

S2k-Leitlinie

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

AWMF-Register-Nr.: 013-071

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

Version: 3.0

Stand: 01/04/2026

Gültig bis: 31/03/2031

Koordination: Prof. Dr. Margitta Worm, Prof. Dr. Miklós Sárdy

Impressum

Federführende Fachgesellschaft

- Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)

Beteiligte Fachgesellschaften

- Berufsverband Der Deutschen Dermatologen e.V. (BVDD)
- Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)
- Pemphigus Selbsthilfegruppe (Pemphigus & Pemphigoid Selbsthilfegruppe e.V., www.pemphix-shg.de)

Redaktion und Korrespondenz

Martin Dittmann
Leitlinienoffice DDG
Division of Evidence-Based Medicine (dEBM)
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Charité - Universitätsmedizin Berlin
Charitéplatz 1, 10117 Berlin
E-Mail: gm@derma.de

Vorgeschlagene Zitationsweise der Leitlinie

Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG). S2k-Leitlinie *Diagnostik und Therapie des Pemphigus vulgaris / foliaceus und des bullösen Pemphigoids*. Version 3.0. 2025. Abrufbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/013-071>

Autor*innen

Koordination

- Prof. Dr. med. Margitta Worm, Klinik für Dermatologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin
- Prof. Dr. med. Miklós Sárdy, Klinik für Dermatologie, Dermatoonkologie und Venerologie, Semmelweis Universität, Budapest (DDG)

Leitlinienkommission / Mandatsträger*innen (nominierende Fachgesellschaften)

- Dr. med. Dario Didona (DDG)
- Prof. Dr. med. Rüdiger Eming (DDG)
- Prof. Dr. med. Matthias Goebeler (DDG)
- Prof. Dr. med. Christian Hallermann (DDG)
- Prof. Dr. med. Michael Hertl (DDG)
- Prof. Dr. med. Silke Hofmann (DDG)
- Prof. Dr. med. Peter Höger (DGKJ)
- Prof. Dr. med. Nicolas Hunzelmann (DDG)
- Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Johannes Steffen Kern (DDG)
- Rosa Maria Ober (Pemphigus & Pemphigoid Selbsthilfegruppe e.V., www.pemphix-shg.de)
- PD Dr. med. Hans-Dieter Orzechowski (DDG)
- PD Dr. med. Christiane Pfeiffer (DDG)
- Dr. med. Jennifer Quist (BVDD)
- Prof. Dr. med. Sven Quist (BVDD)
- Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Enno Schmidt (DDG)
- Prof. Dr. Dr. med. Cassian Sitaru (DDG)
- PD Dr. med. Farzan Solimani (DDG)
- Prof. Dr. med. Michael Sticherling (DDG)
- PD Dr. med. Nina van Beek (DDG)

Methodengruppe

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

Schlagworte

Pemphigus vulgaris, bullöses Pemphigoid, Pemphigus foliaceus

Hinweise zur Anwendung der Leitlinie / Haftungsausschluss

Die in dieser Leitlinie enthaltenen Empfehlungen dienen als Hilfestellung für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung.

Die Anwender*innen der Leitlinie bleiben verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung. Die individuelle Aufklärung, unter anderem über unerwünschte Wirkungen von Arzneimitteln, eine Off-label-Verordnung und die Prüfung auf das Vorliegen von Kontraindikationen obliegt der verordnenden Ärztin bzw. dem verordnenden Arzt.

Empfehlungen in der Leitlinie beziehen sich in der Regel auf standardisierte klinische Situationen. Daher kann und muss unter Umständen von den ausgesprochenen Empfehlungen abgewichen werden. Entscheidungen über die Versorgung müssen unter Berücksichtigung aller individuell relevanten Gegebenheiten getroffen werden.

Anwender*innen müssen die Informationen in dieser Leitlinie unter Rückgriff auf die entsprechenden Fachinformationen sorgfältig überprüfen, zum Beispiel ob die Empfehlungen in Bezug auf Dosierung, Dosierungsschemata, unerwünschte Wirkungen, Kontraindikationen und Arzneimittelwechselwirkungen vollständig, korrekt, aktuell und angemessen sind. Dies gilt auch für Dosisadaptation entsprechend des Alters, des Körpergewichts oder bei Komorbidität. Im Zweifelsfall sind entsprechende Fachleute zu konsultieren.

In dieser Leitlinie enthaltene Angaben zur Dosierung von Medikamenten reflektieren die Meinung der Leitliniengruppe. Es handelt sich zum Teil um Indikationen und/oder Dosierungen, die gemäß den Angaben in den Fachinformationen nicht zugelassen sind (off-label-use). Empfehlungen dieser Leitlinie, die zum Zeitpunkt der Aktualisierung der Leitlinie nach dem Wissen der Autor*innen eine off-label-Indikation oder -Dosierung beinhalten, sind mittels Fußnoten als solche gekennzeichnet.

In Hinblick auf die Sicherheit der thematisierten Interventionen beschränkt sich die Leitlinie auf die von der Leitlinienkommission priorisierten Aspekte. Eine umfassende Bewertung aller verfügbaren Sicherheitsinformationen für die thematisierten Interventionen wurde nicht vorgenommen.

Sollten Unstimmigkeiten oder andere Aspekte auffallen, sollen diese im allgemeinen Interesse der Leitlinienredaktion gemeldet werden.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt und jede kommerzielle Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urheberrechtsgesetzes ohne schriftliche Zustimmung der Leitlinienredaktion unzulässig und strafbar.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	VII
Tabellenverzeichnis.....	VIII
Abkürzungen.....	IX
Vorbemerkungen.....	11
Was ist neu?.....	11
1 Die wichtigsten Empfehlungen im Überblick.....	12
2 Klinische Einleitung.....	15
3 Hintergrundtexte mit Empfehlungen.....	17
3.1 Klinische Differentialdiagnostik bei bullösen Hautveränderungen.....	17
3.2 Diagnostik des Pemphigus vulgaris (PV) / foliaceus (PF).....	20
3.2.1 Basisdiagnostik.....	22
3.2.2 Schwierige Befundkonstellationen / Notwendige Kriterien zur Diagnosestellung.....	26
3.2.3 Erweiterte Diagnostik / Ursachensuche.....	29
3.2.4 Verlaufsdiagnostik.....	29
3.3 Diagnostik des bullösen Pemphigoid (BP).....	31
3.3.1 Basisdiagnostik.....	32
3.3.2 Schwierige Befundkonstellationen / Notwendige Kriterien zur Diagnosestellung.....	37
3.3.3 Erweiterte Diagnostik / Ursachensuche.....	39
3.3.4 Verlaufsdiagnostik.....	40
3.3.5 Prognose.....	41
3.4 Therapie des Pemphigus vulgaris (PV) / foliaceus (PF).....	42
3.4.1 Stadiengerechte Therapie.....	42
3.4.2 Systemische Induktionstherapie.....	43
3.4.3 Systemische Erhaltungstherapie.....	49
3.4.4 Patient*inneninformation.....	51
3.5 Therapie des bullösen Pemphigoides (BP).....	52
3.5.1 Stadiengerechte Therapie.....	52
3.5.2 Systemische Induktionstherapie.....	53
3.5.3 Systemische Erhaltungstherapie.....	57
3.5.4 Patient*inneninformation.....	58
3.6 Spezielle und vulnerable Patient*innengruppen.....	59
3.6.1 Spezielle Patient*innengruppen: Immuncheckpoint-Inhibitor--induziertes bullöses Pemphigoid.....	59
3.6.2 Spezielle Patient*innengruppen: Komorbidität Malignität.....	60

3.6.3	Vulnerable Patient*innengruppen: Pemphigus vulgaris und foliaceus und Schwangerschaft	61
3.7	Hinweise zur Anwendung und Monitoring der empfohlenen systemischen Therapien	63
3.7.1	Allgemeine Hinweise	63
3.7.2	Impfungen	63
3.7.3	Dapson.....	64
3.7.4	Intravenöse Immunglobuline G (IVIg).....	66
3.7.5	Neue Therapeutika	67
4	Informationen zu dieser Leitlinie	69
	Projektdatei.....	69
4.1	Expert*innenkommission und Methodengruppe	70
4.2	Geltungsbereich, Anwenderzielgruppe und Ziele der Leitlinie	71
4.3	Beteiligung von Interessengruppen	71
4.4	Finanzierung	71
4.5	Umgang mit Interessenkonflikten	72
5	Methodik	73
5.1	Auswahl der Schlüsselfragen und relevanter Outcomes	73
5.2	Literaturrecherche.....	73
	PICO-Schema für systematische Übersichtsarbeiten	73
	PICO-Schema für randomisiert kontrollierte Studien	74
	Recherchestrategie.....	74
5.3	Auswahl und Bewertung der Evidenz.....	74
5.4	Generierung von Empfehlungen / Konsensuskonferenz.....	74
5.5	Empfehlungsstärken, Wording und Symbolik	75
5.6	Begutachtung und Freigabe der Leitlinie	75
5.7	Pilotierung, Evaluierung und Implementierung	75
5.8	Aktualisierung der Leitlinie.....	76
5.9	Verwertungsrechte.....	76
5.10	Darstellung der Interessenkonflikterklärungen aller Beteiligten	77
5.11	Vollständige Suchstrategie	81
5.11.1	Medline via Ovid (04.06.2024)	81
6	Referenzen	83
7	Anhang.....	95
7.1	Beispiel: Patient*inneninformation Pemphigus.....	95
7.2	Beispiel: Patient*inneninformation bullöses Pemphigoid	99

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Diagnostisches Vorgehen beim Pemphigus	12
Abbildung 2: Diagnostisches Vorgehen beim bullösen Pemphigoid	12
Abbildung 3: Systemische Induktionstherapie bei mildem Pemphigus.....	13
Abbildung 4: Therapieempfehlungen bei moderatem bis schwerem Pemphigus.....	13
Abbildung 5: Therapieempfehlungen bei moderatem bis schwerem bullösem Pemphigoid.....	14

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung des Schweregrades des Pemphigus vulgaris / foliaceus	43
Tabelle 2: Einteilung des Schweregrades des bullösen Pemphigoids.....	52
Tabelle 3: Laborkontrollen Dapson	66
Tabelle 4: Projektdaten - Übersicht.....	69
Tabelle 5: Mitglieder der Expert*innenkommission und Methodengruppe	70
Tabelle 6: Bewertungskriterien für die Klassifikation der Interessenkonflikte	72
Tabelle 7: Konsequenzen aus der Bewertung der Relevanz von Interessenkonflikten mit Themenbezug zur Leitlinie	72
Tabelle 8: Empfehlungsstärken – Wortwahl, Symbolik und Interpretation	75

Abkürzungen

ABSIS	Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score
ACE	Angiotensin-converting-enzyme
AMH	Anti-Müller-Hormon
ANA	Antinukleäre Antikörper
AP	Alkalische Phosphatase
BP	Bullöses Pemphigoid
BPDAI	Bullous Pemphigoid Disease Area Index
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4
DEJ	Dermo-epidermale Junktionszone
DNA	Deoxyribonucleic acid
DPP	Dipeptidylpeptidase
EM	Erythema multiforme
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
i.v.	Intravenös
ICS	Intercellular substance staining pattern
Ig	Immunglobulin
IF	Immunfluoreszenz
IGA	Investigator's Global Assessment
IVIg	Intravenöse Immunglobuline
KOF	Körperoberfläche
Mesna	2-Mercaptoethansulfonat-Natrium
MMF	Mycophenolatmofetil
MPS	Mycophenolsäure
MTX	Methotrexat
p.o.	Per os

PCT	Porphyria cutanea tarda
PGA	Physician Global Assessment
PD-1	Programmed Cell Death Protein 1
PDAI	Pemphigus Disease Area Index
PF	Pemphigus foliaceus
PV	Pemphigus vulgaris
s.c.	Subcutaneous
SIADH	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse
TPMT	Thiopurinmethyltransferase
UV	Ultraviolett
VZV	Varizella-zoster-Virus

Vorbemerkungen

Die Leitlinie ist eine Aktualisierung, einige Textabschnitte sind aus der Vorversion der Leitlinie aus dem Jahre 2019 übernommen worden (Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG). S2k-Leitlinie *Diagnostik und Therapie des Pemphigus vulgaris / foliaceus und des bullösen Pemphigoids*. Version 2.0. 2019. Abrufbar unter: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/013-071>) (1).

Was ist neu?

- Update der zuvor veröffentlichten S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Pemphigus vulgaris (PV) / foliaceus (PF) und des bullösen Pemphigoids (BP)
- Berücksichtigung neuer epidemiologischer, diagnostischer und therapeutischer Studien zu PV/PF und BP
- Durchführung einer dokumentierten Literaturrecherche in einer Datenbank
- Berücksichtigung aktueller gesetzlicher Rahmenbedingungen und Zulassungen
- Streichung von Cyclophosphamid für die Therapie des PV / PF und BP aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungsprofils
- Aufnahme von Dupilumab als Off-label-Therapiealternative für das BP
- Ergänzung neuer Kapitel zu:
 1. Spezielle Patient*innengruppen: Immuncheckpoint-Inhibitor-induziertes BP
 2. Spezielle Patient*innengruppen: Komorbidität Malignität
 3. Vulnerable Patient*innengruppen: PV / PF und Schwangerschaft
- Erstellen eines neuen Abschnitts zu Impfungen
- Umfassendes Update aller Empfehlungen
- Überarbeitung und Prüfung aller Dosierungsempfehlungen, einschließlich Ergänzung von Dosierungen für Kinder

1 Die wichtigsten Empfehlungen im Überblick

Die folgenden Übersichten (Abbildungen 1 bis 5) stellen die wichtigsten Empfehlungen dieser Leitlinie dar. Diese Darstellung beinhaltet keine umfassende Präsentation der Leitlinieninhalte und dient nur der orientierenden Übersicht. Ausführliche Empfehlungen unter Berücksichtigung verschiedener klinisch relevanter Situationen finden sich im Leitlinientext.

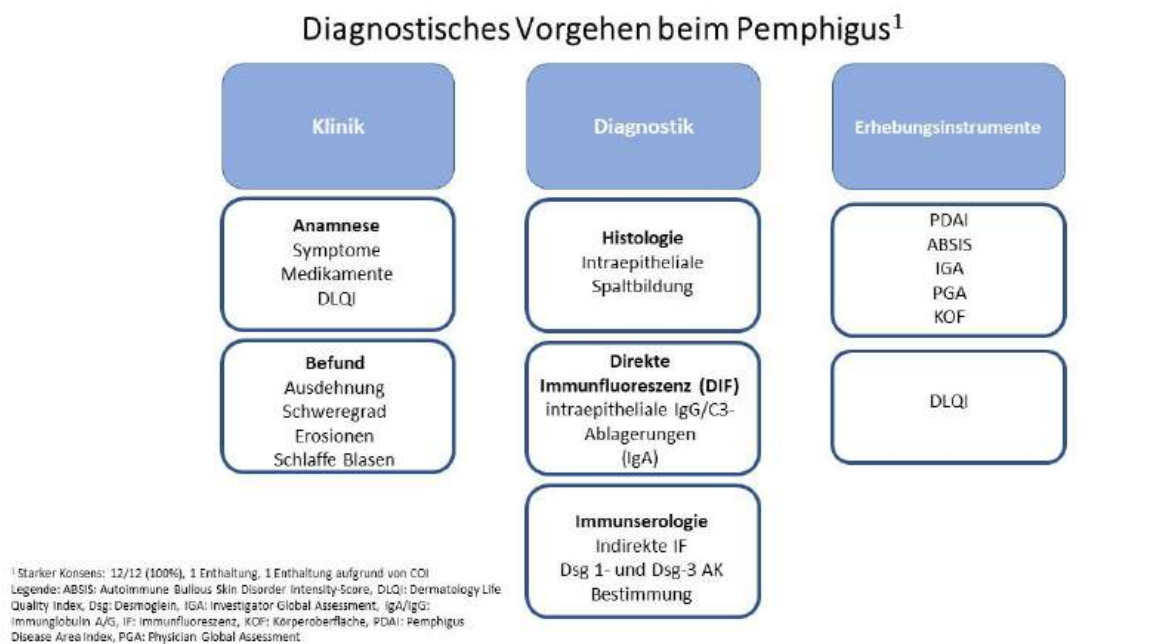


Abbildung 1: Diagnostisches Vorgehen beim Pemphigus

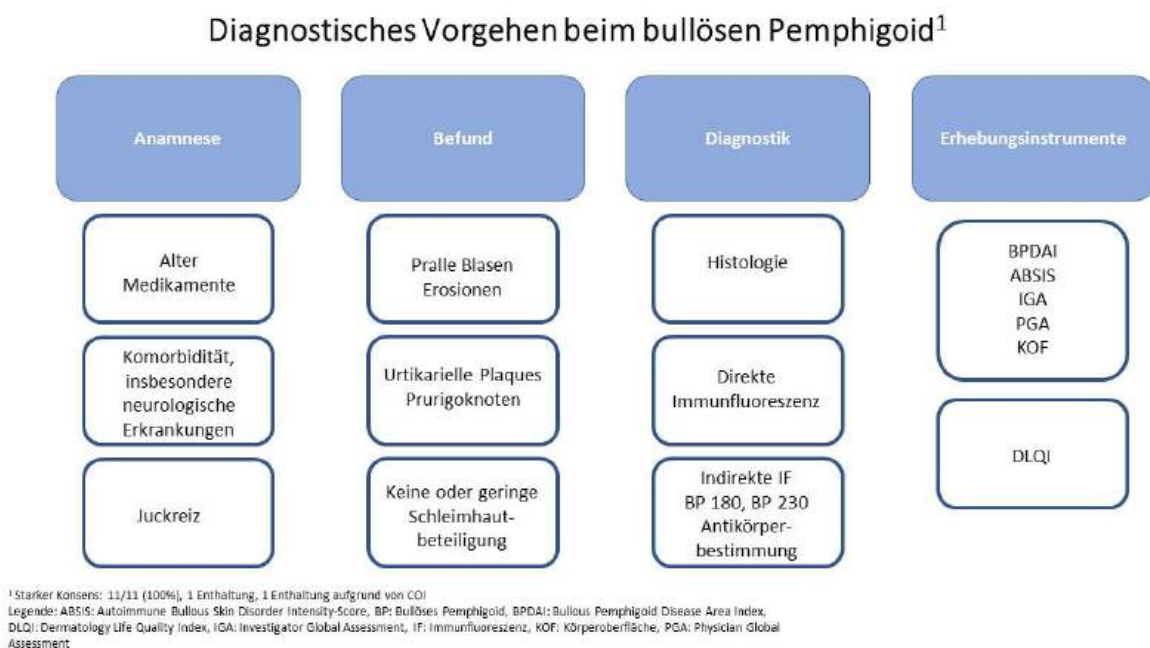


Abbildung 2: Diagnostisches Vorgehen beim bullösen Pemphigoid

Systemische Induktionstherapie bei mildem Pemphigus¹



¹ Konsens: 11/13 (86%)

² in folgender alphabetischer Reihenfolge, keine Wichtung

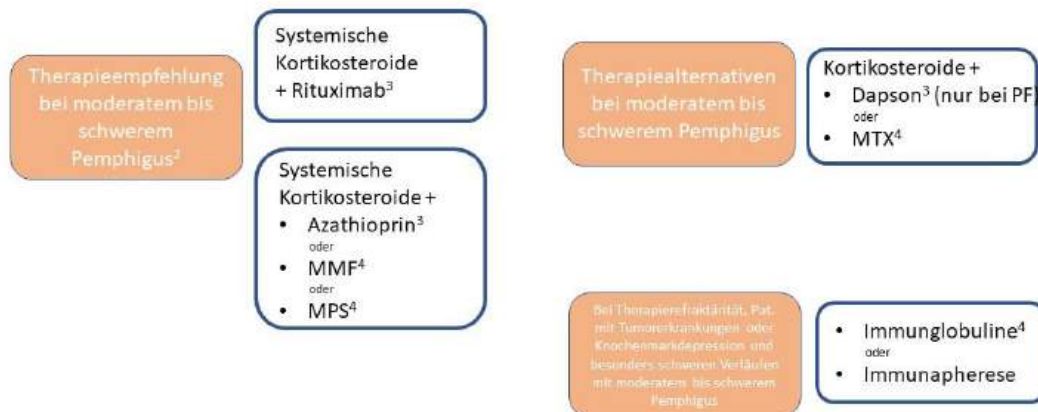
³ off-label für Pemphigus foliaceus

⁴ off-label

Legende: MMF: Mycophenolatmofetil, MPS: Mycophenolsäure, PF: Pemphigus foliaceus

Abbildung 3: Systemische Induktionstherapie bei mildem Pemphigus

Therapieempfehlungen bei moderatem bis schwerem Pemphigus¹



¹ Starker Konsens: 12/12 (100%), 1 Enthaltung

² in folgender alphabetischer Reihenfolge, keine Wichtung

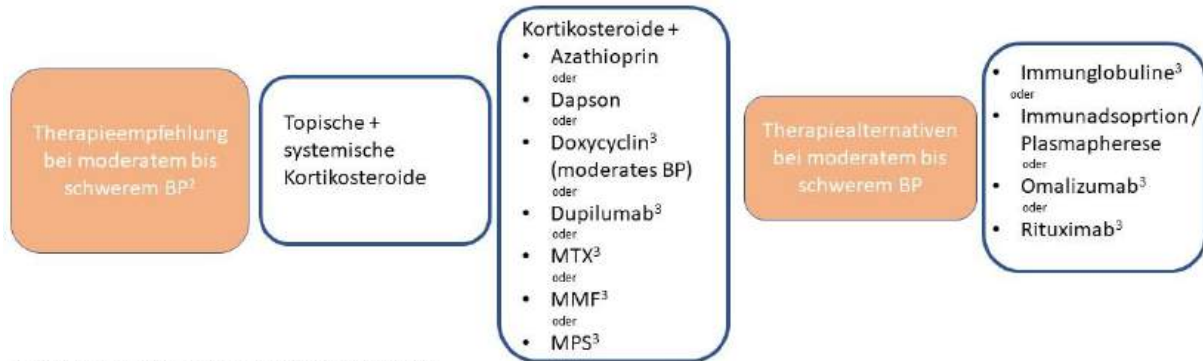
³ off-label für Pemphigus foliaceus

⁴ off-label

Legende: MMF: Mycophenolatmofetil, MPS: Mycophenolsäure, MTX: Methotrexat, PF: Pemphigus foliaceus

Abbildung 4: Therapieempfehlungen bei moderatem bis schwerem Pemphigus

Therapieempfehlungen bei moderatem bis schwerem bullösem Pemphigoid¹



¹ Starker Konsens: 9/9 (100%), 1 Enthaltung, 4 Enthaltungen aufgrund von COI

² In folgender alphabetischer Reihenfolge, keine Wichtung

³ off-label (Doxycyclin: Verordnung jedoch zu Lasten der GKV nach Arzneimittel-Richtlinie/Anlage VI möglich.)

Legende: BP: bullöses Pemphigoid, MMF: Mycophenolatmofetil, MPS: Mycophenolsäure, MTX: Methotrexat

Abbildung 5: Therapieempfehlungen bei moderatem bis schwerem bullösem Pemphigoid

2 Klinische Einleitung

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

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

Beim PV sind regelmäßig gegen Desmoglein 3, einem von Keratinozyten exprimierten desmosomalen Adhäsionsmolekül der Cadherin-Familie gerichtete Autoantikörper nachweisbar, die an Schleimhäuten zu einer suprabasalen Spaltbildung führen. Fakultativ können zusätzlich gegen Desmoglein 1 gerichtete Autoantikörper auftreten; es sind dann neben Schleimhautläsionen auch solche am verhornenden Epithel zu beobachten. Demgegenüber finden sich beim PF isoliert Autoantikörper gegen Desmoglein 1, nicht aber gegen Desmoglein 3; entsprechend dem Expressionsmuster der Desmogleine kommt es nur an verhornender Haut zur subkornealen Spaltbildung, während die Schleimhäute nicht befallen sind. Der paraneoplastische Pemphigus ist mit hämatologischen Malignomen, insbesondere B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen, assoziiert und weist gegen desmosomale und nichtdesmosomale Moleküle gerichtete Autoantikörper auf, die an Haut und Schleimhaut mehrheitlich therapieresistente Läsionen hervorrufen (3-6).

Das BP ist der wichtigste Vertreter aus der Gruppe der bullösen Autoimmundermatosen mit subepidermaler Spaltbildung und weist mit jährlich ca. 20 Fällen pro 1.000.000 Einwohner die höchste Inzidenz aller bullösen Autoimmundermatosen in Deutschland auf (7). Als Erkrankung des höheren Lebensalters steigt die Inzidenz bei über 80-Jährigen auf ca. 190 Fälle pro 1 Mio. Einwohner und liegt bei Männern in etwa doppelt so hoch wie bei Frauen (8, 9). Innerhalb der letzten 10 Jahre hat sich die Inzidenz in Deutschland mehr als verdoppelt, was auf die steigende Lebenserwartung und verbesserte diagnostische Möglichkeiten zurückzuführen sein dürfte (7). Die Ein-Jahres-Mortalität erreicht bis zu 30% (10). Klinisch imponiert das BP meist durch pralle Blasen serösen Inhalts, denen ein

prämonitorisches Stadium vorausgehen kann. Seltener werden urtikarielle, pruriginöse, lokalisierte, vegetierende und vesikulöse Formen des BP beobachtet. Die Schleimhäute sind in 10-30% der Fälle mitbetroffen. Charakteristisch für das BP ist das Vorliegen von Autoantikörpern gegen zwei hemidesmosomale Strukturproteine der Basalmembranzzone: BP230 (Dystonin-e, BP-Antigen 1) und BP180 (Kollagen XVII, BP-Antigen 2). BP230 liegt intrazellulär und ist Bestandteil der hemidesmosomalen Plaques. BP180 ist ein transmembranöses Glykoprotein, dessen N-terminaler Anteil intrazellulär mit der hemidesmosomalen Plaque assoziiert ist. Der extrazelluläre C-terminale Anteil enthält die immundominante nicht-kollagene Domäne NC16A. Serumspiegel der IgG-Autoantikörper gegen die NC16A-Domäne korrelieren eng mit der Krankheitsaktivität (11-13).

3 Hintergrundtexte mit Empfehlungen

3.1 Klinische Differentialdiagnostik bei bullösen Hautveränderungen

	Erkrankung	Besonderheiten
Hereditäre Erkrankungen	Epidermolysis bullosa simplex-Gruppe Junktionale Epidermolysis bullosa-Gruppe Dystrophische Epidermolysis bullosa-Gruppe Superfizielle epidermolytische Ichthyose	Auftreten bei der Geburt bzw. in der frühen Kindheit. Klinik je nach Lokalisation des Proteindefektes. Immunfluoreszenzmapping und genetische Diagnostik. DIF und IIF negativ
	Porphyria cutanea tarda (PCT) Kongenitale erythropoetische Protoporphyrrie Hepatoerythropoetische Porphyrie Incontinentia pigmenti	Bei PCT: Bandförmige Ablagerungen von IgG und, weniger häufig, von C3, IgA und IgM an der DEJ sowie an den Blutgefäßen der papillären Dermis. Bestimmung von Porphyrinen in Stuhl, Urin und/oder Blut
Bullöse Autoimmundermatosen	Pemphigus	DIF und IIF meist positiv mit intraepidermaler Fluoreszenz, Desmoglein 1/3 AK-Nachweis in der Serologie
	Bullöses Pemphigoid/ lineare IgA-Dermatose	DIF meist und IIF häufig positiv mit dermoepidermaler Fluoreszenz, serologisch BP180/BP230 AK-Nachweis
	Epidermolysis bullosa acquisita	DIF meist und IIF häufig positiv mit dermoepidermaler Fluoreszenz, serologisch Kollagen VII AK-Nachweis
	Dermatitis herpetiformis Duhring	DIF häufig und IIF in ca. 50% positiv, serologisch IgA-anti-Gewebstransglutaminase AK Nachweis
	Andere bullöse Autoimmundermatosen	Unterscheidung mittels der Kombination aus Klinik, DIF und Serologie
Infektionserkrankungen	Impetigo contagiosa	Mikrobiologie (Strept., Staph.); DIF und IIF negativ
	Staphylococcal-Scalded Skin Syndrome	Meist umschriebene Epidermolyse, Histologie; DIF und IIF negativ

	Erkrankung	Besonderheiten
	Bullöses Erysipel	Klinische und serologische Entzündungsparameter; DIF und IIF negativ
	Herpes simplex	Klinik, HSV-Nachweis in der Blasenflüssigkeit; Serologie; DIF und IIF negativ
	Varizellen	Klinik, Allgemeinsymptome; VZV-Nachweis in Läsionen; Serologie; DIF und IIF negativ
	Herpes Zoster	Klinik; VZV-Nachweis in Läsionen
	Hand-Fuß-Mund-Krankheit	Klinik, Serologie
Immunologische Erkrankungen	Bullöser systemischer Lupus erythematodes	Diagnose eines SLE; DIF und Serologie (Antikörper, meist gegen Typ VII Kollagen, ANA)
	Erosiver Lichen ruber planus	DIF: subepidermale Cytoid bodies, IIF negativ; kutaner Befall, Histopathologie
	Erythema multiforme (EM)	Anamnese; klinische Morphe: Kokarden; DIF und IIF meist negativ, [bei der Major-Form gelegentl. positiv: ICS-Muster (anti-Desmoplakin-AK)], Histologie
	Bullöses Arzneimittelexanthem (Epidermale Nekrolyse: SJS, TEN)	EM-artiges Bild bzw. flächenhafte Epidermolysen, Histologie; DIF und IIF negativ
	Generalisiertes bullöses fixes Arzneiexanthem	Bräunlich-livide rundliche Makulae mit schlaffen Blasen; Histologie; DIF und IIF negativ
	Subkorneale Pustulose (Sneddon-Wilkinson)	Leukozytose, serologische Entzündungszeichen, DIF und IIF negativ
	Akrolokalisierendes papulovesikulöses Syndrom (Gianotti-Crosti Syndrom)	Typisches Verteilungsmuster, Ausschluss anderer Ursachen, Kindesalter, Histopathologie
	Bullosis diabetorum	Glucose im Serum/ Urin, DIF und IIF negativ

	Erkrankung	Besonderheiten
	Traumatische/ toxische Blasenbildung	Anamnese, DIF und IIF negativ
	Bullöse Insektenstichreaktionen	Anamnese, DIF und IIF negativ
	Erosive akantholytische aktinische Keratosen	Zeichen für chronischen Lichtschaden, Hyperkeratose, DIF und IIF negativ
	Artefakte	Anamnese, DIF und IIF negativ

¹ Starker Konsens: 16/16 (100%), 1 Enthaltung, modifiziert 2025

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

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

Anamnese bei Pemphigus vulgaris / foliaceus

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
<p>Die Erfragung folgender Punkte wird empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeitpunkt des ersten Auftretens der Läsionen • Schmerzen (wo, wann, standardisierte Erfassung mittels NRS oder VAS) • Stomatitis, Dysphagie, Heiserkeit • Konjunktivitis • Epistaxis • Dysurie • Gewichtsverlust • Medikamentenanamnese: besonders Medikamente, die mit einer Induktion eines PV / PF assoziiert wurden wie ACE-Hemmer (besonders Captopril) • Impfstatus • Ethnischer Hintergrund 	↑↑	<p>15/16 (94%) Konsens¹ modifiziert 2025 ¹ 1 Enthaltung aufgrund von COI</p>

Die Inzidenz des Pemphigus variiert deutlich zwischen verschiedenen Populationen. Sie liegt zwischen 0.6 und 0.76/ Millionen Einwohner/ Jahr in der Schweiz und Finnland und 4.0, 8.0 und 10.0 in Rumänien, Griechenland und Iran (14-18). Die höchste Inzidenz findet sich mit 16.1 und 32/Millionen Einwohner/ Jahr in der jüdischen Bevölkerung (19, 20). In Deutschland wurde sie mit 1.5/ Millionen Einwohner/ Jahr bestimmt. Dabei war die Inzidenz des PV in der Bevölkerung mit Wurzeln im östlichen Mittelmeerraum im Vergleich zur Bevölkerung mit Wurzeln in Deutschland neunmal häufiger (2).

Der Auslöser für eine Pemphiguserkrankung ist unklar. Es wurden neben genetischen Faktoren verschiedene Medikamente als Auslöser in Einzelfällen beschrieben, da sie im engen zeitlichen Zusammenhang mit der klinischen Manifestation des Pemphigus begonnen wurden, darunter ACE Hemmer, v.a. Captopril, NSAID, Angiotensin-1-Rezeptorblocker und Calcium-Antagonisten (21). Kürzlich wurde auch erstmals über das Auftreten eines Pemphigus in zeitlichem Zusammenhang mit der Anwendung von Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren (Gliptine) und Immuncheckpoint-Inhibitoren berichtet (22, 23).

Körperliche Untersuchung beim Pemphigus vulgaris / foliaceus

Empfehlungen	Stärke	Zustimmung
<p>Die folgenden Untersuchungen werden zusätzlich zur allgemeinen körperlichen Untersuchung empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Inspektion der Mundhöhle, Nasenvorhöfe, Genitale, Perianalbereich und Nägel 	↑↑	15/15 (100%), 1 Enthaltung Starker Konsens ¹ modifiziert 2025 ¹ 1 Enthaltung aufgrund von COI
<p>Die Ausübung von tangentialem Druck durch Reibung mit behandschuhtem Daumen auf erythematöser Haut, bevorzugt im Randbereich einer vorhandenen Blase/Erosion, induziert eine Abschiebung der Haut/Blase (Nikolski-Zeichen I); dies kann als diagnostische Untersuchung empfohlen werden.</p>	↑	12/12 (100%), 1 Enthaltung Starker Konsens ¹ neu 2025 ¹ 1 Enthaltung aufgrund von COI

Der PV geht praktisch immer mit Schleimhautläsionen einher; meist ist die Mundhöhle betroffen. In etwa der Hälfte der PV-Patient*innen finden sich zusätzlich Erosionen oder Blasen auf der Körperhaut (mukokutane Form). Der PF geht nie mit Schleimhautläsionen einher und kann daher schon klinisch nicht mit einem PV (oder einem paraneoplastischen Pemphigus) verwechselt werden (5, 6). Da die kutanen Blasen des Pemphigus aufgrund ihrer intraepithelialen Lokalisation leicht platzen, finden sich bei der klinischen Untersuchung oft keine Blasen, sondern Erytheme und Erosionen. Die klinische Diagnose Pemphigus kann gestellt werden, wenn durch tangentialen Druck des behandschuhten Fingers des Untersuchers auf die klinisch unauffällig erscheinende Haut in der Umgebung bestehender Läsionen eine intraepidermale Ablösung der Epidermis bzw. ein Abschilfern der obersten Hautschichten und damit das Entstehen einer intraepidermale Blase induziert wird (Nikolski I) (24). An dieser Stelle ist auch die optimale Entnahmestelle der Biopsie für die direkte Immunfluoreszenzuntersuchung. Wenn beim BP Blasen vorhanden sind, können diese durch vorsichtigen seitlichen Druck sich in die dem ausgeübten Druck gegenüberliegende Richtung ausbreiten („wandern“; Nikolski II). Beide Nikolski-Phänomene sind in klinischer Remission nicht mehr auslösbar.

Für den PV / PF stehen zwei klinische Schweregraderhebungsinstrumente, ABSIS und PDAI, zur Verfügung (25, 26). In prospektiven Studien zeigten beide eine hohe interrater- und intrarater-Zuverlässigkeit (26-28). Basierend auf den Quartilen der ABSIS- und PDAI-Scores wurde die Krankheitsaktivität in einer großen prospektiven Studie als mild, moderat und schwer bei ABSIS-Scores von <17, 17-53 und >53 sowie für PDAI von <15, 15-45 und >45 bestimmt (29). Pemphigus-spezifische Krankheitsstadien wie z. B. Krankheitskontrolle, Konsolidierungsphase, komplette Remission unter und ohne Therapie wurden im Rahmen eines internationalen Konsensus-Papiers definiert (30).

Bestimmung der Krankheitsaktivität

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es wird empfohlen , die Krankheitsausdehnung und -aktivität mittels eines klinischen Scores (z.B. ABSIS, PDAI, PGA, IGA und/oder Körperoberfläche) zu quantifizieren.	↑↑	10/11 (91%), 1 Enthaltung Konsens ¹ modifiziert 2025 ¹ 1 Enthaltung aufgrund von COI

Weiterführende Untersuchungen

Empfehlungen	Stärke	Zustimmung
Bei Dysphagie bzw. Heiserkeit wird eine Untersuchung durch eine/n Facharzt/-ärztin für Gastroenterologie bzw. HNO-Heilkunde empfohlen.	↑↑	15/15 (100%), 1 Enthaltung Starker Konsens ¹ modifiziert 2025 ¹ 1 Enthaltung aufgrund von COI
Es wird empfohlen , zusätzliche weiterführende Untersuchungen symptomorientiert durchzuführen .	↑↑	15/15 (100%), 1 Enthaltung neu 2025 Starker Konsens ¹ ¹ 1 Enthaltung aufgrund von COI

3.2.1 Basisdiagnostik

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Unter Berücksichtigung der klinischen Verdachtsdiagnose werden folgende diagnostische Maßnahmen als Basisdiagnostik empfohlen: 1) Direkte Immunfluoreszenz 2) Histopathologische Untersuchung 3) Immunserologische Untersuchungen (indirekte Immunfluoreszenz, ELISA)	↑↑	15/15 (100%), 1 Enthaltung Starker Konsens ¹ geprüft 2025 ¹ 1 Enthaltung aufgrund von COI

Der Nachweis von gewebsgebundenen Autoantikörpern mittels direkter Immunfluoreszenz (DIF) sowie Serum-Autoantikörpern mittels indirekter Immunfluoreszenz (IIF) und weiterer serologischer Untersuchungen ist für die Diagnose einer bullösen Autoimmundermatose notwendig (31, 32). Diese sollten gemeinsam in einem geeigneten Labor durchgeführt, abgelesen und interpretiert werden. Dieses Vorgehen wird in den meisten Hautkliniken in Deutschland eingesetzt. Im niedergelassenen Bereich wird die direkte IF zumeist in einem Pathologielabor durchgeführt, während die indirekte IF bzw. andere serologische Untersuchungen in einem klinischen Labor erfolgen. Die finale Interpretation der Befunde obliegt dem Kliniker. Dies stellt eine mögliche Fehlerquelle dar und sollte insbesondere bei unklaren Konstellationen berücksichtigt werden.

Direkte Immunfluoreszenz (DIF)

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

Entnahmestelle für die direkte Immunfluoreszenz bei Pemphigus vulgaris / foliaceus

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es wird empfohlen, eine 4 mm-Stanzbiopsie aus periläsionaler Haut oder Schleimhaut, d. h. innerhalb von 1 cm neben einer Blase oder Erosion, zu entnehmen.	↑↑	15/15 (100%), 1 Enthaltung Starker Konsens ¹ geprüft 2025 ¹ 1 Enthaltung aufgrund von COI

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

Lagerung / Transport des Biopsiematerials für die direkte Immunfluoreszenz bei Pemphigus vulgaris / foliaceus

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es wird empfohlen, die entnommene Probe in isotoner NaCl-Lösung oder Michel-Medium bis maximal 72 Stunden zu lagern oder zügig (innerhalb von 15 Minuten) in flüssigen Stickstoff zu überführen	↑↑	15/15 (100%), 1 Enthaltung Starker Konsens ¹ modifiziert 2025 ¹ 1 Enthaltung aufgrund von COI

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

Beurteilung

Der Nachweis interzellulärer Ablagerungen von IgG und/oder C3 in der Epidermis/ im Epithel sichert bei entsprechender Klinik die Diagnose eines Pemphigus. Bei PV finden sich diese IgG/C3-Ablagerungen vor allem in der unteren Hälfte oder im gesamten Epithel, während sich IgG/C3 beim PF in der Regel nur in der oberen Epidermis ablagert. Eine sichere Unterscheidung von PV und PF ist mittels direkter IF nicht möglich. Bei paraneoplastischem Pemphigus können die interzellulären Ablagerungen von IgG/C3 mit einer linearen Anfärbung der dermo-epidermalen Junctionszone kombiniert sein (5, 33, 34).

Histopathologie

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

Entnahmestelle für die Histopathologie bei Pemphigus vulgaris / foliaceus

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es wird empfohlen, eine kleine intakte Blase mittels Biopsie komplett zu entnehmen.	↑↑	14/15 (93%), 1 Enthaltung Konsens ¹ modifiziert 2025 ¹ 1 Enthaltung aufgrund von COI
Falls dies nicht möglich ist, wird empfohlen, die Biopsie so zu entnehmen, dass auch ein kleiner Anteil periläsionaler Haut (ca. ¼ der Biopsie) enthalten ist, um ein Abschwimmen der Blasendecke bei der Prozessierung zu verhindern.	↑↑	14/15 (93%), 1 Enthaltung Konsens ¹ modifiziert 2025 ¹ 1 Enthaltung aufgrund von COI
Die Bevorzugung einer bestimmten Körperregion zur Biopsie wird nicht empfohlen.	↓↓	15/15 (100%), 1 Enthaltung Starker Konsens ¹ modifiziert 2025 ¹ 1 Enthaltung aufgrund von COI

Lagerung und Transport

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Für Lagerung und Transport wird eine standardisierte, 4%ige Formaldehyd (10%ige Formalin)-Lösung empfohlen.	↑↑	15/15 (100%), 1 Enthaltung Starker Konsens ¹ geprüft 2025 ¹ 1 Enthaltung aufgrund von COI

Serologie

Serologische Diagnostik bei klinischem Verdacht auf Pemphigus vulgaris / foliaceus

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es wird empfohlen, bei jeder/m Patient*in mit Verdacht auf einen PV / PF die folgenden serologischen Untersuchungen durchzuführen: <ol style="list-style-type: none"> 1. Indirekte Immunfluoreszenz (IIF) auf Affenösophagusschnitten / auf Desmoglein 3- und 1-exprimierenden Zellen 2. anti - Desmoglein 3-ELISA 3. anti - Desmoglein 1-ELISA 	↑↑	15/15 (100%), 1 Enthaltung Starker Konsens ¹ modifiziert 2025 ¹ 1 Enthaltung aufgrund von COI

Indirekte Immunfluoreszenz auf Affenösophagus

Affenösophagus ist das sensitivste Gewebe zum Screening auf Serumautoantikörper mittels IIF bei Verdacht auf PV / PF. Sensitivitäten zwischen 86% bis 100% wurden beschrieben (35-39). Bei PF ist die Sensitivität etwas niedriger als bei PV.

Die Spezifität wurde mit 100% angegeben (40). Andererseits können Antikörper gegen die Blutgruppenantigene A und B, die in ca. 10% der Seren gesunder Blutspender vorliegen, ein praktisch

identisches Muster zu Pemphigus-Autoantikörpern zeigen (41-43). Durch den Zusatz von löslichem A/B-Antigen oder Erythrozyten eines AB-positiven Spenders konnte diese unerwünschte interzelluläre Reaktivität in den meisten Seren eliminiert werden (43).

Testsysteme unter Verwendung von rekombinantem Desmoglein 3 und Desmoglein 1

Es sind derzeit zwei kommerzielle ELISA-Systeme verfügbar, die die Ektodomänen von Desmoglein 1 und 3 verwenden (Euroimmun, Lübeck; MBL, Nagoya, Japan) (44, 45). Zudem ist ein kommerzieller IF-Test (BIOCHIP® Mosaik; Euroimmun) mit vergleichbaren Sensitivitäten und Spezifitäten erhältlich, bei dem die beiden Ektodomänen auf der Oberfläche einer humanen Zelllinie exprimiert werden (46-48). Auch multivariante Testsysteme für die simultane Testung von Antikörpern gegen Desmoglein 1 und 3 (zusammen mit Kollagen VII, BP180, BP230 und Envoplakin), die bei der Differentialdiagnostik der häufigsten bullösen Autoimmundermatosen hilfreich sein können (49, 50), sind kommerziell erhältlich (Euroimmun, MBL).

In aller Regel lassen sich bei PV Serumautoantikörper gegen Desmoglein 3 und bei PF gegen Desmoglein 1 nachweisen. In der bisher größten prospektiven multizentrischen Studie zu Serumautoantikörpern bei Pemphigus fanden sich bei 98,5% von 333 konsekutiven Patient*innen mit positiver DIF Autoantikörper gegen Desmoglein 1 und/oder 3 (51).

In einer Meta-Analyse mit 1.058 PV-Patient*innen lag die Sensitivität bei 97% (95% Konfidenzintervall, 95-98%) und die Spezifität bei 98% (95% Konfidenzintervall, 98-99%) (52). Anti-Desmoglein 1-Antikörper können mittels ELISA bei PF bei 96% und bei PV bei etwa 50% der Patient*innen nachgewiesen werden. Die Sensitivität von 50% für Desmoglein 1 bei PV reflektiert die Tatsache, dass nur ein Teil der PV-Patient*innen Autoantikörper gegen Desmoglein 1 aufweist. Die Spezifität wurde mit 99% bestimmt (44, 45). Eine Literaturübersicht zu den Desmoglein 1- und 3-spezifischen IF-basierten Testsystemen berichtet Sensitivitäten und Spezifitäten für Autoantikörper gegen Desmoglein 3 zwischen 97,6% und 100% bzw. 99,6% und 100% und für Desmoglein 1 bei 90% bzw. 100% (53).

Es wurde klar gezeigt, dass der klinische Phänotyp des Pemphigus in aller Regel mit der Autoantikörperspezifität korreliert: PV-Patient*innen mit ausschließlich Schleimhautläsionen haben Antikörper gegen Desmoglein 3, aber nicht gegen Desmoglein 1, während PV-Patient*innen mit Läsionen an Schleimhäuten und Körperhaut Antikörper gegen Desmoglein 3 und Desmoglein 1 aufweisen (54-57). Einzelne Pemphiguspatient*innen mit ausschließlich Anti-Desmoglein 3-Reaktivität und Läsionen am Kapillitium oder der Nase wurden beschrieben. Patient*innen mit PF haben keine Schleimhautläsionen und reagieren ausschließlich mit Desmoglein 1.

Aufgrund der höheren Spezifität und der geringeren Untersucherabhängigkeit sind die Anti-Desmoglein 3- und Anti-Desmoglein 1- ELISA der indirekten IF auf Affenösophagusschnitten überlegen (40, 44, 58-60).

Bei vielen Patient*innen liegen die Reaktivitäten im Anti-Desmoglein 3- und Anti-Desmoglein 1- ELISA oberhalb der oberen Grenzwerte. Eine genaue Bestimmung der ELISA-Reaktivität ist wichtig, um einen Ausgangswert für das Monitoring im Krankheitsverlauf zu gewinnen (61).

Western Blot-Untersuchungen in der Diagnose des Pemphigus vulgaris / foliaceus

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Die Verwendung von Western Blot-Untersuchungen zum Nachweis von Autoantikörpern gegen Desmoglein 3 und Desmoglein 1 in der Routinediagnostik des PV / PF kann nicht empfohlen werden .	↓	15/15 (100%), 1 Enthaltung Starker Konsens ¹ modifiziert 2025 ¹ 1 Enthaltung aufgrund von COI

3.2.2 Schwierige Befundkonstellationen / Notwendige Kriterien zur Diagnosestellung

Klinisches Bild

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

Beim PF finden sich **ausschließlich Hautveränderungen, häufig mit Krustenbildung, vor allem in der vorderen und hinteren Schweißrinne, im Gesicht sowie an der Kopfhaut (62).**

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es wird empfohlen, bei folgenden Befundkonstellationen die Diagnose eines Pemphigus vulgaris/ foliaceus zu stellen: 1) Passendes klinisches Bild und positive direkte Immunfluoreszenz 2) Passendes klinisches Bild und Reaktivität mit Desmoglein 1 oder 3 im ELISA / in transfizierten Zellen 3) Passendes klinisches Bild und passende Histopathologie und positive indirekte Immunfluoreszenz auf Affenösophagus	↑↑	15/15 (100%), 1 Enthaltung Starker Konsens ¹ geprüft 2025 ¹ 1 Enthaltung aufgrund von COI

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

Unklare Befundkonstellationen

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es wird empfohlen, bei weiter bestehendem klinischen Verdacht, negativer direkter Immunfluoreszenz und unklarer Befundkonstellation die Immundiagnostik (DIF und Serologie) zu wiederholen.	↑↑	15/15 (100%), 1 Enthaltung Starker Konsens ¹ geprüft 2025 ¹ 1 Enthaltung aufgrund von COI

Im Falle einer negativen DIF, welche in nicht-befallener Schleimhaut entnommen wurde, kann die erneute Entnahme einer periläsionalen DIF sinnvoll sein.

Nicht-Anti-Desmoglein-Antikörper

Es wurden mehr als 50 Nicht-Desmoglein-Zielantigene bei PV / PF beschrieben, darunter Acetylcholin-Rezeptoren, Pemphaxin (Annexin 9), Plakoglobin, E-Cadherin, Desmoplakin und Desmocolline (51, 63-69). Hierzu stehen allerdings nur „in-Haus“ Testsysteme in spezialisierten Laboren zur Verfügung.

Weitere diagnostische Maßnahmen

Empfehlungen	Stärke	Zustimmung
Bei <i>positiver</i> direkter Immunfluoreszenz und fehlendem Nachweis von Desmoglein 1- und 3- spezifischen Antikörpern kann der Nachweis von Anti-Desmocollin-Antikörpern empfohlen werden.	↑	15/15 (100%), 1 Enthaltung Starker Konsens ¹ geprüft 2025 ¹ 1 Enthaltung aufgrund von COI
Bei <i>negativer</i> direkter Immunfluoreszenz und fehlendem Nachweis von Desmoglein 1- und 3- spezifischen Antikörpern wird der Nachweis von Nicht-Desmoglein-spezifischen Antikörpern nicht empfohlen.	↓↓	14/14 (100%), 2 Enthaltungen Starker Konsens ¹ modifiziert 2025 ¹ 1 Enthaltung aufgrund von COI

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

Paraneoplastischer Pemphigus

Die Diagnosekriterien des paraneoplastischen Pemphigus sind (70-74):

- Klinik: Schwere Stomatitis, Läsionen an weiteren Übergangschleimhäuten, Läsionen/ Erosionen in den Körperfalten, schlaife oder pralle Blasen, Lichen ruber-artige Plaques, TEN-artige Epidermolyse, Bronchiolitis obliterans
- Histopathologie: Suprabasale Spaltbildung, Akantholyse, lichenoide Interface-Dermatitis mit Keratinozytennekrosen

- Direkte Immunfluoreszenz: IgG interzellulär/netzförmig im Epithel oder IgG interzellulär im Epithel *und* IgG/C3 an der Basalmembranzzone
- Indirekte Immunfluoreszenz auf Affenösophagusschnitten: interzelluläre Ablagerungen von IgG im Epithel (auch bei PV / PF)
- Indirekte Immunfluoreszenz auf Affen-/Rattenblasenschnitten: interzelluläre Ablagerungen von IgG im Epithel (spezifisch für PNP)
- Nachweis von Autoantikörpern gegen Envoplakin, Periplakin, Desmoplakin, Plektin, BP230, α 2-Makroglobulin-like1, Desmoglein 1, Desmoglein 3 und Desmocolline.
- Assoziierte Neoplasien: am häufigsten Non-Hodgkin-Lymphome (besonders chronisch lymphatische Leukämie) bei knapp zwei Drittel der PNP-Patient*innen, gefolgt von Thymomen und Makroglobulinämie Waldenström.
- Der Nachweis einer Neoplasie ist zur Diagnosestellung obligat (70-73). Die für den paraneoplastischen Pemphigus charakteristischsten Autoantikörper sind gegen Envoplakin (75, 76), Periplakin (76, 77) und α 2-Makroglobulin-like1 (78) gerichtet. Bei fast allen Patient*innen finden sich zudem Autoantikörper gegen Desmoglein 3 (79).
- Ein kommerzieller ELISA zum Nachweis von Autoantikörpern gegen Envoplakin ist verfügbar (Euroimmun, Lübeck; Sensitivität: 81%, Spezifität 98,8%) (76).
- Detaillierte Informationen zur Diagnose und Therapie des paraneoplastischen Pemphigus bietet die S2k-Leitlinie der EADV zu dieser Erkrankung (74).

Ausschluss eines paraneoplastischen Pemphigus

Empfehlungen	Stärke	Zustimmung
Bei atypischer Klinik (v. a. bei therapierefraktären Verläufen, progressiver Stomatitis) oder kombinierter Reaktivität von IgG/C3 im Epithel und an der dermo-epidermalen Junktionszone in der direkten Immunfluoreszenz <i>oder</i> bei bekannter Neoplasie wird empfohlen, einen paraneoplastischen Pemphigus auszuschließen.	↑↑	14/14 (100%), 1 Enthaltung Starker Konsens ¹ geprüft 2025 ¹ 1 Enthaltung aufgrund von COI
Folgende serologische Testsysteme können zum Ausschluss eines paraneoplastischen Pemphigus empfohlen werden: <ul style="list-style-type: none"> • Indirekte IF auf Harnblasenepithel (z. B. von Ratte oder Affe) Alternativ bzw. ergänzend: <ul style="list-style-type: none"> • Anti-Envoplakin-ELISA • Immunoblot mit Extrakt kultivierter humaner Keratinozyten • Immunpräzipitation mit Extrakt kultivierter humaner Keratinozyten 	↑	14/14 (100%), 1 Enthaltung Starker Konsens ¹ geprüft 2025 ¹ 1 Enthaltung aufgrund von COI

3.2.3 Erweiterte Diagnostik / Ursachensuche

Ursachensuche bei Pemphigus vulgaris / foliaceus

Empfehlungen	Stärke	Zustimmung
Es kann erwogen werden, Medikamente (v. a. ACE-Hemmer) bei therapierefraktären Patient*innen oder zeitlichem Zusammenhang des Auftretens erster Pemphigusläsionen und Beginn der Einnahme dieser Medikamente ab- bzw. umzusetzen.	↔	14/14 (100%), 1 Enthaltung Starker Konsens ¹ geprüft 2025 ¹ 1 Enthaltung aufgrund von COI
Eine weitere Ursachensuche bei Pemphigus vulgaris / foliaceus wird nicht empfohlen.	↓↓	13/14 (93%), 1 Enthaltung Konsens ¹ modifiziert 2025 ¹ 1 Enthaltung aufgrund von COI

Zum Ausschluss eines paraneoplastischen Pemphigus siehe 3.2.2.

3.2.4 Verlaufsdiagnostik

In verschiedenen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die Titer der indirekten IF auf Affenösophagus bei den meisten PV/ PF-Patient*innen mit der Krankheitsaktivität korrelieren (80). Ebenso korrelieren bei vielen PV-Patient*innen die Werte im Anti-Desmoglein 3-ELISA mit der Ausdehnung der Schleimhautläsionen und bei den meisten PF-Patient*innen die Anti-Desmoglein 1-ELISA-Werte mit der Ausdehnung der Hautveränderungen (45, 59, 81-83). Daher können Desmoglein 1 (und 3-) ELISA-Werte sowie die Titer der indirekten IF auf Affenösophagus bei der Entscheidung zur Beendigung der Therapie hinzugezogen werden: fortbestehende hohe Desmoglein 1-ELISA-Werte haben einen positiven prädiktiven Wert für Hautrezidive. Fortbestehende hohe Desmoglein 3-ELISA-Werte korrelieren nicht sicher mit Schleimhautrezidiven.

Kontrolle der zirkulierenden Autoantikörpertiter bei Pemphigus vulgaris / foliaceus

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es kann empfohlen werden, im Krankheitsverlauf die Konzentration der Serumautoantikörper gegen Desmoglein 1 und / oder 3 mittels ELISA zu bestimmen und ergänzend zur klinischen Krankheitsaktivität als zusätzlichen Aktivitätsparameter für therapeutische Entscheidungen zu berücksichtigen.	↑	14/14 (100%), 1 Enthaltung Starker Konsens ¹ geprüft 2025 ¹ 1 Enthaltung aufgrund von COI

¹Keine erneute Abstimmung, da diese Empfehlung aus der alten Leitlinie übernommen wurde.

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

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

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

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es kann erwogen werden, vor geplantem Absetzen der immunsuppressiven Medikation bei einem Pemphigus vulgaris / foliaceus eine direkte Immunfluoreszenz einer Haut- bzw. Schleimhautbiopsie durchzuführen.	↔	12/12 (100%), 3 Enthaltungen Starker Konsens ¹ geprüft 2025 <small>¹ 1 Enthaltung aufgrund von COI</small>

Untersuchungsintervalle

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

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

3.3 Diagnostik des bullöses Pemphigoid (BP)

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

Anamnese bei bullösem Pemphigoid

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
<p>Die Erfragung folgender Punkte wird empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pruritus (standardisierte Erfassung mittels NRS oder VAS) • Zeitpunkt des ersten Auftretens der Läsionen • Neurologische und psychiatrische Erkrankungen • Hämatologische oder onkologische Erkrankungen, Diabetes mellitus, primäre oder sekundäre Immundefekte • Medikamentenanamnese: besonders Medikamente, die mit einer Induktion eines BP assoziiert wurden wie Spironolacton, Phenothiazine mit aliphatischer Seitenkette, Schleifendiuretika (v.a. Furosemid), Dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-Inhibitoren (Gliptine) und Immuncheckpoint-Inhibitoren • Impfstatus 	↑↑	<p>13/13/100% Starker Konsens¹ modifiziert 2025 ¹ Enthaltung aufgrund von COI</p>

Etwa ein Drittel bis die Hälfte der BP Patient*innen leiden an neurologischen und / oder psychiatrischen Erkrankungen. Eine Assoziation wurde mit Demenz, M. Parkinson, Apoplex, Epilepsie und multipler Sklerose beschrieben (84-91). Assoziierte hämatologische und onkologische Erkrankungen sowie Immundefekte sind für die Therapiewahl von Bedeutung.

Eine Assoziation der Einnahme von Spironolacton, Phenothiazinen mit aliphatischer Seitenkette, Schleifendiuretika, insbesondere Furosemid, vor dem Auftreten eines BP wurde in zwei Fall-Kontroll-Studien beschrieben (92, 93). Es wurde gehäuft über den Einsatz von Gliptinen vor der Diagnose eines BP berichtet (94-96). In einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie sowie einer Registerstudie konnte eine signifikante Assoziation der Einnahme von Gliptinen mit der Diagnose eines BP gezeigt werden (97, 98). Diese Assoziation fand sich vor allem für Vildagliptin und Linagliptin (97-99), nicht jedoch bei der Einnahme von Nicht-Gliptin oralen Antidiabetika (100). Die Einnahme von Vildagliptin oder Linagliptin resultierte in einem 10-fach bzw. 6-fach erhöhten Risiko, ein BP zu entwickeln (98, 99). Nicht unerwartet kommt es zunehmend zu Berichten über das Auftreten eines BP unter Behandlung mit Immuncheckpoint-Inhibitoren wie Anti-PD-1, Anti-PD-L1 und Anti-CTLA-4 (101). [Über das Auftreten eines BP nach Einsatz von Ustekinumab und TNF- \$\alpha\$ -Blockern wurde in Einzelfällen berichtet \(102, 103\).](#)

Körperliche Untersuchung

Empfehlungen	Stärke	Zustimmung
Die folgenden Untersuchungen werden zusätzlich zur allgemeinen klinischen Untersuchung empfohlen: <ul style="list-style-type: none"> Inspektion der Konjunktiven, Mundhöhle, Nasenvorhöfe, Genitale, Perianalbereich 	↑↑	14/14 (100%), 1 Enthaltung Starker Konsens ¹ modifiziert 2025 ¹ 1 Enthaltung aufgrund von COI
Die Ausübung von tangentialem Druck durch Reibung mit behandschuhtem Daumen auf erythematöser Haut bevorzugt im Randbereich einer vorhandenen prallen Blase und Auslösung einer neuen bzw. Vergrößerung der vorhandenen Blase kann als diagnostische Untersuchung empfohlen werden (Nikolski-Zeichen I und II).	↑	12/12 (100%), 1 Enthaltung Starker Konsens ¹ modifiziert 2025 ¹ 1 Enthaltung aufgrund von COI

Bestimmung der Krankheitsaktivität

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es wird empfohlen, die Krankheitsausdehnung und -aktivität zu bestimmen, idealerweise mittels eines standardisierten Scores (z.B. BPDAL, ABSIS, IGA, PGA und/oder Körperoberfläche).	↑↑	10/11 (91%) 1 Enthaltung Konsens ¹ modifiziert 2025 ¹ 1 Enthaltung aufgrund von COI

Für das BP wurden ein klinischer Score (BPDAL) sowie BP-spezifische Krankheitsstadien wie z. B. Krankheitskontrolle, Konsolidierungsphase, komplette Remission unter und ohne Therapie anhand eines internationalen Konsensuspapiers definiert (104). Der BPDAL wurde in einer prospektiven Studie mit definierten Cut-Off-Wertenvalidiert (105).

3.3.1 Basisdiagnostik

Basisdiagnostik bei klinischem Verdacht auf bullöses Pemphigoid

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Unter Berücksichtigung der klinischen Verdachtsdiagnose werden folgende diagnostische Maßnahmen als Basisdiagnostik empfohlen: <ol style="list-style-type: none"> Direkte Immunfluoreszenz Histopathologische Untersuchung Immunserologische Untersuchungen (indirekte Immunfluoreszenz, ELISA) 	↑↑	14/14 (100%), 1 Enthaltung Starker Konsens ¹ geprüft 2025 ¹ 1 Enthaltung aufgrund von COI

Direkte Immunfluoreszenz (DIF)

Entnahmestelle für die direkte Immunfluoreszenz bei bullösem Pemphigoid

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es wird empfohlen, eine Biopsie (präferentiell 4 mm Stanzbiopsie) aus periläsionaler Haut oder ggf. Schleimhaut, d. h. innerhalb von 1 cm neben einer Blase oder Erosion, zu entnehmen.	↑↑	14/14 (100%), 1 Enthaltung Starker Konsens ¹ geprüft 2025 ¹ 1 Enthaltung aufgrund von COI

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

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

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es wird empfohlen, die entnommene Probe in isotoner NaCl-Lösung oder Michel-Medium bis maximal 72 Stunden zu lagern oder zügig (innerhalb von 15 Minuten) in flüssigen Stickstoff zu überführen.	↑↑	14/14 (100%), 1 Enthaltung Starker Konsens ¹ modifiziert 2025 ¹ 1 Enthaltung aufgrund von COI

Bei Lagerung der Biopsie in 4%iger Formaldehyd (10%iger Formalin)-Lösung wird die Antikörperstruktur zerstört und die Durchführung einer direkten IF ist auf Grund der falsch negativen Ergebnisse nicht mehr sinnvoll (ein Nachweis von C4d auf formalin-fixiertem Gewebe wird jedoch gelegentlich angeboten (106).

Beurteilung

Durch den Nachweis von linearen Ablagerungen von IgG und/oder C3 an der dermo-epidermalen Junktionszone lässt sich bei passender Klinik bereits eine subepidermal blasenbildende Autoimmundermatose sichern (107). Ein BP kann jedoch in der direkten IF nicht sicher von anderen subepidermal blasenbildenden Autoimmundermatosen unterschieden werden. Eine Ausnahme bilden die lineare IgA-Dermatose und die Dermatitis herpetiformis Duhring, die bei Überwiegen von Präzipitaten des IgA-Isotyps diagnostiziert werden können. Auch beim BP zeigen sich gelegentlich lineare IgA-Ablagerungen simultan mit stärker ausgeprägten IgG-Ablagerungen.

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

blasenbildenden Autoimmundermatosen einschließlich des BP, zeigt sich ein „n-Muster“ mit oben geschlossenen Bögen (108, 109).

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

Spaltung der Schleimhaut/Haut bei der direkten Immunfluoreszenz

Durch die Spaltung der Biopsie nach Inkubation in 1M NaCl-Lösung kann die Spezifität der Autoantikörper weiter differenziert werden. Wenn Autoantikörper gegen BP180, BP230 oder $\alpha 6\beta 4$ -Integrin in der Haut gebunden sind, werden diese am Dach des erzeugten Spaltes sichtbar. Antikörper gegen Laminin 332, p200 Antigen (Laminin $\gamma 1$, Laminin $\beta 4$) und Typ VII Kollagen lagern sich am Blasenboden ab (110). Diese Untersuchung ist vor allem dann sinnvoll, wenn kein Serum zur Verfügung steht oder keine zirkulierenden Autoantikörper nachweisbar waren.

Histopathologie

Die Histopathologie einer läsionalen Hautprobe ist nicht diagnostisch für das BP. Eine sichere Abgrenzung vom Schleimhautpemphigoid, Anti-p200 Pemphigoid und der entzündlichen Variante der Epidermolysis bullosa acquisita ist nicht möglich (111, 112). Subepidermale Spaltbildung und ein lymphozytäres Entzündungsinfiltrat mit Beimengung eosinophiler Granulozyten sind jedoch charakteristisch für das BP.

Entnahmestelle für die Histopathologie beim bullösen Pemphigoid

Empfehlungen	Stärke	Zustimmung
Es wird empfohlen, eine kleine intakte Blase komplett zu entnehmen.	↑↑	14/14 (100%), 1 Enthaltung Starker Konsens ¹ modifiziert 2025 ¹ 1 Enthaltung aufgrund von COI
Falls dies nicht möglich ist, wird empfohlen, die Biopsie so zu entnehmen, dass je hälftig periläsionale und läsionale Haut enthalten ist, um ein Abschwimmen der Blasendecke bei der Prozessierung zu verhindern.	↑↑	14/14 (100%), 1 Enthaltung Starker Konsens ¹ modifiziert 2025 ¹ 1 Enthaltung aufgrund von COI
Die Bevorzugung einer bestimmten Körperregion wird nicht empfohlen.	↓↓	14/14 (100%), 1 Enthaltung Starker Konsens ¹ modifiziert 2025 ¹ 1 Enthaltung aufgrund von COI

Lagerung und Transport

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Eine Lagerung und Transport in standardisierter, 4%iger Formaldehyd (10%iger Formalin)-Lösung wird empfohlen.	↑↑	14/14 (100%), 1 Enthaltung Starker Konsens ¹ modifiziert 2025 ¹ 1 Enthaltung aufgrund von COI

Serologische Diagnostik bei klinischem Verdacht auf ein bullöses Pemphigoid

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Unter Berücksichtigung der klinischen Verdachtsdiagnose werden folgende serologische Untersuchungen präferentiell in folgender Reihenfolge empfohlen: 1) Indirekte Immunfluoreszenz auf humaner Spalthaut 2) Indirekte Immunfluoreszenz auf Affenösophagus 3) BP180 (Kollagen XVII) NC16A (IgG: ELISA / indirekte Immunfluoreszenz) 4) BP230 (Dystonin-e) (IgG: ELISA / indirekte Immunfluoreszenz)	↑↑	14/14 (100%), 1 Enthaltung Starker Konsens ¹ geprüft 2025 ¹ 1 Enthaltung aufgrund von COI

Die mittels 1M NaCl-Lösung gespaltene normale humane Haut ist ein sensitives Gewebe zum Screenen auf Serumautoantikörper mittels indirekter IF bei Verdacht auf ein BP. Typischerweise binden IgG- (und ggf. auch schwächer IgA-) Antikörper im Dach der artifiziiellen Blase (5). Sensitivitäten zwischen 73% und 96% wurden beschrieben (113-119).

Spezifitäten von 100% (n=488) bzw. 98,2% (gesunde Blutspender, n=50; Patient*innen mit nicht-entzündlichen Hauterkrankungen im Alter von >70 Jahren, n=93; Patient*innen mit chronisch juckenden Dermatosen, n=79) wurden kürzlich beschrieben (119, 120).

Es wird empfohlen, bei allen Patient*innen mit klinischem Verdacht auf ein BP eine indirekte IF auf humaner Spalthaut durchzuführen.

Indirekte Immunfluoreszenz auf Affenösophagus und Kaninchenösophagus

Wenn humane Spalthaut nicht verfügbar ist, kann empfohlen werden, eine indirekte IF auf Affen- oder Kaninchenösophagus durchzuführen. Bei Verwendung dieser Substrate liegt die Sensitivität beim BP mit 60-70% unter derjenigen der indirekten IF mit humaner Spalthaut (118, 119, 121, 122).

Die indirekte IF auf Spalthaut oder Affen-/Kaninchenösophagus erlaubt auch die Detektion von Autoantikörpern gegen andere Zielantigene der dermo-epidermalen Junctionszone wie Laminin 332, $\alpha 6\beta 4$ Integrin, p200 Antigen/ Laminin $\gamma 1$ und Typ VII Kollagen sowie bisher nicht auf molekularer Ebene charakterisierter Proteine (12).

Testsysteme unter Verwendung von rekombinantem BP180 (Kollagen XVII)

Die 16. nicht-kollagene Domäne (NC16A) von BP180 (Kollagen XVII) ist die immundominante Region von BP180 beim BP (13, 123). Für die Diagnose des BP sollte bei allen Patient*innen mit klinischem Verdacht auf ein BP der Nachweis von Anti-BP180 NC16A IgG-Antikörpern durchgeführt werden. Hierfür stehen drei kommerzielle Systeme mit vergleichbaren Sensitivitäten und Spezifitäten zur Verfügung: zwei Anti-BP180 NC16A ELISA (124, 125) (Euroimmun, Lübeck; MBL, Nagoya, Japan) und ein indirekter IF-Test unter Verwendung von rekombinantem BP180 NC16A Tetrapeptid (BIOCHIP® Mosaik; Euroimmun) (46-48). In einer Meta-Analyse mit 583 BP-Patient*innen lag die Sensitivität der BP180 NC16A IgG-ELISA bei 87% (95% Konfidenzintervall, 85-89%) und die Spezifität bei 98% (95% Konfidenzintervall, 98-99%) (52). Bei vielen Patient*innen liegen die Reaktivitäten im Anti-BP180 IgG-ELISA oberhalb der oberen Grenzwerte. Eine genaue Bestimmung der ELISA-Reaktivität ist wichtig, um einen Ausgangswert für das Monitoring im Krankheitsverlauf zu gewinnen.

Es wurden verschiedene nicht kommerzielle ELISA-Systeme zum Nachweis von IgE-Antikörpern gegen BP180 NC16A entwickelt, die Sensitivitäten zwischen 22% und 100% (126-128) zeigen. Die große Spannweite der Sensitivitäten spiegelt die unterschiedliche Spezifität der Anti-IgE-Detektionsantikörper wider und die Schwierigkeiten, Anti-BP180 IgE-Antikörper in Seren mit zum Teil stark erhöhten Gesamt-IgE-Serumspiegeln, die sich bei 70-85% der BP-Patient*innen finden, zu detektieren. In zwei großen BP-Kohorten wurde kürzlich bei 40% von insgesamt 117 Patient*innen IgE Anti-BP180 NC16A-Reaktivität nachgewiesen (128). Allerdings wurde nur in einem von 46 BP-Seren ohne IgG-Nachweis für BP180 NC16A eine Anti-BP180 IgE-Reaktivität gefunden (128), so dass der diagnostische Zusatznutzen einer Bestimmung von IgE Anti-BP180-Antikörpern im Serum von Patient*innen als gering einzuschätzen ist. Künftige Studien müssen zeigen, inwieweit die Bestimmung der Anti-BP180 IgE-Antikörper für den Einsatz von Anti-IgE-spezifischen Therapien sinnvoll ist.

Testsysteme unter Verwendung von rekombinantem BP230 (Dystonin-e)

Es stehen drei kommerzielle Systeme mit vergleichbaren Sensitivitäten und Spezifitäten zur Verfügung: zwei Anti-BP230 ELISA (129, 130) (Euroimmun, Lübeck; MBL, Nagoya, Japan) und ein indirekter IF-Test unter Verwendung von rekombinanten C-terminalen Fragmenten von BP230 (BIOCHIP® Mosaik; Euroimmun) (46-48). Bei MBL wird zusätzlich ein N-terminales Fragment eingesetzt. Die Sensitivitäten des BP230-spezifischen Assays liegen bei BP bei 50% bis 72% (129-133), die Spezifitäten zwischen 95,8% und 99,5% (129, 130, 134).

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

Der kombinierte Einsatz beider ELISA ergab Sensitivitäten von 87% bis 93% beim BP (130, 131, 133).

Es wird empfohlen, bei klinischem Verdacht auf ein BP den Anti-BP230-ELISA / IF-Test durchzuführen, wenn der Anti-BP180 NC16A-Assay negativ ist. Auch multivariante Testsysteme für simultane Testung von Antikörpern gegen BP180 und BP230 (zusammen mit Kollagen VII, Desmoglein 1 und 3 und Envoplakin) sind kommerziell erhältlich (z.B. Euroimmun, MBL), die bei der Differentialdiagnostik der häufigsten bullösen Autoimmundermatosen hilfreich sein können (49, 50).

Die Mehrheit der Patient*innen mit BP weist zudem erhöhte Gesamt-IgE-Serumspiegel und/oder eine periphere Eosinophilie auf.

3.3.2 Schwierige Befundkonstellationen / Notwendige Kriterien zur Diagnosestellung

Klinisches Bild

Das klinische Bild des BP kann sehr vielgestaltig sein. Typischerweise finden sich pralle, mit seröser und hämorrhagischer Flüssigkeit gefüllte Blasen auf geröteter oder klinisch unbeeinträchtigter Haut. Urtikarielle Läsionen, erythematöse Plaques und Erytheme sind ebenfalls charakteristisch (12). Nach mechanischer Irritation bilden sich Erosionen und gelbliche oder hämorrhagische Krusten. Bei praktisch allen Patient*innen besteht ein quälender Juckreiz. Prädilektionsstellen sind die Beugeseiten der Extremitäten sowie der Stamm. Schleimhäute sind in 10-30% der Patient*innen betroffen, vor allem die Mundhöhle (135-138). Bei überwiegender Schleimhautbeteiligung wäre ein Schleimhautpemphigoid zu diagnostizieren (139).

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

Verschiedene klinische Varianten des BP wurden beschrieben, die bei etwa 20% der BP-Patient*innen auftreten (135). So kann das BP unter dem klinischen Bild eines Ekzems, einer Prurigo nodularis, einer Prurigo simplex subacuta, einer Erythrodermie, von Ecthymata gangraenosa, einer Intertrigo oder eines Pruritus sine materia (chronischer Pruritus auf nichtläsionaler Haut) auftreten oder sich in Form erythematöser Papeln, vegetierender Läsionen oder kleiner Bläschen manifestieren (138). Manche dieser Formen gehen später in den klassischen bullösen Phänotyp über.

Während sich beim BP im Gegensatz zum PV durch tangentialen Druck auf klinisch gesunde Haut keine Blase auslösen lässt (Nikolski I negativ), können die prallen Blasen durch sanft ansteigenden mechanischen Druck (zum Beispiel mit einem flach aufgelegten Holzspatel oder behandschuhten Finger) sich in die dem Druck entgegengesetzte Richtung vergrößern („wandern“, Nikolski II positiv). Dies reflektiert die Spaltbildung in der Lamina lucida (140).

Notwendige Kriterien zur Diagnosestellung des bullösen Pemphigoids

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
<p>Es wird empfohlen, bei folgenden Befundkonstellationen die Diagnose eines bullösen Pemphigoids zu stellen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Passendes klinisches Bild <i>und</i> positive direkte IF und Reaktivität mit BP180¹ und/oder BP 230¹ • Passendes klinisches Bild <i>und</i> positive direkte IF und epidermale Bindung von IgG in der indirekten IF auf Spalthaut • Klinisches Bild mit prallen Blasen und epidermale Bindung von IgG in der indirekten IF auf Spalthaut oder Affenösophagusschnitten <i>und</i> Reaktivität mit BP180¹ und/oder BP230¹ • Klinisches Bild mit prallen Blasen <i>und</i> passende Histopathologie und epidermale Bindung von IgG in der indirekten IF auf Spalthaut • Passendes klinisches Bild <i>und</i> passende Histopathologie (subepidermale Spaltbildung) und Reaktivität mit BP180¹ • Klinisches Bild mit prallen Blasen <i>und</i> deutliche Reaktivität mit BP180¹ (z. B. >3-fache der unteren Nachweisgrenze im kommerziellen ELISA) 	↑↑	<p>14/14 (100%), 1 Enthaltung Starker Konsens¹ geprüft 2025 ¹ 1 Enthaltung aufgrund von COI</p>

¹ in kommerziellen Assays (ELISA oder indirekte IF)

Ein weiterer starker Hinweis auf ein BP mit Autoantikörpern gegen BP180 ist der Nachweis von IgG- (und seltener auch C3-) Ablagerungen nicht nur linear entlang der Basalmembran, sondern auch an den lateralen Aspekten der basalen Keratinozyten (141). Dieses leicht zu erkennende Ablagerungsmuster liefert insbesondere bei negativen serologischen Untersuchungen wichtige Hinweise für die Diagnose eines BP.

Negative direkte Immunfluoreszenz

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
<p>Es wird empfohlen, bei weiter bestehendem klinischen Verdacht, negativer direkter Immunfluoreszenz und unklarer Befundkonstellation die Immundiagnostik (direkte IF und Serologie) zu wiederholen.</p>	↑↑	<p>14/14 (100%), 1 Enthaltung Starker Konsens¹ geprüft 2025 ¹ 1 Enthaltung aufgrund von n COI</p>

Weiterführende serologische Diagnostik

In etwa 10% der BP-Seren lassen sich mittels kommerziell verfügbarer Anti-BP180- und Anti-BP230-ELISA keine IgG-Antikörper nachweisen. Durch die Kombination verschiedener Nachweissysteme (Western Blot-Untersuchungen und ELISA) unter Verwendung verschiedener rekombinanter und/oder zellulärer Fragmente von BP180 und/oder BP230 lassen sich bei **fast** allen BP Patient*innen zirkulierende Autoantikörper nachweisen (142, 143). Diese Testsysteme sind jedoch als „in house“-Assays nur in spezialisierten Laboren verfügbar (144). Die publizierten Sensitivitäten und vor allem Spezifitäten sind jedoch nicht bei allen Tests ausreichend, um in der Routinediagnostik eingesetzt

werden zu können. Alternativ ist eine andere subepidermale blasenbildende Autoimmundermatose wie z. B. das Anti-p200 -Pemphigoid oder eine Epidermolysis bullosa acquisita [auszuschließen](#).

Mögliche weiterführende Diagnostik

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Bei positiver direkter IF und fehlender Reaktivität gegen BP180 NC16A und BP230 kann empfohlen werden, Western Blot- und/ oder ELISA-Untersuchungen zum Nachweis weiterer Autoantikörper durchzuführen, z. B. unter Verwendung anderer Domänen von BP180 und BP230 bzw. Laminin 332*, p200 Protein/ Laminin β4¹ / Laminin γ1 oder Kollagen Typ VII ¹ .	↑	14/14 (100%), 1 Enthaltung Starker Konsens ¹ modifiziert 2025 ¹ 1 Enthaltung aufgrund von COI

¹ Ein kommerzielles Testsystem unter Verwendung von rekombinantem Laminin 332 (derzeit nur bei Euroimmun), rekombinantem Typ VII Kollagen (derzeit nur bei Euroimmun) und Laminin β4 (derzeit nur bei Euroimmun) stehen zur Verfügung (145-148).

[Ergänzend](#) sind weitere Untersuchungen möglich:

- Spaltung der Biopsie mittels 1M NaCl-Lösung: bei epidermaler Bindung von IgG/C3 kann ein BP diagnostiziert werden (s. oben). Aufgrund der inzwischen sehr guten serologischen Diagnostik mittels IIF und ELISA hat die Methode für die Routinediagnostik des BP heute kaum noch Bedeutung.
- Komplementbindungstest (früher Herpes gestationis-Faktor-Test genannt; vor allem wird er für die Diagnostik des Pemphigoid gestationis verwendet): ein der indirekten IF auf humaner Spalthaut ähnlicher Test, aber statt IgG wird C3 Komplement detektiert. Bei etwa einem Drittel der in der konventionellen indirekten IF negativen BP-Seren ist dieser Test positiv (149).
- Indirekte IF auf humaner Spalthaut: Statt Detektion von Gesamt-IgG kann durch die sehr spezifische Detektion von IgG1- und IgG4-Antikörpern die Sensitivität der Untersuchung weiter gesteigert werden (150).
- Elektronenmikroskopie (läsional): bei Spaltbildung in der Lamina lucida kann ein BP diagnostiziert werden.
- Immunelektronenmikroskopie (periläsional): bei Ablagerung von Ig in der Lamina lucida kann ein BP diagnostiziert werden.

3.3.3 Erweiterte Diagnostik / Ursachensuche

Medikamente als Auslöser eines BP / Management

Empfehlungen	Stärke	Zustimmung
Es wird empfohlen, Dipeptidyl-Peptidase-IV (DPP-IV)-Inhibitoren auf andere Antidiabetika umzusetzen.	↑↑	13/13 (100%) Starker Konsens ¹ geprüft 2025 ¹ 1 Enthaltung aufgrund von COI

Empfehlungen	Stärke	Zustimmung
Es kann erwogen werden, Spironolacton, Phentothiazine mit aliphatischer Seitenkette und Schleifendiuretika bei therapierefraktären Patient*innen oder zeitlichem Zusammenhang des Auftretens erster klinischer Läsionen/Pruritus und Einnahme dieser Medikamente ab- bzw. umzusetzen.	↔	15/15 (100%), Starker Konsens ¹ geprüft 2025 ¹ 1 Enthaltung aufgrund von COI
Statement: Bezüglich Vorgehen bei Immuncheckpoint-Inhibitoren, siehe Kapitel 3.6.1: Spezielle Patient*innengruppen: Immuncheckpoint-Inhibitor–induziertes bullöses Pemphigoid.		

Ursachensuche beim bullösen Pemphigoid

In zahlreichen Einzelfallberichten wurde über das zeitgleiche Auftreten von malignen Tumoren bei BP berichtet. In drei Studien mit mehr als 6.400 BP Patient*innen wurde jedoch nur eine schwache Assoziation mit Magenkarzinomen bei japanischen Patient*innen gefunden (151-153). Kürzlich wurde in einer Studie mit über 1.700 BP-Patient*innen und 10.000 alters- und geschlechtsgleichen Kontrollen eine klare Assoziation mit hämatologischen Malignomen, v.a. Lymphomen und myeloischen Leukämien, beschrieben (154). [In einer Meta-Analyse zeigte sich das Auftreten von Malignomen beim BP etwa doppelt so häufig wie bei alters- und geschlechts-gematchten Kontrollen \(155\).](#)

Ursachensuche beim bullösen Pemphigoid

Empfehlungen	Stärke	Zustimmung
Der Ausschluss von hämatologischen Malignomen kann erwogen werden (z.B. Differentialblutbild und Palpation der Lymphknoten).	↔	10/10 (100%), 3 Enthaltungen Starker Konsens ¹ neu 2025 ¹ 1 Enthaltung aufgrund von COI
Eine weitere Tumorsuche alleine aufgrund der Diagnose eines bullösen Pemphigoids wird nicht empfohlen.	↓↓	14/14 (100%), 1 Enthaltung Starker Konsens ¹ modifiziert 2025 ¹ 1 Enthaltung aufgrund von COI

3.3.4 Verlaufsdiagnostik

Kontrolle der Autoantikörperserumspiegel beim bullösen Pemphigoid

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es kann empfohlen werden, im Krankheitsverlauf Serumautoantikörper gegen BP180 NC16A (und bei Positivität im Ausgangsbefund auch gegen BP230) in Abhängigkeit von Änderungen des klinischen Bildes mittels ELISA zu bestimmen.	↑	14/14 (100%), 1 Enthaltung Starker Konsens ¹ geprüft 2025 ¹ 1 Enthaltung aufgrund von COI

Es konnte klar gezeigt werden, dass bei fast allen BP-Patient*innen die Krankheitsaktivität parallel zu der Höhe der Serumspiegel der anti-BP180 NC16A-Antikörper verläuft, nicht jedoch zu den Titern der

indirekten IF auf Affenösoophagus und humaner Spalthaut, die mit der anti-BP230 IgG-Reaktivität korrelieren (11, 119, 124, 125, 143, 156, 157). Die Datenlage zur Korrelation der Krankheitsaktivität mit dem Spiegel der anti-BP230-Serumantikörper ist uneinheitlich. Die meisten Untersuchungen konnten keinen klaren Zusammenhang nachweisen (129, 143, 158). Immunserologische Kontrollen der Autoantikörpertiter (BP180, BP230 IgG) sollten nicht häufiger als alle 2-3 Monate erfolgen, mit Ausnahme im Falle eines Rezidivs.

3.3.5 Prognose

Das BP weist eine deutlich erhöhte Mortalität auf, die ca. 2,5-3-fach erhöht ist im Vergleich zu alters- und geschlechts-adaptierten Personen. Die 1-Jahres Mortalität liegt bei 20-25% nach Diagnosestellung (159, 160). In Metaanalysen zeigten sich als prognostisch ungünstige Faktoren der Nachweis von IgG gegen BP180, Demenz, Schlaganfall, Herzerkrankungen und Diabetes mellitus sowie eine hohe orale Glukokortikoiddosis (161, 162).

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

3.4.1 Stadiengerechte Therapie

Allgemeine Therapieempfehlung bei Pemphigus vulgaris/ foliaceus

Vor Einleitung stark immunsuppressiver Therapien und insbesondere vor Gabe B-Zell-depletierender Antikörper (Rituximab) sollte, soweit dies die klinische Situation erlaubt, der Impfstatus erhoben werden. Die Applikation evtl. noch erforderlicher Impfungen sollte geplant und möglichst spätestens 2-4 Wochen vor B-Zell-Depletion vor Therapieeinleitung durchgeführt werden.

Während der immunsuppressiven Systemtherapie können Totimpfstoffe verabreicht werden, wobei die sich entwickelnde Impfantwort reduziert sein kann, bei B-Zell-Depletion in der Mehrzahl der Patienten. Im Zweifelsfall sollte der Impftiter gemäß den Empfehlungen der STIKO kontrolliert werden (protektive Titer für verschiedene Impfungen). Gegebenenfalls kann eine Boosterimpfung erfolgen.

Lebendimpfstoffe (v.a. MMR-, Varizellen-Impfung) dürfen nach den derzeitigen hier aufgeführten Empfehlungen während der Systemtherapie (DMARDs, Biologicals) nicht eingesetzt werden. Wenn möglich, sollten noch ausstehende Lebendimpfungen rechtzeitig vor Beginn der Systemtherapie durchgeführt werden (163-165).

Empfehlungen	Stärke	Zustimmung
Zur Behandlung des Pemphigus vulgaris / foliaceus wird eine systemische immunsuppressive/immunmodulierende Therapie in Kombination mit topischen antiseptischen Substanzen und ggf. topischen Kortikosteroiden empfohlen.	↑↑	16/16 (100%), Starker Konsens geprüft 2025
Nur bei lokal begrenzter Manifestation und bei milder Intensität kann in Einzelfällen eine Monotherapie mit topischen Kortikosteroiden oder alternativ mit topischen Calcineurininhibitoren ¹ erwogen werden.	↔	16/16 (100%), Starker Konsens geprüft 2025
Es wird empfohlen, vor Einleitung einer immunsuppressiven Therapie den Impfstatus zu erheben (besonders relevant bei B-Zell-depletierenden Therapien).	↑↑	13/13 (100%), Starker Konsens neu 2025
Es wird empfohlen, alle von der STIKO empfohlenen Impfungen vor Einleitung einer immunsuppressiven Therapie durchzuführen, soweit die Krankheitsaktivität eine entsprechende Verzögerung der Therapieeinleitung zulässt.	↑↑	14/14 (100%), Starker Konsens neu 2025
Andernfalls wird eine Durchführung der Impfungen auch während der immunsuppressiven Therapie empfohlen.	↑↑	14/14 (100%), Starker Konsens neu 2025

¹ off-label

Einteilung des Pemphigus vulgaris / foliaceus nach Schweregrad

Tabelle 1: Einteilung des Schweregrades des Pemphigus vulgaris / foliaceus¹

Lokalisierter Pemphigus vulgaris / foliaceus	<ul style="list-style-type: none"> • ≤ 1cm² Schleimhaut betroffen (nur bei PV) • ≤ 1% normale Haut betroffen • Keine Schmerzen, keine signifikante Einschränkung der Lebensqualität
Milder Pemphigus vulgaris / foliaceus	<ul style="list-style-type: none"> • PDAI Score ≤ 15
Moderater und schwerer Pemphigus vulgaris / foliaceus	<ul style="list-style-type: none"> • PDAI Score > 15 • erhebliche Schmerzen und signifikante Einschränkung der Lebensqualität

¹ Starker Konsens: 15/15 (100%), 1 Enthaltung, modifiziert 2025

Die Abgrenzung des milden Pemphigus vom moderaten und schweren Pemphigus beruht auf der Grenze zwischen den ersten und zweiten Quartilen des PDAI in einer großen multizentrischen prospektiven Studie mit 96 neu diagnostizierten PV- und PF-Patient*innen (29) (siehe Tabelle 1).

3.4.2 Systemische Induktionstherapie

Systemische Induktionstherapie bei mildem Pemphigus vulgaris / foliaceus

Empfehlungen	Stärke	Zustimmung
Zur initialen Behandlung des Pemphigus vulgaris / foliaceus wird eine systemische Therapie mit Kortikosteroiden, in Abhängigkeit vom Schweregrad, vom Patient*innenalter sowie ggf. vorliegender Komorbiditäten mit einer Dosis von 1,0-1,5 mg/kg Körpergewicht (KG)/d Prednisolonäquivalent empfohlen [für Kinder gelten die gleichen gewichtsadaptierten Dosierungsempfehlungen].	↑↑	15/15 (100%), 1 Enthaltung Starker Konsens modifiziert 2025
Als Alternative zur täglichen oralen Kortikosteroidgabe kann eine i.v. Pulstherapie empfohlen werden (an drei aufeinanderfolgenden Tagen in der Regel je Tag z.B. Dexamethason 100mg (oder Prednisolonäquivalent 500–1000 mg) [bei Kindern: 30 mg/kg KG/d, maximal 1000 mg]. Intervalldauer initial 3–4 Wochen, im Verlauf 6–8 Wochen)	↑	14/14 (100%), 2 Enthaltungen Starker Konsens geprüft 2025
Falls die zu Beginn der Therapie gewählte Dosis innerhalb von 1-2 Wochen nicht ausreichend ist, um eine Kontrolle der Krankheitsaktivität ¹ zu erreichen, kann eine höhere Kortikosteroiddosis (in der Regel bis zu 2 mg/kg KG/d Prednisolonäquivalent) empfohlen werden [für Kinder kann vorübergehend (nicht länger als 10-14 Tage) eine Erhöhung der Dosis auf 2 mg/kg KG pro Tag empfohlen werden].	↑	15/15 (100%), 1 Enthaltung Starker Konsens modifiziert 2025

Empfehlungen	Stärke	Zustimmung
Es wird empfohlen, die initiale Kortikosteroiddosis im Verlauf befundadaptiert schrittweise zu reduzieren (siehe Konsolidierungstherapie).	↑↑	15/15 (100%), 1 Enthaltung Starker Konsens geprüft 2025
Es wird empfohlen, die Kortikosteroide mit einem immunsuppressiven Therapeutikum zu kombinieren (siehe empfohlene Schemata zur Induktionstherapie; in folgender alphabetischer Reihenfolge, keine Wichtung): <ul style="list-style-type: none"> • Azathioprin³ (Zieldosis in der Regel 2,0-2,5 mg/kg KG/d bei normwertiger TPMT-Aktivität) [für Kinder gelten die gleichen gewichtsadaptierten Dosierungsempfehlungen] <i>oder</i> • Dapson³ (1,0 bis 1,5 mg/kg KG/d bei normwertiger Aktivität der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase; nur bei Pemphigus foliaceus) [für Kinder gelten die gleichen gewichtsadaptierten Dosierungsempfehlungen] <i>oder</i> • Mycophenolatmofetil^{2,4,5} (2 x 1 g/d) [bei Kindern von 2-18 Jahren: 1200 mg/m² KOF/d in 2 Einzeldosen (ED) (max. 2000 mg/d) p.o.] <i>oder</i> • Mycophenolsäure^{2,4} (1440 mg/d p.o.) 	↑↑	15/15 (100%), 1 Enthaltung Starker Konsens modifiziert 2025

¹ Kontrolle der Krankheitsaktivität: Keine neuen Läsionen und beginnende Abheilung bestehender Läsionen

² off-label

³ off-label für Pemphigus foliaceus

⁴ off-label für Kinder

⁵ Mycophenolatmofetil wird im Kindesalter nur sehr selten außerhalb der Indikation GVH und Nierentransplantation eingesetzt. Die Evidenzlage ist daher begrenzt. Mycophenolatmofetil ist im Kindesalter nur für Organtransplantierte (im Alter von 1-18 J.) zugelassen (166). Für die GVHD-Prophylaxe nach allogener SZT wird für die intravenöse Gabe (allerdings off-label) empfohlen (167):

- 1. Monat bis 12 Jahre: 45 mg/kg/d in 3 ED
- 12-18 Jahre: 30 mg/kg/d in 2 ED

In derselben Quelle wird (off-label) für Kinder mit Atopischer Dermatitis die orale Therapie in folgender Dosierung empfohlen

- Von 2-18 Jahren: initial 20-40 mg/kg/d in 2 ED, Erhaltungsdosis: 30-50 mg/kg/d

Die Empfehlung zum Einsatz von Dapson beruht, neben den eigenen Erfahrungen einiger der Leitlinienautoren, auf einer Fallserie mit 9 Patient*innen und einem Dutzend Fallberichten einzelner Patient*innen mit PF (168-170). In der Fallserie waren 5 Patient*innen nach 2 Wochen abgeheilt (171). In den Einzelfallbeschreibungen, in denen in ca. 70% der Patient*innen Dapson als Monotherapie gegeben wurde, wurde durchweg über ein gutes Ansprechen und/oder über eine Abheilung unter Dapson berichtet (168-170).

Systemische Induktionstherapie bei moderatem oder schwerem Pemphigus vulgaris / foliaceus

Empfehlungen	Stärke	Zustimmung
<p>Zur initialen Behandlung des moderaten oder schweren Pemphigus vulgaris / foliaceus wird eine systemische Therapie mit</p> <ul style="list-style-type: none"> Rituximab^{3,4}, je 1g an Tag 0 und an Tag 14 in Kombination mit 1,0 mg/kg KG Prednisolonäquivalent p.o. pro Tag [bei Kindern nur bei schwerem Verlauf und mangelndem Ansprechen auf Steroide bzw. konventionelle Immunsuppressiva] oder eine systemische Therapie mit 1,0-1,5 mg/kg KG Prednisolonäquivalent p.o. pro Tag in Kombination mit <ul style="list-style-type: none"> Azathioprin³ (Zieldosis in der Regel 2.0-2,5 mg/kg KG/d) [für Kinder gelten die gleichen gewichtsadaptierten Dosierungsempfehlungen] oder Mycophenolatmofetil^{2,4,5} (2 x 1 g/d) [bei Kindern von 2-18 Jahren: 1200 mg/m² KOF/d in 2 Einzeldosen (ED) (max, 2000 mg/d) p.o.] oder Mycophenolsäure^{2,4} (1440 mg/d p.o.) <p>empfohlen.</p>	↑↑	15/15 (100%), 1 Enthaltung Starker Konsens modifiziert 2025
<p>Eine Kombination von Rituximab^{3,4} mit bis zu 1,0 mg/kg KG Prednisolonäquivalent [bei Kindern nur bei schwerem Verlauf und mangelndem Ansprechen auf Steroide bzw. konventionellen Immunsuppressiva] in Kombination mit Azathioprin oder Mycophenolatmofetil² oder Mycophenolsäure² in den oben genannten Dosierungen kann erwogen werden.</p>	↔	13/14 (93%), 2 Enthaltungen Konsens modifiziert 2025
<p>Als Alternative zur täglichen oralen Kortikosteroidgabe wird eine i.v. Pulstherapie empfohlen (an drei aufeinanderfolgenden Tagen in der Regel je Tag z.B. Dexamethason 100mg (oder Prednisolonäquivalent 500–1000 mg) [bei Kindern: 30 mg/kg KG/d, maximal 1000 mg]. Intervalldauer initial 3–4 Wochen, im Verlauf 6–8 Wochen).</p>	↑↑	14/14 (100%), 2 Enthaltungen Starker Konsens modifiziert 2025
<p>Falls die zu Beginn der Therapie gewählte Dosis innerhalb von 1-2 Wochen nicht ausreichend ist, um eine Kontrolle der Krankheitsaktivität¹ zu erreichen, kann eine höhere Kortikosteroiddosis (in der Regel bis zu 2 mg/kg KG/d Prednisolonäquivalent) empfohlen werden [für Kinder kann vorübergehend (nicht länger als 10-14 Tage) eine Erhöhung der Dosis auf 2 mg/kg KG pro Tag empfohlen werden].</p>	↑	15/15 (100%), 1 Enthaltung Starker Konsens modifiziert 2025
<p>Es wird empfohlen, die initiale Kortikosteroiddosis im Verlauf befundadaptiert schrittweise zu reduzieren (siehe Konsolidierungstherapie).</p>	↑↑	15/15 (100%), 1 Enthaltung Starker Konsens geprüft 2025

¹ Kontrolle der Krankheitsaktivität: Keine neuen Läsionen und beginnende Abheilung bestehender Läsionen

² off-label

³ off-label für Pemphigus foliaceus

⁴ off-label für Kinder

⁵ Mycophenolatmofetil wird im Kindesalter nur sehr selten außerhalb der Indikation GVH und Nierentransplantation eingesetzt. Die Evidenzlage ist daher begrenzt. Mycophenolatmofetil ist im Kindesalter nur für Organtransplantierte (im Alter von 1-18 J.) zugelassen (166). Für die GVHD-Prophylaxe nach allogener SZT wird für die intravenöse Gabe (allerdings off-label) empfohlen (167):

- 1. Monat bis 12 Jahre: 45 mg/kg/d in 3 ED
- 12-18 Jahre: 30 mg/kg/d in 2 ED

In derselben Quelle wird (off-label) für Kinder mit Atopischer Dermatitis die orale Therapie in folgender Dosierung empfohlen

- Von 2-18 Jahren: initial 20-40 mg/kg/d in 2 ED, Erhaltungsdosis: 30-50 mg/kg/d

Therapiealternativen

Empfehlungen	Stärke	Zustimmung
Es kann bei Pemphigus foliaceus als weitere Alternative erwogen werden: <ul style="list-style-type: none"> Kombination systemischer Kortikosteroide (1,0-2,0 mg/kg KG/d) + Dapson² (bis 1,5 mg/kg KG/d bei normwertiger Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Aktivität) [für Kinder gelten die gleichen gewichtsadaptierten Dosierungsempfehlungen]. 	↔	16/16 (100%) Starker Konsens modifiziert 2025
Es kann als weitere Alternative erwogen werden: <ul style="list-style-type: none"> Kombination systemischer Kortikosteroide (1,0-2,0 mg/kg KG/d) + MTX^{1,3} (15-25 mg/1x/Woche) [bei Kindern 10-15 mg/m² KOF/Woche] p.o. oder s.c. 	↔	13/13 (100%), 1 Enthaltung Starker Konsens modifiziert 2025
Bei Therapierefraktärität sowie bei Patient*innen mit Tumorerkrankungen oder Knochenmarkdepression und besonders schweren Verläufen können empfohlen werden: <ul style="list-style-type: none"> Intravenöse Immunglobulintherapie^{1,3} (2 g/kg KG/Zyklus) in 4-6-wöchigen Abständen [bei Kindern: 1 g/kg KG/d über 8-12 Stunden langsam i.v., ggf. einmalige Wiederholung nach 1-2 Tagen (analog zur Therapie bei anderen Indikationen)] Immunapherese täglich das 2-3-fache des Plasmavolumens pro Behandlung an 3-4 aufeinanderfolgenden Tagen (entspricht 1 Zyklus) alle 3-4 Wochen [für Kinder liegen zu diesen Verfahren keine ausreichenden Daten vor]. 	↑	15/15 (100%), 1 Enthaltung Starker Konsens modifiziert 2025
Aufgrund der höheren Spezifität und der nicht erforderlichen Substitution von Plasmaproteinen wird empfohlen , die Immunapherese ¹ der Plasmapherese ¹ vorzuziehen [für Kinder liegen zu diesen Verfahren keine ausreichenden Daten vor] .	↑↑	15/15 (100%), 1 Enthaltung Starker Konsens modifiziert 2025
Bei Refraktärität einzelner Läsionen können intraläsionale Injektionen von Triamcinolon³ erwogen werden. [nicht bei Kindern] .	↔	13/13 (100%), 1 Enthaltung Starker Konsens neu 2025

¹ off-label

² off-label für Pemphigus foliaceus

³ off-label für Kinder

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

Rituximab, ein monoklonaler Anti-CD20-Antikörper, führt zur Depletion CD20-positiver B-Zellen aus dem peripheren Blut, die für etwa 6-12 Monate anhält. Rituximab wurde zuerst 2001 in die Behandlung

des paraneoplastischen Pemphigus eingeführt und schon wenig später auch bei therapierefraktären Patient*innen mit PV und PF eingesetzt (172-174). Über die klinische Effektivität von Rituximab bei Patient*innen mit schwerem Pemphigus wurde im Folgenden in verschiedenen Fallserien unter Anwendung unterschiedlicher Behandlungsprotokolle und adjuvanter Therapien berichtet (175-181). In zwei Meta-Analysen mit mehr als 500 mit Rituximab behandelten Pemphigus-Patient*innen wurde berichtet, dass eine komplette Remission bei 80-90% der Patient*innen erreicht werden konnte (182, 183). [Rituximab wird von verschiedenen Herstellern angeboten. Gegebenenfalls kann im Einzelfall zum Beispiel bei Hypersensitivitätsreaktionen auch ein anderer CD20-depletierender Antikörper off-label eingesetzt werden.](#)

In einer kontrollierten prospektiven Studie mit 90 neu diagnostizierten PV- und PF-Patient*innen konnte die Überlegenheit von Rituximab (2x1 g initial und 0,5 g nach 12 und 18 Monaten) in Kombination mit der kurzfristigen Gabe von Prednisolon (0,5-1,0 mg/kg/d für 3-6 Monate) im Vergleich zur Therapie mit Prednisolon alleine (1,0-1,5 mg/kg/d für 12-18 Monate) klar gezeigt werden (184). Während sich nach zwei Jahren in der Rituximab-Gruppe 89% der Patient*innen in kompletter Remission ohne Therapie befanden, waren es in der Prednisolon-Gruppe nur 34% ($p < 0,0001$). Zudem war im Rituximab-Arm die kumulative Prednisolon-Dosis 3-fach und die Zahl der schweren unerwünschten Ereignisse 2-fach niedriger im Vergleich zum Prednisolon-Arm ($p < 0,0001$ bzw. $p = 0,0084$) (184).

Rituximab ist für die Anwendung bei Kindern nicht zugelassen, kann jedoch in therapierefraktären Fällen zur Einsparung von Kortikosteroiden im Off-Label-Use eingesetzt werden. Zur Behandlung kindlicher Patient*innen mit PV mit Rituximab liegen derzeit keine kontrollierten Studien vor; die Evidenz beruht ausschließlich auf kasuistischen Berichten und kleineren Fallserien (185-187).

Schwere unerwünschte Ereignisse, meistens Infektionen, wurden in 4-10% der Patient*innen beobachtet, die mit Rituximab behandelt wurden. Die Mortalitätsrate lag zwischen 1,3 und 1,9% (4, 177, 180, 182, 183). In praktisch allen Fällen wurde Rituximab mit systemischen Kortikosteroiden und/oder weiteren Immunsuppressiva kombiniert. Bisher wurde eine progressive multifokale Leukenzephalopathie nicht bei Pemphiguspatient*innen beobachtet, eine Erkrankung, die nach Rituximab-Gabe vor allem bei Patient*innen mit lymphoproliferativen Erkrankungen beschrieben wurde (188). Für die rheumatoide Arthritis wurde basierend auf ca. 350.000 Patient*innen das Risiko einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie nach Rituximab-Therapie auf 2,5 pro 100.000 Fälle berechnet (189).

Basierend auf den Studiendaten von Joly et al. (184) wurde Rituximab 2018 durch die FDA und 2019 durch die EMA für die Behandlung des moderaten und schweren PV zugelassen. Der Erstlinieneinsatz von Rituximab bei Patient*innen mit moderatem oder schwerem Pemphigus wird von internationalen Experten empfohlen (190, 191).

Für Mycophenolatmofetil wurde ein geringerer Steroid-sparender Effekt im Vergleich zu Rituximab bei gleichzeitig geringerem Risiko für schwere Nebenwirkungen in einer randomisierten, kontrollierten Studie bei PV gezeigt (192).

Für die Immunsuppressiva Azathioprin, Mycophenolatmofetil, Mycophenolsäure, Methotrexat und Cyclophosphamid gibt es in klinischen Studien Hinweise auf einen steroideinsparenden Effekt in der adjuvanten Gabe mit systemischen Kortikosteroiden beim PV / PF (193-201). Deshalb wird die initiale Steroidtherapie mit diesen kombiniert. Aufgrund seines ungünstigeren Nebenwirkungsprofils (202) wird Cyclophosphamid trotz seines guten steroidsparenden Effektes in der Regel nur eingesetzt, wenn Alternativen nicht zur Verfügung stehen oder kontraindiziert sind. Die Anwendung sollte von in der Anwendung erfahrenen Behandlern durchgeführt werden. Handreichungen zur Anwendung finden sich in der Vorgängerversion dieser Leitlinie (1) und bei ((202)).

Eine retrospektive Analyse zeigte, dass die initiale Prednisolondosis – entweder mittel ($\leq 0,5$ mg/kg/Tag) oder hoch ($\geq 1,0$ mg/kg/Tag) –keine Auswirkung auf das prinzipielle Erreichen einer vollständigen klinischen Remission ohne immunsuppressive Therapie hatte. Die mittlere Nachbeobachtungszeit in dieser Studie betrug 77 ± 64 Monate (203).

In einer kontrollierten prospektiven japanischen Studie mit hochdosierten intravenösen Immunglobulinen (IVIg) bei 61 Pemphigus-Patient*innen konnte die Überlegenheit von 2 g/kg IVIg im Vergleich zu 1 g/kg IVIg und Gabe von Placebo gezeigt werden (204). In einem ungewöhnlichen Studiendesign wurde die klinische Wirkung an der Zeit bis zum Verlassen des Therapieprotokolls gemessen.

Nach einigen vielversprechenden Fallserien zur Immunapherese beim Pemphigus (205-208), wurde eine randomisierte kontrollierte Studie mit 72 Pemphigus Patient*innen in 26 Zentren durchgeführt (209). Die Patient*innen wurden 1:1 randomisiert in einen Best Medical Treatment-Arm (BMT, Prednisolon 1.0 mg/kg pro Tag ausschleichend plus Azathioprin oder Mycophenolatmofetil) oder den Arm, der mit adjuvanter Immunapherese (BMT+IA) behandelt wurde. Der primäre Endpunkt, die Zeit bis zur kompletten Remission (definiert als komplette Abheilung aller Läsionen), war nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Behandlungsgruppen. In einer post hoc Analyse der Patient*innen mit moderatem oder schwerem Pemphigus zeigte sich eine 1.87-fach kürzere Zeit bis zur Remission in der BMT+IA-Gruppe im Vergleich zu der BMT-Gruppe. Dieser Unterschied war jedoch ebenfalls nicht statistisch signifikant. Die kumulative Prednisolon-Dosis war jedoch statistisch signifikant niedriger in der BMT+IA Gruppe im Vergleich zum BMT Arm (209). So erscheint vor allen Dingen bei Patient*innen mit schwerem Pemphigus und hohen Autoantikörperspiegeln der initiale Einsatz einer adjuvanten IA unter Abwägung des Sicherheitsprofils als sinnvolle Therapieoption.

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

Supportive Therapie

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Unterstützende Maßnahmen wie eine stadiengerechte Wundversorgung, antiseptische Behandlung, atraumatische Wundauflagen, analgesierende Mundspülungen bei Befall der Mundschleimhaut, Gabe systemischer Analgetika in adäquater Dosierung , ggf. Nahrungsergänzung bei schmerzhaften Erosionen der Mundhöhle und/oder des Hypopharynx und regelmäßige zahnärztliche Kontrollen werden empfohlen.	↑↑	16/16 (100%) Starker Konsens modifiziert 2025

3.4.3 Systemische Erhaltungstherapie

Systemische Erhaltungstherapie bei Pemphigus vulgaris / foliaceus ohne Einsatz von Rituximab

Empfehlungen	Stärke	Zustimmung
Sobald eine Kontrolle der Krankheitsaktivität ¹ erreicht ist, wird eine Reduktion der systemischen Kortikosteroide um ca. 25% in 7-14-tägigen Schritten empfohlen. Unterhalb von 20 mg/d Prednisolonäquivalent [bei Kindern: unterhalb von 0,2 mg/kg KG/d] wird eine langsamere Reduktion in 2-4-wöchigen Schritten empfohlen. Bei längerfristiger Therapie wird empfohlen, eine Dosierung der Kortikosteroide von 5 mg/d Prednisolonäquivalent [bei Kindern: 0,1 mg/kg KG/d] nicht zu überschreiten . Anschließend wird eine noch langsamere Reduktion der Kortikosteroide in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität empfohlen.	↑↑	13/13 (100%) Starker Konsens modifiziert 2025
Im Falle eines Rezidivs ² kann eine Rückkehr zur zwei Stufen höheren systemischen Kortikosteroid-Dosis mit erneutem Beginn der Kortikosteroid-Reduktion innerhalb von 14 Tagen nach Kontrolle der Krankheitsaktivität empfohlen werden .	↑	14/14 (100%), 2 Enthaltungen Starker Konsens modifiziert 2025
Falls keine Kontrolle der Krankheitsaktivität erreicht wird, kann eine Rückkehr zur initialen systemischen Kortikosteroid-Dosis empfohlen werden. Ggf. kann ein Wechsel des bereits eingesetzten immunsuppressiven Adjuvans empfohlen werden.	↑	15/15 (100%), 1 Enthaltung Starker Konsens geprüft 2025
Nach Beendigung der systemischen Kortikosteroid-Therapie kann eine Reduktion der adjuvanten immunsuppressiven Therapie bis zum Erreichen einer minimal notwendigen Erhaltungsdosis empfohlen werden. Nach längerer Komplettremission wird ein vollständiges Absetzen des adjuvanten Immunsuppressivums empfohlen.	↑	15/15 (100%), 1 Enthaltung Starker Konsens geprüft 2025

¹ Kontrolle der Krankheitsaktivität: Keine neuen Läsionen und Beginn Abheilung bestehender Läsionen

² Rezidiv: Auftreten von >3 neuen Läsionen (Blasen bzw. Erosionen) in einem Monat, die nicht spontan innerhalb von 1 Woche abheilen; bzw. erneute Progredienz bestehender Läsionen bei Patient*innen, die bereits eine Kontrolle der Krankheitsaktivität erreicht haben.

Systemische Erhaltungstherapie bei Pemphigus vulgaris / foliaceus bei Einsatz von Rituximab

Empfehlungen	Stärke	Zustimmung
Bei kompletter Remission nach 6 Monaten wird ein Ausschleichen und Absetzen des Kortikosteroids innerhalb der nächsten Wochen empfohlen.	↑↑	16/16 (100%) Starker Konsens geprüft 2025
Im Falle eines Rezidivs ¹ nach kompletter Remission wird die erneute Gabe von 1g Rituximab ^{3,4} (Einmalgabe ⁵) oder 2g Rituximab ^{3,4} (verteilt auf 2 Gaben, je 1g an Tag 0 und 14) je nach Schwere des Rezidivs in Kombination mit systemischen Kortikosteroiden empfohlen [bei Kindern nur bei schwerem Verlauf und mangelndem Ansprechen auf Steroide bzw. konventionellen Immunsuppressiva].	↑↑	14/14 (100%) Starker Konsens modifiziert 2025
Bei Therapieansprechen ² , aber keiner kompletten Remission nach 6 Monaten, wird die erneute Gabe von 0,5g-1g (Einmalgabe ⁵) oder 2g Rituximab ^{3,4} (verteilt auf 2 Gaben, je 1g an Tag 0 und 14) empfohlen [bei Kindern nur bei schwerem Verlauf und mangelndem Ansprechen auf Steroide bzw. konventionellen Immunsuppressiva].	↑↑	14/14 (100%) Starker Konsens modifiziert 2025
Eine Erhaltungstherapie bei klinischer Remission unter Rituximab-Therapie kann mit Rituximab ^{3,4} 0,5g -1g (Einmalgabe ⁵) nach 6 ⁶ und 12 Monaten erwogen werden. [bei Kindern nur bei schwerem Verlauf und mangelndem Ansprechen auf Steroide bzw. konventionellen Immunsuppressiva].	↔	14/14 (100%) Starker Konsens modifiziert 2025

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

² Therapieansprechen: Reduktion des initialen PDAI um >50%

³ off-label für P. foliaceus

⁴ off-label für Kinder

⁵ 1g kann auch verteilt auf 2 Gaben an Tag 0 und 14 erfolgen

⁶ off-label

In der oben erwähnten rezenten kontrollierten prospektiven Studie mit 90 neu diagnostizierten PV- und PF-Patient*innen wurde Rituximab nach einer initialen Gabe von 2x1g in einer Dosierung von 500 mg nach 12 und 18 Monaten bei allen erneut gegeben. Die Dosis von 500 mg wurde ausschließlich deswegen gewählt, weil vom Sponsor nur insgesamt 3 g Rituximab pro Patient*in zur Verfügung gestellt wurden und eine zweimalige Gabe nach der initialen Dosis geplant war (184). In einer kleineren Studie und Fallserien wurde eine klinische Wirkung auch bei Gabe von 500 mg Rituximab beobachtet (210, 211), so dass eine Empfehlung zur Dosierung bei wiederholter Rituximab-Gabe derzeit nicht ausgesprochen werden kann. Da sich in der kontrollierten prospektiven Studie von Joly et al. 8 der 11 Rezidive in der Rituximab-Gruppe zwischen den Monaten 6 und 12 ereigneten (184), wird die Durchführung einer Erhaltungstherapie bereits nach 6 und 12 Monaten empfohlen.

Aufgrund des fehlenden Konsenses in der Literatur bleibt eine Hydrocortison-Substitution oder die Durchführung eines ACTH-Stimulationstests (Synacthen-Test) vor dem kompletten Ausschleichen einer

langfristigen systemischen Kortikosteroidtherapie den einzelnen Zentren / behandelnden Ärzt*innen überlassen (gegebenenfalls in Zusammenarbeit mit Endokrinolog*innen vor Ort).

3.4.4 Patient*inneninformation

Patient*inneninformation

Empfehlungen	Stärke	Zustimmung
Es wird empfohlen, die Patient*innen mündlich und schriftlich über ihre Erkrankung zu informieren ¹ .	↑↑	15/15 (100%), 1 Enthaltung Starker Konsens geprüft 2025
Es wird empfohlen, die Patient*innen auf Selbsthilfegruppen z.B. <i>Pemphigus + Pemphigoid Selbsthilfegruppe e.V. (www.pemphix-shg.de)</i> und/oder <i>International Pemphigus and Pemphigoid Foundation (www.pemphigus.org)</i> hinzuweisen.	↑↑	15/15 (100%), 1 Enthaltung Starker Konsens geprüft 2025

¹Beispiel für Patient*inneninformation zu bullösem Pemphigoid und Pemphigus vulgaris/ foliaceus im Anhang

3.5 Therapie des bullösen Pemphigoides (BP)

3.5.1 Stadiengerechte Therapie

Stadiengerechte Therapieempfehlung bei bullösem Pemphigoid

Empfehlungen	Stärke	Zustimmung
Bei einem milden bullösen Pemphigoid wird eine topische Therapie mit Clobetasolpropionat [bei Kindern: Mometasonfuroat] empfohlen.	↑↑	12/12 (100%) Starker Konsens ¹ modifiziert 2025 ¹ 4 Enthaltung aufgrund von COI
Bei einem mittelschweren und schweren bullösen Pemphigoid wird eine systemische Therapie, initial in Kombination mit einer topischen Therapie mit Clobetasolpropionat [bei Kindern: Mometasonfuroat] empfohlen.	↑↑	10/10 (100%) Starker Konsens ¹ modifiziert 2025 ¹ 4 Enthaltung aufgrund von COI
Es wird empfohlen, vor Einleitung einer immunsuppressiven Therapie den Impfstatus zu erheben (besonders relevant bei B-Zell-depletierenden Therapien).	↑↑	9/9 (100%), Starker Konsens ¹ neu 2025 ¹ 4 Enthaltung aufgrund von COI
Es wird empfohlen, alle von der STIKO empfohlenen Impfungen vor Einleitung einer immunsuppressiven Therapie durchzuführen, soweit die Krankheitsaktivität eine entsprechende Verzögerung der Therapieeinleitung zulässt.	↑↑	10/10 (100%) Starker Konsens ¹ neu 2025 ¹ 4 Enthaltung aufgrund von COI
Andernfalls wird eine Durchführung der Impfungen auch während der immunsuppressiven Therapie empfohlen.	↑↑	10/10 (100%) Starker Konsens ¹ neu 2025 ¹ 4 Enthaltung aufgrund von COI

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

Tabelle 2: Einteilung des Schweregrades **des bullösen Pemphigoids**

mild	< 10% betroffene Körperoberfläche <i>und / oder</i> ≤ 19 BPDAl (105) <i>und / oder</i> < 17 ABSIS (29)
mittelschwer	10-30% betroffene Körperoberfläche <i>und / oder</i> 20-≤ 56 BPDAl (105)
schwer	> 30% betroffene Körperoberfläche <i>und / oder</i> > 56 BPDAl (105) <i>und / oder</i> > 53 ABSIS (29)

¹ Starker Konsens: 11/11 (100%), 1 Enthaltung, 4 Enthaltungen aufgrund von COI, modifiziert 2025

Bei lokalisiertem und moderatem BP hat sich topisches Clobetasol in einer täglichen Dosierung von initial 40 g (212) mit anschließendem stufenweisem Ausschleichen gleichwertig mit systemischem Prednisolon gezeigt, wobei weniger systemische Nebenwirkungen auftraten.

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

Für den Einsatz von Tacrolimus Salbe (off-label) anstelle von topischen Kortikosteroiden gibt es lediglich Einzelfallberichte, die derzeit eine Therapieempfehlung nicht rechtfertigen.

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

3.5.2 Systemische Induktionstherapie

Induktionstherapie beim bullösen Pemphigoid

Empfehlungen	Stärke	Zustimmung
Es wird eine Systemtherapie in der Regel mit initial 0,5 mg/kg KG/d (ggf. niedriger entsprechend Komorbidität / Lebensalter) Prednisolonäquivalent ggf. in Kombination mit einer immunsuppressiven/ immunmodulatorischen adjuvanten Therapie empfohlen [bei Kindern initial 0,5-1,0 mg/kg KG/d für 1 Woche, danach bei gutem Ansprechen rasche Reduktion (-0,25 mg/kg KG/d pro Woche)].	↑↑	10/10 (100%) Starker Konsens ¹ modifiziert 2025 ¹ 4 Enthaltung aufgrund von COI

Empfehlungen	Stärke	Zustimmung
<p>Folgende Medikamente können alternativ als Monotherapie oder adjuvante Therapie zur Kortikosteroidtherapie empfohlen werden: (in folgender alphabetischer Reihenfolge, keine Wichtung):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Azathioprin²: (Zieldosis in der Regel 2,0-2,5 mg/kg KG/d bei normwertiger TPMT-Aktivität) (nur adjuvant) [für Kinder gelten die gleichen gewichtsadaptierten Dosierungsempfehlungen] <i>oder</i> • Dapson: 1,0 bis 1,5 mg/kg KG /d p.o. (adjuvant oder als systemische Monotherapie) [für Kinder gelten die gleichen gewichtsadaptierten Dosierungsempfehlungen] <i>oder</i> • Doxycyclin² 200 mg/d p.o. [bei Kindern erst ab vollendetem 8. Lebensjahr, an Tag 1: 2mg/kg KG/d, danach 1 mg/kg KG/d] p.o. als Monotherapie oder in Kombination mit Nicotinamid¹ (bis zu 2 g/d) p.o. (adjuvant oder als alleinige systemische Therapie) [nicht bei Kindern] (moderates BP) <i>oder</i> • Dupilumab^{1,2} 600mg s.c. an Tag 0, danach 300mg s.c. alle 2 Wochen [für Kinder liegen keine ausreichenden Daten vor] <i>oder</i> • Methotrexat^{1,2}: (bis zu 20 mg/Woche) [bei Kindern 10-15 mg/m² KOF/Woche] p.o. oder s.c. (adjuvant oder als systemische Monotherapie) <i>oder</i> • Mycophenolatmofetil^{1,2,3}: (2 x 1 g/d p.o.) (nur adjuvant); [bei Kindern von 2-18 Jahren: 1200 mg/m² KOF/d in 2 ED (max. 2000 mg/d p.o.)] <i>oder</i> • Mycophenolsäure^{1,2}: (1440 mg/d p.o.) (nur adjuvant) 	<p>↑</p>	<p>10/10 (100%) Starker Konsens¹ modifiziert 2025 <small>^{1,4} Enthaltung aufgrund von COI</small></p>

Empfehlungen	Stärke	Zustimmung
<p>Für Patient*innen, die durch die empfohlenen Induktionstherapien nicht in eine klinische Remission kommen, können die folgenden therapeutischen Optionen erwogen werden (keine Wichtung):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti-IgE monoklonaler Antikörper (Omalizumab)^{1, 2}: 300mg s.c. alle 4 Wochen (Maximaldosis: 600mg s.c. alle 2 Wochen) (bei Kindern ab 12 Jahren: analog zur Dosierung bei chronischer Urtikaria, d.h. 300 mg alle 4 Wochen s.c.) <i>oder</i> • Hochdosierte intravenöse Immunglobuline^{1, 2} (2g/kg KG/Zyklus; 4-6-wöchige Abstände) [bei Kindern: 1 g/kg KG/d über 8-12 Stunden langsam i.v., ggf. einmalige Wiederholung nach 1-2 Tagen (analog zur Therapie bei anderen Indikationen)] <i>oder</i> • Immunadsorption / Plasmapherese [für Kinder liegen zu diesen Verfahren keine ausreichenden Daten vor] <i>oder</i> • Rituximab^{1, 2}, je 1g an Tag 0 und an Tag 14 [bei Kindern nur bei schwerem Verlauf und mangelndem Ansprechen auf Steroide bzw. konventionellen Immunsuppressiva]. 	↔	<p>11/11 (100%) Starker Konsens¹ modifiziert 2025 ^{1, 3} Enthaltung aufgrund von COI</p>

¹ off-label (Doxycyclin: Verordnung jedoch zu Lasten der GKV nach Arzneimittel-Richtlinie/Anlage VI möglich.)

² off-label für Kinder

³ Mycophenolatmofetil wird im Kindesalter nur sehr selten außerhalb der Indikation GVH und Nierentransplantation eingesetzt. Die Evidenzlage ist daher begrenzt. Mycophenolatmofetil ist im Kindesalter nur für Organtransplantierte (im Alter von 1-18 J.) zugelassen (166). Für die GVHD-Prophylaxe nach allogener SZT wird für die intravenöse Gabe (allerdings off-label) empfohlen (167):

- 1. Monat bis 12 Jahre: 45 mg/kg/d in 3 ED
- 12-18 Jahre: 30 mg/kg/d in 2 ED

In derselben Quelle wird (off-label) für Kinder mit Atopischer Dermatitis die orale Therapie in folgender Dosierung empfohlen

- Von 2-18 Jahren: initial 20-40 mg/kg/d in 2 ED, Erhaltungsdosis: 30-50 mg/kg/d

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

Die vorhandene Evidenz zur Wirksamkeit der Therapien des BP ist begrenzt. Im Cochrane Review von Kirtschig et al. (213) zeigte sich kein Unterschied in der Kontrolle der Erkrankung für Azathioprin in Kombination mit Prednison verglichen mit Prednison allein (eine Studie), für Prednisolon in Kombination mit Azathioprin verglichen mit Prednisolon in Kombination mit Plasmapherese (eine Studie), für Prednisolon in Kombination mit Mycophenolatmofetil bzw. in Kombination mit Azathioprin (eine Studie), sowie für Tetracycline in Kombination mit Nicotinamid verglichen mit Prednisolon (eine Studie) (213). Eine nach Publikation des Cochrane Reviews veröffentlichte Studie zeigte eine Nichtunterlegenheit von Doxycyclin gegenüber Prednisolon nach 6 Wochen (Endpunkt Anzahl der Patient*innen mit weniger als drei Blasen), wobei die Grenze einer Nichtunterlegenheit mit 37% sehr groß gewählt war. Es erfolgte eine Auswertung der Sicherheit nach 52 Wochen, die einen relevanten Vorteil von Doxycyclin gegenüber Prednisolon zeigte (214). Für Dapson (1,5 mg/kg/d) versus Azathioprin (1,5-2,5 mg/kg/d) jeweils in Kombination mit Methylprednisolon (0,5 mg/kg/d) wurden die Zeit bis zum

Therapieende (primärer Endpunkt) sowie die erforderliche Methylprednisolon-Dosis (sekundärer Endpunkt) untersucht (215). Der primäre Endpunkt wurde verfehlt, da nur sehr wenige Patient*innen (5 unter Azathioprin und 3 unter Dapson), dieses Ziel erreichten. Die kumulative Methylprednisolon-Dosis lag in der Dapson-Gruppe niedriger als bei Azathioprin ($p=0,06$). Die Zahl der unerwünschten Ereignisse (18 im Azathioprin- und 13 im Dapson -Arm) einschließlich der Todesfälle (3 in der Azathioprin- und 1 in der Dapson-Gruppe) unterschieden sich nicht signifikant (215). Es liegen vielversprechende Daten zum dualen IL-4/IL-13-Rezeptor-Antikörper Dupilumab aus einer Fallserie mit 30 Patient*innen (216) und einer prospektiven Kohortenstudie (217) vor. Die Rationale für den Einsatz von Dupilumab beruht auf der Annahme, dass die TH2-Immunantwort eine zentrale Rolle in der Immunpathogenese des BP spielt. In einer randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie (218) erreichte Dupilumab alle vordefinierten klinischen Endpunkte (219). Aufgrund seines vergleichsweise günstigen Nebenwirkungsprofils erscheint Dupilumab insbesondere bei Patient*innen mit BP und multiplen Komorbiditäten als potenziell vorteilhaft. Dupilumab wurde im Juni 2025 von der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) für die Behandlung erwachsener Patient*innen mit bullösem Pemphigoid zugelassen.

Für das intravenöse Immunglobulin G (IVIg), das in Japan zur Behandlung des BP zugelassen ist (220), liegen Daten aus einer 3-jährigen prospektiven Beobachtungsstudie an 379 Patient*innen vor, von denen 84,3% nach 90 Tagen ein Ansprechen zeigten, so dass eine Reduktion der Kortikosteroid-Dosis bei diesen Patient*innen möglich war und die BP180-Antikörpertiter sich deutlich reduzierten. In der zur Zulassung führenden randomisierten doppelblinden Studie mit IVIg 400mg/kg/d über 5 Tage (2g/kg) mit 56 Patient*innen und 2 bis 5 monatlichen Zyklen zeigte die Therapiegruppe ein signifikant besseres Ansprechen als die Kontrollgruppe (221).

Trotz einer vorzeitig beendeten randomisierten kontrollierten Phase 2/3 Studie mit Omalizumab beim BP (nicht veröffentlicht) wurde über eine gute Verträglichkeit und Wirkung in verschiedenen Fallserien berichtet (222, 223). In einer kürzlichen nicht-kontrollierten retrospektiven Studie an 18 französischen Zentren mit 100 BP Patient*innen, die mit Omalizumab als Zweit- oder Drittlinientherapie behandelt wurden, zeigte sich bei 77 % der Patient*innen eine komplette Remission. Patient*innen mit einer Omalizumab-Dosis von >300 mg/Monat wiesen eine kürzere Zeit bis zur Kontrolle der Krankheitsaktivität, bis zur kompletten Remission und bis zur signifikanten Reduktion des Juckreizes auf als Patient*innen, die eine Dosis von ≤ 300 mg/Monat erhielten (224).

Verschiedene retrospektive Fallserien zu Rituximab beim BP zeigten eine komplette Remission bei 60-100% der Patient*innen mit relativ wenigen Rezidiven und schweren unerwünschten Ereignissen bei bis zu 40% der Patient*innen (179, 225-227). In einer prospektiven Fallstudie mit 17 BP-Patient*innen zeigte sich nach zwei Jahren jedoch nur bei 2 (11%) Patient*innen eine komplette Remission ohne

Therapie, acht (45%) Patient*innen hatten Rezidive innerhalb eines Jahres und 5 (30%) waren innerhalb eines Jahres verstorben (228).

In verschiedenen retro- und prospektiven Fallserien gelang bei Patient*innen mit schwerem und/oder refraktärem BP durch die IA eine rasche Reduktion der Anti-BP180 Autoantikörper ohne auffällige schwere IA-assoziierte unerwünschte Ereignisse (229-232). In einer kürzlichen prospektiven Fallserie mit 10 Patient*innen mit schwerem und/oder refraktärem BP führte eine IA an drei aufeinanderfolgenden Tagen in Kombination mit Prednisolon 0,5 mg/kg/d (ausschleichend) und Dapson 1,5 mg/kg/d und läsionalem Momemetasonfuroat zu einer Reduktion der anti-BP180 IgG Serumspiegel um 73% nach vier Wochen und bei neun Patient*innen nach 6 Monaten zu einer kompletten Remission *on therapy*. Es wurden 15 schwere unerwünschte Ereignisse im Zeitraum 26-277 (Median 84) Tage nach der letzten IA beobachtet, von dem keines eindeutig der IA zugeordnet werden konnte (233).

3.5.3 Systemische Erhaltungstherapie

Systemische Erhaltungstherapie beim bullösen Pemphigoid

Empfehlungen	Stärke	Zustimmung
Sobald eine Kontrolle der Krankheitsaktivität ¹ erreicht ist, wird eine Reduktion der systemischen Kortikosteroide um ca. 25% in 7-14-tägigen Schritten empfohlen. Unterhalb von 20 mg/d Prednisolonäquivalent [bei Kindern 0.1 mg/kg/d] wird eine langsamere Reduktion in 2-4-wöchigen Schritten empfohlen. Bei längerfristiger Therapie wird empfohlen, eine Dosierung der Kortikosteroide von 5 mg/d Prednisolonäquivalent nicht zu überschreiten. Anschließend wird eine noch langsamere Reduktion der Kortikosteroide in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität empfohlen.	↑↑	9/9 (100%) Starker Konsens ¹ modifiziert 2025 ^{1 4} Enthaltung aufgrund von COI
Im Falle eines Rezidives ² kann zunächst eine Dosissteigerung um 0,25 mg/kg KG/d oder 20 mg/d p.o. [bei Kindern: 0,25 mg/kg KG/d] und bei Kontrolle der Krankheitsaktivität innerhalb von 14 Tagen ein erneuter schrittweiser Beginn der Kortikosteroid-Reduktion empfohlen werden.	↑	11/11 (100%), 1 Enthaltung Starker Konsens ¹ modifiziert 2025 ^{1 4} Enthaltung aufgrund von COI
Falls unter der Reduktion der systemischen Kortikosteroide die Krankheitskontrolle ¹ nicht aufrechterhalten wird, kann eine Rückkehr zur initialen systemischen Kortikosteroid-Dosis empfohlen werden.	↑	11/11 (100%), 1 Enthaltung Starker Konsens ¹ modifiziert 2025 ^{1 4} Enthaltung aufgrund von COI
Falls unter der Reduktion der systemischen Kortikosteroide die Krankheitskontrolle ¹ nicht aufrechterhalten wird, wird empfohlen, eine adjuvante Therapie hinzuzufügen bzw. ein bereits eingesetztes Adjuvans zu wechseln.	↑↑	12/12 (100%) Starker Konsens ¹ modifiziert 2025 ^{1 4} Enthaltung aufgrund von COI

¹ Kontrolle der Krankheitsaktivität: Keine neuen Läsionen und Beginn der Abheilung bestehender Läsionen

² Rezidiv: Auftreten von >3 neuen Läsionen im Monat (Blasen, Erosionen, ekzematöse Läsionen oder urtikarielle Papeln/Plaques) oder einer großen (> 10 Zentimeter) Läsion (ekzematöse Läsion, urtikarielle Papel/Plaque), die nicht innerhalb von 1 Woche spontan abheilt/-en; oder Progredienz bestehender Läsionen oder täglicher Juckreiz bei Patient*innen, die bereits eine Kontrolle der Krankheitsaktivität erreicht hatten.

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

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

3.5.4 Patient*inneninformation

Patient*inneninformation

Empfehlungen	Stärke	Zustimmung
Es wird empfohlen, die Patient*innen mündlich und schriftlich über ihre Erkrankung zu informieren ¹ .	↑↑	15/15 (100%), 1 Enthaltung Starker Konsens geprüft 2025
Es wird empfohlen, die Patient*innen auf Selbsthilfegruppen wie z.B. . <i>Pemphigus + Pemphigoid Selbsthilfegruppe e.V. (www.pemphix-shg.de und/oder International Pemphigus and Pemphigoid Foundation (www.pemphigus.org)</i> hinzuweisen.	↑↑	15/15 (100%), 1 Enthaltung Starker Konsens geprüft 2025

¹ Beispiel für Patient*inneninformation zu bullösem Pemphigoid und Pemphigus vulgaris/foliaceus im Anhang.

3.6 Spezielle und vulnerable Patient*innengruppen

3.6.1 Spezielle Patient*innengruppen: Immuneckpoint-Inhibitor--induziertes bullöses Pemphigoid

Bei 1-5% der mit anti-PD-1 / PD-L1 oder anti-CTLA-4 Antikörpern behandelten Tumorpatient*innen treten infolge der T- und B-Zell-Stimulierung bullöse Autoimmundermatosen als mukokutane immune-related adverse events (irAEs) auf, insbesondere das bullöse Pemphigoid (IR-BP).

Beim IR-BP sind Männer häufiger als Frauen betroffen; 15-20 % der Patient*innen haben eine Mundschleimhautbeteiligung. Überwiegend entsprechen die Befunde einem CTCAE Grad 2-3. Das IR-BP manifestiert sich meist während oder kurz nach Beendigung der Immuneckpoint-Inhibitor-Therapie (ICI), im Median nach 20-26 Therapiewochen (2-200 Wochen) (234-237). Dabei unterscheiden sich die Klinik und die diagnostischen Befunde des IR-BP nicht wesentlich vom konventionellen BP. Eine Abheilung trat nach dem Absetzen der ICI und leitliniengerechter Therapie meist innerhalb von Wochen ein. Es besteht ein hohes Rezidivrisiko bei ca. 50% der Betroffenen nach Wiederansetzen der ICI (235, 236)

Empfehlungen	Stärke	Zustimmung
Bei Verdacht auf eine bullöse Autoimmundermatose unter Immuneckpoint-Blockade (ICI) wird die Standarddiagnostik für blasenbildende Autoimmundermatosen empfohlen.	↑↑	10/10 (100%) Starker Konsens ¹ neu 2025 ^{1 3} Enthaltung aufgrund von COI
Eine Autoantikörperbestimmung (BP180, BP230 IgG) vor Therapieeinleitung mit Immuneckpoint-Inhibitoren wird nicht empfohlen.	↓↓	10/10 (100%) Starker Konsens ¹ neu 2025 ^{1 3} Enthaltung aufgrund von COI
Es wird empfohlen, ein IR-BP in Rücksprache mit den behandelnden Onkolog*innen unter Auswahl einer der Behandlungssituation und der Tumorerkrankung angemessenen Therapie in Risiko-Nutzen-Abwägung zu behandeln.	↑↑	10/10 (100%) Starker Konsens ¹ neu 2025 ^{1 3} Enthaltung aufgrund von COI
Statement: Eine Fortführung der Immuneckpoint-Inhibitoren (ICI) ist bei entsprechender onkologischer Indikation in der Regel möglich.		
Es kann empfohlen werden, ein IR-BP topisch mit Clobetasolpropionat [bei Kindern: Mometasonfuroat] in Kombination mit Dupilumab ^{1, 2} (600mg s.c. an Tag 0, danach 300mg s.c. alle 2 Wochen) [für Kinder liegen keine ausreichenden Daten vor] zu behandeln.	↑	10/10 (100%) Starker Konsens ¹ neu 2025 ^{1 3} Enthaltung aufgrund von COI

¹ off-label

² off-label für Kinder

Das Therapiemanagement richtet sich nach dem Schweregrad des IR-BP (234, 238).

3.6.2 Spezielle Patient*innengruppen: Komorbidität Malignität

Bezüglich der Häufigkeit der Komorbidität Neoplasie bei blasenbildenden Erkrankungen muss beachtet werden, ob die Studien verschiedene Formen blasenbildender Erkrankungen differenzierten und regionale Unterschiede, Alter und Geschlecht, Dauer der immunsuppressiven Therapie und Lebensstilfaktoren berücksichtigt wurden.

Pemphigus vulgaris / foliaceus

Eine kürzlich publizierte Studie hat Studiendaten zwischen 1955 und 2021 eingeschlossen und letztlich 6.679 Teilnehmer aus 16 Studien für die Metaanalyse identifiziert (239). Die aggregierte Prävalenz für Tumoren bei Patient*innen mit Pemphigus erreichte 8 % (7 % bei Patient*innen mit PV, 10 % bei Patient*innen mit PF und 12 % bei Patient*innen mit anderen Formen des Pemphigus). Die Prävalenz war am höchsten in Europa (11 %) gefolgt von Nordamerika und Asien (jeweils 8 %). Eine länderspezifische Analyse ergab, dass sich die höchsten Tumorprävalenzen in Israel, Griechenland und Deutschland fanden (11 %) (239).

Eine Fallkontrollstudie aus Deutschland mittels Daten einer Krankenkasse zeigte eine Assoziation von PV mit oropharyngealen (OR 7,2; 95% KI 2,7 – 19,9), gastrointestinalen (OR 2,6; 95% KI (1,9 – 3,5) und Darmtumoren (OR 2,4; 95% KI 1,6 – 3,6). PF war mit nicht -melanozytärem Hautkrebs assoziiert (OR 2,5; 95% KI 1,4 – 4,0). In dieser Studie wurde des Weiteren für PV, jedoch nicht für PF, eine Assoziation zu malignen hämatologischen Erkrankungen gefunden (240).

In einer populationsbasierten Studie fanden sich bzgl. Leukämie, multiplem Myelom und Non-Hodgkin-Lymphomen bei Patient*innen mit Pemphigus im Vergleich zu Kontrollen (3) erhöhte Prävalenzen (241). Eine Studie aus den USA hat bzgl. der malignen Komorbidität nur die Leukämie (OR 1,56; 95% KI 1,06 – 2,24) und Non-Hodgkin Lymphome (1,52; 95% KI 1,15 – 2,03), jedoch keine soliden Organmalignome identifiziert (242).

Die bereits genannte Studie mit 1.985 PV Patient*innen (241) zeigte im Vergleich zu den Kontrollen eine höhere Prävalenz für das Ösophaguskarzinom (0,4 % versus 0,1 %, OR 2,9; 95% KI 1,1 – 7,4) und Larynxkarzinom (0,6 % versus 0,3 %, OR 2,0; 95% KI 1,0 – 4,1). In dieser Studie wurden keine weiteren Assoziationen zwischen Pemphigus und anderen soliden malignen Entitäten beobachtet (241).

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Bei Vorliegen anamnestischer (z.B. B-Symptome und/oder unbeabsichtigtem Gewichtsverlust) sowie laborchemischer Hinweise (z.B. Differenzialblutbild) wird empfohlen, eine intensivierete Diagnostik bzgl. maligner Erkrankungen durchzuführen.	↑↑	16/16 (100%) Starker Konsens neu 2025

Bullöses Pemphigoid

Zahlreiche Publikationen haben in der Vergangenheit über die Assoziation zwischen BP und verschiedenen hämatologischen und soliden Malignomen berichtet, jedoch ist die Datenlage uneinheitlich (243).

Eine 2018 erschienene Metaanalyse konnte 16 Studien mit einer Anzahl von 9.398 Patient*innen für die finale Analyse inkludieren (155). Hier fand sich eine Rate bzgl. Malignität bei Patient*innen mit BP von 11 % (95% KI 9 – 14), wobei sich ein statistisch höheres Risiko für Männer ergab. Die Ereignisrate für Malignität war bei Patient*innen mit BP statistisch signifikant höher als bei den entsprechenden Kontrollen (OR = 2.08, 95% CI: 1.22-3.55; P = 0.005). Vergleichbar zu den Daten beim PV fanden sich höhere Häufigkeiten für die europäische im Vergleich zu einer asiatischen Population. In dieser Studie wurde allerdings nicht bzgl. beeinflussender Variablen (zum Beispiel Alter) kontrolliert (155).

Ergebnisse einer anderen Metaanalyse legen jedoch keine Assoziation des BP mit malignen Erkrankungen nahe (244). Ebenso fand eine Fall-Kontroll-Studie mit 300 Patient*innen mit BP und 583 Kontrollen keine Assoziation zwischen Malignität und dem Auftreten eines BP (245).

3.6.3 Vulnerable Patient*innengruppen: Pemphigus vulgaris und foliaceus und Schwangerschaft

Autoimmunblasenbildende Dermatosen (AIBDs) treten in der Schwangerschaft nur selten auf; sie können sich entweder *de novo* oder als Rezidiv einer vorbestehenden Erkrankung manifestieren. Die Behandlung von Pemphigus- und Pemphigoid-Erkrankungen während der Schwangerschaft, der Stillzeit und bei Frauen im gebärfähigen Alter ist oft eine therapeutische Herausforderung. Die Leitliniengruppe spricht keine Empfehlungen zur Stillzeit aus. Ebenso ist das Pemphigoid gestationis nicht Teil dieser Leitlinie.

Ein Kernproblem ist die mögliche Embryotoxizität von Immunsuppressiva und die damit verbundene Verantwortung des Arztes/der Ärztin, der/die oft in Abwesenheit solider wissenschaftlicher Erkenntnisse eine Entscheidung treffen muss. Für Ärzt*innen sind die Schwangerschaftskategorie der Food and Drug Administration (FDA) und die deutsche Schwangerschaftskategorie (<https://www.rote-liste.de/>) wertvolle Hilfsmittel, um das teratogene Risiko eines Arzneimittels schnell einzuschätzen. Alternativ können auch Quellen wie www.embryotox.de genutzt werden. Für die Erstellung dieser Empfehlungen wurden die Leitlinien des amerikanischen und englischen College of Rheumatologists herangezogen (246-248). Dieser Abschnitt hat einen orientierenden Aspekt und wir verweisen auf publizierte Leitlinien zu diesem Thema (246-248). Generell lassen sich die Immunsuppressiva in zwei Gruppen einteilen: eine Gruppe von Medikamenten, die nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Abwägung in der Schwangerschaft und Stillzeit eingesetzt werden können (Azathioprin, Dapson, intravenöse Immunglobuline, Immunadsorption, adjuvante Plasmapherese, Prednisolon, Rituximab) und eine

Gruppe von Medikamenten, die grundsätzlich nicht eingesetzt werden sollen (Methotrexat, Mycophenolatmofetil und Mycophenolsäure) (246-249).

Empfehlungen	Stärke	Zustimmung
Bei systemischer Therapie mit Glukortikoiden wird die Anwendung von nicht-fluorierten Steroiden (z.B. Prednisolon und Methylprednisolon) gegenüber fluorierten Glukokortikoiden (z.B. Betamethason, Dexamethason) empfohlen.	↑↑	15/15 (100%), 1 Enthaltung Starker Konsens neu 2025
Es kann empfohlen werden, Prednisolon mit einem zeitlichen Mindestabstand von 4 Stunden vor dem Stillen einzunehmen.	↑	15/15 (100%), 1 Enthaltung Starker Konsens neu 2025
Als steroidsparendes Medikament wird Azathioprin ² empfohlen.	↑↑	12/12 (100%), 1 Enthaltung Starker Konsens neu 2025
Als steroidsparendes Medikament kann Dapson ² empfohlen werden (nicht bei Pemphigus vulgaris).	↑	11/11 (100%), 2 Enthaltungen Starker Konsens neu 2025
Als steroidsparende Medikamente können intravenöse Immunglobuline ¹ empfohlen werden.	↑	12/12 (100%), 1 Enthaltung Starker Konsens neu 2025
Als steroidsparendes Medikament kann Rituximab ² im Einzelfall nach strenger Risiko-Nutzenabwägung erwogen werden.	↔	12/12 (100%) Starker Konsens neu 2025
Als steroidsparendes Verfahren kann die Immunadsorption erwogen werden.	↔	11/12 (92%) Konsens neu 2025
Als steroidsparendes Verfahren kann die adjuvante Plasmapherese erwogen werden.	↔	11/12 (92%) Konsens neu 2025
Die Einleitung und Fortführung von Methotrexat ¹ , Mycophenolatmofetil ¹ oder Mycophenolsäure ¹ während der Schwangerschaft ist kontraindiziert und wird nicht empfohlen.	↓↓	11/11 (100%), 1 Enthaltung Starker Konsens neu 2025

¹ off-label

² off-label für Pemphigus foliaceus

3.7 Hinweise zur Anwendung und Monitoring der empfohlenen systemischen Therapien

3.7.1 Allgemeine Hinweise

Bei der Darstellung der Therapien wurde eine bewusste Beschränkung auf die aus der Sicht der Experten der Leitliniengruppenmitglieder besonders relevanten Aspekte vorgenommen. Aspekte, die nicht speziell für eine bestimmte Intervention von Bedeutung sind, sondern der allgemeinen ärztlichen Sorgfaltspflicht unterliegen, wie z.B. das Prüfen von Unverträglichkeiten und Allergien gegenüber bestimmten Arzneimitteln, der Ausschluss von Gegenanzeigen, das Prüfen des Status von Standardimpfungen vor Einleitung einer immunsuppressiven Therapie u.a., wurden nicht einzeln aufgeführt, sondern als Teil der ärztlichen Sorgfaltspflicht vorausgesetzt. Jede*r Nutzer*in der Leitlinie ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Angaben sowie unter Berücksichtigung der Produktinformationen der Hersteller zu überprüfen, ob die aktuellen Empfehlungen für Dosierungen oder Angaben von Gegenanzeigen, Arzneimittelinteraktionen u. a. Berücksichtigung finden. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt in der Verantwortung des Verordners.

Für die Anwendung von Anti-CD20-Antikörpern und IVIG sei auf die entsprechenden Einzelleitlinien (250, 251) verwiesen.

3.7.2 Impfungen

Vor Einleitung einer systemischen immunsuppressiven bzw. -modulierenden Therapie ist der Impfstatus zu prüfen. Die Ständige Impfkommission (STIKO) empfiehlt für den entsprechenden Personenkreis neben den Standardimpfungen die folgenden Indikationsimpfungen: (a) COVID-19: Nachholimpfung bei Personen mit fehlender oder unvollständiger Grundimmunisierung sowie jährliche Auffrischimpfung mit aktuellem Impfstoff; (b) Influenza: jährliche Impfung im Herbst mit aktuellem Impfstoff; (c) Pneumokokken: einmalige Impfung mit 20-valentem Konjugatimpfstoff PCV-20; (d) Herpes zoster: bei Personen ≥ 50 Jahren zweimalige Impfung mit rekombinantem adjuvantierten Totimpfstoff; bei Patient*innen unter Rituximab-Therapie wird die Herpes zoster-Impfung gemäß Empfehlung des Robert Koch-Instituts bereits ab dem 18. Lebensjahr empfohlen; (e) Respiratorisches Synzytialvirus (RSV): bei Personen ≥ 60 Jahren einmalige Impfung mit einem proteinbasierten Impfstoff. Detaillierte und aktualisierte Impfeempfehlungen finden sich auf der Website der STIKO (www.rki.de).

Vor Einleitung stark immunsuppressiver Therapien und insbesondere vor Gabe B-Zell-depletierender Antikörper (Rituximab) sollte, soweit dies die klinische Situation erlaubt, die Applikation evtl. noch erforderlicher Impfungen erfolgen.

Während der immunsuppressiven Systemtherapie können Totimpfstoffe verabreicht werden, wobei die sich entwickelnde Impfantwort reduziert sein kann. Im Zweifelsfall sollte der Impftiter gemäß den

Empfehlungen der STIKO kontrolliert werden (protektive Titer für verschiedene Impfungen). Gegebenenfalls kann eine Boosterimpfung erfolgen.

Lebendimpfstoffe (v.a. MMR-, Varizellen-Impfung) dürfen nach den derzeitigen hier aufgeführten Empfehlungen während der Systemtherapie (DMARDs, Biologicals) nicht eingesetzt werden. Wenn möglich, sollten noch ausstehende Lebendimpfungen rechtzeitig vor Beginn der Systemtherapie durchgeführt werden (163-165).

3.7.3 Dapson

Diaminodiphenylsulfon (Dapson) ist ein synthetisches Sulfon, das seit Anfang des 20. Jahrhunderts verfügbar ist und neben seiner antimikrobiellen auch eine antiinflammatorische Wirkung hat. *In vitro* wurden dabei Effekte auf verschiedene Effektorzellen nachgewiesen, einschließlich ihrer metabolischen, chemotaktischen und migratorischen Aktivitäten, der Expression von Adhäsionsmolekülen sowie der Wirkung auf Mediatoren, Zytokine und intrazytoplasmatische Stoffwechselwege. Die Substanz hat auch zentralnervöse Effekte, apoplektische Insulte, Glioblastome und Epilepsie können positiv beeinflusst werden. In der Dermatologie wird Dapson besonders bei Neutrophilen- und Eosinophilen-dominierten Erkrankungen, unter anderem dem BP, der linearen IgA-Dermatose und der Epidermolysis bullosa acquisita, eingesetzt (106-108). Die differentiellen Wirkmechanismen sind allerdings nicht im Detail geklärt. Klinische Studien sind nur eingeschränkt verfügbar. Ein fast obligater Abfall des Hämoglobins um 1 mg% ist tolerabel, bei niedrigen Ausgangswerten des Hämoglobins oder stärkerem Abfall unter der Therapie jedoch kritisch. Auch eine Methämoglobinbildung ist obligat und kann ggf. als Parameter einer konsequenten Einnahme bestimmt werden. MethHb-Spiegel bis maximal 3-5 % sind abhängig von der subjektiven Symptomatik tolerabel. Das seltene Dapson-Hypersensitivitäts-Syndrom, das klinisch einem DRESS-Syndrom ähnlich ist, wie auch Agranulozytosen sollen rechtzeitig erkannt werden und zum sofortigen Absetzen des Medikamentes führen.

Anwendungshinweise Dapson¹

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

Maßnahmen vor der Behandlung

- Laborkontrollen siehe Tabelle 3
- Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (Enzymaktivität, alternativ Genotypisierung)

Anwendungshinweise Dapson¹

Ausschluss:

- Schwere Leberfunktionsstörungen
- Schwere Nierenfunktionsstörungen²
- Schwere Herz- oder Lungenerkrankungen
- Blutbildveränderungen (schwere Anämie oder Neutropenie)
- Bekannte Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Dapson und /oder Sulfonamide

Anamnestisch:

- Nikotinabusus (Met-Hb-Bildung)
- Konsum von nitrathaltigem Brunnenwasser in ländlichen Regionen

Prüfen:

- Begleitmedikation (siehe unten)

Maßnahmen während der Therapie

- Laborkontrollen: siehe Tabelle 3
- Bei relevantem Hb-Abfall, Neutropenie, Agranulozytose und ausgeprägter Met-Hb-Bildung Therapieabbruch/Dosisreduktion

Prüfen:

- Begleitmedikation (siehe unten)
- Zyanose, Kurzatmigkeit, Pneumonitis, Dapson-Hypersensitivitäts-Syndrom

Maßnahme nach der Therapie

- Ggf. Kontrolle des Blutbilds 2-4 Wochen nach Therapieende

¹Starker Konsens: 16/16 (100%), modifiziert 2025

²Laut Fachinformation kein formaler Ausschluss.

Tabelle 3: Laborkontrollen Dapson¹

	Laborkontrollen
Vor Therapie	Blutbild inkl. Differentialblutbild, Retikulozyten , GOT, GPT, GGT, LDH , Kreatinin, Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Aktivität, Met-Hb
Woche 1-8	Alle 1-2 Wochen Blutbild inkl. Differentialblutbild, Retikulozyten , GOT, GPT, GGT, LDH , Kreatinin, ggf. Met-Hb (bei Symptomen)
Ab Woche 9	Je nach Verträglichkeit alle 1-3 Monate siehe oben

¹Starker Konsens: 12/12 (100%), modifiziert 2025

Die wichtigsten Medikamenteninteraktionen betreffen diejenigen Arzneimittel, die Neutropenie und/oder Anämie verursachen können, da sie synergistisch das Risiko für diese Nebenwirkungen erhöhen. Zu sonstigen Medikamenteninteraktionen sei auf die Fachinformation verwiesen. Die Laborkontrollen gelten für den Regelfall, von denen im Einzelfall abgewichen werden kann.

3.7.4 Intravenöse Immunglobuline G (IVIG)

IVIG wirken immunmodulierend und neutralisierend auf zirkulierende Autoantikörper durch den F(ab')₂-Teil und die Hemmung der komplementvermittelten Gewebeerstörung sowie die Verringerung der Halbwertszeit zirkulierender Autoantikörper durch den Fc-Teil. Daher blockieren IVIG die anomale Immunantwort und können für eine langfristige klinische Remission sorgen. IVIG können in einer Dosierung von insgesamt 0,5-2 g/kg KG pro Zyklus alle 4 Wochen verabreicht werden. In Japan sind IVIG in einer Dosierung von 400mg/kg KG pro Tag über 5 Tage einmal monatlich zugelassen (220, 221).

Anwendungshinweise Immunglobuline
Bei der Infusion ist auf die Infusionsgeschwindigkeit zu achten: Sie sollte anfangs bei 0,3 ml/kg KG/h über etwa 30 Minuten liegen und kann bei guter Verträglichkeit auf maximal 4,8 ml/kg KG/h erhöht werden.
Patient*innen sollten über den gesamten Infusionszeitraum hinweg sorgfältig im Hinblick auf mögliche Symptome überwacht werden. Eine Nachbeobachtung sollte bei Erstgabe bis 60 Minuten und ansonsten bis 20 Minuten nach Infusion erfolgen.
Bei Schocksymptomen ist die standardmäßige medizinische Schockbehandlung einzuleiten
Auf ausreichende Hydrierung der Patient*innen ist zu achten
Kreatinin ist zu überprüfen
Vor Erstgabe quantitative Bestimmung von IgA im Serum zum Ausschluss eines selektiven vollständigen IgA-Mangels

Anwendungshinweise Immunglobuline

Vermeidung der gleichzeitigen Anwendung von Schleifendiuretika

Nebenwirkungen:

- Hämolytische Anämie
- Aseptisches Meningitisyndrom (AMS)
- Thromboembolie
- Akute Niereninsuffizienz
- Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI)
- Übertragbare Krankheitserreger aus der Infusion als Blutprodukt
- Plötzlicher Blutdruckabfall während der Infusion
- Anaphylaktischer Schock (Notfallmaßnahmen sollten schnell ergreifbar sein)

Die Wirksamkeit von Impfungen mit Lebendimpfstoffen kann für einen Zeitraum von mindestens 6 Wochen bis zu 3 Monaten beeinträchtigt sein.

Kinder:

Bei Kindern erfolgt die Gabe mit 1 g pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag, das über 8–12 Stunden langsam intravenös infundiert wird; eine einmalige Wiederholung nach 1–2 Tagen kann bei Bedarf erfolgen, analog zur Behandlung anderer Indikationen.

Schwangerschaft und Stillzeit:

Bei schwangeren und stillenden Frauen ist Vorsicht geboten. IVIG ist während des letzten Drittels der Schwangerschaft plazentagängig. Eine gesundheitsschädliche Wirkung auf den Verlauf der Schwangerschaft, den Fötus oder das Neugeborene ist nicht zu erwarten, gleichwohl ist bei schwangeren und stillenden Frauen Vorsicht geboten.

¹Starker Konsens: 13/13 (100%), neu 2025

3.7.5 Neue Therapeutika

Es liegen vielversprechende Daten zum dualen anti-IL-4/IL-13-Rezeptor-Antikörper Dupilumab aus einer Fallserie mit 30 Patient*innen (216) und einer prospektiven Kohortenstudie (217) vor. Die Rationale für den Einsatz von Dupilumab beruht auf der Annahme, dass die TH2-Immunantwort eine zentrale Rolle in der Immunpathogenese des BP spielt. In einer randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie (218) erreichte Dupilumab alle drei vordefinierten klinischen Endpunkte: vollständige Remission ohne orale Steroidtherapie bis Woche 16, keine Bedarfsmedikation und Nicht-Auftreten eines Rezidivs bis Woche 36 (219). Aufgrund des günstigen Verträglichkeitsprofils ist Dupilumab bei Patient*innen mit BP und bestehenden Komorbiditäten als positiv einzustufen.

Zum Anti-IgE-Antikörper Omalizumab gibt es Erfahrung aus mehreren Fallserien (224, 252-255). Da IgE eine pathogenetische wichtige Rolle beim BP spielt und da es bei einer morbidem Patient*innenkohorte

mit BP vergleichsweise wenige Nebenwirkungen aufweist, scheint es eine interessante Therapieoption zu sein, die noch in klinischen Placebo-kontrollierten Studien weiter evaluiert werden sollte.

4 Informationen zu dieser Leitlinie

Projektdaten

Tabelle 4: Projektdaten - Übersicht

Titel der Leitlinie:	Diagnostik und Therapie des Pemphigus vulgaris / foliaceus und des bullösen Pemphigoids
Art der Anmeldung:	<input type="checkbox"/> neue Leitlinie <input type="checkbox"/> Upgrade <input checked="" type="checkbox"/> Update von AWMF-Register-Nr.: 013-071 <input type="checkbox"/> partiell <input checked="" type="checkbox"/> komplett <input type="checkbox"/> Living Guideline
Geplante S-Klasse:	<input type="checkbox"/> S1 <input type="checkbox"/> S2e <input checked="" type="checkbox"/> S2k <input type="checkbox"/> S3
Anmeldedatum:	27.03.2024
Geplante Fertigstellung (Monat/Jahr):	03/2025
Gründe für die Themenwahl:	Update einer S2k-Leitlinie von 2019, deren Gültigkeit im Juni 2024 enden wird. Wegen der niedrigen Prävalenz der Pemphigus- und Pemphigoid-Erkrankungen besteht immer das Risiko einer Unter- bzw. Überdiagnostizierung. Die Leitlinie soll niedergelassenen und in der Klinik tätigen Hautärzt*innen sowie anderen Fachärzt*innen bei der Entscheidung helfen, welche Untersuchung zu welchem Zeitpunkt oder bei besonderen Fragestellungen sinnvoll sind. Es soll ein strukturierteres Vorgehen bei der Diagnostik und Behandlung des PV/PF und BP gefördert werden.
Zielorientierung der Leitlinie:	Ziel der Leitlinie ist es, Behandler*innen eine akzeptierte, konsensbasierte Entscheidungshilfe für die Auswahl sowie Durchführung einer geeigneten und suffizienten Therapie für Patient*innen mit Pemphigus vulgaris / foliaceus und bullösem Pemphigoid zur Verfügung zu stellen.
Verbindung zu vorhandenen Leitlinien im AWMF-Register:	AWMF-Register-Nr. angeben: 013-103 Diagnostik und Therapie des Schleimhautpemphigoids
Anmelder*in (Person):	Prof. Dr. Margitta Worm
Anmeldende Fachgesellschaft(en):	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
Beteiligung weiterer AWMF-Fachgesellschaften:	Berufsverband der Deutschen Dermatologen e.V. (BVDD)
Beteiligung weiterer Fachgesellschaften oder Organisationen:	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ) Pemphigus + Pemphigoid Selbsthilfegruppe e.V. (www.pemphix-shg.de). (Patient*innenvertretung)
Ansprechpartner*in (Leitliniensekretariat):	Martin Dittmann gm@derma.de
Leitlinienkoordination (Name):	Prof. Dr. Margitta Worm Prof. Dr. Miklós Sárdy
Versorgungsbereich	<input checked="" type="checkbox"/> ambulant <input checked="" type="checkbox"/> stationär <input checked="" type="checkbox"/> teilstationär <input type="checkbox"/> Prävention <input type="checkbox"/> Früherkennung <input checked="" type="checkbox"/> Diagnostik <input checked="" type="checkbox"/> Therapie <input type="checkbox"/> Rehabilitation <input type="checkbox"/> primärärztl. Versorgung <input checked="" type="checkbox"/> spezialärztl. Versorgung
Patienten*innenzielgruppe	<input checked="" type="checkbox"/> Erwachsene <input checked="" type="checkbox"/> Kinder/Jugendliche, ggf. Ergänzung:
Adressat*innen der Leitlinie (Anwender*innenzielgruppe):	Dermatologen in Klinik und Praxis, Kinder- und Jugendmediziner in Klinik und Praxis
Geplante Methodik (Art der evidence-Basierung, Art der Konsensusfindung):	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nominaler Gruppenprozess ▪ Diskussion und Verabschiedung der Empfehlungen im Rahmen strukturierter Konsensuskonferenzen

	<ul style="list-style-type: none"> Methodische Betreuung dEBM, Moderation Online-Konsensuskonferenz durch AWMF Leitlinienberater
Ergänzende Informationen zum Projekt (vorhanden ja/nein, wenn ja: wo?):	-

4.1 Expert*innenkommission und Methodengruppe

Tabelle 5 zeigt eine Übersicht über die an der Entwicklung der vorliegenden Leitlinie Beteiligten einschließlich der Rolle in der Leitlinienentwicklung, der benennenden Fachgesellschaft und der Fachrichtung bzw. Institution. Interessenkonflikterklärungen der Leitlinienmitglieder sind im Anhang aufgeführt.

Tabelle 5: Mitglieder der Expert*innenkommission und Methodengruppe

Vertretung (Name)	Institut und Ort	Fachgesellschaft
Expert*innenkommission		
Prof. Dr. med. Margitta Worm	Klinik für Dermatologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin	DDG
Prof. Dr. med. Miklós Sárdy	Klinik für Dermatologie, Dermaonkologie und Venerologie, Semmelweis Universität, Budapest, Ungarn	DDG
Dr. med. Dario Didona (DDG)	Universitätsklinikum Marburg Klinik f. Dermatologie	DDG
Prof. Dr. med. Rüdiger Eming (DDG)	Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Bundeswehrzentral Krankenhaus Koblenz	DDG
Prof. Dr. med. Matthias Goebeler (DDG)	Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Würzburg	DDG
Prof. Dr. med. Christian Hallermann (DDG)	Dermatopathologisches & Pathologisches Einsendelabor	DDG
Prof. Dr. med. Michael Hertl (DDG)	Universitätsklinikum, Marburg Klinik f. Dermatologie	DDG
Prof. Dr. med. Silke Hofmann (DDG)	Helios KUniversitätsklinikum Wuppertal, Zentrum für Dermatologie, Allergologie und Dermatochirurgie	DDG
Prof. Dr. med. Peter Höger (DGKJ)	Kath. Kinderkrankenhaus Wilhelmstift, Hamburg	DGKJ
Prof. Dr. med. Nicolas Hunzelmann (DDG)	Universität zu Köln, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie	DDG
Prof. Dr.med. Dr.rer.nat. Johannes Steffen Kern (DDG)	Department of Dermatology, Alfred Hospital, Monash University, Melbourne VIC, Australien	DDG
PD Dr. med. Hans-Dieter Orzechowski (DDG)	Freiberuflicher med.-wiss. Berater (HADEMED Medical Consulting)	DDG
PD Dr. med. Christiane Pfeiffer (DDG)	München Klinik, LMU	DDG
Dr. med. Jennifer Quist (BVDD)	Dermatologie Quist – Hautarztpraxis Mainz	BVDD
Prof. Dr. med. Sven Quist (BVDD)	Dermatologie Quist – Hautarztpraxis Mainz	BVDD

Vertretung (Name)	Institut und Ort	Fachgesellschaft
Expert*innenkommission		
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Enno Schmidt (DDG)	Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie der Universität zu Lübeck im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH)	DDG
Prof. Dr. Dr. med. Cassian Sitaru (DDG)	Universitäts-Hautklinik, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg	DDG
PD Dr. med. Farzan Solimani (DDG)	Charité - Universitätsmedizin Berlin, Department of Dermatology, Columbia University, New York, NY, USA	DDG
Prof. Dr. med. Michael Sticherling (DDG)	Hautklinik Universitätsklinikum Erlangen	DDG
PD Dr. med. Nina van Beek (DDG)	Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, UKSH Campus Lübeck	DDG
Patient*innenvertretung		
Rosa Maria Ober	Patient*innenvertreterin	Pemphigus + Pemphigoid Selbsthilfegruppe e.V. (www.pemphix-shg.de)
Methodiker*innen		
Prof. Dr. Alexander Nast	Division of Evidence Based Medicine (dEBM), Klinik für Dermatologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin	
Dr. med. Antonia Pennitz	Division of Evidence Based Medicine (dEBM), Klinik für Dermatologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin	
Isabell Vader, MPH	Division of Evidence Based Medicine (dEBM), Klinik für Dermatologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin	

4.2 Geltungsbereich, Anwenderzielgruppe und Ziele der Leitlinie

Diese Leitlinie richtet sich an Dermatolog*innen und Pädiater*innen in Klinik und Praxis, die an der Behandlung von Pemphigus vulgaris / foliaceus und bullösem Pemphigoid beteiligt sind. Darüber hinaus soll die Leitlinie Kostenträgern und politischen Entscheidungsträgern zur Orientierung dienen.

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

4.3 Beteiligung von Interessengruppen

Die verschiedenen beteiligten Fachgesellschaften haben Expert*innen mit entsprechender klinischer und wissenschaftlicher Expertise auf dem Gebiet des Pemphigus vulgaris / foliaceus und des bullösen Pemphigoids als Mandatsträger*innen nominiert. Die Diskussion des Leitlinientextes sowie die Konsentierung der Empfehlungen erfolgte innerhalb dieses Gremiums.

4.4 Finanzierung

Das Leitliniengremium arbeitete ehrenamtlich. Die Entwicklung der Leitlinie wurde ausschließlich über das Leitlinien-Förderprogramm der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) finanziert. Es erfolgte keine Beeinflussung der Leitlinieninhalte.

4.5 Umgang mit Interessenkonflikten

Interessenkonflikte von allen an der Leitlinienentwicklung Beteiligten wurden über das Online-Portal / AWMF-Formular zur Erfassung von Interessenerklärungen erhoben. Eine Evaluation der Interessen hinsichtlich des Vorliegens von Interessenkonflikten erfolgte durch *Dr. med. Antonia Pennitz* und *Prof. Dr. med. Alexander Nast* nach den Vorgaben der AWMF. Die Evaluation der Interessen hinsichtlich des Vorliegens von Interessenkonflikten von *Prof. Dr. med. Alexander Nast* und *Dr. med. Antonia Pennitz* erfolgte durch Prof. Dr. med. Tobias Weberschock nach den Vorgaben der AWMF. Eine vollständige Darstellung der Interessenkonflikte mit Themenbezug zur Leitlinie und der Bewertungen findet sich im Anhang.

Für die Bewertung der Interessenkonflikte wurden die Kriterien in **Tabelle 6** herangezogen:

Tabelle 6: Bewertungskriterien für die Klassifikation der Interessenkonflikte

	Keine COI	Geringe COI	Moderate COI	Hohe COI
Berater- / Gutachtertätigkeit	-	-	Persönliche Honorare ≤ 15.000 € pro Jahr (im Durchschnitt)	Persönliche Honorare > 15.000 € pro Jahr (im Durchschnitt)
Berater- / Gutachtertätigkeit	-	-		
Bezahlte Vortrags- /Schulungstätigkeit	-	Persönliche Honorare ≤ 1.500 € pro Jahr (im Durchschnitt)	Persönliche Honorare > 1.500 € pro Jahr (im Durchschnitt)	-
Bezahlte Autorenschaft	-			-
Forschungsvorhaben / Studien	-	Forschungsmittel für die Klinik / Institution	-	-
Eigentümerinteressen	-	-	-	Eigentümerinteressen unabhängig von der Höhe

Die Angaben der Höhe beziehen sich auf die Angaben pro Jahr (wenn als solche deklariert) oder auf den Durchschnitt pro Jahr (bei Angabe einer Gesamtsumme für den Zeitraum 2021-2024).
Abkürzungen: COI: Conflict of interest, Interessenkonflikt

Die Interessenkonflikte der Leitlinienkoordinatorin *Frau Prof. Dr. med. Margitta Worm* wurden als moderat bewertet. Aufgrund ihrer spezifischen fachlichen Expertise wurde sie dennoch als Leitlinienkoordinatorin ernannt. Zur Sicherstellung von Transparenz und Unabhängigkeit wurde ergänzend *Herr Prof. Dr. Miklós Sárdy*, der über keine relevanten Interessenkonflikte verfügt, als Co-Koordinator ernannt.

Tabelle 7: Konsequenzen aus der Bewertung der Relevanz von Interessenkonflikten mit Themenbezug zur Leitlinie

Relevanz	Konsequenz
Keine COI	Keine
Geringe COI	Keine Leitungsfunktionen (Koordination, AG-Leitung, Moderation)
Moderate COI	+ themenbezogene Stimmenthaltung im Konsensusverfahren (S2k)
Hohe COI	+ themenbezogen keine Mitarbeit an betroffenen Kapiteln, keine Diskussion betroffener Kapitel

5 Methodik

5.1 Auswahl der Schlüsselfragen und relevanter Outcomes

Die Schlüsselfragen wurden im Rahmen der Auftaktsitzungen am 15.04.2024 und 06.05.2024 ausgewählt und priorisiert.

5.2 Literaturrecherche

- In einer Datenbank (Medline) wurde nach systematischen Reviews (SR) zu jeglichen Themen (Epidemiologie, Risikofaktoren, Diagnostik, Therapie) für die Erkrankungen Pemphigus vulgaris, Pemphigus foliaceus und bullöses Pemphigoid gesucht.
- Der Cochrane-Review zu den Interventionen für das bullöse Pemphigoid von 2023 (<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002292.pub4/full>) wurde einbezogen.
- Für Fragestellungen, die bereits in methodisch ausreichend hochwertigen SR beantwortet wurden, wurde auf eine Primärstudienrecherche verzichtet
- Für Fragestellungen, die nicht in methodisch ausreichend hochwertigen SR beantwortet werden konnten, wurde in Medline krankheitsspezifisch nach RCTs für folgende Interventionen gesucht:
 1. *Azathioprin*
 2. *MTX*
 3. *Dapson*
 4. *MMF*
 5. *Rituximab*
 6. *IVIGs*
 7. *Cyclophosphamid*
 8. *Doxycyclin*
- Suchzeitraum: Juni 2024 bis 2018
- Für die Beurteilung von Sicherheitsaspekten wurden zusätzlich Dokumente der EMA, des IQWiG, der AkdÄ, der DGRh sowie Rote-Hand-Briefe etc. herangezogen
- Da es sich um eine S2k-LL handelt, konnte Literatur auch selektiv durch die Mitglieder der Leitliniengruppe eingebracht werden

PICO-Schema für systematische Übersichtsarbeiten

		Einschluss	Ausschluss
Population	P	Patient*innen mit <ul style="list-style-type: none"> – Pemphigus vulgaris – Pemphigus foliaceus – bullösem Pemphigoid 	Patient*innen mit <ul style="list-style-type: none"> – blasenbildenden Erkrankungen ausschließlich der Schleimhäute

Studientyp	S	Systematische Übersichtsarbeiten	Nicht-systematische Übersichtsarbeiten Primärstudien
Zeitraum	T	Bis 2018 rückwirkend	

PICO-Schema für randomisiert kontrollierte Studien

		Einschluss	Ausschluss
Population	P	Patient*innen mit – Pemphigus vulgaris – Pemphigus foliaceus – bullösem Pemphigoid	Patient*innen mit – blasenbildenden Erkrankungen ausschließlich der Schleimhäute
Intervention	I	– Azathioprin – MTX – Dapson – MMF – Rituximab – IVIGs – Cyclophosphamid – Doxycyclin	
Vergleich	C	– o.g. Interventionen untereinander – Placebo	
Endpunkte	O	Wirksamkeit und Sicherheit (beides nicht näher definiert)	
Studientyp	S	Randomisiert kontrollierte Studien	Andere Primärstudien
Zeitraum	T	Bis 2018 rückwirkend	

Recherchestrategie

5.3 Auswahl und Bewertung der Evidenz

Entsprechend der gewählten Entwicklungsstufe erfolgte keine systematische Bewertung der Qualität der Evidenz. Die Qualität der Evidenz wurde durch die Mitglieder nach Einführung in die Bewertung mit Hilfe des AMSTAR-II Tools bewertet.

5.4 Generierung von Empfehlungen / Konsensuskonferenz

Im Rahmen einer Konsensuskonferenz am 16.07.2025 und 30.07.2025 online über Microsoft Teams wurden die Vorschläge der Empfehlungen und Kernaussagen unter Verwendung eines nominalen Gruppenprozesses konsentiert. Der strukturierte Konsensfindungsprozess wurde durch Prof. Dr. med. Alexander Nast moderiert. Nach Präsentation der zu konsentierenden Empfehlungen wurde der Entwurf von jedem Gruppenmitglied kommentiert. Abweichende Vorschläge wurden notiert. Es folgten die Schritte Reihendiskussion, Vorherabstimmung, Debattieren/Diskutieren sowie die endgültige Abstimmung. Jedes Mitglied der Expertengruppe hatte jeweils eine Stimme. Es wurde generell ein starker Konsens (> 95% Zustimmung) angestrebt. Wenn dieser auch nach Diskussion nicht erreicht werden konnte, erfolgte eine Verabschiedung mit Konsens (> 75% Zustimmung). Alle abgestimmten Empfehlungen wurden mit starkem Konsens (> 95% Zustimmung) oder mit Konsens (> 75% Zustimmung) verabschiedet. Die entsprechenden Konsensstärken wurden dokumentiert.

5.5 Empfehlungsstärken, Wording und Symbolik

Eine Darstellung der Wortwahl, Symbolik und Hinweise zur Interpretation der Empfehlungsstärken ist in der folgenden Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Empfehlungsstärken – Wortwahl, Symbolik und Interpretation (modifiziert nach Kaminski-Hartenthaler et. al, 2014 ⁽²⁵⁶⁾)

Empfehlungsstärke	Wortwahl	Symbol	Interpretation
<u>Starke</u> Empfehlung <u>für</u> eine Vorgehensweise	“...wird empfohlen...”	↑↑	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	“...kann empfohlen werden...”	↑	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 erwogen werden...”	↔	Zur Zeit kann eine Empfehlung für oder gegen eine bestimmte Vorgehensweise aufgrund bestimmter Gegebenheiten nicht getroffen werden (z.B. keine verfügbare Evidenz, unklares oder ungünstiges Nutzen-/Risiko-Verhältnis, etc.)
<u>Schwache</u> Empfehlung <u>gegen</u> eine Vorgehensweise	“...kann nicht empfohlen werden...”	↓	Wir sind der Auffassung, dass die meisten informierten Menschen, ein substanzieller Anteil jedoch nicht, diese Entscheidung treffen würden.
Empfehlung <u>gegen</u> eine Vorgehensweise	“...wird nicht empfohlen...”	↓↓	Wir sind der Auffassung, dass alle oder fast alle informierten Menschen diese Entscheidung treffen würden.

5.6 Begutachtung und Freigabe der Leitlinie

Am 17.03.2026 wurde das Leitlinienmanuskript nach Prüfung durch die 2+2-Kommission der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und des Berufsverbands der Deutschen Dermatologen final angenommen.

Die Freigabe durch die Vorstände der anderen beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen erfolgte bis zum 15.03.2026.

5.7 Pilotierung, Evaluierung und Implementierung

Da die Implementierung maßgeblich am Erfolg einer Leitlinie beteiligt ist, wird ein umfangreiches Implementierungsprogramm erfolgen. Zur möglichst breiten Disseminierung sind eine Publikation im

Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft sowie eine Zugriffsmöglichkeit im Internet unter www.awmf.org vorgesehen.

5.8 Aktualisierung der Leitlinie

Die vorliegende Leitlinie hat eine Gültigkeit bis zum 31.03.2031. Ansprechpartnerinnen für eine Aktualisierung der Leitlinie sind *Prof. Dr. med. Margitta Worm* (margitta.worm@charite.de) und *Prof. Dr. med. Miklós Sárdy* (sardy.miklos@semmelweis.hu).

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

5.9 Verwertungsrechte

Die Verwertungsrechte der Leitlinie liegen bei der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG). Die Leitlinie wird unter der Creative Commons License CC BY-NC 3.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/de>) veröffentlicht.

5.10 Darstellung der Interessenkonflikterklärungen aller Beteiligten

Es erfolgt nur die Darstellung von Angaben welche in thematischer Relevanz zur Leitlinie stehen. Die Einschätzung der Interessenkonflikte erfolgt krankheitsspezifisch und wird getrennt für die Kapitel „Therapie des Pemphigus vulgaris / Pemphigus foliaceus (PV / PF)“ und „Therapie des bullösen Pemphigoids (BP)“ vorgenommen

	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
Dr. med. Didona, Dario	keine	keine	keine	keine	keine	keine	keine	Keine Interessenkonflikte
Prof. Dr. Eming, Rüdiger	keine	keine	keine	keine	keine	keine	keine	Keine Interessenkonflikte
Prof. Dr. Goebeler, Matthias	keine	keine	keine	keine	Novartis, Argenx	Nein	keine	Geringer COI – Keine AG-Leitung im Bereich „Therapie des PV / PF und BP“
Prof. Dr. Hallermann, Christian	keine	keine	keine	keine	keine	keine	keine	Keine Interessenkonflikte
Prof. Dr. Hertl, Michael	keine	keine	Novartis	keine	Novartis	keine	keine	Geringer COI – Keine AG-Leitung im Bereich „Therapie des PV / PF und BP“
Prof. Dr. Hofmann, Silke	keine	keine	Novartis	keine	keine	keine	keine	Geringer COI – Keine AG-Leitung im Bereich „Therapie des PV / PF und BP“

	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. Höger, Peter	keine	keine	Novartis	keine	Novartis	keine	keine	Geringer COI – Keine AG-Leitung im Bereich „Therapie des PV / PF und BP“
Prof. Dr. Hunzelmann, Nicolas	keine	keine	keine	keine	keine	keine	keine	Keine Interessenkonflikte
Prof. Dr. Kern, Johannes	keine	Novartis	keine	keine	CSL, Genentech, Novartis, Principia, Regeneron, Sanofi, Shire, Takeda	keine	keine	Geringer COI – Keine AG-Leitung im Bereich „Therapie des PV / PF und BP“
Prof. Dr. med. Nast, Alexander	keine	keine	keine	keine	keine	keine	keine	Keine Interessenkonflikte
Ober, Rosa Maria	keine	keine	keine	keine	keine	keine	keine	Keine Interessenkonflikte
PD Dr. med. Orzechowski, Hans-Dieter	keine	keine	keine	keine	keine	keine	keine	Keine Interessenkonflikte
Pennitz, Antonia	keine	keine	keine	keine	keine	keine	keine	Keine Interessenkonflikte
PD Dr. Pfeiffer, Christiane	Biotest	keine	keine	keine	keine	keine	keine	Geringer COI – Keine AG-Leitung im Bereich „Therapie des PV / PF und BP“
Dr. Quist, Jennifer	keine	keine	keine	keine	Sanofi	keine	keine	Geringer COI – Keine AG-Leitung im Bereich „Therapie des PV / PF und BP“

	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. Quist, Sven	keine	Sanofi	Sanofi	keine	Sanofi	keine	keine	Moderater COI im Bereich „Therapie des BP“ – Keine AG-Leitung im Bereich „Therapie des PV / PF und BP“, Enthaltung bei Abstimmungen im Bereich „Therapie des BP“
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Schmidt, Enno	keine	Sanofi	Sanofi	keine	Euroimmun, CSL, Sanofi	Euroimmun via Universität Lübeck	keine	Moderater COI im Bereich „Therapie“ des BP – Keine AG-Leitung im Bereich „Therapie des PV / PF und BP“, Enthaltung bei Abstimmungen im Bereich „Therapie des BP“ Moderater COI im Bereich Diagnostik – Keine AG-Leitung, Enthaltung bei Abstimmungen im Bereich „Diagnostik des PV / PF und BP“
Prof. Dr. Sitaru, Cassian	keine	keine	keine	keine	keine	Euroimmun	keine	Hoher COI im Bereich Diagnostik - Keine AG-Leitung, Enthaltung bei Abstimmungen im Bereich, themenbezogen keine Mitarbeit „Diagnostik des PV / PF

	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 und BP“
PD Dr. Solimani, Farzan	keine	keine	keine	keine	keine	keine	keine	Keine Interessenkonflikte
Prof. Dr. Sticherling, Michael	keine	Novartis, Sanofi	Novartis, Regeneron, Sandoz, Sanofi	Novartis	Novartis, Sandoz, Sanofi	keine	keine	Moderater COI im Bereich „Therapie des BP“ – Keine AG-Leitung Leitung im Bereich „Therapie des PV / PF und BP“, Enthaltung bei Abstimmungen im Bereich „Therapie des BP“
Prof. Dr. Sárdy, Miklós	keine	keine	keine	keine	keine	keine	keine	Keine Interessenkonflikte
Vader, Isabell	keine	keine	keine	keine	keine	keine	keine	Keine Interessenkonflikte
Prof. Dr. med. Worm, Margitta	Sanofi	Sanofi	Biotest AG, Sanofi	keine	keine	keine	keine	Moderater COI im Bereich „Therapie des BP“ – Keine AG-Leitung Leitung im Bereich „Therapie des PV / PF und BP“, Enthaltung bei Abstimmungen im Bereich „Therapie des BP“
PD Dr. van Beek, Nina	keine	keine	keine	keine	keine	Euroimmun Patentanmeldung	keine	Geringer COI – Keine AG-Leitung im Bereich „Diagnostik des PV / PF und BP“

5.11 Vollständige Suchstrategie

5.11.1 Medline via Ovid (04.06.2024)

Nr.	Suchbegriffe	Ergebnis	Kommentar
1	pemphigoid, bullous/ or pemphigoid gestationis/ or pemphigus/	13657	
2	Skin Diseases, Vesiculobullous/	6150	
3	pemphig*.ti,ab,kf.	17285	
4	1 or 2 or 3	23358	
5	exp animals/ not humans.sh.	5227826	
6	4 not 5	22800	Zwischenergebnis Erkrankungen
7	cochrane database of systematic reviews.jn. or search.tw. or meta analysis.pt. or meta analys*.mp. or MEDLINE.tw. or systematic review*.tw. or scoping review*.tw. or rapid review*.tw.	841353	Filter für SR
8	6 and 7	436	Endergebnis systematische Übersichtsarbeiten
9	Azathioprine/	15472	
10	azathioprin*.ti,ab,kf.	17632	
11	Methotrexate/	42100	
12	(Methotrexat* or MTX or Amethopterin*).ti,ab,kf.	51925	
13	Dapsone/	5106	
14	(dapson* or DADPS or Diaminodiphenylsulfone* or Diaphenylsulfone* or Sulfonyldianiline*).ti,ab,kf.	5084	
15	Mycophenolic Acid/	9202	
16	("Mycophenolic Acid" or Mycophenolate*).ti,ab,kf.	15993	
17	Rituximab/	19545	
18	Rituximab.ti,ab,kf.	28915	
19	Immunoglobulins, Intravenous/	15926	
20	(IVIG or Immunoglobulin* or "immune globulin*" or ((intravenous or IV) adj3 (Antibod* or IG))).ti,ab,kf.	191478	
21	Cyclophosphamide/	54078	
22	Cyclophosphamid*.ti,ab,kf.	56336	
23	Doxycycline/	11132	
24	doxycyclin*.ti,ab,kf.	17715	
25	or/9-24	401908	Zwischenergebnis medikamentöse Therapien
26	randomized controlled trial.pt.	614384	
27	controlled clinical trial.pt.	95542	
28	randomized.ab.	647895	
29	placebo.ab.	248848	
30	clinical trials as topic.sh.	202522	
31	randomly.ab.	434783	
32	trial.ti.	310514	
33	or/26-32	1603596	
34	33 not 5	1477194	Filter für RCTs
35	6 and 25 and 34	181	
36	35 not 8	142	Endergebnis RCTs

Nr.	Suchbegriffe	Ergebnis	Kommentar
37	exp cohort studies/ or exp epidemiologic studies/ or exp clinical trial/ or exp evaluation studies as topic/ or exp statistics as topic/	6811076	
38	((control and (group* or study)) or (time and factors) or program or survey* or ci or cohort or comparative stud* or evaluation studies or follow-up*).mp.	8970316	
39	37 or 38	11780181	
40	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/	9966554	
41	hi.fs. or case report.mp.	742038	
42	40 or 41	10612555	
43	39 not 42	9232118	Filter NRSI
44	6 and 25 and 43	914	
45	44 not (36 or 8)	817	Endergebnis NRSI

6 Referenzen

1. Schmidt E, Sticherling M, Sárdy M, Eming R, Goebeler M, Hertl M, et al. [Not Available]. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2020;18(5):516–27.
2. Hahn-Ristic K, Rzany B, Amagai M, Brocker EB, Zillikens D. Increased incidence of pemphigus vulgaris in southern Europeans living in Germany compared with native Germans. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002;16(1):68–71.
3. Schmidt E, Kasperkiewicz M, Joly P. Pemphigus. *Lancet.* in press.
4. Kasperkiewicz M, Ellebrecht CT, Takahashi H, Yamagami J, Zillikens D, Payne AS, et al. Pemphigus. *Nature reviews Disease primers.* 2017;3:17026.
5. Schmidt E, Zillikens D. The diagnosis and treatment of autoimmune blistering skin diseases. *Dtsch Arztebl Int.* 2011;108(23):399–405.
6. Kneisel A, Hertl M. Autoimmune bullous skin diseases. Part 1: Clinical manifestations. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011;9(10):844–56; quiz 57.
7. van Beek N, Weidinger A, Schneider SW, Kleinheinz A, Gläser R, Holtsche MM, et al. Incidence of pemphigoid diseases in Northern Germany in 2016 - first data from the Schleswig-Holstein Registry of Autoimmune Bullous Diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(5):1197–202.
8. Bertram F, Brocker EB, Zillikens D, Schmidt E. Prospective analysis of the incidence of autoimmune bullous disorders in Lower Franconia, Germany. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009;7(5):434–40.
9. Jung M, Kippes W, Messer G, Zillikens D, Rzany B. Increased risk of bullous pemphigoid in male and very old patients: A population-based study on incidence. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41(2 Pt 1):266–8.
10. Cortes B, Khelifa E, Clivaz L, Cazzaniga S, Saurat JH, Naldi L, et al. Mortality rate in bullous pemphigoid: a retrospective monocentric cohort study. *Dermatology.* 2012;225(4):320–5.
11. Schmidt E, Obe K, Brocker EB, Zillikens D. Serum levels of autoantibodies to BP180 correlate with disease activity in patients with bullous pemphigoid. *Arch Dermatol.* 2000;136(2):174–8.
12. Schmidt E, Zillikens D. Pemphigoid diseases. *Lancet.* 2013;381(9863):320–32.
13. Zillikens D, Rose PA, Balding SD, Liu Z, Olague-Marchan M, Diaz LA, et al. Tight clustering of extracellular BP180 epitopes recognized by bullous pemphigoid autoantibodies. *J Invest Dermatol.* 1997;109(4):573–9.
14. Hietanen J, Salo OP. Pemphigus: an epidemiological study of patients treated in Finnish hospitals between 1969 and 1978. *Acta Derm Venereol.* 1982;62(6):491–6.
15. Marazza G, Pham HC, Scharer L, Pedrazzetti PP, Hunziker T, Trueb RM, et al. Incidence of bullous pemphigoid and pemphigus in Switzerland: a 2-year prospective study. *Br J Dermatol.* 2009;161(4):861–8.
16. Michailidou EZ, Belazi MA, Markopoulos AK, Tsatsos MI, Mourellou ON, Antoniadis DZ. Epidemiologic survey of pemphigus vulgaris with oral manifestations in northern Greece: retrospective study of 129 patients. *Int J Dermatol.* 2007;46(4):356–61.
17. Chams-Davatchi C, Valikhani M, Daneshpazhooh M, Esmaili N, Balighi K, Hallaji Z, et al. Pemphigus: analysis of 1209 cases. *Int J Dermatol.* 2005;44(6):470–6.
18. Baican A, Baican C, Chiriac G, Chiriac MT, Macovei V, Zillikens D, et al. Pemphigus vulgaris is the most common autoimmune bullous disease in Northwestern Romania. *Int J Dermatol.* 2010;49(7):768–74.
19. Pisanti S, Sharav Y, Kaufman E, Posner LN. Pemphigus vulgaris: incidence in Jews of different ethnic groups, according to age, sex, and initial lesion. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1974;38(3):382–7.
20. Simon DG, Krutchkoff D, Kaslow RA, Zarbo R. Pemphigus in Hartford County, Connecticut, from 1972 to 1977. *Arch Dermatol.* 1980;116(9):1035–7.
21. Moro F, Sinagra JLM, Saleme A, Fania L, Mariotti F, Pira A, et al. Pemphigus: trigger and predisposing factors. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1326359.
22. Baroukhian J, Seiffert-Sinha K, Sinha AA. Pemphigus risk following programmed death receptor-1, programmed death ligand-1, or cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 inhibitors: A 1:1 propensity-matched, global, retrospective cohort study. *JAAD Int.* 2025;19:45–7.
23. Pathak GN, Pande A, Rao BK. Characteristics and outcomes of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor-associated pemphigus patients: A retrospective analysis of 66 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2025.
24. Braun-Falco O, Vogell W. [Electron microscopic studies on the dynamics of acantholysis in pemphigus vulgaris. I. The clinically normal appearing skin in the environment of blisters with a positive Nikolski phenomenon]. *Arch Klin Exp Dermatol.* 1965;223(4):328–46.

25. Pfitze M, Eming R, Kneisel A, Kuhlmann U, Hoyer J, Hertl M. Clinical and immunological follow-up of pemphigus patients on adjuvant treatment with immunoabsorption or rituximab. *Dermatology*. 2009;218(3):237–45.
26. Rosenbach M, Murrell DF, Bystryn JC, Dulay S, Dick S, Fakharzadeh S, et al. Reliability and convergent validity of two outcome instruments for pemphigus. *J Invest Dermatol*. 2009;129(10):2404–10.
27. Rahbar Z, Daneshpazhooh M, Mirshams-Shahshahani M, Esmaili N, Heidari K, Aghazadeh N, et al. Pemphigus disease activity measurements: pemphigus disease area index, autoimmune bullous skin disorder intensity score, and pemphigus vulgaris activity score. *JAMA dermatology*. 2014;150(3):266–72.
28. Hebert V, Boulard C, Houivet E, Duvert Lehembre S, Borradori L, Della Torre R, et al. Large International Validation of ABSIS and PDAI Pemphigus Severity Scores. *J Invest Dermatol*. 2018.
29. Boulard C, Duvert Lehembre S, Picard-Dahan C, Kern JS, Zambruno G, Feliciani C, et al. Calculation of cut-off values based on the Autoimmune Bullous Skin Disorder Intensity Score (ABSIS) and Pemphigus Disease Area Index (PDAI) pemphigus scoring systems for defining moderate, significant and extensive types of pemphigus. *Br J Dermatol*. 2016;175(1):142–9.
30. Murrell DF, Dick S, Ahmed AR, Amagai M, Barnadas MA, Borradori L, et al. Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(6):1043–6.
31. Schmidt E, Kasperkiewicz M, Joly P. Pemphigus. *Lancet*. 2019;394(10201):882–94.
32. van Beek N, Holtsche MM, Atefi I, Olbrich H, Schmitz MJ, Pruessmann J, et al. State-of-the-art diagnosis of autoimmune blistering diseases. *Front Immunol*. 2024;15:1363032.
33. Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR, Korman NJ, Jabs DA, Kory M, et al. Paraneoplastic pemphigus. An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N Engl J Med*. 1990;323(25):1729–35.
34. Kneisel A, Hertl M. Autoimmune bullous skin diseases. Part 2: diagnosis and therapy. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2011;9(11):927–47.
35. Sabolinski ML, Beutner EH, Krasny S, Kumar V, Huang J, Chorzelski TP, et al. Substrate specificity of anti-epithelial antibodies of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus sera in immunofluorescence tests on monkey and guinea pig esophagus sections. *J Invest Dermatol*. 1987;88(5):545–9.
36. Jiao D, Bystryn JC. Sensitivity of indirect immunofluorescence, substrate specificity, and immunoblotting in the diagnosis of pemphigus. *J Am Acad Dermatol*. 1997;37(2 Pt 1):211–6.
37. Jarzabek-Chorzelska M, Strasz-Kolacinska Z, Sulej J, Jablonska S. The use of two substrates for indirect immunofluorescence in the diagnosis of pemphigus. *Br J Dermatol*. 2001;145(1):178–82.
38. Harman KE, Gratian MJ, Bhogal BS, Challacombe SJ, Black MM. The use of two substrates to improve the sensitivity of indirect immunofluorescence in the diagnosis of pemphigus. *Br J Dermatol*. 2000;142(6):1135–9.
39. Hahn K, Kippes W, Amagai M, Rzany B, Brocker EB, Zillikens D. [Clinical aspects and immunopathology in 48 patients with pemphigus]. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*. 2000;51(9):670–7.
40. Zagorodniuk I, Weltfreund S, Shtruminger L, Sprecher E, Kogan O, Pollack S, et al. A comparison of anti-desmoglein antibodies and indirect immunofluorescence in the serodiagnosis of pemphigus vulgaris. *Int J Dermatol*. 2005;44(7):541–4.
41. Ahmed AR, Workman S. Anti-intercellular substance antibodies. Presence in serum samples of 14 patients without pemphigus. *Arch Dermatol*. 1983;119(1):17–21.
42. Goldblatt F, Gordon TP. Antibodies to blood group antigens mimic pemphigus staining patterns: a useful reminder. *Autoimmunity*. 2002;35(2):93–6.
43. Lee FJ, Silvestrini R, Fulcher DA. False-positive intercellular cement substance antibodies due to group A/B red cell antibodies: frequency and approach. *Pathology*. 2010;42(6):574–7.
44. Ishii K, Amagai M, Hall RP, Hashimoto T, Takayanagi A, Gamou S, et al. Characterization of autoantibodies in pemphigus using antigen-specific enzyme-linked immunosorbent assays with baculovirus-expressed recombinant desmogleins. *J Immunol*. 1997;159(4):2010–7.
45. Schmidt E, Dahnrich C, Rosemann A, Probst C, Komorowski L, Saschenbrecker S, et al. Novel ELISA systems for antibodies to desmoglein 1 and 3: correlation of disease activity with serum autoantibody levels in individual pemphigus patients. *Exp Dermatol*. 2010;19(5):458–63.
46. van Beek N, Rentzsch K, Probst C, Komorowski L, Kasperkiewicz M, Fechner K, et al. Serological diagnosis of autoimmune bullous skin diseases: prospective comparison of the BIOCHIP mosaic-based indirect immunofluorescence technique with the conventional multi-step single test strategy. *Orphanet journal of rare diseases*. 2012;7:49.

47. Tampoia M, Zucano A, Villalta D, Antico A, Bizzaro N. Anti-skin specific autoantibodies detected by a new immunofluorescence multiplex biochip method in patients with autoimmune bullous diseases. *Dermatology*. 2012;225(1):37–44.
48. Zarian H, Saponeri A, Michelotto A, Zattra E, Belloni-Fortina A, Alaibac M. Biochip technology for the serological diagnosis of bullous pemphigoid. *ISRN Dermatol*. 2012;2012:237802.
49. Horvath ON, Varga R, Kaneda M, Schmidt E, Ruzicka T, Sardy M. Diagnostic performance of the "MESACUP anti-Skin profile TEST". *European journal of dermatology : EJD*. 2016.
50. van Beek N, Dahnrich C, Johannsen N, Lemcke S, Goletz S, Hubner F, et al. Prospective studies on the routine use of a novel multivariant enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of autoimmune bullous diseases. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(5):889–94 e5.
51. Mindorf S, Dettmann IM, Kruger S, Fuhrmann T, Rentzsch K, Karl I, et al. Routine detection of serum antidesmocollin autoantibodies is only useful in patients with atypical pemphigus. *Exp Dermatol*. 2017;26(12):1267–70.
52. Tampoia M, Giavarina D, Di Giorgio C, Bizzaro N. Diagnostic accuracy of enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) to detect anti-skin autoantibodies in autoimmune blistering skin diseases: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2012;12(2):121–6.
53. Xuan RR, Yang A, Murrell DF. New biochip immunofluorescence test for the serological diagnosis of pemphigus vulgaris and foliaceus: A review of the literature. *International journal of women's dermatology*. 2018;4(2):102–8.
54. Muller R, Svoboda V, Wenzel E, Muller HH, Hertl M. IgG against extracellular subdomains of desmoglein 3 relates to clinical phenotype of pemphigus vulgaris. *Exp Dermatol*. 2008;17(1):35–43.
55. Amagai M, Tsunoda K, Zillikens D, Nagai T, Nishikawa T. The clinical phenotype of pemphigus is defined by the anti-desmoglein autoantibody profile. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40(2 Pt 1):167–70.
56. Ding X, Aoki V, Mascaro JM, Jr., Lopez-Swidorski A, Diaz LA, Fairley JA. Mucosal and mucocutaneous (generalized) pemphigus vulgaris show distinct autoantibody profiles. *J Invest Dermatol*. 1997;109(4):592–6.
57. Mahoney MG, Wang Z, Rothenberger K, Koch PJ, Amagai M, Stanley JR. Explanations for the clinical and microscopic localization of lesions in pemphigus foliaceus and vulgaris. *J Clin Invest*. 1999;103(4):461–8.
58. Harman KE, Gratian MJ, Seed PT, Bhogal BS, Challacombe SJ, Black MM. Diagnosis of pemphigus by ELISA: a critical evaluation of two ELISAs for the detection of antibodies to the major pemphigus antigens, desmoglein 1 and 3. *Clin Exp Dermatol*. 2000;25(3):236–40.
59. Lenz P, Amagai M, Volc-Platzer B, Stingl G, Kirnbauer R. Desmoglein 3-ELISA: a pemphigus vulgaris-specific diagnostic tool. *Arch Dermatol*. 1999;135(2):143–8.
60. Ng PP, Thng ST, Mohamed K, Tan SH. Comparison of desmoglein ELISA and indirect immunofluorescence using two substrates (monkey oesophagus and normal human skin) in the diagnosis of pemphigus. *Australas J Dermatol*. 2005;46(4):239–41.
61. Bystryjn JC, Akman A, Jiao D. Limitations in enzyme-linked immunosorbent assays for antibodies against desmogleins 1 and 3 in patients with pemphigus. *Arch Dermatol*. 2002;138(9):1252–3.
62. Rastegar Lari T, Macias L, Robrahn L, Dikmen HO, Prüllmann J, Kiehne C, et al. Localization of Lesions in Autoimmune Blistering Diseases Is Independent of Site-Specific Target Antigen Expression. *Life (Basel)*. 2025;15(2).
63. Nguyen VT, Ndoye A, Grando SA. Pemphigus vulgaris antibody identifies pemphaxin. A novel keratinocyte annexin-like molecule binding acetylcholine. *J Biol Chem*. 2000;275(38):29466–76.
64. Nguyen VT, Ndoye A, Grando SA. Novel human alpha9 acetylcholine receptor regulating keratinocyte adhesion is targeted by Pemphigus vulgaris autoimmunity. *Am J Pathol*. 2000;157(4):1377–91.
65. Cozzani E, Dal Bello MG, Mastrogiacomo A, Drosera M, Parodi A. Antidesmoplakin antibodies in pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol*. 2006;154(4):624–8.
66. Evangelista F, Dasher DA, Diaz LA, Prisyanyh PS, Li N. E-cadherin is an additional immunological target for pemphigus autoantibodies. *J Invest Dermatol*. 2008;128(7):1710–8.
67. Grando SA. Pemphigus autoimmunity: hypotheses and realities. *Autoimmunity*. 2012;45(1):7–35.
68. Muller R, Heber B, Hashimoto T, Messer G, Mullegger R, Niedermeier A, et al. Autoantibodies against desmocollins in European patients with pemphigus. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34(8):898–903.
69. Sajda T, Hazelton J, Patel M, Seiffert-Sinha K, Steinman L, Robinson W, et al. Multiplexed autoantigen microarrays identify HLA as a key driver of anti-desmoglein and -non-desmoglein reactivities in pemphigus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2016;113(7):1859–64.
70. Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2004;9(1):29–33.

71. Joly P, Richard C, Gilbert D, Courville P, Chosidow O, Roujeau JC, et al. Sensitivity and specificity of clinical, histologic, and immunologic features in the diagnosis of paraneoplastic pemphigus. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43(4):619–26.
72. Zhu X, Zhang B. Paraneoplastic pemphigus. *J Dermatol*. 2007;34(8):503–11.
73. Zimmermann J, Bahmer F, Rose C, Zillikens D, Schmidt E. Clinical and immunopathological spectrum of paraneoplastic pemphigus. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2010;8(8):598–605.
74. Antiga E, Bech R, Maglie R, Genovese G, Borradori L, Bockle B, et al. 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(6):1118–34.
75. Kim SC, Kwon YD, Lee IJ, Chang SN, Lee TG. cDNA cloning of the 210-kDa paraneoplastic pemphigus antigen reveals that envoplakin is a component of the antigen complex. *J Invest Dermatol*. 1997;109(3):365–9.
76. Probst C, Schlumberger W, Stocker W, Recke A, Schmidt E, Hashimoto T, et al. Development of ELISA for the specific determination of autoantibodies against envoplakin and periplakin in paraneoplastic pemphigus. *Clin Chim Acta*. 2009;410(1-2):13–8.
77. Mahoney MG, Aho S, Uitto J, Stanley JR. The members of the plakin family of proteins recognized by paraneoplastic pemphigus antibodies include periplakin. *J Invest Dermatol*. 1998;111(2):308–13.
78. Schepens I, Jaunin F, Begre N, Laderach U, Marcus K, Hashimoto T, et al. The protease inhibitor alpha-2-macroglobulin-like-1 is the p170 antigen recognized by paraneoplastic pemphigus autoantibodies in human. *PLoS One*. 2010;5(8):e12250.
79. Amagai M, Nishikawa T, Nousari HC, Anhalt GJ, Hashimoto T. Antibodies against desmoglein 3 (pemphigus vulgaris antigen) are present in sera from patients with paraneoplastic pemphigus and cause acantholysis in vivo in neonatal mice. *J Clin Invest*. 1998;102(4):775–82.
80. Fitzpatrick RE, Newcomer VD. The correlation of disease activity and antibody titers in pemphigus. *Arch Dermatol*. 1980;116(3):285–90.
81. Abasq C, Mouquet H, Gilbert D, Tron F, Grassi V, Musette P, et al. ELISA testing of anti-desmoglein 1 and 3 antibodies in the management of pemphigus. *Arch Dermatol*. 2009;145(5):529–35.
82. Cheng SW, Kobayashi M, Kinoshita-Kuroda K, Tanikawa A, Amagai M, Nishikawa T. Monitoring disease activity in pemphigus with enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant desmogleins 1 and 3. *Br J Dermatol*. 2002;147(2):261–5.
83. Harman KE, Seed PT, Gratian MJ, Bhogal BS, Challacombe SJ, Black MM. The severity of cutaneous and oral pemphigus is related to desmoglein 1 and 3 antibody levels. *Br J Dermatol*. 2001;144(4):775–80.
84. Bastuji-Garin S, Joly P, Lemordant P, Sparsa A, Bedane C, Delaporte E, et al. Risk factors for bullous pemphigoid in the elderly: a prospective case-control study. *J Invest Dermatol*. 2011;131(3):637–43.
85. Chen YJ, Wu CY, Lin MW, Chen TJ, Liao KK, Chen YC, et al. Comorbidity profiles among patients with bullous pemphigoid: a nationwide population-based study. *Br J Dermatol*. 2011;165(3):593–9.
86. Cordel N, Chosidow O, Hellot MF, Delaporte E, Lok C, Vaillant L, et al. Neurological disorders in patients with bullous pemphigoid. *Dermatology*. 2007;215(3):187–91.
87. Cortes B, Marazza G, Naldi L, Combescure C, Borradori L. Mortality of bullous pemphigoid in Switzerland: a prospective study. *Br J Dermatol*. 2011;165(2):368–74.
88. Jedlickova H, Hlubinka M, Pavlik T, Semradova V, Budinska E, Vlasin Z. Bullous pemphigoid and internal diseases - A case-control study. *European journal of dermatology : EJD*. 2010;20(1):96–101.
89. Kulthanan K, Chularojanamontri L, Tuchinda P, Sirikudta W, Pinkaew S. Prevalence and clinical features of Thai patients with bullous pemphigoid. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2011;29(1):66–72.
90. Langan SM, Groves RW, West J. The relationship between neurological disease and bullous pemphigoid: a population-based case-control study. *J Invest Dermatol*. 2011;131(3):631–6.
91. Taghipour K, Chi CC, Vincent A, Groves RW, Venning V, Wojnarowska F. The association of bullous pemphigoid with cerebrovascular disease and dementia: a case-control study. *Arch Dermatol*. 2010;146(11):1251–4.
92. Bastuji-Garin S, Joly P, Picard-Dahan C, Bernard P, Vaillant L, Pauwels C, et al. Drugs associated with bullous pemphigoid. A case-control study. *Arch Dermatol*. 1996;132(3):272–6.
93. Lloyd-Lavery A, Chi CC, Wojnarowska F, Taghipour K. The associations between bullous pemphigoid and drug use: a UK case-control study. *JAMA dermatology*. 2013;149(1):58–62.
94. Bene J, Moulis G, Bennani I, Auffret M, Coupe P, Babai S, et al. Bullous pemphigoid and dipeptidyl peptidase IV inhibitors: a case-noncase study in the French Pharmacovigilance Database. *Br J Dermatol*. 2016;175(2):296–301.

95. Garcia M, Aranburu MA, Palacios-Zabalza I, Lertxundi U, Aguirre C. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitors induced bullous pemphigoid: a case report and analysis of cases reported in the European pharmacovigilance database. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2016;41(3):368–70.
96. Mendonca FM, Martin-Gutierrez FJ, Rios-Martin JJ, Camacho-Martinez F. Three Cases of Bullous Pemphigoid Associated with Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors - One due to Linagliptin. *Dermatology*. 2016;232(2):249–53.
97. Benzaquen M, Borradori L, Berbis P, Cazzaniga S, Valero R, Richard MA, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibitors, a risk factor for bullous pemphigoid: Retrospective multicenter case-control study from France and Switzerland. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(6):1090–6.
98. Varpuluoma O, Forsti AK, Jokelainen J, Turpeinen M, Timonen M, Huilaja L, et al. Vildagliptin Significantly Increases the Risk of Bullous Pemphigoid: A Finnish Nationwide Registry Study. *J Invest Dermatol*. 2018;138(7):1659–61.
99. Kridin K, Cohen AD. Dipeptidyl-peptidase IV inhibitor-associated bullous pemphigoid: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2018.
100. Varpuluoma O, Forsti AK, Jokelainen J, Turpeinen M, Timonen M, Tasanen K, et al. Oral diabetes medications other than dipeptidyl peptidase-4 inhibitors are not associated with bullous pemphigoid: a Finnish nationwide case control study. *J Am Acad Dermatol*. 2018.
101. Siegel J, Totonchy M, Damsky W, Berk-Krauss J, Castiglione F, Jr., Sznol M, et al. Bullous disorders associated with anti-PD-1 and anti-PD-L1 therapy: A retrospective analysis evaluating the clinical and histopathologic features, frequency, and impact on cancer therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2018.
102. Gibson FT, Amber KT. Autoimmune blistering diseases provoked during the treatment of chronic inflammatory disease with biologic agents: a systematic review. *Int J Dermatol*. 2020;59(5):520–4.
103. Husein-ElAhmed H, Steinhoff M. Bullous pemphigoid induced by biologic drugs in psoriasis: a systematic review. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(7):2886–93.
104. Murrell DF, Daniel BS, Joly P, Borradori L, Amagai M, Hashimoto T, et al. Definitions and outcome measures for bullous pemphigoid: recommendations by an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(3):479–85.
105. Masmoudi W, Vaillant M, Vassileva S, Patsatsi A, Quereux G, Moltrasio C, et al. International validation of the Bullous Pemphigoid Disease Area Index severity score and calculation of cut-off values for defining mild, moderate and severe types of bullous pemphigoid. *Br J Dermatol*. 2021;184(6):1106–12.
106. Damman J, Edwards G, van Doorn MB, Horvath B, Diercks GFH. Diagnostic Utility of C4d by Direct Immunofluorescence in Bullous Pemphigoid. *Am J Dermatopathol*. 2021;43(10):727–9.
107. Schmidt E, Zillikens D. Modern diagnosis of autoimmune blistering skin diseases. *Autoimmun Rev*. 2010;10(2):84–9.
108. Terra JB, Pas HH, Hertl M, Dikkers FG, Kamminga N, Jonkman MF. Immunofluorescence serration pattern analysis as a diagnostic criterion in antilaminin-332 mucous membrane pemphigoid: immunopathological findings and clinical experience in 10 Dutch patients. *Br J Dermatol*. 2011;165(4):815–22.
109. Vodegel RM, Jonkman MF, Pas HH, de Jong MC. U-serrated immunodeposition pattern differentiates type VII collagen targeting bullous diseases from other subepidermal bullous autoimmune diseases. *Br J Dermatol*. 2004;151(1):112–8.
110. Gammon WR, Kowalewski C, Chorzelski TP, Kumar V, Briggaman RA, Beutner EH. Direct immunofluorescence studies of sodium chloride-separated skin in the differential diagnosis of bullous pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita. *J Am Acad Dermatol*. 1990;22(4):664–70.
111. Rose C, Schmidt E, Kerstan A, Thoma-Uszynski S, Wesselmann U, Kasbohrer U, et al. Histopathology of anti-laminin 5 mucous membrane pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(3):433–40.
112. Rose C, Weyers W, Denisjuk N, Hillen U, Zillikens D, Shimanovich I. Histopathology of anti-p200 pemphigoid. *Am J Dermatopathol*. 2007;29(2):119–24.
113. Gammon WR, Briggaman RA, Inman AO, 3rd, Queen LL, Wheeler CE. Differentiating anti-lamina lucida and anti-sublamina densa anti-BMZ antibodies by indirect immunofluorescence on 1.0 M sodium chloride-separated skin. *J Invest Dermatol*. 1984;82(2):139–44.
114. Kelly SE, Wojnarowska F. The use of chemically split tissue in the detection of circulating anti-basement membrane zone antibodies in bullous pemphigoid and cicatricial pemphigoid. *Br J Dermatol*. 1988;118(1):31–40.
115. Ghohestani R, Kanitakis J, Nicolas JF, Cozzani E, Claudy A. Comparative sensitivity of indirect immunofluorescence to immunoblot assay for the detection of circulating antibodies to bullous pemphigoid antigens 1 and 2. *Br J Dermatol*. 1996;135(1):74–9.

116. Ghohestani RF, Nicolas JF, Rousselle P, Claudy AL. Diagnostic value of indirect immunofluorescence on sodium chloride-split skin in differential diagnosis of subepidermal autoimmune bullous dermatoses. *Arch Dermatol.* 1997;133(9):1102–7.
117. Chan YC, Sun YJ, Ng PP, Tan SH. Comparison of immunofluorescence microscopy, immunoblotting and enzyme-linked immunosorbent assay methods in the laboratory diagnosis of bullous pemphigoid. *Clin Exp Dermatol.* 2003;28(6):651–6.
118. Kippes W, Schmidt E, Roth A, Rzany B, Brocker EB, Zillikens D. [Immunopathologic changes in 115 patients with bullous pemphigoid]. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete.* 1999;50(12):866–72.
119. Sardy M, Kostaki D, Varga R, Peris K, Ruzicka T. Comparative study of direct and indirect immunofluorescence and of bullous pemphigoid 180 and 230 enzyme-linked immunosorbent assays for diagnosis of bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(5):748–53.
120. van Beek N, Dohse A, Riechert F, Krull V, Recke A, Zillikens D, et al. Serum autoantibodies against the dermal-epidermal junction in patients with chronic pruritic disorders, elderly individuals and blood donors prospectively recruited. *Br J Dermatol.* 2014;170(4):943–7.
121. Jordon RE, Beutner EH, Witebsky E, Blumental G, Hale WL, Lever WF. Basement zone antibodies in bullous pemphigoid. *Jama.* 1967;200(9):751–6.
122. Beutner EH, Jordon RE, Chorzelski TP. The immunopathology of pemphigus and bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol.* 1968;51(2):63–80.
123. Giudice GJ, Emery DJ, Zelickson BD, Anhalt GJ, Liu Z, Diaz LA. Bullous pemphigoid and herpes gestationis autoantibodies recognize a common non-collagenous site on the BP180 ectodomain. *J Immunol.* 1993;151(10):5742–50.
124. Kobayashi M, Amagai M, Kuroda-Kinoshita K, Hashimoto T, Shirakata Y, Hashimoto K, et al. BP180 ELISA using bacterial recombinant NC16a protein as a diagnostic and monitoring tool for bullous pemphigoid. *J Dermatol Sci.* 2002;30(3):224–32.
125. Sitaru C, Dahnrich C, Probst C, Komorowski L, Blocker I, Schmidt E, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay using multimers of the 16th non-collagenous domain of the BP180 antigen for sensitive and specific detection of pemphigoid autoantibodies. *Exp Dermatol.* 2007;16(9):770–7.
126. van Beek N, Schulze FS, Zillikens D, Schmidt E. IgE-mediated mechanisms in bullous pemphigoid and other autoimmune bullous diseases. *Expert review of clinical immunology.* 2016;12(3):267–77.
127. Hashimoto T, Ohzono A, Teye K, Numata S, Hiroyasu S, Tsuruta D, et al. Detection of IgE autoantibodies to BP180 and BP230 and their relationship to clinical features in bullous pemphigoid. *Br J Dermatol.* 2017;177(1):141–51.
128. van Beek N, Luttmann N, Huebner F, Recke A, Karl I, Schulze FS, et al. Correlation of Serum Levels of IgE Autoantibodies Against BP180 With Bullous Pemphigoid Disease Activity. *JAMA dermatology.* 2017;153(1):30–8.
129. Yoshida M, Hamada T, Amagai M, Hashimoto K, Uehara R, Yamaguchi K, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay using bacterial recombinant proteins of human BP230 as a diagnostic tool for bullous pemphigoid. *J Dermatol Sci.* 2006;41(1):21–30.
130. Blocker IM, Dahnrich C, Probst C, Komorowski L, Saschenbrecker S, Schlumberger W, et al. Epitope mapping of BP230 leading to a novel enzyme-linked immunosorbent assay for autoantibodies in bullous pemphigoid. *Br J Dermatol.* 2012;166(5):964–70.
131. Charneux J, Lorin J, Vitry F, Antonicelli F, Reguiai Z, Barbe C, et al. Usefulness of BP230 and BP180-NC16a enzyme-linked immunosorbent assays in the initial diagnosis of bullous pemphigoid: a retrospective study of 138 patients. *Arch Dermatol.* 2011;147(3):286–91.
132. Tampoja M, Lattanzi V, Zucano A, Villalta D, Filotico R, Fontana A, et al. Evaluation of a new ELISA assay for detection of BP230 autoantibodies in bullous pemphigoid. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1173:15–20.
133. Roussel A, Benichou J, Randriamanantany ZA, Gilbert D, Drenovska K, Houivet E, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay for the combination of bullous pemphigoid antigens 1 and 2 in the diagnosis of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol.* 2011;147(3):293–8.
134. Wieland CN, Comfere NI, Gibson LE, Weaver AL, Krause PK, Murray JA. Anti-bullous pemphigoid 180 and 230 antibodies in a sample of unaffected subjects. *Arch Dermatol.* 2010;146(1):21–5.
135. della Torre R, Combescure C, Cortes B, Marazza G, Beltraminelli H, Naldi L, et al. Clinical presentation and diagnostic delay in bullous pemphigoid: a prospective nationwide cohort. *Br J Dermatol.* 2012;167(5):1111–7.
136. Di Zenzo G, Marazza G, Borradori L. Bullous pemphigoid: physiopathology, clinical features and management. *Adv Dermatol.* 2007;23:257–88.

137. Schmidt E, della Torre R, Borradori L. Clinical features and practical diagnosis of bullous pemphigoid. *Dermatol Clin*. 2011;29(3):427–38, viii–ix.
138. Korman N. Bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*. 1987;16(5 Pt 1):907–24.
139. Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ, Bernauer W, Cooper KD, Elder MJ, et al. The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators. *Arch Dermatol*. 2002;138(3):370–9.
140. Braun-Falco O, Rupec M. [Electron microscopic studies of the dynamics of blister formation in bullous pemphigoid]. *Arch Klin Exp Dermatol*. 1967;230(1):1–12.
141. Hirako Y, Owaribe K. Hemidesmosomes and their unique transmembrane protein BP180. *Microsc Res Tech*. 1998;43(3):207–17.
142. Di Zeno G, Calabresi V, Grosso F, Caproni M, Ruffelli M, Zambruno G. The intracellular and extracellular domains of BP180 antigen comprise novel epitopes targeted by pemphigoid gestationis autoantibodies. *J Invest Dermatol*. 2007;127(4):864–73.
143. Di Zeno G, Thoma-Uszynski S, Fontao L, Calabresi V, Hofmann SC, Hellmark T, et al. Multicenter prospective study of the humoral autoimmune response in bullous pemphigoid. *Clin Immunol*. 2008;128(3):415–26.
144. van Beek N, Knuth-Rehr D, Altmeyer P, Assaf C, Babilas P, Bayerl C, et al. Diagnostics of autoimmune bullous diseases in German dermatology departments. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2012;10(7):492–9.
145. Komorowski L, Muller R, Vorobyev A, Probst C, Recke A, Jonkman MF, et al. Sensitive and specific assays for routine serological diagnosis of epidermolysis bullosa acquisita. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(3):e89–95.
146. Saleh MA, Ishii K, Kim YJ, Murakami A, Ishii N, Hashimoto T, et al. Development of NC1 and NC2 domains of type VII collagen ELISA for the diagnosis and analysis of the time course of epidermolysis bullosa acquisita patients. *J Dermatol Sci*. 2011;62(3):169–75.
147. Goletz S, Probst C, Komorowski L, Schlumberger W, Fechner K, van Beek N, et al. Sensitive and specific assay for the serological diagnosis of anti-laminin 332 mucous membrane pemphigoid. *Br J Dermatol*. 2018.
148. Goletz S, Probst C, Komorowski L, Radzimski C, Mindorf S, Holtsche MM, et al. Sensitive and specific assay for the serological diagnosis of anti-p200 pemphigoid based on the recombinant laminin β 4 subunit. *Br J Dermatol*. 2024;191(1):140–1.
149. Jankaskova J, Horvath ON, Varga R, Ruzicka T, Sardy M. Complement Fixation Test: An Update of an Old Method for Diagnosis of Bullous Pemphigoid. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(2):197–201.
150. Jankaskova J, Horvath ON, Varga R, Arenberger P, Schmidt E, Ruzicka T, et al. Increased sensitivity and high specificity of indirect immunofluorescence in detecting IgG subclasses for diagnosis of bullous pemphigoid. *Clin Exp Dermatol*. 2018;43(3):248–53.
151. Lindelof B, Islam N, Eklund G, Arfors L. Pemphigoid and cancer. *Arch Dermatol*. 1990;126(1):66–8.
152. Ogawa H, Sakuma M, Morioka S, Kitamura K, Sasai Y, Imamura S, et al. The incidence of internal malignancies in pemphigus and bullous pemphigoid in Japan. *J Dermatol Sci*. 1995;9(2):136–41.
153. Ong E, Goldacre R, Hoang U, Sinclair R, Goldacre M. Associations between bullous pemphigoid and primary malignant cancers: an English national record linkage study, 1999–2011. *Arch Dermatol Res*. 2014;306(1):75–80.
154. Schulze F, Neumann K, Recke A, Zillikens D, Linder R, Schmidt E. Malignancies in pemphigus and pemphigoid diseases. *J Invest Dermatol*. 2015;135(5):1445–7.
155. Lucariello RJ, Villablanca SE, Mascaró JM, Jr., Reichel M. Association between bullous pemphigoid and malignancy: A meta-analysis. *Australas J Dermatol*. 2018;59(4):253–60.
156. Amo Y, Ohkawa T, Tatsuta M, Hamada Y, Fujimura T, Katsuoka K, et al. Clinical significance of enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of circulating anti-BP180 autoantibodies in patients with bullous pemphigoid. *J Dermatol Sci*. 2001;26(1):14–8.
157. Pas HH, de Jong MC, Jonkman MF, Heeres K, Slijper-Pal IJ, van der Meer JB. Bullous pemphigoid: serum antibody titre and antigen specificity. *Exp Dermatol*. 1995;4(6):372–6.
158. Di Zeno G, Thoma-Uszynski S, Calabresi V, Fontao L, Hofmann SC, Lacour JP, et al. Demonstration of epitope-spreading phenomena in bullous pemphigoid: results of a prospective multicenter study. *J Invest Dermatol*. 2011;131(11):2271–80.
159. Boch K, Zirpel H, Thaci D, Mruwat N, Zillikens D, Ludwig RJ, et al. Mortality in eight autoimmune bullous diseases: A global large-scale retrospective cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(4):e535–e7.
160. Tedbirt B, Gillibert A, Andrieu E, Hébert V, Bastos S, Korman NJ, et al. Mixed Individual-Aggregate Data on All-Cause Mortality in Bullous Pemphigoid: A Meta-analysis. *JAMA dermatology*. 2021;157(4):421–30.

161. Chen X, Zhang Y, Luo Z, Wu Y, Niu T, Zheng J, et al. Prognostic factors for mortality in bullous pemphigoid: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022;17(4):e0264705.
162. Liu YD, Wang YH, Ye YC, Zhao WL, Li L. Prognostic factors for mortality in patients with bullous pemphigoid: a meta-analysis. *Arch Dermatol Res*. 2017;309(5):335–47.
163. Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Borrow R, van der Klis F, Kone-Paut I, Fasth A, et al. Vaccination in paediatric patients with auto-immune rheumatic diseases: a systemic literature review for the European League against Rheumatism evidence-based recommendations. *Autoimmun Rev*. 2011;11(2):112–22.
164. van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, Cervera R, Doran MF, Dougados M, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(3):414–22.
165. Stoevesandt J, Schmalzing M, Mohme S, Goebeler M. Vaccination in dermatology 2025: Update considering current recommendations of the German Standing Committee on Vaccination. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2025;23(8):925–30.
166. Jaffan-Kolb L, Erdmann H. Pädiatrische Dosistabellen - Dosierung kinderärztlich verordneter Arzneimittel. 16. , überarbeitete und erweiterte Auflage ed: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart; 2021.
167. 2021 [Available from: <https://kinderformularium.de/>].
168. Garcia-Melendez ME, Eichelmann K, Salas-Alanis JC, Gomez-Flores M, Ocampo-Candiani J. Pemphigus foliaceus in an 11-year-old mexican girl with response to oral dapsone. *Case reports in pediatrics*. 2013;2013:291256.
169. Chatterjee M, Meru S, Vasudevan B, Deb P, Moorchung N. Pemphigus foliaceus masquerading as IgA pemphigus and responding to dapsone. *Indian journal of dermatology*. 2012;57(6):495–7.
170. Gurcan HM, Ahmed AR. Efficacy of dapsone in the treatment of pemphigus and pemphigoid: analysis of current data. *American journal of clinical dermatology*. 2009;10(6):383–96.
171. Basset N, Guillot B, Michel B, Meynadier J, Guilhou JJ. Dapsone as initial treatment in superficial pemphigus. Report of nine cases. *Arch Dermatol*. 1987;123(6):783–5.
172. Goebeler M, Herzog S, Brocker EB, Zillikens D. Rapid response of treatment-resistant pemphigus foliaceus to the anti-CD20 antibody rituximab. *Br J Dermatol*. 2003;149(4):899–901.
173. Heizmann M, Itin P, Wernli M, Borradori L, Bargetzi MJ. Successful treatment of paraneoplastic pemphigus in follicular NHL with rituximab: report of a case and review of treatment for paraneoplastic pemphigus in NHL and CLL. *Am J Hematol*. 2001;66(2):142–4.
174. Salopek TG, Logsetty S, Tredget EE. Anti-CD20 chimeric monoclonal antibody (rituximab) for the treatment of recalcitrant, life-threatening pemphigus vulgaris with implications in the pathogenesis of the disorder. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47(5):785–8.
175. Ahmed AR, Kaveri S, Spigelman Z. Long-Term Remissions in Recalcitrant Pemphigus Vulgaris. *N Engl J Med*. 2015;373(27):2693–4.
176. Ahmed AR, Spigelman Z, Cavacini LA, Posner MR. Treatment of pemphigus vulgaris with rituximab and intravenous immune globulin. *N Engl J Med*. 2006;355(17):1772–9.
177. Colliou N, Picard D, Caillot F, Calbo S, Le Corre S, Lim A, et al. Long-term remissions of severe pemphigus after rituximab therapy are associated with prolonged failure of desmoglein B cell response. *Science translational medicine*. 2013;5(175):175ra30.
178. Joly P, Mouquet H, Roujeau JC, D'Incan M, Gilbert D, Jacquot S, et al. A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. *N Engl J Med*. 2007;357(6):545–52.
179. Kasperkiewicz M, Shimanovich I, Ludwig RJ, Rose C, Zillikens D, Schmidt E. Rituximab for treatment-refractory pemphigus and pemphigoid: a case series of 17 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(3):552–8.
180. Schmidt E, Goebeler M, Zillikens D. Rituximab in severe pemphigus. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1173:683–91.
181. Schmidt E, Seitz CS, Benoit S, Brocker EB, Goebeler M. Rituximab in autoimmune bullous diseases: mixed responses and adverse effects. *Br J Dermatol*. 2007;156(2):352–6.
182. Ahmed AR, Shetty S. A comprehensive analysis of treatment outcomes in patients with pemphigus vulgaris treated with rituximab. *Autoimmunity Reviews*. 2015;14(4):323–31.
183. Wang HH, Liu CW, Li YC, Huang YC. Efficacy of rituximab for pemphigus: a systematic review and meta-analysis of different regimens. *Acta Derm Venereol*. 2015;95(8):928–32.
184. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, Hebert V, Houivet E, Calbo S, et al. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *Lancet*. 2017;389(10083):2031–40.

185. Bilgic-Temel A, Özgen Z, Harman M, Kapıcıoğlu Y, Uzun S. Rituximab therapy in pediatric pemphigus patients: A retrospective analysis of five Turkish patients and review of the literature. *Pediatr Dermatol.* 2019;36(5):646–50.
186. Mistry BD, Leis M, Lee DM, Levy R. Management of pediatric pemphigus vulgaris with rituximab: A case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol.* 2022;39(6):960–6.
187. Vinay K, Kanwar AJ, Sawatkar GU, Dogra S, Ishii N, Hashimoto T. Successful use of rituximab in the treatment of childhood and juvenile pemphigus. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(4):669–75.
188. Carson KR, Evens AM, Richey EA, Habermann TM, Focosi D, Seymour JF, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood.* 2009;113(20):4834–40.
189. Berger JR, Malik V, Lacey S, Brunetta P, Lehane PB. Progressive multifocal leukoencephalopathy in rituximab-treated rheumatic diseases: a rare event. *Journal of neurovirology.* 2018;24(3):323–31.
190. Murrell DF, Pena S, Joly P, Marinovic B, Hashimoto T, Diaz LA, et al. Diagnosis and Management of Pemphigus: recommendations by an International Panel of Experts. *J Am Acad Dermatol.* 2018.
191. Schmidt E. Rituximab as first-line treatment of pemphigus. *Lancet.* 2017;389(10083):1956–8.
192. Werth VP, Joly P, Chen DM. Rituximab versus Mycophenolate Mofetil in Pemphigus Vulgaris. Reply. *N Engl J Med.* 2021;385(11):1056.
193. Beissert S, Werfel T, Frieling U, Bohm M, Sticherling M, Stadler R, et al. A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of pemphigus. *Arch Dermatol.* 2006;142(11):1447–54.
194. Chams-Davatchi C, Esmaili N, Daneshpazhooch M, Valikhani M, Balighi K, Hallaji Z, et al. Randomized controlled open-label trial of four treatment regimens for pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(4):622–8.
195. Beissert S, Mimouni D, Kanwar AJ, Solomons N, Kalia V, Anhalt GJ. Treating pemphigus vulgaris with prednisone and mycophenolate mofetil: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Invest Dermatol.* 2010;130(8):2041–8.
196. Ioannides D, Apalla Z, Lazaridou E, Rigopoulos D. Evaluation of mycophenolate mofetil as a steroid-sparing agent in pemphigus: a randomized, prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(7):855–60.
197. Vyas N, Patel NS, Cohen GF. Mycophenolate mofetil as a first-line steroid-sparing agent in the treatment of pemphigus vulgaris. *Journal of drugs in dermatology : JDD.* 2013;12(2):210–6.
198. Baskan EB, Yilmaz M, Tunali S, Saricaoglu H. Efficacy and safety of long-term mycophenolate sodium therapy in pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(12):1432–4.
199. Baum S, Greenberger S, Samuelov L, Solomon M, Lyakhovitsky A, Trau H, et al. Methotrexate is an effective and safe adjuvant therapy for pemphigus vulgaris. *European journal of dermatology : EJD.* 2012;22(1):83–7.
200. De Simone C, Caldarola G, Perino F, Venier A, Guerriero G. Enteric-coated mycophenolate sodium as a steroid-sparing agent in pemphigus treatment: a retrospective study. *Dermatologic therapy.* 2012;25(2):219–22.
201. Tran KD, Wolverson JE, Soter NA. Methotrexate in the treatment of pemphigus vulgaris: experience in 23 patients. *Br J Dermatol.* 2013;169(4):916–21.
202. Kim J, Chan JJ. Cyclophosphamide in dermatology. *Australas J Dermatol.* 2017;58(1):5–17.
203. Almagairen N, Hospital V, Bedane C, Duvert-Lehembre S, Picard D, Tronquoy AF, et al. Assessment of the rate of long-term complete remission off therapy in patients with pemphigus treated with different regimens including medium- and high-dose corticosteroids. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(4):583–8.
204. Amagai M, Ikeda S, Shimizu H, Iizuka H, Hanada K, Aiba S, et al. A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(4):595–603.
205. Behzad M, Mobs C, Kneisel A, Moller M, Hoyer J, Hertl M, et al. Combined treatment with immunoadsorption and rituximab leads to fast and prolonged clinical remission in difficult-to-treat pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol.* 2012;166(4):844–52.
206. Kasperkiewicz M, Shimanovich I, Meier M, Schumacher N, Westermann L, Kramer J, et al. Treatment of severe pemphigus with a combination of immunoadsorption, rituximab, pulsed dexamethasone and azathioprine/mycophenolate mofetil: a pilot study of 23 patients. *Br J Dermatol.* 2012;166(1):154–60.
207. Schmidt E, Klinker E, Opitz A, Herzog S, Sitaru C, Goebeler M, et al. Protein A immunoadsorption: a novel and effective adjuvant treatment of severe pemphigus. *Br J Dermatol.* 2003;148(6):1222–9.
208. Shimanovich I, Herzog S, Schmidt E, Opitz A, Klinker E, Brocker EB, et al. Improved protocol for treatment of pemphigus vulgaris with protein A immunoadsorption. *Clin Exp Dermatol.* 2006;31(6):768–74.

209. van Beek N, Eming R, Reuss A, Zillikens D, Sárdy M, Günther C, et al. Efficacy and safety of adjuvant immunoabsorption in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus (IA-Pem Study): a multicentre randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2024;190(5):657–67.
210. Horvath B, Huizinga J, Pas HH, Mulder AB, Jonkman MF. Low-dose rituximab is effective in pemphigus. *Br J Dermatol.* 2011;166(2):405–12.
211. Kanwar AJ, Vinay K, Sawatkar GU, Dogra S, Minz RW, Shear NH, et al. Clinical and immunological outcomes of high- and low-dose rituximab treatments in patients with pemphigus: a randomized, comparative, observer-blinded study. *Br J Dermatol.* 2014;170(6):1341–9.
212. Joly P, Roujeau JC, Benichou J, Picard C, Dreno B, Delaporte E, et al. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med.* 2002;346(5):321–7.
213. Kirtschig G, Murrell D, Wojnarowska F, Khumalo N. Interventions for mucous membrane pemphigoid and epidermolysis bullosa acquisita. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2003(1):Cd004056.
214. Williams HC, Wojnarowska F, Kirtschig G, Mason J, Godec TR, Schmidt E, et al. Doxycycline versus prednisolone as an initial treatment strategy for bullous pemphigoid: a pragmatic, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;389(10079):1630–8.
215. Sticherling M, Franke A, Aberer E, Glaser R, Hertl M, Pfeiffer C, et al. An open, multicentre, randomized clinical study in patients with bullous pemphigoid comparing methylprednisolone and azathioprine with methylprednisolone and dapsone. *Br J Dermatol.* 2017;177(5):1299–305.
216. Miller AC, Temiz LA, Adjei S, Duran MA, Sassmannshausen J, Dominguez A, et al. Treatment of Bullous Pemphigoid With Dupilumab: A Case Series of 30 Patients. *Journal of drugs in dermatology : JDD.* 2024;23(6):e144–e8.
217. Huang D, Zhang Y, Yu Y, Jiang Y, Kong L, Ding Y, et al. Long-term efficacy and safety of dupilumab for severe bullous pemphigoid: A prospective cohort study. *Int Immunopharmacol.* 2023;125(Pt A):111157.
218. Murrell DF, Joly P, Werth VP, Ujii H, Worm M, Mangold AR, et al. Study Design of a Phase 2/3 Randomized Controlled Trial of Dupilumab in Adults with Bullous Pemphigoid: LIBERTY-BP ADEPT. *Adv Ther.* 2024;41(7):2991–3002.
219. Sanofi. Press Release: Dupixent is the first and only biologic to achieve significant improvements in disease remission and symptoms in bullous pemphigoid positive pivotal study 2024 [Available from: <https://www.sanofi.com/assets/dotcom/pressreleases/2024/2024-09-11-05-00-00-2944237-en.pdf>].
220. Ujii H, Arakawa M, Aoyama Y. Intravenous immunoglobulin in patients with bullous pemphigoid insufficient response to corticosteroids: Nationwide post-marketing surveillance in Japan. *J Dermatol Sci.* 2023;109(1):22–9.
221. Amagai M, Ikeda S, Hashimoto T, Mizuashi M, Fujisawa A, Ihn H, et al. A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for bullous pemphigoid. *J Dermatol Sci.* 2017;85(2):77–84.
222. Cao P, Xu W, Zhang L. Rituximab, Omalizumab, and Dupilumab Treatment Outcomes in Bullous Pemphigoid: A Systematic Review. *Front Immunol.* 2022;13:928621.
223. Yu KK, Crew AB, Messingham KA, Fairley JA, Woodley DT. Omalizumab therapy for bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(3):468–74.
224. Chebani R, Lombart F, Chaby G, Dadban A, Debarbieux S, Viguier MA, et al. Omalizumab in the treatment of bullous pemphigoid resistant to first-line therapy: a French national multicentre retrospective study of 100 patients. *Br J Dermatol.* 2024;190(2):258–65.
225. Ahmed AR, Shetty S, Kaveri S, Spigelman ZS. Treatment of recalcitrant bullous pemphigoid (BP) with a novel protocol: A retrospective study with a 6-year follow-up. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(4):700–8.e3.
226. Polansky M, Eisenstadt R, DeGrazia T, Zhao X, Liu Y, Feldman R. Rituximab therapy in patients with bullous pemphigoid: A retrospective study of 20 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(1):179–86.
227. Yoo DS, Lee JH, Kim SC, Kim JH. Mortality and clinical response of patients with bullous pemphigoid treated with rituximab. *Br J Dermatol.* 2021;185(1):210–2.
228. Berkani N, Joly P, Golinski ML, Colliou N, Lim A, Larbi A, et al. B-cell depletion induces a shift in self antigen specific B-cell repertoire and cytokine pattern in patients with bullous pemphigoid. *Sci Rep.* 2019;9(1):3525.
229. Hübner F, Kasperkiewicz M, Knuth-Rehr D, Shimanovich I, Hübner J, Sufke S, et al. Adjuvant treatment of severe/refractory bullous pemphigoid with protein A immunoabsorption. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2018;16(9):1109–18.
230. Ino N, Kamata N, Matsuura C, Shinkai H, Odaka M. Immunoabsorption for the treatment of bullous pemphigoid. *Ther Apher.* 1997;1(4):372–6.
231. Kasperkiewicz M, Schulze F, Meier M, van Beek N, Nitschke M, Zillikens D, et al. Treatment of bullous pemphigoid with adjuvant immunoabsorption: a case series. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(5):1018–20.

232. Singh S, Kirtschig G, Anchan VN, Chi CC, Taghipour K, Boyle RJ, et al. Interventions for bullous pemphigoid. The Cochrane database of systematic reviews. 2023;8(8):Cd002292.
233. Holtsche MM, van Beek N, Hammers CM, Vorobyev A, Kasperkiewicz M, Schumacher N, et al. Adjuvant therapy of severe and/or refractory bullous pemphigoid with immunoadsorption - A prospective monocenter pilot study. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2025.
234. Apalla Z, Nikolaou V, Fattore D, Fabbrocini G, Freites-Martinez A, Sollena P, et al. European recommendations for management of immune checkpoint inhibitors-derived dermatologic adverse events. The EADV task force 'Dermatology for cancer patients' position statement. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(3):332–50.
235. Kawsar A, Edwards C, Patel P, Heywood RM, Gupta A, Mann J, et al. Checkpoint inhibitor-associated bullous cutaneous immune-related adverse events: a multicentre observational study. *Br J Dermatol*. 2022;187(6):981–7.
236. Merli M, Accorinti M, Romagnuolo M, Marzano A, Di Zenzo G, Moro F, et al. Autoimmune bullous dermatoses in cancer patients treated by immunotherapy: a literature review and Italian multicentric experience. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1208418.
237. Sadik CD, Langan EA, Gutzmer R, Fleischer MI, Loquai C, Reinhardt L, et al. Retrospective Analysis of Checkpoint Inhibitor Therapy-Associated Cases of Bullous Pemphigoid From Six German Dermatology Centers. *Front Immunol*. 2020;11:588582.
238. Shipman WD, Singh K, Cohen JM, Leventhal J, Damsky W, Tomayko MM. Immune checkpoint inhibitor-induced bullous pemphigoid is characterized by interleukin (IL)-4 and IL-13 expression and responds to dupilumab treatment. *Br J Dermatol*. 2023;189(3):339–41.
239. Luo Y, Fei X, Wang M, Yang H, Zhang Y, Chen Y, et al. Epidemiology of malignant tumors in patients with pemphigus: an analysis of trends from 1955 to 2021. *Clin Exp Med*. 2024;24(1):100.
240. Schulze F, Neumann K, Recke A, Zillikens D, Linder R, Schmidt E. Malignancies in pemphigus and pemphigoid diseases. *J Invest Dermatol*. 2015;135(5):1445–7.
241. Kridin K, Zelber-Sagi S, Comaneshter D, Cohen AD. Coexistent Solid Malignancies in Pemphigus: A Population-Based Study. *JAMA dermatology*. 2018;154(4):435–40.
242. Hsu DY, Brieva J, Sinha AA, Langan SM, Silverberg JL. Comorbidities and inpatient mortality for pemphigus in the U.S.A. *Br J Dermatol*. 2016;174(6):1290–8.
243. Huttelmaier J, Benoit S, Goebeler M. Comorbidity in bullous pemphigoid: up-date and clinical implications. *Front Immunol*. 2023;14:1196999.
244. Atzmony L, Mimouni I, Reiter O, Leshem YA, Taha O, Gdalevich M, et al. Association of bullous pemphigoid with malignancy: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(4):691–9.
245. Martin E, Mauer I, Malzahn U, Heuschmann PU, Goebeler M, Benoit S. Comorbid diseases among bullous pemphigoid patients in Germany: new insights from a case-control study. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2022;20(6):798–805.
246. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(5):795–810.
247. Russell MD, Dey M, Flint J, Davie P, Allen A, Crossley A, et al. British Society for Rheumatology guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding: immunomodulatory anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(4):e48–e88.
248. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, Chambers C, Clowse MEB, Lockshin MD, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(4):461–88.
249. Kushner CJ, Concha JSS, Werth VP. Treatment of Autoimmune Bullous Disorders in Pregnancy. *American journal of clinical dermatology*. 2018;19(3):391–403.
250. Enk A, Fierlbeck G, French L, Hertl M, Messer G, Meurer M, et al. Use of high-dose immunoglobulins in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2009;7(9):806–12.
251. Hertl M, Zillikens D, Borradori L, Bruckner-Tuderman L, Burckhard H, Eming R, et al. Recommendations for the use of rituximab (anti-CD20 antibody) in the treatment of autoimmune bullous skin diseases. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2008;6(5):366–73.
252. Altan Ferhatoglu Z, Yucesoy SN, Ak T, Demir Y. Omalizumab in the treatment of bullous pemphigoid: A single-center series of 15 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(30):e38684.
253. Fairley JA, Messingham KAN. Omalizumab therapy of bullous pemphigoid. *Br J Dermatol*. 2024;190(2):142–3.
254. De D, Kaushik A, Handa S, Mahajan R, Schmidt E. Omalizumab: an underutilized treatment option in bullous pemphigoid patients with co-morbidities. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(7):e469–e72.

255. D'Aguanno K, Gabrielli S, Ouchene L, Muntyanu A, Ben-Shoshan M, Zhang X, et al. Omalizumab for the Treatment of Bullous Pemphigoid: A Systematic Review of Efficacy and Safety. *J Cutan Med Surg.* 2022;26(4):404–13.
256. Kaminski-Hartenthaler A, Meerpohl JJ, Gartlehner G, Kien C, Langer G, Wiplinger J, et al. [GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes.* 2014;108(7):413–20.

EXTERNER REVIEW

7 Anhang

7.1 Beispiel: Patient*inneninformation Pemphigus

Was versteht man unter Pemphigus?

Der Pemphigus (griech. Pemphix = Blase) ist eine seltene, schwere und meist chronisch verlaufende Erkrankung der Haut und der Schleimhäute mit Blasenbildung. Es werden zwei Hauptformen unterschieden, der Pemphigus vulgaris und der Pemphigus foliaceus. Während beim Pemphigus vulgaris die Schleimhäute **befallen sind, häufig** die Mundschleimhaut, und zusätzlich Blasen/Erosionen am Körper **auftreten können**, ist beim Pemphigus foliaceus ausschließlich die Körperhaut betroffen, die Schleimhäute sind frei.

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

Wie häufig tritt der Pemphigus vulgaris auf?

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

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

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

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

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

Wie verläuft der Pemphigus?

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

Häufig sind die Patient*innen mit Pemphigus vulgaris vor allem durch die Mundschleimhautveränderungen stark beeinträchtigt. Nicht selten kommt es daher in der Folge zur deutlichen Gewichtsabnahme und allgemeiner Schwäche. Die **Haut- und Schleimhautveränderungen**

heilen langsam, in der Regel ohne Narbenbildung ab. Als noch keine Kortisonpräparate zur Verfügung standen, war der Pemphigus vulgaris eine lebensbedrohliche Erkrankung.

Wie kann der Pemphigus diagnostiziert werden?

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

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

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

Die notwendigen Untersuchungen der Haut und des Blutes **werden in spezialisierten diagnostischen Laboratorien** durchgeführt.

Wie wird der Pemphigus behandelt?

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

Es stehen verschiedene Medikamente zur Verfügung: In der Akutphase werden

- Kortisonpräparate eingesetzt. Die Dosierung wird der Schwere der Erkrankung angepasst. Alternativ können Glukokortikosteroide anstelle von Kortison-Tabletten auch als Infusion gegeben werden. So wird bei der „Dexamethason-Pulstherapie“ an drei aufeinander folgenden Tagen das Kortisonpräparat Dexamethason in die Vene infundiert. Diese Pulstherapie kann zunächst alle drei bis vier Wochen gegeben werden, dann können die Intervalle weiter gestreckt werden.
- Um die Kortisondosis möglichst gering zu halten, werden langfristig weitere Medikamente, sogenannte Immunsuppressiva, eingesetzt: z.B. Azathioprin, Mycophenolatmofetil oder Mycophenolat-Natrium, **Methotrexat oder, beim Pemphigus foliaceus, Dapsone**. **Diese Medikamente werden längerfristig eingenommen und erfordern regelmäßige ärztliche Kontrollen.**
- Alternativ oder zusätzlich kann mit **dem anti-CD20-Antikörper** Rituximab behandelt werden. Dieser monoklonale Antikörper wird als zunächst zweimalige Infusion im Abstand von 2 Wochen gegeben. Rituximab entfernt bestimmte Entzündungszellen aus dem Blut, die für die Produktion der krankheitsauslösenden Autoantikörper wichtig sind. Durch die Gabe von Rituximab kann bei **bis zu** 90% der Patient*innen eine Abheilung aller Haut- und Schleimhautveränderungen

erreicht werden. Bei etwa der Hälfte der Patient*innen sind jedoch hierfür wiederholte Gaben von Rituximab notwendig.

- In schweren Fällen der Erkrankung oder wenn die zunächst eingeleitete Therapie nicht ausreicht, um die Krankheitsaktivität ausreichend zu unterdrücken, kann eine spezielle „Blutwäsche“ (Immunadsorption) oder die intravenöse Gabe hochdosierter menschlicher Antikörper (Immunglobuline) hilfreich sein.

Wie ist die Prognose der Erkrankung?

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

Selbsthilfegruppe

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

Ausgewählte Literatur

1. van Beek N, Zillikens D, Schmidt E. Diagnostik bullöser Autoimmundermatosen. J Dtsch Dermatol Ges 2018, 16: 1077-92.
2. Hofmann CS, Juratli HA, Eming R. Bullöse Autoimmundermatosen. J Dtsch Dermatol Ges 2018, 16: 1339-58.
3. Joly P et al. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. Lancet 2017; 389: 2031-40.
4. Lima AL, Zillikens D, Schmidt E. Klinik und Diagnostik bullöser Autoimmundermatosen: wenn die Schleimhaut nicht mehr heilen will. ZM 2016, 106: 72-84.
5. Vorobyev A, Hammers C, Zillikens D, Schmidt E. Bullöse Autoimmundermatosen: Moderne serologische Testverfahren ermöglichen genaue Diagnose. Dtsch Dermatol 2015, 63: 738-745.
6. Hammers CM, Schmidt E, Zillikens D. Blasenbildende Autoimmunerkrankungen der Haut - diagnostische und therapeutische Aspekte. DMW 2014, 139: 1473-77.
7. Schmidt E, Zillikens D. Diagnose und Therapie bullöser Autoimmundermatosen. Dtsch Arztebl Int 2011; 108:399-405.
8. Bertram F, Brocker EB, Zillikens D, Schmidt E. Prospektive Studie zur Inzidenz bullöser Autoimmundermatosen in Unterfranken. J Dtsch Dermatol Ges 2009; 7:434-40.
9. Zillikens D, Derfler K, Eming R, Fierlbeck G, Goebeler M, Hertl M, Hofmann SC, Karlhofer F, Kautz O, Nitschke M, Opitz A, Quist S, Rose C, Schanz S, Schmidt E, Shimanovich I, Michael M, Ziller F. Empfehlungen für die Anwendung der Immunapherese bei der Therapie bullöser Autoimmundermatosen. J Dtsch Dermatol Ges 2007; 5:881-7.
10. Schmidt E, Goebeler M, Zillikens D. Rituximab in severe pemphigus. Ann N Y Acad Sci 2009; 1173:683-91.

11. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Dermatologie zu „Diagnostik und Therapie des Pemphigus vulgaris/ foliaceus und bullösen Pemphigoid“ (www.awmf.org)

Version 4, 31.08.2025

EXTERNER REVIEW

7.2 Beispiel: Patient*inneninformation bullöses Pemphigoid

Was versteht man unter einem bullösen Pemphigoid?

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

Wie häufig tritt das bullöse Pemphigoid auf?

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

Was sind die Auslöser für das Auftreten eines bullösen Pemphigoids?

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

Was geschieht in der Haut?

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

Welche Verlaufsformen gibt es?

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

Tritt das bullöse Pemphigoid zusammen mit anderen Erkrankungen auf?

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

Wie kann das bullöse Pemphigoid diagnostiziert werden?

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

Wie wird das bullöse Pemphigoid behandelt?

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

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

Wie ist die Prognose der Erkrankung?

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

Selbsthilfegruppe

Pemphigus + Pemphigoid Selbsthilfegruppe e.V. kann unter www.pemphix-shg.de kontaktiert werden. Auf Wunsch stellen wir Ihnen auch gerne den aktuellen Flyer der Gruppe zur Verfügung.

Ausgewählte Literatur

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

Version 4, 31.08.2025

Versionsnummer: 3.0

Erstveröffentlichung: 12-2024

Letzte inhaltliche Überarbeitung: 01.04.2026

Nächste Überprüfung geplant: 31.03.2031

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!**