keine	Keine	Insgesamt: Keine Relevanz

Name: Pfeiffer, Christiane, PD, Dr. med. Gegenwärtiger Arbeitgeber/ Institution: Klinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum Ulm Frühere Arbeitgeber/ Institutionen (innerhalb der letzten drei Kalenderjahre): Klinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum Augsburg Funktion in der Leitliniengruppe: Mandatsträgerin der DDG											
Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- oder Schulungstätigkeit	Autoren- oder Co-autorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktien-/ Fondbesitz)	Mitgliedschaft/ Funktion in Interessenverbänden	Schwerpunkte wissenschaftlicher Tätigkeiten, Publikationen	Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten	Federführende Beteiligung an Fortbildungen/ Ausbildungsinstituten	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungs berechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft	Bewertung/ Konsequenz
Keine	Keine mit thematischem Bezug zur Leitlinie	Keine	Keine	Keine	Keine	DNSS, DGAKI, EAAC, DDG, ADF, DKG, ADO	Systemische Sklerodermie, genetisch bedingter Lupus erythematoses, blasenbildende Autoimmunerkrankungen besonders bullöses Pemphigoid	Autoimmunerkrankungen, seltene Dermatosen, blasenbildende Dermatosen, Psoriasis, Melanom	Keine	Keine	Insgesamt: Keine Relevanz

Name: Sárdy, Miklós, Prof. Dr. dr. med. Gegenwärtiger Arbeitgeber/ Institution: Semmelweis Universität, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Dermatookologie Frühere Arbeitgeber/ Institutionen (innerhalb der letzten drei Kalenderjahre): Klinikum der Universität München (LMU), Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie Funktion in der Leitliniengruppe: Mandatsträger der DDG											
Berater-/ Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem wissen-schaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- oder Schulungs-tätigkeit	Autoren- oder Co-autoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktien-/ Fondbesitz)	Mitgliedschaft/ Funktion in Interessen-verbänden	Schwerpunkte wissen-schaftlicher Tätigkeiten, Publikationen	Schwer-punkte klinischer Tätigkeiten	Federführende Beteiligung an Fortbildungen/ Ausbildungs-instituten	Persönliche Beziehunge n zu einem Vertretung sberechtig ten eines Unternehm ens der Gesundheit swirtschaft	Bewertung/ Konsequenz
Keine	Keine mit thematischem Bezug zur Leitlinie	Keine mit thematischem Bezug zur Leitlinie	Keine mit thematischem Bezug zur Leitlinie	Keine mit thematischem Bezug zur Leitlinie	Keine	seit 2015 Mitglied des wissen-schaftlichen Beirates einer Patienten-selbsthilfe-gruppe für Pemphigus Pemphigoid	Seit 1997 Bullöse Autoimmun-dermatosen	Seit 1997 Bullöse Autoimmun-dermatosen	Seit 2018 Konferenz-präsident der HautAkademie	keine	Insgesamt: Keine Relevanz

Name: Schemmel, Detlef, Dr. Gegenwärtiger Arbeitgeber/ Institution: K.A. Frühere Arbeitgeber/ Institutionen (innerhalb der letzten drei Kalenderjahre): K.A. Funktion in der Leitliniengruppe: Patientenvertreter; Pemphigus Selbsthilfegruppe											
Berater-/ Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem wissen-schaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags-/ oder Schulungs-tätigkeit	Autoren-/ oder Co-autoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktien-/ Fondbesitz)	Mitglied-schaft/ Funktion in Interessen-verbänden	Schwer-punkte wissen-schaftlicher Tätigkeiten, Publi-kationen	Schwer-punkte klinischer Tätig-keiten	Feder-führende Beteiligung an Fortbildungen / Ausbildungs-instituten	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungs-berechtigten eines Unternehmens der Gesundheits-wirtschaft	Bewertung/ Konsequenz
keine	keine	keine	keine	keine	keine	Pemphigus Selbsthilfe-gruppe	Keine	keine	keine	keine	Insgesamt: Keine Relevanz

Name: Schmidt, Enno, Prof. Dr. med. Dr. rer.nat. Gegenwärtiger Arbeitgeber/ Institution: Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH), Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie der Universität zu Lübeck, Lübecker Institut für Experimentelle Dermatologie (LIED) Frühere Arbeitgeber/ Institutionen (innerhalb der letzten drei Kalenderjahre): wie gegenwärtig Funktion in der Leitliniengruppe: Mandatsträger der DDG											
Berater-/ Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem wissen-schaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags-/ oder Schulungs-tätigkeit	Autoren-/ oder Co-autoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktien-/ Fondbesitz)	Mitglied-schaft/ Funktion in Interessenver-bänden	Schwerpunkte wissenschaft-licher Tätigkeiten, Publikationen	Schwer-punkte klinischer Tätig-keiten	Feder-führende Beteiligung an Fortbildungen / Ausbildungs-instituten	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungs-berechtigten eines Unternehmens der Gesundheits-wirtschaft	Bewertung/ Konsequenz
Keine mit thematisch em Bezug zur Leitlinie	Keine mit thematische m Bezug zur Leitlinie	Keine	Nicht relevant	Nicht persönlich erhaltene Honorare (UKSH, Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie der Universität zu Lübeck, Lübecker Institut für Ex-perimentelle Dermatologie (LIED)): Euroimmun, Fresenius Miltenyi Roche	Keine	Nein	Seit circa 1998 Bullöse Autoimmun-dermatosen	seit circa 2003 Entzünd-liche Derma-tosen, Histopath ologie	Seit circa 2008 Organisation von Fachkongresse n und Fortbildungsveranstaltungen	keine	Insgesamt: Geringe Relevanz für Diagnostik Keine Relevanz für Therapie

Name: Schuster, Volker, Univ.-Prof. Dr. med. Gegenwärtiger Arbeitgeber/ Institution: Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Leipzig Frühere Arbeitgeber/ Institutionen (innerhalb der letzten drei Kalenderjahre): wie gegenwärtig Funktion in der Leitliniengruppe: Mandatsträger der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)											
Berater-/ Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem wissen-schaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags-/ oder Schulungs-tätigkeit	Autoren-/ oder Co-autoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktien-/ Fondbesitz)	Mitglied-schaft/ Funktion in Interessen-verbänden	Schwer-punkte wissen-schaftlicher Tätigkeiten, Publi-kationen	Schwer-punkte klinischer Tätigkeiten	Feder-führende Beteiligung an Fortbildungen / Ausbildungs-instituten	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungs-berechtigten eines Unter-nehmens der Gesundheits-wirtschaft	Bewertung/ Konsequenz
Keine mit thema-tischem Bezug zur Leitlinie	Keine mit thema-tischem Bezug zur Leitlinie	Keine mit thema-tischem Bezug zur Leitlinie	Keine mit thema-tischem Bezug zur Leitlinie	Keine	Keine	DGPI, DGKJ, API, GKJR, DGfI	Pädiatrische Infektiologie, pädiatrische Immunologie	Pädiatrische Infektiologie, pädiatrische Immunologie , pädiatrische Rheumatolog ie	DGPI-Handbuch, Sächsische Impftage, Leipziger Pädiatrietag,	Keine	Insgesamt: Keine Relevanz

Name: Sitaru, Cassian, Prof. Dr. med. Dr. Gegenwärtiger Arbeitgeber/ Institution: Universitäts-Hautklinik Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, MVZ Clotten Freiburg Frühere Arbeitgeber/ Institutionen (innerhalb der letzten drei Kalenderjahre): wie gegenwärtig Funktion in der Leitliniengruppe: Mandatsträger der DDG											
Berater-/ Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem wissen-schaft-lichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags-/ oder Schulungs-tätigkeit	Autoren-/ oder Co-autoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durch-führung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheber-recht, Aktien-/ Fondbesitz)	Mitglied-schaft/ Funktion in Interessen-verbänden	Schwerpunkte wissenschaft-licher Tätigkeiten, Publikationen	Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten	Feder-führende Beteiligung an Fort-bildungen/ Ausbildungs-instituten	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungs-berechtigten eines Unternehmens der Gesundheits-wirtschaft	Bewertung/ Konsequenz
Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Autoimmun-dermatosen	Autoimmun-erkrankungen, Autoimmun-diagnostik	Keine	Keine	Insgesamt: Keine Relevanz

Name: Sticherling, Michael, Prof. Dr. med. Gegenwärtiger Arbeitgeber/ Institution: Hautklinik Universitätsklinikum Erlangen Frühere Arbeitgeber/ Institutionen (innerhalb der letzten drei Kalenderjahre): wie gegenwärtig Funktion in der Leitliniengruppe: Mandatsträger der DDG											
Berater-/ Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem wissen-schaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags-/ oder Schulungs-tätigkeit	Autoren-/ oder Co-autoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktien-/ Fondbesitz)	Mitgliedschaft / Funktion in Interessen-verbänden	Schwer-punkte wissen-schaftlicher Tätigkeiten, Publi-kationen	Schwer-punkte klinischer Tätigkeiten	Federführende Beteiligung an Fortbildungen/ Ausbildungs-instituten	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungs-berechtigten eines Unter-nehmens der Gesundheits-wirtschaft	Bewertung/ Konsequenz
Keine mit thema-tischem Bezug zur Leitlinie	Keine mit thema-tischem Bezug zur Leitlinie	Keine mit thema-tischem Bezug zur Leitlinie	Keine	Keine mit thematischem Bezug zur Leitlinie	Keine	DDG, EADV, ESDR, ADF, DPB, International Cytokine Society	Entzündliche Hauter-krankungen	Entzündliche Hauter-krankungen	Förderkreis Schulung chronisch hautkranker Erwachsener, Kinder und Jugendlicher e.V.	keine	Insgesamt: Keine Relevanz

Name: Worm, Margitta, Prof. Dr. med. Gegenwärtiger Arbeitgeber/ Institution: Charité-Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie Frühere Arbeitgeber/ Institutionen (innerhalb der letzten drei Kalenderjahre): keine weiteren Funktion in der Leitliniengruppe: Mandatsträgerin der DDG, Vorsitzende der Subkommission „Immundermatosen“ der Kommission für Qualitätssicherung in der Dermatologie											
Berater-/ Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem wissen-schaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags-/ oder Schulungs-tätigkeit	Autoren-/ oder Co-autoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktien-/ Fondbesitz)	Mitglied-schaft/ Funktion in Interessen-verbänden	Schwer-punkte wissen-schaftlicher Tätigkeiten, Publi-kationen	Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten	Feder-führende Beteiligung an Fortbildungen / Ausbildungs-instituten	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungs-berechtigten eines Unternehmens der Gesundheits-wirtschaft	Bewertung/ Konsequenz
Keine mit thematischen Bezug zur Leitlinie	Keine mit thematischen Bezug zur Leitlinie	Keine mit thematischen Bezug zur Leitlinie	DKG, IVDK Keine persönlich oder nicht persönlich erhaltenen Honorare	Keine mit thematischem Bezug zur Leitlinie	Keine	BDG, DDG, DGAKI (Mitglied des Vorstands), EAACI (2013-2018)	Kontakt-allergie, atopisches Ekzem, Anaphylaxie	Allergologie und Autoimmun-erkrankungen	Nein	Seit 2014 Weiterbildung sermächtigung Allergologie	Insgesamt: Keine Relevanz

Name: Zidane, Miriam, M.Sc. Gegenwärtiger Arbeitgeber/ Institution: Charité – Universitätsmedizin Berlin Frühere Arbeitgeber/ Institutionen (innerhalb der letzten drei Kalenderjahre): - Funktion in der Leitliniengruppe: Methodikerin											
Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- oder Schulungstätigkeit	Autoren- oder Co-autorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktien-/ Fondbesitz)	Mitgliedschaft/ Funktion in Interessenverbänden	Schwerpunkte wissenschaftlicher Tätigkeiten, Publikationen	Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten	Federführende Beteiligung an Fortbildungen / Ausbildungsinstituten	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft	Bewertung/ Konsequenz
keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Dermatologie, Leitlinien, Systematische Reviews	Dermatologie	keine	keine	Insgesamt: Keine Relevanz

Name: Zillikens, Detlef, Prof. Dr. med. Gegenwärtiger Arbeitgeber/ Institution: Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH), Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie der Universität zu Lübeck Frühere Arbeitgeber/ Institutionen (innerhalb der letzten drei Kalenderjahre): keine weiteren Funktion in der Leitliniengruppe: Mandatsträger der DDG											
Berater-/ Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem wissen-schaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags-/ oder Schulungs-tätigkeit	Autoren-/ oder Co-autoren-schaft	Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktien-/ Fondbesitz)	Mitglied-schaft/ Funktion in Interessen-verbänden	Schwerpunkte wissenschaft-licher Tätigkeiten, Publikationen	Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten	Feder-führende Beteiligung an Fort-bildungen/ Ausbildungs-instituten	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungs-berechtigten eines Unternehmens der Gesundheits-wirtschaft	Bewertung/ Konsequenz
Persönliche erhaltene Honorare: Euroimmun Inc.	Keine mit thematischem Bezug zur Leitlinie	Keine mit thematischem Bezug zur Leitlinie	Keine	Persönliche erhaltene Honorare: Euroimmun	Euroimmun Inc.: DE 10 2006 059 574 A1	DDG, EADV, BVDD	Bullöse Autoimmun-dermatosen	Bullöse Autoimmun-dermatosen	Allgemeine Dermatologie	keine	Insgesamt: Moderate Relevanz Stimm-enthaltung bei Diagnostik

6 Referenzen

1. Hahn-Ristic K, Rzany B, Amagai M, Brocker EB, Zillikens D. Increased incidence of pemphigus vulgaris in southern Europeans living in Germany compared with native Germans. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002;16(1):68-71.
2. Schmidt E, Kasperkiewicz M, Joly P. Pemphigus. *Lancet*. in press.
3. Kasperkiewicz M, Ellebrecht CT, Takahashi H, Yamagami J, Zillikens D, Payne AS, et al. Pemphigus. *Nature reviews Disease primers*. 2017;3:17026. Epub 2017/05/12.
4. Schmidt E, Zillikens D. The diagnosis and treatment of autoimmune blistering skin diseases. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(23):399-405. Epub 2011/06/30.
5. Kneisel A, Hertl M. Autoimmune bullous skin diseases. Part 1: Clinical manifestations. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2011;9(10):844-56; quiz 57. Epub 2011/10/01.
6. Bertram F, Brocker EB, Zillikens D, Schmidt E. Prospective analysis of the incidence of autoimmune bullous disorders in Lower Franconia, Germany. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2009;7(5):434-40.
7. Jung M, Kippes W, Messer G, Zillikens D, Rzany B. Increased risk of bullous pemphigoid in male and very old patients: A population-based study on incidence. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41(2 Pt 1):266-8.
8. Cortes B, Khelifa E, Clivaz L, Cazzaniga S, Saurat JH, Naldi L, et al. Mortality rate in bullous pemphigoid: a retrospective monocentric cohort study. *Dermatology*. 2012;225(4):320-5. Epub 2012/12/22.
9. Schmidt E, Obe K, Brocker EB, Zillikens D. Serum levels of autoantibodies to BP180 correlate with disease activity in patients with bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*. 2000;136(2):174-8.
10. Schmidt E, Zillikens D. Pemphigoid diseases. *Lancet*. 2013;381(9863):320-32. Epub 2012/12/15.
11. Zillikens D, Rose PA, Balding SD, Liu Z, Olague-Marchan M, Diaz LA, et al. Tight clustering of extracellular BP180 epitopes recognized by bullous pemphigoid autoantibodies. *J Invest Dermatol*. 1997;109(4):573-9.
12. Hietanen J, Salo OP. Pemphigus: an epidemiological study of patients treated in Finnish hospitals between 1969 and 1978. *Acta Derm Venereol*. 1982;62(6):491-6. Epub 1982/01/01.
13. Marazza G, Pham HC, Scharer L, Pedrazzetti PP, Hunziker T, Trueb RM, et al. Incidence of bullous pemphigoid and pemphigus in Switzerland: a 2-year prospective study. *Br J Dermatol*. 2009;161(4):861-8.
14. Michailidou EZ, Belazi MA, Markopoulos AK, Tsatsos MI, Mourellou ON, Antoniadis DZ. Epidemiologic survey of pemphigus vulgaris with oral manifestations in northern Greece: retrospective study of 129 patients. *Int J Dermatol*. 2007;46(4):356-61. Epub 2007/04/20.
15. Chams-Davatchi C, Valikhani M, Daneshpazhooh M, Esmaili N, Balighi K, Hallaji Z, et al. Pemphigus: analysis of 1209 cases. *Int J Dermatol*. 2005;44(6):470-6.
16. Baican A, Baican C, Chiriac G, Chiriac MT, Macovei V, Zillikens D, et al. Pemphigus vulgaris is the most common autoimmune bullous disease in Northwestern Romania. *Int J Dermatol*. 2010;49(7):768-74. Epub 2010/07/14.
17. Pisanti S, Sharav Y, Kaufman E, Posner LN. Pemphigus vulgaris: incidence in Jews of different ethnic groups, according to age, sex, and initial lesion. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1974;38(3):382-7.
18. Simon DG, Krutchkoff D, Kaslow RA, Zarbo R. Pemphigus in Hartford County, Connecticut, from 1972 to 1977. *Arch Dermatol*. 1980;116(9):1035-7. Epub 1980/09/01.
19. Pfitze M, Eming R, Kneisel A, Kuhlmann U, Hoyer J, Hertl M. Clinical and immunological follow-up of pemphigus patients on adjuvant treatment with immunoabsorption or rituximab. *Dermatology*. 2009;218(3):237-45.
20. Rosenbach M, Murrell DF, Bystryjn JC, Dulay S, Dick S, Fakharzadeh S, et al. Reliability and convergent validity of two outcome instruments for pemphigus. *J Invest Dermatol*. 2009;129(10):2404-10. Epub 2009/04/10.

21. Rahbar Z, Daneshpazhooh M, Mirshams-Shahshahani M, Esmaili N, Heidari K, Aghazadeh N, et al. Pemphigus disease activity measurements: pemphigus disease area index, autoimmune bullous skin disorder intensity score, and pemphigus vulgaris activity score. *JAMA Dermatol.* 2014;150(3):266-72. Epub 2014/01/17.
22. Hebert V, Boulard C, Houivet E, Duvert Lehembre S, Borradori L, Della Torre R, et al. Large International Validation of ABSIS and PDAI Pemphigus Severity Scores. *J Invest Dermatol.* 2018. Epub 2018/10/12.
23. Boulard C, Duvert Lehembre S, Picard-Dahan C, Kern JS, Zambruno G, Feliciani C, et al. Calculation of cut-off values based on the Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score (ABSIS) and Pemphigus Disease Area Index (PDAI) pemphigus scoring systems for defining moderate, significant and extensive types of pemphigus. *Br J Dermatol.* 2016;175(1):142-9. Epub 2016/01/23.
24. Murrell DF, Dick S, Ahmed AR, Amagai M, Barnadas MA, Borradori L, et al. Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(6):1043-6.
25. Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR, Korman NJ, Jabs DA, Kory M, et al. Paraneoplastic pemphigus. An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N Engl J Med.* 1990;323(25):1729-35.
26. Kneisel A, Hertl M. Autoimmune bullous skin diseases. Part 2: diagnosis and therapy. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011;9(11):927-47. Epub 2011/10/27.
27. Sabolinski ML, Beutner EH, Krasny S, Kumar V, Huang J, Chorzelski TP, et al. Substrate specificity of anti-epithelial antibodies of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus sera in immunofluorescence tests on monkey and guinea pig esophagus sections. *J Invest Dermatol.* 1987;88(5):545-9. Epub 1987/05/01.
28. Jiao D, Bystryń JC. Sensitivity of indirect immunofluorescence, substrate specificity, and immunoblotting in the diagnosis of pemphigus. *J Am Acad Dermatol.* 1997;37(2 Pt 1):211-6. Epub 1997/08/01.
29. Jarzabek-Chorzelska M, Strasz-Kolacinska Z, Sulej J, Jablonska S. The use of two substrates for indirect immunofluorescence in the diagnosis of pemphigus. *Br J Dermatol.* 2001;145(1):178-82. Epub 2001/07/17.
30. Harman KE, Gratian MJ, Bhogal BS, Challacombe SJ, Black MM. The use of two substrates to improve the sensitivity of indirect immunofluorescence in the diagnosis of pemphigus. *Br J Dermatol.* 2000;142(6):1135-9. Epub 2000/06/10.
31. Hahn K, Kippes W, Amagai M, Rzany B, Brocker EB, Zillikens D. [Clinical aspects and immunopathology in 48 patients with pemphigus]. *Der Hautarzt; Zeitschrift fur Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete.* 2000;51(9):670-7. Epub 2000/11/01. Klinik und Immunopathologie bei 48 Patienten mit Pemphigus.
32. Zagorodniuk I, Weltfriend S, Shtruminger L, Sprecher E, Kogan O, Pollack S, et al. A comparison of anti-desmoglein antibodies and indirect immunofluorescence in the serodiagnosis of pemphigus vulgaris. *Int J Dermatol.* 2005;44(7):541-4. Epub 2005/06/30.
33. Ahmed AR, Workman S. Anti-intercellular substance antibodies. Presence in serum samples of 14 patients without pemphigus. *Arch Dermatol.* 1983;119(1):17-21. Epub 1983/01/01.
34. Goldblatt F, Gordon TP. Antibodies to blood group antigens mimic pemphigus staining patterns: a useful reminder. *Autoimmunity.* 2002;35(2):93-6. Epub 2002/06/20.
35. Lee FJ, Silvestrini R, Fulcher DA. False-positive intercellular cement substance antibodies due to group A/B red cell antibodies: frequency and approach. *Pathology.* 2010;42(6):574-7. Epub 2010/09/22.
36. Ishii K, Amagai M, Hall RP, Hashimoto T, Takayanagi A, Gamou S, et al. Characterization of autoantibodies in pemphigus using antigen-specific enzyme-linked immunosorbent assays with baculovirus-expressed recombinant desmogleins. *J Immunol.* 1997;159(4):2010-7.
37. Schmidt E, Dahnrich C, Rosemann A, Probst C, Komorowski L, Saschenbrecker S, et al. Novel ELISA systems for antibodies to desmoglein 1 and 3: correlation of disease activity with serum autoantibody levels in individual pemphigus patients. *Exp Dermatol.* 2010;19(5):458-63.

38. van Beek N, Rentzsch K, Probst C, Komorowski L, Kasperkiewicz M, Fechner K, et al. Serological diagnosis of autoimmune bullous skin diseases: prospective comparison of the BIOCHIP mosaic-based indirect immunofluorescence technique with the conventional multi-step single test strategy. *Orphanet journal of rare diseases*. 2012;7:49. Epub 2012/08/11.
39. Tampoia M, Zucano A, Villalta D, Antico A, Bizzaro N. Anti-skin specific autoantibodies detected by a new immunofluorescence multiplex biochip method in patients with autoimmune bullous diseases. *Dermatology*. 2012;225(1):37-44. Epub 2012/08/22.
40. Zarian H, Saponeri A, Michelotto A, Zattra E, Belloni-Fortina A, Alaibac M. Biochip technology for the serological diagnosis of bullous pemphigoid. *ISRN Dermatol*. 2012;2012:237802. Epub 2013/01/25.
41. Horvath ON, Varga R, Kaneda M, Schmidt E, Ruzicka T, Sardy M. Diagnostic performance of the "MESACUP anti-Skin profile TEST". *Eur J Dermatol*. 2016. Epub 2016/01/16.
42. van Beek N, Dahnrich C, Johannsen N, Lemcke S, Goletz S, Hubner F, et al. Prospective studies on the routine use of a novel multivalent enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of autoimmune bullous diseases. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(5):889-94 e5. Epub 2017/01/01.
43. Mindorf S, Dettmann IM, Kruger S, Fuhrmann T, Rentzsch K, Karl I, et al. Routine detection of serum antidesmocollin autoantibodies is only useful in patients with atypical pemphigus. *Exp Dermatol*. 2017;26(12):1267-70. Epub 2017/08/18.
44. Tampoia M, Giavarina D, Di Giorgio C, Bizzaro N. Diagnostic accuracy of enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) to detect anti-skin autoantibodies in autoimmune blistering skin diseases: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2012;12(2):121-6. Epub 2012/07/12.
45. Xuan RR, Yang A, Murrell DF. New biochip immunofluorescence test for the serological diagnosis of pemphigus vulgaris and foliaceus: A review of the literature. *International journal of women's dermatology*. 2018;4(2):102-8. Epub 2018/06/07.
46. Muller R, Svoboda V, Wenzel E, Muller HH, Hertl M. IgG against extracellular subdomains of desmoglein 3 relates to clinical phenotype of pemphigus vulgaris. *Exp Dermatol*. 2008;17(1):35-43. Epub 2007/12/22.
47. Amagai M, Tsunoda K, Zillikens D, Nagai T, Nishikawa T. The clinical phenotype of pemphigus is defined by the anti-desmoglein autoantibody profile. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40(2 Pt 1):167-70.
48. Ding X, Aoki V, Mascaro JM, Jr., Lopez-Swidorski A, Diaz LA, Fairley JA. Mucosal and mucocutaneous (generalized) pemphigus vulgaris show distinct autoantibody profiles. *J Invest Dermatol*. 1997;109(4):592-6. Epub 1997/10/27 20:25.
49. Mahoney MG, Wang Z, Rothenberger K, Koch PJ, Amagai M, Stanley JR. Explanations for the clinical and microscopic localization of lesions in pemphigus foliaceus and vulgaris. *J Clin Invest*. 1999;103(4):461-8. Epub 1999/02/18.
50. Harman KE, Gratian MJ, Seed PT, Bhogal BS, Challacombe SJ, Black MM. Diagnosis of pemphigus by ELISA: a critical evaluation of two ELISAs for the detection of antibodies to the major pemphigus antigens, desmoglein 1 and 3. *Clin Exp Dermatol*. 2000;25(3):236-40.
51. Lenz P, Amagai M, Volc-Platzer B, Stingl G, Kirnbauer R. Desmoglein 3-ELISA: a pemphigus vulgaris-specific diagnostic tool. *Arch Dermatol*. 1999;135(2):143-8.
52. Ng PP, Thng ST, Mohamed K, Tan SH. Comparison of desmoglein ELISA and indirect immunofluorescence using two substrates (monkey oesophagus and normal human skin) in the diagnosis of pemphigus. *Australas J Dermatol*. 2005;46(4):239-41.
53. Bystryn JC, Akman A, Jiao D. Limitations in enzyme-linked immunosorbent assays for antibodies against desmogleins 1 and 3 in patients with pemphigus. *Arch Dermatol*. 2002;138(9):1252-3. Epub 2002/09/13.
54. Nguyen VT, Ndoye A, Grando SA. Pemphigus vulgaris antibody identifies pemphaxin. A novel keratinocyte annexin-like molecule binding acetylcholine. *J Biol Chem*. 2000;275(38):29466-76.
55. Nguyen VT, Ndoye A, Grando SA. Novel human alpha9 acetylcholine receptor regulating keratinocyte adhesion is targeted by Pemphigus vulgaris autoimmunity. *Am J Pathol*. 2000;157(4):1377-91.

56. Cozzani E, Dal Bello MG, Mastrogiacomo A, Drosera M, Parodi A. Antidesmoplakin antibodies in pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol.* 2006;154(4):624-8.
57. Evangelista F, Dasher DA, Diaz LA, Prisanh PS, Li N. E-cadherin is an additional immunological target for pemphigus autoantibodies. *J Invest Dermatol.* 2008;128(7):1710-8. Epub 2008/01/26.
58. Grando SA. Pemphigus autoimmunity: hypotheses and realities. *Autoimmunity.* 2012;45(1):7-35. Epub 2011/09/24.
59. Muller R, Heber B, Hashimoto T, Messer G, Mullegger R, Niedermeier A, et al. Autoantibodies against desmocollins in European patients with pemphigus. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34(8):898-903. Epub 2009/05/22.
60. Sajda T, Hazelton J, Patel M, Seiffert-Sinha K, Steinman L, Robinson W, et al. Multiplexed autoantigen microarrays identify HLA as a key driver of anti-desmoglein and -non-desmoglein reactivities in pemphigus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113(7):1859-64. Epub 2016/02/03.
61. Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2004;9(1):29-33.
62. Joly P, Richard C, Gilbert D, Courville P, Chosidow O, Roujeau JC, et al. Sensitivity and specificity of clinical, histologic, and immunologic features in the diagnosis of paraneoplastic pemphigus. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43(4):619-26.
63. Zhu X, Zhang B. Paraneoplastic pemphigus. *J Dermatol.* 2007;34(8):503-11.
64. Zimmermann J, Bahmer F, Rose C, Zillikens D, Schmidt E. Clinical and immunopathological spectrum of paraneoplastic pemphigus. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010;8(8):598-605.
65. Kim SC, Kwon YD, Lee IJ, Chang SN, Lee TG. cDNA cloning of the 210-kDa paraneoplastic pemphigus antigen reveals that envoplakin is a component of the antigen complex. *J Invest Dermatol.* 1997;109(3):365-9.
66. Probst C, Schlumberger W, Stocker W, Recke A, Schmidt E, Hashimoto T, et al. Development of ELISA for the specific determination of autoantibodies against envoplakin and periplakin in paraneoplastic pemphigus. *Clin Chim Acta.* 2009;410(1-2):13-8.
67. Mahoney MG, Aho S, Uitto J, Stanley JR. The members of the plakins family of proteins recognized by paraneoplastic pemphigus antibodies include periplakin. *J Invest Dermatol.* 1998;111(2):308-13.
68. Schepens I, Jaunin F, Begre N, Laderach U, Marcus K, Hashimoto T, et al. The protease inhibitor alpha-2-macroglobulin-like-1 is the p170 antigen recognized by paraneoplastic pemphigus autoantibodies in human. *PLoS One.* 2010;5(8):e12250. Epub 2010/09/02.
69. Amagai M, Nishikawa T, Noursari HC, Anhalt GJ, Hashimoto T. Antibodies against desmoglein 3 (pemphigus vulgaris antigen) are present in sera from patients with paraneoplastic pemphigus and cause acantholysis in vivo in neonatal mice. *J Clin Invest.* 1998;102(4):775-82.
70. Ruocco V, Pisani M. Induced pemphigus. *Arch Dermatol Res.* 1982;274(1-2):123-40. Epub 1982/01/01.
71. Wolf R, Tamir A, Brenner S. Drug-induced versus drug-triggered pemphigus. *Dermatologica.* 1991;182(4):207-10. Epub 1991/01/01.
72. Brenner S, Bialy-Golan A, Ruocco V. Drug-induced pemphigus. *Clin Dermatol.* 1998;16(3):393-7. Epub 1998/06/27.
73. Fitzpatrick RE, Newcomer VD. The correlation of disease activity and antibody titers in pemphigus. *Arch Dermatol.* 1980;116(3):285-90.
74. Abasq C, Mouquet H, Gilbert D, Tron F, Grassi V, Musette P, et al. ELISA testing of anti-desmoglein 1 and 3 antibodies in the management of pemphigus. *Arch Dermatol.* 2009;145(5):529-35.
75. Cheng SW, Kobayashi M, Kinoshita-Kuroda K, Tanikawa A, Amagai M, Nishikawa T. Monitoring disease activity in pemphigus with enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant desmogleins 1 and 3. *Br J Dermatol.* 2002;147(2):261-5.
76. Harman KE, Seed PT, Gratian MJ, Bhogal BS, Challacombe SJ, Black MM. The severity of cutaneous and oral pemphigus is related to desmoglein 1 and 3 antibody levels. *Br J Dermatol.* 2001;144(4):775-80.

77. Bastuji-Garin S, Joly P, Lemordant P, Sparsa A, Bedane C, Delaporte E, et al. Risk factors for bullous pemphigoid in the elderly: a prospective case-control study. *The Journal of investigative dermatology*. 2011;131(3):637-43. Epub 2010/10/15.
78. Bastuji-Garin S, Joly P, Picard-Dahan C, Bernard P, Vaillant L, Pauwels C, et al. Drugs associated with bullous pemphigoid. A case-control study. *Arch Dermatol*. 1996;132(3):272-6.
79. Lloyd-Lavery A, Chi CC, Wojnarowska F, Taghipour K. The associations between bullous pemphigoid and drug use: a UK case-control study. *JAMA Dermatol*. 2013;149(1):58-62. Epub 2013/01/18.
80. Bene J, Moulis G, Bennani I, Auffret M, Coupe P, Babai S, et al. Bullous pemphigoid and dipeptidyl peptidase IV inhibitors: a case-noncase study in the French Pharmacovigilance Database. *Br J Dermatol*. 2016;175(2):296-301. Epub 2016/04/01.
81. Benzaquen M, Borradori L, Berbis P, Cazzaniga S, Valero R, Richard MA, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibitors, a risk factor for bullous pemphigoid: Retrospective multicenter case-control study from France and Switzerland. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(6):1090-6. Epub 2017/12/24.
82. Varpuluoma O, Forsti AK, Jokelainen J, Turpeinen M, Timonen M, Huilaja L, et al. Vildagliptin Significantly Increases the Risk of Bullous Pemphigoid: A Finnish Nationwide Registry Study. *J Invest Dermatol*. 2018;138(7):1659-61. Epub 2018/02/11.
83. Chen YJ, Wu CY, Lin MW, Chen TJ, Liao KK, Chen YC, et al. Comorbidity profiles among patients with bullous pemphigoid: a nationwide population-based study. *Br J Dermatol*. 2011;165(3):593-9. Epub 2011/04/27.
84. Cordel N, Chosidow O, Hellot MF, Delaporte E, Lok C, Vaillant L, et al. Neurological disorders in patients with bullous pemphigoid. *Dermatology*. 2007;215(3):187-91. Epub 2007/09/08.
85. Cortes B, Marazza G, Naldi L, Combescure C, Borradori L. Mortality of bullous pemphigoid in Switzerland: a prospective study. *Br J Dermatol*. 2011;165(2):368-74. Epub 2011/05/18.
86. Jedlickova H, Hlubinka M, Pavlik T, Semradova V, Budinska E, Vlasin Z. Bullous pemphigoid and internal diseases - A case-control study. *Eur J Dermatol*. 2010;20(1):96-101. Epub 2009/10/03.
87. Kulthanan K, Chularojanamontri L, Tuchinda P, Sirikudta W, Pinkaew S. Prevalence and clinical features of Thai patients with bullous pemphigoid. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2011;29(1):66-72. Epub 2011/05/13.
88. Langan SM, Groves RW, West J. The relationship between neurological disease and bullous pemphigoid: a population-based case-control study. *The Journal of investigative dermatology*. 2011;131(3):631-6. Epub 2010/11/19.
89. Taghipour K, Chi CC, Vincent A, Groves RW, Venning V, Wojnarowska F. The association of bullous pemphigoid with cerebrovascular disease and dementia: a case-control study. *Arch Dermatol*. 2010;146(11):1251-4. Epub 2010/11/17.
90. Garcia M, Aranburu MA, Palacios-Zabalza I, Lertxundi U, Aguirre C. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitors induced bullous pemphigoid: a case report and analysis of cases reported in the European pharmacovigilance database. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2016;41(3):368-70. Epub 2016/05/19.
91. Mendonca FM, Martin-Gutierrez FJ, Rios-Martin JJ, Camacho-Martinez F. Three Cases of Bullous Pemphigoid Associated with Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors - One due to Linagliptin. *Dermatology*. 2016;232(2):249-53. Epub 2016/01/29.
92. Kridin K, Cohen AD. Dipeptidyl-peptidase IV inhibitor-associated bullous pemphigoid: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2018. Epub 2018/10/09.
93. Varpuluoma O, Forsti AK, Jokelainen J, Turpeinen M, Timonen M, Tasanen K, et al. Oral diabetes medications other than dipeptidyl peptidase-4 inhibitors are not associated with bullous pemphigoid: a Finnish nationwide case control study. *J Am Acad Dermatol*. 2018. Epub 2018/05/29.
94. Siegel J, Totonchy M, Damsky W, Berk-Krauss J, Castiglione F, Jr., Sznol M, et al. Bullous disorders associated with anti-PD-1 and anti-PD-L1 therapy: A retrospective analysis evaluating the clinical and histopathologic features, frequency, and impact on cancer therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2018. Epub 2018/07/22.

95. Murrell DF, Daniel BS, Joly P, Borradori L, Amagai M, Hashimoto T, et al. Definitions and outcome measures for bullous pemphigoid: recommendations by an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(3):479-85. Epub 2011/11/08.
96. Schmidt E, Zillikens D. Modern diagnosis of autoimmune blistering skin diseases. *Autoimmunity reviews.* 2010;10(2):84-9. Epub 2010/08/18.
97. Terra JB, Pas HH, Hertl M, Dikkers FG, Kamminga N, Jonkman MF. Immunofluorescence serration pattern analysis as a diagnostic criterion in antilaminin-332 mucous membrane pemphigoid: immunopathological findings and clinical experience in 10 Dutch patients. *Br J Dermatol.* 2011;165(4):815-22. Epub 2011/06/23.
98. Vodegel RM, Jonkman MF, Pas HH, de Jong MC. U-serrated immunodeposition pattern differentiates type VII collagen targeting bullous diseases from other subepidermal bullous autoimmune diseases. *Br J Dermatol.* 2004;151(1):112-8.
99. Gammon WR, Kowalewski C, Chorzelski TP, Kumar V, Briggaman RA, Beutner EH. Direct immunofluorescence studies of sodium chloride-separated skin in the differential diagnosis of bullous pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita. *J Am Acad Dermatol.* 1990;22(4):664-70.
100. Rose C, Schmidt E, Kerstan A, Thoma-Uszynski S, Wesselmann U, Kasbohrer U, et al. Histopathology of anti-laminin 5 mucous membrane pemphigoid. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61(3):433-40. Epub 2009/08/25.
101. Rose C, Weyers W, Denisjuk N, Hillen U, Zillikens D, Shimanovich I. Histopathology of anti-p200 pemphigoid. *Am J Dermatopathol.* 2007;29(2):119-24. Epub 2007/04/07.
102. Gammon WR, Briggaman RA, Inman AO, 3rd, Queen LL, Wheeler CE. Differentiating anti-lamina lucida and anti-sublamina densa anti-BMZ antibodies by indirect immunofluorescence on 1.0 M sodium chloride-separated skin. *J Invest Dermatol.* 1984;82(2):139-44.
103. Kelly SE, Wojnarowska F. The use of chemically split tissue in the detection of circulating anti-basement membrane zone antibodies in bullous pemphigoid and cicatricial pemphigoid. *Br J Dermatol.* 1988;118(1):31-40.
104. Ghohestani R, Kanitakis J, Nicolas JF, Cozzani E, Claudy A. Comparative sensitivity of indirect immunofluorescence to immunoblot assay for the detection of circulating antibodies to bullous pemphigoid antigens 1 and 2. *Br J Dermatol.* 1996;135(1):74-9. Epub 1996/07/01.
105. Ghohestani RF, Nicolas JF, Rousselle P, Claudy AL. Diagnostic value of indirect immunofluorescence on sodium chloride-split skin in differential diagnosis of subepidermal autoimmune bullous dermatoses. *Arch Dermatol.* 1997;133(9):1102-7. Epub 1997/09/25.
106. Chan YC, Sun YJ, Ng PP, Tan SH. Comparison of immunofluorescence microscopy, immunoblotting and enzyme-linked immunosorbent assay methods in the laboratory diagnosis of bullous pemphigoid. *Clin Exp Dermatol.* 2003;28(6):651-6. Epub 2003/11/18.
107. Kippes W, Schmidt E, Roth A, Rzany B, Brocker EB, Zillikens D. [Immunopathologic changes in 115 patients with bullous pemphigoid]. *Hautarzt.* 1999;50(12):866-72.
108. Sardy M, Kostaki D, Varga R, Peris K, Ruzicka T. Comparative study of direct and indirect immunofluorescence and of bullous pemphigoid 180 and 230 enzyme-linked immunosorbent assays for diagnosis of bullous pemphigoid. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2013;69(5):748-53. Epub 2013/08/24.
109. van Beek N, Dohse A, Riechert F, Krull V, Recke A, Zillikens D, et al. Serum autoantibodies against the dermal-epidermal junction in patients with chronic pruritic disorders, elderly individuals and blood donors prospectively recruited. *Br J Dermatol.* 2014;170(4):943-7. Epub 2014/04/17.
110. Jordon RE, Beutner EH, Witebsky E, Blumental G, Hale WL, Lever WF. Basement zone antibodies in bullous pemphigoid. *Jama.* 1967;200(9):751-6.
111. Beutner EH, Jordon RE, Chorzelski TP. The immunopathology of pemphigus and bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol.* 1968;51(2):63-80. Epub 1968/08/01.
112. Giudice GJ, Emery DJ, Zelickson BD, Anhalt GJ, Liu Z, Diaz LA. Bullous pemphigoid and herpes gestationis autoantibodies recognize a common non-collagenous site on the BP180 ectodomain. *J Immunol.* 1993;151(10):5742-50.

113. Kobayashi M, Amagai M, Kuroda-Kinoshita K, Hashimoto T, Shirakata Y, Hashimoto K, et al. BP180 ELISA using bacterial recombinant NC16a protein as a diagnostic and monitoring tool for bullous pemphigoid. *J Dermatol Sci*. 2002;30(3):224-32.
114. Sitaru C, Dahnrich C, Probst C, Komorowski L, Blocker I, Schmidt E, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay using multimers of the 16th non-collagenous domain of the BP180 antigen for sensitive and specific detection of pemphigoid autoantibodies. *Exp Dermatol*. 2007;16(9):770-7.
115. van Beek N, Schulze FS, Zillikens D, Schmidt E. IgE-mediated mechanisms in bullous pemphigoid and other autoimmune bullous diseases. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12(3):267-77. Epub 2015/11/21.
116. Hashimoto T, Ohzono A, Teye K, Numata S, Hiroyasu S, Tsuruta D, et al. Detection of IgE autoantibodies to BP180 and BP230 and their relationship to clinical features in bullous pemphigoid. *Br J Dermatol*. 2017;177(1):141-51. Epub 2016/10/08.
117. van Beek N, Luttmann N, Huebner F, Recke A, Karl I, Schulze FS, et al. Correlation of Serum Levels of IgE Autoantibodies Against BP180 With Bullous Pemphigoid Disease Activity. *JAMA Dermatol*. 2017;153(1):30-8. Epub 2016/11/10.
118. Yoshida M, Hamada T, Amagai M, Hashimoto K, Uehara R, Yamaguchi K, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay using bacterial recombinant proteins of human BP230 as a diagnostic tool for bullous pemphigoid. *J Dermatol Sci*. 2006;41(1):21-30.
119. Blocker IM, Dahnrich C, Probst C, Komorowski L, Saschenbrecker S, Schlumberger W, et al. Epitope mapping of BP230 leading to a novel enzyme-linked immunosorbent assay for autoantibodies in bullous pemphigoid. *Br J Dermatol*. 2012;166(5):964-70. Epub 2012/01/17.
120. Charneux J, Lorin J, Vitry F, Antonicelli F, Reguiai Z, Barbe C, et al. Usefulness of BP230 and BP180-NC16a enzyme-linked immunosorbent assays in the initial diagnosis of bullous pemphigoid: a retrospective study of 138 patients. *Arch Dermatol*. 2011;147(3):286-91. Epub 2011/03/23.
121. Tampoia M, Lattanzi V, Zucano A, Villalta D, Filotico R, Fontana A, et al. Evaluation of a new ELISA assay for detection of BP230 autoantibodies in bullous pemphigoid. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1173:15-20.
122. Roussel A, Benichou J, Randriamanantany ZA, Gilbert D, Drenovska K, Houivet E, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay for the combination of bullous pemphigoid antigens 1 and 2 in the diagnosis of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*. 2011;147(3):293-8. Epub 2011/03/23.
123. Wieland CN, Comfere NI, Gibson LE, Weaver AL, Krause PK, Murray JA. Anti-bullous pemphigoid 180 and 230 antibodies in a sample of unaffected subjects. *Arch Dermatol*. 2010;146(1):21-5.
124. della Torre R, Combescure C, Cortes B, Marazza G, Beltraminelli H, Naldi L, et al. Clinical presentation and diagnostic delay in bullous pemphigoid: a prospective nationwide cohort. *Br J Dermatol*. 2012;167(5):1111-7. Epub 2012/06/20.
125. Di Zenzo G, Marazza G, Borradori L. Bullous pemphigoid: physiopathology, clinical features and management. *Adv Dermatol*. 2007;23:257-88.
126. Schmidt E, della Torre R, Borradori L. Clinical features and practical diagnosis of bullous pemphigoid. *Dermatol Clin*. 2011;29(3):427-38, viii-ix. Epub 2011/05/25.
127. Korman N. Bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*. 1987;16(5 Pt 1):907-24.
128. Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ, Bernauer W, Cooper KD, Elder MJ, et al. The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators. *Arch Dermatol*. 2002;138(3):370-9.
129. Di Zenzo G, Calabresi V, Grosso F, Caproni M, Ruffelli M, Zambruno G. The intracellular and extracellular domains of BP180 antigen comprise novel epitopes targeted by pemphigoid gestationis autoantibodies. *J Invest Dermatol*. 2007;127(4):864-73.
130. Di Zenzo G, Thoma-Uszynski S, Fontao L, Calabresi V, Hofmann SC, Hellmark T, et al. Multicenter prospective study of the humoral autoimmune response in bullous pemphigoid. *Clin Immunol*. 2008;128(3):415-26.

131. van Beek N, Knuth-Rehr D, Altmeyer P, Assaf C, Babilas P, Bayerl C, et al. Diagnostics of autoimmune bullous diseases in German dermatology departments. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2012;10(7):492-9. Epub 2012/02/07.
132. Komorowski L, Muller R, Vorobyev A, Probst C, Recke A, Jonkman MF, et al. Sensitive and specific assays for routine serological diagnosis of epidermolysis bullosa acquisita. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2013;68(3):e89-95. Epub 2012/02/22.
133. Saleh MA, Ishii K, Kim YJ, Murakami A, Ishii N, Hashimoto T, et al. Development of NC1 and NC2 domains of type VII collagen ELISA for the diagnosis and analysis of the time course of epidermolysis bullosa acquisita patients. *J Dermatol Sci.* 2011;62(3):169-75. Epub 2011/04/13.
134. Goletz S, Probst C, Komorowski L, Schlumberger W, Fechner K, van Beek N, et al. Sensitive and specific assay for the serological diagnosis of anti-laminin 332 mucous membrane pemphigoid. *Br J Dermatol.* 2018. Epub 2018/09/15.
135. Jankaskova J, Horvath ON, Varga R, Ruzicka T, Sardy M. Complement Fixation Test: An Update of an Old Method for Diagnosis of Bullous Pemphigoid. *Acta Derm Venereol.* 2016;96(2):197-201. Epub 2015/08/26.
136. Jankaskova J, Horvath ON, Varga R, Arenberger P, Schmidt E, Ruzicka T, et al. Increased sensitivity and high specificity of indirect immunofluorescence in detecting IgG subclasses for diagnosis of bullous pemphigoid. *Clin Exp Dermatol.* 2018;43(3):248-53. Epub 2018/01/16.
137. Lindelof B, Islam N, Eklund G, Arfors L. Pemphigoid and cancer. *Arch Dermatol.* 1990;126(1):66-8.
138. Ogawa H, Sakuma M, Morioka S, Kitamura K, Sasai Y, Imamura S, et al. The incidence of internal malignancies in pemphigus and bullous pemphigoid in Japan. *J Dermatol Sci.* 1995;9(2):136-41.
139. Ong E, Goldacre R, Hoang U, Sinclair R, Goldacre M. Associations between bullous pemphigoid and primary malignant cancers: an English national record linkage study, 1999-2011. *Arch Dermatol Res.* 2014;306(1):75-80. Epub 2013/08/06.
140. Schulze F, Neumann K, Recke A, Zillikens D, Linder R, Schmidt E. Malignancies in pemphigus and pemphigoid diseases. *J Invest Dermatol.* 2015;135(5):1445-7. Epub 2015/01/07.
141. Amo Y, Ohkawa T, Tatsuta M, Hamada Y, Fujimura T, Katsuoka K, et al. Clinical significance of enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of circulating anti-BP180 autoantibodies in patients with bullous pemphigoid. *J Dermatol Sci.* 2001;26(1):14-8.
142. Pas HH, de Jong MC, Jonkman MF, Heeres K, Slijper-Pal IJ, van der Meer JB. Bullous pemphigoid: serum antibody titre and antigen specificity. *Exp Dermatol.* 1995;4(6):372-6.
143. Di Zenzo G, Thoma-Uszynski S, Calabresi V, Fontao L, Hofmann SC, Lacour JP, et al. Demonstration of epitope-spreading phenomena in bullous pemphigoid: results of a prospective multicenter study. *J Invest Dermatol.* 2011;131(11):2271-80. Epub 2011/06/24.
144. Garcia-Melendez ME, Eichelmann K, Salas-Alanis JC, Gomez-Flores M, Ocampo-Candiani J. Pemphigus foliaceus in an 11-year-old mexican girl with response to oral dapsone. *Case reports in pediatrics.* 2013;2013:291256. Epub 2014/01/15.
145. Chatterjee M, Meru S, Vasudevan B, Deb P, Moorchung N. Pemphigus foliaceus masquerading as IgA pemphigus and responding to dapsone. *Indian J Dermatol.* 2012;57(6):495-7. Epub 2012/12/19.
146. Gurcan HM, Ahmed AR. Efficacy of dapsone in the treatment of pemphigus and pemphigoid: analysis of current data. *Am J Clin Dermatol.* 2009;10(6):383-96. Epub 2009/10/15.
147. Basset N, Guillot B, Michel B, Meynadier J, Guilhou JJ. Dapsone as initial treatment in superficial pemphigus. Report of nine cases. *Arch Dermatol.* 1987;123(6):783-5. Epub 1987/06/01.
148. Goebeler M, Herzog S, Brocker EB, Zillikens D. Rapid response of treatment-resistant pemphigus foliaceus to the anti-CD20 antibody rituximab. *Br J Dermatol.* 2003;149(4):899-901.
149. Heizmann M, Itin P, Wernli M, Borradori L, Bargetzi MJ. Successful treatment of paraneoplastic pemphigus in follicular NHL with rituximab: report of a case and review of treatment for paraneoplastic pemphigus in NHL and CLL. *Am J Hematol.* 2001;66(2):142-4.
150. Salopek TG, Logsetty S, Tredget EE. Anti-CD20 chimeric monoclonal antibody (rituximab) for the treatment of recalcitrant, life-threatening pemphigus vulgaris with implications in the pathogenesis of the disorder. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47(5):785-8.

151. Ahmed AR, Kaveri S, Spigelman Z. Long-Term Remissions in Recalcitrant Pemphigus Vulgaris. *N Engl J Med*. 2015;373(27):2693-4. Epub 2015/12/31.
152. Ahmed AR, Spigelman Z, Cavacini LA, Posner MR. Treatment of pemphigus vulgaris with rituximab and intravenous immune globulin. *N Engl J Med*. 2006;355(17):1772-9.
153. Colliou N, Picard D, Caillot F, Calbo S, Le Corre S, Lim A, et al. Long-term remissions of severe pemphigus after rituximab therapy are associated with prolonged failure of desmoglein B cell response. *Sci Transl Med*. 2013;5(175):175ra30. Epub 2013/03/08.
154. Joly P, Mouquet H, Roujeau JC, D'Incan M, Gilbert D, Jacquot S, et al. A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. *N Engl J Med*. 2007;357(6):545-52. Epub 2007/08/10.
155. Kasperkiewicz M, Shimanovich I, Ludwig RJ, Rose C, Zillikens D, Schmidt E. Rituximab for treatment-refractory pemphigus and pemphigoid: a case series of 17 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(3):552-8. Epub 2011/06/07.
156. Schmidt E, Goebeler M, Zillikens D. Rituximab in severe pemphigus. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1173:683-91.
157. Schmidt E, Seitz CS, Benoit S, Brocker EB, Goebeler M. Rituximab in autoimmune bullous diseases: mixed responses and adverse effects. *Br J Dermatol*. 2007;156(2):352-6.
158. Ahmed AR, Shetty S. A comprehensive analysis of treatment outcomes in patients with pemphigus vulgaris treated with rituximab. *Autoimmunity Reviews*. 2015;14(4):323-31.
159. Wang HH, Liu CW, Li YC, Huang YC. Efficacy of rituximab for pemphigus: a systematic review and meta-analysis of different regimens. *Acta Derm Venereol*. 2015;95(8):928-32. Epub 2015/04/18.
160. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, Hebert V, Houivet E, Calbo S, et al. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *Lancet*. 2017;389(10083):2031-40. Epub 2017/03/28.
161. Carson KR, Evens AM, Richey EA, Habermann TM, Focosi D, Seymour JF, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood*. 2009;113(20):4834-40. Epub 2009/03/07.
162. Berger JR, Malik V, Lacey S, Brunetta P, Lehane PB. Progressive multifocal leukoencephalopathy in rituximab-treated rheumatic diseases: a rare event. *Journal of neurovirology*. 2018;24(3):323-31. Epub 2018/03/07.
163. Murrell DF, Pena S, Joly P, Marinovic B, Hashimoto T, Diaz LA, et al. Diagnosis and Management of Pemphigus: recommendations by an International Panel of Experts. *J Am Acad Dermatol*. 2018. Epub 2018/02/14.
164. Schmidt E. Rituximab as first-line treatment of pemphigus. *Lancet*. 2017;389(10083):1956-8. Epub 2017/03/28.
165. Beissert S, Werfel T, Frieling U, Bohm M, Sticherling M, Stadler R, et al. A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of pemphigus. *Arch Dermatol*. 2006;142(11):1447-54. Epub 2006/11/23.
166. Chams-Davatchi C, Esmaili N, Daneshpazhooh M, Valikhani M, Balighi K, Hallaji Z, et al. Randomized controlled open-label trial of four treatment regimens for pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57(4):622-8.
167. Beissert S, Mimouni D, Kanwar AJ, Solomons N, Kalia V, Anhalt GJ. Treating pemphigus vulgaris with prednisone and mycophenolate mofetil: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Invest Dermatol*. 2010;130(8):2041-8. Epub 2010/04/23.
168. Ioannides D, Apalla Z, Lazaridou E, Rigopoulos D. Evaluation of mycophenolate mofetil as a steroid-sparing agent in pemphigus: a randomized, prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(7):855-60. Epub 2011/07/15.
169. Vyas N, Patel NS, Cohen GF. Mycophenolate mofetil as a first-line steroid-sparing agent in the treatment of pemphigus vulgaris. *Journal of drugs in dermatology : JDD*. 2013;12(2):210-6.

170. Baskan EB, Yilmaz M, Tunali S, Saricaoglu H. Efficacy and safety of long-term mycophenolate sodium therapy in pemphigus vulgaris. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2009;23(12):1432-4.
171. Baum S, Greenberger S, Samuelov L, Solomon M, Lyakhovitsky A, Trau H, et al. Methotrexate is an effective and safe adjuvant therapy for pemphigus vulgaris. *European journal of dermatology : EJD*. 2012;22(1):83-7.
172. De Simone C, Caldarola G, Perino F, Venier A, Guerriero G. Enteric-coated mycophenolate sodium as a steroid-sparing agent in pemphigus treatment: a retrospective study. *Dermatologic therapy*. 2012;25(2):219-22.
173. Tran KD, Wolverton JE, Soter NA. Methotrexate in the treatment of pemphigus vulgaris: experience in 23 patients. *The British journal of dermatology*. 2013;169(4):916-21.
174. Almugairen N, Hospital V, Bedane C, Duvert-Lehembre S, Picard D, Tronquoy AF, et al. Assessment of the rate of long-term complete remission off therapy in patients with pemphigus treated with different regimens including medium- and high-dose corticosteroids. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(4):583-8. Epub 2013/07/16.
175. Amagai M, Ikeda S, Shimizu H, Iizuka H, Hanada K, Aiba S, et al. A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(4):595-603.
176. Behzad M, Mobs C, Kneisel A, Moller M, Hoyer J, Hertl 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):844-52. Epub 2011/11/19.
177. Kasperkiewicz M, Shimanovich I, Meier M, Schumacher N, Westermann L, Kramer J, 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):154-60. Epub 2011/09/14.
178. Schmidt E, Klinker E, Opitz A, Herzog S, Sitaru C, Goebeler M, et al. Protein A immunoadsorption: a novel and effective adjuvant treatment of severe pemphigus. *Br J Dermatol*. 2003;148(6):1222-9.
179. Shimanovich I, Herzog S, Schmidt E, Opitz A, Klinker E, Brocker EB, et al. Improved protocol for treatment of pemphigus vulgaris with protein A immunoadsorption. *Clin Exp Dermatol*. 2006;31(6):768-74.
180. Horvath B, Huizinga J, Pas HH, Mulder AB, Jonkman MF. Low-dose rituximab is effective in pemphigus. *Br J Dermatol*. 2011;166(2):405-12. Epub 2011/10/05.
181. Kanwar AJ, Vinay K, Sawatkar GU, Dogra S, Minz RW, Shear NH, et al. Clinical and immunological outcomes of high- and low-dose rituximab treatments in patients with pemphigus: a randomized, comparative, observer-blinded study. *Br J Dermatol*. 2014;170(6):1341-9. Epub 2014/03/20.
182. Joly P, Roujeau JC, Benichou J, Picard C, Dreno B, Delaporte E, et al. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *The New England journal of medicine*. 2002;346(5):321-7.
183. Kirtschig G, Murrell D, Wojnarowska F, Khumalo N. Interventions for mucous membrane pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2003(1):Cd004056. Epub 2003/01/22.
184. Williams HC, Wojnarowska F, Kirtschig G, Mason J, Godec TR, Schmidt E, et al. Doxycycline versus prednisolone as an initial treatment strategy for bullous pemphigoid: a pragmatic, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10079):1630-8. Epub 2017/03/11.
185. Sticherling M, Franke A, Aberer E, Glaser R, Hertl M, Pfeiffer C, et al. An open, multicentre, randomized clinical study in patients with bullous pemphigoid comparing methylprednisolone and azathioprine with methylprednisolone and dapsone. *Br J Dermatol*. 2017;177(5):1299-305. Epub 2017/05/12.
186. Enk A, Fierlbeck G, French L, Hertl M, Messer G, Meurer M, et al. Use of high-dose immunoglobulins in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2009;7(9):806-12.

187. Hertl M, Zillikens D, Borradori L, Bruckner-Tuderman L, Burckhard H, Eming R, et al. Recommendations for the use of rituximab (anti-CD20 antibody) in the treatment of autoimmune bullous skin diseases. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2008;6(5):366-73.
188. Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Borrow R, van der Klis F, Kone-Paut I, Fasth A, et al. Vaccination in paediatric patients with auto-immune rheumatic diseases: a systemic literature review for the European League against Rheumatism evidence-based recommendations. *Autoimmunity reviews.* 2011;11(2):112-22. Epub 2011/09/08.
189. van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, Cervera R, Doran MF, Dougados M, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Annals of the rheumatic diseases.* 2011;70(3):414-22. Epub 2010/12/07.
190. Meyer V, Beissert S. Azathioprine in the treatment of autoimmune blistering diseases. *Dermatologic clinics.* 2011;29(4):545-54.
191. Strowd LC, Taylor SL, Jorizzo JL, Namazi MR. Therapeutic ladder for pemphigus vulgaris: emphasis on achieving complete remission. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64(3):490-4. Epub 2010/07/17.
192. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) - Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk "Leitlinien". 2012 [[2014-02-26]]; 1. Auflage:[Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>].
193. Kaminski-Hartenthaler A, Meerpohl JJ, Gartlehner G, Kien C, Langer G, Wipplinger J, et al. [GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes.* 2014;108(7):413-20. GRADE Leitlinien: 14. Von der Evidenz zur Empfehlung: Die Bedeutung und Darstellung von Empfehlungen.

7 Anhang

7.1 Beispiel: Patienteninformation Pemphigus

Was versteht man unter Pemphigus?

Der Pemphigus (griech. Pempnix = Blase) ist eine seltene, schwere und meist chronisch verlaufende Erkrankung der Haut und der Schleimhäute mit Blasenbildung. Es werden zwei Hauptformen unterschieden, der Pemphigus vulgaris und der Pemphigus foliaceus. Während beim Pemphigus vulgaris die Schleimhäute (fast immer ist die Mundschleimhaut betroffen) befallen sind und es zusätzlich zu Blasen/Erosionen am Körper kommen kann, ist beim Pemphigus foliaceus ausschließlich die Körperhaut betroffen, die Schleimhäute sind frei.

Charakteristischerweise entstehen die Blasen sehr oberflächlich in der Haut, innerhalb der Oberhaut (Epidermis). Die Blasen sind meist schlaff und mit klarer Flüssigkeit gefüllt. Durch rasches Aufplatzen des dünnen Blasendaches kommt es zu häufig großflächigen, schmerzhaften, nässenden oder krustig belegten Hautdefekten (Erosionen).

Wie häufig tritt der Pemphigus vulgaris auf?

Der Pemphigus ist mit 0,1 bis 0,5 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner im Jahr eine seltene Erkrankung, die bei beiden Geschlechtern etwa gleich häufig, typischerweise zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr auftritt.

Was ist die Ursache des Pemphigus und was geschieht in der Haut?

Beim Pemphigus vulgaris und Pemphigus foliaceus werden bestimmte Eiweißstoffe, sog. Autoantikörper gebildet, die sich gegen spezifische körpereigene Strukturen der Haut (Autoantigene) richten. Das Autoantigen des Pemphigus vulgaris ist Desmoglein 3, beim Pemphigus foliaceus ist es Desmoglein 1. Bei Patienten mit Pemphigus vulgaris, die an Haut- und Schleimhautveränderungen leiden, wird zusätzlich zu Desmoglein 3 auch Desmoglein 1 erkannt.

Die genaue Ursache, warum es zur Ausbildung von Autoantikörpern kommt, ist noch nicht geklärt. Unter anderem können verschiedene Medikamente an der Auslösung eines Pemphigus beteiligt sein.

Betroffen sind insbesondere Hautareale, die stärkeren Druck- bzw. Reibbelastungen ausgesetzt sind (Rücken, Gesäß) und die Schleimhäute (Mund-, Nasen-, Rachen-, Genitalschleimhaut) sowie, sehr selten, die Bindehäute des Auges.

Wie verläuft der Pemphigus?

Die Ausprägung und Schwere der Hautveränderungen variiert von Patient zu Patient. Das klinische Erscheinungsbild wird bestimmt von der genauen Lokalisation der Spaltbildung innerhalb der Zellschichten der Oberhaut. Diese ist abhängig davon, welches Autoantigen der Zellkontaktstellen angegriffen wird.

Häufig sind die Patienten mit Pemphigus vulgaris vor allem durch die Mundschleimhautveränderungen stark beeinträchtigt. Nicht selten kommt es daher in der Folge zur deutlichen Gewichtsabnahme und allgemeiner Schwäche. Diese heilen langsam, in der Regel ohne Narbenbildung ab. Als noch keine Kortisonpräparate zur Verfügung standen, war der Pemphigus vulgaris eine lebensbedrohliche Erkrankung.

Wie kann der Pemphigus diagnostiziert werden?

Erste Hinweise für die Diagnose ergeben sich aus dem klinischen Erscheinungsbildes. So lassen sich Erosionen durch Schiebedruck auf gesunder Haut auslösen (Nikolski-Phänomen).

Diagnostische Tests zum Nachweis der Autoantikörper in der Haut/Schleimhaut sowie im Blut stehen zur Verfügung.

- Entscheidend für die Diagnose ist die mikroskopische Untersuchung einer Gewebeprobe (direkte Immunfluoreszenz). Hierzu werden in der Regel zwei kleine Proben (Durchmesser 4 mm) aus der Haut oder der Mundschleimhaut entnommen. In Spezialfärbetechniken werden die Haftstellen der Autoantikörper sichtbar gemacht.
- Die Autoantikörper gegen Verankerungsstrukturen zwischen den einzelnen Hautzellen sind auch im Blut nachweisbar. Es besteht eine direkte Beziehung zwischen der Menge der Antikörper und der Schwere des Krankheitsverlaufes. Die Autoantikörper im Blut der Pemphiguspatienten lassen sich mittels indirekter Immunfluoreszenz auf Affenösophagus oder im ELISA unter Verwendung von künstlich hergestelltem Desmoglein 1 und 3 nachweisen.

Alle notwendigen Untersuchungen der Haut und des Blutes können in unserem Autoimmunlabor [\[link\]](#) durchgeführt werden.

Wie wird der Pemphigus behandelt?

Je nach Schwere der Erkrankung werden verschiedene Therapiemaßnahmen kombiniert. In der Regel erfolgt die Einleitung der Therapie im Rahmen eines stationären Aufenthaltes. Ziel der Behandlung ist die Unterdrückung der Bildung von Autoantikörpern gegen körpereigene Strukturen.

Es stehen verschiedene Medikamente zur Verfügung: In der Akutphase werden

- Kortisonpräparate eingesetzt. Die Dosierung wird der Schwere der Erkrankung angepasst. Alternativ können Glukokortikosteroide anstelle von Kortisontabletten auch als Infusion gegeben werden. So wird bei der „Dexamethason-Pulstherapie“ an drei aufeinander folgenden Tagen das Kortisonpräparat Dexamethason in die Vene infundiert. Diese Pulstherapie kann zunächst alle drei bis vier Wochen gegeben werden, dann können die Intervalle weiter gestreckt werden.
- Um die Kortisondosis möglichst gering zu halten, werden langfristig weitere Medikamente, die aus der Transplantationsmedizin kommen, sogenannte

Immunsuppressiva, eingesetzt: z.B. Azathioprin, Mykophenolatmofetil (CellCept®) oder Mykophenolat-Natrium (Myfortic®).

- Alternativ oder zusätzlich kann mit Rituximab behandelt werden. Dieser monoklonale Antikörper wird als zunächst zweimalige Infusion im Abstand von 2 bis 3 Wochen gegeben. Rituximab entfernt bestimmte Entzündungszellen aus dem Blut, die für die Produktion der krankheitsauslösenden Autoantikörper wichtig sind. Durch die Gabe von Rituximab kann bei 90% der Patienten eine Abheilung aller Haut- und Schleimhautveränderungen erreicht werden. Bei etwa der Hälfte der Patienten sind jedoch hierfür wiederholte Gaben von Rituximab notwendig. Rituximab ist bereits in den USA für die Behandlung des moderaten und schweren Pemphigus zugelassen. Eine entsprechende Zulassung in Deutschland wird für 2019 erwartet.
- In schweren Fällen der Erkrankung oder wenn die zunächst eingeleitete Therapie nicht ausreichte, um die Krankheitsaktivität ausreichend zu unterdrücken, kann eine spezielle „Blutwäsche“ (Immunadsorption) oder die intravenöse Gabe hoch-dosierter menschlicher Antikörper (Immunglobuline) hilfreich sein.

Weitere Informationen zur Immunadsorption, und der Gabe von Immunglobulinen und Rituximab finden Sie unter der Rubrik Behandlungsoptionen.

Wie ist die Prognose der Erkrankung?

Die Erkrankung tritt spontan auf, verläuft schubweise über viele Monate und Jahre. Mit den modernen Behandlungsverfahren kann in etwa 90% der Fälle eine Heilung oder zumindest eine langfristige Erscheinungsfreiheit erreicht werden.

Selbsthilfegruppe

Die Pemphigus und Pemphigoid Selbsthilfegruppe e.V. kann unter www.pemphigus-pemphigoid-selbsthilfe.de kontaktiert werden. Auf Wunsch stellen wir Ihnen auch gerne den aktuellen Flyer der Gruppe zur Verfügung.

Ausgewählte Literatur

1. van Beek N, Zillikens D, Schmidt E. Diagnostik bullöser Autoimmundermatosen. J Dtsch Dermatol Ges 2018, 16: 1077-92.
2. Hofmann CS, Juratli HA, Eming R. Bullöse Autoimmundermatosen. J Dtsch Dermatol Ges 2018, 16: 1339-58.
3. Joly P et al. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. Lancet 2017; 389: 2031-40.
4. Lima AL, Zillikens D, Schmidt E. Klinik und Diagnostik bullöser Autoimmundermatosen: wenn die Schleimhaut nicht mehr heilen will. ZM 2016, 106: 72-84.

5. Vorobyev A, Hammers C, Zillikens D, Schmidt E. Bullöse Autoimmundermatosen: Moderne serologische Testverfahren ermöglichen genaue Diagnose. Dtsch Dermatol 2015, 63: 738-745.
6. Hammers CM, Schmidt E, Zillikens D. Blasenbildende Autoimmunerkrankungen der Haut - diagnostische und therapeutische Aspekte. DMW 2014, 139: 1473-77.
7. Schmidt E, Zillikens D. Diagnose und Therapie bullöser Autoimmundermatosen. Dtsch Arztebl Int 2011; 108:399-405.
8. Bertram F, Brocker EB, Zillikens D, Schmidt E. Prospektive Studie zur Inzidenz bullöser Autoimmundermatosen in Unterfranken. J Dtsch Dermatol Ges 2009; 7:434-40.
9. Zillikens D, Derfler K, Eming R, Fierlbeck G, Goebeler M, Hertl M, Hofmann SC, Karlhofer F, Kautz O, Nitschke M, Opitz A, Quist S, Rose C, Schanz S, Schmidt E, Shimanovich I, Michael M, Ziller F. Empfehlungen für die Anwendung der Immunapherese bei der Therapie bullöser Autoimmundermatosen. J Dtsch Dermatol Ges 2007; 5:881-7.
10. Schmidt E, Goebeler M, Zillikens D. Rituximab in severe pemphigus. Ann N Y Acad Sci 2009; 1173:683-91.
11. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Dermatologie zu „Diagnostik und Therapie des Pemphigus vulgaris/ foliaceus und bullösen Pemphigoid“ (www.awmf.org)

Was versteht man unter einem bullösen Pemphigoid?

Das bullöse Pemphigoid (lat. bullosus=blasig) gehört zur Gruppe der chronisch verlaufenden, blasenbildenden Erkrankungen der Haut. Die Erkrankung kommt typischerweise bei älteren Patienten vor. Charakteristisch ist das Auftreten prall gespannter Blasen, gefüllt mit einer klaren oder auch blutigen Flüssigkeit, auf entzündlich geröteter oder normaler Haut. Die Blasen treten am gesamten Körper auf, die Schleimhäute sind selten betroffen. Die Blasen heilen in der Regel ohne Narbenbildung ab. Fast alle Patienten leiden unter ausgeprägtem Juckreiz.

Wie häufig tritt das bullöse Pemphigoid auf?

Das bullöse Pemphigoid ist mit ca. 2 Neuerkrankungen auf 100.000 Einwohner/Jahr eine seltene Erkrankung. Die Erkrankungswahrscheinlichkeit steigt mit dem Alter deutlich an: bei den über 90-lährigen beträgt sie fast 40 pro 100.000 Einwohner/Jahr.

Was sind die Auslöser für das Auftreten eines bullösen Pemphigoids?

Die Ursachen für das Auftreten dieser Autoimmunerkrankung der Haut sind nicht geklärt. Bestimmte Medikamente, wie Gliptine, die zur Behandlung der Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus Typ II) eingesetzt werden, scheinen das Risiko an einem bullösen Pemphigoid zu erkranken, zu erhöhen. Sicher ist, dass Nahrungsmittel nicht als Auslöser in Frage kommen.

Was geschieht in der Haut?

Das bullöse Pemphigoid wird in die Gruppe der Autoimmunerkrankungen der Haut eingeordnet. Hierbei richtet sich das eigene Immunsysteme gegen Bestandteile der Haut. Es kommt zur Blasenbildung durch Bildung von speziellen Eiweißstoffen, sog. Autoantikörpern, die gegen diese Bestandteile der Haut gerichtet sind. Angriffspunkte für die Autoantikörper sind zwei Proteine, die sog. bullösen Pemphigoid-Antigene BP180 und BP230, welche in der Basalmembran, der Verbindungsschicht zwischen Ober- (lat. Epidermis) und Lederhaut (lat. Dermis oder Korium), gelegen sind.

Welche Verlaufsformen gibt es?

Die Ausdehnung der Hautveränderungen und somit die Schwere der Erkrankung sind von Patient zu Patient unterschiedlich stark ausgeprägt. Das Allgemeinbefinden ist bis auf den intensiven Juckreiz zunächst meist nicht beeinträchtigt. Im Verlauf können jedoch infolge wiederkehrender Blasenschübe u. a. Appetitverlust, Gewichtsabnahme, allgemeine Schwäche und Fieber auftreten.

Tritt das bullöse Pemphigoid zusammen mit anderen Erkrankungen auf?

Es ist beschrieben, dass die Erkrankung bei einigen Patienten mit neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen vergesellschaftet ist. Zudem wurde über ein statistisch gehäuftes Auftreten von bestimmten bösartigen Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems berichtet. Auf letztere Erkrankungen werden Sie durch eine körperliche Untersuchung und Blutentnahme untersucht.

Wie kann das bullöse Pemphigoid diagnostiziert werden?

- Bestimmend für die Diagnose ist das typische klinische Bild.
- Die Diagnose wird durch feingewebliche Untersuchungen der Haut gesichert. Hierzu werden in der Regel zwei kleine Hautproben (Durchmesser 4 mm) entnommen. Durch spezielle Färbetechnik lassen sich lineare Ablagerungen von Antikörpern entlang der Grenzfläche zwischen Haut und Bindegewebe nachweisen.
- Diese Autoantikörper lassen sich bei einem überwiegenden Teil der Patienten im Blut nachweisen und korrelieren mit der Krankheitsaktivität, das heißt je höher die Autoantikörperspiegel, desto ausgedehnter die Erkrankung.

Wie wird das bullöse Pemphigoid behandelt?

Je nach Schwere der Erkrankung werden äußerliche und innerliche Therapiemaßnahmen kombiniert. In der Regel erfolgt die Einleitung der Therapie im Rahmen eines stationären Aufenthaltes. Ziel der Behandlung ist die Unterdrückung der Bildung von Autoantikörpern gegen körpereigene Strukturen.

- *Innerlich anzuwendende Medikamente:* Es stehen verschiedene Medikamente zur Verfügung: In der Akutphase werden Kortisonpräparate eingesetzt. Die Dosierung wird der Schwere der Erkrankung angepasst. Mittel- und langfristig werden weitere Arzneistoffe kombiniert oder einzeln eingesetzt: z. B. Dapson oder Doxyzyklin. Diese Medikamente haben einen kortisonsparenden Effekt und minimieren so die Nebenwirkungen. In manchen Fällen müssen zusätzlich zu Kortisontabletten Immunsuppressiva eingesetzt. Diese Medikamente unterdrücken verschiedene Komponenten des Immunsystems und können zu einer erhöhten Infektanfälligkeit führen. Zu diesen Präparaten zählen Azathioprin, Mycophenolat mofetil, Mycophenolat-Natrium und Methotrexat.
- *Äußerlich anzuwendende Präparate:* Zur äußerlichen Behandlung werden nach Punktion der größeren, prallen Blasen desinfizierende und stark wirkende kortisonhaltige Substanzen, in jeweils für die Lokalisation geeigneten Grundlagen eingesetzt.
- Bei Patienten mit weniger ausgedehnten Hautveränderungen reicht häufig der Einsatz einer stark wirkenden Kortisonsalben in Kombination mit Dapson oder Doxyzyklin aus.
- In einigen Fällen mit hohen Blutspiegeln der Autoantikörper kann eine Entfernung der Antikörper mit Hilfe einer Blutwäsche (Immunadsorption/ Immunapherese) sinnvoll sein.

Wie ist die Prognose der Erkrankung?

Das bullöse Pemphigoid lässt sich in aller Regel gut behandeln. Der quälende Juckreiz lässt meist schon nach wenigen Tagen deutlich nach. Wichtig ist, dass die Kortisondosis in Form von Salben und/ oder Tabletten möglichst niedrig gehalten wird, weil die fast immer schon älteren Patienten besonders anfällig für die Kortisonnebenwirkungen sind. Andererseits führt ein zu zaghafter Einsatz von Kortisonsalben/ -tabletten zu keiner kompletten Abheilung und verlängert dann insgesamt die Kortisontherapie.

Selbsthilfegruppe

Die Pemphigus und Pemphigoid Selbsthilfegruppe e.V. kann unter www.pemphigus-pemphigoid-selbsthilfe.de kontaktiert werden. Auf Wunsch stellen wir Ihnen auch gerne den aktuellen Flyer der Gruppe zur Verfügung.

Ausgewählte Literatur

1. van Beek N, Zillikens D, Schmidt E. Diagnostik bullöser Autoimmundermatosen. J Dtsch Dermatol Ges 2018, 16: 1077-92.
2. Hofmann CS, Juratli HA, Eming R. Bullöse Autoimmundermatosen. J Dtsch Dermatol Ges 2018, 16: 1339-58.
3. Vorobyev A, Hammers C, Zillikens D, Schmidt E. Bullöse Autoimmundermatosen: Moderne serologische Testverfahren ermöglichen genaue Diagnose. Dtsch Dermatol 2015, 63: 738-745.
4. Hammers CM, Schmidt E, Zillikens D. Blasenbildende Autoimmunerkrankungen der Haut - diagnostische und therapeutische Aspekte. DMW 2014, 139: 1473-77.
5. Schulze F, Kasperkiewicz M, Zillikens D, Schmidt E. Bullöses Pemphigoid. Hautarzt 2013, 64: 931-43.
6. Schmidt E, Zillikens D. Pemphigoid diseases. Lancet 2013, 381: 320-32..
7. Schmidt E, Zillikens D. Diagnose und Therapie bullöser Autoimmundermatosen. Dtsch Arztebl Int 2011; 108:399-405.
8. Bertram F, Brocker EB, Zillikens D, Schmidt E. Prospektive Studie zur Inzidenz bullöser Autoimmundermatosen in Unterfranken. J Dtsch Dermatol Ges 2009; 7:434-40.
9. Zillikens D, Derfler K, Eming R, Fierlbeck G, Goebeler M, Hertl M, Hofmann SC, Karlhofer F, Kautz O, Nitschke M, Opitz A, Quist S, Rose C, Schanz S, Schmidt E, Shimanovich I, Michael M, Ziller F. Empfehlungen für die Anwendung der Immunapherese bei der Therapie bullöser Autoimmundermatosen. J Dtsch Dermatol Ges 2007; 5:881-7.
10. Leitlinie der *Deutschen Gesellschaft für Dermatologie* zu „Diagnostik und Therapie des Pemphigus vulgaris/ foliaceus und bullösen Pemphigoid“ (www.awmf.org)

Erstveröffentlichung: 12/2014

Überarbeitung von: 06/2019

Nächste Überprüfung geplant: 12/2022

30.11.2022: Gültigkeit der Leitlinie nach inhaltlicher Überprüfung durch das Leitliniensekretariat verlängert bis 20.6.2024

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**