

## S3-Leitlinie

# Diagnostik und Therapie der epidermalen Nekrolyse (Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse)

AWMF-Register-Nr.: 013-103

ICD-10 Code: L51.1, L51.20, L51.21

Schlagworte: Leitlinie, Diagnostik, Therapie, epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch epidermale Nekrolyse, Lyell-Syndrom, Arzneimittelreaktion

Zitation der Leitlinie:

Heuer R\*, Paulmann M\* et al., S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der epidermalen Nekrolyse (Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse) – Teil 1: Diagnostik, initiales Management und immunmodulierende Systemtherapie (2024) J Dtsch Dermatol Ges (in print)

Paulmann M\*, Heuer R\* et al., S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der epidermalen Nekrolyse (Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse) – Teil 2: Supportive Therapie von EN im akuten und postakuten Stadium (2024) J Dtsch Dermatol Ges (in print)

Stand: 16/09/2024 (Version 1.1)

Gültig bis: 31/12/2027

Leitlinienkoordination:

Dr. Maren Paulmann, Prof. Dr. Mockenhaupt (inhaltliche Koordination)

Ruben Heuer, MA, Prof. Dr. Alexander Nast (methodische Koordination)

Das dieser Veröffentlichung zugrundeliegende Projekt wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF21002 gefördert.

**Federführende Fachgesellschaft:**

Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)

**Weitere beteiligte Fachgesellschaften:**

Berufsverband der deutschen Dermatologen (BVDD)

Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen e.V. (DGPRÄC)

Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI)

Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI)

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)

Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie e.V. (DGKCH)

Deutsche Gesellschaft für Medizinische Psychologie (DGMP)

Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft e.V. (DGP)

Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU)

Deutsche Gesellschaft für Verbrennungsmedizin e.V. (DGV)

Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)

Deutsche Schmerzgesellschaft e.V.

Deutschsprachige Gesellschaft für Psychotraumatologie e.V. (DeGPT)

# Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis .....	5
Abbildungsverzeichnis.....	6
Abkürzungen .....	7
Empfehlungsstärken und Wortwahl.....	8
1 Klinische Einleitung.....	9
1.1 Klassifikation.....	9
1.2 Pathophysiologie .....	9
2 Prävention (HLA-Diagnostik) .....	9
3 Diagnostik und initiales Management.....	10
3.1 Basisdiagnostik bei Verdacht auf EN .....	10
3.2 Differentialdiagnosen .....	16
3.3 Identifikation/Eingrenzung des auslösenden Agens .....	25
3.4 Einbindung der verschiedenen Fachrichtungen.....	32
3.5 Krankheitsschwere und Prognose .....	35
3.5.1 Beurteilung der betroffenen Körperoberfläche .....	35
3.5.2 Prognoseabschätzung.....	35
3.5.3 Kriterien für die Verlegung in ein Brandverletzenzentrum/auf eine Intensivstation ..	37
3.5.4 Erweiterte Diagnostik/Verlaufsdagnostik .....	38
3.6 Kommunikation mit den Patient*innen.....	39
4 Management von EN im akuten Stadium .....	41
4.1 Systemische Therapie - immunmodulierend/immunsuppressiv .....	41
4.1.1 Indikation für eine systemische immunmodulierende Therapie .....	41
4.1.2 Monotherapie mit Kortikosteroiden .....	43
4.1.3 Monotherapie mit intravenösen Immunglobulinen (IVIG) .....	45
4.1.4 Monotherapie mit Ciclosporin A .....	47
4.1.5 Monotherapie mit Etanercept.....	48
4.1.6 Therapie mit Thalidomid .....	50
4.1.7 Kombinationstherapien.....	50
4.1.8 Systemische Therapie bei Patient*innen < 18 Jahren.....	54
4.1.9 Systemische Therapie in Schwangerschaft und Stillzeit.....	54
4.1.10 Dosierungen und Dauer von systemischen immunmodulierenden Therapien .....	54
4.2 Supportive Therapie (einschließlich organspezifischer Diagnostik).....	55
4.2.1 Haut .....	55
4.2.2 Lippen und Mundschleimhaut.....	61
4.2.3 Augen.....	63
4.2.4 Genitale .....	69
4.2.5 Respirationstrakt .....	72

4.2.6	Weitere Schleimhäute .....	74
4.2.7	Lagerung und Thermoregulation.....	74
4.2.8	Analgesie .....	75
4.2.9	Antinfektiöse Therapie .....	76
4.2.10	Ernährung .....	78
4.2.11	Volumenersatztherapie.....	81
4.2.12	Weitere unterstützende intensivmedizinische Maßnahmen.....	83
4.3	Psychotherapeutische Behandlung in der Akutphase.....	83
5	Management im postakuten Stadium.....	85
5.1	Patient*inneninformation .....	85
5.2	Allergietestung und Allergiepass.....	85
5.3	Rehabilitation .....	86
5.4	Weiterführende ambulante Versorgung.....	87
5.4.1	Haut .....	87
5.4.2	Lippen und Mund .....	88
5.4.3	Augen.....	89
5.4.4	Genitale .....	91
5.4.5	Psychotherapeutische Behandlung .....	92
6	Qualitätsindikatoren/Implementierung .....	93
7	Limitationen der Leitlinie/Barrieren für die Implementierung .....	98
8	Forschungsbedarf .....	99
9	Informationen zu dieser Leitlinie .....	100
9.1	Projektdaten.....	100
9.2	Hinweise zur Anwendung von Leitlinien .....	103
9.3	Ergänzende Dokumente .....	104
9.4	Geltungsbereich, Anwenderzielgruppe und Ziele der Leitlinie .....	104
9.5	Beteiligung von Interessengruppen .....	104
9.6	Finanzierung .....	104
9.7	Umgang mit Interessenkonflikten.....	104
10	Methodik .....	105
11	Referenzen .....	105
12	Anhang.....	122



## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1: Empfehlungsstärken – Wortwahl, Symbolik und Interpretation (modifiziert nach Kaminski-Hartenthaler et al. [1]).	8
Tabelle 3.1: EN und wichtige Differentialdiagnosen.	17
Tabelle 3.2: Wirkstoffe und deren Risiko, EN auszulösen.	29
Tabelle 3.3: Faktoren assoziiert mit höherer Wahrscheinlichkeit an EN zu versterben (modifiziert nach Gupta et al. [97]).	36
Tabelle 4.1: Schweregrad der akuten Augenbeteiligung (modifiziert nach Gregory et al. [196]).	64
Tabelle 5.1: Schweregrade der chronischen Augenbeteiligung nach Jain et al. [271].	89
Tabelle 9.1: Projektdaten – Übersicht.	100
Tabelle 9.2: Mitglieder der Expert*innenkommission und Methodengruppe.	101
Tabelle 12.1: Anamnesebogen.	122
Tabelle 12.2: Zeitpunkt und Mindesthäufigkeit der Konsile durch die eingebundenen Fachrichtungen.	126
Tabelle 12.3: Lund-Browder-Tabelle zur Ermittlung der Ausdehnung der betroffenen Körperoberfläche in Abhängigkeit vom Lebensalter des Patienten.	128
Tabelle 12.4: Severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis (SCORTEN) zur Berechnung des individuellen Sterberisikos [modifiziert nach Bastuji-Garin [91]].	129
Tabelle 12.5: Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten.	133

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3.1: Checkliste zu Diagnosestellung und zu weiterführenden Maßnahmen. ....	13
Abbildung 3.2: Schema zur Durchführung der Probiopsie und Korrelation mit dem histologischen Befund. ....	15
Abbildung 3.3: Epidermale Nekrolyse (EN). ....	22
Abbildung 3.4: Erythema exsudativum multiforme majus (EEMM). ....	22
Abbildung 3.5: Generalisiertes bullöses fixes Arzneimittelexanthem (GBFAE). ....	23
Abbildung 3.6: Bullöses lichenoides Arzneimittelexanthem. ....	23
Abbildung 3.7: Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP). ....	24
Abbildung 3.8: Staphylococcal scalded skin syndrome (SSSS). ....	24
Abbildung 3.9: Blasen bei Sepsis/disseminierter intravasaler Gerinnung. ....	25
Abbildung 3.10: Beispiel eines ausgefüllten Zeitstrahldiagramms. ....	28
Abbildung 4.1: Akute (mittelschwere) Augenbeteiligung bei Epidermaler Nekrolyse. ....	63
Abbildung 12.1: Zeitstrahl. ....	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>
Abbildung 12.2: Neuner-Regel nach Wallace [88]. ....	127
Abbildung 12.3: Informationsbroschüre für Patient*innen. ....	131

## Abkürzungen

AGEP	Akute generalisierte exanthematische Pustulose
ALDEN	<i>Algorithm of drug causality in epidermal necrolysis</i>
AMT	Amnionmembrantransplantation
ANA	Antinukleäre Antikörper
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BCVA	Best-korrigierte Sehschärfe ( <i>best-corrected visual acuity</i> )
BPS	<i>Behavioral Pain Scale</i>
BPS-NI	<i>Behavioral Pain Scale</i> – nicht intubiert
CD	<i>Cluster of differentiation</i>
CRP	C-reaktives Protein
CS	Kortikosteroid
CsA	Ciclosporin A
(D)IF	(Direkte) Immunfluoreszenz
dsDNA	Doppelsträngige Desoxyribonukleinsäure ( <i>double-stranded desoxyribonucleic acid</i> )
EEMM	Erythema exsudativum multiforme majus
EK	Expert*innenkonsens
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
EN	Epidermale Nekrolyse
ENA	Extrahierbares nukleäres Antigen
GBFAE	Generalisiertes bullöses fixes Arzneiexanthem
GRADE	<i>Grading of recommendations, assessment, development, and evaluations</i>
GvHD	Graft-versus-Host-Erkrankung
HLA	Humane Leukozyten Antigene
HR	<i>Hazard ratio</i>
IFN- $\gamma$	Interferon- $\gamma$
IL	Interleukin
IVIG	Intravenöse Immunglobuline
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
LL	Leitlinie
logMAR	Dekadischer Logarithmus des Minimum separabile ( <i>minimum angle of resolution</i> )
MD	Mittlere Differenz
NaCl	Natriumchlorid
NK	Natürliche Killerzellen
NRF	Neues Rezeptur-Formularium
NRS	Numerische Ratingskala
OR	<i>Odds ratio</i>
PTSD	Posttraumatische Belastungsstörung
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RR	Relatives Risiko
SCORTEN	<i>Severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis</i>
(p)SOFA	<i>(Pediatric) sequential organ failure assessment</i>
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
SSSS	<i>Staphylococcal scalded skin syndrome</i>
TBUT	Tränenfilmaufreißzeit
TEN	Toxisch epidermale Nekrolyse
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor- $\alpha$

## Empfehlungsstärken und Wortwahl

Eine Darstellung der Wortwahl und Hinweise zur Interpretation der Empfehlungsstärken findet sich in Tabelle 1.1:

Tabelle 1.1: Empfehlungsstärken – Wortwahl, Symbolik und Interpretation (modifiziert nach Kaminski-Hartenthaler et al. [1]).

Empfehlungsstärke	Wortwahl	Symbol	Interpretation
<u>Starke</u> Empfehlung <u>für</u> eine Vorgehensweise	„... soll ...“	<b>A</b>	Wir sind der Auffassung, dass alle oder fast alle informierten Menschen diese Entscheidung treffen würden. Kliniker*innen müssen sich weniger Zeit für den Prozess der Entscheidungsfindung mit den Patient*innen nehmen. In den meisten klinischen Situationen kann die Empfehlung als allgemeine Vorgehensweise übernommen werden.
<u>Schwache</u> Empfehlung <u>für</u> eine Vorgehensweise	“... sollte ...”	<b>B</b>	Wir sind der Auffassung, dass die meisten informierten Menschen, ein substanzieller Anteil jedoch nicht, diese Entscheidung treffen würden. Kliniker*innen und andere Anbieter von Gesundheitsleistungen müssen mehr Zeit aufwenden, um sicherzustellen, dass die Wahl des Verfahrens mitsamt den möglicherweise verbundenen Konsequenzen die Werte und Präferenzen individueller Patient*innen widerspiegelt. Entscheidungsprozesse im Gesundheitssystem erfordern eine tiefgehende Diskussion und die Einbeziehung vieler Stakeholder.
<u>Keine</u> Empfehlung bezüglich einer Vorgehensweise	„... kann ...“	<b>0</b>	Zurzeit 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.)
<u>Schwache</u> Empfehlung <u>gegen</u> eine Vorgehensweise	“... sollte nicht ...”	<b>B</b>	Wir sind der Auffassung, dass die meisten informierten Menschen diese Entscheidung treffen würden.
<u>Starke</u> Empfehlung <u>gegen</u> eine Vorgehensweise	“... soll nicht ...”	<b>A</b>	Wir sind der Auffassung, dass alle oder fast alle informierten Menschen diese Entscheidung treffen würden.

# 1 Klinische Einleitung

## 1.1 KLASSIFIKATION

Stevens-Johnson-Syndrom/toxisch epidermale Nekrolyse (SJS/TEN) sind seltene, in erster Linie arzneimittelinduzierte, akut lebensbedrohliche Erkrankungen der Haut und Schleimhäute [2, 3].

Durch eine immunologische Reaktion kommt es zu epidermalen und epithelialen Nekrosen und schweren systemischen Begleiterscheinungen. Charakteristisch für das Krankheitsbild ist ein ausgedehntes Exanthem aus Makulae und/oder schießscheibenartigen Einzeleffloreszenzen ohne trizonalen Aufbau (atypische Kokarden), Blasen und Erosionen der Epidermis und der Schleimhautepithelien [4-7].

SJS und TEN werden heute als Varianten einer Krankheitsentität mit unterschiedlichem Schweregrad betrachtet, die als Epidermale Nekrolyse (EN) bezeichnet wird. SJS ist definiert als eine Hautablösung von weniger als 10 % bezogen auf die Körperoberfläche (KOF), bei einer Epidermisablösung von mehr als 30 % KOF wird die Diagnose TEN gestellt. Eine Hautablösung zwischen 10 und 30 % KOF wird als SJS/TEN-Übergangsform bezeichnet [4].

## 1.2 PATHOPHYSIOLOGIE

Bis dato ist die Pathophysiologie von EN auf molekularer und zellulärer Ebene nicht vollständig beschrieben.

EN gilt als T-Zell-vermittelte Erkrankung. Durch Apoptose der epithelialen Keratinozyten kommt es bei EN zur nekrotischen Ablösung von Epidermis und Schleimhautepithelien [8].

Eine zentrale Rolle beim immunvermittelten Zelluntergang der Keratinozyten spielen die durch das auslösende Agens (überwiegend Arzneimittel, aber auch Infektionen) stimulierten CD8+ T-Lymphozyten [9-19].

Aktuell gibt es drei Theorien, die erklären könnten, wie der neoantigene Agens-Gewebekomplex gebildet wird und in der Folge T-Zell-vermittelte Gewebeschäden induziert werden: (i) kovalente Bindung des Agens an ein zelluläres Peptid (Hapten/Pro-Hapten-Konzept), (ii) nicht-kovalente, direkte Interaktion des Agens mit einem spezifischen MHC-Klasse-I-Molekül und dem T-Zell-Rezeptor (p-i-Konzept), und (iii) Präsentation eines veränderten Selbstrepertoires durch direkte Interaktion zwischen Agens und MHC-Klasse I-Molekül (Konzept des veränderten Peptids).

Als Schlüsselmediator der epithelialen Apoptose bei EN wird das von zytotoxischen T-Zellen und NK-Zellen gebildete zytolytische Protein Granulysin diskutiert [8, 20-24]. Zudem konnten in läsionalen Hautproben und/oder Blasenflüssigkeit von Patient\*innen mit EN die Zytokine Interleukin (IL)-6, Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF-alpha), Interferon gamma, IL-18 und Fas-Ligand nachgewiesen werden [18, 21, 25].

Auch dem Fas-Liganden (FasL, CD95L), einem Zelloberflächenmolekül, das nach Bindung an den Fas-Rezeptor (CD95, Apo-1) Apoptose induziert, wird eine Rolle in der Pathogenese von EN zugeschrieben [25-28].

Daneben konnte in der akuten Krankheitsphase auch eine starke Expression des CD40-Liganden (CD40L) nachgewiesen werden [12, 29-31], welcher über Signalwege zur Freisetzung von TNF-alpha, Stickstoffmonoxid (NO), IL-8 und Zelladhäsionsmolekülen (zum Beispiel Annexin) führt [31].

Weitere lösliche pro-apoptotische Moleküle, die mit der Pathogenese von EN assoziiert werden, sind IL-15, Perforin und Granzym B [25, 31-33].

## 2 Prävention (HLA-Diagnostik)

Das humane Leukozyten Antigen-System (HLA) spielt im Immunsystem eine wesentliche Rolle bei der Unterscheidung zwischen eigenen und fremden Zellen. Das HLA besteht aus einer Gruppe von

Zelloberflächenproteinen, die sich auf den Antigen-präsentierenden Zellen befinden [34]. Bedingt durch die Vielzahl verschiedener Allele und Haplotypen des HLA-Systems besteht zwischen Individuen eine hohe Variabilität hinsichtlich der Immunerkennung und -antwort.

Obwohl die genauen Mechanismen, die zur Entwicklung von EN führen, noch nicht vollständig bekannt sind, deuten genetische Untersuchungen auf eine mögliche Rolle bestimmter HLA-Allele hin, die für ethnische Faktoren und Arzneimittel spezifisch sind [35].

So konnten vor allem in genetisch homogenen Ethnien teils signifikante Zusammenhänge zwischen einem Wirkstoff und einem HLA-Allel gefunden werden. Carbamazepin-induzierte EN ist bei Han-chinesischen [36, 37] sowie südostasiatischen Patient\*innen mit HLA-B\*15:02 assoziiert [38], jedoch nicht bei europäischen [39]. Bei diesen konnte hingegen HLA-B\*57:01 als relevantes Allel identifiziert werden [40]. Während bei Allopurinol-induzierter EN 100 % der han-chinesischen Patient\*innen HLA-B\*58:01 aufwiesen, konnte dies bei nur 55 % der europäischen Patient\*innen bestätigt werden [41, 42].

Bei Europäer\*innen mit HLA-B\*38 trat EN unter Einnahme von Sulfamethoxazol verstärkt auf [42].

Angesichts der oben genannten Assoziationen hat die United States Food and Drug Administration (USFDA) ein HLA-B\*15:02-Screening vor der Verordnung von Carbamazepin bei Patient\*innen chinesischer und südostasiatischer Herkunft empfohlen [43]. In Hongkong und Taiwan konnte die Inzidenz Carbamazepin-induzierter Fälle durch die Einführung regulärer Screeningverfahren bereits erfolgreich gesenkt werden [44, 45].

Die Identifizierung von HLA-Allelen könnte eine wichtige Bedeutung für die klinische Praxis haben, jedoch nur unter gleichzeitiger Berücksichtigung der Herkunft der Patient\*innen. Eine genetische Testung dieser HLA-Allele vor der Verschreibung von Medikamenten mit bekannten Assoziationen zu EN kann dazu beitragen, gefährdete Personen zu identifizieren. Diese können in der Folge diese Medikamente meiden oder alternative Behandlungsmöglichkeiten nutzen [36].

### **3 Diagnostik und initiales Management**

Seit 1990 werden im Dokumentationszentrum schwerer Hautreaktionen (dZh) am Universitätsklinikum Freiburg alle hospitalisierten Erkrankungsfälle von EN in der Bundesrepublik Deutschland erfasst. Ärzt\*innen, die Patient\*innen mit EN behandeln, können bei Fragen jederzeit Kontakt mit dem dZh aufnehmen (E-Mail: dzh@uniklinik-freiburg.de, Telefon: 0761 270 67230) und erhalten Unterstützung bei der klinischen Diagnostik sowie der Therapie. Im Rahmen der Fallerfassung ist das dZh bei der Identifikation der auslösenden Faktoren behilflich und stellt bei Bedarf einen entsprechenden Allergiepass aus. Sollten nach der Akutphase der Erkrankung weitere Fragen auftauchen oder Folgeschäden bestehen, können sich Patient\*innen und Ärzt\*innen ebenfalls jederzeit an das dZh wenden.

#### **3.1 BASISDIAGNOSTIK BEI VERDACHT AUF EN**

##### **Anamnese**

Entscheidend für die Diagnosesicherung sind die Anamnese und der klinische Befund mit der Erhebung der zeitlichen Dynamik der Hautveränderungen und weiterer Symptome. Darüber hinaus besteht die Notwendigkeit einer kompletten Arzneimittelanamnese, die neben täglich verordneten Medikamenten auch sporadisch eingenommene Präparate umfassen soll. Dabei steht der Zeitraum der letzten vier Wochen im Vordergrund. In Einzelfällen kommen Medikamente (beispielsweise bei langer Halbwertszeit), deren Einnahme bis zu drei Monate zurückliegt, als Auslöser in Betracht [46].

Noch vor Ausbildung des Exanthems, Enanthems oder einer erosiven Schleimhautbeteiligung bestehen häufig unspezifische Allgemeinsymptome wie Fieber, Kopfschmerzen sowie ein allgemeines Krankheitsgefühl [46, 47].

Ein Fragebogen für Patient\*innen mit den wichtigsten anamnestischen Fragen hinsichtlich klinischem Bild und möglichen Auslösern ist im Anhang (Tabelle 12.1: Anamnesebogen) zu finden. Als Hilfestellung zur besseren Einordnung der diagnostischen Sicherheit siehe Abbildung 3.1.

### Klinische Präsentation

Das sich entwickelnde Exanthem zeigt eine rasante Dynamik, sodass es innerhalb eines Tages oder weniger Tage von ersten lokalisierten Hautrötungen zu einem generalisierten Befund mit Epidermolysen kommen kann. Parallel entwickelt sich fast immer eine Schleimhautablösung meist zeitgleich in mehreren Bereichen (Mund- und Genitalschleimhaut, Konjunktiven, Nasenschleimhaut, seltener der Trachea oder der Bronchien) [4]. Diese erosiven Schleimhautläsionen sind sehr schmerzhaft und typischerweise hämorrhagisch und führen je nach betroffener Lokalisation zu einer verminderten Nahrungsaufnahme bis hin zu gänzlicher Nahrungsverweigerung, zu Dysurie oder Photophobie. Die in der Folge entstehenden fibrinösen Beläge führen zu Verklebungen, die die Schmerzhaftigkeit weiter erhöhen und entsprechende Funktionen weiter einschränken. Schleimhautablösungen kommen sowohl bei SJS, SJS/TEN-Übergangsform als auch TEN vor, weshalb die verschiedenen Schweregrade von EN nicht aufgrund ihrer Schleimhautbeteiligung unterschieden werden können [4]. Vereinzelt (in weniger als 10 % aller Fälle) liegt keine hämorrhagisch-erosive Schleimhautbeteiligung vor [4].

Die Einzeleffloreszenzen der Haut sind gekennzeichnet durch erythematöse Makulae, zum Teil in Form von atypischen Kokarden, deren schießscheibenartiges Bild weniger deutlich zu erkennen ist als bei einem Erythema exsudativum multiforme. Mit steigendem Schweregrad konfluieren die Effloreszenzen zu flächigen Erythemen mit Zunahme des Ausmaßes der Epidermolyse.

Ein wichtiges klinisches Zeichen bei EN besteht darin, dass tangentialer Druck auf den Erythemen und den nicht-erythematösen Arealen zur Ablösung der Haut führt (positives Nikolski-I-Phänomen), aber auch, dass sich die Blasen durch Druck verschieben lassen (positives Nikolski-II-Phänomen) [48-50]. Als weiteres Differenzierungsmerkmal kann die Betrachtung des Blasengrundes hilfreich sein, welcher sich bei EN aufgrund der subepidermalen Ablösung feucht darstellt (feuchtes Nikolski-Phänomen). Demgegenüber steht das „trockene“ Nikolski-Phänomen, in dessen Fall sich zwar die Blase oberflächlich feucht zeigen kann, der Blasengrund aber trocken ist (zum Beispiel bei „staphylococcal scalded skin syndrome“ oder bei akuter generalisierter exanthematischer Pustulose) [48, 51, 52].

Körperliche Untersuchung bei Verdacht auf EN	
<b>Untersuchung der Haut</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nachweis von erythematösen, gegebenenfalls kokardenartigen Makulae</li> <li>• Nachweis von Epidermolysen</li> <li>• Prüfung der Nikolski-Zeichen (vor allem Nikolski I, dem Ablösen bisher nicht epidermolytischer Haut auf Schiebedruck, ist typischerweise positiv)</li> </ul> <b>Untersuchung der Schleimhäute</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nachweis von Erosionen infolge von Epitheliolysen der Mundschleimhaut und Lippen, gegebenenfalls der oberen Atemwege, der Konjunktiven und der äußerlich sichtbaren Genitalschleimhäute</li> <li>• Organspezifische Diagnostik siehe Kapitel 4.2</li> </ul>	

Nr. 3.1	Konsensbasierte Empfehlung
	Bei Verdacht auf EN <b>soll</b> als Basisdiagnostik eine konventionelle Histologie erfolgen.

<b>EK</b>	Bei atypischer Präsentation/atypischem Zeitverlauf <b>soll</b> zusätzlich zur konventionellen Histologie immer eine direkte Immunfluoreszenz erfolgen.
	Bakterielle Abstriche auf Erreger und Resistenzen sowie ein orientierendes Routinelabor (Differentialblutbild, Leber- und Nierenwerte, Elektrolyte und CRP) <b>sollen</b> initial erfolgen.
	Während der Phase des schnellen Progresses der Hautveränderungen <b>sollen</b> die Patient*innen mehrmals täglich klinisch evaluiert werden. Die Krankheitsaktivität und -dynamik der Haut-/Schleimhautveränderungen <b>sollte</b> in der Akutphase 1x/Tag (oder entsprechend der Frequenz der Verbandswechsel) erfasst und fotodokumentiert werden.
	Starker Konsens

Scores und Hilfsmittel zur Erfassung der Krankheitsaktivität und Dynamik finden sich in Kapitel 3.5.1 und 3.5.2.

Der Krankheitsprozess verläuft in 3 Phasen: der Prodromalphase, der Phase der Epidermolyse und der Phase der Reepithelisierung. Die Dynamik der Ausbreitung der Hautablösung ist zu Beginn der epidermolytischen Phase in der Regel am größten und stagniert dann.



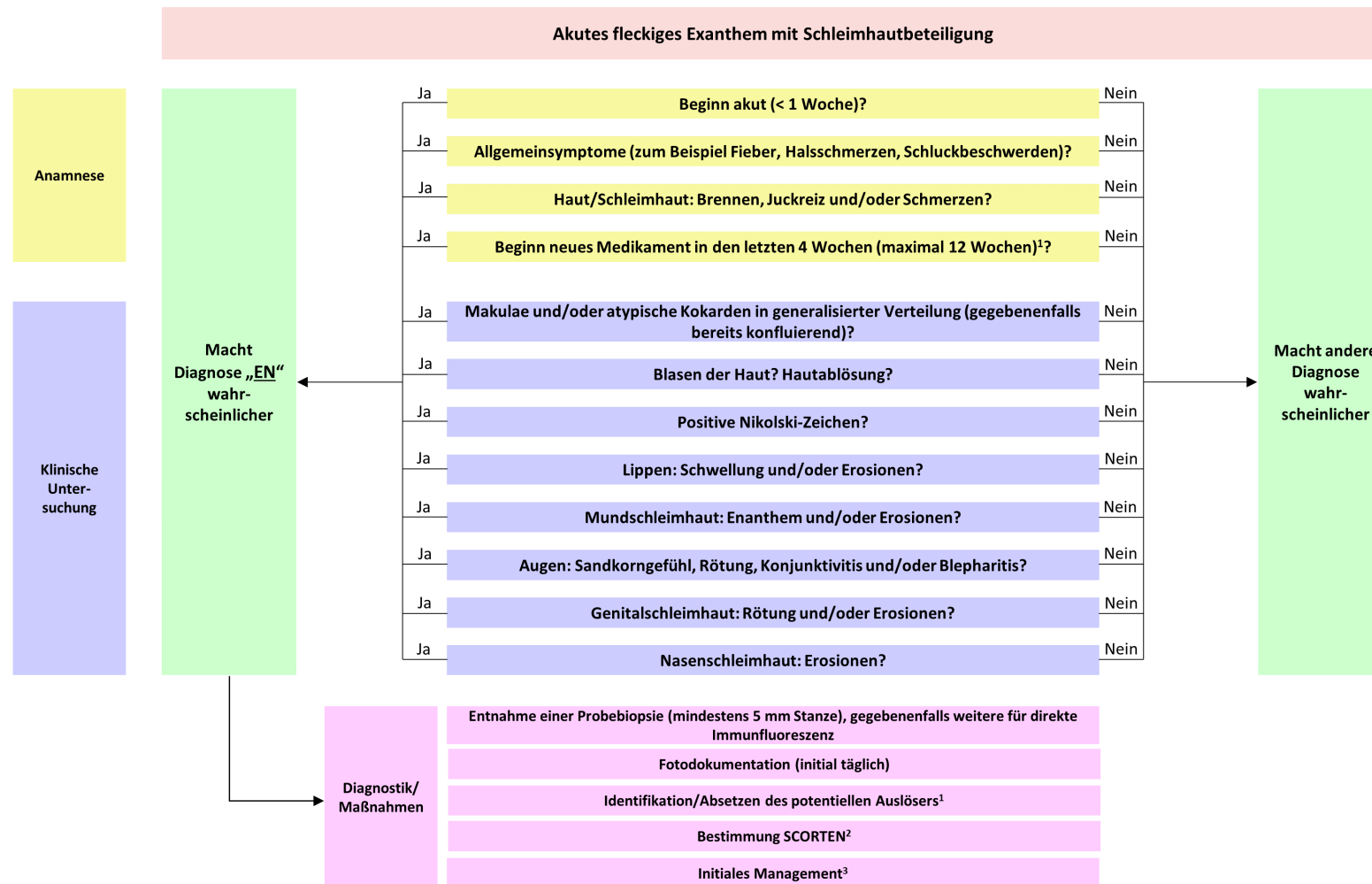


Abbildung 3.1: Checkliste zu Diagnosestellung und zu weiterführenden Maßnahmen.

<sup>1</sup>Relevantes Zeitfenster von Beginn der Einnahme eines neuen Medikamentes bis zum Beginn der Reaktion: 4 Wochen (seltener bis zu 12 Wochen); siehe Kapitel 3.3.; <sup>2</sup> Tabelle 12.4; <sup>3</sup> siehe Kapitel 3.4.(Hinweisbox): Checkliste initial einzuleitender Maßnahmen.

## Laboruntersuchungen

Spezifische Laborparameter als diagnostische Marker von EN stehen nicht zur Verfügung.

Eine Erhöhung der Entzündungsparameter (einschließlich C-reaktivem Protein (CRP)) ist oftmals im Rahmen von EN zu beobachten, jedoch innerhalb einer Woche rückläufig. Initial sollte bei erhöhtem CRP, entsprechender Anamnese sowie klinischen Zeichen einer Infektion eine zielgerichtete Abklärung einer infektiösen Genese (beispielsweise (Para-)Influenza, Adenovirus, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) erfolgen. Zum Ausschluss von Wundkolonisierung und/oder -infektionen sollen initial diagnostische Abstriche betroffener Areale in verschiedenen Lokalisationen zum Nachweis oder Ausschluss einer Besiedelung mit Bakterien und Pilzen erfolgen (siehe Kapitel 4.2.9), wobei die Ergebnisse immer in Zusammenschau mit dem klinischen Befund evaluiert werden sollten. Zur weiteren Unterscheidung kann gegebenenfalls eine Gewebeentnahme mit entsprechender Färbung durchgeführt werden.

## Weitere Diagnostik

Nr. 3.2	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Zur Abklärung eines parainfektösen Geschehens <b>soll</b> bei klinischen Infektzeichen und CRP-Erhöhung eine Infektfokussuche bestehend aus Urinstatus und Röntgen-Thoraxaufnahme (gegebenenfalls Computertomographie-Thorax) erfolgen.
	Starker Konsens

## Histologie

Es sollte möglichst bei allen Fällen von schweren Hautreaktionen bereits initial eine Probebiopsie zur konventionellen histologischen Aufarbeitung entnommen werden (Abbildung 3.2). Dabei kann - soweit ausreichend groß - die Hautprobe geteilt und anteilig der Schnellschnittdiagnostik mittels Kryopräparat zugeführt werden, welche eine rasche Differenzierung zwischen subepidermalen und intraepidermalen Spaltbildungen ermöglichen kann. Letztere kommt beim „staphylococcal scalded skin syndrome“ vor, das durch ein Staphylokokken-Exotoxin ausgelöst wird und früher auch staphylogenes Lyell-Syndrom genannt wurde [50, 52]. Falls eine Biopsie nicht durchgeführt werden kann, soll zumindest ein Blasendach gewonnen und mikroskopisch begutachtet werden, da bei sorgfältiger Entnahme die Spaltebene erkennbar ist.

In der Logistik des Probenversands und der Bearbeitung ist zu berücksichtigen, dass die Hautprobe als dringender sogenannter Eilt- oder cito-Fall markiert und eilig in das entsprechende histopathologische Labor übergeben/transportiert wird. Für das technische und ärztliche Personal des zuständigen dermatopathologischen oder pathologischen Labors muss erkennbar sein, wie die klinische Fragestellung lautet und dass Eile in der Befundung gegeben ist. Es gibt keine Empfehlungen zu histochemischen oder immunhistochemischen Zusatzfärbungen. Diese ergeben sich gegebenenfalls aus differentialdiagnostischen Erwägungen. Bei entzündlichen Dermatosen bietet sich die Durchführung einer PAS-Färbung an.

Bei EN zeigt die Histologie nekrotische Keratinozyten, die basal, aber auch in der gesamten Epidermis verteilt, zum Teil in größeren Clustern vorliegen, wodurch es zur subepidermalen Ablösung kommt. Aufgrund der Geschwindigkeit der Entwicklung bleibt die Hornschicht unverändert orthokeratotisch und korbgeflechtartig (in nicht-volarer Haut). Vor allem in Randbereichen der Epidermolysen zeigt die noch intakte Epidermis eine Vakuolisierung der Basalmembranzzone und häufig bereits einzelne Keratinozytennekrosen. In der oberen Dermis findet sich ein oftmals nur spärliches perivaskuläres, lymphozytäres Infiltrat, in dem auch einzelne eosinophile Granulozyten vorkommen können. Die Intensität des Infiltrats ist dabei jedoch kein ausschlaggebendes Kriterium, da das Entzündungsinfiltrat auch vom Zeitpunkt der Biopsieentnahme und gegebenenfalls bereits sekundären Veränderungen abhängt und auch eine ausgeprägtere lymphozytäre Entzündung nicht gegen EN spricht. Die histologischen Befunde sind nicht spezifisch für EN, sondern können auch für ein generalisiertes

bullöses fixes Arzneiexanthem (GBFAE), ein EEM (bei Probeentnahme aus der zentralen Blase einer Kokarde) oder ein toxisches Erythem nach Chemotherapie sprechen oder im Kontext von Stammzell- oder Knochenmarktransplantation auch im Rahmen einer Graft-versus-Host-Reaktion vorliegen. Beim GBFAE finden sich jedoch gegebenenfalls zusätzlich Ansammlungen von Melanophagen in der oberen Dermis, und das Infiltrat ist häufiger auch durch eine interstitielle Verteilung von eosinophilen und neutrophilen Granulozyten charakterisiert [53].

Falls differenzialdiagnostisch autoimmunologische blasenbildende Dermatosen, wie zum Beispiel ein Pemphigus vulgaris, ein bullöses Pemphigoid oder eine IgA-lineare Dermatose erwogen werden, soll natives Gewebe aus einem erythematösen Areal ohne Epidermolyse zur Durchführung einer direkten Immunfluoreszenzuntersuchung entnommen werden [53].

#### Hilfestellungen zur Entnahme einer Probebiopsie

- Die Biopsie kann grundsätzlich an jeder Lokalisation durchgeführt werden. Aufgrund mechanischer Beanspruchung und/oder sekundärer Veränderungen sollten Beugen und volare Haut sowie Unterschenkel jedoch ausgespart werden. Wichtig ist zudem, die Hautprobe nicht zentral aus einer Blase zu entnehmen, sondern aus dem Übergangsbereich zwischen betroffener und nicht-betroffener Haut.
- Die Hautprobe sollte eine Mindestgröße von 5 mm nicht unterschreiten.
- Die Hautprobe für eine konventionelle Histologie sowie ein abgetrenntes Blasendach müssen in Formalin fixiert werden, während Proben für eine Autoimmundiagnostik mittels direkter Immunfluoreszenz bei unmittelbarer Überführung ins Labor nativ oder bei längeren Transportwegen in physiologischer NaCl-Lösung oder Michel-Medium gelagert werden müssen.
- Die Hautprobe sollte als dringender sogenannter Eilt- oder cito-Fall markiert und eilig in das entsprechende Labor transportiert werden. Für das Personal des zuständigen Labors muss die dringende klinische Fragestellung erkennbar sein.

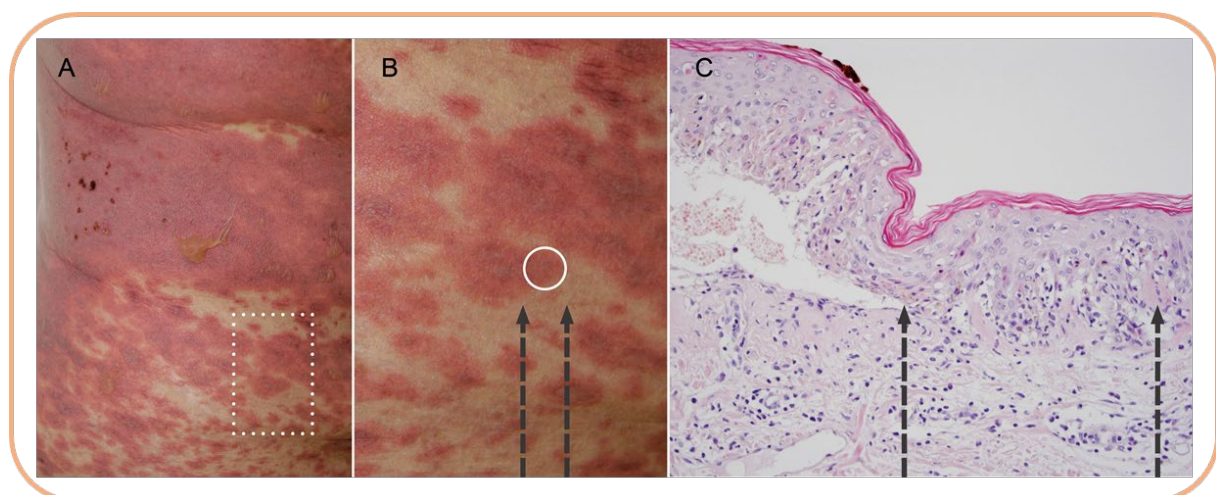


Abbildung 3.2: Schema zur Durchführung der Probebiopsie und Korrelation mit dem histologischen Befund. (A) Konfluierendes fleckiges Exanthem mit Blasenbildung, (B) der weiße Kreis markiert den geeigneten Bereich der Probeentnahme, welcher der erythematösen, nicht-epidermolytischen Haut im Grenzbereich des Übergangs von nicht-betroffener zu betroffener Haut entspricht. Areale mit Epidermisablösung sollten nicht biopsiert werden. (C) Korrelation des Biopsats mit dem histologischen Bild. Histologisch finden sich bei korrekt biopsiertem Areal (eingegrenzt durch die beiden Pfeile) im Fall einer EN zahlreiche nekrotische Keratinozyten in allen Epidermisschichten. Diese führen zur subepidermalen Ablösung (weiter links im Bild), ein Areal, welches jedoch nicht geeignet ist für die Biopsie, da das Blasendach sich in der Regel löst und in der Befundung nicht mehr vorliegt, was folglich die Beurteilung einschränkt.

### **3.2 DIFFERENTIALDIAGNOSEN**

Mögliche Differentialdiagnosen sind von verschiedenen Faktoren wie Alter der Patient\*innen, Dynamik der Entwicklung und Bestandsdauer der Effloreszenzen sowie dem Ausmaß der Reaktion (einzelne Blasen, fokale Epidermolyse versus großflächige Ablösung) abhängig (Tabelle 3.1).

Bei Kindern und Jugendlichen muss zu Beginn der Reaktion differentialdiagnostisch auch an ein Virusexanthem oder ein Kawasaki-Syndrom gedacht werden.

Bei Patient\*innen, die sich klinisch mit Schleimhautmanifestationen ohne Hautbeteiligung präsentieren, kommen vor allem folgende Differentialdiagnosen in Betracht:

- Erythema exsudativum multiforme (EEM) der Schleimhäute (auch Fuchs-Syndrom genannt)
- Schleimhaut-Pemphigoid
- Fixes Arzneimittelexanthem der Schleimhäute
- Schwere Herpangina, akute Herpes-Gingivostomatitis oder schwere aphthöse Stomatitis

Tabelle 3.1: EN und wichtige Differentialdiagnosen.

(Differential)- Diagnose	Klinische Symptome	Histologische Merkmale	Sonstige Merkmale	Sicherung der Diagnose	Literatur
<b>Epidermale Nekrolyse (EN)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• atypische flache Kokarden und erythematöse Makulae</li> <li>• epidermale Ablösung mit einzelstehenden und/oder konfluierenden Blasen</li> <li>• positive Nikolski-Zeichen I und II</li> <li>• hämorrhagisch-erosive Schleimhautläsionen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• subepidermale Spaltbildung</li> <li>• basal oder in gesamter Epidermis nekrotische Keratinozyten</li> <li>• zumeist spärliches perivaskuläres, lymphozytäres Infiltrat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• medikamenten- und/oder infektassoziiert</li> <li>• Inzidenz: circa 1-2 Fälle pro 1 Million Einwohner pro Jahr in Deutschland</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• klinisch und histologisch</li> </ul>	[46, 47]
<b>Erythema exsudativum multiforme majus (EEMM)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• typische und/oder atypisch erhabene Kokarden</li> <li>• hämorrhagisch-erosive Schleimhautläsionen</li> <li>• typisches EEMM: in extremitätenbetonter Verteilung</li> <li>• untypisches EEMM: in stammbetonter oder generalisierter Verteilung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• in der Akutphase gleiche Veränderung wie bei EN</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kinder und Jugendliche häufiger betroffen als Erwachsene</li> <li>• männliches Geschlecht häufiger betroffen</li> <li>• kann rezidivierend auftreten</li> <li>• infektassoziiert (Kinder/Jugendliche: Atemwegsinfekte; Erwachsene: Herpes simplex Eruptionen)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• klinisch anhand der Effloreszenzen und deren Verteilungsmuster</li> </ul>	[5, 54-57]
<b>Generalisiertes bullöses fixes Arzneiexanthem (GBFAE)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ovale bis hühnereigroße livid-rote oder braune Flecke oder diffuses Erythem</li> <li>• epidermale Ablösung mit zentralen schlaffen Blasen</li> <li>• scharf demarkiert zur gesunden Haut (gegebenenfalls erst im Verlauf)</li> <li>• keine oder milde Schleimhautbeteiligung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• in der Akutphase gleiche Veränderung wie bei EN</li> <li>• gegebenenfalls Eosinophile und Neutrophile interstitiell</li> <li>• gegebenenfalls Melanophagen in der oberen Dermis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erwachsene häufiger betroffen als Kinder und Jugendliche</li> <li>• kann wiederholt auftreten; gegebenenfalls mit jedem Rezidiv verstärkte Ausbreitung</li> <li>• medikamentenassoziiert</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• klinisch anhand der zur gesunden Haut gut abgrenzbaren Erytheme</li> <li>• Blasen überschreiten die Erytheme nicht</li> <li>• anamnestisch und durch Zeitverlauf</li> </ul>	[53, 56-58]

	(Mund, Genital, keine Augen)				
<b>Erythema exsudativum multiforme-artiges Arzneiexanthem</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kokardenartige, gegebenenfalls makulopapulöse Effloreszenzen</li> <li>• keine oder kaum Blasenbildung (wenn, dann eher fokale Spannungsblasen; siehe unten)</li> <li>• keine (bis wenige) Schleimhauterosionen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• vakuoläre Degeneration der epidermodermalen Junktionszone, einzelne nekrotische Keratinozyten, vor allem in basalen Epidermislagen</li> <li>• perivaskulär und interstitiell verteiltes, lymphozytäres Infiltrat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Daten zu Prävalenz und Inzidenz nicht vorliegend</li> <li>• meist medikamentenassoziiert</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• klinisch und histologisch</li> </ul>	[50, 52, 56, 57]
<b>Staphylococcal Scalded Skin Syndrome (SSSS)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• großflächige Rötung</li> <li>• sehr oberflächliche Epidermolyse („trockenes“ Nikolski-Phänomen)</li> <li>• keine Schleimhauterosionen, aber periorifizielle Hautablösung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• sehr oberflächliche intraepidermale Spaltbildung aufgrund von Akantholyse im Stratum granulosum</li> <li>• kein Entzündungsinfiltrat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• häufiger betroffene Altersgruppen: <math>\leq 12</math> Jahre und <math>\geq 54</math> Jahre</li> <li>• infektassoziiert (Exfoliatin-produzierende Stämme von <i>S. aureus</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• vor allem histologisch</li> <li>• gegebenenfalls Staphylokokken-Lysotypie</li> </ul>	[50, 52, 56]
<b>Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• flächige Erytheme und/oder erythematöse Plaques mit konfluierenden stecknadelkopfgroßen Pusteln („trockenes“ Nikolski-Phänomen)</li> <li>• selten kokardenartige Effloreszenzen, vor allem an den Extremitäten</li> <li>• postpustulöse Schuppung, selten Spannungsblasen bei dermale Ödem</li> <li>• keine hämorrhagisch-erosive Schleimhautbeteiligung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• intraepidermale und/oder subkorneale Pusteln</li> <li>• gegebenenfalls Ödem im Stratum papillare</li> <li>• dermale Ansammlung von Eosinophilen und Neutrophilen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erwachsene häufiger betroffen als Kinder und Jugendliche</li> <li>• weibliches Geschlecht etwas häufiger betroffen</li> <li>• zumeist medikamentenassoziiert, seltener infektassoziiert</li> <li>• Neutrophilie im peripheren Blut</li> <li>• Pustelausstrich steril</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• klinisch und histologisch</li> <li>• Zeitverlauf (schnellere Abheilung nach Elimination des Triggerfaktors)</li> </ul>	[51, 56, 59-61]
<b>Spannungsblasen bei Ödembildung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blasen auf ödematöser, zum Teil geröteter Haut</li> <li>• keine hämorrhagisch-erosive Schleimhautbeteiligung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• subepidermale Spaltbildung</li> <li>• Keratinozyten primär vital und nicht nekrotisch; sekundäre Nekrose nach Abhebung der Blasen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• häufiger bei Herzinsuffizienz oder Multiorganversagen im Rahmen einer Sepsis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• klinisch und histologisch</li> </ul>	[56]

<b>Bullöses lichenoides Arzneiexanthem</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• konfluierende polygonale, erythematöse, teils schuppige Papeln und Plaques; selten atypische flache Kokarden</li> <li>• epidermale Ablösung mit im Verlauf hinzukommenden einzelstehenden und/oder konfluierenden Blasen</li> <li>• selten Schleimhauterosionen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• angedeutet lichenoid und vakuoläre Interface-Dermatitis mit nekrotischen Keratinozyten</li> <li>• subepidermale Spaltbildung</li> <li>• Epidermis akanthotisch, Hypergranulose, Hyperorthokeratose, teils fokale Parakeratosen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Daten zu Prävalenz und Inzidenz nicht vorliegend</li> <li>• medikamentenassoziiert</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• klinisch und histologisch</li> <li>• Zeitverlauf (langsame Entwicklung)</li> </ul>	[56, 62]
<b>Hautnekrosen infolge disseminierter intravasaler Gerinnung oder Purpura fulminans</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dunkel-livide Erytheme und Nekrosen</li> <li>• kein fleckiges Exanthem, eher flammenartige Läsionen</li> <li>• keine typische Schleimhautbeteiligung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• thrombosierte kleinste Gefäße</li> <li>• konsekutive Epidermisnekrose in Arealen der Gefäßokklusionen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Daten zu Prävalenz und Inzidenz nicht vorliegend</li> <li>• verschiedene assoziierte Risikofaktoren, zum Beispiel Infektionen, Schock, chirurgische Eingriffe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• klinisch und histologisch</li> <li>• labordiagnostisch</li> </ul>	[56]
<b>Paraneoplastischer Pemphigus</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• variables Exanthem</li> <li>• Blasen und Erosionen</li> <li>• hämorrhagisch-erosive Schleimhautbeteiligung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mehrere gleichzeitig vorliegende histologische Muster in einer Biopsie mit teils subepidermaler, teils intraepidermaler (akantholytischer) Spaltbildung, aber auch Zeichen einer lichenoiden Interface-Dermatitis und nekrotische Keratinozyten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Daten zu Prävalenz und Inzidenz nicht vorliegend (sehr selten)</li> <li>• tumorassoziiert</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• klinisch, serologisch und histologisch</li> <li>• DIF: spezifische Befunde (aber oftmals negativ)</li> <li>• indirekte IF, ELISA: Nachweis von Serumantikörpern</li> </ul>	[56, 63]
<b>Pemphigus vulgaris</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erosionen und fragile, meistens schlaaffe oberflächliche Blasen</li> <li>• erosive Schleimhautbeteiligung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• intraepidermale Spaltbildung mit Akantholyse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inzidenz: circa 2 Fälle pro 1 Million Einwohner pro Jahr in Zentraleuropa</li> <li>• Erkrankung des mittleren Alters</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• klinisch, serologisch und histologisch</li> <li>• DIF: spezifische Befunde</li> <li>• indirekte IF, ELISA: Nachweis von Serumantikörpern</li> </ul>	[56, 64]
<b>Bullöses Pemphigoid</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• polymorphes Bild mit erythematösen Flecken und Plaques sowie prallen Blasen und Krusten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• subepidermale Spaltbildung</li> <li>• Keratinozyten primär vital und nicht nekrotisch</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inzidenz: ca. 13 Fälle pro 1 Million Einwohner pro Jahr in Deutschland</li> <li>• Erkrankung des höheren</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• serologisch und histologisch</li> <li>• DIF: spezifische Befunde</li> </ul>	[56]

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• eher keine Schleimhauterosionen</li> </ul>		Alters	<ul style="list-style-type: none"> <li>• indirekte IF, ELISA: Nachweis von Serumantikörpern Zeitverlauf (langsam progredient)</li> </ul>	
<b>Lineare IgA-Dermatose</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pralle Blasen, teils auf gerötetem Grund, teils auf normal imponierender Haut</li> <li>• eher keine Schleimhautbeteiligung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• subepidermale Spaltbildung</li> <li>• Keratinozyten primär vital und nicht nekrotisch</li> <li>• häufig Neutrophile, weniger Eosinophile in der Dermis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• häufiger betroffene Altersgruppen: <math>\leq 5</math> Jahre und <math>\geq 60</math> Jahre</li> <li>• idiopathisch, infekt- und medikamentenassoziiert</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• serologisch und histologisch</li> <li>• DIF: lineare IgA Ablagerungen</li> <li>• Zeitverlauf (langsam progredient)</li> </ul>	[53, 56]
<b>Bullöser Lupus erythematodes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• polymorphes Bild mit erythematösen Flecken und Plaques</li> <li>• Blasenbildung auf bestehenden Flecken</li> <li>• selten Schleimhauterosionen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zellarme Interface-Dermatitis mit kutanen, perivaskulären Infiltraten</li> <li>• moderate Muzinablagerungen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erwachsene im mittleren Alter häufiger betroffen</li> <li>• fast nur weibliches Geschlecht betroffen</li> <li>• Ätiologie unbekannt (genetische Prädisposition im Kontext mit UV-Strahlung, Medikamenten und/oder Tumoren)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• klinisch und histologisch</li> <li>• DIF: Lupusband</li> <li>• ELISA: Nachweis von Serumantikörpern</li> <li>• serologisch (ANA, ENA, dsDNA-Antikörper, Kollagen VII Antikörper)</li> </ul>	[56, 65]
<b>Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• makulo-papulöses Exanthem, gegebenenfalls mit Blasenbildung</li> <li>• keine typischen Schleimhauterosionen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• in Abhängigkeit vom Schweregrad der akuten GvHD</li> <li>• bei Grad 4 ähnliche Veränderungen wie bei EN</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nach allogener Stammzelltransplantation mit einer Prävalenz von 30-60 %</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• klinisch</li> <li>• anamnestisch</li> <li>• histologisch</li> </ul>	[56, 66]
<b>Phototoxische Reaktion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erytheme mit nachfolgender Blasenbildung in sonnenexponierten Arealen</li> <li>• keine Schleimhautbeteiligung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• subepidermale Spaltbildung</li> <li>• Keratinozyten primär vital und nicht nekrotisch</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• medikamentenassoziiert in Verbindung mit UV-Strahlung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• klinisch</li> <li>• anamnestisch</li> </ul>	[56]
<b>Verbrühung (Verbrennung Grad IIa)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erytheme und Blasen nur in exponierten Arealen (Körperfalten und von Liftgurten abgedeckte Hautareale bei pflegebedürftigen Personen ausgespart)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nekrotische Keratinozyten in äußersten (oberen) Epidermislagen</li> <li>• basale Epidermis intakt</li> <li>• Ödem im Stratum papillare</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• klinisch</li> <li>• anamnestisch</li> </ul>	[56]



<b>Toxisches Erythem unter Chemotherapie (zum Beispiel Doxorubicin)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• umschriebene ödematöse und schmerzhaft Rötung, in schweren Fällen mit Epidermolyse vor allem in mechanisch beanspruchten Körperarealen wie Palmae, Plantae und Intertrigines</li> <li>• keine Schleimhauterosionen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nekrotische Keratinozyten in unterschiedlichen Epidermislagen</li> <li>• Schichtungsunregelmäßigkeiten der Keratinozyten, Kernpleomorphien, Mitosen</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• klinisch</li> <li>• anamnestisch</li> <li>• gegebenenfalls histologisch</li> </ul>	[67, 68]
<b>Koma-Blasen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• blaurote, bis handtellergröße, sukkulente Infiltrate mit Blasen an Auflagestellen</li> <li>• kein fleckiges Exanthem</li> <li>• keine Schleimhautbeteiligung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• subepidermale Spaltbildung</li> <li>• Keratinozyten primär vital und nicht nekrotisch</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• vor allem nach Barbituraten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• klinisch und histologisch</li> </ul>	[56]

## Klinische Bilder

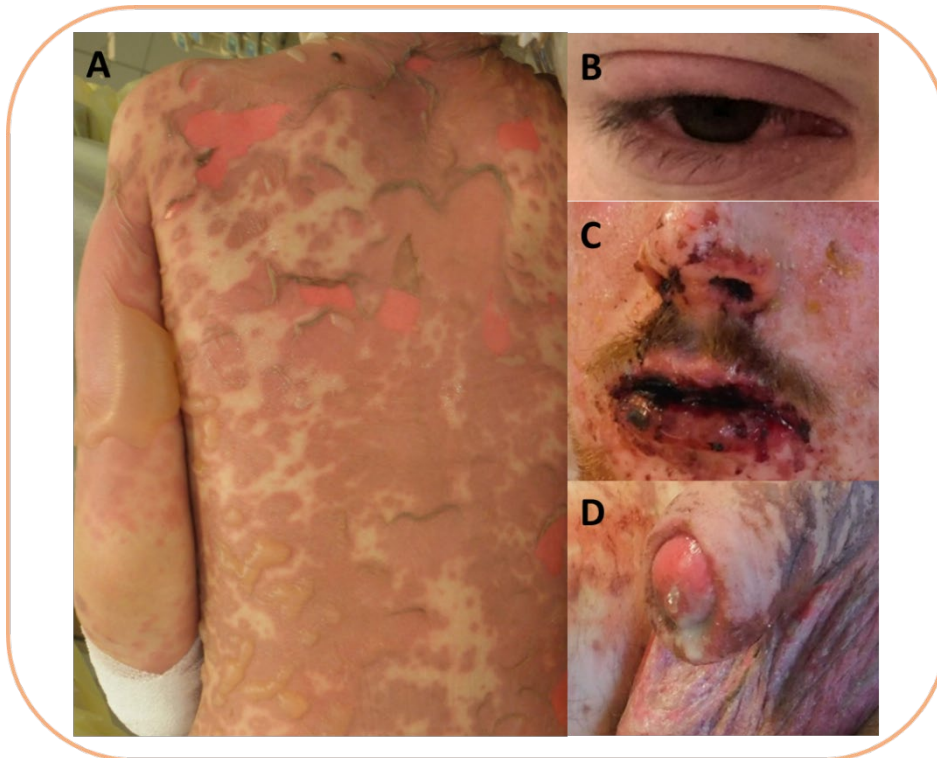


Abbildung 3.3: Epidermale Nekrolyse (EN).

(A) Erythematöses Exanthem mit einzelstehenden und konfluierenden atypischen flachen Kokarden und Makulae sowie epidermale Ablösung mit einzelstehenden und konfluierenden Blasen; positive Nikolski-Zeichen I und II; (B) konjunktivale Injektion und Blepharitis; hämorrhagisch-erosive Schleimhautbeteiligung von (C) Nase und Lippen, (D) Genitale.

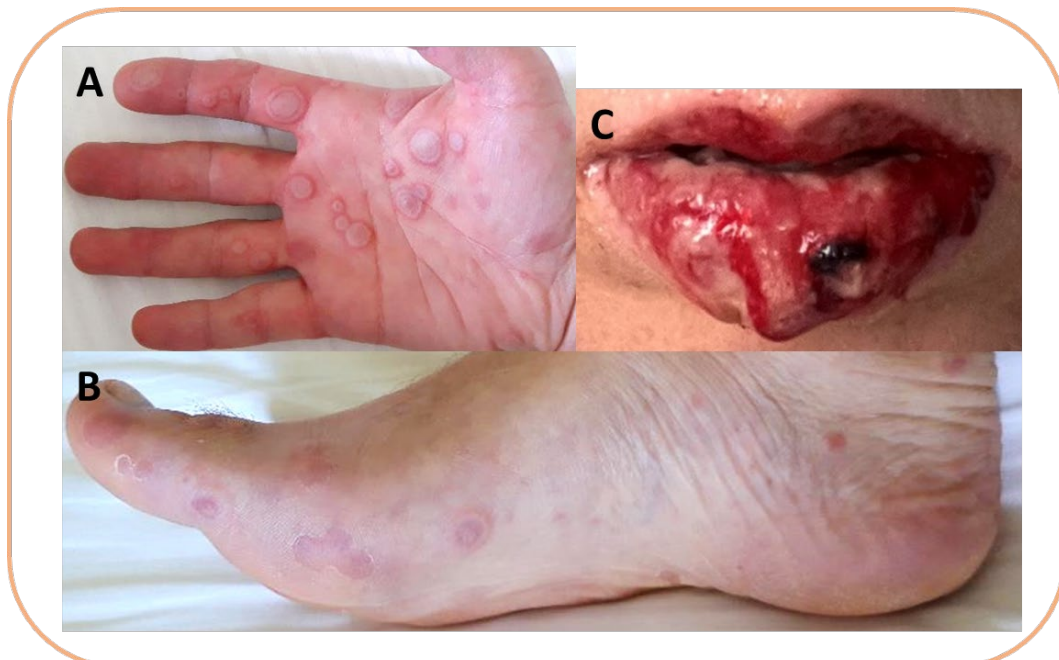


Abbildung 3.4: Erythema exsudativum multiforme majus (EEMM).

(A, B) Typische Kokarden mit trizonalem Aufbau (auch Schießscheibenläsionen genannt) und zentraler Blase; (C) hämorrhagisch-erosive Schleimhautbeteiligung wie bei EN.

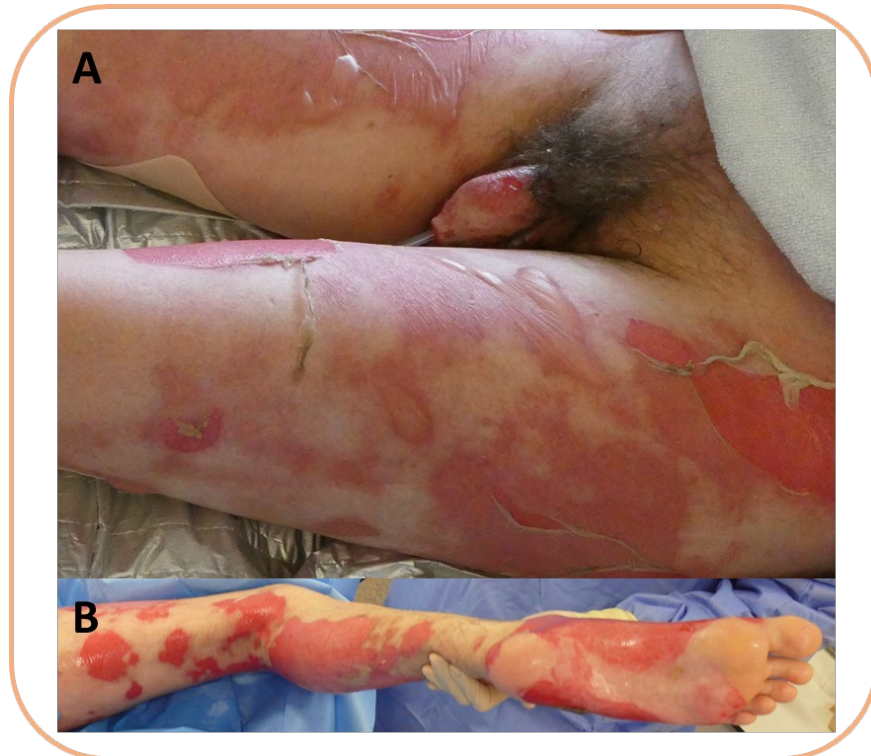


Abbildung 3.5: Generalisiertes bullöses fixes Arzneimittelexanthem (GBFAE).

(A, B) Erythematöse Plaques, die zur gesunden Haut scharf demarkiert sind, mit schlaffer Blasenbildung und epidermaler Ablösung, die die Erytheme nicht überschreitet. Keine oder milde Schleimhautbeteiligung von Mund und Genitale.



Abbildung 3.6: Bullöses lichenoides Arzneimittelexanthem.

(A) Konfluierende polygonale, erythemosquamöse Papeln und Plaques und/oder (B) Makulae und atypische flache Kokarden. Im Verlauf hinzukommende epidermale Ablösung mit einzelstehenden und/oder konfluierenden Blasen. Eine lichenoides Mukositis ist möglich, meist jedoch nur mit umschriebenen Erosionen.



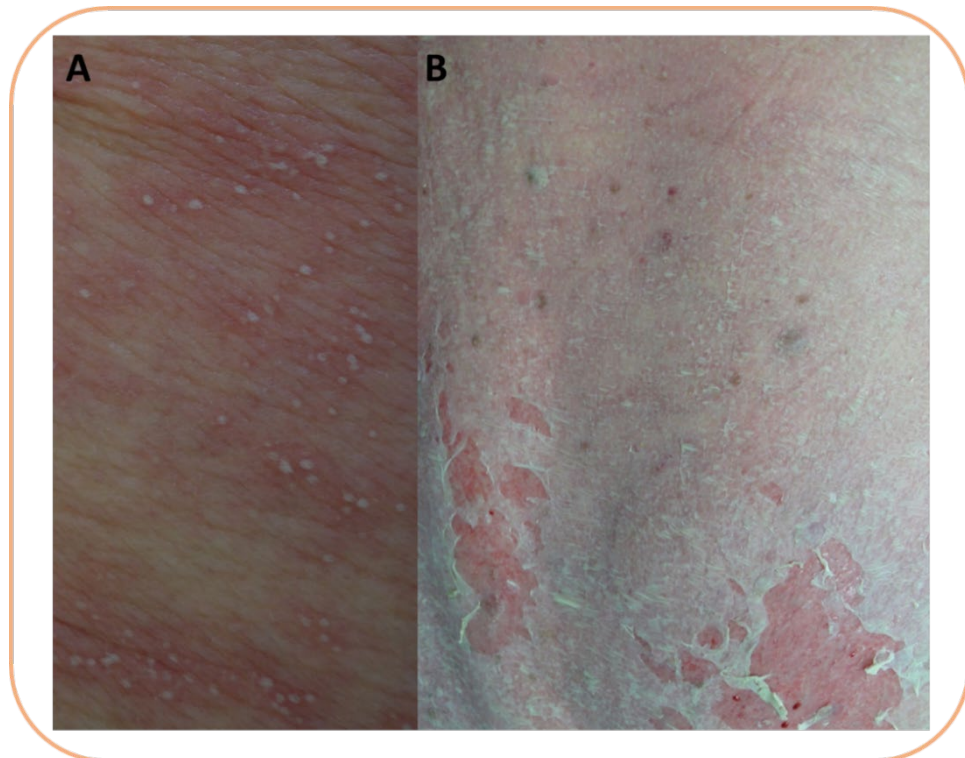


Abbildung 3.7: Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP).

Flächige Erytheme und/oder erythematöse Plaques mit (A) einzelstehenden stecknadelkopfgroßen Pusteln, welche (B) im Verlauf konfluieren und zur oberflächlichen Ablösung führen können („trockenes“ Nikolski-Phänomen). Die weitere Abheilung verläuft als postpustulöse Schuppung. Es liegt keine hämorrhagisch-erosive Schleimhautbeteiligung vor.



Abbildung 3.8: Staphylococcal scalded skin syndrome (SSSS).

Es findet sich eine großflächige Rötung ohne Makulae mit einer sehr oberflächlichen Ablösung. Erosive Schleimhautläsionen fehlen, es kann jedoch eine periorifizielle epidermale Ablösung vorliegen.

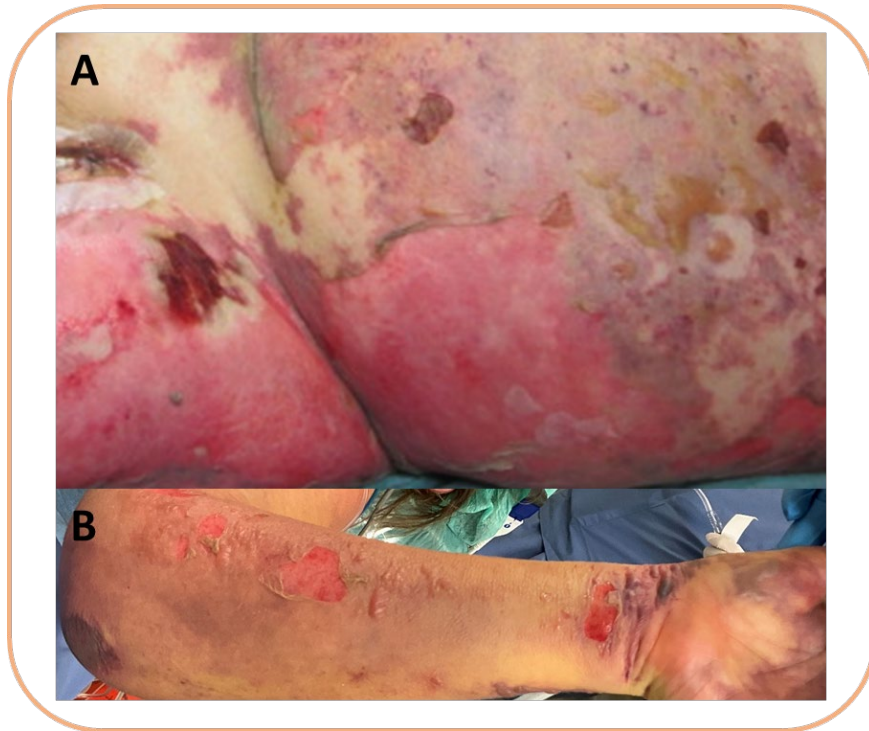


Abbildung 3.9: Blasen bei Sepsis/disseminierter intravasaler Gerinnung.

(A, B) Dunkel-livide Erytheme (keine Makulae) und Nekrosen mit Arealen von epidermaler Ablösung, die konfluieren können sowie Fehlen von Schleimhauterosionen.

### 3.3 IDENTIFIKATION/EINGRENZUNG DES AUSLÖSENDEN AGENS

EN wird in 65-85 % aller Fälle durch ein Arzneimittel ausgelöst, bei Kindern nur in circa einem Drittel der Fälle [5, 69-72]. In der Literatur werden mehr als 100 Arzneimittel mit EN in Verbindung gebracht. In großangelegten epidemiologischen Studien zeigte sich hingegen, dass etwa die Hälfte der Fälle durch Medikamente mit hohem Risiko (sogenannte „hochverdächtige“ Auslöser) und etwa zwei Drittel der Fälle durch Medikamente mit hohem und moderatem Risiko (sogenannte „hochverdächtige und „verdächtige“ Auslöser) erklärt werden können (Tabelle 3.2) [5, 73-78].

In Fällen mit nur einem neu eingenommenen Arzneimittel im relevanten Zeitfenster lässt sich der wahrscheinliche Auslöser scheinbar unkompliziert bestimmen. Dabei steht der Zeitraum der letzten vier Wochen im Vordergrund. In Einzelfällen kommen Medikamente (beispielsweise bei langer Halbwertszeit > 48 Stunden), deren Einnahmebeginn bis zu 12 Wochen zurückliegt, als Auslöser in Betracht; dies ist vor allem bei hochverdächtigen oder verdächtigen Wirkstoffen zu berücksichtigen. Allerdings ist zu bedenken, dass viele der in der Literatur beschriebenen medikamentösen Auslöser zur Behandlung von Prodromalsymptomen von EN eingenommen worden sein könnten. Daher ist die Erstellung eines Zeitstrahldiagramms auch in zunächst scheinbar eindeutigen Fällen zu empfehlen (Abbildung 3.10). Die klinischen Symptome in zeitlicher Abfolge werden dabei auf der X-Achse, die eingenommenen/applizierten Arzneimittel auf der Y-Achse dargestellt. In der Vergangenheit vertragene Arzneimittel, die bereits für mindestens fünfaufeinanderfolgende Tage, dann aber seit mindestens fünf Halbwertszeiten nicht mehr eingenommen wurden, können als Ursache ausgeschlossen werden. Dieser Umstand wurde ebenfalls im „ALgorithm of Drug causality in Epidermal Necrolysis“ (ALDEN) berücksichtigt, der zur retrospektiven Bewertung der Arzneimittelkausalität entwickelt wurde [79]. In der klinischen Praxis können die im ALDEN beschriebenen Parameter auch in der akuten Krankheitsphase zur Identifizierung des auslösenden Agens hilfreich sein.

Schwierigkeiten bei der Identifikation des auslösenden Agens ergeben sich gelegentlich durch den Umstand, dass bei medikamentös behandelten Infekten sowohl der Infekt selbst als auch die dagegen eingesetzten Medikamente (vor allem Antibiotika) ursächlich sein können. In Abbildung 12.1. findet

sich eine Vorlage für die Erstellung eines Zeitstrahls. Das Risiko von Wirkstoffen, eine EN auszulösen, ist in Tabelle 3.2 („hoch“-/„verdächtige“ Wirkstoffe, „Wirkstoffe unter Beobachtung“ sowie „ohne Risiko“) aufgeführt. Wirkstoffe, die nicht in der Tabelle aufgeführt werden, haben ein bislang unbekanntes Risiko. Kann ein ursächliches Arzneimittel nicht identifiziert werden, sind andere mögliche ätiologische Faktoren in Betracht zu ziehen, insbesondere respiratorische Infekte [7, 69, 70, 80, 81]. Aber auch weitere Infektionskrankheiten oder eine Kombination von Infektionen und Arzneimitteln kommen als Auslöser in Frage [7, 69, 70, 79, 81-83].

Nr. 3.3	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Mögliche Auslöser (Identifikation siehe Box Hinweise zur Identifikation/Eingrenzung des auslösenden Agens) <b>sollen</b> abgesetzt werden.
	Arzneimittel, die kürzer als 4 oder länger als 28 Tage eingenommen wurden, <b>können</b> in der Regel weiter verabreicht werden. Medikamente aus der Gruppe der „verdächtigen“ oder „hochverdächtigen“ Auslöser <b>sollen</b> auch bei einem Beginn der Einnahme innerhalb der letzten 12 Wochen als mögliche Auslöser betrachtet und abgesetzt werden.
	Bei unklarem Auslöser <b>sollen</b> alle nicht zwingend indizierten Arzneimittel (siehe Hintergrundtext) abgesetzt werden.
	Andere Wirkstoffe aus der gleichen Substanzgruppe des wahrscheinlich ursächlichen Medikaments <b>können</b> verabreicht werden (für Ausnahmen siehe Hintergrundtext).
	Starker Konsens

Bei EN handelt es sich um eine substanzspezifische Reaktion, weshalb der ursächliche Wirkstoff in Zukunft gemieden werden muss. Andere Wirkstoffe aus der gleichen Substanzgruppe des wahrscheinlich ursächlichen Medikaments können verabreicht werden. In Einzelfällen ist jedoch auch die Meidung chemisch eng verwandter Substanzen sinnvoll, zum Beispiel bei Carbamazepin als Auslöser die Meidung von Oxcarbazepin. Bei Sulfamethoxazol (enthalten in Cotrimoxazol) als Auslöser sollten andere antibakterielle Sulfonamide wie Sulfadiazin und Sulfadoxin sowie Sulfasalazin gemieden werden, jedoch nicht sulfonhaltige Diuretika und Antidiabetika. Im Fall einer Auslösung durch Penicilline sollten Cephalosporine der 1. Generation (und umgekehrt) gemieden werden. Bei unklarem Auslöser empfiehlt es sich, alle nicht zwingend indizierten Arzneimittel, die im relevanten Zeitfenster neu angesetzt wurden, abzusetzen.

Name, Geburtsdatum: Erika Mustermann, 01.01.1959
--

[illegible]

\*h = hochverdächtig, v = verdächtig, m = möglich

†Als Unterbrechung gilt: keine Einnahme für mindestens 5 Halbwertszeiten (Sassolas et al. 2010)

Beispiel für Eintragung der Einnahmen: x = bekannte Einnahme, o = unklare Einnahme/Bedarfsmedikation

Abbildung 3.10: Beispiel eines ausgefüllten Zeitstrahldiagramms.

Relevantes Zeitfenster von Beginn der Einnahme eines neuen Medikamentes bis zum Beginn der Reaktion: 4 Wochen (seltener bis zu 12 Wochen). Eine Dokumentation über die letzten 4 Wochen ist in der Regel ausreichend.



Hinweise zur Identifikation/Eingrenzung des auslösenden Agens			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Verdacht auf EN muss jedes potenziell auslösende Arzneimittel sofort abgesetzt werden.</li> <li>• Erstellung eines Zeitstrahls für alle in den letzten 4 Wochen eingenommenen Arzneimittel unter Berücksichtigung folgender Aspekte: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Einnahmebeginn, Einnahmeende, Einnahmefrequenz inkl. etwaiger Medikationsfehler, frühere Einnahmen und deren Verträglichkeit (Abbildung 12.1)</li> <li>○ einschließlich rezeptfreier und komplementärmedizinischer Therapien, gegebenenfalls unter Nutzung mehrerer Quellen (Patient*in und/oder Angehörige, betreuende Ärzt*innen, eventuell Apotheken)</li> </ul> </li> <li>• Zwischen der ersten Einnahme des Arzneimittels und dem Auftreten von EN liegt in der Regel eine Latenzzeit von 4-28 Tagen, in Einzelfällen kommen Medikamente (beispielsweise bei langer Halbwertszeit), deren Einnahmebeginn bis zu 12 Wochen zurückliegt, als Auslöser in Betracht.</li> <li>• Medikamente, die weniger als 4 Tage unmittelbar vor Beginn der Reaktion eingenommen wurden, sind als Auslöser sehr unwahrscheinlich.</li> <li>• Bei einer früheren Reaktion auf dasselbe Arzneimittel kann die Latenzzeit kürzer sein.</li> <li>• Bewertung der Kausalität für jedes eingenommene Medikament (Tabelle 3.2).</li> <li>• Berücksichtigung von pharmakokinetischen Parametern der Arzneimittel: Halbwertszeit des Arzneimittels, mögliche Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, die zu höheren oder niedrigeren Arzneimittelkonzentrationen im Körper führen, Nieren- oder Leberfunktionsstörungen.</li> <li>• Detaillierte Anamnese zur vollständigen Erfassung aller medizinischen Probleme, insbesondere wiederkehrender Infekte oder maligner Erkrankungen.</li> <li>• Kann keine der häufig EN auslösenden Ursachen identifiziert werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Abklärung von Risikofaktoren/Immunsuppression und weiterführende Diagnostik (breites infektiologisches Screeningverfahren, Tumorsuche)</li> <li>○ Gegebenenfalls Re-evaluation der Arzneimittelanamnese, insbesondere im Hinblick auf Substanzgruppen von EN auslösenden Medikamenten</li> </ul> </li> </ul>			

Tabelle 3.2: Wirkstoffe und deren Risiko, EN auszulösen.

Hochverdächtige Auslöser	Verdächtige Auslöser	Unter Beobachtung	Vermutlich kein erhöhtes Risiko
Allopurinol	Amifostin*	Aceclofenac	Acetylsalicylsäure
Carbamazepin	Amoxicillin	Acetylcystein	Alprazolam
Etoricoxib	Ampicillin	Aciclovir	Altizid*
Fosphenytoin*	Azithromycin	Ambroxol hydrochlorid	Amlodipin
Lamotrigin	Cefadroxil	Armodafinil*	Ascorbinsäure
Meloxicam	Cefixim	Beclomethason	Atenolol
Nevirapin	Ceftriaxon	Betametason	Bromazepam
Phenobarbital	Cefuroxim	Bromhexin	Buflomedil*
Phenytoin	Ciprofloxacin	Budenosid	Captopril
Piroxicam	Clarithromycin	Bumetanid*	Chlormadinon

Hochverdächtige Auslöser	Verdächtige Auslöser	Unter Beobachtung	Vermutlich kein erhöhtes Risiko
Primidon (Prodrug Phenobarbital)	Diclofenac	Carbocistein	Cisaprid*
Sulfadiazin	Doxycyclin	Cefaclor	Clobazam
Sulfadiazin-Silber (topisch)	Erythromycin	Cefalexin	Clorazepat
Sulfadoxin*	Levofloxacin	Cefazolin	Chrom(III)-chlorid
Sulfafurazol*/Sulfisoxazol*	Oxcarbazepin	Cefepim	Dextropropoxyphen*
Sulfamethoxazol	Pefloxacin*	Cefotaxim	Digoxin
Sulfasalazin	Pipemidsäure*	Cefotiam*	Dikalium clorazepat
Tenoxicam*	Rifampicin	Cefpodoxim	Diosmin*
	Sertralin	Ceftazidim	Dipyridamol
		Ceftibuten*	Estradiol
		Celecoxib	Estradiol valerat
		Chlortetrazyklin	Ethinylestradiol
		Clindamycin	Fenofibrat
		Clobetasol	Fosinopril
		Cloxacillin	Glibenclamid
		Cortison	Hydrochlorothiazid
		Cortivasol/Cortivazol	Levonorgestrel
		Deflazacort	Levothyroxin
		Dexamethason	Lorazepam
		Esomeprazol	Lysin-Acetylsalicylat
		Ethambutol	Metformin
		Etodolac*	Molsidomin
		Etravirin	Natriumfluorid
		Febuxostat	Nicotinamid
		Flucloxacillin	Paroxetin
		Flumetason	Perindopril
		Fluticason	Pravastatin
		Hydrocortison	Retinol
		Imipenem	Riboflavin
		Isoniazid	Salbutamol
		Lansoprazol	Sotalol hydrochlorid
		Lenalidomid	Spironolacton
		Levetiracetam	Thiamin
		Lincomycin*	Trimetazidin*
		Loracarbef*	Troxerutin
		Loratadin	Vitis vinifera
		Lymecyclin*	
		Meropenem	
		Metamizol	
		Methylprednisolon	
		Minocyclin	
		Modafinil	
		Montelukast	
		Moxifloxacin	
		Natriumvalproat	
		Nimesulid*	

Hochverdächtige Auslöser	Verdächtige Auslöser	Unter Beobachtung	Vermutlich kein erhöhtes Risiko
		Norfloxacin	
		Ofloxacin	
		Omeprazol	
		Oseltamivir	
		Oxacillin*	
		Oxytetracyclin	
		Pantoprazol	
		Parecoxib	
		Pembrolizumab	
		Phenazon	
		Phenoxymethylpenicillin	
		Piperacillin	
		Prednicarbat	
		Prednisolon	
		Prednison	
		Pristinamycin*	
		Pyrazinamid	
		Rabeprazol	
		Rifamycin	
		Rofecoxib*	
		Roxithromycin	
		Strontiumranelat*	
		Sucralfat	
		Sulfamethopyrazin*/ Sulfamethoxypyrazin*	
		Sultamicillin	
		Telaprevir*	
		Telithromycin*	
		Terbinafin	
		Tetrazepam	
		Thiopental	
		Tigecyclin	
		Tramadol	
		Triamcinolon	
		Valdecoxib*	
		Valproat	
		Valproinsäure	
		Valpromid (Prodrug Valproinsäure)*	
		Vemurafenib	
		Xipamid	

\*In Deutschland derzeit nicht zugelassen (Stand: 08/2023).

Quellen: [78, 84] Im Rahmen der umfangreichsten verfügbaren Analyse epidemiologischer Daten (Mockenhaupt et al., 2008) wurden die folgenden Kriterien zur Kategorisierung der Wahrscheinlichkeit eines Wirkstoffs, EN auszulösen, festgelegt.

Hochverdächtig: hohes Risiko für EN basierend auf Fall-Kontroll-Studien (unteres Konfidenzintervall des relativen Risikos (RR) > 3); verdächtig: Medikament mit definitivem, aber niedrigerem Risiko basierend auf Fall-Kontroll-Studien; unter Beobachtung: einige klare Fallberichte in der Vergangenheit, uneindeutige epidemiologische Ergebnisse [79]; Vermutlich kein erhöhtes Risiko: Medikamente in breiter Verwendung (Exposition in Kontroll-Gruppe > 1,5 %) ohne Assoziation in multivariater Analyse [78].

Weitere in der Tabelle aufgeführte Wirkstoffe wurden in fortlaufenden Prozessen identifiziert. Hierzu erfolgte eine jährliche Überprüfung von Publikationen in PubMed, von Fällen in der RegiSCAR-Datenbank sowie von Warnungen verschiedener Arzneimittelbehörden und

Pharmaunternehmen, welche durch die RegiSCAR-Gruppe auf Plausibilität geprüft und im Expertendiskurs bewertet wurden. Ein Wirkstoff wurde dann "unter Beobachtung" gestellt, wenn mindestens zwei eindeutige Fälle von EN mit diesem Wirkstoff als Auslöser identifiziert wurden. Konnten in der Folge weitere Fälle identifiziert werden, so erfolgte eine Hochstufung des Wirkstoffs in Abhängigkeit der oben genannten Kriterien. Nicht gelistete und neue Medikamente besitzen ein unbekanntes Risiko.

### 3.4 EINBINDUNG DER VERSCHIEDENEN FACHRICHTUNGEN

Patient\*innen mit EN leiden zunächst unter erythematösen, im Verlauf oft großflächig-blasigen Hautveränderungen und erosiven Schleimhautläsionen. Die resultierende Defizienz der Hautbarriere bedingt Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts, ein erhöhtes Infektionsrisiko, immunologische Dysfunktionen und eine Dysregulation der Körpertemperatur.

Nr. 3.4	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Innerhalb von 24 Stunden <b>soll</b> bei Verdacht auf EN eine dermatologische Untersuchung erfolgen.
	Bei klinisch wahrscheinlicher Diagnose von EN <b>soll</b> innerhalb von 24 Stunden eine ophthalmologische Untersuchung erfolgen.
	Möglichst innerhalb von 48 Stunden, spätestens aber innerhalb der ersten Woche, <b>sollte</b> für alle Patient*innen zudem eine gynäkologische und/oder urologische Mitbeurteilung erfolgen.
	Abhängig von der Klinik <b>sollten</b> im Verlauf der akuten Behandlungsphase (gegebenenfalls wiederholte) konsiliarische Mitbeurteilungen durch folgende Fachdisziplinen erfolgen: Ernährungsmedizin, Gastroenterologie, Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Infektiologie, Nephrologie, Pneumologie.
	Klinisch stabilen und ansprechbaren Patient*innen <b>soll</b> eine psychotherapeutische Unterstützung angeboten werden.
	Patient*innen <b>sollen</b> bei Bedarf Physiotherapie erhalten.
	Patient*innen mit Schmerzen <b>kann</b> , unabhängig vom Schmerzniveau, ein schmerzmedizinisches Konsil angeboten werden.
	Bei einem Schmerzniveau $\geq 4/10$ der numerischen Ratingskala (NRS) trotz Ausschöpfung der im Bereich üblichen analgetischen Maßnahmen, <b>soll</b> ein schmerztherapeutisches Konsil erfolgen.
	Starker Konsens

Schleimhauterosionen betreffen in mehr als 60 % der Patient\*innen die okuläre Schleimhaut mit möglichen Folgeerscheinungen wie Symblepharonbildung bis hin zur Erblindung. Aus diesen Gründen müssen alle Patient\*innen mit EN frühzeitig dermatologisch und ophthalmologisch untersucht werden. In der gesamten akuten Behandlungsphase sind regelmäßige (alle 1-2 Tage) Reevaluationen des klinischen Befundes durch Dermatolog\*innen und Ophthalmolog\*innen zu empfehlen [70].

Bei EN ist abhängig von weiteren betroffenen Schleimhäuten oder vom Verdacht auf Organdysfunktionen eine multidisziplinäre Betreuung essentiell. Hierbei sind unter Berücksichtigung der Klinik und des Schweregrades Kolleg\*innen der plastischen Chirurgie/Unfallchirurgie/Kinderchirurgie (mit angeschlossenen Schwerbrandverletzentzentrum) und Anästhesie/Intensivmedizin hinzuzuziehen. Bei Kindern und Jugendlichen sollten Pädiater\*innen mit entsprechendem Schwerpunkt hinzugezogen werden.

Bei der Einbindung ist auch die Grunderkrankung der Patient\*innen zu berücksichtigen. So erfordern beispielsweise onkologische Erkrankungen häufig eine Weiterbehandlung auch in der Zeit der akuten Phase von EN. Insbesondere für psychiatrisch vorerkrankte Patient\*innen, deren Erkrankung durch

entsprechende Medikation ausgelöst wurde, ist eine frühzeitige psychiatrische Mitbeurteilung essentiell.

Allen Patient\*innen (gegebenenfalls deren Angehörigen) soll weiterhin zur Bewältigung der oft großen mit der Erkrankung einhergehenden psychischen Belastungen eine psychotherapeutische Mitbetreuung angeboten werden, wenn die Patient\*innen stabil und ansprechbar sind. Gegebenenfalls ist zusätzlich ein psychiatrisches Konsil zu veranlassen. Auch eine regelmäßige Behandlung durch Physiotherapeut\*innen zur Mobilisierung soll erfolgen.

Eine tabellarische Übersicht zu Zeitpunkt und Mindesthäufigkeit der Konsile durch die eingebundenen Fachrichtungen (Tabelle 12.2).

## Checkliste initial einzuleitender Maßnahmen (nach Diagnosestellung)

Die folgende Auflistung stellt eine Auswahl von Maßnahmen der S3-Leitlinie EN dar. Für weitere Details sowie den Vollumfang aller Empfehlungen siehe auch jeweils angeführte Kapitel.

Weitere Beratungsmöglichkeit durch das Dokumentationszentrum schwerer Hautreaktionen (dZh) am Universitätsklinikum Freiburg möglich (E-Mail: [dzh@uniklinik-freiburg.de](mailto:dzh@uniklinik-freiburg.de); telefonisch: 0761 270 67230).

### Allgemeine Maßnahmen

- ☐ Tägliche Inspektion der Haut und Schleimhäute
- ☐ Markierung der Grenzen des betroffenen Areals (Erythem versus gesunde Haut)
- ☐ Bestimmung der abgelösten Körperoberfläche (Kapitel 3.5.1)
- ☐ Fotodokumentation
- ☐ Erhebung von SCORTEN an Tag 1, 3, (5) (Tabelle 12.4)
- ☐ Prüfen der Indikation zur Verlegung auf die Intensivstation/ins Brandverletztzentrum (Kapitel 3.5.3)

### Lokalmaßnahmen der Haut (Kapitel 4.2.1)

- ☐ Wundreinigung mit vorgewärmten antiseptischen Lösungen oder Gelen
- ☐ Lagerung auf aluminiumbedampften Vliesstoffen
- ☐ Bei geringflächiger epidermaler Ablösung: Epidermis in situ belassen, Blasen durch Punktion entlasten
- ☐ Bei großflächiger Hautablösung: ggf. vorsichtiges Abtragen
- ☐ Nicht-haftende, wirkstofffreie Silikondistanzgitter oder fetthaltige Netzgaze
- ☐ Diagnostische Abstriche in verschiedenen Lokalisationen (Kapitel 4.2.9)

### Lokalmaßnahmen der Schleimhäute

#### Augen (Kapitel 4.2.3)

- ☐ Konsil innerhalb von 24 h
- ☐ Initiale Maßnahmen: konservierungsmittelfreie Benetzungsmittel und zur Nacht pflegende Augensalbe
- ☐ Hornhautexposition vermeiden (sedierte oder bewusstlose Patient\*innen)

#### Lippen (Kapitel 4.2.2)

- ☐ Mehrmals täglich weißes Paraffin oder Dexpanthenol-haltige Salbe

#### Mund (Kapitel 4.2.2)

- ☐ Antiseptische Mundspüllösung (ohne Alkohol), Lokalanästhetika nach Bedarf
- ☐ Ggf. HNO-Konsil zur Abklärung pharyngealer und laryngealer Beteiligung

#### Genital (Kapitel 4.2.4)

- ☐ Konsil Gynäkologie/Urologie möglichst innerhalb von 48 h
- ☐ Legen eines Harnwegskatheters bei erosiver Beteiligung der Genitalschleimhaut/Miktionsbeschwerden
- ☐ Reinigung des urogenitalen Bereichs mit sterilem Wasser/physiologischer Kochsalzlösung, ggf. mit antiseptischer Lösung; schützende Basispflege (z.B. weiße Paraffinsalbe); Abdeckung erodierter Areale durch nicht-haftenden Verband

### Systemische immunmodulierende Therapie (Kapitel 4.1)

- ☐ Einzelfallentscheidung nach individueller Risiko-Nutzen-Abwägung

### Analgesie (Kapitel 4.2.8)

- ☐ Konsil Schmerzmedizin auf Patient\*innenwunsch unabhängig vom Schmerzniveau und bei Schmerzniveau  $\geq 4/10$  der numerischen Ratingskala (NRS) trotz Ausschöpfung der im Bereich üblichen analgetischen Maßnahmen möglichst innerhalb von 48 h

### Antipyrese (Kapitel 4.2.8)

- ☐ Einsatz von nichtsteroidalen Antirheumatika/Antiphlogistika (NSAR) wie Ibuprofen, Metamizol oder Paracetamol nach Bedarf, sofern diese nicht als Auslöser in Frage kommen

### Ernährung (Kapitel 4.2.10)

- ☐ Oral/enteral (über nasogastrale/-duodenale Sonde) ist parenteral vorzuziehen

### Zusätzliche Maßnahmen

- ☐ Meldung an
  - ☐ Nationales Register Dokumentationszentrum schwerer Hautreaktionen (dZh) (Meldungen werden integriert in die internationale RegiSCAR-Studie mit zentralisierter Probensammlung, bestehend seit 1990 mit vorliegendem Ethikvotum)
  - ☐ IRTEN, internationales Register und Probensammlung seit 2020 (Ethikvotum muss von meldenden Zentren eingeholt werden)
- ☐ Reevaluierung des auslösenden Agens und Sicherstellen des Absetzens

### 3.5 KRANKHEITSSCHWERE UND PROGNOSE

EN tritt mit unterschiedlichen Flächenausdehnungen, Folgeerkrankungen oder Komplikationen, das heißt in unterschiedlicher Krankheitsschwere, auf. In diesem Kapitel soll eine Orientierung zur Beurteilung der Krankheitsschwere über die fachdermatologische Evaluation und Behandlung hinaus erfolgen. Hierdurch soll zum einen die Relevanz zur intensivmedizinischen und „verbrennungschirurgischen“ Therapie und Versorgung verdeutlicht, zum anderen eine Entscheidungshilfe hinsichtlich Notwendigkeit und Zeitpunkt einer Verlegung in die Intensivereinheit eines (spezialisierten) Brandverletzententrums gegeben werden (für verfügbare Zentren siehe: <https://verbrennungsmedizin.de/brandverletzententren>).

#### 3.5.1 Beurteilung der betroffenen Körperoberfläche

Da beim Krankheitsbild EN erythematöse makulöse, blasige und erosive Hautveränderungen in häufig disseminierter Verteilung und in unterschiedlichem zeitlichem Ausprägungs- beziehungsweise Abheilungsgrad vorliegen, ist eine Flächenbestimmung oftmals nur näherungsweise möglich.

Zur Beurteilung der von Epidermolyse betroffenen Körperoberfläche können die aus der Verbrennungsdiagnostik bekannten Kriterien der „Neuner-Regel“ nach Wallace und die „Handflächenregel“ angewendet werden (Abbildung 12.2). Letztere geht davon aus, dass die Handfläche einschließlich der Finger der jeweiligen (normalgewichtigen) Patient\*innen etwa einem Prozent Körperoberfläche entspricht [70].

Kinder weisen erst ab einem Alter von 9 Jahren die Flächenproportionen eines Erwachsenen gemäß „Neuner-Regel“ auf (Abbildung 12.2) [85]. Zur Flächenbeurteilung bei Kindern unterschiedlicher Altersstufen und Flächenproportionen kann die Tabelle nach Lund&Browder (Tabelle 12.3) neben der auch hier gültigen Handflächenregel herangezogen werden [86].

Eine weitere, deutlich präzisere Möglichkeit der Flächenberechnung besteht mittels der anhand von Größe, Statur und Gewicht der Patient\*innen programmunterstützt generierten 3-D-Dummies, auf die die betroffenen Regionen übertragen werden [87].

In diesem Zusammenhang verweisen wir auch auf die Leitlinien „Behandlung thermischer Verletzungen des Erwachsenen“ [88] und „Behandlung thermischer Verletzungen im Kindesalter (Verbrennung, Verbrühung)“ [89].

#### 3.5.2 Prognoseabschätzung

Die Prognose von Patient\*innen mit ausgedehnter Hautablösung hängt neben dem Ausmaß der betroffenen Körperoberfläche wesentlich vom Alter und den bereits bestehenden Krankheiten ab. Die Letalität ist mit 13 % bei SJS, 43 % bei SJS/TEN-Übergangsform und 49 % bei TEN sehr hoch, bei Kindern jedoch deutlich niedriger als bei Erwachsenen (5,5 % bei 0-18 Jahren und 29,8 % bei >18 Jahren aggregiert für sämtliche Schweregrade) [90]. Umso wichtiger ist bei Kindern die Vermeidung von Folgeschäden.

Die Abschätzung der Letalität bei EN ist ein durch viele Einflussfaktoren erschwelter Vorgang. Verschiedene klinische und laborchemische Parameter, das Patient\*innenalter und vorbestehende Grunderkrankungen sowie der Status und die Schwere der Grunderkrankung in Verbindung mit der betroffenen Körperoberfläche sollen Berücksichtigung finden.

Nr. 3.5	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Eine Prognoseabschätzung unter Nutzung des SCORTEN (severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis) <b>soll</b> innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme sowie an Tag 3 und gegebenenfalls Tag 5 durchgeführt werden.
	Konsens

Bei Aufnahme der Patient\*innen hat sich zur Abschätzung der Letalität bei EN der von Bastuji-Garin et al. eingeführte „Severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis“ (SCORTEN) bewährt. Darin wird auf Basis von sieben klinischen und biologischen Parametern das Sterberisiko prognostiziert [91]. Die einzelnen Bewertungsdomänen werden im SCORTEN mit jeweils einem Punkt gewichtet und deren Summe mit einer Sterblichkeitsstatistik assoziiert (Tabelle 12.4). Der Score sollte innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme sowie an Tag 3 durchgeführt werden. Einzelne Studien empfehlen eine Reevaluierung an Tag 5 [92, 93].

Trotz Nützlichkeit des genannten Scores sind aufgrund der Unschärfe immer eine individuelle Abschätzung und Therapieplanung angeraten und notwendig, da der Score für den frühen Krankheitsverlauf validiert ist und nicht die Krankheitsdynamik und den von vielen zusätzlichen Faktoren beeinflussten weiteren Behandlungsverlauf abbildet.

Die Todesursachen sind in der Regel Katheterinfektionen mit nachfolgender Sepsis, Urosepsis, Pneumonien, Lungen- und Multiorganversagen sowie nicht selten Komplikationen der Komorbiditäten [94].

Neueste Literatur beschreibt eine Ungenauigkeit des vorhandenen Scores und empfiehlt die Fläche der Epidermolyse, Alter und insbesondere Nebendiagnosen stärker zu berücksichtigen, da sie für die individuelle Prognose der Patient\*innen von großer Bedeutung sind [95, 96]. Ähnlich den in der Verbrennungsmedizin verwendeten ABSI- oder Baux-Scores sind betroffene erosive Körperoberfläche und Lebensalter (und damit auch Nebenerkrankungen) der EN-Patient\*innen ebenfalls hinsichtlich der Letalität/Prognose führende Faktoren. In beobachtenden Studien wurden weitere prognostische Faktoren erfasst, die in Tabelle 3.3 dargestellt sind und bei der Prognoseabschätzung hilfreich sein können.

Tabelle 3.3: Faktoren assoziiert mit höherer Wahrscheinlichkeit an EN zu versterben (modifiziert nach Gupta et al. [97]).

Parameter	Unterschiede hinsichtlich Prognose	Quellen
<b>Alter</b>	Höhere Inzidenz von Komorbiditäten sowie verzögerter Wundheilung und höheres Risiko von Komplikationen bei steigendem Lebensalter.	Sekula et al. (2013) [94]; Nägele et al. (2020) [90]
<b>Geschlecht</b>	Bislang keine signifikanten Unterschiede im Ausgang der Erkrankung erfasst.	Revuz et al. (1987) [98]
<b>Vor- oder Begleiterkrankungen</b>	Höheres Letalitätsrisiko - insbesondere bei schlecht oder gar nicht eingestellten Diabetes mellitus, systemischem Lupus erythematodes und onkologischen Erkrankungen, aber auch eingeschränkten Organfunktionen (kardial, renal, hepatisch, hämatologisch, gastrointestinal, pulmonal, neurologisch oder vaskulär).	Sekula et al. (2013) [94]
<b>Metabolische Parameter</b>	Hypo- oder Hyperglykämie, Hyponatriämie, Hypo- und Hyperkaliämie oder Hypomagnesiämie können den Krankheitsverlauf aggravieren.	-
<b>Sepsis</b>	Höheres Letalitätsrisiko - insbesondere bei bereits vorliegenden großflächig-blasigen Hautveränderungen. Dabei sind veränderte Immunologie, veränderte medikamentöse, metabolische oder hämodynamische Profile ebenfalls ausschlaggebend.	Ducic (2002) [99]
<b>Infektionen (nosokomiale Infektionen, katheterassoziierte Urogenitaltrakt- oder</b>	Höheres Letalitätsrisiko	Sekula et al. (2013) [94]



Blutstrominfektionen, beatmungsassoziierte Pneumonien)		
Ausmaß der Haut- und Schleimhautbeteiligung	Höheres Letalitätsrisiko mit zunehmender Haut- und Schleimhautbeteiligung	Sekula et al. (2013) [94]
Zeitpunkt der Diagnosestellung/Krankenhausaufnahme	Höheres Letalitäts- und Komplikationsrisiko bei späterer Diagnosestellung/Krankenhausaufnahme	Schulz (2000) [100]
Zeitpunkt des Absetzens des auslösenden Agens	Höheres Letalitäts- und Komplikationsrisiko mit späterem Absetzen des auslösenden Agens, zum Beispiel aufgrund immunsuppressiver Medikation oder opportunistischen Infektionen	Garcia-Doval et al. (2000) [101]

### 3.5.3 Kriterien für die Verlegung in ein Brandverletzzentrum/auf eine Intensivstation

Ausgedehnte Hautablösungen gehen mit einer immunologischen Barrierestörung, Dysfunktion der Thermoregulation und großen Flüssigkeitsverlusten bis hin zur hämodynamischen Instabilität einher. Ab einer betroffenen Körperoberfläche von 10 % bei Kindern besteht die Indikation zu einem standardisierten und hygienekonformen Verbandsmanagement in Verbindung mit der Möglichkeit intensivmedizinischer Überwachung und Behandlung. Bei Erwachsenen sollte dies ab 15 % Hautablösung ebenfalls erwogen werden. Eine solche Behandlung wird in regionalen Brandverletzzentren (BVZ) durchgeführt (vergleiche „Zentrumsindikationen“ für Schwerbrandverletzte in AWMF-Leitlinien zur Verbrennung) [88, 89]. Mehrere Studien haben gezeigt, dass eine zügige Verlegung in ein BVZ mit einer erhöhten Überlebensrate für die Patient\*innen einhergehen kann [102-104].

Falls die Verlegung aus Gründen der ausgedehnten Wundversorgung erfolgt, ist immer auch die Grunderkrankung der Patient\*innen sowie deren Immunstatus gegenüber der geforderten Wundversorgung in einem BVZ abzuwägen und im Vorfeld abzusprechen. In solchen Fällen sind Verlegungen in BVZs mit Anbindung an oder möglicherweise direkt in entsprechende Fachkliniken vorzuziehen (zum Beispiel immunsupprimierte Patient\*innen).

Aufgrund der Häufigkeit von schwerer Augenbeteiligung bei EN sollte bei der Verlegung darauf geachtet werden, die augenärztliche Akutbehandlung sicherzustellen [105, 106].

Nr. 3.6	Konsensbasierte Empfehlung/Statement	
<b>EK</b>	betroffene Körperoberfläche (epidermale Ablösung)	Empfehlung zur Verlegung bei <b>pädiatrischen</b> Patient*innen mit EN
	< 10 %	Verlegung auf eine pädiatrische Intensivstation oder in ein Brandverletzzentrum <b>kann erwogen</b> werden
	≥ 10 %	Verlegung auf eine pädiatrische Intensivstation oder in ein Brandverletzzentrum <b>soll erfolgen</b>
	> 30 %	Verlegung in ein Brandverletzzentrum <b>soll erfolgen</b>
	<b>Unabhängig von der Hautbeteiligung</b> gelten EN-bedingte Organfunktionsstörungen als Aufnahmekriterien, sofern sie eine intensivmedizinische Behandlung erfordern.	

	Eine frühzeitige Kontaktaufnahme zur Intensivstation beziehungsweise zum Brandverletztzentrum <b>sollte erfolgen</b> , um die Indikation und den Zeitpunkt zur Verlegung gemeinsam festzulegen.
	Konsens

Nr. 3.7	Konsensbasierte Empfehlung/Statement	
<b>EK</b>	betroffene Körperoberfläche (epidermale Ablösung)	Empfehlung zur Verlegung bei <b>erwachsenen</b> Patient*innen mit EN
	< 15 %	Verlegung auf eine Intensivstation oder in ein Brandverletztzentrum <b>soll nicht erfolgen</b>
	≥ 15 %	Verlegung auf eine Intensivstation oder in ein Brandverletztzentrum <b>kann erwogen werden</b>
	> 30 %	Verlegung in ein Brandverletztzentrum <b>soll erfolgen</b>
	<b>Unabhängig von der Hautbeteiligung</b> gelten EN-bedingte Organfunktionsstörungen als Aufnahmekriterien, sofern sie eine intensivmedizinische Behandlung erfordern.	
	Eine frühzeitige Kontaktaufnahme zur Intensivstation beziehungsweise zum Brandverletztzentrum <b>sollte erfolgen</b> , um die Indikation und den Zeitpunkt zur Verlegung gemeinsam festzulegen.	
	Starker Konsens	

Bei großflächiger Hautbeteiligung bestehen in der Regel in den Verbrennungszentren bessere Versorgungsmöglichkeiten der Haut. Eine entsprechende Verlegung von einer Intensivstation in ein Verbrennungszentrum ist im Hinblick auf den Gesamtzustand des Patienten/der Patientin (Verlegungsfähigkeit) und des gemeinsam festgelegten Therapieziels abzuwägen. Transporte über größere Strecken werden von Patient\*innen oftmals als sehr quälend empfunden. Insbesondere bei großer Entfernung sollte die Indikation zum Einsatz der luftgebundenen Verlegung großzügig gestellt werden.

Bei sehr langen Liegezeiten spielt auch die Nähe zu den Angehörigen eine wichtige Rolle für die psychische Situation der Patient\*innen.

### 3.5.4 Erweiterte Diagnostik/Verlaufsdiagnostik

Ergänzende Maßnahmen zur Prognoseabschätzung
<ul style="list-style-type: none"> <li>Die Krankheitsaktivität beziehungsweise -dynamik der Hautveränderungen sollte durch Fotodokumentation mindestens alle 2 Tage im Rahmen der Verbandswechsel festgehalten werden.</li> <li>Um die Vergleichbarkeit der Fotodokumentation (etwa zur wissenschaftlichen Auswertung gesammelter Daten verschiedener Institutionen) zu gewährleisten, empfiehlt sich ein standardisiertes Vorgehen, zum Beispiel im Sinne von Tiedke (2014)[107].</li> <li>Eine standardisierte Fotodokumentation der Lider und Augenoberfläche soll die Beurteilung von Veränderungen des Schweregrades der Augenbeteiligung und der Gefährdung des Sehvermögens durch das Pflegepersonal ermöglichen und eine optimale interdisziplinäre ärztliche Kommunikation gewährleisten.</li> </ul>

- Auch Begleit- oder Grunderkrankungen sollen entsprechend laborchemisch und gegebenenfalls bildgebend diagnostisch evaluiert und in ihrem Verlauf abgebildet werden.
- Bei Verdacht auf eine Sepsis sollten die sepsisrelevanten Parameter zur Erhebung des Sequential Organ Failure Scores (SOFA-Score) bestimmt werden [108]. Bei Kindern empfiehlt sich die Nutzung einer altersspezifischen Fassung, dem sogenannten pSOFA [109].

### 3.6 KOMMUNIKATION MIT DEN PATIENT\*INNEN

Neben der medizinischen Betreuung im engeren Sinne ist eine gute Kommunikationspraxis ein entscheidender Faktor für den Erfolg der Akutversorgung von EN. Diese stärkt die therapeutische Allianz zwischen Patient\*innen und Behandler\*innen und ist zur Steuerung der Therapie unerlässlich. Beispielsweise ermöglicht eine zugewandte, einfühlsame und ehrliche Kommunikation es, non-/ paraverbale Signale und Kontextfaktoren bei der Interpretation subjektiver Äußerungen wie etwa Angaben zur Schmerzintensität zu berücksichtigen. Auch in der Folgezeit nach einer Sedierung profitieren Patient\*innen von zwischenmenschlichem Austausch zur räumlichen und zeitlichen Reorientierung und Förderung sozialer Kontinuität. Entsprechend spielt Kommunikation eine wichtige Rolle in der Prophylaxe von Delir- und posttraumatischen Stresszuständen und hat somit auch über die Akutphase der Erkrankung hinaus eine große Bedeutung für Krankheitserleben und –bewältigung [110].

Im Rahmen der Erstellung der Leitlinie wurden 14 Interviews mit EN-Betroffenen und/oder ihren Angehörigen durchgeführt, die zur Erfassung unerkannter Bedürfnisse in der medizinischen Versorgung dienen sollten. Diese wurden mittels qualitativer Analysemethoden ausgewertet und bilden die Grundlage für die untenstehenden Praxishinweise.

#### Praxishinweise zur Patient\*innenkommunikation

Folgende Bedürfnisse können bei EN stärker in den Vordergrund treten und sollten in der Kommunikation zwischen Betroffenen und Behandler\*innen Beachtung finden:

##### Informationsbedürfnisse

- Bedürfnis nach klarer, ehrlicher und verständlicher Information zu
  - Ursache und Schweregrad der Erkrankung
  - Voraussichtlichem Krankheitsverlauf/Länge des Krankenhausaufenthalts
  - Therapieplanung (zum Beispiel Koordination interdisziplinärer Zusammenarbeit)
- Berücksichtigung des getrübbten Bewusstseinszustands (zum Beispiel nach Sedierung oder psychischem Trauma)

##### Affektive Bedürfnisse

- (Wieder-)Herstellung des Vertrauens in die medizinische Versorgung durch
  - Ausdrückliche Verantwortungsübernahme hinsichtlich der Akutbehandlung durch die Behandler\*innen
  - Gemeinschaftliche Therapieplanung
  - Zugewandtes und zuversichtliches Gesprächsverhalten
  - Pflege des Kontakts zur Außenwelt, insbesondere zu engen Bezugspersonen einschließlich Anbahnung der Kontaktaufnahme zu (genesenen) Betroffenen
- Wahrung der Privatsphäre und persönlicher Belastungsgrenzen

##### Soziale Bedürfnisse

- Etablierung fester Ansprechpartner
- Erweiterte Besuchsrechte für Angehörige

- Anbahnung kontinuierlicher medizinischer Betreuung nach der Krankenhausentlassung

In der Versorgung von EN bestehen spezifische Herausforderungen, die sich aus Seltenheit und Fulminanz der Erkrankung ergeben. Da zahlreiche Differentialdiagnosen in Betracht kommen und seitens der meisten Behandler\*innen wenig praktische Erfahrung mit EN besteht, wird die Diagnose anfangs nicht immer korrekt gestellt. Entsprechend haben Patient\*innen mitunter bereits Fehldiagnosen erhalten, bevor die schwere Hautreaktion als solche erkannt wird. Außerdem wurde berichtet, dass von Erstbehandler\*innen keine ausreichenden Vorkehrungsmaßnahmen für den Fall einer rapiden Verschlechterung getroffen wurden. Dies kann bei allen Beteiligten in Gefühlen der Überforderung münden, etwa wenn die Normalstation dem Betreuungsbedarf der Betroffenen nicht mehr gerecht werden kann. Hieraus ergibt sich bereits zu Beginn der Behandlung die Gefahr des Vertrauensverlusts. Hinzu kommen Schwierigkeiten, die Ursache der Erkrankung (zum Beispiel Pathomechanismus, Auslöser) und Verlaufserwartungen eindeutig benennen zu können. Einer tiefgreifenden Verunsicherung von Betroffenen und deren Angehörigen kann so nur bedingt mit klaren Aussagen begegnet werden [111-113]. Behandler\*innen sollten diesen Umstand in ihrem Gesprächsverhalten berücksichtigen und Erklärungen zur Erkrankung wie auch zum zu erwartenden Verlauf in einfacher, patient\*innengerechter Sprache, bei Bedarf wiederholt, geben. Zudem ist darauf zu achten, dass unrealistische oder beschönigende Aussagen das möglicherweise bereits belastete therapeutische Verhältnis gefährden könnten. Berücksichtigt werden sollten auch die kognitive Überforderung im Zuge eines fulminanten Krankheitsverlaufs sowie eine möglicherweise reduzierte Belastbarkeit und Aufnahmefähigkeit der Patient\*innen durch zentral wirksame Schmerzmittel und nicht selten auftretende Schlafstörungen.

Weitere für EN spezifische Kommunikationsbedürfnisse bestehen im Rahmen der Koordination interdisziplinärer Zusammenarbeit. Da die Erkrankung zumeist verschiedene Organsysteme betrifft, gehört der regelmäßige Austausch mit Kolleg\*innen verschiedener Fachrichtungen zum Versorgungsalltag. Häufig wechselnde Kontakte im Zuge der interdisziplinären Betreuung wie auch von dieser unabhängige Personalwechsel, beispielsweise innerhalb des Pflegeteams, können Patient\*innen und Angehörige frustrieren, etwa wenn bereits gegebene Informationen mehrfach wiederholt werden müssen. Zur Minderung dieses Umstands wird die Etablierung fester Ansprechpartner und ausführlicher Behandlungsdokumentation empfohlen. Dies gilt sowohl auf Seite des Personals als auch auf Seite der Angehörigen, die sich bei ihren Besuchen abwechseln.

Aus der kritischen Situation der Patient\*innen ergeben sich für deren Angehörige nicht nur emotionale Belastungen im Zusammenhang mit der akuten Lebensgefahr ihrer Nächsten, sondern auch eine oft als überfordernd empfundene Verantwortung. In einer qualitativen Studie unter Überlebenden intensivmedizinischer Notfälle wurde zudem von einer ausgeprägten Diskrepanz zwischen Angehörigen und Betroffenen im Erleben der Akutphase der Erkrankung berichtet [114]. So ist die bewusste Wahrnehmung der Lebensgefahr auf Seite der Betroffenen durch Sedierung oder das Krankheitsereignis selbst maßgeblich gedämpft, während Angehörige diese bei vollem Bewusstsein erfahren und auch lange Zeit nach dem Ereignis erinnern. Aus diesem Grund kann die Unterstützungsbereitschaft des Behandlungsteams und eine betont gemeinschaftliche Versorgung Angehörige entlasten und Gefühlen der Isolation entgegenwirken. Hierzu bedarf es eines möglichst ungehinderten Informationsflusses und wechselseitigen Vertrauens. Jedoch kann es auch bei optimaler Kommunikation durch das Behandlungsteam bei Betroffenen und Angehörigen zu sozialer Entfremdung bis hin zur Depression kommen, wenn durch den unerwartet ausgedehnten Krankenhausaufenthalt der Kontakt zur Alltagswelt weitestgehend abreißt. In diesem Zusammenhang kommt der Kommunikation mit der Außenwelt eine wichtige therapeutische Rolle zu. Aus diesem Grund sollten Familienmitgliedern und Freunden, möglichst auch auf der Intensivstation großzügige Besuchsrechte eingeräumt werden [110].

Übergangsmomente, wie die Verlegung auf die Intensiv- oder Brandverletztenstation, sind für die Betroffenen oftmals mit zusätzlicher Angst, Verwirrung und Unsicherheit verbunden. Dies gilt auch für die Rückverlegung auf die Normalstation, die zwar vordergründig eine Verbesserung der Verlaufsprognose bedeutet, zugleich aber mit neuen Herausforderungen verbunden ist. Den Betroffenen sollte daher ausreichend Zeit zugestanden werden, sich an die wechselnden Umstände zu gewöhnen. Hierbei kann ein zusätzliches Aufklärungsgespräch, in dem auf neu entstandene Fragen eingegangen wird, hilfreich sein. Auch die Krankenhausentlassung und Rückkehr in den Lebensalltag markieren einen wichtigen Übergangsmoment. Bevor Patient\*innen diesen Schritt in Angriff nehmen, sollten auf Versorgerseite entsprechende Vorbereitungen getroffen werden.

## 4 Management von EN im akuten Stadium

### 4.1 SYSTEMISCHE THERAPIE - IMMUNMODULIEREND/IMMUNSUPPRESSIV

Verschiedene immunmodulierende Therapieoptionen werden für die Behandlung von EN verwendet, wobei deren Einsatz in der identifizierten Literatur kontrovers diskutiert wird. Im Rahmen der durchgeführten systematischen Recherche und Metaanalyse zeigte sich eine erhebliche methodische Heterogenität sowohl in Primärstudien als auch in Übersichtsarbeiten zu EN. Obwohl sich unsere Ergebnisse gegenüber Sensitivitätsanalysen als robust erweisen, stellen sie nur eine spezifische Einzelentscheidung hinsichtlich Datenanalyse und Einschlusskriterien der zugrundeliegenden Studien dar. Daher ist es notwendig, bei der Beurteilung der Beweissicherheit den breiteren Forschungskontext zu berücksichtigen. Zudem ist zu beachten, dass die gefundenen Studien in vielen Fällen ein hohes Risiko für systematische Verzerrungen aufweisen und somit nur geringes Vertrauen in die aggregierten Effektschätzer besteht. Der wahre Effekt könnte sich also substantiell vom geschätzten unterscheiden.

Aus Gründen einfacherer Lesbarkeit enthält die vorliegende Leitlinie lediglich eine verkürzte Darstellung der systematischen Evidenzauflistung. Eine ausführliche Darstellung der Methoden und Ergebnisse, einschließlich der Evidenz- und GRADE Summary of Findings-Tabellen, findet sich im separat publizierten Leitlinienreport/Evidenzbericht.

#### 4.1.1 Indikation für eine systemische immunmodulierende Therapie

Bei Aufnahme von Patient\*innen mit EN ist die Reaktion oftmals noch im Anfangsstadium. Zu diesem Zeitpunkt ist nicht absehbar, welches Ausmaß die maximale Hautablösung einnehmen wird. Daher sollten bei der Entscheidung für eine systemische Therapie alle Patient\*innen so behandelt werden, als ob sich potentiell eine TEN entwickeln würde.

Für gewisse Patient\*innengruppen ist die Gabe einer bestimmten systemischen immunmodulierenden Therapie kontraindiziert. In den jeweiligen Kapiteln zu den systemischen Therapien sind diese Patient\*innengruppen im Hintergrundtext beschrieben.

Nr. 4.1	Konsensbasiertes Statement
<b>EK - Statement</b>	SJS, SJS/TEN-Übergangsform und TEN <b>unterscheiden sich nicht</b> hinsichtlich der systemischen Therapie.
	Starker Konsens
Nr. 4.2	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Ein unterschiedliches Vorgehen auf Grund des Geschlechtes der Patient*innen bei der Auswahl einer systemischen Therapie bei EN <b>kann nicht empfohlen werden</b> .

	<i>Es erfolgte eine systematische Recherche. In den durchgeführten systematischen Reviews konnten zu diesen Fragenstellungen keine Studien identifiziert beziehungsweise eingeschlossen werden.</i>
	Starker Konsens

Im Median beträgt die Latenz der Hautablösung vom Beginn der Reaktion bis zum Maximum acht Tage (Spannbreite 0-35 Tage) [94]. Der Beginn der Reaktion ist bei einem Drittel der Patient\*innen durch das Auftreten von Schleimhautveränderungen gekennzeichnet, bei einem Drittel durch das Auftreten eines Exanthems und beim letzten Drittel durch das Vorliegen von unspezifischen Prodromalsymptomen. Diese können einem grippalen Infekt mit Fieber, Abgeschlagenheit, Kopf- und/oder Halsschmerzen ähneln und den Haut- und Schleimhautveränderungen ein bis drei Tage vorausgehen [3, 46].

Nr. 4.3	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Die Therapieeinleitung <b>sollte</b> umgehend nach Diagnosestellung erfolgen. Dabei <b>sollen</b> etwaige Komorbiditäten (siehe Hintergrundtext) bei der Therapieauswahl Berücksichtigung finden.
	Starker Konsens

Nr. 4.4	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Wenn EN bereits mehrere Tage besteht und seit über 24 h kein Progress an der Haut (siehe Statement 4.5) oder den Schleimhäuten beobachtet wurde, dann <b>sollte</b> der zu erwartende Nutzen einer neu einzuleitenden systemischen Therapie kritisch geprüft werden.
	Starker Konsens

Nr. 4.5	Konsensbasiertes Statement
<b>EK - Statement</b>	Progress ist definiert als weitere Ausbreitung der Rötung, gegebenenfalls mit Blasenbildung/Hautablösung. Neue Blasenbildung auf/Ablösung von bereits geröteter Haut gelten nicht als Progress. Zur Bestimmung der Erythemausbreitung ist eine Markierung der Grenzen der Rötung mittels Hautmarker hilfreich; eine regelmäßige Fotodokumentation im Verlauf ist erforderlich.
	Starker Konsens

Betrachtet man nur das Exanthem, so schreitet dieses zumeist vier bis fünf Tage voran. In den wenigsten Fällen ist darüber hinaus mit einem Progress zu rechnen. Die Blasenbildung setzt zeitverzögert auf dem bereits bestehenden Exanthem ein und kann sich in der Folge, üblicherweise innerhalb von fünf bis sieben Tagen, auf die gesamten geröteten Areale ausdehnen [3, 46, 115]. Daher sollte der Einsatz einer systemischen Therapie nur dann erfolgen, wenn es in den letzten 24 h zu einem Progress des Exanthems/Erythems gekommen ist. Schreitet lediglich die Blasenbildung voran, ist der therapeutische Nutzen einer Systemtherapie fraglich.

Das Vorliegen von Multimorbidität und einer damit oftmals einhergehenden Polypharmazie verschlechtert nicht nur die Krankheitsprognose, sondern erschwert auch die Entscheidung, ob und welche systemischen Interventionen eingesetzt werden können. Mit steigender Anfälligkeit für eine Destabilisierung verschiedener Körpersysteme, möglichen Medikationsinteraktionen oder unerwünschten Arzneimittelwirkungen sinkt bei unklarem therapeutischen Nutzen die Indikation für

eine systemische Therapie. Hinweise zur Behandlung multimorbider Patient\*innen gibt die S3-Leitlinie „Multimorbidität“ [116].

#### 4.1.2 Monotherapie mit Kortikosteroiden

Wie genau Kortikosteroide bei EN wirken könnten, ist derzeit noch nicht geklärt, jedoch konnte in Studien eine Reduktion der Konzentration von proinflammatorischen Zytokinen wie IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  und IL-6 demonstriert werden [117].

Nr. 4.6	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>0</b> <b>Starker Konsens</b>	Ergänzend zur supportiven und organorientierten Therapie von EN <b>kann</b> eine systemische Monotherapie mit Kortikosteroiden erwogen werden.
GRADE Sehr gering ( $\oplus\circ\circ\circ$ ) bis moderat ( $\oplus\oplus\circ$ )  Sehr gering ( $\oplus\circ\circ\circ$ )  Gering ( $\oplus\oplus\circ$ )  Sehr gering ( $\oplus\circ\circ\circ$ )  Moderat ( $\oplus\oplus\circ$ )  Sehr gering ( $\oplus\circ\circ\circ$ )  Gering ( $\oplus\oplus\circ$ )  Moderat ( $\oplus\oplus\circ$ )  Sehr gering ( $\oplus\circ\circ\circ$ )  Gering ( $\oplus\oplus\circ$ )  Sehr gering ( $\oplus\circ\circ\circ$ )  , Kritische Endpunkte', zu denen keine Daten vorlagen:  Weitere Ergebnisse:	Vergleich von Kortikosteroiden (CS) versus andere Therapie (supportiv, Ciclosporin A (CsA), intravenösen Immunglobulinen (IVIg) oder Etanercept); Evidenz aus prospektiv oder retrospektiv vergleichenden Beobachtungsstudien und einer RCT; detaillierte Studiencharakteristika und –ergebnisse siehe <u>Evidenzbericht</u>  <u>Letalität:</u> CS versus supportiv: statistisch signifikanter Vorteil von CS (RR 0,5, 95%-KI: 0,26-0,96; 8 Beobachtungsstudien, N=202) CsA versus CS: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,45, 95%-KI: 0,11-1,82; 2 Beobachtungsstudien, N=62) IVIg versus CS: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,4, 95%-KI: 0,08-1,94; 2 Beobachtungsstudien, N=48) Etanercept versus CS: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,51, 95%-KI: 0,16-1,63; 1 RCT, N=91)  <u>Schwerwiegende Komplikation – Auftreten von Sepsis:</u> CS versus supportiv: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,18, 95%-KI: 0,02-1,44; 2 Beobachtungsstudien, N=32) CsA versus CS: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,62, 95%-KI: 0,21-1,81; 3 Beobachtungsstudien, N=110) Etanercept versus CS: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,45, 95%-KI: 0,09-2,32; 1 Beobachtungsstudie, N=91)  <u>Schwerwiegende Komplikation – Auftreten von Organversagen:</u> CS versus supportiv: statistisch signifikanter Vorteil von CS (RR 0,31, 95%-KI: 0,1-0,97; 4 Beobachtungsstudien, N=57)  <u>Auftreten von Folgeschäden der Augen (Gruppe 1):</u> CsA versus supportiv: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 1,75, 95%-KI: 0,08-37,39; 1 Beobachtungsstudie, N=17)  <u>Auftreten von Folgeschäden der Augen (Gruppe 2):</u> CS versus supportiv: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 2,14, 95%-KI: 0,31-14,56; 2 Beobachtungsstudien, N=35)  Lebensqualität/psychosoziales Wohlbefinden, Auftreten von Folgeschäden anderer Organsysteme (Gruppe 1)  Kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Auftretens von Folgeschäden anderer Organsysteme (Gruppe 2)(CS versus supportiv: 1 Beobachtungsstudie, N=15 (GRADE: sehr gering), der Krankenhausaufenthaltsdauer (CS versus supportiv: 4 Beobachtungsstudien, N=69)



	(GRADE: sehr gering); CsA versus CS: 3 Beobachtungsstudien, N=110 (GRADE: gering)) und der Reepithelisierungszeit (CsA versus CS: 3 Beobachtungsstudien, N=110 (GRADE: gering); Etanercept versus CS: 1 RCT, N=91 (GRADE: moderat)).
Bibliografie	Brand und Rohr 2000, Chatproedprai et al. 2018, Dicle et al. 2009, Kim et al. 2005, Koh et al. 2010, Léauté-Labrèze et al. 2000, Shah et al. 2021, Singh et al. 2013, Thakur et al. 2021, Torres-Navarro et al. 2020, Wang et al. 2018, Yip et al. 2005

Für die Anwendung von Kortikosteroiden zur Monotherapie wurden 12 vergleichende Beobachtungsstudien und eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) eingeschlossen [118-128].

Brand und Rohr werteten retrospektiv Daten von 12 Patient\*innen eines Zentrums aus [118]. Chatproedprai et al. werteten retrospektiv Daten von 32 Patient\*innen eines Zentrums aus [119]. Dicle et al. werteten retrospektiv Daten von 20 Patient\*innen eines Zentrums aus [126]. Kim et al. werteten retrospektiv Daten von 35 Patient\*innen eines Zentrums aus [124]. Koh et al. werteten retrospektiv Daten von 11 Patient\*innen im Alter von < 18 Jahren eines Zentrums aus [123]. Léauté-Labrèze et al. werteten retrospektiv Daten von 15 Patient\*innen eines Zentrums aus [125]. Shah et al. werteten retrospektiv Daten von 48 Patient\*innen eines Zentrums aus [127]. Singh et al. werteten Daten von 17 Patient\*innen eines Zentrums teils retrospektiv, teils prospektiv erfasst, aus [128]. Thakur et al. werteten retrospektiv Daten von 45 Patient\*innen eines Zentrums aus [120]. Torres-Navarro et al. werteten retrospektiv Daten von 11 Patient\*innen eines Zentrums aus [121]. Wang et al. werteten prospektiv Daten von 91 Patient\*innen eines Zentrums aus [129]. Yip et al. werteten retrospektiv Daten von 24 Patient\*innen eines Zentrums aus [122]. Die Ergebnisse der genannten Studien finden sich in den Summary of Findings-Tabellen (siehe Evidenzbericht) dargestellt.

Neben der supportiven Therapie stellt die Anwendung von Kortikosteroiden die häufigste systemische Therapieform bei EN dar. In der Literatur gibt es zahlreiche Fallberichte, Fallserien und zumeist retrospektive Beobachtungsstudien, welche sich methodisch und hinsichtlich der berichteten Interventionseffekte heterogen darstellen. In einem früheren systematischen Review zeigte sich ein Hinweis auf einen Vorteil von Kortikosteroiden gegenüber supportiver Therapie in Bezug auf die Letalität, jedoch ohne statistische Signifikanz (Zimmermann et al.: OR: 0,54, 95%-KI: 0,29-1,01 (Studienebene); OR: 0,78, 95%-KI: 0,45-1,35 (Patient\*innenebene) [130]. Demgegenüber steht das Ergebnis eines Cochrane Reviews mit Metaanalyse, in welchem lediglich zwei prospektive Beobachtungsstudien eingeschlossen wurden (RR: 2,5, 95%-KI: 0,72-9,03) [131].

Empfohlene Dosis und Therapiedauer siehe Kapitel 4.1.10.

In folgenden ausgewählten klinischen Behandlungssituationen sollen systemische Kortikosteroide nicht oder nur in besonders begründeten Fällen eingesetzt werden und einer rein supportiven Therapie oder anderen systemischen Therapien der Vorzug gegeben werden:

- Sepsis (gegebenenfalls Hydrokortison zur Therapie des septischen Schocks nach intensivmedizinischer Entscheidung)
- nicht ausreichende Kontrolle eines vorbestehenden Diabetes mellitus
- schlecht kontrollierter arterieller Bluthochdruck

Zusammenfassung der Evidenz: Es liegt keine hochwertige Evidenz vor, auf deren Grundlage eine Empfehlung für oder gegen eine Monotherapie mit Kortikosteroiden bei Patient\*innen mit EN formulierbar ist. Die verfügbaren Daten beziehen sich fast ausschließlich auf die retrospektive Auswertung von Patient\*innendaten. Die bestverfügbare Evidenz ergab sich bei der Betrachtung von (a) Letalität mit einem statistisch signifikanten Unterschied im relativen Risiko von Kortikosteroiden versus supportiver Therapie (RR 0,5, 95%-KI: 0,26-0,96)(GRADE: sehr geringes Vertrauen in den Effektschätzer), (b) Auftreten von schwerwiegenden Komplikationen – Organversagen mit einem statistisch signifikanten Unterschied im relativen Risiko von Kortikosteroiden versus supportiver Therapie (RR 0,31, 95%-KI: 0,1-0,97)(GRADE: sehr geringes Vertrauen in den Effektschätzer). In diesem Vergleich wie auch in den anderen gefundenen Vergleichen ergaben sich für die untersuchten



Endpunkte keine weiteren statistisch signifikanten Unterschiede. Die Empfehlung beruht, neben den verfügbaren Daten, auf den klinischen Erfahrungen der Leitliniengruppe.

#### 4.1.3 Monotherapie mit intravenösen Immunglobulinen (IVIg)

Der Einsatz von Immunglobulinen beruht auf der Annahme, dass Fas-blockierende Antikörper in humanen IVIg enthalten sind und diese die Fas-induzierte Apoptose der Keratinozyten blockieren [25].

Nr. 4.7	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>0</b> Konsens	Eine systemische Monotherapie mit intravenösen Immunglobulinen (off-label) zur Behandlung von EN <b>kann nicht</b> abschließend <b>beurteilt werden</b> .
GRADE Sehr gering (⊕○○○) bis moderat (⊕⊕○○)	Vergleich von intravenösen Immunglobulinen (IVIg) versus andere Therapie (supportiv, Kortikosteroid (CS), Ciclosporin A (CsA), Etanercept); Evidenz aus prospektiv oder retrospektiv vergleichenden Beobachtungsstudien; detaillierte Studiencharakteristika und –ergebnisse siehe <u>Evidenzbericht</u>
Sehr gering (⊕○○○)	<u>Letalität:</u> IVIg versus supportiv: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 1,25, 95%-KI: 0,93-1,69; 10 Beobachtungsstudien, N=462)
Sehr gering (⊕○○○)	IVIg versus CS: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,4, 95%-KI: 0,08-1,94; 2 Beobachtungsstudien, N=48)
Moderat (⊕⊕○○)	CsA versus IVIg: statistisch signifikanter Vorteil von CsA (RR 0,18, 95%-KI: 0,05-0,58; 2 Beobachtungsstudien, N=91)
Gering (⊕⊕○○)	Etanercept versus IVIg: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,12, 95%-KI: 0,01-2,1; 1 Beobachtungsstudie, N=14)
Gering (⊕⊕○○)	<u>Schwerwiegende Komplikation – Auftreten von Sepsis:</u> IVIg versus supportiv: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 1,15, 95%-KI: 0,81-1,63; 2 Beobachtungsstudien, N=63)
„Kritische Endpunkte“, zu denen keine Daten vorlagen:	Lebensqualität/psychosoziales Wohlbefinden, Auftreten von Folgeschäden der Augen (Gruppe 1 + 2), Auftreten von Folgeschäden anderer Organsysteme (Gruppe 1)
Weitere Ergebnisse:	Kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Beatmungspflichtigkeit (IVIg versus supportiv: 1 Beobachtungsstudie, N=31 (GRADE: gering)) und der Krankenhausaufenthaltsdauer (IVIg versus supportiv: 3 Beobachtungsstudien, N=109 (GRADE: gering); CsA versus IVIg: 1 Beobachtungsstudie, N=54 (GRADE: gering)).  Statistisch signifikant verlängerte Reepithelisierungszeit (IVIg versus supportiv: 1 Beobachtungsstudie, N= 45 (GRADE: gering)).
Bibliografie	Brown et al. 2004, Chan et al. 2019, Dreyer et al. 2021, Gonzalez-Herrada et al. 2017, Gravante et al. 2007, Imahara et al. 2006, Kim et al. 2005, Kirchhof et al. 2014, Marchitto et al. 2018, Paquet et al. 2006, Schneck et al. 2008, Shortt et al. 2004, Williams et al. 2021, Yip et al. 2005

Für die Anwendung von IVIg zur Monotherapie wurden 14 vergleichende Beobachtungsstudien eingeschlossen [122, 132-144].

Brown et al. werteten retrospektiv Daten von 45 Patient\*innen eines Zentrums aus [143]. Chan et al. werteten retrospektiv Daten von 22 Patient\*innen eines Zentrums aus [141]. Dreyer et al. werteten retrospektiv Daten von 14 Patient\*innen eines Zentrums aus [132]. Gonzalez-Herrada et al. werteten Daten von 42 Patient\*innen mit EN aus, die in 2 unterschiedlichen Zentren behandelt und zum Teil

retrospektiv, zum Teil prospektiv erfasst wurden [142]. Gravante et al. werteten retrospektiv Daten von 32 Patient\*innen eines Zentrums aus [144]. Imahara et al. werteten retrospektiv Daten von 109 Patient\*innen eines Zentrums aus [133]. Kim et al. werteten retrospektiv Daten von 35 Patient\*innen eines Zentrums aus [134]. Kirchhof et al. werteten retrospektiv Daten von 54 Patient\*innen eines Zentrums aus [135]. Marchitto et al. werteten retrospektiv Daten von 40 Patient\*innen eines Zentrums aus [136]. Paquet et al. werteten Daten von 11 Patient\*innen eines Zentrums aus [145]. Schneck et al. werteten retrospektiv Daten von 122 Patient\*innen aus mehreren französischen Zentren und aus Deutschland (populationsbezogen) aus [138]. Shortt et al. werteten retrospektiv Daten von 32 Patient\*innen eines Zentrums aus [139]. Williams et al. werteten retrospektiv Daten von 31 Patient\*innen im Alter von < 18 Jahren eines Zentrums aus [140]. Yip et al. werteten retrospektiv Daten von 24 Patient\*innen eines Zentrums aus [122]. Die Ergebnisse der genannten Studien finden sich in den Summary of Findings-Tabellen (siehe Evidenzbericht).

Die Effektivität der Monotherapie mit IVIG stellt sich unter Berücksichtigung der Gesamtheit vergleichender Studiendesigns hinsichtlich Methodik und berichteten Interventionseffekten heterogen dar. Ein Teil der Studien zeigte im Vergleich von IVIG zu anderen Therapien (supportiv, Kortikosteroide) Hinweise auf einen Vorteil, ein Teil der Studien Hinweise auf einen Nachteil hinsichtlich der Letalität [122, 136, 138-140, 143]. In der Metaanalyse blieben diese Hinweise jedoch ohne statistische Signifikanz.

Empfohlene Dosis und Therapiedauer siehe Kapitel 4.1.10.

In folgenden ausgewählten klinischen EN-Behandlungssituationen sollen IVIG nicht oder nur in besonders begründeten Fällen eingesetzt werden und einer rein supportiven Therapie oder anderen systemischen Therapien der Vorzug gegeben werden:

- Gabe erst nach Ausschluss eines IgA-Mangels beziehungsweise keine Gabe bei vorbekanntem IgA-Mangel
- Chronische Niereninsuffizienz Grad 3-4 sowie akutes Nierenversagen; hierbei handelt es sich um eine relative Kontraindikation, sodass IVIG nach Risiko-Nutzen-Abwägung verabreicht werden können, zum Beispiel mit reduzierter Infusionsrate oder Vermeidung von Sucrose-stabilisierenden Formulierungen. In der Arbeit von Bachot et al. traten bei Anwendung von IVIG vermehrt Komplikationen der Nierenfunktion auf, wobei dieser Sachverhalt von den Autor\*innen auf Sucrose-stabilisierte Formulierungen zurückgeführt wurde [146].

Zusammenfassung der Evidenz: Es liegt keine hochwertige Evidenz vor, auf deren Grundlage eine Empfehlung für oder gegen eine Monotherapie mit IVIG bei Patient\*innen mit EN formulierbar ist. In Anbetracht fehlender statistisch signifikanter Effektschätzer, die auf einen Vorteil für eine IVIG-Monotherapie hindeuten, Hinweisen auf die Überlegenheit von CsA und supportiver Therapie versus IVIG (Letalität, Epithelisierungszeit) sowie einem signifikanten Vorteil von IVIG in Kombination mit Kortikosteroiden gegenüber IVIG allein (sehr geringes Vertrauen in den Effektschätzer, siehe Kapitel 4.1.7) gibt es keine systematisch validierte Grundlage für eine Empfehlung von IVIG als Monotherapie. Die verfügbaren Daten beziehen sich fast ausschließlich auf die retrospektive Auswertung von Patient\*innendaten. Die bestverfügbare Evidenz ergab sich in der Betrachtung von (a) Letalität mit einem signifikanten Unterschied im relativen Risiko von Ciclosporin A versus IVIG (RR 0,18, 95%-KI: 0,05-0,58) (GRADE: moderates Vertrauen in den Effektschätzer), (b) Reepithelisierungszeit mit einem signifikanten Unterschied in der mittleren Differenz von IVIG versus supportiver Therapie (MD 5,4, 95%-KI: 0,57-10,23 Tage länger)(GRADE: geringes Vertrauen in den Effektschätzer). In diesem Vergleich wie auch in den anderen gefundenen Vergleichen ergaben sich für die untersuchten Endpunkte keine weiteren statistisch signifikanten Unterschiede.

Obwohl kein Hinweis auf einen Nutzen einer IVIG-Monotherapie gefunden wurde, woraus sich unter Umständen eine Empfehlung gegen eine IVIG-Monotherapie ableiten ließe, entschied sich die Leitlinienkommission gegen eine solche Empfehlung. Diese Entscheidung beruht sowohl auf den Erfahrungen der Kommissionsmitglieder hinsichtlich der Bedeutung von Dosis und Formulierung der

Präparate, welche in den inkludierten Studien berücksichtigt wurden, wie auch auf Grundlage innerhalb der Evidenzaufbereitung ausgeschlossener Studien.

#### 4.1.4 Monotherapie mit Ciclosporin A

Der Calcineurininhibitor Ciclosporin A hemmt die Aktivierung von CD4+ und CD8+ T-Zellen und daraufhin die Freisetzung von zytotoxischen und zytolytischen Proteinen wie Granzym B, Perforin und Granulysin, welche an der Apoptose der Keratinozyten beteiligt sind [142, 147].

Nr. 4.8	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>0</b> Starker Konsens	Ergänzend zur supportiven und organorientierten Therapie von EN <b>kann</b> eine systemische Monotherapie mit Ciclosporin A (off-label) erwogen werden.
GRADE Sehr gering (⊕○○○) bis moderat (⊕⊕⊕○)	Vergleich von Ciclosporin A (CsA) versus andere Therapie (supportiv, Kortikosteroid (CS), intravenöse Immunglobuline (IVIg)); Evidenz aus prospektiv oder retrospektiv vergleichenden Beobachtungsstudien; detaillierte Studiencharakteristika und –ergebnisse siehe <a href="#">Evidenzbericht</a>
Gering (⊕⊕○○)	<u>Letalität:</u> CsA versus supportiv: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 1,5, 95%-KI: 0,27-8,46; 1 Beobachtungsstudie, N=74)
Gering (⊕⊕○○)	CsA versus CS: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,45, 95%-KI: 0,11-1,82; 2 Beobachtungsstudien, N=62)
Moderat (⊕⊕⊕○)	CsA versus IVIg: statistisch signifikanter Vorteil von CsA (RR 0,18, 95%-KI: 0,05-0,56; 2 Beobachtungsstudien, N=91)
Gering (⊕⊕○○)	<u>Schwerwiegende Komplikation – Auftreten von Sepsis:</u> CsA versus supportiv: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 1,37, 95%-KI: 0,62-3,03; 1 Beobachtungsstudie, N=74)
Gering (⊕⊕○○)	CsA versus CS: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,62, 95%-KI: 0,21-1,81; 3 Beobachtungsstudien, N=110)
Gering (⊕⊕○○)	<u>Schwerwiegende Komplikation – Auftreten von Organversagen:</u> CsA versus supportiv: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 9, 95%-KI: 0,5-161,44; 1 Beobachtungsstudie, N=74)
Gering (⊕⊕○○)	<u>Auftreten von Folgeschäden der Augen (Gruppe 1):</u> CsA versus supportiv: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 1,75, 95%-KI: 0,08-37,39; 1 Beobachtungsstudie, N=17)
„Kritische Endpunkte“, zu denen keine Daten vorlagen:  Weitere Ergebnisse:	Lebensqualität/psychosoziales Wohlbefinden, Auftreten von Folgeschäden der Augen (Gruppe 2), Auftreten von Folgeschäden anderer Organsysteme (Gruppe 1)  Kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Krankenhausaufenthaltsdauer (CsA versus CS: 3 Beobachtungsstudien, N=110 (GRADE: sehr gering)) und der Reepithelisierungszeit (CsA versus CS: 3 Beobachtungsstudien, N=110 (GRADE: sehr gering)).
Bibliografie	Gonzalez-Herrada et al. 2017, Kirchhof et al. 2014, Poizeau et al. 2018, Shah et al. 2021, Singh et al. 2013, Thakur et al. 2021

Für die Anwendung von Ciclosporin A zur Monotherapie wurden sechs vergleichende Beobachtungsstudien eingeschlossen [120, 127, 128, 135, 142, 148].

Gonzalez-Herrada et al. werteten Daten von 42 Patient\*innen mit EN aus, die in zwei unterschiedlichen Zentren behandelt und zum Teil retrospektiv, zum Teil prospektiv erfasst wurden [142]. Kirchhof et al.

werteten retrospektiv Daten von 54 Patient\*innen eines Zentrums aus [135]. Poizeau et al. werteten unter Verwendung einer Propensity-score Analyse retrospektiv Daten von 64 Patient\*innen eines Zentrums aus [148]. Im Rahmen einer Propensity-score Analyse ist es möglich, für bekannte und gemessene konfundierende Faktoren zu adjustieren [149]. Shah et al. werteten retrospektiv Daten von 48 Patient\*innen eines Zentrums aus [127]. Singh et al. werteten Daten von 17 Patient\*innen eines Zentrums teils retrospektiv, teils prospektiv erfasst, aus [128]. Thakur et al. werteten retrospektiv Daten von 45 Patient\*innen eines Zentrums aus [120]. Die Ergebnisse der genannten Studien finden sich in den Summary of Findings-Tabellen (siehe Evidenzbericht).

In der identifizierten Literatur finden sich vergleichende Beobachtungsstudien, welche Ciclosporin A als Monotherapie einsetzten. Diese berichten über Hinweise, sowohl Vor- als auch Nachteile, hinsichtlich dessen therapeutischen Nutzens im Vergleich mit anderen Therapien, teils mit statistisch signifikanten Vorteilen [142], teils nicht-signifikanten Unterschieden [120, 128, 135]. Eine retrospektive monozentrische Beobachtungsstudie kam in einer Propensity score-Analyse zu keinem signifikanten Unterschied in der Letalität zwischen Ciclosporin A und supportiver Therapie (HR 1,54 95%-KI: 0,26-9,28), die Reepithelisierungszeit war im gepoolten Effektschätzer mit Ciclosporin A statistisch nicht-signifikant verkürzt (HR 0,75, 95%-KI: 0,48-1,18) und die Reepithelisierung der Schleimhaut schneller abgeschlossen (Tag 10 nach Beginn der Reaktion: HR 0,48, 95%-KI: 0,23-1,02) [148], ebenfalls ohne statistische Signifikanz. Innerhalb der Metanalyse ergab sich zusätzlich ein signifikanter Nachteil im Vergleich von Ciclosporin A gegenüber supportiver Therapie für den Endpunkt schwerwiegende Komplikationen: Auftreten von Sepsis. Da der gepoolte Effektschätzer die Schwelle der minimalen klinischen Bedeutsamkeit überschreitet (RR = 1,1) und ein hohes Potenzial für Messfehler bei diesem Endpunkt besteht, ist unklar, ob es einen bedeutsamen Effekt gibt.

In eingeschlossenen Studien wurden 3-5 mg Ciclosporin A pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag in unterschiedlichen Zeitintervallen verabreicht [120, 128, 142].

Empfohlene Dosis und Therapiedauer siehe Kapitel 4.1.10.

In folgenden ausgewählten klinischen Behandlungssituationen soll CsA nicht oder nur in besonders begründeten Fällen eingesetzt werden und einer rein supportiven Therapie oder anderen systemischen Therapien der Vorzug gegeben werden:

- Sepsis
- akutes Nierenversagen
- chronische Niereninsuffizienz Grad 3-4
- schlecht kontrollierter arterieller Bluthochdruck

Zusammenfassung der Evidenz: Es liegt keine hochwertige Evidenz vor, auf deren Grundlage eine Empfehlung für oder gegen eine Monotherapie mit Ciclosporin A bei Patient\*innen mit EN formulierbar ist. Die verfügbaren Daten beziehen sich fast ausschließlich auf die retrospektive Auswertung von Patient\*innendaten. Die bestverfügbare Evidenz ergab sich in der Betrachtung der Letalität mit einem statistisch signifikanten Unterschied im relativen Risiko von Ciclosporin A versus IVIG (RR 0,18, 95%-KI: 0,05-0,58)(GRADE: moderates Vertrauen in den Effektschätzer). In diesem Vergleich wie auch in den anderen gefundenen Vergleichen ergaben sich für die untersuchten Endpunkte keine weiteren statistisch signifikanten Unterschiede. Die Empfehlung beruht neben den verfügbaren Daten auf den klinischen Erfahrungen der Leitliniengruppe.

#### **4.1.5 Monotherapie mit Etanercept**

In Hautproben, Blasenflüssigkeit und im Serum von Patient\*innen mit EN wurde eine erhöhte TNF- $\alpha$ -Konzentration nachgewiesen, weshalb die Hemmung von TNF- $\alpha$  als therapeutisches Ziel in klinischen Studien untersucht wurde [129, 150, 151].

Empfehlungsgrad <b>0</b> <b>Konsens</b>	Ergänzend zur supportiven und organorientierten Therapie von EN <b>kann</b> eine systemische Monotherapie mit Etanercept (off-label) erwogen werden.
GRADE Sehr gering (⊕○○○) bis moderat (⊕⊕⊕○)	Vergleich von Etanercept versus andere Therapie (supportiv, Kortikosteroid (CS), intravenöse Immunglobuline (IVIG)); Evidenz aus retrospektiv vergleichenden Beobachtungsstudien und einem RCT; detaillierte Studiencharakteristika und –ergebnisse siehe <u>Evidenzbericht</u>
Sehr gering (⊕○○○)	<u>Letalität:</u> Etanercept versus supportiv: statistisch signifikanter Vorteil (RR 0,32, 95%-KI: 0,11-0,93; 1 Beobachtungsstudie, N= 86)
Moderat (⊕⊕⊕○)	Etanercept versus CS: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,51, 95%-KI: 0,16-1,63; 1 RCT, N=91)
Gering (⊕⊕○○)	Etanercept versus IVIG: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,12, 95%-KI: 0,01-2,1; 1 Beobachtungsstudie, N=14)
Moderat (⊕⊕⊕○)	<u>Schwerwiegende Komplikation – Auftreten von Sepsis:</u> Etanercept versus CS: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,45, 95%-KI: 0,09-2,32; 1 RCT, N=91)
„Kritische Endpunkte“, zu denen keine Daten vorlagen:	Lebensqualität/psychosoziales Wohlbefinden, Auftreten von Folgeschäden der Augen (Gruppe 1 + 2), Auftreten von Folgeschäden anderer Organsysteme (Gruppe 1)
weitere Ergebnisse:	Kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Reepithelisierungszeit (Etanercept versus CS: 1 RCT, N=91 (GRADE: moderat)).
Bibliografie	Dreyer et al. 2021, Wang et al. 2018

Für die Anwendung von Etanercept als Monotherapie wurden zwei vergleichende Beobachtungsstudien und eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) eingeschlossen [132].

Dreyer et al. werteten retrospektiv Daten von 14 Patient\*innen eines Zentrums aus [132]. Wang et al. werteten prospektiv Daten von 91 Patient\*innen eines Zentrums aus [129]. Die Ergebnisse der genannten Studien finden sich in den Summary of Findings-Tabellen (siehe Evidenzbericht).

In der RCT ergab sich im direkten Vergleich zwischen Etanercept und Kortikosteroiden keine statistisch signifikante Überlegenheit für Etanercept hinsichtlich des Endpunkts Letalität. Hingegen erreichte die im Vergleich zu den errechneten SCORTEN-Werten unter Etanercept reduzierte Letalität statistische Signifikanz, während innerhalb der mit Kortikosteroiden behandelten Kontrollgruppe keine solche Überlegenheit bestätigt werden konnte. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Kontrollgruppe überdurchschnittlich lange mit Kortikosteroiden behandelt wurde, was zu einer Verzögerung der Wundheilung geführt haben könnte. Zusätzlich konnte unter Etanercept eine Senkung der Konzentration von TNF- $\alpha$  und Granulysin im Serum und in der Blasenflüssigkeit erzielt werden. Ob die aufgetretenen schweren Nebenwirkungen wie Sepsis (2/48 Etanercept versus 4/43 CS) oder respiratorische Insuffizienz (3/48 versus 5/43) zu einer vorzeitigen Beendigung der Therapie führten, ist unklar. Beide Patient\*innengruppen wurden zusätzlich mit einer historischen Kontrollgruppe, welche rein supportiv behandelt wurde, hinsichtlich der Letalität verglichen. Hier zeigte sich ein signifikanter Vorteil für die mit Etanercept behandelten Patient\*innen [129].

Empfohlene Dosis und Therapiedauer siehe Kapitel 4.1.10.

In folgenden ausgewählten klinischen Behandlungssituationen soll Etanercept nicht oder nur in besonders begründeten Fällen eingesetzt werden und einer rein supportiven Therapie oder anderen systemischen Therapien der Vorzug gegeben werden:

- Sepsis
- aktive Tuberkulose

Zusammenfassung der Evidenz: Es liegt keine hochwertige Evidenz vor, auf deren Grundlage eine Empfehlung für oder gegen eine Monotherapie mit Etanercept bei Patient\*innen mit EN formulierbar ist. Die verfügbaren Daten beziehen sich auf zwei vergleichende Beobachtungsstudien und eine RCT. Hinsichtlich der Letalität liegt ein statistisch signifikanter Vorteil von Etanercept versus supportiver Therapie (RR 0,32, 95%-KI: 0,11-0,93)(GRADE: sehr geringes Vertrauen in den Effektschätzer) vor. In diesem Vergleich wie auch in den anderen gefundenen Vergleichen ergaben sich für die untersuchten Endpunkte keine weiteren statistisch signifikanten Unterschiede. Die Empfehlung beruht neben den verfügbaren Daten auf den klinischen Erfahrungen der Leitliniengruppe.

#### 4.1.6 Therapie mit Thalidomid

In Hautproben, Blasenflüssigkeit und im Serum von Patient\*innen mit EN wurde eine erhöhte TNF- $\alpha$ -Konzentration nachgewiesen, weshalb TNF- $\alpha$  als therapeutisches Ziel erwogen wird [129, 150, 151].

Nr. 4.10	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b> Starker Konsens	Eine Therapie mit Thalidomid <b>soll nicht</b> erfolgen.
GRADE Hoch ( $\oplus\oplus\oplus\oplus$ )	Vergleich von Thalidomid versus Placebo; Evidenz aus einer monozentrischen RCT; detaillierte Studiencharakteristika und –ergebnisse siehe <u>Evidenzbericht</u>
Hoch ( $\oplus\oplus\oplus\oplus$ )	Letalität: statistisch signifikanter Nachteil von Thalidomid versus Placebo (RR 2,78, 95%-KI: 1,04-7,4)
„Kritische Endpunkte“, zu denen keine Daten vorlagen:	Schwerwiegende Komplikation, Lebensqualität/psychosoziales Wohlbefinden, Auftreten von Folgeschäden der Augen (Gruppe 1 + 2, Auftreten von Folgeschäden anderer Organsysteme (Gruppe 1)
Bibliografie	Wolkenstein et al. 1998

Für die Anwendung von Thalidomid als Monotherapie wurde eine RCT eingeschlossen [152].

In dieser Placebo-kontrollierten, randomisierten, doppelblinden Therapiestudie wurden insgesamt 22 Patient\*innen mit EN eingeschlossen. Allerdings musste die Studie frühzeitig abgebrochen werden, da es zu einer erhöhten Sterberate in der Thalidomidgruppe kam. Paradoxerweise fanden sich bei den Patient\*innen der Thalidomidgruppe erhöhte TNF- $\alpha$ -Werte im Serum [152]. Die Ergebnisse der genannten RCT finden sich in den Summary of Findings-Tabellen (siehe Evidenzbericht).

Zusammenfassung der Evidenz: Es liegt eine RCT vor, auf deren Grundlage eine Empfehlung gegen eine Therapie mit Thalidomid bei Patient\*innen mit EN ausgesprochen werden kann.

#### 4.1.7 Kombinationstherapien

Kombinationstherapien mit drei verschiedenen systemischen Therapien in mindestens einem Behandlungsarm wurden für die Analyse nicht berücksichtigt.

#### Kortikosteroid plus IVIG

Nr. 4.11	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>0</b> Starker Konsens	Eine Kombinationstherapie von Kortikosteroiden <b>parallel mit</b> IVIG (off-label) zur Behandlung von EN <b>kann nicht</b> abschließend <b>beurteilt werden</b> .



GRADE	Vergleich der Kombinationstherapie Kortikosteroid (CS) plus intravenöse Immunglobuline (IVIG) versus andere Therapie (supportiv, CS, IVIG, Etanercept + CS); Evidenz aus prospektiv oder retrospektiv vergleichenden Beobachtungsstudien; detaillierte Studiencharakteristika und –ergebnisse siehe <u>Evidenzbericht</u>
Sehr gering (⊕○○○) bis gering (⊕⊕○○)	<u>Letalität:</u> CS + IVIG versus supportiv: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,62, 95%-KI: 0,3-1,24; 3 Beobachtungsstudien, N=165) CS + IVIG versus CS: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,73, 95%-KI: 0,46-1,18; 9 Beobachtungsstudien, N=548) CS + IVIG versus IVIG: statistisch signifikanter Vorteil (RR 0,46, 95%-KI: 0,22-0,96; 3 Beobachtungsstudien, N=136) Etanercept + CS versus CS + IVIG: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,28, 95%-KI: 0,0-6,58; 1 Beobachtungsstudie, N=46)
Sehr gering (⊕○○○)	<u>Schwerwiegende Komplikation – Auftreten von Sepsis:</u> CS + IVIG versus supportiv: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,9, 95%-KI: 0,38-2,11; 1 Beobachtungsstudie, N=19)
Sehr gering (⊕○○○)	CS + IVIG versus CS: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,77, 95%-KI: 0,31-1,93; 3 Beobachtungsstudien, N=140)
Sehr gering (⊕○○○)	CS + IVIG versus IVIG: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,85, 95%-KI: 0,42-1,72; 1 Beobachtungsstudie, N=32)
Gering (⊕⊕○○)	<u>Schwerwiegende Komplikation – Auftreten von Organversagen:</u> CS + IVIG versus CS: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,69, 95%-KI: 0,29-1,66; 2 Beobachtungsstudien, N=75)
Sehr gering (⊕○○○)	<u>Auftreten von Folgeschäden der Augen (Gruppe 1 + 2):</u> CS + IVIG versus IVIG: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,55, 95%-KI: 0,2-1,53; 1 Beobachtungsstudie, N=32)
Gering (⊕⊕○○)	<u>Lebensqualität/psychosoziales Wohlbefinden, Auftreten von Folgeschäden anderer Organsysteme (Gruppe 1)</u> Kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Beatmungspflichtigkeit (CS + IVIG versus supportiv: 1 Beobachtungsstudie, N=19 (GRADE: gering); CS + IVIG versus IVIG: 1 Beobachtungsstudie, N=32 (GRADE: gering)). Statistisch signifikant verkürzte Krankenhausaufenthaltsdauer (CS + IVIG versus CS: 4 Beobachtungsstudien, N=261 (GRADE: sehr gering)). Statistisch signifikant verkürzte Reepithelisierungszeit (CS + IVIG versus CS: 1 Beobachtungsstudie, N=36 (GRADE: gering)).
„Kritische Endpunkte“, zu denen keine Daten vorlagen: weitere Ergebnisse:	
Bibliografie	Chan et al. 2019, Hsieh et al. 2021, Jagadeesan et al. 2013, Schneck et al. 2008, Williams et al. 2021, Xiao et al. 2020, Yang et al. 2009, Yang et al. 2021, Yeong et al. 2011, Yun et al. 2008, Zhang et al. 2022, Zhu et al. 2012

Für die Anwendung von Kortikosteroiden plus IVIG als parallele oder sequentielle Kombinationstherapie wurden 12 vergleichende Beobachtungsstudien eingeschlossen [138, 140, 141, 153-161].

Chan et al. werteten retrospektiv Daten von 42 Patient\*innen eines Zentrums aus [141]. Hsieh et al. werteten retrospektiv Daten von 40 Patient\*innen eines Zentrums aus [153]. Jagadeesan et al. werteten prospektiv Daten von 36 Patient\*innen eines Zentrums aus [160]. Schneck et al. werteten retrospektiv Daten von 281 Patient\*innen aus mehreren französischen Zentren und aus Deutschland (populationsbezogen) aus [138]. Williams et al. werteten retrospektiv Daten von 44 Patient\*innen im

Alter von < 18 Jahren eines Zentrums aus [140]. Xiao et al. werteten retrospektiv Daten von 15 Patient\*innen eines Zentrums aus [154]. Yang et al. werteten retrospektiv Daten von 65 Patient\*innen eines Zentrums aus [161]. Yang et al. werteten unter Verwendung einer Propensity-score Analyse retrospektiv Daten von 145 Patient\*innen eines Zentrums aus [155]. Im Rahmen einer Propensity-score Analyse ist es möglich, für bekannte und gemessene konfundierende Faktoren zu adjustieren [149]. Yeong et al. werteten retrospektiv Daten von 14 Patient\*innen eines Zentrums aus [156]. Yun et al. werteten retrospektiv Daten von 13 Patient\*innen eines Zentrums aus [157]. Zhang et al. werteten retrospektiv Daten von 46 Patient\*innen aus drei Zentren aus [158]. Zhu et al. werteten retrospektiv Daten von 61 Patient\*innen eines Zentrums aus [159]. Die Ergebnisse der genannten Studien finden sich in den Summary of Findings-Tabellen (siehe Evidenzbericht).

In der identifizierten Literatur finden sich vergleichende Beobachtungsstudien, die einen positiven, aber nicht-signifikanten Effekt hinsichtlich der Letalität bei Anwendung der Kombinationstherapie von Kortikosteroiden plus IVIG vor allem im Vergleich zur Monotherapie mit Kortikosteroiden zeigten [155, 159, 160].

In den eingeschlossenen Beobachtungsstudien kamen IVIG in einer Dosis von 0,3-0,5 g/kg pro Tag für drei bis fünf Tage und Methylprednisolon von 1-1,5 mg/kg pro Tag als Pulstherapie für drei bis fünf Tage oder ausschleichend über maximal zwei Wochen [154, 155, 160, 161] zur Anwendung.

Empfohlene Dosis und Therapiedauer siehe Kapitel 4.1.10.

Die Einschränkungen für bestimmte Patient\*innengruppen in der Therapie mit Kortikosteroiden und IVIG finden sich in den jeweiligen Kapiteln zur Monotherapie (Kapitel 4.1.2 und 4.1.3).

Zusammenfassung der Evidenz: Es liegt keine hochwertige Evidenz vor, auf deren Grundlage eine Empfehlung für oder gegen eine Kombinationstherapie von Kortikosteroiden plus IVIG bei Patient\*innen mit EN formulierbar ist. Die gefundene Evidenz lässt keine Rückschlüsse auf eine Überlegenheit des Effektes der Kombinationstherapie über den kumulativen Effekt der Monotherapien Kortikosteroid und IVIG zu. Die verfügbaren Daten beziehen sich fast ausschließlich auf die retrospektive Auswertung von Patient\*innendaten. Die bestverfügbare Evidenz ergab sich in der Betrachtung von (a) Letalität mit einem statistisch signifikanten Unterschied im relativen Risiko von CS + IVIG versus IVIG (RR 0,46, 95%-KI: 0,22-0,96)(GRADE: sehr geringes Vertrauen in den Effektschätzer), (b) Krankenhausaufenthaltsdauer mit einem statistisch signifikanten Unterschied in der mittleren Differenz von CS + IVIG versus CS (MD 4,31, 95%-KI: 7,97-0,64 Tage weniger)(GRADE: sehr geringes Vertrauen in den Effektschätzer), (c) Reepithelisierungszeit mit einem statistisch signifikanten Unterschied in der mittleren Differenz von CS + IVIG versus CS (MD 2,93, 95%-KI: 4,4-1,46 Tage weniger)(GRADE: geringes Vertrauen in den Effektschätzer). In diesem Vergleich wie auch in den anderen gefundenen Vergleichen ergaben sich für die untersuchten Endpunkte keine weiteren statistisch signifikanten Unterschiede. Die Empfehlung beruht neben den verfügbaren Daten auf den klinischen Erfahrungen der Leitliniengruppe.

In der einbezogenen Literatur wurden die Kombinationstherapien sowohl parallel als auch sequenziell durchgeführt. Die jeweiligen Vergleiche wurden als indirekte Evidenz eingeordnet und hinsichtlich ihrer Evidenzsicherheit entsprechend abgewertet. Da die Wirksamkeit einer Systemtherapie am ehesten in der frühen Akutphase zu erwarten ist, entschied sich die Leitliniengruppe für eine alleinige Empfehlung hinsichtlich einer parallelen Gabe der Systemtherapien.

#### Kortikosteroid plus Etanercept

Nr. 4.12	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>0</b> Starker Konsens	Eine Kombinationstherapie von Kortikosteroiden <b>parallel mit</b> Etanercept (off-label) zur Behandlung von EN <b>kann nicht abschließend beurteilt werden.</b>



GRADE Sehr gering (⊕○○○) bis gering (⊕⊕○○)	Vergleich der Kombinationstherapie Kortikosteroid (CS) plus Etanercept versus andere Therapie (CS, CS + IVIG); Evidenz aus retrospektiven vergleichenden Beobachtungsstudien; detaillierte Studiencharakteristika und –Ergebnisse siehe <u>Evidenzbericht</u>
Gering (⊕⊕○○)	<u>Letalität:</u> CS + Etanercept versus CS: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,69, 95%-KI: 0,01-32,12; 1 Beobachtungsstudie, N=25)
Sehr gering (⊕○○○)	CS + Etanercept versus CS + IVIG: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,28, 95%-KI: 0,01-6,58; 1 Beobachtungsstudie, N=46)
Gering (⊕⊕○○)	<u>Schwerwiegende Komplikation – Auftreten von Organversagen:</u> CS + Etanercept versus CS: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,67, 95%-KI: 0,17-2,67; 1 Beobachtungsstudie, N=25)
„Kritische Endpunkte“, zu denen keine Daten vorlagen:	Lebensqualität/psychosoziales Wohlbefinden, Auftreten von Folgeschäden der Augen (Gruppe 1 + 2), Auftreten von Folgeschäden anderer Organsysteme (Gruppe 1)
weitere Ergebnisse:	Kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Krankenhausaufenthaltsdauer (CS + Etanercept versus CS: 1 Beobachtungsstudie, N=25 (GRADE: gering)) und der Reepithelisierungszeit (CS + Etanercept versus CS: 1 Beobachtungsstudie, N=25 (GRADE: gering)).
Bibliografie	Ao et al. 2022, Zhang et al. 2022

Für die Anwendung von Kortikosteroiden plus Etanercept als parallele Kombinationstherapie wurden 2 vergleichende Beobachtungsstudien eingeschlossen [158, 162].

Ao et al. werteten retrospektiv Daten von 25 Patient\*innen eines Zentrums aus [162]. Zhang et al. werteten retrospektiv Daten von 46 Patient\*innen aus drei Zentren aus [158]. Die Ergebnisse der genannten Studien finden sich in den Summary of Findings-Tabellen (siehe Evidenzbericht).

Ao et al. beobachteten unter Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie mit Kortikosteroiden eine verkürzte Reepithelisierungszeit und Krankenhausaufenthaltsdauer sowie reduzierte Konzentrationen von IL-6, IL-15 und IL-18 im Serum von Patient\*innen [162]. Zhang et al. beobachteten hinsichtlich der Letalität unter Gabe von Kortikosteroiden und Etanercept im Vergleich mit der Kombination von Kortikosteroiden und IVIG keinen statistisch signifikanten Unterschied [158].

Empfohlene Dosis und Therapiedauer siehe Kapitel 4.1.10.

Die Einschränkungen für bestimmte Patient\*innengruppen in der Therapie mit Kortikosteroiden und Etanercept finden sich in den jeweiligen Kapiteln zur Monotherapie (Kapitel 4.1.2 und 4.1.5).

Zusammenfassung der Evidenz: Es liegt keine hochwertige Evidenz vor, auf deren Grundlage eine Empfehlung für oder gegen eine Kombinationstherapie von Kortikosteroiden + Etanercept bei Patient\*innen mit EN formulierbar ist. Die verfügbaren Daten beziehen sich ausschließlich auf zwei vergleichende Beobachtungsstudien. In den identifizierten Vergleichen ergaben sich für die untersuchten Endpunkte keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die Empfehlung beruht vorwiegend auf den klinischen Erfahrungen der Leitliniengruppe.

#### Kortikosteroid plus Ciclosporin A

Nr. 4.13	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Eine Kombinationstherapie von Kortikosteroiden <b>parallel mit</b> Ciclosporin A (off-label) zur Behandlung von EN <b>kann nicht abschließend beurteilt werden.</b>
	Starker Konsens

Für eine Kombinationstherapie von Kortikosteroiden plus Ciclosporin A existieren in der Literatur wenige Fallberichte, bislang aber keine vergleichenden Beobachtungsstudien [163].

Empfohlene Dosis und Therapiedauer siehe Kapitel 4.1.10.

Die Einschränkungen für bestimmte Patient\*innengruppen in der Therapie mit Kortikosteroiden und Ciclosporin A finden sich in den jeweiligen Kapiteln zur Monotherapie (Kapitel 4.1.2 und 4.1.4).

#### 4.1.8 Systemische Therapie bei Patient\*innen < 18 Jahren

Hinsichtlich der systemischen Therapie von EN bei Patient\*innen < 18 Jahre wurden innerhalb der genannten systemischen Mono- wie auch Kombinationstherapien ausschließlich zu Kortikosteroiden und IVIG (jeweils als Monotherapie) subgruppenspezifische Ergebnisse berichtet [140]. Gültig bleiben die unter den jeweiligen Therapien genannten Einschränkungen für bestimmte Patient\*innengruppen.

Empfohlene Dosis und Therapiedauer siehe Kapitel 4.1.10.

Nr. 4.14	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Kinder und Jugendliche <b>sollen</b> analog zu oben genannten Empfehlungen behandelt werden.
	<i>Es erfolgte eine systematische Recherche. In den durchgeführten systematischen Reviews konnten zu diesen Fragenstellungen keine Studien identifiziert beziehungsweise eingeschlossen werden.</i>
	Starker Konsens

#### 4.1.9 Systemische Therapie in Schwangerschaft und Stillzeit

Nr. 4.15	Konsensbasierte Empfehlungen
<b>EK</b>	Die Indikation zur Gabe einer immunmodulierenden systemischen Therapie <b>soll</b> bei Vorliegen einer Schwangerschaft <b>zurückhaltend</b> und unter Berücksichtigung der vorangegangenen Empfehlungen <b>gestellt werden</b> .
	Während der Stillzeit <b>können</b> die Empfehlungen für Nichtstillende (unter Berücksichtigung etwaiger Kontraindikationen zur Stillzeit) analog angewendet werden.
	<i>Es erfolgte eine systematische Recherche. In den durchgeführten systematischen Reviews konnten zu diesen Fragenstellungen keine Studien identifiziert beziehungsweise eingeschlossen werden.</i>
	Starker Konsens

Zur Beurteilung eines möglichen schädlichen Einflusses der medikamentösen Therapien auf die Schwangerschaft sei auf die entsprechenden Fachinformationen und Datenbanken (zum Beispiel embryotox) verwiesen.

#### 4.1.10 Dosierungen und Dauer von systemischen immunmodulierenden Therapien

Dosierungen und Anwendungsdauer orientieren sich neben den in der Literatur verfügbaren Daten auch an den klinischen Erfahrungen der Leitliniengruppe. Bei Kindern und Jugendlichen sind die Dosierungen entsprechend an Alter und Körpergewicht anzupassen.

##### Kortikosteroid

- Pulstherapie i.v.: 250-500 mg Prednisolonäquivalent (gegebenenfalls bis zu 1 g)/Tag über drei Tage; bei Kindern 30 mg/kg Körpergewicht, maximal 1 g/Tag

- b) Alternative Therapie – niedrige bis mittlere Dosis: i.v. oder p.o. mit 0,5-2,5 mg/kg Körpergewicht pro Tag Prednisolonäquivalent für fünf bis sieben Tage (gegebenenfalls Dosisreduktion je nach klinischem Befund) [120, 123, 126, 129].

#### IVIG (off-label)

- a) Gesamtdosis von 1,5-3 g/kg Körpergewicht für drei bis fünf Tage [144, 160, 164].

#### Ciclosporin A (off-label)

- a) 3-5 mg/kg Körpergewicht pro Tag für zehn Tage [120, 148, 165], eine orale Gabe ist zu favorisieren sowie eine Verteilung der Dosis auf 1-0-1  
b) Niedrigere Dosis bei vorliegender Niereninsuffizienz

#### Etanercept (off-label)

- a) 25 mg s.c. zweimal innerhalb einer Woche oder 50 mg s.c. als Einmalgabe [132, 162].  
b) 25 mg s.c. ≤ 65 kg Körpergewicht (zweimal innerhalb einer Woche) oder 50 mg s.c. bei Personen > 65 kg Körpergewicht (zweimal innerhalb einer Woche) [129].

## 4.2 SUPPORTIVE THERAPIE (EINSCHLIEßLICH ORGANSPEZIFISCHER DIAGNOSTIK)

### 4.2.1 Haut

Klinische Fragen bestehen im Zusammenhang mit der Wahl der mechanischen Wundbehandlung (Belassen des Blasendachs, chirurgische Hautabtragung) sowie der im Rahmen der Wundversorgung zu verwendenden Materialien.

Die Apoptose beziehungsweise Nekrose der Epidermis bei EN führt zu einer Ablösung der Oberhaut. Aufgrund der besonders fragilen Haut bei EN-Patient\*innen ist eine achtsame Behandlung von großer Bedeutung. Dabei gilt es, Scherkräfte zu vermeiden, insbesondere bei Tätigkeiten an Patient\*innen (zum Beispiel Verbandswechsel oder Lagerung), die im besten Fall durch spezialisierte Pflegenden, wie sie in Hautkliniken und auf Verbrennungsstationen arbeiten, durchgeführt werden sollten [166].

Die erosiven Hautareale sind anfällig für mikrobielle Kolonisationen und Infektionen. Neben einer Besiedlung durch die physiologisch vorhandene Hautflora können später auch gramnegative Stäbchen wie *Pseudomonas aeruginosa* Komplikationen verursachen [98, 167-169]. Infektionen beeinträchtigen die Reepithelisierung und können zur Sepsis führen, welche als Hauptursache für letale Krankheitsverläufe gilt [75].

#### Konservatives Management der Hautbeteiligung

Nr. 4.16	Konsensbasierte Empfehlungen
<b>EK</b>	Es <b>soll</b> eine regelmäßige antiseptische Wundbehandlung mit antiseptischen Lösungen und/oder Gelen erfolgen.
	Bei geringflächiger Hautablösung <b>sollte</b> die abgelöste Epidermis <i>in situ</i> belassen werden.
	Im Falle von Blasenbildung <b>sollten</b> diese durch Punktion entlastet werden.
	Wenn keine systemische Kortikosteroidtherapie erfolgt, <b>kann</b> eine topische Therapie mit einem Kortikosteroid (Klasse III/IV bei Erwachsenen, bei Kindern/Jugendlichen nur Klasse III) im Bereich von betroffenen, aber noch nicht erodierten Hautläsionen, für eine Höchstdauer von 5 Tagen erwogen werden.

	<i>Es erfolgte eine systematische Recherche. In den durchgeführten systematischen Reviews konnten zu diesen Fragenstellungen keine Studien identifiziert beziehungsweise eingeschlossen werden.</i>
	Starker Konsens

Nr. 4.17	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Zur Behandlung erodierter Stellen der Haut <b>soll</b> eine Lagerung auf aluminiumbedampften Vliesstoffen und die Anwendung wirkstofffreier, nicht-haftender Silikondistanzgitter oder fetthaltiger Netzgaze zur Wundabdeckung erfolgen.
	Starker Konsens

Zur Senkung des Infektionsrisikos sollen die Wunden mit einem Antiseptikum gereinigt werden. Antiseptika sollten erwärmt werden, um die Anwendung für die Patient\*innen angenehmer zu gestalten. Üblicherweise kommen Polihexanid-haltige und Octenidin-haltige Lösungen und Gele (besonders bei nässenden Läsionen) in der Behandlung von EN zum Einsatz. Beide Wirkstoffe besitzen eine hohe Wirksamkeit, wobei Polihexanid im Vergleich zu Octenidin eine geringere Zytotoxizität aufweist [170, 171]. Bei einer Besiedlung mit gramnegativen Erregern sind hingegen Iod oder Kaliumpermanganat besser zur Wunddesinfektion geeignet, gefolgt von einer längeren „Trocknungsphase“ vor Anlage eines frischen Verbandes. Eine übliche Vorgehensweise zur lokal antiseptischen Behandlung ist:

- Durchführung in der Regel im Rahmen der Aufnahmedusche und/oder des regulären Verbandwechsels unter Sicherstellung einer adäquaten Analgesie/Analgesiedierung oder Narkose
- Durchtränken von großen Kompressen (idealerweise Vlieskompressen, die keine Fasern verlieren) oder Bauchtüchern mit vorgewärmter antiseptischer Lösung
- Auflegen dieser für circa 15 Minuten auf die Areale mit erodierter Haut
- Aufbringen gegebenenfalls weiterer Externa (siehe entsprechende Empfehlungen) beziehungsweise eines Verbandes (siehe entsprechende Empfehlungen)

Die Häufigkeit der topischen antiseptischen Behandlung orientiert sich in der Regel an der Häufigkeit der Verbandswchsel.

Unangemessener Einsatz von Antibiotika kann die Hautbesiedlung fördern, insbesondere durch opportunistische Infektionen wie durch *Candida albicans*. Topische Antibiotika und Antibiotika-haltige Wundwaschungen sind zu vermeiden [172].

Die zur Wundabdeckung verwendeten Verbände sollen locker fixiert werden, um Scherkräfte zu vermeiden.

Begünstigend für die Reepithelisierung wirken rückfettende Topika, die in der Akutphase den Flüssigkeitsverlust reduzieren und die Schutzfunktion der Haut unterstützen.

### Chirurgisches Management der Hautbeteiligung

Mit zunehmender epidermaler Ablösung verliert die *in situ* belassene Epidermis ihre natürliche Schutzfunktion, sodass eine invasivere Form des Wundmanagements in Betracht zu ziehen ist. Dies gilt ebenfalls, wenn die konservative Behandlung versagt, wie im Fall einer klinischen Verschlechterung, bei verzögerter Wundheilung oder Wundumwandlung (Progression von oberflächlichem Hautverlust in einen tieferen Hautdefekt) beispielsweise im Rahmen eines Wundinfektes oder bei Durchblutungsstörungen der Haut (zum Beispiel im Rahmen einer Sepsis mit Katecholaminbedarf).

Nr. 4.18	Konsensbasierte Empfehlung
----------	----------------------------

<b>EK</b>	Bei großflächiger Hautablösung <b>sollte</b> eine vorsichtige Abtragung der abgelösten oder blasig veränderten Haut erwogen werden.
	<i>Es erfolgte eine systematische Recherche. In den durchgeführten systematischen Reviews konnten zu diesen Fragenstellungen keine Studien identifiziert beziehungsweise eingeschlossen werden.</i>
	Starker Konsens

Chirurgische Verfahren beinhalten die komplette Abtragung (Debridement) der abgelösten oder blasig veränderten Haut zum Beispiel mit feuchten Kompressen (Zug an den Wundrändern vermeiden) und anschließender Deckung durch überwiegend synthetische Epidermisersatzmaterialien.

In Abhängigkeit von der Tiefe des resultierenden Hautschadens und der entsprechend notwendigen chirurgischen Therapie wird die Möglichkeit der verstärkten Narbenbildung diskutiert, welche für alle Patient\*innen, besonders aber in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe als mögliche Langzeitfolge mit kosmetischen und psychosozialen Auswirkungen von Bedeutung ist [173, 174].

#### **Wundversorgung mit biologischen oder (bio)synthetischen Hautersatzmaterialien**

Als Vorteile des epidermalen biologischen oder (bio)synthetischen Ersatzes gelten der geringere Flüssigkeitsverlust über die Wunden, die Senkung der Frequenz der Verbandwechsel (vor allem in späteren Behandlungsphasen) sowie deren einfachere und schmerzärmere Handhabung. Es existieren vereinzelte Fallberichte zur Behandlung von EN mit dem synthetischen Ersatzstoff Suprathel®, die trotz vergleichsweise hoher Kosten dessen Einsatz bei Kindern nahelegen [175, 176]. Da bei pädiatrischen Patient\*innen eine erwartbare, jedoch derzeit nicht systematisch validierte Reduktion von Schmerzen und kosmetischen Folgeschäden deutlicher in den Vordergrund tritt, sollte das Lebensalter bei der Wahl des Hautersatzes berücksichtigt werden.

In der Behandlung von mit EN vergleichbaren oberflächlichen Verbrennungen finden derzeit neue Produkte wie Nanopolymere (Auftragung in Elektrosinningstechnik) oder xenogene (Omega-3-fettsäurereiche) Fischhaut zunehmend Anwendung.

Zur Beantwortung der Frage, ob und welche Epidermisersatzmaterialien zur Versorgung großflächiger oder therapierefraktärer Wunden eingesetzt werden sollten, erfolgte eine systematische Evidenzaufbereitung. Um relevante Materialien berücksichtigen zu können, für deren Effektivität in der Zielpopulation zum Zeitpunkt der Datenerhebung keine direkte Evidenz bestand und um Informationen zu weiteren Endpunkten zu erhalten, wurden Ergebnisse eines bestehenden systematischen Reviews mit Verbrennungspatient\*innen ausgewertet (siehe Evidenzbericht). Obwohl ausschließlich Verletzungen der Grade 1-2 in die Datenauswertung eingingen, welche in ihrem Schweregrad mit EN-Läsionen vergleichbar sind, bestehen wichtige pathophysiologische Unterschiede zwischen beiden Erkrankungen, etwa hinsichtlich der zeitlichen Dynamik der Gewebeheilung. Entsprechend wurden der Endpunkt Schmerz, als wichtiger Entscheidungsfaktor bei der Therapieauswahl, nicht aber gewebebezogene Endpunkte, in die Evidenzaufbereitung miteinbezogen.

<b>Nr. 4.19</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
Empfehlungsgrad <b>0</b> Starker Konsens	<b>Bei Erwachsenen kann</b> eine Versorgung mit biologischen oder (bio)synthetischen Wundauflagen im Anschluss an ein Wunddebridement zur Behandlung von EN <b>erwogen werden</b> .
<b>B</b> Starker Konsens	<b>Bei Kindern und Jugendlichen sollte</b> eine Versorgung mit biologischen oder (bio)synthetischen Wundauflagen im Anschluss an ein Wunddebridement zur Behandlung von EN <b>erwogen werden</b> .
GRADE	Vergleich von biologischen/(bio)synthetischen Wundauflagen (Schweine-Xenotransplantat oder Biobrane®) versus konventionelle Wundauflage

Sehr gering (⊕○○○) bis gering (⊕⊕○○)	(Paraffin-haltige Netzgaze sowie gegebenenfalls Silber-haltige Wundauflagen); Evidenz aus retrospektiv vergleichenden Beobachtungsstudien; detaillierte Studiencharakteristika und –ergebnisse siehe <u>Evidenzbericht</u>
Gering (⊕⊕○○)	<u>Letalität:</u> Biobrane® versus konventionelle Wundauflage: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,89, 95%-KI: 0,21-3,76; 1 Studie, N=14)
Sehr gering (⊕○○○)	Schweine-Xenotransplantat versus konventionelle Wundauflage: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 1, 95%-KI: 0,11-9,44; 1 Studie, N=24)
Gering (⊕⊕○○)	<u>Schwerwiegende Komplikation – Auftreten von Sepsis:</u> Biobrane® versus konventionelle Wundauflage: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,44, 95%-KI: 0,06-3,29; 1 Studie, N=14)
„Kritische Endpunkte“, zu denen keine Daten vorlagen:	Lebensqualität/psychosoziales Wohlbefinden, Auftreten von Folgeschäden der Augen (Gruppe 1 + 2), Auftreten von Folgeschäden anderer Organsysteme (Gruppe 1)
Weitere Ergebnisse:	Kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Krankenhausaufenthaltsdauer (Biobrane® versus konventionelle Wundauflage: 1 Beobachtungsstudie, N=14 (GRADE: gering); Schweine-Xenotransplantat versus konventionelle Wundauflage: 1 Beobachtungsstudie, N=24 (GRADE: sehr gering)).  Statistisch signifikante Verkürzung der Reepithelisierungszeit (Biobrane® versus konventionelle Wundauflage: 1 Beobachtungsstudie, N=14 (GRADE: gering)).  Statistisch signifikante Reduzierung des Schmerzes (Biobrane® versus konventionelle Wundauflagen: 1 Beobachtungsstudie, N=14 (GRADE: gering)).
Indirekte Ergebnisse:	Statistisch signifikante Reduzierung des Schmerzes (Biobrane® versus Silbersulfadiazin: 2 RCT, N=109 (GRADE: gering)).
Bibliografie	Boorboor et al. 2008, Young et al. 2016, Gerding et al. 1988, Gerding et al. 1990

Für die Anwendung von biologischen/(bio)synthetischen Wundauflagen wurden 2 vergleichende Beobachtungsstudien [177, 178] eingeschlossen. Boorboor et al. werteten retrospektiv Daten von 14 Patient\*innen eines Zentrums aus [177]. Young et al. werteten retrospektiv Daten von 24 Patient\*innen eines Zentrums aus [178].

Zusätzlich wurden Ergebnisse eines systematischen Reviews zur Effektivität der Wundversorgung bei Brandverletzten mit Wunden der Grade 1-2 als indirekte Evidenz für den Endpunkt Schmerz berücksichtigt [179]. Hierbei wurden von den Autor\*innen 2 RCT eingeschlossen [180, 181]. Gerding et al. werteten prospektiv Daten von 47 Patient\*innen (50 Wunden) eines Zentrums aus [181]. Gerding et al. werteten prospektiv Daten von 52 Patient\*innen (56 Wunden) eines Zentrums aus [180]. Die Ergebnisse der genannten Studien finden sich in den Summary of Findings-Tabellen (siehe Evidenzbericht).

Es wurden 2 Studien identifiziert, auf deren Grundlage eine Einschätzung der therapeutischen Effektivität biologischer/biosynthetischer Wundauflagen bei EN Patient\*innen vorgenommen werden konnte. Eingeschlossene Studien beinhalten Vergleiche zwischen dem mit Silikon und porzinem Kollagen beschichteten Nylongerüst (Biobrane®) sowie porzinem Xenotransplantat jeweils verglichen mit konventioneller Wundauflage einer Paraffin-haltiger Netzgaze. Biobrane® ist derzeit in Deutschland nur noch als Handschuh verfügbar.

Im Vergleich zwischen dem mit porzinem Kollagen beschichteten Nylongerüst (Biobrane®) und der konventionellen Wundauflage konnten mit Biobrane® eine statistisch signifikante Schmerzreduktion (kein statistisch signifikanter Zwischengruppenunterschied an Tag 1 der Behandlung) sowie eine statistisch signifikant verkürzte Reepithelisierungszeit erzielt werden [177].



Indirekte Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien mit Verbrennungspatient\*innen deutet auf einen statistisch signifikanten Vorteil von Biobrane® gegenüber Silbersulfadiazin hin [179-181].

Eine eingeschlossene Studie zum Vergleich von porzinem Xenotransplantat mit konventionellen/Silber-haltigen Wundauflagen lieferte aufgrund fehlender statistischer Signifikanz sowie methodisch unzulässiger Endpunkterfassung keine Hinweise auf die Überlegenheit eines Produktes [178].

Zusammenfassung der Evidenz: Es liegt keine hochwertige Evidenz vor, auf deren Grundlage eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz von biologischen oder (bio)synthetischen Wundauflagen bei Patient\*innen mit EN formulierbar ist. Die verfügbaren Studien stützen sich fast ausschließlich auf die retrospektive Auswertung von Patient\*innendaten sowie indirekter Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien. Die bestverfügbare Evidenz ergab sich in der Betrachtung der (a) Reepithelisierungszeit mit einem statistisch signifikanten Unterschied in der mittleren Differenz mit Biobrane® versus konventioneller Wundauflage (MD 3,5, 95%-KI: 0,62-6,38 Tage weniger)(GRADE: sehr geringes Vertrauen in den Effektschätzer), (b) Schmerz mit einem statistisch signifikanten Unterschied im mittleren VAS (0=kein Schmerz, 10=unerträglicher Schmerz) an Tagen 3 (MD -3,3), 5 (MD -4,8), 7 (MD -3,7), 9 (MD -2,8) und 11 (MD -2,3)(kein statistisch signifikanter Unterschied an Tag 1 (MD-0,7))(GRADE: sehr geringes Vertrauen in den Effektschätzer) mit Biobrane® versus konventioneller Wundauflagen, (c) Schmerz aus indirekter Evidenz mit einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen Biobrane® versus Silbersulfadiazin (MD 1,63, 95%-KI: 1,06-2,2 Punkte weniger auf VAS (1=kein Schmerz, 5=ernster/starker Schmerz)(GRADE: geringes Vertrauen in den Effektschätzer). In diesem Vergleich wie auch in den anderen gefundenen Vergleichen ergaben sich für die untersuchten Endpunkte keine weiteren statistisch signifikanten Unterschiede. Die Empfehlung beruht neben den verfügbaren Daten vorwiegend auf den klinischen Erfahrungen der Leitliniengruppe.

#### Wundversorgung mit Silber-haltigen Produkten

Auch Silber-haltige Topika und Wundauflagen kommen in der Akutversorgung von EN zum Einsatz. Deren vermutete Wirksamkeit gründet sich auf antimikrobielle Eigenschaften von Silberionen und resultierenden Vorteilen für die Reepithelisierung. Abhängig von Größe und Menge der enthaltenen Silberpartikel wird auch eine pro- beziehungsweise antiinflammatorische Wirkung diskutiert, die einen Einfluss auf die Reepithelisierung haben könnte. Gegen eine Versorgung mit Silber-haltigen Produkten spricht zusätzlich eine erhöhte Absorptionsgefahr bei großflächiger Anwendung, deren klinische Bedeutung ebenfalls nicht abschließend geklärt ist [182]. Ausnahmen stellen hier allenfalls silberhaltige Polyurethanauflagen dar [183, 184].

Nr. 4.20	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>0</b> Starker Konsens	Eine Wundversorgung mit Silber-haltigen Wundauflagen im Anschluss an ein Wunddebridement <b>kann</b> zur Behandlung von EN <b>bei Erwachsenen</b> erwogen werden.
<b>B</b> Starker Konsens	Eine Wundversorgung mit Silber-haltigen Wundauflagen im Anschluss an ein Wunddebridement <b>sollte</b> zur Behandlung von EN <b>bei Kindern und Jugendlichen nicht erfolgen</b> .
<b>A</b> Starker Konsens	Eine Wundversorgung mit Silbersulfadiazin <b>soll nicht</b> erfolgen.
GRADE Sehr gering (⊕○○○) bis gering (⊕⊕○○)	Vergleich von Silbersulfadiazin versus konventionelle Wundauflage (hydrokolloide oder Paraffin-haltige Wundauflagen) sowie von Aquacel® Ag versus Silbersulfadiazin; Evidenz aus retrospektiv vergleichenden Beobachtungsstudien; detaillierte Studiencharakteristika und –ergebnisse siehe <u>Evidenzbericht</u>

Gering (⊕⊕○○)	<u>Letalität:</u> Silbersulfadiazin versus konventionelle Wundauflage: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,72, 95%-KI: 0,31-1,67; 1 Studie, N=29)
Sehr gering (⊕○○○)	Aquacel® Ag versus Silbersulfadiazin: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 0,75, 95%-KI: 0,18-3,17; 1 Studie, N=20)
„Kritische Endpunkte“, zu denen keine Daten vorlagen:	Schwerwiegende Komplikation, Lebensqualität/psychosoziales Wohlbefinden, Auftreten von Folgeschäden der Augen (Gruppe 1 + 2), Auftreten von Folgeschäden anderer Organsysteme (Gruppe 1)
weitere Ergebnisse:	Kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Zeit bis zur 95%-Reepithelisierung (Aquacel® Ag versus Silbersulfadiazin: 1 Studie, N=20 (GRADE: sehr gering)).
Indirekte Ergebnisse:	Statistisch signifikante Reduzierung des Schmerzes (hydrokolloide Wundauflagen versus Silbersulfadiazin: 1 RCT, N=42 (GRADE: sehr gering)).
Bibliografie	Das et al. 2014, Huang et al. 2014, Wasiak et al. 2013, Wyatt et al. 1990

Für die Anwendung von Silber-haltigen Produkten wurden 2 vergleichende Beobachtungsstudien eingeschlossen [185, 186]. Das et al. werteten retrospektiv Daten von 29 Patient\*innen eines Zentrums aus [185]. Huang et al. werteten retrospektiv Daten von 20 Patient\*innen eines Zentrums aus [186].

Zusätzlich wurden Ergebnisse eines systematischen Reviews zur Effektivität der Wundversorgung bei Brandverletzten mit 1-2-gradigen Wunden als indirekte Referenz für den Endpunkt Schmerz berücksichtigt [179]. Hierbei wurde von den Autoren eine RCT eingeschlossen [187]. Wyatt et al. werteten prospektiv Daten von 42 Patient\*innen eines Zentrums aus [187]. Die Ergebnisse der genannten Studien finden sich in den Summary of Findings-Tabellen (siehe Evidenzbericht).

Es wurden zwei Studien identifiziert, auf deren Grundlage eine Einschätzung der therapeutischen Effektivität Silber-haltiger Produkte bei EN-Patient\*innen vorgenommen werden konnte. Die eingeschlossenen Studien beinhalten Vergleiche von Silbersulfadiazin gegenüber konventionellen Wundauflagen sowie gegenüber der proprietären Silber-haltigen Wundauflage Aquacel® Ag. In keiner der beiden Studien konnten hinsichtlich der untersuchten Endpunkte Letalität und Reepithelisierungszeit statistisch signifikante Unterschiede festgestellt werden [185, 186].

Obgleich pathophysiologische Unterschiede zwischen EN und Verbrennungen bestehen, die besonders bei der Betrachtung gewebebezogener Endpunkte die Aussagesicherheit einschränken, gibt indirekte Evidenz aus der Untersuchung von Brandverletzten zusätzlichen Anlass zu einer Zurückhaltung in der Anwendung von Silbersulfadiazin. So berichten Barajas-Neva et al. im Vergleich mit Wundauflagen oder synthetischem Hautersatz statistisch signifikant höhere Infektionsraten unter lokaler antibakterieller Therapie mit Silbersulfadiazin [188]. Ebenfalls deutet eine randomisiert kontrollierte Studie mit Verbrennungspatient\*innen auf einen statistisch signifikanten Nachteil von Silbersulfadiazin gegenüber hydrokolloiden Wundauflagen hinsichtlich des Endpunktes Schmerz hin [179-181].

Grundsätzlich sollte bei der Anwendung von Silber-haltigen Produkten eine Kontrolle verschiedener Laborparameter (Leukozyten, Leber- und Nierenwerte) durchgeführt werden. Auf die Gefahr einer systemischen Absorption bis hin zur Argyrose ist insbesondere bei großflächiger Anwendung zu achten. Zusätzlich kommt es bei der Anwendung von Silbersulfadiazin zur Schorfbildung auf Wunden, wodurch die Beurteilung der Wundsituation erschwert wird.

In folgenden ausgewählten klinischen Behandlungssituationen sollen Silber-haltige Produkte nicht oder nur in besonders begründeten Fällen eingesetzt werden (CAVE: Monitoring des Serum-Ag-Spiegels erforderlich):

- a. Keine Anwendung bei bekannter Unverträglichkeit gegenüber Silber- oder Sulfonamid-haltigen Substanzen (Silbersulfadiazin)



- b. Keine Anwendung von Silbersulfadiazin bei Verdacht auf Sulfamethoxazol oder Sulfasalazin als Auslöser von EN
- c. In Schwangerschaft und Stillzeit
- d. Bei Kindern und Jugendlichen
- e. Bei großflächiger epithelialer Ablösung

Zusammenfassung der Evidenz: Es liegt keine hochwertige Evidenz vor, auf deren Grundlage eine Empfehlung für oder gegen den Einsatz von Silber-haltigen Produkten bei Patient\*innen mit EN formulierbar ist. Die verfügbaren Daten beziehen sich fast ausschließlich auf die retrospektive Auswertung von Patient\*innendaten sowie indirekte Evidenz aus einer randomisierten kontrollierten Studie. Die bestverfügbare Evidenz ergab sich in der Betrachtung von Schmerz aus indirekter Evidenz mit einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen Silbersulfadiazin versus hydrokolloiden Wundauflagen (MD 1,19, 95%-KI: 0,56-1,82 Punkte weniger auf der visuellen Analogskala (0=kein Schmerz, 10=unerträglicher Schmerz) (GRADE: sehr geringes Vertrauen in den Effektschätzer). In diesem Vergleich wie auch in den anderen gefundenen Vergleichen ergaben sich für die untersuchten Endpunkte keine weiteren statistisch signifikanten Unterschiede. Die Empfehlung beruht neben den verfügbaren Daten vorwiegend auf den klinischen Erfahrungen der Leitliniengruppe.

#### 4.2.2 Lippen und Mundschleimhaut

Bei über 90 Prozent der Patient\*innen mit EN besteht eine Schleimhautbeteiligung, die dem Hautausschlag vorausgehen oder folgen kann, wobei die Mundschleimhaut und die Lippen, die am häufigsten mitbeteiligten Schleimhäute darstellen [46, 98]. Die orale Beteiligung beginnt oftmals mit einem schmerzhaften Enanthem. In der Folge entwickeln sich schmerzhafte, hämorrhagische Erosionen, die mit grauweißen bis gelbbraunen Belägen/Membranen bedeckt sind. Neben der Mundschleimhaut können enoral die Zunge und der Gaumen mitbetroffen sein, in besonders schweren Einzelfällen auch Oropharynx, Larynx, das obere Ösophagusdrittel und der obere Respirationstrakt. Die Lippenbeteiligung ist durch festhaftende hämorrhagische Krusten gekennzeichnet [46, 189].

In der Akutphase kann es zu einer Schädigung der Speicheldrüsen kommen, weshalb in der Folge weniger Speichel gebildet wird. Von dieser Mundtrockenheit sind circa 40 % der Überlebenden betroffen [190, 191]. Zudem kann zu wenig wie auch in der Zusammensetzung veränderter Speichel zu Karies, Parodontitis oder Zahnfleischentzündungen führen [192]. In Einzelfällen können in der Folge Vernarbungen im Mundraum oder in den Mundwinkel entstehen, die Probleme bei der Öffnung des Mundes und somit bei der Nahrungsaufnahme, der Zahnpflege und beim Sprechen verursachen [193]. Bei erosiver Beteiligung der Zunge kann in der Folge eine Schädigung der Geschmacksknospen eintreten, die zu einer veränderten Empfindlichkeit gegenüber den verschiedenen Geschmacksrichtungen führt.

Eine tägliche Kontrolle von Lippen und Mundschleimhaut soll während der Akutphase erfolgen.

Nr. 4.21	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Auf die hämorrhagisch-erosiven Lippen <b>soll</b> mehrmals täglich weißes Paraffin oder Dexpanthenol-haltige Salbe aufgetragen werden.
	Bei einem stark erosivem Befund der Lippen <b>sollten</b> zusätzlich nicht-haftende Wundauflagen (zum Beispiel Silikondistanzgitter) aufgelegt werden.
	Antiseptische Mundspüllösungen (ohne Alkohol) <b>sollen</b> mehrmals täglich, in jedem Fall nach den Mahlzeiten, angewendet werden.

	Lokalanästhetika <b>sollen</b> nach Bedarf, in jedem Fall vor den Mahlzeiten, angewendet werden.
	Topische Kortikosteroide <b>können als Therapie von EN</b> auf den Lippen und der Mundschleimhaut für eine Höchstdauer von 5 Tagen erwogen werden, auf mögliche unerwünschten Arzneimittelwirkungen (zum Beispiel orale Candidose) ist zu achten.
	Starker Konsens

Die Lokalthherapie erfolgt rein supportiv und ist empirisch. In verschiedenen Zentren sind zum Teil unterschiedliche Vorgehensweisen üblich. So kommen neben weichem weißen Paraffin und Dexpanthenol-haltigen Salben auch reines weißes Bienenwachs oder lokalanästhetische Cremes mit einem hohen Fettgehalt zum Einsatz [70].

Ein Ablösen der aufgelagerten blutigen Krusten durch die Patient\*innen selbst oder die Behandler\*innen kann zu einer weiteren Verletzung der Lippen führen und ist zu vermeiden.

Zum Aufweichen und Lösen der Krusten eignen sich zweimal täglich fett-feuchte Umschläge, zum Beispiel Auftragen einer Fettsalbe und darüber Octenisept-getränkte weiche Vlieskompressen, da diese nicht haften und keine Fasern verlieren.

Ergänzend werden zur Mundspülung Salbeilösungen und Dexpanthenol-haltige Lösungen angewendet. Alternativ kann die Mundhygiene mit Hilfe von weichen Schwämmchen (zum Beispiel am Stiel) erfolgen, wobei zu starker Druck vermieden werden soll. Lokalanästhetika können bei kleineren Defekten (als Haftgele oder –pasten und bei flächigen Erosionen als Lösungen oder Sprays) zusätzlich vor den Mahlzeiten zur Anwendung kommen.

Hinweise bei intubierten Patient*innen
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Auflage einer nicht-haftenden Wundauflage um oder unter den Tubus, um ein Scheuern und eine damit einhergehende Schädigung tieferer Gewebeschichten zu vermeiden.</li> <li>• Mundhygiene mit Hilfe von antiseptischen Mundspüllösungen und weichen Schwämmchen (gegebenenfalls am Stiel), welche ohne starken Druck über die Wangeninnenseite, Zunge und Gaumen gestrichen werden.</li> <li>• Besondere Vorsicht beim Umlagern der Patient*innen hinsichtlich des Verletzungsrisikos der Mundschleimhaut/Lippen/Mundwinkel durch den Tubus.</li> <li>• Besondere Vorsicht beim Umlagern des Tubus im Rahmen der Mundpflege hinsichtlich des Verletzungsrisikos der Mundschleimhaut/Lippen/Mundwinkel durch den Positionswechsel.</li> <li>• Besonders vorsichtige Fixierung des Tubus, um eine weitere Schädigung der Mundschleimhaut/Lippen/Mundwinkel durch Verbandklebematerialien zu vermeiden.</li> </ul>

Das Zähneputzen sollte mit weichen Zahnbürsten durchgeführt werden, wobei dies in der Akutphase seitens der Patient\*innen oft schlecht toleriert wird. In diesen Fällen ist die oben beschriebene Mundhygiene zunächst ausreichend, jedoch sollte das Zähneputzen frühzeitig wieder aufgenommen werden.

Eine prophylaktische Gabe von Antimykotika oder antiviralen Substanzen ist nicht erforderlich. Sollte es im Verlauf zu einer sekundären Infektion kommen, ist Erreger-gerecht zu behandeln.

Für eine Abklärung hinsichtlich der Mitbeteiligung von Oropharynx, Larynx oder Ösophagus können Kolleg\*innen aus der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde hinzugezogen werden.

Bei der oralen Nahrungsaufnahme kommt es sowohl aufgrund der hämorrhagisch-erosiven Lippen als auch durch großflächige Erosionen der Mundschleimhaut zu Schwierigkeiten.

Weiterführende Hinweise zur Ernährung finden sich in Kapitel 4.2.10.

### 4.2.3 Augen

#### Augenbeteiligung in der akuten Phase

Die Augen sind in der akuten Phase bei 50-81 % der Patient\*innen mit EN beteiligt [106, 194]. Die akute okuläre Beteiligung verläuft zunächst unspezifisch. Es treten wenig charakteristische Beschwerden wie konjunktivale Rötung, verstärktes Tränen und Brennen der Augen auf. Bei den meisten Patient\*innen kommt es innerhalb weniger Tage zu einer akuten Konjunktivitis mit ausgeprägter Schleimbildung, die den Hautsymptomen vorausgehen kann. Schon früh im Verlauf kommt es bei fast 50 % der Betroffenen zu einer Beteiligung der tarsalen Bindehaut und damit einhergehend zu einer Beteiligung der Lidkante mit einer Dysfunktion der Meibomdrüsen. Dadurch und durch eine Zerstörung der Becherzellen der Konjunktiva sowie der Ausführungsgänge der Tränendrüse entwickeln sich eine starke Veränderung des Tränenfilms und eine ausgeprägte Benetzungstörung. Zusätzlich kann es zur Bildung von (Pseudo-)Membranen kommen, welche die rasche Entstehung von Symblephara begünstigen. Durch ulzerierende Epitheldefekte an der Augenoberfläche, Epithelnekrosen an den Lidkanten und die schlechte Benetzungssituation besteht die Gefahr, dass im weiteren Verlauf rasch eine Beteiligung der Hornhaut mit Epitheldefekten und Ulzerationen bis hin zur Perforation entsteht. Dadurch wird das Sehvermögen der Betroffenen akut gefährdet. Ein weiteres Risiko stellt der inkomplette Lidschluss bei sedierten Patient\*innen dar, welcher die Hornhaut exponiert lässt. Daher kommt präventiven Maßnahmen bereits in der akuten Phase der EN große Bedeutung für den langfristigen Erhalt der Sehfähigkeit und Lebensqualität zu.

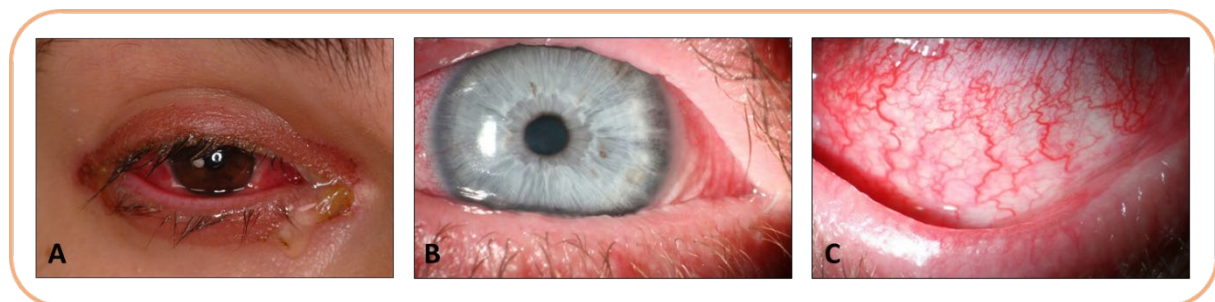


Abbildung 4.1: Akute (mittelschwere) Augenbeteiligung bei Epidermaler Nekrolyse.

(A) Purulente Konjunktivitis; ausgeprägte konjunktivale und tarsale Injektion (B) mit Blepharitis posterior sowie (C) Dysfunktion der Meibomdrüsen. [Aus: Chronopoulos A, Mockenhaupt M, Pleyer U (2021) Okuläre Beteiligung bei Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Toxisch epidermaler Nekrolyse (TEN). In: Pleyer U (Hrsg) Entzündliche Augenerkrankungen. 2. Auflage, Springer, Berlin, S 255-275, License Number: 5672960765275.]

Nr. 4.22	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Um schwerwiegende Folgen für das Sehvermögen der Betroffenen zu vermeiden, <b>sollen</b> innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme eine augenärztliche Untersuchung und die Einleitung geeigneter Maßnahmen erfolgen.
	Starker Konsens

Nr. 4.23	Konsensbasiertes Statement
<b>EK - Statement</b>	Bei Patient*innen, die sediert oder ohne Bewusstsein sind, ist darauf zu achten, eine Hornhautexposition zu vermeiden (CAVE: inkompletter Lidschluss; Uhrglasverband, Silikonklappe).
	Starker Konsens

Die Versorgung eines inkompletten Lidschlusses kann mittels Uhrglasverband oder Silikonklappe erfolgen. Letztere erfordert eine vergleichsweise geringflächigere Pflasterfixation und ist somit weniger belastend für die umgebende betroffene Haut [195].

Wird die Verdachtsdiagnose EN gestellt, sollte unverzüglich ein ophthalmologischer Ausgangsbefund erhoben werden. Weitere Untersuchungen erfolgen in der Regel alle zwei Tage beziehungsweise individuell je nach vorliegendem Befund. Von großer Bedeutung ist zudem geschultes Pflegepersonal, das mit der Dokumentation und Behandlung des Krankheitsbilds am Auge vertraut ist.

## Diagnostik

Nr. 4.24	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	In der Akutphase der Erkrankung soll eine regelmäßige Untersuchung der Augenoberfläche mit Fluoreszein erfolgen (die Untersuchungsfrequenz ist dabei befundabhängig).
	Starker Konsens

Die Konjunktiva einschließlich des Fornix und der tarsalen Anteile müssen sorgfältig auf epitheliale Defekte und Membranen untersucht werden. Dies erfordert immer ein Ektropionieren der Augenlider. Die Untersuchung der Hornhaut und Bindehaut sollte augenärztlich mit Fluoreszein-Färbung und einer Handspaltlampe oder einem direkten Ophthalmoskop unter Vergrößerung und einer Lichtquelle mit kobaltblauem Filter durchgeführt werden, um Epitheldefekte und deren Ausdehnung zu quantifizieren. Besonderes Augenmerk sollte den Lidrändern gelten. Die genaue Dokumentation aller Defekte ist Voraussetzung für eine stadiengerechte Einstufung und Therapieeinleitung [196]. Um den Patient\*innen Schmerzen zu ersparen, sollte bei nicht-sedierten Patient\*innen für die Untersuchung zunächst eine lokale (unkonservierte) Tropfanästhesie gegeben werden.

Tabelle 4.1: Schweregrad der akuten Augenbeteiligung (modifiziert nach Gregory et al. [196]).

Lokalisation der Fluoreszeinfärbung	Mild	Moderat	Schwer	Sehr schwer
<b>Lidkante</b>	Keine Anfärbbarkeit	< 1/3 der Lidkante von mindestens 1 Lid	> 1/3 der Lidkante von mindestens 1 Lid	> 1/3 der Lidkante von mehr als 1 Lid
<b>Hornhaut</b>	Keine Anfärbbarkeit	Keratitis punctata	Umschriebene Erosio	Vollständige Erosio
<b>Bindehaut (bulbär/palpebral)</b>	Hyperämie, keine Anfärbbarkeit	Fluo +, < 1 cm im größten Durchmesser	Fluo +, > 1 cm im größten Durchmesser	Multiple Stellen Fluo +

Fluo + = sichtbare Fluoreszein-Färbung

## Konservative Behandlung bei Augenbeteiligung

Wichtigstes Ziel aller hier aufgeführten Akutmaßnahmen ist die Vermeidung von Schäden/Vernarbungen der Augenoberfläche, die visusmindernde Folgen nach sich ziehen können.

Nr. 4.25	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Zur Pflege der okulären Oberfläche <b>sollen</b> unabhängig vom Schweregrad tagsüber 1-2 stündlich konservierungsmittelfreie Benetzungsmittel angewendet werden.
	Zur Nacht <b>sollen</b> pflegende Augensalben gegeben werden.

	Bei intakter Augenoberfläche <b>sollte</b> zusätzlich zur Basistherapie ein konservierungsmittelfreies topisches Steroid verwendet werden (zum Beispiel Prednisolon 1 % Augengel 2-4x täglich).
	Auf topische nichtsteroidale Antiphlogistika <b>sollte</b> aufgrund des Risikos neurotropher Störungen verzichtet werden.
	<i>Es erfolgte eine systematische Recherche. In den durchgeführten systematischen Reviews konnten zu diesen Fragenstellungen keine Studien identifiziert beziehungsweise eingeschlossen werden.</i>
	Starker Konsens

Es muss darauf hingewiesen werden, dass eine unkontrollierte Anwendung von lokalen Steroiden zu gravierenden unerwünschten Nebenwirkungen zum Beispiel zu erhöhtem Augendruck mit Sekundärglaukom (Steroidresponse), Katarakt, trophischen Störungen der Augenoberfläche und Infektanfälligkeit führen kann. Sollte eine topische anti-inflammatorische Therapie länger als 2-4 Wochen notwendig werden, empfiehlt sich, wenn möglich, eine Umstellung auf topische Calcineurin-Inhibitoren (zum Beispiel Ciclosporin A, Tacrolimus). Wenn damit keine ausreichende anti-inflammatorische Wirkung erzielt werden kann, können auch längerfristig topische Steroide unter regelmäßigen augenärztlichen Kontrollen gegeben werden (CAVE: Augendruckanstieg).

Eine ausgeprägte Sicca-Symptomatik ist die häufigste Spätkomplikation der EN, die infolge der Destruktion von Meibomdrüsen, Becherzellen und der Ausführungsgänge der Glandula lacrimalis auftritt. Die Erfahrung zeigt, dass bereits eine geringe Reduktion des okulären Oberflächenschadens den Langzeitverlauf und die Visusprognose der Patient\*innen verbessern kann [197].

<b>Nr. 4.26</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Ein prophylaktischer Einsatz von Antibiotika-haltigen Augentropfen/-salben <b>soll</b> bei okulärer Beteiligung ohne Nachweis eines Epitheldefektes <b>nicht</b> erfolgen.
	Bei Epitheldefekten der Augenoberfläche <b>soll</b> durch eine lokale Antibiotikagabe in Form von konservierungsmittelfreien Augentropfen oder –salben einer Superinfektion vorgebeugt werden (zum Beispiel Chinolonpräparate: Levofloxacin, Ofloxacin, Moxifloxacin).
	Eine 3-4 x tägliche Gabe von Prednisolon-Augensalbe auf die Lidränder <b>sollte</b> bei moderater oder (sehr) schwerer Beteiligung der Lidkanten erfolgen.
	Bei einer Behandlungsbedürftigkeit von mehr als 2-4 Wochen <b>sollte</b> auf nichtsteroidale Creme/Salbe (zum Beispiel Tacrolimus, Pimecrolimus (off label)) <b>umgestellt</b> werden.
	<i>Es erfolgte eine systematische Recherche. In den durchgeführten systematischen Reviews konnten zu diesen Fragenstellungen keine Studien identifiziert beziehungsweise eingeschlossen werden.</i>
	Starker Konsens

Angewendet werden Chinolonpräparate wie Moxifloxacin oder Levofloxacin, die ein breites Wirkungsspektrum gegen grampositive und gramnegative Bakterien aufweisen und in konservierungsmittelfreier Formulierung verfügbar sind. Besteht der Verdacht auf eine Hornhautinfektion, die sich als Infiltrat mit vermindertem Hornhautstroma zeigt, ist eine mikrobielle Abstrichdiagnostik erforderlich. Bis zum Eingang eines Antibiotogramms sollte eine intensive (stündliche) topische Breitbandantibiotikatherapie eingesetzt werden. Gemäß den Ergebnissen der mikrobiellen

Diagnostik ist die Therapie dann zu modifizieren [198, 199]. Dabei ist zu beachten, dass die mikrobielle Diagnostik ein breites Erregerspektrum (Bakterien, Viren und Pilze) berücksichtigen muss.

Aufgrund der unerwünschten Wirkungen von Glukokortikoiden am Auge sollte deren Anwendung auf maximal zwei Wochen begrenzt werden und unter ophthalmologischer Kontrolle erfolgen. Eine Umstellung auf Tacrolimus oder Pimecrolimus und deren Anwendung am Auge ist entgegen der Fachinformation möglich.

Nr. 4.27	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Bei ausgeprägter Mukusabsonderung und/oder Membranbildung <b>sollte</b> die Anwendung von mukolytisch wirksamen Wirkstoffen wie Acetylcystein-Augentropfen 5 % (off-label, NRF 15.33) erfolgen.
	<i>Es erfolgte eine systematische Recherche. In den durchgeführten systematischen Reviews konnten zu diesen Fragenstellungen keine Studien identifiziert beziehungsweise eingeschlossen werden.</i>
	Konsens

Nr. 4.28	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Ein vorsichtiges Entfernen von Bindehautablagerungen oder Membranen mit NaCl 0,9 % und Watteträger oder Glasstäben <b>kann</b> erwogen werden (nach Entfernung von Membranen sind Blutungen nicht ungewöhnlich).
	Konsens

Nr. 4.29	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Bei Epitheldefekten der Bindehaut <b>sollte</b> , um einer Symblepharonbildung vorzubeugen, frühzeitig das Einsetzen einer Amnion-ummantelten Illigschale (oder Amnionmembranaufgabe) erfolgen.
	Bei Nichtverfügbarkeit einer Amnionmembranaufgabe <b>kann</b> ein regelmäßiges Ausstreichen des Fornix mit einem Glasspatel erwogen werden.
	<i>Es erfolgte eine systematische Recherche. In den durchgeführten systematischen Reviews konnten zu diesen Fragenstellungen keine Studien identifiziert beziehungsweise eingeschlossen werden.</i>
	Konsens

Ein Wechsel der Amnion-ummantelten Illigschalen sollte alle 5-7 Tage erfolgen.

#### Operative Behandlung bei Augenbeteiligung

Nr. 4.30	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b> Starker Konsens	Bei persistierenden oder großflächigen Hornhautepitheldefekten <b>soll</b> eine Amnionmembran-ummantelten Illigschale eingesetzt werden oder eine Amnionmembranaufgabe erfolgen.
<b>0</b> Starker Konsens	Bei Nichtverfügbarkeit einer Amnionmembran-ummantelten Illigschale oder Amnionmembranaufgabe <b>kann</b> bei großflächigen Hornhautepitheldefekten eine Amnionmembrantransplantation erwogen werden.



GRADE Gering (⊕⊕○○) bis moderat (⊕⊕⊕○)	Vergleich von Amnionmembrantransplantation versus supportive Therapie; Evidenz aus einer retrospektiv vergleichenden Beobachtungsstudie und einer RCT; detaillierte Studiencharakteristika und –ergebnisse siehe <u>Evidenzbericht</u>
Gering (⊕⊕○○)	Sharma et al. 2016 <u>Auftreten von Folgeschäden der Augen (Gruppe 1):</u>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hornhautperforationen/-ulzerationen/epitheliale Defekte: kein statistisch signifikanter Unterschied (Amnionmembrantransplantation (AMT): 1/25 Auge versus supportiv: 1/25 Auge, p=0,99; Nachbeobachtung: 6 Monate)</li> <li>• Limbusstammzellinsuffizienz: statistisch signifikanter Unterschied (AMT: 0/25 Augen versus supportiv: 6/25 Augen, p=0,03; Nachbeobachtung: 6 Monate)</li> <li>• Chronische Augentrockenheit (conjunctival congestion): statistisch signifikanter Unterschied (AMT: 1/25 Auge versus supportiv: 11/25 Augen, p=0,03; Nachbeobachtung: 6 Monate)</li> </ul>
Gering (⊕⊕○○)	<u>Auftreten von Folgeschäden der Augen (Gruppe 2):</u>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Entropium/Ektropium: kein statistisch signifikanter Unterschied (AMT: 0/25 Augen versus supportiv: 2/25 Augen, p=0,47; Nachbeobachtung: 6 Monate)</li> <li>• Trichiasis: statistisch signifikanter Unterschied (AMT: 0/25 Augen versus supportiv: 6/25 Augen, p=0,03; Nachbeobachtung: 6 Monate)</li> <li>• Symblepharon: kein statistisch signifikanter Unterschied (AMT: 0/25 Augen versus supportiv: 4/25 Augen, p=0,12; Nachbeobachtung: 6 Monate)</li> </ul>
Moderat (⊕⊕⊕○)	Shanbhag et al. 2019 <u>Auftreten von Folgeschäden der Augen (Gruppe 1):</u>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hornhautperforationen: statistisch signifikanter Vorteil für komplexes standardisiertes Behandlungsprotokoll inklusive AMT (Protokoll inklusive AMT: 0/78 Augen versus supportiv: 6/18 Augen, p=0,01; Nachbeobachtung: 4 Jahre)</li> <li>• Epitheliale Defekte: statistisch signifikanter Vorteil für komplexes standardisiertes Behandlungsprotokoll inklusive AMT (Protokoll inklusive AMT: 6/78 Augen versus supportiv: 11/18 Augen, p=&lt;0,001; Nachbeobachtung: 4 Jahre)</li> <li>• Erblindung/Einschränkung der Lesefähigkeit (best-corrected visual acuity &lt;20/200): statistisch signifikanter Vorteil für komplexes standardisiertes Behandlungsprotokoll inklusive AMT (Protokoll inklusive AMT: 2/78 Augen versus supportiv: 9/18 Augen, p=&lt;0,001; Nachbeobachtung: 4 Jahre)</li> <li>• Limbusstammzellinsuffizienz/totale Limbusstammzelldefizienz: statistisch signifikanter Vorteil für komplexes standardisiertes Behandlungsprotokoll inklusive AMT (Protokoll inkl. AMT: 3/78 Augen versus supportiv: 12/18 Augen, p=&lt;0,001; Nachbeobachtung: 4 Jahre)</li> <li>• Chronische Augentrockenheit (moderat und schwerwiegend): statistisch signifikanter Vorteil für komplexes standardisiertes Behandlungsprotokoll inklusive AMT (Protokoll inklusive AMT: 13/78 Augen versus supportiv: 14/18 Augen, p=0,002; Nachbeobachtung: 4 Jahre)</li> </ul>
Moderat (⊕⊕⊕○)	<u>Auftreten von Folgeschäden der Augen (Gruppe 2):</u>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Entropium: statistisch signifikanter Vorteil für komplexes standardisiertes Behandlungsprotokoll inkl. AMT (Protokoll inklusive AMT: 9/78 Augen versus supportiv: 8/18 Augen, p=0,02; Nachbeobachtung: 4 Jahre)</li> <li>• Ektropium: kein statistisch signifikanter Unterschied (Protokoll inklusive AMT: 2/78 Augen versus supportiv: 0/18 Augen, p=1; Nachbeobachtung: 4 Jahre)</li> <li>• Trichiasis/Distichiasis: statistisch signifikanter Vorteil für komplexes standardisiertes Behandlungsprotokoll inklusive AMT (Protokoll inklusive AMT: 29/78 Augen versus supportiv: 16/18 Augen, p=0,02; Nachbeobachtung: 4 Jahre)</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Symblepharon: statistisch signifikanter Vorteil für komplexes standardisiertes Behandlungsprotokoll inklusive AMT (Protokoll inklusive AMT: 18/78 Augen versus supportiv: 13/18 Augen, <math>p=0,02</math>; Nachbeobachtung: 4 Jahre)</li> </ul>
‚Kritische Endpunkte‘, zu denen keine Daten vorlagen:	Letalität, Schwerwiegende Komplikationen, Lebensqualität/psychosoziales Wohlbefinden, Auftreten von Folgeschäden anderer Organsysteme (Gruppe 1)
Bibliografie	Shanbhag et al. 2019, Sharma et al. 2016

Für die Durchführung einer Amnionmembrantransplantation oder einer Amnion-ummantelten Illigschale in der Akutphase wurden eine RCT und eine vergleichende retrospektive Beobachtungsstudie eingeschlossen [200, 201].

Shanbhag et al. werteten retrospektiv Daten von 48 Patient\*innen (96 Augen) eines Zentrums aus [200]. Verglichen wurden zwei Gruppen von Patient\*innen, die unterschiedliche ophthalmologische Behandlungen in der Akutphase erhielten. In Gruppe 1 (9 Patient\*innen, 10 Augen) kam lediglich eine topische Therapie mit Steroiden, Antibiotika und Tränenersatztropfen zur Anwendung, Gruppe 2 (39 Patient\*innen, 78 Augen) erhielt neben der topischen Therapie eine schweregradabhängige Behandlung mit einer Amnionmembran als Transplantat oder Auflage (ProKera®). Beide Patient\*innengruppen wurden über mehrere Jahre beobachtet, wobei die berichteten Daten sich auf einen Erhebungszeitraum von vier Jahren nach Akutbehandlung beziehen. Für die folgenden Endpunkte ergab sich ein signifikanter Vorteil für Gruppe 2: Hornhautperforationen, epitheliale Defekte, Erblindung/Einschränkung der Lesefähigkeit, Limbusstammzellinsuffizienz/totale Limbusstammzelldefizienz, chronische Augentrockenheit (moderat und schwerwiegend), Entropium, Trichiasis/Distichiasis und Symblepharon. Zusätzlich wurde die best-korrigierte Sehschärfe (BCVA) erfasst. Für diesen Endpunkt ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil bei  $\geq 20/40$  (Protokoll inklusive AMT: 72/78 Augen versus supportiv: 6/18 Augen,  $p<0,001$ ) sowie bei  $< 20/200$  (Protokoll inklusive AMT: 2/78 Augen versus supportiv: 9/18 Augen,  $p<0,001$ ) [200].

Sharma et al. werteten prospektiv Daten von 25 Patient\*innen (50 Augen) eines Zentrums aus [201]. Den 50 Augen der Studienteilnehmer\*innen wurden randomisiert unterschiedliche Behandlungsverfahren zugeordnet. Während 25 Augen eine Amnionmembrantransplantation (AMT) erhielten, beschränkte sich die Behandlung der verbleibenden Augen auf rein supportive Maßnahmen. In der unverblindeten RCT ergab sich dabei ein signifikanter Vorteil für die AMT für die folgenden Endpunkte: Limbusstammzellinsuffizienz, chronische Augentrockenheit (Chemosis), Entropium/Ektropium, Trichiasis. Zusätzlich wurden BCVA, Tränenfilmaufrißzeit (TBUT) und Schirmer-Test erfasst. Für den Endpunkt BCVA ergab sich ein signifikanter Vorteil für die AMT (AMT:  $0.068 \pm 0.10$  logMAR-Einheiten versus supportive Therapie:  $0.522 \pm 0.52$  logMAR Einheiten,  $p=0.042$ ). Ebenfalls konnte ein signifikanter Vorteil mit AMT für die Endpunkte TBUT (AMT:  $9.92 \pm 4.1$  versus supportive Therapie:  $6.96 \pm 4.5$  Sekunden,  $p=0.015$ ) und Schirmer-Test (AMT:  $15.4 \pm 6.3$  versus supportive Therapie:  $8.64 \pm 5.4$  mm,  $p<0.001$ ) beobachtet werden [201].

Die gefundene Evidenz bezieht sich zum einen auf die Amnionmembrantransplantation, zum anderen auf die Verwendung von Amnionmembranauflagen (ProKera®), jedoch nicht ausdrücklich auf die Verwendung von Amnionmembran-ummantelten Illigschalen. Nach Einschätzung der Leitliniengruppe beruht der berichtete Vorteil in den Studien vornehmlich auf der Anwendung der Amnionmembran, sodass dem verwendeten Trägermaterial beziehungsweise der Art der Anwendung nur eine untergeordnete Bedeutung zukommt. Der spezifische Wirknachweis für die Amnionmembrantransplantation und die Amnionmembranauflage ohne Trägermaterial kann daher als indirekte Evidenz für die Amnionmembran-ummantelten Illigschalen gewertet werden. Aus Gründen der einfachen Umsetzung bei wahrscheinlich vergleichbarem Effekt entschied sich die Leitliniengruppe bevorzugt für die Amnionmembran als Auflage beziehungsweise Ummantelung (Illigschale oder ähnliches). Gegen die chirurgisch durchgeführte Amnionmembrantransplantation werden das Trauma des Eingriffes und die äußeren Voraussetzungen (mikrochirurgischer OP) angeführt.



Zusammenfassung der Evidenz: Es liegen zwei Studien vor, auf deren Grundlage eine Empfehlung für die Anwendung der Amnionmembran als Transplantat oder Auflage (Illigschale oder ähnliches) in der Akutphase bei Patient\*innen mit großflächigen Horn- und Bindehautdefekten ausgesprochen werden kann. Die bestverfügbare Evidenz ergab sich in der Betrachtung des (a) Auftretens von Folgeschäden der Augen (Gruppe 1) mit einem statistisch signifikanten Vorteil für die Anwendung der Amnionmembran (GRADE: geringes Vertrauen in den Effektschätzer), und (b) Auftreten von Folgeschäden der Augen (Gruppe 2) mit einem statistisch signifikanten Vorteil für die Anwendung der Amnionmembran (GRADE: moderates Vertrauen in den Effektschätzer). Die Empfehlung beruht neben den verfügbaren Daten auf den klinischen Erfahrungen der Leitliniengruppe.

### **Rolle systemischer Therapie auf okuläre Beteiligung**

Hinsichtlich der systemischen Behandlung mit antiinflammatorischen Substanzen sei auf das Kapitel 4.1 verwiesen.

### **Verlaufskontrollen**

Die Frequenz von Verlaufskontrollen und Nachuntersuchungen muss individuell festgelegt werden. Grundsätzlich sollen alle Patient\*innen in der ersten Woche mindestens alle 48 Stunden durch eine ophthalmologisch geschulte Pflegekraft oder eine Augenärztin/einen Augenarzt kontrolliert werden, da Befunde schnell und ohne Vorankündigung sowie unabhängig vom Hautbefund voranschreiten können. Jegliche klinischen Zeichen einer Verschlechterung sind Grund zur Neubewertung.

#### **4.2.4 Genitale**

Eine urogenitale Beteiligung findet sich bei bis zu 70 % der EN-Patient\*innen [70, 81, 202-205].

Charakteristisch für EN-Läsionen im Urogenitalbereich (Urethra, Skrotum, Penis, Vulva und Vagina) sind neben einer flächigen Rötung der Haut und/oder Schleimhaut, häufig Blasen und Erosionen [70, 81, 206, 207].

In der akuten Phase sollte der Urogenitalbereich bei allen Patient\*innen gegebenenfalls unter konsiliarischer Mitbetreuung der Gynäkologie und/oder Urologie täglich untersucht werden, insbesondere um Komplikationen zu vermeiden.

Möglichst innerhalb von 48 Stunden, spätestens aber innerhalb der ersten Woche, sollte für alle Patient\*innen zudem eine gynäkologische und/oder urologische Mitbeurteilung erfolgen.

Akute urogenitale Komplikationen bei Beteiligung der Urethra sind Dysurie, Hämaturie sowie Harnverhalt (Ischurie) [70, 81, 207, 208].

Akute vulvovaginale Manifestationen können sich als vulväre und vaginale Erosionen, Vaginitis und Blasenbildung im Bereich der Vulva, des Perineums oder der Vagina darstellen [205]. Vaginale Blutungen und pathologischer Fluor sowie Dyspareunie sind beschrieben [209, 210]. Genitale Erosionen können über einen Zeitraum von mehreren Wochen bestehen bleiben und anschließend mit Narbenbildung abheilen. Auf lange Sicht kann eine hohe Morbidität aufgrund von Urethra-Strikturen, vaginalen und vulvären Synechien, partiellem Vaginalverschluss, Hämatokolpos und daraus resultierenden Miktionsstörungen und sexuellen Einschränkungen sowie vaginaler Adenose entstehen [209, 211].

Frühzeitiges Erkennen und adäquate Therapie sind wichtig, um ernsthafte Folgen zu verhindern. Eine routinemäßige und frühzeitige gynäkologische Einbindung und eine standardisierte Therapie sind bislang aber nicht fest etabliert [209, 210, 212].

Bei männlichen Betroffenen ist das Auftreten von Synechien zwischen Glans penis und Präputium eine beschriebene Komplikation [70, 81, 206, 207, 213].

### **Reinigung und Pflege**

Die Behandlung der urogenitalen Beteiligung beinhaltet empirische, primär supportive Maßnahmen [70, 81, 206, 207, 213].

Die topisch-pflegende Therapie erfolgt, um die Abheilung zu fördern und um Komplikationen (zum Beispiel Infektionen, Adhäsionen, Strikturen, Vernarbungen) zu vermeiden [70, 81, 204, 213, 214]. Zusätzlich sollte beim Verbandwechsel eine sanfte Reinigung des urogenitalen Bereichs zum Beispiel mit Octenidindihydrochlorid/Phenoxyethanol, sterilem Wasser oder verdünnter Chlorhexidinlösung durchgeführt werden.

Topische Kortikosteroide finden aufgrund ihrer antiinflammatorischen und abschwellenden Wirkung auch in der Behandlung der Genitalschleimhaut Anwendung. Diese sollte eine Zeitdauer von 5 Tagen nicht überschreiten, um das Auftreten von Sekundärinfektionen nicht unnötig zu begünstigen [203, 214].

Die Auflage eines nicht-haftenden Verbands erfolgt, um Adhäsionen zu verhindern und den Komfort zu erhöhen (Erosionen im Urogenitalbereich zeigen oft eine protrahierte Abheilung, nicht selten Narbenbildung) [70, 81, 213].

Nr. 4.31	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Eine sanfte Reinigung des urogenitalen Bereichs beim Verbandwechsel mit sterilem Wasser oder physiologischer Kochsalzlösung sowie gegebenenfalls mit antiseptischen Lösungen <b>soll</b> erfolgen.
	Eine schützende Basispflege auf Haut/Schleimhaut (zum Beispiel weiße Paraffinsalbe) mehrmals täglich (bis zu alle 4 Stunden) <b>soll</b> aufgetragen werden.
	Ein flächiges Auftragen eines topischen Kortikosteroids (Klasse III/IV in Salben-/Creme-Grundlage) im Bereich von betroffenen Arealen, aber nicht erodierten urogenitalen Läsionen <b>sollte</b> für eine Höchstdauer von 5 Tagen erfolgen.
	Wenn die Schleimhautveränderungen nicht weiter progredient sind, <b>soll</b> die topische Therapie mit Kortikosteroiden nicht fortgeführt werden.
	Ein Abdecken von erodierten Arealen (Erosionen) der Haut/Schleimhaut im Urogenitalbereich durch Auflage eines nicht-haftenden Verbands (zum Beispiel Silikondistanzgitter, Fettgaze) <b>soll</b> erfolgen.
	Starker Konsens

### Katheterisierung

Der Katheter wird gelegt, um urogenitale Reizungen zu verringern und um die Bildung von Strikturen in der Harnröhre sowie Harnröhrenverklebungen und -verengungen (Harnwegsobstruktion) zu verhindern. Darüber hinaus kann die Katheterisierung von Patient\*innen Schmerzen beim Wasserlassen (Dysurie) verringern und die Überwachung (Flüssigkeitshaushalt, Ischurie, Hämaturie) ermöglichen.

Nr. 4.32	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Bei Patient*innen mit erosiver Beteiligung der Genitalschleimhaut oder Beschwerden beim Wasserlassen <b>soll</b> ein Harnwegskatheter (Foley-Katheter) gelegt werden.
	Die Entfernung des Foley-Katheters <b>kann</b> bei beginnender Stabilisierung des Haut-/Schleimhautbefundes im Urogenitalbereich (Reepithelisierung der Erosionen, Nikolski-Zeichen negativ) und nach erfolgreichem Entleerungsversuch erfolgen.
	Starker Konsens

Grundsätzlich sollten Katheterisierung und Katheterwechsel unter adäquater Analgesie erfolgen. Hierzu bietet sich ein Katheterwechsel im Rahmen des Verbandwechsels an, für den ebenfalls eine adäquate Analgesie zu fordern ist. Wenn die Verbandwechsel unter Sedierung/Narkose erfolgen, dann soll in diesem Rahmen auch die Einführung von Harnwegskathetern oder deren Wechseldurchgeführt werden. Zur Schmerzminimierung bei der Einführung wird in der Regel ein topisches Lokalanästhetikum (zum Beispiel Lidocain) angewendet [70, 81, 204-206, 215, 216]. Auch vor Entfernung des Katheters sind bedarfsgerechte analgetische Maßnahmen, auch im Sinne einer Analgosedierung, einzuleiten.

### Infektionsprophylaxe

Während der akuten Phase von EN können Sekundärinfektionen im urogenitalen Bereich auftreten, insbesondere im Zusammenhang mit der Applikation von topischen Kortikosteroiden.

Nr. 4.33	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Eine regelmäßige klinische Untersuchung und gegebenenfalls Abstriche auf Sekundärinfektion während der akuten Phase <b>sollen</b> erfolgen.
	Bei Verdacht auf vaginale Candidose <b>soll</b> eine Abstrichdiagnostik (Mikroskopie und Kultur auf Candida spp.) erfolgen und bei positivem Befund eine antimykotische Behandlung eingeleitet werden.
	Starker Konsens

### Spezifische Maßnahmen bei Beteiligung der männlichen Genitale

Eine bekannte Komplikation bei männlichen Patienten ist das Auftreten von Verwachsungen zwischen Glans penis und Präputium, denen durch mehrmals tägliches Zurückziehen der Vorhaut vorgebeugt werden soll [70, 81, 206, 207, 213].

Nr. 4.34	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Zur Vermeidung von penilen Synechien <b>soll</b> das Präputium mehrmals täglich zurückgezogen werden.
	Bei entstehenden penilen Synechien <b>kann</b> gegebenenfalls eine manuelle Lyse empfohlen werden.
	Starker Konsens

Bei Kindern, vor allem Säuglingen und Kleinkindern, besteht eine physiologische Phimose, weshalb auf das Zurückziehen des Präputiums in diesen Fällen verzichtet werden soll. Dies gilt ebenfalls bei Erwachsenen mit vorbestehender Phimose.

### Spezifische Maßnahmen bei Beteiligung der weiblichen Genitale: *Vermeidung von Synechien intravaginal/intravulvär*

Nr. 4.35	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Vaginalstents/-phantome <b>sollten</b> angewandt werden, um Synechien und Stenosen zu verhindern.
	Paraffin- oder silikonbenetzte Gaze oder Kompressen <b>sollen</b> angewandt werden, um Vulvasynechien zu verhindern.

	Topische Kortikosteroide (Klasse III/IV in Salben-/Creme-Grundlage) oder Prednisolon-Suppositorien <b>können</b> unter Verwendung von Applikatoren einmal täglich für <b>maximal 5 Tage</b> vaginal eingeführt werden, um vaginale Synechien zu verhindern.
	Erodierte Areale <b>sollen</b> ausgespart werden.
	<i>Es erfolgte eine systematische Recherche. In den durchgeführten systematischen Reviews konnten zu diesen Fragenstellungen keine Studien identifiziert beziehungsweise eingeschlossen werden.</i>
	Starker Konsens

Zur Senkung des Risikos vulvovaginaler Synechien können topische Kortikosteroide mittels Applikator oder Tampon, alternativ Prednisolon-Suppositorien, zweimal täglich vaginal eingeführt werden [209, 217, 218]. Alternativ können Gazerollen in einem Handschuh oder Ultraschallbezug verwendet werden [209, 218, 219]. Auf Grund der hohen Schmerzhaftigkeit sind eine schmerzarme Einführung, gegebenenfalls unter entsprechender Schmerzmedikation oder Sedierung, und eine optimal angepasste Größe des Stents/der Phantome, besonders bei Kindern und Jugendlichen, wichtig. Eine solche Maßnahme sollte nur im vollen Einvernehmen mit der Patientin erfolgen, sofern diese ansprechbar und nicht intubiert ist.

#### Spezifische Maßnahmen bei Beteiligung der weiblichen Genitale: Menstruelle Suppression

Nr. 4.36	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Eine menstruelle Suppression <b>kann</b> erwogen werden.
	Starker Konsens

Eine menstruelle Suppression kann aus Gründen der Hygiene erwogen werden. Neben einer Reduktion der Entzündungsreaktion im Bereich der Vulva und Vagina wird auch das Verhindern einer vaginalen Adenose und Endometriose diskutiert [219].

#### 4.2.5 Respirationstrakt

Zur Therapie des Respirationstraktes bei Patient\*innen mit EN ist keine systematische Recherche erfolgt. Alle Empfehlungen beruhen formell auf Expertenkonsens, die Empfehlungen der britischen Leitlinie „U.K. guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016“ wurde zur Orientierung verwendet [70, 81].

Nr. 4.37	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Patient*innen mit EN <b>sollten</b> kritisch hinsichtlich einer möglichen pulmonalen oder trachealen Schleimhautbeteiligung evaluiert werden.
	Eine Bronchoskopie <b>kann</b> zur Beurteilung einer pulmonalen oder trachealen Beteiligung durchgeführt werden.
	Bei Hinweisen auf eine pulmonale Manifestation <b>sollten</b> die Patient*innen auf einer Intensivstation behandelt werden.
	Die Indikation zur Beatmung <b>soll</b> nach allgemeinen intensivmedizinischen Kriterien entschieden werden.
	Starker Konsens

Etwa 40 % der Patient\*innen entwickeln akute pulmonale Komplikationen [220] und bei 25-37 % ergibt sich die Notwendigkeit einer mechanischen Beatmungstherapie [168, 221]. Eine direkte Beteiligung

der Atemwege mit Schleimhauterosionen und pulmonaler Beteiligung kommt bei EN weniger häufig vor und korreliert nicht unbedingt mit der betroffenen Körperoberfläche. Sie kann jedoch als Ausdruck der Krankheitsschwere angesehen werden, ist prognostisch ungünstig und mit erhöhter Letalität assoziiert [70, 221].

Eine prospektive, nicht interventionelle Studie (narrativ ergänzt, nicht Bestandteil der systematischen Recherche) unter Einschluss von 41 Patient\*innen untersuchte, ob in der akuten Behandlungsphase respiratorische Symptome und eine Hypoxämie präsent waren oder sich im weiteren Verlauf entwickelten [220]. Patient\*innen ohne Hypoxämie in der akuten Behandlungsphase erlitten im Verlauf keine pulmonalen Komplikationen und wiesen eine geringe Letalität auf (15 %). Patient\*innen mit frühen respiratorischen Symptomen wie Dyspnoe und erhöhter Atemfrequenz entwickelten im Verlauf nach zunächst unauffälliger Röntgenaufnahme des Thorax pulmonale Infiltrationen ohne Anhalt für Infektionen. Bei mehr als zwei Drittel dieser Patient\*innen zeigte sich eine pulmonale Hypersekretion. Fiberoptisch ließ sich eine diffuse Ablösung der Bronchialschleimhaut infolge epithelialer Nekrosen nachweisen, die durch die Histologie als Epithelnekrose bestätigt wurde. In dieser Kohorte (insgesamt 10 Patient\*innen) war bei 90 % der Patient\*innen eine mechanische Beatmung erforderlich und die Letalität betrug 70 %. Die Abheilung der pulmonalen Läsionen bei den Überlebenden korrespondierte zeitlich mit der Regeneration der Haut. Eine dritte Patient\*innengruppe ohne frühe pulmonale Manifestation erlitt im Verlauf sekundäre pulmonale Komplikationen (Pneumonie, Lungenödem infolge von Flüssigkeitsüberladung). Keine/r dieser Patient\*innen wurde beatmet, die Prognose war gut. Aus den Ergebnissen der Studie sollte eine besondere Aufmerksamkeit hinsichtlich früher pulmonaler Manifestationen abgeleitet werden. Dazu gehören die klinische Beurteilung, die Durchführung von Blutgasanalysen und radiologischer Diagnostik sowie eine bronchoskopische Untersuchung.

In zwei retrospektiven Studien wurden Risikofaktoren für eine notwendige Beatmungstherapie ermittelt [168, 221]. Zu diesen zählten ein hohes Ausmaß an betroffener Körperoberfläche und die Progredienz nach Aufnahme, Schock und das Vorhandensein pulmonaler Infiltrate zum Zeitpunkt der Aufnahme sowie ein Nierenversagen innerhalb von 72 Stunden nach Aufnahme [221]. Daneben waren metabolische Azidose mit Serumbikarbonat < 20 mmol/l, Harnstoff > 10 mmol/l, erhöhter SCORTEN, Leukozyten > 12 Gpt/l und Hämoglobin < 8 g/dl jeweils mit der Durchführung einer Beatmungstherapie assoziiert.

Für die Indikation zur Beatmung sind keine EN-spezifischen Kriterien bekannt, so dass hier nach allgemeinen intensivmedizinischen Kriterien (unter anderem Bewusstseinsminderung, hämodynamische Instabilität, Lungenversagen) entschieden werden sollte. Spezifische Aspekte der Beatmungstherapie werden in der S3-Leitlinie „Sauerstoff in der Akuttherapie beim Erwachsenen“ [222], der S3-Leitlinie „Nichtinvasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz“ [223], in der S3-Leitlinie „Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz“ [224], in der S2e-Leitlinie „Lagerungstherapie und Frühmobilisation zur Prophylaxe oder Therapie von pulmonalen Funktionsstörungen“ [225] sowie in der S2k-Leitlinie „Prolongiertes Weaning“ [226] dargestellt.

In internationalen Leitlinien wird die Durchführung einer Bronchoskopie sowohl zur Beurteilung einer pulmonalen Beteiligung, der Diagnosesicherung einer möglichen Infektion mit gezielter mikrobiologischer Diagnostik sowie auch therapeutischen Aspekten durch Beseitigung von Atemwegsobstruktionen durch nekrotische Schleimhaut empfohlen [70, 81, 220]. Abzuwägen ist eine mögliche weitere (mechanische) Schädigung der Bronchialschleimhaut im Rahmen der Prozedur.

Eine pulmonale Manifestation bei EN kann zu chronischen respiratorischen Störungen mit schlechter Prognose führen. Das Bild ist gekennzeichnet durch Bronchiektasen, chronische Bronchitis und Bronchiolitis obliterans [227, 228].

#### 4.2.6 Weitere Schleimhäute

Neben den bereits aufgeführten Schleimhäuten (Augen, Mund, Genitale) können auch die Schleimhäute der Nase, seltener des Ösophagus (oberes Drittel), des Anus und des Rektums betroffen sein.

Eine Beteiligung der Nasenschleimhaut ist durch Trockenheit sowie das Auftreten von hämorrhagischen Erosionen gekennzeichnet. Diese können mit einer Dexpanthenol-haltigen Salbe behandelt werden.

Während im oberen Ösophagus und im Rektum/Anus Plattenepithel vorliegt, das bei EN direkt von der epithelialen Nekrose betroffen sein kann, sind andere Teile des Gastrointestinaltraktes wie Magen, Dünndarm und Kolon eher indirekt beteiligt. Hier liegt kein Plattenepithel vor und Blutungen, Diarrhoen und Distensionen scheinen eher sekundär aufzutreten. Eine pseudomembranöse Kolitis kann zum Beispiel bei länger bestehender parenteraler Ernährung von EN-Patient\*innen auftreten und ist als Komplikation zu werten.

#### 4.2.7 Lagerung und Thermoregulation

Zur Lagerung und Thermoregulation bei Patient\*innen mit EN ist keine systematische Recherche erfolgt. Die Empfehlungen leiten sich größtenteils von der Behandlung intensivmedizinisch zu versorgender Verbrennungspatient\*innen ab. Grundsätzlich wird daher auf die bestehenden S2k-Leitlinien „Behandlung thermischer Verletzungen des Erwachsenen“ und „Behandlung thermischer Verletzungen im Kindesalter (Verbrennung, Verbrühung)“ verwiesen [88, 89].

Zu einzelnen Aspekten der Lagerung und Thermoregulation von Patient\*innen mit EN existieren etablierte Behandlungsprotokolle, welche in diesem Kapitel berücksichtigt wurden [81, 229]. Alle Empfehlungen basieren jedoch formell auf Expertenkonsens.

Nr. 4.38	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Bei Patient*innen mit ausgeprägter epidermaler Ablösung <b>sollte</b> eine Lagerung auf druckentlastenden Betten, beispielsweise Luftkissen-, Glaskugel- und Sandbetten <b>erfolgen</b> .
	Starker Konsens

In der Behandlung von Verbrennungspatient\*innen ist eine Reduktion von Traktionskräften auf die empfindliche Haut etablierter Versorgungsstandard. Durch Verwendung aluminiumbedampfter Folie kann das Risiko für Anhaftungen der Wundoberfläche an das Lagerungsmaterial gesenkt werden (siehe evidenzbasierte Empfehlung Nr. 4.1).

Nr. 4.39	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Die Raumtemperatur <b>soll</b> an die Bedürfnisse der Patient*innen angepasst und eine Hypothermie vermieden werden.
	Eine Anwendung von konduktiven Verfahren, beispielsweise die Auflage von Wärmematten auf den Körper der Patient*innen, <b>kann</b> erwogen werden.
	Starker Konsens

Im Rahmen der supportiven Maßnahmen ist auf den Erhalt der physiologischen Körpertemperatur (Normothermie) zu achten. Insbesondere Verbandswechsel gehen infolge konvektivem Wärmeverlust mit einem hohen Risiko für eine Hypothermie einher. Dieses Risiko wird durch die notwendige Analgosedierung und die Narkotika-vermittelte Vasodilation und die damit verbundene Wärmeumverteilung verstärkt.

Um den Erhalt der physiologischen Körpertemperatur zu erreichen, können unterschiedliche Maßnahmen zum Wärmeerhalt kombiniert werden. Neben der Erhöhung der Raumtemperatur lassen

sich konduktive Verfahren anwenden. Dies beinhaltet das Auflegen spezieller Wärmematten auf den Körper der Patient\*innen. Hierbei ist auf direkten Hautkontakt zwischen der Matte und dem Körper zu achten. Ein Aufliegen der Patient\*innen auf den Matten sollte vermieden werden, da es in Folge zur Kompression des Gewebes, dadurch zu einer schlechteren Durchblutung und letztlich zu einer schlechteren Erwärmung des Körpers bei erhöhtem Verbrennungsrisiko kommt. Wassermattenanzüge und adhäsive Wassermatten wirken ebenfalls über Konduktion und können bei großer freiliegender Körperoberfläche genutzt werden. Dabei wird der Kontakt des Wärmetauschers zur Haut durch eine haftende Hydrogeloberfläche optimiert. Außerdem werden isolierende Maßnahmen, beispielsweise reflektierende Folien, im Vergleich zu erwärmten Baumwolldecken erprobt und als überlegen eingeschätzt, hierzu liegen aktuell noch keine ausreichenden Studiendaten vor [230].

Spüllösungen/Waschlösungen zur Wundreinigung sollten angewärmt werden, um ein Auskühlen während der Verbandswechsel zu reduzieren [231]. Es erscheint außerdem sinnvoll, die pflegerischen Versorgung der Patient\*innen zu bündeln, um die Zeit der möglichen Auskühlung zu minimieren. Bei Patient\*innenentransfers sollte eine Reduktion von Scherkräften angestrebt werden.

#### 4.2.8 Analgesie

Zur Analgesie bei Patient\*innen mit EN ist keine systematische Recherche erfolgt. Grundsätzlich wird auf die bestehende S3-Leitlinie „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“ verwiesen [232].

Nr. 4.40	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Die Analgesie von EN-Patient*innen <b>sollte</b> nach den allgemeinen Empfehlungen der Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen erfolgen (siehe S3-Leitlinie „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“).
	Die Analgesie von EN-Patient*innen während der intensivmedizinischen Versorgung <b>sollte</b> nach den allgemeinen Empfehlungen für Intensivpatient*innen erfolgen (siehe S3-Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“).
	Starker Konsens

Patient\*innen sollen regelmäßig mit einem für ihre Altersgruppe und in Bezug auf ihren klinischen Zustand validierten Messinstrument hinsichtlich bestehender Schmerzen überwacht werden [233]. Hierbei kommt zumeist eine numerische Ratingskala (NRS) von 0-10 zum Einsatz [70, 234]. Wichtig ist die Abfrage zu definierten Zeitpunkten sowie vor und nach der Schmerzmittelgabe. Parallel ist es wichtig, die Patient\*innen täglich zu fragen, ob eine ausreichende Linderung der Schmerzen erreicht wurde, um die Anpassung/Steigerung der Schmerztherapie zur ermöglichen. Bei fehlender Ansprechbarkeit muss auf eine Fremdeinschätzung durch die betreuende Pflegekraft oder Angehörige zurückgegriffen werden. Als validierter Fremdeinschätzungsscore kann die Behavioral Pain Scale (BPS beziehungsweise BPS-NI) empfohlen werden [110].

Nr. 4.41	Konsensbasiertes Statement
<b>EK - Statement</b>	EN ist eine substanzspezifische Reaktion. Es gibt keinen Grund bei klar identifiziertem Auslöser, Patient*innen weitere Medikamente, insbesondere notwendige Analgetika vorzuenthalten. (siehe Kapitel 3.3)
	Starker Konsens

Zur Analgesie kommen sowohl pharmakologische als auch nicht-pharmakologische Methoden zum Einsatz. Als Basisanalgesie werden Nicht-Opioide eingesetzt. Dabei sind Substanzen dann nicht

anzuwenden, wenn sie als Auslöser vermutet werden, die gesamte Substanzgruppe, beispielsweise der NSAR, muss in diesem Fall jedoch nicht gemieden werden (Kapitel 3.3).

Wenn die Diagnose EN noch nicht bestätigt wurde, ein generalisiertes bullöses fixes Arzneiexanthem (GBFAE) in Betracht gezogen wird und die auslösenden Faktoren noch nicht klar identifiziert wurden, sollte bis zur Klärung auf den Einsatz von Metamizol zur Schmerzbehandlung verzichtet werden, da dies der häufigste Auslöser von GBFAE in Deutschland ist [235].

In der 2. Stufe werden schwache (Tilidin, Tramadol) oder starke Opioide (Morphin, Hydromorphon) angewendet, welche bislang nicht als Auslöser beschrieben sind.

Ist eine enterale Schmerztherapie nicht möglich, sollen parenterale Applikationsformen gewählt werden. Je nach Patient\*innenzustand können hierbei auch patient\*innenkontrollierte Verfahren, zum Beispiel Pumpen zur Bolusgabe von Opioiden, verwendet werden. Letztere sind besonders hilfreich, wenn Verbandswechsel und Wundversorgungen geplant sind. Daneben sollten nicht-medikamentöse Verfahren wie beispielsweise Lagerung (Kapitel 4.2.7) eingesetzt werden und andere Fachdisziplinen in der Pflege und Psychotherapie (Kapitel 4.3) gerade bei langwierigen Verläufen hinzugezogen werden. Innerhalb der im Rahmen der Leitlinienentwicklung durchgeführten Interviews zur Identifikation unerfasster Patient\*innenbedürfnisse wurde vermehrt auf eine teilweise unzureichende Schmerzmittelgabe und mangelnde Mitsprache bei der analgetischen Therapie hingewiesen. Um Patient\*innen zu ermöglichen, Einfluss auf das Ausmaß der Schmerzmittelgabe zu nehmen, kann diesen das ausdrückliche Angebot eines schmerzmedizinischen Konsils, auch unabhängig vom Schmerzniveau, gemacht werden. Bei ausgeprägter, nicht-kontrollierter Schmerzsymptomatik (NRS  $\geq 4$ ) sollten jedoch immer Schmerzmediziner\*innen hinzugezogen werden [232, 236, 237].

Für den Bereich der intensivmedizinischen Versorgung sind grundsätzliche Behandlungsvorgaben in der S3-Leitlinie „Analgesie- Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ (DAS Leitlinie) zusammengefasst [110]. Verbandswechsel und Wundversorgungen auf der Intensivstation können häufig unter Einsatz von Ketamin durchgeführt werden. Eine prozedurale Analgosedierung oder eine Allgemeinanästhesie erfordert geschultes Fachpersonal. Sie darf unter Berücksichtigung individueller patient\*innenspezifischer Faktoren und Kontraindikationen nur dann durchgeführt werden, wenn qualifiziertes Personal, Material und Monitoring nach dem anerkannten Standard der wissenschaftlichen Fachgesellschaften und Berufsverbände verfügbar sind.

#### 4.2.9 Antiinfektiöse Therapie

Neben den häufigeren Katheterinfektionen kann der Verlust der Epidermis und somit der Barrierefunktion zur Kolonisierung mit endogenen und exogenen Mikroorganismen führen. Durch Proliferation auf großflächigen erosiven Läsionen mit Exsudation und nekrotischem Material kann es zu Infektionen kommen, welche initial Dermis und Subkutis betreffen, jedoch bei Disseminierung auch als Bakteriämie und Sepsis (Nachweis über SOFA- oder pSOFA-Score) manifest werden können [108], [109]. *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* und gramnegative Enterobacterales stellen bei Auftreten von Infektionen die wichtigsten Pathogene dar [238].

Randomisierte kontrollierte Studien zur Klärung des Nutzens einer prophylaktischen Antibiotikatherapie liegen nicht vor. Aufgrund nicht vorhandener Evidenz für einen Nutzen bei gleichzeitig anzunehmenden unerwünschten Nebenwirkungen sowie Selektion resistenter Bakterien spricht sich die Leitliniengruppe gegen die Durchführung einer prophylaktischen Antibiotikatherapie aus. Ergänzend kann die S3-Leitlinie „Sepsis – Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge“ hinzugezogen werden [238].

Nr. 4.42	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad	Eine prophylaktische systemische Antibiotikatherapie <b>soll</b> in Abwesenheit klinischer Zeichen einer bakteriellen Superinfektion (progrediente Rötung,
<b>A</b>	



<b>Starker Konsens</b>	zunehmende oder putride Sekretion, auffällige Dynamik der Vital- oder Entzündungsparameter, Fieber) <b>nicht</b> verabreicht werden.
GRADE Sehr gering (⊕○○○)	Vergleich von prophylaktischer systemischer Antibiotikatherapie versus keine prophylaktische systemische Antibiotikatherapie; Evidenz aus retrospektiv vergleichender Beobachtungsstudie; detaillierte Studiencharakteristika und –ergebnisse siehe <u>Evidenzbericht</u>
Sehr gering (⊕○○○)	Letalität: kein statistisch signifikanter Unterschied (RR 1,74, 95%-KI: 0,04-84,03; 1 Beobachtungsstudie, N=50)
„Kritische Endpunkte“, zu denen keine Daten vorlagen:	Schwerwiegende Komplikation, Lebensqualität/psychosoziales Wohlbefinden, Auftreten von Folgeschäden der Augen (Gruppe 1 + 2), Auftreten von Folgeschäden anderer Organsysteme (Gruppe 1)
Weitere Ergebnisse:	Statistisch signifikant verlängerte Krankenhausaufenthaltsdauer (1 Beobachtungsstudie, N=50 (GRADE: sehr gering)).
Bibliografie	Diao et al. 2020

Zur Bewertung der prophylaktischen systemischen Antibiotikatherapie wurde eine vergleichende Beobachtungsstudie eingeschlossen [169].

Diao et al. werteten retrospektiv Daten von 50 Patient\*innen eines Zentrums aus [169]. In dieser Studie konnte hinsichtlich der Letalität kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich prophylaktische systemische Antibiotikatherapie versus keine prophylaktische systemische Antibiotikatherapie festgestellt werden. Die Patient\*innen mit prophylaktischer systemischer Antibiotikatherapie wiesen eine statistisch signifikante verlängerte Krankenhausaufenthaltsdauer auf. Die Ergebnisse der genannten Studie finden sich in den Summary of Findings-Tabellen (siehe Evidenzbericht).

Zusammenfassung der Evidenz: Es liegt keine hochwertige Evidenz vor, auf deren Grundlage eine Empfehlung für oder gegen eine prophylaktische systemische Antibiotikatherapie bei Patient\*innen mit EN formulierbar ist. Die verfügbaren Daten beziehen sich ausschließlich auf die retrospektive Auswertung von Patient\*innendaten. Die bestverfügbare Evidenz ergab sich in der Betrachtung der Krankenhausaufenthaltsdauer mit einem signifikanten Unterschied in der mittleren Differenz (MD 3,8, 95%-KI: 0,29-7,31 Tage länger)(GRADE: sehr geringes Vertrauen in den Effektschätzer). Im untersuchten Endpunkt Letalität gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied. Die Empfehlung beruht neben den verfügbaren Daten auf den klinischen Erfahrungen der Leitliniengruppe.

### Isolationsmaßnahmen

<b>Nr. 4.43</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Die stationäre Versorgung auf einer Normalstation <b>soll</b> bei großflächigen EN-Manifestationen in Einzelzimmerisolierung, bei kleinflächigen Erosionen/Läsionen zumindest in Bettplatzisolierung, erfolgen.
	Starker Konsens

Generell ist aufgrund der erhöhten Gefahr für Superinfektionen besondere Sorgfalt bei der Behandlung von EN-Patient\*innen geboten. Lange Schutzkittel, Handschuhe und gegebenenfalls Mund-Nasen-Schutz stellen hierbei geeignete Hygienemaßnahmen seitens des medizinischen und betreuenden Personals dar. Hierunter fällt ebenfalls die Anlage intravaskulärer Katheter, welche nach Möglichkeit in nicht-betroffenen Arealen der Haut gelegt werden sollen. Die Indikation für einen intravaskulären (insbesondere zentralvenösen) Katheter sollte täglich überprüft und der Katheter gegebenenfalls entfernt werden.

### Maßnahmen zur Erregerbestimmung

Nr. 4.44	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Diagnostische Abstriche betroffener Areale in verschiedenen Lokalisationen zur Kultur auf Bakterien und Pilze <b>sollen</b> initial und im Anschluss je nach klinischem Befund/Verdacht auf eine beginnende Superinfektion (zum Beispiel Farbe der Krusten, Geruch, verzögerte Wundheilung, Größe der erodierten Oberfläche) erfolgen.
	Die Abnahme von Blutkulturen <b>soll</b> bei Verdacht auf eine systemische Infektion und vor Beginn einer Antibiotikatherapie erfolgen.
	Eine regelmäßige Überwachung der Vitalparameter, des Schmerzniveaus und der Entzündungsparameter auf Zeichen einer Sepsis <b>soll</b> erfolgen.
	Starker Konsens

Diagnostische Abstriche können bei der Detektion von Wundinfektionen eine Hilfestellung bieten, hinsichtlich deren optimaler Frequenz besteht jedoch derzeit noch Unklarheit.

Eine geringe bis moderate Erhöhung der Entzündungsparameter (inklusive CRP) ist oftmals im Rahmen von EN zu beobachten und stellt keine Indikation für eine systemische Antiinfektiva-Gabe dar. Hinweisend auf eine Infektion sind eine signifikante Zunahme der Entzündungsparameter im Vergleich zu den Vorwerten sowie das Auftreten (unspezifischer) klinischer Zeichen wie zunehmender und/oder putriden Sekretion, zunehmender Rötung, Schwellung, vermehrter Schmerzen oder Verwirrung sowie Fieber.

#### Therapie bei Anzeichen einer bakteriellen Infektion

Nr. 4.45	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Eine systemische Antibiotikatherapie <b>soll</b> nur bei manifesten Anzeichen einer bakteriellen Infektion, initial kalkuliert, dann Antibiotogramm-gerecht erfolgen.
	Starker Konsens

Unangemessener Einsatz von Antibiotika kann zu Resistenzentwicklung der endogenen Flora sowie zu Kolonisierung (und gegebenenfalls Infektion) mit nosokomialen Erregern beitragen beziehungsweise diese begünstigen, welche die Krankheitsprognose maßgeblich verschlechtern können.

Bei Verdacht auf Antiinfektiva/Antibiotika als Auslöser von EN, soll die entsprechende Substanz im Rahmen einer Therapie der bakteriellen/mykotischen Superinfektion nicht wiedereingesetzt werden. Die Auswahl der Reservesubstanz soll dabei unter Berücksichtigung eventuell nachgewiesener Erreger erfolgen.

#### 4.2.10 Ernährung

Zur Ernährung bei Patient\*innen mit EN ist keine systematische Recherche erfolgt. Die Empfehlungen leiten sich größtenteils von der Behandlung intensivmedizinisch zu versorgender Patient\*innen ab. Grundsätzlich wird daher auf die bestehende S2k-Leitlinie „Klinische Ernährung in der Intensivmedizin“ verwiesen, die in diesem Kapitel als Expertenkonsens adaptiert wurde [239]. Hierbei wurde der Empfehlungstext leichtgradig verändert oder ergänzt, um besonderen Gegebenheiten im Rahmen der EN-Behandlung (beispielsweise Berücksichtigung des Ausmaßes der Schleimhautbeteiligung, Ernährung bei Kindern und Jugendlichen) Rechnung zu tragen. Zusätzlich wurden Teile des Hintergrundtexts der Quellleitlinie als Kontextinformation in die Empfehlung überführt.

Nr. 4.46	Konsensbasierte Empfehlung
<b>LL-Adaptation</b>  <b>S2k-LL „Klinische Ernährung in der Intensivmedizin“</b>	Wenn die Mundschleimhautbeteiligung beziehungsweise die Schmerzen es zulassen, <b>soll</b> eine orale Ernährung erfolgen. Wenn dieses nicht möglich ist, <b>soll</b> eine enterale Nahrungsaufnahme (zum Beispiel über eine nasogastrale oder nasoduodenale Sonde) erfolgen.
	Eine enterale Ernährungstherapie <b>sollte</b> bei Patient*innen, bei denen keine bedarfsdeckende orale Ernährung innerhalb der frühen Akutphase absehbar ist, innerhalb von etwa 24 h nach Aufnahme begonnen werden.
	Eine parenterale Ernährung <b>soll</b> erfolgen, wenn das Kalorien- und Proteinziel über die enterale Ernährung nicht oder nur unzureichend erreicht wird.
	Im Fall einer intestinalen Dysfunktion/Komplikationen des Gastrointestinaltraktes (zum Beispiel therapierefraktäre Diarrhö) oder schwerer Schleimhautbeteiligung des Ösophagus <b>soll</b> eine parenterale Ernährungstherapie durchgeführt werden.
	Starker Konsens

Generell richtet sich die Ernährung im Rahmen der akuten EN-Versorgung, in Abhängigkeit vom Lebensalter der Betroffenen, nach den allgemeinen Empfehlungen für Intensivpatient\*innen [239, 240].

Die Ernährung sollte das Kalorien- und Protein-/Aminosäureziel in der Akutphase und die individuelle metabolische Toleranz berücksichtigen [239]. Bei EN-Patient\*innen wurde angenommen, dass es ähnlich wie bei Brandverletzten zur Ausbildung eines Hypermetabolismus kommt. Daraus wurde ein erhöhter Kalorien- und Proteinbedarf abgeleitet, wenn auch nicht in gleichem Maße wie für Brandverletzte. Diese Annahme stützt sich lediglich auf Fallberichte [241, 242]. Somit ist unklar, in welchem Ausmaß die metabolischen Veränderungen tatsächlich wirksam sind. Die Kalorienzufuhr und die Zusammensetzung der Makronährstoffe folgen daher den allgemeinen Empfehlungen für Intensivpatienten [239]. Ergänzend kann insbesondere hinsichtlich der Mikronutrition die S2k-Leitlinie zur Behandlung von thermischen Verletzungen bei Erwachsenen hinzugezogen werden [88]. Kinder und Jugendliche mit EN weisen im Vergleich zu Brandverletzten im gleichen Alter und mit vergleichbarem Ausmaß der erosiven Körperoberfläche einen um circa 25 % niedrigeren Energiebedarf auf [243].

Nr. 4.47	Konsensbasierte Empfehlung
<b>LL-Adaptation</b>	Zur Bestimmung des Energieumsatzes/kalorischen Ziels <b>sollte</b> die indirekte Kalorimetrie eingesetzt werden.

<b>S2k-LL „Klinische Ernährung in der Intensivmedizin“</b>	Wenn keine Kalorimetrie zur Verfügung steht, <b>sollte</b> in der Akutphase der Energieumsatz beziehungsweise das kalorische Ziel bei nicht adipösen kritisch kranken Patient*innen (Body Mass Index < 30 kg/m <sup>2</sup> ) mit 24 kcal/kg aktuelles Körpergewicht/Tag geschätzt werden. Die Kalorienzufuhr <b>sollte</b> mit 75 % des gemessenen oder geschätzten Energieumsatzes (also des Kalorienziels) beginnen und <b>sollte</b> entsprechend der individuellen metabolischen Toleranz so gesteigert werden, dass bis zum Ende der Akutphase (4-7 Tage nach Beginn der kritischen Erkrankung) 100 % des Kalorienziels erreicht werden.
	Adipöse Patient*innen (Body Mass Index ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> ) <b>sollten</b> mit einem hypokalorischen Konzept bei gleichzeitig hoher Proteinzufuhr ernährt werden. Das Kalorienziel <b>sollte</b> 60 % des gemessenen Energieumsatzes betragen. Alternativ <b>kann</b> das Kalorienziel (das heißt 60 % des Energieumsatzes) mit folgenden Formeln festgelegt werden: bei einem Body Mass Index zwischen 30-50 kg/m <sup>2</sup> mit 11-14 kcal/aktuelles Körpergewicht und Tag, bei einem Body Mass Index > 50 kg/m <sup>2</sup> mit 22-25 kcal/ideales Körpergewicht und Tag.
	Bei kritisch kranken Kindern und Jugendlichen <b>kann</b> zur Abschätzung des Energiebedarfs folgende Formel verwendet werden:  (24,6 × Körpergewicht in kg) + (% Körperoberfläche × 4,1) + 940
	Starker Konsens

Steht die indirekte Kalorimetrie in der klinischen Praxis nicht zur Verfügung, sollte pragmatisch der Energieumsatz (das kalorische Ziel) für die Akutphase bei nicht adipösen kritisch Kranken mit 24 kcal/kg Körpergewicht und Tag geschätzt werden, mit einer Steigerung bis auf 36 kcal/kg und Tag in der Rekonvaleszenz- beziehungsweise Rehabilitationsphase (adaptiert aus S2k-Leitlinie „Klinische Ernährung in der Intensivmedizin“) [239].

Die aus dem Energieumsatz abgeleitete kalorische Zufuhr berücksichtigt nicht die endogene Energieproduktion im Rahmen der initialen Katabolie. Daher ist auch beim Einsatz von kalorimetrischen Verfahren die metabolische Verträglichkeit der exogenen Energiezufuhr zu beachten. Hinsichtlich der Mikronährstoffzufuhr existieren keine Untersuchungen bei EN-Patient\*innen, so dass auch hier die Empfehlungen für Intensivpatient\*innen gelten [239].

Für spezifische Fragestellungen zur Ernährung bestimmter Subgruppen, die hier nicht besprochen sind, verweisen wir auf die S2k-Leitlinie „Klinische Ernährung in der Intensivmedizin“ [239].

Eine parenterale Ernährung wird häufig auch dann notwendig, wenn Patient\*innen die Nahrungsaufnahme verweigern. Gründe für die Verweigerung der oralen Nahrungsaufnahmen sind vielfältig und können folgende Aspekte betreffen: schmerzhafte Nahrungsaufnahme und Schluckbeschwerden, Scham vor der Verrichtung des Stuhlgangs im Bett, Mangel an Personal, welches bei der Nahrungsaufnahme behilflich ist, mangelnde Berücksichtigung von Vorlieben und Abneigungen bei der Kostauswahl.

<b>Praxishinweise zur Förderung der oralen Nahrungsaufnahme</b>
Im klinischen Alltag haben sich folgende Vorgehensweisen bewährt, die jeweils auf die spezifischen Bedürfnisse der Patient*innen angepasst werden müssen:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adäquate Analgesie rechtzeitig vor der Nahrungsaufnahme</li> <li>• Nahrungsaufnahme in Gesellschaft der Angehörigen ermöglichen</li> <li>• Angenehme Atmosphäre fördern</li> </ul>

- Ausreichend Zeit und Unterstützung bieten
- Patient\*innen zur Nahrungsaufnahme motivieren
- Appetitanregende Gerüche oder Getränke nutzen
- Möglichkeit zum Nachwürzen schaffen
- Trinknahrung in süßen und herzhaften Geschmacksrichtungen anbieten
- Mehrere, kleine Mahlzeiten anbieten
- Geeignete Konsistenzen anbieten und ausprobieren
- Gekühlte Speisen anbieten
- Wunschkost über Klinikküche oder Angehörige ermöglichen
- Nach Bedarf interdisziplinäre Zusammenarbeit mit der Logopädie

#### 4.2.11 Volumenersatztherapie

Zur Volumenersatztherapie bei Patient\*innen mit EN ist keine systematische Recherche erfolgt. Grundsätzlich wird auf die bestehende S3-Leitlinie „Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen“ verwiesen, die im Kapitel als Expertenkonsens adaptiert wurde [244]. Hierbei wurde die Formulierung der Empfehlungen leichtgradig ergänzt, um EN-spezifische Gegebenheiten zu berücksichtigen und Limitationen, die im Hintergrundtext der Quellleitlinie erwähnt werden aufzuzeigen. Ergänzend können die S2k-Leitlinien zur „Behandlung thermischer Verletzungen des Erwachsenen“, „Behandlung thermischer Verletzungen im Kindesalter“ und „Intravenöse Infusionstherapie bei akut kranken Kindern jenseits der Neugeborenenperiode“ hinzugezogen werden [88, 89, 245].

Im Rahmen von EN kann es durch die großflächige Ablösung der Haut zu hohen Flüssigkeitsverlusten kommen. Die orale Flüssigkeitsaufnahme ist durch die Beteiligung der Lippen und Mundschleimhaut in der Regel eingeschränkt. Aus diesem Grund ist oftmals eine bedarfsadaptierte intravasale Flüssigkeitssubstitution erforderlich.

Praxishinweise	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Periphere Venenzugänge, wenn möglich, in Arealen nicht betroffener Haut legen und in Abständen von 48-72 Stunden wechseln, bei Zeichen einer Infektion sofortiger Wechsel.</li> <li>• Fixierung der Katheter nicht mit selbstklebenden Verbänden oder Pflastern, sondern durch Wickel oder gegebenenfalls eine Naht.</li> </ul>	

Nr. 4.48	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Bei hämodynamischer Instabilität, die nach Einschätzung der Behandler eine differenzierte Volumen- Vasopressoren- oder Inotropikatherapie erfordert und/oder > 30 % der betroffenen Körperoberfläche betrifft, <b>sollte</b> die Anlage eines zentralvenösen Katheters zur Medikamentenapplikation, einer arteriellen Kanüle zur kontinuierlichen Blutdruckmessung und von Systemen zum erweiterten hämodynamischen Monitoring <b>erfolgen</b> .
	Starker Konsens

Nr. 4.49	Konsensbasierte Empfehlung
<b>LL-Adaptation</b> <b>S3-LL „Volumen- therapie“</b>	Die klinische Beurteilung des Volumenstatus (zum Beispiel Rekapillarisierungszeit, Passive Leg Raise Test, Hautturgor sowie Beurteilung der Schleimhäute) <b>soll</b> zur Steuerung der Volumentherapie

	im Kontext der apparativen Untersuchungen und unter Beachtung der methodeneigenen Limitationen durchgeführt werden.
	Starker Konsens

<b>Nr. 4.50</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Eine tägliche Überwachung der Volumenbilanz mittels Ein-/Ausfuhrprotokoll zur Vermeidung von Hypo- und Hyperhydration <b>soll</b> erfolgen.
	Eine individuelle Volumenersatztherapie bei Erwachsenen <b>sollte</b> mit dem Ziel einer Diurese von 0,5-1,0 ml/kg Körpergewicht/Stunde, Laktat < 2 mmol/l und arteriellem Mitteldruck +/- 65 mmHg erfolgen.
	Für Kinder <b>sollen</b> die entsprechenden altersabhängigen Richtwerte berücksichtigt werden.
	Starker Konsens

Wie allgemein bei der Versorgung von Intensivpatient\*innen üblich, sollten dynamische vorlastabhängige Parameter, die auf eine Volumenreagibilität hinweisen, gegenüber statischen Parametern bevorzugt werden. Die Reaktion dieser gemessenen Parameter auf einen „Passive Leg Raise Test“ oder einen Volumenbolus kann zusätzliche Informationen über den Volumenbedarf liefern [244].

Die Volumenreagibilität soll bei Hinweis auf eine unzureichende Organperfusion (Oligurie, Hypotonie, erhöhtes Laktat) überprüft werden. Hierbei ist zu beachten, dass Laktatwerte oder auch andere Hinweise auf Störungen der Endorganperfusion neben einem Volumenmangel auch durch andere systemische oder regionale Faktoren des Sauerstoffangebotes wie zum Beispiel eine unzureichende Inotropie, unzureichende Perfusionsdrücke durch niedrigen peripheren Widerstand, oder eine extreme Anämie beeinflusst werden können. In einer retrospektiven Untersuchung von Shiga et al. wiesen die verstorbenen Patient\*innen ein signifikant höheres Basendefizit auf [246].

Die Schädigung der Haut bei Patient\*innen mit EN entspricht im betroffenen Areal einer 2a-gradigen Verbrennung. Dennoch ist regelhaft von einem geringeren Volumenbedarf als bei Brandverletzten auszugehen. Die primäre Kalkulation des Bedarfs anhand einer Formel, wie bei Patient\*innen mit Brandverletzungen üblich, sollte daher nicht erfolgen. Der Volumenbedarf ist nicht vorhersehbar. Der Volumenersatz richtet sich streng nach den individuellen Bedürfnissen der Patient\*innen. Formeln bergen die Gefahr einer Überinfusion. Ein zu aggressiver Volumenersatz führt gehäuft zu pulmonalen, intestinalen und generalisierten Ödemen und den hiermit einhergehenden bekannten Komplikationen [246] und soll deshalb vermieden werden.

<b>Nr. 4.51</b>	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>LL-Adaptation</b> <b>S3-LL „Volumen-therapie“</b>	Die Volumensubstitution <b>sollte</b> bei Patient*innen mit EN, kristalloid-basiert mit balancierter Vollelektrolytlösung erfolgen.
	Bei nicht ausreichender Therapie der Hypovolämie mit kristalloiden Lösungen <b>können</b> darüber hinaus Gelatine- oder Humanalbumin-basierte Lösungen zum Einsatz kommen.
	Starker Konsens

Zur Wahl der Infusionslösung für den Volumenersatz existieren in der gesichteten Literatur keine aussagekräftigen Studien für Patient\*innen mit EN. Gemäß der S3-Leitlinie „Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen“ sollte bei Intensivpatient\*innen eine balancierte Vollelektrolytlösung verwendet werden. Hierbei können Vollelektrolytlösungen mit Azetat oder Malat

statt Laktat zum Einsatz kommen, wobei die S2k-Leitlinie „Thermische Verletzungen im Kindesalter“ in den ersten 24 Stunden ausschließlich Ringer-Azetat zur Volumensubstitution empfiehlt [89, 244].

Bei Patient\*innen, welche sich hämodynamisch durch die Gabe einer Vollelektrolytlösung nicht stabilisieren lassen, kann die Therapie in Anlehnung an die Leitlinie zur Behandlung von thermischen Verletzungen bei Erwachsenen [88] erfolgen. Gleiches gilt für die Gabe von Humanalbumin. Für den Einsatz von künstlichen kolloidalen Infusionslösungen bestehen zahlreiche Anwendungsbeschränkungen und Kontraindikationen, die zu beachten sind [89, 247].

#### 4.2.12 Weitere unterstützende intensivmedizinische Maßnahmen

Zu weiteren unterstützenden intensivmedizinischen Maßnahmen bei Patient\*innen mit EN ist keine systematische Recherche erfolgt.

Nr. 4.52	Konsensbasiertes Statement
<b>EK - Statement</b>	Zur supportiven Intensivtherapie von Patient*innen mit EN sind die vorhandenen evidenzbasierten oder konsensbasierten Leitlinien unter Beachtung individueller Indikationen und Kontraindikationen zugrunde zu legen.
	Starker Konsens

Untersuchungen zu supportiven Therapiemaßnahmen werden dadurch erschwert, dass häufig sehr heterogene, bereits vor der Manifestation von EN intensivmedizinisch behandlungsbedürftige Erkrankungen bestehen. Grundsätzlich sollen daher auch bei EN die allgemeingültigen evidenzbasierten intensivmedizinischen Behandlungsempfehlungen unter Beachtung individueller Indikationen und Kontraindikationen Anwendung finden.

Explizit verwiesen sei in diesem Zusammenhang auf häufige intensivmedizinische Problemfelder und die entsprechenden evidenzbasierten Leitlinien zur Therapie:

1. Delir: S3-Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie)“ [110]
2. Respiratorische Insuffizienz: S3-Leitlinie „Sauerstoff in der Akuttherapie beim Erwachsenen“ [222], S3-Leitlinie „Nichtinvasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz“ [223], S3-Leitlinie „Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz“ [224], S2e-Leitlinie „Lagerungstherapie und Frühmobilisation zur Prophylaxe oder Therapie von pulmonalen Funktionsstörungen“ [225],
3. Weaning: S2k-Leitlinie „Prolongiertes weaning“ [226]
4. Thromboseprophylaxe: S3-Leitlinie „Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE)“ [248]
5. Sepsis: S3-Leitlinie „Sepsis - Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge“ [238]

#### 4.3 PSYCHOTHERAPEUTISCHE BEHANDLUNG IN DER AKUTPHASE

Nr. 4.53	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Das Angebot zur Mitbehandlung sowie die psychologische Diagnostik <b>sollte</b> Patient*innen und bei Bedarf den Angehörigen frühzeitig in der Akutphase gemacht werden.
	<i>Es erfolgte eine systematische Recherche. In den durchgeführten systematischen Reviews konnten zu diesen Fragenstellungen keine Studien identifiziert beziehungsweise eingeschlossen werden.</i>
	Starker Konsens



Die Konfrontation mit einer plötzlichen schwerwiegenden, teils lebensbedrohlichen Erkrankung wie EN kann eine traumatisierende Erfahrung sein und mit den entsprechenden psychischen Reaktionen wie akuter Belastungsreaktion, Angst und depressiven Symptomen einhergehen [249, 250]. Hefez et al. (2019) berichten über eine erhöhte psychische Belastung im weiteren Verlauf bei den Patient\*innen, die schon während des Akutaufenthaltes eine höhere psychische Belastung aufwiesen [249]. Als Besonderheit kommt bei EN hinzu, dass es bei Patient\*innen aufgrund vielschichtiger Faktoren (zum Beispiel Auslösung der Erkrankung durch ein Medikament, traumatisierende Akutbehandlung, etwa bei Verbandswechseln) zu einem Vertrauensverlust in die medizinische Behandlung kommen kann [251].

In der Akutphase sind die Patient\*innen starken Schmerzen am ganzen Körper ausgesetzt und in ihrer Möglichkeit zur Wahrnehmung und zur Interaktion mit der Umwelt stark eingeschränkt [252]. In der Regel sind die Reize im Zusammenhang mit der notwendigen Behandlung negativ (zum Beispiel Schmerzen bei Verbandswechseln und Mobilisation). Hinzu kommen die auf Intensivstationen, meist aus Hygienegründen vorherrschenden, restriktiven Besucherregelungen und die damit einhergehende soziale Isolierung der Patient\*innen [253]. Allgemein ist bei einem intensivmedizinischen Aufenthalt von einem erhöhten Risiko für das Erleben eines vorübergehenden Delirs auszugehen [254], begünstigt durch Faktoren der sensorischen Deprivation und sozialen Isolation, gepaart mit starken Schmerzmitteln und Analgosedierung und einem veränderten Schlaf-Wach-Rhythmus [253]. O'Donnell et al. (2010) berichten zudem bei Patient\*innen nach intensivmedizinischer Behandlung allgemein über ein erhöhtes Risiko für posttraumatische Belastungsstörungen [255].

## Diagnostik

Nr. 4.54	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Die Diagnostik und Behandlung von psychischen Störungen bei Patient*innen mit EN <b>soll</b> entsprechend der jeweiligen Leitlinien erfolgen.
	In der Akutphase sollte bei der Diagnostik besonders auf die Differenzierung zwischen psychopathologischen Symptomen gegenüber körperlichen Begleiterscheinungen der Erkrankung und Belastungen durch das intensivmedizinische Umfeld geachtet werden.
	Konsens

Für die Diagnostik und Behandlung von psychischen Störungen können unter anderem folgende Leitlinien hinzugezogen werden: „Diagnostik und Behandlung von akuten Folgen psychischer Traumatisierung“ [256], „Posttraumatische Belastungsstörung“ [257], „Behandlung von Angststörungen“ [258] und „Unipolare Depression“ [259].

## Besonderheiten der psychotherapeutischen Behandlung in der Akutphase

Eine individuelle Anpassung der psychotherapeutischen Behandlung an die spezifischen Bedürfnisse der Patient\*innen muss oberste Priorität haben. Das Angebot zur Mitbehandlung und die psychologische Diagnostik sollten frühzeitig in der Akutphase gemacht werden, bei Bedarf auch engen Angehörigen. Dabei sollten Häufigkeit, Dauer und Intensität der Mitbehandlung von den Bedürfnissen, dem Heilverlauf und der Belastbarkeit der Patient\*innen abhängig gemacht werden. Eine enge Abstimmung mit dem interdisziplinären Team sollte ebenfalls erfolgen. Psychotherapeutische Interventionen in dieser Phase haben die Reduktion traumabedingter psychischer Symptome und die Unterstützung im intensivmedizinischen Umfeld zum Ziel.

Praxishinweise zur psychotherapeutischen Behandlung
Im klinischen Alltag haben sich folgende Vorgehensweisen bewährt, die jeweils auf die spezifischen Bedürfnisse der Patient*innen angepasst werden müssen:



- Aktives Zugehen auf die Patient\*innen (bei Bedarf Angebot zur Unterstützung auch an die Angehörigen)
- Edukation zu psychischen Reaktionen nach traumatischen Erfahrungen und bei Bedarf zu Delir
- Vermittlung von Strategien zur Schmerzbewältigung und zur Entspannung
- Vermittlung von Strategien im Umgang mit Ängsten
- Vermittlung von Strategien zur Erhaltung eines Schlafrhythmus unter erschwerten Bedingungen
- Vorbereitung für den ersten Blick auf den veränderten Körper
- Stabilisierung und Ressourcenaktivierung

In dieser Phase ist eine auf Verarbeitung des Traumas abzielende konfrontative Traumatherapie in der Regel nicht indiziert [256].

## 5 Management im postakuten Stadium

### 5.1 PATIENT\*INNENINFORMATION

Eine Informationsbroschüre für Patient\*innen findet sich im Anhang unter Abbildung 12.3.

### 5.2 ALLERGIETESTUNG UND ALLERGIEPASS

#### Allergietestung

Nr. 5.1	Konsensbasierte Empfehlung
<b>LL-Adaptation</b> <b>S3-LL</b> <b>„Durchführung</b> <b>des Epikutantests</b> <b>mit</b> <b>Kontaktallergenen</b> <b>und</b> <b>Arzneimitteln“</b>	Eine Epikutantestung bei Patient*innen mit arzneimittelinduzierter EN <b>kann</b> erwogen werden, wenn der Auslöser unklar ist und dadurch hilfreiche Informationen zur Auslöseridentifizierung gewonnen werden können.
	Ein oraler Provokationstest <b>soll</b> aufgrund des Risikos einer erneuten EN <b>nicht</b> durchgeführt werden.
	Starker Konsens

Bei der Identifizierung oder Bestätigung des Auslösers bei einer Vielzahl von allergischen Spättypreaktionen, zum Beispiel bei makulo-papulösem Arzneimittlexanthem, fixem Arzneimittlexanthem oder bei akuter generalisierter exanthematischer Pustulose ist eine Epikutantestung in der Regel sicher und hilfreich (siehe S3-Leitlinie „Durchführung Epikutantestung“, leichtgradig verändert oder um EN-spezifische Aspekte ergänzt) [260]. Zur Identifizierung oder Bestätigung des ursächlichen Agens bei EN ist der Epikutantest aufgrund der geringen Sensitivität jedoch selten hilfreich (< 25 % korrekt positive Ergebnisse unter den durch das infragekommende Medikament ausgelösten Fällen und 0 % im Falle von Allopurinol oder dessen Metabolit Oxypurinol). Wie bei anderen Reaktionen, so kann auch bei EN ein negatives Testergebnis die Kausalität nicht ausschließen und führt bei Patient\*innen und Angehörigen möglicherweise zu Verunsicherung [261, 262].

Bei rund 10 % der Patient\*innen mit EN, die mit der Verdachtssubstanz reexponiert wurden, trat ein erneutes Ereignis von EN auf. Andere Patient\*innen entwickelten unspezifische Beschwerden und/oder milde Exantheme [263]. Entsprechend ist ein Provokationstest bei EN kontraindiziert [264].

*Ex vivo* Tests könnten eine geeignete Alternative zur Identifizierung des Auslösers sein, jedoch finden sich diese Testverfahren bislang nicht in der Routinediagnostik. Eine aktuelle Zusammenfassung zeigt, dass die Spezifität dieser Tests (ELISpot: enzyme-linked immunosorbent spot; LTT: Lymphozytentransformationstest) zwar sehr hoch, die Sensitivität hingegen gering ist [265].

Somit ist eine ausführliche und detaillierte Anamnese aller im Vorfeld eingenommenen beziehungsweise angewendeten Medikamente unerlässlich und bildet die entscheidende Basis für die Kausalitätsbewertung in jedem Einzelfall von EN (siehe Kapitel 3.3).

## Allergiepass

Nr. 5.2	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Ein Allergiepass <b>soll</b> in den Fällen ausgestellt werden, in denen sich ein medikamentöser Auslöser bestimmen lässt.
	Starker Konsens

Es sollte zudem darauf geachtet werden, dass die klinische Diagnose/spezifische Reaktionsform im Allergiepass benannt ist.

Im Allergiepass sollen ausschließlich der auslösende Wirkstoff einschließlich der verschiedenen Handelsnamen sowie in Einzelfällen chemisch eng verwandte Wirkstoffe aufgeführt werden (Ausnahmen und weitere Informationen siehe Kapitel 3.3). Dabei soll jedoch auf eine generelle Nennung potentiell EN-auslösender Wirkstoffe verzichtet werden (siehe hierzu auch Kapitel 3.3). Bei entsprechender Kenntnis und Nutzen können auch tolerierte Alternativen in den Allergiepass aufgenommen werden [264]. Der Allergiepass ist ein ärztliches Dokument, Eintragungen durch Patient\*innen sind deshalb nicht erwünscht [264].

## 5.3 REHABILITATION

Nr. 5.3	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Bei entsprechenden organspezifischen Erfordernissen und unter Berücksichtigung der psychosozialen Bedürfnisse <b>sollte</b> Patient*innen mit EN eine Rehabilitationsmaßnahme angeboten werden.
	Starker Konsens

Je nach Schweregrad der Reaktion und des Alters der Patient\*innen können am Ende der Akutphase einer EN eine limitierte Aktivität und Beeinträchtigung der Teilhabe an einer Vielzahl von Bereichen vorliegen. Diese Beeinträchtigungen können im Rahmen einer Rehabilitation, zum Beispiel durch Physiotherapie, trainiert werden. Aktuell wird EN in den dermatologischen Rehabilitationszentren in Deutschland nicht abgebildet (siehe S1-Leitlinie Stationäre Dermatologische Rehabilitation). Bislang erhielten wenige Patient\*innen eine postakute Rehabilitation in einem Rehabilitationszentrum für Brandverletzte. Für eine detaillierte Darstellung therapeutischer Erfordernisse innerhalb der Rehabilitation sei an dieser Stelle auf die Empfehlungen zur Rehabilitation Brandverletzter verwiesen (<https://verbrennungsmedizin.de/leitlinien-rehabilitation-brandverletzter>).

Aufgrund der Betroffenheit verschiedener Organsysteme und der besonderen psychosozialen Belastungssituation im Rahmen von EN, können sich für die Betroffenen unterschiedliche Behandlungsziele ergeben. Während für einige Betroffene die Verbesserung des Allgemeinzustands durch Anbahnung der Aktivitäten des täglichen Lebens im Vordergrund steht, ist für andere die psychische Krankheitsbewältigung und Aufarbeitung erlittener Traumata ein zentrales Bedürfnis.

Entsprechend ist darauf zu achten, dass sowohl der Betreuungsschwerpunkt der gewählten Einrichtung zum individuellen Behandlungsziel des/der Patient\*in passt als auch darauf, dass sämtliche betroffene Organsysteme vor Ort behandelt werden können. Besonders die Möglichkeit einer Versorgung okulärer Manifestationen von EN kann zum Zeitpunkt der Rehabilitationsmaßnahme eine wichtige Rolle spielen und ist bei der Wahl der Rehabilitationseinrichtung unbedingt zu berücksichtigen. Auch die Entfernung der Einrichtung zum Wohnort Angehöriger und weiterer Bezugspersonen kann ein wichtiges Auswahlkriterium darstellen.

**Rehabilitationsvoraussetzungen (modifiziert nach Konsensus-Statement "Empfehlungen zur Rehabilitation Brandverletzter")**

Die Aufnahme einer Rehabilitationsmaßnahme sollte zu einem Zeitpunkt erfolgen, an dem folgende Kriterien erfüllt sind:

- Rehabilitationsbehandlungen können bei Patient\*innen durchgeführt werden, bei denen die spezifische Behandlung der Haut im Rahmen der Akutbehandlung abgeschlossen und eine stabile Herz-Kreislauf-Situation gewährleistet ist.
- Für den Zeitraum der geplanten Rehabilitationsmaßnahme besteht kein chirurgischer Interventionsbedarf. Im Rahmen der Primärversorgung wurden die Hautverhältnisse so weit stabilisiert, dass multimodale Maßnahmen zur Unterstützung der Wundheilung eingeleitet werden können. Bei noch bestehenden kleinflächigen Hautdefekten wird unter konsequentem Wundmanagement kurz- bis mittelfristiges Abheilen erwartet.

## 5.4 WEITERFÜHRENDE AMBULANTE VERSORGUNG

### 5.4.1 Haut

Nach der Akutphase bestehen postinflammatorische Hyper- und Hypopigmentierungen, welche in der Regel innerhalb von Monaten bis Jahren verschwinden. Dieser Prozess ist abhängig vom Alter der Patient\*innen und der Umsetzung eines konsequenten Sonnenschutzes. Gerade in den ersten 24 Monaten soll die Haut durch Vermeidung oder Abdeckung vor UV-Strahleneinwirkung geschützt werden.

Kommt es in der Akutphase zu einer Störung der Reepithelisierung (Wundinfektion, Ödembildung in der Dermis beispielsweise bei längerer Intubation) oder erfolgt ein zu aggressives chirurgisches Wunddebridement, können sich Narben bilden. In diesem Fall soll zur Prävention und Verringerung einer Narbenbildung frühzeitig eine Vorstellung in einer dermatologischen Einrichtung oder in einer Nachsorgesprechstunde eines Brandverletzententrums erfolgen, um ein Behandlungskonzept in Abhängigkeit von Heilungszustand, Narbentyp und betroffener Körperoberfläche zu erarbeiten (zum Beispiel Silikongel/Silikonauflagen, Kompressionskleidung, Microneedling, fraktionierter Laser oder vergleichbare Methoden) [88, 89, 232, 266].

**Praxishinweise**

- Eine dermatologische Vorstellung 3-6 Wochen nach der Akutphase ist zu empfehlen, gegebenenfalls eine weitere Vorstellung im ersten Jahr.
- Hautpflege mit Produkten ohne Konservierungsmittel, Duft- und Farbstoffe, Absetzen bei Auftreten von Irritationen.
- Konsequenter Sonnenschutz mit Kopfbedeckung, textilem Lichtschutz (z.B. Tragen langärmeliger Hemden) und Sonnencreme mit Lichtschutzfaktor 30, 50 oder höher (je nach Hauttyp und Befund), um Hyperpigmentierungen zu vermeiden.
- Bei Pruritus: Anpassung der Hautpflege, je nach Intensität Gabe eines oralen Antihistaminikums.

- Bei Milien: Urea-haltige Lokalthherapie (10 % oder mehr, je nach Lokalisation) oder gegebenenfalls topische Retinoide.
- Bei vermehrter Bildung melanozytärer Naevi: jährliche auflichtmikroskopische Untersuchung.
- Nägel: Pflege der periungualen Haut (um die nachwachsenden Nägel herum) mit Urea-haltiger Creme/Salbe.

Häufig kommt es bei EN-Patient\*innen zu einem Ausfall der Finger- und Zehennägel (Onychomadese), wobei nicht immer alle Nägel betroffen sind. Der Nagelausfall geschieht in seltenen Fällen in der Akutphase, oftmals erst in der Folge, indem der abgelöste Nagel langsam herauswächst und dabei vom nachwachsenden Nagel vorgeschoben wird. In diesem Fall ist darauf zu achten, dass der Nagel kurzgehalten und mit Pflaster abgedeckt wird, um ein versehentliches Abreißen zu vermeiden. Bei den meisten Patient\*innen wachsen die Nägel wieder nach, jedoch sind diese dann oftmals weicher, brüchiger und weisen vermehrt Längsrillen auf.

Vermehrter Haarausfall (telogenes Effluvium) kann bis zu 3-4 Monate nach der Akutphase einsetzen. Dabei kommt es meist nicht zu einer dauerhaften Schädigung des Haarwachstumszyklus, sodass die Haare normal nachwachsen. Bleibt das Haarwachstum jedoch aus, wird eine dermatologische Vorstellung zur Abklärung anderer Ursachen empfohlen.

#### 5.4.2 Lippen und Mund

Bei manchen Patient\*innen mit EN wurden orale und dentale Spätfolgen beobachtet. Dazu gehören Beschwerden wie Xerostomie, Zahnfleischentzündungen und Synechien, Karies und Parodontitis. Schwere Anomalien des Zahnwachstums (zum Beispiel Zahnagenesie, Wurzeldysmorphie, Wurzelbildungsabort, Mikrodontie) können bei Patient\*innen auftreten, die in der Kindheit an EN erkrankten [267]. Es wird vermutet, dass die Hertwigsche Epithelscheide, welche die epitheliale Proliferationszone in einem sich entwickelnden Zahn darstellt, in der Akutphase von Apoptose betroffen ist, sodass es zu Fehlbildungen im Zahnwachstum bei Kindern und Jugendlichen kommen kann. Daher sollte eine zahnärztliche Abklärung vor allem bei Kindern erfolgen, die während des Zahnwachstums beziehungsweise der Zahnentwicklung EN erleiden, um weitere therapeutische Maßnahmen einzuleiten.

In der Folge von EN kommt es bei einigen Betroffenen zu einem veränderten Geschmackempfinden. Im direkten Anschluss an den Krankenhausaufenthalt können stark säurehaltige Speisen zu einem verstärkten Brennen führen. Eine Anpassung der Nahrungszufuhr kann bei bestehender chronischer Veränderung des Geschmackssinns notwendig werden (zum Beispiel weniger Salz, Pfeffer oder ähnliches).

#### Praxishinweise

- Trockenheit der Lippen: Dexpanthenol-haltige Salbe.
- Mundtrockenheit (Xerostomie): symptomatische Maßnahmen wie ausreichendes Trinken, Speichelfluss anregen (Kaugummi, saure Bonbons), Panthenol-haltige Mundspülungen, gegebenenfalls Speichelersatzprodukte.
- Vermehrter Speichelfluss (Hypersalivation): Tabletten, Lutschtabletten oder Mundspülungen mit Salbei.

Zur Hemmung der Speichelsekretion kommen auch anticholinerge Muscarinrezeptor-Antagonisten wie Atropin zur Anwendung. Hierbei handelt es sich meist um eine off-label-use-Situation, die nur für Erwachsene, nicht für Kinder und Jugendliche eine Therapiemöglichkeit darstellt (S2k-Leitlinie Hypersalivation) [268].

### 5.4.3 Augen

Nachdem die akute Entzündung der Augenoberfläche abgeklungen ist, kann es durch die bereits entstandene Schädigung der Oberflächenstrukturen des Auges zu persistierenden Epitheldefekten und zu einer Ulzeration bis hin zur Keratomalazie kommen. Ohne entsprechend frühzeitig eingesetzte therapeutische Maßnahmen kommt es zu Vernarbung der Hornhaut, Keratinisierung von Horn- und Bindehaut sowie zu Symblephara und bei fortschreitender Schrumpfung der Bindehaut zu Narbenentropium und Trichiasis. Diese Spätfolgen führen nicht selten zu einer starken Sehbeeinträchtigung bis hin zur Erblindung der Betroffenen. Selbst bei Einsatz aller zur Verfügung stehenden therapeutischen Maßnahmen kann es im Langzeitverlauf rezidivierend zu entzündlichen Prozessen an der Augenoberfläche kommen, die zu Hornhautinfiltration und -ulzeration führen und somit das Sehvermögen bedrohen [196, 269, 270].

Tabelle 5.1 führt die wichtigsten okulären Befunde bei chronischer Augenbeteiligung mit entsprechender Schweregradeinteilung auf. Zur Dokumentation des Schweregrades im Verlauf kann das Schema von Jain et al. (2016) verwendet werden.

Tabelle 5.1: Schweregrade der chronischen Augenbeteiligung nach Jain et al. [271].

Kategorie	Parameter	Parameter Wertung			
		0	1	2	3
<b>Hornhaut</b>	Verlust der Vogtschen Palisaden	Kein Verlust	Verlust von weniger als einer halben Zirkumferenz	Mehr als eine halbe Zirkumferenz	Vollständiger Verlust
	Epitheldefekt	Kein Defekt	< ¼ der Hornhautfläche	¼ bis ½ der Hornhautfläche	> ½ der Hornhautfläche
	Konjunktivalisierung	Keine	< ¼ der Hornhautfläche	¼ bis ½ der Hornhautfläche	> ½ der Hornhautfläche
	Vaskularisation	Keine	Periphere Hornhaut	Bis an den Pupillenrand	Über den Pupillenrand bis nach zentral
	Trübung	Irisdetails klar zu erkennen	Irisdetails partiell nicht zu erkennen	Irisdetails schlecht erkennbar bis an den Pupillenrand	Keine Irisdetails erkennbar
	Keratinisierung	Keine Keratinisierung	< ¼ der Hornhautfläche	¼ bis ½ der Hornhautfläche	> ½ der Hornhautfläche
	Schwere der Benetzungsstörung (KSP)*	A1D1	A1D2 oder A2D1	A1D3/A2D2/A3D1	A2D3/A3D2/A3D3
<b>Bindehaut</b>	Hyperämie	Keine	Mild	Mäßig	Ausgeprägt
	Symblephara	Keine	Nur konjunktivale Symblephara	< ½ der Hornhautfläche	> ½ der Hornhautfläche
<b>Augenlid</b>	Trichiasis	Keine	< ¼ der Lidkanten	¼ bis ½ der Lidkanten	> ½ der Lidkanten
	Beteiligung Haut-Schleimhaut-Übergang §	Normaler Übergang	Milde Irregularität	Mäßige Irregularität	Ausgeprägte Irregularität
	Beteiligung der Meibomdrüsen	Klares öliges Sekret	Gelblich-weißes Sekret	Dickflüssiges, käsiges Sekret	Kein Sekret exprimierbar
	Beteiligung der Tränenpunkte	Offene Tränenpünktchen	Tränenpünktchen beginnen zu vernarben (iatrogener Verschluss)	Narbiger Verschluss des oberen oder unteren Tränenpünktchens	Narbiger Verschluss beider Tränenpünktchen

KSP= Keratitis superficialis punctata. \*Einteilung der Keratitis superficialis punctata anhand der Intensität und Fläche der Fluoreszeinfärbung (Anfärbbarkeit Fläche: A0 keine, A1 <1/3 der Hornhautfläche, A2 1/3 bis 2/3 der Hornhautfläche, A3 > 2/3 der Hornhautfläche. Anfärbbarkeit Intensität: D0 keine, D1 gering, D2 mäßig, D3 ausgeprägt, konfluierend. § Für die Einteilung

der Trichiasis werden Ober- und Unterlid gemeinsam gewertet. § Bei einer Keratinisierung der Lidkante wird der Parameter mit 3 bewertet. Nach [271].

Die Therapie der Augen in der Postakutphase richtet sich nach den vorherrschenden Befunden und Symptomen.

Praxishinweise in der postakuten Phase	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unabhängig vom Schweregrad mindestens alle 2 Monate Vorstellung bei mit dem Beschwerdebild vertrauten Fachärzt*innen mit besonderem Augenmerk auf Lidrandveränderungen (CAVE: Keratinisierung)</li> <li>• Fortführung der Benetzungsmaßnahmen (konservierungsmittelfrei, abhängig vom Beschwerdebild), gegebenenfalls Punctum plugs</li> <li>• Anleitung zu selbst-durchzuführenden Maßnahmen, zum Beispiel Lidkantenpflege, Lidrandmassage, Hygienemaßnahmen, Raumluftbefeuchtung</li> <li>• Schutzmaßnahmen gegen physikalische Irritation: zum Beispiel Schutz-/Sonnenbrillen</li> </ul>

Zur Versorgung des trockenen Auges sei auf die Leitlinie "Trockenes Auge" des Berufsverbands der Augenärzte (BVA) und der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG) verwiesen [272].

Nr. 5.4	Konsensbasierte Empfehlung
<b>EK</b>	Abhängig vom Verlauf des Entzündungsgeschehens <b>sollte</b> eine Umstellung von Steroid-haltigen Präparaten hin zu nicht-steroidalen Präparaten vorzugsweise Calcineurininhibitoren (zum Beispiel Ciclosporin A- oder Tacrolimus-haltigen Augentropfen/Cremes (off-label)) erfolgen.
	Bei schwerer Oberflächenschädigung oder persistierenden/rezidivierenden/therapierefraktären Epitheldefekten <b>sollte</b> die Anwendung autologer oder allogener Serumaugentropfen erfolgen.
	Bei Vorliegen einer Trichiasis und/oder persistierendem Epitheldefekt <b>sollte</b> umgehend eine therapeutische Kontaktlinse oder Sklerallinse zur Reizminderung eingesetzt werden.
	Starker Konsens

Nr. 5.5	Evidenz- und konsensbasierte Empfehlungen
<b>EK</b> Starker Konsens	Bei Vorliegen einer visusgefährdenden Trichiasis und/oder progredienten Keratinisierung der Lidkante <b>sollte</b> eine operative Lidkorrektur (Rücklagerung der vorderen Lidlamelle gegebenenfalls mit Mundschleimhauttransplantation) erfolgen.
	<i>Es erfolgte eine systematische Recherche. In den durchgeführten systematischen Reviews konnten zu diesen Fragenstellungen keine Studien identifiziert beziehungsweise eingeschlossen werden.</i>
Empfehlungsgrad <b>0</b> Starker Konsens	Die Befestigung des Mundschleimhauttransplantates <b>kann</b> außer durch Naht gegebenenfalls auch durch Fibrinkleber erfolgen.
GRADE Gering (⊕⊕○○)	Vergleich von Fibrinkleber-unterstützter Schleimhauttransplantation versus kontinuierliche 8-0 Polygalaktinnahnt-unterstützter Schleimhauttransplantation; Evidenz aus einer RCT; detaillierte Studiencharakteristika und –ergebnisse siehe <u>Evidenzbericht</u>

Gering (⊕⊕○○)	<b>Auftreten von Folgeschäden der Augen (Gruppe 1)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Chronische Augentrockenheit: kein statistisch signifikanter Unterschied <ul style="list-style-type: none"> <li>Schirmer-1-Test: Fibrinkleber versus Polygalaktinnah, p=0,12, Nachbeobachtung: 24 Wochen, n=20 Patient*innen (40 Augen)</li> <li>Tränenfilmaufrißzeit: Fibrinkleber versus Polygalaktinnah, p=0,4, Nachbeobachtung: 24 Wochen, n=20 Patient*innen (40 Augen)</li> </ul> </li> </ul>
„Kritische Endpunkte“, zu denen keine Daten vorlagen:	Letalität, Schwerwiegende Komplikationen, Lebensqualität/psychosoziales Wohlbefinden, Auftreten von Folgeschäden anderer Organsysteme (Gruppe 1), Auftreten von Folgeschäden der Augen (Gruppe 2)
Bibliografie	Pushker et al. 2020

Für die operative Befestigungsmethode des Schleimhauttransplantats wurde eine RCT eingeschlossen [273].

Pushker et al. werteten prospektiv Daten von 20 Patient\*innen (40 Augen) eines Zentrums aus [273]. Den 40 Augen der Studienteilnehmer\*innen mit moderater oder schwerer Keratinisierung der Lidkanten wurden randomisiert unterschiedliche Behandlungsverfahren zugeordnet. Die Schleimhauttransplantation erfolgte in 20 Augen Fibrinkleber-unterstützt (FG) mit 3 Einzelkopfnähten sowie in 20 Augen mit fortlaufender Polygalaktinnah (PS). In der unverblindeten RCT ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Zwischengruppenvergleich. In der PS-Gruppe kam es bei einem Auge zu einer Verschiebung des Transplantats aufgrund eines Nahtdefekts, während es in der FG-Gruppe zu keiner Verschiebung kam [273].

**Zusammenfassung der Evidenz:** Es liegt keine hochwertige Evidenz vor, auf deren Grundlage eine Empfehlung für oder gegen eine bestimmte operative Befestigungsmethode im Rahmen einer Schleimhauttransplantation bei Patient\*innen mit moderater oder schwerer Keratinisierung der Lidkanten formulierbar ist. Die verfügbaren Daten beziehen sich auf eine RCT. Hinsichtlich der untersuchten Endpunkte ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die Empfehlung beruht neben den verfügbaren Daten auf den klinischen Erfahrungen der Leitliniengruppe.

#### 5.4.4 Genitale

Es erfolgte keine systematische Recherche nach Evidenz zur weiterführenden ambulanten Versorgung der Genitalschleimhaut von Patient\*innen mit EN.

Praxishinweis
Patient*innen mit urogenitaler Beteiligung wird empfohlen, sich nach der Entlassung regelmäßig bei einem Facharzt/einer Fachärztin für Urologie sowie bei Beteiligung der weiblichen Geschlechtsorgane zusätzlich bei einem Facharzt/einer Fachärztin für Gynäkologie vorzustellen. Ist ausschließlich die äußerliche Genitalschleimhaut (Vulva, Penis) betroffen, kann eine fachärztlich dermatologische Vorstellung erfolgen.

Die Beteiligung der Urethra kann zu Harnwegsobstruktion, Harndrang, rezidivierenden Harnwegsinfektionen, Polyurie oder Dysurie führen. Durch Stenosen der Urethra oder periurethralen Vernarbungen kann es zu Harnstrahlanomalien kommen, die eine Urethrolyse erforderlich machen können. Feste Verwachsungen können eine Operation zur Wiederherstellung der urethralen Durchgängigkeit erfordern [70, 81, 205, 206, 213].

Bei einer Phimose sollte eine Zirkumzision diskutiert werden [70, 206, 207].

Regelmäßige gynäkologische Vorstellungen nach Entlassung aus dem stationären Aufenthalt sind notwendig, um subakute vulvovaginale Veränderungen und/oder Nebenwirkungen der Therapie zu erkennen und zu behandeln [218, 219].



Narbenbildung und Stenosen im vulvovaginalen Bereich können neben der Einschränkung der Vorsorgeuntersuchung und der sexuellen Aktivität zu Problemen bei Miktion und beim Abfluss des Menstruationsbluts führen. Eine frühzeitige Wiederaufnahme sexueller Aktivität beziehungsweise einer Therapie mit Vaginaldilatoren und die Einbindung der Physiotherapie kann hier von Vorteil sein [219].

Vulvovaginale Metaplasien und Neoplasien wurden unter anderem auf dem Boden einer vaginalen Adenose beschrieben. Eine Anbindung an eine Dysplasiesprechstunde sollte bei persistierenden Beschwerden und/ oder auffälligen Befunden erfolgen [219].

Die Anbindung an ein multidisziplinäres Team und die Generierung von Langzeit-Follow-Up-Daten hinsichtlich Schmerzen, sexueller Aktivität etc. in einem etablierten Programm führten bereits zu positiven Entwicklungen [209].

#### 5.4.5 Psychotherapeutische Behandlung

Nr. 5.6	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad  <b>EK</b>	Eine ambulante psychotherapeutische Versorgung <b>sollte</b> , insbesondere bei Patient*innen, die in der Akutphase auf der Station eine hohe psychische Belastung aufwiesen, frühzeitig nach Krankenhausentlassung angeboten werden.
	Bei positivem Screening auf psychiatrische Komorbiditäten <b>sollte</b> den Patient*innen unmittelbar eine ambulante, gegebenenfalls auch stationäre psychiatrische Behandlung <b>angeboten</b> werden.
	<i>Es erfolgte eine systematische Recherche. In den durchgeführten systematischen Reviews konnten zu diesen Fragestellungen keine Studien identifiziert beziehungsweise eingeschlossen werden.</i>
	Starker Konsens

#### Psychiatrische Komorbiditäten

Viele EN-Überlebende zeigen nach dem stationären Aufenthalt deutliche Symptome einer psychischen Belastung in Form von Depressionen, Angststörungen oder einer posttraumatischen Belastungsstörung (PTSD) [249, 274, 275]. In einer Studie wiesen mehr als die Hälfte der befragten EN-Patient\*innen eine depressive Symptomatik auf, circa 43 % zeigten Anzeichen einer generalisierten Angststörung [275]. Rund 20-30 % der Patient\*innen berichten sechs Monate nach der Akutphase oder im weiteren Verlauf über Symptome, die das Vorhandensein einer PTSD nahelegen, insbesondere dann, wenn die Betroffenen über eine hohe psychologische Belastung in der Akutphase berichteten [249, 274, 275]. Im Vergleich zu Kontrollpersonen aus der Allgemeinbevölkerung wiesen EN-Patient\*innen neben Angststörungen, Depressionen und PTSD in einer Studie aus Taiwan ebenso ein leicht erhöhtes Risiko für andere psychiatrische Erkrankungen wie Schizophrenie und manische Störungen auf, wobei ausschließlich Patient\*innen ohne zuvor dokumentierte psychiatrische Vorerkrankungen eingeschlossen wurden. Patient\*innen mit SJS sind hierbei seltener betroffen als Patient\*innen mit TEN [276].

#### Psychologische Diagnostik

Im Rahmen der Weiterbehandlung ist der regelmäßige Einsatz validierter Screeningverfahren wichtig, um die Entwicklung psychiatrischer Komorbiditäten frühzeitig zu erkennen und die Teilnahme an niederschwelligen psychotherapeutischen Interventionen, wie etwa Entspannungsverfahren, achtsamkeitsbasierten Interventionen und/oder ambulanter gegebenenfalls auch stationärer Psychotherapie und/oder medikamentöser Therapie anzubahnen.



### Praxishinweise zu geeigneten Screeningverfahren

Folgende Screeningverfahren zur Identifikation psychiatrischer Komorbiditäten eignen sich bei Patient\*innen mit EN zur Erkennung von Anzeichen einer...

- Generalisierten Angststörung und/oder Depression: Gesundheitsfragebogen für Patient\*innen (PHQ-4, [277, 278])
- Posttraumatischen Belastungsstörung: PTSD-Checkliste (PCL-5 [279, 280])
- Suizidalität: klinisch diagnostisches Interview durch entsprechende Fachgruppen

Gupta et al. (2017) empfehlen bei Patient\*innen mit psychiatrischen Erkrankungen, die auf die Einnahme psychotroper Medikamente eine starke Reaktion der Haut zeigen, also auch EN-Patient\*innen, unbedingt die Erfassung von Suizidalität [281]. Im Falle von auffälligen Werten hinsichtlich psychiatrischer Komorbiditäten/Suizidalität ist die Durchführung eines klinisch diagnostischen Interviews zur Sicherung der Diagnose durch entsprechende Fachgruppen (psychologische und ärztliche Psychotherapeut\*innen und Psychiater\*innen) indiziert.

### Psychologische Interventionen

Effekte psychologischer Interventionen wurden bei Patient\*innen mit EN bislang noch nicht untersucht [250]. Da Patient\*innen mit Brandwunden ähnliche psychologische Folgeerscheinungen aufweisen wie EN-Patient\*innen, schlagen O'Reilly et al. (2022) vor, psychotherapeutische Interventionen, die sich in der Behandlung von Patient\*innen mit Brandwunden als effektiv erwiesen, auch bei EN-Patient\*innen anzuwenden [250]. Allerdings ist zu beachten, dass EN-Patient\*innen weniger Vertrauen in die medizinische Behandlung, insbesondere hinsichtlich medikamentöser psychiatrischer Mitbehandlung, haben können als Brandverletzte [251]. In ihrer systematischen Übersichtsarbeit fassten O'Reilly et al. (2022) 17 Studien zusammen, von denen sieben Effekte anerkannter psychotherapeutischer Interventionen (Entspannungsverfahren, Hypnose, kognitive Verhaltenstherapie (CBT)) bei Patient\*innen mit Brandwunden untersuchten [250]. Hypnose und Entspannungsverfahren hatten schmerzreduzierende Effekte und verringerten zudem Angst vor Schmerzen. Hypnose wirkte sich positiv auf Angst- und Depressionswerte sowie auf die Schmerzqualität aus. Eine Machbarkeitsstudie zu CBT bei Patient\*innen mit Brandwunden legt nahe, dass eine kurze CBT Effekte auf Symptome einer PTSD und Angst/Depression haben könnte [282]. Es fehlen bislang allerdings RCT zu Effekten von Entspannungs- und umfassenderen Stressbewältigungstrainings auf andere psychologische Variablen wie Angst, Depression, gesundheitsbezogene Lebensqualität und das Stresserleben bei EN-Patient\*innen.

In den Patient\*inneninterviews wurde mehrfach erwähnt, dass die behandelnden Psychotherapeut\*innen den Schweregrad der Erkrankung und daraus folgend das Ausmaß der psychischen Belastung unterschätzten. Dies wurde von den Patient\*innen darauf zurückgeführt, dass den Behandler\*innen die Erkrankung aufgrund der Seltenheit nicht bekannt war und diese deshalb mit einer schweren allergischen Reaktion gleichgesetzt wurde. Daher ist es wünschenswert, dass sich Behandler\*innen umfassend mit dem klinischen Bild der Erkrankung auseinandersetzen.

## 6 Qualitätsindikatoren/Implementierung

Qualitätsindikatoren sind krankheitsspezifische Messgrößen, die eine Beurteilung der Versorgungsqualität ermöglichen. Als Form indirekter Qualitätsmessung bilden sie wichtige Strukturen, Prozesse und Ergebnisse der Versorgung als Kennzahlen ab, anhand derer eine Unterscheidung zwischen guter und schlechter Qualität getroffen werden kann. So ist es mithilfe von Qualitätsindikatoren beispielsweise möglich, zu überprüfen, ob die Anzahl von Patient\*innen mit EN innerhalb einer Einrichtung, die bestimmte leitliniengerechte Maßnahmen erhalten haben, einem angestrebten Referenzbereich entspricht.

Für die Festlegung der Qualitätsindikatoren wurde eine Arbeitsgruppe (AG QI) aus Mitgliedern der Leitlinienkommission zusammengestellt. Diese formulierte die endgültige Zusammenstellung der Qualitätsindikatoren auf Grundlage der Leitlinienempfehlungen sowie den Ergebnissen einer Recherche nach bestehenden nationalen und internationalen Qualitätsindikatoren. Die genaue Vorgehensweise und die Zusammensetzung der AG QI sind im Leitlinienreport dargestellt.

Nach zwei Online-Vorabstimmungen einschließlich schriftlicher Bewertung der vorläufigen Qualitätsindikatoren hinsichtlich der Kriterien Bedeutung für das Versorgungssystem, Klarheit der Definitionen, Beeinflussbarkeit der Indikatoreausprägung, Risiko für Fehlsteuerung und Evidenz- und Konsensbasierung des Indikators sowie einer moderierten Konsensuskonferenz wurden 14 Indikatoren durch die AG QI angenommen.

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/weitere Informationen
<b>EN 1: Basisdiagnostik bei Verdacht auf EN - Probebiopsie</b>		
<b>Zähler</b> Patient*innen des Nenners, bei denen als Basisdiagnostik eine histologische Untersuchung erfolgt ist  <b>Nenner</b> Patient*innen mit akuter EN	<b>3.1:</b> Bei Verdacht auf EN <b>soll</b> als Basisdiagnostik eine konventionelle Histologie erfolgen.	Konsensbasierte Empfehlung  <b>Qualitätsziel</b> Möglichst häufige Durchführung zur Vermeidung von Fehldiagnosen
<b>EN 2: Basisdiagnostik bei Verdacht auf EN – direkte Immunfluoreszenz</b>		
<b>Zähler</b> Patient*innen des Nenners, bei denen eine direkte Immunfluoreszenz erfolgt ist  <b>Nenner</b> Patient*innen mit akuter EN und atypischer Präsentation (fehlende Schleimhautbeteiligung) und/oder atypischer Zeitverlauf (Latenz zwischen Beginn Exanthem und Blasenbildung > 7 Tage)	<b>3.1:</b> Bei atypischer Präsentation/atypischem Zeitverlauf <b>soll</b> zusätzlich zur konventionellen Histologie immer eine direkte Immunfluoreszenz erfolgen.	Konsensbasierte Empfehlung  <b>Qualitätsziel</b> Möglichst häufige Durchführung einer Immunfluoreszenz zur Vermeidung von Fehldiagnosen
<b>EN 3: Basisdiagnostik bei Verdacht auf EN - Fotodokumentation</b>		
<b>Zähler</b> Patient*innen des Nenners, deren Hautveränderungen mindestens 1x/Tag (oder entsprechend der Frequenz der Verbandwechsel) erfasst und fotodokumentiert wurde  <b>Nenner</b> Patient*innen mit akuter EN	<b>3.1:</b> Während der Phase des schnellen Progresses der Hautveränderungen <b>sollen</b> die Patient*innen mehrmals täglich klinisch evaluiert werden. Die Krankheitsaktivität und -dynamik der Haut-/Schleimhautveränderungen <b>sollte</b> in der Akutphase 1x/Tag	Konsensbasierte Empfehlung  <b>Qualitätsziel</b> Möglichst lückenlose Erfassung der Krankheitsaktivität und Dynamik der Hautveränderungen zur Gewährleistung einer bedarfsgerechten Therapie

	(oder entsprechend der Frequenz der Verbandswechsel) erfasst und fotodokumentiert werden.	
<b>EN 4: Einbindung der verschiedenen Fachrichtungen - Ophthalmologie</b>		
<b>Zähler</b> Patient*innen des Nenners, bei denen innerhalb von 24 Stunden eine ophthalmologische Untersuchung erfolgt ist  <b>Nenner</b> Patient*innen mit klinisch wahrscheinlicher Diagnose von EN	<b>3.4:</b> Bei klinisch wahrscheinlicher Diagnose von EN <b>soll</b> innerhalb von 24 Stunden eine ophthalmologische Untersuchung erfolgen.	Konsensbasierte Empfehlung  <b>Qualitätsziel</b> Möglichst frühzeitige Durchführung einer ophthalmologischen Untersuchung zur Gewährleistung einer bedarfsgerechten Therapie und Vermeidung von Folgeschäden
<b>EN 5: Einbindung der verschiedenen Fachrichtungen – Gynäkologie/Urologie</b>		
<b>Zähler</b> Patient*innen des Nenners, bei denen innerhalb von 48 Stunden eine gynäkologische und/oder urologische Mitbeurteilung erfolgt ist  <b>Nenner</b> Patient*innen mit akuter EN	<b>3.4:</b> Möglichst innerhalb von 48 Stunden, spätestens aber innerhalb der ersten Woche, <b>sollte</b> für alle Patient*innen zudem eine gynäkologische und/oder urologische Mitbeurteilung erfolgen.	Konsensbasierte Empfehlung  <b>Qualitätsziel</b> Möglichst häufige Durchführung einer gynäkologischen und/oder urologischen Mitbeurteilung Untersuchung zur Gewährleistung einer bedarfsgerechten Therapie und Vermeidung von Folgeschäden
<b>EN 6: Einbindung der verschiedenen Fachrichtungen - Schmerzmedizin</b>		
<b>Zähler</b> Patient*innen des Nenners, bei denen ein schmerztherapeutisches Konsil erfolgt ist  <b>Nenner</b> Patient*innen mit akuter EN und einem Schmerzniveau $\geq 4/10$ der numerischen Ratingskala(NRS) trotz Ausschöpfung der im Bereich üblichen analgetischen Maßnahmen	<b>3.4:</b> Bei einem Schmerzniveau $\geq 4/10$ der numerischen Ratingskala (NRS) trotz Ausschöpfung der im Bereich üblichen analgetischen Maßnahmen, <b>soll</b> ein schmerztherapeutisches Konsil erfolgen.	Konsensbasierte Empfehlung  <b>Qualitätsziel</b> Möglichst bedarfsgerechte Versorgung der Schmerzen in der Akutphase zur Minderung von akuten Belastungszuständen und Vermeidung von Folgebeschwerden
<b>EN 7: Krankheitsschwere und Prognose</b>		
<b>Zähler</b>	<b>3.5:</b> Eine Prognoseabschätzung unter Nutzung des SCORTEN	Konsensbasierte Empfehlung  <b>Qualitätsziel</b>

<p>Patient*innen des Nenners, bei denen innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme sowie an Tag 3 eine Prognosabschätzung unter Nutzung des SCORTEN (severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis) durchgeführt wurde</p> <p><b>Nenner</b> Patient*innen mit akuter EN</p>	<p>(severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis) <b>soll</b> innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme sowie an Tag 3 und gegebenenfalls Tag 5 durchgeführt werden</p>	<p>Möglichst bedarfsgerechte Einschätzung der Behandlungsmaßnahmen inklusive einer gegebenenfalls notwendigen Verlegung.</p> <p>Möglichst lückenlose Erfassung der Krankheitsprognose zur Generierung wissenschaftlicher Daten</p>
---	---	--

#### EN 8: Supportive Therapie (einschließlich organspezifischer Diagnostik) - Augen

<p><b>Zähler</b> Patient*innen des Nenners, bei denen eine regelmäßige (befundabhängig alle 1-3 Tage) Untersuchung der Augenoberfläche mit Fluorescein erfolgt ist</p> <p><b>Nenner</b> Patient*innen mit akuter EN und Augenbeteiligung</p>	<p><b>4.24:</b> In der Akutphase der Erkrankung <b>soll</b> eine regelmäßige Untersuchung der Augenoberfläche mit Fluorescein erfolgen (die Untersuchungsfrequenz ist dabei befundabhängig).</p>	<p>Konsensbasierte Empfehlung</p> <p><b>Qualitätsziel</b> Möglichst regelmäßige Untersuchung der Augenoberfläche mit Fluorescein zur Gewährleistung einer bedarfsgerechten Therapie</p>
--	--	---

#### EN 9: Supportive Therapie (einschließlich organspezifischer Diagnostik) - Augen

<p><b>Zähler</b> Patient*innen des Nenners, bei denen tagsüber 1-2 stündlich konservierungsmittelfreie Benetzungsmittel angewendet wurden</p> <p><b>Nenner</b> Patient*innen mit akuter EN und Augenbeteiligung</p>	<p><b>4.25:</b> Zur Pflege der okulären Oberfläche <b>sollen</b> unabhängig vom Schweregrad tagsüber 1-2 stündlich konservierungsmittelfreie Benetzungsmittel angewendet werden.</p>	<p>Konsensbasierte Empfehlung</p> <p><b>Qualitätsziel</b> Möglichst engmaschige Versorgung mit Benetzungsmitteln zur Vermeidung schwerwiegender Folgen für das Sehvermögen</p>
---	--	--

#### EN 10: Supportive Therapie (einschließlich organspezifischer Diagnostik) - Augen

<p><b>Zähler</b> Patient*innen des Nenners, bei denen zur Nacht pflegende Augensalben angewendet wurden</p> <p><b>Nenner</b> Patient*innen mit akuter EN und Augenbeteiligung</p>	<p><b>4.25:</b> Zur Nacht <b>sollen</b> pflegende Augensalben gegeben werden.</p>	<p>Konsensbasierte Empfehlung</p> <p><b>Qualitätsziel</b> Möglichst bedarfsgerechte Versorgung mit Augensalben zur Vermeidung schwerwiegender Folgen für das Sehvermögen</p>
---	---	--

#### EN 11: Supportive Therapie (einschließlich organspezifischer Diagnostik) - Augen

<p><b>Zähler</b> Patient*innen des Nenners, bei denen eine Amnionmembran-</p>	<p><b>4.30:</b> Bei persistierenden oder großflächigen Hornhautepitheldefekten <b>soll</b></p>	<p>GRADE Gering (⊕⊕○○) bis moderat (⊕⊕⊕○)</p> <p><b>Qualitätsziel</b></p>
---	--	---

ummantelte Illigschale eingesetzt wurde oder eine Amnionmembranaufgabe erfolgte	eine Amnionmembran-ummantelten Illigschale eingesetzt werden oder eine Amnionmembranaufgabe erfolgen.	Möglichst häufiges Einsetzen einer Amnionmembran-ummantelten Illigschale oder Amnionmembranaufgabe zur Vermeidung schwerwiegender Folgen für das Sehvermögen
<b>Nenner</b> Patient*innen mit akuter EN und persistierenden oder großflächigen Hornhautepitheldefekten		

#### EN 12: Supportive Therapie (einschließlich organspezifischer Diagnostik) – Antiinfektiöse Therapie

<b>Zähler</b> Patient*innen des Nenners, bei denen keine prophylaktische Antibiotikatherapie erfolgt ist  <b>Nenner</b> Patient*innen mit akuter EN und <u>Abwesenheit</u> klinischer Zeichen einer bakteriellen Superinfektion (progrediente Rötung, zunehmende oder putride Sekretion, auffällige Dynamik der Vital- oder Entzündungsparameter, Fieber)	<b>4.42:</b> Eine prophylaktische systemische Antibiotikatherapie <b>soll</b> in Abwesenheit klinischer Zeichen einer bakteriellen Superinfektion (progrediente Rötung, zunehmende oder putride Sekretion, auffällige Dynamik der Vital- oder Entzündungsparameter, Fieber) nicht verabreicht werden.	GRADE Sehr gering (⊕○○○)  <b>Qualitätsziel</b> Möglichst geringe Anzahl von Fehl- und Überversorgung zur Vermeidung von Antibiotika-induzierten Komplikationen
---	---	---

#### EN 13: Psychotherapeutische Behandlung in der Akutphase

<b>Zähler</b> Patient*innen des Nenners, bei denen der Bedarf für eine psychologische Unterstützung spätestens zum Ende des akutstationären Aufenthalts aktiv erfragt und mittels validierter Messinstrumente erhoben wurde  <b>Nenner</b> Patient*innen mit akuter EN	<b>4.54:</b> Die Diagnostik und Behandlung von psychischen Störungen bei Patient*innen mit EN <b>soll</b> entsprechend der jeweiligen Leitlinien erfolgen.  <b>4.54:</b> In der Akutphase sollte bei der Diagnostik besonders auf die Differenzierung zwischen psychopathologischen Symptomen gegenüber körperlichen Begleiterscheinungen der Erkrankung und Belastungen durch das intensivmedizinische Umfeld geachtet werden.	Konsensbasierte Empfehlung  <b>Qualitätsziel</b> Möglichst häufige psychotherapeutische Unterstützung bedürftiger Patient*innen zur Senkung des psychischen Leidensdrucks und zur Vermeidung psychischer Folgebeschwerden
--	---	--

Anmerkung zu EN 13: Validierte Messinstrumente mit definiertem Cut-Off sind zum Beispiel

- Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-4),
- Fragebogen zur Selbstbeurteilung von depressiven Symptomen und Angstsymptomen (HADS) und

- Selbstbeurteilungsinstrument zur Diagnostik der Posttraumatischen Belastungsstörung (PCL-5).

Bei geäußertem Wunsch des/der Patient\*innen nach Unterstützung sollen bereits ein psychologisches Erstgespräch und die Bahnung einer ambulanten psychologischen Versorgung erfolgen.

#### EN 14: Allergietestung und Allergiepass

<b>Zähler</b> Patient*innen des Nenners, denen ein Allergiepass ausgestellt wurde  <b>Nenner</b> Patient*innen mit akuter EN, bei denen sich ein medikamentöser Auslöser bestimmen lässt	<b>5.2:</b> Ein Allergiepass <b>soll</b> in den Fällen ausgestellt werden, in denen sich ein medikamentöser Auslöser bestimmen lässt.	Konsensbasierte Empfehlung  <b>Qualitätsziel</b> Möglichst häufige Ausstellung eines Allergiepasses zur Vermeidung von Rezidiven
--	---	---

## 7 Limitationen der Leitlinie/Barrieren für die Implementierung

Limitationen ergaben sich insbesondere durch die mangelhafte Datenlage hinsichtlich therapeutischer Primärstudien. Aufgrund der vorgefundenen Evidenzlücken besteht innerhalb der Leitlinie ein Missverhältnis zwischen konsens- und evidenzbasierten Empfehlungen, welche sich zudem vorrangig auf Evidenz sehr geringer bis moderater Sicherheit in die berichteten Effektschätzer (bei moderatem bis sehr hohem Risiko für systematische Verzerrungen der überwiegenden Anzahl der Studien) beziehen.

Die zur Identifikation des auslösenden Agens definierten Substanzen mit hohem, moderatem oder keinem erhöhten Risiko basieren auf den Ergebnissen zweier großangelegter multinationaler Fall-Kontroll-Studien zur Risikobewertung von EN. Zudem wurden in der Literatur berichtete sowie im Rahmen des internationalen RegiSCAR-Projekts beobachtete eindeutige EN-Fälle im Zusammenhang mit neuen Medikamenten analysiert und gegebenenfalls in die entsprechenden Medikamentenliste aufgenommen. Allerdings ist dieser Analyseprozess nach 2017 nicht systematisch fortgeführt worden, so dass die Gefahr besteht, dass einzelne neue Arzneimittel mit einem Risiko für EN übersehen wurden.

Aufgrund des komplexen interdisziplinären Versorgungsbedarfs ergeben sich Barrieren für das Hinzuziehen der verschiedenen Fachrichtungen in der Akutphase. Je nach behandelnder Einrichtung kann diese nur verzögert erfolgen, sodass eine optimale Versorgung, etwa der okulären Beschwerden, nicht immer gewährleistet werden kann. Durch die ausdrückliche Empfehlung einer frühzeitigen Hinzuziehung der wichtigsten Fachrichtungen sowie deren Berücksichtigung bei der Erstellung der Qualitätsindikatoren könnte jedoch ein wirksamer Anreiz zur Umsetzung geschaffen werden. Die in der Leitlinie erarbeiteten Behandlungsvorgaben können auch im Rahmen der Etablierung zertifizierter Zentren zur Behandlung von EN als Referenzpunkte dienen.

Im Rahmen der Nachsorge ergibt sich ein weiteres Problem hinsichtlich der EN-spezifischen Fachkenntnisse der behandelnden Ärzt\*innen, da regionale Expert\*innen häufig nicht vorhanden sind. Durch eine breite Disseminierung der Leitlinieninhalte könnten jedoch die fachliche Kompetenz regionaler Behandler gefördert und mithilfe des Dokumentationszentrums schwerer Hautreaktionen

(dZh) möglicherweise Kontakte zu überregionalen Expert\*innen angebahnt und der Aufbau eines Expert\*innennetzwerkes gefördert werden.

Eine systematische Erfassung von Kosten und Nutzen der infragestehenden Behandlungsmodalitäten erfolgte nicht. Da sich für einige Modalitäten jedoch bedeutsame Unterschiede hinsichtlich ihrer Kosten-Nutzen-Bilanz ergeben, wurde innerhalb der Evidence-to-Decision-Tabellen (siehe Evidenzreport) dahingehend eine grobe Einschätzung vorgenommen. Beispielsweise ist aufgrund ihres off-label-Status eine Anwendung der immunmodulierenden Systemtherapien kritisch abzuwägen, da gegebenenfalls eine Kostenübernahme nicht erfolgt. Dieser Sachverhalt wurde in den Konsensuskonferenzen diskutiert und bei der Erstellung der Empfehlungen an gegebener Stelle berücksichtigt.

## 8 Forschungsbedarf

Im Rahmen der Evidenzaufbereitung und der inhaltlichen Diskussion ergaben sich mehrere Evidenzlücken. Um den Versorgungsstandard weiter zu optimieren und Limitationen der Leitlinie bei Aktualisierungen zu beheben, schlagen wir folgende Anknüpfungspunkte für zukünftige Forschungsaktivitäten vor:

1. Transparente/validierte diagnostische Kriterien zum Ausschluss von Differentialdiagnosen
  - Entwicklung von Schulungen/Fortbildungen zur Diagnosesicherung
2. Entwicklung von Berichtstandards für Primärstudien von Interventionen insbesondere hinsichtlich
  - Systemtherapie
  - Lokalthherapie Haut
  - Lokalthherapie Augen
  - Lokalthherapie Mund
  - Lokalthherapie Genitale
  - Psychotherapie

➔ Bericht möglichst auf Patient\*innenebene, sonst in Form von disaggregierten Daten:

  - Kein gemeinsamer Bericht von EN und Differentialdiagnosen
  - Bericht von Endpunkten (beispielsweise Letalität, Reepithelisierungszeit) für jede Interventionsgruppe
  - Erhaltene Ko-interventionen
  - Dosis/Dauer erhaltener (Ko-)Interventionen
  - Beginn der Reaktion/Beginn der Therapie
  - Schweregrad für jede Interventionsgruppe
3. Bündelung von Ressourcen durch multizentrische, prospektive, vergleichende (Therapie-)Studien
4. Durchführung von Studien zur Erfassung von Beeinträchtigung der Lebensqualität und Langzeitfolgen
  - Studien mit langer Nachverfolgungszeit > 5 Jahre
  - Qualitative Studien zur Abbildung nicht erfasster Bedürfnisse, zum Beispiel direkte Beobachtung der (Akut-)Versorgung durch qualitativ Forschende (ethnographische Begleitung)



5. Zusammenarbeit auf europäischer/internationaler Ebene zur Entwicklung von Versorgungsstandards/Leitlinien
6. Standardisierung und überregionale Koordination der Sammlung von biologischen Proben (Gewebe, Blut, Blasenflüssigkeit) und deren Analyse
  - Identifikation/Klärung des Pathomechanismus
  - HLA-Assoziationen
7. Durchführung weiterer Fall-Kontroll Studien und systematische Erstellung validierter Risikoprofile von Wirkstoffen

## 9 Informationen zu dieser Leitlinie

### 9.1 PROJEKTDATEN

Tabelle 9.1: Projektdaten – Übersicht.

Titel der Leitlinie:	Diagnostik und Therapie der Epidermalen Nekrolyse (Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse)
Art der Anmeldung:	<input checked="" type="checkbox"/> neue Leitlinie <input type="checkbox"/> Upgrade oder <input type="checkbox"/> Update von AWMF-Register-Nr.: .....
Geplante Klasse:	<input type="checkbox"/> S1 <input type="checkbox"/> S2e <input type="checkbox"/> S2k <input checked="" type="checkbox"/> S3
Gründe für die Themenwahl:	Beim Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und bei der Toxisch epidermalen Nekrolyse (TEN), die aufgrund von gleicher Pathogenese und Ätiologie als Epidermale Nekrolyse (EN) zusammengefaßt werden, handelt es sich um eine akute, schwere Überempfindlichkeitsreaktion. EN geht mit einer Ablösung der Haut und Schleimhäute sowie einer Letalität von 20-50 % einher und wird üblicherweise durch Medikamente oder Infektionen verursacht. Trotz der Schwere der Erkrankung und der Notwendigkeit eines strukturierten interdisziplinären Behandlungskonzeptes steht in Deutschland keine Leitlinie für EN zur Verfügung.
Zielorientierung der Leitlinie:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduktion von Morbidität und Letalität von Epidermaler Nekrolyse (EN) durch Verbesserung von Diagnostik, Therapie und Anschlussversorgung entsprechend der Empfehlungen der Leitlinie.</li> <li>• Identifikation von weiterem Forschungsbedarf und Werkzeugen zur Messung der Qualität der Versorgung.</li> </ul>
Anmeldung (Person):	Prof. Dr. med. Alexander Nast
Anmeldende Fachgesellschaft(en):	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
Beteiligung weiterer AWMF-Fachgesellschaften:	Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen e.V. (DGPRÄC) Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI) Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG) Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI) Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie e.V. (DGKCH) Deutsche Gesellschaft für Medizinische Psychologie (DGMP) Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft e.V. (DGP) Deutsche Gesellschaft für Physikalische und Rehabilitative Medizin e.V. (DGPRM) Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU)

	Deutsche Gesellschaft für Verbrennungsmedizin e.V. (DGV) Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) Deutsche Schmerzgesellschaft e.V. Deutschsprachige Gesellschaft für Psychotraumatologie e.V. (DeGPT)
Beteiligung weiterer Fachgesellschaften oder Organisationen:	Berufsverband der Deutschen Dermatologen e.V., BVDD
Ansprechpartner (Leitliniensekretariat):	Martin Dittmann
Leitlinienkoordination (Name):	Ruben Heuer, Prof. Dr. Alexander Nast (methodische Koordination) Dr. Maren Paulmann, Prof. Dr. Maja Mockenhaupt (inhaltliche Koordination)
Versorgungsbereich	ambulant, stationär Diagnostik, Therapie, Rehabilitation primärärztliche Versorgung, spezialärztliche Versorgung
Patient*innenzielgruppe	Erwachsene, Kinder-/Jugendliche Patient*innen mit V.a. EN oder bestätigter Diagnose einer EN aller Altersgruppen
Adressaten der Leitlinie (Anwenderzielgruppe):	An der Diagnostik und Therapie von Patient*innen mit EN beteiligten ärztliche und nicht-ärztliche Gesundheitsdienstleister*innen aus den Fachgebieten Dermatologie, Allgemeinmedizin, Intensiv- und Verbrennungsmedizin, Augenheilkunde, Gynäkologie, Urologie, HNO, Schmerztherapie, Psychotraumatologie, Pflege, Ernährungsmedizin, Mikrobiologie, Hygiene, Plastische und Rekonstruktive Chirurgie, Kinderchirurgie, Chirurgie und Rehabilitation. Des weiteren Patient*innen und gegebenenfalls deren Eltern/Angehörige.
Methodik (Art der <i>evidence</i> -Basierung, Art der Konsensusfindung):	Die Leitlinienentwicklung erfolgte nach den Vorgaben des AWMF-Regelwerks zur Erstellung evidenz- und konsensbasierter S3-Leitlinien unter Einsatz der GRADE Methodik.
Ergänzende Informationen zum Projekt (vorhanden ja/nein, wenn ja: wo?):	Es ist keine national organisierte Patient*innenorganisation vorhanden. Es erfolgte eine Ermittlung der Patient*innenperspektive über eine Fokusgruppe und Einzelinterviews mit ehemaligen Betroffenen und ihren Angehörigen. Zusätzlich wurden Patientenvertreter*innen direkt eingebunden.

Die von der Deutschen Gesellschaft für Physikalische und Rehabilitative Medizin (DGPRM) mandatierte Person beteiligte sich nicht an der Leitlinienentwicklung. Zusätzlich wurden auch die Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin (DEGAM), die Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH), die deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM), die Deutsche Gesellschaft für Immunologie (DGfI), die Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e.V. (DGHM) und die Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. (DGHNO-KHC) um ihre Beteiligung gebeten. Die angefragten Fachgesellschaften lehnten eine Teilnahme jedoch ab.

Tabelle 9.2 zeigt eine Übersicht über die an der Entwicklung der vorliegenden Leitlinie Beteiligten einschließlich der Rolle in der Leitlinienentwicklung, der benennenden Fachgesellschaft und der Fachrichtung beziehungsweise Institution. Interessenerklärungen der Leitlinienmitglieder sind in Tabelle 12.5 dargestellt.

Tabelle 9.2: Mitglieder der Expert\*innenkommission und Methodengruppe.

Vertretung (Name)	Institut und Ort	Fachgesellschaft
<b>Expert*innenkommission</b>		
Prof. Dr. Thorsten Anneck*	Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Klinikum Köln-Merheim	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI)
Prof. Dr. Björn Behr*	Universitätsklinik Plastische Chirurgie und Handchirurgie, Schwerbrandverletzentzentrum, Sarkomzentrum, BG Universitätsklinikum Bergmannsheil Bochum	Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC)

PD Dr. Dr. Katharina Boch (stellv.)*	Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
PD Dr. Anja M. Boos*	Klinik für Plastische Chirurgie, Hand- und Verbrennungschirurgie, Uniklinik RWTH Aachen	Deutsche Gesellschaft für Verbrennungsmedizin (DGV)
Prof. Dr. Knut Brockow (stellv.)*	Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, Technische Universität München	Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI)
Prof. Dr. Lars E. French*	Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Ludwig- Maximilians-Universität München	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
PD Dr. Jochen Gille*	Klinik für Anästhesiologie, Intensiv- und Schmerztherapie, Klinikum St. Georg Leipzig	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI)
Verena Gundlach*	Herzzentrum Niederrhein – Klinik für Herzchirurgie und herznahe Gefäßchirurgie, Helios Klinikum Krefeld	Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft (DGP)
Dr. Bernd Hartmann (stellv.)*	Zentrum für Schwerbrandverletzte mit Plastischer Chirurgie, BG Klinikum Unfallkrankenhaus Berlin	Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC)
Prof. Dr. Peter Höger*	Abt. Pädiatrische Dermatologie/Allergologie, Kath. Kinderkrankenhaus Wilhelmstift Hamburg	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)
Prof. Dr. Silke C. Hofmann*	Zentrum für Dermatologie, Allergologie und Dermatochirurgie, Helios Universitätsklinikum Wuppertal, Universität Witten/Herdecke	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
Dr. Tobias Klein (stellv.)*	Klinik für Kinder- und Jugendchirurgie und Kinderurologie, Kinderkrankenhaus Amsterdamer Straße, Kliniken der Stadt Köln	Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie (DGKCH)
Prof. Dr. Marcus Lehnhardt*	Universitätsklinik Plastische Chirurgie und Handchirurgie, Schwerbrandverletztzentrum, Sarkomzentrum, BG Universitätsklinikum Bergmannsheil Bochum	Deutsche Gesellschaft für Verbrennungsmedizin (DGV)
Dr. Yvonne Liß (stellv.)*	Praxis Dr. Jana Filser, Mannheim	-
Prof. Dr. Philip Maier*	Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)
Prof. Dr. Dr. Philipp Mandel*	Klinik für Urologie, Universitätsklinikum Frankfurt	Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
Dr. Nikos Marathovouniotis*	Klinik für Kinder- und Jugendchirurgie und Kinderurologie, Kinderkrankenhaus Amsterdamer Straße, Kliniken der Stadt Köln	Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie (DGKCH)
Prof. Dr. Hans Mittelviehhaus (stellv.)*	Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)
Prof. Dr. Maja Mockenhaupt*	Klinik für Dermatologie und Venerologie, Dokumentationszentrum schwerer Hautreaktionen (dZh), Universitätsklinikum Freiburg	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
Prof. Dr. Uwe Pleyer*	Klinik für Augenheilkunde, Charité - Universitätsmedizin Berlin	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)
Prof. Dr. Katharina Rall*	Universitäts-Frauenklinik, Universitätsklinikum Tübingen	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
Prof. Dr. Siegbert Rieg*	Klinik für Innere Medizin II – Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Freiburg	Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)
Prof. Dr. Heike Rittner*	Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie, Zentrum für interdisziplinäre Schmerzmedizin, Universitätsklinikum Würzburg	Deutsche Schmerzgesellschaft e.V.
Dr. Frank Sander*	Zentrum für Schwerbrandverletzte mit Plastischer Chirurgie, BG Klinikum Unfallkrankenhaus Berlin	Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC)

Stefan Schnitzler (stellv.)*	Klinik für Operative Intensivmedizin und Intermediate Care, Uniklinik RWTH Aachen	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI)
Dr. Christina Schut*	Institut für Medizinische Psychologie, Justus-Liebig-Universität Gießen	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
Dr. Annette Stolle*	Forschungsbereich, BG Klinik Ludwigshafen	Deutschesprachige Gesellschaft für Psychotraumatologie (DeGPT)
Dr. Artem Vorobyev*	Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck	Berufsverband der deutschen Dermatologen (BVDD)
Prof. Dr. Bettina Wedi*	Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Medizinische Hochschule Hannover	Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI)
Prof. Dr. Johannes Weiss (stellv.)*	Universitätsklinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum Ulm	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
Prof. Dr. Mirjana Ziemer*	Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Leipzig	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
<b>Patient*innenvertretung</b>		
Finnja Marlok*	Untermünkheim	
Maximilian Zepp*	Kaiserslautern	
<b>Methodiker*innen</b>		
Prof. Dr. Alexander Nast (methodischer Koordinator)	Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Division of Evidence-Based Medicine (dEBM), Charité – Universitätsmedizin Berlin	-
Ruben Heuer (methodische Begleitung)	Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Division of Evidence-Based Medicine (dEBM), Charité – Universitätsmedizin Berlin	-
Dr. Maren Paulmann (methodische Begleitung)	Klinik für Dermatologie und Venerologie, Dokumentationszentrum schwerer Hautreaktionen (dZh), Universitätsklinikum Freiburg	-
Dr. medic. Marie Anne Pradeau (methodische Begleitung)	Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin	-
Dr. Maria Kinberger (methodische Begleitung)	Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Division of Evidence-Based Medicine (dEBM), Charité – Universitätsmedizin Berlin	-
* stimmberechtigt		

## 9.2 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 patient\*innenrelevanter 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 hinsichtlich der Art der Durchführung von Interventionen, zu berücksichtigender Kontraindikationen, Arzneimittelinteraktionen etc. sowie hinsichtlich der Zulassungs- und Erstattungssituation vollständig und aktuell sind.

### **9.3 ERGÄNZENDE DOKUMENTE**

- Leitlinienreport
- Evidenzbericht
- PowerPoint-Slideset zur Leitlinienimplementierung

Alle Dokumente finden Sie in aktueller Version auf dem Internetportal der AWMF.

### **9.4 GELTUNGSBEREICH, ANWENDERZIELGRUPPE UND ZIELE DER LEITLINIE**

Die Empfehlungen der S3-Leitlinie gelten für alle Patient\*innen mit Verdacht auf oder bestätigter Diagnose von EN aller Altersgruppen.

Die Leitlinie richtet sich an ärztliche und nicht-ärztliche Gesundheitsdienstleister\*innen aus den Fachgebieten Dermatologie, Allgemeinmedizin, Intensiv- und Verbrennungsmedizin, Augenheilkunde, Gynäkologie, Urologie, HNO, Schmerztherapie, Psychotraumatologie, Pflege, Ernährungsmedizin, Mikrobiologie, Hygiene, Plastische und Rekonstruktive Chirurgie, Kinderchirurgie, Chirurgie und Rehabilitation, die an Diagnostik und Therapie von Patient\*innen mit EN beteiligt sind. Des Weiteren adressiert sie Patient\*innen und gegebenenfalls deren Eltern/Angehörige.

Darüber hinaus soll die Leitlinie Kostenträgern und politischen Entscheidungsträgern zur Orientierung dienen.

Ziel der Leitlinie ist die Reduktion der Morbidität und Letalität von EN durch eine verbesserte Diagnostik, Therapie und Anschlussversorgung entsprechend der Empfehlungen der Leitlinie. Ferner sollen weiterer Forschungsbedarf und Werkzeuge zur Messung der Qualität der Versorgung identifiziert werden.

### **9.5 BETEILIGUNG VON INTERESSENGRUPPEN**

Im Rahmen der Stellung des Förderantrags wurden die zu beteiligenden Fachgesellschaften seitens der Steuergruppe mit dem Ziel einer Abdeckung sämtlicher versorgungsrelevanter Fachgruppen ausgewählt. Die ärztlichen und nicht-ärztlichen Vertreter wurden im Anschluss durch die ausgewählten Fachgesellschaften nominiert.

Eine Beteiligung bestehender Patient\*innenorganisationen wurde angestrebt. Da jedoch keine solche Organisation für EN in Deutschland existiert, wurden Betroffene und deren Angehörige in teilstrukturierten Interviews und im Rahmen einer Fokusgruppendifkussion systematisch hinsichtlich ihrer Erfahrungen mit der medizinischen Versorgung befragt. Die mithilfe einer qualitativen Analyse methode ausgewerteten Daten flossen direkt in thematisch relevante Kapitel der Leitlinie ein. Zusätzlich konnten aus der Gruppe der Befragten zwei Patientenvertreter\*innen gewonnen und aktiv über den gesamten Entstehungszeitraum an der Erstellung der Leitlinie beteiligt werden.

### **9.6 FINANZIERUNG**

Das Leitliniengremium arbeitete ehrenamtlich. Die Entwicklung der Leitlinie wurde vom Innovationsausschuss beim Gemeinsamen Bundesausschuss finanziert. Es erfolgte keine Beeinflussung der Leitlinieninhalte.

### **9.7 UMGANG MIT INTERESSENKONFLIKTEN**

Interessenkonflikte von allen an der Leitlinienentwicklung Beteiligten wurden über ein Online-Portal/AWMF-Formular erhoben. Eine Evaluation der Interessen hinsichtlich des Vorliegens von Interessenkonflikten erfolgte durch Prof. Dr. Alexander Nast nach den Vorgaben der AWMF. Prof. Dr. Nast und Ruben Heuer, MA, wurden durch den stellvertretenden Leiter der Kommission für Qualitätssicherung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft Prof. Dr. Tobias Weberschock bewertet. Eine vollständige Darstellung der Interessenkonflikte mit Themenbezug zur Leitlinie und der Bewertungen findet sich im Anhang.

Folgende Kriterien wurden zur Bewertung herangezogen:

- Kein: Keine Interessen, die als Interessenkonflikt bewertet wurden, d.h. es liegen keinerlei Sachverhalte vor oder diese haben keinen thematischen Bezug zur Leitlinie à Konsequenz: keine Einschränkungen
- Gering: Persönliche Honorare (Advisory-Tätigkeit oder Vortragshonorare)  $\leq 1.500$  €/Jahr (im Durchschnitt), Drittmittel für die Klinik/Institution unabhängig von der Höhe von Firmen mit Themenbezug zur Leitlinie à Konsequenz: kein federführendes Verfassen betreffender Kapitel
- Moderat: Persönliche Honorare (Advisory-Tätigkeit oder Vortragshonorare)  $\leq 15.000$  €/Jahr (im Durchschnitt) von Firmen mit Themenbezug zur Leitlinie, persönliche Honorare  $> 1.500$  €/Jahr (im Durchschnitt) von Firmen mit Themenbezug zur Leitlinie à Konsequenz: Enthaltung bei betreffenden Abstimmungen, kein federführendes Verfassen betreffender Kapitel
- Hoch: Persönliche Honorare (Advisory-Tätigkeit oder Vortragshonorare)  $> 15.000$  €/Jahr (im Durchschnitt) von Firmen mit Themenbezug zur Leitlinie, Eigentümerinteressen unabhängig von der Höhe von Firmen mit Themenbezug zur Leitlinie à Konsequenz: Ausschluss von Beratungen

## 10 Methodik

Für eine ausgiebige Beschreibung der Methodik sei auf den Leitlinienreport (online Supplement sowie auf [www.awmf.org](http://www.awmf.org)) verwiesen.

## 11 Referenzen

1. Kaminski-Hartenthaler A, Meerpohl JJ, Gartlehner G, Kien C, Langer G, Wipplinger J, Schunemann HJ. [GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations]. Z Evid Fortbild Qual Gesundheitsw. 2014; 108: 413-20.
2. Lyell A. Toxic epidermal necrolysis (the scalded skin syndrome): a reappraisal. Br J Dermatol. 1979; 100: 69-86.
3. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. N Engl J Med. 1994; 331: 1272-85.

4. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol.* 1993; 129: 92-6.
5. Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Correia O, Schröder W, Roujeau J-C, International SCAR-Study Group. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study. *Arch Dermatol.* 2002; 138: 1019-24.
6. Grünwald P, Mockenhaupt M, Panzer R, Emmert S. Erythema exsudativum multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse – Diagnostik und Therapie. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2020; 18: 547-53.
7. Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: Part I. Introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology, and immunopathogenesis. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 69: 173 e1-13; quiz 85-6.
8. Paul C, Wolkenstein P, Adle H, Wechsler J, Garchon HJ, Revuz J, Roujeau JC. Apoptosis as a mechanism of keratinocyte death in toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol.* 1996; 134: 710-4.
9. Nassif A, Bensussan A, Dorothee G, Mami-Chouaib F, Bachot N, Bagot M, Boumsell L, Roujeau JC. Drug specific cytotoxic T-cells in the skin lesions of a patient with toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2002; 118: 728-33.
10. Nassif A, Bensussan A, Boumsell L, Deniaud A, Moslehi H, Wolkenstein P, Bagot M, Roujeau JC. Toxic epidermal necrolysis: effector cells are drug-specific cytotoxic T cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 114: 1209-15.
11. Miyauchi H, Hosokawa H, Akaeda T, Iba H, Asada Y. T-cell subsets in drug-induced toxic epidermal necrolysis. Possible pathogenic mechanism induced by CD8-positive T cells. *Arch Dermatol.* 1991; 127: 851-5.
12. Caproni M, Torchia D, Schincaglia E, Volpi W, Frezzolini A, Schena D, Marzano A, Quaglino P, De Simone C, Parodi A, Barletta E, Fabbri P. The CD40/CD40 ligand system is expressed in the cutaneous lesions of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis spectrum. *Br J Dermatol.* 2006; 154: 319-24.
13. Saito N, Yoshioka N, Abe R, Qiao H, Fujita Y, Hoshina D, Suto A, Kase S, Kitaichi N, Ozaki M, Shimizu H. Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis mouse model generated by using PBMCs and the skin of patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131: 434-41 e1-9.
14. Roujeau JC. Immune mechanisms in drug allergy. *Allergol Int.* 2006; 55: 27-33.
15. Le Cleach L, Delaire S, Boumsell L, Bagot M, Bourgault-Villada I, Bensussan A, Roujeau JC. Blister fluid T lymphocytes during toxic epidermal necrolysis are functional cytotoxic cells which express human natural killer (NK) inhibitory receptors. *Clin Exp Immunol.* 2000; 119: 225-30.
16. Friedmann PS, Strickland I, Pirmohamed M, Park BK. Investigation of mechanisms in toxic epidermal necrolysis induced by carbamazepine. *Arch Dermatol.* 1994; 130: 598-604.
17. Villada G, Roujeau JC, Clerici T, Bourgault I, Revuz J. Immunopathology of toxic epidermal necrolysis. Keratinocytes, HLA-DR expression, Langerhans cells, and mononuclear cells: an immunopathologic study of five cases. *Arch Dermatol.* 1992; 128: 50-3.
18. Heng MC, Allen SG. Efficacy of cyclophosphamide in toxic epidermal necrolysis. Clinical and pathophysiologic aspects. *J Am Acad Dermatol.* 1991; 25: 778-86.
19. Correia O, Delgado L, Ramos JP, Resende C, Torrinha JA. Cutaneous T-cell recruitment in toxic epidermal necrolysis. Further evidence of CD8+ lymphocyte involvement. *Arch Dermatol.* 1993; 129: 466-8.
20. Chung WH, Hung SI, Yang JY, Su SC, Huang SP, Wei CY, Chin SW, Chiou CC, Chu SC, Ho HC, Yang CH, Lu CF, Wu JY, Liao YD, Chen YT. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med.* 2008; 14: 1343-50.
21. Nassif A, Moslehi H, Le Gouvello S, Bagot M, Lyonnet L, Michel L, Boumsell L, Bensussan A, Roujeau JC. Evaluation of the potential role of cytokines in toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2004; 123: 850-5.



22. Krensky AM, Clayberger C. Biology and clinical relevance of granulysin. *Tissue Antigens*. 2009; 73: 193-8.
23. Abe R, Yoshioka N, Murata J, Fujita Y, Shimizu H. Granulysin as a marker for early diagnosis of the Stevens-Johnson syndrome. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 514-5.
24. Heng YK, Lee HY, Roujeau JC. Epidermal necrolysis: 60 years of errors and advances. *Br J Dermatol*. 2015; 173: 1250-4.
25. Viard I, Wehrli P, Bullani R, Schneider P, Holler N, Salomon D, Hunziker T, Saurat JH, Tschopp J, French LE. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science*. 1998; 282: 490-3.
26. Wehrli P, Viard I, Bullani R, Tschopp J, French LE. Death receptors in cutaneous biology and disease. *J Invest Dermatol*. 2000; 115: 141-8.
27. Ito K, Hara H, Okada T, Shimojima H, Suzuki H. Toxic epidermal necrolysis treated with low-dose intravenous immunoglobulin: immunohistochemical study of Fas and Fas-ligand expression. *Clin Exp Dermatol*. 2004; 29: 679-80.
28. Viard-Leveugle I, Bullani RR, Meda P, Micheau O, Limat A, Saurat JH, Tschopp J, French LE. Intracellular localization of keratinocyte Fas ligand explains lack of cytolytic activity under physiological conditions. *J Biol Chem*. 2003; 278: 16183-8.
29. Caproni M, Antiga E, Parodi A, Schena D, Marzano A, Quaglino P, De Simone C, La Placa M, Volpi W, Del Bianco E, Fabbri P. Elevated circulating CD40 ligand in patients with erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis spectrum. *Br J Dermatol*. 2006; 154: 1006-7.
30. Caproni M, Torchia D, Schincaglia E, Volpi W, Frezzolini A, Schena D, Marzano A, Quaglino P, De Simone C, Parodi A, Barletta E, Fabbri P. Expression of cytokines and chemokine receptors in the cutaneous lesions of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol*. 2006; 155: 722-8.
31. Viard-Leveugle I, Gaide O, Jankovic D, Feldmeyer L, Kerl K, Pickard C, Roques S, Friedmann PS, Contassot E, French LE. TNF-alpha and IFN-gamma are potential inducers of Fas-mediated keratinocyte apoptosis through activation of inducible nitric oxide synthase in toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol*. 2013; 133: 489-98.
32. Khalili B, Bahna SL. Pathogenesis and recent therapeutic trends in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006; 97: 272-80; quiz 81-3, 320.
33. Su SC, Mockenhaupt M, Wolkenstein P, Dunant A, Le Gouvello S, Chen CB, Chosidow O, Valeyrie-Allanore L, Bellon T, Sekula P, Wang CW, Schumacher M, Kardaun SH, Hung SI, Roujeau JC, Chung WH. Interleukin-15 Is Associated with Severity and Mortality in Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. *J Invest Dermatol*. 2017; 137: 1065-73.
34. Gibson A, Ogehe M, Pirmohamed M. Genetic and nongenetic factors that may predispose individuals to allergic drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018; 18: 325-32.
35. White KD, Abe R, Ardern-Jones M, Beachkofsky T, Bouchard C, Carleton B, Chodosh J, Cibotti R, Davis R, Denny JC, Dodiuk-Gad RP, Ergen EN, Goldman JL, Holmes JH, Hung SI, Lacouture ME, Lehloenya RJ, Mallal S, Manolio TA, Micheletti RG, Mitchell CM, Mockenhaupt M, Ostrov DA, Pavlos R, Pirmohamed M, Pope E, Redwood A, Rosenbach M, Rosenblum MD, Roujeau JC, Saavedra AP, Saeed HN, Struwing JP, Sueki H, Sukasem C, Sung C, Trubiano JA, Weintraub J, Wheatley LM, Williams KB, Worley B, Chung WH, Shear NH, Phillips EJ. SJS/TEN 2017: Building Multidisciplinary Networks to Drive Science and Translation. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018; 6: 38-69.
36. Chung WH, Hung SI, Chen YT. Human leukocyte antigens and drug hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007; 7: 317-23.
37. Chung WH, Hung SI, Hong HS, Hsieh MS, Yang LC, Ho HC, Wu JY, Chen YT. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature*. 2004; 428: 486.
38. Khor AH, Lim KS, Tan CT, Wong SM, Ng CC. HLA-B\*15:02 association with carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in an Indian population: a pooled-data analysis and meta-analysis. *Epilepsia*. 2014; 55: e120-4.

39. Lonjou C, Thomas L, Borot N, Ledger N, de Toma C, LeLouet H, Graf E, Schumacher M, Hovnanian A, Mockenhaupt M, Roujeau JC, RegiSCAR-Study Group. A marker for Stevens-Johnson syndrome ...: ethnicity matters. *Pharmacogenomics J.* 2006; 6: 265-8.
40. Mockenhaupt M, Wang CW, Hung SI, Sekula P, Schmidt AH, Pan RY, Chen CB, Dunant A, Gouvello SL, Schumacher M, Valeyrie-Allanore L, Bellon T, Kardaun SH, Jan YS, Chung WH, Roujeau JC, Regi Sg. HLA-B\*57:01 confers genetic susceptibility to carbamazepine-induced SJS/TEN in Europeans. *Allergy.* 2019; 74: 2227-30.
41. Hung SI, Chung WH, Liou LB, Chu CC, Lin M, Huang HP, Lin YL, Lan JL, Yang LC, Hong HS, Chen MJ, Lai PC, Wu MS, Chu CY, Wang KH, Chen CH, Fann CS, Wu JY, Chen YT. HLA-B\*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005; 102: 4134-9.
42. Lonjou C, Borot N, Sekula P, Ledger N, Thomas L, Halevy S, Naldi L, Bouwes-Bavinck JN, Sidoroff A, de Toma C, Schumacher M, Roujeau JC, Hovnanian A, Mockenhaupt M, Regi-SCAR Study Group. A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. *Pharmacogenet Genomics.* 2008; 18: 99-107.
43. Gunathilake KM, Wettasinghe KT, Dissanayake VH. A study of HLA-B \*15:02 in a Sri Lankan population: Implications for pharmacogenomic testing. *Hum Immunol.* 2016; 77: 429-31.
44. Chang B-L, Liu J-R, Chang S-H, See L-C. Impact on carbamazepine usage and cutaneous adverse reactions before and after the reimbursement of HLA-B\*1502 genotyping in Taiwan, 2000-2017: A nationwide longitudinal study. *Epilepsia.* 2023.
45. Chen Z, Liew D, Kwan P. Effects of a HLA-B\*15:02 screening policy on antiepileptic drug use and severe skin reactions. *Neurology.* 2014; 83: 2077-84.
46. Mockenhaupt M, Roujeau J-C. Epidermal Necrolysis (Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis). In: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, Orringer JS: Fitzpatrick's Dermatology, 9e. New York, NY: McGraw-Hill Education, 2019.
47. Roujeau JC. The spectrum of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a clinical classification. *J Invest Dermatol.* 1994; 102: 28S-30S.
48. Salopek T. Nikolsky's sign: is it 'dry' or is it 'wet'? *Br J Dermatol.* 1997; 136: 762-67.
49. Paulmann M, Mockenhaupt M. Schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen: Klinik, Diagnostik, Ätiologie und Therapie. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015; 13: 625-45.
50. Mockenhaupt M. Severe cutaneous adverse drug reactions. In: Burgdorf WHC PG, Wolff HH, Landthaler M: Braun-Falco's Dermatology: Heidelberg: Springer, 2009.
51. Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JNB, Vaillant L, Roujeau JC. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)—a clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol.* 2001; 28: 113-19.
52. Mockenhaupt M, Idzko M, Grosber M, Schöpf E, Norgauer J. Epidemiology of staphylococcal scalded skin syndrome in Germany. *J Invest Dermatol.* 2005; 124: 700-3.
53. Ziemer M, Mockenhaupt M. Severe Drug-Induced Skin Reactions: Clinical Pattern, Diagnostics and Therapy. In: Uday K: Skin Biopsy. Rijeka: IntechOpen, 2011: Ch. 6.
54. Kechichian E, Ingen-Housz-Oro S, Sbidian E, Hemery F, Bernier C, Fite C, Delaunay J, Staumont-Salle D, Toukal F, Dupin N, Abasq C, Samimi M, Picard C, Hebert V, Prost C, Monfort JB, Milpied B, Wolkenstein P, Chosidow O. A large epidemiological study of erythema multiforme in France, with emphasis on treatment choices. *Br J Dermatol.* 2018; 179: 1009-11.
55. Roujeau J-C, Mockenhaupt M. Erythema Multiforme. In: Kang S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, Orringer JS: Fitzpatrick's Dermatology, 9e. New York, NY: McGraw-Hill Education, 2019.
56. Plewig G, Ruzicka T, Kaufmann R, Hertl M. Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie. Springer-Verlag, 2018.
57. Brockow K, Arden-Jones MR, Mockenhaupt M, Aberer W, Barbaud A, Caubet JC, Spiewak R, Torres MJ, Mortz CG. EAACI position paper on how to classify cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. *Allergy.* 2019; 74: 14-27.
58. Paulmann M, Mockenhaupt M. Schwere Hautreaktionen: klinisches Bild, Epidemiologie, Ätiologie, Pathogenese und Therapie. *Allergo Journal Int.* 2019; 28: 16-34.

59. Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, Halevy S, Bouwes Bavinck JN, Naldi L, Mockenhaupt M, Fagot JP, Roujeau JC. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)-results of a multinational case-control study (EuroSCAR). *Br J Dermatol*. 2007; 157: 989-96.
60. Halevy S, Kardaun SH, Davidovici B, Wechsler J, EuroSCAR, RegiSCAR. The spectrum of histopathological features in acute generalized exanthematous pustulosis: a study of 102 cases. *Br J Dermatol*. 2010; 163: 1245-52.
61. Peermohamed S, Haber RM. Acute generalized exanthematous pustulosis simulating toxic epidermal necrolysis: a case report and review of the literature. *Arch Dermatol*. 2011; 147: 697-701.
62. Ziemer M, Fries V, Paulmann M, Mockenhaupt M. Epidermale Nekrolyse im Zusammenhang mit immunonkologischen Medikamenten, Kinaseinhibitoren sowie Biologika. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2022; 20: 777-87.
63. Antiga E, Bech R, Maglie R, Genovese G, Borradori L, Bockle B, Caproni M, Caux F, Chandran NS, Corra A, D'Amore F, Daneshpazhooh M, De D, Didona D, Dmochowski M, Drenovska K, Ehrchen J, Feliciani C, Goebeler M, Groves R, Gunther C, Handa S, Hofmann SC, Horvath B, Ioannidis D, Jedlickova H, Kowalewski C, Kridin K, Joly P, Lim YL, Marinovic B, Maverakis E, Meijer J, Patsatsi A, Pincelli C, Prost C, Setterfield J, Sprecher E, Skiljevic D, Tasanen K, Uzun S, Van Beek N, Vassileva S, Vorobyev A, Vujic I, Wang G, Wang M, Wozniak K, Yayli S, Zambruno G, Hashimoto T, Schmidt E, Mascaro JM, Jr., Marzano AV. S2k guidelines on the management of paraneoplastic pemphigus/paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023; 37: 1118-34.
64. Joly P, Horvath B, Patsatsi A, Uzun S, Bech R, Beissert S, Bergman R, Bernard P, Borradori L, Caproni M, Caux F, Cianchini G, Daneshpazhooh M, De D, Dmochowski M, Drenovska K, Ehrchen J, Feliciani C, Goebeler M, Groves R, Guenther C, Hofmann S, Ioannides D, Kowalewski C, Ludwig R, Lim YL, Marinovic B, Marzano AV, Mascaro JM, Jr., Mimouni D, Murrell DF, Pincelli C, Squarcioni CP, Sardy M, Setterfield J, Sprecher E, Vassileva S, Wozniak K, Yayli S, Zambruno G, Zillikens D, Hertl M, Schmidt E. Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the european academy of dermatology and venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 34: 1900-13.
65. Ziemer M, Kardaun SH, Liss Y, Mockenhaupt M. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in patients with lupus erythematosus: a descriptive study of 17 cases from a national registry and review of the literature. *Br J Dermatol*. 2012; 166: 575-600.
66. Hung YT, Chen YW, Huang Y, Lin YJ, Chen CB, Chung WH. Acute graft-versus-host disease presenting as Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2023; 88: 792-801.
67. Bologna JL, Cooper DL, Glusac EJ. Toxic erythema of chemotherapy: a useful clinical term. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 59: 524-9.
68. Sibaud V. [Toxic erythema of chemotherapy]. *Ann Dermatol Venereol*. 2015; 142: 81-4.
69. Maverakis E, Wang EA, Shinkai K, Mahasirimongkol S, Margolis DJ, Avigan M, Chung WH, Goldman J, La Grenade L, Pirmohamed M, Shear NH, Tassaeeyakul W, Hoetzenecker W, Klaewsongkram J, Rerkpattanapipat T, Manuyakorn W, Yasuda SU, Sharon VR, Sukhov A, Micheletti R, Struwing J, French LE, Cheng MY. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis Standard Reporting and Evaluation Guidelines: Results of a National Institutes of Health Working Group. *JAMA Dermatol*. 2017; 153: 587-92.
70. Creamer D, Walsh SA, Dziewulski P, Exton LS, Lee HY, Dart JKG, Setterfield J, Bunker CB, Ardern-Jones MR, Watson KMT, Wong GAE, Philippidou M, Vercueil A, Martin RV, Williams G, Shah M, Brown D, Williams P, Mohd Mustapa MF, Smith CH. UK guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2016; 69: 736-41.
71. Levi N, Bastuji-Garin S, Mockenhaupt M, Roujeau JC, Flahault A, Kelly JP, Martin E, Kaufman DW, Maisson P. Medications as risk factors of stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: A pooled analysis. *Pediatrics*. 2009; 123(2): e297-e304.

72. Krüger D, Paulmann, M., Mockenhaupt, M. Stevens-Johnson-Syndrom/Toxisch epidermale Nekrolyse im Kindes- und Jugendalter: Häufigkeit, Ausprägung und Auslöser. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2019; 17: 69-70.
73. Guillaume JC, Roujeau JC, Revuz J, Penso D, Touraine R. The culprit drugs in 87 cases of toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome). *Arch Dermatol.* 1987; 123: 1166-70.
74. Correia O, Chosidow O, Saiag P, Bastuji-Garin S, Revuz J, Roujeau JC. Evolving pattern of drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Dermatology.* 1993; 186: 32-7.
75. Roujeau JC, Guillaume JC, Fabre JP, Penso D, Flechet ML, Girre JP. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). Incidence and drug etiology in France, 1981-1985. *Arch Dermatol.* 1990; 126: 37-42.
76. Schöpf E, Stühmer A, Rzany B, Victor N, Zentgraf R, Kapp JF. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. An epidemiologic study from West Germany. *Arch Dermatol.* 1991; 127: 839-42.
77. Kubo H, Irie A, Inagaki F, Hoshi M. Melibiosylceramide as the sole ceramide dihexoside from the eggs of the sea urchin, *Anthocidaris crassispina*. *J Biochem.* 1988; 104: 755-60.
78. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bavinck JNB, Sidoroff A, Schneck J, Roujeau J-C, Flahault A. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol.* 2007; 128: 35-44.
79. Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, Dunant A, Liss Y, Bork K, Haustein UF, Vieluf D, Roujeau JC, Le Louet H. ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case-control analysis. *Clin Pharmacol Ther.* 2010; 88: 60-8.
80. Yetiv JZ, Bianchine JR, Owen JA, Jr. Etiologic factors of the Stevens-Johnson syndrome. *South Med J.* 1980; 73: 599-602.
81. Seminario-Vidal L, Kroshinsky D, Malachowski SJ, Sun J, Markova A, Beachkofsky TM, Kaffenberger BH, Ergen EN, Mauskar M, Bridges A, Calhoun C, Cardones AR, Chen ST, Chodosh J, Cotliar J, Davis MDP, DeNiro KL, Dominguez AR, Eljure-Téllez J, Femia A, Fox LP, Guda A, Mitchell C, Mostaghimi A, Ortega-Loayza AG, Owen C, Pasioka H, Rahnema-Moghadam S, Saeed HN, Saunderson RB, Shanbhag S, Sharon VR, Strowd L, Venkatesh S, Wanat KA, Wetter DA, Worswick S, Micheletti RG. Society of Dermatology Hospitalists supportive care guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 82: 1553-67.
82. Millar BC, Bell JB, Montes A, Millar JL, Maitland JA, Treleaven J, Viner C, Gore M, McElwain TJ. Colony stimulating activity in the serum of patients with multiple myeloma is enhanced by interleukin 3: a possible role for interleukin 3 after high dose melphalan and autologous bone marrow transplantation for multiple myeloma. *Br J Haematol.* 1990; 75: 366-72.
83. Liew YCC, Choo KJL, Oh CC, Pang SM, Yeo YW, Lee HY. Mycoplasma-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: Case-control analysis of a cohort managed in a specialized center. *J Am Acad Dermatol.* 2022; 86: 811-17.
84. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T, Auquier A, Bastuji-Garin S, Correia O, Locati F, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *New Engl J Med.* 1995; 333: 1600-7.
85. Berry MG, Evison D, Roberts AH. The influence of body mass index on burn surface area estimated from the area of the hand. *Burns.* 2001; 27: 591-4.
86. Lund CC, Browder NC. The estimation of area of burns. *Surg Gynecol Obstet.* 1944; 79: 352-58.
87. Giretzlehner M, Kamolz L-P. The Future of Wound Documentation: Three-Dimensional, Evidence-Based, Intuitive, and Thorough. *Handbook of Burns Volume 2: Reconstruction and Rehabilitation.* 2020: 79-85.
88. Deutsche Gesellschaft für Verbrennungsmedizin e.V. (DGV). S2k-Leitlinie Behandlung thermischer Verletzungen des Erwachsenen, Version 7.0. 2021; AWMF-Registernummer: 044 - 001.
89. Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie e.V. (DGKCH). S2k-Leitlinie Thermische Verletzungen im Kindesalter (Verbrennung, Verbrühung), Behandlung, Version 2.0. 2015; AWMF-Registernummer: 006–128.

90. Nägele D, Sekula P, Paulmann M, Mockenhaupt M. Incidence of Epidermal Necrolysis: Results of the German Registry. *J Invest Dermatol.* 2020; 140: 2525-27.
91. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2000; 115: 149-53.
92. Bansal S, Garg VK, Sardana K, Sarkar R. A clinicotherapeutic analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with an emphasis on the predictive value and accuracy of SCORe of Toxic Epidermal Necrolysis. *Int J Dermatol.* 2015; 54: e18-26.
93. Guegan S, Bastuji-Garin S, Poszepczynska-Guigne E, Roujeau JC, Revuz J. Performance of the SCORTEN during the first five days of hospitalization to predict the prognosis of epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2006; 126: 272-6.
94. Sekula P, Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Bouwes Bavinck JN, Halevy S, Kardaun S, Sidoroff A, Liss Y, Schumacher M, Roujeau JC. Comprehensive survival analysis of a cohort of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2013; 133(5): 1197-204.
95. von Wild T, Stollwerck PL, Namdar T, Stang FH, Mailander P, Siemers F. Are Multimorbidities Underestimated in Scoring Systems of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis Like in SCORTEN? *Eplasty.* 2012; 12: e35.
96. Torres-Navarro I, Briz-Redon A, Botella-Casas G, Sahuquillo-Torralba A, Calle-Andrino A, de Unamuno-Bustos B, Piqueras-Garcia J, Roca Gines J, Magdaleno Tapial J, Alegre de Miquel V, Botella-Estrada R. Accuracy of SCORTEN and ABCD-10 to predict mortality and the influence of renal function in Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *J Dermatol.* 2020; 47: 1182-86.
97. Gupta LK, Martin AM, Agarwal N, D'Souza P, Das S, Kumar R, Pande S, Das NK, Kumaresan M, Kumar P, Garg A, Singh S. Guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: An Indian perspective. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2016; 82: 603-25.
98. Revuz J, Penso D, Roujeau JC, Guillaume JC, Payne CR, Wechsler J, Touraine R. Toxic epidermal necrolysis. Clinical findings and prognosis factors in 87 patients. *Arch Dermatol.* 1987; 123: 1160-5.
99. Ducic I, Shalom A, Rising W, Nagamoto K, Munster AM. Outcome of patients with toxic epidermal necrolysis syndrome revisited. *Plast Reconstr Surg.* 2002; 110: 768-73.
100. Schulz JT, Sheridan RL, Ryan CM, Mackool BT, Tompkins RG. A 10-year experience with toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil.* 2000; 21.
101. Garcia-Doval I, LeCleach L, Bocquet H, Otero XL, Roujeau JC. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: Does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? *Arch Dermatol.* 2000; 136(3): 323-27.
102. McGee T, Munster A. Toxic epidermal necrolysis syndrome: mortality rate reduced with early referral to regional burn center. *Plast Reconstr Surg.* 1998; 102: 1018-22.
103. Palmieri TL, Greenhalgh DG, Saffle JR, Spence RJ, Peck MD, Jeng JC, Mazingo DW, Yowler CJ, Sheridan RL, Ahrenholz DH, Caruso DM, Foster KN, Kagan RJ, Voigt DW, Purdue GF, Hunt JL, Wolf S, Molitor F. A multicenter review of toxic epidermal necrolysis treated in U.S. burn centers at the end of the twentieth century. *J Burn Care Rehabil.* 2002; 23: 87-96.
104. Mahar PD, Wasiak J, Hii B, Cleland H, Watters DA, Gin D, Spinks AB. A systematic review of the management and outcome of toxic epidermal necrolysis treated in burns centres. *Burns.* 2014; 40: 1245-54.
105. Chronopoulos A, Mockenhaupt M, Pleyer U. Okuläre Beteiligung bei Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermaler Nekrolyse. *Der Ophthalmologe.* 2021; 118: 519-32.
106. Chang YS, Huang FC, Tseng SH, Hsu CK, Ho CL, Sheu HM. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: acute ocular manifestations, causes, and management. *Cornea.* 2007; 26: 123-9.
107. Tiedke BE. Fotodokumentation in der Wundversorgung. *Kinderkrankenschwester.* 2013; 32: 377-8.
108. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996; 22: 707-10.

109. Matics TJ, Sanchez-Pinto LN. Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children. *JAMA Pediatr.* 2017; 171: e172352.
110. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI), (DIVI) DIVI-uNeV. S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie), Version 5.0. 2021; AWMF-Registernummer: 001/012.
111. Butt TF, Cox AR, Lewis H, Ferner RE. Patient Experiences of Serious Adverse Drug Reactions and Their Attitudes to Medicines: A Qualitative Study of Survivors of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in the UK. *Drug Saf.* 2011; 34: 319-28.
112. O'Reilly P, Whelan B, Ramsay B, Kennedy C, Meskell P, Coffey A, Wilson DM, Fortune DG, Ryan S. Patients', family members' and healthcare practitioners' experiences of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a qualitative descriptive study using emotional touchpoints. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021; 35.
113. O'Reilly P, Kennedy C, Meskell P, Coffey A, Delaunois I, Dore L, Howard S, Ramsay B, Scanlon C, Wilson DM, Whelan B, Ryan S. The psychological impact of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis on patients' lives: a Critically Appraised Topic\*. *Br J Dermatol.* 2020; 183: 452-61.
114. Page P, Simpson A, Reynolds L. Constructing a grounded theory of critical illness survivorship: The dualistic worlds of survivors and family members. *J Clin Nurs.* 2019; 28: 603-14.
115. Bachot N, Roujeau J-C. Physiopathology and treatment of severe drug eruptions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2001; 1: 293-98.
116. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM). S3-Leitlinie Multimorbidität - Living Guideline, Version 2.1. 2023; AWMF-Registernummer: 053 - 047.
117. Hirahara K, Kano Y, Sato Y, Horie C, Okazaki A, Ishida T, Aoyama Y, Shiohara T. Methylprednisolone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: clinical evaluation and analysis of biomarkers. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 69: 496-8.
118. Brand R, Rohr JB. Toxic epidermal necrolysis in Western Australia. *Australas J Dermatol.* 2000; 41: 31-3.
119. Chatproedprai S, Wutticharoenwong V, Tempark T, Wananukul S. Clinical Features and Treatment Outcomes among Children with Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A 20-Year Study in a Tertiary Referral Hospital. *Dermatol Res Pract.* 2018; 2018.
120. Thakur V, Vinay K, Kumar S, Choudhary R, Kumar A, Parsad D, Kumaran MS. Factors Predicting the Outcome of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A 5-Year Retrospective Study. *Indian Dermatol Online J.* 2021; 12: 258-65.
121. Torres-Navarro I, Briz-Redon A, Botella-Casas G, Sahuquillo-Torralba A, Calle-Andrino A, de Unamuno-Bustos B, Piqueras-Garcia J, Roca Gines J, Magdaleno Tapial J, Alegre de Miquel V, Botella-Estrada R. Accuracy of SCORTEN and ABCD-10 to predict mortality and the influence of renal function in Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Journal of Dermatology.* 2020; 47: 1182-86.
122. Yip LW, Thong BY, Tan AW, Khin LW, Chng HH, Heng WJ. High-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of toxic epidermal necrolysis: a study of ocular benefits. *Eye.* 2005; 19: 846-53.
123. Koh MJ, Tay YK. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Asian children. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 62: 54-60.
124. Kim KJ, Lee DP, Suh HS, Lee MW, Choi JH, Moon KC, Koh JK. Toxic epidermal necrolysis: analysis of clinical course and SCORTEN-based comparison of mortality rate and treatment modalities in Korean patients. *Acta Derm Venereol.* 2005; 85: 497-502.
125. Léauté-Labrèze C, Lamireau T, Chawki D, Maleville J, Taieb A. Diagnosis, classification, and management of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dis Child.* 2000; 83: 347-52.
126. Dicle O, Yilmaz E, Alpsoy E. Stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective evaluation. [Turkish]. *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol.* 2009; 43(1): 15-20.
127. Shah R, Chen ST, Kroshinsky D. Use of cyclosporine for the treatment of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol.* 2021; 85: 512-13.

128. Singh GK, Chatterjee M, Verma R. Cyclosporine in Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis and retrospective comparison with systemic corticosteroid. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013; 79: 686-92.
129. Wang CW, Yang LY, Chen CB, Ho HC, Hung SI, Yang CH, Chang CJ, Su SC, Hui RC, Chin SW, Huang LF, Lin YY, Chang WY, Fan WL, Yang CY, Ho JC, Chang YC, Lu CW, Chung WH, the Taiwan Severe Cutaneous Adverse Reaction C. Randomized, controlled trial of TNF-alpha antagonist in CTL-mediated severe cutaneous adverse reactions. *J Clin Invest*. 2018; 128: 985-96.
130. Zimmermann S, Sekula P, Venhoff M, Motschall E, Knaus J, Schumacher M, Mockenhaupt M. Systemic immunomodulating therapies for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2017; 153: 514-22.
131. Jacobsen A, Olabi B, Langley A, Beecker J, Mutter E, Shelley A, Worley B, Ramsay T, Saavedra A, Parker R. Systemic interventions for treatment of Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), and SJS/TEN overlap syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022.
132. Dreyer SD, Torres J, Stoddard M, Leavitt E, Sutton A, Aleshin M, Crew A, Worswick S. Efficacy of Etanercept in the Treatment of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Cutis*. 2021; 107: E22-E28.
133. Imahara SD, Holmes JH, Heimbach DM, Engrav LE, Honari S, Klein MB, Gibran NS. SCORTEN overestimates mortality in the setting of a standardized treatment protocol. *Journal of Burn Care & Research*. 2006; 27: 270-5.
134. Kim KJ, Lee DP, Suh HS, Lee MW, Choi JH, Moon KC, Koh JK. Toxic epidermal necrolysis: analysis of clinical course and SCORTEN-based comparison of mortality rate and treatment modalities in Korean patients. *Acta Dermato-Venereologica*. 2005; 85: 497-502.
135. Kirchhof MG, Miliszewski MA, Sikora S, Papp A, Dutz JP. Retrospective review of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis treatment comparing intravenous immunoglobulin with cyclosporine. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014; 71: 941-7.
136. Marchitto MC, Sung S, Doong J, Chien AL. Toxic epidermal necrolysis: a review of 20 years of data. *Journal of the European Academy of Dermatology & Venereology*. 2018; 32: e263-e64.
137. Paquet P, Kaveri S, Jacob E, Pirson J, Quatresooz P, Pierard GE. Skin immunoglobulin deposition following intravenous immunoglobulin therapy in toxic epidermal necrolysis. *Experimental Dermatology*. 2006; 15: 381-6.
138. Schneck J, Fagot JP, Sekula P, Sassolas B, Roujeau JC, Mockenhaupt M. Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008; 58: 33-40.
139. Shortt R, Gomez M, Mittman N, Cartotto R. Intravenous immunoglobulin does not improve outcome in toxic epidermal necrolysis. *Journal of Burn Care & Rehabilitation*. 2004; 25: 246-55.
140. Williams V, Reddy M, Bansal A, Baranwal AK, Nallasamy K, Angurana SK, Handa S, Ram J, Jayashree M, Singhi S. Intensive care needs and long-term outcome of pediatric toxic epidermal necrolysis - A 10-year experience. *International Journal of Dermatology*. 2021; 60: 44-52.
141. Chan L, Cook DK. A 10-year retrospective cohort study of the management of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome in a New South Wales state referral hospital from 2006 to 2016. *Int J Dermatol*. 2019; 58: 1141-47.
142. Gonzalez-Herrada C, Rodriguez-Martin S, Cachafeiro L, Lerma V, Gonzalez O, Lorente JA, Rodriguez-Miguel A, Gonzalez-Ramos J, Roustan G, Ramirez E, Bellon T, de Abajo FJ, Group PITMW. Cyclosporine Use in Epidermal Necrolysis Is Associated with an Important Mortality Reduction: Evidence from Three Different Approaches. *J Invest Dermatol*. 2017; 137: 2092-100.
143. Brown KM, Silver GM, Halerz M, Walaszek P, Sandroni A, Gamelli RL. Toxic epidermal necrolysis: does immunoglobulin make a difference? *J Burn Care Rehabil*. 2004; 25: 81-8.
144. Gravante G, Delogu D, Marianetti M, Trombetta M, Esposito G, Montone A. Toxic epidermal necrolysis and Steven Johnson syndrome: 11-years experience and outcome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2007; 11: 119-27.



145. Paquet P, Kaveri S, Jacob E, Pirson J, Quatresooz P, Pierard GE. Skin immunoglobulin deposition following intravenous immunoglobulin therapy in toxic epidermal necrolysis. *Exp Dermatol*. 2006; 15: 381-6.
146. Bachot N, Revuz J, Roujeau J-C. Intravenous immunoglobulin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a prospective noncomparative study showing no benefit on mortality or progression. *Arch Dermatol*. 2003; 139: 33-36.
147. Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Brochard L, Ortonne N, Maitre B, Revuz J, Bagot M, Roujeau JC. Open trial of ciclosporin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol*. 2010; 163: 847-53.
148. Poizeau F, Gaudin O, Le Cleach L, Duong TA, Hua C, Hotz C, Ingen-Housz-Oro S, Sbidian E, Zehou O, Colin A, de Prost N, Lebrun-Vignes B, Chosidow O, Wolkenstein P, Fardet L. Cyclosporine for Epidermal Necrolysis: Absence of Beneficial Effect in a Retrospective Cohort of 174 Patients-Exposed/Unexposed and Propensity Score-Matched Analyses. *J Invest Dermatol*. 2018; 138: 1293-300.
149. Kuss O, Blettner M, Borgermann J. Propensity Score: an Alternative Method of Analyzing Treatment Effects. *Dtsch Arztebl Int*. 2016; 113: 597-603.
150. de Araujo E, Dessirier V, Lapree G, Valeyrie-Allanore L, Ortonne N, Stathopoulos EN, Bagot M, Bensussan A, Mockenhaupt M, Roujeau JC, Tsapis A. Death ligand TRAIL, secreted by CD1a+ and CD14+ cells in blister fluids, is involved in killing keratinocytes in toxic epidermal necrolysis. *Exp Dermatol*. 2011; 20: 107-12.
151. Posadas SJ, Padial A, Torres MJ, Mayorga C, Leyva L, Sanchez E, Alvarez J, Romano A, Juarez C, Blanca M. Delayed reactions to drugs show levels of perforin, granzyme B, and Fas-L to be related to disease severity. *J Allergy Clin Immunol*. 2002; 109: 155-61.
152. Wolkenstein P, Latarjet J, Roujeau JC, Duguet C, Boudeau S, Vaillant L, Maignan M, Schuhmacher MH, Milpied B, Pilorget A, Bocquet H, Brun-Buisson C, Revuz J. Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. *Lancet*. 1998; 352: 1586-9.
153. Hsieh MH, Watanabe T, Aihara M. Recent Dermatological Treatments for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Japan. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8: 636924.
154. Xiao Y, Wang G. Clinical analysis of severe drug eruption treated with hemoperfusion and continuous renal replacement therapy combined. *Journal of the Dermatology Nurses' Association Conference: 24th World Congress of Dermatology Milan Italy*. 2020; 12.
155. Yang L, Shou YH, Li F, Zhu XH, Yang YS, Xu JH. Intravenous Immunoglobulin Combined With Corticosteroids for the Treatment of Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis: A Propensity-Matched Retrospective Study in China. *Front Pharmacol*. 2021; 12: 750173.
156. Yeong EK, Lee CH, Hu FC, M ZW. Serum bicarbonate as a marker to predict mortality in toxic epidermal necrolysis. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2011; 26: 250-4.
157. Yun SJ, Choi MS, Piao MS, Lee JB, Kim SJ, Won YH, Lee SC. Serum lactate dehydrogenase is a novel marker for the evaluation of disease severity in the early stage of toxic epidermal necrolysis. *Dermatology*. 2008; 217(3): 254-59.
158. Zhang J, Lu CW, Chen CB, Wang CW, Chen WT, Cheng B, Ji C, Chung WH. Evaluation of Combination Therapy With Etanercept and Systemic Corticosteroids for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Multicenter Observational Study. *The Journal of Allergy & Clinical Immunology in Practice*. 2022; 10: 1295-304.e6.
159. Zhu QY, Ma L, Luo XQ, Huang HY. Toxic epidermal necrolysis: performance of SCORTEN and the score-based comparison of the efficacy of corticosteroid therapy and intravenous immunoglobulin combined therapy in China. *Journal of Burn Care & Research*. 2012; 33: e295-308.
160. Jagadeesan S, Sobhanakumari K, Sadanandan S, Ravindran S, Divakaran M, Skaria L, Kurien G. Low dose intravenous immunoglobulins and steroids in toxic epidermal necrolysis: A prospective comparative open-labelled study of 36 cases. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013; 79(4): 506-11.
161. Yang Y, Xu J, Li F, Zhu X. Combination therapy of intravenous immunoglobulin and corticosteroid in the treatment of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: a retrospective comparative study in China. *Int J Dermatol*. 2009; 48: 1122-8.

162. Ao S, Gao X, Zhan J, Ai L, Li M, Su H, Tang X, Chu C, Han J, Wang F. Inhibition of tumor necrosis factor improves conventional steroid therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in a cohort of patients. *J Am Acad Dermatol*. 2022; 86: 1236-45.
163. Sullivan JR, Watson A. Lamotrigine-induced toxic epidermal necrolysis treated with intravenous cyclosporin: a discussion of pathogenesis and immunosuppressive management. *Australas J Dermatol*. 1996; 37: 208-12.
164. Paquet P, Kaveri S, Jacob E, Pirson J, Quatresooz P, Pierard G. Skin immunoglobulin deposition following intravenous immunoglobulin therapy in toxic epidermal necrolysis. *Exp Dermatol*. 2006; 15: 381-86.
165. Kirchhof MG, Miliszewski MA, Sikora S, Papp A, Dutz JP. Retrospective review of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis treatment comparing intravenous immunoglobulin with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 71: 941-7.
166. Dorafshar AH, Dickie SR, Cohn AB, Aycock JK, O'Connor A, Tung A, Gottlieb LJ. Antishear therapy for toxic epidermal necrolysis: An alternative treatment approach. *Plast Reconstr Surg*. 2008; 122(1): 154-60.
167. Roujeau JC, Chosidow O, Saiag P, Guillaume JC. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). *J Am Acad Dermatol*. 1990; 23: 1039-58.
168. De Prost N, Ingen-Housz-Oro S, Duong TA, Valeyrie-Allanore L, Legrand P, Wolkenstein P, Brochard L, Brun-Buisson C, Roujeau JC. Bacteremia in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Epidemiology, risk factors, and predictive value of skin cultures. *Medicine*. 2010; 89(1): 28-36.
169. Diao M, Thapa C, Ran X, Ran Y, Lv X. A retrospective analysis of infections and antibiotic treatment in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Dermatolog Treat*. 2020; 31: 61-65.
170. Kramer A, Dissemond J, Kim S, Willy C, Mayer D, Papke R, Tuchmann F, Assadian O. Consensus on wound antisepsis: update 2018. *Skin Pharmacol Physiol*. 2018; 31: 28-58.
171. Wiegand C, Abel M, Ruth P, Hipler UC. HaCaT keratinocytes in co-culture with *Staphylococcus aureus* can be protected from bacterial damage by polihexanide. *Wound Repair Regen*. 2009; 17: 730-38.
172. World Health Organization. Prevention and management of wound infection: guidance from WHO's Department of Violence and Injury Prevention and Disability and the Department of Essential Health Technologies. 2008.
173. Haber J, Hopman W, Gomez M, Cartotto R. Late outcomes in adult survivors of toxic epidermal necrolysis after treatment in a burn center. *J Burn Care Rehabil*. 2005; 26: 33-41.
174. Sheridan RL, Schulz JT, Ryan CM, Schnitzer JJ, Lawlor D, Driscoll DN, Donelan MB, Tompkins RG. Long-term consequences of toxic epidermal necrolysis in children. *Pediatrics*. 2002; 109: 74-8.
175. Pfuertscher K, Zobel G, Roedel S, Trop M. Use of Suprathel dressing in a young infant with TEN. *Pediatr Dermatol*. 2008; 25: 541-3.
176. Lindford AJ, Kaartinen IS, Virolainen S, Vuola J. Comparison of Suprathel(R) and allograft skin in the treatment of a severe case of toxic epidermal necrolysis. *Burns*. 2011; 37: e67-72.
177. Boorboor P, Vogt PM, Bechara FG, Alkandari Q, Aust M, Gohritz A, Spies M. Toxic epidermal necrolysis: use of Biobrane or skin coverage reduces pain, improves mobilisation and decreases infection in elderly patients. *Burns*. 2008; 34: 487-92.
178. Young JB, Gondek SP, Troche M, Summitt JB, Rae L, Thayer WP, Kahn SA. The use of porcine xenografts in patients with toxic epidermal necrolysis. *Burns*. 2016; 42(8): 1728-33.
179. Wasiak J, Cleland H, Campbell F, Spinks A. Dressings for superficial and partial thickness burns. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 2013: CD002106.
180. Gerding RL, Emerman CL, Effron D, Lukens T, Imbembo AL, Fratianne RB. Outpatient management of partial-thickness burns: Biobrane versus 1% silver sulfadiazine. *Ann Emerg Med*. 1990; 19: 121-4.
181. Gerding RL, Imbembo AL, Fratianne RB. Biosynthetic skin substitute vs. 1% silver sulfadiazine for treatment of inpatient partial-thickness thermal burns. *J Trauma*. 1988; 28: 1265-9.

182. Grade S, Eberhard J, Wagener P, Winkel A, Sajti CL, Barcikowski S, Stiesch M. Therapeutic Window of Ligand-Free Silver Nanoparticles in Agar-Embedded and Colloidal State: In Vitro Bactericidal Effects and Cytotoxicity. *Advanced Engineering Materials*. 2012; 14: B231-B39.
183. Cutting K, White R, Edmonds M. The safety and efficacy of dressings with silver – addressing clinical concerns. *Int Wound J*. 2007; 4: 177-84.
184. Rayman G, Rayman A, Baker NR, Jurgevicene N, Dargis V, Sulcaite R, Pantelejeva O, Harding KG, Price P, Lohmann M, Thomsen JK, Gad P, Gottrup F. Sustained silver-releasing dressing in the treatment of diabetic foot ulcers. *Br J Nurs*. 2005; 14: 109-14.
185. Das KK, Khondokar S, Rahman A, Chakraborty A. Unidentified drugs in traditional medications causing toxic epidermal necrolysis: A developing country experience. *Int J Dermatol*. 2014; 53(4): 510-15.
186. Huang SH, Lin CH, Chang KP, Wu SH, Lin SD, Lai CS, Ou SF, Lee SS. Clinical evaluation comparing the efficacy of aquacel Ag with vaseline gauze versus 1% silver sulfadiazine cream in toxic epidermal necrolysis. *Adv Skin Wound Care*. 2014; 27: 210-5.
187. Wyatt D, McGowan DN, Najarian MP. Comparison of a hydrocolloid dressing and silver sulfadiazine cream in the outpatient management of second-degree burns. *J Trauma*. 1990; 30: 857-65.
188. Barajas-Nava LA, Lopez-Alcalde J, Roque i Figuls M, Sola I, Bonfill Cosp X. Antibiotic prophylaxis for preventing burn wound infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013: CD008738.
189. Dodiuk-Gad RP, Chung WH, Valeyrie-Allanore L, Shear NH. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: An Update. *Am J Clin Dermatol*. 2015; 16: 475-93.
190. Roujeau JC, Phlippoteau C, Koso M, Wechsler J, Andre C, Binaghi M, Revuz J, Touraine R. Sjogren-like syndrome after drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Lancet*. 1985; 1: 609-11.
191. Olteanu C, Shear NH, Chew HF, Hashimoto R, Alhusayen R, Whyte-Croasdaile S, Finkelstein Y, Burnett M, Ziv M, Sade S, Jeschke MG, Dodiuk-Gad RP. Severe Physical Complications among Survivors of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Drug Saf*. 2018; 41: 277-84.
192. Hellwig E, Klimek J, Attin T. Einführung in die Zahnerhaltung: Prüfungswissen Kariologie, Endodontologie und Parodontologie; mit 60 Tabellen. Deutscher Ärzteverlag, 2009.
193. Sedghizadeh PP, Kumar SK, Gorur A, Mastin C, Boros AL. Toxic epidermal necrolysis with a rare long-term oral complication requiring surgical intervention. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008; 105: e29-33.
194. Power WJ, Ghoraishi M, Merayo-Llodes J, Neves RA, Foster CS. Analysis of the acute ophthalmic manifestations of the erythema multiforme/Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis disease spectrum. *Ophthalmology*. 1995; 102: 1669-76.
195. Mittelviehhaus H. Fazialisparese. Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, [https://www.uniklinik-freiburg.de/fileadmin/mediapool/07\\_kliniken/augen/pdf/FazialisSkript.pdf](https://www.uniklinik-freiburg.de/fileadmin/mediapool/07_kliniken/augen/pdf/FazialisSkript.pdf), 2006.
196. Gregory DG. New Grading System and Treatment Guidelines for the Acute Ocular Manifestations of Stevens-Johnson Syndrome. *Ophthalmology*. 2016; 123: 1653-58.
197. Sotozono C, Ueta M, Nakatani E, Kitami A, Watanabe H, Sueki H, Iijima M, Aihara M, Ikezawa Z, Aihara Y, Kano Y, Shiohara T, Tohyama M, Shirakata Y, Kaneda H, Fukushima M, Kinoshita S, Hashimoto K, Japanese Research Committee on Severe Cutaneous Adverse R. Predictive Factors Associated With Acute Ocular Involvement in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Am J Ophthalmol*. 2015; 160: 228-37 e2.
198. Bagga B, Motukupally SR, Mohamed A. Microbial keratitis in Stevens-Johnson syndrome: Clinical and microbiological profile. *Ocul Surf*. 2018; 16: 454-57.
199. Sharma N, Venugopal R, Singhal D, Maharana PK, Sangwan S, Satpathy G. Microbial Keratitis in Stevens-Johnson Syndrome: A Prospective Study. *Cornea*. 2019; 38: 938-42.
200. Shanbhag SS, Rashad R, Chodosh J, Saeed HN. Long-Term Effect of a Treatment Protocol for Acute Ocular Involvement in Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. *Am J Ophthalmol*. 2019; 208: 331-41.

201. Sharma N, Thenarasun SA, Kaur M, Pushker N, Khanna N, Agarwal T, Vajpayee RB. Adjuvant Role of Amniotic Membrane Transplantation in Acute Ocular Stevens-Johnson Syndrome: A Randomized Control Trial. *Ophthalmology*. 2016; 123: 484-91.
202. Meneux E, Paniel BJ, Pouget F, Revuz J, Roujeau JC, Wolkenstein P. Vulvovaginal sequelae in toxic epidermal necrolysis. *J Reprod Med*. 1997; 42: 153-6.
203. Meneux E, Wolkenstein P, Haddad B, Roujeau JC, Revuz J, Paniel BJ. Vulvovaginal involvement in toxic epidermal necrolysis: a retrospective study of 40 cases. *Obstet Gynecol*. 1998; 91: 283-7.
204. Van Batavia JP, Chu DI, Long CJ, Jen M, Canning DA, Weiss DA. Genitourinary involvement and management in children with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Pediatr Urol*. 2017; 13: 490 e1-90 e7.
205. O'Brien KF, Bradley SE, Mitchell CM, Cardis MA, Mauskar MM, Pasioka HB. Vulvovaginal manifestations in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Prevention and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2021; 85: 523-28.
206. Petukhova TA, Maverakis E, Ho B, Sharon VR. Urogynecologic complications in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Presentation of a case and recommendations for management. *JAAD Case Rep*. 2016; 2: 202-5.
207. Lerch M, Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, Harr T. Current Perspectives on Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018; 54: 147-76.
208. Chantaphakul H, Sanon T, Klaewsongkram J. Clinical characteristics and treatment outcome of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Exp Ther Med*. 2015; 10: 519-24.
209. DenAdel MA, Hendrickson SE, Fuchs E. Stevens Johnson Syndrome: Past, Present, and Future Directions Gynecologic Manifestations and Management in SJS/TEN. *Front Med (Lausanne)*. 2022; 9: 874445.
210. Jackson L, Shields J, Gaddam N, Meinhardt S, Hanco G, Mauskar M, Florian-Rodriguez M. 59: Management and gynecologic sequelae of vulvovaginal involvement in Stevens-Johnson syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2020; 222: S810-S11.
211. Hollingsworth J, Park SU, Bhagavathi V, Green A, Philips N. Stevens-Johnson syndrome with vulvar involvement: A case report and literature review. *Case Rep Womens Health*. 2022; 34: e00404.
212. Crowder CA, Jeney SES, Kraus CN, Bernal N, Lane F. Vulvovaginal involvement in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: management and techniques used to reduce gynecologic sequelae. *Int J Dermatol*. 2022; 61: 158-63.
213. Lee HY, Walsh SA, Creamer D. Long-term complications of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN): the spectrum of chronic problems in patients who survive an episode of SJS/TEN necessitates multidisciplinary follow-up. *Br J Dermatol*. 2017; 177: 924-35.
214. Kaser DJ, Reichman DE, Laufer MR. Prevention of vulvovaginal sequelae in stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Rev Obstet Gynecol*. 2011; 4: 81-5.
215. Woolum JA, Bailey AM, Baum RA, Metts EL. A Review of the Management of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Adv Emerg Nurs J*. 2019; 41: 56-64.
216. Hanson LM, Bettencourt AP. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Guide for Nurses. *AACN Adv Crit Care*. 2020; 31: 281-95.
217. Saxby HM, Pasquarelli L, Rudny M. A new concept in after-hours medical attention. *Med J Aust*. 1972; 1: 443-5.
218. Shanbhag SS, Chodosh J, Fathy C, Goverman J, Mitchell C, Saeed HN. Multidisciplinary care in Stevens-Johnson syndrome. *Ther Adv Chronic Dis*. 2020; 11: 2040622319894469.
219. Magone MT, Maiberger M, Clayton J, Pasioka H. Vulvovaginal and ocular involvement and treatment in female patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A review. *Int J Womens Dermatol*. 2021; 7: 520-28.
220. Lebargy F, Wolkenstein P, Gisselbrecht M, Lange F, Fleury-Feith J, Delclaux C, Roupie E, Revuz J, Roujeau JC. Pulmonary complications in toxic epidermal necrolysis: a prospective clinical study. *Intensive Care Med*. 1997; 23: 1237-44.

221. Beck A, Cooney R, Gamelli RL, Mosier MJ. Predicting Mechanical Ventilation and Mortality: Early and Late Indicators in Steven-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *J Burn Care Res.* 2016; 37: e47-55.
222. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP). S3-Leitlinie Sauerstoff in der Akuttherapie beim Erwachsenen, Version 1.0. 2022; AWMF-Registernummer: 020 - 021.
223. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP). S3-Leitlinie Nichtinvasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz, Version 3.3. 2022; AWMF-Registernummer: 020 - 004: 719-56.
224. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI). S3-Leitlinie Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz, Version 1.0. 2017; AWMF-Registernummer: 001 - 021.
225. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI). S2e-Leitlinie Lagerungstherapie und Frühmobilisation zur Prophylaxe oder Therapie von pulmonalen Funktionsstörungen. 2015; AWMF-Registernummer: 001 - 015.
226. Schönhofer B, Geiseler J, Dellweg D, Fuchs H, Moerer O, Weber-Carstens S, Westhoff M, Windisch W, Hirschfeld-Araujo J, Janssens U. Prolongiertes weaning. *Pneumologie.* 2019; 73: 723-814.
227. Kamada N, Kinoshita K, Togawa Y, Kobayashi T, Matsubara H, Kohno M, Igari H, Kuriyama T, Nakamura M, Hirasawa H, Shinkai H. Chronic pulmonary complications associated with toxic epidermal necrolysis: report of a severe case with anti-Ro/SS-A and a review of the published work. *J Dermatol.* 2006; 33: 616-22.
228. Seccombe EL, Ardern-Jones M, Walker W, Austin S, Taibjee S, Williams S, Hossain P, Shenoy D, Fityan A. Bronchiolitis obliterans as a long-term sequela of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Clin Exp Dermatol.* 2019; 44: 897-902.
229. Ingen-Housz-Oro S, Duong TA, Bensaid B, Bellon N, de Prost N, Lu D, Lebrun-Vignes B, Gueudry J, Bequignon E, Zaghib K, Royer G, Colin A, Do-Pham G, Bodemer C, Ortonne N, Barbaud A, Fardet L, Chosidow O, Wolkenstein P, French National Reference Center for Toxic Bullous D. Epidermal necrolysis French national diagnosis and care protocol (PNDS; protocole national de diagnostic et de soins). *Orphanet J Rare Dis.* 2018; 13: 56.
230. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e.V. (DGAI). S3 Leitlinie Vermeidung von perioperativer Hypothermie, Version 2.0. 2019; AWMF-Registernummer: 001-018.
231. Brauer A, Perl T, Quintel M. [Perioperative thermal management]. *Anaesthesist.* 2006; 55: 1321-39; quiz 40.
232. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI). S3-Leitlinie Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen AWMF. 2021; AWMF-Registernummer: 001-025.
233. Bruggen MC, Le ST, Walsh S, Toussi A, de Prost N, Ranki A, Didona B, Colin A, Horvath B, Brezinova E, Milpied B, Moss C, Bodemer C, Meyersburg D, Salavastru C, Tiplica GS, Howard E, Bequignon E, Bouwes Bavinck JN, Newman J, Gueudry J, Nageli M, Zaghib K, Pallesen K, Bygum A, Joly P, Wolkenstein P, Chua SL, Le Floch R, Shear NH, Chu CY, Hama N, Abe R, Chung WH, Shiohara T, Ardern-Jones M, Romanelli P, Phillips EJ, Stern RS, Cotliar J, Micheletti RG, Brassard A, Schulz JT, Dodiuk-Gad RP, Dominguez AR, Paller AS, Seminario-Vidal L, Mostaghimi A, Noe MH, Worswick S, Tartar D, Sheridan R, Kaffenberger BH, Shinkai K, Maverakis E, French LE, Ingen-Housz-Oro S. Supportive care in the acute phase of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: an international, multidisciplinary Delphi-based consensus. *Br J Dermatol.* 2021; 185: 616-26.
234. Chanques G, Viel E, Constantin JM, Jung B, de Lattre S, Carr J, Cisse M, Lefrant JY, Jaber S. The measurement of pain in intensive care unit: comparison of 5 self-report intensity scales. *Pain.* 2010; 151: 711-21.
235. Trautmann A, Brockow K, Stoevesandt J. Metamizole-induced reactions as a paradigm of drug hypersensitivity: Non-allergic reactions, anaphylaxis, and delayed-type allergy. *Clin Exp Allergy.* 2020; 50: 1103-06.

236. Dittmann D, Meissner W. Schmerzerfassung, Schmerzdokumentation, Qualitätsprüfung. In: Freys SM, Pogatzki-Zahn E: Akutschmerztherapie in der operativen Medizin: Walter de Gruyter GmbH & Co KG, 2021.
237. Maier C, Nestler N, Richter H, Hardinghaus W, Pogatzki-Zahn E, Zenz M, Osterbrink J. The quality of pain management in German hospitals. *Dtsch Arztebl Int.* 2010; 107: 607-14.
238. Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG). S3-Leitlinie Sepsis–Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge, Version 3.1. 2018; AWMF-Registernummer: 079–001.
239. Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. (DGEM). S2k-Leitlinie Klinische Ernährung in der Intensivmedizin, Version 2.0. 2018; AWMF-Registernummer: 073-004.
240. Jochum F, Krohn K, Kohl M, Loui A, Nomayo A, Koletzko B. Parenterale Ernährung in der Kinder- und Jugendmedizin. *Aktuel Ernährungsmed.* 2014; 39: 233-55.
241. Coss-Bu JA, Jefferson LS, Levy ML, Walding D, David Y, Klish WJ. Nutrition requirements in patients with toxic epidermal necrolysis. *Nutr Clin Pract.* 1997; 12: 81-4.
242. Lacy JA. Toxic epidermal necrolysis. *Nutr Clin Pract.* 1991; 6: 18-20.
243. Mayes T, Gottschlich M, Khoury J, Warner P, Kagan R. Energy requirements of pediatric patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nutr Clin Pract.* 2008; 23: 547-50.
244. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin. S3-Leitlinie Intravasale Volumentherapie beim Erwachsenen. AWMF. 2014; AWMF-Registernummer: 001-020.
245. Schützle H, Rellensmann G, Hoffmann F, Müller N, Lehner M, Sümpelmann R, Röher K, Brenner S. AWMF-S2k-Leitlinie „Intravenöse Infusionstherapie bei akut kranken Kindern jenseits der Neugeborenenperiode“. *Monatsschr Kinderheilkd.* 2023; 171: 1023-29.
246. Shiga S, Cartotto R. What are the fluid requirements in toxic epidermal necrolysis? *J Burn Care Res.* 2010; 31: 100-4.
247. Rosenberger P, Kaisers U. S3-Leitlinie Volumentherapie. *Anaesthesist.* 2015; 64.
248. Encke, Haas, Sauerland, Abholz, Beckmann, Bode, Bootz, Diener, Eggeling, Gerlach. Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE). *Vasa.* 2009; 38: 1-131.
249. Hefez L, Zaghib K, Sbidian E, Valeyrie-Allanore L, Allain M, Duong TA, Colin A, Bellivier F, Romano H, de Prost N, Chazelas K, Chosidow O, Wolkenstein P, Ingen-Housz-Oro S. Post-traumatic stress disorder in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: prevalence and risk factors. A prospective study of 31 patients. *Br J Dermatol.* 2019; 180: 1206-13.
250. O'Reilly P, Meskell P, Whelan B, Kennedy C, Ramsay B, Coffey A, Fortune DG, Walsh S, Ingen-Housz-Oro S, Bunker CB, Wilson DM, Delaunois I, Dore L, Howard S, Ryan S. Psychotherapeutic interventions for burns patients and the potential use with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis patients: A systematic integrative review. *PLoS One.* 2022; 17: e0270424.
251. Butt TF, Cox AR, Lewis H, Ferner RE. Patient experiences of serious adverse drug reactions and their attitudes to medicines: a qualitative study of survivors of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the UK. *Drug Saf.* 2011; 34: 319-28.
252. Kuijper EC, French LE, Tensen CP, Vermeer MH, Bouwes Bavinck JN. Clinical and pathogenic aspects of the severe cutaneous adverse reaction epidermal necrolysis (EN). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34: 1957-71.
253. Wenham T, Pittard A. Intensive care unit environment. *BJA Educ.* 2009; 9: 178-83.
254. Agarwal V, O'Neill PJ, Cotton BA, Pun BT, Haney S, Thompson J, Kassebaum N, Shintani A, Guy J, Ely EW, Pandharipande P. Prevalence and risk factors for development of delirium in burn intensive care unit patients. *J Burn Care Res.* 2010; 31: 706-15.
255. O'Donnell ML, Creamer M, Holmes AC, Ellen S, McFarlane AC, Judson R, Silove D, Bryant RA. Posttraumatic stress disorder after injury: does admission to intensive care unit increase risk? *J Trauma.* 2010; 69: 627-32.
256. Deutschsprachige Gesellschaft für Psychotraumatologie e.V. (DeGPT). S2k-Leitlinie Diagnostik und Behandlung von akuten Folgen psychischer Traumatisierung, Version 2.0. 2019; AWMF-Registernummer: 051-027.

257. Deutschsprachige Gesellschaft für Psychotraumatologie e.V. (DeGPT). S3-Leitlinie Posttraumatische Belastungsstörung. 2019; AWMF-Registernummer: 155 - 001.
258. Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie e.V. (DGPM). S3-Leitlinie Behandlung von Angststörungen: Version 2.0. 2021; AWMF-Registernummer: 051 - 028.
259. NVL-Programm von BÄK, KBV, AWMF. S3-Leitlinie Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression, Version 3.2. 2017; AWMF-Registernummer: nvl - 005.
260. Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V. (DDG). S3-Leitlinie Durchführung des Epikutantests mit Kontaktallergenen und Arzneimitteln, Version 3.0. 2019; AWMF-Registernummer 013 - 018.
261. Barbaud A, Collet E, Milpied B, Assier H, Staumont D, Avenel-Audran M, Grange A, Amarger S, Girardin P, Guinnee MT, Truchetet F, Lasek A, Waton J, Toxidermies group of the French Society of D. A multicentre study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol*. 2013; 168: 555-62.
262. Wolkenstein P, Chosidow O, Flechet ML, Robbiola O, Paul M, Dume L, Revuz J, Roujeau JC. Patch testing in severe cutaneous adverse drug reactions, including Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Contact Dermatitis*. 1996; 35: 234-6.
263. Kauppinen K. Cutaneous reactions to drugs with special reference to severe bullous mucocutaneous eruptions and sulphonamides. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1972; 68: 1-89.
264. Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie e.V. (DGAKI). S2k-Leitlinie Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel, Allergologische Diagnostik, Version 2.0. 2023; AWMF-Registernummer 061 - 021.
265. Copaescu AM, Trubiano JA. In vitro/ex vivo assays for severe cutaneous drug reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2023; 152: 39-41.
266. Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V. (DDG). S2k-Leitlinie Lasertherapie der Haut, Version 1.0. 2022; AWMF-Registernummer: 013 - 095.
267. Gaultier F, Rochefort J, Landru MM, Allanore L, Naveau A, Roujeau JC, Gogly B. Severe and unrecognized dental abnormalities after drug-induced epidermal necrolysis. *Arch Dermatol*. 2009; 145: 1332-3.
268. Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. (DGHNO-KHC). S2k-Leitlinie Hypersalivation, Version 2.0. 2018; AWMF-Registernummer: 017-075.
269. Sotozono C, Ang LP, Koizumi N, Higashihara H, Ueta M, Inatomi T, Yokoi N, Kaido M, Dogru M, Shimazaki J, Tsubota K, Yamada M, Kinoshita S. New grading system for the evaluation of chronic ocular manifestations in patients with Stevens-Johnson syndrome. *Ophthalmology*. 2007; 114: 1294-302.
270. De Rojas MV, Dart JK, Saw VP. The natural history of Stevens Johnson syndrome: patterns of chronic ocular disease and the role of systemic immunosuppressive therapy. *Br J Ophthalmol*. 2007; 91: 1048-53.
271. Jain R, Sharma N, Basu S, Iyer G, Ueta M, Sotozono C, Kannabiran C, Rath VM, Gupta N, Kinoshita S, Gomes JA, Chodosh J, Sangwan VS. Stevens-Johnson syndrome: The role of an ophthalmologist. *Surv Ophthalmol*. 2016; 61: 369-99.
272. Berufsverband der Augenärzte (BVA) und Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft. Leitlinie Trockenes Auge 2019.
273. Pushker N, Gorimanipalli B, Sharma N, Kashyap S, Bajaj MS. Mucous membrane grafting (fibrin glue vs. suture) for lid margin pathologies in Stevens-Johnson syndrome: randomized comparative study. *Eye (Basingstoke)*. 2021; 35(7): 1985-92.
274. Dodiuk-Gad RP, Olteanu C, Feinstein A, Hashimoto R, Alhusayen R, Whyte-Croasdaile S, Finkelstein Y, Burnett M, Sade S, Cartotto R, Jeschke M, Shear NH. Major psychological complications and decreased health-related quality of life among survivors of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol*. 2016; 175: 422-4.
275. Hoffman M, Chansky PB, Bashyam AR, Boettler MA, Challa N, Dominguez A, Estupinan B, Gupta R, Hennessy K, Huckell SN, Hylwa-Deufel S, Karikari NA, Keller JJ, Kroshinsky D, Kullberg SA, Lake E, Lee KJ, Martinez E, Michels K, Mostaghimi A, Murphy W, Nutan F, Osler M, Pahalyants V, Patel T, Seminario-



- Vidal L, Strowd LC, Trinidad J, Vaudreuil A, Voller LM, Micheletti RG. Long-term Physical and Psychological Outcomes of Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. *JAMA Dermatol*. 2021; 157: 712-15.
276. Chiang CP, Hung CT, Chen YH, Chen CY, Soong CY, Liu SW, Liu HL, Ma J, Chung CH, Tsao CH, Sun CA, Chien WC, Wang WM. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis associated with increased risk of developing psychiatric disorders: A retrospective population-based cohort study in Taiwan. *J Dermatol*. 2022; 49: 979-87.
277. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB, Lowe B. An ultra-brief screening scale for anxiety and depression: the PHQ-4. *Psychosomatics*. 2009; 50: 613-21.
278. Lowe B, Wahl I, Rose M, Spitzer C, Glaesmer H, Wingenfeld K, Schneider A, Brahler E. A 4-item measure of depression and anxiety: validation and standardization of the Patient Health Questionnaire-4 (PHQ-4) in the general population. *J Affect Disord*. 2010; 122: 86-95.
279. Blevins CA, Weathers FW, Davis MT, Witte TK, Domino JL. The Posttraumatic Stress Disorder Checklist for DSM-5 (PCL-5): Development and Initial Psychometric Evaluation. *J Trauma Stress*. 2015; 28: 489-98.
280. Krüger-Gottschalk A, Knaevelsrud C, Rau H, Dyer A, Schafer I, Schellong J, Ehrling T. The German version of the Posttraumatic Stress Disorder Checklist for DSM-5 (PCL-5): psychometric properties and diagnostic utility. *BMC Psychiatry*. 2017; 17: 379.
281. Gupta MA, Pur DR, Vujcic B, Gupta AK. Suicidal behaviors in the dermatology patient. *Clin Dermatol*. 2017; 35: 302-11.
282. Fauerbach JA, Gehrke AK, Mason ST, Gould NF, Milner SM, Caffrey J. Cognitive Behavioral Treatment for Acute Posttrauma Distress: A Randomized, Controlled Proof-of-Concept Study Among Hospitalized Adults With Burns. *Arch Phys Med Rehabil*. 2020; 101: S16-S25.

## 12 Anhang

Tabelle 12.1: Anamnesebogen.

1) Hatten Sie vor Beginn der Haut- und/oder Schleimhautveränderungen folgende Beschwerden:

Fieber	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Halsschmerzen	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Kopfschmerzen	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
allgemeines Krankheitsgefühl	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>

2) Wann haben Sie die ersten Haut- und/oder Schleimhautveränderungen bemerkt?

Hautveränderungen	
Schleimhautveränderungen (Beschwerden im Mund, an den Augen oder Genitalien)	

3) Haben Sie (Schleimhaut-)Beschwerden bei folgenden Tätigkeiten:

Essen/Trinken	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Schlucken	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Sehen	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Wasserlassen	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>

4) Haben Sie folgende Beschwerden in den Augen:

Juckreiz/Brennen	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Gereizte/gerötete Augen	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Fremdkörpergefühl	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>

5) Welche Medikamente haben Sie in den letzten 4 (bis 12) Wochen neu eingenommen?

Medikament	Früher eingenommen?	Vertragen?
	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>

6) Welche Medikamente nehmen Sie (regelmäßig) seit längerem ein?

Medikament	In den letzten 4 Wochen umgestellt?
	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>

	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>

7) Gibt es weitere Medikamente, die Sie in den letzten 4 (bis 12) Wochen, gegebenenfalls auch nur einmalig, eingenommen haben, wie etwa:

Schmerzmittel z.B. bei Kopfschmerzen, orthopädischen Rücken – oder anderen Gelenk- oder Muskelbeschwerden, Regelschmerzen, Stimmungsaufheller, rezeptfreie Medikamente, pflanzliche/homöopathische Mittel, Arzneitees oder ähnliches?

Medikament	Früher eingenommen?	Wann eingenommen?	Vertragen?
	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>		Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>		Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>		Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>		Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>
	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>		Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>

8) Wurden Ihnen in den letzten 4 (bis 12) Wochen Medikamente verabreicht (z.B. bei einer OP, beim Zahnarzt, im Rahmen einer Untersuchung – Koloskopie (Darmspiegelung), Kontrastmittel o.ä.)?

Eingriff oder Art des Medikaments	Medikamente verabreicht?	Wann verabreicht?
	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	
	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	
	Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/>	

9) Hatten Sie in den letzten 4 Wochen Symptome eines Infektes oder sonstige Beeinträchtigungen der Gesundheit (Atemwege, Magen-Darm-Trakt, Harnwege (z.B. Brennen beim Wasserlassen), Haut (z.B. Herpes simplex) oder andere Organsysteme)?

Art des Infekts/der Beeinträchtigung	Eingenommene Medikamente

10) Besteht bei Ihnen ein Risiko/Hinweis auf eine sexuell übertragbare Infektion (z.B. Brennen beim Wasserlassen, glasiger oder eitriger Ausfluss, wechselnde Sexualkontakte)?

Ja ☐    Nein ☐

[illegible]

Abbildung 12.1: Zeitstrahl

Relevantes Zeitfenster von Beginn der Einnahme eines neuen Medikamentes bis zum Beginn der Reaktion: 4-28 Tage (seltener bis zu 12 Wochen).

Tabelle 12.2: Zeitpunkt und Mindesthäufigkeit der Konsile durch die eingebundenen Fachrichtungen.

Fachrichtung	Ziel des Konsils	Erste Vorstellung	Mindesthäufigkeit der Folgekonsile
Dermatologie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnosesicherung</li> <li>• Allgemeines Management</li> <li>• Identifikation Auslöser</li> </ul>	Innerhalb von <b>24 h</b>	1 x wöchentlich, zusätzlich einmalig vor Entlassung
Ophthalmologie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchung der Augenbeteiligung mittels Spaltlampe</li> <li>• Untersuchung Lidkanten, Hornhaut, Bindehaut mittels Fluoreszeinfärbung</li> <li>• Spezifische Therapieempfehlung</li> </ul>	Innerhalb von <b>24 h</b>	Schweregradabhängig <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mild: 1x wöchentlich, zusätzlich einmalig vor Entlassung</li> <li>• Moderat/schwer/sehr schwer: alle 48 h</li> </ul>
Gynäkologie/ Urologie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beurteilung von Genitalschleimhaut und Urethra zur Vermeidung von Synechien</li> <li>• Gegebenenfalls Katheterisierung</li> <li>• Gegebenenfalls Bougierung</li> </ul>	Möglichst innerhalb von <b>48 h</b> , spätestens innerhalb der ersten Woche	Symptomabhängig <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Symptomatik: täglich</li> <li>• Ohne Symptomatik: zusätzlich einmalig vor Entlassung</li> </ul>
Psychotherapie/ Psychiatrie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnostik und Behandlung akuter Traumatisierungen, posttraumatischer Belastungsstörungen, Angststörungen und unipolarer Depression</li> </ul>	Möglichst innerhalb von <b>24 h</b> Sonst: sobald Patient*in klinisch stabil und ansprechbar	Symptomabhängig
Physiotherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Durchführung von Maßnahmen zur Mobilisierung und Thromboseprophylaxe</li> </ul>	Sobald Patient*in klinisch stabil und ansprechbar	Täglich
Fachrichtung	Ziel des Konsils	Erste Vorstellung	Mindesthäufigkeit
Schmerzmedizin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erfassung des Schmerzniveaus</li> <li>• Einleitung analgetischer Maßnahmen unter Berücksichtigung des Risikos einer Traumatisierung</li> </ul>	Bei Erfüllung folgender Kriterien möglichst innerhalb von <b>48 h</b> , spätestens innerhalb der ersten Woche <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auf Patient*innenwunsch unabhängig vom Schmerzniveau</li> <li>• Bei Schmerzniveau <math>\geq 4/10</math> auf numerischer Ratingskala (NRS) trotz Ausschöpfung der im Bereich</li> </ul>	Bedarfs-/symptomabhängig

		üblichen analgetischen Maßnahmen	
Plastische Chirurgie/Unfallchirurgie/Kinderchirurgie	Abhängig von der Klinik	Abhängig von der Klinik	Bedarfs-/ symptomabhängig
Pädiatrie			
Anästhesie/Intensivmedizin			
Ernährungs- medizin			
Pneumologie			
Nephrologie			
Infektiologie			
Gastroenterologie			
HNO			

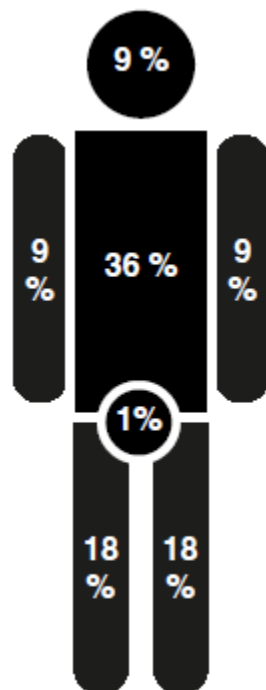


Abbildung 12.2: Neuner-Regel nach Wallace [88].

Der Kopf mit Hals und die oberen Extremitäten umfassen jeweils 9 %, der komplette Rumpf 36 %, die unteren Extremitäten jeweils 18 % und das Genitale 1 % der Körperoberfläche [88].

Tabelle 12.3: Lund-Browder-Tabelle zur Ermittlung der Ausdehnung der betroffenen Körperoberfläche in Abhängigkeit vom Lebensalter des Patienten.

Körperteil	Ausdehnung (% Körperoberfläche)							
	1. Lebens-jahr	1-4 Jahre	5-9 Jahre	10-14 Jahre	> 14 Jahre	Erwachsene	Exanthem/ Erythem	Blasen/ Erosionen
Kopf	19	17	13	11	9	7		
Hals	2	2	2	2	2	2		
Rumpf anterior	13	13	13	13	13	13		
Rumpf posterior	13	13	13	13	13	13		
Oberarm rechts	4	4	4	4	4	4		
Unterarm rechts	3	3	3	3	3	3		
Hand rechts	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5		
Oberarm links	4	4	4	4	4	4		
Unterarm links	3	3	3	3	3	3		
Hand links	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5		
Genitale	1	1	1	1	1	1		
Gesäßhälfte rechts	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5		
Gesäßhälfte links	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5		
Oberschenkel rechts	5,5	6,5	8	8,5	9	9,5		
Unterschenkel rechts	5	5	5,5	6	6,5	7		
Fuß rechts	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5		
Oberschenkel links	5,5	6,5	8	8,5	9	9,5		
Unterschenkel links	5	5	5,5	6	6,5	7		
Fuß links	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5		
						<b>Total</b>		



Tabelle 12.4: Severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis (SCORTEN) zur Berechnung des individuellen Sterberisikos [modifiziert nach Bastuji-Garin [91]].

Kriterium	Punkte	SCORTEN	Letalität [%]
Alter (> 40 Jahre)	1	0	1,2
Tachykardie (> 120/min)	1	1	3,9
Neoplasie	1	2	12,2
Hautablösung bei Aufnahme (> 10 %)	1	3	32,4
Serum Harnstoff (> 10 mmol/l)	1	4	62,2
Serum Bikarbonat (< 20 mmol/l)	1	5	85
Blutzucker (> 14 mmol/l)	1	6	95,1
		7	98,5

## **Information für Patient\*innen:**

### **Stevens-Johnson-Syndrom/toxisch epidermale Nekrolyse (EN, auch SJS/TEN)**

#### **Was ist EN?**

Epidermale Nekrolyse (EN) ist eine seltene Erkrankung, die die Haut und Schleimhaut betrifft. Die Erkrankung stellt immer einen Notfall dar und wird im Krankenhaus behandelt, da eine Lebensgefahr für die Betroffenen bestehen kann. Sie ist gekennzeichnet durch die Bildung von Blasen an Haut und Schleimhäuten, wobei vor allem Mund, Lippen, Augen und die Geschlechtsorgane betroffen sein können. Das Ausmaß der betroffenen Hautareale bestimmt die genaue Krankheitsbezeichnung. Der Oberbegriff epidermale Nekrolyse bezieht sich auf alle Schweregrade, während Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) eine Hautablösung < 10 % und toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) > 30 % bezeichnet. Bei Ablösung zwischen 10-30 % spricht man von SJS/TEN-Übergangsform. Obere Hautschichten (Epidermis) lösen sich dabei von tiefliegenden Schichten, die so freigelegt werden und ihren natürlichen Schutz verlieren. Die Behandlung der Erkrankung und Abheilung der Wundflächen kann einige Wochen dauern und auch nach der Krankenhausentlassung weitere ärztliche Betreuung erfordern.

#### **Wodurch wird EN ausgelöst?**

In den meisten Fällen wird EN durch die Einnahme eines Medikaments ausgelöst. Seltener lässt sich die Erkrankung auf eine Infektion zurückführen, wobei diese Ursache, mit der Hälfte aller Fälle, bei Kindern deutlich häufiger vorkommt. Was genau bei EN im Körper passiert, ist nicht abschließend geklärt. Es ist allerdings in Studien beobachtet worden, dass jeweils bestimmte genetische Faktoren das Auftreten der Erkrankung bei Einnahme eines bestimmten Medikamentes begünstigen, die sich jedoch nur bei einigen wenigen Ethnien nachweisen ließen. Es gibt bislang keinen Hinweis, dass bei Familienmitgliedern von Betroffenen die Gefahr einer solchen Reaktion besteht.

#### **Welche Symptome müssen vorliegen, um die Diagnose EN zu stellen?**

Die Diagnosestellung bei EN ist sehr herausfordernd, da es einige Hautreaktionen gibt, die zunächst ein ähnliches Erscheinungsbild zeigen. Für die Sicherung der Diagnose ist es nötig, die genaue Form der Hautbeteiligung durch Sichtbefund und mikroskopische Untersuchung einer kleinen Hautprobe zu bestimmen. Zusätzlich müssen die eingenommenen Medikamente und durchgemachten Infektionen erfasst und die Entwicklung der Symptome berücksichtigt werden. Zu den typischen Symptomen bei EN zählen rote, oftmals juckende oder brennende

Flecke der Haut, die sich im Verlauf über den gesamten Körper ausbreiten können und auf denen Blasen entstehen. Sind Schleimhäute mitbetroffen, kann sich dies durch gerötete oder brennende Augen, geschwollene Lippen, Schmerzen beim Essen und Trinken sowie Schmerzen beim Wasserlassen bemerkbar machen.

#### **Wie wird EN behandelt?**

EN wird immer in einem Krankenhaus, manchmal auch auf einer Intensivstation oder in einem Zentrum für Brandverletzte behandelt. Dabei arbeiten verschiedene medizinische Fachgruppen eng miteinander zusammen. Zunächst ist der wichtigste Schritt, das auslösende Medikament zu identifizieren und abzusetzen, das möglicherweise die Erkrankung ausgelöst hat. Falls ein Infektgeschehen die Reaktion hervorgerufen hat, so sollte dieses entsprechend behandelt werden. Zusätzlich werden die Veränderungen von Haut und Schleimhäuten symptomatisch mit örtlichen Maßnahmen behandelt, die zur Vermeidung einer Infektion und der Verbesserung der Abheilung dienen sollen. Obwohl nicht abschließend geklärt ist, ob die Einnahme bestimmter medikamentöser Therapien den Heilungsverlauf begünstigt, wird in der Hoffnung auf eine bessere Abheilung und schnellere Genesung häufig eine solche Therapie angewandt.

### **Welcher Verlauf ist zu erwarten und welche Langzeitfolgen können entstehen?**

Da der Verlauf der Erkrankung immer auch von begleitenden Faktoren abhängig ist, etwa Lebensalter und bestehenden Krankheiten der Betroffenen, ist es nicht immer möglich, hierzu eine genaue Voraussage zu machen. Eine stärkere Beteiligung der Haut und Schleimhaut erfordert aber in der Regel einen längeren Krankenhausaufenthalt. Außerdem ist es möglich, dass Langzeitfolgen entstehen können, welche häufig zu Beginn nicht abschätzbar sind. Langzeitfolgen betreffen in vielen Fällen Haut und Nägel, die Augen und gelegentlich auch die Geschlechtsorgane. Die Stärke dieser Beschwerden variiert dabei von Person zu Person und in einigen Fällen entwickeln sich keinerlei Langzeitfolgen.

### **Was ist nach dem Krankenhausaufenthalt zu beachten?**

Neben den im Krankenhaus entwickelten Folgebeschwerden können auch nach Entlassung weitere Beschwerden hinzukommen. Deshalb ist es wichtig, sich frühzeitig bei (spezialisierten) Fachärzt\*innen vorzustellen, um Vorsorgemaßnahmen ergreifen zu können. Üblicherweise sind folgende Fachrichtungen in die Nachsorge von EN eingebunden:

- Dermatologie

Abbildung 12.3: Informationsbroschüre für Patient\*innen.

- Augenheilkunde
- Gynäkologie/Urologie
- Psychotherapie

Bitte halten Sie Ihre Termine bei den jeweiligen Fachärzt\*innen unbedingt ein, folgen Sie deren Anweisungen und trauen Sie sich auch, nach praktischen Hinweisen für den Alltag zu fragen.

Wurde Ihnen kein Allergiepass mitgegeben, in dem das auslösende Medikament vermerkt wurde, obwohl Ihre Reaktion durch ein Medikament ausgelöst wurde, so fragen Sie hierzu Ihren Hautfacharzt/Ihre Hautfachärztin. Ihren Allergiepass sollten Sie immer bei sich führen und immer dann unaufgefordert vorzeigen, wenn Ihnen ein Medikament verordnet/verabreicht werden soll.

Auch wenn es Ihnen schwerfällt, versuchen Sie keine Angst vor der Einnahme neuer Medikamente oder vor Impfungen zu haben. EN ist eine Reaktion, die nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip abläuft. Das heißt, dass ausschließlich der auslösende Wirkstoff oder chemisch sehr eng verwandte Substanzen die Reaktion auslösen können und deshalb gemieden werden müssen. Alle anderen Medikamente führen bei Ihnen nicht zu EN.

### **Wer kann Sie in der Folgezeit unterstützen?**

EN kann für Betroffene und ihre Angehörigen eine große emotionale Belastung darstellen.

Viele, die die Reaktion erlebt haben, wünschen sich deshalb Kontakt zu anderen Betroffenen. Derzeit gibt es in Deutschland noch keine Patient\*innenorganisation. Es stehen jedoch bereits einzelne kleinere Gruppen von Betroffenen und/oder deren Eltern im Austausch miteinander, zu denen der Kontakt durch das Dokumentationszentrum schwerer Hautreaktionen (dZh) vermittelt werden kann.

Auch für die generelle Beratung zur Erkrankung, zu möglichen Folgeschäden und deren Behandlung sowie für die Anbindung an Fachärzt\*innen kann das Zentrum jederzeit kontaktiert werden:

Dokumentationszentrum schwerer Hautreaktionen (dZh)

Klinik für Dermatologie und Venerologie

Universitätsklinikum Freiburg

Hauptstr. 7 · 79104 Freiburg

Telefon: +49 761 270-67230

Telefax: +49 761 270-68340

[dzh@uniklinik-freiburg.de](mailto:dzh@uniklinik-freiburg.de) Die vorliegende Informationsbroschüre wurde auf Grundlage der S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der epidermalen Nekrolyse (Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse)“, AWMF-Register-Nr.: 013-103, 2022 unter Beteiligung relevanter medizinischer Fachgesellschaften und Patientenvertreter\*innen erstellt. Für die Langfassung der Leitlinie sowie Angaben zum Erstellungsprozess inklusive des Managements von Interessenkonflikten und Abstimmung mit der Leitliniengruppe siehe <https://www.awmf.org/>



Tabelle 12.5: Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten.

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. Annecke, Thorsten	Landgericht Trier	Keine	FomF Deutschland, medizinische Fortbildungen, Anästhesiologie-Forschung und Fortbildung e.V., CSL Behring	Elsevier-Verlag	Bundesministerium für Wirtschaft und Energie (Zentrales Innovationsprogramm Mittelstand, ZIM), Bundesministerium für Wirtschaft und Energie (ZIM-Förderung), Anästhesiologie-Forschung und Fortbildung e.V., Corpuls Deutschland, CytoSorbents	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), Mitglied: Berufsverband Deutscher Anästhesisten (BDA), Mitglied: Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI), Mitglied: European Society of Anesthesiology, Mitglied: European Society of Intensive Care Medicine, Mitglied: International Association of Trauma and Surgical Intensive Care, Wissenschaftliche Tätigkeit: Themenkomplex Schock, Intensivmedizin, Ischämie/Reperfusion, Klinische Tätigkeit: Klinische Anästhesiologie und Intensivmedizin, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Keine, Persönliche Beziehung: Keine	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. Behr, Björn	Nein	Nein	Uni Essen 1x/Jahr Mikrochirurgie kurs	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Mandatsträger S3-Leitlinie Hypospadie (abgeschlossen)	kein Thema (keine), keine
PD Dr. Dr. Boch, Katharina	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	kein Thema (keine), keine
PD Dr. Boos, Anja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	kein Thema (keine), keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. Brockow, Knut	Phadia (ThermoFisher), Astra Zeneca, Biomarin	Blueprint	Vortrag Qualitätszirkel Allergologen Augsburg, Novartis, Synlab Allergiediagnostik, Phadia Austria, Bencard	Nein	Novartis, Allakos, LEO Pharma, Blueprint	Nein	Mitglied: European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), Mitglied (wissenschaftlicher Beirat): Deutscher Allergie- und Asthmabund (DAAB), Mitglied (Vorstand): Arbeitsgemeinschaft Anaphylaxie (AGATE), Wissenschaftliche Tätigkeit: Allergologie, Klinische Tätigkeit: Allergologie, Dermatologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Nein, Persönliche Beziehung: Nein	kein Thema (keine), keine
Dittmann, Martin	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. French, Lars	Galderma, Janssen, LEO Pharma, Eli Lilly, Almirall, Union Therapeutics, Regeneron, Novartis, Amgen, Abbvie, UCB, Biotest, AC-Immune and InflaRx.	Nein	Nein	Nein	LEO Pharma	Nein	Mitglied: International League of Dermatological Societies (ILDS), Wissenschaftliche Tätigkeit: Research on adverse cutaneous drug reactions including SJS/TEN, Wissenschaftliche Tätigkeit: Founding member of the International Registry for Toxic Epidermal Necrolysis (www.irten.org)	Systemtherapie (gering), keine Leitungsfunktion
PD Dr. Gille, Jochen	Nein	Nein	CLS Behring, Hattersheim	Nein	Nein	Nein	Mitglied (Beirat für Intensivmedizin): Deutsche Gesellschaft für Verbrennungsmedizin (DGV), Wissenschaftliche Tätigkeit:	Systemtherapie (gering), keine Leitungsfunktionen

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Intensivtherapie bei Brandverletzten (Schwerpunkt: Infektion, Schocktherapie), Klinische Tätigkeit: Intensivtherapie bei Brandverletzten, Klinische Tätigkeit: Transplantationsbeauftragter des Klinikums	
Gundlach, Verena	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Pflegewissenschaft (DGP), Klinische Tätigkeit: Intensivpflege Herzchirurgie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Erarbeitung des schulinternen Curriculums im Rahmen der Generalistik	kein Thema (keine), keine
Dr. Hartmann, Bernd	DIZG	Nein	Juzo	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC), Deutsche Gesellschaft für Verbrennungsmedizin (DGV), Wissenschaftliche Tätigkeit: Wundbehandlung, Verbrennungsmedizin, Narbenbehandlung Hautkulturtechnik, Sprühtransplantation von Hautzellen, Klinische Tätigkeit: Behandlung schwerer Verbrennungen, Leitung Brandverletztzentrum Rekonstruktive Chirurgie	Therapie Haut (akut, ambulant) (moderat), keine Leitungsfunktion; Stimmenthaltung
Heuer, Ruben	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied (Gründungsmitglied): Arbeitsgemeinschaft Nachhaltigkeit in der Dermatologie, Mitglied: Netzwerk	kein Thema (keine), keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Evidenzbasierte Medizin, wissenschaftliche Tätigkeit: Division of Evidence-Based Medicine, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité- Universitätsmedizin Berlin, Schwerpunkt Patient*innenrepräsentation, erkenntnistheoretische / metaphysische Modelle der klinischen Medizin, quantitative und qualitative sozialwissenschaftliche Methoden, Planetary Health	
Prof. Dr. Hofmann, Silke	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied (Präsidiumsmitglied): Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), Mitglied (beratend): AG Nachhaltigkeit in der Dermatologie (AGN) der DDG, Mitglied: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung (ADF), Mitglied: Arbeitsgruppe „Autoimmunbullöse Dermatosen“ im Rahmen der ADF, Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), Mitglied: Ärzteverband deutscher Allergologen (AEDA), Mitglied: Arbeitsgemeinschaft Berufsdermatologie (ABD), Mitglied: Dermatologische Wissenschafts- und Fortbildungsakademie Nordrhein-Westfalen (DWFA), Mitglied: European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), Mitglied: Israelisch-	kein Thema (keine), keine



	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							deutsche Dermatologische Gesellschaft, Klinische Tätigkeit: Autoimmundermatosen, Allergologie	
Prof. Dr. Höger, Peter	Nein	Sebapharma, Novartis, Golin	Infectopharm, Novartis	Nein	Lilly, Novartis, AbbVie	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), Mitglied: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), Mitglied: European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), Mitglied: European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EACCI), Mitglied: European Society of Paediatric Dermatology (ESPD), Mitglied: American Academy of Dermatology (AAD), Mitglied: Society of Pediatric Dermatology (SPD, US), Wissenschaftliche Tätigkeit: Pädiatrische Dermatologie, Klinische Tätigkeit: Pädiatrie und Pädiatrische Dermatologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Update Pädiatrie	kein Thema (keine), keine
Dr. Kinberger, Maria	Unfallkasse Berlin, Polizei Berlin	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	kein Thema (keine), keine
Dr. Klein, Tobias	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie (DGKCH), Vertreter Fortbildungsforum - Management in der KCH, Wissenschaftliche Tätigkeit: Verbrennungsmedizin Das brandverletzte Kind (Notfall + Rettungsmedizin volume 22,	kein Thema (keine), keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							pages313-321 (2019)) Das brandverletzte Kind (pädiatrische praxis 96, 1-14 (2021)), Klinische Tätigkeit: S2k-Leitlinie Medikamentensicherheit bei Kindernotfällen (2021)	
Prof. Dr. Lehnhardt, Marcus	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Nein, Wissenschaftliche Tätigkeit: Nein, Klinische Tätigkeit: Nein, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Nein, Persönliche Beziehung: Nein	kein Thema (keine), keine
Dr. Liß, Yvonne	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. Maier, Philip	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Mitglied (Sprecher der Sektion für Gewebetransplantation und Biotechnologie): Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Mitglied: Berufsverband der Augenärzte (BVA), Mitglied: European Eye Bank Association (EEBA) Vice president 2019 - 2021 President 2022 - 2025, Wissenschaftliche Tätigkeit: Schwerpunkt vordere Augenabschnitt (Hornhauttransplantation, Augenoberfläche, Iris, Linse), Klinische Tätigkeit: Schwerpunkt vordere Augenabschnitt (Hornhauttransplantation, Augenoberfläche, Iris, Linse), Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Keine, Persönliche Beziehung: Keine	kein Thema (keine), keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. Dr. Mandel, Philipp	Astellas, Janssen, AZ, MSD, Bayer, Orion, Amgen, Ipsen	Astellas, Janssen, AZ, MSD, Bayer, Orion, Amgen, Ipsen	Astellas, Janssen, AZ, MSD, Bayer, Orion, Amgen, Ipsen	Nein	Guardant Health	Nein	Nein	kein Thema (keine), keine
Dr. Marathovouniotis, Nikos	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	kein Thema (keine), keine
Marlok, Finnja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. Mittelviehhaus, Hans	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Berufsverband der Augenärzte (BVA), European Society of Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery (ESOPRS), Wissenschaftliche Tätigkeit: Plastisch Rekonstruktive Ophthalmochirurgie, Klinische Tätigkeit: Plastisch Rekonstruktive Ophthalmochirurgie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Berufsverband der Augenärzte Deutschlands (BVA) Fortbildungskurse Augenklinik Universitätsklinikum Freiburg, Persönliche Beziehung: Nein	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. Mockenhaupt, Maja	Böhringer Ingelheim, Sanofi-Aventis, Biogen, Janssen	Pfizer, USA	DERFO-Facharztkurs, Galderma Symposium Stockholm und Galderma Symposium	Nein	Verträge zwischen Universitätsklinikum Freiburg und verschiedenen Firmen	Nein	Mitglied: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI), Mitglied: European Society for Dermatological Research (ESDR),	Diagnostik (gering), keine Leitungsfunktionen (Diagnostik); zur Wahrung der fachlichen Unabhängigkeit im Rahmen der inhaltlichen Koordination wurde Prof. Mockenhaupt ein

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			Kolding, SIMID Verona , RG-Fortbildungsveranstaltungen, Klinikum Mannheim und Klinikum Karlsruhe, Paul-Ehrlich-Institut (PEI)				<p>Mitglied Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG); Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI); European Society for Dermatological Research (ESDR); International Society for Pharmacoepidemiology (ISPE);</p> <p>Leiterin des Dokumentationszentrum schwerer Hautreaktionen (dZh) und Koordinatorin des internationalen RegiSCAR-Projekts;</p> <p>Wissenschaftliche Tätigkeit betreffend verschiedene Aspekte von schweren Hautreaktionen incl. EN, AGEP, DRESS, GBFAE und EEMM;</p> <p>Geschäftsführende Oberärztin mit tägliche klinischen Aufgaben im Bereich der konservativen und operativen, ambulanten und stationären Dermatologie sowie in Forschung und Lehre.</p> <p>, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Dermatologische Fortbildungsgesellschaft (DERFO)-Facharztkurs; Atrium-postmarketing Pharmakovigilanzkurs (Dansk Lægemiddel Information A/S);</p> <p>&gt;&gt; Beteiligung, aber nicht in</p>	Peer zur Seite gestellt (Paulmann)

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							leitender/federtführender Position	
Prof. Dr. Nast, Alexander	IQWiG	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) - Leitlinienbeauftragter European Dermatology Forum (EDF) European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), Wissenschaftliche Tätigkeit: Leitlinienentwicklung, Evidenzbasierte Medizin, Klinische Tätigkeit: Allgemeine Dermatologie, Narben	kein Thema (keine), keine
Dr. Paulmann, Maren	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Epidemiologie, Ätiologie, Genetik und Therapie von schweren Hautreaktionen (SJS/TEN, GBFDE, EEMM, DRESS, AGEP)	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. Pleyer, Uwe	Abbvie	Sprecher der Sektion: Uveitis/DOG, Vorstandsmitglied: Deutsche UVEITIS Arbeitsgemeinschaft DUAG e.V..	Nein	Nein	Nein	Patentanmeldung -EP19732357.9 - PCT/EP2019/0664 19	Mitglied (Sprecher Sektion Uveitis): Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Mitglied (Vorstand): Deutsche Uveitis Arbeitsgemeinschaft (DUAG), Mitglied (Gründungsmitglied): International Ocular Inflammation Society (IOIS), Mitglied: Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), European Association for Vision and Eye Research (EVER), Wissenschaftliche Tätigkeit: Uveitis, intraokulare Entzündungen; Infektiologie, Klinische Tätigkeit: Leiter der Sprechstunde: Tertiärzentrum für	kein Thema (keine), keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							entzündliche Augenerkrankungen	
Dr. medic. Pradeau, Marie Anne	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. Rall, Katharina	Nein	Nein	Merck Serono	Nein	BMG, multizentrische Studie, Storz Medizinprodukte	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: AWMF-Registernummer 015/052 Leitlinienklasse S2k, Weibliche Genitale Fehlbildungen, 2020, Wissenschaftliche Tätigkeit: - Optimierung der Diagnostik, Therapie und Versorgung bei weiblichen genitalen Fehlbildungen - Ursachen weiblicher genitaler Fehlbildungen, Klinische Tätigkeit: - Diagnostik und Therapie weiblicher genitale Fehlbildungen - Kinderschutz - Endokrinologie und Reproduktionsmedizin	kein Thema (keine), keine
Prof. Dr. Rieg, Siegbert	Nein	Nein	Pfizer, Falk Foundation	MedUpdate GmbH	Nein	Nein	Mitglied (Beirat des Vorstands): Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI), Mitglied: European Society of Clinical Microbiology and Infections Diseases (ESCMID), Mitglied: Infectious Diseases Society of America (IDSA)/ESCMID-Panel zur Erstellung der Leitlinie 'S. aureus bacteremia', Wissenschaftliche Tätigkeit: Blutstrominfektionen, COVID-19, sexuell-übertragbare Infektionen, Infektionen bei Asplenie, Antibiotic Stewardship, Versorgungsforschung, Klinische	kein Thema (keine), keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Tätigkeit: Gesamtes Spektrum der klinischen Infektionsmedizin	
Prof. Dr. Rittner, Heike	Nein	Nein	Nein	Leitlinie Kreuzschmerz	Deutsche Forschungsgemeinschaft, Algiax Studie Medikament chronische post Schmerzen	Nein	Mitglied: Deutsche Schmerzgesellschaft (DGSS), Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), Mitglied: International Association for the Study of Pain (IASP)	kein Thema (keine), keine
Dr. Sander, Frank	MediWound	Essity/BSN	Artcline	Nein	Nein	Nein	Nein	Therapie Haut (akut) (moderat), keine Leitungsfunktionen; Stimmhaltung
Schnitzler, Stefan	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Keine	Mitglied: Keine, Wissenschaftliche Tätigkeit: Keine, Klinische Tätigkeit: Keine, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Keine, Persönliche Beziehung: Keine	kein Thema (keine), keine
Dr. Schut, Christina	für Mahana Therapeutics, USA	NA	UKM Münster , Psoriasis Selbsthilfe AG, Novartis	NA	UKGM	NA	Mitglied: European Society for Dermatology and Psychiatry (ESDAP), Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Psychologie (DGPs), Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Medizinische Psychologie (DGMP), Mitglied (Vorstandsmitglied): AkPsychDerm der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG), Wissenschaftliche Tätigkeit: Biopsychosoziale Moderatoren von akutem und chronischem Pruritus; Epidemiologie psychischer Erkrankungen bei Patient:innen mit dermatologischen	kein Thema (keine), keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Erkrankungen; Effekte psychologischer Interventionen auf Pruritus und psychologische Variablen bei Patient:innen mit dermatologischen Erkrankungen , Klinische Tätigkeit: nein, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: nein, Persönliche Beziehung: nein	
Dr. Stolle, Annette	Nein	Nein	Nein	Nein	Evaluation eines ICF orientierten Behandlungskonzept thermische Verletzungen, Moderne Optimierte Diagnostik periphere Nervenverletzungen	Nein	Mitglied: Deutsche Psychotherapeuten Vereinigung (DPtV), Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Psychologie, Mitglied: Deutsche Schmerzgesellschaft (DGSS), Mitglied: Deutschsprachige Gesellschaft für Psychotraumatologie (DeGPT), Wissenschaftliche Tätigkeit: Chronische Schmerzen, Psychische Folgen schwerer Verletzungen, Klinische Tätigkeit: Traumafolgestörungen, chronische Schmerzen	kein Thema (keine), keine
Dr. Vorobyev, Artem	Nein	Nein	Nein	Nein	Uni Bonn	Nein	Mitglied: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), Mitglied: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung (ADF), Mitglied: European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), Wissenschaftliche Tätigkeit: Blasenbildende Autoimmundermatosen, Autoimmunität, Immunologie, Mikrobiom, Klinische Tätigkeit: Blasenbildende	kein Thema (keine), keine



	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Autoimmundermatosen	
Prof. Dr. Wedi, Bettina	Nein	Novartis Pharma, ALK Scherax, Takeda, CSL Behring, Biocryst	Novartis Pharma, Takeda, Bencard, CSL Behring, Netzwerk entz. Dermatosen Hannover e. V., DGAKI e.V., Ärztekammer Niedersachsen, Thermo Fisher Scientific, Uni Marburg, Marburger Allergiesymposium, Vortrag Deutscher Pneumologenkongress (digital), Vortrag Mindener Dermatologenabend, Vortrag Universitätshautklinik Dresden, ALK-Scherax Norddeutscher Allergie-Roundtable, Streamed UP Derma-Life, Allergiekolloq	Nein	Novartis, BfARM und Institut für Humangenetik Uni Bonn, Takeda, Sanofi Aventis GmbH	Nein	Mitglied (LL-Beauftragte, erweiterter Vorstand, Sektionssprecherin Dermatologie): Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), Mitglied: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), Mitglied: Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung (ADF), Mitglied: European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI), Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Angioödem, Mitglied: Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Wissenschaftliche Tätigkeit: Urtikaria, Angioödem, HAE, Insektengiftallergie, Arzneimittelüberempfindlichkeit, Placebo, allergische Rhinitis, in-vitro-Allergiediagnostik, allergische Entzündung, Eosinophile, Basophile, Klinische Tätigkeit: Urtikaria, Angioödem, HAE, Insektengiftallergie, Spezifische Immuntherapie, Arzneimittelüberempfindlichkeit, allergische Rhinitis, in-vitro-Allergiediagnostik, alle entzündlichen Hauterkrankungen (Neurodermitis, Psoriasis, Kollagenosen, bullöse Autoimmundermatosen etc.), Fototherapie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Organisation,	Systemtherapie (moderat), keine Leitungsfunktion, Stimmenthaltung

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen-interessen (Patent, Urheber*innen-recht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			uium Borstel, WebUp Experten-Forum Allergologie, Cogitando Fortbildungen				wissenschaftliche Leitung, teils eigene Vorträge CAC-Zirkel 6x pro Jahr, Interdisziplinäres Allergiesymposium jährlich Programm Deutscher Allergiekongress (Programmkomitee, Sektion Dermatologie), Persönliche Beziehung: Nein	
Prof. Dr. Weiss, Johannes	Sozialgerichte, Landgerichte, Berufsgenossenschaften	Boehringer Ingelheim, LEO Pharma, AbbVie Deutschland	Novartis Pharma, Lilly Deutschland, Janssen-Cilag, ALK-Abello Arzneimittel, AbbVie Deutschland	Nein	Novartis Pharma	Nein	Mitglied (Gutachter im Verzeichnis): Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), Mitglied: Arbeitsgemeinschaft für Berufsdermatologie (ABD), Mitglied: European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), Wissenschaftliche Tätigkeit: Atopisches Ekzem, Kontaktallergie, Psoriasis, Klinische Tätigkeit: Entzündliche Dermatosen, Allergologie, Allg. Dermatologie	kein Thema (keine), keine
Zepp, Max	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	kein Thema (keine), keine
Prof Dr. Ziemer, Mirjana	Nein	BMS, Sanofi, MSD, Sunpharma, Novartis	BMS, Sanofi, MSD, Sunpharma, Novartis, Takeda	Nein	Nein	Nein	Dermatoonkologie, Dermatohistologie, Extrakorporale Photophorese und klinische Studieneinheit; Mitglied: Deutsche Dermatologischen Gesellschaft (DGG), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie	Systemtherapie (gering); keine Leitungsfunktionen (Systemtherapie)

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							(ADO), Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Histologie (ADH)	

**Versionsnummer: 1.0**

**Erstveröffentlichung: 09/2024**

**Nächste Überprüfung geplant: 12/2027**

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!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online