

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

AWMF-Register-Nummer (013-071)

ICD 10 Nummer: L10.0, L10.2, L12.0

Schlagworte: Pemphigus vulgaris, Bullöses Pemphigoid, Pemphigus foliaceus



# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Informationen zu dieser Leitlinie .....</b>	<b>3</b>
1.1. Herausgeber .....	3
1.2. Federführende Fachgesellschaft(en) .....	3
1.3. Besonderer Hinweis .....	3
1.4. Autoren dieser Leitlinie .....	3
1.5. Zielsetzung und Fragestellung .....	6
1.6. Adressaten/Anwender .....	6
<b>2. Einleitung .....</b>	<b>6</b>
<b>3. Grundlagen der Methodik .....</b>	<b>8</b>
<b>4. Klinische Differentialdiagnostik bei bullösen Hautveränderungen .....</b>	<b>9</b>
<b>5. Diagnostik des Pemphigus vulgaris (PV) / foliaceus .....</b>	<b>11</b>
5.1. Basisdiagnostik .....	12
5.2. Schwierige Befundkonstellationen / Notwendige Kriterien zur Diagnosestellung .....	15
5.3. Erweiterte Diagnostik / Ursachensuche .....	17
5.4. Verlaufsdiagnostik .....	18
<b>6. Diagnostik des bullöses Pemphigoid (BP) .....</b>	<b>20</b>
6.1. Basisdiagnostik .....	21
6.2. Schwierige Befundkonstellationen / Notwendige Kriterien zur Diagnosestellung .....	24
6.3. Erweiterte Diagnostik / Ursachensuche .....	26
<b>7. 10.07.2018: Gültigkeit der Leitlinie nach inhaltlicher Überprüfung durch das Leitliniensekretariat verlängert bis 17.11.2019 .....</b>	<b>28</b>
7.2. Systemische Induktionstherapie .....	28
7.3. Systemische Konsolidierungstherapie .....	30
<b>8. Therapie des bullösen Pemphigoides .....</b>	<b>32</b>
8.1. Stadiengerechte Therapie .....	32
8.2. Systemische Induktionstherapie .....	33
8.3. Systemische Konsolidierungstherapie .....	33
<b>9. Hinweise zur Anwendung und Monitoring der empfohlenen systemischen Therapien .....</b>	<b>35</b>
9.1. Azathioprin .....	35
9.2. Cyclophosphamid .....	38
9.3. Mycophenolatmofetil, Mycophenolsäure .....	41
9.4. Methotrexat .....	43
9.5. Dapsone .....	44
<b>10. Aktualisierung .....</b>	<b>47</b>
<b>11. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>48</b>

# 1. Informationen zu dieser Leitlinie

## 1.1. Herausgeber

Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)  
Robert-Koch-Platz 7  
10115 Berlin  
[www.derma.de](http://www.derma.de)

Berufsverband der Deutschen Dermatologen e. V. (BVDD)  
Robert-Koch-Platz 7  
10115 Berlin  
[www.bvdd.de](http://www.bvdd.de)

## 1.2. Federführende Fachgesellschaft(en)

Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)  
Berufsverband Der Deutschen Dermatologen e.V. (BVDD)

## 1.3. Besonderer Hinweis

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

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

## 1.4. Autoren dieser Leitlinie

### Koordination, Methodik

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

Dr. med. Birte Sporbeck, Division of Evidence Based Medicine (dEBM), Klinik für Dermatologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin

### Leitung der Subkommission „Immundefektosen“ der Kommission für Qualitätssicherung in der Dermatologie

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

**Beteiligte Organisationen**

Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)  
 Berufsverband der Deutschen Dermatologen e. V. (BVDD)  
 Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)

**Mitglieder der Leitliniengruppe**

Name	Funktion, Organisation
Eming, PD Dr. med. Rüdiger	Mandat: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) Stimmberechtigt
Goebeler, Prof. Dr. med. Matthias	Mandat: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) Stimmberechtigt
Hassanzadeh, Reza	Patientenvertreterin Stimmberechtigt
Hertl, Prof. Dr. med. Michael	Mandat: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) Stimmberechtigt
Hofmann, PD Dr. med. Silke	Mandat: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) Stimmberechtigt
Hunzelmann, Prof. Dr. med. Nicolas	Mandat: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) Stimmberechtigt
Kern, Dr. med. Dr. rer. nat. Johannes Steffen	Mandat: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) Stimmberechtigt
Klein, Prof. Dr. med. Christian E.	Mandat: Berufsverband der deutschen Dermatologen e. V. (BVDD) Stimmberechtigt
Kneisel, Dr. med. Andrea	Mandat: Berufsverband der deutschen Dermatologen e. V. (BVDD) Stimmberechtigt

Kramer, Dr. med. Harald	Mandat: Berufsverband der deutschen Dermatologen e. V. (BVDD) Stimmberechtigt
Nast, PD Dr. med. Alexander	Koordination, Methodik (dEBM)
Orzechowski, PD Dr. med. Hans-Dieter	Mandat: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) Stimmberechtigt
Pfeiffer, PD Dr. med. Christiane	Mandat: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) Stimmberechtigt
Reusch, Dr. med. Michael	Mandat: Berufsverband der deutschen Dermatologen e. V. (BVDD) Stimmberechtigt
Sárdy, Dr. dr. med. Miklós	Mandat: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) Stimmberechtigt
Schmidt, Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Enno	Mandat: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) Stimmberechtigt
Schuster, Prof. Dr. med. Volker	Mandat: Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e. V. (DGKJ) Stimmberechtigt
Sitaru, Prof. Dr. med. Dr. Cassian	Mandat: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) Stimmberechtigt
Sporbeck, Dr. med. Birte	Koordination, Methodik (dEBM)
Sticherling, Prof. Dr. Med. Michael	Mandat: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) Stimmberechtigt
Worm, Prof. Dr. med. Margitta	Vorsitzende der Subkommission „Immundermatosen“ der Kommission für Qualitätssicherung in der Dermatologie Mandat: Deutsche Dermatologische Gesellschaft

	(DDG) Stimmberechtigt
Zillikens, Prof. Dr. med. Detlef	Mandat: Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) Stimmberechtigt

## 1.5. Zielsetzung und Fragestellung

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

## 1.6. Adressaten/Anwender

### Zielgruppe Ärzte:

Dermatologen in Klinik und Praxis, Kooperationspartner der Ärzteschaft (z. B. Fachberufe im Gesundheitswesen, Kostenträger)

### Zielgruppe Patienten:

Die Leitlinie bezieht sich auf Patienten mit Pemphigus vulgaris / foliaceus und bullösem Pemphigoid.

## 2. Einleitung

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

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

Beim *Pemphigus vulgaris* sind regelmäßig gegen Desmoglein 3, einem von Keratinozyten exprimierten desmosomalen Adhäsionsmolekül der Cadherin-Familie gerichtete Autoantikörper

nachweisbar, die an Schleimhäuten zu einer suprabasalen Spaltbildung führen. Fakultativ können zusätzlich gegen Desmoglein 1 gerichtete Autoantikörper auftreten; es sind dann neben Schleimhautläsionen auch solche am verhornenden Integument zu beobachten. Demgegenüber finden sich beim Pemphigus foliaceus Autoantikörper gegen Desmoglein 1, nicht aber Desmoglein 3; entsprechend des Expressionsmusters der Desmogleine kommt es nur an verhornender Haut zur subkornealen Spaltbildung, während die Schleimhäute nicht befallen sind. Der paraneoplastische Pemphigus ist mit hämatologischen Malignomen, insbesondere B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen, assoziiert und weist gegen desmosomale und nichtdesmosomale Moleküle gerichtete Autoantikörper auf, die an Haut und Schleimhaut weitgehend therapieresistente Läsionen hervorrufen [2-4].

Das bullöse Pemphigoid ist der wichtigste Vertreter aus der Gruppe der bullösen Autoimmundermatosen mit subepidermaler Spaltbildung und weist mit jährlich ca. 13 Fällen pro 1.000.000 Einwohner die höchste Inzidenz aller bullösen Autoimmundermatosen in Deutschland auf. Als Erkrankung des höheren Lebensalters steigt die Inzidenz bei über 80-Jährigen auf ca. 190 Fälle pro 1 Mio. Einwohner und liegt bei Männern in etwa doppelt so hoch wie bei Frauen [5, 6]. Innerhalb der letzten 10 Jahre hat sich die Inzidenz in Deutschland mehr als verdoppelt, was auf die steigende Lebenserwartung und verbesserte diagnostische Möglichkeiten zurückzuführen sein dürfte. Die Ein-Jahres-Mortalität beträgt knapp 30% [7]. Klinisch imponiert das bullöse Pemphigoid meist durch pralle Blasen serösen Inhalts, denen ein prämonitorisches Stadium vorausgehen kann. Seltener werden urtikarielle, pruriginöse, lokalisierte, vegetierende, dyshidrosiforme und vesikulöse Formen des bullösen Pemphigoids beobachtet. Die Schleimhäute sind zu 10-30% mitbetroffen. Charakteristisch für das bullöse Pemphigoid ist das Vorliegen von Autoantikörpern gegen zwei hemidesmosomale Strukturproteine der Basalmembranzzone: BP230 (BP-Antigen 1) und BP180 (Kollagen XVII, BP-Antigen 2). BP230 liegt intrazellulär und ist Bestandteil der hemidesmosomalen Plaques. BP180 ist ein transmembranöses Glykoprotein, dessen N-terminaler Anteil intrazellulär mit der hemidesmosomalen Plaque assoziiert ist. Der extrazelluläre C-terminale Anteil enthält die immundominante nicht-kollagene Domäne NC16A, gegen die sich IgG-Autoantikörper richten, deren Serumspiegel eng mit der Krankheitsaktivität korrelieren [8-10].

### 3. Grundlagen der Methodik

Die Methodik dieser S2k Leitlinie folgt den Vorgaben der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF) [11]. Es wurde die Entwicklungsstufe S2k ausgewählt. Hierzu erfolgte die Erstellung der Leitlinie durch eine repräsentative, interdisziplinäre Expertengruppe, die die Empfehlungen im Rahmen eines strukturierten, nominalen Gruppenprozesses (Konsensuskonferenzen) erstellte.

Für Expertennominierung, Auswahl der Interventionen, Konsensusprozess, Reviewverfahren, Implementierung siehe Methodenreport ([www.awmf.org](http://www.awmf.org)).

#### Schema der Empfehlungsgraduierung

Zur Standardisierung der Empfehlungen der Leitlinie wurden einheitliche Formulierungen verwendet. Es gelten hierbei folgende Abstufungen:

Empfehlungsgrad	Syntax
starke Empfehlung	wird empfohlen
Empfehlung	kann empfohlen werden
Empfehlung offen	kann erwogen werden
negative Empfehlung	wird nicht empfohlen



## 4. Klinische Differentialdiagnostik bei bullösen Hautveränderungen

	Erkrankung	Besonderheiten
Hereditäre Erkrankungen	<p>Epidermolysis bullosa simplex-Gruppe</p> <p>Junktionale Epidermolysis bullosa-Gruppe</p> <p>Dystrophische Epidermolysis bullosa-Gruppe</p> <p>Ichthyosis bullosa Siemens</p> <p>Porphyria cutanea tarda (PCT)</p> <p>Kongenitale</p> <p>Kongenitale rythropoetische Protoporphyrurie</p> <p>Hepatoerythropoetische Porphyrie</p> <p>Incontinentia pigmenti</p>	<p>Auftreten bei der Geburt bzw. in der frühen Kindheit; Klinik je nach Lokalisation des Gendefektes</p> <p>DIF und IIF negativ</p> <p>Bei PCT: Bandförmige Ablagerungen von IgG und, weniger häufig, von C3, IgA und IgM an der DEJ sowie an den Blutgefäßen der papillären Dermis</p> <p>Bestimmung von Porphyrinen in Stuhl, Urin und/oder Blut</p>
Bullöse Autoimmundermatosen	<p>Pemphigus</p> <p>Pemphigoid/ lineare IgA-Dermatose</p> <p>Epidermolysis bullosa acquisita</p> <p>Dermatitis herpetiformis Duhring</p>	<p>DIF und IIF meist positiv</p> <p>DIF meist und IIF häufig positiv</p> <p>DIF meist und IIF häufig positiv</p> <p>DIF häufig und IIF in ca. 50% positiv</p>
Infektionserkrankungen	<p>Impetigo contagiosa</p> <p>Staphylococcal-Scalded-Skin-Syndrom</p> <p>Bullöses Erysipel</p> <p>Herpes simplex</p> <p>Varizellen</p> <p>Herpes Zoster</p> <p>Hand-Fuß-Mund-Krankheit</p>	<p>Mikrobiologie (Strept., Staph.), sonstige Entzündungszeichen; DIF und IIF negativ</p> <p>Meist umschriebene Epidermolyse, Histologie; DIF und IIF negativ</p> <p>Klinische und serologische Entzündungsparameter; DIF und IIF negativ</p> <p>HSV-Nachweis in der Blasenflüssigkeit; DIF und IIF negativ</p> <p>Klinik, Allgemeinsymptome; VZV-Nachweis im Blasengrund, DIF und IIF negativ</p> <p>Klinik, Serologie</p>
Immunologische Erkrankungen	<p>Bullöser systemischer Lupus erythematoses</p> <p>Erosiver Lichen ruber planus</p>	<p>DIF und IIF positiv (anti-Kollagen VII-Ak), ANA positiv; weitere SLE-Kriterien positiv</p> <p>DIF: subepidermale Cytoid bodies,</p>

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

## 5. Diagnostik des Pemphigus vulgaris (PV) / foliaceus

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

### Anamnese

Anamnese beim Pemphigus vulgaris / foliaceus
<p>Die Erfragung folgender Punkte wird empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Zeitpunkt des ersten Auftretens der Läsionen</li><li>• Schmerzen (wo, wann)</li><li>• Stomatitis, Dysphagie, Heiserkeit</li><li>• Konjunktivitis</li><li>• Epistaxis</li><li>• Dysurie</li><li>• Gewichtsverlust</li><li>• Medikamentenanamnese: besonders Medikamente, die mit einer Induktion eines PV / PF assoziiert wurden wie Penicillamin, ACE-Hemmer, Pyrazolonderivate, Cephalosporine und Rifampicin.</li><li>• Ethnischer Hintergrund</li></ul>

Die Inzidenz des Pemphigus variiert deutlich zwischen verschiedenen Populationen. Sie liegt zwischen 0,6 und 0,76/ Million Einwohner/ Jahr in der Schweiz und Finnland und 4,0, 8,0 und 10,0 in Rumänien, Griechenland und Iran [12-16]. Die höchste Inzidenz findet sich mit 16,1 and 32/ Million/ Jahr in der jüdischen Bevölkerung [17, 18]. In Deutschland wurde sie mit 1,5/ Million Einwohner/ Jahr bestimmt. Dabei war die Inzidenz des PV in der Bevölkerung mit südeuropäischen Wurzeln neunmal häufiger im Vergleich zur Bevölkerung mit deutschem Hintergrund [1].

### Körperliche Untersuchung

Körperliche Untersuchung beim Pemphigus vulgaris / foliaceus
<p>Die folgenden Untersuchungen werden zusätzlich zur allgemeinen körperlichen Untersuchung empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Inspektion der Mundhöhle, Nasenöffnungen, Genitale, Perianalbereich und Nägel</li><li>• Positives Nikolski-Zeichen: Ausübung von tangentialem Druck durch Reibung mit behandschuhten Daumen auf erythematöser Haut. Positiv, wenn Epidermis abgelöst (verschoben) werden kann.</li></ul>

Der PV geht praktisch immer mit Schleimhautläsionen einher; meist ist die Mundhöhle betroffen. In etwa der Hälfte der PV Patienten finden sich zusätzlich Erosionen oder Blasen auf der Körperhaut (mukokutane Form). Der PF geht nie mit Schleimhautläsionen einher und kann daher schon klinisch nicht mit einem PV (oder einem paraneoplastischem Pemphigus) verwechselt werden [3, 4].

Für den PV / PF stehen zwei Scoringssysteme, ABSIS und PDAI, zur Verfügung [19, 20]. Diese werden derzeit in prospektiven Studien validiert. Pemphigus-spezifische Krankheitsstadien wie z. B. Krankheitskontrolle, Konsolidierungsphase, komplette Remission unter und ohne Therapie wurden anhand eines internationalen Konsensus-Statement definiert [21].

#### Bestimmung der Krankheitsaktivität

Es kann erwogen werden, die Krankheitsausdehnung und -aktivität mittels eines klinischen Scores (ABSIS und/oder PDAI) zu quantifizieren.

#### Weiterführende Untersuchungen

Bei Dysphagie bzw. Heiserkeit wird eine Untersuchung durch einen Facharzt für HNO-Heilkunde bzw. Gastroenterologie empfohlen.

## 5.1. Basisdiagnostik

#### Basisdiagnostik bei klinischem Verdacht auf Pemphigus vulgaris / foliaceus

Unter Berücksichtigung der klinischen Verdachtsdiagnose werden folgende diagnostische Maßnahmen als Basisdiagnostik empfohlen:

- 1) Direkte Immunfluoreszenz
- 2) Histopathologische Untersuchung
- 3) Immunserologische Untersuchungen (indirekte Immunfluoreszenz, ELISA)

#### Direkte Immunfluoreszenz (IF)

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

#### Entnahmestelle

#### Entnahmestelle für die direkte IF beim Pemphigus vulgaris / foliaceus

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.

Die periläsionale Entnahmestelle ist entscheidend, da die 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.

#### *Transport/ Lagerung*

##### Lagerung für die direkte IF beim Pemphigus vulgaris / foliaceus

Es wird empfohlen, die entnommene Probe in isotoner NaCl-Lösung oder Michel-Medium bis maximal 72 h zu lagern oder zügig (innerhalb von 15 Minuten) in flüssigen Stickstoff zu überführen.

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

#### *Beurteilung*

Der Nachweis interzellulärer Ablagerungen von IgG und/oder C3 in der Epidermis/ Epithel sichert bei entsprechender Klinik die Diagnose eines Pemphigus. Beim PV / PF findet sich diese IgG/C3-Ablagerungen vor allem in der unteren Hälfte oder im gesamten Epithel, während beim Pemphigus foliaceus IgG/C3 in der Regel in der oberen Epidermis abgelagert. Eine sichere Unterscheidung von PV und Pemphigus foliaceus ist mittels direkter DIF nicht möglich. Beim paraneoplastischen Pemphigus können die interzellulären Ablagerungen von IgG/C3 mit einer linearen Anfärbung der dermo-epidermalen Junktionszone kombiniert sein [4, 22, 23].

### **Histopathologie**

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

##### Entnahmestelle für die Histopathologie beim Pemphigus vulgaris / foliaceus

Es wird empfohlen, eine kleine intakte Blase mittels Biopsie komplett zu entnehmen.

Falls dies nicht möglich ist, wird empfohlen, die Biopsie so zu entnehmen, dass auch ein kleiner Anteil periläsionaler Haut (ca. ¼ der Biopsie) enthalten ist, um ein Abschwimmen der Blasen- decke bei der Prozessierung zu verhindern.

Die Bevorzugung einer bestimmten Körperregion zur Biopsie wird nicht empfohlen.

### Lagerung und Transport

Für Lagerung und ein Transport wird eine standardisierte, 4%ige Formaldehyd (10%iger Formalin)-Lösung empfohlen.

### Serologie

#### Serologische Diagnostik bei klinischem Verdacht auf Pemphigus vulgaris / foliaceus

Es wird empfohlen, bei jedem Patienten mit Verdacht auf einen PV / PF die folgenden serologischen Untersuchungen durchzuführen:

- 1) Indirekte Immunfluoreszenz (IF) auf Affenösohagusschnitten / auf Desmoglein 3- und 1-exprimierenden Zellen
- 2) Desmoglein 3-ELISA
- 3) Desmoglein 1-ELISA

#### *Indirekte Immunfluoreszenz auf Affenösohagus*

Affenösohagus ist das sensitivste Gewebe zum Screening auf Serumautoantikörper mittels indirekter IF bei Verdacht auf PV / PF. Sensitivitäten zwischen 86% bis 100% wurden beschrieben [24-28]. Beim PF ist die Sensitivität etwas niedriger als beim PV.

Die Spezifität wurde mit 100% beschrieben [29]. 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 [30-32]. 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 [32].

#### *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) [33, 34]. 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 (Euroimmun) [35-37].

In aller Regel lassen sich beim PV Serumautoantikörper gegen Desmoglein 3 und beim PF gegen Desmoglein 1 nachweisen. In einer Meta-Analyse mit 1058 PV-Patienten lag die Sensitivität bei 97% (95% Konfidenzintervall, 95-98%) und die Spezifität bei 98% (95% Konfidenzintervall, 98-99%) [38].

Die Sensitivität des Anti-Desmoglein 1 ELISA liegt beim PF bei 96% und beim PV etwa 50%. Die Spezifität wurde mit 99% bestimmt [33, 34].

Es wurde klar gezeigt, dass der klinische Phänotyp des Pemphigus in aller Regel mit der Autoantikörperspezifität korreliert: PV-Patienten mit ausschließlich Schleimhautläsionen haben Antikörper gegen Desmoglein 3, aber nicht gegen Desmoglein 1, während PV-Patienten mit Läsionen an den Schleimhäuten und der Körperhaut Antikörper gegen Desmoglein 3 und Desmoglein 1 aufweisen [39-42]. Einzelne Pemphiguspatienten mit ausschließlich Anti-Desmoglein 3 Reaktivität und Läsionen am Kapillitium oder der Nase wurden beschrieben. Patienten mit PF haben keine Schleimhautläsionen und reagieren ausschließlich mit Desmoglein 1.

Aufgrund der höheren Spezifität und der geringeren Untersucherabhängigkeit sind die Anti-Desmoglein 3 und Anti-Desmoglein 1- ELISA der indirekten IF auf Affenösophagusschnitte überlegen [29, 33, 43-45].

Bei vielen Patienten liegen die Reaktivitäten im Anti-Desmoglein 3- und Anti-Desmoglein 1-ELISA oberhalb der oberen Grenzwerte. Eine genaue Bestimmung der ELISA-Reaktivität ist wichtig, um einen Ausgangswert für das Monitoring im Krankheitsverlauf zu gewinnen [46].

#### Westernblot-Untersuchungen in der Diagnose des Pemphigus vulgaris / foliaceus

Die Verwendung von Westernblot-Untersuchungen zum Nachweis von Autoantikörpern gegen Desmoglein 3 und Desmoglein 1 in der Routinediagnostik des PV / PF wird nicht empfohlen.

## 5.2. Schwierige Befundkonstellationen / Notwendige Kriterien zur Diagnosestellung

### *Klinisches Bild*

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

#### Notwendige Kriterien zur Diagnosestellung des Pemphigus vulgaris / foliaceus

Es wird empfohlen, bei folgenden Befundkonstellationen die Diagnose eines Pemphigus vulgaris/ foliaceus zu stellen:

- 1) Passendes klinisches Bild und positive direkte Immunfluoreszenz
- 2) Passendes klinisches Bild und Reaktivität mit Desmoglein 1 oder 3 im ELISA / in transfizierten Zellen
- 3) Passendes klinisches Bild und passende Histopathologie *und* positive indirekte Immunfluoreszenz auf Affenösophagusschnitten

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

Es wird empfohlen, bei weiter bestehendem klinischen Verdacht, negativer direkter Immunfluoreszenz und unklarer Befundkonstellation die Immundiagnostik (DIF und Serologie) zu wiederholen.

#### *Nicht-Anti-Desmoglein-Antikörper*

Es wurden mehr als 50 Nicht-Desmoglein-Zielantigene beim PV / PF beschrieben, darunter Acetylcholin-Rezeptoren, Pemphaxin (Annexin 9), Plakoglobin, E-Cadherin, Desmoplakin und Desmocolline [47-52].

#### Weitere diagnostische Maßnahmen

Bei *positiver* direkter Immunfluoreszenz und fehlendem Nachweis von Desmoglein 1 und 3-spezifischen Antikörpern kann der Nachweis von Anti-Desmocollin-Antikörpern empfohlen werden.

#### Weitere diagnostische Maßnahmen

Bei *negativer* direkter Immunfluoreszenz und fehlendem Nachweis von Desmoglein 1 und 3-spezifischen Antikörpern wird der Nachweis von Nicht-Desmoglein-spezifischen Antikörpern nicht empfohlen.

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 / PF auch beim paraneoplastischen Pemphigus.

#### *Paraneoplastischer Pemphigus*

Diagnosekriterien des paraneoplastischen Pemphigus sind [53-56]:

Klinik: Schwere Stomatitis, Läsionen an weiteren Übergangschleimhäuten, schlaffe oder pralle Blasen, Lichen ruber-artige Plaques, TEN-artige Epidermolypse, Bronchiolitis obliterans

Histopathologie: Suprabasale Spaltbildung, Akantholyse, lichenoider Interface-Dermatitis mit Keratinozytennekrosen

Direkte Immunfluoreszenz: IgG interzellulär/netzförmig am Epithel oder IgG interzellulär im Epithel *und* IgG/C3 an der Basalmembranzzone



Indirekte Immunfluoreszenz auf Affenösofaguschnitten: interzelluläre Ablagerungen von IgG im Epithel

Indirekte Immunfluoreszenz auf Affen-/Rattenblasenschnitten: interzelluläre Ablagerungen von IgG im Epithel

Nachweis von Autoantikörpern gegen Envoplakin, Periplakin, Desmoplakin, Plektin, BP230,  $\square$ 2-Makroglobulin-like1, Desmoglein 1, Desmoglein 3 und Desmocolline.

Assoziierte Neoplasien: am häufigsten Non-Hodgkin-Lymphome (besonders chronisch lymphatische Leukämie), diese liegen bei knapp zwei Drittel der PNP-Patienten zugrunde, gefolgt von Thymomen und Makroglobulinämie Waldenström.

Der Nachweis einer Neoplasie ist zur Diagnosestellung obligat [53-56]. Die für den paraneoplastischen Pemphigus charakteristischsten Autoantikörper sind gegen Envoplakin [57, 58], Periplakin [58, 59] und  $\square$ 2-Makroglobulin-like1 [60] gerichtet. Bei fast allen Patienten finden sich zudem Autoantikörper gegen Desmoglein 3 [61].

Ein kommerzieller ELISA zum Nachweis von Autoantikörpern gegen Envoplakin ist verfügbar (Euroimmun, Lübeck; Sensitivität: 81%, Spezifität 98,8%) [58].

#### Ausschluss eines paraneoplastischen Pemphigus

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 *oder* bekannter Neoplasie wird empfohlen, einen paraneoplastischen Pemphigus auszuschließen.

#### Ausschluss eines paraneoplastischen Pemphigus

Folgende serologische Testsysteme können zum Ausschluss eines paraneoplastischen Pemphigus empfohlen werden:

- Indirekte IF auf Harnblasenepithel (z. B. von Ratte oder Affe)

Alternativ bzw. ergänzend:

- Anti-Envoplakin-ELISA
- Immunoblot mit Extrakt kultivierter humaner Keratinozyten
- Immunpräzipitation mit Extrakt kultivierter humaner Keratinozyten

### 5.3. Erweiterte Diagnostik / Ursachensuche

Eine zeitliche Assoziation zwischen der Einnahme von Penicillamin, ACE-Hemmern, Pyrazolonderivaten, Cephalosporinen und Rifampicin wurde wiederholt in Einzelfallbereichten be-

schrieben [62-64]. Der genaue zeitliche und kausale Zusammenhang zwischen der Einnahme dieser Medikamente und der Induktion des PV / PF ist unklar.

#### Ursachensuche beim Pemphigus vulgaris / foliaceus

Es wird empfohlen, Penicillamin und Rifampicin bei Diagnose eines PV / PF abzusetzen.

#### Ursachensuche beim Pemphigus vulgaris / foliaceus

Es kann erwogen werden, Medikamente (v. a. ACE-Hemmer, Pyrazolonderivate und Cephalosporine) bei therapierefraktären Patienten oder zeitlichem Zusammenhang des Auftretens erster Pemphigusläsionen und Einnahme dieser Medikamente ab- bzw. umzusetzen.

#### Ursachensuche beim Pemphigus vulgaris / foliaceus

Eine weitere Ursachensuche beim Pemphigus vulgaris / foliaceus wird nicht empfohlen.

Zum Ausschluss eines paraneoplastischen Pemphigus siehe 6.2.

## 5.4. Verlaufsdagnostik

In verschiedenen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die Titer der indirekten IF auf Affenösoophagus bei den meisten PV/ PF-Patienten mit der Krankheitsaktivität korrelieren [65]. Ebenso korrelieren bei vielen PV-Patienten die Werte im Anti-Desmoglein 3-ELISA mit der Ausdehnung der Schleimhautläsionen und bei den meisten PF-Patienten die Anti-Desmoglein 1-ELISA Werte mit der Ausdehnung der Hautveränderungen [34, 44, 66-68]. Daher können Desmoglein 1 (und 3) ELISA Werte sowie die Titer der indirekten IF auf Affenösoophagus bei der Entscheidung zur Beendigung der Therapie hinzugezogen werden: Fortbestehende hohe Desmoglein 1 ELISA Werte haben einen positiven prädiktiven Wert für Haut-Rezidive. Fortbestehende hohe Desmoglein 3 ELISA Werte korrelieren nicht sicher mit Schleimhaut-Rezidiven.

#### Kontrolle der zirkulierenden Autoantikörpertiter beim Pemphigus vulgaris / foliaceus

Es kann empfohlen werden, im Krankheitsverlauf die Konzentration der Serumautoantikörper gegen Desmoglein 1 und / oder 3 mittels ELISA zu bestimmen und ergänzend zur Krankheitsaktivität als zusätzlichen Aktivitätsparameter für therapeutische Entscheidungen zu berücksichtigen.

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

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

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

Es kann erwogen werden, vor geplantem Absetzen der immunsuppressiven Medikation bei einem Pemphigus vulgaris / foliaceus eine direkte Immunfluoreszenz einer Haut- bzw. Schleimhautbiopsie durchzuführen.

### **Untersuchungsintervalle**

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

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

## 6. Diagnostik des bullöses Pemphigoid (BP)

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

### Anamnese

Anamnese
<p>Die Erfragung folgender Punkte wird empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pruritus</li> <li>• Zeitpunkt des ersten Auftretens der Läsionen</li> <li>• Neurologische und psychiatrische Erkrankungen</li> <li>• Hämatologische oder onkologische Erkrankungen, Diabetes mellitus, primäre oder sekundäre Immundefekte</li> <li>• Medikamentenanamnese: besonders Medikamente, die mit einer Induktion eines BP assoziiert wurden wie Spironolacton, Phenothiazine mit aliphatischer Seitenkette und Schleifendiuretika (v. a. Furosemid) [69-71].</li> </ul>

Etwa ein Drittel bis die Hälfte der BP Patienten leiden an neurologischen und/oder psychiatrischen Erkrankungen. Eine klare Assoziation wurde mit Demenz, M. Parkinson, Apoplex, Epilepsie und multipler Sklerose beschrieben [69, 72-78].

Assoziierte hämatologische und onkologische Erkrankungen sowie Immundefekte sind für die Therapiewahl von Bedeutung.

### Körperliche Untersuchung

Körperliche Untersuchung
<p>Die folgenden Untersuchungen werden zusätzlich zur allgemeinen klinischen Untersuchung empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inspektion der Konjunktiven, Mundhöhle, Nasenöffnungen, Genitale, Perianalbereich</li> <li>• Negatives Nikolski-I-Zeichen: Ausübung von tangentialem Druck durch Reibung mit behandschuhtem Daumen auf erythematöser Haut erlaubt beim BP keine Abschilferung der Epidermis.</li> </ul>

Bestimmung der Krankheitsaktivität
<p>Es kann erwogen werden, die Krankheitsausdehnung und -aktivität mittels eines Scores</p>

(BPDAI) zu bestimmen.

Für das BP wurde ein klinischer Score (BPDAI) sowie BP-spezifische Krankheitsstadien wie z. B. Krankheitskontrolle, Konsolidierungsphase, komplette Remission unter und ohne Therapie anhand eines internationalen Konsensuspapiers definiert [79]. Der BPDAI wird derzeit in prospektiven Studien validiert.

## 6.1. Basisdiagnostik

### Basisdiagnostik bei klinischem Verdacht auf bullöses Pemphigoid

Unter Berücksichtigung der klinischen Verdachtsdiagnose werden folgende diagnostische Maßnahmen als Basisdiagnostik empfohlen:

- 1) Direkte Immunfluoreszenz
- 2) Histopathologische Untersuchung
- 3) Immunserologische Untersuchungen (indirekte Immunfluoreszenz, ELISA)

### Direkte Immunfluoreszenz (DIF)

#### *Entnahmestelle*

#### Entnahmestelle für die direkte IF beim bullösen Pemphigoid

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.

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

#### *Transport/ Lagerung*

#### Lagerung für die direkte IF beim bullösen Pemphigoid

Es wird empfohlen, die entnommene Probe in isotoner NaCl-Lösung oder Michel-Medium bis maximal 72 h zu lagern oder zügig (innerhalb von 15 Minuten) in flüssigen Stickstoff zu überführen.

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

### Beurteilung

Durch den Nachweis von linearen Ablagerungen von IgG und/oder C3 an der dermo-epidermalen Junktionszone lässt sich bei passender Klinik bereits eine subepidermal Blasen bildende Autoimmundermatose sichern [80]. Ein BP kann jedoch in der direkten IF nicht sicher von anderen subepidermal Blasen bildenden Autoimmundermatosen unterschieden werden. Eine Ausnahme bilden die lineare IgA-Dermatose und die Dermatitis herpetiformis Dühring, die bei Überwiegen von Präzipitaten des IgA-Isotyps diagnostiziert werden kann. Auch beim BP zeigen sich gelegentlich lineare IgA Ablagerungen, die jedoch per definitionem weniger ausgeprägt sind als IgG-Ablagerungen.

Bei 600-facher Vergrößerung zeigt sich, dass die „linearen“ IgG Ablagerungen an der dermo-epidermalen Junktionszone leicht wellig sind. Bei der Epidermolysis bullosa acquisita wird ein „u-Muster“ beobachtet, das heißt, die kleinen Bögen sind nach oben offenen. Bei allen anderen subepidermal Blasen bildenden Autoimmundermatosen, einschließlich des BP, zeigt sich ein „n-Muster“ mit oben geschlossenen Bögen [81, 82].

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

### Spaltung der direkten Immunfluoreszenz

Durch die Spaltung der Biopsie nach Inkubation in 1M NaCl-Lösung kann die Spezifität der Autoantikörper weiter differenziert werden. Wenn Autoantikörper gegen BP180, BP230 oder  $\alpha\beta 4$  Integrin in der Haut gebunden sind, werden diese am Dach der erzeugten Spalte sichtbar. Antikörper gegen Laminin 332, p200 Antigen, Laminin  $\gamma 1$  und Typ VII Kollagen lagern sich am Blasenboden ab [83]. Diese Untersuchung ist vor allem sinnvoll wenn kein Serum vorliegt 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 [84, 85]. Subepidermale Spaltbildung und ein lymphozytäres Entzündungsinfiltrat mit Beimengung eosinophiler Granulozyten sind jedoch typisch für das BP.

#### Entnahmestelle für die Histopathologie beim bullösen Pemphigoid

Es wird empfohlen, eine kleine intakte Blase mittels Biopsie komplett zu entnehmen.

Falls dies nicht möglich ist, wird empfohlen die Biopsie so zu entnehmen, dass je hälftig periläsionale und läsionale Haut enthalten ist, um ein Abschwimmen der Blasendecke bei der Prozessierung zu verhindern.

Die Bevorzugung einer bestimmten Körperregion wird nicht empfohlen.

### Lagerung und Transport

Eine Lagerung und Transport in standardisierter, 4%iger Formaldehyd (10%iger Formalin)-Lösung wird empfohlen.

### Serologie

#### Serologische Diagnostik bei klinischem Verdacht auf ein bullöses Pemphigoid

Unter Berücksichtigung der klinischen Verdachtsdiagnose werden folgende serologische Untersuchungen präferentiell in folgender Reihenfolge empfohlen:

- Indirekte Immunfluoreszenz auf humaner Spalthaut
- Indirekte Immunfluoreszenz auf Affenösophagus
- BP180 NC16A (ELISA / indirekte Immunfluoreszenz)
- BP230 (ELISA / indirekte Immunfluoreszenz)

#### *Indirekte Immunfluoreszenz auf humaner Spalthaut*

Die mittels 1M NaCl-Lösung gespaltene normale humane Haut ist ein sensitives Gewebe zum Screenen auf Serumautoantikörper mittels indirekter IF bei Verdacht auf ein BP. Typischerweise binden IgG- (und ggf. auch schwächer IgA-) Antikörper im Dach der artifizialen Blase [4]. Sensitivitäten zwischen 73% und 96% wurden beschrieben [86-92].

Spezifitäten von 100% (n=488) bzw. 98,2% (gesunde Blutspender, n=50; Patienten mit nicht-entzündlichen Hauterkrankungen im Alter von >70 Jahren, n=93; Patienten mit chronisch juckenden Dermatosen, n=79) wurden kürzlich beschrieben [92, 93].

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

#### *Indirekte Immunfluoreszenz auf Affenösophagus und Kaninchenösophagus*

Wenn humane Spalthaut nicht verfügbar ist, kann empfohlen werden, eine indirekte IF auf Affen- oder Kaninchenösophagus durchzuführen. Bei Verwendung dieser Substrate liegt die Sensitivität beim BP mit 60-70% unter derjenigen der indirekten IF mit humaner Spalthaut [91, 92, 94, 95].

Die indirekte IF auf Spalthaut oder Affen-/Kaninchenösophagus erlaubt auch die Detektion von Autoantikörpern gegen andere Zielantigene der dermo-epidermalen Junctionszone wie Laminin 332,  $\alpha\beta 4$  Integrin, p200 Antigen/ Laminin  $\gamma 1$  und Typ VII Kollagen sowie bisher nicht auf molekularer Ebene charakterisierter Proteine [9].

#### *Testsysteme unter Verwendung von rekombinantem BP180*

Die 16. nicht-kollagenen Domäne (NC16A) von BP180 ist die immundominante Region von BP180 beim BP [10, 96]. Für die Diagnose des BP sollte bei jedem Patienten mit klinischem Verdacht auf ein BP der Nachweis von Anti-BP180 NC16A Antikörpern durchgeführt werden. Hierfür stehen drei kommerzielle Systeme mit vergleichbaren Sensitivitäten und Spezifitäten zur Verfügung: zwei Anti-BP180 NC16A ELISA [97, 98] (Euroimmun, Lübeck; MBL, Nagoya, Japan) und ein indirekter IF Test unter Verwendung von rekombinantem BP180 NC16A Tetrapetid (BIOCHIP® Mosaik; Euroimmun) [35-37]. In einer Meta-Analyse mit 583 BP-Patienten lag die Sensitivität der BP180 NC16A ELISA bei 87% (95% Konfidenzintervall, 85-89%) und die Spezifität bei 98% (95% Konfidenzintervall, 98-99%) [38].

Bei vielen Patienten liegen die Reaktivitäten im Anti-BP180-ELISA oberhalb der oberen Grenzwerte. Eine genaue Bestimmung der ELISA-Reaktivität ist wichtig, um einen Ausgangswert für das Monitoring im Krankheitsverlauf zu gewinnen.

#### *Testsysteme unter Verwendung von rekombinantem BP230*

Es stehen drei kommerzielle Systeme mit vergleichbaren Sensitivitäten und Spezifitäten zur Verfügung: zwei Anti-BP230 ELISA [99, 100] (Euroimmun, Lübeck; MBL, Nagoya, Japan) und ein indirekter IF Test unter Verwendung von rekombinanten C-terminalen Fragmenten von BP230 (BIOCHIP® Mosaik; Euroimmun) [35-37]. Bei MBL wird zusätzlich ein N-terminales Fragment eingesetzt). Die Sensitivitäten des BP230-spezifischen Assays liegen beim BP bei 50% bis 72% [99-103], die Spezifitäten zwischen 95,8% und 99,5% [99, 100, 104].

#### *Kombinierter Einsatz von Anti-BP180- und Anti-BP230-ELISA*

Der kombinierte Einsatz beider ELISA ergab Sensitivitäten von 87% bis 93% beim BP [100, 101, 103].

Es wird empfohlen, bei klinischem Verdacht auf ein BP den Anti-BP230-ELISA/ IF-Test durchzuführen, wenn der Anti-BP180 NC16A-Assay negativ ist.

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

## **6.2. Schwierige Befundkonstellationen / Notwendige Kriterien zur Diagnosestellung**

#### *Klinisches Bild*

Das klinische Bild des BP kann sehr vielgestaltig sein. Typischerweise finden sich pralle, mit seröser und hämorrhagischer Flüssigkeit gefüllte Blasen auf geröteter oder klinisch unbefallener Haut. Urtikarielle Läsionen, erythematöse Plaques und Erytheme sind ebenfalls charakteristisch [9]. Nach mechanischer Irritation bilden sich Erosionen und gelbliche oder hämorrhagische Krusten. Bei praktisch allen Patienten besteht eine quälender Juckreiz. Prädilektionsstellen sind die Beugeseiten der Extremitäten sowie der Stamm. Schleimhäute sind in 10-20% der Patienten betroffen, vor allem die Mundhöhle [105-108]. Bei überwiegender Schleimhautbeteiligung wäre ein Schleimhautpemphigoid zu diagnostizieren [109].



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

Verschiedene klinische Varianten des BP wurden beschrieben, die bei etwa 20% der BP-Patienten auftreten [105]. So kann das BP unter dem klinischen Bild eines Ekzems, einer Prurigo nodularis, einer Prurigo simplex subacuta, einer Erythrodermie, von Ecthymata gangraenosa oder einer Intertrigo auftreten oder sich in Form erythematöser Papeln, vegetierender Läsionen oder kleiner Bläschen manifestieren [108]. Manche dieser Formen gehen später in den klassischen bullösen Phänotyp über.

#### Notwendige Kriterien zur Diagnosestellung des bullösen Pemphigoids

Es wird empfohlen, bei folgenden Befundkonstellationen die Diagnose eines bullösen Pemphigoids zu stellen:

- Passendes klinisches Bild *und* positive direkte IF *und* Reaktivität mit BP180\* *und/oder* BP 230
- Passendes klinisches Bild *und* 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 *und* Reaktivität mit BP180\* *und/oder* BP 230
- Klinisches Bild mit prallen Blasen *und* passende Histopathologie *und* epidermale Bindung von IgG in der indirekten IF auf Spalthaut
- Passendes klinisches Bild *und* passende Histopathologie (subepidermale Spaltbildung) *und* Reaktivität mit BP180\*
- Klinisches Bild mit prallen Blasen *und* deutliche Reaktivität mit BP180\* (z. B. >3-fache der unteren Nachweisgrenze im kommerziellen ELISA)

\* in kommerziellen Assays (ELISA oder indirekte IF)

#### Negative direkte Immunfluoreszenz

Es wird empfohlen, bei weiter bestehendem klinischen Verdacht, negativer direkter Immunfluoreszenz und unklarer Befundkonstellation die Immundiagnostik (DIF und Serologie) zu wiederholen.

#### Weiterführende serologische Diagnostik

In etwa 10% der BP-Seren lassen sich mittels kommerziell verfügbarer Anti-BP180- und Anti-BP230-ELISA keine IgG-Antikörper nachweisen. Durch die Kombination verschiedener Nachweissysteme (Westernblot- Untersuchungen und ELISA) unter Verwendung verschiedener rekombinanter *und/oder* zellulärer Fragmente von BP180 *und/oder* BP230 lassen sich bei allen BP Patienten zirkulierende Autoantikörper nachweisen [110, 111]. Diese Testsysteme sind jedoch als „in house“-Assays nur in spezialisierten Laboren verfügbar [112]. Die publizierten Sen-

spezifitäten und vor allem Spezifitäten sind jedoch nicht bei allen Tests ausreichend, um in der Routinediagnostik eingesetzt werden zu können. Alternativ ist eine andere subepidermale Blasen bildende Autoimmundermatose wie z. B. das Anti-p200/ Laminin  $\gamma$ 1 Pemphigoid oder eine Epidermolysis bullosa acquisita zu erwägen.

#### Mögliche weiterführende Diagnostik

Bei positiver direkter IF und fehlender Reaktivität gegen BP180 NC16A und BP230 kann empfohlen werden, Westernblot- und/ oder ELISA-Untersuchungen zum Nachweis weiterer Autoantikörper durchzuführen, z. B. unter Verwendung anderer Domänen von BP180 und BP230 bzw. Laminin 332, p200 Protein/ Laminin  $\gamma$ 1 oder Kollagen Typ VII\*.

*\* Zwei kommerzielle Testsysteme unter Verwendung von Typ VII Kollagen stehen zur Verfügung (MBL, Euroimmun) [113, 114].*

In dieser Situation sind weitere Untersuchungen möglich:

- Spaltung der Biopsie mittels 1M NaCl-Lösung: bei epidermaler Bindung von IgG/C3 kann ein BP diagnostiziert werden.
- 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.

### 6.3. Erweiterte Diagnostik / Ursachensuche

#### Ursachensuche beim bullösen Pemphigoid

Es kann erwogen werden, Spironolacton, Phenothiazine mit aliphatischer Seitenkette und Schleifendiuretika bei therapierefraktären Patienten oder zeitlichem Zusammenhang des Auftretens erster klinischer Läsionen/Pruritus und Einnahme dieser Medikamente ab- bzw. umzusetzen.

In zahlreichen Einzelfallberichten wurde über das zeitgleiche Auftreten von malignen Tumoren beim BP berichtet. In drei Fall-Kontrollstudien mit mehr als 6.400 BP Patienten wurde jedoch nur eine schwache Assoziation mit Magenkarzinomen bei japanischen Patienten gefunden [115-117].

#### Ursachensuche beim bullösen Pemphigoid

Eine Tumorsuche allein aufgrund der Diagnose eines bullösen Pemphigoids wird nicht empfohlen.

## 6.4. Verlaufsaktivitätsdiagnostik

### Kontrolle der Autoantikörperserumspiegel beim bullösen Pemphigoid

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.

Es konnte klar gezeigt werden, dass bei fast allen BP-Patienten die Krankheitsaktivität parallel zu der Höhe der Serumspiegel der anti-BP180 NC16A-Antikörper verläuft, nicht jedoch zu den Titern der indirekten IF auf Affenösophagusschnitte und humaner Spalthaut, die mit der anti-BP230 IgG-Reaktivität korrelieren [8, 92, 97, 98, 111, 118, 119]. Die Datenlage zur Korrelation der Krankheitsaktivität mit dem Spiegel der anti-BP230-Serumantikörper ist uneinheitlich. Die meisten Untersuchungen konnten keinen klaren Zusammenhang nachweisen [99, 111, 120]. Immunserologische Kontrollen der Autoantikörpertiter (BP180, BP230 IgG) sollten nicht häufiger als alle 2-3 Monate erfolgen, mit Ausnahme im Falle eines Rezidivs.

## 7. Therapie des Pemphigus vulgaris (PV) / foliaceus (PF)

### 7.1. Stadiengerechte Therapie

#### Allgemeine Therapieempfehlung bei Pemphigus vulgaris/ foliaceus

Zur Behandlung des Pemphigus vulgaris / foliaceus wird eine systemische immunsuppressive/immunmodulierende Therapie in Kombination mit topischen antiseptischen Substanzen und ggf. topischen Kortikosteroiden empfohlen.

Nur bei lokal begrenzter Manifestation und bei milder Intensität kann in Einzelfällen eine Monotherapie mit topischen Kortikosteroiden oder alternativ mit topischen Calcineurininhibitoren erwogen werden.

### 7.2. Systemische Induktionstherapie

#### Systemische Induktionstherapie bei Pemphigus vulgaris / foliaceus

- Zur initialen Behandlung des Pemphigus vulgaris / foliaceus wird eine systemische Therapie mit Kortikosteroiden, in Abhängigkeit vom Schweregrad, vom Patientenalter sowie von Komorbidität mit einer Dosis von 1,0-1,5 mg/kg/d Prednisolonäquivalent empfohlen.
- Als Alternative zur täglichen oralen Kortikosteroidgabe kann eine i.v. Pulstherapie empfohlen werden.
- Falls die zu Beginn der Therapie gewählte Dosis innerhalb von 1-2 Wochen nicht ausreichend ist, um eine Kontrolle der Krankheitsaktivität\* zu erreichen, kann eine höhere Kortikosteroiddosis (in der Regel bis zu 2 mg/kg/d Prednisolonäquivalent) empfohlen werden.
- Es wird empfohlen, die initiale Kortikosteroiddosis im Verlauf befundadaptiert schrittweise zu reduzieren (siehe Konsolidierungstherapie).
- Es wird empfohlen, die Kortikosteroide mit einem immunsuppressiven Agens zu kombinieren (siehe empfohlene Schemata zur Induktionstherapie).
- Bei Patienten mit mehr als 30% erkrankter Körperoberfläche und / oder schwerem Befund der Schleimhäute und bei therapieresistenten Fällen\*\*, Vorliegen von Kontraindikationen gegen bzw. bei schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Kortikosteroiden wird der Einsatz von Therapien empfohlen, die auf eine direkte oder indirekte Reduktion der Autoantikörper abzielen (Rituximab, intravenöse Immunglobulintherapie, Immunapherese)

Die in Tabelle 1 dargestellten Dosierungsschemata stellen übliche und von der Leitliniengruppe empfohlene Kombinationen und Dosierungsangaben für systemische Therapien dar.

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

\*\* Therapieresistenz: Bei adäquat durchgeführter Induktionstherapie nach 12 Wochen fehlende Kontrolle der Krankheitsaktivität. Dabei ist die Kontrolle der Krankheitsaktivität als Sistieren neuer bullöser oder erosiver Läsionen und die Reepithelialisierung bestehender Erosionen definiert.

**Tabelle 1 Empfohlene Schemata zur Induktionstherapie**

Empfohlene Schemata zur Induktionstherapie
<p>Es wird empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Initialtherapie systemische Kortikosteroide 1,0-2,0 mg/kg/d Prednisolonäquivalent</li> <li>• Kombination systemischer Kortikosteroide (1,0-2,0 mg/kg/d) + Azathioprin (2,0-2,5 mg/kg/d bei normwertiger Thiopurin-Methyltransferase [TPMT])</li> <li>• Kombination systemischer Kortikosteroide (1,0-2,0 mg/kg/d) + Mycophenolat mofetil (2 g/d); für Kinder ca. 15-30 mg/kg/d (maximale Tagesdosis 2 g/d)</li> <li>• Kombination systemischer Kortikosteroide (1,0-2,0 mg/kg/d) + Mycophenolsäure (1440 mg/d)</li> </ul> <p>Es kann empfohlen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kombination systemischer Kortikosteroide (1,0-2,0 mg/kg/d) + Cyclophosphamid (1-2 mg/kg/d)</li> <li>• Kombination systemischer Kortikosteroide (1,0-2,0 mg/kg/d) + MTX (10-25 mg/1x/Woche) bzw. für Kinder 10-15 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche/Woche p.o. oder s.c.</li> <li>• Kombination systemischer Kortikosteroide (1,0-2,0 mg/kg/d) + Dapson* (bis 1,5 mg/kg/d bei normwertiger Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase)</li> <li>• Pulstherapien: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Systemische Kortikosteroide (an drei aufeinanderfolgenden Tage je Prednisolonäquivalent 500-1000 mg - Intervalldauer initial 3-4 Wochen, im Verlauf 6-8 Wochen) + adjuvante Therapie siehe oben</li> </ul> </li> </ul> <p>Therapien bei Therapierefrakterität:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rituximab (2 x 1000 mg i.v. Tag 1 + Tag 14 oder 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. 4 x in wöchentlichen Abständen)</li> <li>• intravenöse Immunglobulintherapie (2 g/kg/Zyklus) in 4-6 wöchigen Abständen</li> <li>• Immunapherese täglich das 2-3 fache des Plasmavolumens pro Behandlung an 3-4 aufeinanderfolgenden Tagen (entspricht 1 Zyklus) alle 3-4 Wochen</li> </ul> <p>Aufgrund der höheren Spezifität und der nicht erforderlichen Substitution von Plasmaproteinen sollte die Immunapherese der Plasmapherese vorgezogen werden.</p>

\* v. a. bei *Pemphigus foliaceus*

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

Für die Immunsuppressiva Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Mycophenolsäure, Methotrexat und Cyclophosphamid konnten klinische Studien einen steroideinsparenden Effekt in der adjuvanten Gabe mit systemischen Kortikosteroiden beim Pemphigus vulgaris / foliaceus aufweisen [121-129].

Eine aktuelle retrospektive Analyse zeigt, dass die initiale Prednisolondosis ( $\leq 0,5$  mg/kg/d bzw.  $\geq 1,0$  mg/kg/d) keine Auswirkung auf das prinzipielle Erreichen einer vollständigen klinischen Remission ohne immunsuppressive Therapie hat. Die mittlere Nachbeobachtungszeit in dieser Studie betrug  $77 \pm 64$  Monate [130].

Therapiestudien zum Vergleich der Wirksamkeit von second-line Therapieverfahren (Rituximab, hochdosierte intravenöse Immunglobuline, Immunapherese) beim refraktären Pemphigus vulgaris / foliaceus existieren nicht. Es gibt jedoch Hinweise aus monozentrischen Untersuchungen, dass die Kombination dieser Therapieverfahren in ausgewählten therapierefraktären Fällen wirksam ist [131, 132].

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

Supportive Therapie
Unterstützende Maßnahmen, wie eine stadiengerechte Wundversorgung, antiseptische Behandlung, atraumatische Wundauflagen, analgesierende Mundspülungen bei Befall der Mundschleimhaut, eine adäquate Analgesie, ggf. Nahrungsergänzung bei schmerzhaften Erosionen der Mundhöhle, und/oder des Hypopharynx und regelmäßige zahnärztliche Kontrollen werden empfohlen.

### 7.3. Systemische Konsolidierungstherapie

Systemische Erhaltungstherapie bei Pemphigus vulgaris / foliaceus
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobald eine Kontrolle der Krankheitsaktivität* erreicht ist, wird eine Reduktion der systemischen Kortikosteroide um ca. 25% in 7-14-tägigen Schritten empfohlen. Unterhalb von 20 mg/d Prednisonäquivalent wird eine langsamere Reduktion in 2-4 wöchigen Schritten empfohlen. Bei längerfristiger Therapie wird eine Dosierung der Kortikosteroide unterhalb der Cushingschwelle (7,5 mg/d Prednisolonäquivalent) empfohlen. Anschließend wird eine noch langsamere Reduktion der Kortikosteroide in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität empfohlen.</li> <li>• Im Falle eines Rezidives** kann eine Rückkehr zur zwei Schritte höheren systemischen Kortikosteroid-Dosis empfohlen werden und bei Kontrolle der Krankheitsaktivität innerhalb von 14 Tagen ein erneuter Beginn der Kortikosteroid-Reduktion.</li> <li>• 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.</li> <li>• 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.</li> </ul>

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

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

Aufgrund des fehlenden Konsens in der Literatur bleibt eine Hydrocortison-Substitution oder die Durchführung eines ACTH-Stimulationstests (Synacthen-Test) vor dem kompletten Ausschleichen einer langfristigen systemischen Kortikosteroidtherapie den einzelnen Zentren / behandelnden Ärzten überlassen (gegebenenfalls in Zusammenarbeit mit Endokrinologen vor Ort zu entscheiden).

## 8. Therapie des bullösen Pemphigoides

### 8.1. Stadiengerechte Therapie

#### Stadiengerechte Therapieempfehlung bei bullösem Pemphigoid

- 1) Bei einem **milden BP** wird eine topische Therapie mit Clobetasolpropionat empfohlen.
- 2) Bei einem **mittelschweren BP** wird eine topische Therapie mit Clobetasolpropionat empfohlen, ggf. kann eine Kombination mit einer systemischen Therapie empfohlen werden.
- 3) Bei einem **schweren BP** wird eine topische Therapie mit Clobetasolpropionat in der Regel in Kombination mit einer systemischen Therapie empfohlen.

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

**Tabelle 2 Einteilung des Schweregrades**

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

Bei lokalisiertem und moderatem BP hat sich topisches Clobetasol als gleichwertig mit systemischen Prednisolon gezeigt für 40 g/d [133] und für 10-30 g/d [134] Clobetasolpropionat bei weniger systemischen Nebenwirkungen.

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

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

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



## 8.2. Systemische Induktionstherapie

### Induktionstherapie bei bullösem Pemphigoid

Es wird eine Systemtherapie in der Regel mit initial 0,5 mg/kg/d (ggf. niedriger) Prednisolonäquivalent ggf. in Kombination mit einer immunsuppressiven/ immunmodulatorischen adjuvanten Therapie empfohlen.

*Folgende Medikamente können alternativ als Monotherapie oder adjuvante Therapie zur Kortikosteroidtherapie empfohlen werden: (alphabetische Reihenfolge, keine Wichtung)*

- Azathioprin: 2-2,5 mg/kg/d p.o. bei normwertiger TPMT-Aktivität (nur adjuvant)
- Dapson: bis zu 1,5 mg/kg/d p.o. (adjuvant oder als systemische Monotherapie)
- Doxycyclin 200 mg/d p.o. als Monotherapie oder in Kombination mit Nicotinamid (bis zu 2 g/d) p.o. (adjuvant oder als alleinige systemische Therapie)
- Methotrexat: (bis zu 20 mg/Woche; bei Kindern 10-15mg/m<sup>2</sup>/Woche) p.o. oder s.c. (adjuvant oder als systemische Monotherapie)
- Mycophenolat-Mofetil: (2 g/d; bei Kindern 15-30 mg/m<sup>2</sup>/d; max. Tagesdosis 2 g/d) oder Mycophenolsäure (1,44 g/d) p.o. (nur adjuvant)

Patienten, die durch die empfohlenen Induktionstherapien nicht in eine klinische Remission kommen, können die folgenden therapeutischen Optionen

a) empfohlen werden:

- Hochdosierte intravenöse Immunglobuline (2g/kg/Zyklus; 4-6 wöchige Abstände)
- Immunadsorption / Plasmapherese
- Rituximab (1000 mg i.v. Tag 1 und 14 oder 4x375 mg/m<sup>2</sup> i.v., in wöchentlichen Abständen)

b) erwogen werden:

- Cyclophosphamid (2 mg/kg/d p.o. oder 15-20 mg/kg i.v. in 4-wöchigen Intervallen)
- Anti-IgE monoklonaler Antikörper

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

Obwohl im klinischen Alltag bei der Systemtherapie auch frühzeitig adjuvante Immunsuppressiva eingesetzt werden, gibt es keine aussagekräftigen Studien, die einen krankheitsmodifizierenden Effekt von adjuvanten Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, Dapson bzw MTX im Vergleich zur Steroidmonotherapie zeigen.

## 8.3. Systemische Konsolidierungstherapie

### Systemische Erhaltungstherapie bei bullösem Pemphigoid

Bei Patienten mit einer systemischen Kortikosteroidtherapie, die eine Krankheitskontrolle\* er-

reichen, wird eine Reduktion der systemischen Kortikosteroide in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität um ca. 25% in 7-14-tägigen Schritten empfohlen. Unterhalb von 20 mg/d Prednisolonäquivalent wird eine langsamere Reduktion in 2-4 wöchigen Schritten empfohlen. Bei längerfristiger Therapie wird eine Dosierung der Kortikosteroide unterhalb der Cushingschwelle (7,5 mg/d Prednisolonäquivalent) empfohlen. Anschließend wird eine noch langsamere Reduktion der Kortikosteroide in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität empfohlen.

Im Falle eines Rezidives\*\* kann zunächst eine Dosissteigerung um zwei Schritte und bei Kontrolle der Krankheitsaktivität innerhalb von 14 Tagen ein erneuter schrittweiser Beginn der Kortikosteroid-Reduktion empfohlen werden.

Falls unter der Reduktion der systemischen Kortikosteroide keine Krankheitsaktivität erreicht wird, kann eine Rückkehr zur initialen systemischen Kortikosteroid-Dosis empfohlen werden.

Alternativ kann auch eine adjuvante Therapie hinzugefügt werden bzw. ein Wechsel des bereits eingesetzten Adjuvans empfohlen werden.

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

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

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

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

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

## 9. Hinweise zur Anwendung und Monitoring der empfohlenen systemischen Therapien

### Allgemeine Hinweise

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

Für die Anwendung für **Rituximab und IVIG** sei auf die entsprechenden Einzelleitlinien [135, 136] verwiesen.

**Ausschluss von Leber- und Nierenfunktionsstörungen, Malignomen bzw. chronischen Infektionen sowie weiterer Kontraindikationen:** Für jeden Patienten müssen individuell angepasste Maßnahmen zu Diagnostik vor Einleitung einer immunsuppressiven Therapie entsprechend Alter, Risikogruppe und bekannten Vorerkrankungen ausgewählt werden. So sollte z.B. bei entsprechenden anamnestischen, klinischen oder laborchemischen Hinweisen auch eine HIV Infektion, eine Virushepatitis, eine Tuberkulose und ein Diabetes mellitus ausgeschlossen werden, ohne dass dies jedoch generell für alle Patienten gefordert wird. Generell sollten UV-induzierte Schäden durch konsequenten textilen und chemischen und/oder physikalischen Lichtschutz vermieden werden, bei längerer Einnahme von Immunsuppressiva sollte auch eine regelmäßige, ggf. jährliche Kontrolle auf kutane Neoplasien erfolgen. Nötige Impfungen sollten idealerweise vor Einleitung einer immunsuppressiven Therapie durchgeführt werden, wobei Impfungen mit Totimpfstoffen hinsichtlich ihrer Verträglichkeit auch während der laufenden Therapie erfolgen können, möglicherweise aber in ihrer Wirksamkeit eingeschränkt sind. Impfungen mit Lebendimpfstoffen sollten unter laufender immunsuppressiver Therapie nicht durchgeführt werden.

### 9.1. Azathioprin

Azathioprin [137, 138] ist ein Prodrug, welches in mehreren enzymatisch katalysierten Schritten über 6-Mercaptopurin zu 6-Thioguanynucleotiden metabolisiert wird. Diese werden als Analoga von Guanin in die DNA eingebaut und induzieren Einzelstrangbrüche, Zellzyklusarrest und Apoptose, aber auch Modulation der Rac-1 und NFkB-Pathways. Als Folge werden Lymphozytenproliferation und Antikörpersynthese supprimiert.

6-Mercaptopurin unterliegt neben dem Hauptstoffwechselweg auch einem Abbau über die Xanthinoxidase zu einem inaktiven Metaboliten, sowie durch die Thiopurinmethyltransferase

(TPMT) Abbau zu einem inaktiven Metaboliten als auch indirekt zu einem Metaboliten, der die Purin-De Novo-Synthese hemmt und hierdurch wirkverstärkend ist.

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

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

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

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

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

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

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

#### Anwendungshinweise

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

**Maßnahmen vor der Behandlung**

Laborkontrollen siehe Tabelle 3

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

Ausschluss:

- Schwere Leberfunktionsstörungen
- Schwere Nierenfunktionsstörungen
- Blutbildstörungen
- akute und chronische Infektionen
- Schwangerschaft
- Malignome einschließlich kutaner Neoplasien

Prüfen:

- Begleitmedikation (siehe unten)
- gastrointestinale Symptome

Ggf. Einleitung Kontrazeption

Hinweis auf UV-Schutz

**Maßnahmen während der Therapie**

Laborkontrollen siehe Tabelle 3

Ggf. Kontrazeption

Hinweis auf UV-Schutz

Prüfen:

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

**Maßnahme nach der Therapie**

Ggf. Fortsetzung Kontrazeption bis drei Monate nach Therapieende

Prüfen auf Malignome einschließlich kutaner Neoplasien

**Tabelle 3 Laborkontrollen Azathioprin**

	Laborkontrollen
Vor Therapie	Blutbild inkl. Differentialblutbild, GOT, GPT, GGT, ggf. AP, Kreatinin,

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

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

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

## 9.2. Cyclophosphamid

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

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

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

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

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

Cyclophosphamid hat irreversible Wirkungen auf die ovarielle Reserve und Fertilität sowie die Spermatogenese. Alle Frauen im gebärfähigen Alter sollten vor Cyclophosphamidtherapie deshalb einem reproduktionsmedizinisch erfahrenen Gynäkologen vorgestellt werden, um ein Assessment der ovariellen Reserve vor Therapie durch Messung des anti-Müller-Hormons (AMH), eine GnRH-Therapie und eine Kryopreservation, ebenso wie eine sichere Kontrazeption unter Therapie zu besprechen. Männer sollten ebenfalls auf die mögliche Infertilität hingewiesen und die Möglichkeit zur Kryopreservation der Spermien angeboten werden.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion und erhöhtem Lebensalter ist die Toxizität von Cyclophosphamid verstärkt.

Anwendungshinweise
<p><i>Nicht alle Maßnahmen und Untersuchungen/Laboruntersuchungen sind für alle Patienten in jedem Fall erforderlich. Die Anamnese, Risikofaktoren und individuellen Gegebenheiten müssen berücksichtigt werden. Bei einigen Patienten sind je nach klinischer Situation zusätzliche Maßnahmen und Untersuchungen erforderlich. Siehe auch: Allgemeine Hinweise am Kapitelanfang</i></p> <p><b>Maßnahmen vor der Behandlung</b></p> <p>Laborkontrollen siehe Tabelle 4</p> <p>Bei entsprechenden anamnestischen, klinischen oder laborchemischen Hinweisen sollte zusätzlich eine HIV Infektion bzw. eine Virushepatitis und Tuberkulose ausgeschlossen werden.</p> <p>Ausschluss:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwere Leberfunktionsstörungen</li> <li>• Schwere Nierenfunktionsstörungen</li> <li>• Blutbildstörungen (Lympho- oder Granulozytopenie)</li> <li>• Akute und chronische Infektionen</li> <li>• Malignome einschließlich kutaner Neoplasien</li> <li>• Schwangerschaft</li> <li>• Kardiomyopathie</li> </ul> <p>Prüfen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Begleitmedikation (siehe unten)</li> <li>• Beratung zu möglicher Infertilität für Männer und Frauen</li> </ul>

- Bei Männern mit Kinderwunsch Sperma-Kryokonservierung erwägen, bei Frauen anti-MH, Gn-RH-Therapie (siehe Hintergrundtext) erwägen

Ggf. Einleitung Kontrazeption

#### Maßnahmen während der Therapie

Laborkontrollen siehe Tabelle 4

Prüfen:

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

Kontrazeption

Eine Trinkmenge >1,5l/d sollte eingehalten werden.

Die gleichzeitige Gabe von Uromitexan (MESNA, dosisadaptiert) kann bei höherer Dosierung und Pulstherapie empfohlen und kann auch bei oraler low dose Therapie erwogen werden

#### Maßnahme nach der Therapie

Ausschluss Malignome einschließlich kutaner Neoplasien

Kontrolle Zystitis (Urin-Status wg. erhöhten Risikos für ein Blasenkarzinom ab Kumulativdosis von 30-60g: bis 12 Jahre nach Therapie-Ende alle 6 Monate)

Kontrolle Pneumonie/Pneumonitis bis 3-6 Monate nach Ende der Therapie

Kontrazeption bis 6 Monate nach Therapieende

**Tabelle 4 Laborkontrollen Cyclophosphamid**

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

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

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



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

### 9.3. Mycophenolatmofetil, Mycophenolsäure

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

#### Anwendungshinweise

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

#### Maßnahmen vor der Therapie

Laborkontrollen siehe Tabelle 5

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

Ausschluss:

- Schwere Leberfunktionsstörungen
- Schwere Nierenfunktionsstörungen
- Blutbildstörungen (Lympho- oder Granulozytopenie)

- akute und chronische Infektionen
- Schwangerschaft
- Malignome einschließlich kutaner Neoplasien

Prüfen:

- Begleitmedikation (siehe unten)

Einleitung Kontrazeption bei gebärfähigen Frauen

#### **Maßnahmen während der Therapie**

Laborkontrollen siehe Tabelle 5

Therapieabbruch oder Dosisreduktion bei  $<3.000$  Leukozyten/ $\mu$ l

Kontrazeption

Prüfen:

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

#### **Maßnahme nach der Therapie**

Kontrazeption bis 6 Wochen nach Therapieende

Ausschluss Malignome einschließlich kutaner Neoplasien

**Tabelle 5 Laborkontrollen Mycophenolatmofetil, Mycophenolsäure**

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

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

## 9.4. Methotrexat

Methotrexat (MTX) hemmt als Antagonist der Dihydrofolatreduktase die Umwandlung von Dihydrofolsäure im Tetrahydrofolsäure. Damit greift es in die Purinsynthese und den DNA-Stoffwechsel ein und führt in der Folge zu einer Hemmung der Proteinsynthese. Es ist seit 1971 für die Therapie der Psoriasis vulgaris zugelassen und seine Wirksamkeit in jüngeren klinischen Studien belegt. Für autoimmunbullöse Dermatosen liegen kontrollierte Studien jedoch nicht vor, allenfalls klinische Fallsammlungen und Erfahrungsberichte. Wie bei anderen entzündlichen Erkrankungen ist der Wirkungsmechanismus bei autoimmunbullöse Dermatosen nur bedingt bekannt, vermutlich bei den verschiedenen Erkrankungen auch unterschiedlich und beruht möglicherweise auf der Hemmung inflammatorischer Zellen, insbesondere neutrophilen Granulozyten.

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

Anwendungshinweise
<p><i>Nicht alle Maßnahmen und Untersuchungen/Laboruntersuchungen sind für alle Patienten in jedem Fall erforderlich. Die Anamnese, Risikofaktoren und individuellen Gegebenheiten müssen berücksichtigt werden. Bei einigen Patienten sind je nach klinischer Situation zusätzliche Maßnahmen und Untersuchungen erforderlich. Siehe auch: Allgemeine Hinweise am Kapitelanfang</i></p> <p><b>Maßnahmen vor der Behandlung</b></p> <p>Laborkontrollen siehe Tabelle 6</p> <p>Bei entsprechenden anamnestischen, klinischen oder laborchemischen Hinweisen sollte zusätzlich eine HIV Infektion bzw. eine Virushepatitis und Tuberkulose ausgeschlossen werden.</p> <p>Ausschluss:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwere Leberfunktionsstörungen</li> <li>• Schwere Nierenfunktionsstörungen</li> <li>• Blutbildstörungen (Lympho- oder Granulopenie)</li> <li>• akute und chronische Infektionen</li> <li>• Schwangerschaft</li> <li>• Malignome</li> </ul> <p>Prüfen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Begleitmedikation (siehe unten)</li> </ul>

<p>Kontrazeption Rö-Thorax Oberbauch-Sonographie</p> <p><b>Maßnahmen während der Therapie</b> Laborkontrollen siehe Tabelle 6 Kontrazeption Subkutane Applikation erwägen, insbesondere bei gastrointestinalen Beschwerden Ggf. Einnahme 5-10 mg Folsäure am Folgetag Dosisanpassung an Nierenfunktion (Dosisreduktion) bei Kreatininclearance &lt; 50 ml/min</p> <p>Prüfen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Begleitmedikation (siehe unten)</li> </ul> <p><b>Maßnahme nach der Therapie</b> Kontrazeption bei Frauen und Männern bis 3 Monate nach Therapieende</p>
---

**Tabelle 6 Laborkontrollen Methotrexat**

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

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

## 9.5. Dapson

Diaminodisulfon (Dapson) ist ein synthetisches Sulfon, das seit Anfang des 20. Jahrhunderts verfügbar war und neben seiner antimikrobiellen Aktivität antiinflammatorisch wirksam ist. In vit-

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

#### Anwendungshinweise

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

#### **Maßnahmen vor der Behandlung**

Laborkontrollen siehe Tabelle 7

Glucose-6-Phosphatdehydrogenase (Enzymaktivität, alternativ Genotypisierung)

Ausschluss:

- Schwere Leberfunktionsstörungen
- Schwere Nierenfunktionsstörungen
- Blutbildstörungen (Anämie, Lympho- oder Granulozytopenie)
- Sulfonamidunverträglichkeit

Anamnestisch:

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

Prüfen:

- Begleitmedikation (siehe unten)

#### **Maßnahmen während der Therapie**

Laborkontrollen siehe Tabelle 7

Bei relevantem Hb-Abfall, Neutropenie, Agranulozytose und ausgeprägter Met Hb Bildung Therapieabbruch/Dosisreduktion

**Prüfen:**

- Begleitmedikation (siehe unten)
- Cyanose, Kurzatmigkeit, Pneumonitis, Dapson-Intoleranzsyndrom

**Maßnahme nach der Therapie**

Ggf. Kontrolle Blutbild 2-4 Wochen nach Therapieende

**Tabelle 7 Laborkontrollen Dapson**

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

Zu Medikamenteninteraktion siehe Fachinformation.

## 10. Aktualisierung

Aufgrund des ständigen Fortschritts des medizinischen Wissens bedürfen Leitlinien einer kontinuierlichen Aktualisierung.

Die vorliegende Leitlinie hat eine Gültigkeit bis zum 31.12.2018. 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 Studienergebnissen, die eine Revision der Empfehlungen erfordern 2) Veränderung von Zulassungen / Neue Zulassungen. Die Koordination des Updates erfolgt durch die dEBM Berlin (A. Nast).

**10.07.2018: Gültigkeit der Leitlinie nach inhaltlicher Überprüfung durch das Leitliniensekretariat verlängert bis 17.11.2019**

## 11. Literaturverzeichnis

1. Hahn-Ristic K, Rzany B, Amagai M, Brocker EB, Zillikens D. Increased incidence of pemphigus vulgaris in southern Europeans living in Germany compared with native Germans. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002; 16: 68-71.
2. Amagai M, Stanley JR. Desmoglein as a target in skin disease and beyond. *J Invest Dermatol*. 2012; 132: 776-84.
3. Kneisel A, Hertl M. Autoimmune bullous skin diseases. Part 1: Clinical manifestations. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2011; 9: 844-56; quiz 57.
4. Schmidt E, Zillikens D. The diagnosis and treatment of autoimmune blistering skin diseases. *Dtsch Arztebl Int*. 2011; 108: 399-405, I-III.
5. 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: 434-40.
6. 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: 266-8.
7. Cortes B, Khelifa E, Clivaz L, Cazzaniga S, Saurat JH, Naldi L, Borradori L. Mortality rate in bullous pemphigoid: a retrospective monocentric cohort study. *Dermatology*. 2012; 225: 320-5.
8. 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: 174-8.
9. Schmidt E, Zillikens D. Pemphigoid diseases. *Lancet*. 2013; 381: 320-32.
10. Zillikens D, Rose PA, Balding SD, Liu Z, Olague-Marchan M, Diaz LA, Giudice GJ. Tight clustering of extracellular BP180 epitopes recognized by bullous pemphigoid autoantibodies. *J Invest Dermatol*. 1997; 109: 573-9.
11. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) - Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk "Leitlinien". 1. Auflage Edition, 2012.
12. Hietanen J, Salo OP. Pemphigus: an epidemiological study of patients treated in Finnish hospitals between 1969 and 1978. *Acta Derm Venereol*. 1982; 62: 491-6.
13. Marazza G, Pham HC, Scharer L, Pedrazzetti PP, Hunziker T, Trueb RM, Hohl D, Itin P, Lautenschlager S, Naldi L, Borradori L. Incidence of bullous pemphigoid and pemphigus in Switzerland: a 2-year prospective study. *Br J Dermatol*. 2009; 161: 861-8.
14. Michailidou EZ, Belazi MA, Markopoulos AK, Tsatsos MI, Mourellou ON, Antoniadou DZ. Epidemiologic survey of pemphigus vulgaris with oral manifestations in northern Greece: retrospective study of 129 patients. *Int J Dermatol*. 2007; 46: 356-61.
15. Chams-Davatchi C, Valikhani M, Daneshpazhooh M, Esmaili N, Balighi K, Hallaji Z, Barzegari M, Akhiani M, Ghodsi Z, Mortazavi H, Naraghi Z. Pemphigus: analysis of 1209 cases. *Int J Dermatol*. 2005; 44: 470-6.
16. Baican A, Baican C, Chiriac G, Chiriac MT, Macovei V, Zillikens D, Ciuce D, Sitaru C. Pemphigus vulgaris is the most common autoimmune bullous disease in Northwestern Romania. *Int J Dermatol*. 2010; 49: 768-74.
17. Pisanti S, Sharav Y, Kaufman E, Posner LN. Pemphigus vulgaris: incidence in Jews of different ethnic groups, according to age, sex, and initial lesion. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1974; 38: 382-7.
18. Simon DG, Krutchkoff D, Kaslow RA, Zarbo R. Pemphigus in Hartford County, Connecticut, from 1972 to 1977. *Arch Dermatol*. 1980; 116: 1035-7.
19. Pfitze M, Eming R, Kneisel A, Kuhlmann U, Hoyer J, Hertl M. Clinical and immunological follow-up of pemphigus patients on adjuvant treatment with immunoadsorption or rituximab. *Dermatology*. 2009; 218: 237-45.
20. Rosenbach M, Murrell DF, Bystry JC, Dulay S, Dick S, Fakhrazadeh S, Hall R, Korman NJ, Lin J, Okawa J, Pandya AG, Payne AS, Rose M, Rubenstein D, Woodley D, Vittorio C, Werth BB, Williams EA, Taylor L, Troxel AB, Werth VP. Reliability and convergent validity of two outcome instruments for pemphigus. *J Invest Dermatol*. 2009; 129: 2404-10.
21. Murrell DF, Dick S, Ahmed AR, Amagai M, Barnadas MA, Borradori L, Bystry JC, Cianchini G, Diaz L, Fivenson D, Hall R, Harman KE, Hashimoto T, Hertl M, Hunzelmann N, Iranzo P, Joly P, Jonkman MF, Kitajima Y, Korman NJ, Martin LK, Mimouni D, Pandya AG, Payne AS, Rubenstein D, Shimizu H, Sinha AA, Sirois D, Zillikens D, Werth VP. Consensus statement on definitions of disease, end points, and therapeutic response for pemphigus. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 58: 1043-6.
22. Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR, Korman NJ, Jabs DA, Kory M, Izumi H, Rattie H, 3rd, Mutasim D, Ariss-Abdo L, et al. Paraneoplastic pemphigus. An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N Engl J Med*. 1990; 323: 1729-35.
23. Kneisel A, Hertl M. Autoimmune bullous skin diseases. Part 2: diagnosis and therapy. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2011; 9: 927-47.
24. Sabolinski ML, Beutner EH, Krasny S, Kumar V, Huang J, Chorzelski TP, Sampaio S, Bystry JC. 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: 545-9.
25. Jiao D, Bystryń JC. Sensitivity of indirect immunofluorescence, substrate specificity, and immunoblotting in the diagnosis of pemphigus. *J Am Acad Dermatol.* 1997; 37: 211-6.
  26. 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: 178-82.
  27. 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: 1135-9.
  28. Hahn K, Kippes W, Amagai M, Rzany B, Brocker EB, Zillikens D. [Clinical aspects and immunopathology in 48 patients with pemphigus]. *Hautarzt.* 2000; 51: 670-7.
  29. Zagorodniuk I, Weltfriend S, Shtruminger L, Sprecher E, Kogan O, Pollack S, Bergman R. A comparison of anti-desmoglein antibodies and indirect immunofluorescence in the serodiagnosis of pemphigus vulgaris. *Int J Dermatol.* 2005; 44: 541-4.
  30. Ahmed AR, Workman S. Anti-intercellular substance antibodies. Presence in serum samples of 14 patients without pemphigus. *Arch Dermatol.* 1983; 119: 17-21.
  31. Goldblatt F, Gordon TP. Antibodies to blood group antigens mimic pemphigus staining patterns: a useful reminder. *Autoimmunity.* 2002; 35: 93-6.
  32. 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: 574-7.
  33. Ishii K, Amagai M, Hall RP, Hashimoto T, Takayanagi A, Gamou S, Shimizu N, Nishikawa T. Characterization of autoantibodies in pemphigus using antigen-specific enzyme-linked immunosorbent assays with baculovirus-expressed recombinant desmogleins. *J Immunol.* 1997; 159: 2010-7.
  34. Schmidt E, Dahnrich C, Rosemann A, Probst C, Komorowski L, Saschenbrecker S, Schlumberger W, Stocker W, Hashimoto T, Brocker EB, Recke A, Rose C, Zillikens D. 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: 458-63.
  35. van Beek N, Rentzsch K, Probst C, Komorowski L, Kasperkiewicz M, Fechner K, Bloecker IM, Zillikens D, Stocker W, Schmidt E. 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 J Rare Dis.* 2012; 7: 49.
  36. 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: 37-44.
  37. 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.
  38. 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: 121-6.
  39. 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: 35-43.
  40. 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: 167-70.
  41. Ding X, Aoki V, Mascaró JM, Jr., Lopez-Swiderski A, Diaz LA, Fairley JA. Mucosal and mucocutaneous (generalized) pemphigus vulgaris show distinct autoantibody profiles. *J Invest Dermatol.* 1997; 109: 592-6.
  42. 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: 461-8.
  43. 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: 236-40.
  44. Lenz P, Amagai M, Volc-Platzer B, Stingl G, Kirnbauer R. Desmoglein 3-ELISA: a pemphigus vulgaris-specific diagnostic tool. *Arch Dermatol.* 1999; 135: 143-8.
  45. 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: 239-41.
  46. Bystryń 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: 1252-3.
  47. Nguyen VT, Ndoye A, Grando SA. Pemphigus vulgaris antibody identifies pemphaxin. A novel keratinocyte annexin-like molecule binding acetylcholine. *J Biol Chem.* 2000; 275: 29466-76.
  48. 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: 1377-91.
  49. Cozzani E, Dal Bello MG, Mastrogiacono A, Drosera M, Parodi A. Antidesmoplakin antibodies in pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol.* 2006; 154: 624-8.

50. Evangelista F, Dasher DA, Diaz LA, Prisayanh PS, Li N. E-cadherin is an additional immunological target for pemphigus autoantibodies. *J Invest Dermatol.* 2008; 128: 1710-8.
51. Grando SA. Pemphigus autoimmunity: hypotheses and realities. *Autoimmunity.* 2012; 45: 7-35.
52. Muller R, Heber B, Hashimoto T, Messer G, Mullegger R, Niedermeier A, Hertl M. Autoantibodies against desmocollins in European patients with pemphigus. *Clin Exp Dermatol.* 2009; 34: 898-903.
53. Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2004; 9: 29-33.
54. Joly P, Richard C, Gilbert D, Courville P, Chosidow O, Roujeau JC, Beylot-Barry M, D'Incan M, Martel P, Lauret P, Tron F. Sensitivity and specificity of clinical, histologic, and immunologic features in the diagnosis of paraneoplastic pemphigus. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 43: 619-26.
55. Zhu X, Zhang B. Paraneoplastic pemphigus. *J Dermatol.* 2007; 34: 503-11.
56. Zimmermann J, Bahmer F, Rose C, Zillikens D, Schmidt E. Clinical and immunopathological spectrum of paraneoplastic pemphigus. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010; 8: 598-606.
57. 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: 365-9.
58. Probst C, Schlumberger W, Stocker W, Recke A, Schmidt E, Hashimoto T, Zhu XJ, Zillikens D, Komorowski L. Development of ELISA for the specific determination of autoantibodies against envoplakin and periplakin in paraneoplastic pemphigus. *Clin Chim Acta.* 2009; 410: 13-8.
59. 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: 308-13.
60. Schepens I, Jaunin F, Begre N, Laderach U, Marcus K, Hashimoto T, Favre B, Borradori L. The protease inhibitor alpha-2-macroglobulin-like-1 is the p170 antigen recognized by paraneoplastic pemphigus autoantibodies in human. *PLoS One.* 2010; 5: e12250.
61. 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: 775-82.
62. Ruocco V, Pisani M. Induced pemphigus. *Arch Dermatol Res.* 1982; 274: 123-40.
63. Wolf R, Tamir A, Brenner S. Drug-induced versus drug-triggered pemphigus. *Dermatologica.* 1991; 182: 207-10.
64. Brenner S, Bialy-Golan A, Ruocco V. Drug-induced pemphigus. *Clin Dermatol.* 1998; 16: 393-7.
65. Fitzpatrick RE, Newcomer VD. The correlation of disease activity and antibody titers in pemphigus. *Arch Dermatol.* 1980; 116: 285-90.
66. Abasq C, Mouquet H, Gilbert D, Tron F, Grassi V, Musette P, Joly P. ELISA testing of anti-desmoglein 1 and 3 antibodies in the management of pemphigus. *Arch Dermatol.* 2009; 145: 529-35.
67. 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: 261-5.
68. 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: 775-80.
69. Bastuji-Garin S, Joly P, Lemordant P, Sparsa A, Bedane C, Delaporte E, Roujeau JC, Bernard P, Guillaume JC, Ingen-Housz-Oro S, Maillard H, Pauwels C, Picard-Dahan C, Dutronc Y, Richard MA, French Study Group for Bullous D. Risk factors for bullous pemphigoid in the elderly: a prospective case-control study. *J Invest Dermatol.* 2011; 131: 637-43.
70. Bastuji-Garin S, Joly P, Picard-Dahan C, Bernard P, Vaillant L, Pauwels C, Salagnac V, Lok C, Roujeau JC. Drugs associated with bullous pemphigoid. A case-control study. *Arch Dermatol.* 1996; 132: 272-6.
71. Lloyd-Lavery A, Chi CC, Wojnarowska F, Taghipour K. The associations between bullous pemphigoid and drug use: a UK case-control study. *JAMA Dermatol.* 2013; 149: 58-62.
72. Chen YJ, Wu CY, Lin MW, Chen TJ, Liao KK, Chen YC, Hwang CY, Chu SY, Chen CC, Lee DD, Chang YT, Wang WJ, Liu HN. Comorbidity profiles among patients with bullous pemphigoid: a nationwide population-based study. *Br J Dermatol.* 2011; 165: 593-9.
73. Cordel N, Chosidow O, Hellot MF, Delaporte E, Lok C, Vaillant L, Bernard P, D'Incan M, Roujeau JC, Joly P. Neurological disorders in patients with bullous pemphigoid. *Dermatology.* 2007; 215: 187-91.
74. Cortes B, Marazza G, Naldi L, Combescure C, Borradori L. Mortality of bullous pemphigoid in Switzerland: a prospective study. *Br J Dermatol.* 2011; 165: 368-74.
75. Jedlickova H, Hlubinka M, Pavlik T, Semradova V, Budinska E, Vlasin Z. Bullous pemphigoid and internal diseases - A case-control study. *Eur J Dermatol.* 2010; 20: 96-101.
76. 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: 66-72.
77. 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: 631-6.
78. 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: 1251-4.

79. Murrell DF, Daniel BS, Joly P, Borradori L, Amagai M, Hashimoto T, Caux F, Marinovic B, Sinha AA, Hertl M, Bernard P, Sirois D, Cianchini G, Fairley JA, Jonkman MF, Pandya AG, Rubenstein D, Zillikens D, Payne AS, Woodley D, Zambruno G, Aoki V, Pincelli C, Diaz L, Hall RP, Meurer M, Mascaro JM, Jr., Schmidt E, Shimizu H, Zone J, Swerlick R, Mimouni D, Culton D, Lipozencic J, Bince B, Grando SA, Bystryn JC, Werth VP. Definitions and outcome measures for bullous pemphigoid: recommendations by an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol.* 2012; 66: 479-85.
80. Schmidt E, Zillikens D. Modern diagnosis of autoimmune blistering skin diseases. *Autoimmun Rev.* 2010; 10: 84-9.
81. Terra JB, Pas HH, Hertl M, Dijkers 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: 815-22.
82. 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: 112-8.
83. 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: 664-70.
84. Rose C, Schmidt E, Kerstan A, Thoma-Uszynski S, Wesselmann U, Kasbohrer U, Zillikens D, Shimanovich I. Histopathology of anti-laminin 5 mucous membrane pemphigoid. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 61: 433-40.
85. Rose C, Weyers W, Denisjuk N, Hillen U, Zillikens D, Shimanovich I. Histopathology of anti-p200 pemphigoid. *Am J Dermatopathol.* 2007; 29: 119-24.
86. 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: 139-44.
87. 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: 31-40.
88. 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: 74-9.
89. 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: 1102-7.
90. 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: 651-6.
91. Kippes W, Schmidt E, Roth A, Rzany B, Brocker EB, Zillikens D. [Immunopathologic changes in 115 patients with bullous pemphigoid]. *Hautarzt.* 1999; 50: 866-72.
92. 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: 748-53.
93. van Beek N, Dohse A, Riechert F, Krull V, Recke A, Zillikens D, Schmidt E. 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: 943-7.
94. Jordon RE, Beutner EH, Witebsky E, Blumental G, Hale WL, Lever WF. Basement zone antibodies in bullous pemphigoid. *JAMA.* 1967; 200: 751-6.
95. Beutner EH, Jordon RE, Chorzelski TP. The immunopathology of pemphigus and bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol.* 1968; 51: 63-80.
96. 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: 5742-50.
97. Kobayashi M, Amagai M, Kuroda-Kinoshita K, Hashimoto T, Shirakata Y, Hashimoto K, Nishikawa T. BP180 ELISA using bacterial recombinant NC16a protein as a diagnostic and monitoring tool for bullous pemphigoid. *J Dermatol Sci.* 2002; 30: 224-32.
98. Sitaru C, Dahnrich C, Probst C, Komorowski L, Blocker I, Schmidt E, Schlumberger W, Rose C, Stocker W, Zillikens D. 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: 770-7.
99. Yoshida M, Hamada T, Amagai M, Hashimoto K, Uehara R, Yamaguchi K, Imamura K, Okamoto E, Yasumoto S, Hashimoto T. Enzyme-linked immunosorbent assay using bacterial recombinant proteins of human BP230 as a diagnostic tool for bullous pemphigoid. *J Dermatol Sci.* 2006; 41: 21-30.
100. Blocker IM, Dahnrich C, Probst C, Komorowski L, Saschenbrecker S, Schlumberger W, Stocker W, Zillikens D, Schmidt E. Epitope mapping of BP230 leading to a novel enzyme-linked immunosorbent assay for autoantibodies in bullous pemphigoid. *Br J Dermatol.* 2012; 166: 964-70.

101. Charneux J, Lorin J, Vitry F, Antonicelli F, Reguiat Z, Barbe C, Tabary T, Grange F, Bernard P. 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: 286-91.
102. Tampoia M, Lattanzi V, Zucano A, Villalta D, Filotico R, Fontana A, Vena GA, Di Serio F. Evaluation of a new ELISA assay for detection of BP230 autoantibodies in bullous pemphigoid. *Ann N Y Acad Sci.* 2009; 1173: 15-20.
103. Roussel A, Benichou J, Randriamanantany ZA, Gilbert D, Drenovska K, Houivet E, Tron F, Joly P. Enzyme-linked immunosorbent assay for the combination of bullous pemphigoid antigens 1 and 2 in the diagnosis of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol.* 2011; 147: 293-8.
104. 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: 21-5.
105. della Torre R, Combesure C, Cortes B, Marazza G, Beltraminelli H, Naldi L, Borradori L. Clinical presentation and diagnostic delay in bullous pemphigoid: a prospective nationwide cohort. *Br J Dermatol.* 2012; 167: 1111-7.
106. Di Zenzo G, Marazza G, Borradori L. Bullous pemphigoid: physiopathology, clinical features and management. *Adv Dermatol.* 2007; 23: 257-88.
107. Schmidt E, della Torre R, Borradori L. Clinical features and practical diagnosis of bullous pemphigoid. *Dermatol Clin.* 2011; 29: 427-38, viii-ix.
108. Korman N. Bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol.* 1987; 16: 907-24.
109. Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ, Bernauer W, Cooper KD, Elder MJ, Fine JD, Foster CS, Ghohestani R, Hashimoto T, Hoang-Xuan T, Kirtschig G, Korman NJ, Lightman S, Lozada-Nur F, Marinkovich MP, Mondino BJ, Prost-Squarcioni C, Rogers RS, 3rd, Setterfield JF, West DP, Wojnarowska F, Woodley DT, Yancey KB, Zillikens D, Zone JJ. The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators. *Arch Dermatol.* 2002; 138: 370-9.
110. Di Zenzo G, Calabresi V, Grosso F, Caproni M, Ruffelli M, Zambruno G. The intracellular and extracellular domains of BP180 antigen comprise novel epitopes targeted by pemphigoid gestationis autoantibodies. *J Invest Dermatol.* 2007; 127: 864-73.
111. Di Zenzo G, Thoma-Uszynski S, Fontao L, Calabresi V, Hofmann SC, Hellmark T, Sebbag N, Pedicelli C, Sera F, Lacour JP, Wieslander J, Bruckner-Tuderman L, Borradori L, Zambruno G, Hertl M. Multicenter prospective study of the humoral autoimmune response in bullous pemphigoid. *Clin Immunol.* 2008; 128: 415-26.
112. van Beek N, Knuth-Rehr D, Altmeyer P, Assaf C, Babilas P, Bayerl C, Benoit S, Dippel E, Effendy I, Eming R, Fischer M, Glaenz T, Glaser R, Goebeler M, Gollnick H, Gotze S, Gross G, Hadaschik E, Herbst R, Hermes B, Homey B, Hunzelmann N, Junger M, Kapp A, Kern JS, Korber A, Luger T, Mechtel D, Megahed M, Moll I, Peters KP, Pfeiffer C, Ring J, Rocken M, Sardy M, Seitz CS, Stadler R, Steinbrink K, Sticherling M, Szeimies RM, Tronnier M, Ulrich J, Vogt T, Wagner N, Welzel J, Wenzel J, Wozel G, Zouboulis CC, Zillikens D, Schmidt E. Diagnostics of autoimmune bullous diseases in German dermatology departments. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2012; 10: 492-9.
113. Komorowski L, Muller R, Vorobyev A, Probst C, Recke A, Jonkman MF, Hashimoto T, Kim SC, Groves R, Ludwig RJ, Zillikens D, Stocker W, Schmidt E. Sensitive and specific assays for routine serological diagnosis of epidermolysis bullosa acquisita. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 68: e89-95.
114. Saleh MA, Ishii K, Kim YJ, Murakami A, Ishii N, Hashimoto T, Schmidt E, Zillikens D, Shirakata Y, Hashimoto K, Kitajima Y, Amagai M. 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: 169-75.
115. Lindelof B, Islam N, Eklund G, Arfors L. Pemphigoid and cancer. *Arch Dermatol.* 1990; 126: 66-8.
116. Ogawa H, Sakuma M, Morioka S, Kitamura K, Sasai Y, Imamura S, Inaba Y. The incidence of internal malignancies in pemphigus and bullous pemphigoid in Japan. *J Dermatol Sci.* 1995; 9: 136-41.
117. 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: 75-80.
118. Amo Y, Ohkawa T, Tatsuta M, Hamada Y, Fujimura T, Katsuoka K, Hashimoto T. 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: 14-8.
119. 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: 372-6.
120. Di Zenzo G, Thoma-Uszynski S, Calabresi V, Fontao L, Hofmann SC, Lacour JP, Sera F, Bruckner-Tuderman L, Zambruno G, Borradori L, Hertl M. Demonstration of epitope-spreading phenomena in bullous pemphigoid: results of a prospective multicenter study. *J Invest Dermatol.* 2011; 131: 2271-80.
121. Beissert S, Werfel T, Frieling U, Bohm M, Sticherling M, Stadler R, Zillikens D, Rzany B, Hunzelmann N, Meurer M, Gollnick H, Ruzicka T, Pillekamp H, Junghans V, Luger TA. A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of pemphigus. *Arch Dermatol.* 2006; 142: 1447-54.

122. Chams-Davatchi C, Esmaili N, Daneshpazhooh M, Valikhani M, Balighi K, Hallaji Z, Barzegari M, Akhyani M, Ghodsi SZ, Seirafi H, Nazemi MJ, Mortazavi H, Mirshams-Shahshahani M. Randomized controlled open-label trial of four treatment regimens for pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 57: 622-8.
123. 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: 2041-8.
124. 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: 855-60.
125. Vyas N, Patel NS, Cohen GF. Mycophenolate mofetil as a first-line steroid-sparing agent in the treatment of pemphigus vulgaris. *J Drugs Dermatol.* 2013; 12: 210-6.
126. 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: 1432-4.
127. Baum S, Greenberger S, Samuelov L, Solomon M, Lyakhovitsky A, Trau H, Barzilai A. Methotrexate is an effective and safe adjuvant therapy for pemphigus vulgaris. *Eur J Dermatol.* 2012; 22: 83-7.
128. 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. *Dermatol Ther.* 2012; 25: 219-22.
129. Tran KD, Wolverson JE, Soter NA. Methotrexate in the treatment of pemphigus vulgaris: experience in 23 patients. *Br J Dermatol.* 2013; 169: 916-21.
130. Almgair N, Hospital V, Bedane C, Duvert-Lehembre S, Picard D, Tronquoy AF, Houivet E, D'Incan M, Joly P. 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: 583-8.
131. Behzad M, Mobs C, Kneisel A, Moller M, Hoyer J, Hertl M, Eming R. Combined treatment with immunoadsorption and rituximab leads to fast and prolonged clinical remission in difficult-to-treat pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol.* 2012; 166: 844-52.
132. Kasperkiewicz M, Shimanovich I, Meier M, Schumacher N, Westermann L, Kramer J, Zillikens D, Schmidt E. 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: 154-60.
133. Joly P, Roujeau JC, Benichou J, Picard C, Dreno B, Delaporte E, Vaillant L, D'Incan M, Plantin P, Bedane C, Young P, Bernard P, Bullous Diseases French Study G. A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med.* 2002; 346: 321-7.
134. Joly P, Roujeau JC, Benichou J, Delaporte E, D'Incan M, Dreno B, Bedane C, Sparsa A, Gorin I, Picard C, Tancrede-Bohin E, Sassolas B, Lok C, Guillaume JC, Doutre MS, Richard MA, Caux F, Prost C, Plantin P, Chosidow O, Pauwels C, Maillard H, Saiag P, Descamps V, Chevrant-Breton J, Dereure O, Hellot MF, Esteve E, Bernard P. A comparison of two regimens of topical corticosteroids in the treatment of patients with bullous pemphigoid: a multicenter randomized study. *J Invest Dermatol.* 2009; 129: 1681-7.
135. Enk A, Fierlbeck G, French L, Hertl M, Messer G, Meurer M, Steinbrink K, Stingl G, Volc-Platzer B, Zillikens D. Use of high-dose immunoglobulins in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009; 7: 806-12.
136. Hertl M, Zillikens D, Borradori L, Bruckner-Tuderman L, Burckhard H, Eming R, Engert A, Goebeler M, Hofmann S, Hunzelmann N, Karhofer F, Kautz O, Lippert U, Niedermeier A, Nitschke M, Pfütze M, Reiser M, Rose C, Schmidt E, Shimanovich I, Sticherling M, Wolff-Franke S. Recommendations for the use of rituximab (anti-CD20 antibody) in the treatment of autoimmune bullous skin diseases. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2008; 6: 366-73.
137. Meyer V, Beissert S. Azathioprine in the treatment of autoimmune blistering diseases. *Dermatol Clin.* 2011; 29: 545-54.
138. Strowd LC, Taylor SL, Jorizzo JL, Namazi MR. Therapeutic ladder for pemphigus vulgaris: emphasis on achieving complete remission. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 64: 490-4.